

Prélude à l'histoire de la chimie des substances naturelles

Jacques E. Poisson

Résumé	Ce que l'on a longtemps désigné sous divers noms, dont celui de « chimie des êtres organisés », est un domaine de la chimie qui s'est individualisé réellement autour des années 1800 dans le contexte scientifique très actif de l'époque et se retrouve à l'origine de la chimie organique. Son développement a été alors rapide avec la découverte de nouvelles substances, pour plupart d'origine végétale, notamment les alcaloïdes. La raison de cette évolution tient dans les progrès de l'analyse chimique, mettant à contribution des méthodes, réactifs et solvants appropriés pour l'isolement et la caractérisation des constituants des organismes vivants. L'histoire des substances chimiques naturelles les plus anciennement connues à la fin du XVIII ^e siècle est évoquée à cette occasion.
Mots-clés	Chimie des substances naturelles, analyse chimique, histoire.
Abstract	Prelude to the history of natural products chemistry Chemistry of natural products, formerly designated by various names, like in France "chimie des êtres organisés", was individualized about 1800 in the very active scientific context of time, and situated at the origin of organic chemistry. Quick development followed with isolation of many new products especially of vegetal origin, such as alkaloids. The ground of this evolution is in progress of the chemical analysis, making use of methods, reagents and solvents for isolation and characterization of constituents of living species. Recalled at this occasion is history of the most older chemical natural products at the end of the XVIII th century.
Keywords	Natural products chemistry, chemical analysis, history.

Le titre de chimie des substances naturelles conféré à l'une des branches de la chimie organique dévolue à l'isolement, la structure et la synthèse des molécules élaborées par les organismes vivants est relativement récent. Il s'affirme à la fin des années 1940 lorsque ce domaine de la chimie peut bénéficier de nouvelles ressources expérimentales (méthodes chromatographiques, analyses spectroscopiques révélatrices des structures moléculaires), aboutissant à des progrès rapides et parfois spectaculaires, et s'est concrétisé par l'organisation du 1^{er} congrès de chimie des substances naturelles organisé à Melbourne (Australie) en 1951 sous la présidence de Sir Alexander Todd, l'un des pionniers en la matière [1]. En fait, les travaux qui s'y rapportent se sont déroulés pendant longtemps d'une façon active et régulière au sein de la chimie organique, mais sans grande évolution dans les méthodes de recherche, du moins jusqu'aux années 1920 où se développe notamment la chimie des stéroïdes et des terpènes (P. Karrer, L. Ruzicka ...). Les débuts de l'histoire de ces recherches autour de 1800 ont été assez remarquables, et méritent particulièrement d'être rappelés en les replaçant dans leur contexte.

A la fin du XVIII^e siècle

Les alchimistes ne pouvaient s'intéresser qu'aux matières naturelles, surtout minérales, et à l'occasion issues des « êtres organisés », avant de passer le relais aux « chymistes » à partir du XVII^e siècle. Il revient à leurs successeurs du XIX^e d'isoler un nombre de plus en plus élevé de substances définies, constituant souvent les principes caractéristiques de plantes, voire d'animaux, utilisés à l'époque (matières colorantes, médicaments...) en concrétisant des relations de plus en plus étroites entre la chimie, les sciences dites naturelles et la pharmacie.

Parmi la vingtaine de substances naturelles bien caractérisées à la fin du XVIII^e siècle, notamment des acides (voir *tableau*), quelques-unes étaient utilisées telles quelles,

en particulier en médecine. Les autres restaient des curiosités chimiques de découvertes plutôt récentes.

- L'acide cyanhydrique, *alias* acide prussique, n'était pas à l'origine une découverte de la nature mais résultait d'une assez curieuse cascade de manipulations à connotation alchimique. Il a été préparé en 1775 par Bergman et Scheele à partir du Bleu de Prusse (Bleu de Berlin), lui-même obtenu en 1704 par un peintre allemand, Diesbach, en faisant agir du « vitriol de fer » (sulfate ferreux) et de l'« alkali » (carbonate de sodium) sur l'« huile animale de Dippels », celle-ci résultant elle-même de la distillation de sang de cerf avec de l'« alcali fixe » (potasse) ! En fait, l'acide cyanhydrique s'avèrera plus tard être un constituant des glucosides cyanogénétiques végétaux lorsque Robiquet isolera en 1807 l'amygdalose des amandes amères.

Substances naturelles définies connues à la fin du XVIII^e siècle.

Nom actuel	Nom de l'époque	Découverte
acide acétique	vinaigre redistillé, esprit de vinaigre, acide acéteux (Lavoisier)	alchimistes (Moyen-Âge)
acide benzoïque	acide benzoïque, fleurs de benjoin	alchimistes, Scheele, 1775
acide citrique	acide citronien (Scheele)	Scheele et Georgius, 1775
acide cyanhydrique	acide prussique	Bergman, 1775
acide formique	acide des fourmis	Wray 1670, Gaubius 1771
acide gallique	acide gallique	Scheele, 1786
acide lactique	acide du lait, acide galactique (Scheele)	Bartoletti 1616, Scheele 1780
acide malique	acide malique	Scheele, 1785
acide oxalique	sel essentiel d'Acetosella, acide oxalique	Bergman et Scheele, 1776
acide succinique	fleurs de succin, acide du succin, sel volatil du succin, acide succinique (Lavoisier)	Agricola 1546, Lémery 1675 Scheele 1769
acide tannique	principe tannant de la noix de galle	Deyeux, 1793
acide tartrique	acide du tartre, acide tartareux (Lavoisier)	Scheele, 1769
acide urique	acide lithique	Scheele, 1776
camphre	camphre, camphora	Antiquité (Orient)
éthanol (alcool)	esprit de vin rectifié	École de Salerne (IX ^e s.)
glycérol	principe doux des huiles	Scheele, 1779
glucose	sucre de raisin, sucre du miel	Glauber, 1660
lactose	sucre (sel) de lait	Bartoletti, 1615
menthol	camphre de menthe	Gaubius, 1771
méthane	gaz des marais, air inflammable des marais	Priestley et Volta, 1776
oxalate acide de potassium	sel d'oseille, acidule oxalique	Duclos, 1688
saccharose	sucre de canne	Antiquité (?), Marggraf 1747
tartrate acide (bitartrate) de potassium	crème de tartre, sel ou cristal de tartre tartrite acidulé de potasse (Lavoisier)	Le Fèvre, 1728
thymol	camphre de thym	Caspar-Neumann, 1719
urée	extrait savonneux de l'urine	Rouelle le Jeune, 1773

tartre peut renfermer de l'acide racémique (Gay-Lussac, 1826) ou paratartrique (Berzelius, 1829), déjà signalé en 1820 par Kestner à Thann (Alsace) sous le nom d'acide thannique. En le dédoublant en 1849 dans une expérience devenue célèbre, Pasteur prouva en 1853 la nature de cet isomère de l'acide tartrique dépourvu de pouvoir rotatoire. Ses propriétés médicinales en faisaient un laxatif doux. Un autre tartrate, sel double de sodium et potassium, avait été préparé la première fois en 1672 par Elie Seignette, apothicaire à La Rochelle, d'où ses noms de sel de La Rochelle et de sel de Seignette, ou encore de sel polychreste en raison de ses usages multiples (πολυς : multiple ; χρηστος : utile).

- L'acide citrique était connu au Moyen-Âge sous le nom de « perles de Cléopâtre ». Il s'agissait sans doute de cristaux impurs formés à partir de suc de citron desséché. Il a été obtenu par Scheele et Georgius en 1784 sous le nom d'acide citronien (zitronensaure en allemand), devenu acide citrique en 1787.

- Le camphre a une origine assez obscure. Tiré d'un arbre d'Extrême-Orient, il semble être parvenu dès l'Antiquité sur les rives de la Méditerranée, sans doute par les routes de la soie : un chimiste byzantin ayant séjourné à Alexandrie, Aetios d'Amida, citait déjà la *camphora*

- L'acide acétique, connu des alchimistes et obtenu par redistillation du vinaigre (esprit de vinaigre), servait entre autres au traitement des « accès hystériques ». La nouvelle nomenclature codifiée par Guyton de Morveau, Berthollet, Fourcroy et Lavoisier en 1787 [2] le désignait sous la dénomination d'acide « acéteux », celle d'acide « acétique » étant réservée au « vinaigre radical », c'est-à-dire un acide postulé comme étant plus oxygéné (Lavoisier). Adet ayant montré en 1798 que ces deux acides étaient chimiquement identiques et différaient seulement par leur teneur en eau, la seconde dénomination fut retenue, et elle était déjà officielle en 1806 dans un rapport de Cuvier à l'Empereur sur les progrès de la chimie et des sciences de la nature.

- L'acide benzoïque, également connu de longue date sous le nom de « fleurs de benjoin », grâce à la facilité de son obtention par chauffage de ces drogues exotiques que sont le benjoin ou le styrax, n'a guère été qu'un expectorant [3].

- La crème de tartre ou cristal de tartre, rebaptisée en 1787 dans la nouvelle nomenclature « tartrite acidule de potassium », n'est que le tartre des vignerons purifié par cristallisation dans l'eau, avec des « crus » appréciés comme celui de Montpellier considéré comme supérieur à celui de Venise. Rappelons que dans certaines circonstances, le

au VI^e siècle et il était connu des Arabes qui le nommaient *kamphur* (les deux termes auraient la même racine indo-européenne qui se retrouve dans le sanscrit *kanpru* (blancheur de lune)). Mais il faut attendre le XVII^e siècle pour que Lémery lui donne son nom actuel avec un symbole et décrive ses propriétés. En fait, le terme de camphre s'est trouvé conféré également à des produits cristallisés déposés plus ou moins spontanément dans certaines huiles essentielles, tel le camphre de menthe, reconnu par Gaubius en 1771 comme un produit original, ultérieurement dénommé menthol, et le camphre de thym, futur thymol, isolé par Caspar-Neumann en 1719. Le camphre vrai a fait l'objet d'un assez large emploi pharmaceutique quand son approvisionnement devint accessible, notamment comme antiseptique et antispasmodique.

- L'esprit-de-vin rectifié, connu probablement des Chinois depuis 2 000 ans (alcool de riz fermenté), et au moins depuis le X^e siècle autour de la Méditerranée (Rhazès, École de Salerne), s'est étonnamment trouvé baptisé à l'instigation de Paracelse « alcohol », nom d'origine arabe désignant primitivement un minéral noir (sulfure d'antimoine naturel ou stibine) et qui se retrouve actuellement pour désigner un fard (khôl) mais avec une composition différente. Les vertus

stimulantes du vin lui ont été transférées tandis qu'il est devenu un solvant et un excipient pharmaceutique usuels. Les besoins augmentant, diverses sources ont été trouvées à partir du XVI^e siècle par distillation d'autres boissons fermentées (bière par ex.) ou de farines soumises à fermentation (blé : Angelo Sala, 1602 ; pomme de terre : Morlinger, 1750).

• Le sucre de lait avait été isolé par Bartoletti en 1615. Sa dénomination actuelle, le lactose, ne remonte qu'à 1843 (Dumas). Quant au sucre de canne, *alias* saccharose, d'origine indienne reculée et diffusé ensuite par les Perses et les Arabes, il a été retrouvé dans la betterave et décrit chimiquement en 1745 par Marggraf.

Cependant, à côté de corps relativement purs et caractérisés, les chimistes de l'époque ont décrit de nombreuses substances mal définies qui disparurent par la suite des traités de chimie. Ainsi, parmi les acides cités dans les tableaux de la nomenclature de Guyton de Morveau figurent les acides pyrotartareux, pyroligneux, pyromuqueux, provenant évidemment de réactions de pyrolyse, à côté d'acides bombique, saccholactique ou sébacique dont le nom signalait plus l'origine que l'identité. En pratique d'ailleurs, tous ces composés sont confondus dans les ouvrages de chimie avec divers principes extractifs naturels plus ou moins caractérisés (huiles, résines, esprits, etc.) [4], et Lavoisier n'y consacre que quelques pages dans son *Traité de chimie* de 1790.

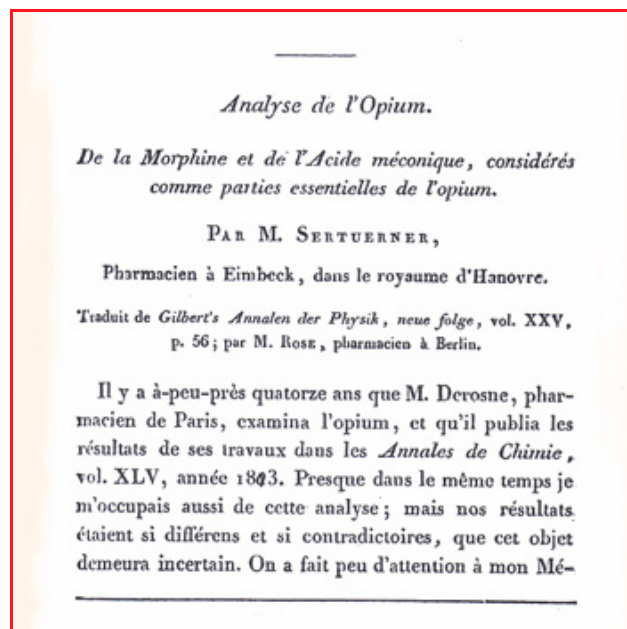
La « chimie des corps organisés » ouvre la voie



C.W. Scheele (1742-1786).

L'émergence de ce que l'on a appelé alors entre autres la « chimie des corps organisés » est étroitement liée à cette rupture épistémologique qui caractérise la chimie de la fin du XVIII^e et du début du XIX^e siècles, où vont se distinguer les Priestley, Lavoisier, Berthollet, Proust, Gay-Lussac, Berzelius, Dalton et autres. Si un nom s'impose à cette époque, c'est bien celui du pharmacien suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) [5]. Pour modeste que fut son existence, il n'en reste pas moins un éminent chimiste. Dépasant son maître Bergman, il parvient au prix d'un travail obstiné, avec un modeste appareillage et par des méthodes réfléchies exploitant principalement des réactions par voie humide, à isoler et caractériser une série de composés naturels définis, surtout des acides organiques, dont l'existence était plus ou moins soupçonnée, mais qui n'avaient jamais été préparés jusque-là réellement dans un état de pureté significative. La chimie des corps organisés prend alors son essor, et les découvertes de nouvelles substances, en grande majorité d'origine végétale, vont se succéder rapidement : 85 entre 1790 et 1830. Une pléiade de chimistes s'y distingue, tels Fourcroy, Vauquelin, Proust, Chevreul, Pelletier, Caventou, Braconnot, Robiquet, Brandes, Runge, Geiger, Berzelius, Gmelin, von Liebig, avec leurs mémoires régulièrement confiés aux périodiques chimiques de l'époque : *Annales de chimie* puis *Annales de chimie et de physique*, *Magazin für Pharmacie* puis

Annalen der Pharmacie, ancêtre des *Justus Liebig Annalen der Chemie*, *Chemisches Journal* et *Neuerste Entdeckungen der Chemie*, *Neues Journal der Chemie*, *Journal de pharmacie et de chimie*. En particulier apparaît une classe nouvelle de produits, pour la plupart issus de plantes connues pour leurs propriétés médicinales ou leur toxicité : les alcalis végétaux ou alcaloïdes, dont le nom de baptême originel (pflanzenalkali : alkaloid) revient au pharmacien allemand Karl Wilhelm Meissner, de Halle, en 1819 [6].



Page de titre de l'article présenté par Gay-Lussac et Arago, rapportant en France en 1817 la découverte de la morphine, l'un des premiers alcaloïdes connus.

© Bibliothèque Interuniversitaire de Pharmacie, Paris.

En parallèle, nombre de réactions sont tentées plus ou moins empiriquement sur des substances naturelles, aboutissant à divers dérivés, à l'instar de ce qui se pratiquait depuis longtemps en chimie minérale. La voie est ouverte à la chimie organique proprement dite en attendant l'avènement de la synthèse organique, symboliquement (bien qu'involontairement) consacrée par Wöhler et l'urée en 1827. Cette démarche avait d'ailleurs déjà été implicitement empruntée par les chimistes du siècle précédent, par exemple avec l'action de l'esprit de nitre (acide nitrique) sur le camphre donnant l'acide camphorique (1705), ou sur divers sucres avec formation d'acides identifiés par la suite à l'acide oxalique (Scheele). A citer également, la préparation d'une série de dérivés de l'éthanol à partir de l'esprit-de-vin (esters éthyliques, chlorure d'éthyle) et de dérivés organominéraux de l'acide tartrique (tartre martial, tartre émétique ou stibié). Vers 1750, G.F. Rouelle (dit Rouelle l'aîné), apothicaire et « démonstrateur de chimie du Roy », décrivait dans ses cours publics de chimie du Jardin du Roi, assidûment fréquentés, diverses réactions sur des substances végétales, comme la solubilisation des sels tartareux [7].

La terminologie de cette chimie et des produits qui s'y rapportent s'avère assez variée selon les auteurs : chimie des végétaux et des animaux (Lémery, Rouelle l'aîné), chimie des corps organiques (Bergman, 1779), chimie ou produits des corps organisés (Cuvier), chimie des composés organiques (Berzelius). En 1796, Chaptal classe les substances chimiques animales et végétales selon leur rôle physiologique. En

1823, Gmelin parle encore de « matériaux » ou de « principes immédiats des règnes végétal et animal », à la suite de Rouelle, Berzelius, Vauquelin, Fourcroy, ou Caventou. Cette variété de dénominations a d'ailleurs subsisté jusqu'à nos jours (cf. phytochimie). Bien que déjà avancé par Lémery à la fin du XVII^e siècle [8], le terme explicite de chimie organique, opposé à celui de chimie minérale, apparaît réellement dans la littérature chimique en 1806 à l'initiative de Berzelius, mais finira par couvrir ensuite l'ensemble de la chimie dévolue aux composés carbonés, produits naturels inclus, en même temps que s'effacent définitivement les théories du vitalisme vers 1850. Parallèlement, toute une série de composés d'origine biologique (sucres, lipides, acides aminés, nucléotides) va s'éloigner de la chimie organique *stricto sensu* dans le courant du XIX^e siècle avec l'émergence de la chimie physiologique (Gmelin, 1823 ; Gerhardt, 1844), devenant biologique vers 1870 (Hardy, Wurtz), davantage centrée sur le règne animal et l'Homme. Mais quelles que soient l'étiquette adoptée et les substances concernées, la chimie biologique, et la biochimie qui va la relayer, ne peuvent échapper comme la chimie organique à l'unité de la chimie.

De nouveaux procédés

Comment expliquer un développement aussi rapide ? Il faut y voir d'abord l'abandon des procédés d'analyse venus des alchimistes adeptes du feu et, plus tard, de l'usage des liquides (menstrues) comme agents de dissolution, qui ont constitué un véritable art jusqu'au XVIII^e siècle. Ces procédés constituaient les moyens habituels de trouver la composition, la quintessence au sens de Paracelse [9], et la capacité à fournir de nouveaux corps à partir des mélanges de substances qu'ils étudiaient. Les menstrues étaient soit des liquides neutres (eau, esprit-de-vin, huiles), soit des acides ou des alcalis, voire des sels alcalins, leur effet de dissolution étant aussi bien d'ordre chimique que physique. La *Grande Encyclopédie* de Diderot et d'Alembert, à son article « Chymie », considère encore l'emploi des menstrues comme le fait des chimistes « modernes » [10]. Plus ou moins acceptables pour des minéraux, des opérations comme la distillation, avec ses diverses variantes, ou la sublimation, à l'air libre et à feu nu, même dans des alambics, souvent poussées à des températures élevées et jusqu'à la calcination, ne pouvaient évidemment donner aucun résultat avec les « principes immédiats » plus ou moins fragiles présents dans les plantes ou les animaux. Le fait n'avait d'ailleurs pas échappé à des chimistes avertis comme Lémery qui le signalait déjà en 1675 dans son *Cours de Chymie* [8] ou plus tard Macquer [11] et Boerhaave [12]. D'autres procédés, tout aussi empiriques, étaient mis en œuvre à l'occasion, sans résultats plus tangibles (précipitation, coagulation, digestion, combinaison) [4]. Les phénomènes de fermentation provoquant le « dégagement de gaz ou corps subtil et expansible » étaient connus et exploités depuis l'Antiquité, mais ils ne seront mis à profit valablement que beaucoup plus tard. On trouve un résumé des méthodes d'analyse classiques de l'époque par exemple dans le cours de Rouelle autour de 1750 [7], ou en 1773 sous la plume de Bucquet qui remarque dans le préam-

bule de son *Introduction à l'étude des corps naturels tirés du règne végétal* [13] que « l'analyse des plantes est encore fort peu avancée ». De même, Macquer cite l'extraction par l'eau et l'esprit-de-vin, la distillation, l'expression, la fermentation à côté du traitement de diverses matières premières, comme les huiles, par des acides, des alcalis, le soufre ou des dérivés métalliques [11]. D'ailleurs, les procédés des chimistes ne diffèrent guère de ceux des apothicaires qui leur ont souvent emprunté, l'objectif étant pour eux d'obtenir la partie la plus active d'une plante ou d'un produit animal en vue de l'administrer plus aisément, rappelant celui des héritiers des alchimistes à la recherche de la quintessence. D'où une connivence chimistes-apothicaires bien établie que reflètent divers traités de chimie de l'époque énumérant une série de préparations chimiques utilisées en pharmacie.

Une idée fructueuse pour séparer les matières naturelles a été aussi de faire réagir des alcalis ou des acides, dont la nature et les propriétés commençaient à être mieux connues, sur des produits d'origine végétale, voire animale, comme on le faisait déjà avec les minéraux. Il s'est avéré possible de solubiliser des substances à propriété acide et de les séparer, pour ensuite les récupérer de leur solution en neutralisant l'alcali par un acide minéral. C'est ainsi que Bergman, à partir de 1779, et surtout Scheele, en substituant à la voie sèche la voie humide beaucoup moins drastique, isolent l'acide succinique du succin (ambre) ou l'acide benzoïque du benjoin, avec un degré de pureté bien supérieur à ce que donnait la sublimation par chauffage direct des matières premières. La même démarche leur permet d'obtenir l'acide tartrique à partir du tartre déposé dans les tonneaux de vin ou l'acide oxalique du « sel d'oseille » extrait d'une herbe, l'acétoselle. A l'inverse, Proust précipite l'acide citrique du jus de citron par la craie et le récupère ensuite par reprise à l'acide sulfurique.

Chevreul est à l'égal de Scheele un acteur incontournable de la chimie des substances naturelles du début du XIX^e [14]. Ainsi, après l'obtention d'un savon par traitement alcalin de diverses matières grasses, il a été en mesure de 1813 à 1819 de préparer pour la première fois des acides gras volatils ou cristallisables et de retrouver en prime le glycérol, déjà isolé par Scheele quarante ans auparavant, sous le nom de principe doux des huiles, en chauffant de la litharge avec de l'huile d'olive.



L'Aconit Napel, dont les racines contiennent un alcaloïde, l'aconitine, décrite en 1832. Photo : F. Tillequin.

Une autre avancée a été l'utilisation systématique des solvants neutres (éther, acétate d'éthyle, méthanol, acétone et solvants chlorés) que les progrès de la chimie rendaient disponibles, à côté de l'eau et de l'alcool seuls utilisés auparavant, pour la séparation et la purification de mélanges complexes en mettant empiriquement à profit leur sélectivité. Par exemple, le même Chevreul, en extrayant des calculs biliaires et en recristallisant le produit obtenu dans l'alcool, obtint en 1815 un beau produit blanc auquel il attribua le nom de cholestérine, évocateur de son origine (χολη : bile et στερεα : solide), devenu ensuite cholestérol (Berthelot, 1859). Cette substance n'était d'ailleurs pas totalement inconnue car Poulletier de la Salle (et peut-être Fourcroy) l'avait déjà

séparée à l'état brut en 1785. Scheele, toujours précurseur, avait préparé l'acide du lait (acide lactique) et le lactose (sucre de lait) en ajoutant de l'alcool à du petit-lait concentré après



De gauche à droite : **la grande ciguë**, ombellifère toxique par des alcaloïdes, dont la coniine découverte en 1827, **le tabac**, des feuilles duquel la nicotine a été isolée en 1828, et **l'anis vert**, source d'anéthole, isolé en 1842, auquel il doit son arôme [17].

© Bibliothèque Interuniversitaire de Pharmacie, Paris.

précipitation des phosphates par la chaux : le lactose s'insolubilise et l'élimination du solvant des eaux-mères laisse un résidu d'acide lactique. Une procédure analogue a permis à Proust en 1818 de séparer à partir de gluten fermenté (donc hydrolysé) l'oxyde caséique qui n'est autre que la leucine, le premier acide aminé à être connu et isolé ; tandis que Robiquet, en 1811, semble avoir utilisé l'éther pour la première fois dans une extraction solide-liquide, celle de la cantharidine, le principe irritant des cantharides. En allant plus loin dans l'emploi des solvants, l'acide acétique lui-même a pu servir à Khaler et Alms en 1831 pour isoler et purifier la santonine, l'un des premiers sesquiterpènes décrits.

Pour les alcaloïdes, la meilleure méthode de préparation a été de mettre à profit leur insolubilité dans l'eau sous leur forme alcaline et leur solubilité dans l'eau acide sous forme de sel permettant de les séparer d'autres substances de solubilité inverse : c'est ainsi que Pelletier et Caventou allaient découvrir à partir du quinquina la cinchonine en 1820, puis la quinine en 1821. Le simple déplacement d'un alcaloïde-base par un alcali (ammoniacal) avait déjà permis à Sertürner de découvrir la morphine en 1805 (mais la publication date en fait de 1817, voir figure page 39), alors que Derosne en 1803, en tentant par recristallisation de purifier un extrait hydroalcoolique d'opium, avait obtenu en fait de la narcotine dont il n'avait d'ailleurs pas soupçonné la nature alcaline (d'ailleurs très discrète).

Il faut aussi citer la précipitation ou la fixation des impuretés acides d'une solution extractive par des sels métalliques (Ca, Pb, Fe) ou l'oxyde de magnésium, en éliminant ensuite l'excès de métal par un réactif en quantité calculée (ex. : H_2SO_4 , H_2S pour le plomb, acide oxalique pour le calcium). Ces procédés, applicables aux substances neutres, ont conduit par exemple à la découverte de l'asparagine dans les asperges (Robiquet et Vauquelin, 1805) et de la caféine (Runge, 1820).

Un important problème, qui avait déjà été abordé par Scheele et nettement posé par Chevreul [14], est celui des

critères de pureté des composés isolés. Le concept qui s'est imposé a été de s'appuyer sur des constantes physiques précises et reproductibles, quel que soit le mode de préparation pour définir un corps homogène et chimiquement défini. Scheele avait préconisé le point d'ébullition pour les liquides. Le point de fusion a été suggéré d'abord par Scheele et l'état cristallin par Lowitz en 1793, mais c'est Chevreul qui a véritablement montré en 1824 la valeur du point de fusion et du point d'ébullition. Plus tard s'est ajouté le pouvoir rotatoire, caractéristique de nombre de produits naturels à structure chirale, décrit par Biot en 1815 et reconnu par lui dès 1817 au saccharose et au lactose. Il faut noter à ce propos que la notion de pureté liée à l'homogénéité moléculaire ne pouvait être perçue avant Lavoisier et Dalton. Parallèlement, les progrès des théories chimiques et l'emploi d'appareils de mesure adaptés permettaient d'accéder à l'analyse moderne et à la composition élémentaire des composés organiques (Berthollet, Gay-Lussac et Thénard, 1810-1815 ; Berzelius, 1811-1817).

La démarche méthodologique des chimistes confrontés à l'analyse chimique des végétaux à l'époque évoquée ici a d'ailleurs été récemment détaillée [15], confirmant l'émergence d'une approche de la réactivité chimique pluridisciplinaire et expérimentale, mais aussi raisonnée grâce aux progrès théoriques de la chimie, en vue de l'extraction sélective de substances aussi pures que possible.

Vers les substances naturelles modernes

Au début du XIX^e siècle, étant donnée la place que les pharmaciens tiennent alors dans la chimie, les substances naturelles récemment découvertes, et notamment les alcaloïdes, vont figurer dans l'éventail des médicaments utilisés [3], en prolongement des drogues [16] de la matière médicale (*Materia medica*) des siècles précédents, et des multiples produits ou préparations qui en sont issues [4].

Cette finalité est alors indiscutablement attractive dans leur recherche. Cependant, avec l'essor de la synthèse organique, l'inventaire des molécules d'origine végétale et animale va s'éloigner de la chimie pharmaceutique dans le courant du siècle, et de ce fait, un assez grand nombre d'entre elles n'ont pas eu d'applications thérapeutiques. Par contre, certaines se sont révélées intéressantes d'un point de vue purement chimique ou industriel. A citer notamment : la cellulose, entrevue en 1819 par Braconnot (à qui est due également la découverte en 1811 d'un autre polymère naturel important, la chitine), la coumarine (isolée de la fève Tonka par Vogel en 1813, mais confondue avec l'acide benzoïque et retrouvée par Guibourt en 1820) utilisée en parfumerie, des colorants (indigo, brasiline, hématoxyline, carthamine, carmin de cochenille), la chlorophylle ou « matière verte des feuilles » décrite par Pelletier et Caventou en 1818, la leucine ou oxyde caséux de Proust déjà citée, et le glyco-colle de la gélatine (Braconnot, 1819), premiers aminoacides obtenus purs, la taurine de la bile de bœuf (Gmelin, 1824), l'acide fumarique (d'abord préparé à partir de l'acide malique par Vauquelin, Braconnot et Lasseigne en 1817-1819, puis trouvé dans la fumeterre par Winckler, 1831), le carotène, archétype des vitamines (Wackenroder, 1831), etc.

Cet inventaire, plutôt descriptif, va se poursuivre et s'amplifier. Mais les structures vont rester longtemps sommaires, hormis divers cas simples (coniine, monoterpènes...), et il faudra attendre les avancées du XX^e siècle pour obtenir à leur égard des résultats tangibles, parfois spectaculaires.

Par ailleurs, l'apparition des antibiotiques va ouvrir un nouveau chapitre, avec les métabolites d'origine microbiologique. Pour couronner l'ensemble, la variété quasi infinie des édifices moléculaires des substances naturelles progressivement mis en évidence va dans les dernières décennies constituer un défi pour l'élaboration de synthèses stéréospécifiques des plus ingénieuses, un chapitre particulièrement stimulant de la chimie organique moderne.

Notes et références

- [1] Todd A., Natural product chemistry. Retrospect and prospect, *Pure Appl. Chem.*, **1961**, 2, p. 359.
- [2] Guyton de Morveau L.B., Lavoisier P.A., Berthollet C., de Fourcroy A.F., *Méthode de nomenclature chimique proposée par MM. Morveau, Berthollet, Lavoisier et Fourcroy*, Paris, **1787**.
- [3] Poisson J., Des *Flores benzoini* à la ciclosporine, *Rev. Hist. Pharm.*, **2001**, 329, p. 13.
- [4] Viel C., Évolution des méthodes extractives et analytiques en phytochimie du XVII^e siècle à la seconde moitié du XIX^e, *Rev. Hist. Pharm.*, **2001**, 331, p. 287.
- [5] Brown E., *Des chimistes de A à Z*, Ellipses, Paris, **2002**, p. 312-316.
- [6] Meissner W., Über ein neues Pflanzenalkali (*Alkaloid*), *Neues Journal für Chemie und Physik*, **1819**, 25(3), p. 379.
- [7] Rouelle G.F., *Cours de Chymie*, 1751 : manuscrit analysé par Lemay P., *Rev. Hist. Pharm.*, **1949**, 123, p.134.
- [8] Lémery N., *Cours de Chymie*, 2^e éd., Paris, **1675**.
- [9] « *La quintessence est une substance qui peut se tirer de toutes les choses que la nature produit et qui ont en soi la vie. Laquelle substance, très subtile, doit être purifiée au souverain degré et nettoyée par la séparation des éléments impurs et grossiers qui la tenaient enveloppée, par laquelle séparation elle reste dans sa seule nature incorruptible.* » (Paracelse), d'après *Histoire générale des sciences. II. Chimie*, Presses Universitaires de France, Paris, **1958**, p. 122.
- [10] Diderot D., d'Alembert J., *Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers*, Paris, **1751-1772**, Venel, article « *Chymie* », vol. III, p. 408-437.
- [11] Macquer P.-J., *Éléments de chymie pratique*, vol. 2, Hérissant, Paris, **1751**.
- [12] Boerhaave H., *Éléments de chymie*, Briassou, Paris, **1754**, p. 130.
- [13] Bucquet J.-B., *Introduction à l'étude des corps naturels tirés du règne végétal*, Veuve Hérissant, Paris, **1773**, deux volumes.
Bucquet (1746-1780), docteur-régent de la Faculté de Médecine de Paris où il enseignait la pharmacie et la chimie, avait collaboré avec Lavoisier. Son ouvrage peut être considéré comme le réel premier traité de chimie végétale.
- [14] Fournier J., Michel-Eugène Chevreul (1786-1889), *New J. Chem.*, **1990**, 14, p. 307.
- [15] Tomic S., L'analyse chimique des végétaux : le cas du quinquina, *Annals of Science*, **2001**, 58, p. 287.
- [16] Le terme de drogue doit être ici pris dans son sens historique de matière première naturelle pour la préparation des médicaments.
- [17] Planches extraites de la *Flore* de Chaumeton, contemporaine de l'époque évoquée : Chaumeton F.P., *Flore médicale*, 7 volumes, Panckoucke, Paris, **1814-1819**.



Jacques E. Poisson*

est professeur honoraire des Universités (Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry).

* 50 rue Anatole France, 92290 Châtenay-Malabry.
Tél./fax : 01 43 50 14 88.
Courriel : poisson.j@wanadoo.fr

L'Actualité Chimique vous invite à visiter son site web

Retrouvez la revue dès maintenant
sur <http://www.lactualitechimique.org>

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.