

# Pierre-François Guillaume Boullay

Jaime Wisniak

**Resumen:** Pierre-François Guillaume Boullay (1777-1869), un farmacéutico francés, realizó importantes trabajos sobre la preparación del éter etílico y los derivados alquílicos, y la extracción de principios vegetales activos, durante los cuales descubrió la pirotóxina y la violina, la síntesis de la margaramida, y perfeccionó el proceso de percolación para extraer sustancias activas y preparar tinturas de los mismos.

**Palabras clave:** amidas grasas, coca de Levante, derivados alquílicos, éteres, habas de Tonka, método de desplazamiento, éteres, orgánofosfatos, percolación, pirotóxina, violina.

**Abstract:** Pierre-François Guillaume Boullay (1777-1869), a French pharmacist, carried on important work on the preparation of ethyl ether and alkyl derivatives, the extraction of active vegetable principles during which he discovered pirotoxin and violin, the synthesis of margaramide, and perfected the process of percolation to extract active substances and tinctures of the same.

**Keywords:** alkyl derivatives, displacement method, ethers, fatty amides, hull of the Levant, organophosphates, percolation, pharmacy, pirotoxin, Tonka bean, violin.

## VIDA Y CARRERA

Existe muy poca información acerca de la vida de Pierre-François Guillaume Boullay (1777-1869) (Figura 1); la mayor parte de ella aparece en el obituario publicado por J.-L. Henri Buignet (1815-1876).<sup>[1]</sup>

Boullay, descendiente de una respetada familia protestante, nació en Caen el 21 de Abril de 1777. Su educación básica transcurrió en uno de los pueblos vecinos y fue temporalmente interrumpida por la Revolución. Cuando finalmente la completó, decidió estudiar farmacia y, tal como era la costumbre en aquella época, la comenzó como aprendiz en varias farmacias, entre ellas las de Mézaise en Ruán y de Bacoffé en París, y finalmente, en los laboratorios de Louis Nicolás Vauquelin (1763-1829) (Figura 2), a los que fue admitido gracias a las recomendaciones del naturalista Jacques-Christophe Valmont de Bomare (1731-1807) y otros científicos. Tuvo tal éxito que al final del año, a la temprana edad de 20 años, ganó el primer premio de química de la Escuela de Farmacia. En 1798 abrió una farmacia en uno de los barrios más prósperos de París, la cual, rápidamente, se transformó en uno de los establecimientos más exitosos de la ciudad. En 1803 fue admitido en la *Société de Pharmacie* de París en la cual, por un corto periodo, jugó un papel muy activo.<sup>[1]</sup>

En 1809, Boullay, junto con Jean-Pierre Boudet (1778-1849), Louis Antoine Planche (1776-1840), Charles-Louis Cadet de Gassicourt (1769-1821), y Pierre Regnaud Des-touches (1779-1859), concibieron la idea de publicar una nueva revista científica dirigida a trabajos relacionados con farmacia. El fuerte apoyo de Vauquelin y Antoine Au-



Figura 1. Pierre-François Guillaume Boullay (1777-1869).

Fuente: Bibliothèque Interuniversitaire de Santé [www.biusante.parisdescartes.fr](http://www.biusante.parisdescartes.fr)

gustin Parmentier (1737-1813) les permitió superar todos los obstáculos y sacar a la luz el *Bulletin de Pharmacie* en 1809. Esta revista, que en 1815 cambió su nombre a *Journal de Pharmacie et de Chimie*, es hoy la publicación francesa más antigua y respetada en el área de farmacia. Boullay también participó en la creación del Etablissement des Eaux Minérales Artificielles du Gros Caillou, una industria dedicada a la comercialización de las aguas minerales de la región. En 1820 fue elegido miembro de la *Académie de Médecine*, siendo el último de sus fundadores.<sup>[1]</sup>

Además de ejercer como un respetable farmacéutico, Boullay tuvo tiempo para realizar un gran número de proyecto de investigación y publicar sus resultados, entre ellos, la fabricación de éter dietílico a partir de alcohol y



J. Wisniak

Department of Chemical Engineering,  
Ben-Gurion University of the Negev,  
Beer-Sheva, Israel 84105.  
C-e: [wisniak@exchange.bgu.ac.il](mailto:wisniak@exchange.bgu.ac.il)

Recibido: 30/06/2014. Aceptado: 06/10/2014.



Figura 2. Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829).

Fuente: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/624185/Nicolas-Louis-Vauquelin>

ácido sulfúrico, de los ácidos fosfórico y arsénico (pentóxido de arsénico), varias clases de derivados alquílicos, tales como el cloruro, nitrato y acetato de etilo, que otros químicos habían tratado de sintetizar infructuosamente y que Boullay preparó usando un aparato de su invención.<sup>[2-8]</sup> El acetato de etilo fue el tema de dos de las tres tesis doctorales que presentó en la *Faculté des Sciences* de París.<sup>[8]</sup> Dio a conocer un análisis detallado de las almendras<sup>[9]</sup> y de la violeta común (*Viola odorata*), de la cual aisló un principio emético parecido a la emetina.<sup>[10]</sup> También llevó a cabo un extenso y detallado análisis de la coca de Levante, de la cual aisló una sustancia cristalina, amarga y tóxica que llamó picrotoxina.<sup>[11-17]</sup> Parte de este trabajo fue el tema de su tercera tesis doctoral que presentó en la Facultad de Ciencias de París.<sup>[14]</sup> Junto con Antoine François Boutron-Charlard (1796-1879) analizó el fruto del haba Tonka (*Dipteryx odorata*).<sup>[18]</sup> Descubrió la verdadera naturaleza del principio cristalino contenido en aguas minerales, lo que dio lugar a la publicación de muchos artículos, solo o en colaboración con Etienne Ossian Henry (1798-1873).<sup>[19-22]</sup> Junto con su hijo Félix-Theodore desarrolló el método de desplazamiento (percolación) y demostró las numerosas ventajas que tenía para extraer principios vegetales y preparar tinturas a partir de los mismos.<sup>[23-26]</sup>

Boullay falleció en París el 3 de noviembre de 1869 a la edad de 92 años, después de estar enfermo durante 15 días. Los elogios funerarios fueron pronunciados por Buignet, Mayet y Marchand, en nombre de la Academia de Medicina, la Sociedad de Farmacia de París y los farmacéuticos de provincia. Mayet dio cuenta de los numerosos servicios que Boullay había prestado como químico y farmacéutico y de las importantes tareas que había realizado

dentro de la Sociedad de Farmacia durante sus 66 años de pertenencia a ella.<sup>[1]</sup>

Boullay recibió muchos honores por sus contribuciones a la ciencia y a la vida pública. Fue nominado caballero de la Legión de Honor y en 1830 promovido a oficial de la misma; nominado alcalde adjunto del tercer distrito de París, posición que ocupó durante seis años, elegido miembro de la Academia de Medicina (diciembre 27, 1820) y su presidente en 1834, elegido miembro de la *Académie des Sciences, Belles-Lettres et Arts de Rouen et Caen*, de la *Société d'Agriculture et Horticulture de Seine-et-Oise*, de la *Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale*, del *Chemical-Pharmaceutical College of Chicago*, etc. etc.; presidente honorario de la Sociedad de Farmacia de París, miembro honorario del *Philadelphia College of Pharmacy*, de la *American Pharmaceutical Association* y del 1869 *American Pharmaceutical Congress*. Durante la organización preliminar del Congreso Farmacéutico Internacional (París, Agosto de 1861), Boullay, que contaba ochenta y cuatro años, fue elegido presidente temporal.

Boullay, además de su extenso trabajo sobre la síntesis y naturaleza de derivados alquílicos y éteres y la extracción de principios químicos de vegetales, investigó la presencia del fósforo en el azúcar,<sup>[27]</sup> la acción de distintos compuestos químicos sobre los cloruros de mercurio,<sup>[28]</sup> llevó a cabo el análisis del ácido acético,<sup>[29]</sup> del azúcar líquido presente en manzanas y peras<sup>[30]</sup> y en las flores del naranjo,<sup>[31]</sup> estudió la solubilidad de aceites y grasas animales en alcohol y éter,<sup>[32]</sup> la preparación de jarabes y azúcar a partir de uvas,<sup>[33]</sup> la preparación simultánea del ácido acético y el arseniato de sodio,<sup>[34]</sup> así como el análisis del opio, la morfina y el ácido mecónico.<sup>[35]</sup>

## CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA

Boullay publicó alrededor de cincuenta artículos y cuadernillos sobre sus investigaciones en una amplia gama de temas. A continuación se describen algunos de sus descubrimientos más importantes en las áreas de síntesis de éteres y derivados alquílicos, principios vegetales, jabones amoniacales y operaciones físicas (percolación).

### Derivados alquílicos (éteres)

En el siglo dieciocho el término éter era usado para describir todos los líquidos volátiles obtenidos por destilación de mezclas de ácidos con alcoholes. Esta era una reacción general que se usaba para preparar una variedad de éteres partiendo de los ácidos más importantes (hoy en día sabemos que estos compuestos son éteres o derivados alquílicos). Se pensaba que el ácido formaba parte de la composición del éter, lo que se expresaba en el nombre del producto. Todos estos compuestos eran líquidos inflamables con un olor característico. Louis-Jacques Thenard (1777-1857) (Figura 3) había publicado un gran número de artículos describiendo la preparación de diversos éteres y sus propiedades.<sup>[36]</sup> La preparación del éter etílico era un proceso bien conocido y muchos químicos habían tratado de fabricarlo usando otros ácidos tales como el ácido nítri-



Figura 3. Louis-Jacques Thenard (1777-1857).

Fuente: Wikipedia wikipedia.org/wiki/Louis\_Jacques\_Thénard

co ( $\text{HNO}_3$ ), clorhídrico ( $\text{HCl}$ ) y etanoico ( $\text{CH}_3\text{-COOH}$ ). Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) y Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794) habían fracasado tratando de sintetizar este éter mediante la reacción de alcohol con ácido fosfórico, y Jean Pierre Boudet Jr. (1778-1849) había descrito resultados que parecían indicar una verdadera reacción entre este ácido y etanol.<sup>[37]</sup> En su proceso, Boudet calentó en un matraz hasta ebullición una mezcla de pesos iguales de alcohol y ácido fosfórico líquido y muy espeso, y recogió las diferentes fracciones que se produjeron. La primera estaba formada por alcohol no descompuesto, la siguiente por un líquido que olía como una mezcla de éter y ajo, y la tercera fracción era un material aceitoso acompañado de metano. El residuo que quedaba en el matraz era un líquido de color café oscuro con un alto contenido de ácido fosfórico que posteriormente precipitaba como fosfato de sodio. Boudet trató la fracción intermedia con carbonato de magnesio y luego la purificó por destilación. El destilado era un líquido incoloro, ligeramente volátil, altamente inflamable, que olía como éter sulfúrico y tenía una densidad de 94% de la del alcohol, y disolvía los aceites volátiles y el fósforo. Junto con la destilación se producía una corriente de  $\text{CO}_2$ . Aun cuando este líquido flotaba en agua, se disolvía al ser agitado. Boudet creía que los fenómenos observados representaban una verdadera reacción entre el ácido y el alcohol, además de poseer todos los caracteres que normalmente acompañaban a la formación del éter etílico. A pesar de todo, no podía entender por que su producto era tan poco volátil y totalmente soluble en agua.<sup>[37]</sup>

Un examen de la literatura existente llevó a Boullay a entender que el problema de esta síntesis provenía de la dificultad en mantener los dos reactivos en contacto íntimo, un problema debido a la gran diferencia de sus viscosidades. Basado en esta suposición, diseñó un equipo especial

que permitía agregar el alcohol gota a gota al ácido que estaba ya caliente (Figura 4).<sup>[2]</sup> Básicamente, su equipo consistía en un embudo de separación conectado a uno de los dos cuellos de un matraz, junto con un respiradero para dejar salir el aire. El otro cuello del matraz servía de salida de los productos de la destilación. En el matraz se introducían 500 g de ácido fosfórico preparado por la combustión de fósforo con ácido nítrico, seguido por vitrificación, nueva disolución, y evaporación hasta consistencia de miel. En el embudo se ponían 500 g de alcohol que se dejaban caer gota a gota sobre el ácido fosfórico caliente y fluido. La destilación de la mezcla producía cuatro fracciones:

1. 260 g de agua saturada con alcohol;
2. 260 g de un fluido blanco liviano y con un fuerte olor;
3. 60 g de agua saturada con éter que olía como éter corriente;
4. y otro fluido maloliente que enrojecía al tornasol y se combinaba con el carbonato de potasio produciendo efervescencia.

El resultado de esta última reacción parecía ser acetato de potasio y el residuo que quedaba en el matraz contenía ácido fosfórico y un poco de carbón.<sup>[2]</sup>

Una mezcla de las dos primeras fracciones y su destilación sobre cloruro de calcio producía casi 60 g de un líquido que olía y sabía como éter puro corriente, era muy volátil, hervía a  $37,2^\circ\text{C}$  (el éter etílico hierve a  $34,6^\circ\text{C}$  a presión de una atmósfera), ardía con una llama blanca y era capaz de disolver resinas y fósforo. Basado en estas características, Boullay concluyó que, a su entender, el resultado de sus experimentos indicaba claramente que el ácido fosfórico era capaz de transformar al alcohol en el mismo producto producido por el ácido sulfúrico.<sup>[2,3]</sup>

En una publicación posterior Boullay demostró que el ácido arsénico (pentóxido de arsénico,  $\text{As}_2\text{O}_5$ ) también reaccionaba con el etanol para producir éter dietílico, en el aparato que había diseñado.<sup>[38]</sup>

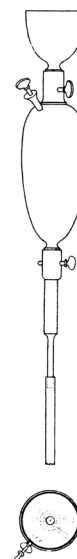


Figura 4. Destilador de éter de Boullay<sup>[2]</sup>



En 1807 Thenard realizó un trabajo sobre la preparación del éter muriático (cloruro de etilo,  $C_2H_5Cl$ ), que a algunos químicos suponían que era simplemente una mezcla del ácido con el alcohol, mientras que otros creían que era un compuesto en si mismo.<sup>[36]</sup> Thenard demostró que el éter en cuestión no contenía ácidos libres ya que no afectaba al papel de tornasol, a la tintura de violeta, ni a una disolución de nitrato de plata. De acuerdo con sus resultados, el éter muriático contenía (en peso) 29,44% de ácido muriático (HCl), 36,31% de carbono, 23,31% de oxígeno, y 15,08% de hidrógeno. Fue incapaz de discernir si el HCl que se desprendía en grandes cantidades durante la combustión del éter se formaba como resultado de la misma, o simplemente salía como otro producto.

Boullay realizó una serie de experimentos para tratar de contestar esta pregunta.<sup>[4]</sup> Con esta finalidad preparó el éster muriático haciendo reaccionar etanol a 12,5°C con HCl gaseoso, obtenido por la reacción entre NaCl seco y ácido sulfúrico concentrado. La absorción del HCl en el alcohol fue acompañada de un aumento de la temperatura hasta 30°C; el alcohol se transformó en un líquido incoloro de densidad 1,134 que humeaba en contacto con el aire, era miscible con agua, y al calentarlo desprendía burbujas que olían a éter. Su destilación liberaba éter muriático, que lavado con agua o con una solución de hidróxido de potasio (KOH), originaba un líquido que tenía todas las características del éter muriático descrito por Thenard. El éter purificado fue luego tratado sucesivamente con KOH acuoso, amoníaco, ácido sulfúrico y ácido nítrico; cada una de estas operaciones iba acompañada por liberación de HCl. Dado que los álcalis empleados no contenían oxígeno y los ácidos no se descomponían, Boullay infirió que el HCl simplemente se desprendía de la solución y no se formaba por una reacción. Unos resultados completamente similares fueron obtenidos con experimentos utilizando ácido acético. De acuerdo con Boullay estos hechos probaban claramente que el éter muriático era una simple combinación entre el ácido y el alcohol, aunque en una proporción aún por determinar, en la cual el ácido predominaba. El éter correspondiente producido por los ácidos etanoico y nítrico era el resultado de la misma clase de combinación. En consecuencia, se podía decir que los éteres, en general, podían ser divididos en dos clases: *a*) aquellos en los cuales el ácido (tales como el sulfúrico y el fosfórico) causaban sólo esterificación sin transformarse en un ingrediente esencial del producto, y *b*) éteres producidos por los ácidos volátiles (tales como HCl, etanoico, y probablemente el nítrico) que parecían ser una combinación del ácido con el alcohol, a manera de las sales. En esta situación el alcohol jugaba el papel de la base.<sup>[4]</sup>

En una siguiente publicación Boullay describió las propiedades y posibles usos del cloruro de etilo (éter muriático)<sup>[6]</sup>: Su olor y sabor eran dulces, era poco soluble en agua y completamente soluble en alcohol, era una combinación del ácido y el alcohol, ardía en aire con una llama verde produciendo abundantes vapores de HCl. Tratado con nitrato mercúrico depositaba un precipitado blanco de cloruro mercúrico; con nitrato de plata depositaba un depósito negro en la interface, disolvía muchas gomas, re-

sinas, aceites volátiles y no volátiles, y, en particular, disolvía el índigo y la cochinilla. Era muy volátil y su agradable sabor sugería su uso en medicina, ya sea como gas o disuelto en agua o en alcohol.

El trabajo de Boullay sobre éteres fue publicado en gran detalle en la primera tesis que presentó a la Facultad de Ciencias de la Universidad de París, como parte de los requisitos para obtener su doctorado.<sup>[8]</sup> Este trabajo fue complementado por los experimentos adicionales que llevó a cabo su hijo Félix-Polydore (1806-1835). Polydore murió a la temprana edad de 29 años, de las heridas que sufrió a consecuencia de una explosión de éter etílico.<sup>[39]</sup>

## Principios vegetales

### 1. Coca de Levante (*Menispermum cocculus*)

En sus primeras publicaciones sobre este tema<sup>[11,12]</sup> Boullay describió este arbusto y su fruto y resumió toda la información que estaba disponible acerca de sus propiedades físicas. El arbusto que produce la coca de Levante es el *Menispermum cocculus* perteneciente a la clase dioecia, a la orden dodecandra de Linneo y a la familia natural de los menispermoides, de Bernard de Jussieu (1699-1777). De forma natural crece en la arena entre las rocas de la costa de Malabar, la isla of Sri Lanka, y en otras partes del este de India; es frecuente encontrarlo enrollado alrededor del tronco de árboles grandes trepando hacia las ramas superiores. La baya (Figura 5) es de un color gris o negro, de volumen igual al de un guisante grande, arrugada y con una fisura al costado. En el interior de su envoltente duro contiene una pipa blanca y frágil con sabor amargo acre y olor nauseabundo y desagradable. Los nativos usan las frutas tratadas para la pesca y caza porque los peces las comen con entusiasmo y el ingrediente activo que las semillas contienen induce a los peces a nadar en la superficie del agua y ser así presa fácil de los pescadores.

Boullay pensó en forma lógica que una substancia tan poderosa, capaz de matar animales tan grandes como los cocodrilos, vacas salvajes y cabras, debería poseer una actividad considerable y ser uno de los venenos más poderosos del reino vegetal. Por esta razón, en 1812, por recomendación de François Chaussier (1746-1828), profesor de medicina en la Facultad de Medicina de París, comen-



Figura 5. Coca de Levante. Fuente: <http://www.farmacia-museoaramburu.org/exposicion/coca-de-levante/>

zó un estudio encaminado a determinar la naturaleza del principio venenoso presente en la coca de Levante.

Entre los muchos experimentos que realizó, Boullay extrajo las semillas con agua fría y caliente, trató las infusiones con un gran número de reactivos (e.g., ácidos, alcohol, éter, sulfato de hierro(III), nitrato de plata, nitrato de bario, acetato de plomo, ácido oxálico, prusiato de potasio, etc.), las destiló para separar los posibles compuestos volátiles y examinó las diversas fracciones y disoluciones.<sup>[12]</sup> Como resultado de estas pruebas preliminares, Boullay concluyó que las semillas separadas de la cáscara leñosa que las envolvía contenían: *a)* aproximadamente la mitad de su peso de un aceite sólido, *b)* una substancia albuminosa vegetal-animal, *c)* un colorante peculiar, *d)* un nuevo principio amargo, cristizable y venenoso, que Boullay llamó *picrotoxina* (hoy en día sabemos que la picrotoxina es una mezcla 1:1 molar picrotoxinin ( $C_{15}H_{16}O_6$ ) y picrotin ( $C_{15}H_{18}O_7$ ) (Figura 6), *e)* una parte fibrosa, *f)* ácido málico, probablemente en el estado de malato ácido de calcio y potasio, *g)* sulfato de potasio, *h)* cloruro de potasio, *i)* fosfato de calcio, y *j)* una proporción pequeña de hierro y silicio. Boullay encontró extraordinario el hecho de la semilla no parecía contener mucílago o almidón, a pesar de ser considerada como un emético.

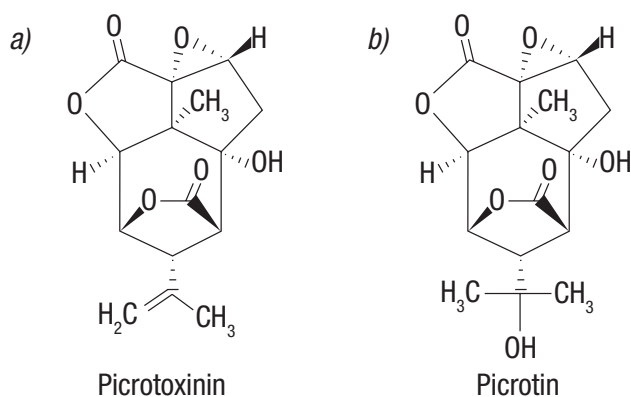


Figura 6. a) Picrotoxinin y b) picrotin. Fuente: wikipedia.org/wiki/Picrotoxin

Un ensayo preliminar del extracto acuoso frío indicó que las semillas parecían contener un ácido vegetal libre, una substancia de naturaleza animal (en aquella época se daba este apodo a las substancias que contenían nitrógeno), ácidos sulfúrico y clorhídrico (así como sus sales), una pequeña cantidad de calcio, y nada de principio astringente. Boullay encontró que el ácido, que parecía estar presente en la cáscara de la baya, no era volátil a la temperatura de ebullición del agua y por esa razón decidió separarlo por precipitación con acetato de plomo.<sup>[12,13,15]</sup> El copioso precipitado que se formó fue filtrado, lavado con agua destilada y sobresaturado con ácido sulfhídrico ( $H_2S$ ) para eliminar el exceso de plomo. El ácido residual fue purificado por lavados repetidos con agua y alcohol. Según Boullay este ácido no precipitaba la lejía de cal, con barita formaba una sal ligeramente soluble, con soluciones de sales inorgánicas producía precipitados de diversos colores (gris con nitrato mercúrico, amarillo intenso con nitrato de plata,

amarillo con nitrato de estaño, y café rojizo con nitrato de oro), con sulfato de magnesio producía un precipitado copioso, y no se transformaba en ácido oxálico en presencia del ácido nítrico. Estas propiedades tan diferentes de todos los ácidos conocidos llevaron a Boullay a pensar que se trataba de un ácido vegetal nuevo que propuso llamar *ácido menispérmico*. Este ácido no era cristizable, no reaccionaba con una solución de sulfato de hierro(II) pero sí con sulfato de hierro(III) produciendo un copioso precipitado de color verde profundo. También formaba un precipitado copioso con sulfato de magnesio. Se le podía separar tratando una infusión de las bayas con nitrato de bario y descomponiendo el menispérmico con ácido sulfúrico.<sup>[12,13,15]</sup>

Boullay, después de ensayar numerosos procedimientos para aislar la picrotoxina, optó por el siguiente sistema, que también permitía separar el ácido menispérmico: Las semillas se hervían en agua, antes o después de separar el aceite sólido, y la solución se dejaba evaporar lentamente hasta que alcanzaba la consistencia de un jarabe. Este jarabe era mezclado con 1/20 de su peso en barita o magnesia; el producto se dejaba descansar 24 horas, después se le disolvía en alcohol absoluto (destilado) caliente y se evaporaba la solución alcohólica a sequedad. El residuo se volvía a disolver en alcohol, se concentraba por evaporación, y luego se le dejaba enfriar lentamente. De esta manera se precipitaba la mayor parte del principio amargo cristalizado, poseyendo un color variable. El proceso se repetía cuantas veces fuera necesario para obtener un producto más puro.<sup>[15,40]</sup>

De acuerdo con Boullay, la picrotoxina completamente pura era inodora, extremadamente amarga, blanca, brillante, semi-transparente, cristalizada en forma de agujas que al microscopio se veían como prismas cuadrangulares. Era soluble en agua fría y alcohol y su solubilidad aumentaba con la temperatura. Se disolvía fácilmente en ácido sulfúrico concentrado y en los ácidos nítrico, hidrociorhídrico y fosfórico. Las sales resultantes eran poco solubles con la excepción del nitrato, que además era extremadamente amargo. La picrotoxina era soluble en ácidos vegetales, particularmente el acético, formando sales muy solubles. No contenía amoníaco, como se comprobaba por combustión.<sup>[40]</sup>

Boullay también estudió los síntomas, efectos y tratamientos del envenenamiento por picrotoxina. En un experimento se administraron 0,65 gramos de la substancia, incorporados en un pedazo de pan, a un perro joven. En un plazo de 25 minutos se produjeron convulsiones, seguidas por movimientos circulares que continuaron un cuarto de hora, al cabo del cual el animal se desplomó, sufrió más convulsiones, y murió al cabo de 45 minutos. Al ser diseccionado se encontró que el estómago que estaba lleno de alimento, mostraba claras señales de inflamación y su membrana era de un color rojo. Estos síntomas indicaban que la primera medida para tratar el envenenamiento debía ser un lavado del estómago para eliminar el veneno. El siguiente paso debía ser la administración de medicinas destinadas a evitar o disminuir la inflamación.<sup>[40]</sup>

En un artículo publicado en 1826, José Luis Casaseca (1800-1869) un alumno de Thenard, puso en duda algunos de los resultados de Boullay.<sup>[41]</sup> Casaseca repitió parte

de los experimentos de Boullay y concluyó que el ácido menispérmico no existía y que las propiedades que indujeron a Boullay a considerarlo un ácido vegetal nuevo eran actualmente debidas a una mezcla de ácido sulfúrico con material orgánica. Además, la picrotoxina no era una base vegetal alcalina, sino un principio amargo particular que no afectaba al papel de tornasol y era incapaz de neutralizar cualquier cantidad de ácido sulfúrico.

En su respuesta<sup>[16]</sup> Boullay reconoció su error y admitió que su ácido menispérmico era una mezcla de los ácidos sulfúrico y málico, que estaba coloreada por material vegetal. También confirmó que la picrotoxina no tenía carácter alcalino y era incapaz de neutralizar un ácido, aun cuando se combinaba con ácidos y formaba compuestos cristalizables con los ácidos acético y nítrico.

Los resultados de las investigaciones de Boullay sobre la coca de Levante fueron objeto de una detallada tesis que presentó en 1818 en la Facultad de Ciencias de la Universidad de París, como parte de los requisitos para obtener el doctorado.<sup>[14]</sup>

## 2. Almendras dulces (*Amygdalus communis*)

Al final de una de sus publicaciones sobre la coca de Levante, Boullay mencionó que había verificado que también las almendras dulces parecían no contener mucilago o material amiláceo. En un trabajo posterior presentó un estudio más detallado de estas semillas.<sup>[9]</sup> Sus primeros experimentos fueron como sigue: Secó 100 gramos de almendras peladas con agua durante tres días en una estufa entre 40<sup>o</sup> y 60<sup>o</sup>C, y observó una pérdida de peso de 3,5 gramos. A continuación las semillas secas fueron tratadas con agua hirviendo para separarlas de su piel. Esta última, pesaba 5 gramos en base seca; su infusión era dulce y astringente, no alteraba el color del papel de tornasol, enturbiaba una solución de cola de pescado y producía un precipitado negro con sulfato de hierro(III). En otro experimento, Boullay molió sobre piedra 1000 gramos de almendras peladas y luego las exprimió durante varios días dentro de un saco de sarga; esto produjo 480 gramos de un aceite amarillo, insípido y casi sin olor que era soluble en frío en 50 partes de alcohol y 2 de éter. El residuo, tratado con éter tibio, proporcionó 6 gramos adicionales del mismo aceite.

Boullay mezcló la pasta de almendra con agua fría, la prensó nuevamente y repitió el proceso. El líquido liberado era amarillo, viscoso y algo turbio. Después de ser filtrado, enrojecía ligeramente el papel de tornasol, se coagulaba en una masa sólida por el calor, el alcohol y los ácidos, y producía un precipitado con una infusión de agallas, acetato de plomo y cloruro mercurio. El coágulo formado por el calor, después de haber sido prensado entre hojas de papel de filtro, dejaba una masa sólida que por secado producía un material sólido, transparente, frágil como cola delgada, casi insoluble en agua, y que por destilación producía “materiales orgánicos” (término usado entonces para describir sustancias nitrogenadas) ordinarios. Este coágulo pesaba alrededor de 20 gramos y tenía todas las propiedades de albúmina coagulada.<sup>[9]</sup>

El líquido exprimido del coágulo producía cantidades adicionales de coágulo después de ser evaporado y trata-

do con alcohol; el conjunto de estos procesos originaba 24 gramos de coágulo.

El resultado de todos los tratamientos indicó que las almendras dulces contenían 3,5% de agua, 5% cáscara, 54% aceite fino, 24% albumen, 6% azúcar líquida, 3% goma, 4% materia fibrosa, y 0,5% de ácido acético (incluyendo pérdidas).<sup>[9]</sup>

Al hervir una emulsión fresca de almendras se producía una película (nata) superficial similar a la que Nicolas Deyeux (1744-1837) y Antoine Augustin Parmentier (1737-1813) consideraban característica de la leche animal.<sup>[42]</sup> Con el tiempo esta nata se transformaba en un gran coágulo similar al producido por la leche de vaca cuajada por cualquier agente. Dejado solo, el coágulo se agriaba y adquiría el olor del queso. El líquido separado del coágulo era dulce como el suero, pero más agradable. Boullay recalcó que sus resultados indicaban que cualquier emulsión de almendras era muy similar a la leche de los mamíferos, un hecho observado por primera vez por Joseph-Louis Proust (1754-1826), que indicó que “una emulsión de almendras es una caseína unida a aceite con un poco de goma y azúcar”.<sup>[43]</sup> Sin embargo, Boullay creía que Proust estaba confundiendo la albúmina contenida en almendras dulces con el principio caseínico presente en la leche.<sup>[9]</sup>

Un resultado adicional que produjo este experimento fue que la harina amilácea no era la base de semillas emulsionantes, como se creía hasta entonces.

## 3. Violeta (*Viola odorata*)

El 13 de diciembre de 1821, Boullay leyó una memoria describiendo los resultados de sus experimentos acerca del análisis de las raíces, hojas y semillas de violeta (*Viola odorata*), una planta usada durante muchos años por sus propiedades medicinales.<sup>[44]</sup> Las raíces, igual que las de ipecacuana, habían sido usadas como emético, las semillas como diurético y edulcorante, y las hojas como emolientes, refrescantes y laxantes. Los químicos usaban el tinte de las flores como reactivo para determinar el carácter básico o ácido de una sustancia. Boullay escribió que mientras preparaba jarabe de violeta para ser utilizado en su farmacia, había quedado impresionado por el intenso sabor acre del residuo. Esta propiedad, que ya había sido indicada por muchos químicos, indujo a Boullay a investigar la posibilidad que era causada por un principio desconocido. Boullay trató las flores con ácido nítrico muy diluido durante 10 horas a una temperatura entre 31<sup>o</sup> y 37<sup>o</sup>C. El líquido rojo resultante, que sabía a azúcar de uvas, fue filtrado, evaporado parcialmente y luego saturado con un exceso de magnesio; el precipitado resultante fue extraído con alcohol hirviendo. Un enfriamiento de la solución alcohólica causó la precipitación de un material blanco plumoso, con sabor dulce, que se fundía a 22<sup>o</sup>C, era saponificado por KOH, y ardía generando el olor y sabor de materia orgánica picante. Una purificación adicional producía un extracto rojo con fuerte olor y sabor amargo y nauseabundo. Este material era delicuescente, muy soluble en agua, alcohol y ácidos, e insoluble en éter. No precipitaba con ninguna de las sales de plomo, mercurio y plata y provocaba náuseas en dosis de 60 a 120 miligramos.<sup>[44]</sup> Estas propiedades in-





**Figura 7.** Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842).  
Fuente: wikipedia.org/wiki/Pierre\_Joseph\_Pelletier

dicaban que el principio activo era igual a la emetina que François Magendie (1783-1855) y Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842) (Figura 7) habían aislado en 1817 de la ipecacuana.<sup>[45]</sup>

Boullay analizó las raíces, las hojas y las semillas de la violeta. De las raíces aisló una sustancia amilácea, un principio emético, un tinte amarillo, goma, albúmina, dos aceites no volátiles, y trazas de un aceite volátil. De las hojas separó los mismos componentes que había encontrado en las hojas, más clorofila, ácido málico, y fibra vegetal. El mismo principio emético también estaba presente en las semillas. Boullay se sorprendió encontrar que la flor también actuaba como emético, un resultado que no había sido mencionado antes.<sup>[44]</sup>

Boullay destacó que aun cuando la emetina presente en violetas poseía muchas de las propiedades de la emetina medicinal (de ipecacuana), difería en otras. Por ejemplo, no reaccionaba con acetato de plomo y contenía ácido málico, en vez del ácido gálico presente en la ipecacuana. Por esta razón Boullay sugirió llamar *violina* o *emetina indígena* a la emetina presente en violetas.

Boullay usó el mismo procedimiento para tratar diversos órganos de *viola tricolor*, una variedad salvaje de la especie *viola*, y encontró de que excepto el sabor dulce, ninguna de ellas presentaba las propiedades de *viola odorata*. La *viola tricolor* contenía un tinte amarillo profundo y generaba una gran cantidad de mucílago. Este último compuesto explicaba porqué el producto frío obtenido después de hervir la planta era usado como una jalea refrescante bucal.<sup>[44]</sup>

#### 4. Haba de Tonka (*Dypterix odorata*)

El siguiente producto vegetal estudiado por Boullay fueron los granos de Tonka (*Dypterix odorata*) (Figura 8), un trabajo que realizó en colaboración con Boutron-Charlard.<sup>[18]</sup> *Dypterix odorata* es un árbol grande perteneciente a la orden de las Leguminosas, sub-orden Papilionácea,

indígena de la Guayana y Brasil, que alcanza a veces una altura de treinta metros. Su fruto, conocido como granos de Tonka, es una drupa (fruto con una sola semilla) negra café, oblonga, seca y fibrosa, de un largo de cerca de 5 cm, que contiene una sola semilla negra, frágil y arrugada, poseyendo un sabor amargo y un olor balsámico agradable como el de la vainilla y parecido al del trébol de olor (*Melilotus officinalis*). Por estas razones los granos son usados para comunicar un olor agradable al tabaco. La fruta está normalmente cubierta por una sustancia blanca cristalina (cumarina). De acuerdo con Boullay, Heinrich August von Vogel (1778-1867) fue el primero en mencionar la presencia de cumarina en los granos de Tonka y afirmar (equivocadamente) que era ácido benzoico.<sup>[46]</sup> Un poco tiempo después, Nicolas Jean Baptiste Gaston Guibourt (1790-1867) indicó que se trataba de una sustancia diferente del ácido benzoico a la que le dio el nombre por el cual es conocida hoy en día.<sup>[47,48]</sup>

En sus experimentos, Boullay y Boutron-Charlard cortaron las semillas en trozos pequeños y luego las extrajeron con éter a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante, después de filtrada y dejada evaporar sola, produjo un residuo semi-líquido que parecía contener una gran número de cristales pequeños. Un tratamiento con alcohol disolvía los cristales totalmente; la disolución alcohólica resultante era evaporada después a sequedad y los nuevos cristales disueltos nuevamente en alcohol, y la nueva solución hervida en la presencia de carbón animal. Los cristales resultantes eran muy blancos y puros y presentaban todos los caracteres del material cristalino presente en la semillas.<sup>[18]</sup>

Una serie de experimentos adicionales en los cuales las semillas se trataron con éter, agua, etc., y las diversas fracciones fueron separadas, mostró que las habas de Tonka contenían: *a*) una grasa saponificable formada por oleína y estearina, *b*) una sustancia olorosa cristalizable que tenía muchas de las propiedades de los aceites volátiles, *c*) un azúcar fermentable, *d*) ácido málico libre, *e*) malato ácido de calcio, *f*) goma, *g*) almidón, *h*) una sal de amonio, y *i*) fibra vegetal.<sup>[18]</sup>

De acuerdo con Boullay y Boutron-Charlard, la materia cristalizable no era ácido benzoico, tal como lo afirmaba Guibourt, sino un principio vegetal neutro que pro-



**Figura 8.** Habas de Tonka. Fuente: wikipedia.org/commons/4/4b/Tonka\_Beans.jpg

pusieron llamar *cumarina*. La cumarina aparecía como agujas cuadradas, blancas y cristalinas, con un fuerte sabor acre picante y un intenso olor aromático. Era relativamente dura, con una clara fractura y un lustre considerable, mucho más densa que el agua y fundía a una temperatura moderada produciendo un líquido transparente, que al enfriar se convertía en una masa cristalina opaca. La cumarina calentada en un recipiente cerrado se sublimaba sin descomponerse. Era ligeramente soluble en agua y muy soluble en alcohol, éter y los aceites volátiles y no volátiles. Las soluciones alcohólicas o etéreas no enrojecían el papel de tornasol y no cambiaban el color del jarabe de violetas.<sup>[18]</sup>

### 5. Aceite del árbol del cangrejo

En 1819, Charles-Louis Cadet Gassicourt (1769-1821) publicó un detallado estudio acerca del aceite extraído del árbol del cangrejo (andiroba, *Carapa guianensis*).<sup>[49]</sup> Este aceite se usaba en Guayana principalmente para iluminación ya que era imposible eliminar su intensa amargura, propiedad que lo hacía muy útil para embetunar muebles para evitar el ataque por insectos. Los cazadores nativos lo frotaban en sus cuerpos y pelo para evitar picaduras de insectos. Boullay repitió algunas de las experiencias descritas por Cadet y encontró un método muy sencillo para eliminar la amargura desagradable: bastaba con hervir el aceite mezclado con ácido sulfúrico, seguido por lavados con agua. De acuerdo con Boullay, el aceite así tratado podía ser usado como alimento o condimento, sin mayor tratamiento.<sup>[50]</sup>

### Jabones de amoníaco [(Z)-Octa-9-decenamide]

En su primera publicación sobre el tema,<sup>[51]</sup> Boullay escribió que la información publicada sobre la posibilidad de fabricar jabones amoniacales sólidos era poco satisfactoria. En sus experimentos preliminares había hecho burbujear amoníaco gaseoso a través de aceite de oliva y grasa fundida y observado que después de un cierto tiempo la materia oleaginosa se volvía más consistente y el aceite aparecía cubierto por un sedimento muy blanco que no se fundía durante los días calurosos de verano. El aceite de oliva tratado así parecía no contener amoníaco, se disolvía fácilmente en alcohol y no solidificaba a 0°C. La materia sólida era semi-transparente, tenía la consistencia de una cera, olía como jabón rancio y tenía un sabor amargo y picante. De acuerdo con Boullay, este material parecía ser un jabón sólido, poco soluble en agua, soluble en alcohol hirviendo, y que desprendía un fuerte olor a amoníaco cuando se le trituraba con KOH o carbonato. La grasa cargada de amoníaco parecía homogénea, era menos soluble en agua que el jabón alcalino de oliva [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOK}$ ], y era muy soluble en alcohol. Tratada con HCl generaba cloruro de amonio y dejaba como residuo una substancia consistente como el sebo. Boullay creía que sus resultados indicaban que era posible preparar jabón amoniacal sólido tratando una grasa con amoníaco.<sup>[51]</sup>

Años más tarde Boullay publicó un segundo artículo en el cual probaba que la reacción entre amoníaco y un ma-

terial graso era completamente diferente de la que ocurría con los álcalis fijos (KOH y NaOH), porque se formaban las amidas de los ácidos grasos.<sup>[52]</sup> Primero saponificó aceite de oliva y manteca de cerdo mediante una corriente de amoníaco gaseoso o mezclándolos con una solución alcohólica de amoníaco, o dejando ambos por mucho tiempo en contacto con una solución acuosa de amoníaco. El jabón resultante tenía una reacción inicial alcalina que cambiaba a ácida cuando se calentaba a 30°C hasta que no desprendía más amoníaco. Era insoluble en agua fría, con agua hirviendo formaba una suspensión lechosa (como una verdadera solución de jabón), y era totalmente soluble en alcohol. Al enfriarse, la solución alcohólica depositaba una substancia blanca cristalina, transparente y sedosa, completamente neutra. El licor madre resultante contenía, además de la substancia neutra, ácidos grasos más solubles en alcohol frío, un ácido no graso, glicerina, y un colorante amarillo. Por enfriamiento, la solución lechosa aparecía cubierta por un material ligeramente ácido, con apariencia de grasa o cera. Boullay observó que el jabón amoniacal, después de ser lavado con agua caliente y tratado con una suspensión hirviendo de cal, se transformaba en jabón de calcio. Este último, tratado con jabón corriente, liberaba la substancia neutra mencionada más arriba, la que podía ser purificada por cristalización repetida. El mismo procedimiento también separaba la nueva substancia de la manteca de cerdo.<sup>[53]</sup>

Boullay analizó la substancia fundiéndola, secándola en un baño de arena, y oxidándola con óxido cúprico. Los resultados indicaron que contenía, por peso, 13,5% hidrógeno, 75,63% carbono, 5,33% nitrógeno, y 5,99% oxígeno, cifras que coincidían muy bien con la fórmula (en equivalentes)  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{O}_2(\text{NH}_2)$ , que representaba a la margaramida, esto es, margarato de amonio menos un equivalente de agua, (OH) (hoy en día: masa de la molécula, aproximadamente la masa molecular). En otras palabras, este material resultaba de la combinación de un equivalente de hidrógeno del amoníaco con un equivalente del oxígeno de ácido margárico.<sup>[53,54]</sup>

Basados en nuestro conocimiento actual del aceite de oliva podemos decir que Boullay erró respecto a margaramida. El aceite de oliva contiene aproximadamente 1% de ácido mirístico, entre 7 y 16% de ácido palmítico, 1 a 3% de ácido esteárico, 65 a 85% de ácido oleico, 4 a 15% de ácido linoleico y 0% de ácido heptadecanoico (la composición depende en gran medida del origen geográfico del aceite). Podemos suponer razonablemente que lo que Boullay identificó como margaramida (entonces palmitamida) era en realidad una mezcla de las amidas de los distintos ácidos grasos.

<sup>1</sup> El ácido palmítico,  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$ , fue descubierto en 1813 por Michel Eugène Chevreul (1786-1889) y llamado ácido margárico porque formaba preciosos cristales perlados. Hoy en día, el nombre ácido margárico es asignado al ácido heptadecanoico,  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2$ . En 1857 Wilhelm Heintz (1817-1880) demostró que el ácido margárico de Chevreul era probablemente una mezcla de 10% de ácido esteárico y 90% de ácido palmítico, un mezcla que poseía el mismo punto de fusión, forma cristalina y propiedades del ácido margárico. Ese mismo año Heintz sintetizó el verdadero ácido margárico ( $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ).<sup>[53]</sup>



Boullay describió la margaramida como un sólido blanco, totalmente neutro, insoluble en agua y fácilmente soluble en alcohol y éter, sobre todo si están calientes. Al enfriar estas soluciones la amida se separaba parcialmente en forma de agujas cristalinas o de placas blancas transparentes. Se fundía alrededor de los 60°C y ardía como otros materiales grasos con una llama luminosa y sin dejar residuos carbonosos. No reaccionaba con soluciones diluidas de KOH, NaOH, cal, o barita; pero hervida con soluciones alcalinas concentradas desprendía amoníaco y dejaba un residuo salino con todas las propiedades de un jabón verdadero. Los ácidos concentrados producían la misma reacción, particularmente cuando estaban calientes.<sup>[53]</sup>

Boullay terminó esta publicación indicando que la mayoría de los ácidos no volátiles y las grasas reaccionaban con amoníaco en la misma forma, y que la formación de margaramida constituía la primera amida fabricada artificialmente a partir de materias grasas. El aceite de ricino se comportaba de manera distinta: bajo la influencia del amoníaco se transformaba casi inmediatamente en una sustancia neutra que poseía propiedades particulares.<sup>[53]</sup>

### Percolación. Método de desplazamiento

Alrededor del año 1800, Pierre-François Comte Réal (1757-1834) introdujo en el mercado un aparato llamado filtro-prensa, que servía para la preparación de extractos vegetales y tinturas.<sup>[54]</sup> Este aparato consistía de un cilindro alargado de estaño, destinado a recibir el polvo saturado de la sustancia a ser extraída, conectado con un tubo vertical largo y delgado que contenía el mismo líquido que impregnaba al polvo. El propósito de este último era de aumentar, por su presión, la capacidad de desplazar una cierta cantidad del líquido contenido en el polvo saturado, en forma proporcional a la columna de líquido en el tubo. Este era el llamado *método de desplazamiento*, por el cual “un

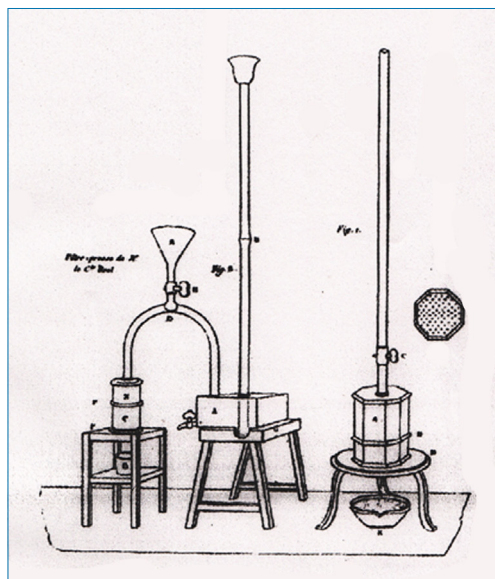


Figura 9. Filtro Prensa de Réal<sup>[54]</sup>

líquido impregnado con las partes solubles del polvo, lo abandonaba, cuando otro líquido actuaba sobre él”. Básicamente, el aparato funcionaba como sigue: La materia vegetal, reducida a un polvo fino y saturada con disolvente, era introducida en el cilindro y sometida a la acción de la columna líquida. Esto producía el desplazamiento del líquido saturado y su reemplazo sin mezclarse por una cantidad igual de disolvente fresco; este proceso era repetido cuantas veces se quisiera. La concentración del líquido desplazado disminuía de ciclo a ciclo. El hecho de que la materia vegetal estaba finamente molida permitía al aparato operar en régimen de tapón, sin entremezclado entre las porciones y con la posibilidad de cambiar el disolvente usado en cada ciclo. En esta forma el agua era expulsada por el alcohol y el alcohol por el agua (Figura 9).<sup>[54]</sup>

Aun cuando el aparato de Réal era capaz de preparar soluciones altamente concentradas del soluto, tenía un uso limitado debido a lo complicado de su operación.

En su primera publicación sobre el tema, Boullay y su hijo Polydore hicieron un estudio detallado del filtro prensa con una lista de sus limitaciones y las medidas a tomar para su operación óptima.<sup>[23]</sup> Una conclusión importante fue que el largo tubo vertical era innecesario: el aparato podía funcionar perfectamente bajo la presión hidráulica producida por el líquido para desplazamiento. Para producir un líquido con máxima concentración bastaba con verter en forma continua el líquido sobre el polvo, y así fraccionar el producto. Su descripción exacta de lo que pasaba los llevó a entender que la modificación que ellos proponían era exactamente la manera de operación de la cafetera de Jean-Baptiste Dubelloy (1709-1801, Arzobispo de París). En el percolador de Dubelloy, el agua hirviendo goteaba a través del café molido contenido en una red metálica o de porcelana. La solución de café resultante era clara y no necesitaba ser dejada en reposo para asentar las partículas suspendidas, evitando así un calentamiento adicional con la pérdida correspondiente de sabor (Figura 10).

Los Boullay usaron la cafetera de Dubelloy para diseñar un aparato nuevo para la extracción de principios vegetales y la preparación de tinturas. Este aparato estaba formado por un largo cilindro de estaño, conformado en su parte inferior como embudo, para permitir su inserción en el cue-

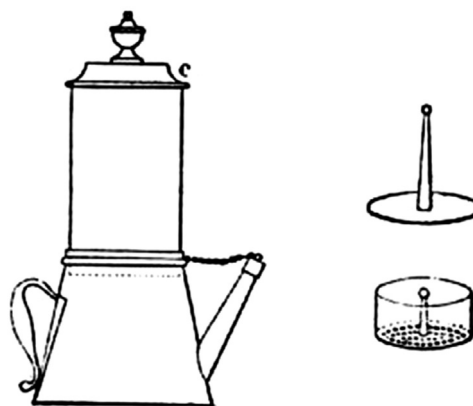


Figura 10. Cafetera de Dubelloy.

Fuente: [www.web-books.com/Classics/ON/B0/B701/39MB701.html](http://www.web-books.com/Classics/ON/B0/B701/39MB701.html)

llo de una botella. La parte superior del embudo era una red metálica, finamente perforada, que permitía el flujo del líquido a la botella, e impedía el paso de polvo vegetal. La parte superior del cilindro estaba dotada de una pieza similar para distribuir el líquido en forma uniforme sobre el polvo vegetal húmedo, ubicado inmediatamente por debajo.<sup>[23]</sup>

En dos publicaciones siguientes los Boullay describieron el uso de su aparato para la extracción de quinquina,<sup>[24]</sup> *ratanhia* (*Krameria lappacea*) y guaiacum (*Guaiacum officinale*).<sup>[25,26]</sup>

## CONCLUSIONES

Pierre-François Guillaume Boullay (1777-1869) fue un hábil farmacéutico francés que combinó la práctica profesional con una intensa actividad de investigación que lo condujo a diseñar un método para preparar el éter etílico, a partir del alcohol y el ácido sulfúrico, en grandes cantidades (método muy parecido al usado hoy en día en el laboratorio), a preparar una variedad de derivados alquílicos, en particular los cloruros de alcano, así como extraer principios vegetales activos, durante los cuales descubrió la pirotoxina y la violina. Asimismo, demostró que la hidrólisis alcalina de las grasas producía una amida y no un jabón alcalino. También perfeccionó el proceso de percolación para extraer sustancias activas y preparar tinturas de los mismos.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. L. H. Buignet, *J. Pharm.* **1869**, *10*, 451-456.
- [2] P. F. G. Boullay, *Ann Chim.* **1807**, *62*, 192-197.
- [3] P. F. G. Boullay, *Ann Chim.* **1807**, *62*, 242-247.
- [4] P. F. G. Boullay, *Ann Chim.* **1807**, *63*, 90-101.
- [5] P. F. G. Boullay, *Mémoires sur les Éthers*, Perronau, París, **1807**.
- [6] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1809**, *1*, 107-116.
- [7] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1813**, *5*, 366-368.
- [8] P. F. G. Boullay, *Première Dissertation sur les Éthers*, de Fain, París, **1815**. Thèse soutenue devant la Faculté des sciences de l'Université de France, le 4 Janvier 1815; *J. Phys.* **1815**, *80*, 199-211; *J. Pharm.* **1815**, *1*, 97-125.
- [9] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1817**, *3*, 337-344.
- [10] P. F. G. Boullay, *Mém. Acad. Méd.* **1828**, *1*, 417-439.
- [11] P. F. G. Boullay, *Ann Chim.* **1811**, *80*, 209-214.
- [12] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1812**, *4*, 5-34.
- [13] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1818**, *4*, 367-369.
- [14] P. F. G. Boullay, *Dissertation sur l'Histoire Naturelle, et Chimique de la Coque du Levant (Menispermum cocculus): Examen de son Principe Vénéneux Considéré comme Alcali Végétal, et d'un Nouvel Acide Particulier à cette Semence*, Colas, París, **1818**.
- [15] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1825**, *11*, 305-307.
- [16] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1826**, *12*, 106-110.
- [17] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1828**, *14*, 61-63.
- [18] Boullay, P. F. G., Boutron-Charlard, A. F., *J. Pharm.* **1825**, *11*, 480-487.
- [19] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1821**, *7*, 269-278.
- [20] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1839**, *25*, 639-647.
- [22] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1860**, *38*, 257-259.
- [22] P. F. G. Boullay, H. O. Henry, *J. Pharm.* **1838**, *24*, 211-223.
- [23] P. F. G. Boullay, P. Boullay, *J. Pharm.* **1833**, *19*, 281-291.
- [24] P. F. G. Boullay, P. Boullay, *J. Pharm.* **1833**, *19*, 393-425.
- [25] P. F. G. Boullay, P. Boullay, *J. Pharm.* **1835**, *21*, 1-22.
- [26] P. Boullay, P. F. G. Boullay, *Méthode de Déplacement*, Colas, París, **1835**.
- [27] P. F. G. Boullay, *Ann. Chim.* **1801**, *40*, 204-207, 1801.
- [28] P. F. G. Boullay, *Ann. Chim.* **1802**, *44*, 176-205.
- [29] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1809**, *1*, 13-16.
- [30] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1809**, *1*, 38-41.
- [31] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1809**, *1*, 338-342.
- [32] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1810**, *2*, 259-260.
- [33] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1810**, *2*, 554-560.
- [34] P. F. G. Boullay, *Bull. Pharm.* **1811**, *3*, 263-264.
- [35] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1817**, *3*, 436-447.
- [36] L. J. Thenard, *Ann. Chim.* **1807**, *61*, 291-302.
- [37] J. P. Boudet, *Ann Chim.* **1801**, *40*, 123-132.
- [38] P. F. G. Boullay, *Ann Chim.* **1811**, *78*, 284-297.
- [39] J. Wisniak, *Revista CENIC Ciencias Químicas*. **2010**, *41*, 59-66.
- [40] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1819**, *5*, 1-18,
- [41] J. L. Casaseca, *J. Pharm.* **1826**, *12*, 99-106.
- [42] N. Deyeux, A. A. Parmentier, *Ann. Chim.* **1790**, *6*, 183-196.
- [43] J. L. Proust, *J. Phys.* **1802**, *50*, 97-118.
- [44] P. F. G. Boullay, *Mém. Acad. Méd.* **1828**, *1*, 417-439.
- [45] F. Magendie, P. J. Pelletier, Colas, París, 1817; *J. Pharm.* **1817**, *3*, 145-164.
- [46] H. A. Vogel, *Gilbert Ann. Phys.* **1820**, *64*, 161-166; *J. Pharm.* **1820**, *7*, 305-309.
- [47] N.-J.-B.-G. Guibourt, *Histoire Abrégée des Drogues Simples*, vol 2, Colas, París, **1820**, pp160-161..
- [48] N.-J.-B.-G. Guibourt, *Ann. Chim.* **1826**, *33*, 75-83.
- [49] C.-L. Cadet de Gassicourt, *J. Pharm.* **1819**, *5*, 48-54.
- [50] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1821**, *7*, 293-296.
- [51] P. F. G. Boullay, *J. Pharm.* **1815**, *1*, 401-405.
- [52] P. F. G. Boullay, *Compt. Rendus.* **1843**, *17*, 1346-1348.
- [53] W. Heintz, *Ann Physik.* **1857**, *102*, 257-289.
- [54] C. L. Cadet, *J. Pharm.* **1816**, *2*, 165-169.