

## CONTRIBUTION À LA MICROCHIMIE DES MÉTHYLXANTHIDES.

(CAFÉINE, THÉOBROMINE, THÉOPHYLLINE)

Par

GEORGES DENIGÈS.

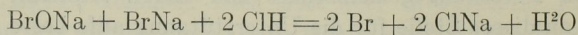
Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de l'Université de Bordeaux.

(*Eingelangt am 24. Juni 1936.*)

Le brome est un remarquable réactif microchimique différentiel très net des trois xanthides méthylés thérapeutiques mais il n'agit sur ces composés, surtout si l'on veut en obtenir des dérivés cristallisés d'emblée ou, tout au moins, après peu de temps de contact, que lorsqu'ils sont solubilisés par les acides notamment par l'acide chlorhydrique.

En outre, le brome employé doit être à une concentration supérieure à celle de l'eau bromée, même lorsque celle-ci est en solution saturée.

Pour éviter l'emploi du brome en nature, si difficile à manier, si gênant par ses vapeurs irritantes, on se servira d'un mélange salin susceptible de dégager ce métalloïde à un état suffisant de concentration par simple contact avec l'acide chlorhydrique. Telle est la solution désignée, dans les laboratoires, sous le nom d'hypobromite de soude<sup>1</sup>, couramment utilisée pour le dosage gazométrique de l'urée et qui est un mélange d'hypobromite et de bromure de sodium donnant lieu, sous l'influence de l'acide chlorhydrique, à la réaction suivante:




---

<sup>1</sup> Le réactif dont nous nous sommes servi était préparé en dissolvant 1 cent. cube de brome dans un mélange de 20 c.c. d'eau et de 10 c.c. de solution d'hydroxyde de sodium (D: 1,33).

L'acide chlorhydrique pourrait être pris à son degré de concentration ordinaire (acide de densité 1,18 à 1,19) mais il aurait alors l'inconvénient d'insolubiliser, le chlorure de sodium produit, sous forme de petits cristaux cubiques, parasitant la préparation microscopique et masquant ainsi les formes cristallines spéciales se rapportant aux méthylxanthides essayés permettant leur diagnose.

Nous avons constaté qu'une dilution d'acide chlorhydrique au tiers, en volume (1 vol. de ClH pur, concentré, plus 2 vol. d'eau) n'avait pas ce défaut.

On se mettra donc dans les conditions voulues, pour la bonne formation des cristaux bromo-xanthidiques caractéristiques, en opérant comme suit:

Quelques parcelles (1 milligramme au plus) du méthylxanthide essayé sont réunies au centre d'une lame de verre porte objet et mouillées d'une gouttelette d'acide chlorhydrique au tiers prélevée avec l'extrémité d'une baguette de verre de faible diamètre plongée dans l'acide, d'environ 1 centimètre. Cette gouttelette aura un volume tel qu'elle ne devra pas s'étendre au-delà d'un cercle de 5 à 6 millimètres de diamètre, même lorsque la masse du produit est voisine de 1 milligramme et moins encore si cette dose est notablement inférieure à cette quantité.

Sans l'étaler et à l'aide de la pointe effilée d'un agitateur, on promène le produit dans le liquide acide, afin de l'y dissoudre.

Ce résultat obtenu, on dépose doucement, au centre de la solution et également à l'aide d'une baguette de verre, une gouttelette d'hypobromite dont le volume doit être inférieur à celui de l'acide. Sans agiter, on laisse le second liquide diffuser dans le premier.

Avec les trois méthylxanthides thérapeutiques, la libération du brome, obtenue dès le contact de la préparation acide et de l'hypobromite, est accompagnée de la formation d'un précipité orangé dont la nuance rouge est plus accentuée pour la caféine que pour la théophylline et surtout que pour la théobromine. Cette coloration s'atténue, puis tend à disparaître avec le temps.

Dès que le précipité est formé, on l'examine au microscope sans le couvrir d'une lamelle et à un grossissement de 130 à 150 diamètres.

Avec la théobromine apparaissent, immédiatement, une série d'aiguilles cristallines, le plus souvent groupées en aigrettes (fig. I, B).

Avec la caféine et la théophylline, il se produit d'abord des granulations mal définies mais qui, après quelques minutes, se transforment en micro-cristaux fort nets.

En ce qui concerne la caféine, ceux-ci sont d'abord, constitués par de petits prismes jaunes, étroits, disposés en croix ou en croisillons, qu'on observe, en premier lieu, au pourtour du précipité. A mesure que le précipité se décolore, il se forme, ensuite,

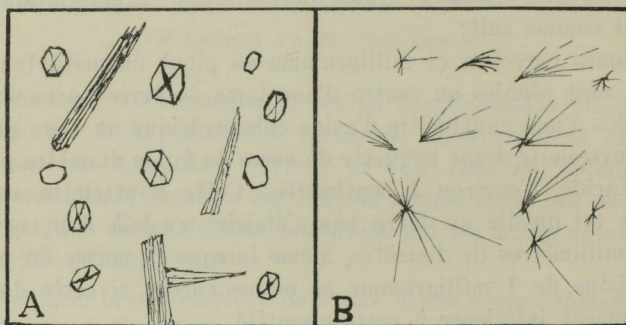


Fig. 1. Théobromine: A après évaporation chlorhydrique.  
B traitée par le brome.

de longues et très fines aiguilles rectilignes envahissant peu à peu le liquide générateur et formant parfois comme un chevelu; enfin, de toutes petites sphérules hérissées de pointes, sortes d'oursins minuscules, mais généralement clairsemés, viennent donner à la préparation une sorte de caractère surajouté d'une spécificité que les deux premières sortes de cristaux suffisent, du reste, à établir largement (fig. II, D).

Enfin, pour la théophylline, les granulations se résolvent en petits cristaux rassemblés en une gerbe serrée qu'un faible grossissement rend semblable à un haricot allongé, mais qu'un grossissement de 500 à 700 diamètres permet de mieux définir (fig. III, F).

Ces cristaux, lourds, s'observent plutôt dans les parties basses ou moyennes de la préparation.

Dans les parties supérieures, c'est-à-dire en surface, les gerbes se réduisent en des amas arrondis, hérissés de pointes cristallines, qui, parfois, prennent un développement assez marqué.

On peut encore opérer comme suit:

Après avoir mouillé le produit à essayer avec la gouttelette d'acide chlorhydrique au tiers, on évapore la dissolution acide lentement, en exposant la lame de verre qui la porte au-dessus d'une flamme surbaissée de lampe à essence. Quand la dessiccation est pres-

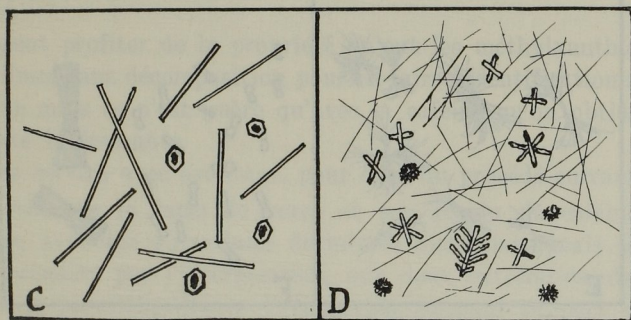


Fig. 2. Caféine: C après évaporation chloroformique.

D traitée par le brome.

que complète, on la laisse s'achever seule et on examine le résidu au microscope, non dans sa partie annulaire, qui renferme des cristaux enchevêtrés, souvent volumineux et sans caractères véritablement distinctif, mais dans les zones internes et même centrales.

Il est bon d'utiliser, tout d'abord, des grossissements voisins de 500 diamètres. Avec la th é o b r o m i n e, on constate la présence d'un grand nombre de cristaux formés d'une pyramide à base hexagonale un peu allongée dont l'ensemble est parsemé de cristaux longs assez épais et parfois terminés en pointe (fig. I, A).

Cette préparation ne change pas d'aspect lorsqu'on l'additionne d'une goutte de chloroforme ou d'acétone, même après évaporation de ces véhicules qui peuvent être employés isolément ou successivement.

Avec la théophylline, on observe comme un feutrage lâche de petites lamelles rectangulaires plus longues que larges dont l'axe est disposé dans tous les sens. Il n'est pas modifié par addition de chloroforme, mais celle d'acétone le dissout au moins en partie, et lorsque le dissolvant s'est évaporé après s'être étalé au-delà de l'ancienne limite cristalline, si l'on examine la zone extra-périphérique qui en résulte, à un grossissement de seulement 130 à 150 diamètres, on la trouve garnies de touffes cristallines présentant les apparences de la fig. III, E.

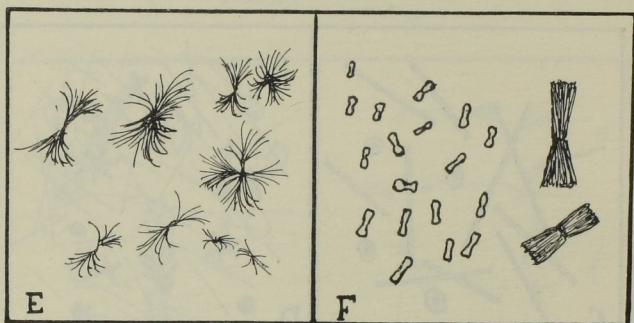


Fig. 3. Théophylline: E après évaporation acétonique.  
F traitée par le brome.

Enfin, avec la caféine, le résidu d'évaporation de la solution chlorhydrique montre (toujours à 500 diamètres) des amas cristallins plus ou moins circulaires, ayant en apparence 10 à 15 millimètres de diamètre, dont le pourtour est finement crênelé par les extrémités des cristaux rayonnant autour d'un centre et dont l'ensemble figure une rosace à éléments plutôt rectilignes que flexueux.

Ce résidu est soluble dans le chloroforme et aussi dans l'acétone.

Si donc on le mouille avec ces solvants et si on l'examine à un grossissement d'environ 130 diamètres seulement, lorsqu'ils se sont évaporés, on constate qu'il se présente sous l'aspect de longues baguettes rectilignes (en général plus fines dans le cas de l'acétone) parsemées de cristaux hexaédriques (fig. II, C).

Le chloroforme présente l'avantage, sur l'acétone, de ne pas s'étaler mais au contraire de se contracter plutôt en s'évaporant, de concentrer ainsi le résidu ultime et par suite de donner des cristaux plus volumineux.

Quand on a fait ces premières constatations — très importantes pour la diagnose différentielle des méthylxanthides — les résidus définitifs sont dissous dans une gouttelette d'acide chlorhydrique au tiers, sur la lame de verre même, et la solution est traitée, comme plus haut, par l'hypobromite sodique afin de confirmer la diagnose par l'examen microscopique des produits bromés qui en résulteront et qui se présenteront comme il a été précédemment indiqué.

On peut profiter de la propriété qu'ont les méthylxanthides de se sublimer sans décomposition pour en faire l'identification microscopique mais ce n'est guère qu'avec la caféine qu'on obtient des résultats intéressants.

On se servira avec avantage, pour cela, du procédé suivant:

On recouvre la lame de verre et son résidu de caféine, par exemple, avec une autre lame de mêmes dimensions mais séparée de la première par l'interposition, aux deux extrémités, de deux fragments parallélipédiques d'allumettes, formant support et pris dans la partie ne renfermant pas le soufre et le mélange ignigène.

Sur la face supérieure de cette seconde lame et en regard du résidu de caféine, on porte une forte goutte d'eau distillée destinée à servir de réfrigérant<sup>2</sup> et à limiter la zone de sublimation du produit examiné, chauffé comme nous allons le voir.

Le tout est placé sur un disque, taillé dans un carton d'amiante et dans le centre duquel on aura pratiqué, à l'emporte pièce ou à la lime, un orifice circulaire de 12 à 15 millimètres de diamètre.

Cet orifice devra se trouver exactement sous la partie de la lame inférieure portant le résidu de caféine; c'est lui qui donnera accès à l'air chaud canalisé par une petite cheminée de verre (tube à essai coupé) brûlant à l'orifice d'un tuyau de pipe ou d'un brûleur à gaz dévissé et d'une hauteur de 2 à 3 centimètres.

En un temps variant de cinq à quinze minutes, suivant l'intensité de la flamme employée, la caféine se sublime sur la face in-

<sup>2</sup> Cette goutte serait renouvelée si elle venait à s'évaporer durant l'opération.

férieure de la lame servant de couvercle ce qui se traduit, aux yeux de l'opérateur, par une traînée blanche, sorte de buée qui, par une illusion d'optique semble rendre trouble et comme laiteuse la goutte d'eau réfrigérante.

On éteint alors la flamme, on enlève la lame-convercle, on essuye la goutte d'eau de sa face supérieure, on la renverse et on mouille le sublimé d'une gouttelette de chloroforme. Après son évaporation, celui-ci laisse un résidu présentant, réduites, les formes cristallines de la fig. II. C, et qui, dissous ensuite dans ClH au tiers, fournit sous l'influence d'une trace d'hypobromite, le composé orangé caractéristique.

Ajoutons, d'autre part, que, comme les solutions chlorhydriques de caféine dont on connaît la facilité de combinaison avec l'iode, les autres méthylxanthides sont aussi insolubilisées par l'iode de potassium ioduré sous forme, également, de granulations brun rouge. Toutefois cette réaction — d'ailleurs très sensible — est d'un ordre général pour les méthylxanthides et, si elle peut être utilisée pour la recherche, en quelque sorte préliminaire, de ces corps, elle ne peut, en rien, être comparée à celle du brome pour les caractériser isolément et, par suite, les différencier.

---