

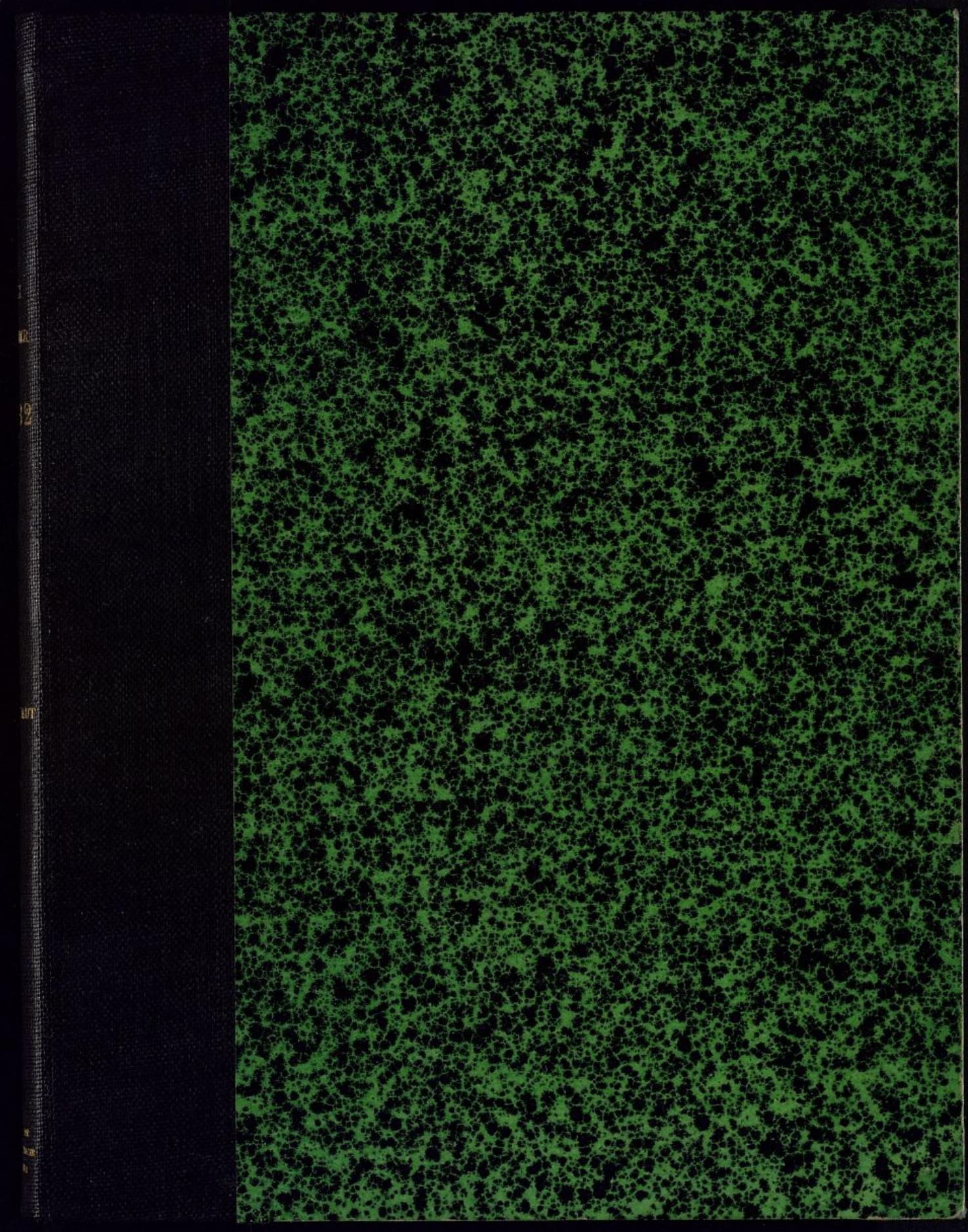
Bibliothèque numérique

medic@

**Truhaut, René. - Les plantes à
berbérine**

1932.

Cote : BIU Santé Pharmacie Prix Menier 1932



.....00000.....

LES PLANTES À BERBERINE

par



RENE TRUHAUT

.....00000000000.....

Frix MENIER 1932

(dm) 0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5

....00000....

LES PLANTES A BERBERINE



par

RENÉ TRUHAUT,

Pharmacien-Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Interne-Lauréat des Hôpitaux de Paris,
Interne-Lauréat des Asiles de la Seine.

....00000....

Prix MENIER 1932

PLAN DU MEMOIRE

...000000...

1° - LA BERBERINE

- a) Découverte; Extraction; Formule et Constitution
- b) Rapports avec les alcaloïdes voisins
- c) Propriétés physiques et chimiquées
- d) Réactions analytiques
- e) Action physiologique

2° - LES PLANTES À BERBERINE

- a) Historique de la recherche de la Berbérine dans les plantes.
- b) Examen critique des résultats obtenus. Recherches personnelles.
- c) Tableau actuel des plantes à Berbérine. Leur place dans la classification botanique. Exposé succinct de leurs principaux caractères et de leurs emplois.
- d) Remarques sur la signification biochimique de la Berbérine :
 - Recherches sur son état dans la cellule
 - Son origine et son rôle.

3° - CONCLUSIONS

Synthèse de nos résultats.

I^o LA BERBERINE.

La berbérine est un alcaloïde qui a été découvert par le pharmacien Suisse HUTTENSCHMIDT en 1824(1). Cet auteur l'appela jamaïcine puisqu'il croyait l'avoir isolée de l'écorce de Géoffroya jamaicensis ou Andira inermis (Légumineuses-Papilionacées).

Nous verrons dans la partie botanique de notre étude comment on a pu démontrer que l'écorce examinée par HUTTENSCHMIDT, appartenait en réalité à une plante de la famille des Rutacées du genre Xanthoxylum: le Xanthoxylum caribaeum.

Dans son travail HUTTENSCHMIDT, décrit l'acétate, l'oxalate, le phosphate et le sulfate de sa jamaïcine, sels qu'il avait obtenus cristallisés. GASTELL, en 1869 démontrera en travaillant sur un échantillon de jamaïcine d'HUTTENSCHMIDT, conservé à Zürich, que cette jamaïcine est identique à l'alcaloïde du Berbéris vulgaris désigné sous le nom de berbérine par BUCHNER.(2)

Il nous faut signaler que, en cette même année 1824, un auteur Suisse, R. BRANDS,(2) avait entrevu la berbérine en étudiant les racines de Berbéris vulgaris, puisqu'il parle dans sa communication de la matière colorante jaune de cette racine, dont il détermine le taux (66,25/I.013) et dont il donne également certaines réactions.

Ses recherches ont malheureusement porté sur des réactifs peu intéressants dans leur comportement vis à vis de la berbérine. (chlorure de zinc, sulfate de fer, acétate de plomb entre autres).

Nous verrons comment en 1826 CHEVALIER et PELLETAN(4) retiennent de l'écorce du xanthoxylum qu'ils rapportent au Xanthoxylum Clavat-Herculis et qui d'après RICHARD WIDERA(5) doit être rapporté au Xanthoxylum caribaeum un principe cristallisé de couleur jaune un peu verdâtre, de saveur amère, neutre au papier de tournesol, qu'ils ont appelé xanthopicrite. PERRINS en 1874(6) démontrera que cette xanthopicrite est identique à la berbérine de BUCHNER.

C'est en 1830 que fut créé en effet le nom de berbérine par J. A. BUCHNER et J. E. HERBERGER(7) pour désigner un corps impur obtenu par eux à partir de l'écorce de Berbéris vulgaris (racine) de la manière suivante. Cette écorce est privée au moyen de l'éther des matières grasses et cireuses. Le résidu est traité par l'alcool à 34°, et la teinture obtenu est évaporée en consistance d'extraits sous l'ammoniaque, filtre à nouveau, et évapore le filtrat à une chaleur très modérée après avoir ajouté de l'acide acétique pour neutraliser l'ammoniaque. Le résidu de l'évaporation est encore une fois redissous alors le résidu obtenu filtre précipite la liqueur par l'ammoniaque, filtre à nouveau, et évapore le filtrat à une chaleur très modérée après avoir ajouté de l'acide acétique pour neutraliser l'ammoniaque. Le résidu de l'évaporation est encore une fois redissous dans l'alcool d'où les auteurs obtiennent par évaporation un corps jaune de saveur très amère qu'ils nomment berbérine. Sous l'action des acides acétique, oxalique, chlorydrique, sulfurique et nitrique, ce produit donnent des corps plus ou moins hygroscopiques et non susceptible de cristallisation.

En 1833, BUCHNER, obtient à partir de la même écorce de la berbérine cristallisée. Il traite cette écorce par l'eau à l'ébul-

lition et évapore le décocté à faible volume. Il traite ensuite à l'alcool à 82°. Il chasse finalement l'alcool par distillation, et la liqueur restante est abandonnée à elle même en lieu frais. Après 24 heures Il trouve un dépôt abondants de fins cristaux jaunes. Il les purifient par lavages à l'eau froide et redissolution dans l'eau chaude recristallisation ultérieure par refroidissement. Il les dissout enfin dans l'alcool bouillant et fait cristalliser par refroidissement le rendement est de 1,3% de berbérine(8).

(9) En collaboration avec son fils Il fait alors l'étude du nouveau corps: celui-ci se présente sous forme d'une poudre jaune très légère composée de prismes très fins et très soyeux dont la saveur est très amère. Ils sont peu solubles dans l'eau (Ip500 à 12°C) et dans l'alcool à 81°(Ip250); insoluble dans l'éther pur et dans le sulfure de carbone. Les auteurs signalent déjà la coloration rouge prise par les cristaux sous l'influence de l'eau de chlore. Enfin comme formule du nouveau corps ils donnent $C_{33}H_{18}NO_{12}$. Ils voient que ce corps réagit avec les acides et les alcalis, mais ne semblent pas avoir aperçu ses propriétés basiques.

Le travail de G.POLEX, n'apporte rien de nouveau à la question (10).

C'est KEMP, qui en 1841 (II) démontre la nature basique de la substance. (formule proposée: $C_{42}H_{17}NO_7$).

En 1846 FLEITMANN (I2), étudie la berbérine détermine son point de fusion(120°) et en donne la formule suivante $C_{42}H_{18}NO_9$.

Sa formule est confirmée en 1848 par les recherches de BOEDECKER. HENRY (I3), donne comme formule: $C_{42}H_{19}NO_{10}$.

STASS (I4), donne: $C_{44}H_{19}NO_{10}$.

SENRRINS et HLASIWETZ (I5): $C_{40}H_{17}NO_8 \cdot 4I/2H_2O$.

SCHMIDT (I6), trouve $C_{40}H_{17}NO_4H_2O$.

Cette formule confirmée par BERNHEIMER (I7), est modifiée par PERRINS (I8), qui trouve $C_{20}H_{17}NO_4$.

Cette dernière formule a été confirmée depuis par tous les auteurs.

CONSTITUTION DE LA BERBERINE.

REFERENCES

La berbérine est tout d'abord un alcaloïde du groupe de l'isochinoléïne. C'est BOEDEKER, (19) qui le premier a constaté que lorsqu'on distille l'alcaloïde en question avec un lait de chaux et de l'oxyde de plomb on obtient de la quinoléïne qu'il a identifiée par l'odeur et par la réaction que le chlorhydrate donne avec le bichlorure de mercure.

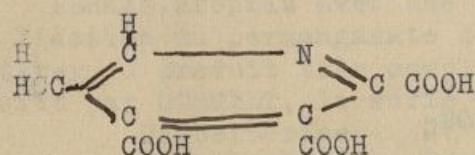
HLASIWEZ et GIIM, (20) ont fondu la berbérine avec la petasse et obtenu des vapeurs brunes dont l'odeur rappelait la quinoléine.

Plus récemment encore BERNHEIMER, (21) a répété ces dernières expériences et isolé la quinoléine. Il a préparé le chloroplatinate qu'il a analysé et dont il a trouvé le point de fusion identique à celui du chloroplatinate de quinoléine synthétique (226°). Il faut noter qu'à ce moment l'isoquinoléine n'était pas encore découverte.

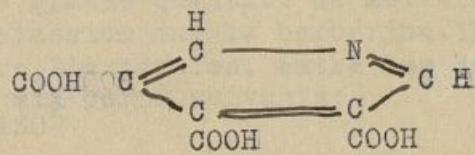
Deux savants Hollandais : S.HOOGEWERFF et W.A. Van DORP(22), se basant sur les produits obtenus dans l'oxydation de la berbérine ont signalé que leur obtention n'était guère compatible avec un noyau quinoléïque de la berbérine; mais n'avait au contraire rien de surprenant si l'on avait affaire à un noyau isoquinoléïque. D'après eux BERNHEIMER, s'est trompé en croyant isoler le chloroplatinate de quinoléïne. Ils s'expliquent soit erreur en considérant que de petites quantités d'impuretés ont pu abaisser le point de fusion et que d'autre part celui-ci varie suivant la manière dont on le chauffe. C'est ainsi que GOLDSCHMIEDT, (23) avait trouvé d'abord pour le chloroplatinate d'isoquinoléïne un point de fusion correspondant à celui du sel double de quinoléïne.

Les renseignements particulièrement intéressants pour fixer la constitution de la berbérine ont été fournis par l'étude de ses produits d'oxydation.

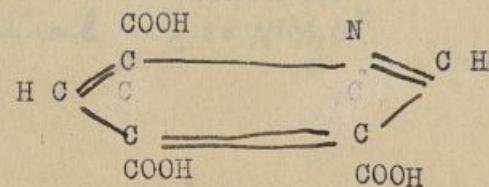
H. WEIDEL, (24) et FURTH, (25) ont obtenu dans l'oxydation de la berbérine avec l'acide nitrique concentrée un triacide azoté qui est un acide pyridinetricarbonique dont la formule brute déterminée sur le produit purifié par cristallisation dans l'eau est $C_8H_5AZ_6$. La formule développée pouvait répondre à l'un des trois schémas suivants:



1



三

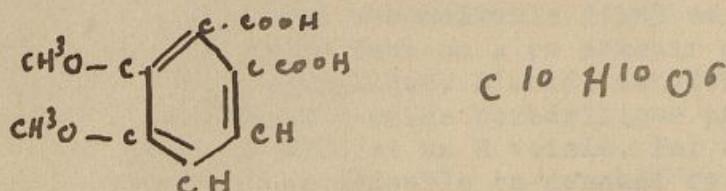


三

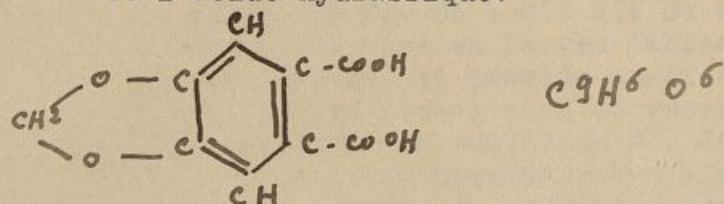
La formule I appartenent à l'acide pyridine tricarbonique que l'on obtient par l'oxydation des alcaloïdes du quiquina l'acide berbérone doit avoir la formule 2 ou 3. WEBER, (26) démontre que la formule de l'acide berbérone est la formule 3

SCHMIDT et ses élèves (27), ont employé pour oxyder la berbérine le permanganate de potassium qui avait du reste déjà été utilisé par S. COURT (28),

Ils ont pu isoler de cette manière deux acides non azotés:
l'acide métahé mipinique:



et l'acide hydrastique:



Nous noterons que des deux acides ont été retrouvés dans les produits d'oxydation de l'Hydrastine ~~par le~~ permanganate de potassium ce qui nous fait déjà entrevoir une parenté entre les deux alcaloïdes qui existent du reste côté à côté dans l'Hydrastis canadensis.

L'acide métahé mipinique a également été obtenu par GOLDSCHMIDT (29), à partir de la papavérine et de la narcotine. Nous aurons l'occasion de revenir sur les rapports entre la berbérine et ces alcaloïdes.

En résumé si nous combinons les résultats obtenus par oxydation nitrique et permanganique de la berbérine nous voyons qu'il existe au moins dans cet alcaloïde deux noyaux; l'un azoté correspondant à l'acide berbérone de WEIDEL, les deux autres non azotés correspondant aux acides hydrastique et hé mipinique de SCHMIDT.

Comment ces trois noyaux sont ils reliés les uns aux autres? Les travaux de W.H. PERKIN, junior (30) et ses collaborateurs ont résolu cette question.

PERKIN, a repris avec une plus grande quantité de matières l'étude de l'action du permanganate de potassium sur la berbérine. Il a pu retirer du produit très complexe de l'oxydation, entre les deux acides décrit par SCHMIDT, la série des six corps suivants:

Oxyberbérine $C_{20}H_{17}AZ05$

Dioxyberbérine $C_{20}H_{17}AZ06$

Acide anhydroberbérinique $C_{20}H_{17}AZ08$

Acide berbérinique $C_{20}H_{15}AZ09$

Acide berbérilique $C_{20}H_{19}AZ09$

Berbéral $C_{20}H_{17}AZ07$

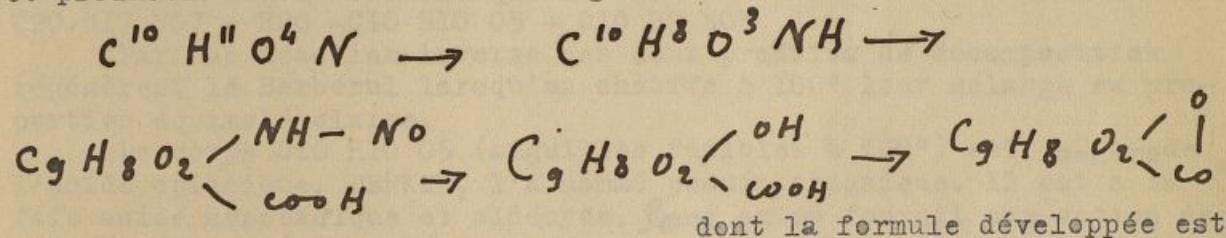
De ces six substances deux ont fait l'objet d'une étude approfondie par PERKIN:

Acide berbérilique et berbéral.

L'acide berbérilique a pour formule brute C₂₀H₁₉O₉N P.F: 177° 182°. Il cristallise dans l'alcool méthylique par addition d'eau, il est di basique et fourni un éther diméthylique, chauffé au dessus de 180° il perd une molécule d'eau et donne l'acide anhydroberbérilique. Ce dernier est soluble dans les alcalis et les carbonates alcalins en régénérant l'acide berbérilique dont il fournit ainsi les sels. Quand le berbérilate d'ammonium obtenu de cette manière est chauffé sous pression réduite il perd une molécule d'NH₃ en donnant le sel d'ammonium, de l'anhydro acide dont on a pu obtenir d'autres sels et en particulier l'éther méthylique. L'acide anhydroberbérilique apparaît comme formé à partir de l'acide berbérilique par condensation intramoléculaire entre un CO₂H et un H voisin. Par chauffage avec l'acide sulfurique dilué, il se dédouble en donnant de l'acide hémipinique et l'acide aminoéthylpipéronylcarbonique,

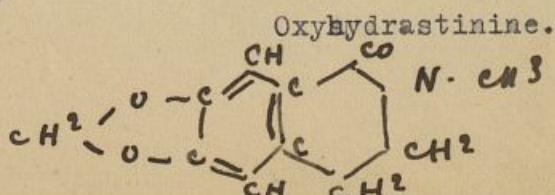
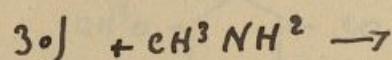
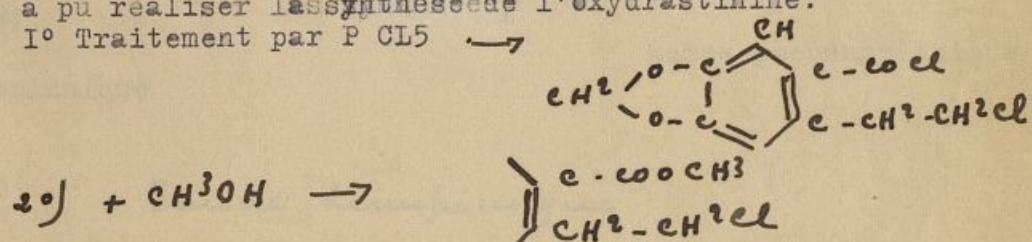
$$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_9\text{N} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CIO HIO}_6 + \text{CIO HII}_4\text{N}_8.$$

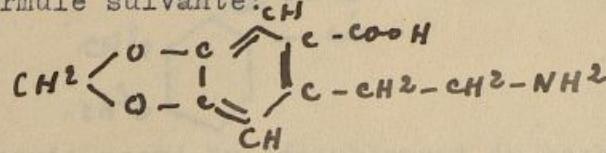
Le produit cristallise en larges tables; il forme des sels cristallisés avec les acides, et possède aussi des propriétés acides faibles. Par ébullition avec l'eau, ou encore par chauffage à son point de fusion il donne un anhydride $\text{ClO}_2\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ qui par NO_2H donne une *thiosamine* qui est décomposée par les alcalis avec libération d' N_2 et production d'une lactone en aiguilles incolores fondant à 126°



Cette lactone est une dérivé pipéronique à partir de laquelle PERKIN(31) a pu réaliser l'synthèse de l'oxydrastinine:

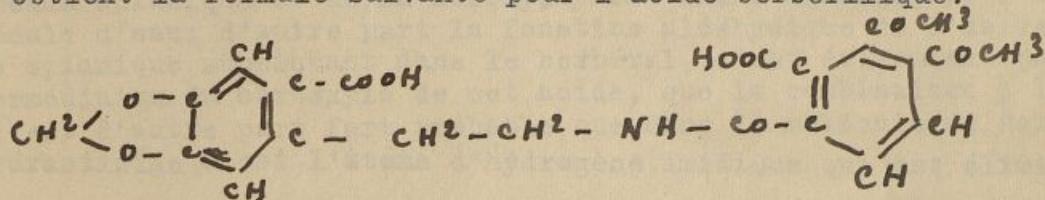
1° Traitement par P CL5





Elle diffère de l'oxydrastinine par un oudeux en moins; c'est donc de la noroxydrastinine.

En combinant cette formule avec celle de l'acide hémipinique on obtient la formule suivante pour l'acide berbérilique:

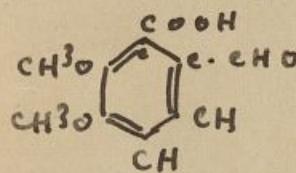


Le Berbéral C₂₀ HI₇ NO₇ est en tables fusibles à 150°; il est insoluble dans les alcalis et présente le caractère d'un aldéhyde. L'ébullition avec l'acide sulfurique étendu le dédouble en un acide et un corps azoté selon l'équation:

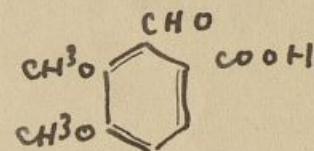
$$\text{C20 HI7 NO7} + \text{H2O} \rightarrow \text{C10 H10 O5} + \text{C10 H9 N3}$$

Par une réaction inverse ces deux produits de décomposition régénèrent le Berbéral lorsqu'on chauffe à 180° leur mélange en proportion équimoléculaire.

Le corps $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (aiguilles fusibles à 120°) est isomère de l'acide opianique. PERKIN, l'a nommé pseudo-opianique. Il est à la fois acide monobasique et aldéhyde. Son oxime fournit par action de la chaleur la même imide héminique que l'acide opianique. L'isométrie des deux acides provient donc probablement des positions respectives des deux groupes $\text{CH}=\text{O}$ et COOH .

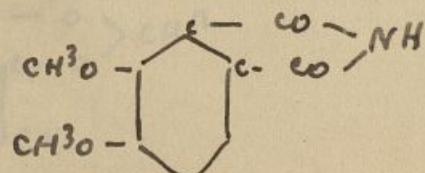


acide opianique

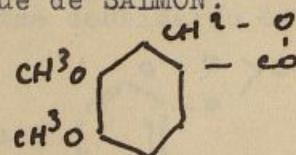


acide pseudoopianique

Triode hémisphérique

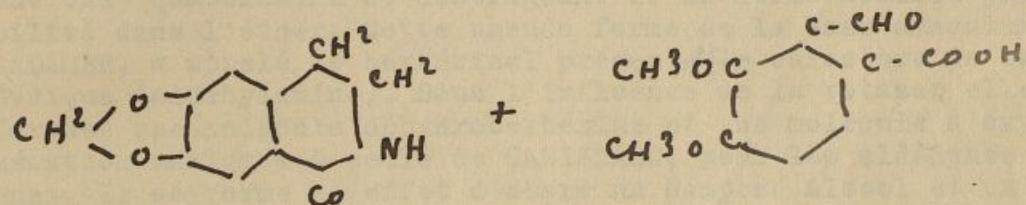


Cette manière de voir est confirmée par le fait que l'acide pseudo opianique réduit par l'amalgame de sodium fournit l'acide pseudo méconique de SALMON:

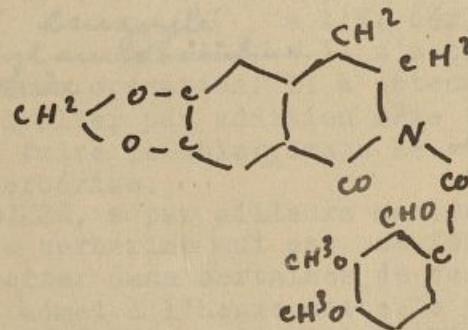


Le produit azoté du dédoublement du berbéral $C_{10}H_9NO_9$, cristallisé en tables fusibles à 181° 182° est l'acide W aminoéthylpipéronilique.

Le berbéral prenant naissance par la combinaison de l'acide pseudo opianique et de la noroxyhydrastinine avec départ d'un molecule d'eau; d'autre part la fonction aldéhydique de l'acide pseudo opianique subsistant dans le berbéral, c'est évidemment par l'intermédiaire du carboxyle de cet acide, que la combinaison à lieu. Il est d'autre part fort probable que dans la molécule de noroxyhydrastinine c'est l'atome d'hydrogène imidique qui est éliminé:

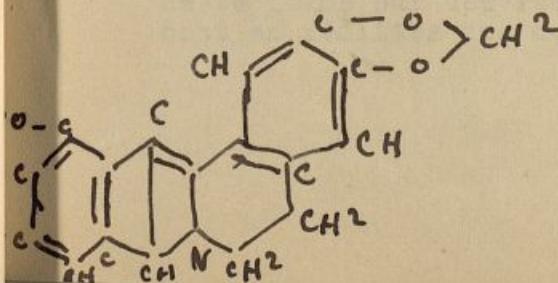


donne



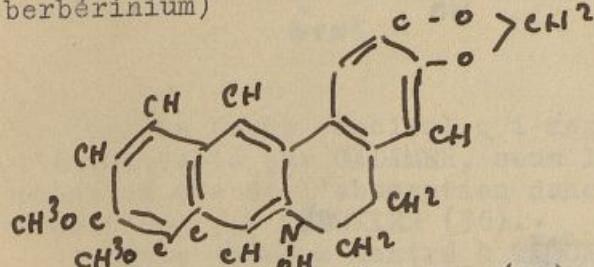
En combinant l'acide opianique avec la même noroxyhydrastinine on obtient l'isoberbéral en aiguilles de P.F. = 185° .

La constitution du berbéral étant ainsi fixée, celle de la berbérine qui renferme trois atomes d'oxygène en moins, fut déduite par PERKIN, qui proposa en 1890 la formule de constitution de la berbérine suivante



Cette formule a été modifiée par GADAMER (32), FALTIS (33), PERKIN et ROBINSON (34).

La formule de constitution admise aujourd'hui est la suivante pour la berbérine considérée sous sa forme ammonium (hydrate de berbérinium)



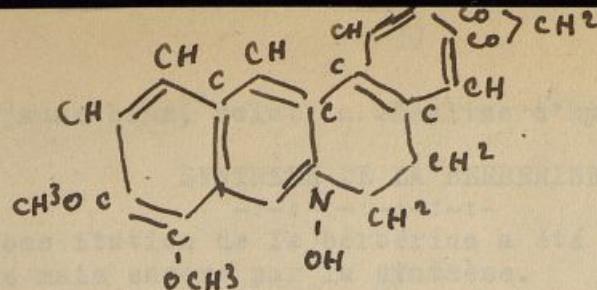
Les travaux de GADAMER (35), ont en effet établi que la berbérine pouvait exister au moins sous deux formes.

Cet auteur observa par addition de baryte à une solution de sulfate de berbérine, on obtient une solution brun rouge et fortement alcaline de la base libre. Il put démontrer que sous l'influence d'un excès de baryte il y avait ~~iso~~^{ma}lisation de la berbérine en une base quaternaire se distinguant de la forme normale par sa solubilité dans l'éther. Cette pseudo forme de la base ammonium que GADAMER, a appelé le berbérinal présentant le caractère de base aldéhydique (aldéhylamine). Sous l'influence de la potasse elle se transforme en une molécule déhydroberbérine et une molécule d'oxyberbérine. Réaction analogue à celle de CANIZZARO, pour les aldéhydes aromatiques. Il se forme en effet d'abord un composé alcool et un composé acide, qui donne ensuite respectivement la déhydro et l'oxyberbérine. En outre, GADAMER, a pour mettre mieux en évidence la fonction aldéhydique de son berbérinal, cherché à faire d'autres dérivés: *oxime*, *dérivé benzoylé* à l'N; dérivé de condensation avec la para diméthyl aniline. Il n'a pu faire aboutir que la première et la dernière opération. Il a obtenu des produits peu stables. L'*oxime* en particulier par addition même très ménagée de l'acide nécessaire pour en faire le chlorhydrate se *détruit* avec formation de chlorhydrate de berbérine.

Mais DECKER, a par ailleurs montré qu'il existait une troisième forme de la berbérine qui est une forme carbinolique et qui pouvait se comporter dans certaines de ces réactions comme un aldéhyde.

On admet à l'heure actuelle (d'après *Heury - alcaloides*) que la berbérine peut exister théoriquement sous trois formes dont deux sont connues:

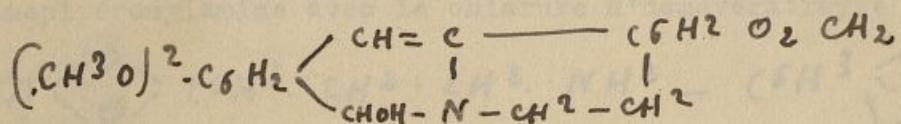
1°) la forme ammonium qui existe en solution quand on additionne une solution aqueuse de sulfate de berbérine, d'une quantité calculée de baryte, ou quand la berbérine acétone est décomposée par la vapeur d'eau surchauffée. C'est par le remplacement de l'OH dans cette forme par des radicaux acides que les sels de berbérine (qui sont en réalité des combinaisons quaternaires) sont formés:



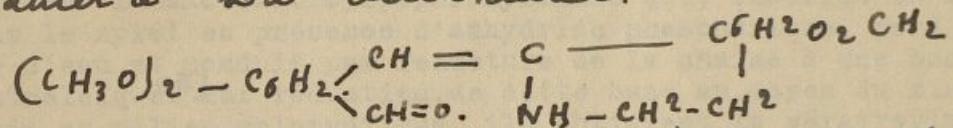
- 10 -

2°) la forme carbinol qui représente l'alcaloïde soluble dans l'éther isolé par GADAMER, sous le nom de berbérinal, et étudié du point de vue de l'absorption dans l'Ultra Violet sous le nom de berbérinol par TUCKLER (36). .

Cette étude a montré à TUCKLER, ~~une~~ absorption spectrale à peu identique à celle de la méthylhydroberbérine de FREUND et BECK (37), cette dernière base dérivant d'une forme carbinol de la berbérine.



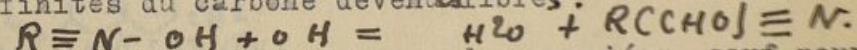
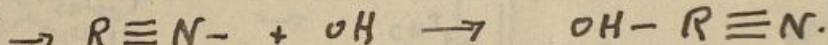
3°) une forme aldéhydique inconnue qui possèderait la constitution attribuée au premier lieu par Godchaux à son berbénical.



PERKIN, (loc. eit. Trans chem Loc) propose de réserver le nom de berbérine à la forme carbinol.

Voici comment GADAMER, explique les différentes transformations des formes les unes dans les autres.

Par ionisation la forme base ammonium vraie conduit à la pseudo forme:



Le fait est général pour les bases pseudoammonniées, sauf pour celles dérivées du triphénylmétane.

Notea que les réactions sont réversibles et le berbérinal de GADAMER, insoluble dans l'eau froide s'y dissout peu à peu sous l'influence de la chaleur et en présence de soude en donnant la

liquide jaune brun, solution alcaline d'hydrate de berbérinum.

SYNTÈSE DE LA BERBÉRINE.

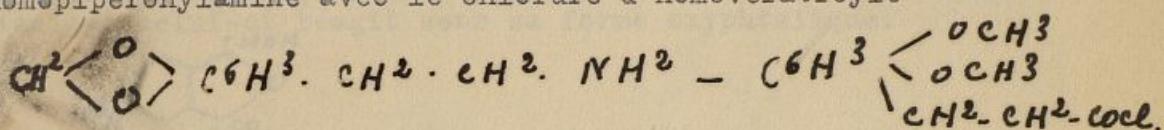
-:-:-:-:-:-:-:-

La constitution de la berbérine a été établie non seulement par l'analyse mais encore par la synthèse.

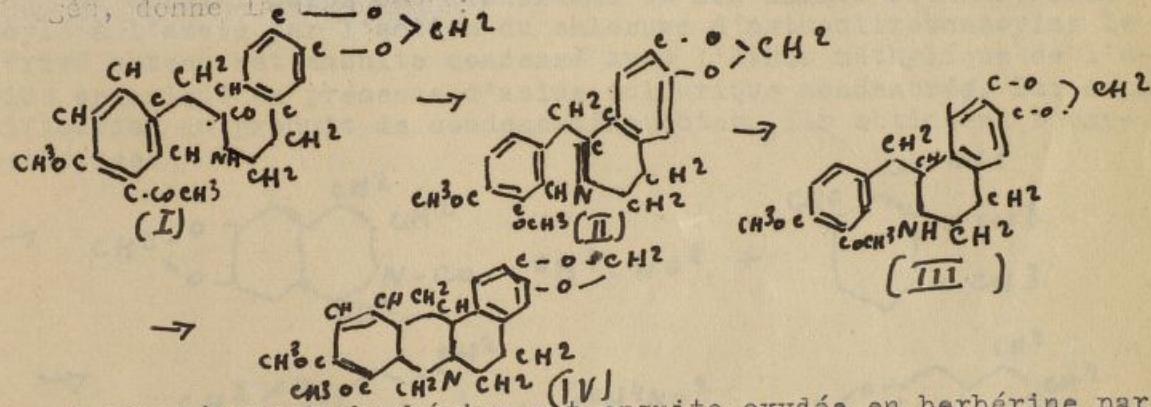
La première synthèse fut celle de PICTET et GAMS en 1911 (38), ces auteurs cherchèrent d'abord à synthétiser les dérivés de la berbérine pour les transformer ensuite en celle-ci. L'oxyberbérine leur parut la plus simple à synthétiser. PERKIN, l'obtint par oxydation de la berbérine, et GADAMER, en faisant agir sur elle une solution de soude concentrée.

Ils ne réussirent pas à transformer cette oxyberbérine en berbérine et s'adressèrent alors à la tétrahydroberbérine qui avait été obtenue en réduisant la berbérine par le zinc et l'acide sulfurique par HLASIWETZ et GILM (39).

PICTET et GAMS, obtinrent la tétrahydroberbérine en condensant l'homéopipéronylamine avec le chlorure d'homovératroyle

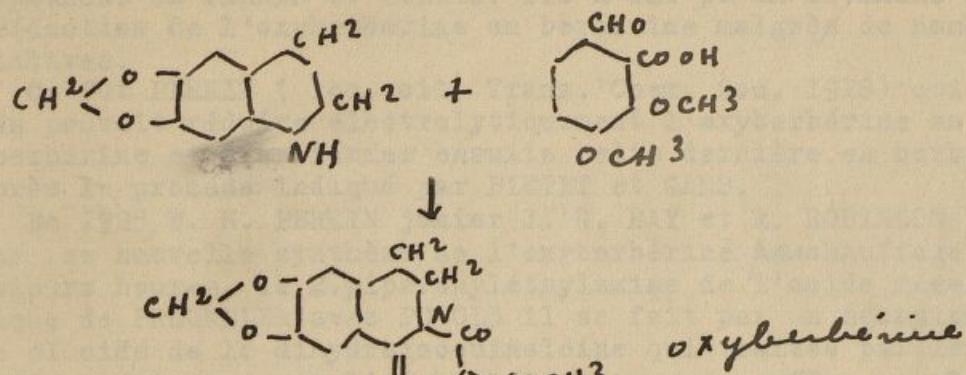


ils obtinrent l'homovératroylpipléronylamine^{CI} qui, chauffée en solution dans le xylol en présence d'anhydride phosphorique, perd une molécule d'eau et conduit par fermeture de la chaîne à une base dihydroisochinoléique^{CI}. Par réduction de cette base au moyen du zinc eu de l'étain en milieu chlorhydrique, ils obtinrent la vérétracylnorhydrastinine^{CI}. celle-ci, condensée à chaud en solution chlorhydrique avec le formol, fournit la tétrahydroberbérine^{CI} qui, en oxydation ménée, donne la^{CI}

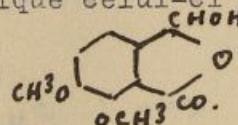


Cette tétrahydroberbérine est ensuite oxydée en berbérine par le brome en solution dans le sulfure de carbone ou encore par l'iode ou l'acide azotique dilué.

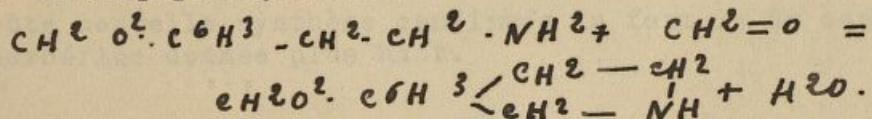
Les mêmes auteurs ont émis l'hypothèse qu'en pouvait réaliser la condensation de la méthylidioxytétrahydroisoquinoléine ou norhydrastinine avec l'acide opianique:



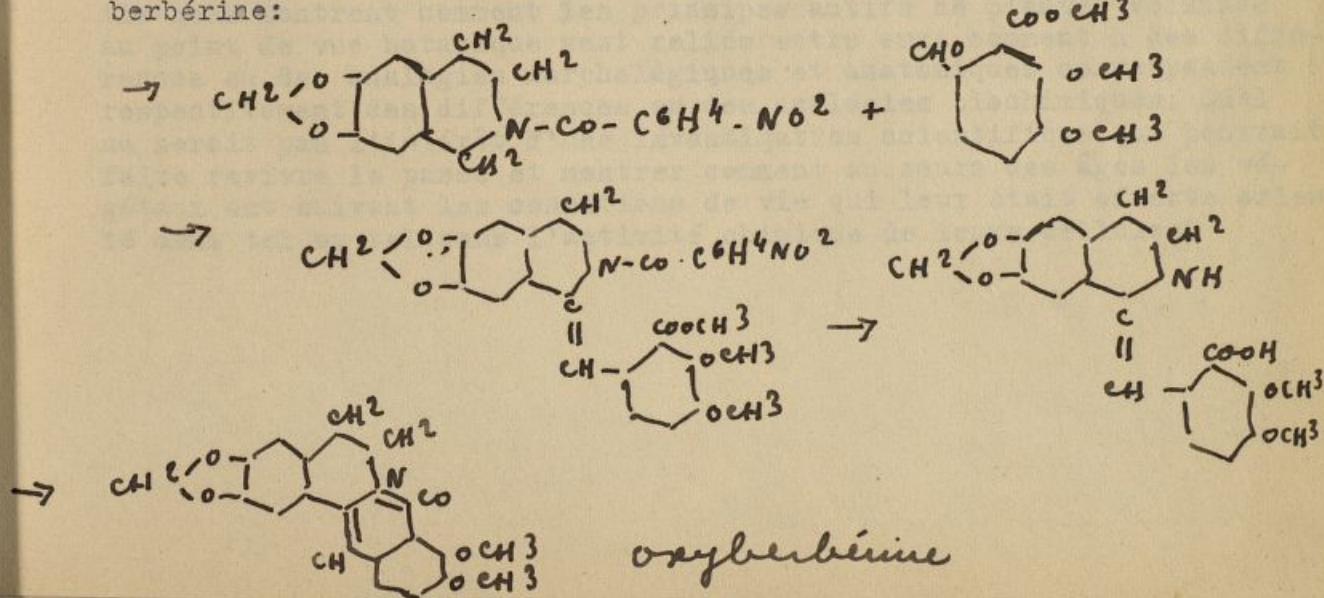
Mais les travaux de LIEBERMANN, (40) ont montré que lors de la condensation avec les amines primaires et secondaires de l'acide opianique celui-ci réagit sous sa forme oxyphthalique:



PICTET et GAMS, ont pu réaliser la condensation suivant les règles habituelles en bloquant les groupements perturbateurs: carboxyle de l'acide opianique et groupe imine de la norhydrastinine. Ils firent agir pour obtenir une norhydrastinine convenable le Bormol sur l'homopipérylamine:



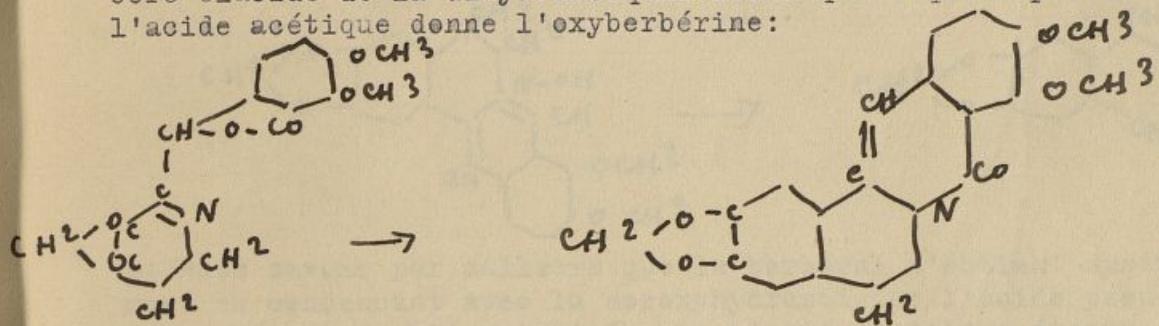
Ce dernier corps fut transformé en son dérivé orthonitrobenzoylé à l'azote par l'action du chlorure d'orthonitrobenzoyle. Le dérivé obtenu est ensuite condensé avec l'éther méthylique de l'acide opianique en présence d'acide sulfurique concentré. Par saponification du produit de condensation obtenu, ils obtinrent l'oxyberbérine:



Les auteurs avaient ainsi réalisé la synthèse du noyau isochinoléique en même temps que la double méthylation conformément à l'hypothèse de PERKIN et FALTIS. Ils n'ont pu en revanche réaliser la réduction de l'oxyberbérine en berbérine malgré de nombreuses tentatives.

Ce fut PERKIN (loc. cit. Trans. Chem. Soc. 1918) qui montra qu'on pouvait réduire électrolytiquement l'oxyberbérine en tétrahydroberbérine et transformer ensuite cette dernière en berbérine d'après le procédé indiqué par PICTET et GAMS.

En 1925, W. H. PERKIN junior (J.) N. RAY et R. ROBINSON (41) ont donné une nouvelle synthèse de l'oxyberbérine: chauffage pendant plusieurs heures, la B.pipéronyléthylamine de l'acide méconinique-carbenique de FREUNDLER avec PO Cl₃ il se fait par un mécanisme non encore élucidé de la dihydrossoquinoléine qui traitée par le zinc et l'acide acétique donne l'oxyberbérine:



Cette nouvelle synthèse confirme la formule de constitution de la berbérine donnée plus haut.

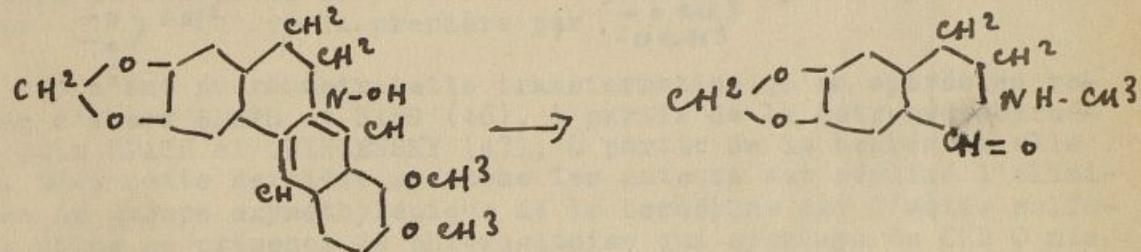
Rapports de la Berbérine avec des alcaloïdes de familles voisines de celles où elle est localisée.

Des rapports sont extrêmement intéressants à considérer puisqu'ils nous montrent comment les principes actifs de plantes voisines au point de vue botanique sont reliés entre eux; comment à des différences ou des analogies morphologiques et anatomiques correspondent respectivement des différences ou des analogies biochimiques. Quel ne serait pas l'intérêt d'une investigation scientifique qui pourrait faire revivre le passé et montrer comment au cours des âges les végétaux ont suivant les conditions de vie qui leur était offerte orienté dans tel ou tel sens l'activité chimique de leurs cellules?

ALCALOIDES DE L'HYDRASTIS CANADENSIS.

Hydrastine et Canadine auxquels est associée la Berbérine.

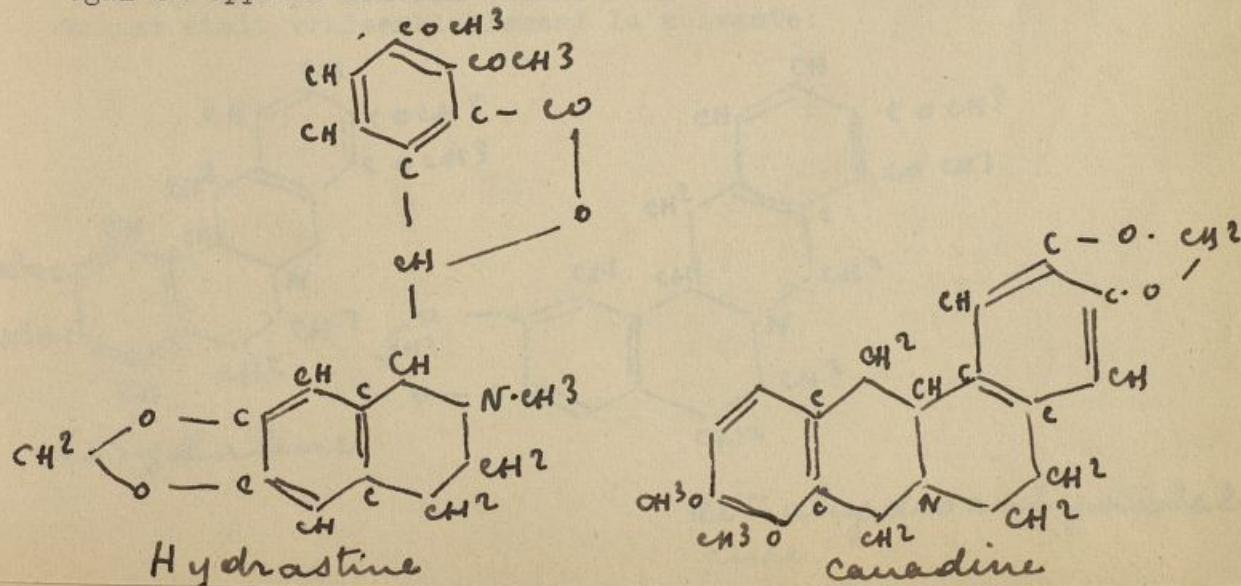
Nous avons pu voir au cours de notre étude sur la constitution de la berbérine combien proches de l'hydrastine étaient souvent les produits intermédiaires de sa destruction ou de sa synthèse. On sait du reste actuellement transformer la berbérine en hydrastinine par oxydation au moyen de l'acide chromique ou de l'acide azotique FREUND (42):



et nous savons par ailleurs que le berbérinal s'obtient synthétiquement en condensant avec la néroxyhydrastinine l'acide pseudo opianique ou l'hydrastine traitée par l'acide azotique étendu ou le permanganate de potassium en solution acide de dédouble en donnant l'hydrastinine et l'acide opianique. Sans insister davantage nous voyons que les rapports entre les deux alcaloïdes sont très étroits.

Ils sont encore plus étroits avec la canadine; celle-ci comme l'a montré SCHMIDT(43), est une tétrahydroherbérine différente de la tétrahydroherbérine de synthèse par ce fait qu'elle est lévogyre alors que cette dernière est inactive.

GADAMER et ses collaborateurs (44), ont pu à l'acide du bromcamphre sulfonate de sodium dédoublé l'hydroberbérine en une base lévogyre identique à la canadine naturelle et en une base dextrogyre ne différant de la canadine que par le pouvoir rotatoire égal et opposé. La canadine est donc une lévotétrahydroberbérine:



Les alcaloïdes du Colombo.

-:-:-:-:-:-:-:-

Colombamine

Jatéorrhizine

Palmatine

C'est surtout la palmatine qui est proche de la berbérine dont elle diffère seulement en formule brute par ~~CH4~~ en plus: C21 H21 O4 N au lieu C20 H17 O4 N.

FEIST et SANDSTEDT (45), ont montré qu'il était théoriquement possible de convertir la berbérine en palmatine par remplacement du groupe COCH_2 de la première par OCH_3

Ils n'ont pu réussir cette transformation qu'on opérée en revanche d'abord SPATH et SANG (46), à partir de la tétrahydroberbérine puis SPATH et QUINTENSKY (47), à partir de la berbérine elle-même. Dans cette dernière synthèse les auteurs ont réalisé l'élimination du groupe oxyméthylénique de la berbérine par l'acide sulfurique dilué en présence de phloroglucine qui s'empare de CH₂O mis en liberté. Ils ont méthylé ensuite la base diphénolique obtenue et ont identifié le produit avec la palmatine par son iodure et la transformation en tétrahydropalmatine.

La colombamine est un oxypalmatine et la jatéorrhizine est de la colombine dont une fonction phénol a été démethylée.

Ces alcaloïdes sont donc sous très proches de la berbérine.

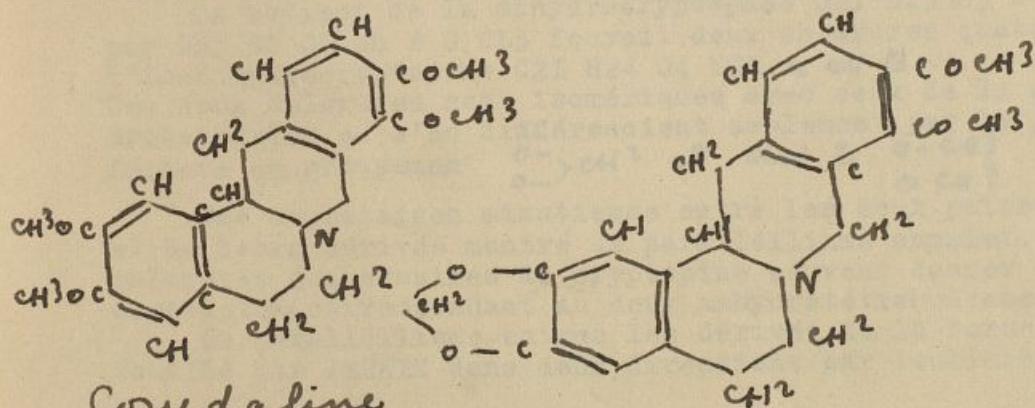
Les alcaloïdes des Papavéracées-Fumariacées

-:-:-:-:-:-:-:-

Alcaloïdes du genre Corydalis.

Le plus important est la corydaline dont DOBBIE et LAUDER (48), ont montré les liens de parenté étroits avec la berbérine.

Ils ont pu montrer que la formule de constitution de la corydaline était vraisemblablement la suivante:



acide aldehydoacétoxydoléine

Du reste on obtient dans les produits de destruction oxydative de la corydaline des corps analogues à ceux obtenus avec la berbérine et en particulier de l'acide hémipinique.

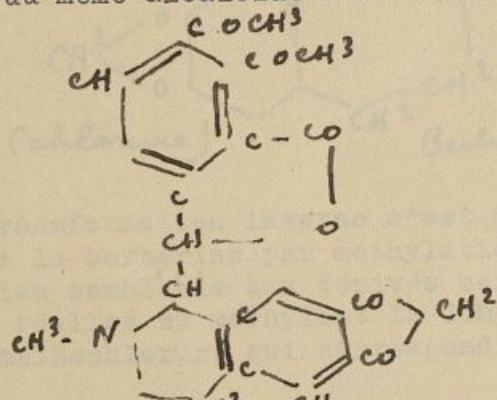
Alcaloïdes de l'opium.

-:-:-:-:-:-:-

Nous venons, en étudiant les propriétés physiologique de la berbérine, comment on peut concevoir avec BRISSEMORET, une parenté assez étroite de la berbérine avec la morphine et d'une manière générale avec les alcaloïdes de l'opium à noyau du phénanthrène.

Mais cette parenté est surtout accusée pour les alcaloïdes du même groupe que la berbérine, c'est à dire du groupe de l'isoquinoléine tels sont par exemple: la narcotine et la cryptopine.

Qu'il nous suffise de rappeler que la narcotine par hydratation et oxydation ménagée en présence de bixoxyde de manganèse et d'acide sulfurique étendue se dédouble en acide opianique et la cétazinine. Ce te dernière étant méthoxyhydrastinine il suffit de remonter à ce que nous avons dit sur la parenté de la berbérine avec l'hydrastine pour en revoir d'une manière extrêmement nette les rapports du même alcaloïde avec la narcotine:



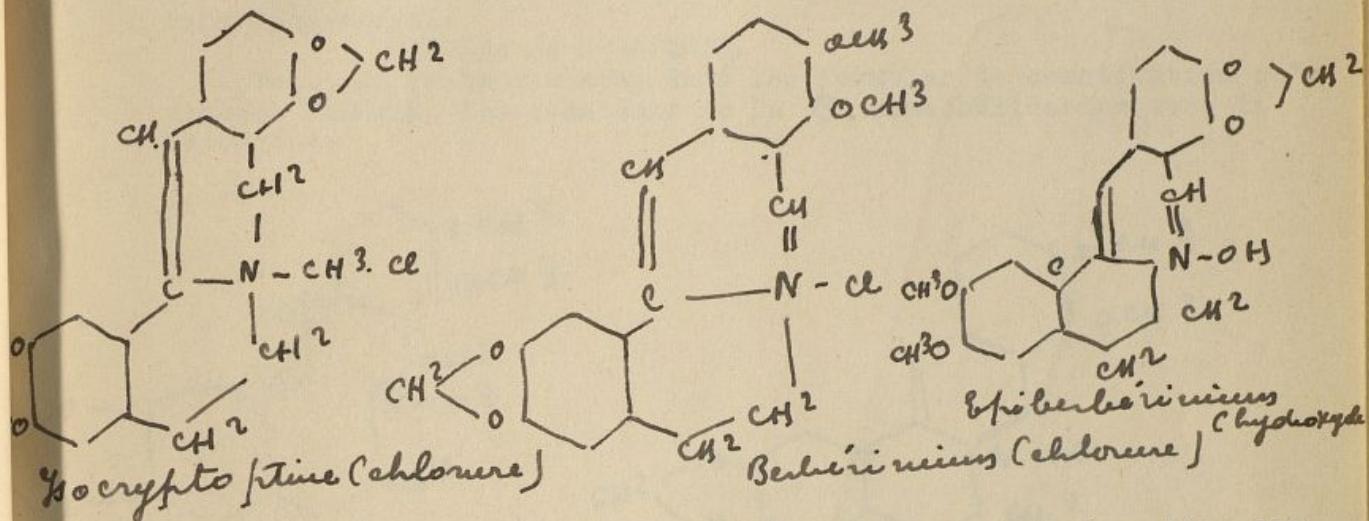
La cryptopine a pour formule brute C21 H23 O5 N. On a montré ses rapports de constitution avec la berbérine par les expériences suivantes: on dissout la cryptopine dans l'acide sulfurique dilué et on soumet à l'ebullition à l'action de l'amalgame de sodium.

On obtient de la dihydrocryptopine C21 H25 O5 N qui traitée par CH3 CO CL ou P O CL3 fournit deux chlorures quaternaires de l'isodihydrocryptopine C21 H24 O4 NCL. *α* et *β*. Ces deux chlorures sont isomériques avec ceux de la méthyltétrahydroberbérine et s'en différencient seulement par la position différente du groupement $\text{O}^- > \text{CH}^2$ et des 2 $\text{O}-\text{CH}_3$ $\text{O}-\text{CH}_3$

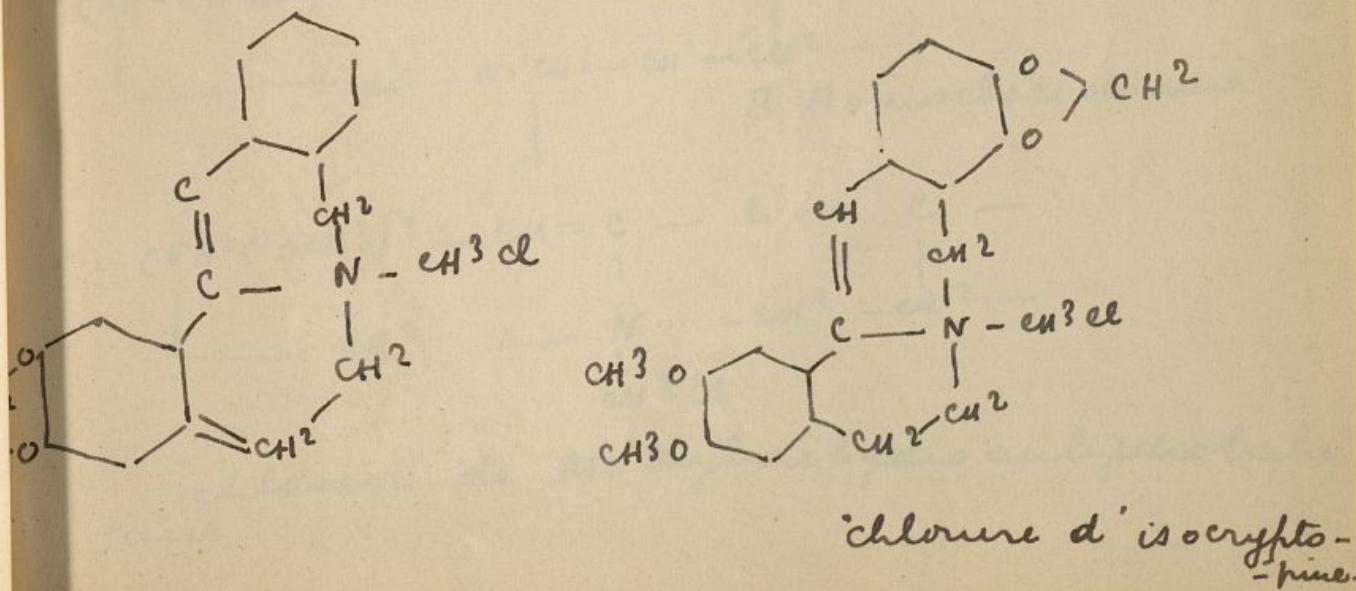
Une comparaison minutieuse entre les deux paires d'isomères et de leurs dérivés montre un parallélisme complet. Les deux chlorures quaternaires de cryptopine peuvent donner deux anhydrocryptopines correspondant au deux anhydrotétrahydroberbérines.

Ce parallélisme entre les dérivés de la berbérine a été fouillé par PERKIN dans deux directions par iculières.

Les formules assignées aux deux alcaloïdes voisins et aux chlorures de l'isocryptopine et de berbérinium représentent la cryptopine relié à un alcaloïde isomérique avec l'hydroxyde de bérbérinium et ayant la formule III (cf. plus bas) que PERKIN a nommé épiberbérinium et qui a été préparé en démethylant le chlorure d'isocryptopine ce qui donne la dihydroanhydroépiberbérine d'où l'épiberbérine peut être obtenue par action des agents d'oxydation doux comme l'iode ou l'acétate mercurique:



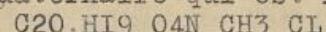
La transformation inverse c'est à dire la transformation des dérivés de la berbérine par méthylation à l'azote en substances de constitution semblable aux dérivés correspondant de la cryptopine a pu être réalisé en méthylant la dihydroanhydroberbérine ce qui donne un méthochlorure qui correspond au chlorure d'isocryptopine:



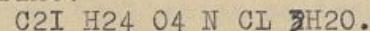
Alcaloïdes de la Chélidine.

—i—i—i—i—i—i—i—i—

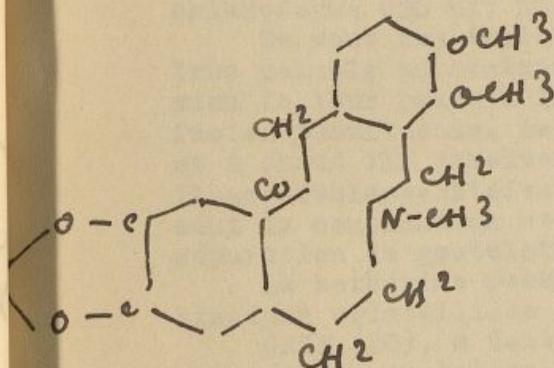
Parmi eux, *l'acte la B* homochélidonine se rapproche beaucoup de la berbérine, GADAMER, (49) a montré que si l'on chauffe avec le trichlorure de phosphore la *B* homochélidonine, on obtient le chlorure d'une base quaternaire qui est la méthyldihydroanhydroberbérine.



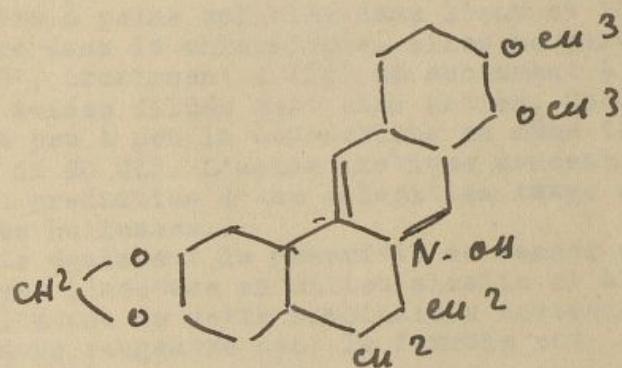
ce te même **B** homochélidonine réduite par l'amalgame de sodium et l'acide sulfurique dilué donne une base dihydrogénée qui avec le trichlorure de phosphore fournit le chlorure de la méhyltétrahydro-anhydroberbérine:



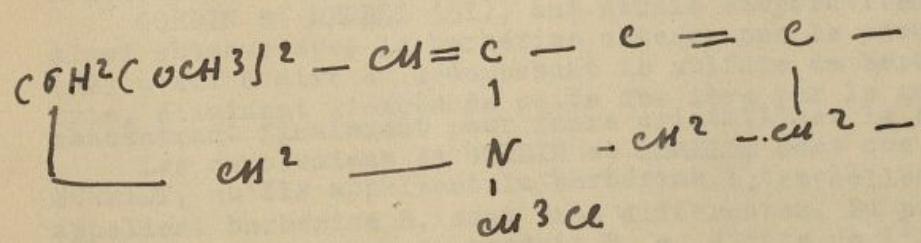
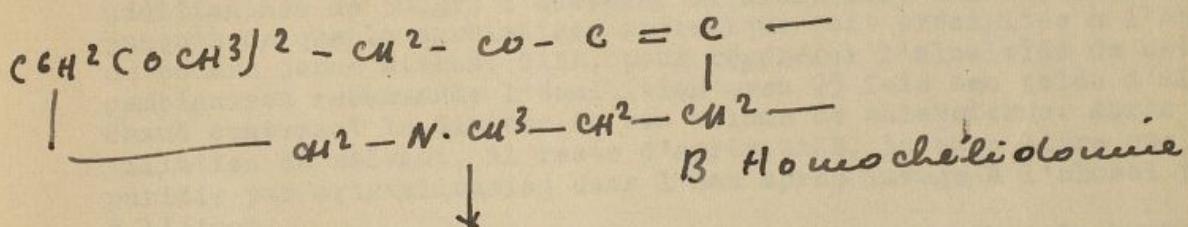
Voici du reste résumées dans les formules de constitution qu'a donné GADAMER, les relations de la **B** hemochélidonine avec la berbérine:



B: *Homo chelidonium*



Berbéries.



chlorure de Méthyl dihydrosulphuro boréique

Propriétés de la Berbérine.

-:-:-:-:-:-:-:-

La berbérine cristallise en aiguilles ou prismes jaunes clair retenant 4 molécules d'eau de cristallisation.

Anhydre elle font à 144°.

Elle est soluble dans l'eau chaude (Ip dans 4p5 à 25°) ou l'alcool et d'autant plus que les molécules sont plus chauds.

Elle est un peu soluble dans la benzine et le chloroforme et très soluble dans l'éther et l'éther de pétrole. La solution aqueuse amère, neutre au tournesol et optiquement inactive.

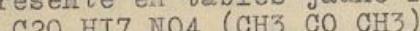
De la solution chloroformique la berbérine cristallise sous forme de tablettes brillantes contenant une molécule de chloroforme, c'est SCHMIDT et SCHILBACH (Lec. Cit.) qui ont les premiers mentionné cette propriété de la berbérine que possèdent également d'autres alcaloïdes et en particulier la colchicine et la strychnine.

Ils ont fait du reste l'étude de cette combinaison berbérine-chloroforme $C_20 H_{17} NO_4 CHCl_3$.

Ce sont des tablettes à peine solubles dans l'eau et l'alcool, très soluble au contraire dans le chloroforme; elles ne perdent rien de leur poids à 100°, brunissent à 170° et subissent à 179° une fusion tumultueuse. Les acides dilués sont sans action. Concentrés et à chaud ils dissolvent peu à peu la combinaison en même temps qu'ils se décomposent du CO_2 . L'acide azotique concentré dissout la combinaison avec production d'une coloration rouge sang et séparation de gouttelettes huileuses.

La berbérine possède également la propriété de donner une combinaison cristallisée avec l'acétone en milieu alcalin et à chaud.

GAZE (50), a fait l'étude de cette combinaison acétonique qui se présente en tables jaune rougeâtre dont la formule est



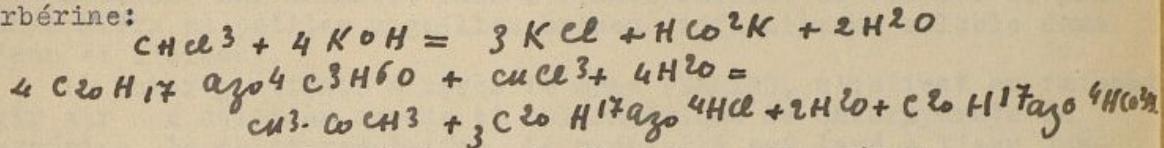
Il recommande cette combinaison comme un moyen de purification de l'alcaloïde par le mode opératoire suivant: 50 grs de sulfate de berbérine brute sont dissous dans 1.000grs d'eau et la solution est additionnée de 500grs d'acétone. On alcalinise ensuite à la soude jusqu'à ce que la combinaison acétonique soit précipitée à l'état de poudre jaune citron. GAZE, pour régénérer l'alcaloïde de cette combinaison recommande l'ébullition avec 25 fois son poids d'alcool chaud contenant le dixième de son volume de chloroforme. Après distillation du solvant, il reste d'après GAZE, la base libre que l'on purifie par cristallisation dans l'eau après lavage à l'alcool puis à l'éther.

GORDIN et MERELL (51), ont étudié comparativement la berbérine ainsi obtenue avec la berbérine obtenue par le procédé de SCHMIDT, (52) c'est à dire en décomposant le sulfate de berbérine par la baryte, éliminant l'excès de cette dernière par le gaz carbonique et concentrant finalement pour faire cristalliser la base libérée.

Les conclusions de GORDIN et MERELL, sont que la berbérine de SCHMIDT, qu'ils appellent la berbérine A, et celle de GAZE qu'ils appellent berbérine B, sont très différentes. En particulier, si à une solution aqueuse du produit B, on ajoute de l'iodure de potassium, il se fait un précipité qui contient toute la berbérine.

On ne peut admettre qu'il y a là une combinaison d'iodure de potassium et de berbérine, car le précipité brûle sans résidu.

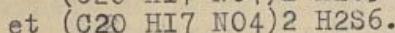
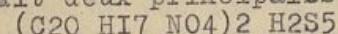
Il n'est pas non plus admissible que la berbérine est déplacé la potasse, car la liqueur reste neutre après comme avant la précipitation. De plus la berbérine de GAZE, n'est plus acide; elle ne fait plus le CO₂ de l'air et si on ajoute à sa solution de l'acide sulfurique titré, l'acidité est exactement la même après qu'avant. Il est du reste facile de constater que cette berbérine contient du chlore en proportion égale à celle du chlorhydrate de berbérine. Cette constatation ainsi que la prise du P.F. qui s'avère identique à celui du chlorhydrate de berbérine expliquent les réactions ci-dessus et notamment l'absence d'acalmité. La formation du chlorhydrate de berbérine s'explique par l'action du chloroferme sur l'acétone-berbérine. La berbérine base forte, analogue à la potasse, décompose le chloroferme en produisant du chlorure et du formiate de berbérine:



Le formiate de berbérine reste dans les eaux amères.

Il faut noter que certains alcaloïdes proche de la berbérine, et en particulier la palmatine de la racine de Colombe, ont également la propriété de donner avec l'acétone du milieu alcalin des combinaisons cris allisées.

SCHMIDT et SCHILBACH, ont pu montrer que le sulfure d'ammonium pouvait dans certaines conditions donner avec la berbérine dont on connaît deux principales:



Cette propriété rapproche la berbérine de la strychnine.

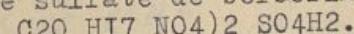
Au point de vue chimique, la berbérine est une base assez forte donnant avec les acides des sels bien cristallisés et en général jaunes et peu solubles, qu'ont étudiés les auteurs qui se sont occupés de la constitution de la berbérine.

Nous citerons le chlorhydrate C₂₀H₁₇NO₄ HCl 4H₂O.

Cristaux aiguillés jaune d'or, peu soluble dans l'eau à froid facilement à chaud.

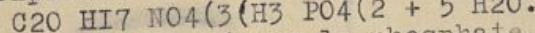
L'iodhydrate C₂₀H₁₇NO₄ HI modérément soluble dans l'eau chaude CIp2.I30.

Le sulfate de berbérine:



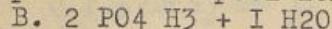
cristallise en aiguilles jaunes; le nitrate de berbérine.

→ Aiguilles brillantes jaune d'or, la phosphate de berbérine successivement étudié par divers auteurs et surtout par SCHMIDT, (53) et SHEDDEN; (54) SCHMIDT, qui le préparait en ajoutant à une solution de berbérine dans l'eau chaude suffisamment d'acide phosphorique pour rendre le liquide légèrement acide, puis concentrant et précipitant le sel par l'alcool, assignait à ce dernier la formule:



SHEDDEN, prépara le phosphate de berbérine par action sur la berbérine-acétone d'un excès d'acide phosphorique. Il trouva pour son produit une formule différente de celle de SCHMIDT, qui est la suivante admise aujourd'hui exclusivement par les chimistes:

Berbérine $2 \text{PO}_4 \text{H}_3 + \text{II}/2 \text{H}_2\text{O}$. à partir du sulfate de herbérine traité par le phosphate monocalcique $(\text{PO}_4)_2 \text{CA H}_4$, SHEEDEN, obtint un phosphate de composition un peu différente:



On a décrit également, le bromhydrate, le ferrocyanure, le picrate, le succinate, le tartrate acide, l'exalate acide, le sulfocyanure (HENRY, loc cit).

Enfin le chlorauroate $\text{ClO HI}_7 \text{NO}_4 \text{HCl AuCl}_3$, et le chloroplatinate $(\text{C}_2\text{O HI}_7 \text{NO}_4 \text{HCl})_2 \text{PtCl}_4$, ont été également obtenus.

Le chlorauroate a été obtenu par PERRINS (loc cit), en faisant agir sur une solution alcoolique de chlorhydrate de herbérine fortement diluée avec l'eau un grand excès de chlorure d'or en solution chlorhydrique. Il a fait cristallisé ensuite le précipité préalablement desséché sur Buchner, dans l'alcool faible. Ce composé se présente alors en petites aiguilles brunes difficilement soluble dans l'eau et l'alcool.

Le chloroplatinate d'après le même PERRINS, s'obtient en faisant agir sur une solution chaude et chlorhydrique de chlorhydrate de herbérine, le chlorure de platine. Le précipité est lavé à l'eau jusqu'à ce que celle-ci ne donne plus de coloration par l'iodure de potassium, on obtient un produit très chargé en platine.

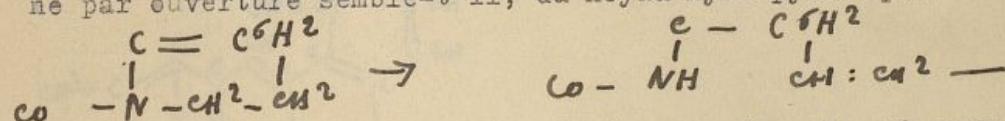
Le sel obtenu d'après les indications de PERRINS, se compose de petites aiguilles fines, jaunes, anhydres, difficilement solubles dans l'eau et l'alcool.

La herbérine donne nous l'avons vu par hydrogénéation une base quaternaire incolore, la térahydroherbérine. On peut lui comparer à ce point de vue les alcaloïdes du Colombo qui, par hydrogénéation de transforment en bases quaternaires incolores.

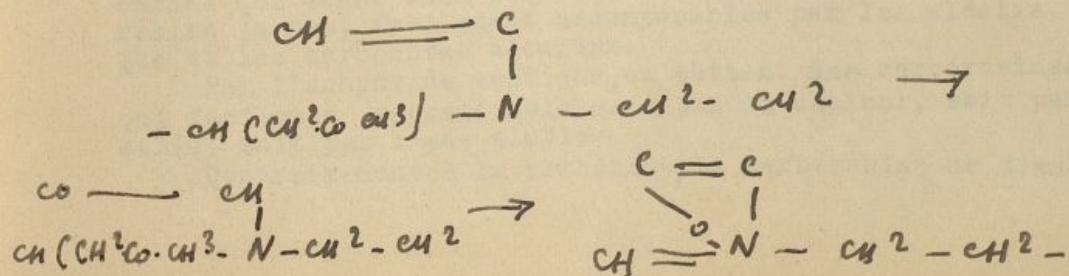
Traité par la méthode de ZEISEL, c'est-à-dire par l'acide iodhydrique, la herbérine donne deux molécules d' I CH_3 et de la berbérone $\text{C}_18 \text{HI}_3 \text{ON}$. Ce deuxième est amorphe et fournit des sels amorphes. Elle se dissout dans les solutions alcalines en fournissant une liqueur violet foncé. La herbérine est aussi une diméthoxyberbérone.

Nous avons cru qu'en oxydant la herbérine, on obtenait entre autres produits de l'oxyherbérine.

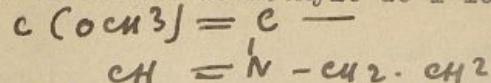
BLAUD, PERKIN et ROBINSON, (55) ont montré qu'en traitant l'oxyherbérine par l'acide chlorhydrique, elle est convertie en isioxyherbérine par ouverture semble-t'il, du noyau hydroxyberbérone.



PYMAN, (56) a obtenu un troisième isomère: la néooxyherbérine l'oxydant par le permanganate de potassium en solution acétone la herbérine acétone:



Cette formule de la néocoxyberbérine est en accord avec la formation par l'iode de méthyle de l'iode de méthoxyberbérinium:



FREUND, (57) en partant de la berbérine et lui appliquant la réaction de GRIGNARD, a pu préparer des α alcoyl et arylidihydroberbérines.

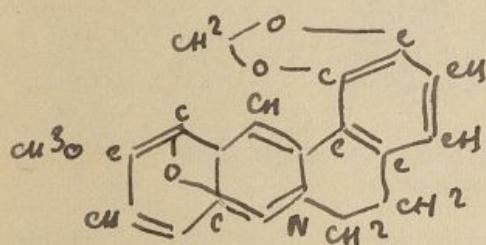
GADAMER, (58) par la même méthode a obtenu la phénylberbérine.

Enfin, FRERICHS, (59) a pu obtenir une nouvelle base colorée en rouge brun, qu'il a appelé la berbérubine, en faisant agir sur le chlorhydrate de berbérine l'urée à 200°.

Cette berbérubine séchée à 100° présente la formule brute suivante: C₁₉H₁₅N₀₄.

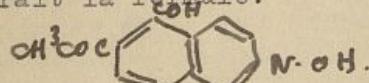
Elle diffère donc de la berbérine considérée sous sa forme ammonium C₂₀H₁₉N₀₅ par CH₂ et H₂O en moins.

La formation de cette berbérubine dans la fusion avec l'urée s'explique en considérant que dans le chlorhydrate berbérine, il s'élimine une molécule de CH₃Cl, avec formation d'une liaison entre l'oxygène et l'azote:

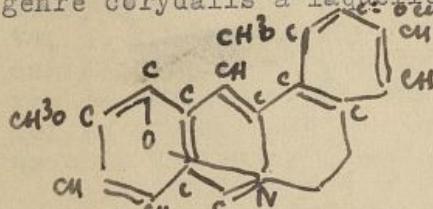


Le chlorure de méthyle formé, réagit avec l'ammoniac libéré à partir de l'urée pour donner de la méthylamine.

La berbérine est donc la phénolbétaine d'une base quaternaire qui aurait la formule:



FRERICHS, rapproche la berbérubine de la déhydrecorybulbine du genre corydalis à laquelle GADAMER, attribua la formule suivante:



Cette berbérubine est une base beaucoup plus faible que la berbérine qui donne avec les acides des sels bien cristallisés et colorés en jaunes, facilement décomposables par les alcalis, l'ammoniaque et les carbonates alcalins.

Par l'anhydride acétique, on obtient une berbérubine acétylée qui facilement saponifiable soit par la chaleur, soit par les alcalis, soit par l'eau simple.

Contrairement à la berbérine, la berbérubine ne donne aucune

combinaison avec CO_2 , le CH_3CHL_3 et l'acétone. En revanche elle donne une combinaison avec le sulfure d'ammonium qui paraît être un mélange de di et de trisulfure.

Par les agents réducteurs elle donne de la tétrahydroberbérubine qui est incolore comme la tétrahydroberbérine.

DIETZEL et SÖLLNER, (60) ont montré récemment, en étudiant les altérations possibles des alcaloïdes en général, et de la berbérine en particulier, que le chauffage de cette dernière sous pression à 150° pendant 8 heures provoquait la formation de 5% de berbérubine.

Les réactions de la Berbérine:

-:-:-:-:-:-:-:-

L'ensemble des réactions que nous allons donner ont été empruntées aux auteurs suivants:

HIRCHHAUSEN. (61)
A.ROSOLL. (62)
TSCHIRCH et OESTERLÉ. (63)
K.BAUER. (64)
C.REICHARD. (65)
CZAPEK. (66)
HENRY. (67)
KLEIN et BENTOSCH. (68)
WAGENAAR. (69)

Réactions de précipitation et réactions de coloration.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Réactions de précipitation.

-:-:-:-:-:-:-:-

Tout d'abord il faut faire remarquer que la berbérine, à la différence de la plupart des alcaloïdes, forme avec les acides des sels peu solubles; on a même proposé, comme nous le verrons d'effectuer la localisation microchimique de la berbérine dans les plantes, par formation du nitrate ou du sulfate de berbérine.

L'iodure de K iodé, donne, avec une solution alcoolique de berbérine, un précipité qui peut affecter deux formes; une, la plus courante, en sphérocristaux verts et brillants possédant les reflets de la cantharide, l'autre en cristaux rouges. On a affaire à des périodes de berbérine. Le dernier est un périodure plus riche en iode, qui se produit avec un excès de réactif. Cette réaction a été comme nous le verrons utilisée en microchimie.

Le permanganate de potassium en solution à 1/1000, donne un précipité constitué par des aiguilles violet foncé.

Le ferrocyanure de potassium donne des aiguilles jaunes.

Le bromure de potassium et le chromate de potassium des précipités jaunes amorphes.

Le chlorure d'or et le chlorure de platine donnent, nous l'avons vu, des sels cristallisés.

Le bichlorure de mercure fournit un précipité jaune.

Le réactif de DRAGENDORFF, à l'iodobismuthate de potassium, donne un précipité rouge orange.

Fig. 1 .- Cristaux de sulfate de Berbérine



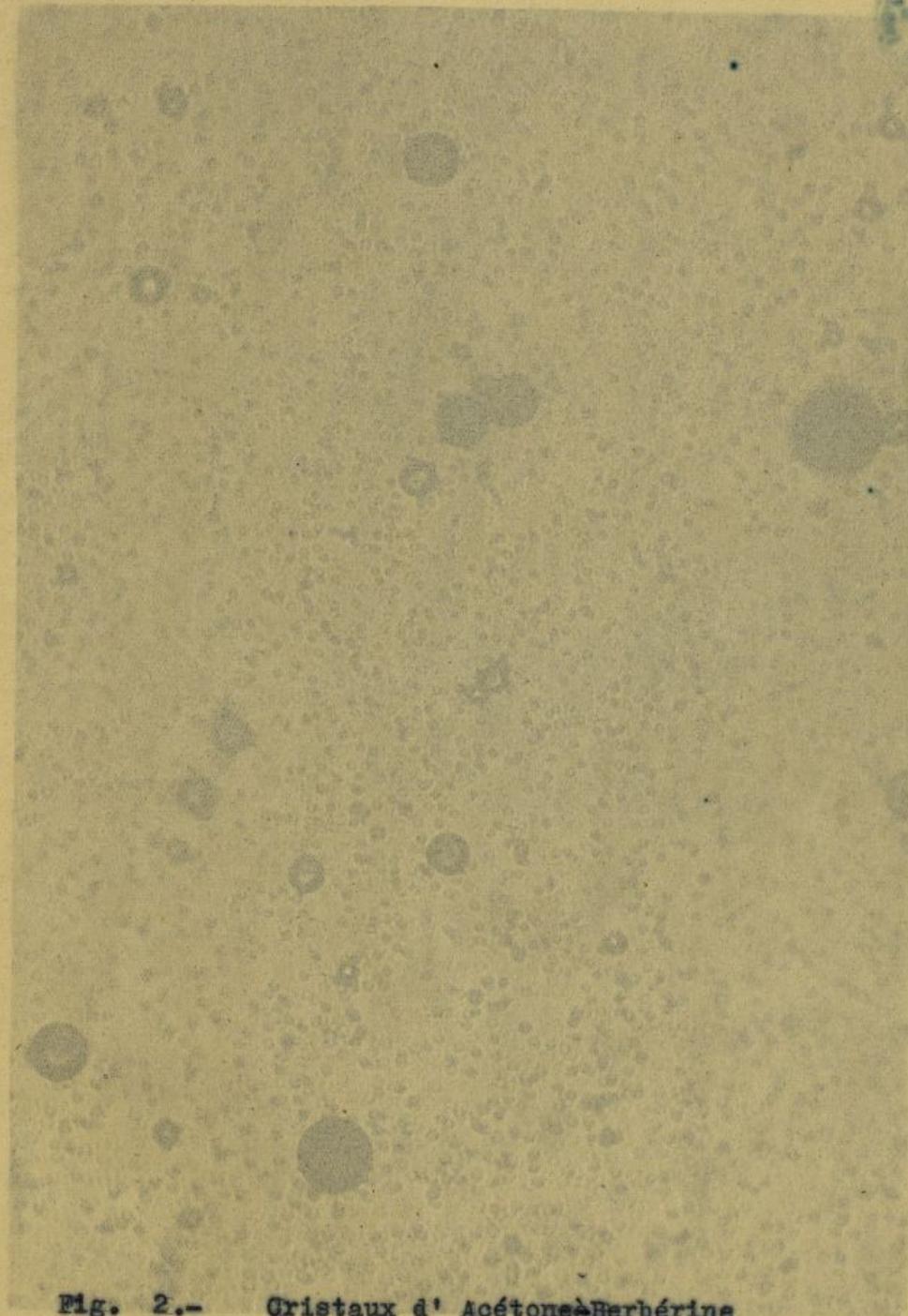
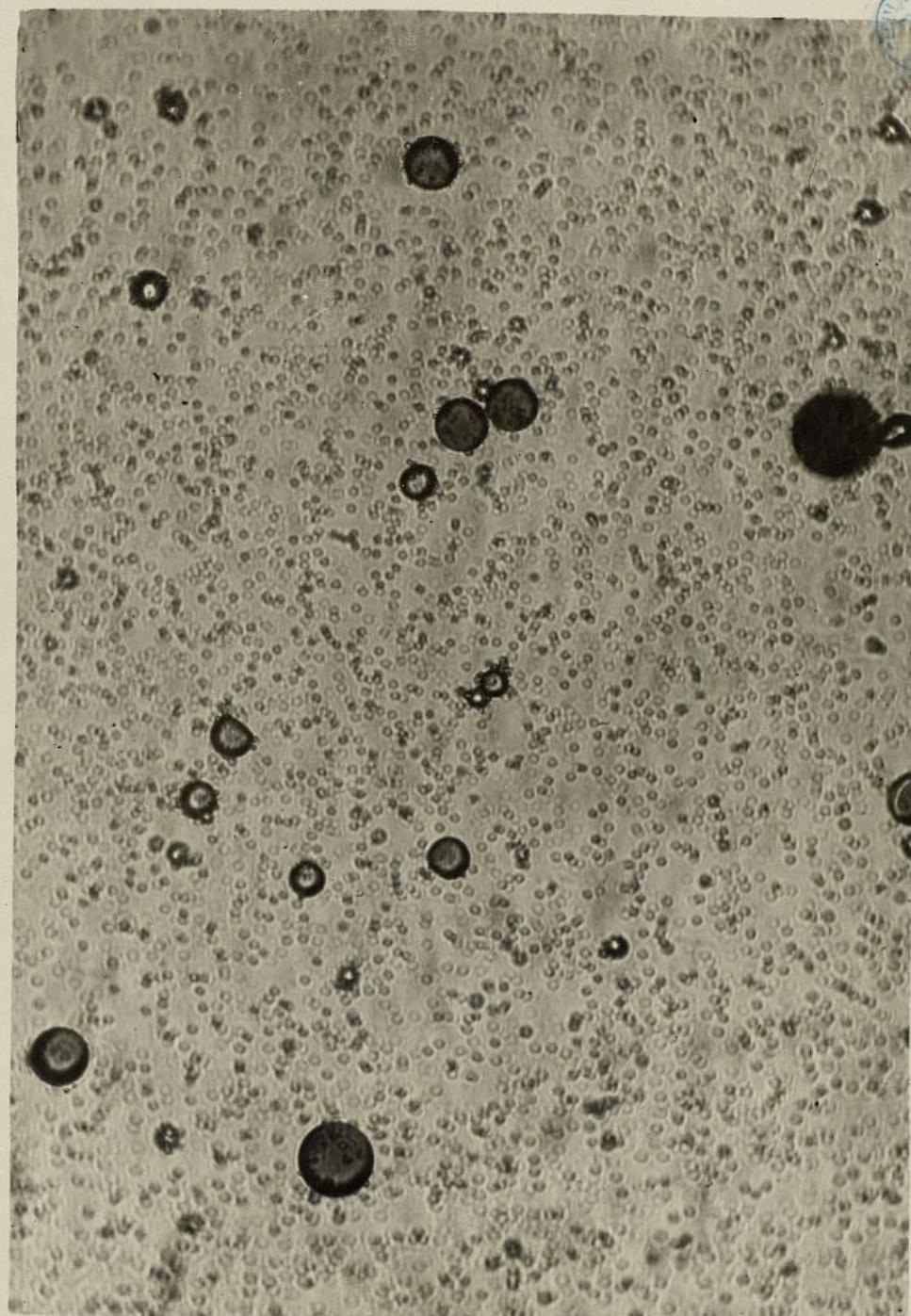


Fig. 2.- Cristaux d'Acétone à Berbérine
Forme la plus générale: mais nous avons pu observer
des cristaux ayant la forme de plaquettes écailleuses.



Celuid de MAYER, à l'iodomercurate de potassium, un précipité jaune verdâtre.

Celuid de MARMÉ à l'iodure double de potassium et de cadmium donne un précipité amorphe jaune intense insoluble dans l'éther et l'eau, soluble dans l'alcool et dans un excès de réactif. L'iodure de caésium et de mercure donne avec la berbérine des cristaux jaunes. Les acides phosphomolybdique (Réactif de SONNENSCHEIN) et phosphotungstique (Réactif de SCHULZE) ainsi que l'acide silicotungstique (Réactif de BERTRAND) donnent des précipités jaunes amorphes.

Les nitrophénols, introduits dans la chimie analytique des alcaloïdes par ROSENTHALER, et GÖRNER, précipitent tous la berbérine sauf l'acide nitrophénol, *h*-acide nitrocrésol et le dinitroanthrènes.

Les précipités les plus caractéristique sont ceux obtenus avec l'acide picrique et avec l'acide dinitro-*a*-naphtholsulfonique. Ce dernier en solution à 1 ou 2 % donne un précipité jaune orangé tendant à prendre un aspect gélatineux.

L'acide B. naphtholéthiosulfonique sous forme de sel de sodium en solution aqueuse précipite la berbérine.

TROEGE et LINDE (70) ont basé sur cette propriété une méthode de dosage de la berbérine. Ils précipite l'alcaloïde par un excès de réactif qu'ils titrent ensuite à l'iode.

Les acides bromo et nitrobenzoïque, sulfosalicylique, crésoténique, dinitroanisique, gentisique et paratoluïque, naphthaléthine-sulfonique, anthraquinonedisulfonique, paraméthylphénylpropionique, tartrique, dinitrotartrique et citrique, donnent avec la berbérine, des cristaux qui sont le plus généralement en forme d'aiguilles.

Les acides propylbenzoïque, ~~butyrylique~~, phényl-B. lactique, mandélique, mésithylique, et orthonitrophénylpropionique, fournissent des gouttelettes huileuses; proposé par MATTHES et RAMMS, comme réactif des alcaloïdes, l'acide picrolonique forme avec la berbérine des cristaux jaunes en forme d'étoiles avec une région plus colorée au centre; avec l'hydrastine dans les mêmes conditions le précipité est amorphe il ne devient cristallin qu'en présence d'alcool et à chaud.

Cette réaction a été proposée comme méthode de recherche microchimique de la berbérine dans les plantes par MAYCHOFEN. (cité par K. BAUER.)

Réactions de coloration.

-:-:-:-:-:-:-

Réaction de KLUNGE.

-:-:-:-:-:-

Si à une aqueuse de ~~l'acide~~ fértement acidulée par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, on ajoute de l'eau chlorée il se fera à la zone de contact, une coloration rouge vif qui, par agitation se répand dans toute la masse et persiste assez longtemps.

Une solution au taux de 1/250.000 donne encore une teinte rouge. La réaction est donc très sensible. En revanche elle n'est pas très spécifique puisque la Brucine la donne d'une manière beaucoup plus fugace; il est vrai, et qu'en a pu montrer que certains alcaloïdes du genre corydalis la présentaient également. Enfin nous même avons ~~remarqué~~ également semblé entrevoir dans le thalictrum flavum une substance donnant cette réaction.

MAUCH, (71) a décrit une réaction de la berbérine basée sur l'action de l'hydrate de chloral à 60%. Après 5 minutes de contact il se fait des trainées à fluorescence verte. MAUCH, avait même appliqué cette réaction à la recherche de la berbérine dans les plantes; mais WIDERA, a montré qu'on obtenait avec elle des réactions positives de la berbérine dans des drogues qui n'en contiennent pas par exemple: le Colombo et le Curcuma.

L'acide sulfurique concentré donne une coloration vert olive puis jaune.

L'acide azotique concentré une coloration brun rouge.

L'acide phosphorique sirupeux dissocie la berbérine avec développement d'une coloration brun violette qui passe finalement au jaune verdâtre.

Le réactif d'ERDMANN, (mélange d'un peu d'acide azotique avec l'acide sulfurique concentré) donne une coloration vert olive puis brun jaune.

Les alcalis caustiques donne une coloration rouge lie de vin.

L'eau oxygénée sulfurique donne une coloration vert olive.

Le perhydrol ~~maxim~~ sulfurique donne une coloration rouge cerise foncé.

L'acide persulfurique donne une coloration brun chocolat passant au rouge brun.

Le réactif sulfomolybdique (R. de FROEHD) qui est une solution de molybdate d'ammonium à 1 p 100 dans l'acide sulfurique concentré donne une coloration jaune avec des trainées noires puis toute la liqueur devient brun noir et après 10 minutes violet foncé.

La réaction sulfovanadique ou réactif de MANDELIN, donne une belle coloration violette.

Le réactif de LAFON, ou sélénite d'ammonium sulfurique donne également avec la berbérine des trainées violettes.

Le mélange sucre+acide sulfurique dissout la berbérine en donnant une coloration jaune intense qui passe au jaune verdâtre puis peu à peu au vert sombre et après 4 heures au noir.

Si l'en place sur un verre de montre quelques cristaux de nitrate de potassium et de sulfate de berbérine avec l'acide sulfurique concentré il se développe une coloration brun rouge et des cristaux de nitrate de potassium partent de magnifiques trainées violettes finalement le tout prend une magnifique coloration brun rouge qui s'éclaireciet ensuite vers le jaune orange.

Si l'on remplace le nitrate de potassium par le bichromate de potassium il se fait une coloration brun violet au début qui disparaît après 30 secondes pour finalement faire place à une coloration jaune verdâtre qui envahit toutes la liqueur.

Le nitrate de bismuth ou liqueur sulfurique donne une coloration violette puis brune.

L'acide danarsénique en selu ion sulfurique donne à froid une coloration jaune puis vert sombre.

Le réactif de JORISSEN, au chlorure de zinc chlorhydrique donne avec la berbérine une coloration jaune.

Le réactif de WENZEL, au permanganate de potassium sulfurique donne une coloration rouge, après 24 heures il se fait un précipité

jaune surmonté d'une liqueur orange.

Le réactif de LABAT, acide gallique e solution sulfurique, donne une coloration vert émeraude.

Enfin à toute cette série de réactions, il faut ajouter l'ac-
tion sur la berbérine de l'ammoniaque. Nous avons montré que ce réac-
tif donnait avec la berbérine une coloration brune, et nous avons ap-
pliqué cette réaction à la microchimie dans les conditions que nous
préciserons ultérieurement.

Procédés de dosage de la Berbérine.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Ils sont très nombreux; mais reposent tous sur deux propriétés principales de la berbérine: insolubilité de ses sels dans l'eau et insolubilité de l'alcaloïde lui-même dans l'éther. Ces deux propriétés différencient la berbérine de la ~~plus part~~ plupart des autres alcaloïdes. On pourra par conséquent baser sur ces proprié-
tés la séparation de la berbérine dans les plantes qui la contien-
nent des autres alcaloïdes qui peuvent y exister séparément. Un exemple typique à ce point de vue est celui de l'hydrastis canaden-
sis où la berbérine est accompagnée de l'hydrastine pour séparer ces deux alcaloïdes GORDON et PRESCOTT, ont donné les deux métho-
des suivantes (72):

1°- On déplace les alcaloïdes par l'ammoniaque et on dissout l'hydrastine dans l'éther. La berbérine reste dans le résidu ou l'on peut ensuite l'extraire par le chloroforme. La liqueur chlo-
roformique étant évaporée on reprendra le résidu par l'eau alcali-
ne et traitera par l'acétone; on obtiendra ainsi la berbérine acé-
tone, qu'on receuillera par filtration, dessechera à 105°, et pèsera.

2°- On fait une extraction globale des alcaloïdes par l'al-
cool en présence d'ammoniaque. Sur la liqueur alcoolique obtenue on fait une précipitation de la berbérine par addition d'une so-
lution alcoolique d'acide sulfurique. Le précipité est ensuite mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'iodure de potas-
sium qui donne un ~~max~~iodure de berbérine $C_2I\ H_2I\ NO_4\ HI$, ~~à~~ en
même temps qu'il se libère du sulfate acide de potassium

$C_2O\ HI_7\ NO_4\ H_2SO_4 + IK = C_2O\ HI_7\ NO_4\ HI$
on titrera l'acidité par la potasse N sur 40.

Cette méthode peut être appliquée profitablement au dosage de la berbérine dans les plantes après purification de l'alcaloi-
de à l'état de combinaison acétonique.

On pourrait du reste comme l'on signalé GORDIN et MERREL, (loc. cit.) basé un procédé de dosage de la berbérine sur ce fait que sa solution neutre ou peu acide traité par l'iodure de potas-
sium en excès, donne un ~~max~~iodure absolument insoluble dans un excès de réactif alors que les dérivés iodés des autres alcaloïdes sont en général soluble dans les mêmes conditions. L'iodure de berbérine obtenu, peut, après lavage à l'eau contenant de l'iodure de potassium en excès, être facilement transformé en berbérine acétone insoluble et cristallisant facilement qu'on pèse comme plus haut après déssication à 105°. Enfin RICHTER, ~~exprimé~~

Enfin RICHTER, (73) a proposé en 1914, un procédé de dosage de la berbérine, par précipitation à l'état de picrolonate par une solution éthérrée d'acide picrolonique.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA BERBÉRINE

-:-:-:-:-:-:-:-:-

La pharmacodynamie de la Berbérine a été étudié, surtout par P. MARFORI (74).

La Berbérine agit spécialement sur le système nerveux central qu'elle paralyse. Elle n'a aucune action sur les vaisseaux et ne fait pas varier par suite la pression artérielle, ci qu'il la différencie de l'Hydrastine. En revanche, comme ce dernier alcaloïde, elle provoque, même à faible dose, de fortes contractions utérines et spléniques. (D'après " Die Arzneimittel synthese " du Dr. S. FRANKEL, 1927.)

C'est sans doute par son action sur les centres qu'elle abaisse la température du corps et peut, à doses suffisantes, causer la mort, si l'on s'en rapporte au travail de CURCI (75). De petites doses de sulfate (2 à 3 ctgr. pour une grenouille) suffisent pour tuer l'animal?

Elle semble paralyser les extrémités du pneumogastrique puisqu'elle provoque une action cardiaque.

D'après BERG (76) elle est brûlée dans l'organisme et on ne peut pas la caractériser dans l'urine; dans les fèces on en retrouve des traces. LENZ (77) a fait des expériences sur des chats auxquels il a fait absorber 0,50 gr. de Berbérine per os; il les tue 24 heures après et ne peut retrouver dans leurs organes qu'il a soumis à la putréfaction, la moindre trace de Berbérine? La Berbérine semble donc disparaître au cours de la putréfaction.

Il faut noter que les dérivés de la Berbérine ont souvent une action très différente de cet alcaloïde. C'est ainsi que, d'après Charles RICHET (78), la Tétra-Hydro-Berbérine, avant de produire comme la Berbérine une paralysie de la moelle épinière, provoque, dans une première phase, une excitation presque convulsive avec des tremblements généralisés. En outre l'Hydro-Berbérine agit sur les centres vaso-constricteurs bulbaires qu'elle excite, de sorte qu'elle fait monter la pression artérielle, même après la section des vagues, alors que la Berbérine, nous l'avons vu, n'agit pas sur les vaisseaux.

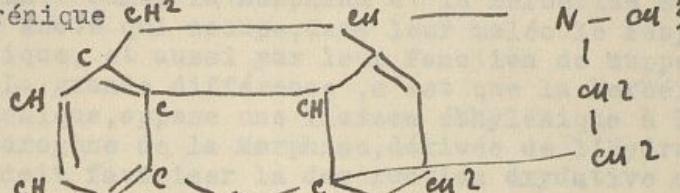
Le chlorhydrate de l'α-méthyltétrahydroberbérine est dépourvu de toute action. Le sel correspondant de l'α-éthyldihydroberbérine, exerce localement des actions nécives prononcées : elle irrite la cornée, tue les êtres unicellulaires, engourdit les muscles, paralyse les leucocytes. Injectée dans le système circulatoire, il détruit l'accélération du pouls et de la respiration mais, par opposition avec l'Hydrastinine, ne cause aucune vaso-constriction entraînant une augmentation de la pression artérielle.

Nous arrivons enfin à une propriété très importante de la Berbérine et qui sera peut-être un jour la cause de son emploi en thérapeutique. Il s'agit de la propriété qu'elle semble posséder, de désintoxiquer l'organisme vis à vis de la morphine.

C'est BRISSEMORET et CHALLAMEL (79) qui ont signalé cette propriété de la Berbérine. Ils ont supposé que là accoutumance d'un organisme à certains poisons était le résultat d'une incorporation partielle au protoplasme de leurs cellules. Les cellules d'un individu qui est habitué à la Morphine par exemple, auraient un besoin d'Azote morphinique plus impérieux peut-être que ne son grandes leurs exigences pour les aliments azotés habituels (amino-acides). L'état de besoin du morphinomane trahirait donc le besoin ardent de cet azote spécial qui lui est nécessaire pour établir son bilan nutritif. Le collapsus, les syncopes du patient auquel on supprime brusquement ou rapidement la Morphine représenteraient les épisodes d'une maladie d'inanition par carence du morphinisé en son aliment ordinaire.

BRISSEMORET et CHALLAMEL ont cherché, pour une cure de désintoxication, à introduire, dans la ration alimentaire du malade affamé, des substances ayant des rapports de constitution convenables avec la Morphine, mais incapables d'imprimer aux cellules de l'homme les variations énergétiques de grande amplitude que cet alcaloïde leur impose.

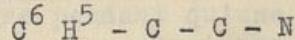
La Morphine est une base tertiaire amplifiée par la transformation d'une partie des résidus liés à l'azote en cycle hydrophénathénique



6ème formule de KNORR à laquelle s'est rallié PSCHORR

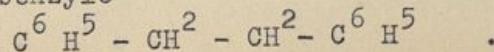
Parmi les bases organiques, que leurs antédéfendents chimiques et toxiques indiquaient plus spécialement la Berbérine est apparue aux auteurs comme la plus apte à remplir ce rôle.

La Berbérine pseudo-base est une amine tertiaire. Bien que dans sa formule développée les auteurs, qui ont fixé sa constitution, ont figuré plusieurs noyaux enchevêtrés, on peut démontrer que la fonction amine de cet alcaloïde appartient à la chaîne latérale d'un de ses noyaux benzéniques. En effet, on détache facilement, à l'état d'acide dioxyméthylénephénylethylamine carbonique, le complexe azoté



du reste de la molécule de la Berbérine traitée suivant les indications de PERKINS (cf. plus haut). La Phénylethylamine n'a pu être dégagée des produits de décomposition de la Morphine mais on a trouvé cependant que l'Azote de l'alcaloïde fait partie d'une chaîne latérale et qu'il est soudé en position 9 dans le squelette numérique de KNORR et HÖRLEIN.

D'après BRISSEMORET (80), du reste, l'examen des formules développées de la Berbérine, des alcaloïdes de l'opium et de leurs autres congénères révèle qu'un hydrocarbure fondamental est le support de toutes des bases : c'est le Diphénylethane symétrique ou Dibenzyle



L' Orthovinyldiphényléthane porte les groupements fonctionnels de la Papavérine ; l' Orthoéthyldibenzyle ceux de la Laudanosine ; un 2ethyl-1-méthyldibenzyle ceux de la Narcéine, de la Narcotine et de l' Hydrastine.

La perte de 2 H, ~~exprimée~~ éprouvée par le Dibenzyle, le transforme, suivant la partie de son édifice où le phénomène a eu lieu en Dehydrobenzyle divers. L'un des isomères est le Dihydrophénanthrène, l'autre est le Stilbène. Un Ethyldihydrophénanthrène est la fonction de support de l'Apomorphine, de la Morphothébaïne, de la Glaucine, de la Bulbocapnine, etc... ; ses hydrures servent de support à la Thébaïne, à la Morphine à la Dihydromorphine, etc... .

De l'Orthovinylstilbène dérive la N Méthylisopapavérine ; enfin un 2thylméthylstilbène est la substance mère de la Berbérine et de la Palmatine.

Cette interprétation de la constitution des alcaloïdes de l'opium et de leurs satellites postule un regroupement de ces bases que BRISSEMORET propose de répartir en trois classes :

- 1°- Alcaloïdes Dibenzyliques (exemple:Narcéine)
- 2°- " Hydrophénanthréniques (exemple:Apomorphine)
- 3°- " Stilbéniques (exemple: Berbérine)

En résumé, la Morphine et la Berbérine sont apparentées par l'azote qui occupe, dans leur molécule respective, une position identique, et aussi par leur fonction de support.

La grande différence , c'est que la Berbérine ,alcaloïde Stilbénique, oppose une liaison éthylénique à la chaîne saturée d'Hydrogène de la Morphine, dérivée de l'Hydrophénanthrène . Ce fait doit favoriser la destruction oxydative de la Berbérine dans l'organisme.

Les auteurs ont montré que, touchés par la Berbérine, les organes de la vie végétative de l'homme normal réagissent comme ils pourraient le faire temporairement avec la Morphine. A doses convenables en effet, la Berbérine leur a paru comme un tonique musculaire renforçant la systole et stimulant les mouvements péristaltiques. Son action dynamique représente en un mot la phase initiale excitante mais fugace de l'action enrou-musculaire de la Morphine.

Quand, au premier jour d'une démorphinisation, on donne de la Berbérine au patient , son pouls, qui était petit et fuyant, se ralenti et devient plus ample; le danger d'une défaillance cardiaque s'éloigne pendant qu'une circulation mieux réglée aide à faire disparaître pour plusieurs heures les symptômes qui dévoilaient les besoins d'azote auquel pourvoyait la Morphine.

Ils ont fait prendre quotidiennement à leurs malades 0,10 à 0,30 gr. de sulfate de Berbérine, associées ou non à la préparation suivante :

({ Extrait sec de Berbérine 0,05 gr.
Extrait sec de Malicorium 0,25 gr.

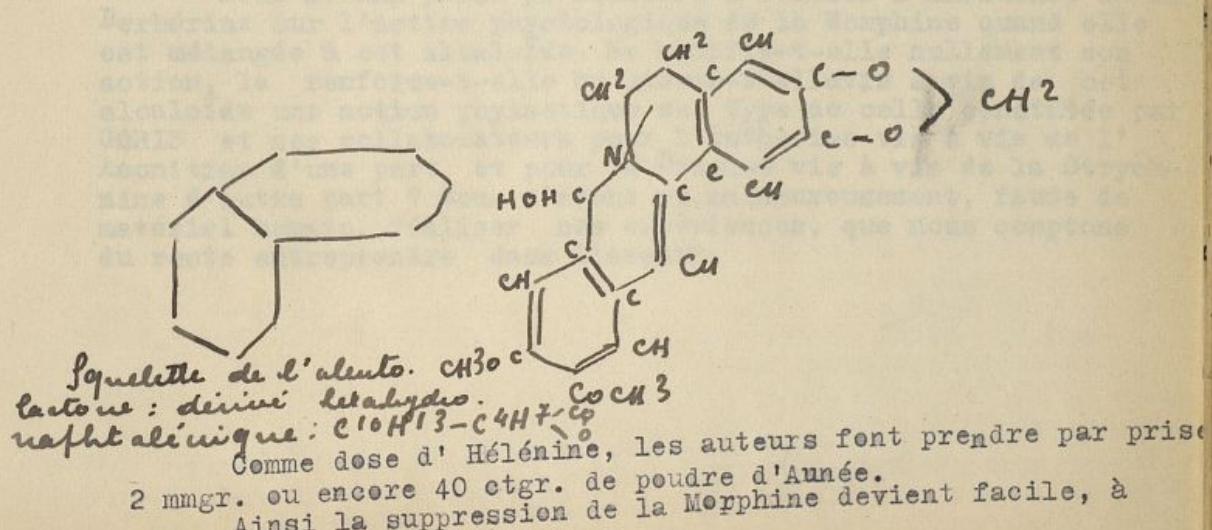
pour une prise , de 5 à 10 par jour.

L'effet se manifeste environ une 1/2 heure environ après

l'absorption et se prolonge pendant 2 heures. Il n'est toutefois pas ressen i de façon égale selon les moments. Le Tanin de la Grenade, en se copulant avec l'alcaloide, s'élimine par l'estomac modère les réaction tumultueuses dont le tube diges if est le siège et modifie leur^s caractère dououreux. La rémission des souffrances physiques et morales fait patienter le malade, permet de reculer l'échéance de la prochaine injection de Morphine, et facilite la diminution progressive des doses. Mais, l'impression fessentie sous l'empire de la Berbérine par les parties du cerveau qui perçoivent et qui raisonnent n'est pas identique à l'effet produit par la Morphine sur ces régions conscientes. Si la Morphine facilite le sommeil, le morphinomane apprécie moins la vie pour dormir que pour l'euphorie donnée^s par son poison favori. Aussi longtemps qu'il reste confiant et satisfait, son activité psychique ne lui laisse pas le temps de s'occuper de ses misères.

D'après les auteurs, si les réactions encéphaliques de la Morphine ne peuvent pas être reproduites intégralement par la Berbérine, c'es que ce te dernière ne possède pas, dans sa molécule, la disposition particulière des éléments qui produit le cycle Hydrophénanthrénique relié à l'Azote. La Berbérine peut faire somnoler l'homme sain fatigué ; elle endort le morphinomane mais, pendant la veille, elle n'enlève ,ni à l'un ni à l'autre, la faculté de juger sainement des choses. Elles ne modifie pas non plus l'état sentimental du malade que l'on sèvre de Morphine.

C'es pourquoi BRISEMORET et CHALLAMEL ont associé à la Berbérine un dérivé alicyclique le jour où la dernière dose de Morphine allait être donnée au malade. Ils ont choisi l' Hélenine principe actif de l' Aunée ,qui est un mélange d' Alehtolactone et d' Alentol, et qui, à petites doses, possède des qualités excitantes et stimulantes. Si l'on adopte la formule suggérée par BREDT et POSTH, l' Alentolactone correspond à une partie de l'annexe Hydrophénanthrénique de l'azote morphinique. On peut, en disposant convenablement la figure de la Berbérine et de la Lactone, faire apparaître l'image d'une Morphine chimérique.



l'insu même du malade. Sous l'effet de ces doses appropriées du mélange Berbérine-Hélénine, le patient, un peu ivre, éprouve de l'ohnubilation; les phénomènes de l'état de besoin disparaissent graduellement, puis le malade s'endort quelques fois brusquement et se réveille après plusieurs heures de repos, sans ressentir la lassitude des lendemain des prises de Véronal ou de Chloral. Dans l'intervalle des crises, les qualités roborantes de l'association médicamenteuse facilite au convalescent la récupération de ses forces et de son énergie et les auteurs ont constaté, chez les morphinisés cachectiques, des augmentations de poids très rapides.

En résumé l'emploi de la Berbérine et de l' Hélénine associées permet :

- 1°- de faire, sans période préparatoire, une démorphinisation progressive de courte durée.
- 2°- d'atténuer les risques et les souffrances du patient.
- 3°- de prévenir, pendant la convalescence, les rechutes qui sont extrêmement fréquentes
- 4°- d'accélérer le retour de l'organisme vers un état physiologique normal.

Ces résultats, très intéressants, obtenus par les auteurs, et entrevus du reste depuis assez longtemps par l'empirisme populaire, puisqu'on emploie, dans certaines régions Méditerranéennes, une Berbérine, le Rhajépon (Leontice Leonpetalum) comme plante anti-opium, peuvent nous suggérer les réflexions suivantes :

Puisque la Berbérine possède la plupart des actions de la Morphine et même, lorsqu'elle est associée à l'Hélénine, l'action euphorique de l'alcaloïde, on peut se demander s'il ne serait pas possible, en supprimant certaines parties du squelette de la Morphine, d'obtenir une nouvelle Morphine dépourvue de sa faculté d'accoutumance. En un mot, les chimistes ne pourront-ils pas un jour dissocier les fonctions utiles de la Morphine et ses fonctions perturbatrices de la nutrition cellulaire? On conçoit sans peine l'intérêt de la vérification de cette hypothèse.

Nous avions pensé ailleurs à étudier l'influence de la Berbérine sur l'action physiologique de la Morphine quand elle est mélangée à cet alcaloïde. Ne modifie-t-elle nullement son action, la renforce-t-elle ou exerce-t-elle vis à vis de cet alcaloïde une action phylactique du type de celle constatée par GORIS et ses collaborateurs pour l'Anthorine vis à vis de l'Aconitine d'une part, et pour la Brucine vis à vis de la Strychnine d'autre part? Nous n'avons pu, malheureusement, faute de matériel humain, réaliser nos expériences, que nous comptons du reste entreprendre dans l'avenir.

DISTRIBUTION DE LA BERBERINE DANS LE REGNE VEGETAL

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

HISTORIQUE

-:-

Nous avons vu comment HUTTENSCHMIDT (loc.cit) avait retiré la Berbérine d'une écorce qu'il croyait appartenir au genre Géoffroya ou Andira de la famille des Legumineuses. Beaucoup d'auteurs du reste, et, en particulier, SCHMIDT et SCHILBACH (loc.cit.) admettent la conclusion de HUTTENSCHMIDT et donnent même comme certaine la présence de la Berbérine, non seulement dans l'espèce Géoffroya Jamaicensis ou Andira Inermis mais endore dans d'autres espèces du genre Andira. Dans ses remarques sur la distribution de la Berbérine, FLÜCKIGER (81) remarque déjà que l'écorce que l'on trouve ordinairement dans le commerce sous le nom d'écorce de Géoffroya Jamaicensis ne renferme pas de Berbérine. L'écorce d'HUTTENSCHMIDT, que l'on peut retrouver dans les anciennes collections, est du reste, signale l'auteur, différente de l'écorce de G.J. du commerce. E.SCHAER (82), 1893, constate de grandes analogies entre les coupes de vieilles écorces de G.J. et les écorces du commerce désignées sous le nom de Tachuelà ou Mola qui sont fournies par le genre Xanthoxylum de la famille des Rutacées. C'est également la conclusion de R.WIDERA (loc.cit.), dans sa thèse, qui donne même l'espèce du Xanthoxylum auquel, d'après lui, doit être rapportée l'écorce d'HUTTENSCHMIDT : c'est le Xanthoxylum Caribeum Lamarck. Des renseignements précieux sur la confusion régnant sur les écorces de Géoffroya au début du XIX^e siècle c'est à dire à l'époque de la découverte d'HUTTENSCHMIDT, nous sont donnés dans une thèse relativement récente du Laboratoire de Matière Médicale de la Faculté de Pharmacie due à P. BROCADET (83) 1921. L'auteur nous expose que les Angelims, autre nom des Géoffroya, figuraient à presque toutes les Pharmacopées comme médicament Anthelmintique de 1786 à 1830. Il rappelle que, par suite de la multiplicité des produits expédiés en Europe sous le nom de Géoffroya, il y avait vers 1830 une telle confusion que certains auteurs crurent devoir faire observer qu'il serait préférable d'utiliser comme anthelmintique des agents d'origine plus constante et, par suite, d'une action et d'une efficacité plus fidèle. En nous reportant aux références citées par Brocadet nous avons pu constater que, à l'époque des confusions dont il parle, MARTINI (84), 1843, décrit un Géoffroya flavus qui est un Xanthoxylum Caribeum. Ces différentes notions historiques

nous expliquent très aisément l'erreur qu'a pu faire HUTTENSCHMID en signalant la Berbérine dans une espèce de la famille des Légumineuses.

En 1826, nous l'avons vu également, CHEVALIER et PELLETAN retirent la Berbérine de l'écorce d'un *Xanthoxylum* qu'ils appellent le *X. Clava-Herculis*. D'après WIDERA, il ne faut pas confondre l'espèce de *Xanthoxylum* décrite par LAMARCK sous le nom de *Clava-Herculis*, et qui ne contient pas de Berbérine, avec le *X. Clava-Herculis* décrit par LINNE. En comparant la description de cette dernière espèce donnée par HILLER (85) avec celle de MITLACHER (86) de l'écorce du *X. Caribaeum* Lamarck, il conclut qu'il ~~peut~~ s'agit de la même espèce. La courte description donnée par CHEVALIER et PELLETAN et celle de GUIBOURT (87) confirme cette conclusion. Signalons que le *X. Caribaeum* dont il s'agit est l'espèce décrite par LAMARCK avec comme synonymie *X. Perrottetii* D.C. et non le *X. Caribaeum* décrit par GOERTNER avec comme synonymie *X. Fraxineum* Willd. et Lamb.; *X. Americanum* Mill. *X. Tricarpum* Hook.; *X. Ramifolium* Mich.; *X. Fraxinifolium* Marschall. Ce dernier en effet ne contient pas, d'après WIDERA, de Berbérine puisque l'extrait qu'on en obtient ne donne pas les réactions de la Berbérine et ~~exclusivement~~ surtout pas de cristaux avec l'acide Sulfurique à 20 %. Cette conclusion de WIDERA, qui va à l'encontre de celle de BOCQUILLON qui déclare avoir trouvé des quantités assez notables de Berbérine, a été confirmée par des résultats obtenus postérieurement à ces travaux, et, en particulier, par le biochimiste Allemand K. BAUER (88) que pat les résultats déjà obtenus antérieurement par plusieurs auteurs et en particulier STAPLES, 1829, (89); GRIFFITH, 1837, (90); PERRINS, 1863, (91); MELISCH, 1876, (92); WITTE, 1876, (93).

BOCQUILLON s'est donc manifestement trompé lorsqu'il déclare, dans sa thèse, que le *Xanthoxylum* duquel CHEVALIER et PELLETAN ont retiré, ainsi que 50 ans plus tard PERRINS, leur Berbérine, était le *X. Fraxineum*. De même E. HECKEL et Fr. SCHLAGDENHAUFFEN, qui n'ont pas trouvé de Berbérine dans le *X. Garihaeum* de Lamarck, ont du, d'après WIDERA, se tromper de genre (94).

De 1830 à 1833 nous avons également mentionné les recherches de BUCHNER et de ses collaborateurs, qui ont montré la présence d'un alcaloïde, auquel ils ont du reste donné son nom de Berbérine, dans toutes les parties du *Berberis Vulgaris*. Les résultats de ces chercheurs sont confirmés par les recherches de POLEX, KEMP (1841), FLEITMANN (1846), et, plus récemment encore, par K. BAUER (1908; loc.cit.).

On a trouvé du reste la Berbérine dans d'autres espèces du genre *Berberis*. JOLLY (95), en 1843, en trouve dans le *B. Lycium*, dont ~~l'Amérique~~ aux Indes les indigènes se servent pour préparer des médicaments destinés à l'usage oculistique.

ARNAUDON, 1891, (96) cite comme *Berberis* renfermant de la Berbérine les *Berberis* suivants : *B. Canadensis*; *B. Longifolia*, *B. Macrophylla*; *B. Aurahnacensis*, *B. Buxifolia*, *B. Darwinii*, *B. Quiridinensis*, *B. Ballida*, *B. Flexuosa*, *B. Muscifolia* ou *Quebrachillo*, *B. aristata*, *B. Lycium*, *B. asiatica*, *B. Nepalensis*,

B. Thunbergii, B. Sinesis³⁴

K. BAUER, en 1908, par sa réaction à l'Acétone-Berbérine, que nous étudierons plus loin, trouve de la Berbérine dans le B. fascicularis, le B. Vulgaris, le B. Cerasina, le B. Canadensis et dans le B. lucida.

Dans le genre Mahonia, JUNGK, en 1879 (97), et PARSONS, en 1882 (98), caractérisent la Berbérine dans l'espèce Aquifolium. STUBBE, en 1890 (99), utilisant les procédés décrits successivement par WACKER, (100) 1861, puis par HESSE, (101) 1886, démontre qu'il existe dans le M. Aquifolium, à côté de la Berbérine, 2 autres alcaloïdes qui sont l' Oxyacanthine et la Berbamine. Il les sépare de la Berbérine en les précipitant par le carbonate de soude; le précipité est ensuite dissous dans l'acide sulfutique, à un état de dilution déterminé, puis la liqueur est saturée de sulfate de sodium qui précipite l' Oxyacanthine; on filtre et sature la liqueur de nitrate de sodium qui précipite la Berbamine. Il étudie les 2 nouveaux alcaloïdes obtenus, que HESSE (loc. cit.) avait déjà retiré du Berberis Vulgaris, et croit qu'il s'agit de deux isomères.

Un élève de Schmidt, RÜDEL, en 1891 (102), reprend cette étude et montre que l' Oxyacanthine et la Berbamine ne sont pas isomères comme l'avaient cru HESSE et STUBBE mais homologues.

La conclusion de ces études est que, dans le B. Vulgaris, comme dans Mahonia Aquifolium, il existe, à côté de la Berbérine, deux autres alcaloïdes. KONDO et TORNITA, en 1930 (103), semblent aboutir à la même conclusion pour le B. Thunbergii.

Comme espèces du genre Mahonia renfermant de la Berbérine, ARNAUDON donne : M. Aquifolium, M. Radicans, M. Berlii, M. Fortunii, M. Japonica, M. fascicularis, M. trifoliata, M. glumacea. Il n'indique du reste pas les procédés qu'il a employés pour caractériser la Berbérine dans ces plantes et ne cite non plus aucune référence pouvant permettre de remonter à des travaux antérieurs.

A propos du Berberis ou Mahonia trifoliata, cité par ARNAUDON, il nous faut mentionner qu'en 1916, M.C. HART (104), étudiant cette plante, qu'au Nouveau Mexique et au Texas les indigènes emploient communément dans les maladies des yeux ou de la bouche, sous le nom de racine d'Algerita, trouve une proportion de Berbérine de 1,49 gr. %. Il conclut qu'elle est donc très riche en Berbérine, le Berberis Vulgaris en contenant 1,30 gr.%.

En 1844, WITTSTEIN (105) prétend que dans les fissures du tronc d'un arbre mexicain, connu sous le nom d'Agrillo, il existe de la Berbérine sous forme de poudre cristalline.

En 1848, BOEDECKER (106) trouve de la Berbérine dans la racine de Colombo, connue alors sous le nom de Cocculus ~~Eximius~~ Almatus D.C., et aujourd'hui sous le nom de Chasmanthera Colombe Baillon, syn. Jateorrhiza Calombo. Il créa, à cette occasion, la méthode de recherche microscopique de la Berbérine qui porte son nom, et qui consiste à traiter les coupes par de l'acide nitrique dilué, pour provoquer la cristallisation du nitrate de Berbérine. Il l'appliqua d'ailleurs à la caractérisation de la Berbérine dans les racines du B. Vulgaris. HERMANN (107), puis

ROSOLL, ont employé, avec une légère modification, le procédé microchimique de BOECKER. Ces auteurs traitent les coupes par l'alcool, puis ajoutent une solution à 2% d'acide nitrique; le suc cellulaire jaune devient rapidement jaune brun, puis il se forme des cristaux étoilés jaune paille et le suc cellulaire se décolore. D'après le Professeur A. GORIS, cette réaction peut s'obtenir très bien sans le traitement préalable à l'alcool. Il faut employer une solution d'acide nitrique à 2 ou 4% et faire arriver le réactif sous la lamelle: on assiste ainsi à la cristallisation du nitrate de berbérine. Il est bon d'ajouter que cette réaction de cristallisation du nitrate n'est pas spécifique de la berbérine puisqu'elle se produit avec les alcaloïdes du Colombo, ce qui a fait croire à BOEDEKER, à la présence de la berbérine dans cette plante.

En 1850, STENHOUSE (108), étudie une écorce d'un arbre de l'Afrique Occidentale connue sous le nom d'écorce d'Abeokouta; Il l'épuise avec de l'eau bouillante et évapore à sec. Le résidu est soumis à la digestion alcoolique. Il distille pour chasser la plus grande partie de l'alcool; après un certain temps il se sépare une masse de cristaux bruns noirs. Il les lave avec un peu d'eau et fait cristalliser dans l'alcool. Il refait plusieurs fois cette opération pour enlever une substance très difficile à séparer et il obtient finalement de gros cristaux jaune d'un éclat soyeux, amères comme la berbérine. Il possèdent du reste les propriétés de la berbérine: peu solubles dans l'eau froide, facilement solubles dans l'eau bouillante, insoluble dans l'éther, facilement soluble dans l'alcool, d'où ils sont précipités par l'éther. L'acide chlorhydrique et les autres acides minéraux donnent avec la solution aqueuse concentrée de cette substance des précipités cristallins. STENHOUSE, a obtenu le chloroplatinate dont il fait l'analyse; celle-ci cadre avec celle du chloroplatinate de berbérine donnée successivement par FLEITMANN, BOEDEKER et PERRINS (loc cit). STENHOUSE, croyait avoir affaire à une écorce fourni par un berbéris ou un xanthoxylum. DANIEL, démontre (109) que l'écorce en question était en réalité fourni par un arbre de la famille des ~~Anonacées~~: le caelocliné, polycarpa de ~~varie~~ CANDOLLE. Elle est du reste très employée en Afrique Occidentale pour teindre les peaux et les nattes ainsi que par les indigènes comme médicament contre les abcès.

En 1851 PERIRA, (110) entrevoit la présence d'un alcaloïde dans le rhizome d'une Renonculacée des Indes connue sous le nom de Mishmi-Bitter et scientifiquement de Coptis Teeta. Mais c'est PERRINS, qui démontrera en 1862, que cet alcaloïde est la berbérine.

Le même PERRINS, (111) en 1852 trouve de la berbérine dans le bois d'une Ménispermacée de Ceylan connue sous le nom de Colombo de Ceylan: le Coscinium Fenestratum.

En 1862, le même auteur (112) trouve de la berbérine dans la racine de Xanthorhiza Aprifolia suivant L'HERIT.

En collaboration avec MAHLA (113), Il décèle encore la berbérine dans la racine de l'Hydrastis canadensis.

En 1872, avec la collaboration de J.F. WATSON, (114) Il en trouve dans le bois d'une Ménispermacée de Nouvelle-Grenade, qui four-

nit la matière colorante de Bogota. Les auteurs ne peuvent malheureusement pas arriver à identifier l'espèce.

En 1873, GROSS, (II5) trouve de la berbérine dans la racine de Coptis trifolia, Renonculacée Nord-Américaine qui doit, en outre, d'après l'auteur, contenir un autre alcaloïde qu'il appelle Coptine.

En 1878, JAGI, (II6) trouve de la berbérine dans l'écorce de l'Evodia glauca, plante de la famille des Rutacées.

FLÜCKIGER, (II7) déclare avoir trouvé de la berbérine dans la racine de PAREIRA Brava, de la famille de Menispermacées.

En 1882, EICKMANN, (II8) en a trouvé dans la racine et la tige d'une Rutacée du Japon: Orixa japonica Thunb.

Ore rouge aujourd'hui cette plante dans les Célastacées
de deux Berbéridées:

Nandina tomentosa

N. " domestica Thunb.

ces deux dernières plantes contiennent du reste, à côté de la berbérine, de la nandinine CI9 HI9 NO4, qui est un homologue inférieur de la tétrahydruberbérine.

En 1884, BARBER, (II9) trouve de la berbérine à côté de deux alcaloïdes: Oxyacanthine et Menispermine dans la racine de Menispermum Canadense L.

En 1885, STIEREN, (I20) en trouve dans une Renonculacée du Japon le Coptis anemonaeifolia.

FLÜCKIGER, (loc. cit.) trouve que les racines de Jeffersonia diphylla, donne la réaction de KLUNGE. Il en conclut que cette plante de la famille des Berbéridées doit contenir de la berbérine. Cette hypothèse avait du reste déjà été émise par F. MEYER, (I21) en 1864, lequel avait en outre indiqué la présence de la berbérine dans une autre Berbéridée: le Leontice thalictroides Lou Gaulophyllum thalictroides, et supposé la présence du même alcaloïde dans le rhizome de Podophyllum peltatum (Berbéridée).

FLEXOR, (I22) soutient qu'il n'y a pas de berbérine dans la Jeffersonia Diphylla, de même POWER, (I23) montre qu'il n'y pas de berbérine dans le Podophyllum peltatum L.

FLÜCKIGER, (I24) en 1887 signale que le Rhizome Indien de Thalictrum foliolosum, contient de la berbérine. Il base son affirmation sur le fait que l'extrait donne la réaction de KLUNGE. Il montre également que les parties souterraines du Thalictrum flavum, fournissent un extrait donnant la réaction de KLUNGE.

WIDERA, (loc. cit.) dans sa thèse aboutit à la même conclusion; mais il nous faut signaler que dans un travail de 1881, sur le Thalictrum Macrocarpum (I25) E. DOASSANS, a isolé un principe actif qu'il a nommé Macrocarpine et qui donne la réaction de KLUNGE. En revanche il n'a pas trouvé de berbérine.

A.G.PERKIN et J.J.HUMMEL, (126) découvrirent de la herbérine dans deux plantes de la famille des Rutacées:

1^o- Toddalia aculeata:

C'est une plante de l'Inde qui croît sur les monts Hymalaya et à Ceylan. L'écorce de sa racine est utilisée du reste et comme matière colorante et comme médicament, possédant des propriétés toniques stimulantes et antipyritiques. Elle a même été introduite en médecine européenne en 1771, sous le nom de Lopez root. FLUCKIGER et HANSEY, (loc. cit.) examinant cette racine n'ont pas trouvé de herbérine. Les auteurs ont employé pour recherché l'alcaloïde la méthode suivante: Ils font digérer dix grs d'écorce pulvérisée avec 100cc d'alcool bouillant pendant deux heures; Ils filtrent et traitent le résidu de la même manière. Ils défilteront la liqueur à l'acéate de plomb et filtrent. Ils concentrent le filtrat à faible volume et lui ajoutent son volume d'acide chlorhydrique dilué. Ils obtiennent un précipité jaune qu'ils recueillent, et dissolvent dans l'eau bouillante. Ils privent la liqueur ainsi obtenue des matières résineuses qu'elle contient au moyen de l'éther. Ils ajoutent enfin à la solution un excès d'acide chlorhydrique ce qui leur donnent par refroidissement de longues aiguilles orangées qu'ils séparent et purifient par traitement au charbon animal. Ils convertissent le produit en chloroplatinate dont Ils font l'analyse. Ils trouvent dans ces conditions qu'il s'agit de chloroplatinate de herbérine. Ils montrent que l'alcaloïde est surtout localisé ~~maximamente~~ dans les régions externes du parenchyme cortical.

2^o- Evodia makindii mélisfolia:

d'après P.W.SQUIRE, (127) cette espèce qui croît en Chine et au Japon et dont l'écorce est employée comme la précédente en teinture et en médecine indigène, est identique à l'E. glauca. Cet auteur du reste, à la suite de G.MARTIN, (128) avait indiqué la présence de herbérine dans cette racine. Les auteurs par la méthode employée ci-dessus pour le Toddalia aculeata, ont vérifié les conclusions ci-dessus.

Dans la même communication PERKIN et HUMMEL, vérifient la présence de herbérine dans le Coscinium fénestratum.

En 1890, F. ADERMANN, (129) étudiant les alcaloïdes du Corydalis cava, de la famille des Fumariacées, conclu à la présence de herbérine dans cette espèce en basant cette affirmation sur le fait que, Il trouve dans un extrait obtenu à partir de 7kgs de ~~racine~~ tubercule de la plante un corps cristallisé insoluble dans l'éther qui donnait intensément la réaction de KLUNGE. WIDERA, dans sa thèse, a repris ces expériences: Il montre qu'on obtient pas avec les extraits des tubercules de cette plante, la formation de période de herbérine, non plus que la réaction ~~maxime~~ microchimique de BOEDEKER, sur les coupes de la plante. En revanche on peut obtenir la réaction de MAUCH et surtout intensément la réaction de KLUNGE: si on agite un peu de poudre de tubercule avec de l'eau froide, on obtient une liqueur intensément jaune, et si l'on acidule par un volume égal d'HCl la liqueur se colore ensuite par l'eau de chlore; WIDERA montre que ce qui peut différencier cette réaction de celle de la

herbérine c'est que, alors que la solution acidulée de berbérine ne donne rien avec le nitrite de sodium; au contraire l'extrait de Corydalis cava acidulé donne par nitrite de sodium une coloration rouge. WIDERA traite alors par lixiviation un kg de tubercules pulvérisées avec l'alcool à 60°, Il évapore à faible volume, reprend le résidu par l'eau chaude et traite le filtrat par un volume égal d'acide sulfurique à 20%. Comme, même après séjour à la glacière Il n'obtient pas de cristaux, Il conclut qu'Il n'existe pas de berbérine.

En 1901, paraît la thèse de H. BOQUILLON, sur les Xanthoxylées, cet auteur conclut que, toutes les Xanthoxylées de l'Asie et de l'Amérique du Nord, contiennent de la berbérine. Celles de l'Afrique contiennent de la méthylméthylhydroberbérine. Enfin celles de l'Amérique du Sud, ne contiendraient que des alcaloïdes à caractères distincts et spéciaux. Les Evodia, contiennent de la berbérine. Dans les Ptelea, on trouve de l'argirine.

Beaucoup des conclusions de ~~H. BOQUILLON~~ sont contredites par WIDERA, qui, par la méthode que nous avons exposée à propos du Corydalis cava, ne trouve pas de berbérine dans la racine de Xanthoxylum Toddalia aculeata, non plus que dans le Xanthoxylum Budrungé, le Xanthoxylum alatum, Xanthoxylum oxyphyllum, etc.

En revanche WIDERA trouve de la berbérine dans l'écorce de Phellodendrum amurense (Rutacée) Il en calcule le taux par précipitation de la berbérine au moyen du réactif de MEYER, d'après la méthode donnée par BEACH (129). Il trouve ainsi 4,63% de berbérine dans cette écorce, mais ses chiffres sont manifestement trop élevés puisqu'Il trouve 4,51% de berbérine dans la racine du berbéri vulgaris. Il signale par ailleurs la berbérine dans le thalictrum flavum et confirme sa présence dans les racines d'Orixa japonica de Xanthoriza apifolia, Coptis Teeta, C. trifolia, C. anemonifolia et des deux Ménispermacées suivantes: Chasmanthera palmata (Colombo) et Jateorrhiza stigosa Miess.

En 1902, paraît un travail de SCHLÖTTERBECK (130) sur le Stylephorum Diphyllum. Cette plante, de la famille des Papavéracées, est très proche d'une plante bien connue de la même famille, la Grande Chélidine, Chelidonium Majus, dans laquelle PROBSE § 319, quelques années auparavant, avait caractérisé une matière colorante jaune, amère, comme la Berbérine, insoluble comme elle dans l'ether, à laquelle il donna le nom de Chélidexanthine. SCHLÖTTERBECK retrouve dans le S. diphyllum une matière colorante jaune, identique à la précédente, et aussi, d'après ses expériences, à la Berbérine. Il extrait cette Chélidexanthine de la manière suivante: la plante sèche est traitée par l'ammoniaque, dans le but de déplacer les alcaloïdes, puis par le Chlérerferme qui les dissout. Les dernières fractions de ce solvant renferment la matière colorante jaune que SCHLÖTTERBECK obtient par simple évaporation de la liqueur chlérerfermique. Il montre que la substance en question peut donner des sels et la transforme, en particulier en sulfate, chlérhydrate et nitrate. Il montre qu'elle donne la réaction de KLUNGE, qu'elle réagit avec l'iédure de potassium comme la Berbérine, et donne comme elle une combinaison acétonique présentant les mêmes caractères. L'auteur conclut que le S. Diphyllum

est la Chélidoine renfermant de la Chélidexanthine, qui est en réalité de la Berbérine. Comme HEYL, en 1903 (132), trouve, dans une autre Papavéracée, le Dicentra formosa, une petite quantité de matière colorante qu'il croit identique à la Chélidexanthine, faut-il conclure, avec WEHMER, (133) que cette plante contient aussi de la Berbérine? Signalons en tout cas qu'en 1924, GADAMER (134) a confirmé les conclusions de SCHLÖTTERBECK. Il a obtenu à partir de la chélidoine, à côté de la chélidonine, comme produit accessoire un chlohydrate cristallin qu'il a analysé de la manière suivante: par traitement dans certaines conditions de ce produit par le cyanure de K, Il obtint des combinaisons cyanées sur lesquelles il fit agir l'acide acétique. Ce réactif laisse indemne les cyanures de sangminarine et de chélérytrine, mais dissout une matière colorante jaune puisque la liqueur qui filtre est colorée en jaune intense. Il traite cette liqueur par l'HCl et, après évaporation, obtient ainsi des cristaux jaunes qu'il identifie avec du chlohydrate de berbérine: teneur en eau, P.F; combinaison acétonique et réduction en tétrahydraté berbérien identiques. Etant donné l'autorité du chimiste allemand, la présence de la berbérine dans la chélidoine peut être considérée comme démontrée.

Par la même méthode, que celle que nous avons vue, SCHLÖTTERBECK avait déjà en 1901 (135) démontré la présence de la berbérine dans une autre Papavéracée? l'Argemone mexicana. Nous noterons en passant que la présence de Berbérine dans cette plante, revêt une importance particulière si nous considérons qu'elle a été proposée comme remède antiomorphinique, ce qui cadre avec les expériences de BRISSEMORÉT et CHALLAMEL que nous avons exposé précédemment. Notons également, par anticipation, que la Berbérine a été retrouvée en 1930 par P.A. FOOTE (136) dans les organes aériens de l'Argemone alba. Cette plante est un genre de coquelicot blanc, qui pousse dans les terrains secs et sablonneux qui s'étendent du Missouri jusqu'à la Floride et au Texas. Les racines pulvérulisées ont été traitées par l'amateur au moyen de l'Ammoniaque et du Chlороform au Soxhlet. Le percolat jaune foncé obtenu, distillé, laisse un précipité brun-rouge qui contient de la Berbérine, puisqu'il donne les réactions de cet alcaloïde avec l'acide nitrique, l'eau de chlore et l'acide chlohydratique. Signalons néanmoins que, au cours de cette opération, l'amateur prétend avoir isolé de la Berbérine par solubilisation dans l'éther!

HERDER, en 1905 (137), trouve de la Berbérine dans le genre Fibraurea et, en particulier, dans le F. cholerleuca, mais il utilise, pour caractériser l'alcaloïde, le réactif à l'iedure de caesium et de mercure. Remarquons donc, avec GORIS, que la conclusion de HERDER, quant à la nature de l'alcaloïde qu'il localise, est pour le moins douteuse.

En 1908, MAKOSHI (138) trouve dans une Fumariacée, le Corydalis Vernyi, à côté de la Pretopine, des traces d'un alcaloïde, qu'il suppose être de la Berbérine ou, du moins, un alcaloïde très proche.

En 1914, KEEGAN (139) trouve de la Berbérine dans les pétales de Mecanopsis Cambrica (Papavéracée). Il ne donne du reste aucune

indication sur les moyens dont il s'est servi pour identifier l'alcaloïde.

En 1913, L. HOLM (40), dans une étude sur le Menispermum Canadense, conclut que le rhizome de cette plante contient de la Berbérine, conclusion contraire à celle de WIDERA (loc.cit.)

Comme on peut le voir, d'après l'abondance des références, la Berbérine, alcaloïde très coloré, avait attiré énormément l'attention des chimistes et des botanistes. On tendait, vers la fin du XIX^e siècle, à appeler Berbérine toute substance colorée en jaune? Nous avons, intentionnellement, malgré leur antériorité, laissé de côté les communications de deux auteurs autorisés sur la distribution botanique de la Berbérine. Il s'agit des travaux de GORDIN, en 1902 (41), et de K. BAUER, en 1908 (42).

GORDIN, frappé du nombre de plantes considérable où les anciens auteurs avaient retrouvé de la Berbérine, décide d'employer, pour la recherche de celle-ci, une méthode spécifique. Il commence par extraire la Berbérine de la plante en épuisant 5 à 20 grammes de plante pulvérisée par l'alcool chaud, évaporant ce dernier au bain-marie, puis étendant le résidu de 20 à 100 cc. d'eau. Il filtre sur talc si nécessaire et traite le filtrat par une solution iodée-iodurée à 10 %. S'il ne se fait pas de précipité, il conclut qu'il n'y a pas de Berbérine. S'il y a un précipité, il passe à l'essai suivant, qui consiste dans la formation d'Acétone-berbérine dans les concotions données par GAZE dans sa thèse. 10cc. du filtrat sont additionnés de 1 à 2 cc. de lessive de soude à 10 % et le liquide, s'il est trouble, est filtré. Le filtrat est ensuite porté à 50° et additionné de 5 cc. d'acétone. Les cristaux d'acétone-berbérine se forment après 15 à 20 minutes. Si l'on n'a rien obtenu au bout de 2 heures, on ajoute 30 cc d'eau et on abandonne 24 heures en lieu frais. Si alors on n'obtient pas de cristaux, c'est que les 10cc. de liquide primitif renfermaient moins de 1 ctgr. de Berbérine. Si au contraire on obtient la combinaison, on la recueille sur un filtre, on la lave à l'eau et on dissout ensuite dans l'eau acidulée par HCl. Sur de petites portions de la solution obtenue on essaye séparément les divers réactifs de la Berbérine : Iodure K, eau de chlore, bichromate de K., et acide picrique. Il peut arriver que l'iodure de K. donne un précipité dans la liqueur primitive et qu'on ne puisse cependant obtenir de combinaison avec l'acétone. Dans ce cas, on précipite 10 à 20 cc. de liqueur primitive par l'iodure de K. en excès. On recueille le précipité sur un filtre et on lave à l'eau tenant en solution de l'iodure de K., pour éviter de désolubiliser la Berbérine, puis, avec un peu d'eau, on entraîne le précipité dans un petit ballon. Le mélange, concentré jusqu'à 2 cc., est additionné de quelques gouttes de soude et de 1 cc. d'Acétone. Après 2 heures, on ajoute 2 volumes d'eau et on attend une nuit. Dans ces conditions la réaction est positive, d'après l'auteur, avec 1 mmgr. de Berbérine.

GORDIN, appliquant sa méthode, à la recherche de la Berbérine dans les végétaux, montre qu'un certain nombre de plantes, considérées comme des plantes à Berbérine, n'en contiennent en réalité pas. Par exemple : le Cocculus ~~Palmae~~ ou Colombe, la racine de Pareira Bravé.

le rhizome de Menispermum Canadense, et celui de Jeffersonia diphylla

BAUER, applique la réaction de GORDIN à la microchimie, dans les conditions suivantes :

2 ou 3 coupes de la plante, dans laquelle il recherche la Berbérine, sont mises sur une lame avec quelques gouttes d'eau pendant quelques secondes, afin de permettre la diffusion de la Berbérine. On ajoute alors 1 goutte de lessive de soude à 10%, on réchauffe la lame avec précaution et on ajoute 4 à 5 gouttes d'Acétone. On obtient des cristaux caractéristiques, ressemblant à des soleils et d'une coloration jaune-vertâtre. Il faut beaucoup de patience pour appliquer cette réaction. Elle demande quelquefois 5 minutes, parfois plusieurs heures. Souvent elle ne se développe pas du tout, ce qui prouve, d'après l'auteur, que la Berbérine est inégalement répartie suivant les différentes régions du même végétal.

Pour accélérer la réaction BAUER conseille d'ajouter, immédiatement après la goutte de lessive alcaline, 4 à 5 gouttes d'Acétone, et de chauffer seulement à ce moment.

Appliquant sa réaction à la recherche de la Berbérine dans les plantes, l'auteur démontre la présence de la Berbérine dans les plantes suivantes :

BERBÉRIDÉES : B. Aquifelium Pursh B. fascicularis Sims,
B. Vulgaris L. B. Cerasina Schrad.,
B. Canadensis Pursh B. Lucida Schrad..

RENONCULACÉES : Hydrastis Canadensis L. (rhizome) Coptis trifolia (tige)
Xanthorhiza apifolia (tige)

Les plantes suivantes ne renfermeraient pas de Berbérine

Pedophyllum peltatum L. Pedophyllum Emondi Epimedium alpinum L. Caulophyllum (Leontice) Thalictroides Michx
Jeffersonia diphylla Bart. Nandina domestica Thunb.
Menispermum Canadense Chasmanthera Dependens Hochst.
Xanthoxylum Bungei Planck. Xanthoxylum Clava-Herculis
Evodia elegans (L.) Andira inermis H.B.
Sanguinaria Canadensis L. Forestiera ligustrina Poir.
Chelidonium majus L. Bocconia cordata Willd.
Adonis vernalis L. Jateorrhiza Calomba Miers
Menispermum ceculiferum L. (fruit) Araroba Naturalis (sic).
Andira Araroba Aquia

Dans beaucoup de plantes, signale l'auteur, par exemple dans le Nandina domestica, le Chasmanthera Dependens et le Chelidonium majus, on obtient des cristaux d'une combinaison acétonique mais qui ne semblent pas identiques à l'Acétone-Berbérine.

Que faut-il penser de ces conclusions de BAUER ? Nous avons étudié la sensibilité et la valeur de sa réaction : elle est très précise et spécifique et, une fois obtenue, permet de conclure avec certitude à la présence de la Berbérine dans une plante. Toutefois, on ne peut pas dire qu'elle soit très sensible. On l'obtient très facilement avec des coupes de plante, très riches en Berbérine, comme par exemple les racines de Berberis Vulgaris ou les tiges de Mahonia Fortunei, mais, en revanche, il est parfois impossible de

l'obtenir avec des coupes de plantes renfermant pourtant sûrement de la Berbérine, en particulier, avec les tiges de divers Berberis. Nous avons été impuissant à obtenir cette réaction avec plus de 50 coupes de Bige de Berberis Vulgaris.

Nous avons néanmoins appliqué la réaction à des plantes examinées par BAUER et où avait été cependant signalée la Berbérine:

1^o- Thalictrum flavum, Renonculacée

Nous avons fait des coupes dans les racines, les tiges et les feuilles. Nous leur avons appliqué la réaction de BAUER : nous n'avons, à aucun moment, pu obtenir de cristaux semblables ou même voisins de l'Acétone-Berbérine.

2^o- Argemone Mexicana, Papavéracée

Nous avons fait des coupes dans la racine : ces coupes ne nous ont pas données de réaction à l'Acétone-Berbérine.

3^o- Les Dicentra, Fumariacées.

Nous en avons examiné 2 espèces le D. spectabilis et le D. Formosa. Dans aucun des organes de ces plantes il a été possible de caractériser la Berbérine.

4^o- Les Corydalis, Fumariacées.

Nous avons examiné le C. tuberosa. Absence de Berbérine dans tous les organes.

5^o- Xanthoxylum fraxineum, Rutacée

Pas de Berbérine, ni dans les feuilles, ni dans la tige, ni dans la racine.

6^o- Pétales, feuilles et racines de Meconopsis Cambrica, Papavéracée.

Pas la moindre trace de Berbérine.

7^o- ~~Tiges et racines de chélidorée~~ ^{Yours n'avez pas obtenu} ~~de cette plante~~ ^{de cette plante} ~~de cette plante~~ En revanche nous avons trouvé de la Berbérine, et même en grande abondance dans les racines des divers Berberis :

B. Vulgaris ; B. Lycium ; B. Violacea ; B. Fortunei ; B. Aquifolium

Dans les coupes de tige la réaction à l'Acétone-Berbérine n'a pu être ob enue très nettement qu'avec un Mahonia qui me paraît être extrêmement riche en Berbérine, le Mahonia Fortunei. Dans ce Mahonia, on n'a même pas besoin de faire les localisations, l'examen des coupes dans une goutte d'eau montre les cellules à Berbérine, très différenciées, dans le parenchyme cortical et dans les cellules du parenchyme ligneux accolé au bois primaire. ^{ou en forme également dans tous} ~~les autres tissus~~

De même que BAUER, nous n'avons pas obtenu de cristaux d'Acétone-Berbérine avec les coupes de Menispermum Canadense et de Nandina domestica.

De la pratique de cette réaction, nous retirons comme conclusion que, si elle est négative, on ne peut pas sûrement conclure que la plante ne contient pas de Berbérine. En outre, les cristaux d'acétone-Berbérine, lorsqu'ils se ferment, sont disséminés dans toute la préparation, et on ne peut pas avoir de localisation de l'alcaloïde.

Nous avons alors cherché, en travaillant sur les coupes de racine de Berberis, à trouver une réaction qui soit à la fois suffisamment spécifique, assez sensible, et qui permette la localisation de la Berbérine.

Nous avons tout d'abord cherché à appliquer la réaction de K. KLUNGE. Nous avons opéré de la manière suivante : 2 ou 3 coupes sont traitées par une ou 2 gouttes de solution saturée de Chloration de K., pour insolubiliser la Berbérine, sous forme de Chloration dans les cellules où elle existe. On ajoute ensuite 1 à 2 gouttes d'HCl

~~* sa spécificité laisse, il est vrai, à désirer comme nous l'avons vu.~~

au 1/2 ; le chlore naissant libéré, par action de l'HCl sur le chloral, donne avec la Berbérine, une coloration rouge, qui montre déjà à l'œil nu, une répartition grossière de la Berbérine, je dis répartition grossière, car la réaction tend à diffuser. En l'appliquant aux différentes plantes, nous avons trouvé cette réaction positive avec les racines de tous les Berberis examinés, avec la plupart des tiges des Berberis, mais jamais dans les feuilles de ces espèces. La réaction a été trouvée positive également avec les coupes de racine de Thalictrum Flavum et très légèrement, dans les racines de Chélidoine. Les coupes des tiges de ces deux plantes nous ont, en revanche, donné une réaction négative. La réaction a été de même négative avec les coupes de Nandina Domestica (racine et tige) Menispermum Canadense (racines et tige) Xanthoxylum Fraxineum (rac. et tige) Corydalis et Dicentra (racines) Mecenopsis et Argemone (racines).

Nous avons été également amenés à proposer la réaction suivante pour la Berbérine :

Si l'on traite des coupes d'une plante renfermant cet alcaloïde par l'ammoniaque, on voit les zones à Berbérine colorer en brun. La réaction semble extrêmement sensible. Nous l'avons appliquée à la microchimie dans les conditions suivantes :

Les coupes sont placées dans un petit verre de montre reposant par sa base dans un verre de montre beaucoup plus grand. Ce dernier contient quelques gouttes d'ammoniaque. Le tout est recouvert d'un petit cristallisoir renversé, pour éviter la volatilisation de l'ammoniaque dans l'atmosphère. Il faut noter que les coupes ainsi colorées en brun, se décolorent si elles sont laissées à l'air. Il doit donc y avoir formation d'un composé d'addition assez instable entre la Berbérine et l'Ammoniaque. Cette réaction nous a donné des résultats positifs pour les racines des Berberis Vulgaris, Violacea, Lycium, Aquifolium, Fortunei et pour les tiges des mêmes Berberis sauf le Lycium. La constatation ayant été faite primitivement sur la tige nous avions même, en premier lieu, conclu qu'il pouvait exister des Berberis sans Berbérine comme il existe des Cafiers sans caféine. Nous devons en outre, à l'obligeance du Conservateur du Jardin Botanique d'Antibes, d'avoir pu travailler sur les tiges des deux Berberis suivants ; B. Atrocarpa et B. Aristata. La réaction à l'Ammoniaque a été en revanche négative pour toutes les autres plantes examinées, et en particulier pour le Chelidonium Majus, et le Nandina Domestica, le Xanthoxylum Fraxineum, les Thalictrum, les Corydalis et le Menispermum Canadense.

Nous avons également employé, pour localiser la Berbérine, la méthode de BOEDECKER, modifiée, celle à l'acide sulfurique et enfin celle de L. SAUVAN (loc.cit.). D'après les indications de cet auteur, on met les coupes dans l'eau, on fait arriver une goutte de solution iode-iodurée sous la lamelle, et on attend quelques secondes avant de procéder à l'examen. Dans les plantes riches en Berbérine, on peut observer, dans ces conditions, de beaux cristaux verdâtres, qui, malheureusement, se répartissent dans toute la préparation. Avec les coupes de tige, on obtient très rarement la réaction. Cette remarque, qui est d'reste générale, avec tous les réactifs microchimiques employés, nous fait conclure qu'il y a toujours beaucoup moins de Berbérine dans la tige que dans la racine.

Nous nous sommes alors demandés si, à cette localisation élective de la Berbérine dans un organe déterminé, correspondait une localisation élective de la Berbérine dans un tissu déterminé. Outre les méthodes de localisation que nous avons citées, nous avons employé celles de MAYRHOFER à l'acide picrolénique, qui consiste à traiter les coupes à examiné par 2 gouttes de solution concentrée d'acide picrolénique, 1 goutte d'alcool et 1 goutte de glycérine de manière à insolubiliser complètement le picrolénate de Berbérine.

En comparant les résultats obtenus avec les divers réactifs microchimiques de la Berbérine, nous pouvons donner les résultats suivants :

Dans les racines de Berbérine on trouve la Berbérine dans le parenchyme cortical surtout, et aussi un peu dans le liber et les rayons médullaires.

Dans les tiges on trouve la Berbérine surtout dans le parenchyme cortical externe et dans le liber. Dans le *Mahonia Fortunei* toutefois, on trouve de la Berbérine partout et même dans la moelle et le parenchyme ligneux. En revanche on n'observe jamais de Berbérine dans les membranes cellulaires, comme l'ont prétendu certains auteurs; tout au plus trouve-t-on de la Berbérine dans les parois des vaisseaux du bois et encore avec des coupes assez épaisses.

Dans la feuille nous n'avons jamais pu localiser d'alcaloïde par les réactifs que nous avons employé. D'autres auteurs, et en particulier GORIS, ont trouvé, par le réactif iodo-ioduré, que la Berbérine, dans les feuilles de *Berberis*, était localisée dans les cellules épidermiques parenchymateuses et libériennes. La quantité de Berbérine, d'après GORIS, est d'autant plus grande que les feuilles sont plus rouges.

Dans la graine, SAUVAN puis GORIS ont montré que toutes les cellules de l'albumen et de l'embryon donnent des réactions intenses. Toutefois l'embryon est plus riche en Berbérine que l'albumen.

Dans le *Thalictrum flavum* nous avons, comme nous l'avons vu plus haut, obtenu une réaction de KLUNGE positive. Dans ces conditions, les régions qui se colorent sont le parenchyme cortical et le liber de la graine. *Quel est l'alcaloïde que nous donnent les cellules de Klunge?*

De même pour la racine de Chélideine, *R. de Klunge* positive. Pour ce qui est de la répartition de la Berbérine dans le rhizome d' *Hydrastis canadensis*, elle a été faite par HERMANN (loc.cit.), HERDER au moyen de l'iodure de Caesium et de Mercure, par Giuseppe ASTOLFONI (43) puis GORIS et WALLART (44). Ces deux derniers auteurs en particulier ont employé toute une série de réactifs : solution iodo-iodurée, réactif de FROEHDE, eau de Brome, etc... Leurs conclusions sont parallèles : ils trouvent de la Berbérine surtout dans le parenchyme cortical et dans l'endoderme; l'Hydrastine étant localisée au contraire principalement dans la zone ligneuse des faisceaux libero-ligneux et vraisemblablement aussi, dans le parenchyme libérien.

HERDER (loc.cit.) a localisé la Berbérine dans le *Fibraurea Chloroleuca* par précipitation à l'iodure de Caesium et

de mercure. Il en trouve ainsi dans les parois des fibres sclérenchymateuses qui avoisinent les faisceaux ainsi que dans les parois des vaisseaux et même leur lumen. Son résultat est assez surprenant.

O. HERMANN (loc.cit.) localise la Berbérine dans la racine et les feuilles du Jeffersonnia diphylla, mais ses résultats, ayant été infirmés par BEUER, nous ne reproduirons pas son travail.

En somme, nous pouvons conclure, en gros, que la Berbérine se localise surtout dans les régions externes de la racine et de la tige.

TABLEAU ACTUEL DES PLANTES À BERBÉRINE

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Dans ce tableau nous indiquerons avec un ? les plantes dans lesquelles la présence de la Berbérine est douteuse, ou encore celles où la présence de la Berbérine, signalée par les anciens auteurs n'a pas été infirmée ou confirmée.

1^o- Famille des RENONCULACEES

x	Hydrastis canadensis L.	4 % env.
"	<u>bonadensis</u>	4 % "
x	Coptis trifolia L.	8 % "
"	<u>anemonefolia</u> L.	8 % "
x	" <u>japonica</u>	+
"	<u>Teeta</u> Wall.	8,9 %
	Xanthorhiza apiifolia L'Hérit.	+

Peut-être faut-il ajouter avec réserve deux espèces du genre Delphinium :

Delphinium camptoncarpum (plante de la Perse) ?
" saniculaefolium (plante de l'Inde) ?

Ces plantes, qui servent, dans les pays où elles poussent, à la teinture en jaune, ont été indiquées par CHRISTY, en 1887 (146), et par ARNAUDON, en 1891 (loc.cit.), comme pouvant renfermer de la Berbérine.

2^o- Famille des ANONACEES

Xylophia polycarpa (ou Caelocline polycarpa) D. (?)

46



Fig. 3.- Rameau d'une Berbéridacée à Berbérine :
BERBERIS ATROCARPA



3°- Famille des Ménispermacées

<u>Fibraurea</u>	<u>Chloroleuca</u>	?
<u>Tinospora</u>	<u>Rumphii</u>	?
"	<u>Teysmanni</u>	?
"	<u>Cordifolia</u>	?
"	<u>Crispa</u>	?
<u>Arcangelisia</u>	<u>Lemniscata</u>	?

Toutes ces plantes sont indiquées comme contenant de la Berbérine dans la dernière édition du Wehmer.

4°- Famille des Berbéridacées

x	<u>Berberis</u> divers	
x	<u>Mahonia</u> divers	
x	<u>Leontice</u> <u>Leontopetalum</u>	?
x	<u>Nandina</u> <u>Fomentosa</u>	?

5°- Famille des Papavéracées

x	<u>Chelidonium</u> <u>Majus</u>	
x	<u>Argemone</u> <u>alba</u>	
x	" <u>Mexicana</u>	?
x	<u>Meconopsis</u> <u>Cambrica</u>	?

6°- Famille des Rutacées

x	<u>Orixa</u> <u>japonica</u>	?
x	<u>Zieria</u> <u>lanceolata</u>	?
x	" <u>Octandra</u>	?
x	<u>Evodia</u> <u>meliifolia</u>	?
x	<u>Phellodendrum</u> <u>Amurense</u>	?
x	<u>Toddalia</u> <u>aculeata</u>	?

Enfin, à cette liste de Rutacées, il faut ajouter certainement un certain nombre d'espèces du genre Xanthoxylum, mais la confusion est très grande à ce point de vue. Pour n'en citer qu'un exemple, WEHMER, dans sa dernière édition, signale la présence de Berbérine dans le X. Ochroxylum. Or, dans une thèse du Laboratoire de Matière Médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris, LEPRINCE, en 1911 (46), a montré que ce Xanthoxylum contenait comme alcaloïde de la Xanthérine, sans doute proche de la Berbérine, mais néanmoins nettement différenciée par toute une série de réactions. Antérieurement du reste, on a mentionné des Xanthoxylum contenant des alcaloïdes autres que la Berbérine. GIACOSA, en 1889 (47), a montré que le X. Senegalense contenait comme alcaloïde de l'Artarine, qui doit être de la Methyl-Hydro-Berbérine. Comme Xanthoxylum contenant de la Berbérine, on peut citer :

x	<u>Xanthoxylum</u> <u>Caribaeum</u>	
x	" <u>Carolinianum</u>	
x	" <u>alatum</u>	
x	" <u>Riperitum</u>	

avril 46



Fig. 5 .- Rameau d'une Berbéridacée à Berbérine :

BERBERIS ARISTATA





Fig. 4.- Rameau d'une Hérhéridacée à Berbérine :
BERBERIS LYCIUM

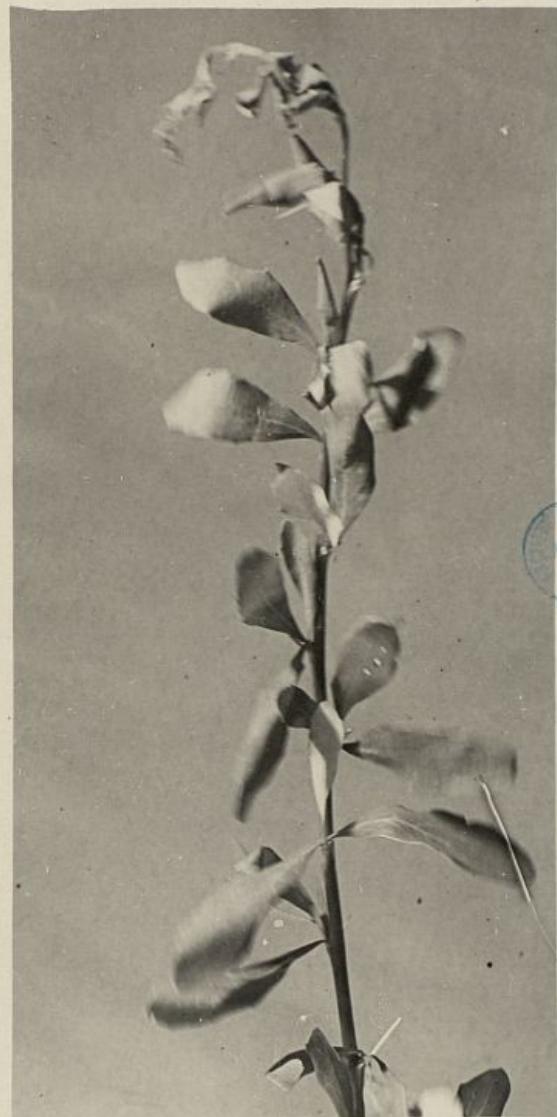




Fig. 6.- Rameau d'une Berbéridacée à Berbérine
MAHONIA AQUIFOLIUM





Fig. 7.- Rameau d'une Berbéridacée particulièrement riche en Berbérine :

MAHONIA FORTUNEI



Quelles réflexions nous inspirent la considération de ce tableau ?

La Berbérine, au lieu d'être un alcaloïde particulier à une famille, comme l'est la Strichnine par exemple, est un alcaloïde assez disséminé dans l'échelle Botanique. On peut le comparer, à ce point de vue, à la Caféine, quoique sa distribution s'étende quand même plus largement dans le règne végétal. Malgré tout, nous ne sortons pas des Dialypétales, et même des Dialypétales Hypogynes.

Nous noterons avec assez de complaisance, qu'on retrouve des échantillons fossiles de toutes ces familles botaniques, d'après ENGLER, dans le tertiaire. Ces végétaux sont donc apparus à la même époque et il n'est pas très surprenant qu'à des conditions de vie identiques, corresponde un chimisme identique.

ETUDE SOMMAIRE DES PLANTES À BERBÉRINE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous ne décrirons pas évidemment l'Hydrastis Canadensis, dont la description et les propriétés figurent dans tous les traités de Matière Médicale. Notons seulement que, du point de vue qui nous intéresse, il serait peut-être instructif de faire des dosages comparatifs de Berbérine sur l'H. de l'Amérique du Nord et les H. qu'on a cultivé en Estonie et aussi, plus récemment, en France. Peut-être le climat a-t-il une influence sur la genèse de la Berbérine.

Nous avons signalé comme Coptis contenant de la Berbérine quatre espèces. Les deux plus intéressantes sont le C. trifolia et le C. Teeta. Ces deux plantes appartiennent à la tribu des Helléborées. Th. HOLM, en 1911 (148), nous donne les indications suivantes sur la première: c'est une petite herbe vivace, dont le rhizome, de couleur jaune, long et mince, donne naissance à une tige, portant une fleur solitaire et quelques feuilles trifoliées. Les fruits sont des follicules. La plante habite les marécages et les bois peu élevés du Nord de l'Amérique, du Maryland à l'Alaska. On la rencontre aussi dans la Russie d'Asie. Son rhizome, connu sous le nom de Goldthreed, est employé par les indigènes comme tonique, à la façon du Quassia. Il était du reste inscrit autrefois à la Pharmacopée des Etats-Unis.

Le Coptis Teeta pousse, lui, en Extrême-Orient (Nord-Est de l'Assam, Chine et Cochinchine). Le rhizome, tortueux et noueux,

sert, comme l'ont montré BLAQUE et MAHEU, en 1926 (149, a falsifier le rhizome d'Hydrastis.

Le Xanthoriza apifolia appartient également à la tribu des Helléborées. C'est une plante buissonnante, vivace, pouvant atteindre de 30 à 50 cm. de haut. Elle est originaire de l'Amérique du Nord, et se rencontre depuis l'Etat de New-York jusqu'à la Floride principalement dans les régions montagneuses. Ses racines sont utilisées, comme toute la plante, pour préparer des teintures pour étoffes. La coloration aigre de la plante lui a valu le nom de Shrubbyyellowroot ou encore de Southern Yellow Root. Les racines de cette plante sont également utilisées, comme l'ont montré BLAQUE et MAHEU, pour falsifier le rhizome d'Hydrastis.

Le Delphinium camptocarpum est la racine "Shreck" dont les Perses se servent pour teindre leurs étoffes. Le D. Saniculaefolium est le "spruck" ou "spung" dont se servaient autrefois les Indiens pour le même usage. Ces deux espèces appartiennent à la tribu des Helléborées.

Parmi les Ménispermacées, où l'existence de la Berbérine est douteuse, nous n'avons que des plantes exotiques.

Les Fibraurea sont des plantes de la Chine et de l'archipel malais. Ils ont des inflorescences en grappe touffues et leur tige servent au Chinois pour la teinture en jaune. Les Malais s'en servent pour préparer des médicaments fébrifuges.

Parmi les Tinospora, le T. cordifolia vient de l'Inde. Le T. Teymanii de l'Australie, le T. Crispa de l'Archipel Malais. Ils sont employés dans ces pays comme fébrifuges.

L'Arcangelisia Lemniscata est une espèce que l'on trouve à Jawa, Borneo, les Célèbes et la Nouvelle-Guinée.

Nous n'avons pas décrit le Xylophia Polycarpa dont nous ayons parlé en exposant le travail de STENHOUSE à son sujet.

Le genre Berberis comporte plus de 100 espèces réparties en Asie Centrale, Chine, Japon et surtout Amérique du Nord. Les Mahonia se distinguent surtout des Berberis par ce fait que les tiges ne présentent pas d'épines. Les deux genres appartiennent à la sous-tribu des Berbéracées, c'est à dire que leurs fleurs sont hermaphrodites, à la différence de celles de l'autre tribu des Berbéracées, les Lardizabalées. De plus, ils ne présentent qu'un carpelle au lieu de trois. Le fruit est une baie, et la graine a un albumen charnu. En Europe on trouve comme Berberis le B. Vulgaris ou Vinettier et le B. Violacea. On sait que l'épine-vinette sert d'hôte intermédiaire à la rouille du blé. Il serait peut-être intéressant, à l'aide d'une technique micro-chimique suffisamment précise de rechercher s'il y a migration de l'alcaloïde de la plante parasitée au parasite, puisque d'autres auteurs ont vu qu'on pouvait assister à de semblables migrations au cours de greffes expérimentales. Le

Les Mahonia, comme chacun sait, servent comme plantes d'ornement dans nos jardins.

La matière colorante de l'épine-vinette, avec le concours



Fig. 8 .- Rameau d'une Berbériacée sans Berbérine :
NANDINA DOMESTICA



du tanin, donne un beau jaune, le tannate de Berbérine, assez stable sur la soie, et capable de teindre de la même couleur les peaux tannées au Sumac, couleur rehaussée et rendue plus stable par le Chlorure stanneux. La matière colorante du Berbérine s'unit encore, d'après ARNAUDON (*loc.cit.*), qui donne toutes ces indications, au bleu de l'acide Sulfo-Indigotique pour donner un Sulfo-Indigotate de Berbérine, plus stable que les deux couleurs séparées.

Le Berberis Thunbergii ou "Sciaoppé" est le B. Japonensis sont utilisés également par les Chinois pour teindre les étoffes.

Au point de vue thérapeutique, les différentes espèces de B sont, en général, employées comme fébrifuges, ce qui cadre avec les propriétés fébrifuges données à la Berbérine par FALCK (150), par TORTORA, en 1878 (151), et, au B. Aquifolium, par AULDE, en 1890 (152) et par DE LAVAL, en 1892 (153).

Un extrait, nommé "Rusot" est utilisé, en ophtalmologie, par les médecins indigènes indiens, et préparé avec 3 Berberis asiatiques : B. aristata, B. asiatica et B. Lycium.

Le Leontice Leontopetalum ou "Rhajepon", qui est en réalité du point de vue botanique un Euleontice, croît dans l'Europe Méditerranéenne, en Cyrénique et en Orient. Ses tubercules sont utilisés par les Indigènes de ces pays comme savon et aussi comme nous l'avons vu, comme plante anti-opium.

Les Nandina poussent au Japon. On les a acclimatées assez facilement dans nos jardins.

La Chélidoine ou "Grande Eclaire" est trop ^{comme} pour que nous la décrivions.

L'Argemone alba est, comme nous l'avons vu, une plante des terrains sablonneux de la Floride. Elle se distingue de la Chélidoine par son fruit, qui est une capsule, alors que celui de la Chélidoine est une silique. L'Argemone Mexicana, pousse, comme son nom l'indique, au Mexique. CHARBONNIER, dans une thèse parue en 1878, y avait signalé la présence de Morphine, ce qui avait été confirmé par HORTEGA. SCHOTTERBECK (*loc.cit.*) et BEPRINCE, en 1909 (154) ont montré que la Morphine n'existe pas dans cette plante.

Le Meconopsis Cambrica est une sorte de pavot à fleur jaune, qui croît dans le Pays de Galles.

L'Orixa japonica est une Rutacée du Japon. Les Zieria sont également des plantes exotiques sur lesquelles la littérature Française et Etrangère est assez vide. L'Evodia Meliifolia croît en Chine et au Japon où les indigènes emploient son écorce pour la teinture et comme médicament fébrifuge. C'est un arbre, à rameaux noirs et recouvert de lenticelles. Les fleurs sont dioïques et groupées en corymbe. Le fruit est une coque recouverte d'un duvet épais. Nous avons vu que d'après SQUIRE, cet Evodia est identique à l'E. glauca Miq. .

Le Xanthoxylum Caribaeum ou "Chavelier jaune des Antilles" pousse en Colombie et aux Antilles. Il le tronc recouvert d'épines

jaunes. Les fleurs sont disposées en panicules terminales, les carpelles, libres dans leur région ovarienne, renferment deux ovules. Les fleurs sont ou mâles ou femelles. Le

Le X. Carolinianum Lam. syn. : X. Catesbeianum Raf.;
X. fraxinifolium Walker nec Marschall, croît dans l'Amérique du Nord, de la Floride à la Caroline. Ses fleurs sont également en panicule terminal et les fleurs mâles et femelles sont séparées.

Le X. alatum Roxb., syn. X. Rastile Wall; X. planispinum Sieb. et Zucc., croît dans la région de l'Himalaya

Le X. Piperitum D.C., syn. Fagara Piperita L. nec Lour., croît au Japon, en Corée et dans le nord de la Chine.

Toutes les plantes que nous venons de décrire, sont des Rutacées ayant leurs carpelles libres dans la région ovarienne. De plus, ces carpelles étant 2-ovulées, l'albumen étant charnu et l'embryon droit, nous avons affaire à des Xanthoxylées. Au contraire, avec les Toddalia, nous avons affaire à des Rutacées où les carpelles sont concrescents dans toute leur longueur. L'ovaire est ordinairement à 2 ou 3 loges, 2-ovulés, et le fruit indehiscent est une samare ou une druppe. Le Toddalia aculeata Pers., syn. T. Asiatica H.B.; Paullinia aculeata; Scopolia aculeata, croît dans les régions suivantes : La Réunion, Maurice, Madagascar, Indes, Seylan, Java, Zahzibar et Martinique. C'est un arbuste dont l'écorce est utilisée à Madras dans la teinture en jaune, et comme stimulant, tonique et fébrifuge.

En résumé, les plantes à Berbérine peuvent industriellement ce qui est peut-être un bien gros mot, servir à la teinture en jaune. Au point de vue thérapeutique, elles servent comme tonique ar) fébrifuges, et surtout, comme plante anti-opium.

LA BERBERINE AU POINT DE VUE BIOCHIMIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-

I

I^o- Etat de la Berbérine dans le suc cellulaire.

Il semble que la Berbérine, dans les cellules où elle existe, se trouve à l'état dissous. Ce n'est en effet que par dessication ~~de~~ de coupes de plantes qui en contiennent qu'elle arrive à cristalliser dans les cellules. Nous nous sommes demandé si la Berbérine, que nous supposons être en solution, y est à l'état libre ou combinée, soit à des acides, soit à des tanins.

Etant donné l'insolubilité de la plupart des sels de Berbérine, nous avons porté surtout nos recherches sur les tanins. On sait que les belles recherches de MM. FERROT et GORIS ont démontré que les tanins pouvaient contracter des combinaisons avec toute une série de corps existant chez les végétaux et donner ainsi des complexes le plus souvent solubles dans le suc cellulaire. Ces complexes sont du reste très souvent scindés en plusieurs fragments, sous l'action des ferment, lors de la dessication des drogues.

Nous avons d'abord recherché les tanins sur les coupes n'ayant subi aucun traitement. Nous avons employé, comme réaction microchimique, la réaction suivante : nos coupes, mises dans une goutte d'eau, étaient traitées par un petit cristal de sulfate ferreux, dont l'oxydation spontanée à l'air avec formation de traces de sels ferriques, permettait de colorer ensuite les tanins en noir. Nous avons du reste contrôlé la valeur de notre technique sur des coupes de ronce, où l'on trouve les cellules à tanin en assez grosse quantité. Signalons que nous ne pouvions employer pour la recherche des tanins, la réaction au bichromate de K. sulfurique, puisque ce réactif, réagit également sur la Berbérine. Nos expériences, faites sur des tiges de Berberis Vulgaris et de Mahonia Fortunei, ne nous ont donné aucun résultat. Il ne semble pas, donc, y avoir de tanin libre dans ces plantes.

Nous avons pensé alors que ce tanin, dissimulé à nos réactifs chimiques, puisqu'engagés sous forme d'un complexe avec l'alcaloïde, pourrait être mis en évidence si nous disloquions ce complexe.

Nous avons, dans ce but, utilisé 2 méthodes :
 I^o- Nous avons recueilli nos coupes dans l'éther absolument anhydre, comptant ainsi réaliser la plasmolyse des cellules, c'est à dire la dissociation des complexes protoplasmiques, en même temps qu'insolubiliser l'alcaloïde, puisque non soluble dans l'éther. Les résultats ont confirmé cette insolubilisation et nous ont même montré que, dans le cas de certaines plantes, la Chéridoine par exemple, le solvant pouvait avec avantage enlever

certaines substances plutôt générantes, la chlorophylle par exemple. En revanche, sur les coupes ainsi traitées, nous n'avons pas pu voir la moindre trace de tanin. Une seule fois, avec une coupe de racine de Berberis, nous avons cru observer que certaines cellules, paraissant superposées aux cellules à Berbérine, s'étaient colorées en gris-noir.

2^o- Nous avons traité nos coupes par l'eau sulfurique à 2 %. Nous avons effectué d'abord une macération de quelques minutes de nos coupes dans quelques gouttes de cette liqueur, de manière à insolubiliser la Berbérine, comme dans le premier cas. Puis, le tout étant placé dans un verre de montre, nous avons chauffé avec précaution pendant quelques minutes. Après refroidissement, nos coupes ont été traitées par le sulfate ferreux. Par cette méthode, comme par la précédente, nous n'avons pas trouvé de corps tanniques.

Il nous semble donc que la Berbérine doit exister à l'état libre dans le suc cellulaire.

2^o- Formation de la Berbérine dans la plante

Nos connaissances sur ce point ne sont même pas embryonnaires: elles n'existent pas. La berbérine est cependant l'alcaloïde le plus répandu du règne végétal et il est curieux que les Biochimistes n'aient pas portés leur attention sur lui. On pourrait, à ce point de vue, se poser toute une série de problèmes :

Rôle de l'assimilation chlorophyllienne : il serait intéressant de voir par exemple, en faisant germer des graines de Berberis à l'obscurité, si le Berberis obtenu, renferme le même taux de Berbérine qu'un témoin.

Rôle de divers agents : les engrains d'abord, en les étudiant systématiquement; l'état physique du terrain; les conditions climatériques.

Evolution avec l'âge du végétal : il serait très instructif, en suivant la germination puis laousse de graines de Berberis, de voir à partir de quel moment l'alcaloïde apparaît comment son taux croît, puis se stabilise; quelles sont ses migrations.

On conçoit que les réponses à ces questions nécessiteront des travaux extrêmement longs et difficiles.

3^o- Signification biochimique de la Berbérine

La Berbérine est-elle une substance de déchet ou, au contraire, est-ce une substance susceptible d'être utilisée par le végétal ? Rappelons que SIAMICAN et RAVENA ont montré par exemple que la caféine pouvait jouer le rôle d'une hormone mais, en sens inverse nous pouvons remarquer que MOSSE et TAUTZ ont montré (155), que la Berbérine ne semblait pas être toxique pour les plantes. I

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est donc impossible de dire si la Berbérine est une substance de réserve, pouvant être utilisée par la plante au cours d'actes physiologiques, comme la germination par exemple, ou une substance de déchet, comme tendrait en somme à le faire croire, sa disposition dans les parties les plus externes des organes.

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-

I

1^o- Nous avons, du point de vue théorique, mis au point les faits suivants :

a)- Nous avons fait l'historique complet des plantes à Berbérine et, à la lumière des travaux qu'il nous a été donné d'examiner, nous avons pu rectifier certaines erreurs auxquelles les ouvrages, même les plus autorisés, tendaient à donner droit de cité dans la littérature scientifique. Nous avons, en particulier, démontré, d'une manière formelle, que la famille des Légumineuses devait être rayée de la liste des familles botaniques renfermant des plantes à Berbérine.

b)- En synthétisant les résultats obtenus dans l'étude chimique de la Berbérine, surtout par les auteurs étrangers et, en particulier par les auteurs allemands, nous avons pu esquisser les rapports de la Berbérine avec les alcaloïdes des familles voisines et montrer comment ils sont liés, les uns avec les autres, par des transitions parfois insensibles.

c)- Nous avons entrevu une interaction possible entre la Berbérine et la Morphine.

2^o- Du point de vue pratique nous avons apporté à l'étude de la distribution de la Berbérine dans les plantes les modestes contributions suivantes :

a)- Nous avons comparé entre-elles les différentes réactions de la Berbérine appliquées à la micròchimie et nous avons été amené à proposer, à ce point de vue, deux nouvelles réactions: la réaction de KLUNGE et une réaction par les vapeurs d'ammoniaque.

b)- Nous avons vérifié les résultats obtenus par K. BAUER quant à la liste des plantes à Berbérine et nous avons cherché à combler certaines de ses lacunes. Nos résultats n'ont du reste pas été extrêmement brillants et la plupart des plantes examinées par nous, qui n'avaient pas été examinées par K. BAUER, ne nous ont pas donné les réactions de la Berbérine.

c)- Nous avons vu, ou plutôt vérifié, qu'il y avait en quelque sorte une localisation élective de la Berbérine, et quant aux organes (racines), et quant aux tissus (assises externes du parenchyme cortical).

d)- Nous avons recherché l'état sous lequel pouvait se

trouver la Berbérine dans la cellule. Nous avons abouti à cette conclusion que la Berbérine n'existe pas, comme certains alcaloïdes, sous forme de complexe tannique, mais semblait plutôt exister à l'état libre dans le suc cellulaire.

I

Nous présentons ces conclusions, obtenues par des méthodes microchimiques, avec beaucoup de réserves, et nous pensons qu'un contrôle des résultats ainsi obtenus, par l'analyse chimique sur de grandes quantités de végétal s'impose.

....0000000....

ar
)

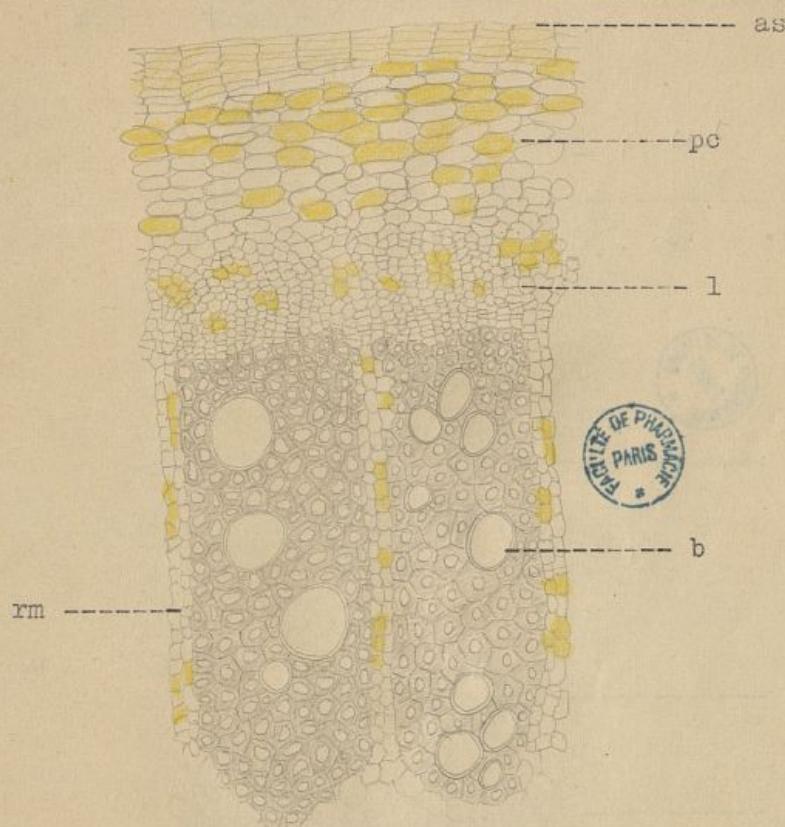
SCHEMAS DE LOCALISATION DE LA BERBERINE
DANS QUELQUES PLANTES

-:-:-:-:-:-

Nous avons reproduit, d'après nature, et en interprétant les résultats obtenus à l'aide de plusieurs réactions, les localisations de la Berbérine dans les plantes suivantes :

- 1 - Racine de Berberis Vulgaris
- 2 - Tige de Berberis Vulgaris
- 3 - Tige de Mahonia Fortunei
- 4 - Tige de Mahonia Aquifolium
- 5 - Tige de Berberis aristata

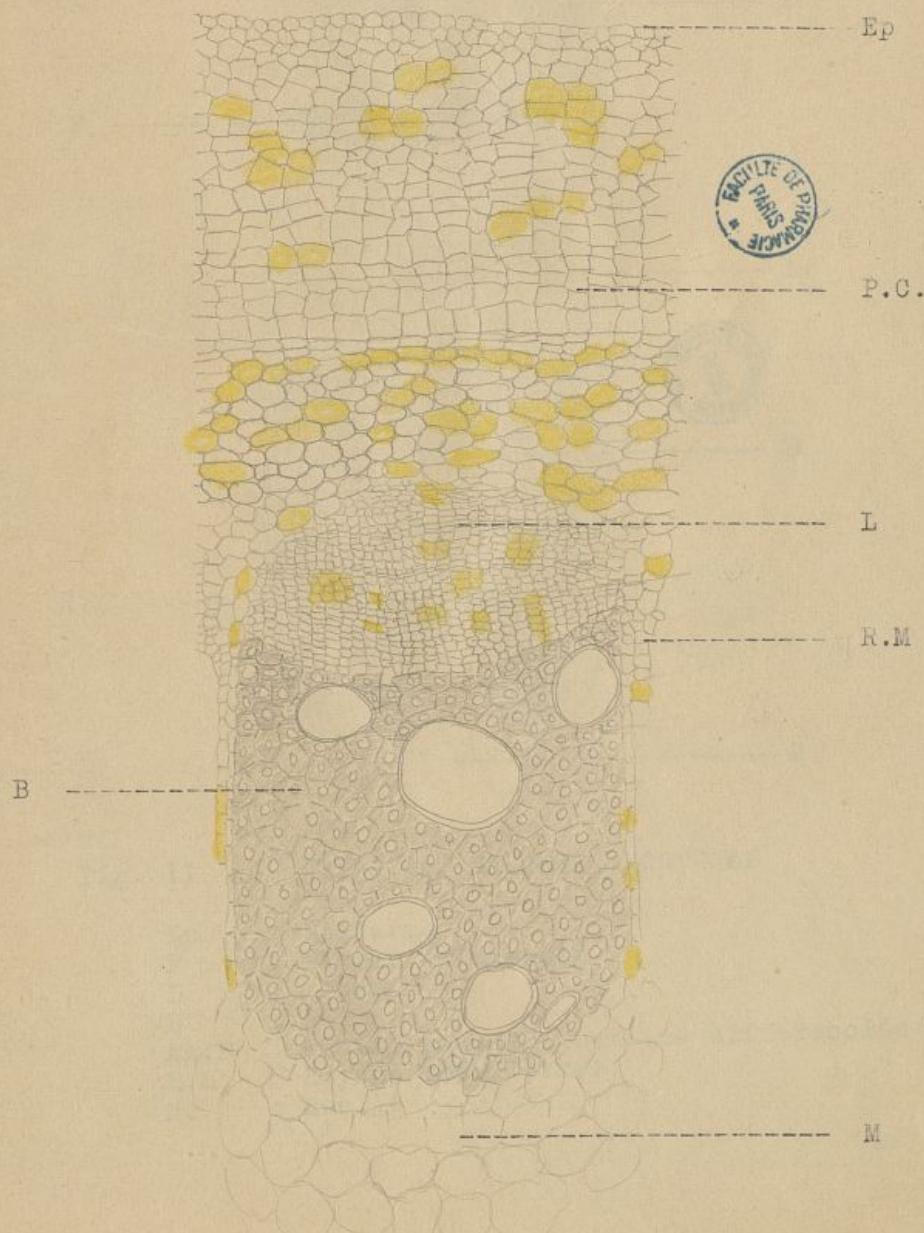


Fig. 9 .- Racine de *BERBERIS VULGARIS*

- as .- Suber : assise subéreuse
- pc .- Parenchyme cortical
- l .- Liber
- b .- Bois
- rm .- Rayons médullaires

Fig. 10. - Tige de BERBERIS VULGARIS

Ep : Epiderme
P.C. : Parenchyme cortical
L : Liber
B : Bois
R.M. : Rayons médullaires
M. : Moelle



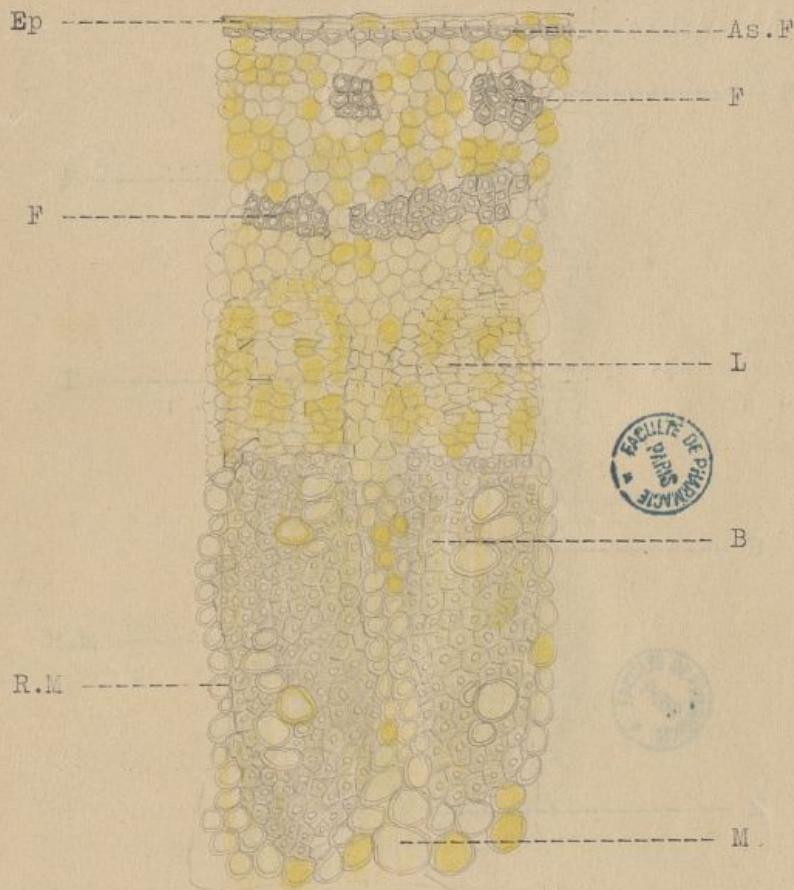


Fig. II .- Tige de MAHONIA FORTUNEI

Ep	: Epiderme
F	: Fibres scléreuses
L	: Liber
B	: Bois
As.F	: Assise sous-épidermique différenciée en fibres
R.M	: Rayons médullaires
M.	: Moelle

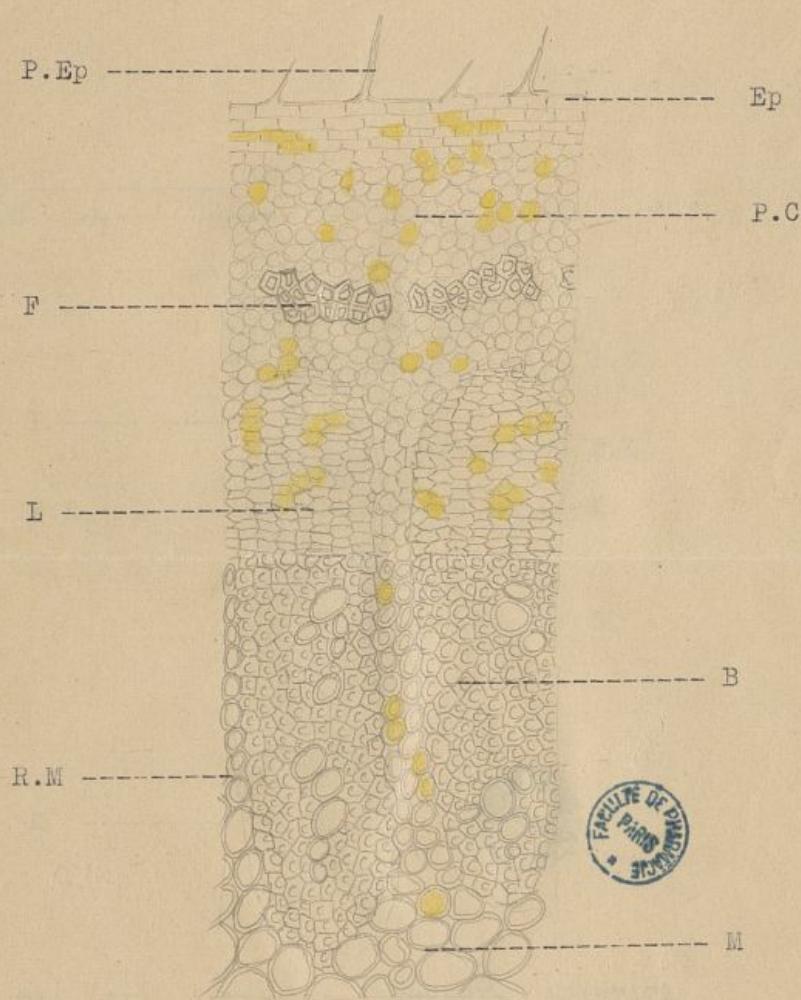


Fig. 12 .- Tige de MAHONIA AQUIFOLIUM

- P. Ep : Poils épidermiques
- Ep : Epiderme
- F : Fibres scléreuses
- L : Liber
- B : Bois
- R. M : Rayons médullaires
- M. : Moelle

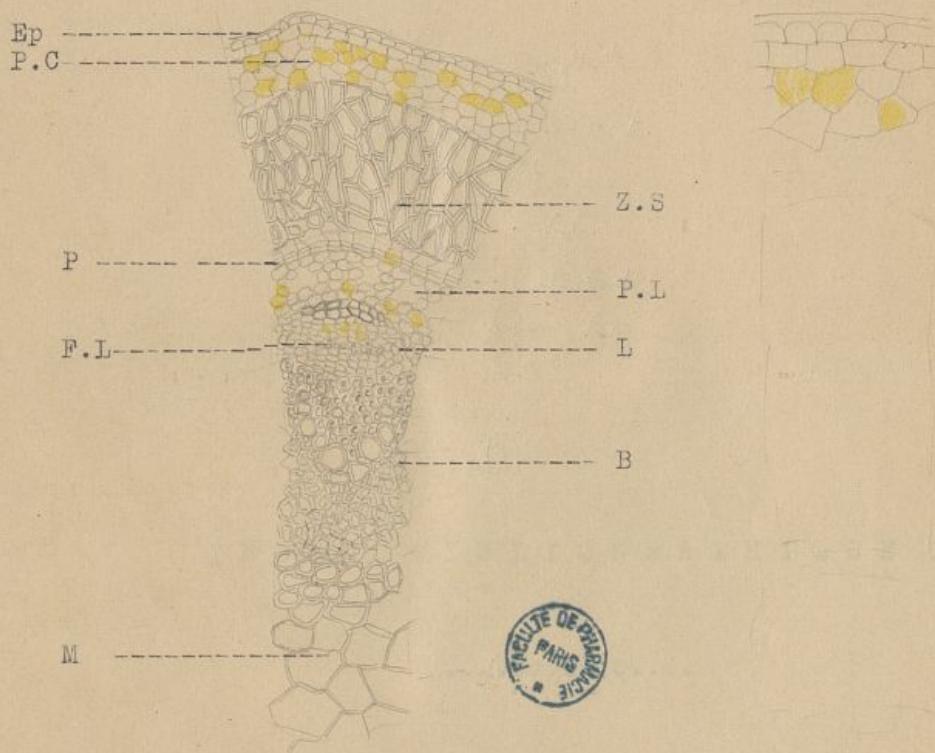


Fig. I3 .- Tige de BERBERIS ARISTATA

Ep	:	Epiderme
P.C	:	Parenchyme cortical
Z.S	:	Zône scléreuse
P	:	Phelloderme
P.L	:	Parenchyme lacuneux
F.L	:	Fibres libériennes
L	:	Liber
B	:	Bois
M	:	Moelle

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

....0000000....

- N°1. Gustave HUTTENSCHMIDT- Inaugural Dissertation HEIDELBERG 1824.
MAG PHARM 7. 287
REP. f. PHARM. 48. 264. 56. I64.
- N°2. GASTELL. Schweizerische Wochenschrift F Pharm 1869 N°15.
- N°3. R. BRANDES. Schweig. Journal 42.467.
- N°4. CHEVALIER et PELLETAN. Journ. de Chim med II 314 I.826.
- N°5. R.WIDERA. Inaugural Dissertation Strasbourg I902. 21
- N°6. PERRINS. American Journ of Pharm, I874, p. 417.
- N°7. BUCHNER et HERBERGER. Répert für Pharm, 36. I. I830.
- N°8. BUCHNER. Repert für Pharm, I833.
- N°9. " 1835.
- N°10. POLEX. Arch. d. Pharm, 6. 265.
- N°11. KEMP. Repert für Pharm, I7. II8. I841.
- N°12. FLEITMANN. Annal, Chem, U, Pharm, 59. I60.
- N°13. HENRY. Annal, Chem, II5. I32.
- N°14. STASS. Kopp, Will, Jahresb. I859.399.
- N°15. SENRRINS et HLASIWETZ. Cité par SCHMIDT sans référence.
- N°16. SCHMIDT. Berichte, der Deutschen, Chem, Gsf, I6. page 2589. 9.
- N°17. BERNHEIMER. Gazz, Chim, I3. page 329.
- N°18. PERRINS. Annal, der Chem, Suppl, 2.I7I.
- N°19. BOEDEKER. Annal, der Chem, U. Pharm, 69. 43.
- N°20. HLASIWETZ et GILM. Jahresbericht, f, Chem, I864, 407.
- N°21. BERNHEIMER. Gazetta, Chim, it, I3. 343.
- N°22. S. HOOGEWERFF.VAN DORP. Rec, des travaux chimiques des Pays-Bas.
- N°23. GOLDSCHMIEDT. Monat, f, Chem, 9. P 327. 1887.
- N°24. WEIDEL. Ber, D. Deut, Chem, Ges, I2. 4I2.
- N°25. FUERTH. Monats, f, Chem, 2. P, 4I6.
- N°26. WEBER. Annal, d, Chem, 24I. P I. par
- N°27. SCHMIDT et SCHILLBACH. Arch, d, Pharm, I887 P I64. r)
- " " KERSTEN. Ebenda, 226.329.
- " " Ebenda, 230. 287.
- N°28. J. COUR. Inaug, Dissert, Freiburg, I885.
- N°29. GOLDSCHMIEDT. Monatsh, f, Chem, I883 4 704.
- " " " " " I885 6 954.
- " " " " " I886 7 396.
- " " " " " I888 9 42.
- N°30. W. H. PERKIN. Journ, Chem, Soc, 55. 63. I889.
- " " " " " 57. 99I. I890.
- " " et ROBINSON. " 97. 305. I9I0.
- " " " " " II3. 492.722. I9I8.
- N°31. " " " " " lec. cit. I890. 9.
- N°32. GADAMER. Arch. Pharm. 239. 648. I90I.
- N°33. FALTIS. Monatsh. 3I. 557. I9I0.
- N°34. PERKIN et ROBINSON. Lec. cit.
- N°35. GADAMER. Chem. Zeit. I902. 26. 29I.
- N°36. " " " " " Arch. Pharm. I905.243. 3I.
- " " et VOSS. Arch. Pharm. I9I0. 248. 43.
- N°36. TINKLER. Trans. Chem. Soc. I9II. 99. I340.
- N°37. FRUEND et BEEK. Berichte. I904. 37. 4. 677.
- N°38. PICTET et GAMS. C.R. CL 2. I9II. p.II02.

- N°39. HLASIWETZ et GILM. Ann. D. Chem. suppl 2. S. I9I. I863.
 N°40. LIEBERMANN. Berl. Ber. 29. I74. I83. 2030. I886.
 N°41. W.H. PERKIN J.N. RAY et ROBINSON. Chem. Soc. I27. 740. 744.
 N°42. FREUND. D. R. P. 24I. I36. I925.
 " " Chem. Centr. I9I2.
 " " Zustz. Patent. Merck. D. R. P. 256. 272. 2I
 " " Chem. Centr. I9I3.
 N°43. SCHMIDT. Arch. Pharm. 32. P. I36. I894.
 N°44. GADAMER. Loc. Cit. I90I. I9I0.
 N°45. FEIST et SANDSTEDT. Arch. Pharm. 256. I. I9I8.
 N°46. SPATH et QUINTENSKY. B. Chem. G. 58. 2267. I925.
 N°47. " " SANG. Berichte. I92I. 54.
 N°48. DOBBIE et LAUDER. Trans. Chem. Soc. I899. 75. 670.
 N°49. GADAMER. Arch. Pharm. 257. 298. I9I9.
 " " " 258. I58. I920.
 N°50. GAZE. Arch. Pharm. I890. 228. 604.
 N°51. GORDIN et MERILL. Arch. Pharm. I90I. 239. 638.
 N°52. SCHMIDT. Pharm. Chem. II. I92I. 9.
 " " Beilstein. 3. Auf. 7. 798.
 N°53. " Pharm. Chem. 3. p. I323.
 N°54. F. SHEDDEN. Pharm. Journ. I900 II. 89.
 N°55. BLAUD, PERKIN et ROBINSON. Trans. Chem. Soc. I9I2, I0I, 262
 N°56. PYMAN. Trans. Chem. Soc. I9III. 99. I692.
 N°57. FREUND. Berichte I904. 97. 3343. 4673
 " " I907. 40. 2604.
 " Annalen I9I3. 397. I30.52. 57. 70. 85. 94. I07.
 " " I9I5. 409. I88.
 " " I9I6. 4II. I.
 N°58. GADAMER. Arch. Pharm. I9I0. 248. 68I.
 N°59. FRERICHS. Apoth. Zeitung. I903. 5699.
 " Arch. Pharm. I9I0. 248. 276.
 " " I9I3. 25I.32I
 N°59. DIETZEL et SOLLNER. Arch. Pharm. I930. N° 4
 N°6I HIRCHHAUSEN. Dissert. Dorpat. I884.
 (Résumé par LENZ : Zeit. Annal. Chem. I885
 N°62. A. ROSOLL. Jahresb. d. Niederösterreichischen Landes-Realgymna-
 siums zu Stockerau. Stockerau 25. I889-I890
 N°63. TSCHIRCH et OESTERLE. Anat. Atlas Pharm. Leipzig I900
 N°64. K. BAUER. Analyt. Chemie der Alkal. I924
 N°65. C. REICHARD. Pharm. Zentr. Halle I906. 47. 473.
 N°66. CZAPEK. Biochemie. I9.
 N°67. HENRY. The plants alcaloids I924. N° 68.
 N°68. KLEIN et BENTOSCH. Öster. Bot. Zeitschr. I928. 77. I.
 N°69. WAGENAAR. Pharm. Weekblad janv. I930. 67.
 N°70. TROEGET et LINDE. Arch. Pharm. I900. 238. 4.
 N°7I. MAUCH. Dissert. Strasbourg I900. Cité par WIDERA
 N°72. GORDON et PREScott. Arch. Pharm. I899. 237. 439.
 N°73. RICHTER. Arch. Pharm. I9I4. 252. I92
 N°74. P. MARFORI. A.B.I. XIII 27. 44 cité par Richet (78)
 N°75. CURCI. Cité par FRÄNKEL " Die Arzneimittel synthese "
 N°76. BERG. Liebigs Annal. der Chemie. Supp. I862. 25. I9I.
 N°77. LENZ. Zeit. Analyt. Chem. I885

- N°78. Ch.RICHET . Dictionnaire de Physiologie
 N°79. BRISSEMORET et CHALAMEL . Bul. de la Soc. de Therap. 1920
 N°80. BRISSEMORET . C.R. Soc.Biol. Novembre 1925
 N°81. FLÜCKIGER . Arch.Pharm. 1887 . 841
 N°82. E.SCHAER . Festschr. d.Schweiz. Apoth.Ver. 1893
 N°83. P.BROCADET. Contrib. étude des plantes utiles du Bresil 1921
 N°84. MARTINI. Encyclopédie d. Med. Pharm.Rohw. 1843.I ; 447
 N°85. HILLER. Arch.Pharm. 1892. 513.
 N°86. MITLACHER . Zeit.d.Allgeme. Öster. Apoth.Ver. 1901.II. 226
 N°87. GUIBOURG . Histoire natur. des drogues. 7ème éd. 1916
 N°88. K.BAUER. Zeit.d.Allgem.Öster.Ver. 1908.
 N°89. STAPLES. Americ.Journ.Pharm. 1829. 163.
 N°90. GRIFFITH. Americ.Journ.Pharm. 1837. 195.
 N°91. PERRINS. Pharm. Journ. and transac. April 1863
 N°92. MAISHE. Americ.Journ.Pharm. 1876. 226.
 N°93. WIITE. Dissert.Bern. 1876.
 N°94. HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN . C.R.AC des Sciences 1824. 996
 N°95. JOLLY . Cité par FLÜCKIGER et HAMBURG Pharmacographia 1879.
 N°96. ARNAUDON. Moniteur Scient. 1891 . 483
 N°97. JUNGK. New Preparaté 1879 . II6I.
 N°98. PARSONS. Jahresber.d. Chem. 1882. II72.
 N°99. STUBBE. Inaugur. Dissert. Marbourg 1890
 N°100. WACKER. Chem.Centralblatt . 186I. 322.
 N°101. HESSE. Ber.d.D. Chem. Ges. 1886. 3I90.
 N°102. RUDEL. Arch.Pharm. 189I. 229. 63I.
 N°103. KONDO et TORNITA . Arch.d.Pharm. 1930. 268. 549.
 N°104. M.C.HART. Amer.Journ.Pharm. 1916. LXXXVII 30I.
 N°105. WITTSTEIN. Buchner's repet. f. Pharm 86. 258. 1844 (cité par
 N°106. BOEDECKER. Annal.Chem.und Pharm. 1848.66.384. Flückiger)
 N°107. HERMANN. Disser. Leipzig 1876 . (Cité par Goris)
 N°108. STENHOUSE . Annal d. Chem. 1850. 95. 108.
 N°109. DANIEL. Annal.d.Chem . 1858. 105.
 N°110. PEREIRA. Pharm.Journ.And Trans. 185I. XI 294
 N°111. PERRINS. Annal.d.Chem. 1852 . 83 . 276.
 " Arch.Pharm. XI852 . II3. 55.
 " PHARM. Journ.and Trans. 1852. VI 567.
 N°112. PERRINS Pharm.Journ.and Trans. 1862. I92.
 N°113. " Americ.Journ.of the Chem.Soc. 1862 XV 339
 N°113. MAHLA et PERRINS. Sill. Americ. journ. 1862. XXXIII 43
 " Ann.Chem. and Pharm. Sup. 1862.2I7I.
 N°114. J.F.WATSON et PERRINS . Journ.of the Chem.Soc. 1872 XV 339.
 " Pharm.Journ.and Trans. 1872. XI 294; XIV 973
 N°115. GROSS. Pharm.Journ.and Trans. 1873. XIV 973.
 " N. Rep.Pharm. 1873. 23. 63.
 N°116. JAGI. Arch.Pharm. 1878. III 13 . 335.
 N°117. FLÜCKIGER. Pharmacographia 53I.
 N°118. EIJKMAEN . Rec.Trav.Chim. 1882 III 202.
 N°119. " Ber.d.D. Chem.Ges. 1882 .I7.440.
 " Tokio Dai Gaku 2543
 N°119. BARBER. Pharm.Journ.and Trans. 1884 III 567.
 N°120. STIEREN. New idea 1885 Vol 7 3.
 N°121. F.MEYER. Americ.journ.Pharm. 1875. XXXV 97.
 " Chem.Centralblatt. 1864. 558
 N°122. FLEXOR. Proceed.Df the Americ.Pharm.assoc. 1886. 164.
 N°123. POWER. Cité par Flückiger Pharmacographia 1879. 38

- N°I24. FLÜCKIGER. (cf. N° 81)
 N°I25. DOASSANS . Etude Bot.Chim.et Physiol. sur le Thalictrum
 macrocarpum. Thèse Paris 1881.
 N°I26. A.G.PERKIN et J.J.HUMMEL .Journ.of the Chem.Soc. of London
 1895 vol 67. 413.
 N°I27. SQUIRE . Pharm.Journ. 1888 3 XVIII 785
 N°I28. G.MARTIN. Arch Pharm. 1878 I3 337.
 N°I28b. ADERMAN. Inaug.Dissert. Dorpat 1890.
 N°I29. BEACH. Amer.Journ.Pharm. Vol 48 386.
 N°I30. SCHLOTTERBECK. Amer.journ.Pharm. 1902.
 N°I31. PROBST. Proc.A.Ph.A. 49. 251
 N°I32. HEIL. Arch.Pharm. 1903. 241. 313.
 N°I33. WEHMER . Die Pflanzenstoffe Dernière éd.
 N°I34. GADAMER. Apoth.Zeit. 1924. 39. I569
 N°I35. SCHLOTTERBECK. Pharm.Review 1901. I9. 458.
 N°I36. FOOTE. Journ. of Amer.Pharm.Ass. 1932. 246
 N°I37. HERDER. Arch.Pharm. 1906. 244. I32. - Thèse 1905
 N°I38. MAKOSCHI. Arch.Pharm. 1908. 246.
 N°I39. KEEGAN. The Chemical News 1916 85. II3
 N°I40. HOLM. Merk.Rep. 1913? 281
 N°I41. GORDIN. Arch.Pharm. 1902 .
 N°I42. K.BAUER. (Cf. N° 88)
 N°I43. ASTOLFONI. Boll. Chim.Farmaceut. 1904. 43 . I21.
 N°I44. GORIS et WALLART. B.S.P. 1906. 629.
 N°I45. CHRISTY. New complex drugs . 1887 (Cité par Wehmer)
 N°I46. LEPRINCE. Etude du Xanthoxylum Ochroxylum. Thèse Paris 1911.
 N°I47. GIACOSA. Annali di Chem.e di farm. 1889 209.
 N°I48. HOLM. Merk Rep. 1911. 46.
 N°I49. BLAQUE et MAHEU . BSP. 1926
 N°I50. FALCK. Deutsch.Klin. Berlin VI 150 (cité par Richet)
 N°I51. TORTORA. C. Morgagni Napoli XX 287. 96.
 N°I52. AULDE. Med.News. Philadel. LXIII 360.
 N°I53. DE LAVAL Gaz.Méd. de Montreal 1892.
 N°I54. LEPRINCE. B.S.P. 1909.
 N°I55. MOSSE et TAUTZ. Cité par Czapek Biochemie

....0000000....

T A B L E D E S M A T I E R E S

....00000000....

I ère Partie : LA BERBERINE	I
Formule	2
Constitution	4
Synthèse	II
Rapports avec les alcaloïdes voisins	I3
Propriétés de la Berbérine	I9
Réactions	24
Méthodes de dosage	26
Action physiologique de la Berbérine	27
IIIème Partie : LES PLANTES A BERBERINE	
Historique	32
Recherches personnelles	41
Tableau actuel des plantes à Berbérine	45
Etude sommaire des plantes à Berbérine	47
La Berbérine au point de vue biochimique	51
CONCLUSIONS	54
Schémas de localisation dans quelques plantes	56
Index Bibliographique	62



....00000000....

