

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

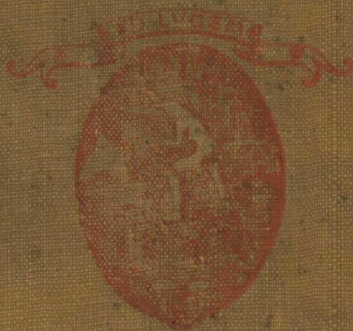
PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DU D^R TOULOUSE

BIBLIOTHÈQUE
DES INDUSTRIES CHIMIQUES

DIRECTEUR
JUVÉNAL DERÔME

Les
Produits Pharmaceutiques
Industriels
Tome Second

PAR
P. CARRÉ



O. DOIN ET FILS, ÉDITEURS, PARIS

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION

du **D^r TOULOUSE**, Directeur de Laboratoire à l'École
des Hautes-Études.

Secrétaire général : **H. PIÉRON**, Agrégé de l'Université.

BIBLIOTHÈQUE DES INDUSTRIES CHIMIQUES

Directeur : **JUVÉNAL DERÔME**

Professeur agrégé des Sciences Physiques au Collège Chaptal.
Inspecteur des Établissements classés.

LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES INDUSTRIELS

II

LES
PRODUITS PHARMACEUTIQUES
INDUSTRIELS

PAR

P. CARRÉ

Docteur ès sciences

Préparateur à l'Institut de Chimie appliquée de Paris

TOME II

PRODUITS ORGANIQUES

PARIS

OCTAVE DOIN ET FILS, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1909

Tous droits réservés.

ERRATA

Page 23; ligne 11; au lieu de : Wilgeredt; lire : Wilgerodt.

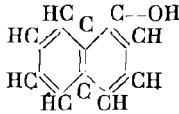
Page 48; ligne 9; au lieu de : hydroliser; lire : hydrolyser.

Page 55; ligne 23; au lieu de : α^D lire : α_D .

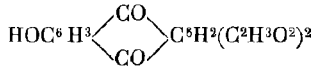
Page 108; ligne 22; au lieu de : I; lire : II.

Page 108; ligne 28; au lieu de : page 43; lire : page 143.

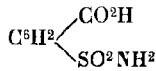
Page 140; Rectifier la formule de l' α -naphthol suivant :



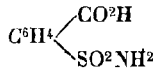
Page 157; Rectifier la formule de la purgatine suivant :



Page 167; Dernière équation; au lieu de :

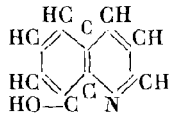


lire :

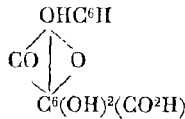


Page 174; ligne 8; au lieu de 5°; lire : — 5°.

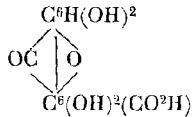
Page 187; Rectifier la formule de l'oxy-8-quinoléine suivant :



Page 219; formule de l'acide ellagique; au lieu de :

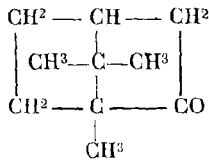


lire :



Page 251; ligne 3; au lieu de : Farbweck; lire : Farbwerck.

Page 275; Rectifier la formule du camphre suivant :



Page 372; ligne 31; au lieu de : strychnine; lire : strychnine.

Page 393; ligne 9; au lieu de : digitalinum pur, pulv.; lire : digitalinum. pur. pulv.

LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES INDUSTRIELS

PREMIÈRE PARTIE

SÉRIE GRASSE

CHAPITRE I

CARBURES ET DÉRIVÉS HALOGÉNÉS

CARBURES

Amylènes, Pental. — L'amyène du commerce résulte de la déshydratation de l'alcool amylique de fermentation, au moyen du chlorure de zinc.

Sur des fragments de chlorure de zinc fondu, on verse une quantité d'alcool amylique suffisante pour les immerger, on laisse 24 heures en contact et on distille. On recueille ainsi un mélange dans lequel domine, l'*isoamyène*, $\text{CH}^2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}^3)^2$, le *méthyléthyléthylène*, $\text{CH}^2=\text{C}(\text{CH}^3)(\text{C}^2\text{H}^5)$, avec un peu d'*amyène normal* et de *triméthyléthylène*.

Le produit connu sous le nom de *Pental* renferme

surtout du *triméthyléthylène*, $(\text{CH}^3)^2\text{C}=\text{CII}-\text{CII}^3$. On le retire du mélange précédent par un traitement à l'acide sulfurique étendu de la moitié de son volume d'eau, à 0°, l'amylène se dissout, on sépare la solution aqueuse et on distille, il passe l'amylène mélangé d'alcool amylique tertiaire, ce dernier chauffé avec l'acide sulfurique étendu de son poids d'eau régénère l'amylène.

L'amylène est un liquide incolore qui bout vers 97°; $D=0,67$. Il fut assez employé comme anesthésique, car il passe pour ne présenter aucun des inconvénients du chloroforme; mais il est aujourd'hui à peu près délaissé.

Vaseline. — La distillation du pétrole d'Amérique, arrêtée quand le thermomètre marque 300-350°, laisse un résidu qui est un mélange d'huile lampante et de paraffine. Ce résidu, appelé *tar* en Amérique, constitue la vaseline brute. Celle-ci a gardé les matières colorantes brunes et fluorescentes des pétroles. Pour la décolorer on la met en contact prolongé avec de l'argile et du noir animal, à une douce température, on filtre et on répète le traitement jusqu'à décoloration. Le produit commercial est plus ou moins apprécié, suivant qu'il est plus ou moins blanc.

La vaseline est un corps translucide, blanc, inodore, insipide, neutre, légèrement fluorescent quand il est fondu. Elle fond vers 30-32°, et commence à se volatiliser vers 250°. $D=0,83$ à $0,87$. Elle est onctueuse au toucher.

C'est un excipient très employé, qui présente sur l'axonge l'avantage d'être neutre et d'être plus résistant aux agents atmosphériques; mais son action sur

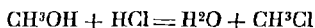
le derme est différente et ne permet pas de la substituer à l'axonge dans tous les cas; son pouvoir pénétrant est inférieur à celui de l'axonge et de la lanoline.

Mélangée avec le quart de son poids de cire blanche végétale, elle constitue la *Céarine*, qui présente l'avantage de pouvoir absorber facilement 15 à 18 p. 100 d'eau.

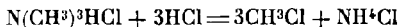
La vaseline est parfois falsifiée par l'addition de savon, de corps gras ou résineux; elle donne alors, avec l'acide sulfurique concentré, une coloration noire, tandis que la vaseline pure ne colore pas sensiblement l'acide sulfurique.

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS

Chlorure de méthyle, CH^3Cl . — Le chlorure de méthyle se prépare, soit en éthérifiant l'alcool méthylique par l'acide chlorhydrique (Groves ¹).



soit en décomposant le chlorhydrate de triméthylamine par la chaleur, à une température de 350° environ, et en présence d'acide chlorhydrique (procédé Vincent ¹),



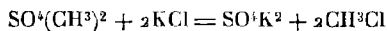
Dans le premier cas on chauffe, dans un autoclave en fonte émaillée, un mélange de 30 kilogrammes d'alcool méthylique et de 100 kilogrammes d'acide chlorhydrique à 23° B^s, à une température de 100°. La pression monte graduellement et atteint 30 à 35 atmosphères. Lorsque la pression ne monte plus (ce qui demande quelques heures) la réaction est achevée. On laisse re-

froidir et on fait communiquer l'autoclave avec un récipient refroidi, dans lequel va se liquéfier le chlorure de méthyle sous une pression de 6 à 7 atmosphères, après avoir traversé une colonne de chlorure de calcium destinée à le sécher; il faut avoir soin de laisser le gaz se dégager lentement pour éviter l'entraînement mécanique de l'acide chlorhydrique et pour l'obtenir sec. Le rendement est de 75 p. 100 du rendement théorique.

La triméthylamine, utilisée par le procédé Vincent, se forme, aux dépens de la bétaine, dans la calcination en vase clos des vinasses de betterave. On la recueille, mélangée d'ammoniaque, dans l'acide chlorhydrique; on évapore la solution, et après avoir séparé le chlorhydrate d'ammoniaque moins soluble, on soumet le chlorhydrate de triméthylamine à la décomposition pyrogénée en présence d'acide chlorhydrique. Le chlorure de méthyle obtenu est lavé dans une solution acide, qui retient les traces d'ammoniac, puis desséché sur du chlorure de calcium et enfin liquéfié dans des cylindres en tôle.

Les produits ainsi préparés ne sont pas rigoureusement purs. Celui qui provient des vinasses de betterave possède une odeur désagréable, due à la présence de produits sulfurés. Celui qui résulte de l'éthérification de l'alcool méthylique peut contenir de l'oxyde de méthyle, qui paraît sans inconvénients pour les usages médicaux.

Lorsqu'on veut obtenir un chlorure de méthyle chimiquement pur il est préférable d'avoir recours à la double décomposition entre le sulfate neutre de méthyle et le chlorure de potassium (Weinland¹).



Le sulfate neutre de méthyle est maintenant un

corps très répandu dans l'industrie chimique (1). Il suffit d'ajouter peu à peu 10 parties de sulfate de méthyle à une solution bouillante de 15 parties de chlorure de potassium dans 100 parties d'eau. Il se produit un dégagement de chlorure de méthyle pur, qui est desséché et liquéfié; pour les usages médicaux, on le reçoit dans des petits cylindres en acier munis d'ajutages qui donnent à volonté un jet liquide ou bien le chlorure de méthyle pulvérisé à l'état vésiculaire.

Le chlorure de méthyle est un gaz, d'odeur éthérée. Il bout à -24° et fond à -103° . $D=0,92$ à 15° . Il est très soluble dans l'alcool et dans l'éther, l'eau en dissout 4 fois son volume.

C'est un anesthésique peu employé. Il sert plutôt comme réfrigérant et anesthésique local dans le traitement de certaines névralgies et notamment de la sciatique.

Chlorure d'éthyle, C^2H^5Cl . — On le prépare en éthérifiant l'alcool ordinaire par l'acide chlorhydrique.

D'après M. Monnet¹, on chauffe à 130° , dans un autoclave en fonte émaillée, 100 kilogrammes d'acide chlorhydrique à $28^{\circ} B^e$ et 46 kilogrammes d'alcool éthylique à 92° . Au bout de 5 heures la transformation de l'alcool en chlorure d'éthyle est presque totale; la pression atteint 25 atmosphères.

On laisse refroidir à $50-60^{\circ}$, puis on met l'autoclave en communication avec un récipient métallique fermé et convenablement refroidi, dans lequel va se liquéfier le chlorure d'éthyle.

(1) Il se prépare simplement en versant peu à peu 97 parties d'alcool méthylique dans 100 parties de chlorhydrine sulfurique $SO^2(OH)Cl$ à -5° . Rendement: 42-45 parties de sulfate de méthyle.

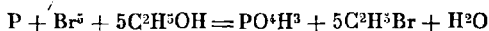
Pour le purifier, on le distille, et on le lave dans une eau légèrement alcaline maintenue à 20° environ, on le sèche sur l'acide sulfurique, et on le liquéfie dans de petites ampoules où il est conservé.

Le chlorure d'éthyle peut encore se préparer d'une manière analogue au chlorure de méthyle, par double décomposition entre le sulfate d'éthyle commercial et le chlorure de potassium. On obtient immédiatement du chlorure d'éthyle pur qu'il suffit de sécher et de liquéfier.

Le chlorure d'éthyle est un liquide incolore, qui bout entre 10 et 11°, et qui se solidifie à — 29°. D=0,92. Son odeur est éthérée, sa saveur est à la fois sucrée et alliacée. Il est très peu soluble dans l'eau, beaucoup plus soluble dans l'alcool. Il est livré dans de petites ampoules, ou dans des tubes terminés par une pointe effilée qu'il suffit de briser pour que le gaz s'échappe sous la chaleur de la main. On pourrait aussi profiter, pour éviter l'emploi des ampoules scellées, de ce que l'alcool à 96° possède la propriété d'absorber la moitié de son poids de chlorure d'éthyle, qu'il dégage ensuite facilement, lorsqu'on élève légèrement la température de la solution.

Il est employé en chirurgie comme anesthésique local, et aussi dans le traitement des névralgies et des affections nerveuses. La solution alcoolique a été préconisée contre les affections catarrhales.

Bromure d'éthyle, C²H⁵Br. — Le bromure d'éthyle peut s'obtenir par l'action du brome et du phosphore sur l'alcool (Sérullas¹),



Dans un ballon, on met 9 parties de phosphore rouge et 100 parties d'alcool, puis on ajoute peu à peu, en agitant, 100 parties de brome; on laisse vingt-quatre heures en contact, on décante la couche d'alcool et de bromure, qui surnage l'acide phosphorique; on lave à l'eau pour séparer le bromure d'éthyle de l'alcool en excès, on sèche et on distille.

Il est plus commode de préparer le bromure d'éthyle par l'ébullition du sulfate d'éthyle du commerce (15 parties) avec une solution aqueuse de bromure de potassium (25 parties); on recueille à la distillation du bromure d'éthyle suragné par un peu d'eau, on le décante, on le sèche sur du chlorure de calcium et on le distille.

Le bromure d'éthyle est un liquide incolore, doué d'une odeur éthérée. Il jaunit légèrement avec le temps, par suite de la mise en liberté d'une petite quantité de brome.

Il bout à $38^{\circ},5$; $D=1,473$. Il est insoluble dans l'eau, et soluble en toutes proportions dans l'alcool et dans l'éther. On doit le conserver à l'abri de la lumière.

Il est peu employé, comme anesthésique succédané de l'éther, sur lequel il présente l'avantage de s'enflammer beaucoup plus difficilement.

Sous le nom de *Somnoforme*, on a proposé, comme narcotique inoffensif, un mélange de bromure d'éthyle (5 grammes), de chlorure d'éthyle (60 grammes) et de chlorure de méthyle (35 grammes).

Iodure d'éthyle, C^2H^5I . — L'iodure d'éthyle se prépare d'une manière analogue au bromure, soit par

l'action de l'iode et du phosphore sur l'alcool (Séru las²), soit par double décomposition entre le sulfate d'éthyle et l'iodure de potassium.

Dans un ballon, on met 30 parties de phosphore rouge et 250 parties d'alcool, puis on ajoute peu à peu, en agitant, 300 parties d'iode. On laisse reposer vingt-quatre heures puis on termine comme pour le bromure d'éthyle.

La double décomposition entre le sulfate d'éthyle et l'iodure de potassium se fait avec : 15 parties de sulfate d'éthyle et 17,5 parties d'iodure de potassium. On opère comme pour le bromure d'éthyle.

L'iodure d'éthyle est un liquide incolore; il se colore à la lumière par suite de la mise en liberté d'iode. Il bout à 72° 5; $D = 1,975$. Il est insoluble dans l'eau et soluble en toutes proportions dans l'alcool et dans l'éther. Il doit être conservé à l'abri de la lumière.

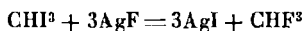
Il est employé, à l'intérieur ou en inhalations, pour obtenir les effets éloignés de l'iode, dans le rhumatisme chronique, l'asthme, la syphilis, la scrofule, les palpitations du cœur. Il peut aussi s'introduire sous la forme de badigeonnages.

Iodure d'amyle, $C^5H^{11}I$. — L'iodure d'amyle se prépare, comme l'iodure d'éthyle, par l'action de l'iode et du phosphore sur l'alcool amylique (Cahours¹).

C'est un liquide jaunâtre qui distille à 140-148° $D = 1,48-1,50$. Il s'emploie parfois en inhalations dans les maladies de cœur.

Fluoroforme, CHF^3 . — On l'obtient par double

décomposition entre l'iodoforme et le fluorure d'argent (Meslans ¹).

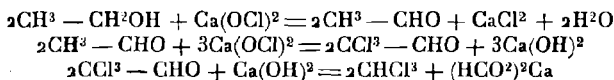


On mélange rapidement 75 parties d'iodoforme avec 75 parties de fluorure d'argent, et on jette le mélange dans un ballon qui renferme 40 parties de chloroforme, et qui est refroidi dans l'eau glacée. On laisse revenir à la température ordinaire, il se produit un dégagement de fluoroforme qu'on règle en refroidissant plus ou moins le ballon. Le gaz dégagé traverse un serpentin de plomb refroidi par un mélange d'acétone et de neige carbonique, afin de retenir le chloroforme entraîné; il passe ensuite dans un tube qui renferme du fluorure d'argent chauffé à 150°, afin de décomposer les dernières traces de chloroforme. Le gaz est ensuite lavé dans une solution chlorhydrique de chlorure cuivreux pour retenir l'oxyde de carbone qui se forme toujours si les produits ne sont pas parfaitement secs. On le recueille dans l'eau qui n'en dissout que 3/4 de son volume.

Le fluoroforme est un gaz incolore, d'odeur faible, de saveur brûlante. $D=2,4$. L'alcool en dissout 5 fois son volume. Il est peu soluble dans le chloroforme. La solution aqueuse à 2, 8 p. 100 a été proposée pour combattre la tuberculose et la coqueluche.

Chloroforme, CHCl_3 . — Le chloroforme se prépare soit par l'action des hypochlorites sur l'alcool (Soubeiran ¹), ou sur l'acétone, soit en décomposant le chloral par les alcalis (Liebig ²). Le procédé électrolytique se rattache, comme nous le verrons, à la première de ces réactions.

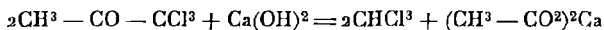
Action du chlorure de chaux sur l'alcool et sur l'acétone. — La transformation de l'alcool en chloroforme, par l'action du chlorure de chaux, peut se représenter par les réactions suivantes :



Il est important de se servir d'alcool éthylique bien débarrassé de ses homologues ; ces derniers donnent en effet des produits qui restent mélangés au chloroforme.

On délaye 100 parties de chlorure de chaux à 28 p. 100 dans 100 parties d'eau ; on introduit ce mélange dans le récipient d'un appareil à distiller et on ajoute 12,5 parties d'alcool à 90 °. La masse est abandonnée à elle-même pendant une nuit, puis chauffée avec précaution ; il se déclare une réaction tumultueuse ; on arrête le chauffage, et la distillation continue d'elle-même, lorsqu'elle s'arrête on porte le liquide à l'ébullition pour terminer la réaction et pour distiller les dernières parties de chloroforme. On recueille environ 7 kilogrammes de chloroforme brut.

La formation de chloroforme par l'action des hypochlorites sur l'acétone peut s'expliquer en admettant la formation intermédiaire d'acétone trichlorée qui est décomposée par les alcalis suivant :



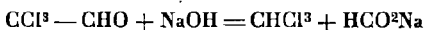
20 kilogrammes de chlorure de chaux sont additionnés de 20 litres d'eau et de 4 kilogrammes d'acétone ; le mélange est soumis à la distillation comme dans la pré-

paration précédente. La réaction est plus régulière que dans le cas de l'alcool et fournit un chloroforme un peu plus pur.

La préparation électrolytique du chloroforme se fait en soumettant à l'électrolyse une solution aqueuse de chlorure de potassium ou de sodium, additionnée d'alcool ou d'acétone. Le chlorure alcalin fournit par l'électrolyse un hypochlorite qui réagit sur l'alcool ou sur l'acétone ainsi qu'il vient d'être indiqué (Schering¹).

23 kilogrammes de chlorure de potassium sont dissous dans 300 kilogrammes d'eau additionnés de 30 kilogrammes d'alcool à 96°. Le mélange est introduit dans un appareil à distiller, puis porté à la température de 60° environ et soumis à l'électrolyse par un courant de 3 à 4 ampères. Le chloroforme distille.

Décomposition du chloral par les alcalis. — La décomposition du chloral par les alcalis constitue un excellent moyen de se procurer rapidement du chloroforme pur.



On dissout l'hydrate de chloral dans deux fois son poids de lessive de soude à 15 p. 100, et on abandonne le tout à la température ordinaire ; le chloroforme se rassemble à la partie inférieure, on le décante, on le sèche et on le distille.

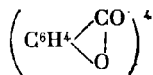
Purification du chloroforme. — Le chloroforme du commerce, et plus particulièrement celui qui provient de l'action des hypochlorites sur l'alcool, doit être purifié avec grand soin lorsqu'il est destiné à l'anesthésie.

Le Codex prescrit la purification suivante : Le chloroforme rectifié du commerce est agité avec un demi-

volume d'eau distillée qui lui enlève l'alcool qu'il peut encore contenir. On l'agite ensuite avec un centième d'acide sulfurique, qui est renouvelé jusqu'à ce qu'il ne se colore plus; l'agitation est répétée de temps à autre pendant quarante-huit heures. Le chloroforme décanté est agité avec trois centièmes de lessive de soude. Après vingt-quatre heures on ajoute cinq centièmes d'huile d'œillette, on brasse fortement et on distille. Le produit distillé est desséché par un contact de vingt-quatre heures avec cinq centièmes de chlorure de calcium fondu, puis rectifié au bain-marie; le premier et le dernier dixièmes de la distillation sont recueillis séparément et ajoutés au produit à purifier dans une autre opération.

Ce procédé est laborieux et exige au moins cinq jours. Une purification plus rapide peut se faire en soumettant le chloroforme à la cristallisation. D'après Pictet¹, lorsqu'on refroidit le chloroforme à -70° , le chloroforme pur seul est solidifié; il suffit de l'essorer.

Un excellent moyen est celui qui consiste à faire cristalliser dans le chloroforme une substance qui retient du chloroforme de cristallisation et qui dégage ce chloroforme sous l'action d'une chaleur modérée. Ans chütz¹ emploie, dans ce but, le tétrasalicylide,



le chloroforme, régénéré de la combinaison qu'il forme avec le tétrasalicylide, se trouve dans le commerce sous le nom de *Salicylid-Chloroforme*, il est très pur.

Propriétés. — Le chloroforme est un liquide neutre.

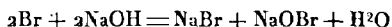
incolore, d'une odeur éthérée, d'une saveur sucrée. Il bout à 61° , et se solidifie à $-60^{\circ},2$; $D=1,51$. L'eau en dissout de neuf à dix millièmes. Il se mêle en toutes proportions avec l'alcool, l'éther, les huiles grasses, etc. — Sa vapeur est très difficilement inflammable. Le chloroforme pur s'altère rapidement à la lumière et au contact de l'air, avec formation d'acide chlorhydrique et d'oxychlorure de carbone. Aussi doit-on diviser sa provision de chloroforme et l'enfermer dans des petits flacons de verre pleins et bien bouchés, qui seront conservés à l'abri de la lumière et ne seront ouverts qu'au moment de l'emploi. Cette altération peut être retardée par l'addition de substances dont une trace est pratiquement sans inconvénient; une trace d'alcool, d'éther ou de toluène suffit pour retarder l'altération du chloroforme pendant une durée presque indéfinie. D'après Allain¹, le soufre serait aussi un excellent conservateur; il suffit de saturer de soufre le chloroforme, pur pour le rendre inaltérable.

Le chloroforme est le plus employé des anesthésiques. Sous la forme d'inhalations, il est journellement utilisé en chirurgie. *L'Eau chloroformée*, qui renferme environ neuf millièmes de chloroforme, est administrée à l'intérieur comme analgésique. Le chloroforme est encore utilisé à l'extérieur, sous la forme de pommades, de liniments chloroformés, comme révulsif analgésique.

Bromoforme, CHBr_3 . — Le bromoforme se prépare ainsi (Denigès¹) :

On dissout 6 parties de brome dans 10 parties de lessive de soude, étendue de 10 parties d'eau, en ayant

soin de refroidir. Il se forme des quantités équimoléculaires de bromure et d'hypobromite de sodium,



On ajoute ensuite de l'acétone jusqu'à décoloration de la solution d'hypobromite. Ce dernier réagit sur l'acétone d'une manière analogue aux hypochlorites. Le bromoforme se sépare, on le lave, on le sèche sur le chlorure de calcium fondu et on le distille. Les eaux-mères de la préparation qui renferment du bromure de sodium sont évaporées et soumises à la cristallisation (1).

Le bromoforme est un liquide incolore dont l'odeur et la saveur se rapprochent de celles du chloroforme. Il distille à 151°, et fond vers 2°,5. $D=2,9$. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. Comme le chloroforme il s'altère à la lumière; on doit observer, pour le conserver, les mêmes précautions. C'est un anesthésique notablement plus actif que le chloroforme; mais il est beaucoup moins utilisé, car son emploi paraît plus dangereux.

Iodoforme, CHI^3 . — L'iodoforme se produit lorsqu'on fait réagir l'iode en présence d'un alcali (c'est-à-dire un hypoiodite), sur l'alcool ou sur l'acétone (Suilliot¹ et Raynaud).

On le fabrique uniquement au moyen de l'acétone. car ce procédé donne, par rapport à l'iode, un rendement de 97 p. 100 environ, qui ne peut être atteint avec l'al-

(1) L'addition d'un excès d'acétone, puis d'hypochlorite de soude à la solution ne permet pas, comme dans le cas de l'iodoforme, de transformer la totalité de l'halogène; il est préférable de régénérer le bromure alcalin.

cool. La réaction qui lui donne naissance est analogue à celle qui fournit le chloroforme, mais comme les hypoiodites ne sont pas stables à la température ordinaire, on fait intervenir les éléments de leur formation, l'iode et la soude.

Dans une cuve en bois, munie d'un agitateur mécanique, on met 4,5 parties d'acétone, 200 parties d'eau, 20 parties d'iode, et on verse peu à peu en agitant 28 parties de lessive de soude à 30 p. 100 de NaOH. La soude réagit sur l'iode pour former des quantités équimoléculaires d'iodure et d'hypoiodite.

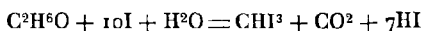


L'hypoiodite réagit quantitativement sur l'acétone pour former de l'iodoforme. Dans cette première phase 50 p. 100 de l'iode passeront donc à l'état d'iodoforme et 50 p. 100 à l'état d'iodure. On ajoute ensuite 600 parties d'eau, et on verse peu à peu, toujours en agitant, une solution d'hypochlorite de soude jusqu'à ce qu'il ne se précipite plus d'iodoforme. L'hypochlorite, par double décomposition, transforme l'iodure en hypoiodite; la réaction de ce dernier sur l'acétone fournit une nouvelle quantité d'iodoforme égale à celle déjà formée, de sorte que finalement la totalité de l'iode est passée à l'état d'iodoforme. Pratiquement le rendement atteint 97-98 p. 100 du rendement théorique,

On utilise souvent, pour la préparation de l'iodoforme, les eaux-mères résiduelles de la cristallisation des iodures alcalins. On détermine la quantité d'iode qu'elles renferment, on ajoute la proportion d'acétone correspondante, on dilue suffisamment, puis on verse de l'hypochlorite de soude jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité d'iodoforme.

La préparation électrolytique de l'iodoforme se fait en électrolysant une solution étendue d'alcool, de soude et d'iodure de potassium à une température de 65-70°, par un courant de 1 ampère (suivant Elbs et Herz¹, il vaut mieux employer un courant de 3, 9 ampères).

L'iode mis en liberté par l'électrolyse réagit sur l'alcool d'après l'équation :



L'acide iodhydrique est neutralisé par la soude, et l'iode remis en liberté réagit de nouveau sur l'alcool. On conçoit que ce procédé permette de transformer la totalité de l'iodure en iodoforme, mais il ne paraît pas avoir remplacé la méthode précédente, qui permet la transformation directe de l'iode avec un très bon rendement.

L'iodoforme commercial se présente sous deux formes, suivant qu'il a été purifié par cristallisation dans l'alcool, ou bien suivant qu'il a été simplement filtré, lavé, séché et tamisé. Dans ce dernier cas, il constitue une poudre jaune, qui est la forme sous laquelle on l'emploie le plus fréquemment.

L'iodoforme cristallisé dans l'alcool forme des paillettes hexagonales, jaunes, nacrées, onctueuses au toucher, à odeur forte, caractéristique. Il fond à 119°. Il est insoluble dans l'eau.

On a cherché à le désodoriser, au moyen du goudron, de l'eau de fleur d'oranger, du thymol, etc. L'addition de menthol le rendrait, d'après certains auteurs, tout à fait inodore. L'*Iodoformogène*, combinaison d'albumine avec 10 p. 100 d'iodoforme, n'aurait pas son odeur pénétrante, tout en possédant les mêmes qualités.

L'iodoforme est fréquemment employé comme antiseptique, et en même temps comme analgésique. Il est très usité dans les pansements chirurgicaux.

On a proposé de l'associer à d'autres substances qui augmentent son pouvoir bactéricide.

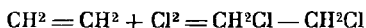
L'*Eka-iodoforme* est un iodoforme additionné de 0,05 p. 100 de paraformaldéhyde; cette dernière, au contact de l'iodoforme, se transforme en aldéhyde formique gazeux, qui effectue la stérilisation de l'iodoforme.

L'*Iodoformal*, produit d'addition de l'iodoforme à l'iodhydrate d'éthylhexaméthylènetétramine,



posséderait un pouvoir antiseptique supérieur à celui de l'iodoforme.

Chlorure d'éthylène, *Liqueur des Hollandais*, $CH^2Cl - CH^2Cl$. — Le chlorure d'éthylène résulte de la fixation du chlore par l'éthylène,



Il est assez difficile d'obtenir une quantité notable de chlorure d'éthylène par le simple mélange des deux gaz.

Il est préférable de faire passer l'éthylène dans un appareil producteur de chlore, chauffé vers 90°. L'éthylène réagit plus facilement sur le chlore naissant. Les gaz qui se dégagent de l'appareil à chlore passent dans un réfrigérant qui condense le chlorure d'éthylène formé. Celui-ci est séché et rectifié (Limpricht¹).

L'éthylène nécessaire se prépare ainsi :

Dans une marmite en fonte émaillée, dont le cou-

vercle porte un tube de dégagement et une tubulure pour l'introduction des substances, on chauffe vers 160-170° un mélange de 1 partie d'alcool avec 6 parties d'acide sulfurique. Quand le dégagement gazeux est commencé on y fait couler peu à peu un mélange formé de 1 partie d'alcool pour 2 parties d'acide sulfurique. Le gaz dégagé est souillé de gaz sulfureux, de vapeurs d'acide sulfurique, d'alcool et d'éther. On le fait passer dans deux laveurs renfermant de l'eau et de la soude, puis on le dirige dans une autre marmite en fonte émaillée, chargée de bioxyde de manganèse et d'acide chlorhydrique. Cette dernière est chauffée graduellement et avec précaution, seulement quand le courant d'éthylène est établi.

Le chlorure d'éthylène est un liquide huileux, d'odeur étherée; $D = 1,265$. Il bout à 83°. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. C'est un anesthésique qui est parfois employé comme succédané du chloroforme. On l'emploie aussi en frictions contre les rhumatismes.

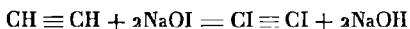
Bromure d'éthylène, $\text{CH}^2\text{Br} - \text{CH}^2\text{Br}$. — Le bromure d'éthylène se prépare en fixant le brome sur l'éthylène (Ballard⁴).

Le gaz éthylène, préparé ainsi qu'il a été dit pour le chlorure d'éthylène, est envoyé dans des flacons remplis à moitié de brome. Ces flacons sont plongés dans une terrine remplie d'eau froide, car l'absorption de l'éthylène par le brome se fait avec dégagement de chaleur. On arrête le courant d'éthylène lorsque le contenu des flacons est devenu incolore. Le liquide obtenu est lavé avec une lessive de soude diluée, puis avec de l'eau. On le sèche

sur du chlorure de calcium et on le distille. On recueille ce qui passe de 130 à 135°.

Le bromure d'éthylène est un liquide mobile, qui fond à 9°,5 et bout à 134°,5. Il a été proposé comme sédatif et antinévralgique.

Diiodoforme, Tétraiodoéthylène, $\text{CI}^2 = \text{CI}^2$. — Le diiodoforme se produit par la fixation de l'iode sur le diiodoacétylène, $\text{CI} \equiv \text{CI}$, qui résulte lui-même de l'action d'un hypoiodite alcalin sur l'acétylène.



Dans un récipient entouré de glace, on met 10 parties d'eau, une partie d'iode, de façon à ne remplir que le tiers environ; on sature le liquide d'acétylène, on agite fortement et on fait couler lentement de la lessive de soude, en même temps que l'on continue de faire arriver l'acétylène. L'addition de soude est arrêtée quand la totalité de l'iode est disparue.

La soude et l'iode fournissent des quantités équimoléculaires d'iodure et d'hypoiodite de sodium. Ce dernier réagit sur l'acétylène pour former le diiodoacétylène, substance blanche, douée d'une odeur très désagréable, et extrêmement irritante. Le tout est additionné d'un léger excès d'acide chlorhydrique et de la quantité de bichromate de potassium nécessaire à la mise en liberté de l'iode de l'iodure de sodium. On agite deux à trois jours. L'iode mis en liberté, et qui se trouve en quantité au moins égale à celle que renferme le composé $\text{CI} \equiv \text{CI}$, est fixé par ce dernier pour donner le diiodoforme $\text{CI}^2 = \text{CI}^2$. On le filtre, on le sèche et on le purifie par cristallisation dans l'acétone.

Le diiodoforme peut aussi se préparer en projetant du carbure de calcium dans une liqueur aqueuse d'iode dissous à la faveur de l'iodure de sodium; on agite et on refroidit énergiquement. Les réactions sont les mêmes que précédemment; l'acétylène se trouve en effet en présence d'iode et d'une base, la chaux qui se forme en même temps que l'acétylène dans la décomposition du carbure de calcium par l'eau (Biltz ¹).

Le diiodoforme cristallise en aiguilles jaune pâle, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool. Il fond à 192°. Il possède les propriétés antiseptiques de l'iodoforme sur lequel il présente l'avantage d'être inodore.

CHAPITRE II

ALCOOLS ET DÉRIVÉS

Nous ne décrivons pas la fabrication des alcools méthylique et éthylique, bien que ces composés soient très utilisés par l'industrie pharmaceutique, car leur étude fait l'objet d'ouvrages spéciaux.

L'Alcool méthylique, $H - CH^2OH$, qui se trouve parmi les produits de la distillation sèche du bois, (p. 107) sert comme dissolvant. On l'utilise aussi pour la préparation du formol et de divers dérivés méthylés.

L'Alcool éthylique, $CH^3 - CH^2OH$, qui provient de la fermentation alcoolique du sucre, est très employé

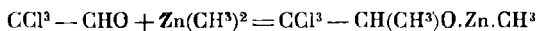
comme dissolvant, à des titres divers (30°, 60°, 80°, 85°, 90° et 95°).

L'alcool ordinaire du commerce est à 95-96°. Le tableau suivant indique les proportions, en poids, d'eau et d'alcool qu'il faut mélanger pour obtenir les différents titres en usage dans l'industrie pharmaceutique.

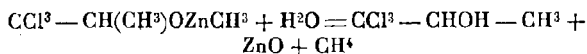
Alcool à :	Alcool à 95°	Eau
90°	927	73
85	859	141
80	796	204
60	564	436
30	267	733

L'alcool, à petite dose, est un tonique et un excitant. Administré en excès il devient toxique, après avoir provoqué l'ivresse. L'antidote le plus fréquemment employé est l'ammoniaque; d'après Jarochevski¹, la strychnine serait préférable. A l'extérieur, l'alcool est antiseptique; il est en outre irritant ou astringent suivant la concentration.

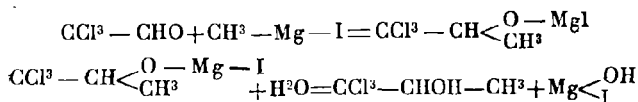
Dérivés des alcools propyloques. — *L'Alcool trichlorisopropylique*, $\text{CCl}^3 - \text{CHOH} - \text{CH}^3$, ou *Isopral*, peut s'obtenir par la condensation du chloral avec le zinc-méthyle,



et décomposition de la combinaison formée, six jours après, par l'eau (Garzarolli¹),



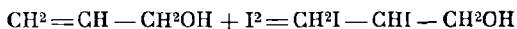
Il est préférable de s'adresser à la réaction de l'iodure de méthyle magnésium sur le chloral.



On mélange 6 parties d'iodure de méthyle avec 25 parties d'éther anhydre, puis on ajoute par petites portions et en refroidissant 1 partie de magnésium en rubans bien décapés; celui-ci se dissout. Quand la dissolution du magnésium est terminée on ajoute avec précaution, et en agitant, 6 parties de chloral anhydre dilué de trois fois son volume d'éther. On décompose le produit de la réaction par l'acide chlorhydrique dilué; on décante la solution étherée, on la sèche et on la distille. On recueille la fraction qui passe de 150 à 160°.

L'isopral cristallise dans l'éther en aiguilles fusibles à 49°,2. Il est moins toxique que l'hydrate de chloral et hypnotique à doses plus faibles que le chloral.

L'*Alcool diiodopropylique*, $\text{CH}^2\text{I} - \text{CHI} - \text{CH}^2\text{OH}$, ou *Iothion*, résulte de la fixation d'une molécule d'iode sur l'alcool allylique (Hübner et Lellmann¹),

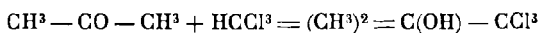


L'alcool allylique provient de la décomposition de l'éther monofornique de la glycérine (Voyez acide formique, p. 42) par la chaleur, à 210° environ.

L'iothion est un corps solide, cristallisé, fondant à 45°. Il a été proposé pour le traitement de la syphilis secondaire et tertiaire.

Alcool butylique trichloré, Acétone-chloro-

forme, $(\text{CH}^3)^2 = \text{C}(\text{OH}) - \text{CCl}^3$. — L'acétone-chloroforme se prépare en condensant l'acétone avec le chloroforme, en présence de la potasse,



On mélange 100 grammes de chloroforme avec 500 grammes d'acétone. On refroidit au moyen d'un mélange de glace et de sel, puis on ajoute lentement (en 2 jours), 300 à 350 grammes de potasse en poudre. L'addition de potasse terminée, on laisse encore en contact 1 h. 1/2, on filtre, on lave le résidu à l'éther et on distille. On recueille la portion qui distille vers 170° (Wilgeredt et Genieser¹).

L'acétone-chloroforme est un liquide épais, qui se polymérise à la lumière. Il forme avec l'eau un hydrate cristallisé, $(\text{CH}^3)^2 = \text{C}(\text{OH}) - \text{CCl}^3 + 1 \frac{1}{2} \text{H}^2\text{O}$, fusible à 96-97°, distillant à 167°. Son odeur rappelle l'odeur du camphre. Il peut aussi former un hydrate, avec 1/2 H²O, fusible à 80-81°.

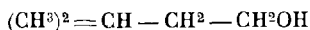
C'est un narcotique qui a été employé avec succès dans certains cas où la médication bromurée avait échoué. Il peut être prescrit dans les cas d'excitabilité nerveuse.

L'*Anésone*, est une solution aqueuse à 40 p. 100 d'acétone-chloroforme.

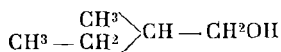
Alcool amylique. — L'alcool amylique du commerce se retire des résidus huileux de la fermentation alcoolique. On recueille la partie du produit qui distille entre 129 et 132°.

C'est un liquide incolore, légèrement huileux; D=0,82.

Il est constitué par un mélange de 87 p. 100 environ d'*alcool isoamylique* ou *diméthylpropylique*,



et 13 p. 100 d'*alcool méthyléthyléthylique*,



La séparation de ces deux alcools est assez laborieuse, et l'industrie pharmaceutique utilise généralement le produit commercial.

Aussi les substances qui sont préparées au moyen de l'alcool amylique renferment toujours un mélange des dérivés des deux alcools précédents.

L'alcool amylique sert à la préparation de l'acide valérianique et du nitrite d'amyle.

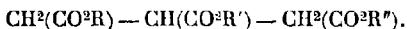
Alcool cétyle, *Alcool éthérique*, $\text{C}^{16}\text{H}^{34}\text{O}$. — L'alcool cétyle s'obtient par saponification du blanc de baleine.

Le blanc de baleine est tout d'abord purifié par cristallisation dans l'alcool. On chauffe ensuite au bain marie pendant deux jours 4 parties de blanc de baleine avec 5 parties d'alcool dans lequel on a préalablement dissous 2 parties de potasse. On dilue avec de l'eau; l'alcool cétyle se sépare, on le lave, on le reprend par l'éther et on le purifie par cristallisation dans l'alcool.

L'alcool cétyle forme des lamelles nacréées, cristallines, fusibles à 49°. Il bout vers 345°. Il est inodore et insipide. La facilité avec laquelle il est absorbé et fixé par l'épiderme le fait employer pour les soins donnés.

à la peau. Sous son influence la peau ne devient pas unie et onctueuse, mais elle acquiert un velouté spécial.

Glycérine, $\text{CH}^2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{CH}^2\text{OH}$. — La glycérine se retire des corps gras, qui sont constitués par des éthers de la forme



R, R' et R'' pouvant être identiques ou différents; les acides qui se rencontrent le plus souvent combinés à la glycérine sont les acides stéarique, palmitique et oléique. La décomposition de ces corps par les alcalis (*saponification*) fournit d'une part les sels de ces acides, d'autre part, la glycérine.

La saponification des corps gras se fait surtout en vue de l'extraction des acides gras, qui servent à la fabrication des bougies et des savons. On trouvera dans l'ouvrage sur les bougies et les savons les détails de cette opération ainsi que l'extraction de la glycérine des résidus. Pendant longtemps, en effet, la glycérine fut un résidu inutilisé de la fabrication des savons et des bougies, jusqu'à ce que la découverte de la dynamite vint consommer de grosses quantités de glycérine. L'industrie pharmaceutique et la médecine ne consomment qu'une quantité relativement faible de glycérine.

La glycérine est un liquide neutre, sirupeux, déliquescent. Elle fond à 17-18° lorsqu'elle est pure. Elle bout vers 290°, avec une légère décomposition. Elle se mêle en toutes proportions avec l'eau et l'alcool. La propriété qu'elle possède de dissoudre un très grand nombre de substances (brome, iode, sulfure de sodium,

iodure de fer, azotate d'argent, acide tartrique, acide citrique, codéine, sucres, gommés, créosotes, phénols, extraits végétaux, albuminoïdes, etc...) rend au pharmacien des services journaliers. Elle sert à préparer les médicaments connus sous le nom de glycérolés ou glycérolés; les glycérophosphates; les extraits de liquide physiologique, etc... On l'a employée directement dans les pansements chirurgicaux. Elle peut servir aussi comme laxatif léger.

Erythrite, $\text{CH}^2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{OH}$.— L'érythrite se retire de certains Rocella (*Rocella tinctoria* et *fusiformis*) dans lesquels elle se trouve à l'état d'éther orsellique ou *érythrine*.

L'érythrine, chauffée à 150° avec un lait de chaux, se dédouble en érythrite et acide orsellique qui se décompose lui-même en gaz carbonique et orcine. La solution filtrée est concentrée; il se dépose d'abord de l'orcine, puis un mélange d'orcine et d'érythrite. On reprend le mélange par l'éther qui dissout seulement l'orcine.

L'érythrite, purifiée par cristallisation dans l'eau, forme de beaux cristaux fusibles à 126° , d'une saveur un peu sucrée. Elle sert à préparer le tétranitrate d'érythrite.

Mannite, $\text{CH}^2\text{OH}-(\text{CHOH})^4-\text{CH}^2\text{OH}$. — La mannite naturelle ou *Sucre de manne* est la mannite droite.

La mannite est un corps très abondant dans la nature; elle se produit naturellement dans une foule de végétaux phanérogames ou cryptogames; elle se forme aussi dans certaines fermentations, comme la fermentation visqueuse du sucre.

On la retire de la manne en larmes, sécrétion d'un certain nombre de frênes. La manne est traitée à chaud par la moitié de son volume d'eau en présence de noir animal; on filtre et on laisse cristalliser; il se dépose de la mannite à peu près pure.

La mannite cristallise en prismes rhomboïdaux fusibles à 166°. Elle se dissout dans 6, 5 fois son poids d'eau à 16°. Sa saveur est légèrement sucrée. Elle est employée, comme laxatif léger, sous la forme de manne en larmes.

CHAPITRE III

ALDÉHYDES, ACÉTONES ET DÉRIVÉS

Aldéhyde formique, Formol, Formaldéhyde, H—CHO. — Le formol se fabrique uniquement par l'oxydation incomplète de l'alcool méthylique.



Cette oxydation se réalise en faisant passer les vapeurs d'alcool méthylique mélangées d'air sur du coke chauffé au rouge sombre.

M. Trillat¹, qui a rendu ce procédé industriel, opère de la façon suivante : Dans un récipient en cuivre, d'une capacité de 200 litres, on verse 50 kilogrammes d'alcool méthylique. On porte à l'ébullition; les vapeurs d'alcool méthylique se dégagent par un tube de cuivre courbé à angle droit et terminé par une petite pomme d'arrosoir; elles s'engagent ensuite dans un autre tube de cuivre d'un diamètre beaucoup plus large et qui contient des

fragments de coke que l'on porte au rouge sombre par un foyer extérieur. L'extrémité de ce tube est mise en communication avec un appareil de condensation, puis avec une pompe aspirante. Les vapeurs d'alcool se mélangent à l'air en entrant dans le tube à coke où elles s'oxydent. Les produits sont soustraits à une oxydation plus avancée par l'entraînement rapide dû à la machine aspirante (on peut se servir d'une simple trompe à eau).

On recueille un mélange d'eau, d'alcool méthylique et d'aldéhyde formique, avec des traces d'acides formique et acétique. Cette solution brute renferme environ 40 p. 100 de formaldéhyde ; c'est elle qui se trouve dans le commerce sous le nom de *Formol*.

La solution de formol ne peut être concentrée au delà de 50 p. 100 ; pour une teneur plus élevée, l'aldéhyde formique se polymérise et fournit un corps solide le *Trioxyméthylène*, $(\text{C}_3\text{H}_2\text{O})^3$.

Le formol est un liquide incolore, d'odeur piquante, qui provoque les larmes ; en solution diluée, il possède une faible odeur qui rappelle la souris. Il donne, même à très faible dose, avec une solution aqueuse très diluée d'aniline, un trouble blanc très caractéristique d'anhydroformaldéhydaniline.

L'aldéhyde formique est doué de propriétés antiseptiques extrêmement remarquables ; dans certains cas, il se montre supérieur au sublimé. On l'emploie comme agent conservateur et désinfectant. Comme agent conservateur, on utilise surtout le formol ; comme agent désinfectant, on se sert le plus souvent du trioxyméthylène, lequel est mis sous la forme de pastilles qu'il suffit de chauffer sur une lame métallique pour le ramener à l'état de gaz aldéhyde formique.

Le trioxyméthylène se rencontre aussi dans le commerce, mélangé de substances qui provoquent sa dépolymérisation ; la poudre *Autan*¹ est constituée par un mélange de trioxyméthylène (1 partie) et d'un peroxyde alcalino-terreux (3 parties) (1) ; il suffit de la plonger dans une faible quantité d'eau pour obtenir un dégagement abondant de formaldéhyde.

L'aldéhyde formique peut facilement se préparer au moment de l'emploi, au moyen des *lampes formogènes*. On surmonte la mèche d'une lampe à alcool méthylique avec une rondelle d'amiante platinée, on allume la lampe, et quand la rondelle d'amiante est rouge, on l'éteint, la rondelle reste rouge par suite de l'oxydation de l'alcool méthylique par l'air au contact du platine, et il se produit un dégagement continu de formaldéhyde.

Lorsque l'aldéhyde formique doit être employé comme antiseptique interne, on l'introduit généralement sous la forme de combinaisons qui le régénèrent par hydrolyse. Parmi les nombreux composés qui ont été proposés dans ce but nous citerons :

Le *Tanoforme*, produit de condensation de l'aldéhyde formique avec l'acide gallotannique. Astringent et antiseptique.

La *Pneumine*, produit de condensation avec la créosote, qui possède en même temps l'efficacité de la créosote sans en avoir l'odeur et la saveur désagréables.

Le *Septoforme*, produit de condensation avec les composés terpéniques, la naphthaline et le phénol, parmi lesquels domine le dioxydinaphtylméthane.

(1) Le peroxyde qui donne les meilleurs résultats est le peroxyde de strontium.

La *Formicine*, produit de condensation avec l'acétanilide; antiseptique qui est vendu sous la forme d'un liquide sirupeux ($D=1,24$ à $1,26$).

L'*Almatéine*, produit de condensation avec l'hématoxyline, $(\text{CH}^2\text{O})^2(\text{C}^{16}\text{H}^{12}\text{O}^5)^2$; poudre rouge, insipide, inodore, insoluble dans l'eau, employée comme antiseptique intestinal.

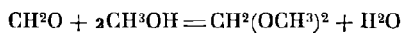
Le *Glutol*, produit de condensation avec la gélatine.

Le *Dextroforme*, produit de condensation avec la dextrine.

L'*Ichtoforme*, produit de condensation avec l'ichtyol.

Le *Stériforme*, produit de condensation du sucre de lait avec $1/20$ de formol, etc.

Méthylal, $\text{CH}^2(\text{OCH}^3)^2$. — Le méthylal résulte de la condensation d'une molécule de formaldéhyde avec deux molécules d'alcool méthylique, en présence d'acide sulfurique (Renard¹),



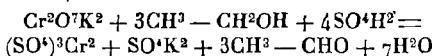
On chauffe au bain-marie; il distille un liquide huileux, qu'on purifie en l'agitant avec la potasse et en le distillant.

On peut aussi l'obtenir par la distillation d'un mélange d'alcool méthylique, d'acide sulfurique et de bioxyde de manganèse (Kane¹); l'alcool méthylique est oxydé pour donner de l'aldéhyde formique qui se condense comme précédemment avec l'alcool en excès, et de l'acide formique qui est transformé en formiate d'éthyle. Le mélange de méthylal et de formiate d'éthyle obtenu est agité avec la lessive de potasse qui saponifie le formiate d'éthyle et laisse le méthylal inattaqué; on distille ce dernier.

Le méthylal est un liquide limpide, d'une odeur aromatique et piquante, soluble dans trois fois son volume d'eau. Il bout à 42°. Il a été proposé comme hypnotique. Il pourrait servir comme antiseptique, grâce à la propriété qu'il possède de régénérer l'aldéhyde formique par l'action des acides.

Aldéhyde acétique, $\text{CII}^3\text{—CHO}$. — L'aldéhyde acétique s'obtient en oxydant incomplètement l'alcool ordinaire.

Cette oxydation peut se faire par le procédé Trillat, de même que l'oxydation de l'alcool méthylique. L'opération est plus facile à conduire en se servant, comme oxydant, du bichromate de potassium en présence d'acide sulfurique.



Dans un récipient en verre d'environ 20 litres on met une solution de 2 kilogrammes de bichromate de potassium dans 6 litres d'eau. Ce récipient communique avec un réfrigérant dans lequel circule de l'eau à 25° environ, et qui porte à son autre extrémité un tube se rendant dans un ballon qui renferme de l'éther. On y fait couler goutte à goutte un mélange de 2 kilogrammes d'alcool et de 2 kilogrammes 700 d'acide sulfurique préalablement dilué de son volume d'eau. La masse liquide s'échauffe d'elle-même, elle se colore en vert par suite de la réduction du bichromate à l'état de sel de chrome, et l'aldéhyde distille. Il va se dissoudre dans l'éther en même temps qu'un peu d'alcool entraîné. Pour le purifier on fait passer dans la solution un

courant de gaz ammoniac sec qui le précipite à l'état d'aldéhydate d'ammoniac. Le précipité est essoré puis chauffé avec de l'acide sulfurique, afin de régénérer l'aldéhyde qui est recueilli dans un récipient fortement refroidi.

L'aldéhyde acétique est un liquide incolore, qui présente une odeur vive et spéciale. Il bout à 21°. $D=0,805$.

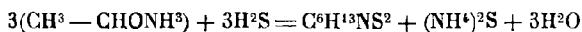
Une trace d'acide chlorhydrique ou sulfureux le transforme à basse température en un polymère, connu sous le nom de *Métaldéhyde*, volatile à 115°, et qui à 120° régénère l'aldéhyde ordinaire.

Une plus grande quantité d'acide chlorhydrique ou sulfureux fournit un polymère de condensation semblable, la *Paraldéhyde*, fusible à 10°, et volatile à 124°.

L'aldéhyde ordinaire est doué de propriétés antiseptiques remarquables ; mais on lui préfère généralement l'aldéhyde formique. Il a été proposé comme anesthésique, mais son action suffocante l'a fait abandonner. La paraldéhyde a été employée comme hypnotique succédané du chloral. Il faut avoir soin dans ce cas de préparer l'aldéhyde avec de l'alcool éthylique exempt d'alcool amylique, afin d'éviter la présence de l'aldéhyde valérianique toxique.

La condensation de l'aldéhyde acétique avec 2 molécules d'alcool fournit l'*Acétal*, $\text{CH}^3-\text{CH}(\text{OC}^2\text{H}^6)^2$, liquide éthéré, incolore, distillant à 104°, doué de propriétés hypnotiques qui ne paraissent pas avoir reçu d'applications.

Thialdine, $\text{C}^6\text{H}^{13}\text{NS}^2$. — La thaldine s'obtient en traitant la solution d'aldéhydate d'ammoniac par l'hydrogène sulfuré (Wöhler¹ et Liebig),

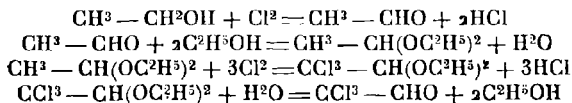


Nous avons vu plus haut (préparation de l'aldéhyde), comment se forme l'aldéhydate d'ammoniac. On le dissout dans 15 parties d'eau environ, on y ajoute 10 à 15 gouttes d'ammoniaque par 30 grammes de solution, et on fait passer dans la solution un courant lent d'hydrogène sulfuré. Il se dépose de gros cristaux qui sont lavés à l'eau froide et purifiés dans l'éther dilué d'un tiers de son poids d'alcool. Il peut arriver que la thialdine se dépose sous la forme d'une huile. On reprend alors celle-ci par l'éther et on ajoute de l'acide chlorhydrique; il se forme une bouillie cristalline de chlorhydrate de thialdine qui est lavé à l'éther et dont on régénère la thialdine par un traitement à l'ammoniaque.

La thialdine cristallise en tables rhombiques fusibles à 43°. Elle possède une odeur aromatique désagréable. C'est un stimulant du cœur.

La *Carbothialdine*, $C^5H^{16}N^2S^2$, résulte de l'action du sulfure de carbone sur l'aldéhydate d'ammoniaque. Elle n'est pas employée.

Chloral et dérivés. — *Chloral et Hydrate de chloral*, $CCl^3 - CHO$ et $CCl^3 - CH(OH)^2$. — Le chloral se fabrique en hydrolisant l'alcoolate de chloral, qui résulte de l'action du chlore sur l'alcool aussi concentré que possible (Personne¹). La transformation de l'alcool en chloral peut s'interpréter par la suite des réactions suivantes :



L'alcool à 96°, ou mieux absolu, est introduit dans

des touries en grès, portant deux tubulures, l'une pour l'arrivée du chlore, l'autre pour le départ de l'acide chlorhydrique; ce dernier va se condenser dans des récipients pleins d'eau froide. Au début, l'introduction du chlore doit être conduite avec précaution, car la réaction peut devenir très vive, et le rendement se trouve diminué par suite de réactions secondaires. On doit refroidir la tourie en la plongeant dans de grands baquets pleins d'eau. Quand l'absorption du chlore se ralentit on porte progressivement la température à 60° et enfin à 100°. On interrompt le courant de chlore lorsque le liquide est entièrement soluble dans l'eau. Il s'est alors formé de l'alcoolate de chloral,



L'action du chlore est plus régulière lorsqu'on opère en présence de certains corps comme l'iode, le soufre, le perchlorure de fer, qui peuvent agir comme transporteurs de chlore. Springmühl ajoute 1 partie d'iode pour 100 parties d'alcool.

La transformation de l'alcoolate de chloral en chloral se fait par l'action de l'acide sulfurique concentré. L'alcoolate de chloral est introduit dans un récipient en fonte émaillée, et additionné par petites portions de son volume d'acide sulfurique concentré. On porte à l'ébullition, au réfrigérant ascendant, jusqu'à ce que l'acide chlorhydrique resté dissous soit éliminé; pendant ce temps l'alcoolate de chloral se trouve saponifié. On procède ensuite à la distillation et on recueille tout ce qui passe au-dessous de 100°. Le liquide obtenu est soumis à une deuxième rectification; la portion qui passe au-dessus de 94° est constituée par du chloral pur.

Le *Chloral* est un liquide huileux, incolore, à odeur irritante. Il bout à 97° . Traité par les corps avides d'eau, ou chauffé sous pression il se polymérise et fournit le *Métachloral*, $(\text{CCl}_3 - \text{CHO})_3$, corps blanc insoluble dans l'eau, qui régénère le chloral quand on le chauffe à 180° .

Le chloral est généralement utilisé sous la forme d'hydrate.

L'*Hydrate de chloral* se prépare en ajoutant au chloral anhydre la quantité d'eau théoriquement nécessaire, c'est-à-dire 12,2 parties pour 100 parties de chloral. Il suffit d'agiter le mélange, la combinaison se fait avec échauffement de la masse, qui, coulée sur une surface bien unie se solidifie et constitue le chloral en plaques du commerce. Le chloral en plaques peut retenir certaines impuretés du chloral. Il est préférable de le soumettre à la cristallisation.

L'hydrate de chloral encore chaud est additionné du tiers environ de son volume de chloroforme, puis abandonné au refroidissement dans des matras fermés. Après une semaine environ on essore les cristaux et on emploie les liqueurs mères pour une nouvelle cristallisation. La cristallisation peut aussi se faire dans le sulfure de carbone ou dans le benzène. La solution benzénique de l'hydrate de chloral laisse tout d'abord déposer des aiguilles qui, au bout de quelques jours, se transforment en cristaux de forme hexagonale.

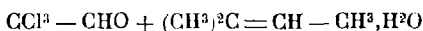
L'hydrate de chloral cristallise en prismes rhomboïdaux fusibles à 57° . Il se volatilise déjà à la température ordinaire, à la manière du camphre. Il se dissout dans le quart de son poids d'eau à la température ordinaire. Lorsqu'il est pur, sa décomposition par les alcalis

doit donner 72,2 p. 100 de chloroforme (Codex). On doit le conserver à l'abri de la lumière et dans des flacons bien bouchés.

L'hydrate de chloral est un hypnotique inoffensif et en même temps un anesthésique, fréquemment administré à l'intérieur. Il provoque un sommeil tranquille, sans malaise.

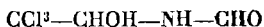
Le chloral se condense facilement avec un assez grand nombre de substances pour former des dérivés qui sont dédoublés dans l'organisme en leurs composants. Cette propriété permet de préparer des composés pour lesquels l'action du chloral s'ajoute à l'action de substances très diverses.

Le *Dormiol* ou *Amylènechloral*,



est une combinaison équimoléculaire du chloral avec l'hydrate d'amylène. C'est un liquide incolore de consistance huileuse. $D = 1,24$. Son odeur rappelle celle du camphre. Il produit un sommeil plus profond que l'hydrate de chloral.

La *Chloralamide* ou *Chloralformiamide*,



est le produit d'addition du chloral à la formiamide. Il suffit de mélanger les composants; la masse s'échauffe et se solidifie peu à peu; on la fait ensuite cristalliser dans l'eau. La chloralamide fond à 115° ; elle se dédouble déjà à 60° en chloral et formiamide. C'est un hypnotique dont l'action est plus lente que celle du chloral. Il est peu usité.

La *Chloralcyanhydrine*, $\text{CCl}^3 - \text{CHOH} - \text{CN}$, qui résulte de la fixation de l'acide cyanhydrique sur le chloral, fond à 61° et bout à 215° . Elle a été proposée pour remplacer l'eau de laurier cerise.

Le *Somnal* ou *Ethylchloraluréthane* ou *Ural*,



s'obtient en faisant réagir le chloral en solution alcoolique sur l'uréthane. On chauffe à 100° , dans le vide, un mélange à parties égales d'hydrate de chloral, d'uréthane et d'alcool à 90° . Il se forme un liquide incolore qui, par refroidissement, laisse déposer des cristaux fusibles à 42° . Il semble d'après certaines propriétés que l'on se trouve en présence d'un mélange et non d'une combinaison définie. L'action physiologique du somnal est la même que celle de ses deux composants.

Les *Chloraloses* ou *Chloral-glucoses*, sont des combinaisons du chloral avec le glucose.

Lorsqu'on chauffe à 100° , pendant une heure, des quantités égales de chloral anhydre et de glucose sec on obtient deux composés, le *Chloralose* et le *Parachloralose*, qui se séparent facilement en profitant de ce que le parachloralose est insoluble dans la plupart des dissolvants. Pour isoler le chloralose il suffit de reprendre la masse par l'eau chaude.

Le *Chloralose*, $\text{C}^8\text{H}^{14}\text{Cl}^3\text{O}^6$, cristallise en fines aiguilles qui fondent à 187° . Il est soluble dans l'eau, l'éther et l'alcool. C'est un hypnotique, succédané du chloral. Le parachloralose au contraire est toxique et dénué de propriétés hypnotiques.

Le *Chloral-arabinose*, est un composé analogue au chloralose. Il résulte de la combinaison du chloral avec

l'arabinose. Ses propriétés médicales sont supérieures à celles du chloralose ordinaire.

L'*Hypnal* ou *Monochloralantipyrine*, est une combinaison équimoléculaire d'hydrate de chloral et d'antipyrine, $\text{CCl}^3 - \text{CH}(\text{OH})^2 + \text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{ON}^2$.

Pour le préparer on dissout 47 parties de chloral dans 50 parties d'eau, et 53 parties d'antipyrine dans la même quantité d'eau. On mélange les deux liquides à une douce chaleur. Il se forme une couche huileuse qui cristallise quelques heures après (Béhal et Choay²).

L'hypnal fond à 67-68°. Il se dissout dans 12 à 13 parties d'eau à la température ordinaire. Chauffé, il perd une molécule d'eau. Il donne avec le perchlorure de fer la coloration rouge de l'antipyrine. C'est un hypnotique dont l'emploi se recommande surtout dans les cas d'insomnie causée par la douleur.

L'antipyrine peut aussi se combiner à deux molécules de chloral pour donner la *Bichloralantipyrine*, produit cristallisé en fines aiguilles fusibles à 68°, dissocié par l'eau.

Le *Captol*, est une combinaison à molécules égales de chloral et de tanin, qui a été proposée pour combattre la formation des pellicules, et contre la chute des cheveux.

Chloralimide, $\text{CCl}^3 - \text{CH} = \text{NH}$. — La chloralimide se prépare de la façon suivante :

On dissout le chloral anhydre dans le chloroforme et on sature par un courant de gaz ammoniac bien sec. Il se forme du chloral-ammoniac, $\text{CCl}^3 - \text{CHOH} - \text{NH}^2$, fusible à 62-64°. On chauffe ensuite à 100°, 5 parties de chloral-ammoniac avec 2 parties de chloral anhydre; et on fait cristalliser dans un mélange à parties égales de benzène et d'alcool absolu (Béhal et Choay³).

La chloralimide cristallise en aiguilles insolubles dans l'eau, fusibles à 155°. C'est un hypnotique et un analgésique qui s'emploie parfois contre le manque de sommeil et la fièvre.

Bromal, $\text{CBr}^3 - \text{CHO}$. — Le bromal, qui s'obtient par l'action du brome sur l'alcool, est un liquide incolore qui bout à 175°. $D = 3,34$. L'hydrate,



fond vers 5°. C'est un hypnotique agissant à la manière du chloral. Il est peu employé.

Acroléine, $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CHO}$. — L'acroléine se prépare en déshydratant la glycérine au moyen du bisulfate de potasse ou de l'anhydride phosphorique.



La déshydratation par l'anhydride phosphorique donne un produit plus pur ; mais avec le bisulfate de potasse, il se forme moins de mousse et la distillation est plus facile à conduire.

On distille un mélange de 20 parties de glycérine anhydre, de 50 parties de bisulfate fondu et de 20 parties de sulfate neutre de potassium. On recueille de l'acroléine mélangée d'acides acrylique et sulfureux. On la fait digérer avec de l'oxyde de plomb et on la rectifie après l'avoir desséchée sur du chlorure de calcium.

L'acroléine pure est un liquide incolore, très réfringent, qui bout à 52°,5. Sa vapeur irrite fortement les yeux et les organes respiratoires. C'est un antiseptique et un désinfectant qui serait supérieur à l'aldéhyde for-

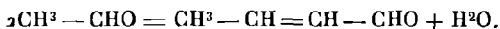
mique. Mais il n'est guère employé, à cause de sa mauvaise odeur.

Chloral butylique, *Chloral crotonique*,



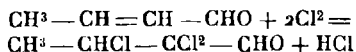
Le chloral butylique se rencontre comme produit accessoire dans la préparation du chloral, toutes les fois qu'on n'élimine pas suffisamment l'acide chlorhydrique.

Pour l'obtenir on commence par préparer l'*aldéhyde crotonique*, $\text{CH}^3 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CHO}$, par l'action de l'acide chlorhydrique sur l'aldéhyde acétique à chaud,



L'aldéhyde crotonique est un liquide distillant à 104-105°.

On traite cet aldéhyde par un courant de chlore, tout d'abord en refroidissant; ensuite on laisse peu à peu le liquide s'échauffer, et l'on chauffe finalement à 100° au réfrigérant ascendant. On arrête le courant de chlore quand l'augmentation de poids de l'aldéhyde correspond à celui qui est indiqué par l'équation,



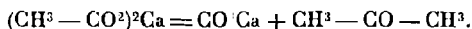
On obtient un liquide épais brun, recouvert d'eau chargée d'acide chlorhydrique. On le distille et on recueille la portion qui passe entre 160 et 180°. Pour le purifier on l'agite avec de l'acide sulfurique et on distille la couche supérieure.

Le chloral butylique est un liquide oléagineux, incolore, qui distille à 163-165°. Son *Hydrate*,



forme des cristaux blancs, fusibles à 78°, solubles dans l'eau. C'est un hypnotique, doué aussi de propriétés analgésiques et tœnifuges. Il a été particulièrement recommandé dans les cas de névralgie, seul ou combiné à l'antipyrine.

Acétone, $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CH}^3$. — La fabrication détaillée de l'acétone se trouvera dans l'ouvrage traitant de la distillation du bois. Elle repose sur la décomposition de l'acétate de calcium par la chaleur,



L'acétone est un liquide d'odeur assez agréable, qui bout à 56°. Ses propriétés anesthésiques et soporifiques n'ont pas reçu d'applications médicales.

L'acétone sert surtout comme solvant. Il sert aussi à la préparation de l'iodoforme, du chloroforme, des sulfonals, de la stovaïne. Fournier¹ a proposé de l'associer au formol pour donner à ce dernier un pouvoir de pénétration plus grand comme antiseptique microbicide.

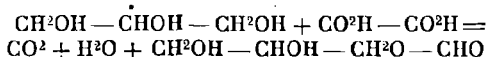
Diéthylcétone, *Propione*, $\text{C}^2\text{H}^5 - \text{CO} - \text{C}^2\text{H}^5$. — Elle se prépare d'une manière analogue à l'acétone ordinaire, par la distillation sèche du propionate de calcium

C'est un liquide mobile, soluble dans 24 parties d'eau. Il bout à 101°. C'est un hypnotique qui provoque un sommeil profond, tranquille et durable.

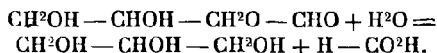
CHAPITRE IV

ACIDES, ACIDES ALCOOLS ET DÉRIVÉS

Acide formique, $\text{H} - \text{CO}^2\text{H}$. — L'acide formique se prépare en décomposant l'acide oxalique par la chaleur, en présence de la glycérine. Il se forme tout d'abord un éther monofornique de la glycérine,



qui, à la température où l'on opère, est saponifié par l'eau,



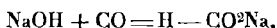
La glycérine qui sert à cette opération est tout d'abord déshydratée, en la chauffant dans le vide jusqu'à 110-120°, ou à l'air libre jusqu'à 175-180°. L'acide oxalique est séché à 100°.

On introduit dans une grande cornue tubulée une partie de glycérine et une partie d'acide oxalique. On chauffe progressivement au bain de sel jusqu'à 105°. La réaction commence à 75° et devient tumultueuse à 90° par suite du dégagement de gaz carbonique. Le liquide qui distille ne renferme que des traces d'acide formique. On l'emploiera pour préparer les formiates. Quand la réaction se ralentit on ajoute une quantité d'acide oxalique égale à celle déjà employée, et on continue de chauffer. Il distille un acide formique dont la concentration varie entre 50 et 60 p. 100. On ajoute de

nouvelles portions d'acide oxalique jusqu'à ce que l'on ait employé de 6 à 8 fois le poids de glycérine.

Pour concentrer l'acide formique obtenu, on emploie le procédé indiqué par Maquenne¹. On lui ajoute une quantité d'acide sulfurique concentré telle que la masse totale renferme les $\frac{4}{5}$ de l'acide sulfurique nécessaire pour former l'hydrate $\text{SO}^4\text{H}^2, \text{H}^2\text{O}$; puis on distille dans le vide, au bain-marie à 70-75°. On obtient ainsi de l'acide formique cristallisable.

L'acide formique se prépare aussi dans l'industrie au moyen du formiate de sodium qui résulte de la fixation de l'oxyde de carbone sur la chaux sodée à la température de 250° environ,



L'acide formique est un liquide mobile doué d'une odeur piquante. Il bout à 101° et fond à 8°,6. Il est soluble dans l'eau en toutes proportions. L'acide sulfurique concentré le dédouble en oxyde de carbone et eau.

Il est antiseptique. Il est en même temps toxique et diurétique. Il a été proposé comme agent de conservation des substances alimentaires, mais il partagera sans doute le sort des acides borique et salicylique. Il sert surtout à la préparation des formiates, dont les applications médicales se sont fortement accrues durant ces dernières années.

Acide acétique, $\text{CH}^3 - \text{CO}^2\text{H}$. — L'acide acétique est le plus anciennement connu des acides. Les Romains l'utilisaient sous le nom d'*acétum*.

Chacun sait que l'acide acétique est l'acide qui se forme par oxydation de l'alcool, lors de la transforma-

tion du vin en vinaigre. La description des procédés de fabrication du vinaigre sortirait du cadre de cet ouvrage.

L'acide acétique se retire des produits de la distillation du bois (voyez page 107). C'est un liquide incolore qui bout à 118° et fond à 17°. Il est soluble en toutes proportions dans l'eau. Il est astringent. On l'emploie comme antiseptique bien qu'il ne paraisse pas très efficace. Il sert à la préparation des acétates et de divers produits dans lesquels se trouve le radical acétique (antifébrine, phénacétine, etc...)

Acide monochloracétique, $\text{CH}^2\text{Cl}-\text{CO}^2\text{H}$. — Cet acide se prépare en traitant l'acide acétique par le chlore.

500 c.c. d'acide acétique, additionné d'une quantité d'eau suffisante pour qu'il ne se congèle pas, sont refroidis à 0°. On y ajoute 50 grammes d'iode et on sature de chlore à 0°. Ensuite on rectifie (Beilstein¹).

L'acide monochloracétique forme des cristaux incolores déliquescents; il fond à 62°,5—63°,2 et bout à 186°. C'est un caustique.

Le *Chlorure de l'acide monochloracétique*, $\text{CH}^2\text{Cl}-\text{COCl}$, sert à la préparation d'un certain nombre de produits pharmaceutiques comme la nirvanine, le phénocolle. On l'obtient en traitant l'acide monochloracétique par le trichlorure de phosphore, ou en saturant d'acide chlorhydrique gazeux un mélange de 100 grammes d'acide monochloracétique et de 150 grammes d'anhydride phosphorique vers 200°. Il distille à 105°—106°.

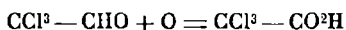
Acide dichloracétique, $\text{CHCl}^2-\text{CO}^2\text{H}$. — L'acide dichloracétique s'obtient par la chloruration de l'acide acétique à chaud, ou bien au moyen de l'hydrate de chloral (Wallach²).

On porte à l'ébullition une solution de 50 grammes

d'hydrate de chloral dans 250 grammes d'eau avec 84 grammes de ferrocyanure de potassium, pendant 2 heures. On filtre, on lave le précipité avec 200 c.c. d'eau bouillante, on décompose le dichloracétate de potassium par l'acide chlorhydrique et on distille.

L'acide dichloracétique est un liquide incolore, ($D=1,522$), qui bout à $189-191^{\circ}$. Il fond à -4° . Il est soluble dans l'eau. C'est un caustique, proposé contre la syphilis et les maladies de peau.

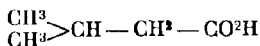
Acide trichloracétique, $\text{CCl}^3-\text{CO}^2\text{H}$. — L'acide trichloracétique se prépare en oxydant le chloral par l'acide azotique (Clermont¹),



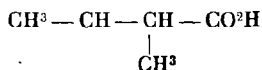
On mélange 100 parties de chloral anhydre avec 150 parties d'acide azotique concentré. On abandonne le tout pendant deux ou trois jours; il se dégage des vapeurs nitreuses. On termine l'oxydation en chauffant doucement au bain-marie, et lorsque le dégagement de vapeurs nitreuses a cessé on procède à la distillation. Jusqu'à 125° , il distille l'excès d'acide azotique, de 125 à 129° on recueille un mélange d'acide azotique, d'acide trichloracétique et d'un peu de chloral non oxydé. A partir de 190° il passe l'acide trichloracétique qui se solidifie par refroidissement. La portion $125-190^{\circ}$, chauffée avec un peu d'acide azotique, fournit encore un peu d'acide trichloracétique. On obtient environ 70 grammes d'acide trichloracétique pour 100 grammes de chloral anhydre.

L'acide trichloracétique cristallise en rhomboèdres fusibles à 52° . Il bout à 195° . C'est un caustique énergique, en même temps qu'un antiseptique.

Acide valérianique, $C^8H^{10}O^2$. — L'acide valérianique du commerce est constitué par un mélange d'acide méthyl—3—butanoïque ou isovalérianique (c'est l'acide de la valériane).



et d'acide méthyl—2—butanoïque.



On le prépare en oxydant l'alcool amylique de fermentation (qui est un mélange des deux alcools correspondant aux deux acides ci-dessus) par l'acide chromique.

Dans un appareil muni d'un réfrigérant ascendant et chauffé au bain-marie vers 80° , on introduit 3 parties d'acide sulfurique dilué de son volume d'eau et 1 partie d'alcool amylique. On ajoute ensuite peu à peu une solution de 25 parties de bichromate de sodium dans 50 parties d'eau, en agitant. Vers la fin de l'opération, on porte à l'ébullition. Ensuite on distille; on recueille un mélange d'acide valérianique, d'aldéhyde valérianique, de valérianate d'amyle et d'un peu d'alcool amylique non oxydé. On agite le tout avec une lessive alcaline chaude, qui enlève l'acide et qui saponifie l'éther valérianique; la partie insoluble, formée d'alcool et d'aldéhyde, peut être oxydée à nouveau. La solution alcaline est traitée par un léger excès d'acide sulfurique qui met l'acide valérianique en liberté; celui-ci se rassemble à la partie supérieure en une couche huileuse que l'on décante et que l'on rectifie.

Le Codex prescrit de distiller la racine de valériane (1 kilogramme) avec l'acide sulfurique dilué (100 grammes d'acide dans 5 litres d'eau) additionné de bichromate de potassium (60 grammes). On obtient ainsi l'acide méthyl—3—butanoïque ou isovalérianique. Mais cette préparation est plus coûteuse que la précédente, aussi n'est-elle jamais appliquée par l'industriel.

L'acide valérianique est un liquide oléagineux, incolore d'une odeur tenace et désagréable. Il bout à 195°. $D=0,95$. Il se dissout dans 30 parties d'eau, et en toutes proportions dans l'alcool et dans l'éther.

Il sert à la préparation des valérianates et des éthers valérianiques.

La *Valérobromine* est une solution qui renferme un mélange de valérianate d'ammoniaque et de bromure alcalin.

Le *Valyle* est constitué par la diéthylamide de l'acide valérianique, $C^4H^9-CO-N(C^2H^5)^2$.

Pour le préparer on transforme d'abord l'acide valérianique en chlorure de valéryle par l'action du trichlorure de phosphore, puis on fait réagir ce chlorure de valéryle sur la diéthylamine.

C'est un liquide incolore, d'odeur spéciale, d'une saveur brûlante, qui bout à 210°. Il possède les propriétés caractéristiques de la valériane.

Acide diéthylacétique, $(CH^3-CH^2)^2=CH-CO^2H$. On a proposé l'emploi de l' α -*bromodiéthylacétamide*, $(CH^3-CH^2)^2=CBr-CONH^2$, sous le nom de *Neuronal*.

La préparation en est assez longue, nous en donnerons seulement le principe, car ce produit ne paraît pas avoir acquis une grosse importance.

La propione, $\text{CH}^3\text{—CH}^2\text{—CO—CH}^2\text{—CH}^3$, obtenue par la distillation sèche du propionate de calcium, est réduite par l'hydrogène naissant à l'état d'alcool secondaire, $\text{CH}^3\text{—CH}^2\text{—CHOH—CH}^2\text{—CH}^3$, lequel est transformé en dérivé chloré, $\text{CH}^3\text{—CH}^2\text{—CHCl—CH}^2\text{—CH}^3$, par l'action du chlorure de phosphore. La condensation de ce dernier avec le cyanure de potassium fournit le nitrile de l'acide diéthylacétique. $(\text{CH}^2\text{—CH}^2)^2\text{=CH—CN}$, qu'il suffit d'hydrolyser pour obtenir l'acide diéthylacétique. Cet acide, traité par le bromure de phosphore en présence d'un excès de brome, fournit le bromure d'acide α — bromodiéthylacétique, $(\text{CH}^3\text{—CH}^2)^2\text{=CBr—COBr}$, que l'ammoniac sec transforme en amide bromodiéthylacétique ou neuronal.

Le neuronal est un corps solide cristallisé, qui fond à 66-67°. C'est un hypnotique qui ne donne pas lieu à des effets cumulatifs ni à l'accoutumance.

Acide stéarique, $\text{C}^{17}\text{H}^{33}\text{—CO}^2\text{H}$. — On l'obtient par saponification du suif de bœuf ou de mouton, qui est constitué par la tristéarine de la glycérine.

Il est très difficile à purifier, lorsqu'il est mélangé d'acides voisins (palmitique, myristique, etc.). Pour l'obtenir pur il est préférable de purifier tout d'abord le suif par cristallisation dans l'éther jusqu'à ce qu'il fonde à 62°.

On chauffe ensuite, au réfrigérant ascendant, 20 parties de suif avec 6 parties de soude en solution alcoolique concentrée, jusqu'à ce que la masse soit entièrement soluble dans l'eau chaude. On distille l'alcool, on étend d'eau et on neutralise par l'acide chlorhydrique.

L'acide stéarique précipite, on le purifie par cristallisation dans l'alcool.

L'acide stéarique forme des paillettes blanches insolubles dans l'eau, qui fondent à $71^{\circ}.5$, il bout à 232° sous 15 mm Il sert à la préparation de quelques stéarates. Les stéarates alcalins se rencontrent, mélangés d'oléates, dans les savons.

Acide oléique, $C^{17}H^{31}-CO^2H$. — L'acide oléique se rencontre dans les corps gras, combiné à la glycérine, en même temps que les acides stéarique et palmitique. On l'obtient en grande quantité comme résidu de la fabrication des bougies (voyez l'ouvrage correspondant). Pour le purifier on le transforme en oléate de plomb, qui seul est soluble dans l'éther. La solution étherée d'oléate de plomb est traitée par l'acide chlorhydrique; on sépare le chlorure de plomb et on chasse l'éther par distillation.

L'acide oléique est un liquide qui se solidifie au-dessous de 0° ; il fond alors à 14° . C'est un bon médicament contre les coliques produites par les calculs biliaires. Il sert aussi à la préparation de quelques oléates. Les oléates alcalins se rencontrent dans les savons.

Savons. — Les savons sont des mélanges de stéarates, d'oléates et de palmitates alcalins. Les savons durs sont à base de soude; les savons mous sont à base de potasse.

Nous n'avons pas à détailler ici l'industrie des savons, dont l'étude fait l'objet d'un ouvrage spécial.

Le *Savon médicinal* ou *savon amygdalin*, se prépare au moyen de l'huile d'amandes douces et de la lessive de soude. On laisse en contact pendant plusieurs jours, à la température ordinaire, en agitant de temps à autre, un mélange de 21 parties d'huile avec 10 parties de lessive de soude ($D=1,33$). Lorsque la masse a pris la consistance d'une pâte molle on la coule dans des moules et on laisse le produit se solidifier peu à peu. On doit attendre, avant d'employer ce savon, que l'excès d'alcali soit transformé en carbonate. La glycérine reste dans le savon.

Le savon amygdalin sert à la préparation des pilules, des suppositoires.

Le *Savon animal*, qui sert à préparer le baume opodeldoch, s'obtient en saponifiant la moelle de bœuf par la lessive de soude. On fait fondre 50 parties de moelle de bœuf purifiée, et on ajoute 25 parties de lessive de soude ($D=1,33$). Quand la saponification est achevée on étend de 100 parties d'eau et on ajoute 10 parties de chlorure de sodium pour insolubiliser le savon; celui-ci se rassemble à la surface, on l'égoutte, on le fond et on le coule dans des moules. Il est plus dur que le savon amygdalin. La glycérine reste dans l'eau-mère.

Les *Saponés*, sont des savons dans lesquels on introduit des substances médicamenteuses.

Les *Saponures*, sont des poudres de savon mélangées de substances extractives.

Les *Saponulés*, sont formés de gelées obtenues par évaporation d'une solution alcoolique de savons et de médicaments.

Les *Emplâtres*, sont des savons à bases d'oxydes mé-

talliques, surtout d'oxyde de plomb. Ils sont insolubles dans l'eau.

Acide oxalique, $\text{CO}^2\text{H}-\text{CO}^2\text{H}$. — L'acide oxalique se rencontre dans un grand nombre de végétaux. Il se forme dans l'oxydation nitrique du sucre.

Pour le préparer, l'industrie décompose la cellulose par les hydrates alcalins. La sciure de bois (1 partie) est arrosée avec une lessive alcaline qui renferme deux parties de soude pour une partie de potasse, de manière à former une pâte demi-solide qui est chauffée vers 200° dans un cylindre de tôle. La masse est brassée par un agitateur mécanique, sorte de vis d'Archimède qui oblige la masse à traverser tout le cylindre et qui la pousse vers la sortie. On reprend la masse par l'eau, afin de dissoudre les oxalates alcalins, et on les précipite à l'état d'oxalate de calcium par un lait de chaux, ce qui régénère en même temps les bases alcalines. L'oxalate de chaux est ensuite décomposé par l'acide sulfurique; l'acide oxalique est purifié par cristallisation fractionnée (Capitaine et Hertling¹).

L'acide oxalique cristallise en prismes rhomboïdaux qui retiennent $2\text{H}^2\text{O}$. Il fond à 98° en perdant son eau de cristallisation; anhydre, il fond à 212° . Il se dissout dans 10 parties d'eau environ à la température de 20° , et dans son poids d'eau bouillante.

Il a été employé pour la préparation de tisanes et de boissons rafraîchissantes aujourd'hui inusitées, car l'acide oxalique est toxique. Il sert à la préparation de quelques oxalates métalliques.

Acide succinique, $\text{CO}^2\text{H}-\text{CH}^2-\text{CH}^2-\text{CO}^2\text{H}$.—

L'acide succinique peut s'obtenir par la distillation sèche du succin.

On le prépare par la fermentation de l'acide malique ou de l'acide tartrique. Pour la transformation de l'acide tartrique en acide succinique, F. Kœnig¹ conseille d'opérer ainsi :

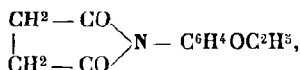
On dissout 1 kilogramme d'acide tartrique dans 20 litres d'eau, et on neutralise par l'ammoniaque; on additionne de 10 grammes de phosphate de potasse, 5 grammes de sulfate de magnésie et 4 grammes de chlorure de calcium, et on ajoute le ferment. Celui-ci s'obtient en diluant 100 grammes environ de cette liqueur avec 5 volumes d'eau de rivière; le tout étant exposé au contact de l'air jusqu'à ce que la liqueur se trouble et se remplisse de bactéries. On maintient le mélange à la température de 25 à 30°, pendant deux mois; le mieux est de profiter de la température de l'été. Il se forme un mélange d'acides acétique et succinique, et il se dégage du gaz carbonique et de l'hydrogène. On neutralise par la chaux, on filtre à l'ébullition; le succinate de calcium se dépose par refroidissement. On le décompose par l'acide sulfurique. L'acide succinique est purifié par cristallisation dans l'eau. On obtient environ 250 gr. d'acide succinique pur.

L'acide succinique cristallise en prismes rhomboïdaux anhydres, incolores. Il fond à 180°, et bout à 235°, en se déshydratant partiellement pour donner de l'anhydride succinique. Il est soluble dans 8 parties d'eau.

Sous le nom de *Sel volatil de succin*, les anciens employaient un acide succinique impur mélangé d'huile pyrogénée, obtenu par la distillation sèche du succin; ces préparations sont aujourd'hui à peu près abandonnées.

L'acide succinique sert à la préparation du *Succinate de sodium*, proposé contre l'ictère catarrhal.

Chauffé avec une quantité équimoléculaire de phénétidine, l'acide succinique fournit la para-éthoxyphényl-succinimide,



qui, sous le nom de *Pyrantine*, a été proposée comme sédatif.

Acide lactique, $\text{CH}^3 - \text{CHOH} - \text{CO}^2\text{H}$. — On connaît quatre acides lactiques, un acide droit, un acide gauche, un acide inactif et un acide racémique.

L'acide lactique ordinaire est l'acide racémique.

Cet acide a été découvert par Scheele dans le lait aigri. Il se prépare par la fermentation du sucre (Frémy¹).

On ajoute 10 parties de craie pulvérisée et 1 partie de fromage blanc à une solution de 10 parties de sucre dans 100 parties d'eau. On abandonne le tout au contact de l'air en agitant de temps en temps; on maintient la température à 30—35°. Le glucose se dédouble en deux molécules d'acide lactique



qui sont neutralisées par le carbonate de chaux. Le lactate de chaux est essoré et purifié par cristallisation dans l'eau. Décomposé par l'acide sulfurique, il fournit un acide lactique impur souillé de sulfate de chaux et d'acides butyriques.

Pour le purifier on le sature par le carbonate de

zinc ; on fait cristalliser plusieurs fois le lactate de zinc qui a l'avantage d'être moins soluble que le sulfate et que les butyrates, et on le décompose par l'hydrogène sulfuré. On filtre le sulfure de zinc précipité et on concentre la solution d'acide lactique jusqu'à ce qu'elle marque 25° B (75 p. 100 d'acide) ; on ne peut pousser la concentration plus loin sans qu'il se déshydrate pour donner le lactide.

L'acide lactique est un liquide sirupeux, incolore. Il est soluble dans l'eau et dans l'éther. Il sert contre la diarrhée chez les nouveau-nés, et dans certains cas de dyspepsie. A l'extérieur, il a été proposé comme caustique doux. On l'utilise aussi pour la préparation de quelques lactates.

Le produit connu sous le nom de *Lactophosphate de chaux*, est en réalité constitué par un mélange de phosphate monocalcique et d'acide lactique ; on le prépare dans l'industrie en dissolvant le lactate de chaux dans l'acide phosphorique, la solution est évaporée jusqu'à ce qu'elle se prenne par refroidissement en une masse mielleuse.

Acide malique, $\text{CO}^2\text{H}-\text{CH}^3-\text{CHOH}-\text{CO}^2\text{H}$.— On le retire du suc des fruits du sorbier des oiseaux. On chauffe le suc pendant quelques heures avec un lait de chaux, et on sépare le précipité de malate de chaux. Ce dernier est traité à l'ébullition par l'acide chlorhydrique dilué de 10 fois son volume d'eau, en quantité juste nécessaire pour transformer le malate neutre de calcium en malate acide peu soluble, qui se dépose. La décomposition de ce dernier par l'acide sulfurique fournit un acide malique impur. Il vaut mieux le transformer en sel de plomb qu'on décompose par l'hydrogène sulfuré.

L'acide malique cristallise difficilement. Il fond à 100°. Il est très soluble dans l'eau. Il sert parfois en solution à 5 p. 100 sous la forme d'inhalations, contre le croup et la diphtérie.

Acide tartrique, $\text{CO}^2\text{H}—\text{CHOH}—\text{CHOH}—\text{CO}^2\text{H}$.
— On connaît quatre acides tartriques. Les acides droit, gauche, inactif et racémique. L'acide ordinaire est l'acide droit.

L'acide tartrique ordinaire existe dans la plupart des fruits acides. Lors de la fabrication du vin, il se dépose sous la forme de *tartré*, ou tartrate acide de potassium.

Pour en extraire l'acide tartrique on le traite par l'acide chlorhydrique dilué qui laisse les matières colorantes insolubles. L'acide tartrique est ensuite précipité par la chaux ou par le carbonate de chaux, sous la forme de tartrate de chaux, qu'il ne reste plus qu'à décomposer par l'acide sulfurique. Nous renverrons, pour les détails de cette fabrication, à l'ouvrage spécial sur l'industrie des acides organiques.

L'acide tartrique cristallise en prismes rhomboïdaux obliques, hémihèdres. Il fond vers 170-180°.

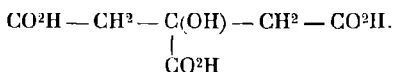
$$\alpha^D = + 15^{\circ},06 - 0,131c$$

(c étant le nombre de grammes d'acide dissous dans 100 centimètres cubes de solution). 100 parties d'eau dissolvent, à 15°, 132 parties d'acide tartrique, et 343 parties à 100°.

Il sert fréquemment pour la préparation de la limonade et du sirop tartriques; pour la fabrication des *Poudres gazeuses* (mélanges d'acide tartrique et de bicarbo-

nate de soude). On l'utilise encore à la fabrication des tartrates, des émétiques. C'est en outre un excellent anhydrotique, recommandé particulièrement contre la transpiration des pieds.

Acide citrique,



L'acide citrique se retire du jus de citron.

Le jus de citron, clarifié par une légère fermentation, est saturé par le carbonate de chaux. La solution, portée à l'ébullition, laisse précipiter le citrate de calcium, moins soluble à chaud qu'à froid. Le précipité est lavé à l'eau bouillante, puis décomposé à froid par l'acide sulfurique dilué.

On sépare le sulfate de chaux, et on évapore la solution jusqu'à cristallisation.

L'acide citrique se forme dans la fermentation du glucose par des champignons désignés sous le nom de *Cytrromycètes*. Il ne paraît pas impossible d'utiliser cette fermentation pour la fabrication de l'acide citrique car dans des conditions convenables on arrive à transformer en acide citrique plus de la moitié du glucose.

L'acide citrique cristallise en prismes orthorhombiques incolores, qui retiennent une molécule d'eau de cristallisation. Il fond à 153°; à une température plus élevée il se décompose en donnant tout d'abord de l'acide aconitique $\text{C}^3\text{H}^3(\text{CO}^2\text{H})^3$, puis les acides citraconique et itaconique.

Il est employé, à l'intérieur, sous la forme de limo-

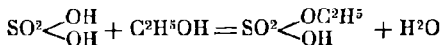
nade, sirop d'acide citrique et sirop de limons. Il sert à la préparation des poudres gazogènes et des citrates. Le sirop de citron est souvent employé comme antiseptique et même comme fébrifuge.

CHAPITRE V

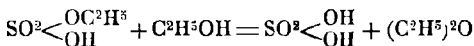
ETHERS

ETHERS-OXYDES ET ETHERS SELS

Ether ordinaire, Ether sulfurique, Oxyde d'éthyle, $(C^2H^5)^2O$. — L'éther résulte de l'action de l'acide sulfurique sur l'alcool. Cette transformation de l'alcool en éther fut tout d'abord attribuée à l'action déshydratante de l'acide sulfurique. Williamson¹ établit qu'elle se passe en deux phases; dans une première phase il se forme de l'acide sulfovinique ou sulfate acide d'éthyle,



lequel, à la température de 130-140°, réagit sur une seconde molécule d'alcool pour donner de l'éther et régénérer l'acide sulfurique qui peut réagir à nouveau (1).



Une quantité limitée d'acide sulfurique pourrait donc, théoriquement, transformer en éther une quantité in-

(1) D'autres auteurs préfèrent admettre que le sulfate acide d'éthyle réagit sur une seconde molécule d'alcool pour former du sulfate neutre d'éthyle, $SO^4(C^2H^5)^2$, qui est décomposé par l'alcool pour régénérer l'acide sulfovinique et donner l'éther.

définie d'alcool. Pratiquement, l'acide sulfurique peut étherifier 20 à 30 fois son poids d'alcool; mais le régime fiscal imposé aux fabricants ne leur permet pas d'épuiser la force d'étherification de l'acide sulfurique.

La fabrication de l'éther est une opération qui demande quelques précautions à cause de la volatilité et de l'inflammabilité de ce produit. On doit opérer en l'absence de toute flamme et ne chauffer qu'à la vapeur.

L'alcool employé doit être soigneusement rectifié, lorsque l'éther est destiné aux usages pharmaceutiques. Il ne doit pas renfermer d'alcool amylique, car celui-ci donne avec l'acide sulfurique des produits doués d'une odeur désagréable et dont il est difficile de se débarrasser. Avant d'être employé l'alcool est dénaturé, en présence de la Régie, par l'addition de 10 p. 100 de son volume du résidu d'éther ayant servi à une opération précédente. L'acide sulfurique utilisé est l'acide à 66°Bé, exempt d'acide azotique.

La fabrication de l'éther peut se diviser en deux phases : l'étherification et la rectification.

Étherification. — On mélange, en versant l'acide dans l'alcool et en agitant :

3 200 kilogrammes	d'acide sulfurique à 66°Bé
1 500	— d'alcool à 95°

Ce mélange est introduit dans un *étherificateur*, cylindre en tôle de 2 mètres de haut et de 1 m. 80 de diamètre, doublé d'une chemise intérieure en plomb épais, avec couvercle en cuivre. Le couvercle porte un trou d'homme et différentes ouvertures par lesquelles passent, le tuyau d'arrivée de vapeur pour le chauffage, le tuyau d'introduction de l'alcool, un thermomètre, et un

appareil indicateur de niveau à flotteur. A l'intérieur, se trouve un serpentín en plomb dans lequel on envoie de la vapeur à la température de 130-140°.

La formation de l'éther commence déjà à 100°. Il se dégage un mélange d'éther, d'eau et d'alcool non éthérifié. Ces vapeurs d'éther brut sont assez fortement chargées de vapeurs acides. On les fait passer dans un *saturateur*, cylindre en tôle garni de plomb à l'intérieur, de 1 m 50 de hauteur et 1 mètre de diamètre, qui porte un certain nombre de plateaux en plomb; ces plateaux sont garnis d'une solution de carbonate de soude qui se déverse d'un plateau sur l'autre par des trop pleins, tandis que la vapeur d'éther suit un chemin inverse et se dégage sur chaque plateau sous des petites cloches qui l'obligent à barbotter dans la solution de carbonate de soude.

Entre l'éthérificateur et le saturateur, on interpose une petite chambre qui peut être refroidie énergiquement et qui est destinée à modérer les emballements qui peuvent se produire par une chauffe exagérée.

Lorsque la température du mélange atteint 130-140°, on commence l'alimentation continue de l'alcool, qui doit être réglée de façon à maintenir constant le niveau du liquide, ainsi que la température.

A sa sortie du saturateur, l'éther traverse un serpentín en plomb d'une assez grande longueur et refroidi par un courant d'eau bien froide. Il s'y condense, et est recueilli dans un bac, afin de s'assurer que l'éthérification se poursuit normalement et qu'il n'y a pas trop d'alcool entraîné.

Rectification et purification. — L'éther brut est soumis à la rectification dans des colonnes à plateaux, ana-

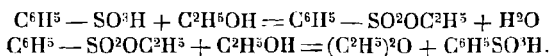
logues à celles qui sont employées pour la rectification de l'alcool.

Les vapeurs d'éther montent dans les tronçons supérieurs de l'appareil de rectification, tandis que l'alcool et l'eau se rassemblent à la partie inférieure pour se rendre dans une autre colonne à rectification destinée à récupérer l'alcool non éthérifié; celui-ci rentre en fabrication. Les vapeurs d'éther passent ensuite par le condenseur, dans lequel une partie se liquéfie et retourne à l'appareil pour servir de liquide laveur aux vapeurs d'éther; le reste traverse ensuite un réfrigérant dans lequel elles sont condensées; on recueille dans des bonbonnes l'éther à 65°.

A leur sortie du saturateur, les vapeurs d'éther brut peuvent être envoyées directement dans l'appareil de rectification, sans être préalablement condensées. On réduit ainsi au minimum les pertes d'éther en même temps qu'on réalise une notable économie de charbon.

Pour obtenir l'éther anhydre, on lave l'éther à 65° avec de petites quantités d'eau, jusqu'à ce que la réaction de l'iodoforme ne décèle plus la présence de l'alcool. On le sèche sur du chlorure de calcium, puis on le met dans un ballon en contact avec des fils de sodium pour achever sa dessiccation. Quand le sodium ne paraît plus attaqué on distille l'éther.

Autre mode d'éthérification. — MM. Krafft et Roos¹ ont proposé de remplacer l'acide sulfurique par l'acide benzène-sulfonique, $C^6H^5 - SO^3H$. La transformation de l'alcool en éther se fait alors avec formation intermédiaire de benzène-sulfonate d'éthyle,



La réaction se fait à 135-145°. D'après ces auteurs ce procédé peut donner un rendement supérieur à l'éthérisation sulfurique. Cependant, il ne paraît pas avoir remplacé ce dernier.

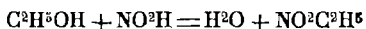
Propriétés et usages. — L'éther est un liquide incolore, mobile, plus léger que l'eau, d'une odeur suave et pénétrante; sa saveur est à la fois fraîche et brûlante. Il bout à 35°. Il dissout 1/35 de son poids d'eau, et se dissout lui-même dans 10 parties d'eau. Il se mélange à l'alcool en toutes proportions. La vapeur d'éther est assez dense et très inflammable. Elle s'écoule comme une nappe liquide et ne se mêle que lentement à l'air pour former un mélange détonant; cette nappe de vapeur, si elle rencontre une flamme, peut propager l'incendie jusqu'au récipient d'où elle provient. Aussi faut-il prendre les plus grandes précautions lorsqu'on manipule de l'éther.

C'est au moyen d'inhalations d'éther que Jackson et Morton¹, en 1846, réalisèrent, les premiers, l'abolition de la sensibilité dans les opérations chirurgicales.

L'éther est aussi administré, comme antispasmodique et excitant local, soit sur un morceau de sucre, soit en capsule, soit sous la forme de sirop d'éther ou d'eau éthérée. Il entre dans la composition de la *Liqueur d'Hoffmann*, mélange à parties égales d'éther à 65° et d'alcool à 90°. Il est très employé aussi comme dissolvant, et pour la préparation d'un certain nombre de teintures éthérées ou *éthérolés*.

La fabrication de la soie artificielle (procédé Chardonnet) et la gélatinisation de la poudre sans fumée consomment une quantité d'éther beaucoup plus grande que l'industrie pharmaceutique ou que ses applications médicales.

Azotite d'éthyle, *Ether nitreux*, $\text{NO}^2\text{C}^2\text{H}^5$. — L'azotite d'éthyle se prépare en éthérifiant l'alcool par l'acide azoteux naissant.



Dans 1,5 litres d'eau on dissout 100 grammes d'alcool et 200 grammes d'acide sulfurique. Ce mélange est versé peu à peu, au moyen d'un entonnoir à robinet, dans un ballon qui renferme 100 grammes d'alcool, 250 grammes d'azotite de soude et 1 litre d'eau; le ballon étant chauffé au bain-marie. Il se dégage de l'azotite d'éthyle qui est recueilli dans l'alcool, de façon à obtenir une solution à 15 p. 100 (Wallach et Otto³).

L'azotite d'éthyle pur est un liquide à peine jaunâtre qui bout à 18°. Il est peu soluble dans l'eau (1/50) qui le décompose lentement en alcool et vapeurs nitreuses. Il se conserve mieux en solution alcoolique. On le livre généralement sous la forme d'une solution alcoolique à 15 p. 100.

C'est un diurétique. Il peut aussi servir comme antiseptique pour la désinfection des locaux habités; on utilise alors un mélange de 4 parties d'alcool à 90° pour 1 partie d'acide nitrique à 36°B°.

Azotate d'éthyle, *Ether nitrique*, $\text{NO}^3\text{C}^2\text{H}^5$. — L'azotate d'éthyle se forme quand on fait réagir l'acide nitrique privé de vapeurs nitreuses sur l'alcool.

On peut aussi l'obtenir par ébullition du sulfate neutre d'éthyle du commerce avec une solution aqueuse d'azotate de potassium.

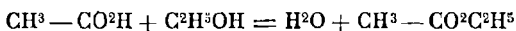
C'est un liquide incolore qui bout à 86°, d'une odeur

peu agréable et d'une saveur sucrée. Il est insoluble dans l'eau. Il détone à partir de 140° environ.

Il ne paraît pas employé. Il a été essayé comme anesthésique. Il possède une action désinfectante comparable à celle de l'ozone.

Acétate d'éthyle, Ether acétique, CH³—CO²C²H⁵.

— L'éther acétique s'obtient en éthérifiant l'alcool par l'acide acétique, en présence d'acide sulfurique,



On chauffe, vers 115°, un mélange à volumes égaux d'alcool et d'acide sulfurique; et on ajoute peu à peu un mélange équimoléculaire d'alcool et d'acide acétique.

L'opération se conduit d'une manière analogue à la préparation de l'éther ordinaire. On recueille ainsi un mélange d'éther acétique, d'eau, d'alcool et d'acide acétique. Pour le purifier on neutralise tout d'abord l'acide acétique par la chaux, puis on le laisse 24 heures en contact avec du chlorure de calcium sec qui retient l'eau et l'alcool; enfin on le distille.

Dans cette préparation on peut admettre comme pour la fabrication de l'éther la formation préalable d'acide sulfovinique qui réagit ensuite sur l'acide acétique pour donner l'éther acétique et régénérer l'acide sulfurique.

L'acétate d'éthyle peut se préparer rapidement à l'état de pureté, par la distillation sèche d'un mélange équimoléculaire de sulfoviniate de soude et d'acétate de soude desséchés.

On peut aussi l'obtenir par l'ébullition du sulfate neutre d'éthyle avec une solution aqueuse d'acétate de soude.

Les vapeurs dégagées sont refroidies par un réfrigérant dans lequel circule de l'eau à 80-90°, pour condenser l'acide acétique. Un réfrigérant ordinaire liquéfie ensuite l'acétate d'éthyle humide; il suffit de le sécher sur du chlorure de calcium et de le distiller.

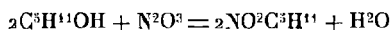
L'éther acétique est un liquide incolore, mobile, d'une odeur agréable. Il bout à 74°. Il se dissout dans 17 parties d'eau environ. Il forme avec le chlorure de calcium une combinaison cristallisée qui est dédoublée à 100°.

Il est employé en frictions excitantes contre les rhumatismes, et en inhalations contre les affections des bronches. Il sert à préparer la teinture éthérée de cantharides.

Valérianate d'éthyle, $C^5H^9O^2C^2H^5$. — On peut le préparer très simplement, par ébullition d'une solution de valérianate de sodium (1 mol. 1/10) avec le sulfate neutre d'éthyle (2 mol.). La couche éthérée qui surnage la solution aqueuse est ensuite séchée sur le chlorure de calcium et rectifiée.

Le valérianate d'éthyle est un liquide incolore distillant à 134°. Il est utilisé comme sédatif et antispasmodique dans les cas d'asthme nerveux. Il possède une odeur agréable de pomme de rainette qui le fait parfois employer pour aromatiser les boissons et les confitures.

Azotite d'amyle, $NO^2C^5H^{11}$. — L'azotite d'amyle peut se préparer d'une manière analogue à l'azotite d'éthyle. Il est plus avantageux de faire réagir les vapeurs nitreuses sur l'alcool amylique (Balard²),



Les vapeurs nitreuses, préparées en chauffant très doucement un mélange de 50 grammes d'amidon et de 200 grammes d'acide azotique ordinaire, sont envoyées dans 350 grammes d'alcool amylique à la température de 60-70°. L'alcool amylique se colore en jaune, en même temps qu'il se sépare une couche aqueuse. Quand la saturation est terminée, on arrête le courant gazeux, on décante la couche étherée, on la lave avec de la soude diluée, on la sèche et on la rectifie; on recueille la portion qui passe entre 90 et 100°. Le rendement est de 80-90 p. 100 du rendement théorique.

On obtient aussi un bon rendement en faisant agir l'acide azoteux naissant sur l'alcool amylique. On chauffe vers 100° un mélange de 30 parties d'alcool amylique et de 25 parties de nitrite de soude et on ajoute peu à peu 18 parties d'acide sulfurique étendu de son volume d'eau. Il distille un liquide étheré qui est lavé avec une solution de carbonate de soude, séché et rectifié.

Le nitrite d'amyle est un liquide légèrement jaunâtre qui bout à 94-95°. $D = 0,88$. Il se décompose facilement à la lumière. Il est recommandé, en inhalations, contre l'asthme, les migraines, l'épilepsie. Ce serait le meilleur médicament dans les cas d'hémoptisie. Il doit être employé avec prudence car il précipite les battements du cœur.

L'*Amyle nitreux carbonisé* est du nitrite d'amyle renfermant un peu d'oxyde de carbone en dissolution; il n'occasionnerait pas de troubles cardiaques.

Valérianate d'amyle, $C^5H^9O^2C^5H^{11}$. — Il s'obtient en distillant le valérianate de sodium (1 molécule) avec

un mélange équimoléculaire d'acide sulfurique et d'alcool amylique. Le liquide distillé est rectifié.

Le valérianate d'amylo est un liquide huileux, incolore, qui bout à 188-190°. $D = 0,858$. C'est un sédatif.

Blanc de baleine, Cétine. — Le blanc de baleine est un mélange d'éthers cétyliques des acides palmitique, stéarique, myristique et laurique, dans lequel dominent les deux premiers de ces acides.

Il se rencontre dans les cavités qui dépendent de la narine droite, dans la tête du cachalot. Pendant la vie, le produit est liquide; après la mort de l'animal, il se solidifie en une masse cristalline que l'on sépare par expression. Pour le purifier on le traite au bain-marie par une solution de potasse diluée qui saponifie les corps gras avant de toucher au blanc de baleine; on lave à l'eau, on le fond et on le fait cristalliser dans l'alcool.

Le blanc de baleine est un corps blanc en lamelles flexibles et nacrées, peu altérables à l'air. Il fond à 49°. Son inaltérabilité le fait rentrer dans diverses préparations pharmaceutiques telles que le cold-cream, certaines pommades et certains papiers médicamenteux qui possèdent un brillant particulier.

Ethers de la glycérine. — *Trinitroglycérine*, $C^3H^5(NO^3)^3$. — Elle se prépare en traitant la glycérine par l'acide azotique en présence d'acide sulfurique. On mélange une partie de glycérine avec trois parties d'acide sulfurique concentré, puis trois parties d'acide nitrique avec trois parties d'acide sulfurique. On refroidit les deux liqueurs et on les mélange en refroidissant.

On laisse reposer quelques heures et on verse le mé-

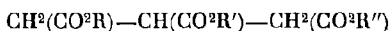
lange dans vingt parties d'eau bien froide; la nitroglycérine se rassemble à la partie inférieure sous la forme d'une huile blanchâtre; on décante, on lave et on sèche.

La nitroglycérine est un liquide huileux qui cristallise vers -20° , d'une odeur faible et douceâtre qui peut donner la migraine. Mélangée de substances inertes elle constitue la dynamite.

La solution alcoolique au centième, qui se conserve facilement et sans danger, a été employée contre les névralgies et aussi contre l'angine de poitrine. Elle serait mieux supportée et agirait d'une manière plus persistante que le nitrite d'amyle; mais son usage s'est peu répandu car elle est toxique.

L'Acide glycérophosphorique, ou monoéther phosphorique de la glycérine a été étudié en même temps que les glycérophosphates (Vol. I, p. 208).

Corps gras. — Les corps gras sont constitués par des éthers de la glycérine de la forme,



R, R' et R'' pouvant être identiques ou différents. Les acides combinés à la glycérine qui se rencontrent le plus fréquemment dans les corps gras, sont les acides stéarique, palmitique et oléique.

La pharmacie utilise journellement le pouvoir dissolvant de presque tous les corps gras usuels, huiles, beurres et graisses. Nous ne croyons pas devoir décrire ici le mode d'extraction de toutes ces substances, nous dirons seulement quelques mots sur l'origine et les usages des plus importants au point de vue médical,

de l'huile de foie de morue, de l'huile de ricin et de l'axonge.

L'*Huile de foie de morue* doit se préparer avec des foies récents qui sont fondus à une température inférieure à 100°. On obtient ainsi une huile blonde ou légèrement ambrée qui doit être préférée aux huiles très blanches décolorées par un agent chimique; les huiles foncées proviennent de foies plus ou moins avancés et sont à rejeter.

La composition de l'huile de foie de morue est extrêmement complexe; elle renferme de l'iode, du phosphore, du soufre et de nombreux éléments haloïdes ou métalliques. MM. Gauthier et Mourgues¹ en ont retiré des alcalis organiques et en particulier la *Morrhaine*, C¹⁹H²⁷N³, dont l'odeur rappelle l'odeur du seringua.

Son usage comme tonique est extrêmement répandu; elle est administrée en nature, ou sous la forme d'émulsions plus facilement supportées. L'*Emulsion Scott*, est à base d'huile de foie de morue et d'hypophosphites. Le *Dermosapol* est un mélange composé de 50 p. 100 d'huile parfumée avec du baume du Pérou, de lanoline, de glycérine et d'alcali; il est doué d'une grande faculté d'absorption.

L'*Huile de ricin* doit être préparée par simple expression à la température ordinaire. On fait passer les ricins entre deux cylindres assez rapprochés l'un de l'autre, pour briser leur enveloppe, on les vanne pour séparer l'épisperme aussi complètement que possible, on les renferme dans des sacs de coutil et on les presse. Quand l'écoulement de l'huile cesse on réduit le marc en pâte et on le presse de nouveau. L'huile est ensuite filtrée à la température de 30° environ.

Elle est formée par un mélange d'éthers oléique, stéarique, palmitique et ricinoléique de la glycérine. Elle se trouble vers 0°. C'est un purgatif très employé.

Le *Topique sulfuriciné* s'obtient en neutralisant par la soude le produit de l'action de l'acide sulfurique sur l'huile de ricin.

L'*Huile de floricine* est une huile de ricin purifiée qui reste fluide à — 20°, et qui s'émulsionne facilement, contrairement à l'huile de ricin.

L'*Axonge* se prépare avec la panne de porc dépouillée de ses membranes et des parties rouges. On la coupe en morceaux, on l'écrase dans un mortier de marbre et on la chauffe au bain-marie jusqu'à ce que la graisse fondue soit parfaitement claire. On la filtre à travers un linge. Pendant le refroidissement il est bon de l'agiter, car la stéarine peut cristalliser et se séparer de l'oléine.

L'axonge est constituée par un mélange d'éthers palmitique, stéarique et oléique dans lequel ce dernier entre pour les deux tiers du poids total. Elle rancit très facilement. L'*Axonge benzoïnée* renferme, pour assurer sa conservation, 5 grammes de teinture de benjoin par kilogramme d'axonge.

L'axonge est très employée pour la préparation des pommades.

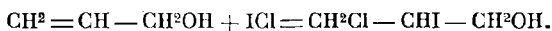
L'*Huile de chanvre*, retirée des semences de *Cannabis sativa*, est employée dans le Midi et surtout en Italie, pour diminuer une sécrétion lactée exagérée.

Huiles bromées et iodées. — Nous devons signaler aussi les produits connus sous les noms de *Bromipine* et *Iodipine*; ce sont des huiles qui renferment 10 p. 100 de brome ou d'iode. Administrées à l'intérieur elles permettent de fixer ces halogènes presque partout dans l'organisme.

Benzoiodhydrine, Éther benzochlorhydroiodhydrique de la glycérine, $\text{CII}^2\text{I} - \text{CH}(\text{O}.\text{CO}.\text{C}^6\text{H}^5) - \text{CII}^2\text{Cl}$. — La glycérine est tout d'abord transformée en dichlorhydrine (voyez page 91) par l'action du chlorure de soufre. La dichlorhydrine de la glycérine, versée peu à peu sur la moitié de son poids de soude caustique pulvérisée, est transformée en épichlorhydrine, $\begin{array}{c} \text{CII}^2 - \text{CH} - \text{CII}^2\text{Cl}, \\ \searrow \quad \swarrow \\ \quad \text{O} \end{array}$

liquide distillant à 117°. Cette dernière, saturée par l'acide iodhydrique gazeux, fournit la chloriodhydrine de la glycérine, $\text{CH}^2\text{I} - \text{CHOH} - \text{CH}^2\text{Cl}$, liquide distillant à 226°. La chloriodhydrine, traitée en solution pyridique par une quantité équimoléculaire de chlorure de benzoyle, fournit la benzoiodhydrine, qu'il suffit de précipiter par l'eau.

On obtient plus facilement un composé voisin du précédent en fixant le chlorure d'iode ICl , sur l'alcool allylique,



et en benzoylant la chloriodhydrine obtenue de même façon que précédemment.

La benzoiodhydrine, précipitée par l'eau, puis lavée, forme une masse jaune brun. Elle a été proposée par Chenal¹, comme succédanée des iodures alcalins. Elle ne produit aucun des symptômes désagréables de l'iodisme tout en possédant l'efficacité des iodures. On l'emploie mélangée de 67,5 p. 100 de sucre.

Tétranitrate d'érythrite, $\text{C}^4\text{H}^6(\text{NO}^3)^4$. — On le prépare d'une manière analogue à la nitroglycérine, par l'action de l'acide azotique sur l'érythrite en présence

d'acide sulfurique, à froid. Il se dépose des cristaux qui sont lavés à l'eau froide et purifiés par cristallisation dans l'alcool; il faut opérer avec les plus grandes précautions, car ce corps, de même que la trinitroglycérine, peut détoner par le choc ou par la chaleur.

L'érythrite tétranitrée fond à 61°. Elle ne se trouve pas à l'état pur dans le commerce, à cause des dangers qu'elle présente, mais sous la forme de tablettes qui en renferment 0 gr. 03. C'est un succédané de la nitroglycérine. Son action vasodilatrice, moins énergique que celle de la nitroglycérine et des nitrites, se maintient plus longtemps.

Lanoline. — La lanoline est une substance grasse spéciale, constituée par un mélange d'éthers de la cholestérine et de l'isocholestérine.

On la retire du suint. La laine de mouton est traitée par une solution diluée de soude en vue du dégraissage de la laine. Les liqueurs sont additionnées d'une solution de sulfate de magnésie qui précipite une sorte de savon magnésien. Le précipité est lavé à l'eau, puis décomposé par l'acide chlorhydrique; on sépare ainsi les acides gras et les dérivés cholestériques à l'état insoluble. On les purifie par dissolution dans le pétrole léger, qui est ensuite distillé. Le produit refroidi est blanchi avec un peu d'eau qui est incorporée mécaniquement.

La lanoline est une substance visqueuse, d'un blanc jaunâtre; son odeur rappelle celle du suint. Elle fond vers 42°. On employait autrefois, sous le nom d'*œsipum*, une substance tirée du suint, qui n'était autre que la lanoline.

C'est un excipient qui jouit de propriétés précieuses

pour la préparation des pommades. Elle présente en effet sur l'axonge l'avantage de ne pas rancir, et de pénétrer le derme plus facilement et plus profondément.

Dérivés sulfurés. — *Isosulfocyanate d'allyle, Allylsénevol*, $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{N} = \text{C} = \text{S}$, *Essence naturelle de moutarde*. — Ce composé se forme dans la fermentation de certaines plantes et plus spécialement de la moutarde noire et du raifort. Il résulte de l'action réciproque de la myrosine sur le myronate de potassium, substances qui sont localisées dans des cellules séparées. L'allylsénevol ne préexiste donc pas dans la plante.

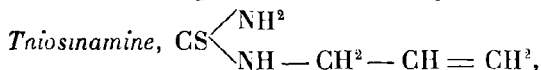
Pour retirer l'essence de moutarde de la farine de moutarde, on délaye celle-ci dans l'eau, on laisse macérer vingt-quatre heures et on distille tant que l'eau passe laiteuse. On sèche la partie huileuse sur du chlorure de calcium et on rectifie.

L'isosulfocyanate d'allyle se prépare synthétiquement par l'action de l'iodure d'allyle sur le sulfocyanate de potassium en solution alcoolique chaude. On précipite par l'eau et on distille. Il s'est tout d'abord formé du sulfocyanate d'allyle $\text{C}^3\text{H}^5 - \text{S} - \text{C} \equiv \text{N}$, qui est isomérisé par la chaleur en isosulfocyanate (Zinin¹).

L'essence de moutarde est un liquide incolore, d'une odeur forte et irritante. Elle bout à 148-150°. Elle est peu soluble dans l'eau. C'est un révulsif puissant; elle est même caustique. On l'utilise rarement à l'état isolé. C'est elle qui constitue le principe actif des divers sinapismes.

L'isosulfocyanate d'allyle, traité par une solution

aqueuse d'ammoniaque, fournit de l'*Allylthiourée* ou



qui forme des cristaux monocliniques, fusibles à 78°, assez solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool et dans l'éther. La thiosinamine a été employée avec succès contre le lupus.

Sulfure d'allyle, Essence d'ail, (C³H⁵)²S. — Le sulfure d'allyle forme la majeure partie de l'essence d'ail.

On le prépare synthétiquement en chauffant une solution alcoolique d'iodure d'allyle avec le monosulfure de potassium. On précipite par l'eau, on sèche sur le chlorure de calcium et on distille (Hofmann¹).

Le sulfure d'allyle est un liquide jaunâtre qui bout à 138°. Il a été employé comme stimulant digestif, comme vermifuge et même comme rubéfiant. On a proposé aussi les injections hypodermiques d'un mélange de 3 gouttes de sulfure d'allyle avec 25 gouttes d'huile d'olive, contre le choléra et la tuberculose.

CHAPITRE VI

SUCRES ET HYDRATES DE CARBONE

Glucose, Dextrose, Sucre de raisin, Sucre de miel, CH²OH — (CHOH)⁴ — CHO. — Le glucose se rencontre dans un grand nombre de produits naturels, accompagné d'isomères ou d'hydrates de carbone voisins. Il se forme, à côté du lévulose, quand on intervertit le sucre ordinaire par un acide dilué; on peut le séparer en le faisant cristalliser dans l'alcool méthylique.

Dans l'industrie on le prépare en traitant la fécule ou l'amidon humides par 10 parties d'acide sulfurique au cinquantième à la température de 105-110°. Quand le produit n'est plus coloré par l'iode on sature par le carbonate de chaux, on filtre et on évapore à basse température, jusqu'à ce que le sirop marque 40° B°. Ce sirop est coulé dans des tonneaux où il se solidifie peu à peu en masses dures, concrétionnées, d'un blanc jaunâtre, qui retiennent une molécule d'eau. Ce produit n'est pas très pur et renferme un peu de dextrine, de gallésine et de sulfate de chaux; cependant il se dissout entièrement dans l'alcool.

Le glucose cristallise en aiguilles clinorhombiques blanches, qui se déshydratent à 100-110° et fondent à 144-145°. Il est dextrogyre. Sa saveur est nettement sucrée, mais il sucre deux fois moins environ que le sucre ordinaire. Il se dissout dans son poids d'eau environ à la température ordinaire.

Par oxydation, il peut donner de l'*Acide glyconique*, $\text{CH}^2\text{OH}-(\text{CHOH})^4-\text{CO}^2\text{H}$, masse sirupeuse, qui paraît exercer une action salutaire dans le coma diabétique.

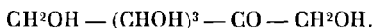
Le glucose est un aliment, directement assimilable; le saccharose (sucre ordinaire) n'est assimilé qu'après être interverti, c'est-à-dire après avoir été dédoublé par hydrolyse en glucose et lévulose. On a essayé de le substituer au saccharose comme édulcorant, mais il a été abandonné parce qu'il sucre deux fois moins. L'industrie l'utilise parfois pour la préparation de sirops qui sont mélangés ou substitués aux sirops préparés avec le sucre de canne. Ils servent surtout à la pétiolisation ou gallisage des vins.

Le *Miel* (sucre des anciens), qui est un édulcorant

assez apprécié, renferme surtout du glucose et du lévulose, à côté de principes aromatiques empruntés aux fleurs, et qui lui donnent son parfum.

Son usage remonte aux temps les plus reculés. Pythagore et Hippocrate lui attribuaient le pouvoir de prolonger la vie humaine. Le miel de bonne qualité sert comme aliment et comme édulcorant; les qualités inférieures s'emploient en lavements laxatifs.

Lévulose, *Fructose, Sucre de fruit,*



Le lévulose accompagne très fréquemment le glucose; il forme avec ce dernier les produits de l'hydrolyse du sucre ordinaire ou saccharose.

Pour le séparer du glucose, on traite le mélange par la chaux, le lévulosate de chaux, moins soluble que le glucosate, se dépose; on l'essore et on le décompose par l'acide carbonique ou par l'acide oxalique.

Le lévulose s'obtient plus facilement par l'hydrolyse de l'inuline, effectuée comme celle de l'amidon pour la préparation du dextrose.

Le lévulose cristallise en longues aiguilles brillantes fusibles à 105°. Il est lévogyre. Il est très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool. Par oxydation il donne facilement naissance à l'Acide lévulique, $\text{C}^5\text{H}^8\text{O}^3$, dont la phénylhydrazone a été proposée comme antithermique sous le nom d'*Antithermine*.

Le lévulose est utilisé comme aliment des diabétiques; il est complètement assimilé dans le diabète expérimental. Il sert comme remède d'épargne vis-à-vis des albumines.

Saccharose, *Sucre ordinaire*, *Sucre de canne*, *Sucre de betterave*, $C^{12}H^{22}O^{11}$. — Le saccharose est très répandu dans le règne végétal. On le retire pratiquement de la betterave et de la canne à sucre. On trouvera sa fabrication dans l'ouvrage de Vila sur l'industrie sucrière.

Le saccharose cristallise en prismes clinorhombiques souvent hémimériques, fusibles à 160° , à une température plus élevée il brunit et se transforme en *Caramel*, avant de se carboniser. Il est très soluble dans l'eau; 100 parties de solution saturée renferment 66 parties de sucre à 15° , et 83 parties à 50° .

C'est un aliment aujourd'hui très répandu. C'est le plus employé des édulcorants. Il sert à la préparation des sirops, des pastilles, des saccharures, des saccharates métalliques; le sirop de sucre des pharmaciens (*Sirop simple*), se prépare en dissolvant 180 parties de sucre dans 100 parties d'eau ($D = 1,32$ à 15°). Il agit comme agent de conservation, en particulier dans les sirops composés végétaux.

Le *Saccharate de sodium* ou *Sucrate de sodium*, $C^{12}H^{21}O^{11}Na$, se prépare en ajoutant à la solution de sucre dans l'eau une quantité équimoléculaire de soude caustique, on précipite par l'alcool et on dessèche dans le vide. Le produit obtenu forme une poudre blanche, soluble dans l'eau, qu'il est avantageux d'ajouter au chlorure de sodium pour la préparation de sérums isotoniques du sérum humain. Les solutions qui conviennent le mieux renferment: chlorure de sodium 0,08 p. 100; saccharate de sodium, 0,033 p. 100 et éventuellement 0,003 à 0,015 de saccharate de calcium.

Le *Sucrate de fer* peut se préparer ainsi : Dans

1 kilogramme de perchlorure de fer ($D = 1,28$), dilué de 2 kilogrammes d'eau, on dissout 120 grammes de saccharose, puis on verse le tout dans un excès de lessive de soude (à 8 p. 100). Il se forme un précipité qu'on filtre rapidement et qu'on lave avec une solution sucrée au millième jusqu'à élimination de l'alcali. Ce précipité, séché à la température ordinaire, est une poudre brune qui renferme de 48 à 50 p. 100 de fer, et qui se dissout facilement dans les solutions sucrées. Il est employé comme tonique ferrugineux,

Lactose, Sucre de lait, $C^{12}H^{22}O^{11} + H^2O$. — Le lactose se rencontre dans les différents laits, qui en renferment de 3 à 8 p. 100.

On le retire du petit lait, qui forme le résidu de la fabrication du fromage. Ce liquide est évaporé à consistance sirupeuse et abandonné à la cristallisation; le sucre de lait se dépose lentement. Les cristaux sont repris par l'eau, décolorés au noir animal, puis soumis à une nouvelle cristallisation.

Le lactose cristallise en prismes orthorhombiques hémédriques, opaques, peu sucrés. Il se déshydrate vers 140° , à une température plus élevée il se caramélise. Il se dissout dans 6 parties d'eau froide et 2,5 parties d'eau bouillante.

La poudre de lactose sert avantageusement d'excipient pour les poudres composées, car il n'absorbe pas l'humidité de l'air. Il a été préconisé comme diurétique puissant. D'après Huchard¹, associé à la magnésie calcinée, il constitue un excellent purgatif, antiacide et diurétique. Il rend la magnésie plus soluble dans l'eau.

Gommes. — La *Gomme arabique* est un produit de sécrétion d'acacias d'espèces variées qui croissent au Sénégal, en Guinée, en Arabie, dans la Haute-Égypte.

C'est un corps vitreux amorphe, soluble dans l'eau. Par hydrolyse elle fournit de l'arabinose et du galactose.

Elle est très employée comme émolient. On l'administre en nature sous la forme de tisanes, pâtes, sirops, etc... Elle sert aussi à préparer les pastilles, les émulsions.

La *Gomme adragante* est sécrétée par diverses espèces d'*Astragalus* (Légumineuses).

C'est la base des mucilages les plus consistants. Elle sert en outre pour la préparation de certaines pastilles et pour celle du looch blanc.

Principes amylicés, (C⁶H¹⁰O⁵)ⁿ. — Le principe amylicé des graines de céréales porte le nom d'*Amidon*, celui des pommes de terre se nomme *Fécule*.

1° *Préparation de l'amidon.* — L'amidon se retire principalement du froment, du riz et du maïs.

Le *grain de froment* renferme de 60 à 65 p. 100 d'amidon; ce dernier doit être séparé de la cellulose, du sucre, de l'albumine et du gluten; la séparation peut se faire avec ou sans fermentation.

Dans le procédé de fermentation, 1 partie de blé est additionnée de 4 parties d'eau et de 12 à 15 p. 100 d'eau dite *eau sure*, provenant d'une opération précédente. On laisse digérer un certain temps; dans ces conditions le gluten passe en solution. On fait passer la masse sur des tamis de plus en plus fins qui retiennent le son, et la liqueur laiteuse, abandonnée au repos, laisse déposer l'amidon, celui-ci est lavé et séché,

Pour extraire l'amidon sans fermentation on utilise la farine de froment. Celle-ci est transformée en pâte par addition d'eau; la pâte est malaxée mécaniquement sur un tamis au-dessous d'un filet d'eau qui entraîne l'amidon et laisse le gluten. L'opération est terminée quand l'eau perd sa couleur blanchâtre pour devenir bleuâtre. L'amidon est recueilli par dépôt et décantation et purifié par lavage.

Ce procédé présente sur la fermentation l'avantage de donner un rendement plus élevé, d'être beaucoup plus salubre et de permettre de recueillir le gluten qui servira pour la fabrication des pâtes alimentaires (macaroni, vermicelle...). Ces avantages compensent, et au delà, la préparation préliminaire de la farine.

Le riz est traité d'une manière analogue. On ajoute à l'eau de macération un peu de lessive de soude afin de dissoudre le gluten.

L'amidon de riz peut aussi être séparé au moyen de la force centrifuge. Le riz broyé est mélangé d'eau et introduit dans une turbine; l'amidon dont la densité est plus élevée que celle de la cellulose et de l'eau est lancé contre les parois de l'appareil, tandis que les matières azotées et la cellulose restent en suspension dans l'eau, au milieu de la turbine.

Le maïs, trempé et moulu, est traité par les alcalis caustiques qui éliminent l'huile et les combinaisons azotées accompagnant l'amidon. Il est ensuite réduit en bouillie et poussé à travers un tamis au moyen d'un filet d'eau. On laisse reposer le liquide laiteux obtenu et on lave le dépôt. L'amidon impur est additionné de lessive de soude à 7 ou 8° B^é, jusqu'à ce que le liquide ait pris une teinte jaune verdâtre; il se forme deux

couches, la couche inférieure est fortement colorée, la couche supérieure d'un blanc pur renferme l'amidon en suspension. On fait écouler cette dernière et on répète trois fois le traitement. L'amidon est passé à travers une toile fine ; on le laisse déposer et on le sèche.

2° *Préparation de la fécule.* — Les pommes de terre sont lavées et râpées aussi parfaitement que possible, afin de déchirer les cellules qui emprisonnent les grains de fécule. La pulpe obtenue est tamisée dans un courant d'eau qui entraîne la fécule, tandis que le tissu cellulaire reste comme résidu. La fécule est isolée de la liqueur laiteuse de même façon que l'amidon.

Propriétés. — L'amidon et la fécule sont insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther et les huiles grasses. A chaud, ils forment avec l'eau une pâte épaisse (*empois*), et à l'ébullition il s'en dissout un cinquième environ. A 160° ils se transforment en *Dextrine*. Les amidons de blé, de maïs et de riz, regardés au microscope, présentent des aspects différents qui permettent de les différencier.

L'amidon donne avec l'iode une coloration bleue caractéristique, due à la formation d'iodure d'amidon.

L'amidon et la fécule font partie de diverses poudres médicamenteuses dans lesquelles ils servent à diluer d'autres substances, et de diverses tisanes. Ils servent encore à préparer des cataplasmes, le glycérol d'amidon, l'iodure d'amidon. Chacun connaît son usage pour donner l'apprêt aux tissus.

Cellulose, $(C^6H^{10}O^5)^n$. — La cellulose constitue l'enveloppe des cellules végétales. Suivant l'âge de la plante elle porte le nom de cellulose (pour une jeune

plante), vasculose, lignose, lignine; la condensation de la molécule paraît augmenter avec l'âge de la plante.

Pour l'isoler on épuise les parties tendres des plantes (coton, fibre de lin, moelle de sureau), par des dissolvants faibles et variés, alcalis étendus, acides faibles, eau, alcool, etc. Le résidu est formé de cellulose. Le vieux linge, la charpie, le papier lavé aux acides, sont constitués par de la cellulose sensiblement pure.

La cellulose est une substance blanche, insoluble dans presque tous les dissolvants; elle se dissout dans la solution ammoniacale d'oxyde de cuivre (liqueur de Schweitzer), dans la solution concentrée de chlorure de zinc. Nous avons vu (vol. 1, p. 49) son usage pour les pansements, sous la forme de coton hydrophile, et sa transformation en coton iodé.

Traitée par le mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique elle fournit la nitrocellulose (fulmicoton ou coton poudre), dont on connaît les applications à la fabrication des explosifs, du celluloid et de la soie artificielle. Cette nitrocellulose sert en pharmacie à la préparation du collodion.

Le *Collodion chirurgical* se prépare, d'après le Codex, en dissolvant 5 grammes de coton poudre dans un mélange de 20 grammes d'alcool à 95° et de 75 grammes d'éther.

Le *Collodion élastique* s'obtient en ajoutant au précédent 7 grammes d'huile de ricin.

Le *Collodion iodoformé* résulte de l'addition d'un dixième d'iodoforme au collodion chirurgical.

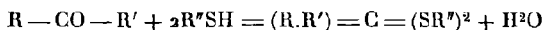
CHAPITRE VII

SULFONALS, URÉE ET DÉRIVÉS, URÉTHANES,
DÉRIVÉS DIVERS

(STOVAINE, ALYPINE, UROTOPINE)

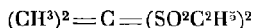
Sulfonals. — On a donné le nom de sulfonals aux composés de la forme $(R.R')=C=(SO^2R'')^2$; R, R' et R'' étant des radicaux alcooliques identiques ou différents.

La condensation des acétones avec les mercaptans fournit des *mercaptols*,

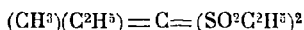


qu'il suffit d'oxyder pour les transformer en sulfonals.

Baumann¹, qui a découvert ces composés, a remarqué que leurs propriétés hypnotiques augmentent avec le nombre de groupements C^2H^5 . C'est ainsi que le diméthylsulfone-diméthylméthane, $(CH^3)^2=C=(SO^2CH^3)^2$ ne possède qu'une action hypnotique légère, tandis que le diéthylsulfone-diméthylméthane

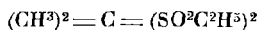


(*sulfonal ordinaire*) est fortement hypnotique, et que le diéthylsulfone-méthyléthylméthane,

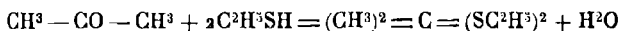


(*trional*) est plus énergique encore que le sulfonal.

Sulfonal ordinaire, diéthylsulfone-diméthylméthane,



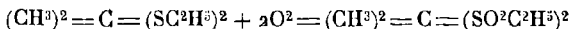
On prépare tout d'abord le mercaptol, par condensation de l'acétone ordinaire avec le mercaptan éthylique.



A cet effet on sature de gaz chlorhydrique sec un mélange de 1 partie d'acétone et de 2 parties de mercaptan éthylique, en ayant soin de bien refroidir. Le liquide se trouble par suite de la formation d'eau; on le lave à l'eau, on le dessèche sur le chlorure de calcium et on le rectifie. Le mercaptol forme un liquide peu odorant, très mobile, qui bout à 80°.

Le mercaptan éthylique nécessaire à l'obtention du mercaptol se prépare en distillant une solution aqueuse de sulfhydrate de sodium NaSH, additionnée de sulfonate de potassium ou de sulfate neutre d'éthyle. Mais l'odeur repoussante du mercaptan éthylique rend son emploi fort incommode. Bayer¹ a réussi à supprimer cet inconvénient; il prépare le mercaptol en faisant agir le gaz chlorhydrique sur un mélange d'acétone et d'hyposulfite alcoylé, ou hyposulfite double de sodium et d'éthyle, $\text{S}^2\text{O}_3\text{NaC}^2\text{H}_5$; ce dernier est décomposé par l'acide chlorhydrique avec formation de mercaptan qui réagit sur l'acétone.

L'oxydation du mercaptol se fait au moyen du permanganate de potassium,



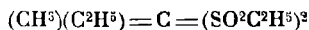
Le mercaptol est agité avec une solution à 5 p. 100 de permanganate à laquelle on ajoute de temps en temps quelques gouttes d'acide sulfurique, jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de décoloration. Il se forme des cristaux, on chauffe pour les dissoudre et on filtre.

Le sulfonal cristallise par refroidissement; la concentration des eaux-mères en fournit une nouvelle quantité. On le purifie par cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool.

Le *sulfonal* cristallise en prismes incolores, fusibles à 125-126°; il bout à 300°. Il est inodore et insipide; il est très peu soluble à froid dans l'eau et dans l'alcool. Il n'est pas attaqué par les acides et les alcalis. Chauffé avec la limaille de fer il dégage une odeur d'ail.

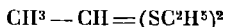
Il est très employé comme hypnotique; il est sans action sur le cœur. On l'utilise dans les cas d'insomnie, d'épilepsie, contre les sueurs des phthisiques.

Trional, diéthylsulfone-méthyléthylméthane,



Le trional peut se préparer d'une manière analogue au sulfonal, en condensant la méthyléthylcétone avec le sulfhydrate d'éthyle, et en oxydant le mercaptol obtenu. La méthyléthylcétone étant un produit assez coûteux, il est préférable d'opérer ainsi :

On condense tout d'abord l'aldéhyde acétique avec le sulfhydrate d'éthyle par l'action du gaz chlorhydrique; il se forme ainsi le sulfoacétal

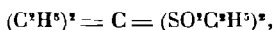


distillant à 186-188°. L'oxydation de cette substance par le permanganate fournit le diéthylsulfone-méthylméthane, $\text{CH}_3 - \text{CH} = (\text{SO}^2\text{C}^2\text{H}_5)^2$, fusible à 75°,5, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude. Pour transformer ce diéthylsulfone-méthylméthane en trional on en dissout 7 parties dans 20 parties d'eau, on ajoute 2,5 parties de soude solide, on agite avec

5 parties d'iodure d'éthyle, et on chauffe une heure au réfrigérant ascendant pour terminer la réaction. Le trional cristallise par refroidissement ; on le purifie par une nouvelle cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool.

Le *trional* forme des cristaux incolores fusibles à 76°. Il est employé comme succédané du sulfonal, et comme anhydrotique.

Tetronal, diéthylsulfone-diéthylméthane,



Le tétronal se prépare de même façon que le sulfonal, en remplaçant l'acétone ordinaire par la diéthyl-acétone.

On sature de gaz chlorhydrique un mélange de 14 parties de sulfhydrate d'éthyle et de 10 parties de diéthylacétone, à froid. Le mercaptol obtenu, purifié par lavage à l'eau et distillation dans le vide, est un liquide incolore doué d'une odeur étherée agréable ; il bout à 225-230°. Oxydé par la dissolution de permanganate il fournit le tétronal.

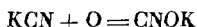
Le *tétronal* cristallise en paillettes argentées non solubles dans l'eau froide, plus solubles dans l'alcool. Il fond à 85°. Il est employé comme succédané du sulfonal.

Urée, $CO(NH^2)^2$. — L'urée se forme dans un grand nombre de réactions chimiques et biologiques. On peut en retirer de l'urine.

Les procédés qui paraissent les plus avantageux pour la préparation synthétique de l'urée reposent sur la transposition moléculaire du cyanate d'ammonium en urée.



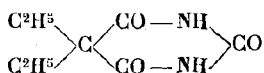
Pratiquement, on part du cyanure de potassium que l'on transforme en cyanate par oxydation, soit au moyen de permanganate de potassium, soit par les procédés électrolytiques.



La solution aqueuse de cyanate de potassium fournit, par double décomposition avec le sulfate d'ammonium, du cyanate d'ammonium et du sulfate de potassium. Le cyanate d'ammonium est séparé par dissolution dans l'alcool; il suffit d'évaporer la solution alcoolique pour obtenir l'urée.

L'urée cristallise en prismes quadratiques, solubles dans l'eau et dans l'alcool; elle fond à 132°. C'est un diurétique; elle donnerait aussi des résultats favorables contre la phtisie.

Véronal, Diéthylmalonylurée,

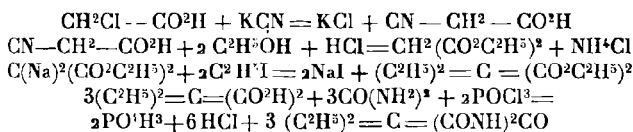


Le véronal se prépare en chauffant au bain-marie, 9 parties d'acide diéthylmalonique $(\text{C}^2\text{H}^5)^2 = \text{C} = (\text{CO}^2\text{H})^2$ (fusible à 125°), avec 6 parties d'urée et 6 parties d'oxychlorure de phosphore. Il se dégage de l'acide chlorhydrique, et il se forme en même temps de l'acide phosphorique. On lave avec aussi peu d'eau que possible, et on fait cristalliser le résidu dans l'eau bouillante.

- Pour préparer l'acide diéthylmalonique on condense l'iodure d'éthyle (2 mol.) avec l'éther malonique disodé (1 mol.) et on saponifie le diéthylmalonate d'éthyle

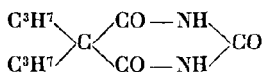
obtenu. Quant à l'éther malonique il résulte de la saponification, par le gaz chlorhydrique, du nitrile malonique dissous dans l'alcool; le nitrile malonique se prépare facilement par l'ébullition d'une solution aqueuse d'acide monochloracétique avec le cyanure de potassium.

Les réactions suivantes rendent compte de la préparation du véronal, à partir de l'acide monochloracétique et de l'urée,



Le Véronal forme des cristaux incolores, limpides, solubles dans 145 parties d'eau à 20°. Il fond à 191°. C'est un hypnotique.

Proponal, *Dipropylmalonylurée*,

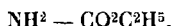


Le proponal se prépare d'une manière analogue au véronal, par la condensation de 11 parties d'acide dipropylmalonique avec 6 parties d'urée, en présence de 6 parties d'oxychlorure de phosphore. L'acide dipropylmalonique résulte de la condensation de l'éther malonique disodé avec l'iodure de propyle.

Le proponal est une substance cristalline, incolore, fusible à 145°. Il se dissout dans 70 parties d'eau bouil-

lante et dans 1640 parties d'eau froide. C'est un hypnotique plus fort que le véronal.

Uréthane, Ethyluréthane, Carbamate d'éthyle,



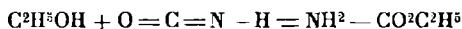
L'uréthane peut se préparer en faisant agir l'ammoniaque sur le carbonate neutre d'éthyle,



On abandonne le carbonate d'éthyle avec son volume d'ammoniaque, dans un flacon bouché, jusqu'à ce qu'il ait complètement disparu. La liqueur alcaline, évaporée dans le vide, laisse l'uréthane comme résidu; on le purifie par cristallisation dans l'eau (Cahours²).

Le carbonate neutre d'éthyle s'obtient en traitant l'alcool absolu par l'oxychlorure de carbone COCl^2 . Il distille à 126-127°.

L'uréthane se prépare plus simplement, par la condensation de l'alcool avec l'acide isocyanique

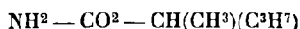


Une solution saturée et chaude de cyanate de potassium dans l'alcool à 50 p. 100 est versée peu à peu dans l'alcool saturé d'acide chlorhydrique. On laisse reposer 24 heures, on neutralise l'acide chlorhydrique par le carbonate de baryum, et on distille l'alcool. Le résidu séché sur l'acide sulfurique est extrait au moyen d'éther (Folin¹).

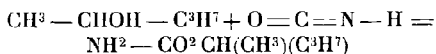
L'uréthane forme des lamelles incolores, de saveur fraîche, solubles dans 1 partie d'eau et dans 0,6 partie

d'alcool. Il fond à 49-50°, et bout vers 180°. Il est employé comme hypnotique.

Hédonal, *Méthylpropylcarbinoluréthane*,



Il résulte de la condensation du méthylisopropylcarbinol avec l'acide isocyanique. On dissout le méthylpropylcarbinol dans 4 parties d'eau; on ajoute une quantité équimoléculaire de cyanate de potassium et on acidule; l'hédonal précipite, on l'essore et on le purifie par cristallisation dans l'eau bouillante.



Le méthylpropylcarbinol s'obtient en faisant réagir l'aldéhyde acétique sur le dérivé magnésien de l'iodure ou du chlorure d'isopropyle.

L'hédonal forme des cristaux incolores, solubles dans 128 parties d'eau à 33-35° et dans 102 parties d'eau à 37°. Il fond à 76° et distille vers 215°. Sa saveur rappelle la saveur du menthol. C'est un hypnotique.

Stovaïne, *Chlorhydrate de l'α-diméthylamino-β-benzoylpentanol*.



La stovaïne a été préparée par MM. Fourneau et Tiffeneau⁴.

L'α-diméthylamino-β-benzoylpentanol s'obtient à partir de l'acétone. Celle-ci est successivement transformée en monochloracétone, $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CH}^2\text{Cl}$, chloropen-

lanol, $\text{CH}^3 - \text{C}(\text{OH})(\text{C}^2\text{H}^5) - \text{CH}^2\text{Cl}$, α -diméthylamino- β -pentanol, $\text{CH}^3 - \text{C}(\text{OH})(\text{C}^2\text{H}^5) - \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3)^2$ puis α -diméthylamino- β -benzoylpentanol.

L'acétone, traitée à froid par un courant de chlore, fournit la monochloracétone, liquide distillant à 117-118°. La monochloracétone, diluée au moyen d'éther, est ajoutée à une quantité équimoléculaire d'éthylbromure de magnésium $\text{C}^2\text{H}^5 - \text{Mg Br}$, en solution étherée, ce dernier se prépare facilement par dissolution du magnésium dans la solution étherée du bromure d'éthyle, à froid. L'addition de monochloracétone doit se faire peu à peu et en refroidissant, car la réaction est assez étergique. La solution étherée est agitée avec l'acide sulfurique dilué, séchée et distillée. On obtient ainsi le chloropentanol, liquide distillant à 149-151°.

Pour transformer le chloropentanol en diméthylaminopentanol, on chauffe en autoclave à 130° pendant 10 heures : 61 parties de chloropentanol avec 90 parties de diméthylamine, et 250 parties d'alcool méthylique absolu. Après refroidissement, on essore les cristaux de chlorhydrate de diméthylamine, et on distille presque complètement l'alcool. Le résidu est traité par l'acide chlorhydrique au cinquième qui dissout les corps basiques. La liqueur acide est agitée avec le benzène qui enlève les corps neutres n'ayant pas réagi; on ajoute du carbonate de soude qui met la base en liberté. Celle-ci est enlevée au moyen d'éther, séchée et distillée. Le diméthylaminopentanol obtenu est un liquide distillant à 57° sous 23 mm.

Le diméthylaminopentanol, traité par une quantité équimoléculaire de chlorure de benzoyle en solution dans la pyridine, se transforme quantitativement en

diméthylaminobenzoylpentanol. Celui-ci est précipité par l'eau et purifié par cristallisation dans l'alcool.

On le transforme ensuite en chlorhydrate ou stovaïne, qui cristallise facilement par évaporation de sa solution aqueuse.

La stovaïne est une poudre cristalline blanche, fusible à 175°, soluble dans l'eau et dans 70 parties d'alcool absolu. Elle est employée comme succédané de la cocaïne. C'est un anesthésique un peu plus faible que la cocaïne; elle possède en outre des propriétés antithermiques et bactéricides.

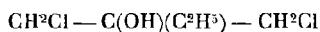
Alypine, Chlorhydrate de l' α . α -tétraméthyldiamino- β -benzoylpentanol,



L'alypine s'obtient, d'une manière analogue à la stovaïne, par la benzoylation du tétraméthyldiaminopentanol qui se prépare ainsi :

La glycérine, déshydratée à 150° dans le vide (2 parties), est chauffée au bain de sel, à 105°, et additionnée peu à peu de chlorure de soufre (5 parties). Il se dégage de l'acide chlorhydrique et il se forme la *dichlorhydrine de la glycérine* $\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CHOH} - \text{CH}_2\text{Cl}$, celle-ci est reprise par l'éther et purifiée par distillation; c'est un liquide visqueux, distillant à 176-178°. Chauffée à l'ébullition avec une solution de bichromate de potassium à 10 p. 100, dans laquelle on ajoute peu à peu de l'acide sulfurique à 20 p. 100, la dichlorhydrine est oxydée et transformée en *dichloracétone*, $\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{Cl}$; celle-ci est une substance insoluble dans l'eau, elle fond à 45° et bout à 172°,5.

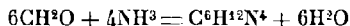
La dichloracétone, diluée avec de l'éther anhydre et traitée par une solution étherée de bromure d'éthylmagnésium, conduit au *dichloropentanol*,



Ce dernier est transformé en tétraméthylldiaminopentanol, par l'action de 4 molécules de diméthylamine, d'une manière analogue au chloropentanol (voyez stovaïne; on chauffe alors en autoclave à 180°). Le tétraméthylldiaminopentanol est un liquide distillant à 87° sous 17 mm. Il suffit de le traiter par une quantité équimoléculaire de chlorure de benzoyle, en solution pyridique, pour le transformer en tétraméthylldiaminobenzoylpentanol, dont le chlorhydrate est purifié de même façon que la stovaïne.

L'alypine est une poudre blanche, de saveur amère, très facilement soluble dans l'eau. Elle fond à 169°. A égalité d'action thérapeutique, elle serait dépourvue de plusieurs des inconvénients de la stovaïne. Elle est moins toxique que la cocaïne.

Urotropine, Formine, Aminoforme. Hexaméthylène-tétramine, C⁶H¹²N⁴. — L'urotropine s'obtient en traitant le formol commercial par l'ammoniaque, mélangés suivant les proportions :



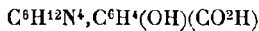
Le mélange s'échauffe d'une façon notable; par évaporation de la solution il se dépose l'urotropine qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool (Butlerow⁴).

L'urotropine cristallise en rhomboèdres blancs, brillants, très solubles dans l'eau. Chauffée, elle se vola-

tilise en se décomposant partiellement. Elle se décompose progressivement en aldéhyde formique et ammoniac en présence des acides, ou même par simple ébullition aqueuse.

Elle est employée, comme antiseptique des voies urinaires, dans les cas de cystite et de phosphaturie.

On l'emploie souvent sous la forme de sels : La *Saliformine* est formée de salicylate d'urotropine,



C'est une poudre cristalline blanche.

La *Tanopine* est le tanate d'urotropine; elle est utilisée dans les entérites aiguës de l'enfance.

La *Borovertine* est constituée par le triborate d'urotropine.

Le *Formurol* est un mélange de formiate de soude et d'urotropine.

L'*Helmitol* est une combinaison d'urotropine et d'acide anhydro-méthylènegitrique. Il fond à 163°.

L'urotropine peut fixer l'iode pour donner un dérivé tétraiodé, $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4\text{I}^4$, qui, sous le nom d'*Iodoformine* a été proposé comme succédané de l'iodoforme et de l'aristol.

L'*Iodoéthylformine* et la *Bromoéthylformine* résultent de l'addition de l'iodure d'éthyle et du bromure d'éthyle à l'urotropine ou formine; elles se dédoublent dans l'organisme en régénérant les composants.

CHAPITRE VIII

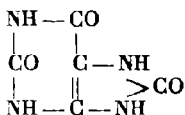
PURINES

Sous le nom de purines, on comprend aujourd'hui les composés du groupe de l'acide urique, de la caféine, de la xanthine, de l'hypoxanthine, etc... parce que ces composés peuvent se rattacher à un même noyau, celui de la *purine*, dont la synthèse a été effectuée par E. Fischer¹.

Les purines sont d'origine biologique ou végétale. Elles ont été reproduites synthétiquement.

Les principaux de ces composés qui ont reçu des applications médicales sont l'acide urique, la théobromine, la théophylline et la caféine.

Acide urique, *Trioxo-2. 6. 8-purine*, $C^5H^4O^3N^4$.



L'acide urique se retire surtout du guano ou des excréments de serpent. On profite, pour séparer l'acide urique des nombreuses substances qui l'accompagnent, de ce qu'il est soluble dans l'eau, et soluble dans les alcalis.

Le guano est traité par l'acide chlorhydrique étendu

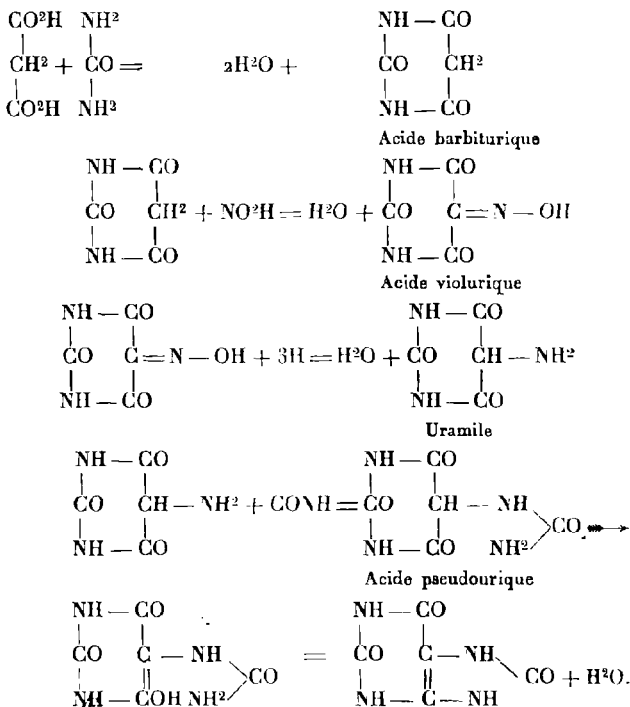
qui dissout une partie des sels minéraux (carbonate et azotate d'ammonium, carbonate de chaux, phosphates de chaux et de magnésie). Le résidu renferme environ un dixième de son poids d'acide urique, mêlé de sable, d'argile, de sulfate de chaux et de matières organiques.

Pour en retirer l'acide urique, on introduit dans une chaudière le résidu de 100 kilogrammes de guano avec 360 à 400 litres d'eau, contenant en solution 4 kilogrammes de soude caustique, et on chauffe à l'ébullition pendant une heure en agitant. On ajoute ensuite un lait de chaux préparé avec 1 kilogramme de chaux caustique, et on maintient l'ébullition 4 à 5 heures. La chaux précipite les matières étrangères, tandis que l'urate de sodium reste en solution. On décante le liquide clair et on le traite par l'acide chlorhydrique qui précipite l'acide urique. Cet acide est purifié par ébullition de sa solution alcaline avec 5 p. 100 de bichromate de potassium, et décoloré au noir animal. On obtient ainsi, avec 100 kilogrammes de guano, environ 2 kilogrammes d'acide urique.

La synthèse de l'acide urique a été effectuée de différentes façons. Nous nous bornerons à indiquer celle de Fischer et Ach¹, qui nécessite des matières premières faciles à se procurer.

On condense tout d'abord l'urée avec l'acide malonique, ce qui fournit l'acide barbiturique, qui, traité par l'acide azoteux, donne l'acide nitrosobarbiturique ou acide violurique. La réduction de ce dernier donne l'uramile qui se condense avec le cyanate de potassium en liqueur acide pour conduire à l'acide pseudo-urique. Il suffit de déshydrater cet acide pseudo-urique par

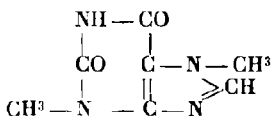
l'acide oxalique ou par l'acide chlorhydrique à 20 p. 100, pour obtenir l'acide urique.



L'acide urique cristallise en paillettes satinées, d'un blanc éclatant, inodores et insipides. Chauffé, il se décompose sans fondre, en donnant de l'ammoniac, de l'urée, de l'acide cyanhydrique et de l'acide cyanurique. Il se dissout dans 1 800 à 1 900 parties d'eau bouillante et dans 14 000 à 15 000 parties d'eau à 10°. Il a été pro-

posé contre la tuberculose. Il relève l'appétit et améliore l'état général. Il semble rendre plus résistante la région du corps occupée par les bacilles tuberculeux, ce à quoi les arthritiques doivent d'être plus ou moins épargnés par la tuberculose.

Théobromine, *Diméthyl-3. 7-xanthine*, *Diméthyl-3. 7-dioxy-2. 6-purine*, $C^7H^8O^2N^4$,



La théobromine se rencontre dans un certain nombre de végétaux. On l'a signalée, à l'état de trace dans la kola, à côté de la caféine. Elle se retire du cacao.

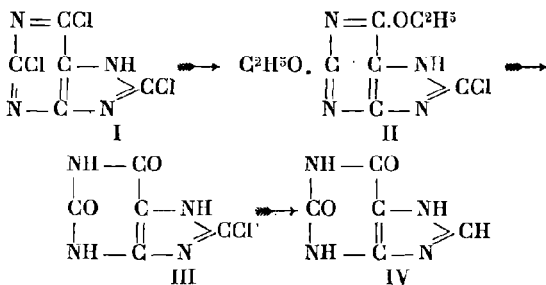
Le cacao, débarrassé des matières grasses, est mélangé de son poids de chaux éteinte, et épuisé par l'alcool à 80°. La majeure partie de la théobromine cristallise par refroidissement de la solution alcoolique. La liqueur mère fournit, par évaporation, une nouvelle quantité de théobromine. Les dernières eaux-mères renferment de la caféine que l'on peut séparer au moyen du benzène froid.

La synthèse de la théobromine peut s'effectuer de diverses façons. E. Fischer³, réalise le passage de l'acide urique à la théobromine par l'intermédiaire de la xanthine.

L'urate de potassium, chauffé 4 heures à 155° avec 70 parties d'oxychlorure de phosphore, fournit la *trichloro-2. 6. 8 purine* (I); pour la séparer on chasse l'excès d'oxychlorure de phosphore par distillation dans le vide, on lave le résidu à l'eau, on le reprend par

5 parties d'éther, on distille l'éther et on fait cristalliser le résidu dans 60 parties d'eau bouillante.

La trichloropurine, chauffée 3 heures à 100° avec un excès d'éthylate de soude, donne la *diéthoxy-2.6-chloro-8-purine* (II), laquelle par l'action de l'acide chlorhydrique fumant fournit la *dioxy-2.6-chloro-8-purine* ou *chloro-8-xanthine* (III). La chloro-8-xanthine, chauffée en tube scellé avec l'acide iodhydrique et l'iodure de phosphonium, conduit à la *xanthine* (IV). La xanthine est reprise par la lessive de soude (2 mol.) et précipitée par l'acétate de plomb à l'état de xanthine plombique. Le précipité, séché à 130°, puis chauffé 12 heures à 100° avec 2 molécules d'iodure de méthyle, fournit la théobromine qu'il suffit de reprendre par l'alcool.



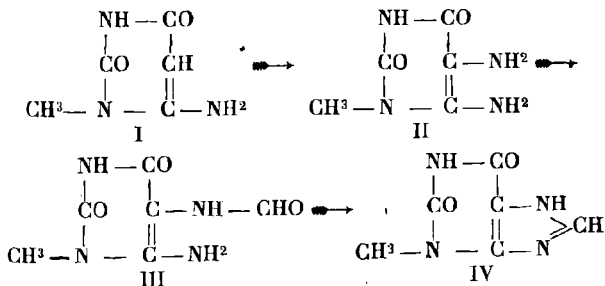
Traube¹ réalise la synthèse de la théobromine à partir de la méthylurée, $\text{CH}^3 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH}^2$, et de l'acide cyanacétique, $\text{CN} - \text{CH}^2 - \text{CO}^2\text{H}$ (qui se prépare facilement avec l'acide monochloracétique et le cyanure de potassium).

A 10 parties d'acide cyanacétique et 10 parties de méthylurée dissous dans 20 parties de pyridine, on

ajoute lentement et en refroidissant 10 parties d'oxychlorure de phosphore; on précipite par l'eau; on obtient ainsi la *cyanacétylméthylurée*,



qui, traitée par la soude à 20 p. 100, se transforme spontanément en *méthyl-3-amino-4-dioxy-2.6-pyrimidine* (I). L'action de l'acide azoteux (azotite de soude + acide acétique) sur cette dernière fournit un dérivé nitrosé que la réduction par le sulfhydrate d'ammonium transforme en *méthyl-3-diamino 4.5-dioxy-2.6-pyrimidine* (II); on la sépare du soufre précipité en même temps par dissolution dans l'acide chlorhydrique et on la purifie par cristallisation dans l'eau. Chauffée 2 heures avec 4 fois son poids d'acide formique à 90 p. 100, la méthyldiaminodioxypyrimidine fournit un dérivé *monofomique* (III), qui perd une molécule d'eau pour donner la *méthyl-3-xanthine* (IV) quand on chauffe son sel de sodium à 220°. Il suffit maintenant de porter 2 heures à 80°, en autoclave, la méthyl-3-xanthine avec une quantité équimoléculaire d'iode de méthyle et de lessive de soude, pour obtenir la théobromine.



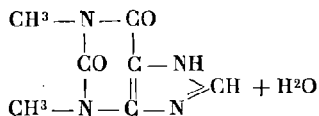
Si, dans la synthèse de Traube, on remplace la méthylurée par l'urée, et l'acide formique par l'éther chlorocarbonique, on obtient finalement l'acide urique.

La théobromine cristallise en prismes anhydres, qui se volatilisent sans fondre vers 290°. Sa saveur est amère. Elle se dissout dans 1600 parties d'eau environ, Elle est employée comme cardiaque et diurétique en même temps que stimulant. Le mélange de salicylate de soude et de théobromine est employé sous le nom de *Diurétine*; en remplaçant le salicylate de soude par le salicylate de lithine on obtient un diurétique plus actif, connu sous le nom d'*Urophérine*.

La *Barutine* est un salicylate de théobromine, de sodium et de baryum; elle se dissout dans 20 parties d'eau environ; c'est un diurétique; elle prévient le développement des épanchements hydropiques.

La *Théophorine*, mélange du sel de sodium de la théobromine et de formiate de soude, est facilement soluble dans l'eau.

Théophylline, Diméthyl-1. 3-xanthine, Diméthyl-1. 3-dioxy-2. 6-purine, Théocine.



La théophylline se rencontre dans le thé et dans le café, à côté de la caféine. Elle s'y trouve en quantité assez faible. On peut la retirer des résidus de l'extrait alcoolique du thé, ayant servi à la préparation de la caféine.

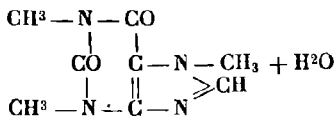
Le produit commercial, vendu sous le nom de *théocine*, est préparé synthétiquement.

E. Fischer¹ prépare la théophylline au moyen de l'acide diméthyl-1.3-urique, dont la synthèse s'effectue de même façon que la synthèse de l'acide urique, en remplaçant l'urée par la diméthylurée symétrique, $\text{CH}_3\text{—NH—CO—NH—CH}_3$. Cet acide diméthylurique (acide γ), chauffé à 140° avec un mélange de pentachlorure et d'oxychlorure de phosphore, fournit la *chlorothéophylline*, ou diméthyl-1.3-dioxy-2.6-chloro-8-purine, qu'il suffit de réduire par l'acide iodhydrique en présence d'iode de phosphonium pour obtenir la théophylline.

Traube² réalise la synthèse de la théophylline d'une manière analogue à celle de la xanthine et de la théobromine, en remplaçant la méthylurée par la diméthylurée symétrique.

La théophylline forme des cristaux tabulaires, retenant une molécule d'eau qu'ils perdent à 110° . Anhydre, elle fond à 268° . Elle se dissout dans 180 parties d'eau à la température ordinaire et dans 85 parties à 37° . C'est un diurétique dont l'activité est plus rapide et plus intense que celle de la théobromine. Elle est dépourvue d'action excitante sur le cœur.

Caféine, *Triméthyl-1.3.7-xanthine*, *Triméthyl-1.3.7-dioxy-2.6-purine*, *Théine*.



G.

La caféine se rencontre dans le thé, le café, le cacao, la kola, etc. — La teneur de ces plantes en caféine est variable; le thé en renferme de 1 à 3 p. 100, le thé du Paraguay peut en renfermer jusqu'à 9 p. 100; le café en contient de 0,9 à 1,8 p. 100; la kola en renferme de 2 à 2,5 p. 100. On l'extrait le plus avantageusement du thé, ou encore de la kola.

Le thé en poudre est mélangé avec la moitié de son poids de chaux et le mélange est extrait au chloroforme (on a aussi proposé de faire l'extraction par l'alcool, mais la caféine obtenue est très impure et l'on est obligé de recourir ultérieurement à un traitement au chloroforme). La solution chloroformique évaporée abandonne la caféine presque pure; celle-ci, reprise par l'eau bouillante et décolorée par le noir animal, fournit une solution incolore, qui par refroidissement laisse déposer de belles aiguilles de caféine pure.

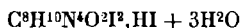
La synthèse de la caféine est facile à réaliser par la méthylation de la théobromine ou de la théophylline. On dissout la théobromine dans une molécule de soude normale, on ajoute une molécule d'iodure de méthyle, et on chauffe $3/4$ d'heure en autoclave à 100°, en agitant.

La caféine peut également se préparer au moyen des réactions indiquées par Traube³, par l'intermédiaire de la diméthyl-1.3-diamino-4.5-dioxy-2.6-pyrimidine obtenue dans le cours de la synthèse de la théophylline à partir de la diméthylurée symétrique et de l'acide cyanacétique. L'ébullition du dérivé formylé de cette diméthyl-diaminodioxypyrimidine avec l'iodure de méthyle et l'éthylate de sodium fournit la caféine.

La caféine cristallise en aiguilles blanches fusibles à

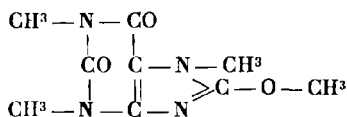
229°, se sublimant sans décomposition à 235°. Elle se dissout dans 75 parties d'eau froide et dans 10 parties d'eau bouillante. Sa solution aqueuse, traitée par le chlore, et évaporée à sec, donne avec une goutte d'ammoniaque une coloration rouge violet caractéristique. Elle est employée comme diurétique, cardiaque, anti-névralgique et stimulant, soit à l'état libre, soit à l'état de sels. Parmi ces derniers les plus employés sont le *bromhydrate* et le *chlorhydrate*, puis le *citrate* et le *valérianate*. On l'utilise fréquemment à l'état de mélange avec le benzoate ou le salicylate de soude qui augmentent sa solubilité dans l'eau.

L'iodhydrate de caféine peut fixer une molécule d'iode pour donner l'*iodhydrate de la caféine diiodée*,



prismes vert foncé, décomposés par l'eau, proposé comme succédané de l'iodate de potassium sur lequel il présente l'avantage de ne pas être déprimant.

Méthoxycaféine,



On sature par un courant de chlore une solution bouillante de 1 partie de caféine anhydre dans 8 parties de chloroforme, jusqu'à ce que le précipité qui se forme tout d'abord soit redissous et jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'acide chlorhydrique. Il se forme ainsi de la *chlorocaféine* qu'on isole en distillant le chloroforme;

après cristallisation dans l'eau elle fond à 188°. La chlorocaféine, chauffée à 100° avec une solution méthylique de méthylate de sodium, fournit la méthoxycaféine qu'on purifie par cristallisation dans l'eau (E. Fischer⁷). La méthoxycaféine cristallise en aiguilles fusibles à 175°. Elle se dissout dans 30 parties d'eau chaude. C'est un anesthésique et un antinévralgique.

DEUXIÈME PARTIE

SERIE AROMATIQUE

CHAPITRE IX

DISTILLATION DU BOIS ET DU GOUDRON DE HOUILLE PRODUITS NON DÉFINIS RETIRÉS DES GOUDRONS ET DES PÉTROLES

La distillation du bois et de la houille fournit la majeure partie des matières premières nécessaires à la fabrication des composés organiques. Aussi son importance est-elle considérable, et bien que le traitement des goudrons ne soit pas du domaine de l'industrie pharmaceutique, croyons-nous utile d'en donner un rapide aperçu. Cela est d'autant plus nécessaire que l'on retire en outre des goudrons un certain nombre de substances mal définies, comme la créosote, les lysols, etc., qui ont reçu d'importantes applications médicales.

DISTILLATION DU BOIS

Les produits principaux fournis par la distillation du bois sont, en dehors du charbon résiduel et des gaz volatils, l'alcool méthylique, l'acide acétique, l'acétone et la créosote.

La distillation se fait dans des cylindres verticaux en tôle qui communiquent avec un appareil condenseur; celui-ci est formé de tuyaux horizontaux placés les uns au-dessus des autres, réunis par des coudes et enveloppés de manchons en tôle dans lesquels circule un courant d'eau froide. Les produits condensés sont recueillis dans des baquets disposés au-dessous, tandis que les gaz combustibles (carbures d'hydrogène et oxyde de carbone) sont envoyés au foyer de l'appareil distillatoire. Le rendement en produits liquides est d'autant plus élevé que la carbonisation du bois s'opère plus lentement, et graduellement; lorsqu'on chauffe rapidement on obtient au contraire beaucoup de produits volatils par suite de la décomposition pyrogénée des produits liquéfiables.

Les substances liquéfiées se divisent en trois couches; la couche inférieure est formée de goudrons, riches en huile créosotée saturée d'acide acétique; la couche moyenne renferme de l'acide acétique; la couche supérieure consiste en huiles légèrement goudronneuses.

La *Couche moyenne* est soumise à la distillation fractionnée. Il passe tout d'abord de l'alcool méthylique, mélangé d'acétone et d'une petite quantité d'aldéhyde et d'acide acétiques, de quelques carbures d'hydrogène et de méthylamine. Cet alcool méthylique est mis à digérer avec de la chaux qui dégage de l'ammoniaque et de la méthylamine, et qui sature l'acide acétique, puis il est distillé de nouveau. Le produit obtenu marque 90-95° à l'alcoomètre, il renferme encore un peu d'acétone et d'aldéhyde et très peu de carbures d'hydrogène; pour les séparer on étend d'eau de façon qu'il marque seulement 50° à l'alcoomètre, on décante la couche

huileuse formée et on rectifie avec 2 à 3 p. 100 de chaux. Suivant Rotten, on peut enlever les dernières traces d'acétone en traitant par une petite quantité de chlore et en distillant une dernière fois. L'*Alcool méthylique* pur est un liquide incolore qui bout à 65-66°. $D=0,814$.

La distillation de la couche moyenne est arrêtée lorsque le distillatum marque 0° à l'alcoomètre. Le résidu peut servir à la préparation des acétates et de l'acide acétique. En continuant à distiller on obtient de l'acide acétique impur (acide pyroligneux). Les gou-drons résiduels vont rejoindre la couche inférieure des produits de distillation du bois.

Pour extraire l'*Acide acétique* pur (acide bon goût) de l'acide pyroligneux on transforme celui-ci en sel de soude, et on chauffe ce sel de soude à 380-400° (frit-tage). L'acétate fritté est repris par l'eau, la solution est décolorée au noir animal et soumise à la cristallisa-tion; l'acétate de soude pur, décomposé par l'acide sulfurique, fournit l'acide acétique bon goût. L'acide acétique cristallisable s'obtient en distillant l'acide acétique bon goût avec l'acétate de potassium ou de sodium fondu; il se forme du biacétate de potassium; il distille d'abord des eaux faiblement acétiques et finalement le biacétate se décompose avec mise en liberté d'acide acétique fort et régénération d'acétate neutre. L'acide fort est rectifié une deuxième fois sur l'acétate de soude anhydre, soumis à la congélation et à une dernière rectification en séparant les produits de tête.

Les résidus d'acide acétique sont transformés en acé-tate de calcium dont la distillation sèche fournit l'*acé-tone*.

Les couches goudroneuses supérieures et inférieures sont aussi soumises à la distillation fractionnée. Le résidu noir se nomme *brai de bois*.

Le distillatum est traité par la soude en quantité suffisante pour dissoudre les acides acétique, propionique, butyrique et valérique. Ces acides pourront être mis en liberté au moyen de l'acide sulfurique et isolés par une nouvelle distillation.

La partie huileuse, décantée de la solution sodique, est rectifiée. La portion recueillie de 150 à 250° renferme de l'acide phénique et de la créosote. On la traite de nouveau par la soude pour séparer les hydrocarbures dissous. La solution alcaline est additionnée d'acide chlorhydrique qui met les phénols en liberté. Ces derniers sont soumis à une nouvelle distillation fractionnée pour en retirer le phénol et la créosote.

La *Créosote officinale* est la partie de la créosote de hêtre qui distille entre 200 et 220°. $D = 1,08$ à $1,09$. Elle est constituée par un mélange de phénols et d'éthers méthyliques des diphénols dont le principal est le *gayacol*, $C^6H^4(OH)_1(OCH^3)_2$. C'est un antiseptique très actif. Il est très employé en capsules, ou encore en solution dans les huiles, dans le vin, dans le rhum. C'est un remède populaire contre la carie dentaire.

La créosote est caustique; on évite cet inconvénient en la remplaçant par l'un de ses éthers minéraux. Ces derniers se préparent de la même façon que les dérivés correspondants du gayacol (voyez page 43). Les plus employés sont le carbonate de créosote ou *Créosotal*, liquide sirupeux à peine caustique, le *Phosphate* et le *Phosphite de créosote*, le tanate de créosote ou *Créosal*, le *Valérianate de créosote*, le sulfocréosotate de potas-

sium ou *Sulfosote*, spécialement recommandé pour l'introduction de la créosote dans les sirops.

Ces substances, pas plus que la créosote, ne présentent une composition constante. Aussi leur préfère-t-on souvent les dérivés correspondants du gayacol qui constituent des composés chimiques bien définis.

DISTILLATION DU GOUDRON DE HOUILLE.

Le goudron de houille constitue l'un des résidus les plus importants de la fabrication du gaz d'éclairage. On en retire un grand nombre de substances organiques qui servent surtout à la préparation des matières colorantes, des produits pharmaceutiques et des parfums synthétiques.

Le goudron est toujours mélangé d'une certaine quantité d'eau ammoniacale; on le laisse reposer pour l'en séparer. Sa composition dépend de la nature du charbon soumis à la distillation sèche, et de la température de calcination; la proportion d'huile légère est d'autant plus faible que cette température a été plus élevée. Il renferme un grand nombre de produits aromatiques dont les plus importants sont le benzène et ses homologues supérieurs, le naphthalène et l'anthracène, et les phénols.

Toutes ces substances sont grossièrement séparées par une première distillation. Celle-ci s'effectue dans de grandes cornues cylindriques en fonte, disposées verticalement en Allemagne, horizontalement en France; ces cornues sont munies de réfrigérants en fer forgé d'un diamètre de 8 à 13 cm. au moins. Au début, la distillation doit être conduite avec beaucoup de précautions,

car il reste encore un peu d'eau ammoniacale qui peut faire déborder le goudron. Vers la fin, on injecte de la vapeur d'eau pour brasser la masse ; on est parfois obligé de chauffer l'eau du réfrigérant pour éviter la solidification des parties distillées. Lorsque la température atteint 270-300°, on termine la distillation dans le vide. Les produits sont fractionnés de la façon suivante :

1° — De la température ordinaire à 170° : *huile de naphte*, mélangée d'eau ammoniacale.

2° De 170 à 230° : *huile moyenne*.

3° De 230 à 270° : *huile lourde*.

4° Distillation dans le vide jusqu'à 300-350° : *huile d'anthracène*.

Le résidu, ou *brai*, est éliminé par un gros tuyau qui se trouve au fond de la cornue, et envoyé dans une citerne close en maçonnerie afin de l'empêcher de brûler.

L'*Huile de naphte*, renferme surtout des carbures aromatiques. Elle est purifiée par agitation avec 12 p. 100 d'acide sulfurique concentré, qui lui enlève certaines résines, des carbures éthyléniques, du thiophène et des nitriles: elle est ensuite lavée à l'eau, puis à la soude de densité 1,1 et enfin une dernière fois à l'eau.

L'huile de naphte épurée est soumise à la distillation fractionnée dans une grande cornue chauffée par un serpentín de vapeur et surmontée d'une colonne à plateaux. Les vapeurs, avant de se rendre dans le réfrigérant, traversent une chambre maintenue dans un bain formé d'une solution de chlorure de calcium ; les vapeurs condensées dans cette chambre retournent à la chaudière. Ce dispositif permet de réaliser une meilleure

séparation du benzène et du toluène. Le bain de chlorure de calcium étant maintenu à 60° environ, on obtient du benzène à 90 p. 100, et du benzène à 50 p. 100 si la température est de 70-80°. Quand la distillation s'arrête on porte le bain à 108-110°; on recueille la majeure partie du toluène. Le liquide restant dans la cornue, entraîné par la vapeur d'eau à 2 atm. 1/2, fournit des xylènes (en majeure partie du métaxylène), et finalement une petite quantité de paraffine. Le résidu de la cornue va rejoindre l'huile moyenne.

Pour obtenir des produits tout à fait purs, on fait une nouvelle rectification des fractions précédentes dans l'appareil à colonne de Savalle.

Le *Benzène*, C^6H^6 , est un liquide incolore qui se solidifie à +8° et qui bout à 80°. Il est très peu soluble dans l'eau; il est miscible à l'alcool absolu. Le benzène ordinaire du commerce (*benzine*) renferme généralement de petites quantités de toluène, de thiophène et de sulfure de carbone.

Le *Toluène*, $C^6H^5 - CH^3$, est un liquide incolore qui bout à 110°.

L'*Huile moyenne* renferme principalement des phénols et du naphthalène. Elle est agitée avec une lessive de soude qui dissout les phénols, et laisse une huile chargée de naphthalène.

La solution alcaline est traitée par l'acide chlorhydrique ou par l'acide sulfurique, qui met les phénols en liberté. On obtient ainsi un mélange qui renferme 50 p. 100 environ de phénol ordinaire, des crésols et de petites quantités de résines. Ce mélange est fractionné en deux portions, l'une distillant de 175 à 195°, l'autre distillant de 195 à 205°; le résidu retourne à

l'huile moyenne. La première portion est agitée quelques heures avec 1 p. 100 de bichromate de potassium additionné de la quantité d'acide sulfurique nécessaire à la décomposition du bichromate, et distillé dans un appareil à colonne; elle fournit le *Phénol ordinaire* qui fond à 42° et distille à 182°. La seconde partie est constituée par un mélange d'ortho- de méta- et de para crésol, qui sert surtout à la fabrication de dérivés nitrés employés comme explosifs.

L'huile non soluble dans la soude est agitée avec 1 p. 100 d'acide sulfurique concentré, puis soumise à la distillation. On réalise une purification plus complète par agitation avec 6 p. 100 d'acide sulfurique et un vingtième de bioxyde de manganèse pulvérisé, pendant une demi-heure; l'acide est éliminé par plusieurs lavages à l'eau. Le produit est sublimé, dans de grands tonneaux, immédiatement ou après une nouvelle distillation. Le résidu est ajouté à l'huile lourde.

La partie sublimée constitue le *Naphtalène*, lamelles blanches fusibles à 79°, distillant à 216-218°; insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther et dans le benzène; odeur forte et peu agréable.

En médecine, le *naphtalène* (ou naphthaline) sert comme antiseptique. Son administration à l'intérieur n'est pas sans inconvénient; elle semble prédisposer à la cataracte. A l'extérieur, il a été employé contre certaines maladies de peau. Il sert surtout pour préserver les herbiers, les fourrures, les vêtements, contre les insectes ou parasites.

L'*Huile lourde*, si elle ne dépose rien de solide, peut être traitée comme la précédente en vue de l'extraction des phénols et du naphtalène. Le plus souvent elle

est employée directement pour l'imprégnation des bois. Distillée, elle est fractionnée en deux portions, la première sert pour l'imprégnation, la seconde pour le graissage.

L' *Huile d'anthracène* renferme, outre l'anthracène, du naphthalène, du phénanthrène, du diphényle, du pyrène, du fluorène.

Elle est abandonnée à la cristallisation et passée ensuite au filtre-presse. Il s'écoule une huile qui est distillée; cette distillation fournit une première portion liquide qui rejoint l'huile lourde, et une seconde portion solide qui est réunie au gâteau resté dans le filtre-presse; le résidu de la distillation est formé de brai ou de coke. La partie solide renferme environ 25 p. 100 d'anthracène; pressée de nouveau, à la température de 35-40°, elle laisse un produit plus riche en anthracène (jusqu'à 40 p. 100) et fournit une huile qui sera distillée comme la précédente. L'anthracène brut est lavé avec des huiles bouillant vers 220° et débarrassées des phénols, dans lesquelles il est moins soluble que les substances qui l'accompagnent. Le produit obtenu peut encore être enrichi par une distillation avec 30 p. 100 de soude caustique et de nouveaux lavages au moyen d'huiles dissolvantes.

L'obtention de l'anthracène pur est assez difficile.

L' *Anthracène*, $C^{14}H^{10}$, fond à 210-213° et bout vers 360°. Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le benzène, assez soluble dans le toluène.

Les huiles entraînent toujours une certaine proportion d'anthracène qui ne peut être retiré avantageusement qu'en hiver par cristallisation. La distillation de ces huiles permet d'isoler le *phénanthrène*.

Le *Brai* est rarement distillé. Sa distillation fournit de l'antracène brut qui est traité avec le précédent, des huiles de graissage et un résidu de coke.

Il est généralement utilisé en nature, comme mastic, pour les trottoirs, les cartons bitumés, les briquettes.

PRODUITS NON DÉFINIS RETIRÉS DU GOUDRON

Créolines. — Les créolines sont constituées par des huiles de goudron plus ou moins débarrassées de leurs composés phénoliques. Elles donnent facilement une émulsion avec l'eau et sont douées de propriétés antiseptiques.

La *Créoline d'Artmann*¹, se prépare avec la partie des huiles de goudron qui distille entre 180° et 220°, et qui est complètement débarrassée des phénols par un lavage alcalin. On agite ces huiles avec 4 p. 100 environ d'acide sulfurique, à la température ordinaire; on laisse quelques instants en contact, puis on remplace l'acide sulfurique jusqu'à ce qu'une tâte agitée avec l'eau donne un liquide laiteux. L'huile de goudron se trouve ainsi partiellement transformée en dérivés sulfonés. On agite avec l'eau, et on laisse reposer. Il se forme deux couches; la couche supérieure renferme les huiles non transformées; dans la partie inférieure, restée laiteuse, se trouvent les huiles combinées à l'acide sulfurique. Cette dernière est séparée, puis additionnée de sel marin ou d'acide chlorhydrique pour rassembler les huiles émulsionnées; on les décante, on neutralise par le carbonate de soude, s'il est nécessaire, et on reprend par l'alcool. On distille l'alcool et on mélange le résidu avec une huile neutre dérivée du goudron.

Ce mélange renferme environ 85 p. 100 d'hydrocarbures neutres et très peu de phénols (1,5 p. 100).

La *Créoline de Pearson* renferme moins d'hydrocarbures (60 p. 100 environ) et plus de composés phénoliques (25 p. 100 environ). Ce produit donne aussi facilement une émulsion avec l'eau.

Lysols. — Les lysols sont constitués par des mélanges d'huiles de goudrons et de savons.

On les prépare en chauffant un mélange d'huile de goudron, d'huile grasse, de lessive de soude et d'alcool jusqu'à saponification complète de l'huile grasse.

On mélange 100 kilogrammes d'huile de lin et 100 kilogrammes d'huile de goudron, 25 kilogrammes de potasse caustique dissous dans 50 kilogrammes d'eau et 65 kilogrammes d'alcool. On chauffe au réfrigérant ascendant jusqu'à ce qu'une tâte du produit donne, avec une petite quantité d'eau, une solution claire.

Les huiles grasses les plus propices à cette opération sont les huiles peu consistantes, comme l'huile de lin, l'huile de navettes. L'huile est parfois remplacée par la résine. Les proportions sont alors les suivantes : colophane, 100 kilogrammes; huile de goudron, 40 kilogrammes; solution de potasse (1 partie de potasse, 2 parties d'eau), 70 kilogrammes; alcool, 70 kilogrammes (Dammann¹).

Les lysols forment des liquides huileux brunâtres et transparents. Ils présentent sur les autres préparations d'huile de goudron l'avantage d'être solubles dans l'eau; et d'être plus efficaces, puisque l'huile de goudron se trouve ainsi dans un état de division aussi grand que possible.

Les *Lysols chlorés, bromés, iodés*, se préparent d'une manière analogue avec un mélange d'huile de goudron et d'huile grasse préalablement traitée par l'halogène correspondant. Dans ce cas il est préférable d'employer une huile qui renferme des acides gras non saturés.

Ils sont employés comme antiseptiques.

Les produits connus sous les noms de *Crésoline, Sapocarbol, Phényle soluble*, sont analogues aux lysols.

Liantral.— On a désigné, sous le nom de liantral, la partie du goudron de houille soluble dans le benzène.

Cet extrait benzénique du goudron de houille aurait, dans le traitement des maladies de la peau, une activité supérieure à celle du goudron de bois.

Thiols. — Les thiols¹ sont des produits sulfurés artificiels qui résultent de l'action du soufre, à chaud, sur les huiles lourdes et les paraffines contenant des carbures non saturés.

On les prépare avec les paraffines des goudrons de houille, ou encore des huiles lourdes provenant de la distillation des pétroles de Galicie ou du Caucase. Les paraffines véritables retirées des pétroles d'Amérique et qui ne renferment que des carbures saturés sont impropres à cette fabrication.

Dans une grande chaudière en fonte émaillée on chauffe à 215°, 100 kilogrammes d'huile de paraffine retirée du goudron, connue en Allemagne sous le nom de « Gasöl » ($D = 0,87$). On ajoute peu à peu et par petites portions 10 kilogrammes de fleur de soufre, en ayant soin d'attendre après chaque addition que le dégagement d'hydrogène sulfuré soit terminé. La chaudière est munie

d'un couvercle qui porte un tuyau de dégagement pour l'hydrogène sulfuré et une autre ouverture fermée par un couvercle pour l'introduction du soufre. L'hydrogène sulfuré est envoyé dans une lessive de soude pour être transformé en sulfure de sodium.

Quand l'addition de soufre est terminée on reprend la masse par l'alcool, on filtre et on distille. On obtient ainsi un résidu liquide ou solide et généralement coloré en jaune, insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène.

Les thiols ainsi préparés ne sont pas très bien purifiés. Jacobsen¹ obtient un produit d'une plus grande pureté par un traitement à l'acide sulfurique, suivi de la dialyse.

La masse provenant de l'action du soufre sur l'huile de paraffine est traitée par son poids d'acide sulfurique concentré ($D = 1,84$). Le produit de la réaction est coulé dans l'eau; il se dépose une masse résineuse qui est lavée avec un peu d'eau. On la dissout dans une quantité d'eau suffisante, on neutralise par le carbonate de soude et on rassemble les huiles non transformées au moyen de ligroïne, pour les séparer. Après avoir été dialysée, la solution est évaporée à une douce température. On obtient ainsi un produit de couleur brune et soluble dans l'eau, dont l'emploi est beaucoup plus commode que celui des thiols non purifiés.

Le *Thran médical*, préparé en Allemagne, s'obtient en chauffant une huile de poisson connue sous le nom de thran avec 12 p. 100 de soufre, vers 250°.

PRODUITS NON DÉFINIS RETIRÉS DES PÉTROLES

Huile de vaseline, *Vaseline liquide*. — On désigne ainsi les huiles lourdes obtenues en dernier lieu dans la distillation des pétroles de Bakou. Elle renferme surtout des hydrocarbures cycliques, tandis que la vaseline ordinaire est constituée par un mélange d'hydrocarbures forméniques.

C'est une huile neutre, qui commence à distiller vers 360°. $D=0,89$. On utilise parfois en pharmacie la propriété qu'elle possède de dissoudre un grand nombre de corps, et notamment le brome, l'iode, le phosphore, l'iodoforme, les alcaloïdes, etc...

Le *Vasogène* est constitué par de la vaseline iodée.

Naftalan. — Le naftalan est formé par l'une des dernières fractions de la distillation de la naphle brute qui provient des territoires pétrolifères du plateau arménien.

C'est une substance solide, à consistance d'onguent, d'un noir verdâtre, fusible vers 70°. $D=0,89$. Son odeur est faiblement empyreumatique. Elle est insoluble dans l'eau et facilement miscible aux graisses.

Le naftalan est regardé, par les habitants du plateau arménien, comme possédant une grande efficacité curative dans les affections de peau.

Ichtyol. — L'ichtyol se prépare au moyen d'une variété particulière d'huile carburée voisine des pétroles, mais qui s'en distingue par la présence d'une quantité notable de produits sulfurés, azotés et même phos-

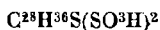
phorés. Cette huile provient généralement de la distillation d'une roche bitumineuse (Stinkstein) des environs de Seefeld.

On mélange une partie d'huile avec deux parties d'acide sulfurique concentré. Il se forme des dérivés sulfonés et il se produit un dégagement abondant de gaz sulfureux, en même temps qu'une forte élévation de température. On laisse refroidir, on ajoute de l'eau et on chauffe pour chasser le gaz sulfureux.

Il se forme trois couches : Une couche supérieure d'huile non attaquée, une couche moyenne brune d'ichtyol, et une couche inférieure constituée par les résidus ou impuretés.

L'ichtyol est séparé, dissous dans beaucoup d'eau et précipité par addition de sel marin qui fournit une combinaison sodique insoluble.

L'ichtyol est un corps goudronneux, verdâtre, s'émulsionnant avec l'eau, soluble dans l'eau, l'éther, le pétrole, la vaseline. Il est constitué par un mélange de carbures d'hydrogène et de dérivés sulfurés et sulfonés, dont la composition se rapproche de la suivante :



Il est employé comme antiseptique, sous la forme de différents sels, qui sont aussi connus sous le nom de sulfo-ichtyolates. Le plus usité est le *sulfo-ichtyolate de soude*; on se sert aussi des *sulfo-ichtyolates d'ammoniaque, de lithium et de zinc*. Les sulfo-ichtyolates sont particulièrement recommandés dans les maladies de peau pour lesquelles les préparations soufrées sont indiquées; ils sont appliqués sous la forme de pommades à base de vaseline ou de lanoline ou encore de savons à l'ichtyol.

L'*Ichtalbine* est une préparation albumineuse d'ichtyol qui ne possède pas l'odeur désagréable de l'ichtyol.

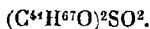
Tuménols. — On désigne ainsi des produits assez voisins de l'ichtyol et qui dérivent des huiles minérales obtenues par la distillation sèche des schistes bitumineux. Ces huiles sont très riches en hydrocarbures non saturés.

Le *Tuménol commun* résulte de l'action de l'acide sulfurique concentré sur les huiles minérales préalablement lavées à la soude et à l'acide sulfurique dilué afin de les débarrasser des produits acides et phénoliques, des bases et des corps pyrroliques.

On obtient une masse de consistance presque solide, peu odorante, qui est constituée par un mélange de tuménolsulfone et d'acide tuménol-sulfonique.

Pour les séparer on les traite par la lessive de soude qui dissout seulement l'acide tuménol-sulfonique, et on rassemble la tuménolsulfone à l'éther.

Par évaporation, la solution éthérée abandonne la *Tuménolsulfone* ou *Huile de tuménol*, liquide épais, jaune foncé, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, le benzène et la ligroïne. Sa composition se rapproche de :



La liqueur alcaline, additionnée d'acide chlorhydrique, fournit un précipité d'acide tuménol-sulfonique, qui est filtré, lavé et séché.

L'*Acide tuménol-sulfonique* ou *Poudre de tuménol*, est une poudre d'un jaune foncé, soluble dans l'eau et possédant une saveur légèrement amère. Sa composition est voisine de : $C^{44}H^{61}O^2SO^3H$.

Les tuménols sont employés comme antiseptiques contre les maladies de peau. Leur action paraît due aux propriétés réductrices des composés non saturés qu'ils renferment, et non, comme pour l'ichtyol, à la présence du soufre.

CHAPITRE X

PHÉNOLS ET DÉRIVÉS

ÉTHERS DE PHÉNOLS, DÉRIVÉS HALOGÉNÉS

Phénol, *Acide phénique*, C^6H^5OH . — Le phénol fut découvert par Runge, en 1834, dans le goudron de houille. Il lui donna le nom d'*acide carbolique*. Il fut ensuite étudié par Laurent qui le dénomma phénol.

Le phénol se rencontre dans certains produits naturels (castoreum). On l'a trouvé dans le fumier, dans les produits de putréfaction des albuminoïdes; l'urine de l'homme en contiendrait des traces. Il se rencontre presque toujours dans les produits qui proviennent de la distillation sèche des matières végétales; les goudrons de houille et de lignite sont ceux qui en renferment le plus.

Nous avons vu (page 112) comment on retire le phénol du goudron de houille. L'industrie pharmaceutique se contente de purifier le phénol brut provenant des usines où se fait la rectification des goudrons, ou bien le prépare par synthèse.

Purification du phénol. — Il suffit en général de lui faire subir une nouvelle rectification pour le séparer des crésols qu'il peut renfermer.

Dans la grande industrie on emploie l'appareil à rétrogradation de Ch. Girard¹. Cet appareil se compose d'une grande chaudière en tôle, munie d'un tuyau de vidange. On y introduit le phénol brut par un trou d'homme que porte le dôme supérieur de la chaudière.

Les vapeurs de phénol s'échappent par un tuyau de dégagement et se rendent dans une série de tubes en U qui communiquent par leur partie inférieure avec un tuyau collecteur incliné retournant à la chaudière. Les tubes en U sont plongés dans un bain d'acide phénique pur qui est chauffé au voisinage de sa température d'ébullition. Les vapeurs qui arrivent dans les tubes s'y condensent et le liquide retourne à la chaudière; quand la température d'ébullition du phénol est atteinte elles traversent les tubes en U sans se condenser, tandis que les crésols moins volatils continuent à revenir à la chaudière. Les vapeurs de phénol traversent ensuite un réfrigérant qui les condense. On recueille du phénol sensiblement pur. Le phénol du bain qui entoure les tubes en U se volatilise aussi; les vapeurs sont condensées au moyen d'un second réfrigérant, pour servir de nouveau. Quand la température de la chaudière atteint 188-189° on arrête l'opération, tout le phénol étant distillé.

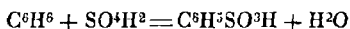
Church¹ conseille de purifier le phénol par dissolution dans l'eau. Le phénol est dissous dans 16 à 17 parties d'eau environ, en ayant soin d'en laisser environ un dixième non dissous; la quantité d'eau qu'il faut employer varie légèrement avec la qualité du phénol à purifier. La solution aqueuse est décantée avec un siphon, et s'il est nécessaire, elle est filtrée de façon à la rendre parfaitement claire. On la sature de sel marin qui en sépare l'acide phénique. Après un repos de quelques

heures le phénol se rassemble à la partie supérieure sous la forme d'une couche huileuse, jaune, qu'il ne reste plus qu'à distiller.

Ce procédé laisse perdre une quantité de phénol assez considérable, aussi est-il peu employé. On peut distiller la solution saline, ou ce qui est plus simple l'agiter deux ou trois fois avec de l'éther de pétrole léger, et distiller ensuite le pétrole, pour en extraire le phénol resté dissous.

Préparation synthétique du phénol. — Le phénol prend naissance dans un assez grand nombre de réactions : la décomposition d'un benzène-sulfonate alcalin par un alcali fondu ; la décomposition du diazoïque de l'aniline par ébullition de sa solution aqueuse ; la fixation de l'oxygène sur le benzène en présence de chlorure d'aluminium, la décomposition par les acides du produit qui résulte de la fixation de l'oxygène sur le phénylbromure de magnésium, etc.

Le seul procédé qui soit pratiquement employé pour la préparation du phénol ordinaire est la décomposition d'un benzène-sulfonate alcalin par un alcali fondu. Ce procédé, indiqué par Würtz, Kékulé et Dusart¹, comprend deux phases, 1^o la sulfonation du benzène



2^o La fusion alcaline du benzène-sulfonate alcalin,

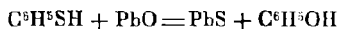


La benzine pure (10 parties) est chauffée sous pression pendant vingt-quatre heures, à 100°, avec l'acide sulfurique concentré (13 parties). Le mélange est brassé mécaniquement. La benzine se dissout peu à peu en se transformant en acide benzène-sulfonique. Il se dégage en même temps un peu de gaz sulfureux qui provient de

la réduction de l'acide sulfurique; cette réduction résulte de la présence de substances charbonneuses formées par la décomposition du thiophène qui accompagne toujours le benzène commercial. D'après Monnet², ce gaz sulfureux a l'inconvénient de réduire une partie de l'acide benzène-sulfonique pour donner de l'acide benzène-sulfonique, $C^6H^5SO^2H$, et du thiophénol, C^6H^5SH , qui donne au phénol une odeur désagréable.

Quand la chauffe est terminée, on laisse refroidir et on reprend la masse par l'eau. On sature par la chaux qui donne du benzène-sulfonate de calcium soluble et qui précipite l'excès d'acide sulfurique à l'état de sulfate de calcium. On filtre ce dernier et on additionne la solution de carbonate de soude jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité de carbonate de chaux. On sépare le carbonate de chaux, on ajoute à la solution 5 à 6 parties de soude caustique et on évapore jusqu'à consistance pâteuse. La masse est ensuite portée dans des chaudières en fonte et chauffée à 250-300°. Il se forme du phénate de sodium. Ce dernier est dissous dans une quantité d'eau aussi faible que possible, puis traité par l'acide sulfurique ou par l'acide chlorhydrique qui met le phénol en liberté. Le phénol se rassemble à la partie supérieure sous la forme d'une couche huileuse.

Pour lui enlever le thiophénol qu'il renferme, Monnet³, le chauffe à 125° pendant deux heures avec 3 p. 100 de litharge; il se forme du sulfure de plomb insoluble et du phénol



Le phénol est ensuite distillé et recueilli dans des récipients bien bouchés afin d'éviter l'absorption de l'humidité.

Propriétés et usages. — Le phénol cristallise en lon-

gues aiguilles orthorhombiques, fusibles à 41-42°, distillant à 183°. $D=1,065$ à 15°. Son odeur particulière rappelle l'odeur de la fumée; sa saveur est âcre et brûlante. Une trace d'eau ou d'alcool suffit à le liquéfier. 100 parties d'eau froide peuvent dissoudre environ 8 parties de phénol. Il est soluble en toutes proportions dans l'alcool, l'éther, la glycérine. Il est caustique et attaque rapidement la peau quand il est pur. Il précipite les solutions d'albumine et de gélatine. C'est un acide faible qui est déplacé de ses combinaisons par l'acide carbonique. Il donne avec le perchlorure de fer, en solution très diluée, une coloration bleu violacé caractéristique.

Le phénol est très employé comme antiseptique et désinfectant. L'*Eau phéniquée* du Codex est au millième ou au cinquantième, suivant qu'elle est destinée à l'usage interne ou à l'usage externe. Les propriétés caustiques du phénol seraient supprimées par l'addition de camphre. Le *Phénol camphré* est un mélange de 30 parties de phénol avec 70 parties de camphre et 10 parties d'alcool; il peut servir sans inconvénient pour badigeonner plusieurs fois par jour des érysipèles récents.

Dérivés halogénés du phénol. — *Ortho-chlorophénol*, $C^6H^4(OH)_1Cl_2$

Il se prépare en faisant passer un courant de chlore sec dans 500 grammes de phénol pur, non refroidi, jusqu'à ce que l'augmentation de poids soit de 200 grammes. Il se forme en même temps un peu de para-chlorophénol. On le purifie en le rectifiant soigneusement.

Il peut encore s'obtenir en décomposant le diazoïque de l'ortho-chloraniline par l'ébullition de sa solution aqueuse avec un acide dilué.

L'ortho-chlorophénol est un liquide incolore distillant à 175°. Il fond à 7°. C'est un antiseptique parfois employé sous la forme de pommades à la vaseline contre l'érysipèle et d'autres maladies de peau.

Para-chlorophénol, $C^6H^4(OH)_1Cl_1$.

Il se forme en même temps que son isomère ortho dans l'action du chlore sur le phénol bien refroidi. Il s'en forme d'autant plus que la température de chloruration est plus basse. On l'isole par distillation fractionnée.

Il se prépare aussi en décomposant le diazoïque de la parachloraniline par l'ébullition de sa solution aqueuse avec un acide dilué.

Le para-chlorophénol se présente en cristaux fusibles à 37°; il distille à 217°.

C'est un antiseptique plus fort que le phénol ordinaire. Il est employé contre le lupus et aussi comme désinfectant pour les crachats tuberculeux. Il sert aussi contre l'érysipèle en pommade à 2 p. 100; et dans l'art dentaire, comme caustique.

Trichlorophénol-1.2.4.6, $C^6H^3(OH)_1Cl^3_{2.4.5}$, *Omal*.—

Il s'obtient par l'action prolongée du chlore sur le phénol. On fait passer le courant de chlore jusqu'à ce que le phénol se prenne en une masse pâteuse et cristalline; on laisse égoutter les cristaux, on les comprime, et on les purifie par cristallisation dans l'alcool ou dans l'éther. C'est une préparation assez pénible, car le trichlorophénol possède une odeur très désagréable et excessivement pénétrante.

Le trichlorophénol forme des cristaux blancs, fusibles à 65°, distillant à 243°. Il sert parfois comme antiseptique succédané des monochlorophénols.

Ortho-bromophénol, $C^6H^4(OH)_1Br_2$.— Pour le préparer

on fait tomber peu à peu et en refroidissant, 160 parties de brome dans 94 parties de phénol. L'acide bromhydrique qui se dégage est recueilli dans l'eau, et sert à la préparation des bromures. On purifie le produit obtenu par dissolution dans la soude, précipitation par un acide, et on termine en le rectifiant dans le vide.

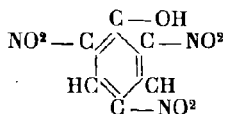
L'ortho-bromophénol est un liquide légèrement jaunâtre qui distille à 132° sous 22 mm. et à 195° à la pression ordinaire. Il est employé comme antiseptique succédané des monochlorophénols.

Tribromophénol-1.2.4.6, $C^6H^2(OH)_4Br^3_{2.4.6}$; *Bromol*. — Ce composé se prépare très facilement par l'action de l'eau de brome sur le phénol. La réaction est quantitative et est employée pour le dosage du phénol.

Le tribromophénol cristallise en aiguilles blanches ou d'un blanc rougeâtre, fusibles à 95°. Il est employé comme caustique et antiseptique, comme désinfectant intestinal dans les cas de typhus, de diphtérie.

Le *Xéroforme*, ou *tribromophénate de bismuth*, $Bi^2O^3(C^6H^2Br^3OH)BiOH$, est une poudre jaune qui renferme 57-61 p. 100 d'oxyde de bismuth Bi^2O^3 . On l'emploie, à l'intérieur, contre le choléra asiatique, la cholérine, et à l'extérieur comme antiseptique succédané de l'iodoforme.

Acide picrique, *Trinitrophénol symétrique*,



L'acide picrique fut découvert en 1788 par Hausmann¹, dans les produits d'oxydation de l'indigo par

l'acide nitrique. Welter¹, l'obtint ensuite en traitant la soie par l'acide azotique concentré; de là le nom d'*amer de Welter* qui lui fut donné pendant longtemps. Sa nature véritable fut reconnue par Fourcroy et Vauquelin¹.

Il y a une cinquantaine d'années environ l'industrie préparait l'acide picrique en traitant la résine de xanthorrea hastilis par l'acide nitrique. Aujourd'hui on le prépare en faisant agir l'acide nitrique sur le phénol monosulfoné.

Dans des vases en grès, on chauffe à 100°, parties égales de phénol et d'acide sulfurique concentré. La formation d'acide phénol-sulfonique est terminée lorsqu'une tâte du mélange se dissout complètement dans l'eau. On laisse refroidir, on étend avec deux parties d'eau et on verse cette solution dans un léger excès d'acide nitrique ordinaire. On chauffe jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de vapeurs nitreuses; celles-ci sont recueillies dans une tour garnie de matières siliceuses et arrosée d'eau, afin de régénérer l'acide nitrique correspondant et afin d'éviter leur dégagement dans l'atmosphère. L'acide picrique reste au fond du vase où s'est fait la réaction, sous la forme d'une huile qui se prend en masse par refroidissement. On le laisse égoutter, on le lave à l'eau une ou deux fois et on le presse. On le purifie par l'intermédiaire du sel de sodium, qui, après une cristallisation, est décomposé par l'acide sulfurique; et on le fait cristalliser dans l'eau.

L'acide picrique cristallise en lamelles orthorhombiques jaunes, fusibles à 122°,5. Il se dissout dans 81 parties d'eau à 20° et dans 25 parties d'eau à 80°. C'est un acide faible qui rougit le tournesol. Chauffé brusquement il détone.

Il est employé. en pommades et en solution aqueuse, contre l'eczéma et les brûlures. Il est éminemment doué du pouvoir de provoquer la formation de l'épiderme. Il sert aussi comme antiseptique ; à la préparation du taffetas picrique. Les industries des matières colorantes et des explosifs en consomment des quantités beaucoup plus considérables que les usages médicaux.

Acide ortho-phénolsulfonique, Aseptol, Acide sozologique, $C^6H^4(OH)_1(SO^3H)_2$. — On le prépare en laissant en contact, à froid, pendant plusieurs semaines, des quantités équimoléculaires de phénol et d'acide sulfurique concentré. On le purifie par l'intermédiaire de son sel de baryum. A cet effet on sature le produit brut de la réaction par le carbonate de baryte, on termine la saturation au moyen de baryte et on filtre le sulfate de baryum précipité. On évapore à sec, on lave le phénolsulfonate de baryum résiduel avec un peu d'alcool pour le débarrasser du phénol non transformé, on le dissout dans l'eau et on le décompose par la quantité théorique d'acide sulfurique. La solution aqueuse d'acide phénolsulfonique est concentrée jusqu'à la teneur de 33 p. 100 environ. Préparé ainsi il est mélangé de son isomère para, et aussi d'une faible quantité de l'isomère méta. On pourrait l'obtenir pur par la cristallisation fractionnée du sel de potassium.

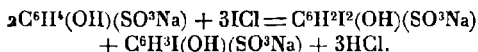
L'acide ortho phénolsulfonique est un antiseptique, moins caustique, plus soluble et aussi actif que le phénol. Il est employé à l'état libre ou à l'état de sels.

Sozoïdols. — On a désigné sous le nom de sozoïdols, les dérivés biiodés des acides sulfonés des phénols

ou de leurs sels métalliques, et plus particulièrement de l'acide para-phénolsulfonique ou de son sel de sodium (Ostermayer¹, Trommsdorf¹).

L'acide para-phénolsulfonique s'obtient, mélangé d'une petite proportion de son isomère ortho, quand on chauffe à 100° des proportions équimoléculaires de phénol et d'acide sulfurique. On le purifie comme l'acide ortho par l'intermédiaire de son sel de baryum ou de potassium. Il est beaucoup plus facile de l'obtenir pur car le para-phénolsulfonate de potassium est notablement moins soluble que le sel correspondant de l'acide ortho-phénolsulfonique; mais ses propriétés antiseptiques sont beaucoup plus faibles que celles de l'acide ortho.

Les sozoïdols se préparent en faisant réagir une solution de chlorure d'iode sur l'acide phénolsulfonique, ou sur son sel alcalin. Il se forme en même temps le dérivé monoiodé correspondant.



On mélange 5 kilogrammes d'iode avec 20 kilogrammes d'acide chlorhydrique ($D = 1,26$). On fait passer dans ce mélange un courant de vapeurs nitreuses jusqu'à ce que tout l'iode soit dissous. La solution qui renferme alors l'iode à l'état de chlorure d'iode est saturée par le carbonate de soude jusqu'à ce que l'iode commence à se déposer.

D'autre part on dissout 4 kilogrammes de phénolsulfonate de potassium dans 15 kilogrammes d'eau. On ajoute la moitié de la solution d'iode, on sature l'acide chlorhydrique formé par le carbonate de sodium et

on ajoute la seconde moitié de la liqueur d'iode. Il se produit un précipité cristallin, constitué par le sel de sodium du para-sulfophénol biiodé; le dérivé monoiodé reste dans les eaux-mères.

L'Acide sozoïodolique $C^6H^2I^2(OH)(SO^3H) + 1\frac{1}{2}H^2O$, s'obtient en décomposant le sel de baryum par l'acide sulfurique. Il a été proposé, en solution aqueuse à 2-3 p. 100, pour le pansement des blessures.

Le produit couramment désigné sous le nom de *Sozoïodol* est le *sel de sodium*,

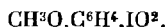


On le remplace parfois par les sels de zinc et de mercure.

Les sozoïodols sont des antiseptiques proposés comme succédanés de l'iodoforme et de l'aristol.

On peut préparer des produits analogues avec les dérivés sulfonés des crésols et du thymol.

Ortho-Iodylo-anisol, Isoforme,



L'isoforme se prépare au moyen de l'ortho-anisidine. L'ortho-anisidine, qui est très employée par l'industrie des matières colorantes, s'obtient en traitant l'orthonitrophénol sodé par le sulfate de méthyle, et en réduisant le nitrophénate de méthyle formé.

On dissout 30 parties d'ortho-anisidine dans 150 parties d'acide chlorhydrique dilué de 450 parties d'eau. On refroidit à 0° et on ajoute de l'azotite de soude jusqu'à ce qu'il ne se forme plus d'acide azoteux libre. On

ajoute ensuite 75 grammes d'iodure de potassium dissous dans 150 cc. d'eau ; on abandonne quelques heures au repos et on chauffe jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'azote. On obtient ainsi l'*ortho-iodo-anisol*,



huile distillant à 239-240° sous 730 mm.

L'*ortho-iodo-anisol* est dissous dans le chloroforme et traité par un courant de chlore à 0°. Il se forme un produit d'addition, $C^6H^4(OCH^3)ICl^2$, qui se dépose sous la forme de cristaux jaunâtres. Ces cristaux sont décomposés par la moitié de leur poids de soude caustique préalablement dissous dans 4 parties d'eau. Ils fournissent ainsi l'*iodoso-anisol*, $C^6H^4(OCH^3)IO$, qu'il suffit de traiter par un courant de vapeur pour le transformer en *iodylo-anisol*, et en *iodo-anisol* qui sera de nouveau traité par le chlore (Jannasch¹ et Hinterskirch.).

L'*iodylo-anisol* cristallise dans l'eau en aiguilles blanches, à odeur d'anis. Il détone sous l'action de la chaleur. Aussi ne le livre-t-on au commerce que mélangé de phosphate de chaux et de glycérine. Il a été recommandé comme désinfectant et désodorant interne.

Crésols, Crétylols, Acides crétyliques, $C^6H^4(CH^3)(OH)$.
— Le crésol retiré du goudron de houille est constitué par un mélange des trois isomères ortho, méta et para. Il renferme environ 25 p. 100 de para-crésol, 35 p. 100 d'ortho-crésol et 40 p. 100 de méta-crésol. Le produit commercial, connu sous le nom de *Tricrésol*, est un mélange de ces trois isomères débarrassés des autres matières étrangères. C'est un liquide qui bout entre

185 et 205°, de densité 1,045 ; il renferme encore une petite quantité de phénol ordinaire.

Les crésols se préparent en séparant les constituants du mélange précédent, ou par voie synthétique.

Séparation des crésols. — Le mélange des trois crésols est d'abord rectifié afin de le débarrasser aussi complètement que possible du phénol ordinaire.

On le sature ensuite par l'eau de baryte qui dissout les composés phénoliques et laisse les matières étrangères insolubles. Celles-ci sont rassemblées au moyen de l'éther de pétrole et séparées.

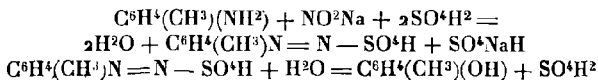
La solution est soumise à la cristallisation fractionnée. On profite de ce que le sel barytique du méta-crésol est plus soluble que les sels de l'ortho et du para-crésol (Riehm⁴). Par évaporation, les sels de l'ortho-et du para-crésol cristallisent les premiers tandis que celui du méta-crésol reste en solution. Lorsque le mélange renferme encore un peu de phénol, son sel de baryum se dépose avec les sels de l'ortho- et du para-crésol. La masse cristalline obtenue est pressée, et purifiée par une nouvelle cristallisation dans l'eau. Elle est ensuite broyée, et additionnée d'une quantité d'eau chaude qui représente la moitié du sel phénolique à l'état sec. On filtre à chaud. Le résidu, qui est ainsi débarrassé du phénol ordinaire, est traité par une quantité d'eau qui représente une fois et demie la quantité d'ortho-crésol que renferme le mélange ; on filtre à chaud ; la solution renferme le sel de baryum de l'ortho crésol ; le résidu, purifié par une dernière cristallisation, est constitué par le sel de baryum du para-crésol. Les sels de baryum ainsi séparés sont décomposés par l'acide chlorhydrique, qui met les crésols en liberté ; ces derniers sont distillés.

Pour séparer les crésols on pourrait aussi profiter de leurs différences d'acidité. On les traite, en plusieurs fois, par une solution chaude de baryte et on fait cristalliser après chaque addition. On obtient successivement le phénol, l'ortho-crésol et le para-crésol, le méta-crésol reste en solution.

Les crésols obtenus par l'une ou l'autre méthode ne sont pas rigoureusement purs ; ils sont toujours mélangés d'une proportion plus ou moins grande d'un au moins de leurs isomères qu'il est assez difficile d'éliminer complètement. Le para-crésol est celui qu'il est le plus facile de purifier, son sel de baryum étant le moins soluble.

Lorsqu'on veut obtenir les crésols purs il est préférable de recourir au procédé synthétique.

Préparation synthétique des crésols. — La préparation synthétique des crésols se fait en décomposant le diazoïque de la toluidine correspondante (ortho, méta ou para), par l'acide sulfurique dilué.



On dissout 10 parties d'ortho, de para ou de métatoluidine dans 300 parties d'eau additionnée de 10 parties d'acide sulfurique concentré ; on ajoute peu à peu et en agitant une solution concentrée de 8 parties d'azotite de soude. Le tout est abandonné à la température ordinaire ; il se dégage de l'azote ; après une heure environ, la plus grande partie du diazoïque s'est décomposée et la liqueur est devenue d'un rouge foncé. On y fait alors passer un courant de vapeur, ce qui achève la destruction du dia-

zoïque et entraîne le crésol. On arrête lorsque le liquide distillé ne précipite plus par de l'eau de brome. Le crésol est rassemblé au moyen d'éther de pétrole; la solution est desséchée sur du chlorure de calcium et distillée. Le rendement est d'environ 70 p. 100 de la toluidine traitée.

L'*Ortho-crésol*, fond à 31° et bout à 188°.

Le *Para-crésol*, fond à 36°,5 et bout à 205°.

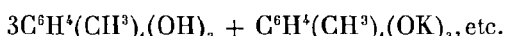
Le *Méta-crésol*, fond à 4° et bout à 203°.

Les crésols sont antiseptiques et désinfectants; mais par suite de leur odeur désagréable ils sont rarement employés à l'état libre.

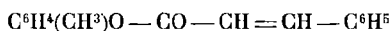
Le *Solutol* est constitué par du crésol ordinaire, dont le quart se trouve à l'état de sel de sodium.

Le *Solvéol* est composé par un mélange de crésol et de créosote à l'état de sels de sodium.

La *Métakaline* est un savon au crésol, composé de 20 parties de savon ordinaire et de 80 parties d'une combinaison solide de trois molécules de méta-crésol avec une molécule de méta-crésol potassique,

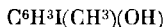


Cinnamate de méta-crésol, Hetocrésol,



On l'obtient, par l'action de l'oxychlorure de phosphore sur une solution de méta-crésol et d'acide cinnamique dans la pyridine. On précipite par l'eau et on fait cristalliser dans l'éther. C'est une poudre cristalline blanche, fusible à 65°. Il est employé comme antiseptique dans les plaies tuberculeuses fraîchement curetées.

Crésols iodés. — Le *Crésol monoiodé*,



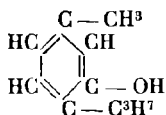
obtenu en traitant le sel de sodium du crésol en suspension dans le sulfure de carbone par une quantité équimoléculaire d'iode, est un liquide incristallisable qui ne peut être distillé sans décomposition, même dans le vide; il est volatil avec la vapeur d'eau.

C'est un antiseptique puissant dont on a proposé l'emploi sous le nom de *Traumatol*.

Le *Méta-crésol triiodé*, $C^6H^3(CH^3)_4(OH)_3$, se prépare en faisant réagir l'iode sur une solution alcaline d'acide ortho-oxy-paratoluïque, $C^6H^3(CO^2H_1)(OH)_2(CH^3)$. On le purifie par cristallisation dans l'alcool.

Il forme des aiguilles blanches fusibles à 121°5. Sous le nom de *Losophane*, il a été proposé contre certaines maladies de la peau, comme l'eczéma, l'acné, la teigne.

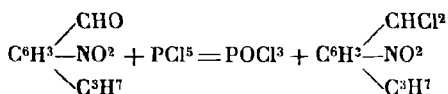
Thymol, *Acide thymique*, $C^{10}H^{14}O$.



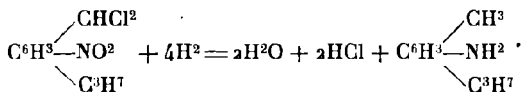
Le thymol se retire de l'essence de thym. On agite cette essence avec la lessive de soude qui dissout le thymol, il surnage du cymène et du thymène.

La solution alcaline, traitée par l'acide chlorhydrique, abandonne le thymol qui est pressé, desséché et distillé. On recueille la fraction qui passe de 220 à 240° et on la rectifie pour la purifier.

Le thymol peut se préparer synthétiquement à partir de l'aldéhyde cuminique, $C^6H^4(CHO)_1(C^3H^7)_4$, trouvée en assez grande quantité dans l'essence de cumin. L'aldéhyde cuminique est transformée en dérivé nitré, par l'action du mélange d'acide sulfurique et d'acide nitrique; le dérivé nitré, traité par le pentachlorure de phosphore, fournit le chlorure de cyménilidène nitré.



Celui-ci, réduit par le zinc et l'acide chlorhydrique en solution alcoolique, conduit à l'amino-3-cymène.

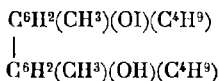


L'amino-3-cymène est transformé par l'acide azoteux en phénol correspondant, c'est-à-dire en thymol de même façon que les toluidines en crésols (voyez p. 134). Cette synthèse paraît peu utilisée, car elle est plus coûteuse que l'extraction du thymol de l'essence de thym.

Le thymol cristallisé en prismes rhomboïdaux dont l'odeur rappelle celle de l'essence. Il fond vers 50° et bout à 230° . Il est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther. Il ne donne pas de coloration violette avec le perchlorure de fer. On l'emploie fréquemment comme antiseptique succédané du phénol sur lequel il a l'avantage de présenter une odeur agréable; il est en outre moins caustique. Depuis

L'aristol est une poudre amorphe de couleur acajou, qui renferme environ 46 p. 100 d'iode. Il est employé comme succédané de l'iodoforme dont il ne présente pas l'odeur désagréable et sur lequel il a l'avantage de n'être pas toxique.

Il convient de rapprocher de l'aristol le produit connu sous le nom d'*Europhène*. C'est un iodo-isobutyl-ortho-dicrésol,



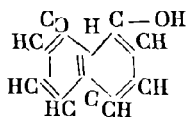
qui se prépare de même façon que l'aristol au moyen de l'isobutyl-ortho-crésol. Celui-ci s'obtient en traitant un mélange d'ortho-crésol et d'alcool isobutylique par le chlorure de zinc.

L'europhène est une poudre jaune, insoluble dans l'eau, d'odeur aromatique; peu employé comme succédané de l'aristol.

Naphtols, $\text{C}^{10}\text{H}^7\text{OH}$. — Le naphtalène, chauffé à 100° avec une quantité équimoléculaire d'acide sulfurique concentré, fournit un mélange d'acides α - et β -mono-sulfoniques, qui sont transformés en sels de sodium de même façon que l'acide benzène-sulfonique. Fondus avec la soude caustique ils fournissent les naphtols correspondants. La solution aqueuse des naphtalène-sulfonates de sodium est additionnée d'une quantité de soude caustique légèrement supérieure à la quantité équimoléculaire; elle est évaporée et le résidu est chauffé progressivement jusqu'à 320° . On reprend ensuite par l'eau et on précipite les naphtols par l'acide chlorhy-

drique. On essore le précipité, on le lave, et ensuite on le traite par un courant de vapeur qui entraîne l' α -naphtol et laisse le β -naphtol. Chacun d'eux est finalement purifié par distillation.

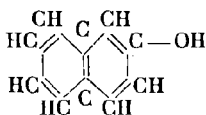
L' α -Naphtol.



crystallise en aiguilles blanches fusibles à 94°; il bout à 279°. Il est presque insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool et dans l'éther,

Son pouvoir antiseptique est à peu près égal à celui du β -naphtol et il est moitié moins toxique que ce dernier.

Le β -Naphtol.



crystallise en lamelles incolores fusibles à 123°, il distille à 285°. Il est liquéfié par le camphre, ainsi que son isomère α . Le *Naphtol camphré* est un liquide sirupeux, constitué par un mélange de deux parties de camphre avec 1 partie de β naphtol, il est employé pour le traitement des affections tuberculeuses locales.

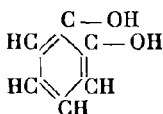
Condensé avec l'acide ortho-oxy-méta-toluique (acide crésotinique), le naphtol fournit une poudre rougeâtre, fusible à 199°, proposée sous le nom d'*Epicarine* contre la gale du chien.

La *Microcidine*, résulte de l'action de la soude sur le β naphтол à haute température. C'est une poudre blanche, très soluble dans l'eau, qui renferme environ 70 p. 100 de naphтолate de soude. Elle est employée comme antiseptique.

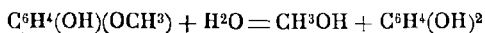
Les naphтоls α et β sont employés comme antiseptiques. Ils servent en outre à la préparation de certains dérivés, comme le benzonaphтол, l'asaprol (voyez ces mots); mais leur application la plus importante est la fabrication de matières colorantes.

PHÉNOLS POLYVALENTS

Pyrocatechine, *Ortho-dioxybenzène*, $C^6H^4(OH)_{1,2}^2$



Pour obtenir la pyrocatechine, H. Béhal¹ et Choay traitent en autoclave, à 150°, le gayacol par l'acide chlorhydrique aqueux.



Kékulé¹ l'a préparé en décomposant le phénol-ortho-sulfonate de potassium par la potasse fondante. Ce procédé est assez délicat car la pyrocatechine se transforme facilement en son isomère méта ou résorcine quand la température est plus élevée. On peut remplacer l'acide phénol-ortho-sulfonique par l'ortho-chloro- ou l'ortho-bromophénol.

La pyrocatechine cristallise en lamelles blanches, fusibles à 104°, et distillant à 240-245°. Elle est soluble dans l'eau; sa solution aqueuse brunit à la lumière. Elle est douée de propriétés antiseptiques et antipyrétiques, mais elle est peu employée en nature. Un grand nombre de ses dérivés sont très employés en thérapeutique.

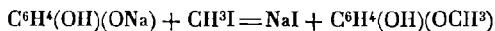
Gayacol, *Ether monométhylique de la pyrocatechine*, $C^6H^4(OH)_1(OCH^3)_2$. — Le gayacol a été découvert par Sainte-Claire Deville¹ dans les produits de la distillation sèche du gayac, ce qui lui a valu son nom.

Nous avons vu (p. 108) qu'il forme le principal constituant de la créosote. On le retire, par distillation fractionnée, de la créosote de hêtre qui peut en renfermer jusqu'à 90 p. 100.

On recueille la fraction 200-210° et on l'agite avec de l'ammoniaque faible qui enlève la majeure partie du phénol. On dissout le produit dans l'alcool et on ajoute de la potasse alcoolique en léger excès; le gayacol est précipité à l'état de sel de potassium, qui est purifié par cristallisation dans l'alcool, puis décomposé par l'acide sulfurique dilué. Le gayacol se sépare à l'état liquide, on le distille et on le fait cristalliser.

Le gayacol ainsi obtenu n'est pas pur, il renferme toujours une proportion plus ou moins grande de ses homologues et de crésol. Le gayacol pur ne s'obtient guère que par synthèse:

La synthèse du gayacol a été réalisée par MM. Béhal et Choay¹, en traitant la pyrocatechine monopsodée par l'iodure de méthyle.



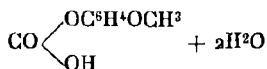
On dissout, en refroidissant, 23 parties de sodium dans 250 parties d'alcool méthylique. On ajoute ensuite une solution de 110 parties de pyrocatéchine dans l'alcool méthylique; il se produit un précipité de pyrocatéchine sodée. On chauffe en autoclave à 120-130° avec 160 parties d'iodure de méthyle. Quand la réaction est terminée on distille l'excès d'alcool et on fait passer un courant de vapeur dans le résidu pour entraîner le gayacol. Il reste de l'iodure de sodium qui servira à régénérer l'iodure de méthyle.

Dans cette réaction il se forme aussi un peu d'éther diméthylique ou vétratol. Pour le séparer on dissout le gayacol obtenu dans la soude et on agite la solution avec l'éther de pétrole pour rassembler le vétratol insoluble. La liqueur alcaline additionnée d'acide chlorhydrique abandonne le gayacol qui est purifié par distillation et cristallisation.

Le gayacol pur forme de beaux cristaux rhomboédriques fusibles à 32°; il distille à 205°. Il se dissout dans 100 parties d'eau environ, et en toutes proportions dans la glycérine. Il réagit sur le chloroforme en présence de la soude, pour donner la vanilline.

Il est très employé comme antiseptique, dans les cas de tuberculose, soit à l'état libre, soit sous la forme de ses dérivés qui sont fort nombreux.

Carbonates de gayacol. — Le *Carbonate acide de gayacol* ou *Acide gayacolcarbonique*,



s'obtient en traitant le sel de sodium du gayacol par le gaz carbonique sous pression, à 100° (V. Heyden¹).

Il se forme ainsi du carbonate de sodium et de gayacol, $\text{CO}(\text{ONa})(\text{OC}^6\text{H}^4\text{OCH}^3)$, qu'on décompose par l'acide chlorhydrique dilué; le précipité de carbonate acide de gayacol est purifié par cristallisation dans l'alcool.

Le carbonate acide de gayacol fond à 149° ; à une température plus élevée il se décompose en gayacol et gaz carbonique. Il est employé comme antiseptique et antipyrétique,

Le *Carbonate neutre de gayacol*, $\text{CO}(\text{OC}^6\text{H}^4\text{OCH}^3)_2$, se prépare en agitant, à froid, une solution aqueuse de gayacol sodé avec une solution d'oxychlorure de carbone à 20 p. 100 dans le toluène (Einhorn¹); ou encore en chauffant une molécule de chlorocarbonate d'éthyle avec deux molécules de gayacol (V. Heyden²). On le purifie par cristallisation dans l'alcool.

Il forme des cristaux blancs, fusibles à 88° , insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool. Il est employé comme succédané du précédent.

Phosphite de gayacol, $\text{P}(\text{OC}^6\text{H}^4\text{OCH}^3)_3$. — On porte à l'ébullition une solution éthérée de trichlorure de phosphore avec 3 molécules de gayacol sodé bien sec et finement divisé (Balard³). On chasse l'éther on lave à l'eau et on fait cristalliser dans l'alcool.

Le phosphite de gayacol est une poudre cristalline blanche, fusible à $77^\circ,5$, très peu soluble dans l'eau, d'odeur peu prononcée. Il est employé comme succédané des précédents dans les cas où la médication phosphorée est en même temps nécessaire. C'est un remède antituberculeux.

Phosphate de gayacol, $\text{PO}(\text{OC}^6\text{H}^4\text{OCH}^3)_3$. — On le prépare d'une manière analogue au précédent en rem-

plaçant le trichlorure de phosphore par l'oxychlorure POCl_3 .

C'est une poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau, fusible à 91° . Ses usages sont les mêmes que ceux du phosphite,

Acide gayacol-sulfonique, $\text{C}^6\text{H}^3(\text{OH})(\text{OCH}^3)(\text{SO}^3\text{H})$.— La sulfonation du gayacol se fait d'une manière analogue à celle du phénol. L'acide gayacol-sulfonique est purifié par l'intermédiaire de son sel de calcium ou de baryum (Hoffmann-Laroche ¹).

Ce composé permet d'employer le gayacol sous la forme soluble. On a proposé, pour le traitement de la phtisie, le sel de potassium sous le nom de *Thiocol* et le sel de calcium sous le nom de *Gayacyle*.

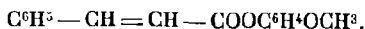
Valérianate de gayacol, Géosote, $\text{C}^6\text{H}^4(\text{OCH}^3)(\text{OCOC}^3\text{H}^3)$.— On l'obtient en faisant réagir le chlorure de valéryle sur le gayacol sodé ; on reprend par l'eau et on distille l'huile qui se sépare.

C'est un liquide incolore ou légèrement jaunâtre, qui bout à 265° . Il est employé comme tonique, non toxique et non irritant.

Benzoate de gayacol, Benzosol, $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CO OC}^6\text{H}^4\text{OCH}^3$.— On mélange des solutions pyridiques de chlorure de benzoyle et de gayacol, en proportions équimoléculaires. La réaction est immédiate et quantitative. On précipite par l'eau et on purifie par cristallisation dans l'alcool.

Le benzosol forme des cristaux blancs, fusibles vers 50° , insolubles dans l'eau. Il a été proposé comme succédané non caustique du gayacol.

Cinnamate de gayacol, Styraol,



Produits pharmaceutiques. — II.

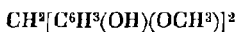
On le prépare en faisant réagir le chlorure de cinnamyle sur le gayacol sodé. C'est une poudre cristalline blanche, fusible à 130°, proposée comme succédanée du gayacol.

Salicylate de Gayacol, Gayacol-salol, $C^9H^4(OCH^3)(C^7H^3O^3)$.

— Il se prépare, d'une manière analogue au salol, en faisant réagir l'oxychlorure de phosphore sur un mélange équimoléculaire d'acide salicylique et de gayacol.

C'est une poudre cristalline blanche, fusible à 165°. Il est employé comme antiseptique intestinal.

Gayacol méthylénique, Pulmoforme,



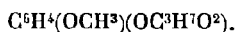
il s'obtient en chauffant le gayacol avec le chlorure de méthylène, à 150° (Bouveault¹).

C'est une poudre cristalline blanche, inodore et insipide, fusible à 83-84°; on l'a proposée comme succédanée du gayacol.

La *Pneumine*, est une substance analogue préparée avec la créosote.

Le *dérivé acétylé du pulmoforme* a été proposé, sous le nom d'*Euguforme*, comme antiseptique pour le traitement des plaies.

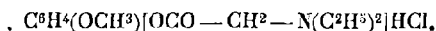
Ether glycérique du gayacol, Gayamar,



On l'obtient, en chauffant à 100° le gayacol sodé avec la monochlorhydrine de la glycérine.

C'est une poudre cristalline blanche, fusible à 75°, d'une saveur amère. Il se dissout dans 20 parties d'eau. C'est un antiseptique très facilement absorbé par la peau.

Chlorhydrate de diéthylglycocolle-gayacol, Gayasanol,



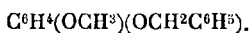
Pour le préparer on condense tout d'abord le gayacol avec l'acide chloracétique, par l'action de l'oxychlorure de phosphore sur un mélange équimoléculaire de ces deux substances en solution dans la pyridine. On obtient ainsi le *chloracétylgayacol*,



fusible à 58-60°, qui, chauffé avec la diéthylamine fournit le chlorhydrate de diéthylglycocolle gayacol.

Le gayasanol cristallise en prismes blancs fusibles à 184°. Cette préparation du gayacol a l'avantage d'être facilement soluble dans l'eau. Elle est employée comme désodorant de la bouche et du nez dans les cures mercurielles.

Ether benzylque du gayacol, Pyrocaïne,



On le prépare en chauffant à 110-120°, le gayacol sodé avec le chlorure de benzyle.

Il forme des cristaux blancs, fusibles à 62°, solubles dans l'alcool. C'est un antiseptique non caustique. Il sert aussi comme anesthésique local.

Le Gayacolate de pipéridine, $(\text{C}^7\text{H}^8\text{O}^2)^2\text{C}^6\text{H}^{11}\text{N}$, qui résulte de la neutralisation du gayacol par la pipéridine, forme des aiguilles ou des lamelles blanches fusibles à 79-80°. Il se dissout dans 3,5 parties d'eau. Sous le nom de *Gayaperol*, il a été proposé comme remède antituberculeux. C'est un stimulant spinal.

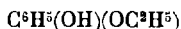
Le *Gayacol-iodoforme* est une solution d'iodoforme

dans le gayacol, qui, diluée de 16 parties d'huile d'olive est parfois employée en injections sous-cutanées contre la tuberculose.

Vératrol, *Ether diméthylrique de la pyrocatechine*. $C^6H^4(OCH^3)_{1,2}$. — On le prépare, de même façon que le gayacol, par la condensation de 2 molécules d'iodure de méthyle avec la pyrocatechine disodée; ou encore du gayacol sodé avec l'iodure de méthyle.

Il fond à 15° et bout à 205-206°. Son odeur est assez agréable. Il a été proposé comme succédané du gayacol.

Guéthol *Ether monoéthylrique de la pyrocatechine*



Il se prépare d'une manière tout à fait semblable au gayacol, en remplaçant l'iodure de méthyle par l'iodure d'éthyle.

On le prépare aussi en faisant tomber la solution du diazoïque de l'ortho-phénétidine dans l'acide sulfurique chauffé à 135-140°; on entraîne ensuite à la vapeur (Kalle et C^{ie}).

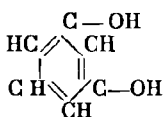
Il se présente ordinairement sous la forme d'un liquide incolore d'odeur agréable. Il peut cristalliser et fond alors à 27-28°. Il bout à 215°

Il est employé comme succédané du gayacol. Il serait plus actif et mieux supporté que ce dernier. On utilise également les dérivés correspondants, parmi lesquels nous citerons le *phosphate*, fusible à 131-132°, le *valérianate*, liquide incolore distillant à 260°, le *benzoate*, fusible à 31°, le *salicylate*, fusible à 40-41°, etc.

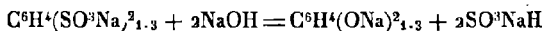
Gayacétine, *Ether monoglycolique de la pyrocatéchine*, $C^6H^4(OH)(OCH^2—CO^2H)$. — On chauffe vers 100° des proportions équimoléculaires de pyrocatéchine monosodée et de chloracétate de sodium. On le purifie comme le gayacol. Il fond à 130° .

Le produit commercial est constitué par le sel de sodium, $C^6H^4(OH)(OCH^2—CO^2Na)$, poudre blanche, soluble dans l'eau, recommandée comme succédané de la créosote dans le traitement de la tuberculose.

Résorcine, *Méta-dioxybenzène*, $C^6H^4(OH)_{1,3}$



La résorcine se prépare en fondant le benzène-méta-disulfonate de sodium avec la soude,



La sulfonation du benzène à la température de 100° ne dépasse pas la formation du dérivé monosulfoné. Lorsqu'on emploie 4 molécules d'acide sulfurique pour une molécule de benzène, et qu'on porte la température à 270° on obtient un mélange d'acides méta- et para-disulfoniques.

On a indiqué pendant longtemps que ce mélange pouvait servir à la préparation de la résorcine, car il était admis que la fusion alcaline des trois acides benzène-sulfoniques fournit de la résorcine. Mais, d'après P. Monnet³, la fusion alcaline de l'acide para-disulfonique conduit seulement à l'acide para-phénolsulfonique

$C^6H^4(OH)_1(SO^3H)_1$. Il serait donc utile de séparer préalablement les acides méta-et para-disulfoniques formés, en profitant de ce que le sel de potassium du dérivé méta est plus soluble que celui de son isomère para.

L'industrie des matières colorantes, qui emploie de grandes quantités de résorcine, prépare ce composé de la façon suivante :

On mélange 24 kilogrammes de benzène avec 90 kilogrammes d'acide sulfurique concentré, et on porte progressivement la température à 270°.

Le produit est séparé de l'excès d'acide sulfurique et transformé en benzène-disulfonate de sodium de même façon que l'acide benzène-sulfonique. Le benzène-disulfonate de sodium obtenu est additionné de deux fois et demie son poids de soude caustique ; le mélange est chauffé 8 à 9 heures à 270° dans une cuve en fonte, munie d'un agitateur mécanique. Le résidu est repris par 500 parties d'eau environ et traité par l'acide sulfurique qui met la résorcine en liberté. La résorcine reste en solution dans l'eau, on l'en retire par épuisement à l'éther.

Le produit ainsi obtenu renferme environ 90 p. 100 de résorcine ; il est suffisamment pur pour la préparation des couleurs, mais il est impropre aux usages pharmaceutiques. On le purifie par distillation et sublimation.

La résorcine cristallise en prismes rhomboïdaux. Elle fond à 110-111° et bout à 276°. Sa saveur est désagréable. Elle se dissout dans son poids d'eau à la température ordinaire. C'est un antiseptique aussi puissant que le phénol, sur lequel elle a l'avantage d'être beaucoup plus soluble dans l'eau et moins toxique. Elle est fré-

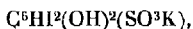
quemment employée comme antiseptique des voies urinaires.

Parmi les dérivés de la résorcine qui ont reçu des applications médicales nous citerons :

La *Monoacétylrésorcine* ou *Eurésol*, $C^6H^4(OH)(OC^2H^3O)$, obtenue en traitant la résorcine par une quantité équimoléculaire d'anhydride acétique. On distille dans le vide l'acide acétique formé.

Le résidu forme une masse liquide épaisse, jaune de miel, d'une odeur agréable. Cette substance est douée de la propriété d'affermir et d'endurcir l'épiderme, aussi l'a-t-on proposée pour combattre l'hypérémie. Elle présente sur la résorcine l'avantage d'être fluide.

Le *Diiodorésorcinesulfonate de potassium*, ou *Picrol*,

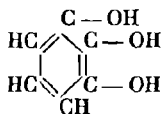


s'obtient en traitant le sel de potassium de l'acide résorcine sulfonique par l'iode en présence d'acide iodique.

C'est une poudre cristalline incolore, inodore, qui présente une saveur amère, d'où le nom de picrol. Il se dissout dans 5 parties d'eau à 15°; il est soluble dans la glycérine. C'est un puissant antiseptique, non toxique, dont l'usage a été proposé par MM. Darzens et Dubois ¹.

L'*Hétraline*, est une combinaison de résorcine et d'hexaméthylène-tétramine ou urotropine qui renferme environ 60 p. 100 d'urotropine. Elle forme des aiguilles se décomposant au-dessus de 160°, solubles dans 14 parties d'eau froide. Elle a été proposée comme antiseptique dans le traitement des affections gonorrhéiques.

Pyrogallol, *Trioxycyclohexène-1.2.3*, *Acide pyrogallique*, $C^6H^3(OH)^3_{1.2.3}$,



Le pyrogallol résulte de la décomposition du tannin ou de l'acide gallique par la chaleur.



Liebig¹, chauffait dans une cornue un mélange d'acide gallique (1 partie) avec de la pierre ponce pulvérisée (2 parties), dans un courant de gaz carbonique. On recueille ainsi une quantité de pyrogallol égale au tiers environ de l'acide gallique employé.

Il est préférable d'opérer ainsi : On chauffe l'acide gallique en autoclave avec deux ou trois fois son poids d'eau, à la température de 200° pendant une demi-heure environ. On décolore la solution au noir animal, on fait cristalliser et finalement on sublime dans le vide. L'autoclave est fermé avec des rondelles de carton de façon que le gaz carbonique puisse s'échapper sans que l'eau sorte de l'appareil.

L'acide pyrogallique forme des aiguilles blanches, fusibles à 131°. Il bout à 231°. Il se dissout dans 2 parties et demie d'eau à 13°. Il est employé comme antiseptique contre les maladies de la peau.

Il est toxique. Les symptômes de l'empoisonnement par l'acide pyrogallique sont comparables à ceux de

l'empoisonnement par le phosphore. De même que ce dernier il paraît provoquer la mort par enlèvement de l'oxygène au sang.

Le *Pyrogallol oxydé* est un pyrogallol dont la solution ammoniacale a été traitée par un courant d'air jusqu'à ce que l'oxygène ne soit plus absorbé. C'est une poudre brune qui ne possède plus la toxicité du pyrogallol et qui peut le remplacer avantageusement dans ses applications.

Le pyrogallol se condense avec la vanilline, sous l'influence de l'acide chlorhydrique, pour donner la *Pyrogallol-vanilléine*, $C^{20}H^{18}O^8$, substance incolore donnant une coloration violette avec l'acide chlorhydrique. On l'emploie pour la recherche de l'acide chlorhydrique du suc gastrique.

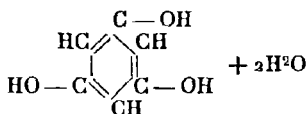
L'*Éther monoacétique du pyrogallol*, $C^6H^3(OH)_2(OC^2H^3O)$, s'obtient en chauffant au bain-marie le pyrogallol avec une quantité équimoléculaire d'anhydride acétique. Après avoir chassé l'acide acétique formé on purifie le résidu par cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool.

C'est un antiseptique moins irritant que le pyrogallol. Sous le nom d'*Eugallol*, il a été proposé contre les maladies de la peau.

L'*Éther triacétique du pyrogallol*, $C^6H^3(OC^2H^3O)^3$, se prépare comme le précédent avec 3,5 molécules d'anhydride acétique pour une molécule de pyrogallol. On le purifie par cristallisation dans l'alcool.

Il forme des cristaux blancs, fusibles à 172° , presque insolubles dans l'eau. Sous le nom de *Lenigallol*, il a été recommandé contre l'eczéma.

Le *Saligallol* est un salicylate de pyrogallol.

Phloroglucine, Trioxybenzène 1,3,5,

La phloroglucine se rencontre dans la nature combinée à différents acides, et sous la forme de glucosides. Elle a été découverte en 1855 par Hasliwetz, en hydrolysant la phlorétine (éther phlorétique de la phloroglucine) par la potasse concentrée et bouillante.

On peut retirer la phloroglucine de la phlorétine, qui, à l'état naturel se trouve combinée au glucose, et constitue la *Phloridzine*, très répandue dans les végétaux.

La phloroglucine se prépare maintenant en soumettant l'acide gallique, ou mieux le résorcine, à l'action de la soude fondue.

Elle cristallise en prismes orthorhombiques, avec deux molécules d'eau. Anhydre, elle fond à 218° et se sublime partiellement à une température plus élevée. Elle se dissout dans 100 parties d'eau environ. Elle est douée de propriétés antiseptiques, antipyrétiques et toniques. Elle forme avec la vanilline une combinaison qui se colore en rouge en présence de l'acide chlorhydrique, ce qui la fait employer comme réactif des acides libres de l'estomac.

Cotoïne. — La cotoïne est une substance de nature phénolique, qui se retire de l'écorce de Coto. On peut l'obtenir en épuisant la plante par l'alcool et en purifiant l'extrait alcoolique par l'intermédiaire de son sel de sodium et enfin par cristallisation dans l'eau.

La cotoïne commerciale est constituée par un mélange de plusieurs substances voisines parmi lesquelles domine l'éther méthylique de la benzoylphloroglucine,



Elle se présente sous la forme d'une poudre jaunâtre, fusible à 130-131° lorsqu'elle est pure. Elle est employée contre la diarrhée et les sueurs nocturnes des phthisiques.

La Fortoïne ou méthylènedicotoïne, $CH^2(C^{14}H^{14}O^4)^2$, résulte de la condensation de la cotoïne avec l'aldéhyde formique. C'est une poudre jaunâtre, fusible à 211-213°, employée comme antiseptique et astringent.

Apiol, $C^{12}H^{14}O^4$; constitution probable : éther diméthylrique et méthylénique de l'allyltétraoxybenzène.



L'apiol se retire de l'essence de persil, par entraînement à la vapeur d'eau. On le purifie par distillation dans le vide.

L'apiol cristallise en aiguilles fusibles vers 30°. Il bout à 294° sous la pression atmosphérique, et à 179° sous 34 mm. Il est très employé comme emménagogue et antipériodique.

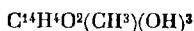
Acide chrysophanique, *Dioxyméthylantrachinone*, *Rhéine*, *Lapathine*, $C^{14}H^5(CH^3)O^3(OH)^2$. — L'acide chrysophanique se rencontre dans la rhubarbe, dans plusieurs variétés de séné et dans quelques lichens.

On le prépare ordinairement au moyen de la *Chrysa-*

robine, $C^{30}H^{26}O^7$, qui a été envisagée comme l'oxyde d'un méthyldioxyanthranol. Cette chrysarobine se retire de la poudre de Goa et aussi de l'Araroba. On abandonne sa solution alcaline au contact de l'air; elle s'oxyde et se transforme peu à peu en deux molécules d'acide chrysophanique. Ce dernier est mis en liberté par l'acide chlorhydrique, et purifié par cristallisation dans l'alcool.

L'acide chrysophanique forme une poudre brunâtre fusible vers 102° . Il est employé comme antiseptique des voies urinaires. Il agit moins énergiquement que la *Chrysarobine* qui est également utilisée comme antiseptique et antiparasitaire.

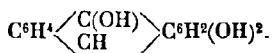
Émodine, *Trioxyméthylantraquinone*,



L'émodine se rencontre, à côté de la chrysarobine, dans la rhubarbe de Chine, dans l'écorce de frangula et aussi dans l'aloès.

C'est une poudre jaunâtre, fusible vers 250° . Elle est antiseptique et laxative.

Anthrarobine, *Dioxyanthranol*.



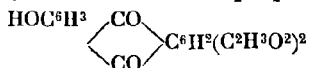
L'anthrarobine se prépare en réduisant l'alizarine par l'étain et l'acide chlorhydrique.

On dissout 10 parties d'alizarine dans 500 parties d'acide acétique, on ajoute 25 parties d'étain, puis de l'acide chlorhydrique par petites portions, jusqu'à

ce que le liquide soit incolore. On précipite par l'eau et on purifie par cristallisation dans l'alcool.

L'anthrarobine est une substance pulvérulente, employée comme succédanée de la chrysarobine dans le traitement des maladies de peau.

Purgatine, Diacétate d'anthrapurpurine,



La purgatine peut se préparer en chauffant l'anthrapurpurine à 100°, avec 2 molécules d'anhydride acétique; ou bien, on prépare d'abord le dérivé triacétylé de l'anthrapurpurine (avec un excès d'anhydride acétique) et on le chauffe à 300° avec une demi-molécule d'anthrapurpurine. Pour purifier le dérivé diacétylé formé on le lave avec la soude diluée et on le fait cristalliser dans l'alcool (Knoll¹ et G¹⁰).

La purgatine est une poudre microcristalline jaune, fusible à 175°. Elle est employée comme laxatif.

A côté de ces derniers composés nous pourrions placer d'autres substances, comme les *Aloïnes*, qui sont également des dérivés de l'oxyanthraquinone mais qui doivent plutôt se ranger dans le groupe des glucosides.

Nous ferons enfin remarquer que le groupe des oxyanthroquinones a pris une certaine importance, depuis que A. Tschirch¹ a montré que les oxyméthyl-anthraquinones constituent le noyau des principes actifs rencontrés dans les végétaux doués de propriétés purgatives.

CHAPITRE XI

ALDÉHYDES, ACÉTONES, ACIDES ET DÉRIVÉS

Les aldéhydes, les acétones et les acides de la série aromatique ayant reçu des applications médicales sont peu nombreux.

Aldéhyde benzoïque, *Essence d'amandes amères*,

L'aldéhyde benzoïque se rencontre dans un grand nombre de fruits à noyau sous la forme d'un glucoside, l'*amygdaline*, que l'émulsine et les acides dilués décomposent en glucose, acide cyanhydrique et aldéhyde benzoïque.

L'essence d'amandes amères, qui provient de la fermentation amygdalique, est traitée par un courant de vapeur qui entraîne l'aldéhyde benzoïque. Ce dernier est lavé avec l'eau de chaux pour éliminer les dernières traces d'acide cyanhydrique; on le sèche et on le distille.

L'aldéhyde benzoïque se prépare aussi au moyen du chlorure de benzyle. Le chlorure de benzyle est fabriqué en grande quantité par chloruration directe de la vapeur de toluène. On le chauffe avec une partie et demie de nitrate de plomb et dix parties d'eau. Il se forme tout d'abord l'éther benzylnitrique, lequel s'oxyde à mesure que l'eau le saponifie. L'aldéhyde benzoïque formé est entraîné à la vapeur; il est toujours mélangé d'une petite quantité de dérivés chlorés dans le noyau. Pour

le purifier on profite de ce qu'il fournit avec le bisulfite de soude, une combinaison cristallisée dont on sépare l'aldéhyde benzoïque par l'action de la soude à l'ébullition. L'aldéhyde benzoïque est finalement séché et rectifié.

L'aldéhyde benzoïque est un liquide incolore très réfringent, qui bout à $179^{\circ},5$. $D = 1,05$. Il se dissout dans 300 parties d'eau environ. Il sert comme substance aromatisante. Il s'en trouve dans l'eau distillée d'amandes amères, l'eau de laurier-cerise, le looch blanc, le sirop d'orgeat, etc...

Vanilline, $C^6H^3(CHO)_1(OCH^3)_3(OH)_1$. — La vanilline se rencontre dans la vanille, dans le benjoin de Siam.

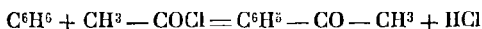
Elle se prépare en grande quantité, par oxydation de l'isoengénol. On l'obtient aussi en traitant le gayacol par le chloroforme et la soude (Tiemann et Reimer¹).

Nous ne décrivons pas ici la fabrication importante de la vanilline; celle-ci se trouvera dans l'ouvrage qui traite des produits synthétiques employés en parfumerie.

La vanilline forme des cristaux fusibles à $80-81^{\circ}$. Elle bout sans décomposition à 285° dans une atmosphère de gaz carbonique. Elle se dissout dans 20 parties d'eau environ. C'est un condiment et un parfum très employé. La poudre de *sucre vanillé* du Codex renferme 2 p. 100 de vanille.

Acétophénone, *Hypnone*, $C^6H^5-CO-CH^3$. — L'acétophénone fut tout d'abord obtenue par Friedel¹, dans la distillation sèche d'un mélange intime de benzoate et d'acétate de chaux.

On la prépare plus avantageusement par la condensation du benzène et du chlorure d'acétyle en présence de chlorure d'aluminium (Friedel et Balsohn²).



On dissout une partie de chlorure d'acétyle dans 10 parties de benzène; on chauffe vers 60°, dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, et on ajoute par petites portions deux parties de chlorure d'aluminium. Il se dégage de l'acide chlorhydrique qui est recueilli dans l'eau et pesé. On cesse de chauffer lorsque la quantité d'acide chlorhydrique formé correspond à l'équation précédente. On laisse refroidir et on agite la solution benzénique avec l'acide chlorhydrique dilué pour détruire la combinaison aluminique formée; on ave à l'eau, puis à la soude diluée; on sèche et on rectifie:

L'acétophénone cristallise en grosses lamelles, fusibles à 20°5. Elle bout à 202°. D = 1,032. Son odeur se rapproche de celle des amandes amères. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et les essences.

C'est un hypnotique dont l'usage s'est peu répandu. A dose un peu élevée elle est toxique.

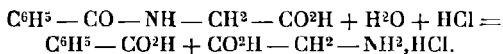
Acide benzoïque, C⁶H⁵—CO²H. — L'acide benzoïque existe dans un grand nombre de résines (benjoin, castoreum, baume de Tolu). Il se rencontre aussi dans l'urine des herbivores sous la forme d'acide hippurique combinaison d'acide benzoïque et de glyocolle.

1° *Extraction de l'acide benzoïque du benjoin.* — La

sublimation du benjoin fournit un acide benzoïque très aromatique, assez impur; le rendement est faible.

Il est préférable de traiter le benjoin pulvérisé (2 parties) par un lait de chaux (1 partie de chaux et 10 parties d'eau). On porte une demi-heure à l'ébullition, on filtre sur toile, et on lave le résidu avec un peu d'eau chaude. On concentre les liqueurs et on ajoute à froid de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité d'acide benzoïque. Ce dernier est purifié par cristallisation dans l'eau bouillante.

2° *Extraction de l'acide benzoïque de l'urine des herbivores.* — L'urine des herbivores est additionnée d'acide chlorhydrique qui met l'acide hippurique en liberté; par concentration cet acide se dépose. On le sépare et on le chauffe avec l'acide chlorhydrique concentré qui le dédouble en acide benzoïque et chlorhydrate de glycolle,



l'acide benzoïque cristallise par refroidissement; il conserve toujours une légère odeur d'urine qu'on peut enlever en le sublimant avec l'acide du benjoin.

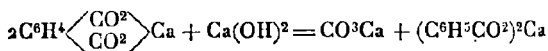
3° *Préparations synthétiques de l'acide benzoïque.* — L'acide benzoïque se prépare synthétiquement de différentes façons.

MM. Grimaux et Lauth¹, oxydent le chlorure de benzyle par l'acide nitrique. On chauffe le chlorure de benzyle avec 3 parties d'acide nitrique dilué de 2 parties d'eau. L'acide benzoïque cristallise par refroidissement.

On peut aussi oxyder l'aldéhyde benzoïque. Il suffit

de l'exposer à l'air en couches minces, pour le transformer en acide benzoïque.

Depouilly ¹, traite le naphthalène par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique. Il se forme du tétrachlorure de naphthalène, C¹⁰H⁴Cl⁴, qui, oxydé par l'acide nitrique, fournit de l'acide phtalique. Le sel de calcium de ce dernier, chauffé avec la quantité de chaux éteinte qui correspond à l'équation ci-dessous, donne du benzoate de chaux.



L'acide benzoïque est mis en liberté par l'acide chlorhydrique, et purifié par cristallisation dans l'eau.

Propriétés et usages. — L'acide benzoïque cristallise en lamelles ou en aiguilles fusibles à 121°. Il bout à 249°, et se sublime facilement au-dessous de cette température. Il est peu soluble dans l'eau froide (200 parties à 20°). Il est très soluble dans l'alcool et dans l'éther. Lorsqu'il est pur, il est inodore.

Il est employé comme antipyrétique, antiseptique, expectorant et contre les calculs urinaires. Il sert aussi pour faciliter la dissolution d'un certain nombre de substances, comme la caféine. Le radical benzoïque entre dans un grand nombre de médicaments importants comme la cocaïne la stovaïne, etc.

Peroxyde de benzoyle, (C⁶H⁵CO)²O². — Il se prépare en faisant réagir le chlorure de benzoyle sur le bioxyde de sodium.

Le chlorure de benzoyle s'obtient en faisant réagir 12 parties de pentachlorure de phosphore sur 20 par-

ties d'acide benzoïque bien sec, ou encore, 10 parties d'oxychlorure de phosphore sur 19 parties de benzoate de sodium sec. On le purifie par distillation. C'est un liquide qui se congèle à -1° et bout à 198-199°.

Ce chlorure de benzoyle (50 parties) est ajouté, par petites portions, à une solution de peroxyde de sodium (20 parties) refroidie à 0°. Il se forme un précipité de peroxyde de benzoyle qui est essoré, et purifié par cristallisation dans l'alcool (Nencki et Zalesky¹).

Le peroxyde de benzoyle forme des cristaux blancs fusibles à 103°,5; il détone à une température plus élevée. C'est un antiseptique qui ne provoque pas de phénomènes d'irritation; il jouit plutôt de propriétés légèrement anesthésiques. C'est un bon médicament pour le traitement des brûlures.

Peroxyde d'acétyle et de benzoyle, Acétozone,
 $C^6H^5-CO-O-O-CO-CH^3$. — Le peroxyde d'acétyle et de benzoyle peut se préparer par l'un des deux procédés suivants :

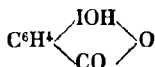
1° On expose à l'air, pendant 2 à 4 jours, un mélange d'aldéhyde benzoïque, et d'anhydride acétique divisés par du sable. On reprend ensuite par le chloroforme et on évapore à basse température pour faire cristalliser (Nef¹).

2° On fait réagir l'anhydride acétique sur l'acide perbenzoïque, $C^6H^5-CO-O-OH$. Pour obtenir l'acide perbenzoïque on traite le peroxyde de benzoyle par une solution d'éthylate de sodium dans l'alcool absolu. Il se forme du perbenzoate de sodium et du benzoate d'éthyle. On dilue avec de l'eau et on rassemble le benzoate d'éthyle avec l'éther. La solution

alcaline est décantée puis acidulée par l'acide chlorhydrique pour séparer l'acide perbenzoïque. Ce dernier est dissous dans le chloroforme; la solution séchée, et évaporée à basse température, abandonne l'acide perbenzoïque qui est purifié par cristallisation dans la ligroïne (Bayer² et Williger).

Le peroxyde d'acétyle et de benzoyle forme des aiguilles fusibles à 37-39°. Il détone violemment vers 85-100°. Il possède un pouvoir bactéricide intense. On l'a employé avec succès contre le typhus.

Acide ortho-iodosobenzoïque, $C^6H^4(IO)(CO^2H)_2$
ou



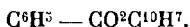
L'acide ortho-iodosobenzoïque s'obtient en oxydant l'acide ortho-iodobenzoïque par le permanganate de potassium.

L'acide ortho-iodobenzoïque se prépare au moyen de l'ortho-toluidine que l'industrie des matières colorantes fabrique abondamment. On dissout 10,7 parties d'ortho-toluidine, dans 15 parties d'acide sulfurique dilué de 300 parties d'eau, et on ajoute à 0°,7 parties d'azotite de soude dissous dans 30 parties d'eau; il se forme ainsi du sulfate de diazotoluène auquel on ajoute 17 parties d'iodure de potassium dissous dans 50 parties d'eau. Il se forme un précipité de toluène iodé, on le lave à l'eau et avec un peu de soude diluée pour enlever l'iode auquel il peut être mélangé, et on l'entraîne à la vapeur. L'ortho-iodotoluène est un liquide, distillant à 204-211°. Oxydé par l'acide chromique, il fournit l'acide ortho-iodobenzoïque.

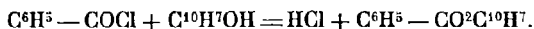
Pour transformer l'acide ortho-iodobenzoïque en acide ortho-iodosobenzoïque on traite 200 grammes de cet acide par 4 litres d'une solution de permanganate de potassium à 2,3 p. 100, additionnée de 30 centimètres cubes d'acide sulfurique à 12 p. 100. On coule le tout dans 28 litres d'eau chaude et on filtre bouillant. L'acide iodosobenzoïque se dépose par refroidissement.

L'acide ortho-iodosobenzoïque cristallise en lamelles fusibles à 244° en se décomposant. Il détone à 250-252°. Il dégage de l'iode au contact des iodures alcalins dissous dans le sang, ce qui le fait employer dans la médication iodée.

Benzonaphtol, Benzoate de β -naphtol,



Le benzonaphtol se prépare en faisant réagir le chlorure de benzoyle sur le β -naphtol.



On chauffe au bain de sable, à 125°, 25 parties de β -naphtol avec 27 parties de chlorure de benzoyle. Quand la majeure partie de l'acide chlorhydrique est dégagée, on porte la température à 170° pendant une demi-heure. La masse refroidie est pulvérisée et lavée avec de la soude au vingtième, à la température de 50-60°, afin d'éliminer le naphtol resté libre. Le résidu est dissous dans l'alcool bouillant; le benzonaphtol se dépose par refroidissement sous la forme de cristaux incolores.

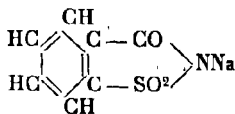
On obtient un rendement plus élevé en opérant de la façon suivante :

On dissout séparément dans la pyridine anhydre des quantités équimoléculaires de chlorure de benzoyle et de β -naphtol. Le chlorure de benzoyle forme avec la pyridine une combinaison qui réagit quantitativement sur le naphtol (ou sur toute autre substance à fonction alcoolique ou à fonction phénolique). Les deux solutions sont mélangées. Il se produit un échauffement notable par suite de la réaction du chlorure de benzoyle sur le naphtol. Il suffit ensuite d'ajouter de l'eau pour précipiter le benzonaphtol qui est déjà sensiblement pur ; on le lave à l'eau et on le fait cristalliser dans l'alcool. Les liqueurs aqueuses sont réunies et distillées avec de la soude afin de régénérer la pyridine.

Le benzonaphtol fond à 110° . Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble dans l'alcool chaud. Il ne doit pas renfermer de naphtol libre ; la présence du naphtol se reconnaît à ce que la solution chloroformique donne une coloration bleue par ébullition avec la potasse solide.

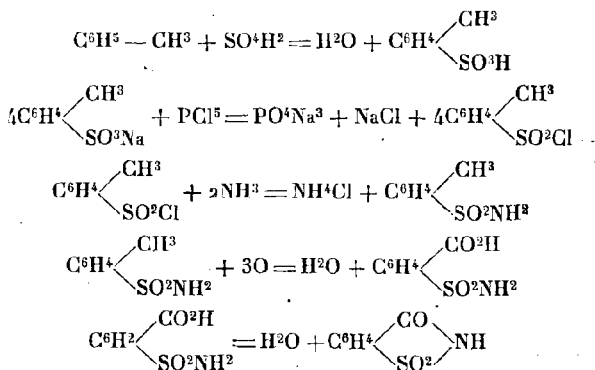
Le benzonaphtol est très employé comme antiseptique intestinal.

Saccharine, *Sel de sodium de la sulfimide ortho-benzoïque*,



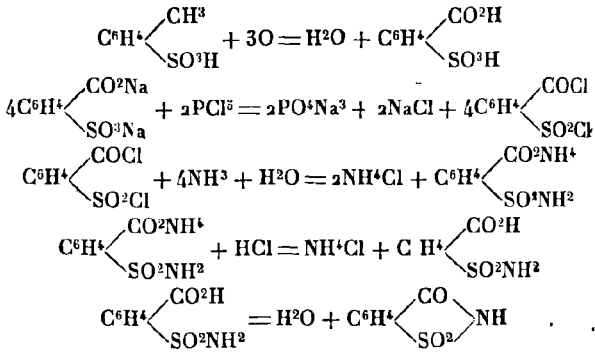
La saccharine se prépare au moyen du toluène, qui est tout d'abord transformé en *acide ortho-toluène-sulfonique*. Cet acide ortho-toluène-sulfonique conduit à la sulfimide benzoïque par deux voies différentes (Fahlberg¹; V. Heyden³; Sandoz⁴).

L'une consiste à traiter son sel de sodium par le pentachlorure de phosphore, ce qui fournit le *chlorure de l'acide ortho-toluène-sulfonique*; ce dernier soumis à l'action du gaz ammoniac est transformé en *sulfamidotoluène*, qu'il suffit d'oxyder pour obtenir la *sulfimide benzoïque*.



L'autre consiste à oxyder tout d'abord l'acide toluène-sulfonique, ce qui fournit l'*acide benzoïque sulfoné*, dont le sel de sodium est transformé en dichlorure par l'action du pentachlorure de phosphore. Le dichlorure, traité par l'ammoniaque donne le *sel d'ammonium de l'acide ortho-amidosulfobenzoïque*, soluble dans l'eau; il suffit d'aci-

duler la solution de ce dernier pour précipiter la sulfimide benzoïque.



La sulfonation du toluène fournit un mélange d'acides ortho- et para-toluène-sulfoniques. Il faut les séparer car la para-sulfimide benzoïque ne possède pas la saveur sucrée de son isomère ortho.

Dans le premier cas on effectue cette séparation en profitant de ce que le chlorure de l'acide para-toluène-sulfonique est solide, tandis que le chlorure de l'acide ortho est liquide.

Dans le second cas on profite de ce que l'action de l'ammoniaque sur les dichlorures des acides ortho et para-sulfobenzoniques fournit, avec le dérivé ortho, le sel d'ammonium de l'acide ortho-amidosulfobenzonique soluble dans l'eau, tandis que le dérivé para fournit la para-amidosulfobenzamide, insoluble.

1° La sulfonation du toluène s'effectue, en traitant le toluène par une quantité d'acide sulfurique légèrement supérieure à la quantité équimoléculaire. Il se

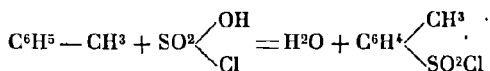
forme d'autant plus de dérivé ortho que la température est plus basse; pour rendre la réaction complète à basse température (— 10 à — 15°) on a proposé l'emploi de l'acide sulfurique fumant, à 10-15 p. 100 d'anhydride. Il faut avoir soin d'agiter durant l'opération. La sulfonation est terminée quand une prise d'essai se dissout entièrement dans l'eau. Le mélange est alors coulé dans l'eau froide et saturé par le carbonate de chaux et la chaux. On filtre le sulfate de chaux insoluble et on traite la solution par le carbonate de soude jusqu'à ce qu'il ne précipite plus de carbonate de chaux. La solution renferme un mélange d'ortho et de para-toluène-sulfonate de soude; on l'évapore à sec et on dessèche le résidu.

Les sels de soude des acides sulfoniques sont traités par le pentachlorure de phosphore. Comme la réaction d'une grande quantité de pentachlorure de phosphore serait trop violente, on ajoute aux sels de soude la quantité correspondante de trichlorure de phosphore et on y fait passer un courant de chlore en ayant soin d'agiter constamment; ce procédé présente en outre l'avantage d'éviter la manipulation extrêmement désagréable du pentachlorure de phosphore. La température doit être inférieure à la température d'ébullition de l'oxychlorure de phosphore, sans quoi le pentachlorure pourrait introduire du chlore dans le noyau benzénique. Il se forme un mélange des chlorures des acides ortho et para-toluène-sulfoniques. Pour les séparer on refroidit fortement, le dérivé para cristallise, le dérivé ortho reste liquide.

On essore rapidement. Ce procédé présente l'inconvénient de donner une séparation toujours incomplète, car

il reste un peu de dérivé para en dissolution dans le dérivé ortho.

Les chlorures de ces acides ortho et para-sulfoniques se préparent aussi en traitant le toluène par la chlorhydrine sulfurique.



Le chlorure de l'acide ortho-toluène-sulfonique est traité par un courant de gaz ammoniac sec, ou par le carbonate d'ammonium. Il se forme du chlorure d'ammonium et du sulfamidotoluène. On lave à l'eau, afin d'enlever le chlorure d'ammonium qui servira pour la préparation de l'ammoniac.

L'oxydation du sulfamidotoluène se fait au moyen du permanganate de potassium, en solution neutre. Le sulfamidotoluène est introduit dans une solution très diluée de permanganate de potassium; il se forme un précipité de bioxyde de manganèse, qui servira, soit à la préparation du chlore, soit à la préparation du permanganate. L'acide ortho-amidosulfobenzoïque se déshydrate spontanément pour donner la sulfimide benzoïque qui reste en solution à l'état de sel de sodium; on la précipite par l'acide chlorhydrique, on la lave à l'eau et on la transforme de nouveau en sel de sodium qui est livré au commerce sous le nom de saccharine.

2° La solution des sels de soude des acides ortho et para-toluène-sulfoniques est oxydée par le permanganate de potassium de même que le sulfamidotoluène. Il se forme les sels alcalins des acides benzoïque ortho et para-sulfoniques. On les traite par le pentachlorure

de phosphore, préparé ainsi qu'il a déjà été dit, au sein même de l'appareil où se fait la réaction. Le mélange des bichlorures obtenus est traité par l'ammoniaque, ce qui fournit le sel d'ammonium de l'acide ortho-amido-sulfobenzoïque et la para-amidosulfobenzamide. On reprend le mélange par l'eau qui dissout seulement le dérivé ortho, la solution est additionnée d'acide chlorhydrique qui précipite la sulfimide benzoïque. On la transforme en sel de sodium.

Le dérivé para-sulfoné, obtenu comme résidu de ces opérations, est utilisé pour la fabrication de l'acide benzoïque.

Propriétés et usages. — La saccharine forme de beaux cristaux incolores, peu solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'eau chaude. Elle possède un pouvoir sucrant considérable (250 à 300 fois supérieur à celui du sucre de canne); la saveur sucrée est encore sensible

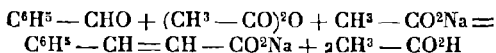
à la dilution de $\frac{1}{70000}$. Elle est inoffensive. Elle est très

employée pour sucrer les aliments des diabétiques. On s'en sert aussi pour remplacer le sucre dans un grand nombre d'autres cas; mais, bien qu'elle soit inoffensive, son emploi doit être prohibé, car ce n'est pas un aliment.

Acide hippurique, *Acide benzoyl-amino-acétique*, $C^6H^5 - CO - NH - CH^2 - CO^2H$. — L'acide hippurique se retire de l'urine du cheval ou de la vache. On ajoute de la chaux, on filtre à chaud, on concentre la solution et on précipite l'acide hippurique par l'acide chlorhydrique.

On peut aussi l'obtenir synthétiquement par l'action

d'aldéhyde benzoïque avec 25 parties d'acétate de sodium desséché et 75 parties d'anhydride acétique.



La réaction terminée on laisse refroidir, on reprend le mélange par 500 parties d'eau bouillante, et on entraîne à la vapeur de façon à séparer l'aldéhyde qui n'a pas réagi. Le résidu est additionné de carbonate de soude sec; la liqueur bouillante est filtrée et traitée par l'acide chlorhydrique. L'acide cinnamique est précipité sous la forme de paillettes grisâtres qu'on essore après refroidissement et qu'on purifie par une ou deux cristallisations dans l'eau bouillante (Perkin¹).

L'acide cinnamique cristallise en aiguilles blanches, fusibles à 133°. Il est soluble dans l'alcool et dans l'eau bouillante, presque insoluble dans l'eau froide. Il fixe facilement une molécule de brome pour donner un dérivé dibromé, $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CHBr} - \text{CHBr} - \text{CO}^2\text{H}$; ce dérivé dibromé, traité par la potasse, peut perdre deux molécules d'acide bromhydrique pour donner l'Acide phénylpropiolique, $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CO}^2\text{H}$.

Les acides cinnamique et phénylpropiolique ont reçu quelques applications médicales sous la forme de leurs sels alcalins.

CHAPITRE XII

AMINES. BASES AROMATIQUES ET DÉRIVÉS

AMINES ET DÉRIVÉS

Aniline, $C^6H^5-NH^2$. — L'aniline est préparée par l'industrie des matières colorantes, qui l'obtient en réduisant le nitrobenzène par le fer et l'acide chlorhydrique. On trouvera la description de sa fabrication dans l'ouvrage de M. Wahl sur l'industrie des matières colorantes organiques.

L'aniline est un liquide peu soluble dans l'eau; elle fond à 5° et bout à $183-184^\circ$. C'est une base faible. Elle donne avec les hypochlorites une coloration violette caractéristique. Chauffée en vase clos, avec l'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique, elle fournit, suivant les proportions, la *monométhyl-* et la *diméthylaniline*.

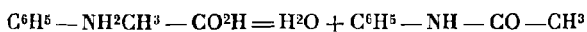
L'industrie pharmaceutique se sert de l'aniline et de la méthylaniline pour préparer un certain nombre de dérivés fort importants, comme l'acétanilide et ses homologues.

L'*Acide sulfanilique*, $C^6H^4(NH^2)(SO^3H)_2 + 2H^2O$, dont l'industrie des matières colorantes fabrique également de grandes quantités, par sulfonation de l'aniline, est utilisé contre le coryza, le catarrhe.

Acétanilide, *Anilide acétique*, *Antifébrine*,



L'acétanilide se prépare en déshydratant l'acétate d'aniline par la chaleur.

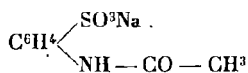


On chauffe à l'ébullition un mélange équimoléculaire d'aniline et d'acide acétique cristallisable. On surmonte le récipient dans lequel se fait l'opération d'un serpentín qui sert de réfrigérant ascendant, on règle l'ébullition de façon que la température du liquide qui distille ne dépasse pas 103-105°. Si l'on ne prend cette précaution, il distille, en même temps que l'eau, un peu d'acide acétique, et le rendement est moins élevé. Lorsque la déshydratation est terminée, on enlève le serpentín et on distille l'acétanilide formée. Le produit distillé est purifié par cristallisation dans l'eau bouillante.

L'acétanilide cristallise en lamelles rhomboïdales, incolores et inodores. Elle fond à 111° et bout à 295°. Sa saveur est amère. Elle se dissout dans un peu moins de 200 parties d'eau froide et dans 18 parties d'eau bouillante.

C'est un antithermique qui paraît porter son action sur le système nerveux et sur le sang; elle amène la cyanose. C'est un toxique.

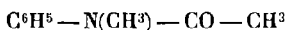
Cosaprine, Sel de sodium de la sulfoacétanilide,



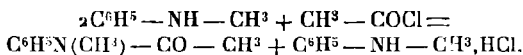
La cosaprine se prépare d'une manière analogue à l'acétanilide en faisant réagir l'acide acétique sur le sulfanilate de sodium.

C'est un corps blanc, cristallin, qui présente sur l'acétanilide l'avantage d'être soluble dans l'eau. Elle serait aussi active que l'antifébrine, et moins toxique.

Méthylacétanilide, *Éxalgine*,



L'exalgine s'obtient en traitant la monométhylaniline par le chlorure d'acétyle.



On fait tomber 5 parties de chlorure d'acétyle dans 8,6 parties de méthylaniline; on agite et on chauffe pour terminer la réaction. Il se forme du chlorhydrate de méthylaniline et de l'exalgine; on lave à l'eau froide pour enlever le chlorhydrate de méthylaniline qui sera traité par la soude pour régénérer la méthylaniline. Le résidu est purifié par cristallisation dans l'eau bouillante.

On pourrait aussi préparer l'exalgine par la méthylation de l'acétanilide. Hepp¹, chauffe, à 130° pendant 3 heures, un mélange de 4 parties d'acétanilide, 1 partie de sodium, et 25 parties de xylène. Il se forme de l'acétanilide sodée $\text{C}^6\text{H}^5\text{N}(\text{Na}) - \text{CO} - \text{CH}^3$, qui est traitée par la quantité correspondante d'iodure de méthyle. Ce procédé est plus coûteux que le premier.

L'exalgine forme des cristaux incolores, fusibles à 101°, inodores et insipides. Elle bout à 245°. Elle se dissout dans 60 parties d'eau froide et dans 2 parties d'eau bouillante. Elle paraît plus active, mais aussi plus toxique que l'acétanilide.

Stéaranilide, Anilide stéarique,

On l'obtient en chauffant un mélange de deux molécules d'aniline avec une molécule de chlorure de stéaryle. La réaction est analogue à celle qui fournit l'exalguine. Le chlorure de stéaryle se prépare en traitant une molécule d'acide stéarique par une molécule de pentachlorure de phosphore; on distille dans le vide l'oxychlorure de phosphore formé; le résidu, constitué par le chlorure de stéaryle, est ensuite chauffé à 100° avec l'aniline.

L'anilide stéarique cristallise en aiguilles fusibles à 93°, insolubles dans l'eau. On a proposé de l'ajouter à la vaseline pour en élever le point de fusion. Le *Fétron*, est un mélange d'anilide stéarique et de vaseline qui fond à 68°. Dans un grand nombre de cas, il remplacerait très avantageusement la vaseline et même la lanoline pour la préparation des pommades.

Un certain nombre d'autres anilides ont été proposées comme succédanées de l'acétanilide.

La *Benzanilide*, obtenue par déshydratation du benzoate d'aniline.

La *Gallanilide*, ou *Gallanol*, préparée par déshydratation du gallate d'aniline.

Elles sont à peu près inusitées.

Naphtylamines. — Les naphtylamines $\text{C}^{10}\text{H}^7\text{NH}^2$ sont fabriquées par l'industrie des matières colorantes en chauffant les naphtols avec l'ammoniac.

Nous nous contenterons d'indiquer ici que l'*Acide naphthionique* (dérivé sulfoné de l' α naphtylanine),



possède des propriétés intéressantes au point de vue médical. On l'a proposé contre les affections de la vessie causées par la réaction acide de l'urine, dans les cas d'iodisme aigu, et comme antidote des nitrites.

Méta-phénylènediamine, $C^6H^4(NH^2)^2$.3. — La méta-phénylènediamine est préparée, par l'industrie des matières colorantes, en réduisant le méta-dinitrobenzène.

Elle fond à 63° et bout à 287° . Son *Chlorhydrate* $C^6H^4(NH^2)^2HCl$, a été proposé comme antidiarrhèique, sous le nom de *Lentine*.

HYDRAZINES ET DÉRIVÉS

Les hydrazines aromatiques (phénylhydrazine, tolylhydrazine, etc.) se préparent généralement au moyen des amines correspondantes. Les amines sont transformées en diazoïques par l'acide azoteux; la réduction du diazoïque fournit l'hydrazine correspondante.

Jusqu'à présent, ces composés n'ont été que peu utilisés par l'industrie pharmaceutique, sauf la phénylhydrazine pour la fabrication de l'antipyrine. Il y a quelques années, MM. A. et L. Lumière et Chevrotier¹, ont montré que les composés de la forme



qui se produisent facilement par la condensation des

hydrazines avec l'acide isocyanique, sont doués de propriétés antipyrétiques.

On a aussi proposé l'emploi de quelques dérivés acidylysés des hydrazines. Nous mentionnerons ces composés, bien qu'on ne puisse dire encore l'avenir qui leur est réservé.

Phénylhydrazine, $C^6H^5-NH-NH^2$.— La phénylhydrazine peut se préparer en réduisant le diazoaminobenzène par le zinc et l'acide acétique. Il est plus commode de partir du diaminobenzène-sulfonate de sodium $C^6H^5N^2SO^3Na$. Quand on traite ce sel par l'acide chlorhydrique il est partiellement décomposé avec dégagement d'azote et de gaz sulfureux; ce dernier réduit le sel non décomposé à l'état de phénylhydrazine-sulfonate de sodium qu'on décompose par l'acide chlorhydrique pour obtenir le chlorhydrate d'hydrazine (E. Fischer⁵).

On dissout 20 parties d'aniline dans un mélange de 50 parties d'acide chlorhydrique ($D = 1,19$) et de 80 parties d'eau, puis on ajoute du nitrite de soude de manière à transformer l'aniline en chlorure de diazobenzène. Le produit est alors versé dans une solution bien refroidie de sulfite de soude (2 molécules SO^3Na^2 pour une molécule d'aniline). Le liquide se colore en jaune rougeâtre et laisse déposer le diazobenzène-sulfonate de sodium; ce sel est dissous dans l'eau à la température du bain-marie, et décomposé par l'acide chlorhydrique; le gaz sulfureux qui se dégage pendant cette opération suffit pour accomplir la réduction; le liquide, filtré à chaud, laisse déposer par refroidissement l'hydrazine-sulfonate de sodium. Une solution très concentrée de ce sel se prend, par l'action de l'acide chlor-

hydrique fumant, en une masse de chlorhydrate de phénylhydrazine. Ce chlorhydrate est décomposé par la soude qui met la base en liberté; celle-ci est séchée et distillée.

La phénylhydrazine, récemment distillée, est un liquide incolore, doué d'une odeur aromatique faible, qui bout à 233-234°. Elle est peu soluble dans l'eau, soluble en toutes proportions dans l'alcool et dans l'éther. Elle sert surtout à la fabrication de l'antipyrine.

Traitée par une quantité équimoléculaire d'anhydride acétique, elle fournit la *monoacétylphénylhydrazine*,



substance fusible à 128°, soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans l'eau froide. Mélange de substances indifférentes ce composé a été proposé comme antithermique, sous le nom de *Pyrodine*; mais il présente l'inconvénient d'être plus toxique que les dérivés analogues des amines.

Méthylphénylhydrazine, $(\text{C}^6\text{H}^5) - \text{N}(\text{CH}^3) - \text{NH}^2$. — La méthylphénylhydrazine se prépare en réduisant la nitrosométhylaniline, $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{N}(\text{CH}^3)(\text{NO})$, par le zinc et l'acide acétique. La nitrosométhylaniline s'obtient en faisant réagir l'azotite de soude sur la solution chlorhydrique de la monométhylaniline.

La méthylphénylhydrazine est un liquide incolore qui bout à 222-224°. On a proposé l'emploi de son dérivé salicylidénique sous le nom d'*Agathine*.

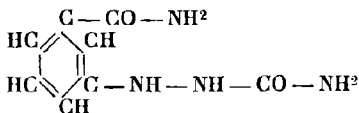
L'*Agathine*, $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{N}(\text{CH}^3) - \text{N} = \text{CH} - \text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})$, se prépare en chauffant au bain-marie une solution

acétique de proportions équimoléculaires de méthylphénylhydrazine et d'aldéhydesalicylique, (Roos¹)(1).

Elle cristallise en lamelles blanches fusibles à 71°. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Elle possède des propriétés calmantes.

Cryogénines. — Le nom de cryogénines a été donné par A. et L. Lumière et J. Chevrotier¹, aux produits doués de propriétés antipyrétiques, qui renferment le groupement R — NH — CO — NH². D'après ces auteurs, le composé qui paraît le plus actif dans ce sens est la :

Méta-benzamidosemicarbazide,



Ce composé s'obtient à partir de l'acide benzoïque. L'acide benzoïque est d'abord transformé, par le mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique, en acide méta-nitrobenzoïque, C⁶H⁴(CO²H)₁(NO²)₃. La solution alcoolique de cet acide, saturée par le gaz chlorhydrique, fournit l'éther éthylique, C⁶H⁴(CO²C²H⁵)₁(NO²)₃, lequel, réduit par le chlorure stanneux, conduit à l'éther éthylique de l'acide méta-amino-benzoïque, C⁶H⁴(CO²C²H⁵)₁(NH²)₃. Ce dérivé aminé, dissous dans l'acide chlorhydrique et

(1) L'aldéhyde salicylique s'obtient en oxydant la salicine (voyez ce mot) par l'acide chromique. On distille 3 parties de salicine avec une solution de 3 parties de bichromate de potassium dans 24 parties d'eau, et 4,5 d'acide sulfurique. L'aldéhyde salicylique est entraîné par la vapeur. C'est une substance qui distille à 196,25.

traité par l'azotite de soude à 0°, fournit le dérivé diazoïque correspondant; la liqueur obtenue est mélangée d'une solution de sulfite de sodium, on acidule par l'acide acétique et on traite à une douce chaleur par la poudre de zinc jusqu'à décoloration. On obtient ainsi le chlorhydrate du méta-hydrazinobenzoate d'éthyle, $C^6H^4(OC^2H^5)_1(NH - NH^2)_3HCl$; on le dissout dans l'eau et on traite par une solution aqueuse de cyanate de potassium, ce qui fournit la semicarbazide correspondante. Il suffit maintenant de chauffer celle-ci avec une solution alcoolique d'ammoniac pour obtenir la méta-benzamidosemicarbazide.

C'est une poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau, douée de propriétés antipyrétiques. Elle paraît moins toxique que les dérivés acidylés des hydrazines.

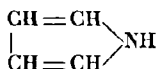
On peut rattacher au groupe des cryogénines la *méta-tolysemicarbazide*, également proposée comme antipyrétique sous le nom de *Marétine*.

La *Marétine*, $CH^3_1 - C^6H^4 - NH - NH - CO - NH^2_3$, se prépare en faisant réagir le cyanate de potassium sur la solution du chlorhydrate de méta-tolylhydrazine. La méta-tolylhydrazine est obtenue d'une manière analogue à la phénylhydrazine au moyen de la méta-toluidine,

La marétine est une substance cristalline blanche, fusible à 183-184°, presque insoluble dans l'eau (0,1 p. 100), peu soluble dans l'alcool (1 p. 100).

PYRROL, PYRIDINE, QUINOLÉINE,
QUINAZOLINE ET DÉRIVÉS

Iodol, *Pyrrrol tétraiodé*, C^4I^4NH . — Le *Pyrrrol*

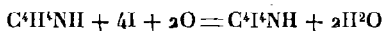


se retire des huiles provenant de la distillation des os ou de la houille. On le rencontre aussi dans les produits de la distillation sèche du son avec la chaux. C'est un liquide distillant à 130-131°.

L'*Iodol* s'obtient en faisant agir l'iode sur le pyrrol en présence d'un dissolvant indifférent et de substances qui neutralisent l'acide iodhydrique.

On dissout une partie de pyrrol dans 200 parties d'eau additionnée de 3 parties de soude caustique. On verse lentement dans ce mélange, en agitant, une solution de 65 parties d'iode (8 atomes d'I pour 1 molécule de pyrrol) dans l'iodure de sodium. Il se forme un précipité brun qui est purifié par dissolution dans l'alcool d'où on le précipite à nouveau par l'eau. Les liqueurs-mères renferment une quantité notable d'iodure alcalin dont on régénère l'iode.

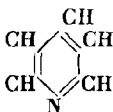
Ce procédé exige l'emploi d'une quantité d'iode double de la quantité qui se combine au pyrrol, ainsi que d'une forte proportion d'iodure alcalin. Il est plus commode de traiter le pyrrol par une solution alcoolique d'iode en présence d'oxyde de mercure,



L'*Iodol* est une poudre d'un brun grisâtre qui se

décompose à 140°. Il renferme 89 p. 100 d'iode. C'est un antiseptique peu employé. A l'extérieur, il a été proposé comme succédané de l'iodoforme, et à l'intérieur, contre la syphilis, l'angine de poitrine, comme succédané de l'iodure de potassium.

Pyridine, C⁵H⁵N,

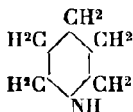


La pyridine fut découverte en 1846, par Anderson, dans les produits de la distillation des os. On la retire encore, par distillation fractionnée, de l'huile animale de Dippel. Pour la purifier on la transforme en chlorure double de mercure et de pyridine; on fait cristalliser ce dernier dans l'eau bouillante et on le décompose par la soude.

Elle peut aussi se préparer synthétiquement en chauffant un mélange de glycérine (100 parties), de sulfate d'ammoniaque (40 parties) et d'acide sulfurique (7 parties).

La pyridine est un liquide incolore, qui bout à 115°. Elle possède une odeur caractéristique et très désagréable, et une saveur amère. Elle se mélange à l'eau en toutes proportions. Elle agit comme sédatif des organes respiratoires.

Elle sert, comme dissolvant, pour effectuer certaines réactions et plus particulièrement l'action des chlorures d'acides. On l'utilise aussi pour préparer la pipéridine.

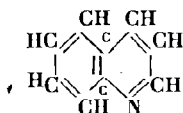
Pipéridine, Hexahydropyridine, C⁵H¹¹N,

La pipéridine se préparait autrefois en décomposant le pipérin (amide pipérique de la pipéridine) par la potasse alcoolique.

On l'obtient plus facilement par la réduction électrolytique de la pyridine.

La pipéridine est un liquide d'odeur désagréable, qui bout à 105°. Son odeur rappelle les odeurs du poivre et de l'ammoniac.

Le *Tartrate acide de pipéridine*, obtenu en mélangeant des proportions équimoléculaires d'acide tartrique et de pipéridine en solution aqueuse, est un dissolvant de l'acide urique au moins aussi actif que l'urotropine.

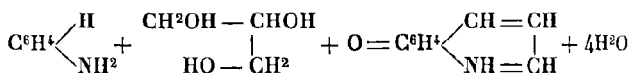
Quinoléine, C⁹H⁷N,

La présence de la quinoléine parmi les produits de décomposition d'un certain nombre d'alcaloïdes attira l'attention des chimistes sur les bases quinoléiques. De nombreux travaux furent entrepris, par Skraup¹ et ses élèves, dans le but de reconstituer le noyau de ces alcaloïdes. Mais, les résultats obtenus ne répondirent pas à l'attente des chercheurs. Quelques dérivés seulement,

comme la thalline, la kaïrine, la lorétine, les analgènes eurent un moment de vogue, mais ils sont aujourd'hui à peu près délaissés ou d'un usage très restreint.

La quinoléine peut se retirer de l'huile de Dippel; mais il est préférable, lorsqu'elle est destinée à la fabrication de produits pharmaceutiques, de la préparer par synthèse.

Elle s'obtient en chauffant la glycérine et l'aniline avec l'acide sulfurique concentré et le nitrobenzène.



On chauffe pendant 24 heures à 125°, en agitant constamment, un mélange de 600 parties de glycérine (à 28°B^e), 600 parties d'acide sulfurique concentré, 144 parties de nitrobenzène et 216 parties d'aniline. Vers la fin de l'opération on porte la température à 180-200°. On laisse refroidir, on étend d'eau et on sépare l'excès de nitrobenzène par un courant de vapeur. On ajoute un excès de soude et on décante la quinoléine qui est purifiée par distillation après un traitement au chromate de sodium pour détruire les dernières traces d'aniline.

La quinoléine est un liquide incolore d'une saveur âcre et amère, d'odeur forte et désagréable. Elle bout à 237°. Elle se dissout dans 2000 parties d'eau environ. On l'a proposée comme antiseptique intestinal dans les cas de dysenterie, en solution alcoolique sous la forme de gargarismes contre la diphtérie.

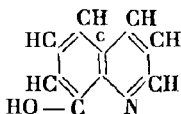
Le *Tartrate de quinoléine*, $(\text{C}^9\text{H}^7\text{N})^3(\text{C}^4\text{H}^6\text{O}^6)^4$, est une

poudre cristalline blanche, fusible à 125° , soluble dans 80 parties d'eau. Il est antiseptique et antipyrétique. Sa solution à 0,7 p. 100 peut être employée en injections contre la gonorrhée.

Le *Salicylate de quinoléine*, $C^9H^7NC^7H^6O^3$, est une poudre grisâtre, il possède aussi des propriétés antiseptiques.

Quinoïodine, C^9H^7NCl . — La quinoïodine est le produit d'addition du chlorure d'iode ICl à la quinoléine. C'est une poudre jaune, proposée comme antiseptique contre les maladies de peau.

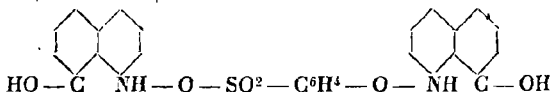
Oxy- 8- quinoléine, Ortho-oxyquinoléine, Quinophénol.



L'oxy- 8- quinoléine se prépare d'une manière analogue à la quinoléine. On chauffe, 3 à 4 heures, à une ébullition modérée, un mélange de 25 parties de glycérine, 20 parties d'acide sulfurique, 7 parties d'ortho-nitrophénol et 15 parties de chlorhydrate d'ortho-aminophénol. On dilue avec de l'eau, on entraîne l'excès d'ortho-nitrophénol à la vapeur; on neutralise exactement par la soude ou le carbonate de soude et on entraîne l'oxy- 8- quinoléine à la vapeur.

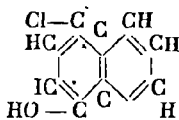
L'oxy- 8- quinoléine forme des cristaux blancs, d'odeur phénolique, de saveur brûlante. Elle fond à $73-74^{\circ}$ et bout à $266^{\circ},6$. Elle est peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool.

Elle forme avec l'aseptol ou acide ortho-phénolsulfonique la combinaison



employée comme antiseptique sous les noms de **Diaphtérine** et d'*Oxyquinaseptol*.

Oxy- 8- chloro- 5- iodo- 7- quinoléine, Vioforme.



L'oxy-8-quinoléine, en solution dans 6 parties d'acide acétique, est traitée par un courant de chlore, à froid. Il se sépare d'abord de la dichloro-oxyquinoléine, ensuite du chlorhydrate de chloro-5-oxyquinoléine. Quand le dépôt de ce dernier n'augmente plus on le filtre, on le lave à l'alcool, on le dissout à chaud dans l'acide chlorhydrique et on précipite par la soude diluée. Le précipité est purifié par cristallisation dans l'alcool méthylique.

La chloro-oxyquinoléine peut encore s'obtenir en chauffant pendant 6 heures à 170°, 1 partie d'acide oxyquinoléine-sulfonique-5 (voyez plus loin), avec 5 parties de pentachlorure de phosphore.

La chloro-5-oxy-8-quinoléine fond à 129-130°.

Le sel de sodium de la chloro-oxyquinoléine est dissous dans l'eau avec une quantité équivalente d'iodure alcalin ; on ajoute ensuite, en ayant soin d'agiter, une

alcalin. On ajoute peu à peu une solution d'hypochlorite de soude. L'acide oxy-iodo-quinoléine-sulfonique est ensuite précipité par l'acide chlorhydrique, et purifié par cristallisation dans l'eau chaude.

La lorétine forme de fines aiguilles jaune rougeâtre, peu solubles dans l'eau et dans l'alcool. Elle fond vers 270° en perdant de l'iode. Elle a été proposée comme succédané de l'iodoforme. Elle possède en outre des propriétés laxatives et apéritives qui en feraient un bon médicament contre la tuberculose. Elle n'est pas toxique.

Dérivés de l'éthoxy-8-amino-5-quinoléine, Analgènes. — La solution alcaline d'oxyquinoléine est portée à l'ébullition avec le sulfate de méthyle. Il se forme ainsi l'éthoxyquinoléine qui bout à 285-287°. L'éthoxyquinoléine est mise en solution dans un excès d'acide chlorhydrique et traitée à froid par une dissolution d'azotite de soude. On obtient ainsi la nitroso-éthoxyquinoléine qu'il suffit de réduire par le chlorure stanneux pour la transformer en éthoxy-8-amino-5-quinoléine.

L'éthoxy-amino-quinoléine, chauffée à l'ébullition avec de l'acide acétique cristallisable et de l'anhydride acétique, fournit l'éthoxy-8-acétamino-5-quinoléine, substance presque insoluble dans l'eau froide, fusible à 155°. Ce composé fut employé en médecine, comme antithermique et antinévralgique, sous le nom de *Phénacétoquinoléine*, puis sous celui plus répandu d'*Anal-gène*.

Il est aujourd'hui remplacé par l'amide benzoïque correspondante qui est dépourvue de saveur et qui présente les mêmes propriétés thérapeutiques.

non transformés. On sature par la soude et on entraîne la méthoxyquinoléine à la vapeur. La méthoxyquinoléine se trouve en solution dans la partie distillée, on la transforme en chlorhydrate et on ajoute du bichromate de potassium qui la précipite. Le précipité est traité par la soude qui met la méthoxyquinoléine en liberté, on l'entraîne à la vapeur (Skraup¹; Bad. Anil. u. S. F.¹).

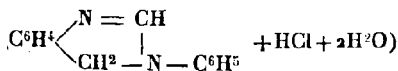
La méthoxyquinoléine forme un liquide huileux soluble dans l'eau, qui sent légèrement la quinoléine. On la réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique.

On chauffe au bain-marie, pendant 8 à 10 heures, 1 partie de chlorhydrate de méthoxyquinoléine avec 4 parties d'étain et 15 parties d'acide chlorhydrique (D = 1,14). Par refroidissement il se dépose le sel double d'étain et de la base. On le décompose par la soude en excès de façon à dissoudre l'oxyde d'étain. La tétrahydro-méthoxyquinoléine est purifiée par cristallisation dans l'alcool.

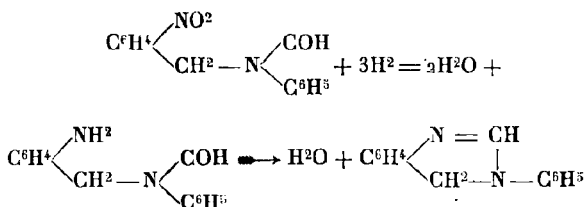
La thalline forme des cristaux blancs, fusibles à 42-43°, peu solubles dans l'eau. Elle fut employée comme antithermique, mais elle est aujourd'hui délaissée.

Il en est de même de la *Kairine* ou chlorhydrate de tétrahydro-méthoxy-8-quinoléine, qui se prépare en réduisant l'oxy-8-quinoléine par l'étain et l'acide chlorhydrique, et en traitant la tétrahydro-oxyquinoléine obtenue par le sulfate de méthyle.

Orexine, Chlorhydrate de phényldihydroquinazoline



On condense le chlorure d'ortho-nitrobenzyle avec l'aniline, et on traite le dérivé obtenu par l'acide formique qui fournit l'ortho-nitrobenzylformanilide. Celle-ci, réduite par l'étain et l'acide chlorhydrique, est transformée en phényldihydroquinazoline (Paal et Busch ¹).



On chauffe pendant une heure à 100°, 10 parties de chlorure d'ortho-nitrobenzyle avec 15 parties d'aniline. On reprend la masse par l'acide acétique pour séparer le chlorhydrate d'aniline et on chauffe pendant 2 heures avec 20 parties d'acide formique. On étend d'eau, et on ajoute de l'acide chlorhydrique pour dissoudre la nitrobenzylaniline inattaquée. Le résidu est constitué par l'ortho-nitrobenzylformanilide, liquide huileux, qui cristallise au bout de quelques heures en aiguilles fusibles à 77°.

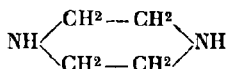
On dissout 10 parties d'ortho-nitrobenzylformanilide dans 30 parties d'acide acétique cristallisable, on ajoute 14 parties d'étain et 28 parties d'acide chlorhydrique concentré, et on chauffe au bain-marie. Quand la réduction est terminée, on laisse refroidir; il se dépose un sel double d'étain et de phényldihydroquinazoline. On le dissout dans l'eau chaude et on le décompose par l'hydrogène sulfuré. La solution du chlorhydrate de phé-

nyldihydroquinazoline, séparée du sulfure d'étain, cristallise par évaporation.

L'orexine forme une masse cristalline blanche, fusible à 80°. Anhydre, elle fond à 231°.

Le *Tânate d'orexine*, est une poudre jaunâtre, insoluble dans l'eau, employée contre l'hyperchlorhydrie nerveuse et comme stomachique, particulièrement au début de la tuberculose.

Pipérazine, Diéthylènediamine,



La pipérazine s'obtient par voie synthétique.

Le bromure ou le chlorure d'éthylène sont tout d'abord transformés en éthylène-diamine,

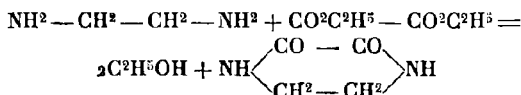


par l'action de l'ammoniaque.

On chauffe, en autoclave à 115-120° pendant 5 heures, 42 parties de chlorure d'éthylène avec 510 parties d'ammoniaque concentrée. On évapore la solution jusqu'à cristallisation et on traite le résidu par 3 fois son volume d'alcool absolu. Le chlorhydrate d'éthylène-diamine séparé est lavé à l'alcool et distillé avec de la soude pulvérisée. On obtient ainsi l'*éthylène-diamine* qui fond à 10° et bout à 116°,5.

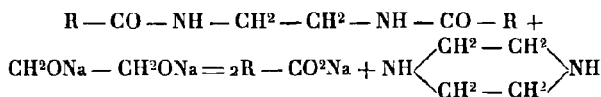
L'éthylène-diamine peut être transformée en pipérazine de différentes façons. Les principales sont les suivantes :

1° On traite la solution alcoolique concentrée d'éthylène-diamine par une quantité équimoléculaire d'éther oxalique; il se forme ainsi de l'éthylène-oxamide :



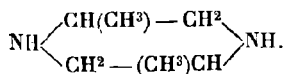
La solution alcoolique est additionnée de lessive de soude, puis de poudre de zinc à l'ébullition. L'éthylène-oxamide est réduite à l'état de pipérazine. On évapore la solution alcoolique, après avoir séparé l'oxyde de zinc; on reprend par l'éther et on distille.

2° On chauffe à 200° un dérivé diacidylé de l'éthylène-diamine avec le glycolate de sodium (Schering²).

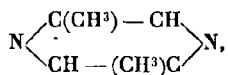


La pipérazine cristallise en tables rhombiques, fusibles à 104°. Elle bout à 140°. Elle est déliquescente et très soluble dans l'eau. Elle sert, à l'état libre ou à l'état de sel, comme dissolvant de l'acide urique. Elle paraît plus active que la lithine.

Diméthylpipérazine,



La diméthylpipérazine s'obtient en réduisant la diméthylpyrazine,

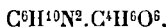


par le sodium et l'alcool (Hayer ¹).

La diméthylpyrazine, qui se rencontre en très petite quantité dans l'alcool amylique commercial, se prépare en oxydant l'aminoacétone par l'oxyde de mercure ou par l'eau oxygénée.

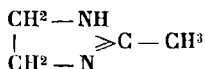
La diméthylpipérazine fond à 118-119° et bout à 162°.

Le *Tartrate de diméthylpipérazine*, ou *Lycétol*,



est une poudre cristalline blanche, fusible à 243°. Il a été proposé comme analgésique et diurétique.

Méthylglyoxalidine, Lysidine,



La méthylglyoxalidine résulte de la condensation du chlorhydrate d'éthylène-diamine avec l'acétate de soude (Ladenburg ¹).

On chauffe 2 molécules d'acétate de soude avec 1 molécule de chlorhydrate d'éthylène-diamine. On ajoute de l'acide chlorhydrique dilué et on évapore à sec pour chasser l'acide acétique. On reprend par l'alcool qui dissout seulement le chlorhydrate de lysidine. La base est mise en liberté par la soude.

La lysidine forme des cristaux blancs, fusibles à 105°. Elle bout vers 200°. Son odeur est voisine de celle de la ciguë. Elle est très soluble dans l'eau. Elle n'est pas toxique.

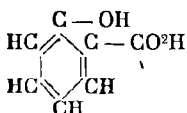
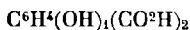
Cette base est remarquable par la solubilité de son urate (1), qui est 8 fois plus soluble que l'urate de pipérazine.

CHAPITRE XIII

ACIDES-PHÉNOLS ET DÉRIVÉS

ACIDE SALICYLIQUE ET DÉRIVÉS

Acide salicylique, *Acide ortho-oxybenzoïque*,



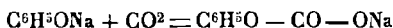
L'acide salicylique se rencontre, à l'état d'éther méthylique, dans l'essence de Wintergreen. Il se forme dans l'oxydation de la salicine (glucoside saligénique); de la saligénine.

Actuellement, il se fabrique uniquement par voie synthétique.

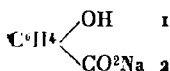
La synthèse de l'acide salicylique se fait en chauffant le phénate de soude avec le gaz carbonique sous pres-

(1) Il se dissout dans 6 parties d'eau.

sion (Kolbe et Lautemann¹). A basse température il se forme du carbonate de phényle et de sodium,



qui, à une température plus élevée, subit une transposition moléculaire et se transforme en salicylate de sodium,



A la température de 120-150°, on obtient l'acide salicylique, que l'on emploie le phénate de sodium ou celui de potassium; aux environs de 260°, l'acide ortho-oxybenzoïque se forme seulement avec le phénate de sodium, tandis qu'avec le phénate de potassium, il se forme presque uniquement de l'acide para-oxybenzoïque.

Le phénate de soude desséché est introduit dans un autoclave. Cet autoclave porte une tubulure qui est mise en communication avec un cylindre à gaz carbonique du commerce. On laisse dégager le gaz carbonique dans l'autoclave en ayant soin de refroidir. Lorsque l'acide carbonique n'est plus absorbé on interrompt la communication en fermant l'autoclave. Il s'est alors formé du carbonate double de sodium et de phényle. On chauffe l'autoclave quelques heures à 120-140° afin de provoquer la transformation du carbonate double de sodium et de phényle en salicylate de soude. On laisse refroidir, on reprend par l'eau et on précipite l'acide salicylique par l'acide chlorhydrique.

Cet acide salicylique peut être souillé d'acide oxytoluique, s'il est préparé avec du phénol ordinaire qui

renferme souvent du crésol. Il peut en outre renfermer des traces d'acide para-oxybenzoïque.

Pour le purifier on le dissout dans l'eau bouillante et on le sature par le carbonate de chaux; il se dissout à l'état de salicylate de calcium; on fait bouillir quelques instants avec du noir animal et on filtre; par refroidissement, le salicylate de calcium cristallise tandis que les impuretés restent dans les eaux-mères. Le salicylate de calcium est ensuite décomposé par l'acide chlorhydrique qui met l'acide salicylique en liberté.

L'acide salicylique cristallise en aiguilles blanches fusibles à 155°. Il se dissout dans 1000 parties d'eau froide et dans 15 à 20 parties d'eau bouillante: Il est soluble dans l'alcool, le pétrole, la glycérine. Chauffé avec précaution, il peut être sublimé, tandis que chauffé brusquement il se décompose en gaz carbonique et phénol.

Il est très employé comme antiseptique. Il a été très utilisé pour la conservation des substances alimentaires; mais il n'est pas tout à fait inoffensif pour les voies digestives, à cause de l'antiseptie continue qu'il produit; il présente des inconvénients particulièrement sérieux pour les sujets dont les reins ne sont pas complètement intacts. Pour le déceler dans une substance alimentaire, on le traite par l'éther, on évapore l'extrait et on ajoute au résidu une solution très diluée de perchlorure de fer qui donne avec l'acide salicylique une coloration violette.

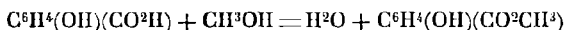
En médecine, l'acide salicylique est considéré comme une sorte de spécifique contre le rhumatisme articulaire aigu.

Les salicylates, minéraux et organiques, sont très employés.

Salicylate de méthyle, $C^6H^4(OH)_1(CO^2CH^3)_2$. — Le salicylate de méthyle forme les neuf dixièmes au moins de l'essence de *Gaulthéria procumbens* (éricacées); il est accompagné par une faible quantité d'un carbure en $C^{10}H^{16}$.

On peut le retirer de l'essence de Wintergreen, par distillation. On recueille ce qui passe à 222° .

Il se fabrique aujourd'hui par synthèse en éthérifiant l'acide salicylique par l'alcool méthylique, en présence d'acide sulfurique,



On mélange, en refroidissant, 50 parties d'alcool méthylique avec 25 parties d'acide sulfurique concentré. On ajoute 50 parties d'acide salicylique et on chauffe au réfrigérant ascendant, pendant 30 à 35 heures. On dilue ensuite avec 200 parties d'eau, on décante le salicylate de méthyle qui se rassemble sous la forme d'une huile à la partie inférieure. On lave avec un peu de soude diluée, puis avec de l'eau, on sèche sur le chlorure de calcium et on distille.

Le salicylate de méthyle est un liquide incolore d'une odeur forte et persistante, assez agréable; $D=1,18$. Il bout à 222° . Il est peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Il est très employé comme antiarthritique, en pomades et en badigeonnages; on l'a aussi administré à l'intérieur, mais il n'est pas aussi bien supporté par tous les malades.

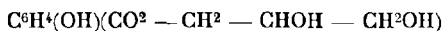
Salicylate d'éthyle, $C^6H^4(OH)_1(CO^2C^2H^5)_2$. — Le salicylate d'éthyle se prépare de même façon que le salicylate de méthyle, en remplaçant l'alcool méthylique par une quantité équivalente d'alcool éthylique.

C'est un liquide incolore, d'odeur agréable, qui bout à 231° . Il est moitié moins toxique que le salicylate de méthyle, mais il n'est pas encore absolument démontré que son action sur les rhumatismes est identique à celle du salicylate de méthyle.

Salicylate d'amyle, $C^6H^4(OH)_1(CO^2C^5H^{14})_2$. — On le prépare comme le salicylate de méthyle en remplaçant l'alcool méthylique par une quantité équivalente d'alcool amylique.

C'est un liquide incolore qui bout à 250° . Son odeur agréable le fait employer en parfumerie. On l'utilise aussi comme antiarthritique, dans les cas où son odeur est plus facilement supportée par le malade que l'odeur du salicylate de méthyle.

Salicylate de glycérine, *Glycosal*,



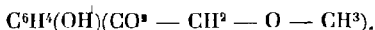
On le prépare en chauffant 40 heures au bain-marie un mélange de 100 parties d'acide salicylique, 300 parties de glycérine et 12 parties d'acide sulfurique à 60 p 100. On neutralise par la soude et on épuise à l'éther.

Le glycosal est une poudre cristalline fusible à 76° . Il se dissout dans 100 parties d'eau froide. On l'a proposé comme succédané des salicylates.

Condensé avec l'aldéhyde formique il fournit un dérivé méthylénique, liquide oléagineux distillant vers 200°

sous 12 mm., qui a été proposé sous le nom de *Protosal*, pour le traitement des douleurs rhumatismales.

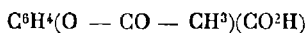
Salicylate méthoxyméthylque, Mésotane,



On l'obtient en chauffant plusieurs heures en autoclave une solution d'oxyde de méthyle monochloré dans l'alcool méthylique avec le salicylate de soude. On lave à l'eau, on sèche et on distille. L'oxyde de méthyle monochloré $CH^3 - O - CH^2Cl$, se prépare en faisant agir le gaz chlorhydrique sur la solution de formaldéhyde dans l'alcool méthylique (Henry¹, Favre¹).

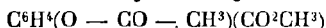
Le mésotane est un liquide oléagineux, jaunâtre, limpide, soluble dans l'eau. Il bout à 162°. Il a été proposé comme succédané du salicylate de méthyle.

Acide acétylsalicylique, Aspirine,



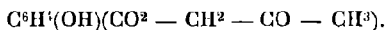
On le prépare en chauffant à 100° l'acide salicylique avec une quantité d'anhydride acétique légèrement supérieure à la quantité équimoléculaire. On lave à l'eau froide et on purifie par cristallisation dans l'eau chaude.

Il forme des aiguilles blanches fusibles à 135°. Il se dissout dans 100 parties d'eau environ. Il se dédouble lentement dans l'estomac en acide salicylique et acide acétique. Il est moins irritant que l'acide salicylique et que les salicylates. Ce serait un bon analgésique, mais d'après Seifert¹ il produit des exanthèmes souvent pénibles.

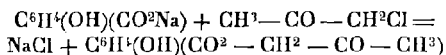
Acétylsalicylate de méthyle, Méthylrhodine,

On le prépare comme le précédent, en traitant le salicylate de méthyle par l'anhydride acétique.

Il forme des cristaux incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, fusibles à 54°. Il a été proposé comme succédané du salicylate de soude, sur lequel il aurait l'avantage d'être mieux supporté par les malades.

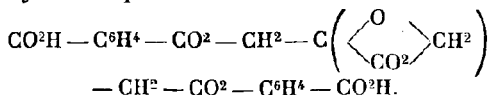
Salacétol, Salicylacétol,

On l'obtient en chauffant à 100° le salicylate de soude avec la monochloracétone,



On lave à l'eau froide et on fait cristalliser dans l'eau bouillante.

Le salacétol cristallise en aiguilles lamelleuses fusibles vers 71°. Il est insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'alcool. Il a été proposé par Bourget¹ comme succédané du salol contre les diarrhées estivales, et probablement aussi comme prophylactique dans le choléra.

Novaspirine, Éther disalicylique de l'acide anhydrométhylènegitrique,

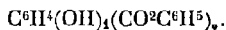
La novaspirine résulte de l'action du dichlorure de l'acide anhydrométhylènicitrique sur l'acide salicylique. C'est une poudre blanche, presque insoluble dans l'eau, proposée comme succédanée de l'aspirine.

Salols. — On a donné le nom de salols aux éthers formés par l'acide salicylique avec les phénols.

Le premier de ces corps fut découvert par Nencki², en chauffant l'acide salicylique avec le phénol et l'oxychlorure de phosphore. Il obtint ainsi le salicylate de phényle ou salol ordinaire. Le succès de ce composé amena la préparation d'un grand nombre d'autres substances analogues dans lesquelles le phénol est remplacé par un crésol, le thymol, le β -naphtol, la résorcine, le gayacol, etc... L'acide salicylique peut aussi être remplacé par des acides analogues, tels que les acides nitrosalicyliques les acides oxytoluïques, etc... Mais, tous ces composés ne possèdent pas les mêmes propriétés. Les salols véritables dérivent plutôt des oxyacides qui appartiennent à l'orthosérie comme l'acide salicylique lui-même.

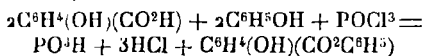
Parmi les nombreux salols qui ont été préparés nous examinerons les principaux; le *Salol* ordinaire, ou salicylate de phénol, le *Crésalol* ou salicylate de para-crésol, le *Bétol* ou salicylate de β -naphtol, et le *Salophène* ou salicylate d'acétyl-para-amidophénol.

Salicylate de phényle, *Salol ordinaire*,



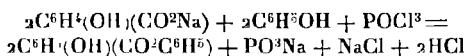
Le salol fut tout d'abord obtenu par Nencki², en chauffant à 120-130°, un mélange de 2 molécules d'acide salicy-

lique avec 2 molécules de phénol et une molécule d'oxychlorure de phosphore,

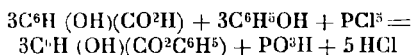


Dans cette réaction il se produit de l'acide métaphosphorique qui peut former des éthers phosphoriques avec le phénol et l'acide salicylique. On évite en partie cet inconvénient en remplaçant l'acide salicylique par le salicylate de sodium :

La réaction devient alors :

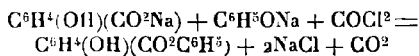


On peut aussi employer le pentachlorure de phosphore. On chauffe un mélange de 3 molécules d'acide salicylique, 3 molécules de phénol et 1 molécule de pentachlorure de phosphore.



La masse résultant de l'une ou l'autre de ces réactions est broyée, lavée à l'eau légèrement alcaline, puis à l'eau. On la purifie par cristallisation dans l'alcool.

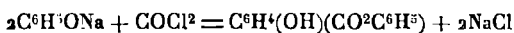
Eckenroth et Hofmann¹, préparent le salol en faisant réagir l'oxychlorure de carbone sur un mélange de salicylate de sodium et de phénate de sodium.



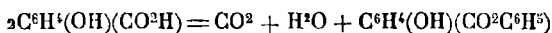
Dans une marmite en fonte fermée, munie d'un agitateur mécanique, on introduit un mélange intime de 58 parties de phénate de sodium, et de 80 parties de

salicylate de sodium. On y fait arriver un courant d'oxychlorure de carbone (gaz phosgène); il se produit une réaction très vive; vers la fin de l'opération on chauffe modérément pour achever la réaction. On termine comme précédemment par des lavages à la soude diluée et à l'eau, et enfin par cristallisation dans l'alcool.

Le salol s'obtient aussi en traitant le phénate de sodium, à la température de 150-180°, par l'oxychlorure de carbone,



Riedel¹, prépare le salol en chauffant progressivement l'acide salicylique à 160-240 degrés.



Cette méthode donne, d'après l'inventeur, un rendement presque théorique, si l'on a soin d'opérer à l'abri de l'air, et à la condition d'enlever l'eau au fur et à mesure de sa formation. L'opération se fait dans un courant de gaz inerte qui entraîne l'eau formée.

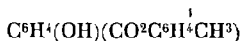
Le salol cristallise en lamelles blanches, fusibles à 42°. Il est insoluble dans l'eau froide, soluble dans 10 parties d'alcool froid. Il se dissout facilement dans les huiles fixes et dans les essences. Il est très employé, à l'intérieur, comme antipyrétique, antiseptique et aussi contre les rhumatismes.

La dissolution de salol (à 33 p. 100) dans l'essence de santal (*Santal salolé Lacroix*) donne d'excellents résultats dans les affections blennorrhagiques.

Le salol, traité par une solution acétique de brome fournit un dérivé tribromé, $\text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})(\text{CO}^2\text{C}^6\text{H}^2\text{Br}^3)$, dont on a proposé l'emploi sous le nom de *Cordol*. Le

Cordol est une poudre cristalline blanche fusible à 195°. C'est un hypnotique et un hémostatique.

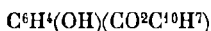
Salicylate de para-crésol, Crésalol,



On le prépare, d'une manière absolument identique au salol, en remplaçant le phénol par une quantité équivalente de para-crésol. On emploie le para-crésol, de préférence à ses isomères ortho- ou méta-, parce que le salol obtenu paraît plus actif.

Le crésalol forme des cristaux incolores fusibles à 36°. Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. C'est un succédané peu employé du salol.

Salicylate de β -naphтол, Bétol,



Il s'obtient comme le salol, en remplaçant le phénol par une quantité équivalente de β -naphтол.

Le bétol se présente en lamelles incolores, fusibles à 95°. Il est insoluble dans l'eau froide, soluble dans 140 parties d'alcool froid. Il est employé comme antiseptique succédané du salol.

Le *Salicylate d' α -naphтол* ou *Alphol*, fond à 83°. Il est beaucoup moins employé que le bétol.

Salicylate d'acétyl para-aminophénol, Salophène $\text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})(\text{CO}^2\text{C}^6\text{H}^4-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}^3)$. —

On prépare tout d'abord le salicylate de para-nitrophénol, d'une manière analogue au salol, en rempla-

çant le phénol par le para-nitrophénol. Ce salicylate de para-nitrophénol est dissous dans l'alcool et réduit par l'acide chlorhydrique et l'étain. On évapore l'alcool, on dissout le résidu dans l'eau et on ajoute un excès de soude qui précipite le salicylate de para-aminophénol et dissout l'oxyde d'étain. On filtre, on lave à l'eau et on purifie par cristallisation dans l'alcool. Le salicylate de para-aminophénol, traité par une quantité équimoléculaire d'anhydride acétique, fournit le salicylate d'acétyl-para-aminophénol ou salophène. On le fait cristalliser dans l'alcool.

Le salophène cristallise en petites paillettes minces, inodores et insipides. Il fond à 187-188°. Il est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante, très soluble dans l'alcool. Il est employé comme succédané des salols.

Acide diiodosalicylique, $C^6H^2I^2(OH)(CO'H)$. — L'action de l'iode sur la solution aqueuse d'acide salicylique fournit un mélange d'acides mono-et diiodosalicyliques; pour les séparer, on profite de ce que le sel de baryum de l'acide diiodosalicylique est moins soluble dans l'eau que le sel de baryum de l'acide monoiodosalicylique.

On dissout 1 partie d'acide salicylique dans le minimum d'eau bouillante (15 à 20 parties); on ajoute 1 partie d'iode et 0,3 p. d'acide iodique. Le liquide se trouble et laisse déposer un liquide oléagineux qui se solidifie par refroidissement. Avant qu'il soit solide on le lave à l'eau bouillante pour enlever l'excès d'acide salicylique; les acides iodés plus solubles à froid que l'acide salicylique le sont beaucoup moins à chaud.

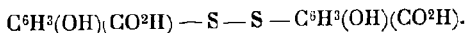
Le mélange d'acides mono- et diiodosalicyliques obtenu est transformé en sels de baryum ; le diiodosalicylate de baryum étant à peu près insoluble dans l'eau, il suffit de le laver à l'eau pour le purifier. On le décompose ensuite par l'acide chlorhydrique et on fait cristalliser l'acide dans l'alcool.

L'acide diiodosalicylique forme une poudre cristalline blanche qui fond vers 220-230°. Il se dissout dans 1428 parties d'eau à 15° et dans 656 parties d'eau à 100°. Son sel de sodium, traité par l'iodure de méthyle, fournit le *diiodosalicylate de méthyle*, qui a été proposé comme succédané de l'iodoforme sous le nom de *Sanoforme*.

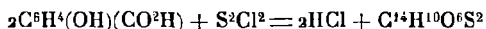
Acide sulfosalicylique, $C^6H^3(OH)(CO^2H)(SO^3H)$. — L'acide sulfosalicylique se prépare, d'après Mendius¹, en exposant l'acide salicylique bien sec aux vapeurs d'anhydride sulfurique. On dissout le produit formé dans une petite quantité d'eau, on sature par le carbonate de baryum et on décompose le sel barytique par l'acide sulfurique. On sature ensuite partiellement par le carbonate de plomb, on précipite le plomb par l'hydrogène sulfuré et on concentre la liqueur séparée du sulfure de plomb. Il se dépose des cristaux d'acide sulfosalicylique que l'on sépare d'une eau-mère visqueuse par dissolution dans l'alcool absolu.

L'acide sulfosalicylique cristallise en longues aiguilles minces, très solubles dans l'eau. Il fond à 120°. Quelques-uns de ses sels minéraux sont employés comme antiseptiques,

Acide dithiosalicylique,



L'acide dithiosalicylique s'obtient en chauffant l'acide salicylique avec le chlorure de soufre.



On chauffe à 150°, parties égales d'acide salicylique et de chlorure de soufre. Il se dégage de l'acide chlorhydrique, et il se forme une masse pâteuse jaune. On la dissout dans une solution de carbonate de soude. La solution, traitée par l'acide chlorhydrique, abandonne l'acide dithiosalicylique sous la forme d'une pâte jaune clair, facilement soluble dans l'alcool. Après dessiccation cette pâte se laisse pulvériser en une poudre jaune.

Le produit ainsi préparé est un mélange de deux isomères dont les sels de sodium peuvent être séparés par précipitation fractionnée au sel marin.

C'est un succédané peu employé de l'acide salicylique.

Les sels de cet acide sont également peu employés. Le dithiosalicylate de sodium est connu sous le nom de *Dithion*. Le dithiosalicylate de bismuth ou *Thioforme*, a été proposé comme succédané de l'iodoforme; c'est une poudre amorphe d'un brun jaunâtre; il n'est pas toxique.

Acide anisique, $C^6H^4(OCH^3)_1(CO^2H)_2$. — L'acide anisique se prépare en portant à l'ébullition une solution alcaline d'acide para-oxybenzoïque avec le sulfate de méthyle. On précipite ensuite par l'acide chlorhydrique et on purifie par cristallisation dans l'alcool. L'acide para-oxybenzoïque se prépare comme l'acide salicylique en remplaçant le phénate de sodium par le phénate de potassium (voyez page 198).

L'acide anisique forme des cristaux blancs solubles dans l'alcool et dans l'éther. Il fond à 184°. Il est antiseptique, analgésique et antipyrétique. On l'emploie parfois comme succédané de l'acide salicylique.

Acide α -Oxynaphtoïque, $C^{10}H^6(OH)(CO'H)$. — L'acide α -oxynaphtoïque se prépare de même façon que l'acide salicylique, par l'action du gaz carbonique sur l' α -naphitol.

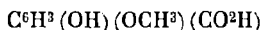
L' α -naphitol est dissous dans la soude, la solution est évaporée et desséchée. L' α -naphtolate de sodium est introduit dans un autoclave, dans lequel on fait arriver, à la température ordinaire, du gaz carbonique jusqu'à ce qu'il ne soit plus absorbé. Il se forme ainsi du carbonate double de naphyle et de sodium.



On chauffe ce sel à 120-140°, pendant quelques heures. Il se transforme en sel de sodium de l'acide oxynaphtoïque, $C^{10}H^6(OH)(CO^3Na)$. On reprend par l'eau, et on précipite l'acide oxynaphtoïque par l'acide chlorhydrique. On le lave à l'eau et on le purifie par cristallisation dans l'alcool.

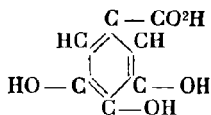
L'acide α -oxynaphtoïque forme des aiguilles incolores fusibles à 186°. Il est insoluble dans l'eau. Bien que son pouvoir antiseptique soit supérieur à celui du phénol et de l'acide salicylique, son usage ne paraît pas s'être répandu.

On peut préparer de même l'acide β -oxynaphtoïque, qui jusqu'à présent n'est pas employé.

Acide Gayacol-carbonique,

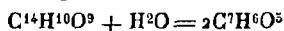
La préparation de cet acide est analogue à celle de l'acide salicylique. On sature le sel de sodium du gayacol par le gaz carbonique, à froid et sous pression; et on chauffe le carbonate double de gayacol et de sodium à 100° pour le transformer en gayacol-carbonate de sodium. Ce dernier est dissous dans l'eau, et décomposé par l'acide chlorhydrique; le précipité d'acide gayacol-carbonique est lavé et purifié par cristallisation dans l'alcool.

L'acide gayacol-carbonique forme des cristaux fusibles à $148-150^{\circ}$; à une température plus élevée il se décompose en gayacol et gaz carbonique. Il est employé comme antiseptique et antipyrétique.

Acide Gallique, $C^6H^2(OH)^3_{3,4,5}(CO^2H)_1 + H^2O$.—

L'acide gallique a été découvert par Scheele en 1786, dans la noix de galle. Il se rencontre dans un grand nombre de produits végétaux. Sa synthèse a été réalisée par Lautemann¹, en faisant agir la potasse sur l'acide diiodosalicylique.

On le retire pratiquement de la noix de galle. Dans la noix de galle, l'acide gallique se trouve à l'état de tanin ou éther digallique qu'il suffit d'hydrolyser pour obtenir l'acide gallique,



Cette hydratation du tanin se produit industriellement sous l'influence de deux mucédinées: le *Penicillium Glaucum* et l'*Aspergillus niger*.

Les noix de galle sont humectées d'eau et abandonnées à une température de 20-25° pendant un mois; elles gonflent beaucoup, se couvrent de moisissures et se convertissent en une bouillie blanche. Il faut éviter le développement en surface des mucédinées qui détruisent par combustion une partie du produit; il suffit pour cela de brasser la masse au moins une fois par jour. On exprime fortement la bouillie obtenue; on sépare ainsi un liquide brun qui renferme peu d'acide gallique. Le résidu est épuisé par l'eau bouillante; la solution abandonne par refroidissement des cristaux colorés qu'on redissout dans 8 parties d'eau bouillante, et qu'on purifie par un traitement au noir animal. On obtient ainsi, en acide gallique, un cinquième à un quart du poids des noix de galle employées.

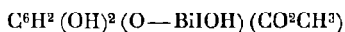
L'hydrolyse du tanin peut aussi se faire au moyen des acides minéraux dilués. Liebig¹, emploie l'acide sulfurique. Le tanin est mis à digérer pendant un jour à une douce chaleur avec l'acide sulfurique dilué de 7 à 8 fois son poids d'eau; en ayant soin de remplacer l'eau qui s'évapore. Vers la fin de l'opération on porte à l'ébullition et on filtre; la liqueur laisse déposer des cristaux qui sont purifiés par une seconde cristallisation dans l'eau.

L'acide gallique cristallise en aiguilles soyeuses, clinorhombiques, jaunâtres. Il retient une molécule d'eau qu'il perd à 100°. Anhydre, il fond en se décomposant vers 222-240°. Il se dissout dans 3 parties d'eau bouillante et dans 120 parties d'eau froide. Il est

très soluble dans l'alcool, moins soluble dans l'éther. Il est très employé comme antiseptique, surtout à l'état de sels (voyez. vol. 1, Dermatol, Aïrol, etc.), ou de dérivés organiques dont les principaux sont les suivants.

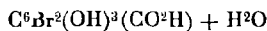
Gallate de méthyle, Gallicine, $C^6H^2(OH)^3(CO^2CH^3)$. — On le prépare en saturant de gaz chlorhydrique une solution d'acide gallique dans l'alcool méthylique. Quand le liquide est saturé de gaz, ou évapore à siccité au bain-marie, on reprend par l'eau bouillante et on sature l'excès d'acide gallique par le carbonate de chaux. Le liquide filtré abandonne par refroidissement de longues aiguilles de gallate de méthyle, colorées en brun; on les purifie par une nouvelle cristallisation dans l'eau et un traitement au noir animal.

Le gallate de méthyle cristallise en aiguilles blanches fusibles vers 200°. Il se combine à l'oxyiodure de bismuth pour donner le composé



connu sous le nom d'*Iodogallicine*. L'*iodogallicine* est un antiseptique dont l'action est analogue à celle de l'*airol*.

Acide dibromogallique, Gallobromol,

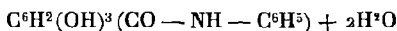


On le prépare en faisant agir une solution chloroformique de brome (2 molécules) sur l'acide gallique (1 molécule). On le lave avec un peu d'eau froide pour enlever l'acide bromhydrique, on évapore le chloroforme, et on dissout le résidu dans l'eau tiède pour le faire cristalliser.

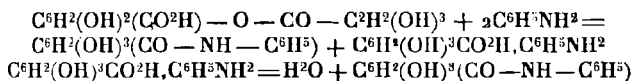
Le gallobromol forme de petites aiguilles blanches ou légèrement jaunâtres, fusibles vers 145°. Il se dissout facilement dans 10 parties d'eau tiède. La solution aqueuse doit toujours être préparée au moment de l'emploi, car elle s'oxyde rapidement à l'air, en devenant rouge brunâtre, puis verte.

Il est utilisé comme astringent, antiseptique et sédatif. On peut l'employer comme succédané du bromure de potassium, dont il ne possède pas l'action déprimante.

Gallanilide, Gallanol,



Le gallanol s'obtient en faisant bouillir un mélange de tanin et d'aniline. L'aniline réagit sur le tanin pour donner de la gallanilide et du gallate d'aniline qui perd une molécule d'eau en se transformant en gallanilide.

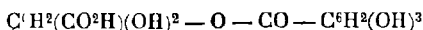


On reprend ensuite par l'acide chlorhydrique dilué, pour éliminer l'excès d'aniline, et on fait cristalliser le résidu dans l'alcool dilué; on est obligé de faire plusieurs cristallisations et de traiter par le noir animal pour obtenir un produit pur.

Le gallanol forme une poudre cristalline blanche d'une saveur légèrement amère. Il cristallise avec 2 molécules d'eau qu'il perd vers 100°; anhydre, il fond à 205°. Il est peu soluble dans l'eau froide (1 pour 1000 environ), très soluble dans l'eau bouillante.

C'est un antiseptique et un microbicide, qui a l'avantage de n'être pas toxique.

Tanin, Acide digallique,



Le tanin se rencontre dans un grand nombre de végétaux, mais surtout dans l'écorce de chêne et plus abondamment encore dans la noix de galle. Les tanins de tous les végétaux ne sont pas semblables; ils peuvent provenir de la condensation de deux, trois molécules et plus d'acide gallique ou de ses homologues. Il est du reste difficile de dire si le tanin retiré de la noix de galle est formé d'une substance unique, car il ne peut être obtenu cristallisé. Cette absence de cristallisation peut tenir à la présence de corps étrangers retenus avec opiniâtreté; elle peut provenir aussi de ce que le tanin est formé par un mélange d'isomères difficiles à séparer, isomères qui diffèrent par la place de la fonction phénolique éthérisée (on peut prévoir en effet trois isomères au moins puisqu'il existe dans la molécule de l'acide gallique trois oxhydriles phénoliques, dont l'un seulement est éthérisé par le groupement acide d'une autre molécule d'acide gallique).

La synthèse de l'acide digallique a été réalisée en traitant l'acide gallique par l'oxychlorure de phosphore, à la température de 120°, ou par ébullition de la solution aqueuse d'acide gallique avec l'acide arsénique. Deux molécules d'acide gallique s'éthérifient pour former l'acide digallique.

Le tanin ordinaire se retire de la noix de galle, sorte d'excroissance provoquée sur différents chênes et plus

particulièrement sur le *Quercus infectoria*, par la piqûre d'un insecte, le *Cynips gallæ tinctoriæ*.

Dans un extracteur en cuivre, fermé, on introduit la noix de galle concassée, et on la fait baigner dans un mélange de 4 parties d'éther saturé d'eau et de 1 partie d'alcool ordinaire, ou simplement dans l'éther saturé d'eau. On laisse en repos pendant 24 heures; au bout de ce temps on soutire le liquide et on le recueille dans un vase où on le laisse reposer. Le contenu de l'extracteur est traité encore une fois ou deux par l'éther aqueux, cet éther sera mis à digérer avec de la noix de galle fraîche avant d'être recueilli, on réalise ainsi une extraction méthodique de la noix de galle.

Le liquide obtenu se sépare bientôt en trois couches. Sisley¹, a montré que: La *couche supérieure*, est formée par de l'éther renfermant un peu d'acide gallique avec des matières colorantes et pas de tanin. La *couche moyenne*, est aqueuse, saturée d'éther; elle renferme un peu de tanin, beaucoup de matières colorantes, presque tout l'acide gallique, de l'acide ellagique et du glucose. La *couche inférieure*, très dense, à peine colorée, est formée par de l'éther aqueux saturé de tanin; sa composition est sensiblement constante et voisine de: Ether 38; eau, 13; tanin, 49. Le glucose, l'acide gallique et l'acide ellagique y sont insolubles.

Pour retirer le tanin de ce liquide, on l'agite vigou-
sement avec 3 à 4 volumes d'éther pur et on laisse déposer. Quand la couche inférieure s'est bien séparée, on la soutire au moyen d'un appareil à décantation et on lave deux ou trois fois à l'éther pour enlever les dernières impuretés. Ensuite on dessèche dans le vide sulfurique.

Le produit ainsi préparé est aussi pur que possible;

il donne avec l'eau une solution incolore et ne renferme pas trace de glucose.

Trimble et C. Peacock¹, ont proposé de remplacer l'éther, par l'acétone moins coûteuse. On fait digérer la noix de galle pendant deux jours avec l'acétone, on chasse l'acétone par distillation, on reprend par l'eau et on agite avec l'éther acétique qui enlève le tanin.

On préfère généralement le tanin à l'éther.

Le tanin est une poudre amorphe, blanche ou légèrement jaunâtre, inodore, très astringente. Il est très soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Il fond vers 210°, puis il se décompose en donnant du pyrogallol, du gaz carbonique et de l'acide métagallique, $C^{12}H^8O^4$. Il colore les sels de fer en noir, d'où son emploi pour la fabrication de l'encre.

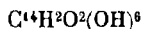
C'est l'astringent le plus employé. La propriété qu'il possède de précipiter la majeure partie des alcaloïdes de leurs solutions le fait employer comme contrepoison des alcaloïdes. On emploie aussi le tanin en combinaison avec différentes substances : avec l'aldéhyde formique (*Tanoforme*), avec les matières albuminoïdes (*Tanalbine*), avec l'urotropine (*Tanon*), etc...

Le tanin sert souvent pour masquer la saveur désagréable d'un grand nombre de substances ; ces substances sont introduites dans l'organisme sous la forme de combinaisons avec le tanin ; ces combinaisons se trouvent dédoublées dans les portions intestinales.

Tanigène, Diacétyltanin, $C^{14}H^8O^9(CO - CH^3)^2$. — Le diacétyltanin se prépare en chauffant au bain-marie, pendant 10 heures, 1 molécule de tanin avec 2 molécules d'anhydride acétique. On distille dans le vide l'acide acétique formé. Le diacétyltanin reste

sous la forme d'une poudre jaunâtre; il est employé comme succédané du tanin, contre les diarrhées des enfants.

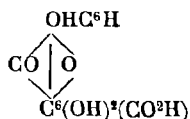
Acide rufigallique, Hexaoxyanthraquinone,



L'acide rufigallique résulte de l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'acide gallique.

L'éther tétraméthylique de l'acide diacétylrufigallique, $C^{14}H^4O^2(OCH^3)^4(O - CO - CH^3)^2$, a été proposé comme purgatif sous le nom d'*Exodine*. C'est une poudre jaune, inodore, insipide, insoluble dans l'eau. Il fond vers 180-190°.

Acide Ellagique, Acide bézoardique, Gallogène,
 $C^{14}H^6O^8 + 2H^2O$; formule probable.



Nous avons vu que l'acide ellagique se rencontre dans la couche moyenne qui se sépare lors de l'extraction du tanin de la noix de galle par l'éther aqueux. On peut l'en retirer en lavant à l'eau bouillante qui enlève l'acide gallique; le résidu est dissous dans la potasse, et la solution traitée par l'acide chlorhydrique qui précipite l'acide ellagique.

L'acide ellagique se trouve aussi dans des concrétions animales connues sous le nom de *bézoards orientaux*. Ces concrétions sont lavées, pulvérisées et privées de

leurs noyaux. On les immerge dans une solution aqueuse de potasse renfermant une quantité d'alcali telle, qu'il reste très peu d'alcali libre quand tout l'acide ellagique est dissous. Il faut éviter autant que possible le contact de l'air, en opérant dans un vase fermé que l'on remplit complètement. Quand la dissolution est achevée on fait passer la solution dans un vase plein de gaz carbonique. Quand l'excès de potasse est saturé, il se dépose une poudre blanche d'ellagate neutre de potassium. On le lave à l'eau bouillie et on le purifie par cristallisation dans l'eau. L'ellagate de potassium est dissous dans l'eau et décomposé par l'acide chlorhydrique.

L'acide ellagique est une poudre légère, jaune pâle. Il est à peu près insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Il donne avec le chlorure ferrique une coloration verte puis bleu noirâtre.

Sous le nom de *Gallogène*, on l'a proposé récemment comme astringent intestinal succédané du tanin.

Acide Quinique, $C^6H^7(OH)^4CO^2H + H^2O$. — L'acide quinique est un produit accessoire de la fabrication de la quinine. On peut aussi le retirer du *vaccinier myrtille*.

On fait macérer le quinquina jaune dans l'eau, pendant 2 à 3 jours; on décante le liquide, et on précipite par un lait de chaux la quinine brute qui se sépare. On ajoute un excès de lait de chaux; il se forme un nouveau dépôt qu'on rejette comme inutile, puis on évapore. (Les écorces de quina sont réservées pour l'extraction de la quinine, car la macération a suffi pour en retirer l'acide quinique.) La liqueur qui renferme le quinate

de calcium est saturée par l'acide sulfurique qui précipite l'excès de chaux. On sépare le sulfate de chaux, et on évapore à consistance de sirop épais. Par un temps froid, ce dernier se prend bientôt en une masse cristalline qu'on délaye avec un peu d'eau froide; on la soumet à la presse et on la purifie par de nouvelles cristallisations dans l'eau, et un traitement au noir animal.

Le vaccinier myrtille, recueilli en mai, est soumis à l'ébullition avec un lait de chaux. Le liquide obtenu est concentré et additionné d'alcool qui précipite le quinate de calcium. Le précipité est repris par l'eau, la liqueur est acidulée par l'acide acétique, et traitée par une petite quantité d'acétate neutre de plomb qui sépare quelques impuretés. La solution, débarrassée de l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, et filtrée, fournit après quelques jours une cristallisation abondante de quinate de calcium. Pour retirer l'acide quinique de son sel de calcium, on précipite sa solution par le sous-acétate de plomb. Le précipité est lavé, mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré. La solution acide est filtrée et évaporée à une douce chaleur. Les cristaux qui se séparent sont purifiés par cristallisation dans une petite quantité d'eau bouillante.

L'acide quinique cristallise en prismes monocliniques fusibles à 161°. Il se dissout dans 2,5 parties d'eau froide et dans une quantité beaucoup moindre d'eau bouillante; il est peu soluble dans l'alcool et presque insoluble dans l'éther.

Un certain nombre de sels de l'acide quinique sont employés contre la diathèse urique. La maison Merck livre au commerce l'*Urosine*, ou quinate de lithium; le

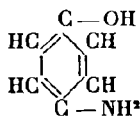
Sidonol ou quinate de pipérazine; la *Quinotropine* ou quinate d'urotropine; et l'*Urol*, mélange d'acide quinique et d'urée.

CHAPITRE XIV

AMINO-PHÉNOLS, AMINO-ACIDES ET DÉRIVÉS

PARA-AMINOPHÉNOL ET DÉRIVÉS

Para-aminophénol, $C^6H^4(OH)_1(NH^2)_1$



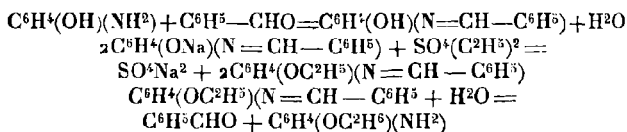
Le para-aminophénol s'obtient en réduisant le para-nitrophénol. La nitration directe du phénol fournit un mélange d'ortho- et de para-nitrophénol, que l'on sépare en profitant de ce que l'isomère ortho seul est volatil avec la vapeur d'eau.

On ajoute graduellement et en refroidissant une partie de phénol à 2 parties d'acide nitrique ($D=1,34$) diluées de 4 parties d'eau. On laisse reposer quelque temps, on dilue avec de l'eau et on entraîne l'orthonitrophénol à la vapeur d'eau. On reprend le résidu par l'eau bouillante, on neutralise la solution encore chaude par la soude, on évapore pour faire cristalliser le para-nitrophénate de sodium et on le décompose par l'acide chlorhydrique. Le para-nitrophénol, purifié par cristallisation dans l'acide chlorhydrique, fond à 114° . Le

Para-anisidine, $C^6H^4(OCH^3)_1(NH^2)_1$. — La para-anisidine se prépare de même façon que la para-phénétidine (voyez plus loin), en méthylant le benzylidène-para-aminophénol par le sulfate de méthyle. On obtient ainsi la benzylidène-para-anisidine, qu'il suffit d'hydrolyser par l'acide chlorhydrique dilué.

La para-anisidine forme des cristaux fusibles à 56° . Elle distille à $245-246^\circ$. Elle sert à la préparation de quelques produits pharmaceutiques comme la méthacétine et l'acoïne.

Para-phénétidine, $C^6H^4(OC^2H^5)_1(NH^2)_1$. — La para-phénétidine ne peut se préparer avec un bon rendement par alcoylation directe du para-aminophénol, car le groupement aminé peut aussi réagir sur les agents d'alcoylation. Il faut donc bloquer ce groupement; à cet effet on transforme le para-aminophénol en dérivé benzylidénique; on traite ce dernier par le sulfate d'éthyle et on hydrolyse la benzylidène-para-phénétidine obtenue.

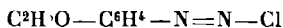


On chauffe une solution acétique de para-aminophénol avec une quantité équimoléculaire d'aldéhyde benzoïque; on précipite par l'eau et on fait cristalliser dans l'alcool. On obtient ainsi le benzylidène-para-aminophénol, $HO-C^6H^4-N=CH-C^6H^5$, fusible à 183° . Celui-ci est dissous dans la soude alcoolique en quantité suffisante pour saturer le groupement phé-

nolique, puis chauffé 3 heures en autoclave à 150°, avec la quantité nécessaire de sulfate d'éthyle (1 molécule pour 2 molécules benzylidène-para-aminophénol). Il se forme de la benzylidène-para-phénétidine qu'on hydrolyse par ébullition avec l'acide chlorhydrique dilué. La para-phénétidine est précipitée par la soude et entraînée à la vapeur (Höchster Farbw¹).

Lorsqu'on a préparé ainsi une certaine quantité de phénétidine, on peut l'obtenir plus facilement, en partant du phénol, par le procédé suivant, dû à Riedel².

Dans 37,5 parties d'acide chlorhydrique à 2 p. 100 on dissout 13,7 parties de para-phénétidine et on ajoute au voisinage de 0°, 6,3 parties d'azotite de soude. Il se forme du chlorure de para-diazophénétidine,

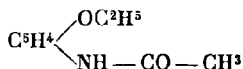


la solution est traitée par 9,5 parties de phénol et 20 parties de carbonate de soude. On laisse reposer une heure. On obtient ainsi l'éther monoéthylique du dioxyazobenzène $\text{C}^2\text{H}^5\text{O} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{N} = \text{N} - \text{C}^6\text{H}^4\text{OH}$ qui forme de petits cristaux blancs fusibles à 104°,5. Ce composé est transformé en éther diéthylique. 10 parties de dioxyazobenzène monoéthylique sont dissous dans 50 parties d'alcool et 1,66 parties de soude caustique, on ajoute 3,3 parties de sulfate d'éthyle et on chauffe à 150° pendant 5 heures sous pression. Le diéthoxyazobenzène obtenu, traité par l'étain et l'acide chlorhydrique, fournit 2 molécules de para-phénétidine; on rend la solution légèrement alcaline et on entraîne à la vapeur.

La para-phénétidine est un liquide huileux qui se congèle à 2°,4 et bout à 254°,2-254°,7. Elle sert à la

préparation d'un assez grand nombre de produits pharmaceutiques, phénacétine, dulcine, holocaïne, etc.

Phénacétine, Acétyl-para-phénétidine,

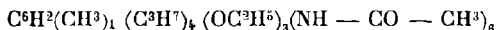


Pour transformer la para-phénétidine en phénacétine, on chauffe à l'ébullition, la para-phénétidine avec l'acide acétique ou avec l'anhydride acétique. On peut aussi traiter la para-phénétidine par le chlorure d'acétyle. On lave à l'eau et on fait cristalliser dans l'alcool.

La phénacétine cristallise en lamelles incolores, brillantes, fusibles à 135°. Sa saveur est légèrement amère. Elle se dissout dans 1500 parties d'eau froide, dans 80 parties d'eau bouillante, dans 18 parties d'alcool froid et dans 2 parties d'alcool bouillant. Elle donne avec l'acide chromique une coloration rouge violacé.

C'est un analgésique qui ne provoque pas de cyanose et qui n'est sensiblement pas toxique.

Un certain nombre de substances analogues à la phénacétine ont été préparées en partant des homologues du phénol. C'est ainsi que la *Thymacétine*

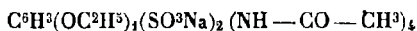


s'obtient en soumettant le thymol à la suite des réactions qui ont été indiquées pour le phénol. Ses propriétés sont analogues à celles de la phénacétine.

Iodophénacétine, Iodophénine, C²⁰H²⁶I³N¹O⁴. — La solution acétique de phénacétine, traitée par une solution d'iode, fournit un dérivé iodé, qui est purifié par cristallisation dans l'acide acétique.

L'iodophénacétine forme une poudre brunâtre fusible vers 130-131°. C'est un antiseptique, proposé comme succédané de la teinture d'iode.

Phénacétine-sulfonate de sodium, Phésine,



La para-phénétidine, chauffée avec l'acide sulfurique concentré, fournit l'acide phénétidine-sulfonique. Cet acide est purifié par l'intermédiaire de son sel de calcium, puis de sodium. Le phénétidine-sulfonate de sodium, chauffé avec une quantité équimoléculaire d'anhydride acétique, fournit la phésine.

L'acide phénacétine-sulfonique n'est stable qu'en solution aqueuse diluée. Son sel de sodium ou phésine est une poudre blanche qui présente sur la phénacétine l'avantage d'être soluble dans l'eau.

Méthylphénacétine,



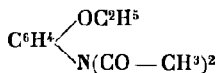
La méthylphénacétine se prépare en traitant le dérivé sodé de la phénacétine par l'iodure ou par le sulfate de méthyle.

On dissout la phénacétine dans le xylène et on ajoute la quantité de sodium nécessaire pour former le dérivé sodé, $\text{C}^6\text{H}^4(\text{OC}^2\text{H}^5)[\text{N}(\text{Na})(\text{CO} - \text{CH}^3)]$. Celui-ci se dépose sous la forme de cristaux blancs; on ajoute la quantité correspondante de sulfate de méthyle et on porte à l'ébullition. Il se dépose du sulfate de soude, la méthylphénacétine formée reste en solution. On filtre, on fait passer un courant de vapeur pour chasser le xylène, on dessèche le résidu, on le distille, et on fait cristalliser dans l'alcool (Hinsberg⁴).

La méthylphénacétine forme des cristaux incolores, fusibles à 40°. Elle distille vers 300°. Elle peut-être employée comme succédanée de la phénacétine.

L'*Ethylphénacétine*, se prépare d'une manière analogue et possède aussi des propriétés antiseptiques, analgésiques et antithermiques.

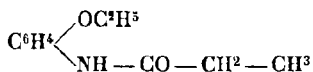
Acétylphénacétine, Diacétyl-para-phénétidine,



La phénacétine, portée à l'ébullition pendant 6 heures avec l'anhydride acétique, fixe un second radical acétyle pour former l'acétylphénacétine. On distille l'acide acétique et l'excès d'anhydride acétique et on fait cristalliser le résidu dans la ligroïne.

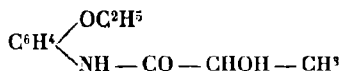
L'acétylphénacétine cristallise en aiguilles, fusibles à 53-54°, et distille à 182° sous 12 mm. Elle se dissout dans 400 parties d'eau. Elle agit plus rapidement que la phénacétine et d'une façon moins prolongée.

Triphénine, Propionylphénétidine,



Ce composé se prépare d'une manière analogue à la phénacétine en portant à l'ébullition un mélange équimoléculaire de para-phénétidine et d'acide propionique.

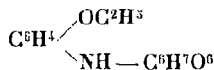
Il cristallise dans l'alcool en lamelles blanches fusibles à 120°. On l'a proposé comme antiseptique et antinévralgique.

Lactophénine, Lactylphénétidine.

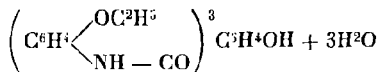
La lactophénine s'obtient en chauffant la para-phénétidine avec l'acide lactique.

Elle forme des cristaux incolores fusibles à 118°, solubles dans 500 parties d'eau et dans 8 parties d'alcool. C'est un analgésique et un antipyrétique conseillé dans le traitement des rhumatismes comme supérieur au salicylate de soude, et contre la fièvre typhoïde.

Si l'on remplace l'acide lactique par l'acide tartrique on obtient la *Vinopyrine*.

Apolysine, Citrylphénétidine.

L'apolysine se prépare en chauffant à 110°, des quantités équimoléculaires d'acide citrique et de para-phénétidine, jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'eau. On lave avec la soude diluée, et on purifie par cristallisation dans l'eau. C'est une poudre blanche, employée comme succédanée de la phénacétine.

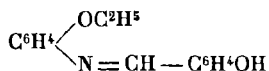
Citrophène,

Le citrophène est une combinaison qui se prépare en chauffant 1 molécule d'acide citrique avec 3 molécules

de para-phénétidine, à 100° pendant plusieurs heures. On reprend par l'eau et on fait cristalliser.

Le citrophène est une poudre cristalline blanche fusible à 181°, soluble dans 40 parties d'eau froide et dans 5 parties d'eau chaude. Merck¹ le regarde comme un dérivé acidylé de la para-phénétidine. Il semblerait plutôt cependant que le produit commercial est simplement du citrate de para-phénétidine. C'est un hypnotique et un antinévralgique, qui présente sur les autres dérivés de la para-phénétidine l'avantage d'être soluble dans l'eau.

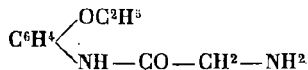
Malakine, Salicylidénéphénétidine,



La malakine se prépare en chauffant en solution acétique des proportions équimoléculaires de phénétidine et d'aldéhyde salicylique. On précipite par l'eau, et on purifie par cristallisation dans l'alcool.

La malakine cristallise en fines aiguilles blanches fusibles à 92°. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool chaud. On l'a proposée comme succédanée de l'antipyrine et de l'antifébrine, et comme tœnifuge.

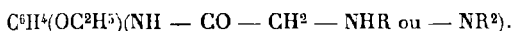
Phénocolle, Aminophénacétine,



Le phénétidine est tout d'abord transformée en dérivé chloroacétylé $\text{C}^6\text{H}^4(\text{OC}^2\text{H}^5)(\text{NH} - \text{CO} - \text{CH}^2\text{Cl})$. A cet effet on traite la solution de phénacétine dans le

toluène par le chlorure de l'acide monochloracétique, $\text{CH}^2\text{Cl} - \text{COCl}$; ou bien, on déshydrate le monochloracétate de phénacétine en solution dans le toluène par l'anhydride phosphorique. On distille ensuite le toluène à la vapeur, on lave à l'eau et on fait cristalliser dans l'alcool. On obtient ainsi la *chloracétylphénétidine*, fusible à 145-146°. Celle-ci, chauffée avec la solution aqueuse d'ammoniaque, fournit le phénocolle.

On peut remplacer l'ammoniaque par différentes bases organiques pour obtenir des composés divers substitués à l'azote, c'est-à-dire de la forme,



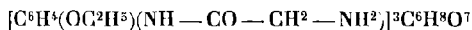
Le phénocolle cristallise en aiguilles blanches, fusibles à 100°,5. Il est peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool. Il a été recommandé comme antipyrétique non toxique. En raison de sa faible solubilité, on l'utilise surtout sous la forme de sels, qui se préparent en chauffant au bain marie les proportions correspondantes de phénocolle et de l'acide en solution aqueuse.

Le *Chlorhydrate*, ou *Phénamine*,



cristallise en aiguilles blanches solubles dans 16 parties d'eau.

Le *Citrate* ou *Citrocolle*,



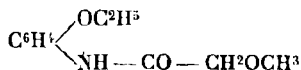
forme une poudre cristalline, fusible à 193°, soluble dans l'eau.

Le *Salicylate* ou *Salocolle*, ou *Aspirophène*,



crystallise en aiguilles blanches solubles dans l'eau chaude. Il fond vers 200°.

Kryofine, Méthoxyacétylphénétidine,

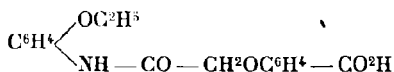


La chloracétylphénétidine (voyez phénocolle), chauffée avec une solution de méthylate de sodium dans l'alcool méthylique, fournit la méthoxyacétylphénétidine. On dissout 23 parties de sodium dans 250 parties d'alcool méthylique, on ajoute 200 parties de chloracétylphénétidine et on chauffe en autoclave à 120° pendant deux heures. On lave à l'eau et on fait cristalliser dans l'alcool.

On peut aussi préparer la kryofine en chauffant un mélange équimoléculaire de para-phénétidine et d'acide méthoxyglycolique.

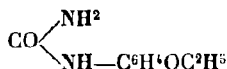
La kryofine cristallise en aiguilles incolores, fusibles à 98-99°. Elle se dissout dans 600 parties d'eau froide et dans 52 parties d'eau chaude. C'est un antipyrétique et un analgésique.

Phénosal, Salicylacétate de para-phénétidine,



Ce composé s'obtient en chauffant en autoclave à 120°, une solution de salicylate de soude avec la chloracétylphénétidine.

Le phénosal est une poudre cristalline blanche, fusible à 182°. On l'a proposé comme antipyrétique et analgésique, spécialement dans les cas de rhumatisme.

Dulcine, Para-éthoxyphénylurée,

La dulcine peut se préparer de diverses façons :

Elle fut tout d'abord obtenue par Toms¹, en chauffant en vase clos, jusqu'à 180° un mélange équimoléculaire d'uréthane et de para-phénétidine (Riedel⁴).

On l'obtient aussi en chauffant à 160° un mélange équimoléculaire d'urée et de para-phénétidine, ou bien encore par une longue ébullition de la solution aqueuse de ce mélange (Riedel⁵).

La phénétidine, traitée par l'oxychlorure de carbone, à froid, fournit le dérivé $\text{C}^2\text{H}^5\text{O} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{NH} - \text{COCl}$, qu'il est facile de transformer en dulcine par un courant de gaz ammoniac (Berlinerblau¹).

Tous ces procédés peuvent être utilisés pour la fabrication de la dulcine.

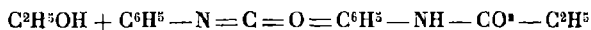
La dulcine cristallise en aiguilles incolores, fusibles à 173°. Elle se dissout dans 800 parties d'eau froide et dans 50 parties d'eau bouillante. Elle est soluble dans l'alcool. Elle est douée d'un pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du sucre de canne. On l'a conseillée dans le diabète, comme inoffensive.

Euphorine, Phényluréthane,

La phényluréthane se forme dans l'action du brome sur la benzamide en présence de l'éthylate de sodium (Jeffreys¹).

On la prépare en chauffant en autoclave, à 120°,

3 parties d'alcool absolu avec 1 partie d'isocyanate de phényle,

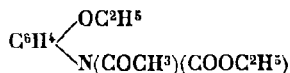


On fait ensuite cristalliser dans l'eau.

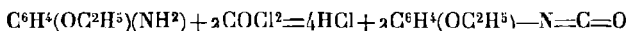
L'isocyanate de phényle nécessaire à cette préparation s'obtient en faisant réagir un excès d'oxychlorure de carbone sur le chlorhydrate d'aniline sec et fondu dans une cornue; il distille de l'isocyanate pur jusqu'à ce que tout le sel d'aniline soit employé. L'isocyanate de phényle est un liquide très toxique distillant à 163-165°.

La phényluréthane cristallise dans l'eau en aiguilles fusibles à 52°. Elle est employée comme antipyrétique, antiseptique et contre les rhumatismes.

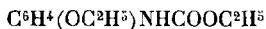
Thermodine, *Para-éthoxyphényl-acétyléthyluréthane,*



La para-phénétidine, soumise à l'action de l'oxychlorure de carbone, à chaud, est transformée en isocyanate de phénétole,



L'isocyanate de phénétole, chauffé avec l'alcool absolu, fournit le para-éthoxyphényl-éthyluréthane,

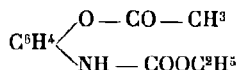


Ce composé est traité par le chlorure d'acétyle qui le transforme en thermodine.

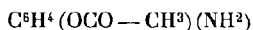
La thermodine forme des cristaux incolores, fusibles

à 86-88°, difficilement solubles dans l'eau, même à l'ébullition. C'est un antipyrétique qui ne produit pas les effets accessoires fâcheux de la quinine.

La *Neurodine* ou *para-acétoxyphényl-éthyluréthane*,



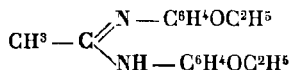
se prépare d'une manière analogue à la thermidine, en partant de l'acétoxy-para-aminophénol,



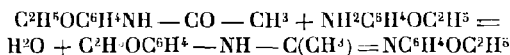
Ce dernier s'obtient en acétylant le benzylidène-para-aminophénol, et en hydrolysant le dérivé formé.

Elle cristallise en prismes incolores, fusibles à 87°. Elle se dissout dans 1500 parties d'eau froide et dans 140 parties d'eau bouillante. C'est un antipyrétique dont l'usage paraît moins répandu que celui de la thermidine.

Holocaïne, Para-diéthoxydiphényléthénylamidine,



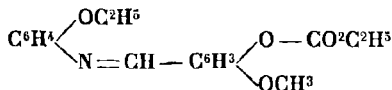
L'holocaïne se prépare en chauffant à 180° pendant 15 heures un mélange équimoléculaire de chlorhydrate de phénétidine et de phénacétine (Täuber¹).



L'holocaïne fond à 121°. Elle est insoluble dans l'eau. Son *Chlorhydrate* se dissout dans 40 à 50 parties d'eau

froide. C'est un anesthésique local qui peut remplacer la cocaïne en oculistique.

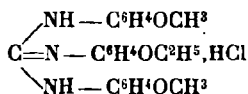
Eupyrine, Ethylcarbonate de vanilline-para-phénétidine,



Le sel de sodium de la vanilline, condensé avec le chloroformiate d'éthyle (1), fournit le carbonate double d'éthyle et de vanilline, $\text{CHOC}^6\text{H}^3(\text{OCH}^3)(\text{OCO}^2\text{C}^2\text{H}^5)$, fusible à 74-75°. Celui-ci, chauffé avec une solution acétique de para-phénétidine, conduit à l'eupyrine.

L'eupyrine cristallise en aiguilles jaune verdâtre, fusibles à 87-88°. C'est un antiseptique. Elle n'est pas toxique.

Acoïne, Chlorhydrate de di-para-anisylmonophénylguanidine,



La para-anisidine, abandonnée pendant 4 jours à la température de 10° avec une solution étherée de sulfure de carbone fournit l'*anisidine thiourée*, $(\text{CH}^3\text{OC}^6\text{H}^4\text{NH})^2\text{CS}$. Cette thiourée, traitée par une solution alcoolique d'ammoniac en présence d'oxyde de mercure ou d'oxyde de

(1) Le chloroformiate d'éthyle $\text{ClCO}^2\text{C}^2\text{H}^5$, se prépare facilement en saturant par l'oxychlorure de carbone, l'alcool absolu bien refroidi. C'est un liquide qui bout à 93°.

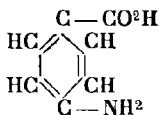
plomb précipité, est transformée en *bis-méthoxyphénylguanidine*, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4 - \text{N} = \text{C}(\text{NH}_2)_2 - \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, fusible à 153°,5

La bis-méthoxyphénylguanidine, chauffée avec la phénétidine, dégage de l'ammoniac et fournit la di-anisylmonophénylguanidine dont le chlorhydrate constitue l'acoïne

L'acoïne est une poudre cristalline blanche, fusible à 176°. Elle se dissout dans 16 à 17 parties d'eau froide. C'est un antiseptique et un anesthésique.

ACIDE PARA-AMINO BENZOÏQUE ET DÉRIVÉS

Acide para-aminobenzoïque,



L'acide para-aminobenzoïque se prépare en réduisant l'acide para-nitrobenzoïque, qui résulte, de l'oxydation du para-nitrotoluène.

La nitration du toluène fournit un mélange d'ortho- et de para-nitrotoluène, dont on sépare facilement le dérivé para qui est solide. Il se forme d'autant plus de dérivé para que la température de nitration est plus basse.

Dans le toluène bien refroidi, on verse peu à peu, en agitant, 3 à 4 parties d'acide nitrique ($D = 1,475$); la réaction est très énergique et s'achève au bout de quelques heures. On précipite par l'eau qui sépare une huile renfermant 60 p. 100 environ de para-nitrotoluène.

On soumet cette huile à deux ou trois distillations fractionnées, et on recueille les portions qui passent au-dessus de 230°. Celles-ci sont soumises à un refroidissement énergique. Le para-nitrotoluène cristallise, on l'essore et on le fait cristalliser dans l'alcool. L'huile qui provient de l'essorage du para-nitrotoluène est fractionnée de nouveau. Le *para-nitrotoluène* fond à 54° et bout à 238°.

L'oxydation du para-nitrotoluène se fait au moyen du permanganate de potassium ou au moyen de l'acide chromique.

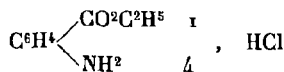
On dissout 2,5 molécules de permanganate de potassium dans 40 fois leur poids d'eau et on ajoute à chaud 1 molécule de para-nitrotoluène.

Ou bien, on traite 50 parties de nitrotoluène par 250 parties d'acide chromique dissous dans 450 parties d'eau additionnée de 110 parties d'acide sulfurique. L'acide para-nitrobenzoïque se dépose par refroidissement. On le purifie par cristallisation dans l'eau chaude. Il forme des lamelles fusibles à 238°.

L'acide para-nitrobenzoïque, réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique, conduit à l'acide para-aminobenzoïque.

L'acide para-aminobenzoïque fond à 186-187° après cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool. Il sert à la préparation de l'anesthésine et de la novocaïne.

Anesthésine, Chlorhydrate du para-aminobenzoate d'éthyle.



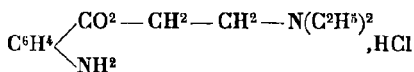
La solution aqueuse du para-aminobenzoate de sodium est agitée plusieurs jours à froid avec une demi-molécule de sulfate d'éthyle. Il se sépare une huile qui est purifiée par distillation.

Le para-aminobenzoate d'éthyle est un liquide qui bout à 312-314°; il cristallise dans un mélange réfrigérant.

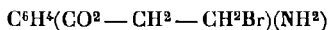
Le *Chlorhydrate* ou *Anesthésine* est une poudre blanche insipide, peu soluble dans l'eau froide. Il a été proposé comme anesthésique.

Le *Para-phénolsulfonate*, $C^6H^4(CO^2C^2H^5)(NH^2)$, $SO^3HC^6H^4OH$, fond à 195-196°. Il se dissout dans 100 parties d'eau. Il a été proposé comme succédané du précédent sous le nom de *Subcatine*.

Novocaïne, *Chlorhydrate du para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol*,



La solution aqueuse du para-aminobenzoate de sodium est agitée plusieurs jours à froid avec une quantité équimoléculaire de bromure d'éthylène. On obtient ainsi le para-aminobenzoate de brométhyle,



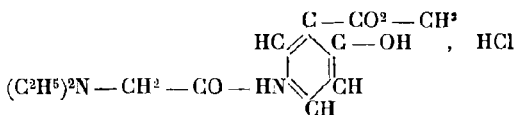
celui-ci, chauffé en autoclave à 120°, en solution alcoolique, avec deux molécules de diéthylamine pour une de para-aminobenzoate, fournit le para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol. On lave à l'eau, on dissout dans l'éther et on précipite à chaud par une solution alcoo-

lique d'acide chlorhydrique en quantité légèrement insuffisante pour saturer tout le dérivé aminé.

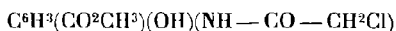
La novocaïne cristallise en aiguilles fusibles à 150°. Elle se dissout dans son poids d'eau. Elle a été proposée, comme succédanée de la stovaïne, sur laquelle elle aurait l'avantage d'être moins toxique.

ACIDES AMINO-OXYBENZOÏQUES ET DÉRIVÉS

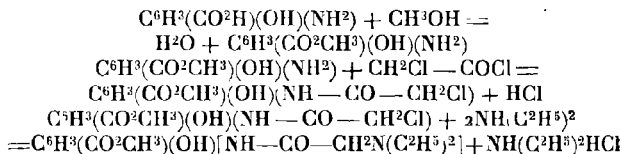
Nirvanine, *Chlorhydrate du para-diéthylglycocolyl-amino-ortho-oxybenzoate de méthyle.*



On prépare tout d'abord de l'acide amino-5-salicylique; cet acide est transformé en éther méthylique, puis, traité par le chlorure de l'acide monochloracétique. On obtient ainsi le chloracétylamino-salicylate de méthyle



que la diéthylamine transforme en paradiéthylglycocolyl-amino-ortho-oxybenzoate de méthyle.



L'acide salicylique peut être transformé en acide amino-5-salicylique de deux façons différentes : Par nitration

et réduction du dérivé nitré; ou bien, par condensation avec le chlorure de diazobenzène et réduction de l'azoïque obtenu.

On dissout 1 kilogramme d'acide salicylique dans 8 kilogrammes d'acide acétique, et on ajoute peu à peu, en refroidissant, 0,5 kilogramme d'acide nitrique ($D=1,5$), autant que possible incolore. On laisse une heure en contact puis on dilue avec 2 ou 3 volumes d'eau glacée; 2 ou 4 heures après on essore le précipité et on le purifie par cristallisation dans l'eau. On obtient ainsi l'acide nitro-5-salicylique, fusible à 228° . Pour le réduire on dissout 30 parties de cet acide dans 250 parties d'acide acétique et on ajoute peu à peu 60 parties d'étain. On dilue ensuite avec de l'eau, on précipite l'étain par l'hydrogène sulfuré, et on neutralise par la soude pour mettre l'acide aminosalicylique en liberté.

On dissout 10 parties d'aniline dans 20 parties d'acide chlorhydrique dilué de 200 parties d'eau, on ajoute, vers 0° , une solution aqueuse de 8 parties d'azotite de soude. Il se forme ainsi du chlorure de diazobenzène. On verse dans cette solution, en agitant, une solution de 14 parties d'acide salicylique dans 50 parties de lessive de soude (à 30 p. 100) diluée de 200 parties d'eau. Il se forme de l'acide benzène-azosalicylique qui est précipité par l'acide chlorhydrique. L'acide benzène-azosalicylique fond à 211° . Réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique il fournit l'acide amino-5-salicylique.

Cet acide est dissous dans l'alcool méthylique et la solution saturée de gaz chlorhydrique; l'aminosalicylate de méthyle formé est précipité par l'eau, et purifié par cristallisation dans le benzène. Il fond à 96° .

L'aminosalicylate de méthyle, traité par le chlorure de l'acide monochloracétique, est transformé en chloracétylamino-salicylate de méthyle, qui, purifié par cristallisation dans l'acide acétique, fond à 233-234°.

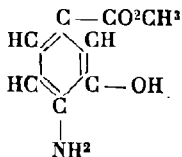
Le chloracétylamino-salicylate de méthyle, chauffé avec une solution aqueuse de diéthylamine, fournit le para-diéthylglycocollylamino-ortho-oxybenzoate de méthyle. Ce dernier se rassemble sous la forme d'une huile qu'on extrait à l'éther; la solution étherée, additionnée à chaud d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique en quantité légèrement insuffisante pour saturer la base, laisse déposer la nirvanine cristallisée.

La nirvanine cristallise en prismes incolores, fusibles à 185°. Elle est très soluble dans l'eau. C'est un anesthésique plus soluble et moins irritant que l'orthoforme.

Orthoformés, *Oxyaminobenzoates de méthyle*,

On connaît deux variétés d'orthoforme; l'un, dénommé simplement *Orthoforme*, est le para-amino-méta-oxybenzoate de méthyle; l'autre, connu sous le nom d'*Orthoforme nouveau*, est le méta-amino-para-oxybenzoate de méthyle, il est sensiblement moins cher que le premier.

1° *Orthoforme, Para-amino-méta-oxybenzoate de méthyle.*



On le prépare, au moyen de l'acide benzoïque qui est successivement transformé en acide méta-sulfo-benzoïque, acide méta-oxy-benzoïque, acide para-nitro-méta-benzoïque, para-nitro-méta-oxybenzoate de méthyle et para-amino-méta-oxybenzoate de méthyle.

On chauffe, pendant 5 heures à 200°, 5 kilogrammes d'acide benzoïque avec 10 kilogrammes d'acide sulfurique à 20 p. 100 d'anhydride. On coule le mélange refroidi dans 2 parties d'eau glacée, et on verse cette solution dans 5 parties d'une solution bouillante saturée de sel marin. Par refroidissement il se dépose du méta-sulfobenzoate de sodium.

5 kilogrammes de méta-sulfobenzoate de sodium sont mélangés avec 2 kilogrammes de lessive de soude additionnée de 1 kilogramme de soude caustique. Ce mélange est introduit par petites portions dans 5 kilogrammes de soude fondue. On porte graduellement la température à 200-210°, et on maintient cette température pendant 2 heures. Après refroidissement, on reprend par l'eau et on précipite l'acide méta-oxybenzoïque par l'acide chlorhydrique. L'acide méta-oxybenzoïque purifié par cristallisation dans l'eau fond à 200°.

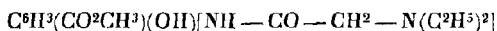
La solution aqueuse concentrée, de 10 parties d'acide méta-oxybenzoïque, soumise à l'ébullition pendant un quart d'heure avec 100 parties d'acide nitrique ($D=1,045$) fournit un mélange d'acides nitro-2, nitro-5, et nitro-4-méta-oxybenzoïque. Par refroidissement l'acide nitro-4-méta-oxybenzoïque seul cristallise. Cet acide, purifié par une nouvelle cristallisation dans l'eau, fond à 230°.

La solution dans l'alcool méthylique de l'acide para-nitro-méta-oxybenzoïque, saturée de gaz chlorhydrique,

fournit le para-nitro-méta-oxybenzoate de méthyle. On précipite par l'eau et on réduit le précipité par l'étain et l'acide chlorhydrique. On précipite l'étain par l'hydrogène sulfuré et on ajoute de la soude pour mettre l'orthoforme en liberté; il faut avoir soin de ne pas ajouter un excès de soude qui dissoudrait l'orthoforme. Le précipité est purifié par cristallisation dans l'eau ou dans le benzène (Einhorn et Pfyl²).

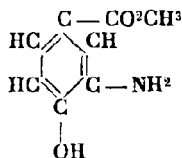
L'orthoforme est une poudre cristalline légère, inodore, insipide, fusible à 120-121°. Il est peu soluble dans l'eau. C'est un excellent anesthésique local, peu toxique.

L'orthoforme, traité par le chlorure de l'acide monochloracétique, puis par la diéthylamine, fournit le *Diéthylglycocolle-orthoforme*,



fusible à 157-158°. Son *Chlorhydrate*, fusible à 95-96°, a été proposé comme succédané de l'orthoforme.

2° *Orthoforme nouveau, Méta-amino-para-oxybenzoate de méthyle.*



L'orthoforme nouveau se prépare au moyen du phénol. Celui-ci est transformé successivement en acide para-oxybenzoïque, para-oxybenzoate de méthyle, méta-nitro-para-oxybenzoate de méthyle et méta-amino-para-oxybenzoate de méthyle.

L'acide para-oxybenzoïque se prépare d'une manière analogue à l'acide salicylique, au moyen du phénate de potassium. Le phénate de potassium est saturé de gaz carbonique sous pression à la température ordinaire. Il se forme du carbonate double de phényle et de potassium, qui, chauffé à 180°, se transforme en para-oxybenzoate de potassium. On reprend par l'eau et on précipite l'acide para-oxybenzoïque par l'acide chlorhydrique. Après cristallisation dans l'eau, l'acide para-oxybenzoïque fond à 213-214° (Einhorn et Pfyl³).

La solution de l'acide para-oxybenzoïque dans l'alcool méthylique, saturée de gaz chlorhydrique, fournit le para-oxybenzoate de méthyle, $C^6H^4(CO^2CH^3)(OH)$. On le précipite par l'eau; après cristallisation dans l'alcool il fond à 131°.

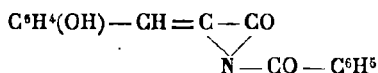
Le méta-nitro-para-oxybenzoate de méthyle s'obtient en chauffant à 100° pendant une heure le para-oxybenzoate de méthyle avec l'acide nitrique dilué de 5 volumes d'eau. Après refroidissement, il se dépose une huile qui ne tarde pas à se solidifier. On la purifie par cristallisation dans l'alcool. Le méta-nitro-para-oxybenzoate de méthyle fond à 75-76°. Réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique, il fournit l'orthoforme nouveau, qui est isolé comme l'orthoforme et purifié par cristallisation dans le chloroforme.

L'orthoforme nouveau est une poudre plus régulière, plus fine et plus blanche que l'orthoforme. Il fond à 110-111°. Son *Chlorhydrate* fond à 225°. On l'emploie comme anesthésique.

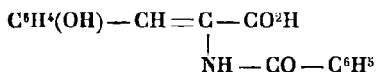
L'orthoforme nouveau, traité par le chlorure de l'acide monochloracétique, puis par la diéthylamine fournit le *Diéthylglycolle orthoforme nouveau*, fusible à

par refroidissement. Si on concentre les eaux-mères on obtient de la leucine mélangée d'un peu de tyrosine.

La synthèse de la tyrosine a été réalisée de différentes façons, par Fischer⁶, et par Erlenmeyer¹. Ce dernier condense l'aldéhyde para-oxybenzoïque et l'acide hippurique en présence d'acétate de soude et d'anhydride acétique. Il se forme le lactimide,



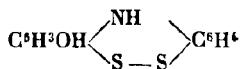
qu'on hydrate par la soude, ce qui fournit l'acide,



Celui-ci, réduit par l'amalgame de sodium, se transforme en benzoyltyrosine, qu'on dédouble en tyrosine et acide benzoïque, lorsqu'on la chauffe en tube scellé avec l'acide chlorhydrique.

La tyrosine cristallise en aiguilles blanches fusibles à 235°. Elle se dissout dans 2.454 parties d'eau à 20° et dans 154 parties d'eau bouillante. Ce composé peut être intéressant pour l'art médical, car il agit comme vaccine chimique contre le venin de la vipère.

Sulfaminol, *Thio-oxydiphénylamine*,



L'oxydiphénylamine $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{NH} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{OH}$, s'obtient en chauffant vers 210-215°, pendant 8 heures,

le chlorhydrate d'aniline avec l'aminophénol. Pour le sulfaminol on emploie de préférence le dérivé méta, fusible à 155°.

La thio-oxydiphénylamine se prépare en faisant réagir le soufre sur la solution bouillante du sel de sodium d'oxydiphénylamine, ou les polysulfures alcalins sur la thio-oxydiphénylamine.

On dissout 370 parties d'oxydiphénylamine dans 1.000 parties d'eau et 80 parties de soude caustique. Dans la solution bouillante on projette par petites portions 96 parties de soufre. Il se dégage de l'hydrogène sulfuré. On laisse refroidir, on précipite la thio-oxydiphénylamine par l'acide chlorhydrique et on la purifie par cristallisation dans l'alcool.

On peut encore procéder ainsi : On dissout 250 parties de soude caustique dans 500 parties d'eau, on ajoute 200 parties de soufre et on chauffe jusqu'à ce qu'il soit dissous en ayant soin de remplacer l'eau évaporée. La solution, additionnée de 145 parties d'oxydiphénylamine, est chauffée dans un autoclave jusqu'à 150-200°. Le sulfaminol est séparé comme précédemment.

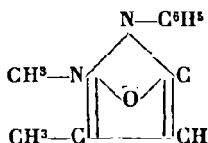
Le sulfaminol est une poudre d'un jaune verdâtre, fusible à 155°. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans les alcalis. C'est un antiseptique, employé à l'extérieur comme succédané de l'iodoforme et à l'intérieur contre la cystite.

CHAPITRE XV

DÉRIVÉS DIVERS

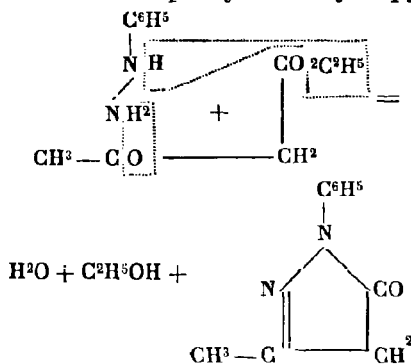
ANTIPIRYNE, PYRAMIDON, EUCAÏNE, EUPHTALMINE

Antipyrine, *Analgésine*, *Phényl-1-diméthyl-2-3-pyrazolone*,

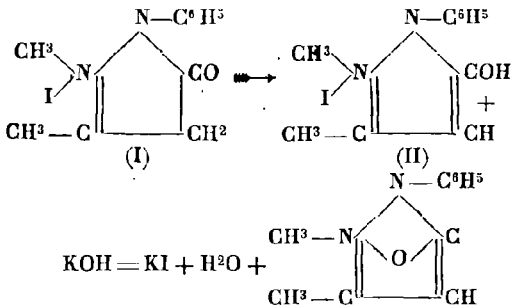


L'antipyrine a été découverte en 1883 par Knorr¹, en faisant réagir la phénylhydrazine sur l'éther acétylacétique, puis, en méthylant le produit formé.

Lorsqu'on fait réagir à froid la phénylhydrazine sur l'éther acétylacétique, il se forme la phénylhydrazone de cet éther, qui, par l'action prolongée de la chaleur, se décompose en alcool et phényl-1-méthyl-3-pyrazolone,

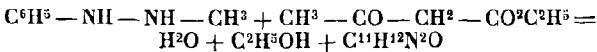


La phényl-1-méthyl-3-pyrazolone fixe une molécule d'iodure de méthyle pour donner un iodométhylate, qui, traité par les alcalis fournit la phényl-1-diméthyl-2-3 pyrazolone ou antipyrine. Pour expliquer cette transformation on peut admettre que l'iodométhylate de la phénylméthylpyrazolone (I) réagit sous la forme énolique (II), pour perdre une molécule d'acide iodhydrique et donner l'antipyrine.



L'importance commerciale prise par la fabrication de l'antipyrine fit rechercher d'autres méthodes pour la préparation de cette intéressante substance. Un certain nombre de réactions furent proposées, mais elles ne purent remplacer les précédentes. Aussi, nous les mentionnerons très rapidement.

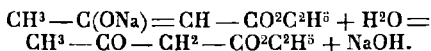
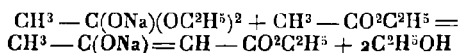
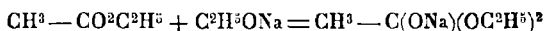
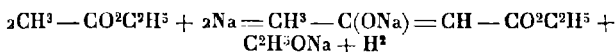
L'antipyrine s'obtient directement, par la condensation de la méthylphénylhydrazine avec l'éther acétylacétique (Knorr²),



ou encore, en chauffant la méthylphénylhydrazine avec les éthers crotoniques β -halogénés (Höchster Farbweck²).

On a proposé aussi de remplacer l'éther acétylacétique par le produit de condensation qu'il forme avec l'éthylènediamine.

Préparation de l'antipyrine. — L'éther acétylacétique nécessaire à la fabrication de l'antipyrine se prépare en traitant l'acétate d'éthyle par le sodium.



Dans une marmite en fonte émaillée communiquant avec un bon réfrigérant ascendant ou introduit 10 kilogrammes d'éther acétique et on ajoute en une fois 1 kilogramme de sodium coupé en morceaux de la grosseur d'une fève. Le liquide commence bientôt à bouillir, puis la réaction se calme. On chauffe alors avec précaution au bain-marie jusqu'à dissolution complète du sodium, ce qui demande environ 2 à 3 heures. Dans la masse liquide encore chaude, on verse en agitant 5,5 kilogrammes d'acide acétique à 50 p. 100; on laisse refroidir et on ajoute encore environ 5 litres d'eau. Il se forme deux couches liquides; on décante la couche supérieure et on la lave avec un peu d'eau. On distille au bain-marie la majeure partie de l'éther acétique non altéré.

Au-dessous de 100° on recueille surtout de l'éther acétique mélangé d'alcool. Ensuite on fractionne très soigneusement et on recueille la portion 175-185° qui servira pour la préparation de l'antipyrine. Dans l'appareil distillatoire il reste surtout de l'acide déhydracétique qui ne tarde pas à cristalliser. Il est inutile de soumettre l'éther acétylacétique à un grand nombre de fractionnements, car chaque distillation en décompose une partie en produits inférieurs et acide déhydracétique.

Dans un récipient en fonte émaillée on mélange 10,4 kilogrammes d'éther acétylacétique avec 8,5 kilogrammes de phénylhydrazine purc. On chauffe ensuite avec précaution jusqu'à ce qu'une tâte du mélange se solidifie par refroidissement. On coule le produit encore liquide dans l'eau bouillante en quantité suffisante pour dissoudre la masse. Par refroidissement il se dépose des cristaux de phénylméthylpyrazolone.

La phénylméthylpyrazolone est introduite dans un autoclave avec de l'alcool méthylique et de l'iodure de méthyle (parties égales de chacun des produits). On chauffe à 120° pendant 4 heures. Le contenu de l'autoclave est décoloré au gaz sulfureux, puis au noir animal. On distille l'alcool méthylique, et on précipite par une solution de soude caustique. Il se sépare un liquide huileux qui ne tarde pas à cristalliser. L'antipyrine brute est purifiée par cristallisation dans le toluène, puis dans l'eau. La liqueur alcaline, séparée de l'antipyrine brute, renferme de l'iodure de sodium qui servira à la préparation de l'iodure de méthyle, ou bien qui sera directement employé à la fabrication de l'antipyrine si l'on emploie le mode opératoire suivant, dû à Riedel.

Riedel³, prépare l'antipyrine sans isoler la phénylmé-

thylpyrazolone. On chauffe, à 160-185° dans un autoclave, pendant 10 heures :

Ether acétylacétique.	125 parties
Phénylhydrazine	100 —
Méthylsulfate de sodium	150 —
Iodure de sodium	150 —
Alcool méthylique.	100 —
Acide iodhydrique à 50 p. 100	5 —

Les réactions qui se produisent sont les mêmes que précédemment. L'iodure de sodium réagit sur le méthylsulfate de sodium pour donner de l'iodure de méthyle qui réagit sur la phénylméthylpyrazolone. Le méthylsulfate de sodium est maintenant remplacé par la quantité correspondante de sulfate neutre de méthyle.

Le produit est isolé et purifié comme il a été indiqué ci-dessus.

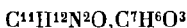
Propriétés et usages. — L'antipyrine cristallise en prismes clinorhombiques, fusibles à 113°. Elle se dissout dans une partie d'eau froide, dans la moitié de son poids d'eau bouillante, et dans une partie d'alcool à 80°. Sa saveur est légèrement amère. La solution d'antipyrine donne, avec le perchlorure de fer, une coloration rouge. Elle précipite les réactifs généraux des alcaloïdes.

L'antipyrine est très employée comme antipyrétique, antinévralgique et sédatif. On l'utilise aussi comme hémostatique, en solution à 5 p. 100.

Dérivés de l'antipyrine. — L'antipyriné sert non seulement à l'état libre, mais aussi sous la forme de combinaisons très diverses dont les principales sont les suivantes :

Produits pharmaceutiques. — II:

15

Le *Salicylate d'antipyrine* ou *Salipyrine*,

se prépare en chauffant au bain-marie des quantités équimoléculaires d'acide salicylique et d'antipyrine avec 30 parties d'eau. On porte à l'ébullition et on laisse refroidir.

La salipyrine cristallise en prismes incolores, fusibles à 91-92°, solubles dans 200 parties d'eau froide et dans 25 parties d'eau bouillante. Sa saveur est légèrement amère et sucrée. Elle sert plus spécialement dans le traitement des affections rhumatismales.

On a proposé de lui substituer l'*Acétylsalicylate d'antipyrine* ou *Acétopyrine*, $C^{14}H^{12}N^2O, C^6H^4(OC^2H^3O)(CO^2H)$, substance fusible à 64-65°, qui, dans certains cas, serait plus facilement supportée que le salicylate.

Les *Camphorates d'antipyrine* se préparent d'une manière analogue au salicylate, en remplaçant l'acide salicylique par l'acide camphorique. Suivant que l'on emploie une ou deux molécules d'antipyrine pour une molécule d'acide camphorique, on obtient le *Camphorate acide*, fusible à 95-98°, ou le *Camphorate neutre*, fusible à 98-100°. Ces composés ont été conseillés comme sédatifs.

Le *Tanate d'antipyrine*, $C^{14}H^{12}N^2O, C^{14}H^{10}O^9$, est une poudre jaunâtre, peu soluble, qui a l'avantage d'être sans saveur.

L'*Amygdalate d'antipyrine*, ou *Tussol*, est une substance cristalline facilement soluble dans l'eau, préconisée contre la coqueluche.

La *Migrænine* est constituée par un mélange de

85 parties d'antipyrine, 9 parties de caféine et 6 parties d'acide citrique.

L'antipyrine peut former avec un grand nombre de composés des produits d'addition qui permettent de réunir son action à celle d'autres substances. Ces produits s'obtiennent par simple fusion des composants. Un certain nombre d'entre eux ne sont que des mélanges.

L'*Anilipyrine* renferme deux molécules d'antipyrine pour une molécule d'antifébrine. Elle fond à 75° et est notablement plus soluble que l'acétanilide.

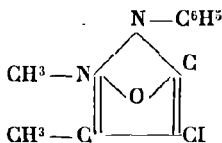
La *Quinopyrine* est un mélange de chlorhydrate de quinine et d'antipyrine.

Les *Antipyrines Orthoformes* sont des mélanges équimoléculaires d'antipyrine et d'orthoforme. Le produit préparé avec l'orthoforme fond à 82°, celui qui s'obtient avec l'orthoforme nouveau fond à 93°.

Les *Salipyrines Orthoformes* sont des produits analogues préparés avec la salipyrine et les orthoformes; ils fondent respectivement à 75° et 76°, suivant qu'ils renferment de l'orthoforme ou de l'orthoforme nouveau.

L'antipyrine forme aussi des combinaisons avec les phénols. Ces combinaisons sont peu stables et jusqu'à présent n'ont pas reçu d'applications.

Iodoantipyrine. Iodopyrine, $C^{14}H^{11}IN^2O$,

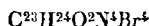


L'iodoantipyrine se prépare en portant à l'ébullition une solution aqueuse de 180 grammes d'antipyrine addi-

tionnée de 500 grammes d'acétate de soude, à laquelle on ajoute peu à peu une solution de 250 grammes d'iode dans l'iodure de potassium. Si la liqueur reste légèrement colorée on ajoute un peu d'antipyrine jusqu'à décoloration. On laisse refroidir et on filtre l'iodoantipyrine (Bougault¹).

L'iodoantipyrine cristallise en aiguilles brillantes, incolores, fusibles vers 168°. Elle est très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool froid. Elle paraît réunir les propriétés curatives de l'iode et de l'antipyrine. Elle a été recommandée comme antipyrétique dans les cas de tuberculose pulmonaire.

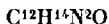
Salubrol, Méthylène-diantipyrine-tétrabromée,



La solution chloroformique d'antipyrine (1 molécule) traitée par le brome (1 molécule) fournit un produit d'addition $C^{11}H^{12}ON^2Br^2$, fusible à 150°, qui, par condensation avec l'aldéhyde formique, donne le salubrol.

Le salubrol est une poudre jaune orangé, fusible à 155°; il a été préposé, comme antiseptique succédané de l'iodoforme.

Tolypyrrine, Para-tolyldiméthylpyrazolone,

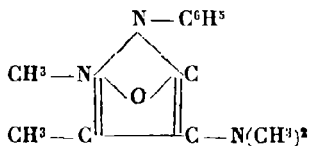


La tolypyrrine se prépare comme l'antipyrine en remplaçant la phénylhydrazine par la tolylhydrazine.

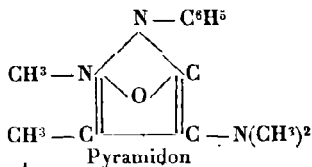
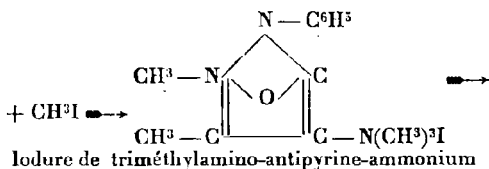
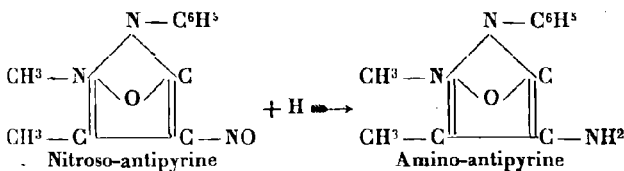
Elle forme des cristaux incolores, solubles dans 10 parties d'eau, fusibles à 136-137°. On l'a proposée comme succédané de l'antipyrine. Elle paraît peu employée.

Le *Tolysal*, ou salicylate de tolypyrrine forme des cristaux blancs, peu solubles dans l'eau, fusibles à 101-102°.

Pyramidon, *Diméthylamino-antipyrine*, *Diméthylamino-phényldiméthylpyrazolone*, $C^{13}H^{17}N^2O$



Le pyramidon se prépare au moyen de l'antipyrine. Celle-ci est transformée successivement en nitroso-4-antipyrine, amino-4-antipyrine, iodure de triméthylamino-antipyrine ammonium, et enfin diméthylamino-antipyrine ou pyramidon.



La solution concentrée d'antipyrine dans l'acide chlorhydrique est traitée vers 0°, par une solution aqueuse d'azotite de soude. Il se forme ainsi la nitroso-antipyrine, qui est purifiée par cristallisation dans l'alcool. La nitroso-antipyrine détone vers 200°.

217 parties de nitroso-antipyrine sont mises en solution dans 2.000 parties d'acide acétique à 30 p. 100 et additionnées de 1.000 parties d'alcool. La solution devenue jaune est filtrée; on lui ajoute un mélange de 110 parties d'aldéhyde benzoïque et de 200 parties d'alcool. Il se forme bientôt des cristaux de benzylidène-amino-antipyrine, qui sont essorés et lavés à froid avec de l'alcool à 50 p. 100; après cristallisation dans l'alcool ils fondent à 173°. On les dissout dans l'acide chlorhydrique dilué, à une douce chaleur, et on extrait à l'éther l'aldéhyde séparée; la solution aqueuse est traitée par la soude qui met l'antipyrine en liberté, celle-ci est enlevée au moyen du benzène. Par évaporation de la solution benzénique on obtient des cristaux d'antipyrine fusibles à 109°.

L'antipyrine, chauffée avec l'iodure de méthyle (3 molécules pour une molécule d'antipyrine) fournit l'iodure de triméthyl-antipyrine ammonium, qui, en solution aqueuse ou mieux dans l'alcool méthylique, se décompose avec formation de pyramidon. Si l'on traitait l'iodure de triméthylamino-antipyrine-ammonium par les alcalis on obtiendrait de l'acétylméthylphénylhydrazine et du glycolle. Le pyramidon est purifié par cristallisation dans l'eau (Knorr et Stolz³).

Le pyramidon est une poudre cristalline, presque insipide, soluble dans 10 parties d'eau environ. Il est em-

ployé comme succédané de l'antipyrine. Il agit à dose moindre que l'antipyrine.

De même que l'antipyrine, le pyramidon peut se combiner à un grand nombre de substances pour donner divers composés dont on a proposé l'emploi.

La *Trigémine*, est une combinaison équimoléculaire de pyramidon et de butylchloral qui forme des aiguilles fusibles à 85°. Elle peut être employée comme analgésique et sédatif.

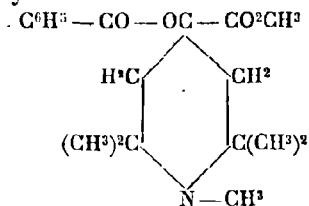
Le *Salicylate de pyramidon*, fond à 69-70°; l'*Acétylsalicylate de pyramidon*, fond à 66-70°. Ils se préparent comme les dérivés correspondants de l'antipyrine et peuvent les remplacer dans leurs applications.

Le *Camphorate acide de pyramidon*, fond à 94°; le *Camphorate neutre*, fond à 81-82°. On les a proposés comme antipyrétiques et anhydrotiques.

Les *Pyramidons-Orthoformes* se préparent en chauffant à 130-140° une partie d'orthoforme avec 1,3 partie de pyramidon. Le *Pyramidon-orthoforme*, fond à 76°; le *Pyramidon-orthoforme nouveau*, fond à 65°. Ces composés peuvent être employés comme les dérivés correspondants de l'antipyrine.

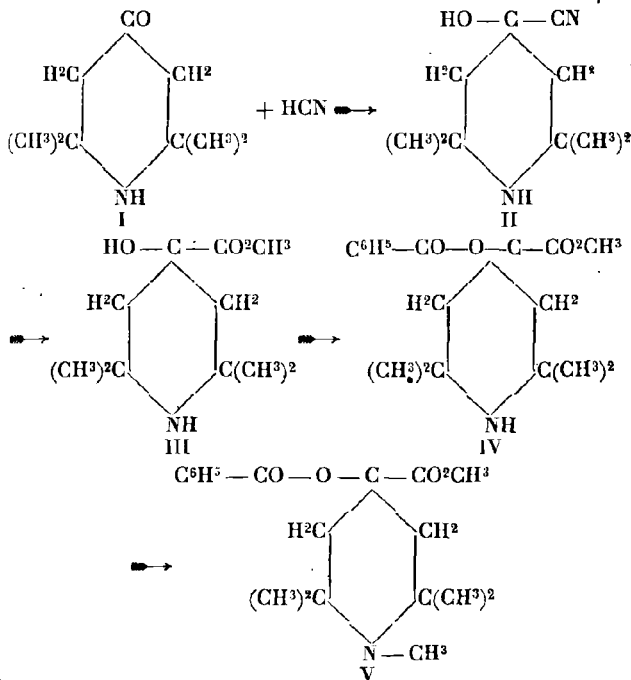
Eucaïnes. — Les eucaïnes ont été préparées par (Schering³). Ce savant réalisa la synthèse de ces composés en essayant de préparer des substances de constitutions analogues à celles de la cocaïne, pensant que ces substances seraient douées de propriétés anesthésiques. Son attente ne fut pas déçue et ses recherches l'ont conduit à la découverte de deux produits fort intéressants, les eucaïnes A et B.

Eucaïne A, *Pentaméthylbenzoyloxypipéridine-carbonate de méthyle*.



L'Eucaïne A se prépare ainsi : On dirige un courant de gaz ammoniac sec dans l'acétone jusqu'à refus. On ajoute 2 volumes d'alcool, et de l'acide oxalique jusqu'à réaction faiblement acide. Le précipité est essoré et dissous dans l'eau; la solution est évaporée au bain-marie, jusqu'à ce qu'il se forme un dépôt abondant d'oxalate de triacétonamine qu'on filtre à chaud. Les eaux-mères, additionnées d'une quantité d'acide oxalique égale à la moitié de celle primitivement employée, sont évaporées à sec; on lave avec de l'alcool froid puis avec de l'alcool absolu bouillant qui dissout l'oxalate de diacétonamine, tandis que l'oxalate de triacétonamine reste insoluble. Ce dernier est décomposé par un alcali, et la base séparée par dissolution dans l'éther. Par évaporation, la solution étherée abandonne des cristaux de *triacétonamine*, ou tétraméthylcétopipéridine (I), fusible à 39°,6 lorsqu'elle est anhydre (hydratée elle fond à 58°). La triacétonamine, condensée avec l'acide cyanhydrique, fournit le nitrile de l'acide tétraméthyl-oxy-pipéridine-carbonique (II). La solution de ce nitrile dans l'alcool méthylique, saturée par le gaz chlorhydrique conduit au *tétraméthyl-oxy-pipéridinecarbonate de méthyle* (III), fusible à 70°. Cet éther, mis en solution dans la pyridine anhydre

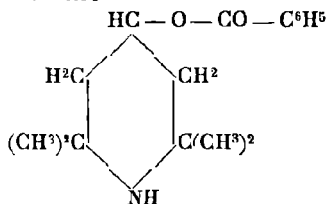
et additionné d'une quantité équimoléculaire de chlorure de benzoyle, se transforme quantitativement en *tétraméthyl-benzoyloxy-pipéridine-carbonate de méthyle* (IV), qu'il suffit de chauffer à 100° avec l'iodure de méthyle en solution dans l'alcool méthylique pour obtenir l'*Eucaïne A*, (V).



L'eucaïne A, cristallisée dans l'éther, fond à 104°. Elle est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, le chloroforme. Ses propriétés la rapprochent de la cocaïne.

Le *Chlorhydrate d'eucaïne A*, $C^{19}H^{27}NO^4HCl + H^2O$, cristallise en lamelles solubles dans 10 parties d'eau environ. Il est employé comme succédané du chlorhydrate de cocaïne.

Eucaïne B, *Triméthylbenzoyloxyypipéridine, Benzoyl-vinyldiacétonalkamine.*



Elle se prépare de la façon suivante : L'acétone est saturée de gaz ammoniac ; on laisse en contact 3 à 4 semaines, et au bout de ce temps on verse la liqueur dans une solution d'acide oxalique en quantité suffisante pour former le sel acide. On ajoute un mélange à parties égales d'alcool et d'acétone et on distille sans filtrer jusqu'à ce que la température atteigne 77° . Le liquide bouillant est alors filtré pour séparer l'oxalate d'ammonium ; par refroidissement, il laisse déposer des cristaux d'*oxalate de diacétonamine*,

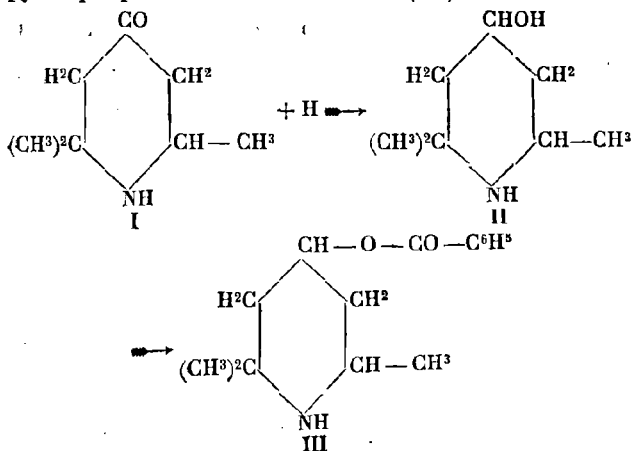


Ce composé est soumis à l'ébullition pendant 60 heures avec 7 parties d'alcool à 80 p. 100 et 1 partie de paral-déhyde. Il se forme ainsi de la *vinyldiacétonamine* ou *triméthylcétopypéridine* (I). On filtre, et on évapore la solution à siccité. On dissout le résidu dans 10 parties d'eau, on acidule faiblement par l'acide chlorhydrique et on ajoute de l'amalgame de sodium à 2 p. 100 en

ayant soin de maintenir la solution acide. On sature ensuite par la soude, et on extrait à l'éther.

La solution étherée renferme un mélange de deux vinyldiacétonalkamines isomères, α et β (II). La variété α fond à 137-138°, et bout à 208-211°. La variété β fond à 160-161° et bout 204-205°; elle est moins stable que son isomère α et se transforme facilement dans ce dernier par l'action de l'amylate de sodium; c'est elle qui se forme uniquement quand on réduit par voie électrolytique la solution alcaline de vinyldiacétonamine.

La solution étherée précédente est distillée, et le mélange des deux vinyldiacétonalkamines isomères obtenu est soumis à l'action de l'amylate de soude qui transforme le dérivé β dans son isomère α . Il suffit maintenant de traiter la vinyldiacétonalkamine, ou triméthyl-oxy-pipéridine, par le chlorure de benzoyle en solution pyridique pour obtenir l'eucaine B (III).

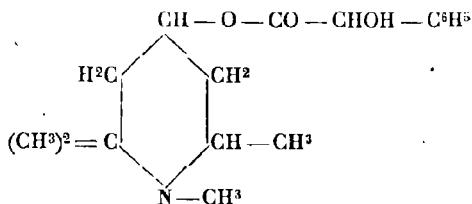


La réduction de la vinyl-diacétonalkamine se fait maintenant par l'électrolyse de la solution alcaline. Nous avons vu que cette réduction fournit uniquement la β -vinyl-diacétonalkamine. Celle-ci est directement benzoylée, de sorte que l'Eucaine B du commerce est en réalité le dérivé de la β -vinyl-diacétonalkamine.

Ce dérivé benzoylé est transformé en chlorhydrate qu'il est facile de purifier par cristallisation dans l'eau.

Le *Chlorhydrate d'eucaine B*, $C^{15}H^{21}O^2N, HCl + H^2O$, forme des cristaux incolores, solubles dans 30 parties d'eau environ. Il est employé comme succédané du chlorhydrate de cocaïne. Il paraît moins actif que l'eucaine A, mais il est moins toxique.

Euphtalmine, *Chlorhydrate de tétraméthyl-phényl-glycolyloxipipéridine* ou *Phénylglycolyl-N-méthyl- β -vinyl-diacétonalkamine*,



L'euphtalmine se prépare au moyen de la β -vinyl-diacétonalkamine dont nous avons indiqué la préparation en étudiant l'eucaine B. La β -vinyl-diacétonalkamine est méthylée à l'azote, puis condensée avec l'acide phénylglycolique (acide mandélique).

On chauffe, en autoclave à 100° , 240 grammes de β -vinyl-diacétonalkamine avec 750 centimètres cubes

d'alcool méthylique et 50 grammes d'iodure de méthyle. Il se forme ainsi la N- méthyl- β - vinylodiacétonalkamine.

Pour transformer cette dernière en phénylglycolyl-N- méthyl- β - vinylodiacétonalkamine, on chauffe 100 grammes de N- méthyl- β - vinylodiacétonalkamine avec 150 grammes d'acide phénylglycolique, et 2 litres d'eau additionnés de 10 à 20 gouttes d'acide chlorhydrique fumant. Après refroidissement, on alcalinise par la soude et on agite avec l'éther de pétrole. Par évaporation de la solution étherée on obtient des cristaux de *Phénylglycolyl N- méthyl- β - vinylodiacétonalkamine*, fusibles à 108-113° (Harries¹).

Le *Chlorhydrate* ou *Euphtalmine*, $C^{17}H^{25}NO^3, HCl$, obtenu par dissolution dans l'acide chlorhydrique dilué, forme une poudre cristalline blanche, fusible à 183-184°. Ses propriétés sont semblables à celles de l'atropine. Il est employé comme mydriatique.

CHAPITRE XVI

ESSENCES, DÉRIVÉS TERPÉNIQUES ET HYDROAROMATIQUES

Essence de térébenthine. — L'essence de térébenthine se retire du suc résineux qui s'écoule des ouvertures naturelles ou artificielles pratiquées dans l'écorce des arbres de la famille des conifères.

La térébenthine brute qui arrive de la forêt est traitée par 5 à 6 centièmes d'essence fluidifiée par la vapeur d'eau, vers 80-100°. On laisse reposer 24 heures. Il s'est formé trois couches : La couche inférieure est

constituée par les impuretés de densité supérieure à celle de l'eau; la couche moyenne est formée par de l'eau plus ou moins colorée; la couche supérieure résineuse est décantée. Le produit résineux est alors introduit dans des alambics chauffés par la vapeur à quatre ou cinq atmosphères; un violent courant de vapeur d'eau surchauffée à quatre ou cinq atmosphères, traverse la masse résineuse et entraîne l'essence. On laisse reposer quelques jours le produit distillé pour le séparer de l'eau et l'on obtient ainsi la térébenthine du commerce sous la forme d'un liquide à peine coloré. Dans l'alambic il reste la colophane.

La térébenthine obtenue possède des propriétés différentes suivant l'espèce végétale qui a fourni le suc résineux. Les principales espèces rencontrées dans le commerce sont :

La térébenthine française qui provient du	<i>Pinus maritima</i>
— américaine	— <i>australis</i>
— allemande	— <i>sylvestris</i> ou <i>nigra</i>
— russe	— <i>sylvestris</i> et <i>lebourii</i>
— de Venise	— <i>larix Europea</i>

La térébenthine destinée aux usages pharmaceutiques doit être purifiée.

Cette purification peut se faire d'après les indications de Berthelot¹. La térébenthine du commerce est additionnée de 4 à 5 p. 100 d'un mélange de carbonate de potasse et de carbonate de chaux, afin de neutraliser le produit qui est naturellement acide; ensuite on distille, et on recueille la portion qui passe de 155 à 158°.

La térébenthine est un liquide incolore, mobile, très réfringent, d'une odeur pénétrante. $D^{16} = 0,864$. Elle

est insoluble dans l'eau, soluble en toutes proportions dans l'alcool absolu et dans l'éther.

Elle est constituée, en majeure partie, par un carbure le *Pinène*, $C^{10}H^{16}$, qui bout à 155-156°; le pinène de l'essence française est lévogyre, $\alpha_D = -40^{\circ},32$. À l'air, le pinène devient visqueux et finit par se résinifier, de là les applications pour la peinture courante. C'est ce carbure, qui dans la térébenthine, sert à la préparation de la terpène, du terpinéol, du camphre, etc... Il fixe une molécule d'acide chlorhydrique pour donner un chlorhydrate, $C^{10}H^{16}HCl$, cristaux blancs fusibles à 125°, qui, par suite de sa ressemblance physique avec le camphre fut anciennement connu sous le nom impropre de *camphre artificiel*.

L'essence de térébenthine agit comme stimulant général et modificateur des muqueuses. On l'emploie en inhalations, capsules, émulsions, lavements, etc... Elle a été conseillée pour faire disparaître l'odeur tenace de l'iodeforme. Elle sert fréquemment dans la médecine vétérinaire.

Essences diverses. — Un assez grand nombre d'essences sont utilisées en pharmacie soit pour aromatiser les médicaments, soit par suite de leur activité physiologique. Nous nous bornerons à indiquer ici le principe de l'extraction des essences en général.

Certaines fleurs (oranger, rose, etc...) renferment les substances odorantes presque entièrement formées; d'autres (jasmin, tubéreuse) produisent ces substances pendant tout le temps de leur floraison, mais toujours en petite quantité à la fois. Le parfum des premières pourra s'extraire par entraînement à la vapeur d'eau, ou

au moyen de solvants volatils; mais ces procédés tuent la fleur, ils ne sauraient convenir au traitement des secondes qui sont de préférence soumises à l'enfleurage.

Les fleurs ou les fruits immergés dans l'eau sont placés dans un appareil distillatoire. On distille; la vapeur d'eau entraîne les huiles essentielles qui sont ensuite séparées par décantation. Les essences récemment distillées possèdent une odeur spéciale, dite de chaudière, due à la présence de produits de décomposition (hydrogène sulfuré, ammoniac, méthylamine), qui se sont formés au contact des parois chaudes; cette odeur finit par disparaître au contact de l'air.

L'extraction des essences au moyen d'un dissolvant volatil, l'alcool, l'éther, l'éther de pétrole, se fait en introduisant les fleurs dans un appareil à épuisement. Les vapeurs du liquide extracteur sont condensées par un réfrigérant, retombent sur la fleur, puis retournent chargées d'essence au générateur de vapeur, et ainsi de suite jusqu'à épuisement complet de la plante. Le dissolvant est distillé, il laisse l'essence comme résidu.

L'enfleurage consiste à imprégner d'huile d'olive un tissu de laine ou de coton, sur lequel on dépose les fleurs dont on veut retirer les essences; après 1 à 3 jours de contact on renouvelle les fleurs et ainsi de suite jusqu'à ce que l'huile soit suffisamment riche en parfum. On peut aussi procéder par infusion des plantes dans l'huile chauffée au bain marie. L'huile peut être remplacée par la graisse extrêmement divisée. La matière grasse chargée de parfum est ensuite soumise à l'extraction par l'alcool ou par l'éther. Ce procédé présente l'inconvénient de donner un parfum qui conserve l'odeur de la matière grasse.

Espinasse¹ traite les fleurs par l'eau pure et les laisse digérer jusqu'à ce qu'elles soient flétries. L'eau est saturée de sel et traitée par l'éther qui s'empare de l'essence; la distillation de la solution étherée laisse l'essence comme résidu.

L'*Essence de citron*, composée principalement de *limonène* et de *citral*, est très employée en pharmacie pour aromatiser les médicaments.

L'*Essence d'Eucalyptus* a servi à Anthoine¹, pour préparer un produit connu sous le nom d'*Eucalyptéol* $C^{10}H^{16}HCl$ (probablement du chlorhydrate de terpilène). L'eucalyptéol a été proposé comme antiseptique des voies digestives. Il n'entrave pas les fermentations physiologiques tout en s'opposant au développement des autres microorganismes.

Le *Myrtol* est la partie de l'essence de myrte qui distille entre 160 et 180°. Il renferme du pinène droit, de l'eucalyptol et une substance peu connue de nature camphrée. Il s'emploie parfois comme antiseptique, sédatif et stimulant.

Le *Goménol* est une huile étherée obtenue par la distillation de la *Melaleuca viridiflora*, myrtacée de la Nouvelle-Calédonie. C'est un liquide très mobile; $D = 0,922$; $\alpha_D = + 0°,42$; dont l'odeur et la saveur sont intermédiaires entre celles du camphre et de la menthe poivrée. Il amoindrit les sécrétions dans la bronchite chronique et la tuberculose pulmonaire des enfants.

Essence de Santal. — L'essence de santal se retire du bois de santal. On connaît plusieurs variétés de bois de santal et chacun d'eux fournit une essence dont les caractères peuvent être légèrement différents.

Le produit le plus fin est fourni par le *Santalum*

album L., originaire des Indes orientales et des îles de la Malaisie.

On distille la sciure du bois ou des racines avec de l'eau. Le rendement est très variable suivant la façon dont on conduit la distillation et suivant qu'on emploie le bois ou les racines.

L'essence de santal est un liquide jaunâtre, peu fluide, doué d'une odeur agréable. $D = 0,975$ à $0,980$. D'après Chapoteau¹, elle renferme principalement un aldéhyde, le *Santalal*, $C^{15}H^{24}O$, distillant à 300° , et un alcool, $C^{15}H^{26}O$, l'*Arhéol*, qui distille vers 310° .

Elle est souvent falsifiée par l'essence de copahu et par l'essence de bois de cèdre. Une bonne essence doit avoir une densité au moins égale à $0,975$; le pouvoir rotatoire α_D (pour 100 mm.) doit être compris entre -17 et -19° ; et, à la température de 20° , 1 volume d'essence doit se dissoudre dans 5 volumes d'alcool à 70 p. 100.

L'essence de santal est très employée en capsules, contre la blennorrhagie. Elle donne particulièrement de bons résultats lorsqu'on l'associe au salol; le *Santal salolé Lacroix*, est une essence de santal additionnée de 33 p. 100. de salol.

L'*Arhéol*, a été proposé comme succédané de l'essence de santal. Il serait aussi actif, sans avoir les effets consécutifs désagréables de l'essence.

Le *Santyl*, ou salicylate d'arhéol, aurait l'avantage de ne pas irriter le tube gastro-intestinal et d'être facilement absorbé.

Essence de Copahu. — L'essence de copahu se retire du baume de *Copaifera spec.*, qui en renferme 40 à 80 p. 100.

On distille le baume avec la vapeur d'eau.

L'essence de copahu est un liquide jaunâtre d'odeur désagréable. $D = 0,900$ à $0,910$. Elle est lévogyre. Sa composition est encore incertaine. Elle renferme un sesquiterpène, $C^{20}H^{32}$, et des dérivées terpéniques.

Elle est très employée contre les affections blennorrhagiques. Elle est moins coûteuse que l'essence de santal; mais elle a l'inconvénient de donner à l'haleine une odeur fétide.

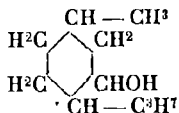
Libanol. — Le libanol est une huile éthérée qui se retire du *Cedrus atlantica*.

C'est un liquide jaune citron, très mobile, d'odeur et de saveur agréables. On l'a proposé comme succédané de l'essence de santal.

Eucalyptol, $C^{10}H^{18}O$. — L'eucalyptol se rencontre dans les essences de végétaux très différents, essences de cajeput, de romarin, de laurier, des divers eucalyptus. On le retire surtout de l'essence d'*Eucalyptus globulus*

On distille cette essence, en fractionnant de 2 en 2° la portion 172-178°, qui comprend environ les deux tiers de l'essence. Les fractions sont refroidies dans un mélange de glace et de sel. On essore les cristaux et on les purifie par une nouvelle cristallisation. Les portions liquides sont rectifiées une seconde fois; elles fournissent encore de l'eucalyptol par refroidissement.

L'eucalyptol est un liquide d'odeur camphrée qui fond entre 0 et 1°. Il bout à 176°. Il est employé comme antiseptique, en inhalations, dans les cas de diphtérie, d'asthme, de bronchite.

Menthol, C¹⁰H²⁰O,

Le menthol se retire de l'essence de menthe. Les essences européennes et américaines ne renferment pas plus de 25 p. 100 de menthol; les essences japonaises en renferment jusqu'à 75 p. 100.

L'essence de menthe est soigneusement rectifiée. On recueille la portion 208-212°, et on la refroidit au moyen d'un mélange de glace et de sel. Les cristaux sont essorés, soumis à une nouvelle cristallisation et finalement purifiés par cristallisation dans l'alcool.

Le menthol cristallise en longues aiguilles transparentes, fusibles à 42°. Il bout à 210°. Il possède une odeur de menthe prononcée. On utilise fréquemment ses propriétés antiseptiques marquées. Il sert aussi contre la migraine.

Le *Validol*, est constitué par du valérianate de menthol additionné de 30 p. 100 de menthol. Le *Valérianate de menthol*, obtenu en chauffant au bain-marie des quantités équimoléculaires de menthol et d'anhydride valérianique, est un liquide incolore distillant à 141° sous 15 mm, 125-127° sous 10-11 mm.

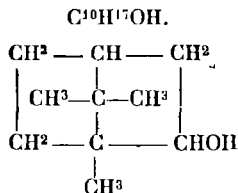
Le Validol est un analeptique puissant.

Le *Formane* est un éther chlorométhylmenthylique, C¹⁰H¹⁹O. ClH²Cl, qui se forme par l'action du gaz chlorhydrique sur un mélange de menthol et d'aldéhyde formique.

C'est une huile incolore qui bout à 160-162° sous 16 mm. Il fume à l'air, par suite de l'action de l'humidité.

dité qui le décompose en menthol, aldéhyde formique et acide chlorhydrique. Il est employé dans les affections catarrhales des voies respiratoires.

Bornéol, *Camphre de Bornéo*, *Camphol droit*,



Le bornéol est produit par le *Dryobalanops aromatica*, qui croît dans les îles de la Sonde.

Il en est extrait de la même façon que le camphre ordinaire est retiré du *Laurus camphora*.

Le produit brut obtenu est généralement mélangé de camphre et de carbures. On le purifie, soit par cristallisation dans l'éther de pétrole, soit par l'intermédiaire de son éther succinique ou phtalique, comme l'a indiqué M. Haller¹. On chauffe en autoclave à 140°, pendant 48 heures, le bornéol impur avec un excès d'acide succinique pulvérisé. Il se forme du succinate acide de bornéol. Après refroidissement, on épuise par l'éther qui dissout les impuretés et le succinate acide de bornéol; on agite la solution éthérée avec une lessive alcaline qui dissout le succinate acide; on saponifie la solution aqueuse par un alcali; le bornéol obtenu est purifié par une cristallisation dans l'éther de pétrole.

Le bornéol pur est constitué par un camphol droit.

Le bornéol peut s'obtenir en hydrogénant le camphre au moyen du sodium et de l'alcool absolu. 10 par-

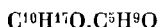
ties de camphre sont dissoutes dans 50 parties d'alcool absolu; on ajoute en refroidissant 6 parties de sodium coupé en morceaux de 0 gr. 1 à 0 gr. 2. On précipite par l'eau et on fait cristalliser dans la ligroïne.

Il se forme aussi par oxydation ménagée du camphène.

L'hydratation de l'essence de térébenthine (voyez camphre, préparation artificielle) fournit de l'isobornéol.

Le bornéol forme des petits cristaux friables, d'odeur camphrée et poivrée, de saveur brûlante. Il fond à 204°, et bout vers 212°. $\alpha_D = + 37^{\circ}3$. Il est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther. On l'emploie parfois comme antiseptique et comme stimulant.

Le *Bornyval*, ou *Valérianate de bornéol*,

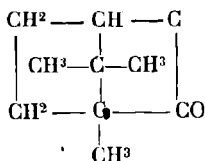


se prépare en chauffant au bain-marie des proportions équimoléculaires de bornéol et d'anhydride valérianique.

C'est un liquide distillant à 255-260°; 132-133° sous 13 mm. Siedler¹ le considère comme le principe actif de la racine de valériane. Ce serait le meilleur des analeptiques, capable d'exercer sur les états neurasthéniques et hystériques les plus divers des effets toujours bienfaisants, et d'influencer favorablement les troubles nerveux cardiaques.

Le *Salite* est un salicylate de bornéol ou d'isomères du bornéol. Il se prépare en chauffant le chlorhydrate de pinène avec une solution aqueuse de salicylate de soude. (On pourrait préparer le bornyval d'une manière analogue; mais le produit obtenu n'est plus constitué par du valérianate de bornéol pur.)

Le salite est un liquide oléagineux employé en badiageonnages contre les névralgies.

Camphre, C¹⁰H¹⁶O. —

Le camphre existe dans plusieurs arbres de la famille des Laurinées qui croissent spécialement au Japon, à Java, à Bornéo.

On le retire du *Laurus camphora*. L'arbre en renferme d'autant plus qu'il est plus âgé; on ne traite en général que des arbres ayant plus de deux cents ans.

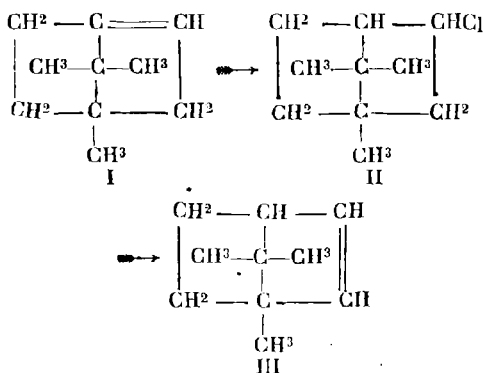
Le bois est réduit en petits morceaux et introduit avec de l'eau dans de grandes chaudières surmontées de chapiteaux qui sont recouverts de roseaux ou de paille de riz. On porte à l'ébullition. La vapeur d'eau entraîne le camphre qui vient se déposer sur la paille en petits cristaux qui constituent le camphre brut. Celui-ci est raffiné en Europe de la façon suivante.

Le camphre brut, mélangé de 3 à 4 p. 100 de chaux éteinte (pour saturer les produits acides) et de 1 à 2 p. 100 de limaille de fer, est introduit dans des matras en verre, dont le col est large et court et de forme très surbaissée. On place ces matras dans un bain de sable en les recouvrant presque entièrement. On chauffe peu à peu jusqu'à 120° pour chasser la vapeur d'eau. La température est ensuite rapidement portée à 180-190° de manière à fondre le produit. Les dernières traces d'eau sont éliminées. On découvre alors la partie supérieure des matras et on chauffe jusqu'à 205°, température d'ébullition du camphre. La sublimation s'effectue

rapidement; on recouvre le col des matras d'un bouchon de papier, ou mieux d'une allonge pour éviter les pertes de camphre; celui-ci se condense à la partie supérieure des matras. Lorsqu'on n'aperçoit plus de matière huileuse fondue au fond du matras on arrête le feu et on retire les matras du bain de sable. Après refroidissement, on casse le verre et on recueille des pains de camphre circulaires et percés au centre. Si le produit obtenu n'est pas suffisamment pur on procède à une seconde sublimation.

On fabrique maintenant de grosses quantités de camphre au moyen de l'essence de térébenthine.

Le pinène (I) de l'essence de térébenthine peut fixer l'acide chlorhydrique pour former un chlorhydrate (II), qui, par l'action des bases organiques, d'un stéarate ou d'un salicylate alcalin, de l'acétate de plomb, etc... se transforme en camphène (III).



Le camphène peut être transformé en camphre, soit

par oxydation directe, soit par l'intermédiaire de l'isobornéol.

Un grand nombre de brevets ont été pris pour la transformation du pinène en camphre. Tous reposent sur les réactions précédentes et leur réussite paraît plutôt dépendre de la conduite de la fabrication que des réactifs employés pour les effectuer.

Le cadre de cet ouvrage ne nous permet pas de donner les détails de cette fabrication. L'industrie du camphre artificiel n'est pas, du reste, du domaine de l'industrie pharmaceutique proprement dite, car l'emploi du camphre synthétique est interdit en pharmacie; il sert à la fabrication du cellulöid.

Le camphre est une substance cristalline blanche, fusible à 177-178°. Il bout vers 204°. C'est un corps dextrogyre, $\alpha_D = + 44^\circ$. Il se sublime très facilement; la sublimation commence déjà à la température ordinaire. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles, les essences. Il est difficile à pulvériser; de plus la poudre s'aggrège dans les flacons et se conserve difficilement à l'état pulvérulent. Pour obvier à cet inconvénient le Codex conseille de pulvériser le camphre au moyen de la râpe et de le passer au tamis de crin. Pour empêcher l'agglomération ultérieure on peut le mélanger avec un peu de carbonate de magnésie, ou de carbonate de chaux, ou bien encore ajouter un cinquantième d'huile de ricin. Pour une pulvérisation instantanée, on peut le mélanger avec un peu d'alcool ou d'éther.

Le camphre forme avec un grand nombre de substances des combinaisons moléculaires, qui, le plus souvent sont liquides. C'est ainsi que trituré avec

l'hydrate de chloral, ou avec les phénols il devient liquide. Avec la nitrocellulose il forme le celluloid.

Le camphre agit comme antispasmodique stimulant ; il est antiseptique. A haute dose, il peut devenir toxique. C'est un remède populaire employé dans une foule de circonstances.

L'*Alcool camphré* est une solution de 100 grammes de camphre dans 900 grammes d'alcool à 90°.

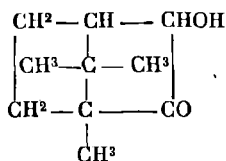
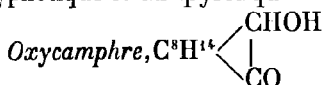
La *Poudre de craie camphrée* renferme 10 grammes de camphre finement pulvérisé pour 90 grammes de carbonate de chaux précipité.

L'*Eau sédative* renferme : Ammoniaque liquide officinale, 60 grammes ; alcool camphré, 10 grammes ; eau distillée, 1000 grammes.

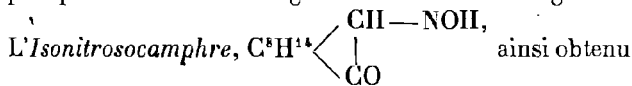
Bromure de camphre, $C^{10}H^{16}BrO$. — Le bromure de camphre s'obtient en faisant réagir le brome sur le camphre en solution chloroformique. On dissout 15 parties de camphre dans 50 parties de chloroforme, ou ce qui est plus économique dans le tétrachlorure de carbone ; on porte la solution à l'ébullition, et on ajoute peu à peu 16 parties de brome. Il se dégage de l'acide bromhydrique qui est recueilli dans l'eau. Lorsque l'addition du brome est terminée et qu'il ne se dégage plus d'acide bromhydrique, on distille le solvant, on lave le résidu avec une petite quantité d'alcool et on le fait cristalliser dans l'éther. Les liqueurs mères de la cristallisation du bromure de camphre laissent finalement une huile incristallisable, qui, chauffée pendant une heure à 220°, fournit encore du bromure de camphre cristallisé.

Le bromure de camphre cristallise en aiguilles, fusibles à 76°. Il bout à 274°. Son odeur rappelle le camphre et

la térébenthine; sa saveur est amère. Il est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, les huiles grasses et les essences. Il est employé comme hypnotique et antipyrétique.



L'oxycamphre se prépare au moyen du camphre de la façon suivante. On dissout 78 grammes de nitrite d'amyle dans 550 cmc. d'éther anhydre, on ajoute 15 gr. 2 de sodium coupé en petits morceaux, puis, par petites portions, 102 grammes de camphre. On laisse quelques heures en contact, on coule dans l'eau glacée, et on agite avec l'éther. La liqueur aqueuse renferme le sel de sodium du camphre isonitrosé qui s'est formé; on acidule par l'acide acétique et on fait cristalliser le précipité dans un mélange de benzène et de ligroïne.



fond à 153-154°.

L'isonitrosocamphre, est ensuite transformé en qui-

none camphorique, $C^8H^{14} \begin{cases} \text{CO.} \\ | \\ \text{CO} \end{cases}$ On dissout 25 grammes d'isonitrosocamphre dans 15 cmc. d'acide acétique

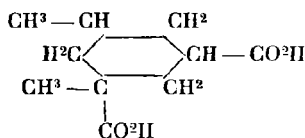
et on ajoute lentement 100 grammes de sulfite de sodium pulvérisé. Après une heure d'ébullition, on ajoute 100 cmc. d'acide chlorhydrique, on fait bouillir encore 1/2 heure, et on distille à la vapeur, qui entraîne la quinone camphorique.

On dissout la quinone dans l'éther et on la réduit par l'amalgame d'aluminium ou par la poudre de zinc et l'acide chlorhydrique, ce qui fournit l'oxycamphre, qui est purifié par cristallisation dans l'éther (Manassé¹).

L'oxycamphre est une poudre cristalline blanche, fusible à 203-205°. Il se dissout dans 50 parties d'eau froide. On l'a proposé contre la dyspnée. Il provoque une diminution de l'excitabilité du centre respiratoire.

L'*Oxaphore* est une solution alcoolique à 50 p. 100 d'oxycamphre.

Acide camphorique, $C^{10}H^{16}O^4$,



L'acide camphorique se prépare en oxydant le camphre par l'acide azotique.

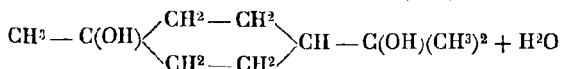
On fait bouillir à l'ascendant, pendant 60 à 65 heures, 150 grammes de camphre avec 1200 cmc. d'acide azotique (D = 1,42) et 800 cmc. d'eau. Après refroidissement, on filtre l'acide camphorique et on le lave avec un peu d'eau froide. La liqueur nitrique séparée de l'acide camphorique renferme encore de l'acide camphorique en dissolution. Aussi se sert-on de cette liqueur pour une nouvelle préparation. On lui ajoute

250 cmc. d'acide nitrique ($D = 1,42$) et 180 gr. de camphre. On porte de nouveau à l'ébullition pendant 65 heures; on sépare l'acide camphorique et on se sert encore une fois de la liqueur acide à laquelle on ajoute 400 cmc. d'acide nitrique et 171 gr. de camphre. Il est bon de ne pas faire servir plus souvent les liqueurs nitriques, sans quoi l'on finit par obtenir un acide camphorique impur. Les trois portions d'acide camphorique sont réunies et purifiées par cristallisation dans l'alcool ou dans l'éther (Noyes¹).

L'acide camphorique forme des cristaux monocliniques fusibles à 187° . Il est presque insoluble dans l'eau chargée d'acide nitrique; soluble dans l'alcool et dans l'éther. Il sert parfois comme antiseptique dans les affections des voies respiratoires, dans la cystite avec fermentation ammoniacale de l'urine.

Le *Gacamphol* est l'éther camphorique du gayacol. C'est une poudre blanche, inodore, insipide, insoluble dans l'eau, proposée contre les sueurs nocturnes des phthisiques.

Terpine, $C^{10}H^{18}(OH)^2 + H^2O$,



La terpine résulte de l'hydratation du pinène de l'essence de térébenthine. Cette hydratation se fait au moyen des acides dilués, l'acide azotique, ou l'acide chlorhydrique.

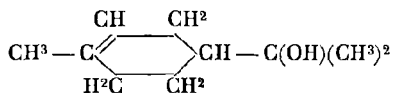
On laisse en contact, pendant un mois et demi, quatre parties d'essence de térébenthine avec trois parties d'alcool à 85° et une partie d'acide nitrique. Les cristaux qui se

séparent sont recueillis et purifiés par cristallisation dans l'alcool ou dans l'eau (Deville¹).

Le procédé suivant est plus économique. On agite, pendant un à deux mois, une partie d'essence de térébenthine avec 15 parties d'acide chlorhydrique à 5 p. 100 d'HCl. La terpine formée se dépose à l'état cristallin. On l'essore et on la lave à l'eau froide, afin de la séparer de l'acide chlorhydrique et des huiles essentielles. Une cristallisation dans l'eau bouillante suffit pour obtenir la terpine pure; il faut avoir soin pour cette cristallisation de neutraliser la solution, car la terpine peut retenir de l'acide chlorhydrique, qui, par ébullition la transforme en terpinéol. L'acide chlorhydrique séparé de la terpine sert de nouveau à l'hydratation de l'essence de térébenthine, et le rendement obtenu est plus élevé que celui fourni par la première opération en raison de la terpine restée en solution dans cet acide. On arrive ainsi à un rendement de 75 p. 100 environ de l'essence employée.

La terpine cristallise en longues aiguilles ou en cristaux épais, fusibles à 117°. Elle est utilisée dans les maladies des voies respiratoires et des voies urinaires; elle agit comme expectorant, antiseptique et diurétique. Elle sert surtout à la préparation du terpinéol.

Terpinéol, C¹⁰H¹⁸O,



Le terpinéol existe dans certains composés naturels (essence de cardamome, de marjolaine, etc...). Il se pré-

pare en déshydratant la terpine par ébullition avec les acides dilués.

On fait bouillir dans un appareil distillatoire, une partie de terpine avec dix parties d'acide sulfurique à 2 p. 1000, jusqu'à ce que l'eau qui distille n'entraîne plus de gouttelettes huileuses de terpinéol (Wallach¹). L'huile entraînée est purifiée par distillation dans le vide.

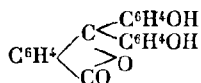
Le terpinéol pur est un corps solide qui fond à 35°, il bout à 218° sous la pression ordinaire. Il est presque inactif sur les affections des voies urinaires; mais il est regardé par certains praticiens comme supérieur à la terpine pour les affections des voies respiratoires. Le terpinéol sert surtout en parfumerie.

CHAPITRE XVII

MATIÈRES COLORANTES

Un certain nombre de matières colorantes sont entrées dans la pratique médicale; quelques-unes comme médicaments, d'autres comme agents de coloration des noyaux.

La fabrication de ces composés devant se trouver dans le livre sur l'industrie des matières colorantes de M. Wahl, nous nous bornerons à indiquer ici le principe de leur préparation, en rappelant que ces produits doivent être préparés dans un grand état de pureté lorsqu'ils sont destinés aux usages pharmaceutiques.

Phtaléine du phénol, Purgile,

La phtaléine du phénol résulte de la condensation du phénol avec l'anhydride phtalique, en présence d'acide sulfurique.

Le produit de la réaction est traité par l'eau et chauffé aussi longtemps qu'on perçoit l'odeur du phénol. Le résidu est dissous dans la soude et précipité par un acide. Le précipité est purifié par cristallisation dans l'alcool.

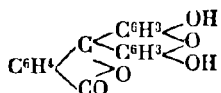
La phtaléine du phénol est une poudre cristalline blanche, inodore et insipide, fusible à 253°. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, soluble dans les alcalis dilués, avec une coloration rouge. Nous avons vu la façon curieuse (Vol. 1 page 12) dont furent découvertes les propriétés laxatives de ce corps.

Le *Purgile* est constitué par des comprimés de phtaléine.

Le *Nosophène* est une tétraiodophénolphtaléine $\text{C}^{20}\text{H}^{10}\text{I}^4\text{O}^2$, obtenue en faisant agir une solution aqueuse d'iode sur la solution alcaline de phtaléine. C'est une poudre jaunâtre, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther et dans le chloroforme. Il fond en se décomposant à 255°. Il renferme environ 60 p. 100 d'iode. Il ne paraît pas toxique et semble traverser l'économie sans se décomposer. On l'a proposé comme succédané de l'iodoforme.

Le nosophène est parfois remplacé par son sel de sodium $C^{20}H^8O^4I^1Na^2$ ou *Antinosine*, et par son sel de bismuth, ou *Eudoxine*.

Fluorescéine.



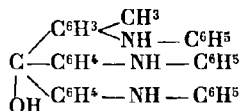
La fluorescéine se prépare en chauffant pendant douze heures, à la température de 195-200°, un mélange d'une partie d'anhydride phtalique, et d'une partie et demie de résorcine. Le produit de la réaction est lavé à l'eau bouillante et épuisé par l'alcool bouillant qui, en se refroidissant, abandonne la fluorescéine.

La fluorescéine est une substance cristalline, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Chauffée, elle se décompose sans fondre.

Elle a été proposée pour constater la réalité de la mort. A la suite d'une injection sous-cutanée de fluorescéine la surface du corps prend une coloration jaune verdâtre; la sclérotique et la muqueuse, une teinte vert émeraude; en cas de mort il ne se produit rien.

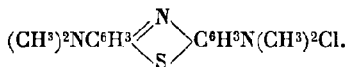
Les sels de sodium et de potassium sont employés pour démontrer les défauts d'épithélium de la cornée et de la conjonctive.

L'*Éosine B*, ou *fluorescéine tétraiodée*, $C^{20}H^8O^5I^4$, est employée dans la technique microscopique.

Bleu d'aniline, Triphénylrosaniline.

Le bleu d'aniline se prépare en chauffant l'acétate de rosaniline (obtenue elle-même en oxydant un mélange d'ortho- de para-toluidine et d'aniline) avec l'aniline. On reprend par l'alcool ammoniacal, on coule dans l'eau et on fait cristalliser le précipité dans l'alcool.

Le bleu d'aniline est une poudre bleu violet, fusible à 100°. Il est insoluble dans l'eau. Contre la malaria, il serait supérieur au bleu de méthylène.

Bleu de méthylène,

Le bleu de méthylène se prépare en oxydant la diméthylparaphénylènediamine par le perchlore de fer en présence d'hydrogène sulfuré.

Il forme une poudre cristalline bleue, soluble dans 50 parties d'eau. C'est un antipériodique, employé contre la malaria. Il sert aussi pour la coloration des noyaux.

Un assez grand nombre d'autres matières colorantes (*Thionine* ou *violet de Lauth*, *Alizarine sulfonée*, *Hématéine*, etc...) sont employées dans la technique microscopique, pour la teinture des noyaux; mais leur description sortirait du cadre de cet ouvrage.

TROISIÈME PARTIE

PRINCIPES ACTIFS DES PLANTES ET DES ANIMAUX

La médecine utilisa d'abord, et utilise encore, les propriétés thérapeutiques des plantes sous la forme de tisanes, d'*Extraits*, d'*Alcoolats*, de *Teintures*.

Les **Extraits** sont des médicaments qui résultent de l'évaporation jusqu'à consistance molle, ferme ou sèche, d'un suc ou d'une solution obtenue en traitant une substance végétale ou animale par un liquide vaporisable (eau, alcool, éther). Leur composition est fort complexe. Ils renferment tous les produits solubles dans les véhicules employés, et en outre, les composés qui peuvent prendre naissance pendant l'évaporation.

On préfère le plus souvent employer le suc des plantes fraîches à celui des hydrolés des mêmes plantes sèches. Cependant, dans le cas des alcaloïdes il est préférable de traiter les plantes sèches ou fraîches par l'alcool, car les extraits obtenus se conservent mieux et ne contiennent pas une foule de principes inertes comme les extraits aqueux.

Les extraits peuvent se diviser en *Extraits aqueux* ou *hydroliques*, *Extraits alcooliques*, *Extraits étherés*, etc... suivant la nature du liquide extracteur. On prépare

aussi des extraits mixtes, c'est-à-dire que l'on reprend un extrait aqueux par l'alcool, ou un extrait alcoolique par l'eau, de façon à éliminer les substances qu'un véhicule a dissoutes, au moyen de l'autre dans lequel elles sont insolubles. Très souvent on ajoute au liquide extracteur une petite quantité d'acide faible (acétique, tartrique, citrique), ce qui permet d'obtenir des extraits plus actifs, car les principes actifs des plantes sont le plus souvent à l'état de sels complexes peu solubles. La pharmacopée américaine fait même intervenir l'acide chlorhydrique.

Les procédés d'obtention des liquides qui conduisent aux extraits sont :

La *Macération*, contact plus ou moins prolongé, à froid, de la substance et du dissolvant; cette méthode est excellente quand la dissolution peut se terminer avant que la fermentation ne se produise.

L'*Infusion*, qui consiste à verser de l'eau bouillante sur la substance à traiter; ce procédé est connu de tous pour la préparation des tisanes.

La *Digestion*, contact plus ou moins prolongé de la substance et du dissolvant à une certaine température; parfois, on se contente d'exposer au soleil (insolation des anciens).

La *Décoction*, qui consiste à faire bouillir la substance avec le dissolvant. Ce procédé, qui a le grave inconvénient d'altérer les propriétés des substances traitées, n'est employé que dans le cas où il est nécessaire de faire intervenir l'action prolongée de la chaleur et du solvant.

.. La *Lixiviation*, qui est le mode le plus employé, se fait le plus souvent dans des appareils à extraction con-

tinue, qui permettent d'employer une quantité relativement faible du dissolvant. La substance à extraire est disposée dans un récipient cylindrique, qu'on emplit de liquide extracteur. Ce dernier s'écoule par la partie inférieure dans une chaudière chauffée à la vapeur; le dissolvant est volatilisé dans cette chaudière et après condensation retourne sur la substance traitée. Lorsque l'action de la chaleur est nuisible on opère par déplacement. La substance est disposée dans de grands entonnoirs coniques et mise à macérer avec le dissolvant; on réalise une lixiviation méthodique en faisant passer le dissolvant sur des substances de plus en plus fraîches.

L'évaporation des solutions obtenues se fait généralement dans le vide, car à l'air libre, la température d'évaporation est plus élevée, l'évaporation est plus longue, et les substances dissoutes peuvent s'altérer. On poursuit l'évaporation jusqu'à consistance molle ferme ou sèche. La consistance molle est préférable, car l'extrait a subi moins longtemps l'action de la chaleur, il est moins altéré; on l'emploie surtout pour les plantes dont les principes actifs sont facilement altérables, comme l'aconit, la belladone, etc... Les extraits secs n'adhèrent pas aux doigts et peuvent être divisés en pilules sans addition de substances étrangères.

Les extraits aqueux rappellent l'odeur et la saveur des substances qui les ont fournis. Ils sont en général solubles dans l'eau, brun foncé, noirs s'ils ont été trop chauffés. Ils se conservent plus ou moins longtemps suivant leur nature. Quelques-uns, comme les extraits d'opium, de quinquina, de noix vomique, de quassia, peuvent se conserver presque indéfiniment. D'autres, comme les extraits d'arnica, de cantharide, de gentiane

de rhubarbe, de houblon, peuvent se conserver plusieurs années. Un certain nombre, comme les extraits d'aconit, de belladone, de jusquiame, de ciguë, de fumeterre ne peuvent se conserver plus d'une année. Leur durée de prolongation augmente quand on les conserve à l'abri de l'air; les pharmaciens anglais arrosent leur surface avec de l'alcool.

Les *Extraits fluides*, diffèrent des extraits ordinaires par une quantité plus grande de liquide. Ils ont été proposés pour la préparation de certains sirops composés. Leur préparation a été condamnée par la société de pharmacie de Paris. Cependant, ils figurent encore dans diverses pharmacopées étrangères. Aux États-Unis, on prépare des extraits fluides d'une concentration telle qu'une partie d'extrait représente une partie de substance traitée.

Dausse¹, afin d'obtenir une plus grande partie des principes actifs des plantes les épuise successivement par l'éther, l'alcool et l'eau; l'extrait éthéré est évaporé, les deux autres sont mélangés et évaporés, les résidus sont mélangés. Naturellement ces extraits ne sont pas entièrement solubles dans l'eau.

Duquesnel¹ prépare, sous le nom de *Glycéro-extraits*, des extraits aqueux renfermant la moitié de leur poids de glycérine.

Guilliermond¹ prépare, des extraits très actifs par l'évaporation ménagée des alcoolatures après addition de 4 parties de gomme arabique pour une partie d'extrait.

La quantité d'extrait que fournit une plante est très variable suivant la nature de la plante et le procédé d'extraction. On trouvera dans le formulaire de Dorvault¹ (page 492) un tableau qui indique les quantités

d'extraits produites par cent parties des plantes les plus employées en médecine.

Les **Alcoolats** sont des médicaments obtenus en chargeant l'alcool des principes volatils d'une ou de plusieurs substances médicamenteuses par distillation. Ils sont *simples* ou *composés* suivant qu'ils sont préparés avec une seule plante, ou avec un mélange de plusieurs plantes.

Le degré de l'alcool employé pour la préparation d'un alcoolat varie suivant le cas. On se règle, pour la concentration de l'alcool, sur la difficulté qu'éprouve à distiller l'huile volatile dont on veut le charger ; cette concentration varie de 60 à 90°.

Les substances convenablement divisées sont mises à macérer plusieurs jours avec l'alcool. Ensuite on distille au bain-marie dans de grands appareils en cuivre.

Lorsqu'il s'agit d'une plante à odeur fugace (jasmin, tubéreuse), on opère d'une façon particulière. Entre des morceaux d'étoffe imprégnés d'huile d'olive, on dispose des couches de fleurs qu'on renouvelle de 24 en 24 heures jusqu'à ce que l'huile ait absorbé suffisamment de parfum. On lave les morceaux d'étoffe avec de l'alcool et on distille comme à l'ordinaire. D'après Guibourt¹, il suffit en hiver d'exposer le mélange au dehors pour que l'huile se dépose ; il ne reste plus qu'à décantier l'alcool surnageant.

Les alcoolats ont moins d'odeur que les hydrolats correspondants. Ils se conservent mieux. Ce sont des médicaments excitants qui sont employés le plus souvent à l'extérieur, en frictions, liniments.

Le nouveau Codex a remplacé les alcoolats par des

solutions d'essence dans l'alcool à 90°, appelées *teintures d'essences*, mais celles-ci ne représentent pas exactement les alcoolats qui sont préparés avec la plante elle-même ; elles contiennent, non seulement les principes volatils des substances employées, mais aussi les principes fixes solubles dans l'alcool.

Les **Alcoolatures** sont obtenues en chargeant l'alcool par macération des principes actifs des plantes fraîches. Elles sont plus actives que les *teintures*, qui sont préparées avec les plantes desséchées.

On les prépare : par macération de parties égales de plantes fraîches cueillies au moment de la floraison et d'alcool à 90°, durant 10 jours. Ensuite onessore. Ou bien, on extrait le suc des plantes, on le mêle sans le clarifier à l'alcool, et on filtre après quelques jours de contact.

L'emploi des extraits, des alcoolats et des alcoolatures présente l'inconvénient de ne pas connaître exactement la dose administrée.

La richesse d'une plante en principe actif est en effet très variable suivant l'époque de la cueillette et l'ancienneté. La digitale par exemple peut contenir de 0,15 à 0,5 p. 100 de digitaline ; les feuilles de coca, qui renferment 3 p. 100 de cocaïne, voient leur teneur tomber à 0,5 p. 100 après un voyage en mer, si l'on n'a pris soin d'empêcher la fermentation qui détruit la cocaïne.

Il est donc préférable d'isoler les principes actifs des plantes.

L'extraction de ces principes actifs n'est pas toujours simple, et une fois faite, il est bon de s'assurer

que la substance isolée possède bien les propriétés thérapeutiques de la plante. C'est ainsi qu'en traitant le persil par l'eau pour en retirer le principe actif, on obtenait une substance ne possédant plus les propriétés curatives du persil, parce que l'apiol, substance active, s'était volatisée pendant la concentration de la liqueur. Il arrive aussi qu'une plante possède plusieurs principes actifs; dans ce cas l'usage des extraits est préférable à celui des principes actifs isolés. Il faut aussi tenir compte parfois, de ce que les principes immédiats qui existent dans les êtres vivants disparaissent après la mort, et cela en peu de temps, sous l'influence des ferments solubles oxydants et hydratants qu'ils renferment. Pour isoler les principes de ces végétaux vivants il faut tout d'abord détruire le plus rapidement possible les ferments en question. A cet effet, Bourquelet¹ et Hérisséey conseillent de faire tomber les morceaux des végétaux rapidement découpés dans l'alcool bouillant.

Après avoir isolé les principes actifs des plantes, le chimiste essaya d'en établir la constitution et d'en réaliser la synthèse. Mais c'est là un sujet fort difficile et actuellement encore peu avancé. Un très petit nombre, comme la caféine, la conicine, la bétaine ont été reproduites par synthèse; pour quelques autres comme la quinine, la cocaïne, la pilocarpine, il a été réalisé des synthèses partielles. Ces recherches ont eu l'avantage, d'amener la découverte de substances nouvelles dont quelques-unes ont reçu des applications.

Les produits retirés des plantes et doués de propriétés basiques sont appelés *alcaloïdes*. Ces derniers forment le groupe le plus important. Les produits dont l'hydrolyse fournit du glucose, sont appelés *glucosides*.

Nous étudierons successivement les alcaloïdes, les glucosides, et quelques autres substances retirées des plantes et des animaux.

CHAPITRE XVIII

ALCALOÏDES

Les alcaloïdes n'existent généralement pas à l'état libre dans la plante; ils s'y trouvent combinés aux acides organiques, le plus souvent aux acides citrique et malique, et aussi au tannin. Leur extraction repose sur les deux propriétés suivantes :

1° Les sels d'alcaloïdes sont solubles dans l'eau et ne le sont que peu ou pas dans l'éther, le benzène, la ligroïne, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone.

2° Les alcaloïdes à l'état libre sont presque insolubles dans l'eau et pour la plupart solubles dans les solvants organiques.

La partie de la plante qui renferme l'alcaloïde est humectée avec un lait de chaux, après avoir été convenablement divisée. On évapore à sec, à basse température, et l'on épuise par un liquide organique non miscible avec l'eau; on emploie le plus souvent la ligroïne ou le tétrachlorure de carbone qui sont les dissolvants les moins coûteux. L'alcaloïde se dissout avec diverses matières résineuses et grasses. La solution de l'alcaloïde est agitée avec une solution aqueuse de l'acide dont on veut préparer le sel; l'alcaloïde passe dans la liqueur aqueuse à l'état de sel, la ligroïne retient tous les produits non basiques. La solution aqueuse est évaporée

à basse température; elle fournit le sel de l'alcaloïde qui est purifié par différentes méthodes suivant le cas.

On peut aussi épuiser la plante par une liqueur acide, mettre l'alcaloïde en liberté au moyen d'une base, et extraire l'alcaloïde au moyen d'un liquide non miscible avec l'eau.

Le principe de l'extraction des alcaloïdes est donc fort simple. Pratiquement, il n'en va pas de même; la préparation des alcaloïdes purs constitue dans un grand nombre de cas l'une des opérations les plus difficiles de l'industrie pharmaceutique. Les alcaloïdes, en effet, sont toujours accompagnés de substances dont il est parfois fort difficile de les séparer, et la méthode générale qui vient d'être indiquée subit toujours des modifications, variables avec la plante traitée.

Nous étudierons l'extraction des principaux alcaloïdes, dans l'ordre alphabétique des familles des plantes qui les fournissent. Les notions incomplètes que nous possédons actuellement sur la constitution chimique de la plupart d'entre eux ne permettent pas encore de les classer d'après leurs fonctions chimiques.

ALCALOÏDES DES APOCYNÉES

Alstonine, Chlorogénine, $C^{21}H^{20}N^2O^4 + 3 \frac{1}{2}H^2O$. — L'alstonine se retire de l'écorce de l'*Alstonia constricta*, qui en renferme environ 2,5 p. 100.

Hesse¹ extrait l'alstonine de la façon suivante : L'écorce est épuisée au moyen de l'eau acidulée par l'acide sulfurique. La liqueur est additionnée d'une solution de sublimé qui précipite l'alstonine. Le précipité est mis en suspension dans l'eau et décomposé par

l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré et concentré est précipité par l'eau de baryte. Le précipité est séché et traité par l'alcool; la solution alcoolique est neutralisée par l'acide sulfurique et précipitée par l'ammoniaque. On rassemble le précipité à l'éther, on agite la solution étherée avec l'acide sulfurique dilué, on précipite de nouveau la liqueur par l'ammoniaque, on reprend par l'éther et on évapore la solution.

L'alstonine forme une poudre brune qui devient anhydre vers 120° et fond à 195° . Son action paraît analogue à celle de la quinine et de la strychnine. On l'emploie parfois contre les fièvres intermittentes et contre le typhus.

A côté de l'alstonine, l'écorce de l'*Alstonia constricta* renferme aussi de l'*Alstonidine*, fusible à 181° , et de la *Porphyrine*, $C^{21}H^{25}N^3O^2$, fusible à 97° , douée de propriétés antipyrétiques.

Ditaïne, Echitamine, $C^{22}H^{28}N^2O^4 + 4H^2O$. — La ditaïne se rencontre dans l'écorce de l'*Alstonia scholaris*; elle est accompagnée par deux autres alcaloïdes, la *Ditamine* et l'*Echiténine*. La proportion de ces alcaloïdes est d'environ 3 p. 100 du poids de l'écorce de dita.

Les écorces, dégraissées avec de la ligroïne, sont soumises à l'extraction par l'alcool chaud. L'extrait alcoolique est concentré, puis saturé par du carbonate de soude. On extrait à l'éther qui enlève la ditamine. La liqueur aqueuse est neutralisée par l'acide acétique, et concentrée jusqu'au vingtième environ du poids de l'écorce employée. Cette solution, additionnée d'acide chlorhydrique et de chlorure de sodium,

laisse déposer une résine qui cristallise lentement. On lave à l'acide chlorhydrique et on fait cristalliser dans l'eau bouillante. On obtient des aiguilles incolores et brillantes de chlorhydrate de ditaïne. Pour isoler la base on décompose le chlorhydrate par la soude et on reprend par le chloroforme. La solution chloroformique est évaporée, et la ditaïne cristallisée dans un mélange d'acétone et d'eau (Hesse⁴ et Harnack).

La ditaïne cristallise en prismes qui deviennent anhydres vers 105°, elle fond à 206°. Elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Sa saveur est très amère. On l'a proposée comme succédanée du curare.

Gelsémine, $C^{22}H^{26}N^2O^3$. — La gelsémine constitue le principe actif du jasmin sauvage (*Gelsemium sempervirens*).

Wormley¹ fait macérer pendant deux jours la racine sèche et pulvérisée avec 3 fois son poids d'un mélange à parties égales d'eau et d'alcool légèrement acidulé par l'acide acétique. On filtre le liquide, on lave avec de l'eau alcoolisée et on concentre à 2 litres pour 1 kilogramme d'écorce traitée. Il se dépose une matière résineuse, on décante et on concentre de nouveau jusqu'à 0,8 l.; on filtre s'il est nécessaire. La liqueur concentrée est agitée avec de l'éther qui s'empare de la gelsémine. On évapore l'éther, on rend légèrement alcalin par la soude et on reprend par l'éther. On agite la solution étherée avec l'acide chlorhydrique dilué (environ 100 cmc, d'acide à 5 p. 100 par kilogramme de matière traitée), et on précipite par la soude.

Robbin¹ traite l'extrait, concentré et débarrassé des matières résineuses, par l'acétate de plomb jusqu'à ce

qu'il ne se forme plus de précipité. On filtre, on précipite l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, puis on agite la liqueur avec l'éther pour lui enlever les dernières traces d'une substance qui possède les propriétés de l'esculine. La solution séparée de l'éther est traitée par la potasse qui précipite la gelsémine; celle-ci est purifiée par dissolution dans l'acide chlorhydrique, précipitation par la soude, et dissolution dans l'éther.

Gerrard¹ épuise par l'alcool la racine de gelsémium parfaitement pulvérisée. On distille l'alcool jusqu'à ce que le résidu prenne la consistance d'extrait mou. Ce dernier se divise en deux couches. La couche supérieure, qui forme une huile résineuse verdâtre, est rejetée. La couche inférieure est étendue d'eau jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. On filtre et on évapore au-dessous de 60°, on ajoute un excès d'ammoniaque et on épuise à l'éther. La solution éthérée, qui renferme la gelsémine, est fluorescente, par suite de la présence de l'acide gelsémique. On agite cette solution avec une quantité d'acide chlorhydrique suffisante pour faire disparaître la fluorescence. On précipite de nouveau la gelsémine par l'ammoniaque et on recommence les traitements à l'éther et à l'acide chlorhydrique jusqu'à ce qu'on n'observe plus de fluorescence. On obtient du chlorhydrate de gelsémine pur par évaporation de sa solution; on en sépare facilement la base.

La gelsémine forme des cristaux blancs, fusibles à 158-160° après s'être ramollis à une température plus basse. Elle est presque insoluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante, soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Sa saveur est amère. C'est un sédatif puissant des douleurs névralgiques, et un

excellent fébrifuge. La gelsémine est plus utilisée à l'étranger, en Allemagne, en Angleterre, en Amérique, qu'elle ne l'est en France. On l'emploie sous la forme de chlorhydrate, bromhydrate, tartrate, salicylate, qui sont solubles dans l'eau.

Aspidospermine, $C^{22}H^{30}N^2O^2$, et Québrachine $C^{21}H^{26}N^2O^3$. — L'aspidospermine et la québrachine se rencontrent dans l'écorce de *Quebracho blanc*, en même temps que 3 autres alcaloïdes, l'*Aspidospermatine*, l'*Aspidosamine* et l'*Hypoquébrachine* (Hesse²).

L'écorce pulvérisée est épuisée par l'alcool bouillant. On sature l'extrait alcoolique par la soude et on l'épuise par l'éther ou par le chloroforme. Le résidu obtenu par l'évaporation de ces dissolvants est dissous dans l'acide sulfurique dilué et chaud; la solution acide est précipitée par la soude. Le mélange des alcaloïdes obtenus est repris par l'alcool bouillant. La solution laisse déposer par refroidissement un mélange cristallisé d'aspidospermine et de québrachine. Les liqueurs mères renferment les trois autres alcaloïdes qui peuvent être séparés de la façon suivante : On évapore, on reprend le résidu par l'acide acétique, et on ajoute du bicarbonate de soude qui précipite l'aspidosamine, les eaux-mères de cette base sont alcalinisées par la soude et épuisées par l'éther; celui-ci fournit, par évaporation, un résidu qui cède successivement l'aspidospermatine à la ligroïne, puis l'hypoquébrachine à l'éther.

Le mélange d'aspidospermine et de québrachine est dissous dans l'alcool; on ajoute de l'acide chlorhydrique et on concentre. Le chlorhydrate de québrachine cristallise tandis que le chlorhydrate d'aspidospermine

reste en solution. La solution traitée par la soude abandonne l'aspidospermine qui est purifiée par cristallisation dans l'alcool. Le chlorhydrate de québrachine est purifié par une nouvelle cristallisation et la base est mise en liberté par la soude.

L'*Aspidospermine* cristallise en prismes fusibles à 205-206°. Elle est peu soluble dans l'eau (1 : 6000); assez soluble dans l'alcool (1 : 48). On l'emploie surtout sous la forme de *Sulfate*, $(C^{22}H^{30}N^2O^2)^2SO^4H^2$, et plus rarement de *Chlorhydrate*, $(C^{22}H^{30}N^2O^2)^2 \cdot 4HCl$, contre l'asthme, la dyspnée, et dans la fièvre typhoïde quand la quinine est sans action.

La *Québrachine* cristallise en fines aiguilles qui jaunissent à la lumière. Elle fond à 214-216°. Elle est à peu près insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et la ligroïne. Les sels de québrachine cristallisent plus facilement que ceux d'aspidospermine. Le *Chlorhydrate*, $C^{21}H^{26}N^2O^3HCl$, est parfois employé comme tonique et antipériodique, contre l'asthme et la dyspnée.

Conessine, Wrightine, $C^{24}H^{40}N^2$. — La conessine existe dans l'écorce et dans la graine du *Wrightia antidysenterica*.

L'écorce est épuisée par l'acide chlorhydrique faible. On concentre la liqueur et on la soumet à des précipitations fractionnées par l'ammoniaque. Les premiers précipités entraînent les impuretés, les derniers renferment de la conessine presque pure; on la fait cristalliser dans l'alcool (Polstorff¹ et Schirmer).

Les graines sont pulvérisées et traitées par le sulfure de carbone qui enlève les matières grasses. On chauffe

le produit dans un appareil distillatoire pour enlever le sulfure de carbone dont il reste imprégné et on le traite par l'alcool bouillant. On distille l'alcool et on reprend le résidu par l'acide chlorhydrique faible. La solution est soumise à des précipitations fractionnées par l'ammoniaque, comme précédemment.

La conessine cristallise en aiguilles fusibles à 121°,5-122°, très peu solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle est très amère. Elle est astringente, antihelminthique. On l'emploie contre la diarrhée et la dysenterie.

ALCALOÏDES DES BERBÉRIDÉES ET DES BUXINÉES

Berbérine, $C^{20}H^{17}NO^4$. — La berbérine existe dans la racine du *Berberis aquifolium*, dans l'*hydrastis canadensis*, et dans un assez grand nombre d'autres plantes.

La racine du *Berberis aquifolium* ou de l'*hydrastis canadensis* est épuisée par l'eau. On évapore à consistance d'extrait et on traite par l'acide sulfurique dilué. On filtre et on abandonne au repos; après 48 heures la solution laisse déposer des cristaux de sulfate de berbérine qu'on purifie par cristallisation dans l'eau bouillante ou dans l'alcool faible (Merril¹).

Pour obtenir la berbérine tout à fait pure, Gaze¹ conseille de la transformer en berbérine-acétone. On chauffe au bain-marie, jusqu'à dissolution complète, un mélange de 5 parties de sulfate de berbérine avec 100 parties d'eau et 50 parties d'acétone. On filtre chaud, et on ajoute de la soude jusqu'à réaction alcaline. Par refroidissement on obtient une poudre cristal-

line jaune citron de *berbérine-acétone*, $C^{20}H^{17}NO^4 \cdot C^3H^4O$. Ce composé, chauffé au bain-marie avec un acide dilué, fournit le sel de berbérine pur correspondant à l'acide employé.

Le *Chlorhydrate*, $C^{20}H^{17}NO^4 \cdot HCl + 2H^2O$, cristallise en belles aiguilles jaunes, qui s'altèrent à 100° . Il est soluble dans l'eau.

Le *Sulfate*, $C^{20}H^{17}NO^4 \cdot SO^4H^2$, cristallise en aiguilles jaunes solubles dans l'eau.

Le *Carbonate*, $(C^{20}H^{17}NO^4)^2CO^3$, forme des cristaux jaunes solubles dans l'eau chaude.

Les sels de berbérine sont employés comme fébrifuges, succédanés des sels de quinine. On a recommandé plus particulièrement le mélange de 2 parties de chlorhydrate de berbérine avec 1 partie de sulfate de quinine.

Buxine, *Pélosine*, *Bébirine*, $C^{16}H^{21}NO^3$. — La buxine se rencontre dans l'écorce et dans les feuilles du buis.

L'écorce concassée est infusée pendant 2/4 heures avec une solution aqueuse d'acide oxalique à 2 p. 100. On traite une seconde fois à l'acide oxalique, et on concentre les liqueurs à une douce chaleur. On précipite par l'ammoniaque, on dissout le précipité dans l'acide acétique; on répète encore une fois le traitement à l'ammoniaque et à l'acide acétique. La solution est traitée par le carbonate de soude; le précipité est extrait par l'éther. Par évaporation de la solution éthérée on obtient de la buxine sensiblement pure (Alessandri¹).

Pour purifier la buxine on peut profiter de ce que le précipité obtenu avec le carbonate de soude se dissout dans une solution aqueuse chargée de gaz carbonique.

La solution traitée par un acide fournit le sel de buxine correspondant.

La buxine est une poudre amorphe, jaunâtre, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. La saveur est amère; elle provoque l'éternuement. Son action est analogue à celle de la quinine. On a proposé de l'employer contre les fièvres intermittentes.

ALCALOÏDES DES COLCHICAGÉES

Colchicine, $C^{23}H^{27}NO^7 + 5H^2O$. — La colchicine se retire des semences du *Colchicum autumnal*.

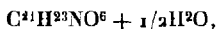
Les semences de colchique, convenablement divisées, sont épuisées par l'alcool à 90°. On évapore à consistance d'extrait. L'extrait obtenu est repris par 20 fois son poids d'eau; on filtre, et on traite par l'acétate de plomb jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité; on filtre de nouveau, et on sépare l'excès de plomb par le phosphate de soude. La liqueur claire est additionnée de tannin qui précipite la colchicine à l'état de combinaison tannique. Le précipité est essoré puis broyé avec de l'hydrate de plomb humide récemment précipité. Le mélange est séché au bain-marie et soumis à l'extraction par l'alcool bouillant. La liqueur alcoolique abandonne la colchicine par évaporation.

La méthode suivante, due à Houdès¹, est préférable.

Les semences de colchique sont épuisées par 3 fois leur poids d'alcool à 96°. On filtre les liqueurs obtenues et on distille l'alcool. On agite l'extrait obtenu avec son volume d'une solution d'acide tartrique au 1/20; les matières grasses et résineuses sont séparées, tandis que la colchicine passe en solution. La liqueur acide est agitée

avec le chloroforme qui enlève la colchicine sans qu'il soit nécessaire d'ajouter un alcali. Par évaporation de la solution chloroformique on obtient une combinaison moléculaire qui renferme 2 molécules de chloroforme. On reprend par un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole pour faire cristalliser. Le rendement est d'environ 3 grammes d'alcaloïde par kilogramme de semence.

La colchicine cristallise en prismes orthorhombiques. Hydratée, elle fond à 93°; anhydre elle fond à 163°. Elle est soluble dans l'eau froide. Elle est très amère et s'altère à la lumière. Les acides étendus décomposent la colchicine avec formation de *Colchicéine*,



fusible à 149-151°, presque insoluble dans l'eau.

La colchicine a été préconisée contre la goutte, l'asthme, les congestions cérébrales, et en général contre toutes les affections rhumatismales. On utilise surtout le *Salicylate* ou *Colchisal*, poudre jaunâtre soluble dans l'eau, et le *Tanate*, poudre jaunâtre insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Ses sels minéraux sont difficilement cristallisables et d'une préparation délicate par suite de la facilité avec laquelle la colchicine se transforme en colchicéine en solution acide.

Vératrine, *Vératrine* α , *Cévadine*, $C^{32}H^{48}NO^9$. — La vératrine se retire du *Veratrum sabadilla*; elle est accompagnée par la *Vératrine* β ou *Asagréine*, la *Vératrine* γ ou *Cévine* et la *Vératrine* δ .

La vératrine du Codex est un mélange qui renferme environ 50 p. 100 de cévadine, mélangée de vératrine, de cévadilline et de jervine.

La vératrine pure peut se préparer ainsi : 100 par-

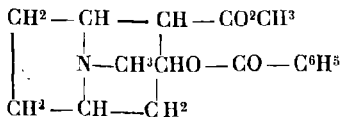
ties de semences de cévadille grossièrement pulvérisées sont traitées, à chaud, par 200 parties d'alcool additionné d'une partie d'acide tartrique. On distille l'alcool, on reprend par l'eau et on sépare les matières résineuses insolubles ; on précipite par la soude et on extrait à l'éther. La liqueur étherée est agitée avec une solution aqueuse d'acide tartrique. On précipite la solution acide par la soude et on extrait de nouveau avec de l'éther. La solution étherée est additionnée de ligroïne ; par évaporation spontanée il se dépose une masse sirupeuse et il se forme des cristaux de vératrine qu'on purifie par lavage et cristallisation dans l'alcool. Dans la partie sirupeuse se trouvent surtout de la cévadilline et une vératrine en $C^{37}H^{53}NO^{11}$ (Merck³, Wright¹ et Luft).

La vératrine cristallise dans l'alcool en prismes rhombiques incolores, fusibles à 205°, à peine solubles dans l'eau. Elle est décomposée par la potasse à chaud, en *Cévine* $C^{27}H^{43}NO^8$ et *Acide tiglique*, $C^5H^8O^2$. Sa saveur est âcre et brûlante ; une trace suffit à provoquer l'éternuement.

On l'emploie contre la goutte, les rhumatismes, les névralgies, et dans les maladies de cœur, sous la forme de *Chlorhydrate*, *Sulfate*, *Nitrate* et *Acétate*.

ALCALOÏDES DES ERYTHROXYLÉES
ET DES GRANATÉES

Cocaïne, $C^{17}H^{21}O^4N$



La cocaïne se retire des feuilles du coca (*Erythroxylon coca*), arbuste originaire de l'Amérique méridionale. Elle aurait été isolée pour la première fois par Gaedecke¹ en 1855 sous le nom d'érythroxyline.

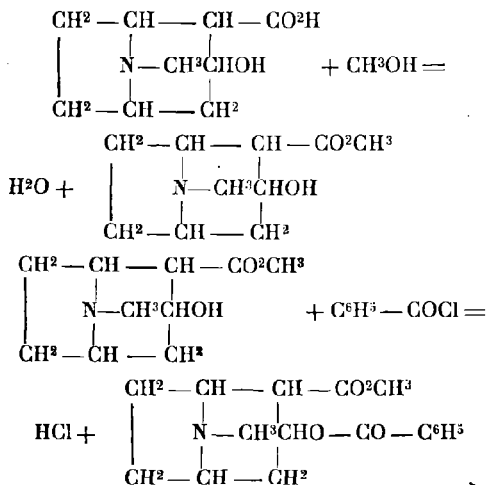
Les feuilles de coca sont traitées sur le lieu même de la cueillette, car un voyage en mer diminue dans une forte proportion leur teneur en cocaïne, si l'on ne prend soin d'éviter la fermentation qui détruit la cocaïne.

La plante est mise à digérer à plusieurs reprises avec de l'eau à la température de 60 ou 80°. On réunit les extraits aqueux, on défèque à l'acétate de plomb, on filtre, et on élimine l'excès de plomb par le sulfate ou le phosphate de soude. La liqueur claire est concentrée au bain-marie et additionnée à froid d'une solution concentrée de carbonade de soude. On agite avec de l'éther de pétrole. L'alcaloïde se dissout; on agite cette solution avec de l'acide sulfurique dilué et on précipite la solution par le carbonate de soude. Le précipité est essoré, lavé avec une faible quantité d'eau, et séché à la température ordinaire (Lossen¹ et Bignon).

On obtient ainsi la cocaïne brute qui est expédiée dans les usines de produits pharmaceutiques où elle est raffinée. Les eaux-mères de la précipitation de la cocaïne et les eaux de lavage sont agitées avec l'éther de pétrole, car la cocaïne n'est pas complètement insoluble dans l'eau. Lorsque l'éther de pétrole a servi un certain nombre de fois, il est nécessaire de le distiller pour le séparer des résines restées en dissolution.

La cocaïne brute se présente sous la forme d'une pâte qui renferme de 75 à 90 p. 100 de cocaïne pure mélangée d'autres alcaloïdes, benzoylecgonine, cinnamylecgonine, etc...

Pour la purifier, Liebermann⁴ transforme la totalité de la cocaïne brute en ecgonine par l'action de l'acide chlorhydrique dilué, à chaud. Il se forme du chlorhydrate d'ecgonine; on évapore la solution dans le vide, on reprend par l'alcool méthylique et on sature la solution par le gaz chlorhydrique. La solution est ensuite versée dans un grand excès d'éther qui provoque la précipitation du chlorhydrate d'ecgonine méthylique. Ce produit, traité par le chlorure de benzoyle, fournit le chlorhydrate de la méthyl-benzoylecgonine ou cocaïne.



On reprend par l'eau, on précipite la cocaïne par le bicarbonate de soude et on l'extrait à l'éther. Elle est ensuite transformée en chlorhydrate, qui constitue sa forme commerciale.

Ce procédé a l'avantage d'utiliser l'ecgonine des

alcaloïdes qui accompagnent la cocaïne, et d'après son auteur il fournit un excellent rendement.

En France on se contente de purifier la pâte brute et de la transformer en sels de cocaïne, le plus souvent en chlorhydrate.

La pâte de cocaïne est mise en solution dans un léger excès d'acide sulfurique dilué, et traitée par une solution de permanganate de potassium, vers 0°. Le permanganate détruit la majeure partie des bases qui accompagnent la cocaïne avant d'altérer la cocaïne elle-même. On arrête l'addition de permanganate quand la liqueur reste colorée d'une façon plus persistante. On précipite la cocaïne par le bicarbonate de soude et on l'extrait à l'éther. Il suffit d'évaporer cette solution pour obtenir la cocaïne pure. Pour préparer le chlorhydrate on concentre la solution étherée, lorsqu'elle est encore chaude on lui ajoute une solution alcoolique d'acide chlorhydrique, en quantité insuffisante pour saturer toute la cocaïne, il se dépose du chlorhydrate de cocaïne à l'état cristallin. Les cristaux sont plus beaux lorsque le chlorhydrate est précipité par addition d'une solution étherée d'acide chlorhydrique à la solution de cocaïne dans l'acétone, toujours en présence d'un excès de cocaïne. On peut aussi transformer toute la cocaïne en chlorhydrate, dissoudre ce dernier dans l'alcool méthylique et le précipiter lentement par addition d'acétone.

La *Cocaïne* cristallise en beaux prismes monocliniques fusibles à 98°. Elle se dissout dans 750 parties d'eau environ, dans 5,5 parties d'éther et dans 9,5 parties d'alcool. On l'utilise surtout sous la forme de chlorhydrate.

Le *Chlorhydrate de cocaïne*, $C^{17}H^{21}NO^4, HCl$, cristallise en lamelles fusibles vers 183° . Il se dissout dans 0,48 parties d'eau, 3,5 parties d'alcool et 2.800 parties d'éther. Lorsqu'il est bien pur il ne doit pas colorer l'acide sulfurique concentré. Il doit en outre satisfaire à la réaction de Mac Lagan : On dissout 0 gr. 1 de chlorhydrate de cocaïne dans 85 cmc. d'eau, on ajoute 0,2 cmc. d'ammoniaque à 10 p. 100 et on agite, le précipité de cocaïne doit disparaître au bout de 5 minutes. La pureté du chlorhydrate de cocaïne peut aussi s'apprécier de la façon suivante ; on dissout 0 gr. 1 de chlorhydrate dans 5 cmc. d'eau, on ajoute 3 gouttes d'acide sulfurique dilué et 5 gouttes d'une solution de permanganate à 1 p. 100, la coloration violette doit persister une demi-heure.

Le chlorhydrate de cocaïne est très employé comme anesthésique, stimulant, sédatif et hémostatique, contre la gastralgie rebelle. Il ne peut être utilisé comme succédané de la morphine.

Le *Sel anesthésique de Schleich* est un mélange de chlorhydrate de cocaïne, de chlorhydrate de morphine et de chlorure de sodium. Il en existe 3 variétés qui sont préparées avec les proportions suivantes :

	Sel fort	Sel normal	Sel faible
Chlorhydrate de cocaïne.	0, 2	0, 1	0, 01
Chlorhydrate de morphine.	0, 025	0, 025	0, 005
Chlorure de sodium.	0, 2	0, 2	0, 2

Dans quelques cas particuliers le chlorhydrate de cocaïne est remplacé p r l'un des sels suivants :

L'*Iodhydrate de cocaïne*, $C^{17}N^{21}NO^4, HI$, préparé

comme le chlorhydrate, est employé dans l'électroanesthésie dentaire (cataphorèse).

Le *Borate de cocaïne* est une poudre cristalline blanche qui renferme 68,7 p. 100 de cocaïne. Il présente l'avantage de donner des solutions plus stables que le chlorhydrate.

Le *Lactate de cocaïne*, $C^{17}H^{21}NO^4, C^3H^6O^3$, est une substance cristalline jaunâtre, mielleuse, recommandée pour le traitement de la cystite tuberculeuse.

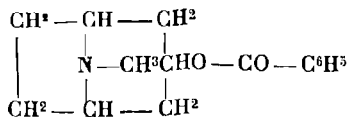
Le *Benzoate de cocaïne* est spécialement indiqué pour les injections sous-cutanées de cocaïne, car il est indolore.

L'*Oléate*, est une solution de cocaïne pure à 25 ou à 50 p. 100 dans l'acide oléique. Il est tout indiqué pour la préparation des pommades cocaïnées.

Ethylbenzoylecgonine, $C^{18}H^{23}NO^4$. — Ce composé se prépare au moyen de l'ecgonine, d'une manière analogue à la cocaïne. L'ecgonine est successivement transformée en ecgonine éthylique puis en éthylbenzoylecgonine.

L'éthylbenzoylecgonine fond à 109°. Ses propriétés sont analogues à celles de la cocaïne. C'est un anesthésique dont l'action est un peu plus faible que l'action de la cocaïne. Elle a été préconisée pour les malades très nerveux, qui supportent difficilement la cocaïne.

Tropacocaïne, $C^{15}H^{19}NO^2$,



La tropacocaïne accompagne la cocaïne en faible quantité dans les feuilles de coca (Giesel¹). Elle s'obtient par synthèse en traitant la pseudotropine par le chlorure de benzoyle (Liebermann²). La pseudotropine se forme quand on isomérisé la tropine par l'amylate de sodium. Quant à la *tropine*, elle se produit dans le dédoublement de l'atropine par l'acide chlorhydrique dilué, elle fond à 61° et distille à 220°.

Le *Chlorhydrate de tropacocaïne* forme des cristaux blancs solubles dans l'eau. C'est un anesthésique local, employé comme succédané du chlorhydrate de cocaïne. Il est moins toxique que les sels de cocaïne; ses solutions, plus stables, se laissent facilement stériliser.

Pelletiérine et Isopelletiérine, C⁹H¹⁵NO. — Tanret¹ a retiré de l'écorce du grenadier, *Punica granatum*, quatre alcaloïdes connus sous les noms de *Pelletiérine*, *Isopelletiérine*, *Méthylpelletiérine*, C⁹H¹⁷NO, et *Pseudopelletiérine* C⁹H¹⁵NO. Les deux premiers se trouvent dans le commerce à l'état de mélange, sous le nom de *Pelletiérine* ou encore de *Punicine*. On les prépare de la façon suivante.

L'écorce de grenadier est réduite en poudre grossière, puis humectée avec un lait de chaux assez épais et tassée dans un lixivateur. On lessive à l'eau et on recueille deux parties de liqueur qu'on agite fortement et à plusieurs reprises avec du chloroforme. Ce dernier est décanté et agité avec une quantité convenable d'acide étendu de manière que la réaction du liquide aqueux devienne neutre ou faiblement acide. Cette liqueur contient les quatre bases à l'état de sels.

Additionnée d'un excès de bicarbonate de soude et

agitée avec le chloroforme elle abandonne la méthylpelletière et la pseudopelletière. On les sépare par saturations fractionnées en profitant de ce que la méthylpelletière est plus basique que la pseudopelletière.

Les alcaloïdes non précipités par le bicarbonate de soude sont mis en liberté par la soude caustique; on les extrait par agitation au chloroforme; on sèche la solution sur du chlorure de calcium, on distille le chloroforme et on rectifie dans le vide en recueillant la portion qui passe vers 125° sous 10 cm. On obtient ainsi un mélange de pelletière et d'isopelletière.

La pelletière est un liquide incolore quand elle est récemment préparée. Elle bout à 195° sous la pression ordinaire, à 125° sous 10 cm. Elle se dissout dans 20 parties d'eau; elle est soluble en toutes proportions dans l'alcool et dans le chloroforme. C'est un anthelmintique puissant; elle constitue le meilleur agent pour l'expulsion du tænia. On peut aussi l'employer dans les cas où le curare est indiqué (tétanos, rage); et dans les affections oculaires où il est nécessaire de provoquer une congestion vive du fond de l'œil.

La pelletière est principalement utilisée sous la forme de sulfate et de tanate.

Le *Sulfate de pelletière* est une masse sirupeuse, parfois cristalline, soluble dans l'eau.

Le *Tanate de pelletière* est une poudre gris brunâtre, hygroscopique, et qui présente l'avantage d'être insipide.

Le *Bromhydrate*, liquide brun épais, soluble dans l'eau, a été spécialement indiqué pour le traitement des affections oculaires.

ALCALOÏDES DES LÉGUMINEUSES

Esérine, *Physostigmine* $C^{15}H^{21}N^3O^2$. — L'esérine se retire de la fève de Calabar. Elle fut tout d'abord obtenue à l'état impur et non cristallisée par Hesse³ et Jobst. Vée⁴ l'obtint cristallisée en opérant de la façon suivante :

La fève de Calabar mélangée de 1 p. 100 d'acide tartrique est épuisée plusieurs fois par l'alcool à 90°. On distille les liqueurs obtenues, on filtre et on chauffe le résidu au bain marie jusqu'à ce qu'il ne renferme plus d'alcool. Après refroidissement on délaye l'extrait avec une petite quantité d'eau distillée et on filtre pour séparer la résine insoluble. La liqueur aqueuse est agitée plusieurs fois avec de l'éther, jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus sensiblement; il suffit généralement de deux à trois traitements. L'esérine est précipitée de la solution aqueuse par le bicarbonate de soude; on l'extrait au moyen d'éther qui l'abandonne cristallisée par évaporation spontanée. Si le produit n'est pas encore pur on le dissout de nouveau dans une solution d'acide tartrique, on agite la solution avec l'éther, et on isole ensuite l'alcaloïde comme précédemment. Le rendement est de 1 p. 1000 environ.

L'esérine cristallise en lamelles minces incolores, qui se colorent facilement en rose au contact de l'air. Elle fond à 69°. Elle est peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther et dans l'alcool. C'est un poison violent qui possède la propriété de contracter l'iris de l'œil, ce qui en fait l'antagoniste de l'atropine. Elle sert aussi contre le tétanos, les convulsions, comme antidote de la

strychnine. On ne l'emploie jamais à l'état libre. La base est en effet difficile à conserver sans altération ; elle n'est généralement pas isolée, mais transformée directement en sel par agitation de sa solution étherée avec la solution aqueuse de l'acide correspondant, cet acide doit être en quantité strictement nécessaire, ou mieux légèrement insuffisante, de façon à être certain d'obtenir une solution neutre. La solution est ensuite évaporée à sec dans le vide. Les sels les plus employés sont le sulfate, le sulfite et le salicylate.

Le *Sulfate d'ésérine*, $(C^{15}H^{21}N^3O^2)^2SO^4H^2$, est une poudre blanche ou légèrement jaunâtre, déliquescence, fusible à 140-142°. On l'emploie surtout en médecine vétérinaire.

Le *Sulfite d'ésérine*, $(C^{15}H^{21}N^3O^2)^2SO^3H^2$, est une poudre blanche, d'apparence amorphe, facilement soluble dans l'eau. Sa solution reste incolore, tandis que les solutions des autres sels d'ésérine se colorent au bout de quelques jours.

Le *Salicylate d'ésérine*, $C^{15}H^{21}N^3O^2, C^7H^6O^3$, forme des cristaux incolores ou légèrement jaunâtres, fusibles à 178-180°. Il se dissout dans 85 parties d'eau. Ce sel doit être préféré aux autres sels d'ésérine, car il s'obtient plus facilement cristallisé. On le prépare en dissolvant dans l'éther, 10 parties d'ésérine et 5,25 parties d'acide salicylique.

Isophysostigmine. — L'isophysostigmine se rencontre également dans la fève de Calabar. Elle paraît avoir la même composition que l'ésérine. Elle s'en distingue par son insolubilité dans l'éther. On peut la retirer des résidus de préparation alcalins de l'ésérine par extraction au chloroforme.

Le *Sulfate d'isophysostigmine* fond à 200-202°.

L'isophysostigmine se montre plus active que l'ésérine ; il en faut environ 0,75 mmgr. pour produire le même effet physiologique que 1 mmgr. d'ésérine. Ce composé est entré récemment dans la pratique médicale et paraît devoir s'employer comme succédané de l'ésérine.

Sparteïne, $C^{15}H^{26}N^2$. — La sparteïne se retire du genêt à balai :

On épuise la plante par l'eau faiblement sulfurique. On concentre les solutions à un petit volume et on distille avec une solution de soude caustique ou de carbonate de soude ; la sparteïne, mélangée d'autres bases et d'ammoniaque, est entraînée par la vapeur d'eau. Le liquide distillé est saturé par l'acide chlorhydrique. On évapore à sec et on distille dans le vide avec de la soude caustique. On recueille la portion qui passe vers 180° sous 20 mm. (Bernheimer¹).

La sparteïne est une huile incolore, épaisse, peu soluble dans l'eau, qui se colore peu à peu. Elle bout à 287-288°, à la pression ordinaire. Son odeur rappelle celle de l'aniline ; elle est très amère et vénéneuse. On l'emploie, comme diurétique et comme stimulant du cœur, sous la forme de sulfate.

Le *Sulfate de sparteïne*, $C^{15}H^{26}N^2, SO^4H^2 + 4H^2O$, obtenu en saturant la base par l'acide sulfurique, forme des cristaux blancs solubles dans l'eau et dans l'alcool. Il devient anhydre vers 110° et fond à 138°.

Cytisine, *Sophorine*, *Ulexine*, $C^{14}H^{14}N^2O$. — La cytisine se retire des semences du *Cytisus laburnum* (Partheil¹).

Les semences concassées sont mises à digérer pendant 48 heures avec de l'eau acidulée par l'acide sulfurique. On filtre, on neutralise par la chaux, et on précipite par l'acétate de plomb. L'excès de plomb est éliminé par l'hydrogène sulfuré. La liqueur claire est neutralisée par le carbonate de soude et évaporée. Quand il ne reste plus qu'un petit volume de liqueur on précipite par une solution de tanin. Le précipité est mélangé d'oxyde de plomb et traité par l'alcool à 35°, qui s'empare de l'alcaloïde. Par évaporation de l'alcool, on obtient un sirop, qui traité par l'acide azotique dilué de deux fois son volume d'eau et additionné de 6 à 8 volumes d'alcool, laisse séparer par refroidissement, d'abord des matières résineuses, puis de l'azotate de cytisine cristallisé. La cytisine est mise en liberté par la potasse et purifiée par cristallisation dans l'alcool absolu.

La cytisine se présente en masses cristallines fusibles à 154°,5, solubles en toutes proportions dans l'eau et dans l'alcool. Son action physiologique est intermédiaire entre celles du curare et de la strychnine. Elle est très toxique.

Le *Chlorydrate* $C^{11}H^{14}N^2O, HCl$, et l'*Azotate*,



cristaux blancs, solubles dans l'eau, ont été proposés contre l'asthme et la toux.

Erythropléine. — Cet alcaloïde se retire de l'écorce de l'*Erythroleum guineense* (Gallois¹ et Hardy).

L'écorce pulvérisée est mise à macérer pendant 3 jours avec l'alcool à 90° froid, acidulé par l'acide tartrique

de ciguë avec de l'eau renfermant de la potasse caustique. On distille tant que les vapeurs aqueuses possèdent une réaction alcaline. Le produit de la distillation, qui, avec la conicine renferme de l'ammoniaque, d'autres bases et des substances non basiques, est traité par l'acide sulfurique. La solution, neutralisée et séparée des huiles non basiques, est évaporée au bain-marie jusqu'à consistance de sirop épais. Ce dernier est agité avec un mélange de 2 parties d'alcool et une partie d'éther. Le sulfate de conicine se dissout, tandis que le sulfate d'ammoniaque reste insoluble. On filtre, et on distille l'alcool et l'éther, on ajoute un peu d'eau au résidu et on chauffe au bain-marie pour chasser tout l'alcool. Le résidu sirupeux est additionné d'une lessive de potasse caustique et distillé rapidement au bain d'huile. Le produit de la distillation est desséché sur la potasse caustique fondue, puis rectifié dans un courant d'hydrogène.

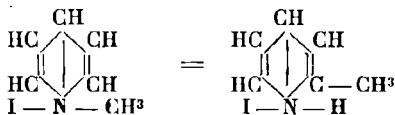
D'après Geiger on obtient ainsi 30 grammes de conicine pour 3 kilogrammes de fruits récents ; 15 grammes seulement avec des fruits desséchés ; avec les feuilles fraîches on obtient à peine 4 grammes d'alcaloïde pour 50 kilogrammes de plantes.

Schorm¹ arrose les semences de ciguë avec de l'eau chaude, et quand elles sont gonflées ajoute 4 kilogrammes de carbonate de soude par 100 kilogrammes de plante. On distille au moyen d'un courant de vapeur d'eau à la pression de 3 atmosphères environ, tant que la liqueur distillée est alcaline. Les produits distillés sont neutralisés par l'acide chlorhydrique. On évapore la liqueur à consistance de sirop, puis on reprend par l'alcool absolu. On sépare le chlorhydrate d'ammo-

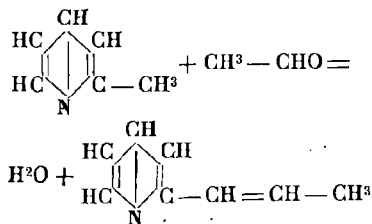
niaque insoluble et on distille l'alcool; on ajoute de la lessive de soude et on agite le mélange avec de l'éther qui dissout la conicine impure. La solution étherée, fortement refroidie, abandonne de longues aiguilles de conhydrine; on les sépare, on distille l'éther et on rectifie la conicine dans un courant d'hydrogène en recueillant ce qui passe entre 168 et 169°.

La synthèse de la conicine a été réalisée par Ladenburg² de la façon suivante :

La pyridine, additionnée d'une quantité équimoléculaire d'iodure de méthyle, est chauffée à 300°. Dans ces conditions le produit d'addition de l'iodure de méthyle à l'azote subit une migration moléculaire; le groupement méthylique fixé sur l'azote passe sur le carbone en position 2, pour former l'iodhydrate de méthyl-2-pyridine ou iodhydrate de picoline



La picoline est mise en liberté par la soude caustique et distillée; elle bout à 128°. Chauffée avec la paraldehyde, elle fournit l'allylpyridine,



liquide peu soluble, qui bout à 187°,5-192°,5.

L'allylpyridine, soumise à l'hydrogénation par le sodium et l'alcool absolu, fixe 8 atomes d'hydrogène et donne la conicine. Le produit obtenu est racémique. Il a été dédoublé par Ladenburg, au moyen des tartrates, en conicines droite et gauche. La conicine droite est identique au produit naturel.

La conicine est un liquide huileux à odeur vireuse et étourdissante. Elle bout à 167°. Elle est plus légère que l'eau. Elle se dissout dans 100 parties d'eau; elle est moins soluble à chaud qu'à froid, elle se mélange en toutes proportions à l'alcool et à l'éther. On l'emploie surtout sous la forme de bromhydrate.

Le *Bromhydrate de conicine*, $C^8H^{17}N, HBr$, obtenu en neutralisant la solution aqueuse d'acide bromhydrique par la conicine, forme des cristaux blancs fusibles à 210-214°. Il se dissout dans deux parties d'eau froide. C'est un antispasmodique et un antinévralgique; il est employé contre le tétanos, l'asthme cardiaque, la sciatique et les bourdonnements d'oreilles.

Le *Chlorhydrate de conicine*, $C^8H^{17}N, HCl$, forme des cristaux blancs fusibles à 210-212°; il est moins employé que le bromhydrate.

ALCALOÏDES DES PAPAVERACÉES

Les plus importants sont les alcaloïdes de l'opium.

L'opium est le produit de l'évaporation du suc laiteux fourni par les incisions faites aux capsules de diverses espèces de pavot et surtout du pavot somnifère (*papaver somniferum*). C'est un produit fort complexe, qui renferme du caoutchouc, de la gomme, de la graisse, des matières pectiques et albuminoïdes, du sucre, des

sels minéraux, des acides organiques et de l'acide sulfurique auxquels sont combinés les alcaloïdes.

L'opium renferme un assez grand nombre d'alcaloïdes, parmi lesquels on a caractérisé :

Morphine.	$C^{17}H^{19}NO^3$	fusible à 230°
Codéine.	$C^{18}H^{21}NO^3$	— 153°
Pseudomorphine.	$(C^{17}H^{18}NO^3)^2$	se décompose sans fondre
Thébaïne	$C^{19}H^{21}NO^3$	fusible à 193°
Codamine.	$C^{20}H^{25}NO^4$	— 126°
Laudanine.	—	— 166°
Laudanidine.	—	— 177°
Laudanosine.	$C^{21}H^{27}NO^4$	— 89°
Hydrocotarnine.	$C^{12}H^{15}NO^3$	— 55°
Papavérine.	$C^{20}H^{21}NO^4$	— 147°
Méconidine	$C^{21}H^{23}NO^4$	— 58°
Lanthopine	$C^{23}H^{25}NO^4$	— 200°
Cryptopine	$C^{24}H^{23}NO^5$	— 217°
Protopine	$C^{30}H^{19}NO^5$	— 207°
Papavéramine	$C^{34}H^{21}NO^5$	— 142°
Rhœadine.	$C^{24}H^{21}NO^6$	— 232°
Narcotine	$C^{22}H^{23}NO^7$	— 176°
Oxynarcotine.	$C^{22}H^{23}NO^8$	— 7°
Narcéine	$C^{23}H^{23}NO^9$	— 145°, 2
Gnoscopine	$C^{34}H^{36}N^2O^{11}$	— 233°
Tritopine	$C^{42}H^{54}N^2O^7$	— 182°

Les premiers de ces alcaloïdes, Morphine, ... Laudanosine, sont des bases fortes, très toxiques ; les seconds sont des bases faibles.

Un petit nombre seulement se trouvent en proportions notables dans l'opium. Ce sont : la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavérine, la narcotine et la narcéine. Nous indiquerons tout d'abord comment on peut les

retirer et les séparer de l'opium, puis nous étudierons les procédés d'extraction qui leur sont particuliers.

Séparation des principaux alcaloïdes de l'opium. — L'opium, réduit en tranches minces, est épuisé par une petite quantité d'eau à 60-70°. On comprime le résidu pour séparer le dissolvant aussi complètement que possible et on ajoute du chlorure de calcium qui précipite l'acide méconique à l'état de méconate de calcium. La solution filtrée est concentrée et abandonnée au repos un temps suffisant pour permettre aux chlorhydrates de morphine et de codéine de cristalliser.

Le mélange des chlorhydrates de morphine et de codéine est dissous dans l'eau et traité par l'ammoniaque qui précipite seulement la morphine. On la sépare et on concentre; il se dépose une nouvelle quantité de morphine. La codéine est ensuite précipitée par la soude.

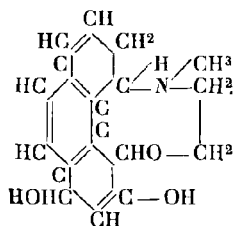
L'eau-mère, séparée des chlorhydrates de morphine et de codéine, est diluée et précipitée par l'ammoniaque. Le précipité est essoré et lavé avec un peu d'eau. Il renferme la narcotine avec un peu de thébaïne et de papavérine, mélangées de matières résineuses. On en fait une pâte avec la lessive de soude, on laisse quelque temps en contact, puis on ajoute de l'eau. Il se dépose de la narcotine impure qui est lavée et purifiée par plusieurs cristallisations dans l'alcool. Les liqueurs alcooliques provenant de la cristallisation de la narcotine sont évaporés; le résidu qui est un mélange de narcotine, de papavérine et de résine est épuisé par l'acide acétique étendu et bouillant; puis on précipite par l'acétate basique de plomb. La thébaïne n'est pas précipitée. Le précipité est soumis à l'ébullition avec l'alcool; la liqueur alcoolique est évaporée, le résidu est

épuisé par l'acide chlorhydrique. La solution des chlorhydrates est concentrée et soumise à la cristallisation; le chlorhydrate de papavérine se sépare, celui de narcotine reste en dissolution.

La liqueur ammoniacale dont on a séparé la narcotine, la papavérine et la thébaïne renferme encore la narcéine. On ajoute de l'acétate de plomb, on filtre, on précipite l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, on sature par l'ammoniaque et on concentre à une douce chaleur jusqu'à formation de pellicule. Quelques jours après la narcéine cristallise. On la purifie par cristallisation dans l'eau et dans l'alcool.

Action physiologique des alcaloïdes de l'opium. — Quelques-uns sont surtout soporifiques; au premier rang se place la narcéine, puis la morphine et la codéine. Dans l'ordre convulsivant on rencontre tout d'abord la thébaïne, puis la papavérine, la narcotine, la codéine, la morphine et la narcéine. D'après la toxicité ils se rangent dans l'ordre : thébaïne, codéine, papavérine, narcéine, morphine et codéine.

Morphine, $C^{17}H^{19}NO^3 + H^2O$.



Les principales méthodes indiquées pour isoler la morphine de l'opium sont les suivantes :

1° Merck³ épuise l'opium par l'eau froide. La liqueur est concentrée, et lorsqu'elle est encore chaude, elle est additionnée de carbonate de soude pulvérisé tant qu'il se dégage de l'ammoniac. On laisse reposer 24 heures, on filtre le précipité qui est lavé jusqu'à ce que les eaux de lavage ne passent plus colorées, on lave à froid avec une petite quantité d'alcool à 85°, on dessèche et on épuise à froid par l'acide acétique dilué. L'acide acétique doit être ajouté peu à peu, en attendant, après chaque addition, que l'acide ajouté soit neutralisé. La solution est filtrée, traitée par le noir animal, et précipitée par l'ammoniaque, en ayant soin de ne pas en ajouter un excès. Le précipité est lavé et purifié par cristallisation dans l'alcool. Par concentration des eaux-mères il se dépose une nouvelle quantité de morphine.

2° Le procédé suivant a été indiqué par Robertson⁴, puis modifié par Robiquet¹ et Gregory.

L'opium est épuisé par l'eau froide, et la liqueur aqueuse évaporée à 10° B⁶ environ; on filtre les substances albumineuses précipitées, et on ajoute à la liqueur bouillante 120 grammes de chlorure de calcium par kilogramme d'opium traité. Il se forme un précipité de méconate de calcium, mélangé de résine et de matière colorante. La solution filtrée et évaporée laisse encore déposer du méconate de calcium, puis se prend en une masse cristalline de chlorhydrates de morphine et de codéine, qui sont purifiés par une nouvelle cristallisation. Le mélange des deux chlorhydrates est dissous dans l'eau, puis traité par l'ammoniaque qui précipite seulement la morphine.

3° Thiboumery¹ et Mohr profitent de ce que la morphine est soluble dans un excès d'eau de chaux, et pré-

cipitée de la solution par le chlorhydrate d'ammoniaque.

L'opium est épuisé par trois fois son poids d'eau chaude. La liqueur concentrée est versée dans un lait de chaux bouillant (on emploie 1 partie de chaux et 6 à 8 parties d'eau pour 4 parties d'opium). On fait bouillir quelques instants, on filtre sur toile, on lave et on concentre les liqueurs obtenues jusqu'à ce que leur poids soit environ le double du poids de l'opium traité. La liqueur filtrée est portée à l'ébullition et additionnée de chlorhydrate d'ammoniaque qui précipite la morphine. On laisse refroidir, on lave le précipité, on le dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et on fait cristalliser le chlorhydrate de morphine. Ce procédé est surtout avantageux pour réaliser une séparation complète de la morphine et de la narcotine; cette dernière, en effet, est insoluble dans l'eau de chaux.

Pour séparer la narcotine, Wittstock¹ utilise la propriété que possède cet alcaloïde d'être précipité par une solution de sel marin.

La morphine isolée par l'une des méthodes précédentes est transformée en sel de morphine par dissolution dans la solution aqueuse de l'acide correspondant. Il faut avoir soin de ne pas ajouter un excès d'acide. On obtient facilement des solutions neutres en laissant quelque temps en contact la liqueur acide avec un léger excès de morphine. On passe la solution au noir animal et on la concentre de façon à la faire cristalliser. Les sels les plus employés sont le chlorhydrate et le sulfate, puis viennent le bromhydrate, l'acétate, le tartrate et l'oléate.

La *Morphine* cristallise en prismes blancs; peu solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool, presque

insolubles dans l'éther. Elle devient anhydre vers 110° et fond ensuite à 200°. Elle est inodore, et d'une amertume persistante. D'après Decharme¹ elle peut être sublimée lorsqu'on opère sur de petites quantités; les fumeurs d'opium doivent donc absorber de la morphine. Les sels de morphine sont très employés comme hypnotiques, sédatifs et narcotiques; principalement en injections sous-cutanées.

Le *Chlorhydrate de morphine*, $C^{17}H^{19}NO^3, HCl + 3H^2O$, forme des aiguilles soyeuses, solubles dans 17 à 20 parties d'eau froide, et dans moins de 1 partie d'eau bouillante. Il noircit vers 200°. C'est le plus employé des sels de morphine.

Le *Bromhydrate de morphine*, $C^{17}H^{19}NO^3, HBr + 2H^2O$, cristallise en longues aiguilles blanches facilement solubles dans l'eau. Il doit être préféré aux autres sels de morphine dans le traitement des affections nerveuses.

Le *Sulfate de morphine*, $(C^{17}H^{19}NO^3)^2SO^4H^2 + 5H^2O$, cristallise en aiguilles blanches, solubles dans 21 parties d'eau et dans 102 parties d'alcool. Il fond à 255°. C'est le sel de morphine le plus employé dans les États de l'Amérique du Nord.

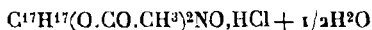
Le *Acétate de morphine*, $C^{17}H^{19}NO^3, C^2H^4O^2 + 3H^2O$, est une poudre blanche, soluble dans 2,5 parties d'eau, dans 47,6 parties d'alcool et dans 5 parties de glycérine. Ce fut autrefois l'un des sels de morphine les plus employés.

Le *Tartrate de morphine*, $(C^{17}H^{19}NO^3)^2C^4H^6O^6 + 3H^2O$, est une poudre cristalline blanche, soluble dans 10 parties d'eau. Il a été spécialement recommandé pour les injections hypodermiques.

L'*Oléate de morphine* est une solution à 20 p. 100

de morphine dans l'acide oléique, qui doit être préférée pour les préparations de morphine destinées à l'usage externe.

Diacétylmorphine ; Héroïne,



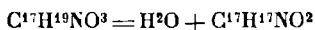
La diacétylmorphine se forme quand on chauffe la morphine avec un excès d'anhydride acétique, à la température de 85° (Wright² et Hesse).

On l'obtient plus facilement par l'action du chlorure d'acétyle en léger excès. La réaction se produit à froid, sans qu'il soit nécessaire de chauffer. Elle commence immédiatement, la morphine se dissout peu à peu pour donner un liquide légèrement jaunâtre, de consistance sirupeuse. Il se forme du chlorhydrate de diacétylmorphine qui est repris par 20 fois son volume d'eau chaude. On filtre, on précipite par le carbonate de soude et on extrait le précipité au moyen de chloroforme. La solution chloroformique laisse après évaporation un résidu sirupeux qui se solidifie peu à peu (Merck⁵).

Traitée par l'acide chlorhydrique étendu, cette masse se transforme peu à peu en cristaux de chlorhydrate, qui sont purifiés par cristallisation dans l'eau.

Le chlorhydrate de diacétylmorphine ou héroïne cristallise en petites aiguilles incolores, qui noircissent sans fondre à 280° (la diacétylmorphine fond à 171° après cristallisation dans l'éther acétique). Il est employé comme succédané de la morphine. Certains malades peuvent le supporter sans inconvénient, alors que la morphine produit chez eux des troubles caractéristiques.

Apomorphine, $C^{17}H^{17}NO^2$. — L'apomorphine résulte de la déshydratation de la morphine par les acides ou par le chlorure de zinc.

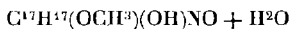


On chauffe la morphine, avec l'acide chlorhydrique (à 25 p. 100 HCl), à 140°. Ou bien, on chauffe pendant 20 minutes environ à 120-125°, une solution concentrée de chlorhydrate de morphine avec une solution concentrée de chlorure de zinc; le point d'ébullition de cette dernière solution étant de 200°. On précipite la base par la soude et on extrait à l'éther (Mayer ¹).

L'apomorphine est une masse blanche, amorphe, qui devient verte à l'air humide. Elle est peu soluble dans l'eau, mais très soluble dans l'eau chargée de gaz carbonique. Les sels d'apomorphine possèdent une action vomitive très violente.

Le *Chlorhydrate d'apomorphine*, $C^{17}H^{17}NO^2, HCl$, forme des cristaux blancs, solubles dans l'eau, fusibles à 270°. Il est employé comme hypnotique, émétique et expectorant.

Codéine, Éther monométhylque de la morphine,

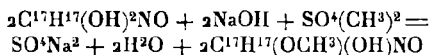


La codéine est obtenue en même temps que la morphine, lorsqu'on traite l'opium par le procédé Robertson Gregory (page 324).

La liqueur ammoniacale, séparée de la morphine, est additionnée de potasse qui précipite la codéine. Il faut avoir bien soin de décomposer tout le sel ammoniacal par un excès de potasse.

Il est préférable d'opérer ainsi : La liqueur est évaporée à cristallisation ; il se dépose surtout du chlorhydrate de codéine, le chlorhydrate d'ammoniaque étant plus soluble. Deux ou trois autres cristallisations permettent d'obtenir le chlorhydrate de codéine pur. Il suffit ensuite de décomposer ce sel par la potasse pour isoler la codéine (Anderson²).

La codéine se prépare aussi par méthylation de la morphine. On agite une solution alcaline de morphine avec le sulfate neutre et méthyle (Merck⁶).



Le sulfate de méthyle peut être remplacé par le phosphate ou par le nitrate de méthyle (Merck⁷) ; on employait anciennement l'iodure de méthyle.

La *codéine* cristallise en prismes orthorhombiques fusibles à 153°. Elle se dissout dans 80 parties d'eau ; elle est assez soluble dans l'alcool et dans l'éther. Les sels de codéine sont employés comme succédanés des sels de morphine ; principalement contre la bronchite et la toux.

Le *Chlorhydrate de codéine*, $C^{18}H^{21}NO^3, HCl, + 2H^2O$ cristallise en aiguilles blanches, solubles dans 20 parties d'eau. C'est le sel usuel de codéine.

Le *Bromhydrate de codéine*, $C^{18}H^{21}NO^3, HBr + 2H^2O$, est spécialement employé contre les toux nerveuses.

Le *Sulfate de codéine*, $(C^{18}H^{21}NO^3)^2SO^4H^2 + 5H^2O$, forme des cristaux blancs, solubles dans 40 parties d'eau ; il remplace parfois le chlorhydrate.

Le *Phosphate de codéine*, $C^{18}H^{21}NO^3, PO^4H^3 + 2H^2O$, est une poudre cristalline blanche, soluble dans 4 par-

ties d'eau. Il est employé en injections sous-cutanées comme sédatif, chez les morphinomanes. Il est peu irritant.

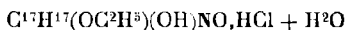
Le *Salicylate de codéine*, $C^{18}H^{21}NO^3, C^7H^6O^3$, est une poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau, il a été proposé pour le traitement des affections rhumatismales.

Eucodine. — L'eucodine résulte de la fixation d'une molécule de bromure de méthyle sur une molécule de codéine. C'est un narcotique dont l'action convulsivante est plus faible que celle de la codéine.

Apocodéine, $C^{19}H^{18}NO^2$. — L'apocodéine se prépare au moyen de la codéine, de même que l'apomorphine au moyen de la morphine.

Le *Chlorhydrate d'apocodéine*, $C^{18}H^{19}NO^2, HCl$, est une poudre d'un blanc grisâtre, hygroscopique. On peut l'employer comme expectorant, sédatif et hypnotique, succédané du chlorhydrate d'apomorphine. Il agit aussi comme laxatif en injections sous-cutanées.

Dionine, *Chlorhydrate de l'éther monoéthylique de la morphine*,



La dionine s'obtient par synthèse, au moyen de la morphine.

La solution alcaline de morphine est agitée avec le sulfate neutre d'éthyle. Ce dernier peut être remplacé par le phosphate ou par le nitrate d'éthyle. L'éther monoéthylique de la morphine qui a pris naissance est extrait par l'éther. La solution étherée est agitée avec l'acide chlorhydrique dilué ; la liqueur aqueuse évaporée

abandonne le chlorhydrate d'éthylmorphine ou dionine. On le purifie par une ou deux cristallisations dans l'eau (Knoll²).

La dionine forme une poudre cristalline blanche inodore, d'une saveur légèrement amère. Elle fond vers 123-125°. Elle se dissout à 15° dans 7 parties d'eau et dans le 1/3 de son poids d'alcool. Le sirop simple la dissout facilement dans la proportion de 1 p. 20.

Elle est employée comme succédané de la morphine et surtout de la codéine. Elle calmerait la toux plus promptement que la codéine; elle donne plus difficilement lieu à l'accoutumance.

Péronine, *Chlorhydrate de l'éther monobenzyle de la morphine*,

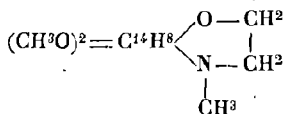


L'éther benzyle de la morphine se prépare en chauffant une partie de morphine avec 0,23 partie d'éthylate de sodium, 0,43 partie de chlorure de benzyle et 20 parties d'alcool absolu. On chauffe au réfrigérant à reflux jusqu'à ce qu'il ne se dépose plus de chlorure de sodium. On filtre et on ajoute de l'acide chlorhydrique qui précipite le chlorhydrate de benzylmorphine ou péronine peu soluble dans l'alcool. Ce chlorhydrate est purifié par cristallisation dans l'eau (Merck³).

La péronine forme des aiguilles incolores, brillantes, difficilement solubles dans l'alcool absolu. Elle se dissout dans 133 parties d'eau à 15°. Ce composé a été proposé comme succédané de la codéine, mais son em-

ploi ne s'est pas répandu, à cause de sa faible solubilité et aussi de sa saveur caustique.

Thébaïne, Paramorphine. $C^{18}H^{21}NO^3$



Hesse⁵ isole la thébaïne de la façon suivante : La solution alcaline de l'extrait d'opium est agitée avec l'éther; la liqueur étherée est agitée avec l'acide acétique dilué, qui s'empare des alcaloïdes. On évapore l'éther et on verse le résidu dans un excès de lessive alcaline, en agitant, afin d'éviter l'agglomération de la résine. On laisse reposer 24 heures et on dissout le précipité dans l'acide acétique. La solution acétique, décolorée au noir animal, est additionnée d'acide tartrique en poudre; il se dépose lentement du tartrate de thébaïne cristallisé; on le purifie par une nouvelle cristallisation et on le décompose par la soude pour isoler la thébaïne.

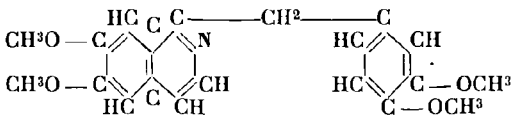
- Lorsque l'opium a été traité par le procédé Gregory et Robertson, la liqueur dont on a séparé la morphine et la codéine est additionnée d'ammoniaque pour précipiter la narcotine. On reprend le précipité par l'alcool, et l'eau-mère alcoolique est alors évaporée. L'évaporation de cette eau-mère donne un résidu résineux qui contient la thébaïne. Pour séparer la thébaïne on traite ce résidu par l'acide acétique étendu et bouillant; cet acide dissout la thébaïne, un peu de narcotine et des traces de résine. On ajoute de l'extrait de saturne jusqu'à réaction alcaline, ce qui précipite la narcotine et la

résine. L'excès de plomb est éliminé par l'acide sulfurique. La liqueur filtrée est traitée par l'ammoniaque qui précipite la thébaïne. Le précipité est lavé, séché et dissous dans l'alcool bouillant. La solution, décolorée au noir animal, abandonne par refroidissement la thébaïne sous la forme de paillettes cristallines. On la purifie par de nouvelles cristallisations.

La *thébaïne* cristallise en lamelles quadratiques, fusibles à 193°. Elle est insoluble dans l'eau et dans les alcalis, facilement soluble dans l'alcool et dans l'éther. C'est un poison très violent.

Le *Chlorhydrate de thébaïne*, $C^{19}H^{21}NO^3, HCl + H^2O$ forme des aiguilles blanches, solubles dans 15,8 parties d'eau à 10°. On le prépare en saturant l'acide chlorhydrique dilué par un léger excès de thébaïne. Il est employé dans le traitement de tous les états morbides dont la douleur forme le symptôme le plus affligeant, névralgies, rhumatismes. Mais par suite de son prix élevé, son usage s'est peu répandu.

Papavérine, $C^{20}H^{14}NO^4$



Merck⁴ traite la solution aqueuse d'extrait d'opium par un excès de soude. Le précipité formé, qui ne contient pas de morphine si l'on ajoute assez d'alcali, est dissous dans l'alcool. La solution est évaporée à siccité; le résidu est repris par un acide dilué, filtré et additionné d'ammoniaque qui précipite une matière

résineuse renfermant beaucoup de papavérine. Le précipité est traité par de l'acide chlorhydrique dilué; l'addition d'acétate de potassium précipite une matière résineuse, foncée, qu'on lave à l'eau et qu'on traite par l'éther bouillant. Par refroidissement la papavérine se sépare cristallisée. On la purifie par cristallisation de son chlorhydrate qui est peu soluble.

Hesse⁶ reprend les eaux-mères séparées de la morphine et de la codéine d'après le procédé Gregory et Robertson.

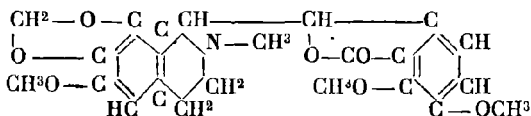
On étend d'un égal volume d'eau, on précipite par l'ammoniaque et on extrait à l'éther. La liqueur éthérée est agitée avec de l'acide acétique qui enlève la papavérine et d'autres bases. La solution acétique est versée lentement dans une lessive alcaline, en agitant avec soin, pour que la masse ne puisse pas s'agglomérer. On laisse reposer 24 heures. Le précipité renferme la papavérine mélangée de narcotine et de thébaïne. On dissout ce précipité dans l'acide acétique, on neutralise et on ajoute de l'alcool. Il se forme un précipité cristallin qui renferme la papavérine et la narcotine. On le dissout dans un excès d'acide oxalique, la papavérine cristallise à l'état d'oxalate acide, tandis que la narcotine reste dans les eaux-mères et peut ensuite être précipitée par l'ammoniaque,

L'oxalate de papavérine est purifié par cristallisation dans l'eau. On le décompose par le chlorure de calcium, on précipite la papavérine par l'ammoniaque et on la fait cristalliser dans l'alcool.

La *papavérine* cristallise en prismes fusibles à 147°. Elle est presque insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther. Elle n'est pas toxique. C'est un

narcotique et un sédatif employé sous la forme de *Chlorhydrate*, contre les diarrhées des enfants.

Narcotine, Opianine, $C^{22}H^{23}NO^7$,



La narcotine se retire des eaux-mères du procédé Gregory-Robertson (page 324). On étend d'eau et on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. Le précipité, coloré et grenu, est délayé dans l'eau et rapidement essoré pour éviter qu'il ne devienne résineux. Les eaux-mères et les eaux de lavage entraînent la thébaïne, la narcéine et un peu de narcotine. Le précipité de narcotine est repris par l'alcool bouillant; la narcotine se dépose par refroidissement; elle est lavée avec une petite quantité de lessive de potasse, puis à l'eau froide et enfin purifiée par cristallisation dans l'alcool; on se débarrasse ainsi de la thébaïne.

La narcotine peut aussi se retirer de l'opium, en profitant de sa solubilité dans l'éther. Un traitement directement effectué sur l'opium fournit une solution éthérée de narcotine. Il est plus avantageux de mettre à profit la solubilité de la narcotine dans l'acide acétique faible. Les résidus de la préparation de l'extrait d'opium, qui renferment presque toute la narcéine sont soumis à l'ébullition avec l'acide acétique à 2 ou 3°. La solution, filtrée et additionnée d'ammoniaque, fournit de la narcotine impure. On la purifie par cristallisation de sa solution alcoolique décolorée au noir animal.

langée de méconine qu'on enlève au moyen de l'éther.

Anderson¹ retire la narcéine des eaux-mères de la préparation de la morphine par le procédé Grégory et Robertson.

Ces eaux-mères sont traitées par l'ammoniaque qui précipite la narcotine, la thébaïne et les matières résineuses. La narcéine reste en solution; on précipite cette solution par l'acétate de plomb, on élimine l'excès de plomb par l'acide sulfurique et après avoir neutralisé la liqueur on concentre jusqu'à formation d'une pellicule. On laisse refroidir, et au bout de quelques jours on jette le dépôt formé sur une toile, on le lave à l'eau froide et on le fait bouillir avec une assez grande quantité d'eau. La solution aqueuse abandonne par refroidissement des cristaux soyeux de narcéine. On les purifie par une nouvelle cristallation dans l'eau et un traitement au noir animal.

La narcéine s'obtient synthétiquement, en traitant l'iodométhylate de narcotine par la potasse.

La *narcéine*, cristallise en prismes rhomboïdaux, peu solubles dans l'eau froide, facilement solubles dans l'eau chaude (dans 230 parties d'eau bouillante), assez solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Anhydre elle fond à 145° en perdant une molécule d'eau de constitution.

Son action physiologique est semblable à celle de la morphine, mais un peu plus faible. Le *Chlorhydrate*, $C^{23}H^{27}NO^8, HCl + 3H^2O$, est parfois employé comme hypnotique, sédatif et narcotique.

L'*Antispasmine* est un mélange de salicylate de soude et de narcéine sodique, $C^{23}H^{28}NO^9Na + 3C^7H^5O^3Na$.

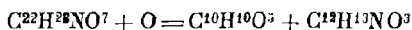
C'est une poudre blanche hygroscopique, qui ren-

ferme 50 p. 100 de narcéine. Elle a été recommandée spécialement contre la toux des enfants.

Narcyle. — La solution alcaline de narcéine, traitée par l'iodure ou par le sulfate d'éthyle, fournit l'éthyl-narcéine, dont le chlorhydrate est connu sous le nom de narcyle (Freund¹).

Le narcyle est une poudre cristalline blanche soluble dans 50 parties d'eau. C'est un hypnotique et un sédatif dont l'action est analogue à celle de la codéine et de la dionine. On l'a employé avec succès contre la toux.

Cotarnine, $C^{12}H^{13}NO^3 + H^2O$. — La cotarnine s'obtient en oxydant la narcotine par le bioxyde de manganèse et l'acide sulfurique. Il se forme en même temps de l'acide opianique.



On traite une solution bouillante de 2 parties de narcotine par 3 parties d'acide sulfurique et 3 parties de bioxyde de manganèse. Après refroidissement et au bout de quelques heures on filtre pour séparer l'acide opianique et on précipite la cotarnine par la soude. Le précipité est purifié par cristallisation dans le benzène (Beckett¹ et Wright).

La *cotarnine* cristallise en aiguilles incolores, à peine solubles dans l'eau froide, facilement solubles dans l'alcool et dans l'éther. Elle devient anhydre à 100°; à une température plus élevée elle charbonne en répandant une odeur désagréable.

Le *Chlorhydrate de cotarnine*, $C^{12}H^{13}NO^3, HCl + H^2O$,

est employé sous le nom de *Stypticine*, comme hémostatique, analgésique et sédatif.

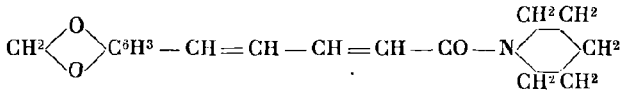
Chélidonine, $C^{20}H^{19}NO^5 + H^2O$. — La Chélidonine se rencontre dans toutes les parties de la grande chélideine (*Chélidonium majus*); elle est accompagnée par la *Sanguinarine*. Elle se trouve surtout accumulée dans la racine (Probst¹).

La racine de chélideine est épuisée par l'eau acidulée d'acide sulfurique. La solution est précipitée par l'ammoniaque, et le précipité est dissous dans l'alcool aiguisé d'acide sulfurique. On chasse l'alcool par distillation et on précipite de nouveau par l'ammoniaque. On obtient ainsi un mélange de chélidonine et de sanguinarine. Ce mélange est repris par l'éther qui dissout principalement la sanguinarine. Le résidu est dissous dans la moindre quantité possible d'acide sulfurique dilué, et additionné de deux volumes d'acide chlorhydrique concentré. Il se dépose du chlorhydrate de chélidonine qu'on lave à froid et que l'on traite par l'ammoniaque pour mettre la chélidonine en liberté. Celle-ci est purifiée par cristallisation dans l'alcool aqueux.

La *Chélidonine* cristallise en aiguilles incolores, insolubles dans l'eau. Anhydre, elle fond à 130°. Elle possède une action narcotique semblable à celle de la morphine. Le chlorhydrate, le sulfate et le phosphate sont parfois employés comme analgésiques, contre les douleurs intestinales et stomacales.

La *Sanguinarine* est une poudre d'un gris violet insoluble dans l'eau. C'est un stimulant et un tonique; à dose élevée, elle agit comme purgatif et émétique.

ALCALOÏDES DES PIPÉRITÉES ET DES POLYGALÉES

Pipérine, Pipérim, C¹⁷H¹⁹NO³,

La pipérine se rencontre dans diverses variétés de poivre. On la retire surtout du poivre blanc.

Le poivre blanc pulvérisé est épuisé par l'alcool à 80°. On chasse l'alcool et on traite l'extrait par une lessive de potasse qui dissout une matière résineuse et laisse la pipérine impure. Celle-ci est purifiée par des lavages à l'eau et par cristallisation dans l'alcool concentré.

Cazeneuve et Caillol¹ chauffent le poivre pulvérisé, pendant 1/4 d'heure avec un lait de chaux. On évapore à sec au bain-marie et on reprend le résidu par l'éther. On distille l'éther et on fait cristalliser la pipérine dans l'alcool. D'après ces auteurs le poivre de Sumatra renferme en moyenne, 8, 1 p. 100 de pipérine; le poivre blanc de Singapore en contient 7, 15 p. 100 et le poivre noir de Singapore, 9, 15 p. 100.

La synthèse de la pipérine a été réalisée en traitant la solution benzénique de pipéridine par le chlorure de l'acide pipérique (Rügheimer¹).

La pipérine cristallise en prismes monocliniques incolores, fusibles à 130°. Elle est insoluble dans l'eau froide et peu soluble dans l'eau bouillante, plus soluble dans l'alcool que dans l'éther. Elle possède une saveur poivrée. C'est un antipyrétique employé contre la fièvre et la dyspepsie.

Ratanhine, $C^{10}H^{13}NO^3$. — La ratanhine se retire de l'extrait de ratanhia. Elle est identique à l'*Angéline*, retirée d'une résine brésilienne provenant du *Ferreira spectabilis*.

L'extrait de ratanhia américain qui renferme environ 1,2 p. 100 de ratanhine est dissous dans l'eau. On précipite la solution par le sous-acétate de plomb, et après avoir éliminé l'excès de plomb on évapore. Après un repos de 12 heures le résidu forme une bouillie cristalline; il est comprimé, lavé avec un peu d'eau, et dissous dans l'ammoniaque. L'évaporation spontanée de la solution fournit des cristaux qui sont comprimés et purifiés par cristallisation dans l'eau bouillante.

La ratanhine peut aussi se préparer au moyen de la résine de Ferreira qui en contient 87 p. 100. On épuise celle-ci par l'eau acidulée d'acide chlorhydrique et on évapore jusqu'à cristallisation. Le chlorhydrate obtenu est purifié par plusieurs cristallisations et décomposé par l'ammoniaque.

La ratanhine cristallise en aiguilles groupées en mamelons. Elle se dissout dans 125 parties d'eau bouillante et dans 1800 parties d'eau froide. Elle pourrait servir à remplacer l'extrait de ratanhia; mais son usage ne paraît pas s'être répandu.

ALCALOÏDES DES RENONCULACÉES

Aconitine, $C^{33}H^{45}NO^{12}$ ou $C^{32}H^{43}NO^{11}$. — L'aconitine se retire de la racine de l'*aconitum napellus*.

La racine sèche est épuisée par l'alcool à 90° additionné de 5 p. 100 d'acide tartrique, et la liqueur alcoolique évaporée à l'abri de l'air. Pour purifier l'aco-

nitine on lave la solution aqueuse de son tartrate à l'éther, on la précipite par le bicarbonate de soude et on l'extrait à l'éther; on la transforme de nouveau en tartrate et on recommence plusieurs fois le traitement précédent. Finalement, on la fait cristalliser dans l'éther de pétrole (Duquesnel²).

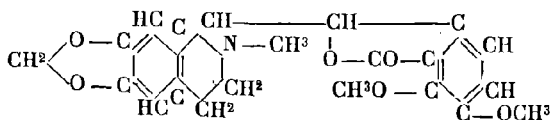
L'aconitine forme des cristaux blancs, fusibles à 190°, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther. C'est un poison des plus vénéneux, utilisé comme sédatif puissant. Elle possède la propriété de dilater la pupille de l'œil. On se sert généralement de l'azotate.

On rencontre aussi dans le commerce un produit désigné sous le nom d'*Aconitine amorphe*. Ce produit est constitué par un mélange des divers alcaloïdes de la racine d'aconit, l'*Aconitine*, la *Napelline*, l'*Aconelline*. Comme ces deux derniers alcaloïdes sont beaucoup moins toxiques que l'aconitine, l'aconitine amorphe est moins toxique (15 à 20 fois) que l'aconitine cristallisée.

Pseudoaconitine, $C^{36}H^{49}NO^{12} + H^2O$. — La pseudoaconitine se retire de la racine de l'*aconitum ferox*, d'une manière analogue à l'aconitine.

Elle cristallise en aiguilles fusibles à 104-105°. Elle est deux fois plus active que l'aconitine cristallisée.

Hydrastine, $C^{21}H^{21}NO^6$. —



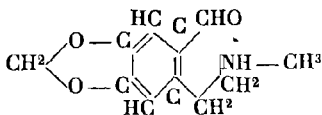
L'hydrastine se retire de la racine de l'*hydrastis canadensis*.

La poudre d'hydrastis canadensis est épuisée par l'alcool. Le liquide obtenu est additionné d'acide sulfurique en grand excès. Après 24 heures de repos on enlève le sulfate de berbérine formé. On filtre et on ajoute de l'ammoniaque de façon à laisser la liqueur légèrement acide; on sépare le sulfate d'ammonium, on concentre à consistance sirupeuse, et on verse le résidu dans 10 volumes d'eau froide. Après 24 heures de repos, on filtre pour séparer les substances résineuses. Le liquide filtré est une solution impure de sulfate d'hydrastine; on le précipite par l'ammoniaque. Le précipité desséché est mis à macérer pendant 24 heures avec 100 fois son poids d'eau froide légèrement acidulée par l'acide sulfurique. On filtre et on précipite par l'ammoniaque. Le précipité desséché est purifié par plusieurs cristallisations dans l'alcool (Freund² et Will).

L'hydrastine cristallise en prismes blancs, fusibles à 132°. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther. Ses solutions ont une saveur amère.

Le *Chlorhydrate d'hydrastine*, $C^{21}H^{21}NO^6HCl + aq$, est une poudre amorphe, soluble dans l'eau, employée comme tonique, astringent, hémostatique, et contre les hémorrhoides.

Hydrastinine, $C^{11}H^{12}NO^3$.



L'hydrastinine s'obtient en oxydant l'hydrastine par l'acide nitrique dilué, ou par l'acide sulfurique et le bioxyde de manganèse. L'hydrastine se dédouble en hydrastinine et acide opianique.

On chauffe, vers 50-60°, 10 grammes d'hydrastine avec 500 cmc. d'acide azotique ($D = 1,3$) et 25 cmc. d'eau. On précipite par l'ammoniaque et on fait cristalliser dans l'alcool.

L'hydrastinine cristallise en aiguilles blanches, fusibles à 116-117°; peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther.

Le *Chlorhydrate d'hydrastinine*, $C^{11}H^{12}NO^3, HCl + H^2O$ est une poudre cristalline jaunâtre, soluble dans l'eau, fusible vers 210°. Il est employé comme hémostatique.

ALCALOÏDES DES RUBIACÉES

Les rubiacées fournissent des alcaloïdes très divers, parmi lesquels les alcaloïdes des quinquinas sont les plus importants. La famille des ipécas fournit l'émétine. La tribu des cofféacées fournit de la caféine dont l'étude a été faite avec les bases puriques.

Alcaloïdes des Quinquinas. — Les alcaloïdes qui existent dans les quinquinas sont combinés à un tannin, l'acide quinotannique, et à un acide, l'acide quinique. Ils sont fort nombreux et varient suivant les espèces qui les fournissent. Les principaux sont les suivants :

1° Alcaloïdes se trouvant dans la plupart des quinquinas.

Cinchonine	$C^{19}H^{22}N^2O$
Hydrocinchonine	$C^{19}H^{24}N^2O$
Dicinchonine.	$C^{19}H^{22}N^2O$
Cinchonidine.	$C^{19}H^{42}N^2O$
Hydrocinchonidine	$C^{19}H^{24}N^2O$
Quinamine	$C^{19}H^{24}N^2O$
Conquinamine	$C^{19}H^{24}N^2O$
Paricine.	$C^{16}H^{18}N^3O$
Quinine.	$C^{20}H^{24}N^2O^2$
Hydroquinine	$C^{20}H^{26}N^2O^2$
Quinidine	$C^{20}H^{24}N^2O^2$
Hydroquinidine.	$C^{20}H^{26}N^2O^2$
Diconquinine.	$C^{40}H^{46}N^4O^3$

2° Alcaloïdes des écorces de cusco :-

Aricine	$C^{23}H^{26}N^2O^4$
Cusconine	$C^{23}H^{26}N^2O^4$
Concusconine.	$C^{23}H^{26}N^2O^4$
Cuscamine	?
Cuscamidine	?

3° Alcaloïde du *Remigia pedunculata* :

Cupréine	$C^{19}H^{22}N^2O$
--------------------	--------------------

4° Alcaloïdes du *Remigia purdicana* :

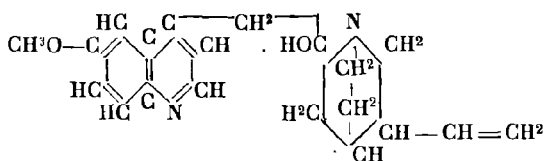
Cinchonamine	$C^{19}H^{24}N^2O$
Concusconine.	$C^{23}H^{26}N^2O^4$
Chairamine	$C^{22}H^{26}N^2O^4$
Conchairamine	$C^{22}H^{26}N^2O^4$
Chairamidine.	$C^{22}H^{26}N^2O^4$
Conchairamidine	$C^{22}H^{26}N^2O^4$

Parmi tous ces alcaloïdes les plus importants sont la quinine et la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine. Les autres n'ont pas reçu d'applications. Nous

étudierons donc seulement ces quatre alcaloïdes et nous dirons un mot de la cupréine, qui s'accumule dans les résidus de fabrication du sulfate de quinine, et qui pourrait servir à la préparation de la quinine et de composés analogues.

Quinine, Méthylcupréine, $C^{20}H^{24}N^2O^2 + 3H^2O$.

Formule probable :



La quinine prédomine dans les quinquinas jaunes, mais elle se rencontre aussi dans le quinquina rouge et dans le quinquina gris.

Elle fut tout d'abord isolée par Pelletier et Caventou en 1820. Depuis cette époque son importance n'a fait que s'accroître, et les améliorations apportées tant dans la culture des quinquinas que dans l'extraction de l'alcaloïde en firent diminuer le prix dans des proportions considérables (1). L'acclimatation des quinquinas dans les colonies hollandaises, françaises et anglaises modifia profondément le commerce des écorces. Le mousage, en supprimant l'action de la lumière, a fait disparaître, ou au moins fortement diminuer la proportion de quinidine. Les quinquinas de culture fournissent

(1) Le sulfate de quinine qui a valu 600 francs le kgr. en 1880 vaut maintenant 40 à 50 francs.

en abondance des écorces égales et même supérieures aux meilleurs calisayas, comme teneur en quinine. Les écorces du *C. Ledgeriana* ne renferment sensiblement pas de cinchonine; aussi cette impureté, presque constante anciennement, a disparu aujourd'hui d'une manière à peu près complète; on rencontre alors de la cinchonidine dont on peut éviter la présence en traitant les écorces du *Remigia*.

Traitement des écorces de quinquina. — Pratiquement, on traite des mélanges d'écorces en vue de la fabrication du sulfate basique de quinine qui est le sel de quinine le plus employé.

Pelletier et Caventou épuisèrent le quinquina par ébullition avec l'eau acidulée au moyen de l'acide chlorhydrique. La liqueur obtenue était traitée par un lait de chaux jusqu'à réaction nettement alcaline. Le précipité, épuisé par l'alcool fort, lui abandonnait les alcaloïdes, qui étaient purifiés par cristallisation de leurs sulfates dans l'eau.

Aujourd'hui on opère généralement ainsi : Les écorces, réduites en poudre, sont arrosées d'un lait de chaux additionné d'un peu de soude. Le tout est agité mécaniquement vers 50° avec un dissolvant des alcaloïdes du quinquina. On se sert généralement des huiles lourdes de schiste; plus récemment on a proposé le tétrachlorure de carbone. On décante la liqueur renfermant les alcaloïdes et on l'agite avec de l'acide sulfurique dilué qui s'empare des alcaloïdes; l'huile de schiste sert de nouveau à l'extraction de la quinine du quinquina. Les liqueurs acides, neutralisées à l'ébullition par le carbonate de soude s'il y a lieu, laissent déposer par refroidissement du sulfate de quinine impur. Ce dernier est

purifié par cristallisation dans l'eau et décoloré au noir animal.

Les impuretés restent dans les eaux-mères qui retiennent aussi un peu de quinine. Cette dernière peut se retirer au moyen d'un tartrate alcalin qui précipite la quinine à l'état de tartrate insoluble; mais qui précipite en même temps la cinchonidine. Pour séparer ces deux bases on décompose le précipité de tartrate par la soude en présence de l'éther. La cinchonidine se dissout tout d'abord avec la quinine, mais après un repos de 24 heures, la cinchonidine se dépose tandis que la quinine reste en solution. On la transforme en sulfate par agitation de la solution étherée avec l'acide sulfurique dilué.

L'élimination de la cinchonidine est généralement incomplète, et c'est à sa présence qu'est due la cristallisation du produit en fines aiguilles légères et cotonneuses (*sulfate léger*). Le sulfate pur cristallise en aiguilles plus brillantes, plus volumineuses, transparentes, plus denses, c'est le *sulfate lourd*. On peut arriver à donner au sulfate pur l'aspect floconneux du sulfate léger en effectuant la cristallisation lentement et en présence d'une petite quantité de sulfate d'ammoniaque. Ce dernier est ensuite éliminé en lavant le produit essoré avec une petite quantité d'eau.

Le sulfate de quinine commercial retient une quantité plus ou moins grande de cinchonidine. Pour le purifier on le dissout dans 30 parties environ d'eau bouillante; on laisse refroidir, et quand la température de la liqueur est de 50 à 60° on essore les cristaux formés. On recueille les deux tiers du sulfate de quinine dissous; un tiers passe dans la liqueur filtrée avec

la plus grande partie des impuretés. En répétant l'opération on obtient un sulfate presque pur. Il est assez difficile d'obtenir un produit rigoureusement pur, car les alcaloïdes des quinquinas s'entraînent les uns les autres.

La purification du sulfate commercial peut encore se faire de la façon suivante. On transforme le sulfate basique en sulfate neutre, par dissolution dans une quantité équivalente d'acide sulfurique dilué, et on laisse cristalliser. La presque totalité de la cinchonidine reste dans l'eau-mère. On dissout alors le produit dans 95 parties d'eau bouillante, on neutralise par le carbonate de soude et on laisse refroidir. Le sulfate de quinine ainsi obtenu est presque pur.

Avant de livrer le sulfate de quinine au commerce il faut vérifier que la proportion d'alcaloïdes autres que la quinine ne dépasse pas la tolérance habituelle.

Pour la quinidine, on se contente de vérifier que la solution aqueuse ne précipite pas par l'iodure de potassium.

Pour la cinchonine, qui constituait anciennement la principale impureté de la quinine on a recours à l'essai de Liebig. On met en suspension 1 gramme de sulfate dans 20 cmc. d'éther lavé, puis on verse 2 cmc. d'ammoniaque et on agite. L'ammoniaque précipite les alcaloïdes; la quinine se dissout dans l'éther, tandis que la cinchonine, insoluble, vient former une couche miroitante à la surface de séparation des deux liquides, s'il y en a 3 p. 100 ou davantage.

Le Codex prescrit l'essai suivant : 2 grammes de sulfate de quinine sont agités dans un tube à essai bouché avec 20 cmc. d'eau distillée. On plonge le tube dans

l'eau chaude (60°), pendant une demi-heure en agitant de temps en temps. On laisse refroidir, à l'air d'abord, puis dans un bain d'eau à 15°, en agitant souvent pendant une demi-heure. On filtre sur papier Berzélius et on recueille le liquide. — *a*; 5 cmc. de liqueur filtrée à 15° sont placés dans un tube à essai et additionnés de 7 cmc. d'ammoniaque ($D=0,96$). On bouche et on renverse doucement. La liqueur doit devenir limpide et rester telle pendant au moins 24 heures, sans quoi on conclut à la présence d'une proportion inacceptable d'alcaloïdes autres que la quinine. — *b*; 5 cmc. de la solution filtrée à 15°, placés dans une capsule et évaporés à l'étuve, à 100°, jusqu'à poids invariable, ne devront pas laisser un résidu dont le poids dépasse 15 milligrammes.

Pour isoler la quinine, on dissout le sulfate officinal dans l'acide sulfurique dilué, et on précipite par l'ammoniaque. Lorsqu'on verse l'ammoniaque concentrée dans la solution du sulfate on obtient la quinine sous la forme d'un magma caséux. En versant peu à peu le sulfate dans l'ammoniaque diluée froide on obtient un précipité blanc et pulvérulent, tout d'abord anhydre et qui s'hydrate peu à peu surtout à la faveur d'un excès d'ammoniaque. Ce précipité est formé de fines aiguilles, Par cristallisation dans l'éther ou dans l'alcool on obtient la quinine anhydre.

Propriétés. — La quinine hydratée forme de fines aiguilles, fusibles à 57°, elle devient anhydre à 115°; anhydre, elle fond à 172-175°. Elle se dissout dans 1670 parties d'eau à 15° et dans 773 parties d'eau bouillante. L'éther en dissout sensiblement son propre poids. Sa saveur est très amère. La quinine est lévogyre.

Elle est faiblement alcaline au tournesol. C'est une base diacide qui fournit deux séries de sels, des sels basiques et des sels neutres; les sels basiques sont moins solubles que les sels neutres.

La solution d'un sel de quinine, additionnée d'eau de brome jusqu'à coloration jaune persistante, puis d'ammoniaque très étendue (1 p. 100) se colore en rouge. Par addition d'ammoniaque concentrée la teinte passe au vert.

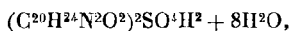
La quinine est, à l'état de sel, le fébrifuge le plus employé. On utilise aussi ses propriétés tonique, styptique et antiseptique. Elle forme avec la caféine une combinaison facilement soluble dans l'eau; cette combinaison a été proposée sous le nom de *Basicine*, pour servir de base à un grand nombre d'alcaloïdes à action énergique.

Sels de quinine. — Les sels de quinine employés en médecine sont fort nombreux.

Pour les préparer il suffit généralement de dissoudre dans la solution diluée de l'acide correspondant la quantité théorique de quinine, et de laisser cristalliser. On peut aussi précipiter la solution du sulfate de quinine par le sel de baryum de l'acide dont on veut préparer le sel; mais, la faible solubilité du sulfate de quinine rend cette méthode peu avantageuse; elle fournit des solutions diluées de sels de quinine qui s'altèrent partiellement pendant la concentration.

Les principaux sels de quinine sont les suivants :

• Le *Sulfate basique de quinine*

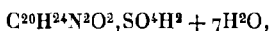


cristallise en aiguilles incolores, solubles dans 50 parties d'eau bouillante et dans 750 parties d'eau froide.

A l'air libre, il s'effleurit jusqu'à ce qu'il ne renferme plus que $5\text{H}^2\text{O}$. Nous avons vu que c'est ordinairement sous la forme de sulfate qu'on retire la quinine du quinquina. C'est le sel de quinine le plus employé. Sa saveur amère et désagréable a fait chercher des palliatifs plus ou moins efficaces; on l'associe le plus souvent au tanin, au café, au lait, à la saccharine, à la glycyrrhizine.

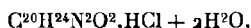
A haute dose il provoque d'abord des bourdonnements d'oreille, puis une sorte d'ivresse et finalement des phénomènes d'asphyxie.

Le *Sulfate neutre de quinine*,



se dissout dans 10 parties d'eau. Il est peu employé.

Le *Chlorhydrate basique de quinine*,



crystallise en aiguilles blanches, fusibles à 190° . Il se dissout dans 30 parties d'eau froide. Il est employé comme succédané du sulfate.

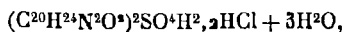
Trituré avec $2/3$ de son poids d'analgésine il fournit un produit soluble dans son poids d'eau.

Avec l'urée, en solution chlorhydrique, il forme une combinaison cristallisée,



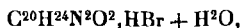
fusible à $70-71^\circ$, qui se dissout dans son poids d'eau. Elle est employée en Allemagne en injections sous-cutanées.

Le *Chlorhydrosulfate de quinine*



se prépare en dissolvant le sulfate basique de quinine (1 mol.) dans l'acide chlorhydrique (2 mol.). Il fond à 125°; anhydre, il fond vers 165-170°. Il se dissout dans un peu plus de son poids d'eau. Cette grande solubilité l'a fait proposer pour l'administration de la quinine par voie hypodermique; mais ce sel présente l'inconvénient de donner des solutions acides dont l'injection est souvent douloureuse. Il est avantageusement remplacé par le formiate basique (voyez plus loin).

Le Bromhydrate basique de quinine,



crystallise en aiguilles blanches fusibles à 200°. Il se dissout dans 45 parties d'eau froide; il est très soluble dans l'eau bouillante.

Le Chlorhydrate neutre, $C^{20}H^{24}N^2O^2, 2HCl$ et *le Bromhydrate neutre de quinine,* $C^{20}H^{24}N^2O^2, 2HBr + 3H^2O$, présentent sur les sels basiques correspondants l'avantage d'être beaucoup plus solubles dans l'eau. On les a proposés pour l'administration de la quinine par voie hypodermique, mais ils présentent l'inconvénient de donner des solutions acides.

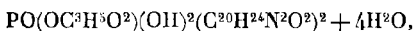
L'Iodhydrate basique de quinine, $C^{20}H^{24}N^2O^2, HI$, a été préconisé contre les affections scrofuleuses chroniques.

L'Iodo-iodhydrate de quinine, $C^{20}H^{24}N^2O^2I, HI$, obtenu en précipitant une solution de sulfate de quinine par une solution d'iode dans l'iodure de potassium, est une poudre brune employée pour le traitement des affections syphilitiques des périodes secondaires et tertiaires.

Le Phosphate de quinine, $(C^{20}H^{24}N^2O^2)^2PO^4H^3 + 8H^2O$, cristallise en aiguilles blanches, il est parfois utilisé

comme succédané du sulfate. Il en est de même du *Chlorhydrophosphate*, $C^{20}H^{24}N^2O^2, HCl, 2PO^4H^3 + Aq.$

Le *Glycérophosphate de quinine*,

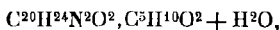


crystallise en aiguilles blanches, fusibles à 148-149°. Il est peu soluble dans l'eau. On l'a proposé comme tonique, sous le nom de *Kineurine*.

Le *Formiate basique de quinine*, $C^{20}H^{24}N^2O^2, CH^2O^2$, ou *Quinoforme Lacroix*, cristallise en fines aiguilles blanches, fusibles à 108-109°. Ce sel paraît être le plus avantageux pour l'administration de la quinine par voie hypodermique. A une teneur élevée en quinine (87, 56 p. 100), il joint l'avantage d'être très soluble dans l'eau, et de donner des solutions neutres au tournesol, dont l'injection est complètement indolore.

Le *Lactate basique de quinine*, $C^{20}H^{24}N^2O^2, C^3H^6O^3$, cristallise en aiguilles solubles dans 10 parties d'eau froide. Il s'emploie parfois comme succédané du sulfate.

Le *Valérianate basique de quinine*,



se prépare en saturant par l'acide valérianique une solution alcoolique concentrée de quinine; on ajoute deux volumes d'eau et on évapore au-dessous de 50°. Il cristallise en écailles blanches, solubles dans 110 parties d'eau froide et dans 6 parties d'alcool. Il est employé comme fébrifuge et antispasmodique.

L'*Oléate de quinine*, est une solution à 25 p. 100 de quinine dans l'acide oléique. Il est à recommander pour la préparation des pommades à la quinine.

Le *Salicylate de quinine*, $C^{20}H^{24}N^2O^2, C^7H^6O^3 + H^2O$, se prépare ainsi : On dissout 3,67 parties de salicylate de soude dans 120 parties d'eau chaude, et on ajoute peu à peu à l'ébullition 10 parties de sulfate de quinine. On laisse refroidir ; le salicylate de quinine se dépose. On essore et on lave à l'eau distillée jusqu'à ce que le chlorure de baryum cesse de précipiter les eaux de lavage.

Il cristallise en aiguilles incolores, solubles dans 230 parties d'eau et dans 20 parties d'alcool. Il est employé comme succédané du sulfate de quinine. Le *Bromoquinol* est un dibromosalicylate de quinine, fusible à 197-198°, proposé comme antipyrétique.

Le *Tanate de quinine*, se prépare d'après le Codex en traitant la solution d'acétate de quinine par le tannin ; on ajoute du bicarbonate de soude jusqu'à neutralisation.

C'est une poudre amorphe qui renferme de 30 à 32 p. 100 de quinine. Il est décomposé par l'eau. Il remplace le sulfate lorsque l'amertume de celui-ci ne peut être supportée.

Ethers carboniques de la quinine. — L'*Aristoquinine*, ou éther carbonique neutre de la quinine,



se prépare en faisant réagir la quinine sur une solution d'oxychlorure de carbone dans la pyridine. On précipite par l'eau et on fait cristalliser dans l'alcool.

C'est une poudre cristalline blanche, fusible à 189°. Elle est insoluble dans l'eau. Cette combinaison de la quinine présente l'avantage d'être insipide, et de posséder une teneur très élevée en quinine (96,1 p. 100).

L'*Euquinine*, ou carbonate d'éthyle et de quinine,

$\text{CO}(\text{OC}^2\text{H}^5)(\text{OC}^{20}\text{H}^{23}\text{N}^2\text{O})$, s'obtient en faisant réagir le chlorocarbonate d'éthyle sur la quinine en solution pyridique, on précipite par l'eau et on fait cristalliser dans l'alcool.

C'est une poudre cristalline blanche, fusible à 95° , peu soluble dans l'eau. De même que l'aristoquinine, elle est plus facilement tolérée que la quinine.

La *Quinaphénine*, ou carbonate de quinine et de phénétidine, $\text{CO}(\text{NHC}^6\text{H}^4\text{OC}^2\text{H}^5)(\text{OC}^{20}\text{H}^{23}\text{N}^2\text{O})$, se prépare ainsi : On fait réagir l'oxychlorure de carbone sur la solution benzénique de phénitidine, ce qui fournit le dérivé chlorocarbonique de la phénétidine,

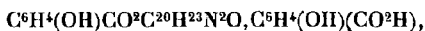


On fait ensuite réagir sur ce dernier une quantité équivalente de quinine. On distille le benzène et on fait cristalliser dans l'alcool ou dans l'eau.

C'est une poudre cristalline blanche facilement soluble dans l'eau, recommandée comme antipyrétique, contre la coqueluche et la malaria.

Salicylquinine. — La salicylquinine s'obtient en chauffant la quinine avec une quantité équimoléculaire de salicylate de méthyle ou de salicylate d'éthyle; ou encore en faisant réagir la quinine sur la solution pyridique du chlorure de salicyle.

Le salicylate de salicylquinine,



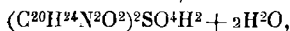
ou *Rheumatine*, forme des aiguilles blanches insipides, fusibles à 179° . Il est peu soluble dans l'eau. On l'a proposé comme antirhumatismal.

Quinidine, $C^{20}H^{24}N^2O^2 + 2 \frac{1}{2}H^2O$. — La quinidine se retire des eaux-mères de la préparation du sulfate de quinine. Les alcaloïdes restés en solution sont précipités par la soude. Le mélange obtenu est connu dans le commerce sous le nom de *Quinoïdine*.

On dissout la quinoïdine dans l'éther, on distille l'éther et on reprend par l'acide sulfurique dilué. La solution est exactement neutralisée par l'ammoniaque à chaud, et additionnée de sel de Seignette jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. La cinchonidine est ainsi précipitée. On décolore la liqueur au noir animal, on la concentre s'il est nécessaire et on ajoute à cette liqueur chaude une solution d'iodure de potassium. Par refroidissement il se forme un dépôt cristallin d'iodhydrate de quinidine. Il faut avoir soin d'ajouter une solution diluée d'iodure de potassium, sans quoi on précipite aussi des matières résineuses. L'iodhydrate de quinidine est décomposé par l'ammoniaque, la base est mise en dissolution dans l'acide acétique dilué, précipitée une seconde fois par l'ammoniaque et purifiée par cristallisation dans l'alcool.

La quinidine cristallise en prismes blancs, fusibles à 168-170°. Elle se dissout dans 2000 parties d'eau à 15° et dans 750 parties d'eau bouillante; elle se dissout dans 26 parties d'alcool à 80°, à la température de 20°, et dans très peu d'alcool bouillant. Sa composition centésimale est la même que celle de la quinine, dont elle diffère par ses propriétés et par un pouvoir rotatoire dextrogyre.

La quinidine possède aussi des propriétés fébrifuges, mais elle ne paraît pas agir comme la quinine contre les fièvres périodiques.

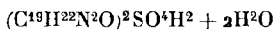
Le Sulfate basique de quinidine,

crystallise en aiguilles incolores, non efflorescentes. Il se dissout à 15° dans 100 parties d'eau froide, et dans 8 parties d'alcool. Les solutions aqueuses se colorent peu à peu en jaune et deviennent fluorescentes.

Il est parfois employé comme succédané du sulfate de quinine.

Cinchonine, $C^{19}H^{22}N^2O$. — Nous venons de voir que la solution des alcaloïdes résiduels de la préparation du sulfate de quinine, traitée successivement par le sel de Seignette et par l'iodure de potassium, laisse précipiter la cinchonidine et la quinidine. La cinchonine restée en solution est précipitée par un alcali. On la transforme en sulfate qu'on purifie par un nombre suffisant de cristallisations. La base est séparée par un alcali et purifiée par cristallisation dans l'alcool.

La cinchonine cristallise en aiguilles blanches, fusibles vers 240-250°. Elle se dissout dans 3 500 parties d'eau environ à la température ordinaire. Elle est dextrogyre.

Le Sulfate basique de cinchonine,

crystallise en prismes rhomboïdaux. Il devient anhydre vers 100°, et fond à 196°. Ses solutions sont amères, dextrogyres et non fluorescentes. Il est peu employé comme succédané du sulfate de quinine.

La solution du sulfate de cinchonine, traitée par une solution d'iode dans la solution aqueuse d'iodure de

potassium, fournit des précipités bruns d'iodosulfates de cinchonine.

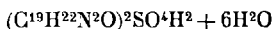
L'*Antiseptol* est un iodosulfate de cinchonine qui renferme environ 50 p. 100 d'iode. C'est une poudre brune insoluble dans l'eau. Il a été proposé comme succédané de l'iodoforme.

Cinchonidine, $C^{19}H^{22}N^2O$. — La cinchonidine se retire du mélange des alcaloïdes résiduels de la préparation du sulfate de quinine. Les eaux-mères de ce dernier sont précipitées par la soude; le précipité est repris par l'éther afin d'enlever la quinine qu'il peut contenir. Le résidu, formé d'un mélange de cinchonine, de cinchonidine et de quinidine, est dissous dans l'acide sulfurique dilué. La liqueur, exactement neutralisée par l'ammoniaque, est additionnée d'une solution concentrée de sel de Seignette. Au bout de 24 heures, la presque totalité de la cinchonidine s'est déposée à l'état de tartrate. Ce dernier est décomposé par l'ammoniaque, et la cinchonidine est purifiée par cristallisation dans l'alcool.

Il suffit ensuite de dissoudre la cinchonidine pure dans la solution diluée de l'acide dont on veut préparer le sel.

La cinchonidine cristallise en prismes fusibles vers 200-207°. Elle se dissout dans 1600 parties d'eau environ à la température ordinaire, et dans 19,7 parties d'alcool à 80°. Elle est fortement lévogyre.

Les sels de cinchonidine sont plus amers que les sels de quinine. Leur action est un peu plus faible que l'action des sels de quinine. On les utilise comme succédanés des sels de quinine.

Le Sulfate basique de cinchonidine,

crystallise en aiguilles incolores, qui perdent facilement une molécule d'eau par efflorescence. Il se dissout dans 96 parties d'eau froide ; il est très soluble dans l'alcool.

Le Bromhydrate basique de cinchonidine,

se prépare d'après le Codex par double décomposition entre le sulfate basique de cinchonidine et le bromure de baryum. On peut aussi l'obtenir en mélangeant des solutions concentrées de chlorhydrate de cinchonidine et de bromure de potassium ; il se forme un précipité floconneux qui est essoré et purifié par cristallisation.

Il cristallise en longues aiguilles incolores ; anhydre, il fond à 233°. Il se dissout dans 40 parties d'eau froide et dans 6 parties d'alcool environ. On l'emploie comme succédané du bromhydrate de quinine.

Le Tanate de cinchonidine, préparé de même façon que le tanate de quinine, est une poudre jaunâtre, de composition assez variable, qui s'emploie parfois contre les fièvres intermittentes.

Cupréine, $C^{19}H^{22}N^2O^2 + 2H^2O$. — La cupréine s'accumule dans les résidus de fabrication du sulfate de quinine, lorsqu'on traite les écorces de *cuprea*.

Les eaux-mères sont traitées par la soude qui précipite la quinine et qui redissout la cupréine. La liqueur alcaline est agitée avec de l'éther de pétrole pour lui enlever la quinine qu'elle contient. On sature par l'acide sulfurique ; le sulfate de cupréine cristallise par refroidisse-

ment. On déplace la cupréine par l'ammoniaque et on la fait cristalliser dans l'éther ou dans l'alcool.

La cupréine cristallise en houppes soyeuses. Elle devient anhydre à 140° et fond à 198°. Elle est lévogyre. C'est une base forte, diacide. Elle renferme deux oxydrides dont un au moins est de nature phénolique.

MM. Grimaux et Arnaud² en faisant réagir à 100°, en tube scellé, des quantités équimoléculaires de cupréine, de chlorure de méthyle et de méthylate de sodium en solution dans l'alcool méthylique, ont transformé la cupréine en quinine. La cupréine pourrait donc être utilisée pour la fabrication de la quinine.

On peut préparer d'une manière analogue les homologues de la quinine. La cupréine éthylique, ou *Quinéthyline*, $C^{19}H^{21}N^2OOC^2H^5$, seule, paraît comparable à la cupréine méthylique ou quinine. Les homologues supérieurs, cupréines propylique, amylique, sont plus toxiques et moins actifs que la quinine.

Emétine, $C^{16}H^{21}NO^2$. — L'émétine se retire de la poudre d'ipécacuanha. Les meilleures sortes d'ipécacuanha en renferment de 0,75 à 1 p. 100.

J. Lefort et F. Wurtz¹ isolent l'émétine de la façon suivante : l'extrait alcoolique d'ipécacuanha est dissous dans son poids d'eau chaude. On laisse refroidir et on ajoute une solution concentrée de nitrate de potassium jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. On laisse reposer 24 heures. Il se produit un dépôt brun noirâtre poisseux, formé de nitrate d'émétine imprégné de matière colorante. Le nitrate d'émétine n'étant soluble que dans 100 fois son poids d'eau, on le lave plusieurs fois avec de l'eau froide. Le résidu est dissous

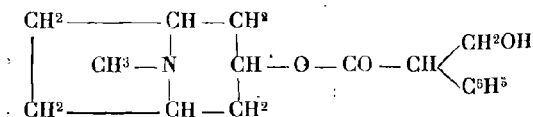
dans l'alcool chaud, et additionné d'un lait de chaux qui renferme une quantité de chaux égale à la quantité de nitrate d'émétine. L'émétine est mise en liberté; on la reprend par l'éther et on distille l'éther. L'extrait éthéré est traité par l'acide sulfurique dilué qui dissout l'émétine, et laisse encore des résines insolubles. La solution de sulfate d'émétine, additionnée d'ammoniaque diluée, laisse déposer l'alcaloïde sous la forme d'un précipité blanc jaunâtre, volumineux, qui est lavé et séché à basse température. On peut la faire cristalliser dans l'alcool ou dans l'éther.

L'émétine cristallisée forme des aiguilles ou des paillettes incolores, fusibles à 70°. Elle est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther, Elle est inodore, sa saveur est très amère et un peu désagréable. Elle s'altère à l'air; aussi est-il préférable de la transformer en *Chlorhydrate*, $C^{19}H^{19}NO^2HCl$, qui se conserve mieux; ce chlorhydrate forme une poudre cristalline blanche qu'on obtient en précipitant la solution éthérée d'émétine par une solution alcoolique d'acide chlorhydrique, en quantité légèrement insuffisante pour obtenir un produit bien neutre.

L'émétine est un vomitif énergique. A très petite dose elle sert comme expectorant et antipyrétique.

ALCALOÏDES DES SOLANNÉES

Atropine, Daturine, $C^{17}H^{23}NO^3$.



L'atropine existe dans la belladone, la jusquiame et le datura. On la retire de la racine de belladone fraîche.

Le Codex prescrit d'opérer de la façon suivante : La racine de belladone, préalablement écrasée, est humectée avec de l'eau. On exprime le suc, on délaie le résidu dans une petite quantité d'eau et on exprime de nouveau. Les liquides sont réunis et on les laisse déposer pendant quelques heures. On décante, on fait bouillir dans une bassine en cuivre pour coaguler l'albumine végétale, puis on filtre. La liqueur refroidie est additionnée de carbonate de potasse jusqu'à réaction franchement alcaline. On agite avec du chloroforme (1/100 du poids des racines de belladone); on décante le chloroforme, et on agite le liquide aqueux avec une nouvelle quantité de chloroforme égale à la précédente. Les solutions chloroformiques sont filtrées et distillées au bain-marie. Le résidu est dissous, à chaud, dans le moins possible d'alcool à 90°. La solution, décolorée par le charbon animal purifié, est filtrée et versée, en agitant constamment, dans 5 à 6 fois son poids d'eau. L'alcaloïde se précipite amorphe ou même huileux, mais ne tarde pas à devenir cristallin.

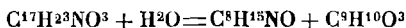
Pratiquement, on épuise la plante par l'alcool. L'extrait alcoolique, additionné d'un excès d'ammoniaque, est épuisé par l'éther qui enlève l'alcaloïde. On le dissout dans l'acide acétique dilué, on décolore au noir animal, et finalement on précipite de nouveau par l'ammoniaque et on reprend par l'éther.

L'atropine commerciale est un mélange d'atropine et d'hyoscyamine, en proportions variables avec les traitements, car les alcalis transforment peu à peu l'hyoscy-

mine en atropine. Pour séparer ces deux bases il faudrait les transformer en chloroaurates et les faire cristalliser à plusieurs reprises.

L'atropine cristallise en aiguilles soyeuses fusibles à 114°. Elle se dissout dans 300 parties d'eau froide et dans 50 parties d'eau bouillante; elle est très soluble dans l'alcool, moins soluble dans l'éther. Elle est sans action sur la lumière polarisée. Comme elle se forme facilement par l'action de la chaleur sur l'hyoscyamine lévogyre, Ladenburg³ la regarde comme le composé racémique qui proviendrait de la combinaison moléculaire des deux hyoscyamines droite et gauche. D'autre part la combinaison des acides tropiques droit et gauche, avec l'atropine a fourni à Ladenburg deux atropines droite et gauche, artificielles, différentes du produit naturel et aussi de l'hyoscyamine gauche.

Chauffée avec l'acide chlorhydrique dilué, l'atropine se dédouble en tropine et acide tropique (acide phénylhydracrylique),



Elle se dissout à froid dans l'acide sulfurique concentré, en perdant une molécule d'eau, pour donner l'atropamine ou apoatropine.

L'atropine est un mydriatique puissant qui contracte énergiquement la pupille de l'œil. On utilise surtout le sulfate, le valérianate et le salicylate.

Le *Sulfate d'atropine* $(C^{17}H^{23}NO^3)^2SO^4H^2$, s'obtient en délayant l'atropine dans 2 parties d'eau et en ajoutant assez d'acide sulfurique au dixième pour dissoudre l'alcaloïde. On a soin de laisser à la liqueur une réac-

tion légèrement alcaline et on évapore à sec à la température de 30-40°.

Il forme une masse blanche, neutre, fusible vers 184°. Il se dissout dans moins de son poids d'eau. On peut l'obtenir cristallisé par l'évaporation spontanée de sa solution dans un mélange d'alcool et d'éther.

C'est un agent mydriatique très employé en solutions, collyres ; on l'emploie aussi en liniments et en injections hypodermiques. Contre la fièvre puerpérale, c'est le médicament qui convient le mieux pour mettre l'utérus à l'état de repos.

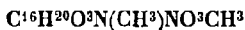
La solution aqueuse de sulfate d'atropine ne doit être préparée qu'au moment de l'emploi, car elle est rapidement envahie par les microbes.

Le *Valérianat d'atropine*, $C^{17}H^{23}NO^3, C^5H^{10}O^2 + H^2O$, se prépare en traitant la solution étherée d'atropine par la quantité nécessaire d'acide valérianique. Par évaporation spontanée de la solution il se dépose des cristaux de valérianate d'atropine.

Ce sel cristallise en aiguilles blanches, fusibles à 32°, solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther. Il est employé comme succédané du sulfate sur lequel il a l'avantage de cristalliser plus facilement.

Le *Silylate d'atropine*, $C^{17}H^{23}NO^3, C^7H^6O^2$, se prépare d'une manière analogue au précédent. Il est encore plus facile à purifier, il s'obtient bien cristallisé. Il est plus actif que le sulfate.

Eumydrine, Méthylazotate d'atropine.



Ce composé est le produit d'addition de l'azotate de méthyle à l'atropine

Il a été proposé comme succédané de l'atropine sur laquelle il présente l'avantage d'être 50 fois moins toxique ; mais il est aussi moins actif.

On a proposé aussi le *Méthylbromure d'atropine*, $C^{16}H^{20}O^3N(CH^3), CH^3Br$, cristaux blancs fusibles à 222-223°, solubles dans l'eau. Ce composé est également moins toxique que l'atropine.

Hyoscyamine, Duboisine, $C^{17}H^{23}NO^3$. — L'hyoscyamine se retire de la jusquiame (*Hyoscyamus niger*), par un procédé analogue à celui qui fournit l'atropine. Le produit obtenu est mélangé d'une proportion plus ou moins grande d'atropine. Pour obtenir l'hyoscyamine pure, on fait cristalliser plusieurs fois son chloroaurate et on le décompose par l'hydrogène sulfuré. L'alcaloïde est mis en liberté par le carbonate de potasse à froid et extrait aussi rapidement que possible au chloroforme. Par évaporation spontanée de la solution chloroformique on obtient des aiguilles soyeuses d'hyoscyamine.

L'hyoscyamine pure fond à 106°. C'est l'isomère lévogyre de l'atropine. Son chloroaurate fond à 159-160°.

Elle peut être transformée en atropine par l'action des alcalis ; il suffit de laisser en contact à la température de 5°, une partie d'atropine avec une solution de 0,03 partie de soude dans 15 parties d'alcool absolu, jusqu'à ce que la solution soit inactive.

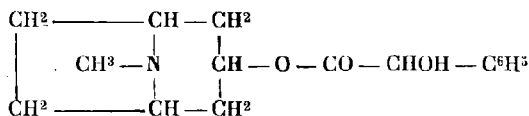
Les sels d'hyoscyamine (sulfate, bromhydrate, salicylate) sont employés comme mydriatiques, hypnotiques et sédatifs ; pour combattre la toux des phthisiques, l'asthme, etc. Les produits commerciaux sont toujours mélangés d'atropine.

Hyoscine, Scopolamine, $C^{17}H^{21}NO^4 + H^2O$. — Cet alcaloïde fut d'abord retiré par Ladenburg³ des liqueurs mères de la préparation de l'atropine. C'est autour la regardait comme isomère de l'atropine. Elle fut ensuite reconnue identique avec la scopolamine retirée par Schmidt⁴ des racines de *Scopolia atropoides*; elle est accompagnée par l'atropine et l'hyoscyamine. Pour la purifier on profite de ce que son chloroaurate est moins soluble que celui de l'hyoscyamine.

L'hyoscine forme de beaux cristaux transparents, fusibles à 59°, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther. Abandonnée à l'air sec elle se transforme en une masse vitreuse, amorphe et incristallisable. Elle est lévogyre. Par ébullition avec les acides dilués elle est hydrolysée en acide tropique et *scopoline* ou *oscine*. Son chloroaurate fond à 212-214°

C'est un agent mydriatique puissant. Elle serait plus puissante que l'atropine surtout à l'état de *Bromhydrate*, $C^{17}H^{21}NO^3, HBr + 3H^2O$; ce dernier forme des cristaux blancs, fusibles vers 180-190°, solubles dans l'eau et dans l'alcool. Il a aussi été proposé comme hypnotique, succédané du chloral. Le *Chlorhydrate*, $C^{17}H^{21}NO^3, HCl + H^2O$, fusible vers 200°, est moins employé.

Homatropine, Phénylglycolyltropéine, $C^{18}H^{21}NO^3$.



L'homatropine est un produit qui résulte de la con-

densation de l'acide mandélique avec la tropine (Ladenburg⁴).

La tropine résulte du dédoublement de l'atropine ou de l'hyoscyamine par l'acide chlorhydrique dilué. Le produit de la réaction est saturé par le carbonate de soude, puis extrait au chloroforme. La distillation de la solution chloroformique fournit la *tropine* fusible à 63° et distillant à 221°.

Pour transformer la tropine en homatropine, on dissout 10 parties d'acide mandélique et 7 parties de tropine dans 2 parties d'eau ; puis on sature par le gaz chlorhydrique à la température de 110-120°, pendant 3 à 4 heures. Ensuite on étend d'eau, on sature par le carbonate de soude et on extrait au moyen du chloroforme. La solution chloroformique est distillée, et le résidu est purifié par cristallisation dans l'éther.

L'homatropine cristallise en prismes incolores, fusibles vers 98°. Elle est inactive sur la lumière polarisée. C'est une substance hygroscopique. Elle présente les propriétés mydriatiques de l'atropine, tout en étant moins toxique.

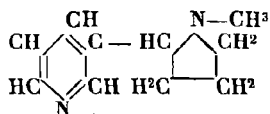
Le *Bromhydrate d'homatropine*, $C^{16}H^{21}NO^3, HBr$, est une poudre cristalline, incolore, inodore, de saveur amère, fusible vers 212°. Il se dissout dans 10 parties d'eau et dans 133 parties d'alcool. C'est le plus employé des sels d'homatropine.

Le *Chlorhydrate d'homatropine*, $C^{16}H^{21}NO^3, HCl$, fond à 216-217°.

Lactyltropéine, $C^{11}H^{19}NO^3$. — La lactyltropéine se prépare d'une manière analogue à l'homatropine en saturant par le gaz chlorhydrique, à la température de 60-70°, la solution de tropine dans l'acide lactique.

Elle fond à 74-75°. On l'a proposée comme succédanée de l'homatropine.

Nicotine, C¹⁰H¹⁴N².



La nicotine se trouve, combinée à l'acide malique, dans les différentes sortes de tabac utilisés par les fumeurs. Les tabacs de la Havane et du Maryland renferment de 2 à 2,5 p. 100 de nicotine ; ceux qui sont cultivés dans le Nord et dans le Midi de la France en renferment de 6 à 7 p. 100.

Le tabac est épuisé par l'eau bouillante. L'extrait, concentré jusqu'à ce qu'il se prenne en masse, est agité avec le double de son poids d'alcool à 60-65°. Il se forme deux couches. La couche supérieure qui contient toute la nicotine est évaporée ; on reprend le résidu par l'alcool qui précipite encore des matières étrangères. Le nouvel extrait est additionné d'une solution concentrée de potasse ; on laisse refroidir et on agite avec de l'éther qui s'empare de toute la nicotine. La solution étherée, additionnée d'acide oxalique pulvérisé, abandonne une masse sirupeuse d'oxalate de nicotine. Cette masse sirupeuse est lavée à l'éther et traitée par la potasse ; on reprend par l'éther qu'on distille au bain-marie. On maintient le résidu au bain d'huile à 140°, pendant une journée, pour éliminer l'ammoniaque et d'autres corps volatils. Finalement on distille dans un courant d'hydrogène et on recueille la portion qui distille vers 240-250° (Schlössing¹).

Les eaux qui proviennent de la macération du tabac dans les manufactures renferment par kilogramme, 20 grammes et même beaucoup plus de nicotine.

Pour en extraire la nicotine, on les sature de sel marin, afin de diminuer la solubilité de la nicotine; on précipite par un excès de soude et on extrait la nicotine à l'éther. Il faut imprimer aux vases qui contiennent les liquides un mouvement circulaire, et non une agitation violente, sans quoi le mélange s'émulsionne. Ensuite on distille l'éther; il reste de la nicotine sensiblement pure qui est rectifiée dans un courant d'hydrogène.

La nicotine est un liquide oléagineux qui brunit à l'air et qui bout à 247°. $D^{20} = 1,011$. Elle est très soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther. Elle est très hygrométrique. Son odeur est variable avec le tabac dont elle est retirée. C'est un poison violent. Quelques sels de nicotine sont employés comme parasitocides dans certaines maladies du bétail ou des végétaux; on utilise surtout le tartrate et le salicylate.

Le *Tartrate de nicotine*, $C^{19}H^{14}N^2(C^4H^6O^6)^2 + 2H^2O$, forme des cristaux rougeâtres solubles dans l'eau.

Le *Salicylate de nicotine*, $C^{10}H^{14}N^2, C^7H^6O^3$, se présente en cristaux blancs, fusibles à 118°, solubles dans l'eau et dans l'alcool. Il est employé contre la gale et autres affections parasitaires de la peau, sous la forme de savon à la nicotine ou encore sous la forme de pommade. L'*Eudermol* est une lanoline chargée de 0,1 p. 100 de salicylate de nicotine.

ALCALOÏDES DES STRYCHNÉES

Strychnine, $C^{21}H^{22}N^2O^2$. — La strychnine fut découverte par Pelletier et Caventou³ dans les espèces du genre *Strychnos*. Ces savants la retiraient de la fève de Saint-Ignace.

La fève de Saint-Ignace est râpée, épuisée par l'éther qui enlève les matières grasses, puis traitée à plusieurs reprises par l'alcool bouillant, on distille l'alcool. L'extrait alcoolique obtenu est additionné de potasse caustique qui précipite la strychnine. Celle-ci est purifiée comme il sera indiqué plus loin. Pelletier et Caventou retirèrent ensuite la strychnine du bois de couleuvre et de la noix vomique. Aujourd'hui on la retire de la noix vomique.

La noix vomique, râpée et divisée, est épuisée par l'alcool bouillant. On distille l'alcool et on traite le résidu par la chaux éteinte. Le précipité, mélangé d'un excès de chaux, est filtré, séché et épuisé par l'alcool bouillant. On concentre la solution alcoolique; par refroidissement il se dépose de la strychnine mélangée de brucine. Ce mélange est repris par l'acide nitrique dilué. La solution des azotates de strychnine et de brucine est concentrée jusqu'à cristallisation; l'azotate de strychnine se sépare, tandis que l'azotate de brucine reste dans les eaux-mères. L'azotate de strychnine est dissous dans l'eau, décoloré au noir animal, et décomposé par l'ammoniaque. La strychnine précipitée est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 85°.

1 kilogramme de noix vomique donne 5 à 6 grammes de strychnine.

La strychnine obtenue est presque toujours mélangée d'une petite quantité de brucine. Pour la purifier complètement on peut utiliser la propriété que possède le ferrocyanure de potassium de précipiter la strychnine de la solution des sels de strychnine, tandis que la brucine reste en dissolution.

On peut aussi traiter la solution sulfurique du mélange par une solution diluée de permanganate de potassium qui décompose la brucine avant d'altérer la strychnine. On verse la solution de permanganate dans la solution acide des sulfates de strychnine et de brucine, et on arrête l'addition de permanganate quand la coloration rose devient plus persistante ; on précipite la strychnine par l'ammoniaque et on l'enlève par agitation avec un mélange d'éther (3 parties) et de chloroforme (2 parties), qui abandonne la strychnine pure par évaporation.

La strychnine cristallise en octaèdres à bases rectangulaires, fusibles à 284°. Elle se dissout dans 7 000 parties d'eau froide et dans 1 200 parties d'alcool ; elle est soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'éther. C'est une substance lévogyre. Sa saveur est extrêmement amère et désagréable. Lorsqu'elle est pure elle ne donne pas de coloration rouge avec l'acide azotique.

C'est un poison tétanisant des plus redoutables. On l'emploie, à dose très faible, comme excitant, dans les cas de paralysie, de dyspepsie, d'anémie. Elle peut aussi servir comme antidote du chloroforme et du chloral. Elle est utilisée sous la forme de sels ; les principaux sont le nitrate et le sulfate.

Le *Nitrate de strychnine*, $C^{21}H^{22}N^3O^2, NO^3H$, se prépare en saturant, à chaud, la strychnine par l'acide

nitrique étendu de 5 parties d'eau. La liqueur, qui doit être neutre au tournesol, cristallise par refroidissement.

Le nitrate de strychnine cristallise en aiguilles incolores, solubles dans 90 parties d'eau froide, dans 3 parties d'eau bouillante, et dans 5 parties d'alcool bouillant. C'est le sel de strychnine le plus employé.

Le *Sulfate de strychnine*, $(C^{21}H^{22}N^2O^3)^2SO^4H^2 + 5H^2O$, s'obtient en neutralisant l'acide sulfurique dilué par la strychnine. On évapore à sec et on fait cristalliser le résidu dans l'alcool à 90°. On obtient ainsi le sel à $5H^2O$, exigé par le Codex, tandis que si l'on fait cristalliser la solution aqueuse le sel déposé présente une hydratation variable.

Le sulfate de strychnine cristallise en aiguilles fusibles à 135°. Il se dissout dans 10 parties d'eau, dans 75 parties d'alcool froid, et dans 2 parties d'eau ou d'alcool bouillant; il est soluble dans 26 parties de glycérine. Il remplace souvent l'azotate; il est la base du sirop de strychnine du codex.

Le *Bromhydrate de strychnine*, $C^{21}H^{22}N^2O^3, HBr$, forme des aiguilles blanches, solubles dans 55 parties d'eau. Il a été préconisé pour le traitement des affections nerveuses, de l'alcoolisme.

L'*Hypophosphite de strychnine*, est une poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau, qui s'emploie parfois comme tonique dans les cas de tuberculose.

L'*Arsénite de strychnine*, obtenu en précipitant une solution concentrée d'azotate de strychnine par une solution concentrée d'arsénite de soude est une poudre cristalline blanche, peu soluble dans l'eau. Il agit comme tonique sur le système nerveux et vaso-moteur. Il a été

employé avec succès dans le traitement de la malatia, de la dyspepsie, de la tuberculose.

Brucine, $C^{23}H^{26}N^2O^4 + 4H^2O$. — La brucine accompagne la strychnine dans la noix vomique et dans la fève de Saint-Ignace; elle peut se retirer des eaux-mères de la préparation de la strychnine.

Ces eaux-mères, précipitées par l'ammoniac, abandonnent la brucine, mélangée de strychnine. Il est difficile de séparer complètement ces deux alcaloïdes.

On obtient une brucine plus pure en la précipitant d'abord à l'état d'oxalate. Le précipité est épuisé à froid par l'alcool absolu, qui enlève l'oxalate de strychnine. L'oxalate de brucine est dissous dans l'eau, et décomposé par la chaux; on reprend le précipité par l'alcool, on filtre et on évapore, la brucine se sépare en cristaux incolores.

On peut aussi traiter l'écorce de fausse angusture qui contient presque uniquement de la brucine

L'écorce pulvérisée est traitée par l'éther qui enlève les matières grasses; puis on traite à plusieurs reprises par l'alcool concentré. On distille l'alcool. L'extrait alcoolique est repris par l'eau et additionné de sous-acétate de plomb qui précipite une grande quantité de matières colorantes. On filtre et on enlève l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré. La liqueur, séparée du sulfure de plomb et additionnée d'un excès de magnésie, est portée à l'ébullition, filtrée et concentrée. On obtient ainsi la brucine impure en masse grenue. On la transforme en oxalate qui est traité comme précédemment.

La brucine cristallise en prismes rhomboïdaux obliques fusibles à 178°. Elle est peu soluble dans l'eau, soluble

dans 8 parties d'alcool à 90° et en toutes proportions dans l'alcool absolu. Elle est lévogyre. Sa saveur est fortement amère. Elle donne avec l'acide nitrique une coloration rouge, qui la fait employer comme réactif de cet acide.

Son activité physiologique est beaucoup plus faible que celle de la strychnine. D'après certains auteurs, la brucine totalement exempte de strychnine serait dépourvue d'action.

Le *Bromhydrate de brucine*, s'emploie parfois comme succédané des sels de strychnine.

ALCALOÏDES DIVERS

Arécoline, $C^8H^{13}NO^2$. — L'arécoline se trouve dans la noix d'arec à côté de l'*Arécaïne*, $C^7H^{11}NO^2, H^2O$ et d'autres alcaloïdes (Jahns¹).

Les graines de la plante sont pulvérisées et épuisées à trois reprises par de l'eau acidulée d'acide sulfurique (2 grammes d'acide par kilogramme de graines). La solution aqueuse, filtrée et concentrée, est précipitée par l'iodobismuthate de potassium, en ayant soin d'éviter un excès de ce réactif et de maintenir la liqueur acide par l'acide sulfurique. Le précipité cristallin est lavé, puis décomposé par ébullition avec du carbonate de baryum et de l'eau. On obtient ainsi une liqueur qui renferme tous les alcaloïdes, tandis qu'il reste à l'état insoluble un mélange d'oxyiodure de bismuth et de matière colorante. La liqueur est filtrée, concentrée; alcalinisée par la soude et épuisée par l'éther qui dissout l'arécoline. La solution étherée est séchée et distillée.

Les liqueurs épuisées par l'éther servent à la préparation de la ténaline.

L'arécoline est un liquide incolore, huileux, très alcalin, soluble en toutes proportions dans l'eau, l'alcool, l'éther et le chloroforme. Elle distille à 220°.

Le *Bromhydrate*, $C^8H^{13}NO^2, HBr$, forme des cristaux blancs, solubles dans l'eau, fusibles à 167°. Il est employé comme vermifuge et tœnifuge.

Boldine. — La boldine se retire du boldo, *Pennis boldus*, plante originaire du Chili (Bourgoin¹).

Les feuilles, grossièrement pulvérisées, sont épuisées par infusion avec de l'eau additionnée de 30 grammes d'acide acétique par kilogramme de produit. Le liquide filtré est évaporé au bain-marie jusqu'à consistance de miel. On lave à l'éther, on sature par le bicarbonate de soude et on extrait l'alcaloïde au moyen de l'éther. On distille l'éther, on reprend le résidu par l'acide acétique dilué et on précipite l'alcaloïde par l'ammoniaque. Il est ordinairement nécessaire de répéter ce traitement une seconde fois pour débarrasser l'alcaloïde d'une petite quantité de matière jaune.

La boldine se présente sous la forme d'une poudre blanche légèrement colorée en jaune. Elle est très peu soluble dans l'eau à laquelle elle communique une réaction alcaline, soluble dans l'alcool, dans l'éther et dans les alcalis caustiques. Sa saveur est amère.

Elle est employée contre le manque de sommeil, les affections du foie, dans ce dernier cas on l'associe au calomel.

Curarine, $C^{19}H^{26}N^2O$. — La curarine se retire du curare, extrait du *Strychnos toxifera*, dont les Indiens font usage pour empoisonner leurs flèches.

On fait bouillir le curare pulvérisé avec de l'alcool, on ajoute ensuite un peu d'eau et on distille l'alcool. Le résidu aqueux, décanté et décoloré par le noir animal, est précipité par la noix de galle. Le précipité lavé, est porté à l'ébullition avec un peu d'eau additionnée d'acide oxalique ; lorsqu'il est dissous on élimine le tanin par addition de magnésie. La solution filtrée est évaporée à sec et le résidu repris par l'alcool. On distille l'alcool et on sèche dans le vide.

Il est préférable de traiter la solution aqueuse obtenue avec l'extrait alcoolique du curare, par le bichlorure de mercure (Boehm¹). Le précipité formé est mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré. On obtient ainsi une solution de chlorhydrate de curarine qu'on peut faire cristalliser, et dont on isole la curarine comme précédemment.

La curarine forme une masse jaunâtre non cristalline, cornée et translucide. Elle est déliquescente, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Elle est très amère.

Elle peut être employée contre le tétanos.

Ergotinine, C³⁶H⁴⁰N⁴O⁶. — L'ergotinine a été retirée du seigle ergoté par Tanret².

L'ergot de seigle finement pulvérisé est épuisé par l'alcool à 95°. On ajoute de la soude jusqu'à réaction franchement alcaline et on distille l'alcool. Le résidu est traité par une grande quantité d'éther, puis la liqueur étherée est agitée avec l'eau pour éliminer un savon qu'elle avait dissous. Après séparation de la partie aqueuse fortement colorée, l'éther chargé d'ergotinine est agité avec une solution d'acide citrique. La solution

de citrate d'ergotinine est lavée à l'éther, et décomposée par le carbonate de potasse en présence d'éther qui s'empare de l'alcaloïde mis en liberté. On décolore la solution étherée au noir animal lavé et on distille. Quand la liqueur commence à se troubler on l'abandonne à l'obscurité dans un lieu frais. Le lendemain, il s'est déposé de l'ergotinine cristallisée.

L'ergotinine cristallise en aiguilles prismatiques fusibles à 205°. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans 200 parties d'alcool à 95°. Elle se colore à la lumière, surtout en solution alcoolique. C'est une substance très toxique qui ne s'emploie qu'à doses très faibles. Elle agit spécialement sur l'utérus et pour arrêter les hémorrhagies.

Ibogaine, $C^{52}H^{66}N^6O^2$. — L'ibogaine se trouve dans les racines de l'Iboga dont les indigènes du Congo utilisent les propriétés excitantes.

La racine pulvérisée est traitée par un lait de chaux. La masse sèche est reprise par l'éther, et celui-ci est épuisé par l'acide sulfurique au dixième. La solution est additionnée de soude, qui précipite un mélange de deux alcaloïdes. Le précipité est lavé avec une petite quantité d'alcool froid qui enlève un alcaloïde amorphe accompagnant l'ibogaine. Cette dernière est purifiée par cristallisation dans l'alcool (Dybowsky¹ et Landrin).

L'ibogaine cristallise en prismes orthorhombiques, fusibles à 152°. Elle est presque insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool. Elle est lévogyre. Cet alcaloïde exerce une action énergique sur le système bulbo rachidien. A petite dose, il est excitant, et à dose massive il produit des effets comparables à ceux de l'alcool absorbé en excès.

par une petite quantité d'eau et on filtre. On traite par l'ammoniaque en léger excès, et par une grande quantité de chloroforme. Après distillation du chloroforme, on dissout le résidu dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et on filtre. La solution est de nouveau précipitée par l'ammoniaque, et le précipité extrait au chloroforme. La solution chloroformique est agitée avec de l'acide chlorhydrique dilué en quantité juste suffisante pour saturer la pilocarpine ; les matières étrangères restent dans le chloroforme. Par évaporation de la solution aqueuse on obtient du chlorhydrate très bien cristallisé en longues aiguilles. Ce chlorhydrate, qui constitue la forme commerciale de la pilocarpine, permet d'obtenir facilement la pilocarpine pure ; il suffit de traiter sa solution aqueuse par l'ammoniaque et d'extraire au moyen du chloroforme la pilocarpine mise en liberté.

Le Codex prescrit un traitement très voisin du précédent. La solution chloroformique de pilocarpine impure est agitée avec l'acide nitrique dilué. Par évaporation de la solution aqueuse on obtient un nitrate impur qui est purifié par cristallisations répétées dans l'alcool bouillant. La pilocarpine est ensuite isolée comme précédemment. La solution chloroformique de pilocarpine abandonne par évaporation un résidu visqueux, semi-liquide qui cristallise très difficilement.

La pilocarpine fond à 34°. Elle est soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chloroforme. C'est un corps dextrogyre. Elle est toxique. Elle agit énergiquement sur le système glandulaire ; elle contracte la pupille, ce qui en fait l'antagoniste de l'atropine, à un degré moindre toutefois que l'ésérine. Les sels de pilocarpine et principalement le chlorhydrate sont employés

contre la sécrétion de la sueur et de la salive; ils ont aussi donné des résultats favorables dans le traitement de la chute des cheveux et de la méningite cérébro-spinale.

Le *Chlorhydrate de pilocarpine*, $C^{11}H^{16}N^2O^2, HCl$, forme des cristaux blancs, fusibles à 193-195°, hygroskopiques, solubles dans l'eau et dans l'alcool. C'est le sel de pilocarpine le plus employé.

L'*Azotate de pilocarpine*, $C^{11}H^{16}N^2O^2, NO^3H$, cristallise en prismes rectangulaires solubles dans 8 parties d'eau à 15°; peu solubles dans l'alcool froid.

Le *Phénate de pilocarpine*, $C^{11}H^{16}N^2O^2, C^6H^5OH$, est une substance huileuse qui s'obtient en mélangeant des quantités équimoléculaires de phénol et de pilocarpine. Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il est employé en Amérique, sous le nom d'*Aseptoline* contre la tuberculose et contre la malaria.

Le *Bromhydrate de pilocarpine*, fusible à 178°, et le *Salicylate de pilocarpine*, fusible à 120° sont rarement employés. Le *Borate de pilocarpine*, $(C^{11}H^{16}N^2O^2)^2B^4O^7$, a été conseillé spécialement pour le traitement des affections oculaires.

- **Spartéine**, $C^{15}H^{26}N^2$. — La spartéine se retire du genêt à balai (*Cytisus scoparius*) (Stenhouse¹, Mills¹).

Pour l'isoler on épuise la plante par l'eau faiblement sulfurique. La liqueur aqueuse est traitée par le carbonate de soude et distillée; la spartéine mélangée d'ammoniaque et d'autres bases est entraînée par la vapeur d'eau. Le liquide distillé, saturé par le sel marin, abandonne une huile qui renferme la spartéine, on rassemble celle-ci au moyen de l'éther. On distille

l'éther et on purifie le résidu par distillation dans le vide; on recueille la portion qui passe vers 180° sous 20 mm., 232-233° sous 62-63 mm.; et on la transforme en sulfate

La spartéine est une huile incolore, peu soluble dans l'eau, insoluble dans une solution de sel marin, soluble dans l'alcool et surtout dans l'éther et dans le chloroforme. Son odeur rappelle l'odeur de l'aniline elle est très amère et vénéneuse.

Le *Sulfatè de spartéine*, $C^{15}H^{26}N^2,SO^4H^2 + 5H^2O$, cristallise en prismes rhomboédriques incolores, qui deviennent anhydres à 110° et qui fondent à 138°. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il est fréquemment prescrit dans le traitement des maladies de cœur. Il jouit en outre de propriétés narcotiques.

Ténaline. — On a donné le nom de ténaline au mélange des alcaloïdes qui se trouvent dans la noix d'arec, débarrassés de l'arécoline. La méthode suivante fournit un produit riche en *arécaïne*

Les liqueurs alcalines débarrassées de l'arécoline (voyez page 375) sont neutralisées par l'acide sulfurique; on évapore à sec et on épuise par l'alcool ou mieux par le chloroforme. Le résidu insoluble dans ces dissolvants est surtout formé d'arécaïne. Cette dernière est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 60°.

La ténaline forme des cristaux incolores, fusibles à 213°, très solubles dans l'eau, presque insolubles dans l'alcool absolu, dans l'éther et dans le chloroforme. Sa solution aqueuse est neutre et possède une saveur saline faible. Elle est parfois utilisée comme tœnifuge.

Yohimbine, $C^{28}H^{29}O^3N^2$. — La yohimbine se trouve

dans l'écorce du *Yumbehoa*, à côté d'un autre alcaloïde, la yohimbénine. Elle se rencontre aussi dans les feuilles du yumbehoa.

L'écorce convenablement divisée est traitée par l'alcool fort aiguisé d'acide chlorhydrique. On distille l'alcool et on reprend l'extrait alcoolique par l'eau. La solution aqueuse filtrée est saturée par la soude et agitée avec de l'éther. Après distillation de l'éther, on obtient une résine molle, de couleur brune, qu'on dissout dans l'acide sulfurique dilué. La solution sulfurique est agitée avec le chloroforme, puis avec l'éther; lorsqu'elle est ainsi purifiée on ajoute de la soude qui produit un précipité blanc brunissant à l'air. On extrait ce précipité au moyen du chloroforme, et on agite la solution chloroformique avec l'acide sulfurique dilué. Cette seconde liqueur sulfurique est additionnée de soude et agitée avec le chloroforme. Après évaporation du chloroforme il reste un sirop brun, qui broyé avec de l'éther de pétrole se transforme en une poudre microcristalline, jaune (rendement 0,54 p. 100) (Thoms¹).

Le mélange d'alcaloïdes ainsi préparé est soumis à plusieurs cristallisations dans le benzène. La yohimbine, moins soluble que les alcaloïdes qui l'accompagnent, s'obtient ainsi à l'état de pureté.

La *yohimbine* cristallise en aiguilles blanches, fusibles à 234°; Elle est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, dans l'éther et dans le chloroforme. Elle est dextrogyre.

Le *Chlorhydrate d'yohimbine*, $C^{28}H^{29}O^3N^2, HCl$, forme des cristaux blancs, fusibles vers 295-300°, solubles dans l'eau. C'est un anesthésique qui peut remplacer le chlorhydrate de cocaïne dans les opérations oculis-

tiques ; il agit moins bien que la cocaïne, mais il a l'avantage de ne pas être toxique. C'est en outre un aphrodisiaque qui est employé avec succès contre l'impuissance neurasthénique et psychique.

CHAPITRE XIX

GLUCOSIDES

Les glucosides sont des composés qui se scindent, sous l'influence des agents d'hydratation : acides étendus, alcalis ou ferments solubles, en une ou plusieurs molécules de sucre et en produits divers.

Les glucosides sont très abondants dans la nature ; ils constituent probablement un des moyens de défense des plantes contre les insectes ou les animaux ; car la plupart sont des poisons violents ou donnent par leur dédoublement des corps à odeur forte ou à saveur amère.

Il est difficile de donner un mode de préparation général des glucosides. Les diverses méthodes employées peuvent se ramener à l'un des types suivants :

1° On extrait le glucoside au moyen de l'eau ou de l'alcool ; on précipite les tanins, les gommés, les albuminoïdes par l'acétate de plomb. On filtre et on précipite l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré. Le glucoside cristallise par concentration de la solution aqueuse.

2° Si le glucoside est insoluble dans l'eau, on épuise la substance au moyen de l'eau pour enlever

les matières colorantes. On épuise ensuite par l'alcool ou par un autre solvant qui dissout le glucoside, on précipite par l'eau et on purifie le glucoside par un traitement approprié.

3° Dans certains cas on profite de ce que le glucoside forme avec le tanin ou avec l'oxyde de plomb une combinaison insoluble. L'extrait de la plante, défecté à l'acétate de plomb, est précipité par l'un de ces deux réactifs; le précipité est ensuite décomposé par l'hydrogène sulfuré s'il s'agit d'un composé plombique, par l'oxyde de plomb, s'il s'agit d'une combinaison avec le tanin.

On utilise aussi la propriété que possèdent certains glucosides d'être solubles dans l'eau et insolubles dans les solutions saturées de quelques sels minéraux: chlorure de sodium, sulfate de sodium, etc...

Le nombre des glucosides actuellement connu est assez considérable. Nous étudierons l'extraction et les propriétés des principaux d'entre eux, en les rangeant dans l'ordre alphabétique.

Absinthine, $C^{16}H^{20}O^4$. — L'absinthine se retire des feuilles de l'*Artemisia absinthium*.

Les feuilles sèches et pulvérisées sont épuisées par l'éther. On distille l'éther, et on traite l'extrait éthéré par le chloroforme après l'avoir mélangé de sable. Après distillation, le chloroforme laisse un résidu verdâtre qui est repris par l'alcool; la solution alcoolique est précipitée par l'acétate basique de plomb. L'excès de plomb est éliminé par l'acide sulfurique. La solution, neutralisée s'il y a lieu par la baryte, est mise à digérer plusieurs jours avec de l'alumine fraîchement précipitée.

La liqueur filtrée est évaporée ; elle abandonne l'absinthine sous la forme d'une masse jaunâtre résineuse, qui se laisse facilement pulvériser. On la dissout dans l'alcool à 90°, et on la fractionne par précipitation au moyen de quantités croissantes d'une solution saturée de sel marin ; les premières portions qui sont précipitées renferment des substances résineuses ; les dernières renferment le glucoside pur, on les sèche à l'air et on les dissout dans l'alcool absolu. La solution est additionnée d'eau jusqu'à ce qu'elle commence à se troubler, puis abandonnée dans un vase fermé en présence d'acide sulfurique. Au bout d'un temps assez long, souvent plusieurs mois, il se dépose de l'absinthine cristallisée (Bourcet ¹).

L'absinthine cristallise en aiguilles soyeuses, blanches, fusibles à 68°. C'est une substance très amère, à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther. On l'emploie comme stimulant de l'appétit.

Adonidine, $C^{24}H^{40}O^9$ — L'adonidine se retire de l'*Adonis Vernalis* et de l'*Adonis cupaniana*. On épuise la plante par l'alcool à 95°, on précipite par l'acétate basique de plomb, on filtre, on évapore la liqueur à consistance sirupeuse et on la traite par une solution concentrée de tannin additionnée de quelques gouttes d'ammoniaque. Le précipité est essoré, lavé et décomposé par l'oxyde de zinc. On reprend par l'alcool absolu bouillant et on purifie par des précipitations fractionnées à l'éther (Tahara ¹).

On obtient ainsi une masse amorphe, incolore, soluble dans l'eau, douée d'une saveur amère.

L'adonidine est un cardiaque et un diurétique doux. On l'emploie comme succédané de la digitaline.

Aloïnes. — Le traitement des aloès de diverses provenances en vue de l'extraction d'un principe actif cristallisé a conduit à l'obtention de composés connus sous les noms de *barbaloïne*, *nataloïne*, *capaloïne*, *jafaloïne*, *saculoïne*, *zanaloiné*, etc., suivant l'origine de l'aloès. Il paraît fort probable que la majeure partie de ces produits sont identiques entre eux. Nous décrirons seulement la barbaloïne, qui est l'aloïne la plus fréquente dans le commerce.

Barbaloïne, $C^{21}H^{20}O^9 + 4H^2O$. — On la prépare de la façon suivante: 2 kilogrammes d'aloès des Barbades sont mis en contact avec 4 litres d'acétone et quelques gouttes d'acide acétique cristallisable. Après quelques jours on essore le produit insoluble et on le sèche à l'air. Il est constitué par de l'aloïne impure que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool méthylique. Le liquide acétonique renferme des résines et une partie de l'aloïne. On l'étend de son volume d'éther, une partie des résines précipite. On distille d'abord l'éther, puis une partie de l'acétone. La solution sirupeuse brune est, après refroidissement, amorcée avec quelques cristaux. Après 3 ou 4 jours le tout s'est pris en une masse d'aiguilles aplaties qui sont essorées et purifiées par cristallisation dans l'alcool méthylique.

La barbaloïne cristallise en belles aiguilles fusibles à $164^{\circ},6$. Elle se dépose de sa solution dans l'alcool méthylique avec $1\frac{1}{2}H O$, et de sa solution aqueuse avec $4H O$. Léger¹ considère la barbaloïne comme un isomère de la franguline; mais tandis que cette dernière,

véritable glucoside, est dédoublable par les acides dilués, la barbaloine ne l'est pas et se comporte comme un véritable éther oxyde qui serait formé par l'union d'un sucre et d'une oxyanthaquinone.

La barbaloine s'emploie comme laxatif, succédané des aloès.

Arbutine, $C^{12}H^{16}O^7 + \frac{1}{2} H^2O$. — L'arbutine se rencontre dans les feuilles de la busserolle (*Arbutus uva ursi*), accompagnée par la méthylarbutine, $C^{13}H^{18}O^7$ (Kawalier¹).

Les feuilles sont épuisées par l'eau bouillante. L'extrait aqueux est précipité par l'acétate basique de plomb. Après élimination de l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, la liqueur abandonne par le repos un mélange d'arbutine et de méthylarbutine. L'arbutine peut être obtenue à l'état de pureté par l'intermédiaire de son dérivé benzylidénique.

L'arbutine cristallise en longues aiguilles, fusibles à 144-146°, lorsqu'elles sont anhydres. Elle est peu soluble dans l'eau froide et dans l'éther, facilement soluble dans l'eau bouillante et dans l'alcool. Sa saveur est amère. Par hydrolyse elle fournit du glucose et de l'hydroquinone. On l'emploie comme diurétique.

La *Cellotropine* est le dérivé benzoylé de l'arbutine, $C^6H^5 < \begin{matrix} O-C^6H^{10}O^5 \\ O-CO-C^6H^5 \end{matrix}$. On l'obtient en faisant réagir le chlorure de benzoyle sur la solution pyridique d'arbutine; elle fond à 184°,5. On l'a proposée contre la scrofule et la tuberculose. Elle serait plus facilement décomposée dans l'organisme que l'arbutine.

Cascarine, $C^{12}H^{10}O^5$. — La cascarine a été retirée par M. Leprince¹ de l'écorce de *Cascara sagrada* des Espagnols (*Rhamnus Purshiana*).

L'écorce grossièrement pulvérisée est épuisée par une solution bouillante de carbonate de soude. On neutralise la solution par l'acide sulfurique, on filtre et on évapore. Le résidu est de nouveau repris par l'eau alcaline; la solution neutralisée est évaporée. On dessèche à 50° et on épuise par l'acétone; la solution chaude est additionnée d'une petite quantité d'acide sulfurique et versée dans une grande quantité d'eau chaude. Au bout de 2/4 heures la cascarine se dépose sous la forme d'un précipité brun verdâtre. On la purifie par cristallisation dans l'alcool et dans le chloroforme.

La cascarine cristallise en aiguilles prismatiques orangées. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, moins soluble dans le chloroforme. Elle est insipide et inodore. Sa solution dans les lessives alcalines est rouge pourpre. Fondue avec la potasse elle fournit une substance cristallisée qui présente les propriétés de la phloroglucine; c'est un phloroglucide plutôt qu'un glucoside. Elle est isomère ou identique avec la rhamnétine de Schützenberger.

La cascarine est maintenant très employée comme laxatif.

Coniférine, $C^{16}H^{22}O^8 + 2H^2O$. — La coniférine se trouve dans le cambium des conifères, dans les asperges et dans la scorsonère (*Scorzonera hispanica*), surtout au moment de la formation du bois.

La sève des plantes, recueillies au début de l'été, est

portée à l'ébullition, afin de séparer les matières albuminoïdes. La liqueur évaporée au cinquième de son volume initial cristallise par refroidissement. Les cristaux obtenus sont colorés en brun. On les purifie par une nouvelle cristallisation et un traitement au noir animal (Tiemann² et Haarmann).

La coniférine cristallise en aiguilles incolores, fusibles à 185°. Elle est peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Sa saveur est amère. Par hydrolyse elle fournit du glucose et de l'alcool coniférylique, que l'oxydation transforme en vanilline. On l'emploie parfois contre les affections des organes respiratoires.

Convallamarine, $C^{23}H^{44}O^{12}$. — La convallamarine se rencontre à côté de la *convallarine* $C^{34}H^{62}O^{41}$ dans les différentes parties du *convallaria majalis*.

La plante, recueillie au moment de la floraison, est épuisée par l'eau. On précipite la solution par l'acétate basique de plomb, et après avoir éliminé l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, on précipite la convallamarine par le tanin. Le précipité est mélangé d'oxyde de plomb, puis traité par l'alcool chaud qui enlève la convallamarine. On élimine le plomb qui a pu se dissoudre, par l'hydrogène sulfuré, et on répète le traitement au tanin pour purifier le glucoside.

Lorsqu'on veut extraire aussi la convallarine on soumet la plante, épuisée par l'eau, à l'extraction par l'alcool. La solution alcoolique, déféquée à l'acétate de plomb et débarrassée de l'excès de plomb, abandonne la convallarine par évaporation (Tanret³).

La *convallamarine* est une poudre cristalline blanche,

amère, soluble dans l'eau et dans l'alcool. C'est un stimulant du cœur et un diurétique. On l'emploie dans les maladies du cœur avec œdème.

La *convallarine* est une poudre, amorphe grisâtre, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Elle est sans action sur le cœur. Elle agit comme laxatif.

Convolvuline, Jalapine $C^{54}H^{96}O^{27}$. — La convolvuline est le constituant principal de la résine de jalap.

La solution dans l'alcool de la résine de jalap est additionnée d'eau jusqu'à ce qu'il commence à se former un précipité, puis décolorée au noir animal. La solution filtrée est concentrée et précipitée par l'éther. Cette opération, répétée 5 à 6 fois, fournit la convolvuline sous la forme d'une poudre amorphe blanche, insoluble dans l'eau, dans l'éther et dans le benzène, soluble dans l'alcool (Höhnel¹).

Elle fond vers 150-155°. C'est un purgatif.

Glucosides de la Digitale. — La digitale (*Digitalis purpurea*), et le *digitalis lutea* renferment trois glucosides : la *Digitoxine* et la *Digitaline* insolubles dans l'eau, et la *Digitonine* soluble dans l'eau. La digitoxine est beaucoup plus soluble dans le chloroforme que la digitaline.

Nous nous occuperons seulement de la digitoxine et de la digitaline, car la digitonine ne possède pas d'action physiologique intéressante ; elle n'agit pas sur le cœur.

La digitoxine et la digitaline se rencontrent dans les semences et dans les feuilles de la plante, tandis que la digitoxine se rencontre seulement dans les feuilles.

Digitoxine, Digitaline française, Digitaline cristallisée. $C^{34}H^{53}O^{11}$. — La digitoxine fut retirée des feuilles de la digitale pourprée, par Homolle et Quévenne¹. Plus tard Nativelle¹ l'obtint cristallisée.

Les feuilles de digitale sont épuisées deux fois par l'eau, puis deux fois par l'alcool à 50 p. 100. Les extraits alcooliques sont précipités par l'acétate basique de plomb. La liqueur filtrée est exactement neutralisée, et évaporée. Le résidu est repris par le chloroforme. Après distillation du chloroforme on obtient une masse brune, compacte, qui, à côté de la digitoxine, renferme des matières colorantes jaunes ; celles-ci sont éliminées par un traitement à l'éther ou au benzène. La digitoxine est reprise par l'alcool à 80° et décolorée au noir animal. Par concentration on obtient une masse cristalline de digitoxine qui est purifiée par cristallisation dans un mélange de chloroforme et d'alcool méthylique.

La digitoxine cristallise en lamelles blanches brillantes, fusibles à 243°. Elle est peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool absolu et très soluble dans le chloroforme. Chauffée avec l'acide chlorhydrique en solution alcoolique elle se dédouble en *digitoxigénine*, en un sucre réducteur le *digitoxose*, $C^6H^{12}O^4$ et probablement en un produit facilement volatil.

La digitoxine est un agent cardiaque énergique. C'est le principe le plus actif des feuilles de digitale.

Digitaline, Digitaline allemande, digitalinum verum, $C^{36}H^{56}O^{14}(?)$. — La digitaline se retire des semences de la digitale.

Les semences de digitale sont épuisées par l'alcool à 50 p. 100. La solution est débarrassée de l'alcool par évaporation dans le vide, puis précipitée par l'acétate

basique de plomb. La liqueur filtrée est précipitée par le tannin. Le tanate obtenu est mélangé d'oxyde de plomb ou d'oxyde de zinc et épuisé par l'alcool. Par évaporation de la solution alcoolique on obtient le produit connu en Allemagne sous le nom de *digitalinum pur. pulv. germanic.* Ce produit est formé par un mélange de digitaline et de digitonine.

Kiliani¹ en retire la digitaline pure de la façon suivante : On dissout 1 partie de *digitalinum pur. pulv. germanic.* dans 4 parties d'alcool à 95°, en chauffant légèrement s'il est nécessaire. La solution alcoolique froide est additionnée, en agitant, de 5 parties d'éther en poids (D=0,72) ; puis abandonnée au repos pendant 24 heures dans un vase fermé, On détermine alors, sur un essai, la teneur A de la solution en matière sèche, et on la concentre dans le vide jusqu'à ce que son poids devienne 1,6 A. On ajoute alors un poids d'eau égal à 2,4 A, et on laisse reposer 24 heures. La digitaline pure se sépare ; elle est égouttée, lavée avec de l'alcool à 10 p. 100, et séchée sur des plaques poreuses ou dans le vide. Le produit sec est repris par l'alcool à 95° et décoloré au noir animal. On peut le faire cristalliser dans l'alcool méthylique à 35 p. 100 maintenu à 45° ; mais il reprend l'état amorphe quand il est séparé des liqueurs mères.

La digitaline se présente généralement en masses cornées incolores, fusibles à 217°. Elle est très peu soluble dans l'eau et dans le chloroforme ; sa solubilité est augmentée par la présence de la digitonine. Par hydrolyse elle fournit du glucose, un sucre particulier nommé *digitalose* C⁷H¹⁴O⁵ et de la *digitaligénine*, C¹⁶H³²O².

La digitaline n'est pas employée en France. C'est le

principe actif de la digitale le plus employé en Allemagne. Son activité paraît moindre que celle de la digitoxine.

La *Digitaline amorphe* de l'ancien Codex français était constituée par de la digitoxine impure. Elle se prépare de la façon suivante :

Les feuilles de digitale réduites en poudre sont humectées de leur poids d'eau. On les épuise par l'eau, en quantité telle que la densité de la solution obtenue soit de 1,05 au moins (il faut environ 3 litres d'eau par kilogramme de plante traité). On ajoute de l'extrait de Saturne (250 cmc. par kilogramme de plante) ; on filtre et on traite successivement par une solution de carbonate de soude (40 grammes de carbonate cristallisé) et de phosphate de soude et d'ammoniaque (20 grammes). La liqueur filtrée est additionnée de tanin (40 grammes) qui précipite la digitaline brute. Le tanate est mélangé de litharge pulvérisée (25 grammes) et de charbon animal purifié (50 grammes). On sèche la masse et on épuise par l'alcool à 90°. La solution alcoolique est évaporée à sec ; le résidu est épuisé par l'eau distillée, puis repris par l'alcool. On évapore de nouveau à sec et on reprend le résidu par le chloroforme qui dissout la digitaline seule. La solution chloroformique évaporée à sec abandonne la digitaline amorphe.

La digitaline amorphe forme une masse résineuse et friable, à peine jaunâtre.

Franguline, Avornine, C²¹H³⁰O⁹. — La franguline se rencontre dans les différentes parties du *Rhamnus Frangula L.* ; elle est accompagnée par un autre glucoside, l'*Emodine*. On la retire de l'écorce de bourdaine.

L'écorce des arbres pourris est épuisée par l'alcool à 90°. On distille l'alcool, et on défèque le résidu à l'acétate basique de plomb. Dans la liqueur filtrée on précipite la franguline par un excès d'acétate de plomb. Le précipité est lavé à l'alcool, mis en suspension dans l'alcool et décomposé par l'hydrogène sulfuré. On porte ensuite à l'ébullition et on filtre à chaud; la franguline se dépose par refroidissement. On la purifie par de nouvelles cristallisations dans l'alcool et un traitement au noir animal.

On peut encore opérer de la façon suivante: l'écorce grossièrement pulvérisée est traitée par l'éther qui lui enlève les matières grasses; ensuite, elle est épuisée par l'alcool à 98°. On distille l'alcool. L'extrait alcoolique est additionné d'eau et agité 10 à 12 fois avec de l'éther. Les liqueurs éthérées sont réunies et distillées jusqu'à ce qu'il se dépose une substance jaune clair. On laisse reposer 24 heures et on filtre. Le produit recueilli est lavé à l'alcool et à l'éther, et finalement purifié par cristallisation dans l'alcool bouillant. Les liqueurs-mères de cette préparation renferment l'émodine (Liebermann³ et Wallstein).

La franguline cristallise en aiguilles microscopiques, d'un jaune citron. Elle fond à 228-230°. Elle est insoluble dans l'eau, presque insoluble dans l'éther à froid, assez soluble dans l'alcool chaud. Hydrolysée par les acides dilués, elle fournit du rhamnose et de l'émodine $C^{16}H^{10}O^5$, laquelle se trouve aussi à l'état libre dans la plante.

La franguline est employée comme laxatif.

Globularine, $C^{15}H^{20}O^5$. — La globularine se retire des feuilles du *Globularia atypum* et *vulgaris* (Heckel¹).

Les feuilles du *Globularia* sont d'abord épuisées par le sulfure de carbone et par l'éther qui enlève différentes substances et peu de globularine. On épuise ensuite par le chloroforme qui enlève la globularine mélangée de tanin, d'acide cinnamique et de matière colorante. On distille le chloroforme, on reprend par l'eau et on précipite par le tanin. La combinaison tanique de globularine est décomposée par l'oxyde de plomb et traitée par le chloroforme qui dissout la globularine.

La globularine est une poudre d'un brun jaunâtre, soluble dans l'eau, dans l'alcool, dans le chloroforme. Son action sur le cœur et sur le système nerveux est analogue à l'action de la caféine.

La *Teinture prasoïde* est à base de globularine et de *globularétine*, C^9H^6O , produit de dédoublement de la globularine; elle renferme 0 gr. 5 de globularine, 0 gr. 7 de globularétine dans 20 grammes d'alcool à 60°.

Helléboréine, $C^{37}H^{56}O^{13}$. — L'helléboréine se rencontre en même temps que l'helléborine dans les diverses variétés d'hellébore. On la retire des racines de l'*Helleborus niger* (Husemann¹ et Marmé),

La plante est d'abord épuisée par l'éther qui enlève l'helléborine. On épuise ensuite par l'eau, et on reprend l'extrait aqueux par l'alcool. On filtre, on distille l'alcool, on reprend par l'eau et on défèque à l'acétate basique de plomb. La liqueur filtrée est débarrassée de l'excès de plomb par le sulfate de soude et précipitée par le tanin. Il faut éviter d'ajouter un excès de tanin, car le précipité serait dissous. La masse obtenue est mélangée d'oxyde de plomb et soumise à une longue

ébullition avec l'alcool. La solution alcoolique filtrée est versée dans l'éther qui précipite l'helléboréine. On la purifie par dissolution dans l'alcool et précipitation fractionnée à l'éther.

L'helléboréine forme une poudre jaunâtre, qui peut cristalliser en fines aiguilles transparentes. Elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Par hydrolyse, elle fournit du glucose, de l'acide acétique et de l'helléborétine, $C^{19}H^{30}O^5$.

C'est un succédané de la digitaline, employé, surtout en Allemagne, comme cardiaque et anesthésique local.

L'helléborine, ne possède pas les propriétés de la digitaline.

Ouabaïne, $C^{30}H^{46}O^{12} + 7H^2O$. — L'ouabaïne se rencontre dans le bois et la racine de l'*Acocanthera ouabaïo* (Arnaud¹). Elle est identique avec la strophantine lévogyre, retirée par Hardy et Gallois des semences du *Strophanthus glaber*.

On épuise la plante par l'alcool. La liqueur alcoolique est exactement neutralisée par la chaux, et évaporée dans le vide jusqu'à consistance de sirop. Le résidu est repris par l'eau, à la température de 50°; la solution filtrée est évaporée dans le vide jusqu'à siccité. On obtient ainsi une masse cristalline, peu colorée, qui est purifiée par cristallisation dans l'eau.

L'ouabaïne cristallise en lamelles incolores, transparentes, qui fondent vers 185°, après s'être ramollies. Elle est peu soluble dans l'eau froide et dans l'alcool absolu, facilement soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool à 85°. Par son action sur le cœur, elle se rapproche de la digitaline et de la strophantine.

Phloridzine, $C^{21}H^{22}O^{10} + 2H^2O$. — La phloridzine se rencontre dans l'écorce du pommier, du poirier, du prunier, du cerisier. On la retire de l'écorce des racines du pommier, qui sont les plus riches en glucoside.

Les écorces fraîches de la racine du pommier sont épuisées par l'alcool faible à l'ébullition. On distille l'alcool. Le résidu, abandonné au repos, laisse déposer de la phloridzine impure. On la purifie par cristallisation dans l'eau bouillante et un traitement au noir animal (Stas¹).

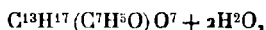
La phloridzine cristallise en aiguilles soyeuses, blanches. Elle fond à 108-109° sans perdre d'eau; elle se solidifie vers 130° et fond de nouveau à 170-171°. Elle se dissout en toutes proportions dans l'eau bouillante, et dans 1000 parties d'eau froide. Sa saveur est amère. Par hydrolyse elle fournit du glucose et de la phlorétine, $C^{15}H^{14}O^5$. C'est un antipyrétique et un tonique, employé contre la malaria.

Salicine, $C^{13}H^{18}O^7$. — La salicine se retire de l'écorce de saule. On épuise l'écorce de saule par l'eau bouillante. La solution aqueuse est mélangée de litharge. On laisse digérer quelque temps, on filtre, et on évapore à consistance de sirop. Il se dépose un magma cristallin de salicine. Celle-ci est purifiée par de nouvelles cristallisations et un traitement au noir animal (Duflos¹).

La salicine cristallise en aiguilles brillantes, fusibles à 201°. Elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Sa saveur est amère. Par hydrolyse elle fournit du glucose et de la saligénine. Elle a été employée comme fébrifuge, succédanée de la quinine.

On l'a trouvée quelquefois mélangée par fraude au sulfate de quinine.

La *Populine* ou *benzoÿlsalicine*,



se retire de l'écorce des peupliers d'une manière analogue. Elle fond à 180°, et jouit également de propriétés antipyrétiques.

Saponine, $C^{32}H^{52}O^{17}$ ou $C^{19}H^{30}O^{10}$ (?). — La saponine se trouve dans les racines de *saponaria officinalis*, accompagnée par un assez grand nombre d'autres glucosides (*Sapotoxine*, *Lactosine*).

L'extrait aqueux des racines de saponaire est épuisé par l'alcool chaud. La solution alcoolique abandonnée par refroidissement une substance pulvérulente qui constitue la saponine brute.

Celle-ci est constituée par un mélange des différents glucosides de la racine de saponaire.

Pour la purifier on traite la solution aqueuse concentrée de saponine brute, par un excès d'eau de baryte. La saponine forme avec la baryte une combinaison insoluble qu'on décompose ensuite par le gaz carbonique. La saponine mise en liberté est reprise par l'alcool chaud; après refroidissement, elle se dépose sous la forme d'une poudre blanche (Rochleder¹).

La saponine est une poudre blanche de saveur âcre, qui provoque l'éternuement. Elle est soluble dans l'eau qu'elle rend mousseuse, insoluble dans l'alcool absolu et dans l'éther. Par hydrolyse, elle fournit un hexose et de la saponénine.

Elle est employée pour faire mousser différents liqui-

des, la limonade, les eaux minérales. Elle rend plus facile la préparation des émulsions.

Scillaïne, Scillitoxine, (C⁶H¹⁰O³)_x. — La scillaïne se retire de la *Scilla maritima*.

L'extrait aqueux est épuisé par l'alcool chaud. La solution alcoolique froide est filtrée et évaporée. Le résidu est additionné d'oxyde de plomb. On filtre et on élimine l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré. La solution est purifiée par plusieurs traitements au noir animal. Par évaporation elle abandonne la scillaïne sous la forme d'une poudre amorphe jaunâtre (Jarmersted¹).

La scillaïne est facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. C'est un diurétique, qui s'emploie parfois dans les cas de néphrite.

Strophantine, C³¹H⁴⁸O¹². — La strophantine se trouve dans les semences du *Strophantus glaber*, et du *Strophantus kombé*. La strophantine officinale est retirée du *Strophantus kombé*.

Les semences du *strophantus kombé* sont d'abord soigneusement débarrassées de la partie plumeuse qui les entoure. Elles sont ensuite finement divisées, puis traitées, dans un appareil à extraction, par l'éther de pétrole qui enlève les matières grasses. Les semences ainsi traitées sont épuisées par l'alcool à 70 p. 100. L'extrait est précipité par l'acétate basique de plomb. La liqueur filtrée est débarrassée de l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, et évaporée dans le vide. Après plusieurs jours de repos le résidu abandonne la strophantine cristallisée. On la purifie par de nouvelles cris-

tallisations dans l'eau, et un traitement au noir animal (Arnaud²; Kohn et Kulisch¹).

La strophantine cristallise en aiguilles blanches, d'aspect micacé. Elle forme un hydrate fusible au-dessous de 100°; anhydre elle fond vers 179°, après avoir pris l'état pâteux. Elle est dextrogyre, $\alpha_D = +30^\circ$ environ. Elle se dissout dans 43 parties d'eau froide et dans 13 parties d'alcool; elle est insoluble dans l'éther, le benzène, le chloroforme. Par hydrolyse, elle fournit de la *Strophantidine*, $C^{26}H^{38}O^7$, et des produits réducteurs probablement de nature sucrée. Avec l'acide sulfurique concentré elle donne une coloration vert émeraude, qui passe au brun, puis au noir.

La strophantine est employée comme cardiaque, succédanée de la digitaline. Elle est beaucoup plus active que la digitaline.

Le *Tanate de strophantine*, obtenu en précipitant la solution aqueuse de strophantine par le tanin, est une poudre amorphe jaunâtre, qui renferme environ 58 p. 100 de strophantine. Il remplace parfois la strophantine dans ses applications.

Syringine, Methylconiférine, $C^{17}H^{24}O^9 + H^2O$. — La syringine se retire de l'écorce du *Syringa vulgaris*, récoltée de préférence en mars (Power¹).

L'écorce, grossièrement pulvérisée, est épuisée par l'eau bouillante, La liqueur aqueuse est précipitée par l'acétate basique de plomb. On élimine l'excès de plomb et on évapore à consistance de sirop. La syringine se sépare sous la forme d'une bouillie cristalline qui est essorée; on la purifie par plusieurs cristallisations dans l'eau et un traitement au noir animal.

La syringine cristallise en aiguilles blanches, fusibles à 192°. Elle est facilement soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Par hydrolyse elle fournit du glucose et de la *Syringénine*, $C^{11}H^{14}O^4$. C'est un antipyrétique et un antipériodique qui s'emploie parfois contre les fièvres intermittentes.

GLUCOSIDES AZOTÉS

Amygdaline, $C^{20}H^{27}NO^{11} + 3H^2O$. — L'amygdaline se rencontre dans les amandes amères, dans les feuilles, les fleurs et l'écorce du *prunus padus*, dans les bourgeons du *pyrus malus*, du *sorbus aucuparia*, et de beaucoup d'autres plantes. Elle se trouve aussi dans les pépins de pomme, dans les amandes des noyaux de cerise, de pêche, d'abricot et de la plupart des fruits à noyaux. Ce glucoside est particulièrement abondant dans les amandes amères où il est localisé dans le parenchyme cotylédonaire.

Les amandes amères sont comprimées fortement pour en extraire la matière grasse. On les épuise ensuite deux fois par l'alcool à 95°, à l'ébullition. La solution alcoolique est filtrée; on distille la majeure partie de l'alcool et on ajoute à la liqueur concentrée la moitié de son volume d'éther; l'amygdaline se sépare sous la forme d'un précipité cristallin qui est purifié par cristallisation dans l'eau bouillante (Bette¹).

L'amygdaline cristallise en prismes orthorhombiques. Elle devient anhydre à 110-120° et fond vers 200° en une masse vitreuse qui ne fond plus qu'à 125-130°. Elle se dissout dans 12 fois son poids d'eau à la température

ordinaire. Par hydrolyse, elle fournit du glucose, de l'aldéhyde benzoïque et de l'acide cyanhydrique.

C'est un expectorant.

Glycyrrhizine, $C^{44}H^{62}NO^{18}(?)$. — La glycyrrhizine se trouve dans la racine de réglisse à l'état de combinaison ammoniacale.

On la retire de la racine de réglisse de Russie, qui fournit un produit moins coloré que la racine d'Espagne. L'extrait aqueux de la racine est porté rapidement à l'ébullition, séparé du coagulum, et concentré par évaporation. La liqueur concentrée est additionnée d'acide sulfurique dilué jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. Quand ce dernier, tout d'abord floconneux, s'est transformé en une masse brune poisseuse, on décante, on lave à l'eau et on dissout dans l'alcool. La solution alcoolique est additionnée d'éther qui précipite une matière brune résineuse. On filtre, on évapore, on dissout dans l'alcool, on ajoute de nouveau de l'éther qui précipite les dernières traces de résine, on filtre la solution et on distille l'alcool et l'éther. Le résidu constitue la glycyrrhizine (Habermann¹).

La glycyrrhizine est une substance amorphe, jaune ou brune, insoluble dans l'eau. Par hydrolyse, elle fournit de l'acide parasaccharique et de la glycyrrhétine. Ce n'est donc pas un glucoside, comme on l'avait pensé tout d'abord.

Le *Glycyrrizate d'ammoniaque* ou *Glyzine*, forme des écailles brunes translucides, friables et inaltérables à l'air. Sa solution aqueuse est très sucrée; elle devient mousseuse. Il sert parfois pour masquer les saveurs désagréables.

Solanine, $C^{42}H^{75}NO^{15}$. — La solanine a été découverte par Desfosses¹ dans les baies de la morelle (*Solanum nigrum*). Elle existe aussi dans la majeure partie des solanées, et s'extrait ordinairement des pousses de pommes de terre germées.

Les germes frais convenablement divisés sont épuisés par l'eau bouillante faiblement acidulée par l'acide sulfurique. La solution chaude est additionnée d'ammoniaque qui précipite la solanine avec une certaine quantité de chaux. Le précipité, lavé et séché, est épuisé par l'alcool bouillant. Par le refroidissement la solution alcoolique laisse déposer la solanine presque complètement. On la purifie par 4 ou 5 cristallisations dans l'alcool. Les eaux-mères alcooliques renferment encore de la solanine qui est purifiée par dissolution dans un acide et précipitation à l'ammoniaque; le précipité est traité comme précédemment (Firbas¹).

La solanine cristallise en aiguilles soyeuses, incolores, fusibles à 240°. Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther. Les acides dilués la dédoublent en glucose et *Solanidine*, $C^{26}H^{41}NO^2$.

Elle est douée de propriétés analgésiques, sédatives et émétiques.

CHAPITRE XX

SUBSTANCES EXTRACTIVES DIVERSES

PRODUITS D'ORIGINE VÉGÉTALE

Cétrarine, *Acide cétrarique*, $C^{30}H^{30}O^{11}$. — La cétrarine est le principe amer du lichen d'Islande (*Cetraria Islandica*).

On fait bouillir pendant un quart d'heure le lichen avec de l'alcool additionné de 15 grammes de carbonate de potassium par kilogramme de liquide. Le liquide filtré, traité par l'acide chlorhydrique, donne un précipité d'acide cétrarique mélangé d'acide lichénostéarique et d'une substance verte. On épuise ce mélange par 8 ou 10 fois son poids d'alcool étendu bouillant, qui dissout seulement l'acide lichénostéarique. Le résidu est traité par un mélange d'alcool et d'une huile essentielle qui dissout seulement la substance verte. On reprend ensuite par l'alcool concentré bouillant, qui dissout la cétrarine; celle-ci se dépose par refroidissement en aiguilles qu'on purifie en faisant bouillir la solution alcoolique avec du noir animal; on la dissout ensuite dans la potasse, et on décompose le sel obtenu par l'acide chlorhydrique (Knop et Schnedermann¹).

La cétrarine cristallise en fines aiguilles blanches, à peine solubles dans l'eau. On l'emploie comme tonique, stomachique et expectorant.

Phytine. — Le nom de phytine a été donné par Posternak¹ au sel double de calcium et de magnésium d'un acide phosphoré de formule $(P^2O^9H^8C^2)^x$. Cette substance serait le principe phosphoré le plus répandu dans les végétaux où il sert au développement de l'embryon. Il existe dans les graines oléagineuses, dans les semences des céréales, dans les tubercules de pomme de terre et dans les rhizomes de carottes.

Les *graines oléagineuses* débarrassées de leur huile, et finement pulvérisées sont soumises à l'extraction répétée par l'acide chlorhydrique très dilué. Aux extraits acides réunis, presque exempts d'albuminoïde, on

ajoute une quantité suffisante d'acétate de soude pour remplacer l'acide minéral libre par l'acide acétique, puis de l'acétate de cuivre jusqu'à ce que le liquide ne précipite plus par un excès de ce dernier sel. Le précipité bleu vert formé est essoré, lavé, et décomposé par l'hydrogène sulfuré. On sépare le sulfure de cuivre, et on évapore dans le vide les liqueurs filtrées; le résidu est pulvérisé après un traitement à l'alcool.

Les graines de chènevis, de colza, de sésame et de tournesol fournissent ainsi 1,5 à 2,2 p. 100 de leur poids d'une poudre blanche parfaitement soluble dans l'eau, qui renferme près de 22 p. 100 de phosphore, et qui ne renferme plus de phosphates minéraux.

Les *céréales et les légumineuses* sont soumises à l'extraction par l'eau distillée. L'extrait aqueux fortement alcalinisé par la soude est précipité par un léger excès de chlorure de calcium. On filtre le précipité, on le lave et on le dissout dans l'acide chlorhydrique dilué. La solution acide obtenue est traitée comme il a été indiqué plus haut.

Les produits fournis par ces différentes préparations sont identiques. La phytine forme une poudre blanche, soluble dans l'eau. Traitée par l'acide sulfurique dilué, à la température de 150°, elle se dédouble en inosite et acide phosphorique.

Elle exerce sur la nutrition une action tonique et excitante qui paraît donner d'excellents résultats.

Picrotoxine, $C^{15}H^{16}O^6 + H^2O$. — La picrotoxine se rencontre dans la coque du Levant, accompagnée par la *Picrotoxine* et l'*Anamyrtime*.

La coque du Levant, réduite en poudre, est épuisée

par l'alcool chaud. L'extrait alcoolique, additionné d'eau et d'acétate de plomb, est porté à l'ébullition. On filtre, et après avoir éliminé l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, on évapore jusqu'à cristallisation. Le produit obtenu est purifié par plusieurs cristallisations dans l'eau ou dans l'alcool et par un traitement au noir animal (Barthe¹).

La picrotoxine cristallise en aiguilles incolores, fusibles à 201°. Elle se dissout dans 150 parties d'eau froide, et dans 10 parties d'alcool. Sa saveur est d'une amertume insupportable. Avec l'acide sulfurique concentré elle donne une coloration rouge orangé. C'est un toxique.

Elle est employée contre la chorée et l'épilepsie; on l'a proposée comme contrepoison de la morphine. En raison de son amertume, on s'en est aussi servi pour falsifier la bière. La coque du Levant est très employée pour la pêche clandestine, à cause de l'action stupéfiante de la picrotoxine sur le poisson.

Quassine, C³²H⁴²O¹⁰. — La quassine se retire du quassia amara ou bois amer de Surinam.

Le bois déchiqueté est épuisé par l'eau bouillante additionnée de 5 grammes de carbonate de soude par kilogramme de bois. La solution aqueuse est évaporée, et le résidu repris par l'alcool à 90°. On filtre et on ajoute de l'acide sulfurique jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. La solution alcoolique filtrée est additionnée d'un lait de chaux. On précipite l'excès de chaux par un courant de gaz carbonique, on filtre et on concentre la liqueur jusqu'à cristallisation. La quassine obtenue est purifiée par une nouvelle cristallisation dans

l'alcool. Le rendement est de 0,03 p. 100 du bois traité (Oliveri et Denaro¹).

La quassine cristallise en prismes blancs opaques, à éclat micacé, fusibles à 210°. Elle se dissout dans 400 parties d'eau froide et dans 30 parties d'alcool à 85° ; elle est presque insoluble dans l'éther. Sa saveur est très amère.

C'est un stimulant des fonctions digestives dont l'action porte sur toute la longueur du tube digestif. Elle sert aussi pour la préparation des papiers tue-mouches.

Santonine, $C^{15}H^{18}O^3$. — La santonine se retire du *semen-contra*, formé par les capitules de divers *Artemisia*.

Le Codex prescrit de préparer la santonine de la façon suivante : On introduit dans un alambic 1 000 parties de *semen-contra* avec 2 000 parties d'alcool à 90°, 2 000 parties d'eau et 300 parties de chaux éteinte. On fait digérer à une douce chaleur, et on chauffe jusqu'à ce que la moitié de l'alcool environ ait passé à la distillation. L'alcool distillé est ensuite réuni au produit de la cucurbité. On essore et on comprime le résidu. La liqueur est concentrée de moitié et additionnée d'acide acétique jusqu'à réaction nettement acide. On laisse cristalliser. Les cristaux sont broyés avec le quart de leur poids de charbon animal lavé, et traités par 8 parties d'alcool absolu à l'ébullition. On filtre bouillant, et on laisse cristalliser. Les cristaux sont recueillis sur un papier à filtre et desséchés à l'abri de la lumière.

La santonine se fabrique en grande quantité dans le Turkestan. On prépare comme précédemment du san-

toninate de chaux. L'excès de chaux est précipité par un courant de gaz carbonique. La liqueur filtrée est traitée par le carbonate de soude qui transforme le santoninate de chaux en santoninate de soude. On fait cristalliser ce dernier et on le décompose par l'acide sulfurique dilué. La santonine est purifiée par cristallisation dans l'alcool et un traitement au noir animal.

La santonine cristallise en lamelles nacrées incolores, fusibles à 170°. Elle se dissout dans 300 parties environ d'eau froide et dans 44 parties d'alcool; elle est soluble dans l'éther, dans le chloroforme. Elle est inodore et insipide. Sous l'influence de la lumière elle jaunit rapidement. On a prétendu que la santonine jaunie à la lumière est notablement moins toxique que la santonine blanche.

Elle est employée comme vermifuge, à l'état libre ou à l'état de sel alcalin.

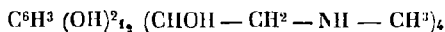
L'*Artémisine*, $C^{15}H^{18}O^4$, est une substance voisine de la santonine, qui accompagne cette dernière dans l'*Artemisia maritima*. On la sépare de la santonine en profitant de ce qu'elle se combine au chloroforme pour donner un corps cristallisé, $C^{15}H^{18}O^4 + CHCl^3$.

C'est une substance cristalline blanche, fusible vers 200°, plus soluble que la santonine.

Les *Dragées de fer Brix* sont constituées par un mélange d'artémisine, de quassine et d'oxalate de fer.

PRODUITS D'ORIGINE ANIMALE

Adrénaline, Suprarénine, Epinephrine,



L'adrénaline est le principe actif des glandes surrénales, On la retire des glandes surrénales du cheval ou du bœuf. G. Bertrand¹ opère de la façon suivante :

Les glandes sont enlevées aussitôt après l'abatage ; on les débarrasse de la graisse qui peut y adhérer, puis on les passe rapidement au hâche-viande. On introduit alors 600 grammes de la bouillie obtenue dans un flacon de 2 litres à large ouverture ; on y ajoute 5 grammes d'acide oxalique finement pulvérisé ; puis peu à peu et en agitant assez d'alcool à 95° pour remplir le flacon. On bouche hermétiquement, et après deux jours de macération on sépare le liquide à la presse. Le liquide est filtré et concentré dans le vide pour chasser tout l'alcool ; il se sépare une grande quantité de lécitine. On ajoute de l'éther de pétrole, on agite doucement, puis on laisse reposer. La couche inférieure est décantée, précipitée exactement par l'acétate neutre de plomb, et centrifugée. On obtient ainsi une solution faiblement colorée en jaune, que l'on concentre dans le vide et que l'on additionne d'un petit excès d'ammoniaque. L'adrénaline se précipite aussitôt à l'état cristallisé. On l'essore, on la lave à l'eau distillée, puis, afin de la purifier, on la redissout dans l'acide sulfurique à 10 p. 100. La solution est additionnée de son volume d'alcool ; on sépare un peu de sulfate de plomb et de matières organiques insolubles, puis on précipite de nouveau l'adrénaline par l'ammoniaque. Le précipité est lavé à l'eau et à l'alcool, et desséché dans le vide. 118 kilogrammes d'organes frais, provenant de 4000 chevaux, fournissent ainsi 125 grammes d'adrénaline aussi pure que possible. Le rendement est à peu près le même lorsqu'on traite les glandes surrénales du bœuf.

La synthèse de l'adrénaline a été réalisée en faisant réagir la méthylamine sur le produit de condensation de la pyrocatechine et du chlorure de l'acide monochloracétique, puis en réduisant le produit obtenu (Flury¹).

L'adrénaline cristallise en prismes incolores difficilement solubles dans l'eau froide, facilement solubles dans l'eau chaude. Sa solution aqueuse possède une réaction alcaline et s'oxyde facilement à l'air en se colorant en rouge. G. Bertrand a montré que l'adrénaline est une substance unique et non un mélange comme il avait été cru tout d'abord.

Elle resserre tous les vaisseaux sanguins et permet d'arrêter les hémorragies; son action astringente est si puissante, qu'elle permet d'opérer certaines régions sans verser une goutte de sang.

Cantharidine, C¹⁰H¹²O⁴. — La cantharidine a été trouvée par Robiquet¹ dans les insectes vésicants : les cantharides, les meloès et les mylabres; ces derniers sont les plus riches en cantharidine.

La poudre de cantharide est épuisée par le chloroforme. Par évaporation de la solution chloroformique on obtient des cristaux de cantharidine impure; on les essore sur une plaque poreuse, on les lave au sulfure de carbone qui dissout les matières grasses encore adhérentes et laisse la cantharidine insoluble. On la purifie par cristallisation dans un mélange d'alcool et de chloroforme (Bluhm¹).

La cantharidine cristallise en lamelles blanches, insolubles dans l'eau et dans le sulfure de carbone, solubles dans l'alcool, dans le chloroforme et dans

l'éther. Elle fond à 218° et se sublime facilement.

Elle est employée pour la préparation des papiers et des toiles vésicants. Sa volatilité en rend le maniement dangereux. C'est pourquoi on a cherché à la remplacer par les cantharidates.

Le *Cantharidate de potassium* se prépare en chauffant 10 grammes de cantharidine avec 5 grammes de potasse dissous dans 200 centimètres cubes d'eau. Il cristallise par refroidissement en aiguilles solubles dans 26 parties d'eau froide et dans 12 parties d'eau bouillante.

Hémoglobine, Oxyhémoglobine. — On a donné le nom d'hémoglobine à la matière colorante du sang veineux et le nom d'oxyhémoglobine à la matière colorante du sang artériel.

L'oxyhémoglobine, encore appelée simplement hémoglobine, se retire facilement du sang. On sépare les globules du plasma par centrifugation, et on les lave avec une solution de chlorure de sodium aussi longtemps que cette solution entraîne des matières albuminoïdes. On délaie ensuite les globules dans l'eau et on y ajoute un peu d'éther qui provoque leur distension et leur rupture; l'oxyhémoglobine entre alors en solution. Cette solution, additionnée d'alcool et refroidie, abandonne des cristaux d'oxyhémoglobine.

L'aspect des cristaux d'oxyhémoglobine varie suivant leur origine. Les diverses oxyhémoglobines diffèrent en outre par la proportion d'eau de cristallisation, la solubilité et la proportion de fer. La composition de l'oxyhémoglobine du sang de cheval correspond à une formule voisine de $C^{844}H^{823}N^{147}O^{147}S^2Fe$. Toutes les

oxyhémoglobines se dédoublent sous l'influence de la chaleur ou par l'action du suc gastrique en une matière albuminoïde variable (globine) et en une même *Hématine*, qui présente un spectre caractéristique.

L'oxyhémoglobine, séchée à 0°, est une poudre d'un rouge brique. Sa solution aqueuse est rouge sang. Traitée par les agents réducteurs (hydrosulfite de soude, amalgame de sodium, poudre de zinc) elle est transformée en hémoglobine, qui absorbe avec énergie l'oxygène de l'air, et qui fixe plus facilement encore l'oxyde de carbone pour former une combinaison stable, cause de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone.

L'oxyhémoglobine remplace parfois le sang dans le traitement de la chlorose et de l'anémie.

Les **Hémols**, sont des médicaments à base d'hémoglobine, obtenue par réduction de l'oxyhémoglobine au moyen de la poudre de zinc.

L'*Hémol bromé* renferme 2,7 p. 100 de brome. C'est une poudre brunâtre recommandée pour le traitement de l'épilepsie chez les sujets de nature faible.

L'*Hémol iodé* renferme .16 p. 100 d'iode. Il est employé pour le traitement de la syphilis tertiaire, de l'asthme, de la scrofulose.

L'*Hémol iodomercurique* renferme 12,35 p. 100 de mercure et 28,6 p. 100 d'iode. Il est employé contre la syphilis à toutes ses périodes.

L'*Hémol arsenié* renferme 1 p. 100 d'acide arsénieux. Il a été proposé contre l'anémie et contre les maladies de la peau.

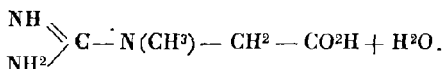
L'*Hémol cuivrique* renferme 2 p. 100 de cuivre. Il

est employé contre la tuberculose, l'anémie, la chlorose, l'eczéma.

L'*Hémol zincique* renferme 1 p. 100 de zinc. Il sert contre la chlorose et contre la diarrhée. Il est mieux supporté que les sels de zinc ordinaires.

L'*Hémogallol* résulte de la réduction de l'oxyhémoglobine par le pyrogallol. C'est une poudre d'un brun rougeâtre, employée contre la chlorose et l'anémie.

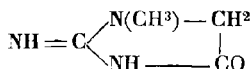
Kréatine, Méthylèneguanidine acétique,



La créatine se retire de l'extrait de viande (Mulder et Muthann¹).

On dissout (par portions de 40 grammes), 1 partie d'extrait de viande dans 20 parties d'eau. On précipite par un léger excès d'acétate de plomb, on filtre et on élimine l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré. On évapore jusqu'à ce qu'il ne reste qu'une partie de solution. Il se dépose des cristaux qui sont lavés avec de l'alcool à 88° et purifiés par cristallisation dans l'eau.

La créatine cristallise en prismes monocliniques qui deviennent anhydres à 100°. Elle se dissout dans 74,4 parties d'eau chaude et dans 9 410 parties d'eau froide. Traitée par l'acide sulfurique concentré, elle fournit la *Kréalinine*,



qui se rencontre aussi dans l'urine et dont l'action physiologique est analogue à celle de la créatine.

La créatine a été préconisée comme stimulant musculaire.

Lécithine, $C^{42}H^{84}NPO^3$ ou $C^{44}H^{90}NPO^3$. — La lécithine existe dans beaucoup de substances naturelles animales et dans les farines.

On la retire des jaunes d'œuf. Ceux-ci sont agités avec de l'éther. On distille l'éther et on reprend le résidu par l'alcool. On ajoute du chlorure de cadmium qui forme avec la lécithine un sel double insoluble. Le cadmium est éliminé au moyen de l'hydrogène sulfuré; la lécithine est mise en liberté par un alcali et extraite par l'éther. Par distillation de l'éther on obtient un résidu pâteux, qui, séché dans le vide à une douce température (30-40°), constitue la lécithine du commerce.

La lécithine forme une masse jaunâtre d'aspect cirieux, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther et dans le chloroforme. Les alcalis la décomposent avec formation de névrine et d'acide glycérophosphorique (qui donne lui-même de la glycérine et un phosphate), et aussi de palmitates et de stéarates.

Elle fut très employée comme tonique durant ces dernières années; mais son usage paraît diminuer.

Thyroidine. — Le corps thyroïde renferme plusieurs corps doués d'une activité physiologique, remarquable.

Baumann, en traitant le corps thyroïde par l'acide sulfurique dilué, à la température de l'ébullition, en a extrait une sorte de nucléine insoluble dans l'eau et précipitable par les acides, la *Thyroidine* ou thyroïdine, qui renferme de 9 à 10 p. 100 d'iode.

Dans la glande, cette thyroïdine se trouve combinée à une globuline et à une albumine.

La thyroïdine est employée contre l'obésité et dans les cas de myxœdème. Elle pourrait aussi être utilisée comme tonique, mais elle est toxique.

On se contente parfois de la poudre de glande simplement desséchée.

Diastase, Maltine, Ptyaline. — La diastase se retire du malt réduit en poudre grossière.

On fait macérer pendant quelques heures avec 2 parties d'eau. On filtre et on précipite la liqueur par 2 fois son volume d'alcool à 95°. Le précipité est essoré et séché rapidement à une température inférieure à 45°.

La diastase ainsi préparée forme une poudre blanche, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool fort. Elle doit transformer en glucose au moins 50 fois son poids de fécule ou d'amidon. Il faut la conserver dans des flacons bien bouchés à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Elle constitue le moyen le plus commode de remplacer le ferment salivaire naturel, en cas de mastication insuffisante.

Pancréatine. — La pancréatine est un mélange des enzymes secrétées par le pancréas.

Le pancréas, préalablement débarrassé des tissus étrangers, est divisé en morceaux et délayé dans l'eau chloroformée. On laisse quelques heures en contact et on essore. Le liquide obtenu est distribué dans des assiettes qui sont placées dans une étuve dont la température ne doit pas dépasser 45°.

La pancréatine est une poudre d'un blanc jaunâtre, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool fort. Elle doit transformer en glucose 40 fois son poids de fécule ou d'amidon, et peptoniser 50 fois son poids de fibrine.

C'est une substance altérable qui doit être conservée à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Elle est employée pour activer les fermentations intestinales.

Pepsine, Gastérase, Chymosine. — La pepsine constitue le ferment soluble du suc gastrique. On la prépare de différentes manières; et son activité est très variable, suivant les conditions de la préparation.

L'un des procédés les plus employés consiste à traiter la muqueuse de l'estomac du porc, préalablement bien lavée, par une grande quantité d'acide chlorhydrique au millième, à la température de 40°

La muqueuse se dissout, on filtre et on évapore. Le produit ainsi obtenu constitue la *Pepsine extractive*.

Sundberg¹ broie la paroi de la grande courbure de l'estomac des jeunes veaux avec du sel marin, et il ajoute au mélange une quantité d'eau strictement nécessaire pour dissoudre le sel. On laisse en contact 2 ou 3 jours, on filtre et on dialyse pour éliminer le chlorure de sodium. La solution obtenue est très active bien qu'elle ne renferme presque pas de matières albuminoïdes.

On purifie encore le produit en traitant la solution par le phosphate de soude, le chlorure de calcium et l'ammoniaque. Le précipité de phosphate de chaux formé entraîne avec lui la pepsine; on le recueille, on le dissout dans l'acide chlorhydrique et on dialyse

pour éliminer les sels. La solution restée dans le dialyseur est très active quand on l'acidule par l'acide chlorhydrique. Elle ne renferme sensiblement plus de matières albuminoïdes.

La pepsine la plus pure est amorphe et entièrement soluble dans l'eau. Elle ne se coagule pas, et ne se dialyse pas. Ses solutions s'altèrent facilement. Son activité est maximum en milieu chlorhydrique et entre 35 et 50°; en liqueur exactement neutre, elle est presque inactive. On doit la conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité. Elle ne doit pas être portée à une température supérieure à 50°, ni subir le contact de l'alcool à plus de 60 p. 100.

La *Pepsine extractive*, se présente, suivant son mode d'extraction, sous la forme d'une pâte épaisse, d'une poudre, ou de paillettes translucides.

La *Pepsine médicinale* est un mélange de pepsine extractive et d'amidon qui doit répondre à l'essai suivant :

On mélange: 0 gr. 50 de pepsine médicinale avec 60 grammes d'eau distillée, 0 gr. 60 d'acide chlorhydrique officinal et 10 grammes de fibrine de porc lavée et desséchée. On chauffe 6 heures à 50°, en agitant fréquemment. Après refroidissement on filtre. Dix centimètres cubes de la solution ne doivent pas se troubler par l'addition de 20 à 30 gouttes d'acide nitrique. La solution doit donner nettement la réaction du biuret et précipiter abondamment par l'alcool à 95°.

La pepsine est employée dans les cas de dyspepsie, pour seconder la digestion stomacale. Elle transforme, en milieu acide, les albuminoïdes en peptones.

Papaïne. — La papaïne est une pepsine végétale

retirée du suc laiteux des fruits et des feuilles du *Carica Papaya*.

C'est un agent de digestion des matières albuminoïdes, qui est actif en milieu alcalin. Il est employé dans les cas de diphtérie.

MATIÈRES ALBUMINOÏDES

Albumines. — Les albumines sont des substances de composition complexe (renfermant C, H, N et O), et de constitution encore indéterminée, qui se rencontrent dans les organismes animaux et végétaux.

Ce sont des matières solubles dans l'eau et coagulables par la chaleur (complètement en liqueur acétique). Elles ne précipitent pas par le sel marin, ni par le sulfate de magnésie, mais précipitent par le sulfate d'ammoniaque en excès. Leur composition est variable suivant leur origine.

Elles sont utilisées comme aliments, ou comme supports de médicaments ferrugineux, iodés, etc...

L'*Albumine ordinaire*, ou albumine de l'œuf, s'emploie souvent telle qu'elle se rencontre dans l'œuf, c'est-à-dire liquide et simplement passée à travers un linge.

Purifiée par dialyse, puis desséchée dans le vide à 35-40°, elle se présente en masses translucides, fusibles, sans odeur ni saveur.

Elle est utilisée en tisanes, potions et même en cataplasmes. Elle sert de contrepoison dans les empoisonnements par le mercure et par le cuivre. Le blanc d'œuf est très employé pour clarifier les sirops et certains décoctés ou infusés.

Le *Plantose* est une matière alimentaire albumi-

neuse qui se retire des gâteaux résiduels de la pression des semences de colza. On lave à l'eau et on coagule par la chaleur. Le précipité desséché est une poudre jaune clair, insipide, insoluble dans l'eau. Cette substance serait aussi bien utilisée que la viande.

Le *Plasmon* est une substance alimentaire à base d'albumine, qui se prépare au moyen du lait écrémé.

Le *Myogène* se prépare avec le sérum sanguin des bœufs récemment abattus.

La *Tropone*, la *Globone*, la *Mutase*, le *Roborat*, le *Kalodal*, etc... sont aussi des matières alimentaires à base d'albumine.

Les *Albacides* sont des substances albuminoïdes qui renferment des halogènes. Les *Chloralbacides* servent à remédier à l'insuffisance d'acidité de l'estomac. Les *Iodalbacides* présenteraient les avantages de l'iodure de potassium sans en avoir les inconvénients.

Caséines. — Les caséines sont des substances insolubles dans l'eau, incoagulables par la chaleur, coagulées par la présure; elles se rencontrent dans l'économie, dissoutes à la faveur des carbonates et des phosphates alcalins.

La *Caséine ordinaire* est la caséine du lait de vache. Elle s'y trouve sous la forme de caséinate alcalin combiné à une petite quantité de nucléine. On la précipite à l'état insoluble, par addition d'acide acétique dilué (Hatmaker¹), d'acide sulfurique dilué (Riegel¹) ou par le gaz carbonique sous pression (Szekeli¹).

M. Béchamp, en redissolvant plusieurs fois la caséine précipitée dans le sesquicarbonat d'ammoniaque, a obtenu un corps ne laissant plus à l'incinération que

des quantités de cendre impondérables, et qu'il considère comme de la caséine pure. Celle-ci renferme encore du phosphore et du soufre, que M. Béchamp considère comme étant combinés aux autres éléments (carbone, hydrogène, oxygène, et azote) de la caséine.

La caséine est une substance lévogyre qui se dissout dans 1000 fois son poids d'eau à la température ordinaire ; elle est un peu plus soluble à chaud (2,25 p. 100). Elle est soluble dans les alcalis, et précipitée de nouveau par les acides.

La caséine est rarement employée en nature. Elle fait partie d'un assez grand nombre de préparations alimentaires et sert aussi à la préparation de quelques dérivées métalliques comme le caséinate d'argent ou *Argonine* (voyez vol. 1), le caséinate de sodium ou *Nutrose*, etc.

Le *Sanotogène* est un mélange de caséine et de glycérophosphate de soude (5 p. 100). C'est un aliment utilisé dans le cas où l'appétit fait défaut.

La *Sanose* est un mélange de 80 p. 100 de caséine et de 20 p. 100 d'albumine, employé comme aliment. La *Somatose*, l'*Eucasine*, etc., sont des produits analogues.

Gélatine. — L'*Osséine* des os et des tendons, chauffée en autoclave à 120°, avec de l'eau, se transforme en un isomère la *Gélatine*.

La gélatine commerciale est plus ou moins pure suivant la matière première employée.

Pour la purifier on la fait digérer plusieurs jours dans l'eau froide. Les sels et les matières étrangères solubles s'éliminent par dialyse. Le résidu, dissous dans l'eau bouillante et filtré à chaud, est reçu dans l'alcool à 90°,

qui précipite la gélatine. En répétant le traitement, on obtient des produits qui ne renferment que 0,6 p. 100 de sels calcaires.

On se contente le plus souvent de choisir la gélatine pure du commerce, qui se trouve sous la forme de feuilles minces, légères, transparentes, incolores, inodores et insipides.

La gélatine destinée aux usages pharmaceutiques ne doit pas donner plus de 2,5 p. 100 de cendres.

La gélatine possède la propriété de se gonfler beaucoup dans l'eau sans se dissoudre; elle forme ainsi des gelées plus ou moins épaisses. Elle est insolubilisée par le bichromate de potassium, à la lumière. Avec l'aldéhyde formique elle forme une combinaison insoluble, dont on a proposé l'emploi comme antiseptique sous le nom de *Glutol*.

La gélatine pure (*Grénétine*), sous la forme de gélée, sert parfois de base ou d'excipient, pour la préparation de divers médicaments.

La solution aqueuse à 2 p. 100 de gélatine, stérilisée, est employée en injections hypodermiques, comme hémostatique. D'après Zibell¹ les propriétés hémostatiques de la gélatine seraient dues aux sels de chaux qu'elle renferme.

Peptones. — Les peptones sont les dérivés ultimes de la digestion des albuminoïdes par la pepsine ou par le suc pancréatique.

Chaque type d'albuminoïde donne une peptone spéciale (*albumines peptones, caséines peptones, fibrines peptones*). Tous ces composés sont voisins et ne diffèrent que par leur pouvoir rotatoire.

On les prépare :

1° En traitant la viande (ou un mélange de viande et de gélatine hydratée), par du pancréas frais ou par de la pancréatine en milieu légèrement alcalin (3 p. 100 de carbonate de soude).

2° En traitant la viande par la papaïne, en milieu acide ; on obtient alors des produits qui ne possèdent pas l'odeur animale des peptones spongieuses.

3° En traitant la viande par la vapeur d'eau surchauffée, en autoclave, après addition de 1 pour 1000 d'acide chlorhydrique.

4° En traitant la viande par la pepsine, en milieu acide. Ce procédé conduit à des peptones qui possèdent une légère odeur animale, mais il donne d'excellents résultats en choisissant de la viande de bœuf de belle qualité, bien dégraissée, désossée, privée de tendons et hachée.

On fait digérer 1 kilogramme de viande avec 5 litres d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique à 8 grammes pour 1000 ; la solution est additionnée de 20 grammes de pepsine extractive. On porte à l'étuve à 50°, en agitant fréquemment. Après 8 à 10 heures, on s'assure que le liquide ne précipite plus par l'acide azotique, ni par la chaleur, afin d'être certain de la transformation intégrale des albuminoïdes. On filtre, on neutralise exactement par le bicarbonate de soude et on évapore soit à 25° B^e (50 p. 100 de peptone) soit à siccité au bain-marie. C'est ainsi qu'on prépare les *Peptones Byla, Catillon, Cornelis, Chapoteault*.

Les *Peptones de viande* forment une masse spongieuse d'un blanc jaunâtre ou d'un blanc grisâtre, d'odeur animale très prononcée, non désagréable, et de saveur amère.

Quand la peptone est destinée à la préparation des élixirs, des vins, des sirops, on remplace l'acide chlorhydrique par l'acide tartrique afin d'éviter après neutralisation la présence du chlorure de sodium qui donne une saveur désagréable aux liqueurs sucrées. On sature ensuite l'acide par le carbonate de potassium qui forme du tartrate acide de potassium insoluble.

Pour être absolument certain d'avoir de la peptone de viande, on devrait la préparer soi-même, car l'industrie remplace parfois la viande, en totalité ou en partie, par la gélatine, moins chère.

Les *Peptones de gélatine* sont très blanches, d'un goût très agréable et sans odeur animale. Elles donnent moins de cendres que les peptones de viande; elles ont une teneur plus faible en acide phosphorique et ne renferment pas de potasse. Pour les différencier Salkowski¹ indique les réactions suivantes :

On fait une solution de peptone à 5 p. 100. A 1 centimètre cube de cette solution on ajoute 5 centimètres cubes d'acide acétique et 5 centimètres cubes d'acide sulfurique. Il se produit une coloration violette avec la peptone de viande et une coloration jaune avec la peptone de gélatine.

La solution de peptone additionnée d'un poids égal du réactif de Millon (solution de mercure dans l'acide azotique), donne un précipité rougeâtre avec la peptone de viande, et un précipité incolore avec la peptone de gélatine.

Mais on trouve souvent dans le commerce des mélanges de peptone de viande et de peptone de gélatine, qui ne peuvent être décelés par ces réactions. On doit alors recourir à l'analyse pondérale.

Les peptones sont utilisées avec succès pour l'alimentation des malades. Elles se prennent par la voie buccale ou rectale. En injections hypodermiques, elles deviennent toxiques à la dose de quelques grammes.

Elles forment avec les halogènes et avec les métaux des combinaisons stables qui ont reçu des applications.

Peptones iodées (Eigones). — Les peptones iodées résultent de l'action de l'iode sur les peptones. Il est important de les préparer avec la peptone de viande, car la peptone de gélatine fixe difficilement la même proportion d'iode.

Dans des flacons d'environ 300 centimètres cubes on introduit 250 centimètres cubes d'une solution de peptone à 50 p. 100, on ajoute 10 grammes d'iode finement pulvérisé et 5 grammes de chloroforme pur. On place ces flacons dans de petites cuves en tôle émaillée afin d'éviter la perte du produit en cas de rupture du flacon. On chauffe en autoclave à 125° pendant 15 minutes. On laisse refroidir, on filtre, on ajoute quelques gouttes d'essence de sassafras pour masquer l'odeur de l'iode, 10 grammes de glycérine à 30° B° et on colore avec 5 grammes de caramel. On porte de nouveau à l'autoclave à 125° pendant 5 minutes. Le produit obtenu renferme environ 5 p. 100 d'iode. Il peut se conserver presque indéfiniment. L'iode est combiné, car il faut employer des réactifs assez énergiques (acide azotique, chlorure ferrique) pour le mettre en liberté.

Les peptones iodées sont employées comme succédanées de la teinture d'iode, des huiles iodées et des iodotannins. On peut les employer à la dose de 10 à 15 gouttes par jour sans avoir à redouter les phénomènes d'iodisme.

Les produits connus sous les noms d'*Iodor*, d'*Iodalbumose*, d'*Iodone Robin*, d'*Iodogénol Pépin*, d'*Iodalose Galbrun*, d'*Iode physiologique*, etc. sont analogues.

Peptonates de fer. — Le peptonate de fer se prépare ainsi : On dissout 5 grammes de peptone dans 50 grammes d'eau distillée. On ajoute 12 grammes d'une solution de chlorure ferrique bien neutre. Il se forme un coagulum ; on ajoute pour le redissoudre 5 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque dissous dans 10 grammes d'eau. On ajoute encore 80 grammes de glycérine, 20 grammes de caramel et une quantité d'eau suffisante pour faire 200 grammes. 1 gramme de cette solution renferme 1 centigramme de fer.

Le *Peptonate de fer Robin*, le *Peptonate de fer Schaffner* et le *Peptonate de fer Gay* se préparent d'une manière analogue.

Peptonate de mercure, Peptone hydrargyrique. — On trouve dans le commerce sous le nom impropre de peptonate de mercure un mélange de peptone, de bichlorure de mercure et d'un chlorure alcalin.

Petit¹, triture au mortier : 1 gramme de peptoné sèche avec 1 gramme de bichlorure de mercure et 2 grammes de chlorure de sodium.

Delpech¹ emploie : 3 grammes de peptone sèche, 2 grammes de bichlorure de mercure et 3 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque.

Ces produits sont assez souvent prescrits dans la syphilis, en injections hypodermiques. Les solutions employées se préparent en dissolvant 0 gr. 50 dans 20 grammes d'eau additionnée de 5 grammes de glycérine ; on filtre à la bougie de Kitasato.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALESSANDRI. — 1. *Gazz. Chim. Ital.*, t. XII, p. 97.
- ALLAIN. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*, t. II, p. 27, 1899.
- ANDERSON. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. LXXXVI, p. 181.
- ANSCHUTZ. — 1. *Ber. D. Deut. Chem. Ges.*, t. XXV, p. 8512. *Brev. allem.*, 70614.
- ANTHOINE. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*, t. II, p. 52, 1899.
- ARNAUD. — 1. *C. R.*, t. CVI, p. 1011.
— 2. *Bull. Soc. Chim. (2)*, t. XXI, p. 734.
- ARTMANN. — 1. *Brev. allem.*, 51515.
- AUTAN. — 1. *Zeit f. angew. Chem.*, t. XIX, p. 1412; t. XXI, p. 2018.
- BAD. ANIL. U. SODA. FABRIK. — 1. *Brev. allem.*, 30426. 42871.
- BALARD. — 1. *Ann. Ch. et de Phys. (2)*, t. XXXII, p. 375.
— 2. *Ibid. (3)*, t. XII, p. 294.
— 3. *Brev. allem.*, 95578.
- BARTH. — 1. *Jahresb. über die Fortschr. d. Chem.*, p. 586, 1863;
Mon. f. Chem., t. I, p. 98.
- BAUMANN. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XVIII, p. 887; t. XIX,
p. 2806, 2808.
- BAYER. — 1. *Brev. allem.*, 46333.
— et WILLIGER. — 2. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXXIII,
p. 1583.
- BÉCHAMP. — 1. *C. R.*, t. LXXVIII, p. 1575.
- BECKETT et WRIGHT. — 1. *Chem. Soc.*, t. XXVIII, p. 575.

- BÉHAL et CROAY. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. ix, p. 142; t. II, p. 703.
 — — 2. *Ann. Chim. et de Phys.* (6), t. xxvii, p. 330.
 — — 3. *Ibid.* (6), t. xxvi, p. 7.
- BEILSTEIN. — 1. *Traité de Chim. organ.*, t. I, p. 467.
- BERNHIMER. — 1. *Gazz. Chim. Ital.*, t. xiii, p. 451.
- BERLINFRELAU. — 1. *Brev. allem.*, 63485.
- BERTHELOT. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*, t. II, p. 43, 1899.
- BERTRAND (G.). — 1. *C. R.*, t. cxxxix, p. 502.
- BETTE. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. xxxi, p. 211.
- BILTZ. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxx, p. 1204.
- BLUHM. — 1. *Zeit. f. Chem.*, p. 676, 1865.
- BOEHM. — 1. *Jahr. über. die Fortschr. d. Chem.*, p. 2219, 1887.
- BOUGAULT. — 1. *Journ. de Pharm. et de Chim.* (6), t. xi, p. 100.
- BOURCET. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. xix, p. 538.
- BOURGET. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*, t. II, p. 520, 1899.
- BOURGOIN. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (2), t. xviii, p. 481.
- BOURQUELOT et HÉRISSEY. — 1. *C. R.*, t. cxl, p. 870.
- BOUEAULT. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. xvii, p. 950.
- BUTLEROW. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. cxv, p. 322.
- CAHOURS. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.*, t. lxx, p. 81.
 — 2. *C. R.*, t. xxi, p. 629.
- CAPITAINE et HERTLING. — 1. *Brev. allem.*, 84230.
- CAZENRUEVE et CAILLOL. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (2), t. xxvii, p. 199.
- CHAPOTEAU. — 1. *Bull. Soc. Chim.*, t. xxxvii, p. 303.
- CHENAI. — 1. *Thèse*. Paris, 1896.
- CHURCH. — 1. TRILLAT. *Les produits chim. empl. en méd.*, p. 254.
- CLAUS et BAUMANN. — 1. *Brev. allem.*, 72942.
- CLERMONT. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (6), t. vi, p. 135.
- DAHL et C^{ie}. — 1. *Brev. allem.*, 65111.
- DAMMANN. — 1. *Brev. allem.*, 52129.
- DARZENS et DUBOIS. — 1. *Journ. de Phys. et de Ch.* (5), t. xxiv, p. 243.
- DAUSSE. — 1. *Officine Dorvault*, p. 481.
- DECHARME. — 1. *Ann. Ch. et de Pharm.* (3), t. lxxviii, p. 160.

- DELPECH. — 1. *Formulaire Gerbeland.*
- DENIGÈS. — 1. *Journ. Pharm. et de Chim.* (5), t. xxiv, p. 243.
- DEPOUILLY. — 1. *Lieb. Ann. Chem.* (Spl.), t. iv, p. 124, 1864.
- DESFOSSÉS. — 1. *Berzelius Jahresb.* t. II, p. 114.
- DEVILLE. — 1. *C. R.*, t. xix, p. 132.
- DORVAULT. — 1. *Officine Dorvault ou Répert. Général de Pharm.*
- DUFLOS. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. viii, p. 200.
- DUQUESNEL. — 1. *Union Pharm.*, 1874, 1877.
— 2. *Bull. Soc. Chim.*, t. xvi, p. 342.
- DYBOWSKY et LANDRIN. — 1. *C. R.*, t. cxxxiii, p. 748.
- ECKENROTH et HOFMANN. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xx, p. 140; *Brev. allem.*, 39184.
- EINHORN. — 1. *Brev. allem.*, 72806.
— et PFYL. — 2. *Lieb. Ann. Chem.*, t. cccxi, p. 43; *Brev. allem.*, 97335.
— 3. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxx, p. 991; *Brev. allem.*, 97333, 97334.
- ELBS et HERZ. — 1. *Zeit. f. Electrochem.* t. iv, p. 113.
- ERLENMEYER. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxx, p. 2981.
- ESPINASSE. — 1. *SPIESSE, Chimie des parfums.*
- FAHLBERG. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xii, p. 469; *Brev. allem.*, 35211; 35717.
- FAYRE. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. xi, p. 1096.
- FIRBAS. — 1. *Mon. f. Chem.*, t. x, p. 543.
- FISCHER (E.). — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxxi, p. 2564.
— et ACH. — 2. *Ibid.* t. xxviii, p. 2474; t. xxx, p. 50, 2211; *Brev. allem.*, 94283.
— 3. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxxi, p. 1987; *Brev. allem.*, 99122, 99123.
— 4. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxviii, p. 3139, *Brev. allem.*, 86562.
— 5. *Lieb. Ann. Chem.*, t. cxc, p. 67.
— 6. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxxii, p. 2468.
— 7. *Lieb. Ann. Chem.*, t. ccxv, p. 262; *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xvii, p. 1785.
- FLURY. — 1. *Zeit. f. angew. Chem.*, t. xxi, p. 877.
- FOLIN. — 1. *Am. Chem. Journ.*, t. xix, p. 341.

- FOURCROY et VAUQUELIN. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*, t. II, p. 305, 1899.
- FOURNEAU et TIFFENEAU. — 1. *C. R.*, t. CXXXIV, p. 775; t. CXXXVIII, p. 766.
- FOURNIER. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*, t. II, p. 418, 1899.
- FREMY. — 1. *C. R.*, t. VIII, p. 96; t. IX, p. 46, 165; *Journ. Pharm. et de Ch.*, t. XXVII, p. 325.
- FREUND. — 1. *Brev. allem.*, 71797.
— et WILL. — 2. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XIX, p. 2798.
- FRIEDEL. — 1. *C. R.*, t. XLVII, p. 552.
— et BALSCHN. — 2. *Bull. Soc. Chim.* (1), t. XXXV, p. 55.
- GALLOIS et HARDY. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (1), t. XXVI, p. 39.
- GAEDECKE. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chim.*, t. II, p. 610, 1899.
- GARZAROLLI. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CCX, p. 77.
- GATTERMANN. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXVI, p. 1847; *Brev. allem.*, 75260.
- GAUTHIERS et MOURGUES. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. II, p. 229.
- GAZE. — 1. BEILSTEIN. *Traité de Chim. organ.*, t. III, p. 798.
- GEIGER. — 1. *Berzelius Jahresber.*, t. XII, p. 220.
- GERRARD. — 1. *Jahresb. über die Fortschr. d. Chem.*, p. 1354, 1883; *Mon. Scient.* (3), t. XIII, p. 483.
- GIESEL. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXIV, p. 2336.
- GIRARD. — 1. TRILLAT. *Prod. Chim. empl. en médecine*, p. 257.
- GRIMAUX et LAUTH. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. VII, p. 100.
— et ARNAUD. — 2. *Ibid.* (3), t. VII, p. 306.
- GUIBOURG. — 1. *Officine Dorvault*, p. 231.
- GUILLIERMOND. — 1. *Ibid.*, p. 490.
- HABERMANN. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CXCIV, p. 105.
- HALLER. — 1. *C. R.*, t. CVIII, p. 1308; *Ann. Ch. et de Phys.* (6), t. XXVII, p. 416.
- HARDY. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (2), t. XLVIII, p. 234.
- HARRIES. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CCXCVI, p. 341; *Brev. allem.*, 95620.
- HATMAKER. — 1. *Brev. allem.*, 135350.
- HAUSSMANN. — 1. *Journ. de Phys. et de Chim.*, 1788.

- HECKEL. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (5), t. xxviii, p. 72.
- HENRY. — 1. BEILSTEIN. *Traité de Chim. organ.*, t. 1 (Supp.), p. 108.
- HEPP. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. x, p. 328.
- HESSE. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. ccv, p. 360.
 — 2. *Ibid.*, t. ccxi, p. 251.
 — et JOBST. — 3. *Ibid.*, t. cxxxix, p. 82.
 — et HARNACK. — 4. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xi, p. 2004;
 t. xiii, p. 1648, 1841.
 — 5. *Lieb. Ann. Chem.*, t. cliii, p. 61; t. clxxvi, p. 196.
 — 6. *Ibid.*, t. cliii, p. 75.
- HEYDEN (V.). — 1. *Brev. allem.*, 85491.
- HINSBERG. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. ccgv, p. 280; *Brev. allem.*,
 53753.
- HOCHSTER FARBW. — 1. *Brev. allem.*, 69006.
 — 2. *Brev. allem.*, 64444.
- HOPFMANN LA ROCHE. — 1. *Brev. allem.*, 109789.
- HOPFMANN. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. cii, p. 291.
- HORNEL. — 1. *Arch. d. Pharm.*, t. ccxxxiv, p. 647.
- HOMOLLE et QUÉVENNE, — 1. *Mémoire sur la digitale*, Paris, 1851;
Journ. de Pharm. et de Ch., t. vii, p. 57.
- HOUDÈS. — 1. *Bull. Soc. Chim.*, t. xlii, p. 298.
- HÜBNER et LELLMANN. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xiv, p. 207.
- HUSEMANN et MARMÉ. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. cxxxiii, p. 55.
- JACKSON et MORTON. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*,
 t. ii, p. 134, 1899.
- JACOBSEN. — 1. TRILLAT. *Prod. chim. empl. en médecine*, p. 227.
- JAHNS. — 1. *Arch. d. Pharm.*, t. ccxxxix, p. 679.
- JANNASCH. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxxi, p. 1710.
- JARMERSTED. — 1. *Arch. experim. f. Pathol. u. Pharmakol.*, t. xi,
 p. 22.
- JEFFREYS. — 1. *Am. Chem. Journ.*, t. xxii, p. 41.
- KALLE et Cie. — 1. *Brev. allem.*, 117730, 122145.
- KANE. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. xix, p. 175.
- KAWALIER. — 1. *Ibid.*, t. lxxxiv, p. 356.
- KEKULÁ. — 1. *Zeit. f. Chem.*, p. 643, 1867.
- KILLIANI. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxxi, p. 461; *Arch.*
d. Pharm., t. ccxxxiii, p. 307; t. ccxxxv, p. 425.

- KNOLL et C^{ie}. — 1. *Brev. allem.*, 117730, 122145.
 — 2. *Brev. allem.*, 39887.
- KNOP et SCHNEIDERMAN. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. LV, p. 144.
- KNORR. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XVII, p. 549, 2037.
 — 2. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CCXXXVIII, p. 203; *Brev. allem.*,
 40377.
 — et STOLZ. — 3. *Brev. allem.*, 90959.
- KOENIG. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XV, p. 172.
- KOHN et KULISCH. — 1. *Mon. f. Chem.*, t. XIX, p. 390.
- KOLBE et LAUTERMANN. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CXV, p. 201.
- KRAFFT et ROOS. — *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXVI, p. 2831;
Brev. allem., 69115.
- LADENBURG. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXVII, p. 2952;
Brev. allem., 78020.
 — 2. *Ibid.*, t. XXVII, p. 859.
 — 3. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CCVI, p. 279, t. CCXVII,
 p. 78.
 — 4. *Ibid.*, t. CCXVII, p. 82.
- LAUTEMANN. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CXX, p. 137.
- LEFORT et WÜRTZ. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (5), t. XII, p. 277.
- LÉGER. — 1. *Bull. Soc. Chim.*, t. XXI, p. 668; t. XXIII, p. 785.
 792; t. XXVII, p. 756, 1228.
- LEPRINCE. — 1. *Bull. Soc. Chim.*, t. XXV, p. 730.
- LEWIS. — 1. *Pharm. J. Transact* (3), t. VIII, p. 561.
- LIEBIG. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CI, p. 48.
 — 2. *Ibid.*, t. I, p. 199.
- LIEBERMANN. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXI, p. 3198; *Brev.*
allem., 47602.
 — 2. *Ibid.*, t. XXIV, p. 2337.
 — et WALLSTEIN. — 3. *Ibid.*, t. IX, p. 1775.
- LIMPRICH. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. XCIV, p. 245.
- LUMIÈRE et CHEVROTTIER. — 1. *C. R.*, t. CXXXV, p. 187.
 — et SEYEWETZ. — 2. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. II, p. 1043.
- MANASSE. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXX, p. 659; *Brev.*
allem., 91718.
- MAQUENNE. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (2), t. I, p. 662.
- MAXER. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. IV, p. 121.

- MENDIUS. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CIII, p. 45.
- MERCK. — 1. *Index*, p. 74.
 — 2. *Lieb. Ann. Chem.*, t. LXVI, p. 125.
 — 3. *Ibid.*, t. XCV, p. 200.
 — 4. *Ibid.*, t. LXVI, p. 125; t. LXXIII, p. 50.
 — 5. *Arch. d. Pharm.*, t. CCXXXVII, p. 216.
 — 6. *Brev. allem.*, 102634.
 — 7. *Brev. allem.*, 107225, 108075.
 — 8. *Arch. d. Pharm.*, t. CCXXXVII, p. 219; *Brev. allem.*, 91813.
- MERRILL. — 1. *Journ. f. prakt. Chem.*, p. 452, 1864.
- MESLANS. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (7), t. I, p. 395.
- MILLS. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CXXV, p. 71.
- MONNET. — 1. *Dict. de Ch. pure et appl. de Würtz* (2^e Suppl.), t. III, p. 570.
 — 2. TRILLAT. *Les produits chim. employés en médecine*, p. 260.
 — 3. *Ibid.*, p. 267.
- MULDER et MUTHANN. — 1. *Zeit. f. Chem.*, p. 341, 1869.
- NATIVELLE. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (1), t. XXIII, p. 88.
- NEF. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CCXCVIII, p. 280.
- NENCKI et ZALESKY. — 1. *Zeit. f. physiol.*, t. XXVII, p. 493.
- NENCKI. — 2. *Brev. allem.*, 38973; 43713.
- NOYES. — 1. *Am. Chem. Journ.*, t. XVI, p. 501.
- OLIVERI et DENARO. — 1. *Gazz. Chim. Ital.*, t. XIV, p. 1.
- OSTERMAYER. — 1. *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXXVII, p. 215.
- PAAL et BUSCH. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXII, p. 2686.
- PARTHEIL. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXIII, p. 3202; t. XXIV, p. 635.
- PELLETIER. — 1. *Ann. Chim. et de Phys.*, t. L, p. 262, 1832.
 — et CAVENTOU. — 2. *Ibid.*, t. XV, p. 237, 291.
 — 3. *Ibid.*, t. X, p. 141; t. XXVI, p. 46.
- PETIT. — 1. *Formulaire Cerbelaud*.
- PERKIN. — 1. *Chem. Soc.*, t. I, p. 388.
- PERSONNE. — 1. *Zeit. f. Chem.*, p. 172, 351; 1870.
- PICET. — 1. TRILLAT. *Les produits chim. empl. en médecine*, p. 146.

- POSTERNAK. — 1. *C. R.*, t. CXXXVII, p. 202. *Brev. fr.* 164298.
- POWER. — 1. *Pharm. Journ.*, p. 275, 1901.
- PROBST. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. XXIX, p. 120; t. XLIII, p. 233.
- RENARD. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (5), t. XVII, p. 291.
- RIEDEL. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*; t. CCLXIX, p. 324.
 — 2. *Brev. allem.*, 48543.
 — 3. TRILLAT. *Produits chim. employés en médecine*, p. 366.
 — 4. *Brev. allem.*, 77420.
 — 5. *Brev. allem.*, 76596.
- RIÉGEL. — 1. *Brev. allem.*, 117979.
- RIEHM. — 1. *Brev. allem.*, 53307.
- ROBBINS. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. IX, p. 1182.
- ROBERTSON. — *Dict. de Chim. pure et appl. de Würtz*, t. III, p. 457.
- ROBIQUET. — 1. *Journ. de Pharm. et de Chimie* (2), t. XXI, p. 113.
 — et GREGORY. — 1. *Dict. de Chim. pure et appl. de Würtz*, t. III, p. 457.
- ROCHLEDER. — 1. *Wien. Acad. Ber.*, t. XLV, p. 494; *Jahresb. über. d. Fortschr. d. Chem.*, p. 487, 1862.
- ROOS. — 1. *Brev. allem.*, 68176.
- RUGHEIMER. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XV, p. 1390.
- SALKOWSKI. — 1. *Jahr. über. die Fortschr. d. Thierchem.*, p. 26, 1880.
- SANDOZ. — 1. *Brev. allem.*, 113720.
- SCHERING. — 1. *Brev. allem.*, 29771.
 — 2. *Brev. allem.*, 67811, 73354, 66461, 70055, 70056, 73125, 98031, 100232.
 — 3. *Brev. allem.*, 97672, 90245.
- SCHLÖSING. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (3), t. XIX, p. 230.
- SCHMIDT. — 1. *Arch. d. Pharm.*, t. CCXXX, p. 689.
- SCHORM. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XIV, p. 1766.
- SEIFERT. — 1. *Medizinische Klinik.* N° 16, p. 390, 1905.
- SERULLAS. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (2), t. XXXIV, p. 99.
 — 2. *Ibid.*, t. XXV, p. 323, t. XLII, p. 119.
- SIEDLER. — 1. *Pharm. Zeit.*, N° 76, p. 772, 1903.
- SISLEY. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. IX, p. 755.
- SKRAUP. — 1. *Mon. f. Chem.*, t. I, p. 317, t. II, p. 535.
 — 2. *Ibid.*, t. VI, p. 767.
- SOUBEIRAN. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (2), t. XLVIII, p. 131.

- STAS. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.*, t. LXIX, p. 367.
- SIENHOUSE. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. LXXVIII, p. 15.
- SUNDBERG. — 1. *Zeit. f. physiol.*, t. IX, p. 319.
- SZEKELI. — 1. *Brev. allem.*, 126423.
- TAHARA. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXIV, p. 2579.
- TANRET. — 1. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. XXXII, p. 466.
 — 2. *Ann. Ch. et de Phys.* (5), t. XVII, p. 493.
 — 3. *Journ. Pharm. et de Ch.* (5), t. VI, p. 355.
- TAUBER. — 1. *Brev. allem.*, 79868.
- THIBOUMERY et MOHR. — 1. *Ann. d. Chim. u. Pharm.*, t. XXV,
 p. 119.
- THIOLS. — 1. *Brev. allem.*, 38416.
- THOMS. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. VII, p. 279.
- TIEMANN et REIMER. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. IX, p. 424.
 — et HAARMANN. — 2. *Ibid.*, t. VII, p. 609.
- TOMS. — 1. *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. XXX, p. 103; *Brev. allem.*, 63485.
- TRAUBE. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXXIII, p. 3035.
 — 2. *Ibid.*, t. XXXIII, p. 3053.
 — 3. *Ibid.*, t. XXXIII, p. 3054.
- TRIMBLE et PEACOCK. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*,
 t. II, p. 367, 1899.
- TRILLAT. — 1. *Produits chimiques employés en médecine*, p. 150.
- TROMMSDORF. — 1. *Brev. allem.*, 45226.
- TSCHIRCH. — 1. PRUNIER. *Les Médicaments chimiques*, t. II, p. 373,
 1899.
- VÉE. — 1. Thèse, PARIS, 1865, *Journ. Pharm. et de Chim.* (4),
 t. I, p. 70.
- VINGENT. — 1. *Les mondes*, t. XLVI, p. 381; *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. IX, p. 1356.
- WALLOCH. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CCXXX, p. 264; t. CCXLV,
 p. 196.
 — 2. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. X, p. 1526.
 — et OTTO. — 3. *Lieb. Ann. Chem.*, t. CCLIII, p. 251.
- WEINLAND. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. XXXVIII, p. 2327.
- WELTER. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (1), t. XXI, p. 301.

- WILLGERODT et GENIESER. — 1. *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. xxxvii, p. 362.
- WILLIAMSON. — 1. *Ann. Ch. et de Phys.* (3), t. xl, p. 98.
- WITTSTOCK. — 1. *Traité de Chimie de Berzélius.*
- WÖHLER et LIEBIG. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. lxi, p. 2,
- WORMLEY. — 1. *Amer. J. Pharm.*, t. xlii, p. 1
- WRIGHT et LUFT. — 1. *Ber. d. Deut. Chem. Ges.*, t. xxxiii, p. 338.
— et HESSE. — 2. *Lieb. Ann. Chem.*, t. ccxxii, p. 205.
- ZIBELL. — 1. *Münch. med. Wochenschr.* N° 42, p. 1646, 1901.
- ZININ. — 1. *Lieb. Ann. Chem.*, t. xcvi, p. 128.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

Absinthine	385	Acide dibromogallique . . .	214
Acétal	32	— dichloracétique . . .	44
Acétanilide	174	— diéthylacétique . . .	47
Acétate d'éthyle	63	— digallique	216
Acétone	41	— diodosalicylique . . .	208
Acétone-chloroforme	22	— dithiosalicylique . . .	209
Acétophénone	159	— ellagique	219
Acétopyrine	254	— formique	42
Acétozone	163	— gallique	212
Acétylphénacétine	228	— gayacol-carbonique . . .	142-
Acétylsalicylate de méthyle	203	• 212.	
Acide acétique	43	— gayacol-sulfurique . . .	145
— acétylsalicylique	202	— glyconique	74
— aminobenzoïque	237	— hippurique	171
— amino oxybenzoïque	240	— iodobenzoïque	164
— anisique	210	— lactique	53
— benzoïque	160	— lévulique	75
— bezoardique	219	— malique	54
— camphorique	280	— monochloracétique . . .	44
— cétrarique	404	— naphthionique	178
— chrysophanique	155	— oléique	49
— cinnamique	172	— oxalique	51
— citrique	56	— oxynaphtoïque	211
— crésylique	132	— phénique	121

Acide phénolsulfonique	129	Alcool méthylique	20
— phénylpropiolique	173	— propylique	21
— picrique	127	— trichlorisopropyli-	
— pyrogallique	152	que	21
— quinique	220	Alcoolats	291
— rufigallique	219	Alcoolatures	292
— salicylique	197	Aldéhyde acétique	31
— soziodolique	131	— benzoïque	158
— sozologique	129	— crotonique	40
— succinique	51	— formique	27
— sulfanilique	174	Alpique	91
— sulfosalicylique	209	Allylsénevol	72
— stéarique	48	Allylthiourée	73
— tartrique	55	Almatéine	30
— thymique	136	Aloïnes	387
— trichloracétique	45	Alphol	207
— tuménolsulfonique	121	Alstonidine	296
— urique	94	Alstonine	295
— valérianique	46	Amidon	78
Acoïne	236	Aminoforme	92
Aconitine	341	Aminophénacétine	230
Acroléine	39	Aminophénol	222
Adonidine	386	Amydalate d'antipyrine	254
Adrénaline	410	Amygdaline	158
Agathine	180	Amyle nitreux	65
Albacide	420	Amylène-chloral	36
Albumine	419	Amylènes	1
Alcaloïdes	294	Analgènes	190
Alcool amylique	23	Analgésine	249
— butylique trichlore	22	Anésonc	23
— camphré	278	Anesthésine	238
— cétylique	24	Anilide acétique	174
— diiodoisopropylique	22	— stéarique	177
— diméthylpropylique	24	Aniline	174
— éthalique	24	Anilipyrine	255
— éthylique	20	Anisidine	224
— isoamylique	24	Anthracène	113
— méthyléthyléthyli-		Anthrarobine	156
que	24	Antifébrine	174

Antinosine	285	Benzène	111
Antipyrine	249	Benzine	111
— orthoforme	255	Benzoate de gayacol	145
Antiseptol	359	Benzoiodhydrine	70
Antispasmine	337	Benzonaphtol	165
Antithermine	75	Benzosol	145
Apiol	155	Bétol	207
Apocodéine	330	Bichloralantyrine	38
Apolysine	229	Blanc de baleine	66
Apomorphine	328	Bleu d'aniline	286
Arbutine	388	— de méthylène	286
Arécoline	375	Boldine	376
Arhéol	270	Bornéol	273
Artistoquinine	355	Borovertine	93
Aristol	138	Bromol	39
Artémisine	409	Bromipine	69
Asagréine	304	Bromodiéthylacétamide	47
Aseptol	129	Bromoéthylformine	93
Aseptoline	381	Bromoforme	13
Aspidosamine	299	Bromoquinol	355
Aspidospermatine	299	Bromol	127
Aspidospermine	299	Bromophénols	126
Aspirine	202	Brucine	374
Aspirophène	231	Buxine	302
Atropine	362		
Avornine	394	Caféine	101
Axonge	69	Camphol	273
Axonge benzoïnée	69	Camphorate d'antipyrine	254
Azotate d'éthyle	63	— de pyramidon	259
Azotite d'amyle	64	Camphre	275
— d'éthyle	62	— de Bornéo	273
		Cantharidine	411
Barbaloïne	387	Capaloïne	387
Barutine	100	Captol	38
Basicine	351	Caramel	76
Berbérine	301	Carbamate d'éthyle	88
Berbirine	302	Carbonate de gayacol	143
Benzanalgène	191	— de thymol	138
Benzanilide	177	Carbothialdine	33

Cascarine	389	Colchicéine	304
Caséine	420	Colchicine	303
Céarine	3	Colchisal	304
Cellulose	80	Collodion	81
Cellotropine	388	Conessine	300
Cétine	66	Conhydrine	317
Cétrarine	404	Conicéine	317
Cévadine	304	Conicine	317
Cévine	304	Coniine	317
Chélidonine	339	Coniférine	389
Chloral	33	Convallarine	390
Chloral-arabinoae	37	Convallamarine	390
Chloralimide	36	Convolvuline	391
Chloralbacide	420	Cordol	206
Chloral butylique	40	Corps gras	67
Chloral crotonique	40	Cosaprine	175
Chloralcyanhydrine	37	Cotoïne	154
Chloralformiamide	36	Créoline	114
Chloral-glucose	37	Créosol	108
Chloralimide	38	Créosotal	108
Chloraloses	37	Créosote	108
Chlorure d'éthyle	5	Crésalol	207
— d'éthylène	17	Crésoline	116
— de méthyle	3	Crésols	132
Chloroforme	9	Crésols iodés	136
Chlorogénine	295	Crésylols	132
Chlorophénols	125	Cryogénines	181
Chrysarobine	156	Cupréine	360
Chymosine	417	Curarine	376
Cicutine	317	Cytisine	315
Cinchonidine	359		
Cinchonine	358	Daturine	362
Cinnamate de gayacol	145	Dermosapol	68
— de métacrésol	135	Dextrine	80
Citrocolle	231	Dextroforme	30
Citrophène	229	Dextrose	73
Citrylphénétidine	229	Diacétylmorphine	327
Cocaïne	305	Diacetylphénétidine	228
Codéine	328	Diacetyltanin	218

Déthylcétone	41	Essence de copahu	270
Diéthyléncdiamine	194	— de citron	269
Diéthylglycocolleorthofo-		— d'eucalyptus	269
me	244	— de moutarde	72
Diéthylmalonylurée	86	— de santal	269
Digitaline	391	— de térébenthine	265
Digitoxine	391	Essences	265
Diiodoforme	19	Ether	57
Diiodothymol	138	— acétique	63
Diméthylaniline	174	— nitreux	62
Diméthylpipérazine	195	— nitrique	62
Dionine	330	Eucaïnes	259
Dioxyanthranol	156	Eucalyptol	271
Dipropylmalonylurée	87	Eucasine	421
Ditaïne	296	Eucodine	330
Ditamine	296	Eudoxine	285
Dithion	210	Eugallol	153
Diurétine	100	Euguforme	146
		Eumydrine	365
Eau chloroformée	13	Euphorine	233
— phéniquée	125	Eupyrine	236
— sédative	278	Euphtalmine	264
Echitamine	296	Euquinine	355
Echiténine	296	Eurésol	151
Eigones	424		
Eka-iodoforme	17	Fécule	80
Emétine	361	Fétron	177
Emodine	156	Fluorescéine	285
Emplâtres	50	Fluoroforme	8
Emulsion Scott	68	Formaldéhyde	27
Eosine	285	Formane	272
Epicarine	140	Formicine	35
Epinéphrine	410	Formine	92
Ergotine	377	Formol	27
Erythrite	26	Formurol	93
Erythropléine	316	Fortoïne	155
Esérine	313	Franguline	394
Essence d'ail	73	Fructose	75
— d'amandes amères	159	Gacamphol	280

Gallanilide.	177-215	Hédonal.	89
Gallanol.	177-215	Helléboréine.	396
Gallate de méthyle.	214	Helmutil.	93
Gallicine.	214	Hemogallol.	414
Gallobromol.	214	Hémoglobine.	412
Gallogène.	215	Hémols.	413
Gastérose.	417	Héroïne.	327
Gayacétine.	149	Hétocrésol.	135
Gayacol.	142	Hétraline.	151
Gayacol iodoformé.	147	Hexahydropyridine.	185
— méthylénique.	146	Hexaméthylènetétramine.	92
— salol.	146	Hexaoxyanthraquinone.	219
Gayacolate de pipéridine.	147	Hippol.	172
Gayacyle.	145	Holocaïne.	235
Gayamar.	146	Homatropine.	367
Gayaperol.	145	Huile bromée.	69
Gayasanol.	147	— de chanvre.	69
Gélatine.	421	— de floricine.	69
Gelsémine.	297	— de foie de morue.	68
Géosote.	145	— iodée.	69
Globone.	420	— de ricin.	68
Globularétine.	395	— de tuménol.	120
Globularine.	395	— de vaseline.	118
Glucose.	73	Hydrate de chloral.	33
Glucosides.	384	Hydrates de carbone.	73
Glutol.	30-422	Hydrastine.	342
Glycérine.	25	Hydrastinine.	342
Glycéro-extraits.	290	Hypnal.	38
Glycosal.	201	Hypnone.	159
Glycyrrhizine.	403	Hypoquébrachine.	209
Glyzine.	403	Hyscine.	367
Goménol.	269	Hyoxyamine.	366
Gomme adragante.	78	Ibogaïne.	378
— arabe.	78	Ichthalbine.	120
Gommes.	78	Ichtoforme.	30
Goudrons.	105	Ichtyol.	118
Grénétine.	423	Iodalbacide.	420
Grisérine.	188	Iodalbunose.	425
Guéthol.	148		

Iodalose	425	Lactophénine	229
Iode physiologique	425	Lactophosphate de chaux	54
Iodipine	69	Lactose	77
Iodoantipyrine	255	Lactylphénétidine	239
Iodoéthylformine	93	Lactyltropéine	368
Iodoformal	17	Lampe formogène	29
Iodoforme	14	Lanoline	71
Iodoformine	93	Lapathine	155
Iodoformogène	16	Lécithine	415
Iodogallicine	214	Lenigallol	153
Iodogénol Pépin	425	Lentine	178
Iodol	183	Lévulose	75
Iodoline	189	Liantral	116
Iodone Robin	425	Libanol	271
Iodophénacétine	226	Liqueur d'Hoffmann	61
Iodophénine	226	— des Hollandais	17
Iodopyrine	255	Lobéline	379
Iodor	425	Lorétine	189
Iothion	92	Losophane	136
Iodure d'amyle	8	Lycétol	196
— d'éthyle	7	Lysidine	196
Iodylo-anisol	131	Lysols	115
Isoamylène	1	Malakine	230
Isoforme	131	Maltine	416
Isopelletiérine	321	Mannite	26
Isophysostigmine	314	Marétine	182
Isopral	21	Menthol	272
Isosulfocyanate d'allyle	72	Mésotame	202
Jafaloïne	387	Métachloral	35
Jalapine	391	Métakaline	135
Kaïrine	192	Métaldéhyde	32
Kalodal	420	Métaphénylènediamine	178
Kineurine	354	Méthoxyacétylphénétidine	232
Kréatine	414	Méthoxycaféine	103
Kréatinine	414	Méthylacétanilide	176
Kryofine	232	Méthylal	30
		Méthylazotate d'atropine	365
		Méthylbromure d'atropine	366

Méthylrhodine	263	Opianine	355
Méthylconicine	317	Opium	320
Méthylénédicotoïne	155	Orexine	192
Méthyléthylène	1	Orthoformes	242
Méthylglyoxalidine	196	Ouabaine	397
Méthylpelletièreine	311	Oxaphore	280
Méthylphénacétine	227	Oxycamphre	279
Méthylphénylhydrazine	180	Oxyde d'éthyle	57
Microcidine	141	Oxyhémogloboline	412
Miel	75	Oxyquinoléine	187
Migrænine	254	Oxyquinaseptol	188
Monochloralantipyriue	38		
Monométhylaniline	174	Pancréatine	416
Morphine	323	Papaïne	418
Morrhaine	68	Parachloralose	37
Multase	420	Paraldéhyde	32
Myogène	420	Paramorphine	332
Myrtol	269	Pelletièreine	311
		Pélosine	302
Naftalan	118	Pental	1
Naphtalène	112	Pepsine	417
Naphtaline	112	Peptonate de fer	425
Naphtol camphré	140	— de mercure	425
Naphtols	139	Peronine	331
Naphtylamines	177	Péroxyde de benzoyle	162
Narcéine	336	— — — et	
Narcotine	335	d'acétyle	163
Narcyle	338	Phénacétine	226
Nataloine	387	Phénacétoquinoléine	190
Neuronal	47	Phénamine	231
Neurodine	235	Phénanthrène	113
Nicotine	369	Phénétidine	224
Nirvanine	240	Phénocolle	230
Nosophène	184	Phénol	113-121
Novaspirine	203	Phénol camphré	125
Novocaïne	239	Phényle soluble	116
		Phénylhydrazine	179
Oesipum	71	Phénylréthane	233
Omali	126	Phésine	227

Phloridzine	154-398	Pyridine	184
Phloroglucine	154	Pyrocaïne	147
Phosphate de créosote	108	Pyrocatechine	141
— de gayacol	144	Pyrodine	180
Phosphite de créosote	108	Pyrogallol	152
— de gayacol	144	— oxydé	153
Phtaléine du phénol	284	— vanilléine	153
Physostigmine	313	Pyrrol	183
Phytine	405	— tétraiodé	183
Picrol	151	Quassine	407
Picrotoxine	406	Québrachine	299
Pilocarpine	379	Quinaphénine	356
Pipérazine	194	Quinéthylène	361
Pipéridine	185	Quinidine	357
Pipérin	340	Quinine	346
Pipérine	340	Quinoforme	354
Plantose	419	Quinoïdine	357
Plasmon	420	Quinoïdine	187
Pneumine	29-146	Quinoléine	185
Populine	399	Quinophénol	187
Poudre Autan	29	Quinopyrine	255
— de craie camphrée	278	Quinotropine	222
— gazogène	55	Ratanhine	341
— de tuménol	120	Résorcine	149
Principes amylicés	78	Rhéine	155
Propion	41	Rheumatine	356
Proponal	87	Roborat	420
Protosal	202	Rodinal	223
Pseudoaconitine	342	Sacaloïne	387
Pseudopelletiérine	311	Saccharates, voyez Sucrates	
Ptyaline	416	Saccharine	166
Pulmoforme	146	Saccharose	76
Punicine	311	Salacétol	203
Purgatine	157	Salicine	398
Purgile	284	Salicylate de phénétidine	232
Purines	94	Salicylacétol	203
Pyramidon	257		
Pyramidon-orthoforme	259		
Pyrantine	53		

Salicylate d'acétyl-para-aminophénol	207	Savon animal	50
Salicylate d'amyle	201	— médicinal	50
— d'antipyrine	254	Savons	49
— d'éthyle	201	Scopolamine	367
— de gayacol	146	Scopoline	367
— de glycérine	201	Scillaïne	400
— méthoxyméthyl- que	202	Scillitoxine	400
— de méthyle	200	Sel anesthés. de Schleich	309
— d' α -naphтол	207	— volatil de succin.	52
— de para-crésol	207	Septforme	29
— de phényle	204	Sidonol	222
— de pyramidon	259	Sirop simple	76
— de quinoléine	187	Solutol	135
Salicyle-chloroforme	12	Solvéol	135
Salicylidènephénétidine	230	Somatose	421
Salicylquinine	356	Somnal	37
Saligallol	153	Somnoforme	7
Salipyrine	254	Sophorine	375
— orthoforme	255	Sozoïodols	129
Salocolle	231	Stéaranylde	177
Salols	204	Stérimforme	30
Salophène	207	Stovaïne	89
Salubrol	256	Strophantine	400
Sanatogène	421	Strychnine	371
Sanguinarine	339	Stypticine	339
Sanoforme	209	Styracol	145
Sanose ¹	421	Subcatine	239
Santalal	270	Sucrate de fer	76
Santal salolé	206-270	— de sodium	76
Santonine	408	Sucre de canne	76
Santyle	270	— de fruit	73
Sapocarboll	116	— de lait	77
Saponés	50	— de mauve	26
Saponine	399	— de miel	73
Saponulés	50	— ordinaire	75
Saponures	50	— de raisin	73
Savon amygdalin	50	Sucre vanillé	159
		Sucres	73
		Sulfaminol	247

Sulfo-ichtyolates	119	Thrau	117
Sulfonals	82	Thymacétine	226
Sulfosote	109	Thymol	136
Sulfure d'allyle	73	Thymol biiodé	138
Suprarénine	410	Thymotal	138
Syringine	401	Thyroidine	415
		Toluène	111
Tanate d'antipyrine	254	Polypyrrine	256
— d'orexine	194	Tolysal	256
Tanigène	218	Topique sulfuriciné	69
Tanin	216	Traumatol	136
Tanoforme	29	Tribromophénate de bis-	
Tanon	29-218	muth	127
Tanopine	218	Tribromophénol	127
Tar	93	Trichlorophénol	126
Tartrate de pipéridine	2	Tricrésol	132
— de quinoléine	185	Trigémine	259
Tartre	186	Triméthyléthylène	1
Teinture prasoïde	55	Trinitroglycérine	66
Ténaline	396	Trinitrophénol	127
Terpine	382	Trional	84
Terpineol	281	Trioxyméthylène	28
Tétraiodoéthylène	283	Triphénine	228
Tétranitrate d'érythrite	19	Triphénylrosaniline	286
Tétronal	70	Tropacocaïne	310
Thalline	85	Tropine	311
Thébaïne	332	Tropone	420
Théine	101	Tuménols	120
Théobromine	97	Tuménolsulfone	120
Théocine	100	Tussol	234
Théophorine	100	Tyrosine	246
Théophylline	100		
Thermodine	234	Ulexine	315
Thialdine	32	Ural	37
Thiocol	145	Urée	85
Thioforme	210	Uréthane	88
Thiols	116	Urol	222
Thio-oxydiphénylamine	247	Urophérine	100
Thiosinamine	73	Urosine	221

Urotropine.	92	Vératrol.	149
Valérianate d'amyle.	65	Véronal	86
— de créosote	108	Vaseline	2
— d'éthyle.	64	— liquide	118
— de gayacol	145	Vinopyrine.	229
— de menthol	272	Vioforme	189
Valérobromine	47	Xéroforme.	127
Validol	273	Yohimbine.	382
Valyle.	47	Zanaloïne	387
Vanilline	159		
Vératrine	304		

TABLE SYSTÉMATIQUE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

Série grasse.

CHAPITRE PREMIER

Carbures et dérivés Halogénés 1-20

CHAPITRE II

Alcools et dérivés 20-27

CHAPITRE III

Aldéhydes, Acétones et dérivés. 27-41

CHAPITRE IV

Acides, Acides alcools et dérivés. 42-57

CHAPITRE V

Ethers, Ethers oxydes et Ethers sels. 57-73

CHAPITRE VI

Sucres et Hydrates de carbone. 73-81

CHAPITRE VII

Sulfonals, Urée et dérivés, Uréthanes, Dérivés divers, Stovaïne, Aल्पine, Urotropine, etc	82-93
--	-------

CHAPITRE VIII

urines	94-104
------------------	--------

DEUXIÈME PARTIE

Série aromatique.

CHAPITRE IX

Distillation du bois et du goudron de houille, Produits non définis retirés des goudrons et des pétroles	105-121
---	---------

CHAPITRE X

Phénols et dérivés	121-157
------------------------------	---------

CHAPITRE XI

Aldéhydes, Acétones, Acides et dérivés	158-173
--	---------

CHAPITRE XII

Amines, Bases aromatiques et dérivés.	174-197
---	---------

CHAPITRE XIII

Acides phénols et dérivés	197-222
-------------------------------------	---------

CHAPITRE XIV

Amino-phénols, Amino-acides et dérivés.	222-248
---	---------

CHAPITRE XV

Dérivés divers, Antipyrine, Pyramidon, Eucaines, Euphtalmine	249-265
---	---------

CHAPITRE XVI

Essences, Dérivés terpéniques et hydroaromatiques . . .	265-283
---	---------

CHAPITRE XVII

Matières colorantes	283-286
-------------------------------	---------

TROISIÈME PARTIE

Principes actifs des plantes et des animaux.

CHAPITRE XVIII

Alcaloïdes	294-384
----------------------	---------

CHAPITRE XIX

Glucosides	384-404
----------------------	---------

CHAPITRE XX

Substances extractives diverses.	404-425
--	---------

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

Publiée sous la direction du D^r TOULOUSE

Nous avons entrepris la publication, sous la direction générale de son fondateur, le D^r Toulouse, Directeur à l'École des Hautes-Études, d'une ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE de langue française dont on mesurera l'importance à ce fait qu'elle est divisée en 40 sections ou Bibliothèques, et qu'elle comprendra environ 1 000 volumes. Elle se propose de rivaliser avec les plus grandes encyclopédies étrangères et même de les dépasser, tout à la fois par le caractère nettement scientifique et la clarté de ses exposés, par l'ordre logique de ses divisions et par son unité, enfin par ses vastes dimensions et sa forme pratique.

I

PLAN GÉNÉRAL DE L'ENCYCLOPÉDIE

Mode de publication. — L'*Encyclopédie* se composera de monographies scientifiques, classées méthodiquement et formant dans leur enchaînement un exposé de toute la science. Organisée sur un plan systématique, cette encyclopédie, tout en évitant les inconvénients des Traités — massifs, d'un prix global élevé, difficiles à consulter, — et les inconvénients des Dictionnaires, — où les articles scindés irrationnellement, simples chapitres alphabétiques, sont toujours nécessairement incomplets, — réunira les avantages des uns et des autres.

Du *Traité*, l'*Encyclopédie* gardera la supériorité que possède un ensemble complet, bien divisé, et fournissant sur chaque science tous les enseignements et tous les renseignements qu'on en réclame. Du *Dictionnaire*, l'*En*

cyclopédie gardera les facilités de recherches par le moyen d'une table générale, l'*Index* de l'*Encyclopédie*, qui paraîtra dès la publication d'un certain nombre de volumes et sera réimprimé périodiquement. L'*Index* renverra le lecteur aux différents volumes et aux pages où se trouvent traités les divers points d'une question.

Les éditions successives de chaque volume permettront de suivre toujours de près les progrès de la science. Et c'est par là que s'affirme la supériorité de ce mode de publication sur tout autre. Alors que, sous sa masse compacte, un traité, un dictionnaire ne peut être réédité et renouvelé que dans sa totalité et qu'à d'assez longs intervalles, inconvénients graves qu'atténuent mal des suppléments et des appendices, l'*Encyclopédie scientifique*, au contraire, pourra toujours rajeunir les parties qui ne seraient plus au courant des derniers travaux importants. Il est évident, par exemple, que si des livres d'algèbre ou d'acoustique physique peuvent garder leur valeur pendant de nombreuses années, les ouvrages exposant les sciences en formation, comme la chimie physique, la psychologie ou les technologies industrielles, doivent nécessairement être remaniés à des intervalles plus courts.

Le lecteur appréciera la souplesse de publication de cette *Encyclopédie*, toujours vivante, qui s'élargira au fur et à mesure des besoins dans le large cadre tracé dès le début, mais qui constituera toujours, dans son ensemble, un traité complet de la Science, dans chacune de ses sections un traité complet d'une science, et dans chacun de ses livres une monographie complète. Il pourra ainsi n'acheter que telle ou telle section. de l'*Encyclopédie*, sûr de n'avoir pas des parties dépareillées d'un tout.

L'*Encyclopédie* demandera plusieurs années pour être achevée; car pour avoir des expositions bien faites, elle a pris ses collaborateurs plutôt parmi les savants que parmi les professionnels de la rédaction scientifique que l'on retrouve généralement dans les œuvres similaires. Or, les savants écrivent peu et lentement: et il est préférable de laisser temporairement sans attribution certains ouvrages plutôt que de les confier à des auteurs insuffisants. Mais cette lenteur et ces vides ne présenteront pas d'inconvénients, puisque chaque livre est une œuvre indépendante, et que tous les volumes publiés sont à tout moment réunis par l'*Index* de l'*Encyclopédie*. On peut donc encore considérer l'*Encyclopédie* comme une librairie, où les livres soigneusement choisis, au lieu de représenter le hasard d'une production individuelle, obéiraient à un plan arrêté d'avance, de manière qu'il n'y ait ni lacune dans les parties ingrates, ni double emploi dans les parties très cultivées.

Caractère scientifique des ouvrages. — Actuellement, les livres de science se divisent en deux classes bien distinctes: les livres destinés aux savants spécialisés, le plus souvent incompréhensibles pour tous les autres, faute de rappeler au début des chapitres les connaissances nécessaire

et surtout faute de définir les nombreux termes techniques incessamment forgés, ces derniers rendant un mémoire d'une science particulière intelligible à un savant qui on a abandonné l'étude durant quelques années; et ensuite les livres écrits pour le grand public, qui sont sans profit pour des savants, et même pour des personnes d'une certaine culture intellectuelle.

L'*Encyclopédie scientifique* a l'ambition de s'adresser au public le plus large. Le savant spécialisé est assuré de rencontrer dans les volumes de sa partie une mise au point très exacte de l'état actuel des questions; car chaque Bibliothèque, par ses techniques et ses monographies, est d'abord faite avec le plus grand soin pour servir d'instrument d'études et de recherches à ceux qui cultivent la science particulière qu'elle représente, et sa devise pourrait être : *Par les savants, pour les savants*. Quelques-uns de ces livres seront même, par leur caractère didactique, destinés à servir aux études de l'enseignement secondaire ou supérieur. Mais, d'autre part, le lecteur non spécialisé est certain de trouver, toutes les fois que cela sera nécessaire, au seuil de la section — dans un ou plusieurs volumes de généralités, — et au seuil du volume — dans un chapitre particulier, — des données qui formeront une véritable introduction le mettant à même de poursuivre avec profit sa lecture. Un vocabulaire technique, placé, quand il y aura lieu, à la fin du volume, lui permettra de connaître toujours le sens des mots spéciaux.

II

ORGANISATION SCIENTIFIQUE

Par son organisation scientifique, l'*Encyclopédie* paraît devoir offrir aux lecteurs les meilleures garanties de compétence. Elle est divisée en Sections ou Bibliothèques, à la tête desquelles sont placés des savants professionnels spécialisés dans chaque ordre de sciences et en pleine force de production, qui, d'accord avec le Directeur général, établissent les divisions des matières, choisissent les collaborateurs et acceptent les manuscrits. Le même esprit se manifesterá partout : éclectisme et respect de toutes les opinions logiques, subordination des théories aux données de l'expérience, soumission à une discipline rationnelle stricte ainsi qu'aux règles d'une exposition méthodique et claire. De la sorte, le lecteur, qui aura été intéressé par les ouvrages d'une section dont il sera l'abonné régulier, sera amené à consulter avec confiance les livres des autres sections dont il aura besoin, puisqu'il sera assuré de trouver partout la même pensée et les mêmes garanties. Actuellement, en effet, il est, hors de sa spécialité, sans moyen pratique de juger de la compétence réelle des auteurs.

Pour mieux apprécier les tendances variées du travail scientifique adapté à des fins spéciales, l'*Encyclopédie* a sollicité, pour la direction de chaque Bibliothèque, le concours d'un savant placé dans le centre même des études du ressort. Elle a pu ainsi réunir des représentants des principaux Corps savants, Établissements d'enseignement et de recherches de langue française :

Institut,
Académie de Médecine.

Collège de France.
Muséum d'Histoire naturelle.
École des Hautes-Études.
Sorbonne et École normale.
Facultés des Sciences.
Facultés des Lettres.
Facultés de Médecine.
Instituts Pasteur.
École des Ponts et Chaussées.
École des Mines.
École Polytechnique.

Conservatoire des Arts et Métiers.
École d'Anthropologie.
Institut National agronomique.
École Vétérinaire d'Alfort.
École supérieure d'Électricité.
École de Chimie industrielle de Lyon.
École des Beaux-Arts.
École des Sciences politiques.

Observatoire de Paris.
Hôpitaux de Paris.

III

BUT DE L'ENCYCLOPÉDIE

Au XVIII^e siècle, « l'*Encyclopédie* » a marqué un magnifique mouvement de la pensée vers la critique rationnelle. A cette époque, une telle manifestation devait avoir un caractère philosophique. Aujourd'hui, l'heure est venue de renouveler ce grand effort de critique, mais dans une direction strictement scientifique ; c'est là le but de la nouvelle *Encyclopédie*.

Ainsi la science pourra lutter avec la littérature pour la direction des esprits cultivés, qui, au sortir des écoles, ne demandent guère de conseil qu'aux œuvres d'imagination et à des encyclopédies où la science a une place restreinte, tout à fait hors de proportion avec son importance. Le moment est favorable à cette tentative ; car les nouvelles générations sont plus instruites dans l'ordre scientifique que les précédentes. D'autre part, la science est devenue, par sa complexité et par les corrélations de ses parties, une matière qu'il n'est plus possible d'exposer sans la collaboration de tous les spécialistes, unis là comme le sont les producteurs dans tous les départements de l'activité économique contemporaine.

A un autre point de vue, l'*Encyclopédie*, embrassant toutes les manifes-

tations scientifiques, servira comme tout inventaire à mettre au jour les lacunes, les champs encore en friche ou abandonnés, — ce qui expliquera la lenteur avec laquelle certaines sections se développeront, — et suscitera peut-être les travaux nécessaires. Si ce résultat était atteint, elle sera fière d'y avoir contribué.

Elle apporte en outre une classification des sciences et, par ses divisions, une tentative de mesure, une limitation de chaque domaine. Dans son ensemble, elle cherchera à refléter le prodigieux effort scientifique du commencement de ce siècle et un moment de sa pensée, en sorte que dans l'avenir elle reste le document principal où l'on puisse retrouver et consulter le témoignage de cette époque intellectuelle.

On peut voir aisément que l'*Encyclopédie* ainsi conçue, ainsi réalisée, aura sa place dans toutes les bibliothèques publiques, universitaires et scolaires, dans les laboratoires, entre les mains des savants, des industriels et de tous les hommes instruits qui veulent se tenir au courant des progrès dans la partie qu'ils cultivent eux-mêmes ou dans tout le domaine scientifique. Elle fera jurisprudence, ce qui lui dicte le devoir d'impartialité qu'elle aura à remplir.

Il n'est plus possible de vivre dans la société moderne en ignorant les diverses formes de cette activité intellectuelle qui révolutionne les conditions de la vie; et l'interdépendance de la science ne permet plus aux savants de rester cantonnés, spécialisés, dans un étroit domaine. Il leur faut — et cela leur est souvent difficile — se mettre au courant des recherches voisines. A tous, l'*Encyclopédie* offre un instrument unique dont la portée scientifique et sociale ne peut échapper à personne.

IV

CLASSIFICATION DES MATIÈRES SCIENTIFIQUES

La division de l'*Encyclopédie* en Bibliothèques a rendu nécessaire l'adoption d'une classification des sciences, où se manifeste nécessairement un certain arbitraire, étant donné que les sciences se distinguent beaucoup moins par les différences de leurs objets que par les divergences des aperçus et des habitudes de notre esprit. Il se produit en pratique des inter-pénétrations réciproques entre leurs domaines, en sorte que, si l'on donnait à chacun l'étendue à laquelle il peut se croire en droit de prétendre, envahirait tous les territoires voisins; une limitation assez stricte est nécessaire par le fait même de la juxtaposition de plusieurs sciences.

Le plan choisi, sans viser à constituer une synthèse philosophique des sciences, qui ne pourrait être que subjective, a tendu pourtant à échapper, dans la mesure du possible aux habitudes traditionnelles d'esprit, parti-

culièrement à la routine didactique, et à s'inspirer de principes rationnels.

Il y a deux grandes divisions dans le plan général de l'*Encyclopédie* ; d'un côté les sciences pures, et, de l'autre, toutes les technologies qui correspondent à ces sciences dans la sphère des applications. A part et au début, une Bibliothèque d'introduction générale est consacrée à la philosophie des sciences (histoire des idées directrices, logique et méthodologie).

Les sciences pures et appliquées présentent en outre une division générale en sciences du monde inorganique et en sciences biologiques. Dans ces deux grandes catégories, l'ordre est celui de particularité croissante, qui marche parallèlement à une rigueur décroissante. Dans les sciences biologiques pures enfin, un groupe de sciences s'est trouvé mis à part, en tant qu'elles s'occupent moins de dégager des lois générales et abstraites que de fournir des monographies d'êtres concrets, depuis la paléontologie jusqu'à l'anthropologie et l'ethnographie.

Etant donnés les principes rationnels qui ont dirigé cette classification, il n'y a pas lieu de s'étonner de voir apparaître des groupements relativement nouveaux, une biologie générale — une physiologie et une pathologie végétales, distinctes aussi bien de la botanique que de l'agriculture — une chimie physique, etc.

En revanche, des groupements hétérogènes se disloquent pour que leurs parties puissent prendre place dans les disciplines auxquelles elles doivent revenir. La géographie, par exemple, retourne à la géologie, et il y a des géographies botanique, zoologique, anthropologique, économique, qui sont étudiées dans la botanique, la zoologie, l'anthropologie, les sciences économiques.

Les sciences médicales, immense juxtaposition de tendances très diverses unies par une tradition utilitaire, se désagrègent en des sciences ou des techniques précises : la pathologie, science de lois, se distingue de la thérapeutique ou de l'hygiène, qui ne sont que les applications des données générales fournies par les sciences pures, et à ce titre mises à leur place rationnelle.

Enfin, il a paru bon de renoncer à l'anthropocentrisme qui exigeait une physiologie humaine, une anatomie humaine, une embryologie humaine, une psychologie humaine. L'homme est intégré dans la série animale dont il est un aboutissant. Et ainsi, son organisation, ses fonctions, son développement s'éclairent de toute l'évolution antérieure et préparent l'étude des formes plus complexes des groupements organiques qui sont offerts par l'étude des sociétés.

On peut voir que, malgré la prédominance de la préoccupation pratique dans ce classement des Bibliothèques de l'*Encyclopédie scientifique*, le souci de situer rationnellement les sciences dans leurs rapports réciproques n'a pas été négligé. Enfin il est à peine besoin d'ajouter que cet ordre n'implique nullement une hiérarchie, ni dans l'importance, ni dans les diffi-

cultés des diverses sciences. Certaines, qui sont placées dans la technologie, sont d'une complexité extrême et leurs recherches peuvent figurer parmi les plus ardues.

Prix de la publication. — Les volumes, illustrés pour la plupart, seront publiés dans le format in-18 jésus et cartonnés. De dimensions commodes, ils auront 400 pages environ, ce qui représente une matière suffisante pour une monographie ayant un objet défini et important, établie du reste selon l'économie du projet qui saura éviter l'émiettement des sujets d'exposition. Le prix étant fixé uniformément à 5 francs, c'est un réel progrès dans les conditions de publication des ouvrages scientifiques, qui dans certaines spécialités, coûtent encore si cher.

TABLE DES BIBLIOTHÈQUES

DIRECTEUR : D^r TŒULOUSE, Directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études.

SECRETAIRES GÉNÉRAUX : H. PIÉRON, Agrégé de l'Université.

DIRECTEURS DES BIBLIOTHÈQUES :

1. *Philosophie des Sciences.* P. PAINLEVÉ, de l'Institut, professeur à la Sorbonne.

I. SCIENCES PURES.

A. Sciences mathématiques :

2. *Mathématiques* J. DRACH, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Toulouse.
3. *Mécanique* J. DRACH, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Toulouse.

B. Sciences inorganiques :

4. *Physique* A. LEDUC, professeur adjoint de physique à la Sorbonne.
5. *Chimie Physique* J. PERRIN, chargé de cours à la Sorbonne.
6. *Chimie* A. PICTET, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève.
7. *Astronomie et Physique céleste* J. MASCART, astronome adjoint à l'Observatoire de Paris.
8. *Météorologie* B. BRUNHES, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Clermont-Ferrand, directeur de l'Observatoire du Puy-de-Dôme.
9. *Minéralogie et Pétrographie* A. LACROIX, de l'Institut, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
10. *Géologie* M. BOULE, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

11. *Océanographie physique* J. RICHARD, directeur du Musée Océanographique de Monaco.
- C. **Sciences biologiques normatives :**
12. *Biologie* { A. *Biologie générale* M. CAULLERY, professeur de zoologie à la Sorbonne.
B. *Océanographie biologique* J. RICHARD, directeur du Musée Océanographique de Monaco.
13. *Physique biologique* . . . A. IMBERT, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université de Montpellier.
14. *Chimie biologique* . . . G. BERTRAND, professeur de chimie biologique à la Sorbonne.
15. *Physiologie et Pathologie végétales* . . . L. MANGIN, de l'Institut, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
16. *Physiologie* J.-P. LARGLOIS, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
17. *Psychologie* E. TOULOUSE, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.
18. *Sociologie* G. RICHARD, professeur à la Faculté des Lettres de l'Université de Bordeaux.
-
19. *Microbiologie et Parasitologie* A. CALMETTE, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université, directeur de l'Institut Pasteur de Lille, et F. BEZANÇON, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, médecin des Hôpitaux.
20. *Pathologie* { A. *Pathologie médicale* M. KLIPPEL, médecin des Hôpitaux de Paris.
B. *Neurologie* E. TOULOUSE, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.
C. *Path. chirurgicale* L. PICQUÉ, chirurgien des Hôpitaux de Paris.

TABLE DES BIBLIOTHÈQUES.

D. Sciences biologiques descriptives :

- | | | | | | | | | |
|-----|--|--|----|-----------------------------------|---|----|-------------------------------|---|
| 21. | <i>Paléontologie</i> | M. BOULE, professeur au Muséum d'Histoire naturelle. | | | | | | |
| 22. | Botanique. | <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; vertical-align: top;">A.</td> <td style="width: 35%;"><i>Généralités et phanogames.</i></td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">H. LECOMTE, professeur au Muséum d'Histoire d'Histoire naturelle.</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">B.</td> <td><i>Cryptogames.</i></td> <td style="vertical-align: top;">L. MANGIN, de l'Institut, professeur au Muséum naturelle.</td> </tr> </table> | A. | <i>Généralités et phanogames.</i> | H. LECOMTE, professeur au Muséum d'Histoire d'Histoire naturelle. | B. | <i>Cryptogames.</i> | L. MANGIN, de l'Institut, professeur au Muséum naturelle. |
| A. | <i>Généralités et phanogames.</i> | H. LECOMTE, professeur au Muséum d'Histoire d'Histoire naturelle. | | | | | | |
| B. | <i>Cryptogames.</i> | L. MANGIN, de l'Institut, professeur au Muséum naturelle. | | | | | | |
| 23. | <i>Zoologie</i> | G. LOISEL, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études. | | | | | | |
| 24. | <i>Anatomie et Embryologie</i> | G. LOISEL, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études. | | | | | | |
| 25. | <i>Anthropologie et Ethnographie</i> | G. PAPILLAULT, directeur-adjoint du Laboratoire d'Anthropologie à l'École des Hautes-Études, professeur à l'École d'Anthropologie. | | | | | | |
| 26. | <i>Economie politique</i> | D. BELLET, secrétaire perpétuel de la Société d'Économie politique, professeur à l'École des Sciences politiques. | | | | | | |

II. SCIENCES APPLIQUÉES

A. Sciences mathématiques :

- | | | |
|-----|--|---|
| 27. | <i>Mathématiques appliquées.</i> | M. D'OCAGNE, professeur à l'École des Ponts et Chaussées, répétiteur à l'École polytechnique. |
| 28. | <i>Mécanique appliquée et génie.</i> | M. D'OCAGNE, professeur à l'École des Ponts et Chaussées, répétiteur à l'École polytechnique. |

B. Sciences inorganiques :

- | | | |
|-----|--|---|
| 29. | <i>Industries physiques.</i> | H. CHAUMAT, sous-directeur de l'École supérieure d'Électricité de Paris. |
| 30. | <i>Photographie</i> | A. SEYEWETZ, sous-directeur de l'École de Chimie industrielle de Lyon. |
| 31. | <i>Industries chimiques</i> | J. DERÔME, professeur agrégé de physique au collège Chaptal, inspecteur des Établissements classés. |

32. *Géologie et minéralogie appliquées* L. CAYEUX, professeur à l'Institut national agronomique, professeur de géologie à l'École des Mines.
33. *Construction* J. PILLET, professeur au Conservatoire des Arts et Métiers et à l'École des Beaux-Arts.

C. Sciences biologiques :

34. *Industries biologiques*. G. BERTRAND, professeur de chimie biologique à la Sorbonne.
35. *Botanique appliquée et agriculture* H. LECOMTE, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
36. *Zoologie appliquée* . . . J. PELLEGRIN, assistant au Muséum d'Histoire naturelle.
37. *Thérapeutique générale et pharmacologie* . . . G. POUCHET, membre de l'Académie de médecine, professeur à la faculté de Médecine de l'Université de Paris.
38. *Hygiène et médecine publiques* A. CALMETTE, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université, directeur de l'Institut Pasteur de Lille.
39. *Psychologie appliquée*. E. TOULOUSE, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.
40. *Sociologie appliquée*. . . TH. RUYSSEN, professeur à la Faculté des Lettres de l'Université de Bordeaux.

M. ALBERT MAINE, bibliothécaire à la Sorbonne, est chargé de l'Index de l'Encyclopédie scientifique.

