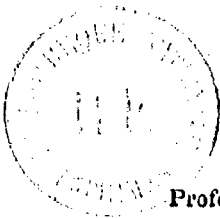


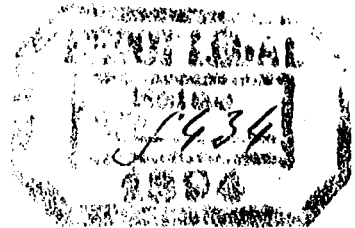
LES
ALCALOÏDES DE L'OPIUM

PAR



ALFRED HELD

Professeur à l'École supérieure de Pharmacie
de Nancy.



PARIS

RUEFF ET C^{IE}, ÉDITEURS

106, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 106

—
1894

Tous droits réservés.



INTRODUCTION

Depuis le commencement de ce siècle l'opium a été l'objet de recherches nombreuses de la part des chimistes, et c'est à lui et aux premiers travaux qui ont abouti à la découverte de la morphine qu'on peut attribuer l'élan, bientôt généralisé, qui a poussé la chimie à l'étude des produits définis du règne végétal, et qui a imprimé à cette science une direction aujourd'hui si féconde en résultats.

En publiant cet ouvrage sur les *alcaloïdes de l'opium*, nous n'avons certes pas la prétention de faire une œuvre originale. Ce travail a déjà été fait, plus complet que celui que nous offrons aujourd'hui au lecteur. Notre but a été de réunir dans une monographie succincte, débarrassée autant que possible des détails encombrants, l'ensemble

des travaux publiés jusqu'à ce jour sur l'extraction, la préparation, les propriétés et surtout la constitution de ces divers corps, de façon à donner au lecteur une idée aussi nette et aussi concise que possible sur l'importance des composés de cette grande famille.

Nous avons résumé les travaux de Pelletier, de Robiquet, d'Anderson, de Liebig, de Wächler, de Hesse, de Merck, sur la préparation et l'extraction de ces alcaloïdes, puis les nombreuses recherches faites sur les produits de transformation et la constitution de ces corps, par Grimaux, Beckett, Wright, Matthiessen, Foster, Armstrong, Goldschmiedt, Gerichten, Schrøtter, Knorr, Roser, Freund, etc., travaux qui ont déjà été présentés au public, à des points de vue divers, par MM. Grimaux, Caventou, Gauthier, Chastaing, Pictet, etc., auxquels nous avons fait de nombreux emprunts.

Nous espérons que les chimistes, médecins et pharmaciens feront bon accueil à ce petit ouvrage en tenant compte du but modeste que nous avons cherché à atteindre.

A. H.

LES ALCALOÏDES DE L'OPIUM

CHAPITRE PREMIER

DE L'OPIUM

L'opium est le produit de l'évaporation du suc laiteux fourni par les capsules de diverses espèces du genre pavot et particulièrement du *Papaver somniferum*. Cette substance est originaire de l'Asie où le pavot est cultivé depuis les temps les plus anciens afin d'en retirer ce précieux produit.

Dès le xvi^e siècle des tentatives furent faites en vue d'acclimater le pavot dans nos pays, mais ce n'est guère qu'au commencement du xix^e siècle que des recherches sérieuses furent faites dans ce but et peu après couronnées de succès.

La récolte de l'opium se fait peu avant la maturité des capsules du pavot ; celles-ci sont incisées à l'aide d'un instrument à cinq lames, assez courtes pour ne pas pénétrer dans la cavité de la capsule, ce qui empêcherait les graines de mûrir ; le suc qui s'écoule des vaisseaux ainsi sectionnés est recueilli, mélangé

et façonné en pains de différentes grosseurs, qu'on livre au commerce entourés de feuilles de pavot.

Nous ne nous occuperons pas ici des caractères extérieurs des opiums de diverses provenances, renvoyant pour cette étude aux ouvrages spéciaux ; nous ne considérerons l'opium qu'au point de vue de sa composition chimique, et nous étudierons plus particulièrement les nombreux composés bien définis qu'il renferme.

Composition de l'opium. — L'opium est un produit très complexe renfermant du caoutchouc, de la graisse, de la résine, de la gomme, du sucre, des matières pectiques et albuminoïdes, des sels minéraux, certains acides organiques (acides lactique, acétique, méconique, opianique), des substances neutres ou indifférentes (méconine, méconoïsine) et un grand nombre d'alcaloïdes unis aux acides lactique, sulfurique et méconique.

Ces alcaloïdes forment une série dont plusieurs membres sont homologues, ce qui permet, en tenant compte de leurs propriétés et de leur composition, de les diviser en deux groupes distincts :

1° Bases fortes, très toxiques, renfermant trois ou quatre atomes d'oxygène :

$C^9H^{20}_{-15}AzO^3$.	1. Morphine.	$C^{17}H^{19}AzO^3$.
	2. Codéine.	$C^{18}H^{21}AzO^3$.
$(C^9H^{20}_{-16}AzO^3)^2$.	3. Pseudomorphine.	$(C^{17}H^{18}AzO^3)^2$.
$C^9H^{20}_{-17}AzO^3$.	4. Thébaïne.	$C^{10}H^{21}AzO^3$.
$C^9H^{20}_{-16}AzO^4$.	5. Codamine.	$C^{20}H^{23}AzO^4$.
	6. Laudanine.	$C^{20}H^{23}AzO^4$.
	7. Laudanosine.	$C^{21}H^{27}AzO^4$.

2° Bases faibles, renfermant de quatre à huit atomes

d'oxygène et donnant pour la plupart, par oxydation, l'acide hémipinique,

$C^nH^{2n-10}AzO^4$.	8. Papavérine.	$C^{20}H^{21}AzO^4$.
	9. Méconidino.	$C^{21}H^{23}AzO^4$.
$C^nH^{2n-21}AzO^4$.	10. Lanthopine.	$C^{23}H^{25}AzO^4$.
$C^nH^{2n-10}AzO^5$.	11. Cryptopine.	$C^{21}H^{23}AzO^5$.
$C^nH^{2n-21}AzO^6$.	12. Protopine.	$C^{20}H^{10}AzO^5$.
	13. Papavéramino.	$C^{21}H^{21}AzO^3$.
$C^nH^{2n-21}AzO^6$.	14. Rhœadine.	$C^{21}H^{21}AzO^6$.
$C^nH^{2n-21}AzO^7$.	15. Narcotino.	$C^{22}H^{23}AzO^7$.
$C^nH^{2n-21}AzO^8$.	16. Oxynarcotine.	$C^{22}H^{23}AzO^8$.
$C^nH^{2n-10}AzO^8$.	17. Narcéino.	$C^{23}H^{27}AzO^8$.

A cette liste il faut ajouter encore les trois alcaloïdes suivants, dont l'un, bien que préexistant dans l'opium, est en même temps un produit de décomposition de la narcotine et dont les deux autres diffèrent de tous les précédents en ce qu'ils renferment dans leur molécule deux atomes d'azote.

18. Hydrocotarnine.	$C^{12}H^{15}AzO^3$.
19. Gnoscopino.	$C^{34}H^{36}Az^2O^{11}$.
20. Tritopine.	$C^{42}H^{54}Az^2O^7$.

Sur ces vingt alcaloïdes, six seulement se trouvent en proportion un peu considérable dans l'opium, et ont pu, par conséquent être étudiés d'une manière approfondie; ce sont la *morphine*, la *codéine*, la *thébaïne*, la *papavérine*, la *narcotine*, et la *narcéine*.

Ces derniers se trouvent dans l'opium en quantités variables, suivant l'origine de l'opium, la nature des variétés de pavots qui l'ont fourni, la culture, les influences climatiques et atmosphériques, etc. La proportion moyenne des principales substances basi-

ques et acides contenues dans l'opium peut se représenter par les chiffres suivants :

Morphine,	10 p. 100
Narcotine.	6
Papavérine.	1
Codéine	0,5
Thébaïne.	0,3
Narcéine.	0,2
Acide méconique.	4
Acide lactique	1,25
Méconine.	0,01

Les autres produits basiques ou neutres qu'on ne rencontre d'ailleurs pas dans toutes les variétés d'opium s'y trouvent en quantités si minimes qu'on ne peut arriver à les extraire qu'en opérant sur des quantités considérables d'eaux mères de la préparation de la morphine.

Soumis à l'action successive et dans l'ordre indiqué ci-dessous, de différents dissolvants, l'opium cède d'après Fluckiger :

- Au benzol : 4,5 % de narcotine et 6,43 % de caoutchouc.
 - A l'alcool : 57,67 % produits divers.
 - A l'eau : 0,67 % matières gommeuses.
 - A l'acide acétique : 1,73 % de sels, acide pectique, etc.
 - A l'ammoniaque : 7,33 % acide pectique.
- Et il reste comme résidu 10,38 % de cellulose et 2,39 % de cendres.

Enfin la matière cireuse qui recouvre les capsules de pavot, et dont la proportion augmente avec la maturité des fruits, se compose, d'après O. Hesse, de cérotate de cérotyle, de palmitate de cérotyle et d'un corps cristallisé, insoluble dans le chloroforme, et dont la nature n'a pas encore été déterminée.

Nous suivrons dans l'étude de ces divers alcaloïdes

l'ordre indiqué par le tableau général ci-dessus, dans lequel ils sont classés d'après leur teneur en oxygène et leur affinité plus ou moins grande pour les acides.

EXTRACTION ET SÉPARATION DES ALCALOÏDES DE L'OPIMUM

Les procédés, quelquefois nombreux, d'extraction des principaux alcaloïdes de l'opium seront décrits en détail au chapitre spécial consacré à chacun d'eux : nous nous bornerons ici à indiquer les procédés employés par M. Hesse pour séparer les alcaloïdes nouveaux et rares qu'il a découverts dans l'opium.

L'opium est épuisé par l'eau, et cette solution traitée soit par la chaux, soit par l'ammoniaque, soit par le carbonate de soude, soit enfin par le chlorure de calcium, dans les conditions qu'on verra plus loin, est débarrassée de la morphine, de la codéine et d'une partie de la narcotine. Ces eaux mères alcalines sont agitées avec de l'éther : la solution éthérée est décantée puis agitée à son tour avec de l'acide acétique qui lui enlève tous les alcaloïdes dissous. Cette solution acide est chauffée doucement pour chasser la petite quantité d'éther qui y était restée, puis on la verse lentement dans une solution alcaline maintenue en excès et agitée continuellement pour que la résine qui se sépare ne puisse pas s'agglomérer. Ce premier traitement a pour but de séparer les alcaloïdes insolubles dans les alcalis d'avec ceux qui s'y dissolvent.

Au bout de vingt-quatre heures de repos, la liqueur alcaline est décantée, sursaturée par l'acide chlorhydrique et immédiatement précipitée par l'ammoniaque : sans filtrer on épuise la solution ammoniacale

par le chloroforme qu'on traite comme précédemment par l'acide acétique : la solution acide, neutralisée exactement par l'ammoniaque, donne un précipité résineux rougeâtre, devenant cristallin, qui renferme la lanthopine. On laisse reposer pendant vingt-quatre heures, on filtre, on ajoute un peu de potasse et on agite avec de l'éther pour enlever de petites quantités de codéine.

Dans ces conditions la méconidine, la codamine et la laudanine restent en dissolution dans la liqueur alcaline ; celle-ci, additionnée de chlorhydrate d'ammoniaque, est épuisée à l'éther qui dissout ces bases. Par évaporation lente de l'éther la laudanine cristallise d'abord, les deux autres bases ne donnant qu'un résidu amorphe par l'évaporation complète de l'éther. Pour séparer la codamine de la méconidine on décante la solution étherée après cristallisation de la laudanine et l'on agite avec une solution de bicarbonate de soude ; l'éther décanté et soumis à l'évaporation fournit des cristaux de codamine. Les eaux mères renfermant la méconidine, acidulées à l'acide acétique et additionnées de chlorure de sodium, laissent déposer du chlorhydrate de méconidine et d'une autre base peu étudiée. On purifie la méconidine en dissolvant son chlorhydrate dans un peu d'eau, agitant avec du bicarbonate de soude et de l'éther, et faisant évaporer la solution étherée. Après deux ou trois opérations de ce genre, la méconidine est pure.

Revenons aux bases précipitées de leur solution acétique par la potasse en excès : ce précipité est en grande partie formé de thébaïne, de papavérine, de narcotine, avec de petites quantités de cryptopine, de protopine, de laudanosine et d'hydrocotarnine. Pour

les séparer on dissout le précipité dans l'acide acétique, on ajoute de l'alcool et on neutralise exactement la liqueur par un alcali : la papavérine et la narcotine se déposent à l'état cristallin ; la solution acétique neutre est décantée et additionnée d'acide tartrique en poudre : la thébaïne se précipite à l'état de bitartrate. Par addition d'acide chlorhydrique concentré on précipite du chlorhydrate de cryptopine. Enfin en combinant ces divers procédés, en épuisant à l'éther ou au chloroforme les eaux mères tantôt alcalines, tantôt ammoniacales, on arrive à isoler la protopine, la laudanosine et l'hydrocotarnine qui sont du reste fort peu abondantes ($1/1500$ ou $1/1800$ de la quantité de morphine existant dans l'opium).

La séparation des six alcaloïdes principaux de l'opium peut s'effectuer facilement de la manière suivante : la solution chlorhydrique bien neutre des alcaloïdes est additionnée d'acétate de soude, jusqu'à presque saturation : au bout de vingt-quatre heures on sépare le précipité de narcotine et de papavérine qu'on redissout dans l'acide chlorhydrique dilué, et dans cette solution suffisamment étendue, on précipite la papavérine à l'aide du ferricyanure de potassium.

La solution débarrassée de la narcotine et de la papavérine est fortement concentrée, et après quelque temps de repos en lieu frais, elle dépose de la narcéine.

Les eaux mères décantées, traitées par du salicylate de soude, précipitent la thébaïne à l'état de salicylate. Après filtration on ajoute de l'acide chlorhydrique et on agite avec du chloroforme pour se débarrasser de l'acide salicylique, on neutralise à nouveau et on

précipite la codéine par le sulfocyanate de potasse. Enfin la morphine est précipitée par l'ammoniaque.

92. **Titrage de l'opium.** — En raison de l'activité physiologique de l'opium et de ses préparations, et d'autre part du prix élevé de ce produit, il est important de connaître aussi exactement que possible sa composition. Quoique l'opium renferme un grand nombre de principes, tous doués de propriétés actives, on rapporte ordinairement la valeur thérapeutique et commerciale de ce médicament à la quantité de morphine qu'il contient. La morphine, comme on l'a vu plus haut, est en effet l'alcaloïde dont l'opium renferme la quantité la plus considérable, la proportion des autres par rapport à la morphine étant en général assez faible, sauf pour la narcotine.

Il serait donc absolument inutile, dans la plupart des cas, de chercher à doser dans l'opium même les six alcaloïdes principaux : ce travail long, délicat et nécessitant l'emploi d'une quantité notable de matière première ne donnerait d'ailleurs de résultats certains qu'à la condition d'être exécuté par un opérateur très exercé.

Un grand nombre de procédés ont été proposés pour le dosage de la morphine dans l'opium : presque tous partent du même principe, qui est d'épuiser un poids déterminé d'opium par un véhicule approprié, eau ou alcool faible, et de précipiter la morphine de cette dissolution à l'aide d'un alcali, qui est en général l'ammoniaque.

Les procédés connus sous les noms de MM. Guillermond, Guibourt, Fordos, Flückiger, Regnaud, etc., ne sont que des applications de ce principe, et ne diffèrent l'un de l'autre que par des modifications de détail ou

des perfectionnements apportés aux procédés similaires plus anciens.

Des procédés de titrage volumétrique ont été préconisés : celui de M. Kieffer basé sur la propriété que possède la morphine en solution alcaline de réduire molécule à molécule le ferricyanure de potassium à l'état de cyanure jaune, consiste à traiter l'opium par un poids connu de cyanure rouge en excès, puis de titrer l'excès de celui-ci en y ajoutant de l'iodure de potassium et de l'acide chlorhydrique et évaluant à l'aide d'une solution d'hyposulfite de soude la quantité d'iode mis en liberté.

Nous nous bornerons à citer ici le procédé qui donne les résultats les plus précis, les plus comparables, celui de M. J. Regnaud, et adopté par la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris.

Il est bon d'observer que le titrage de la morphine dans l'opium se faisant sur le produit commercial brut, d'où on a prélevé un échantillon moyen, il y aura lieu de faire dans une seconde opération la détermination de l'eau que renferme l'échantillon analysé : ce dosage se fera de la manière la plus simple en soumettant à la dessiccation à l'étuve à 100°-105° un poids connu (10 grammes, par exemple) de l'opium jusqu'à ce que le poids de la substance reste constant lors de deux pesées successives faites à environ une heure d'intervalle, pendant laquelle la prise d'essai aura été maintenue à la température de 100-105°.

Mode opératoire. — On prélève environ 50 grammes d'opium en petits fragments sur les divers pains dont l'ensemble constitue la matière à analyser. Cet opium est divisé, au couteau ou aux ciseaux, aussi finement que le permet sa consistance. On pèse exacte-

ment 50 grammes du produit mélangé et on les introduit dans un vase à précipité avec 150 grammes d'alcool à 70° centésimaux.

Le vase est couvert d'une plaque de verre percée d'un trou dans lequel s'engage une baguette de verre; on place le tout pendant douze heures environ (la durée de cette macération varie suivant l'hydratation de l'opium et avec certaines conditions d'agrégation différente chez des opiums dont la mollesse est la même), dans une étuve dont la température est maintenue entre 35 et 40°, et on a soin d'agiter de temps en temps le mélange jusqu'à ce que l'opium soit parfaitement désagrégé et délayé dans l'alcool.

Quand ce résultat est atteint, on laisse refroidir; le liquide froid est décanté sur un filtre, et sur le résidu on verse une nouvelle quantité (50 grammes) d'alcool à 70° dans laquelle on délaie à nouveau le marc d'opium; après quelque temps de contact, on jette le tout sur le même filtre.

On laisse le marc s'égoutter complètement, et lorsqu'il ne s'écoule plus de solution alcoolique, on lave en deux fois le vase à précipiter avec 100 grammes d'alcool à 70° qu'on verse sur le contenu du filtre par fraction, de façon à lessiver, à épuiser complètement le marc d'opium qu'il contient; on termine en soumettant celui-ci à une compression modérée, au moyen d'un poids posé sur le filtre replié par le haut, dans l'entonnoir même, dès que le liquide dont il est imprégné cesse de couler spontanément¹.

1. Ce procédé, indiqué par Regnauld, peut être modifié, aujourd'hui que dans tous les laboratoires on trouve des appareils à aspiration hydraulique, en ce sens que le filtre étant placé sur un vase en communication avec une trompe aspirante, on arrivera à

Tous les liquides alcooliques réunis et mélangés, on en prélève exactement le tiers (en volume), et dans cette portion constamment agitée, on verse goutte à goutte, à l'aide d'une burette graduée, de l'ammoniaque jusqu'à ce que la solution en renferme un très léger excès appréciable à l'odorat. On note le volume d'ammoniaque employée, on réunit à cet essai les deux autres tiers de la liqueur primitive, et on ajoute au tout, en une fois, le double du volume d'ammoniaque employé dans la première partie de l'opération.

Après avoir agité vivement le mélange avec une baguette de verre pendant quelques minutes (en évitant de frotter la baguette contre les parois du vase à précipiter), puis, à plusieurs reprises pendant deux heures, on abandonne le vase au repos pendant douze à quinze heures. Au bout de ce temps, il s'est formé au fond un dépôt cristallin, peu cohérent, à peine coloré, constitué par un mélange de morphine et de narcotine, que l'ammoniaque a précipitées.

Ce dépôt est recueilli et égoutté sur un petit filtre taré, lavé à l'alcool faible (40° C.) que l'on instille goutte à goutte jusqu'à ce qu'il passe incolore. Le filtre est séché à 100° et le mélange d'alcaloïdes détaché avec soin est introduit dans un petit mortier de verre, pulvérisé, puis trituré avec 25 grammes de chloroforme bien neutre. Le liquide est jeté sur le filtre qui vient de servir, on recommence le traitement avec 25 nouveaux grammes de chloroforme et on jette le tout sur le filtre : le mortier est lavé avec un peu de chloro-

exprimer complètement le marc sans être obligé d'employer un aussi grande quantité de liquide pour le lavage. On évitera ainsi la dilution par trop grande, et par conséquent, les chances d'erreur qui en peuvent résulter.

forme pour entraîner les dernières parcelles de morphine adhérentes aux parois, et finalement le filtre et son contenu sont séchés à 100 degrés jusqu'à poids constant.

L'augmentation de poids du filtre donne la quantité de morphine, séchée à 100°, contenue dans 50 grammes d'opium.

En soumettant à l'évaporation la solution chloroformique, on obtient une cristallisation de narcotine, que le chloroforme a séparée de la morphine, mais le dosage de la narcotine totale de l'opium ne saurait se faire par ce procédé, le marc d'opium épuisé soit à l'eau, soit même à l'alcool à 70°, retenant des quantités appréciables de narcotine.

Tel est le procédé le plus simple, le plus pratique en même temps que le plus précis de dosage de la morphine dans l'opium.

Signalons, avant de terminer ce qui se rapporte à ce sujet, quelques petites modifications qui ont été préconisées et quelques précautions à prendre.

D'une part, il y a lieu d'éviter, dans la précipitation de la morphine et de la narcotine par l'ammoniaque, l'emploi d'un excès de ce réactif qui redissoudrait une certaine quantité de morphine : aussi, au lieu d'ajouter à la solution renfermant les principes solubles de l'opium, de l'ammoniaque liquide, certains auteurs recommandent-ils de loger sous une cloche le vase renfermant cette dissolution, à côté d'un verre à précipité dans lequel on aura versé de l'ammoniaque ; les vapeurs de celle-ci, en se diffusant, viennent se dissoudre dans la solution d'opium, et provoquent le dépôt, sous forme de cristaux souvent volumineux, incolores, des alcaloïdes, au bout de douze à quinze

heures. Il est toujours important d'éviter le contact de l'air avec la solution ammoniacale ou soumise aux vapeurs ammoniacales, afin d'éviter la production de matières colorantes dont il est ensuite difficile de débarrasser le précipité.

En Allemagne, le procédé de titrage de l'opium ne diffère pas sensiblement de celui indiqué par Regnault.

Cependant, M. Flückiger conseille de dessécher d'abord complètement l'opium, à une température de 60°, de le réduire en poudre fine, et de prélever alors un poids déterminé de cette poudre, qu'il commence par épuiser au chloroforme pour le priver de sa narcotine. Après cette opération préliminaire, le résidu est repris par l'eau, délayé, épuisé; la solution, additionnée d'alcool et d'éther, est précipitée par l'ammoniaque. Le reste de l'opération se continue comme plus haut, sauf le dernier traitement au chloroforme, devenu inutile par suite de la séparation de la narcotine au début du dosage.

Ce procédé, recommandable en soi, a l'inconvénient de nécessiter l'emploi d'opium desséché et pulvérisé.

Usages de l'opium. — Terminons ce rapide aperçu des propriétés générales de l'opium par l'indication des principaux usages auxquels on l'emploie.

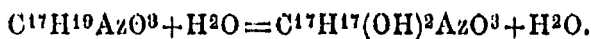
Tout le monde sait qu'en Orient, particulièrement en Chine, de nombreux habitants ont contracté la funeste habitude de fumer de l'opium. Cet usage, très rémunérateur pour le fisc, qui tire du commerce de l'opium de gros revenus, est naturellement loin d'être favorable au développement physique et intellectuel de ceux qui s'y adonnent. Les Persans, les

Turcs, au lieu de fumer l'opium, le consomment en nature et arrivent, avec un peu d'accoutumance, à en absorber des quantités considérables (5 à 6 grammes par jour). Cette habitude n'est pas d'ailleurs un privilège des races orientales, et malheureusement en France même on rencontre des *opiophages* en assez grand nombre. En Europe, les principales applications de l'opium consistent d'une part dans l'extraction des divers alcaloïdes qu'il renferme et la préparation de leurs sels employés en médecine, et d'autre part dans la préparation d'un certain nombre de produits pharmaceutiques tels que extrait, teinture, laudanum, etc., employés comme soporifiques, calmants, etc. Au point de vue des propriétés physiologiques des principaux alcaloïdes de l'opium, Claude Bernard leur a reconnu trois propriétés particulières : 1° l'action soporifique ; 2° l'action excitante ou convulsivante ; 3° l'action toxique. Voici l'ordre dans lequel ils peuvent être rangés, relativement à ces trois modes d'action : dans l'ordre soporifique, la narcéine vient en tête, puis la morphine et la codéine. La thébaïne, la papavérine et la narcotine ne sont pas des soporifiques. Dans l'ordre convulsivant on trouve : la thébaïne, la papavérine, la narcotine, la codéine, la morphine, la narcéine. Enfin au point de vue toxique, ils se suivent dans l'ordre suivant : thébaïne, codéine, papavérine, narcéine, morphine, narcotine¹.

1. Ces conclusions de Claude Bernard doivent aujourd'hui être modifiées, car il est reconnu que la narcéine, parfaitement pure, est dénuée de toute propriété toxique ou narcotique.

CHAPITRE II

MORPHINE



Historique. — La morphine est le premier principe naturel de nature basique qui ait été isolé, au commencement de ce siècle. A vrai dire, elle avait déjà été entrevue longtemps auparavant par un chimiste anglais, Boyle, qui, au xvii^e siècle déjà, avait obtenu cet alcaloïde à l'état impur, en traitant l'opium par du carbonate de potasse et de l'alcool qui dissolvait la morphine : il rendait ainsi, disait-il, l'opium *plus actif*, et le produit de cette manipulation grossière a été connu pendant longtemps sous le nom de *Magisterium Opii*.

Il faut arriver aux premières années du xix^e siècle pour voir isoler, à l'état sensiblement pur, le principal produit actif. C'est en 1803 en effet que Derosne, à Paris, retira de l'opium une substance cristallisée qu'il appela *sel d'opium* et qui doit avoir été un mélange de morphine et de narcotine. Les propriétés basiques de cette substance n'échappèrent pas à

Derosne, mais il les attribua à une impureté provenant de l'alcali employé dans sa préparation.

L'année suivante, en 1804, Séguin eut également la bonne fortune d'isoler la morphine, mais il n'attacha aucune importance à la réaction alcaline qu'il lui reconnut, et passa pour ainsi dire à côté de cette belle découverte.

C'est à un pharmacien allemand, Sertürner, de Einbeck, qu'appartient le mérite d'avoir isolé la morphine et d'en avoir reconnu les principales propriétés chimiques. Sans avoir eu connaissance des travaux de Derosne et de Seguin, Sertürner annonça en 1806 qu'il avait retiré de l'opium un acide, l'*acide méconique*, et un corps cristallisé, de nature basique, capable de s'unir aux acides pour former des sels, et qui, dans l'opium, se trouve probablement uni à l'acide méconique. La découverte de Sertürner passa tout d'abord inaperçue. On croyait alors que les plantes ne produisaient que des acides ou des corps à réaction neutre. Une nouvelle publication faite en 1817 (plus de dix ans après!) réussit seule à attirer sur ce sujet tout nouveau l'attention des chimistes. Cette publication est intitulée : *Le morphiùm, une nouvelle base salifiable, et l'acide méconique, principes constitutifs de l'opium.*

Dans ce nouveau travail, Sertürner caractérise définitivement le morphiùm comme alcali végétal et rapproche sa nature de celle de l'ammoniaque.

Ces faits précis éveillèrent l'attention : on comprit que d'autres végétaux, dont les remarquables propriétés physiologiques étaient connues, pouvaient renfermer des substances analogues au morphiùm et constituant le principe actif de ces plantes.

L'élan était donné, et pendant les dix-huit années

qui suivirent la remarquable découverte de Sertürner, les chimistes de tous pays parvinrent à isoler environ 25 alcaloïdes, dont, parmi ceux qui nous intéressent :

En 1817, la narcotine,	découverte par	Robiquet.
En 1832, la codéine,	—	—
— la narcéine,	—	Pelletier.
En 1835, la pseudomorphine,		Pelletier et Thiboumery.
— la thébaïne,	—	—

Robiquet, Liebig, Gerhardt, Regnault, Laurent fixèrent la composition de ces corps par de nombreuses analyses, mais sans pouvoir émettre encore d'opinion sur la constitution probable de produits aussi complexes.

Depuis 1835 les recherches nombreuses faites sur ce sujet ont augmenté dans des proportions considérables le nombre des alcalis naturels en général et ceux de l'opium en particulier. Ces derniers sont dus en majeure partie aux patientes et savantes recherches de MM. Hesse et Merck. Nous y reviendrons d'ailleurs en détail dans le cours de cet ouvrage.

État naturel. — La morphine est essentiellement une des parties constitutives de l'opium; mais, en dehors du suc des laticifères fourni par les capsules de diverses variétés du genre *Papaver*, et tout particulièrement du *P. somniferum*, la morphine se rencontre encore dans les diverses parties de la plante, feuilles, tiges et semences, mais surtout avant la maturité : passé cette époque, elle disparaît pour ainsi dire complètement.

Toutes les plantes du genre *Papaver* ne semblent pas cependant renfermer de morphine : le *P. rhœas* et le *P. orientale*, de même que l'*Argemone mexicana*

et les feuilles et racines de l'*Elschscholtzia Californica* fournissent bien un suc doué de propriétés narcotiques, mais sans qu'il soit jusqu'à présent démontré que ce suc renferme de la morphine.

Dans tous les cas, l'opium vrai, quelle que soit sa provenance, renferme toujours de la morphine, en proportions variables il est vrai, mais en général c'est toujours la morphine qui domine dans ces opiums : il n'y a d'exception à signaler que pour l'opium du Bengale, de la Malaisie et de Chine, dans lequel il arrive fréquemment que la proportion de narcotine soit plus forte que celle de la morphine. Nous avons vu plus haut que la richesse d'un opium en morphine varie avec une foule de causes, dont le lieu, l'origine, la culture, sont les principales : la moyenne est d'environ 10 p. 100 ; quant à la narcotine il est très rare qu'elle atteigne cette proportion. Les autres alcaloïdes n'atteignent pas ou ne dépassent guère 1 p. 100 dans l'opium.

La morphine se trouve dans l'opium partie à l'état de méconate, partie à l'état de sulfate, sels tous deux solubles dans l'eau et l'alcool.

La narcotine, dont les propriétés basiques sont bien moins accentuées, se trouve dans l'opium à l'état libre, et est peu soluble dans l'eau.

Extraction de la morphine. — Plusieurs procédés sont employés pour extraire la morphine de l'opium. Comme les principes sur lesquels ils sont basés diffèrent sensiblement les uns des autres, nous allons les exposer rapidement.

1° Le premier consiste à diviser l'opium en tranches minces, et à le faire macérer pendant vingt-quatre heures dans huit à neuf fois son poids d'eau distillée

froide. On malaxe le tout de façon à obtenir une bouillie homogène, puis on décante le liquide, on exprime le résidu insoluble et on recommence les épuisements à l'eau jusqu'à ce que l'opium soit privé de tout principe soluble. Les solutions réunies sont évaporées au bain-marie jusqu'en consistance d'extrait mou, et ce dernier est repris par l'eau distillée froide qui sépare une certaine quantité de matières résineuses et grasses, de narcotine, de matière colorante. On filtre le liquide et on l'amène par concentration à marquer 5° à l'aréomètre Baumé. Après refroidissement, on y ajoute une petite quantité d'ammoniaque (environ 10 grammes par kilogramme d'opium), qui précipite une nouvelle quantité de matières étrangères à la morphine, en particulier de la narcotine. On filtre de nouveau, on porte à l'ébullition et on ajoute alors un assez grand excès d'ammoniaque : l'ébullition est continuée pendant quelques minutes pour chasser en grande partie l'excès d'alcali. La morphine est recueillie sur une toile et lavée à l'eau froide.

Pour purifier la base, on la transforme en chlorhydrate, qu'on fait cristalliser à plusieurs reprises ; on le décolore au besoin au noir animal, et quand le sel est bien blanc, on le redissout dans l'eau et on le précipite par l'ammoniaque *sans excès*, pour éviter de redissoudre une partie de la morphine. Le précipité, recueilli et lavé à l'eau froide, est redissous dans l'alcool à 90° bouillant, qui l'abandonne cristallisé par refroidissement.

2° Une modification a été apportée à ce procédé par M. Merck : il ajoute à l'extrait aqueux d'opium amené en consistance de sirop un excès de carbonate de

soude, et chauffe légèrement aussi longtemps qu'il se dégage de l'ammoniaque. Au bout de vingt-quatre heures, il recueille le précipité, le lave à l'eau froide, l'épuise à froid avec de l'alcool faible, le sèche de nouveau et le traite à froid par de l'acide acétique très étendu sans excès. La morphine se dissout, la narcotine reste insoluble. La solution filtrée, décolorée au charbon, est précipitée par l'ammoniaque. La morphine est redissoute dans l'alcool pour la faire cristalliser.

3° Le procédé peut-être le plus fréquemment employé est celui qu'a indiqué Robertson et qui a été perfectionné par Gregory et par Anderson.

On épuise l'opium par de l'eau froide comme plus haut, les liqueurs réunies sont évaporées en consistance d'extrait, celui-ci repris par l'eau, et cette solution amenée à marquer 10° Baumé; on ajoute alors à la liqueur chaude une solution concentrée de chlorure de calcium (environ 120 grammes par kilogramme d'opium), puis à peu près son volume d'eau froide, qui détermine la précipitation d'une assez grande quantité de méconate et de sulfate de calcium, mêlés à de la matière résineuse.

On continue l'évaporation du liquide, qui laisse déposer par concentration une nouvelle quantité de méconate de calcium. Quand la concentration est suffisante on filtre et on abandonne pendant plusieurs jours dans un lieu frais : le liquide se prend en une masse cristalline composée d'un sel double, le chlorhydrate de morphine et de codéine, encore appelé *sel de Gregory*. On recueille ces cristaux, on les exprime et on les purifie par dissolution dans une grande quantité d'eau chaude, à laquelle on ajoute du charbon animal. La

liqueur filtrée, additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique est évaporée et soumise à une nouvelle cristallisation.

Pour séparer la morphine de la codéine, on dissout le mélange des sels purifiés dans l'eau bouillante et on y ajoute un excès d'ammoniaque, qui ne précipite que la morphine qu'on recueille et qu'on fait recristalliser dans l'alcool. Les eaux mères ammoniacales servent à l'extraction de la codéine.

4° Enfin, d'après MM. Thibouméry et Mohr, la solution concentrée des principes solubles de l'opium est versée dans un lait de chaux bouillant (1 partie de chaux pour 4 parties d'opium), dans lequel la morphine reste dissoute. Après ébullition de quelques minutes, on filtre, on exprime et on lave le dépôt; la liqueur concentrée et claire est additionnée de chlorure ammonique qui précipite la morphine sous forme d'un dépôt jaune qui augmente par le refroidissement. La purification se termine comme plus haut.

Propriétés physiques de la morphine. — La morphine cristallise en prismes incolores orthorhombiques; elle renferme une molécule d'eau de cristallisation qu'elle perd à 100°. Elle fond à 120° et se décompose vers 200°. L'eau ne dissout que très peu de morphine, 1/5000 à 15° et 1/500 à 100°; cette solution possède une saveur très amère.

L'alcool à 90° en dissout 1/100 à froid et 1/36 à l'ébullition; l'alcool absolu 1/50 et 1/13 aux mêmes températures. La morphine cristallisée ne se dissout ni dans l'éther, ni dans le chloroforme, ni dans la benzine, mais à l'état amorphe, récemment précipitée, elle s'y dissout, quoiqu'en proportion relativement faible.

Les alcalis caustiques, l'eau de chaux, l'eau de ba-