

vue physiologique. On trouvera décrits au mot Phénol quelques-uns de ces corps.

Bibliographie — Chimie. D. W., et Suppl.

Physiologie et médecine. — BENECH. *Action physiologique de la benzine* (B. B., 1878, 363). — *Rec. mém. de méd. milit.*, 1879, (3), xxxv, 81-90. — B. B., 1880, 353. — BOTTARI. *Della benzina usata nella pectose di preferanza alle aspirazioni dei gaz della sale di depuratione dei gaz illuminante* (Sperimentale, Firenze, 1869, xxiv, 289). — BRUNTON et CASH. *Contribution to study of the connexion between chemical constitution and physiological action* (Proc. Roy. Soc. London, 1887 et 1891, et *Philosophical Transactions*, 1891, 547, 632). — CHASSEVANT. *Action du benzène sur les microorganismes* (J. de pharm. et chim., (6), II, 440). — CHEVALLIER. *De la benzine* (Ann. d'hyg., (2), xiv, 374). — GABALDA. *Étude sur les accidents causés par la benzine et la nitrobenzine* (D. P., 1879). — LAMBERT. *Action topique de la benzine dans les affections sporiques* (Bull. gén. thér., 1855, XLVIII, 268). — LANGDON. *Benzine comme parasiticide* (Cincinnati Lancet Clinic, 1891, (n. s.), xxvi, 167). — MONTALTI. *Studio pratico ed esperimentale intorno all'avenenamento per benzina* (Sperimentale, Florence, LXV, 138). — MALIGN. *Enquête physiologique sur les effets toxiques de la benzine* (Voyenno med. j. Saint Pétersbourg, IV, f. 2, 1). — MOSLER (Bull. de thér., LXVII, 185). — NAUNYN (Zeitschr. Chem., 1886, 122). — NEUMANN et PABST. *Accidents produits par la benzine* (Ass. fr. av. Sc., 1883, XII, 1023). — POSSOR (Bull. Soc. Chim. Paris, XXI, 191, 1872). — REY, *Effets toxiques et emploi thérapeutique de la benzine* (Gaz. méd. de Lyon, XIII, 260, 283, 304). — REYNAL. *Benzine, propriétés thérapeutiques et toxiques* (Mon. hóp. Paris, 1879, II, 433). — RIOU KÉRANGAL (Arch. de méd. nav., II, 459, 1884). — STARKOF. *Sur la toxicologie des produits de la benzine* (Voyenno med. Journ., Saint Pétersbourg, IV, f. 3, 1-43). — WIEDERHOLD (Deutsch. med. Zeit., 442, 1870).

A. CHASSEVANT.

BENZOÏQUE (Acide).

— Dès le commencement du XVII^e siècle, l'acide benzoïque avait été obtenu par la sublimation du benjoin, sous le nom de *fleur* ou *sel de benjoin*. On l'a trouvé dans le baume de Tolu, le sang-de-dragon, la résine de *Xanthorrea hastilis*, le bois de gaïac, le castoréum, les myrtilles.

Il s'en forme beaucoup par dédoublement de l'acide hippurique dans la putréfaction de l'urine des herbivores. C'est également un produit de l'oxydation des substances albuminoïdes, de la gélatine, de l'acide oxyproto-sulfonique (MALY) et de beaucoup de combinaisons organiques de la série aromatique : aldéhyde benzoïque, alcool benzylique, chlorure de benzoïle, toluol, acide cinnamique, naphthaline, cumol, styrol, etc.

On a trouvé de petites quantités d'acide benzoïque dans l'urine fraîche du lapin, et parfois dans celle du chien (WEYL et v. ANREP). JAARSVELD, STOKVIS, et KRONECKER l'ont signalé dans l'urine humaine, provenant de patients atteints de maladies des reins. L'acide benzoïque semble dans ces cas provenir d'une décomposition par fermentation de l'acide hippurique, décomposition qui est particulièrement rapide dans les urines alcalines ou albumineuses. SCHMIEDEBERG et MINKOWSKI ont signalé dans le tissu du rein, tant chez le porc que chez le chien, la présence d'un ferment soluble, l'*histozyme* de SCHMIEDEBERG, qui jouirait de la propriété de décomposer l'acide hippurique en acide benzoïque et glycocolle.

Préparation. — 1^o L'acide benzoïque sublimé ou acide benzoïque officinal s'obtient en chauffant le benjoin de Siam (qui ne renferme pas d'acide cinnamique) dans un vase métallique à large surface recouvert d'un diaphragme de gros papier à filtrer que l'on colle sur le bord. On surmonte ce diaphragme d'un cône en papier qui embrasse les bords du vase. L'acide benzoïque se sublime, traverse le diaphragme qui retient les produits empyreumatiques, et vient se condenser dans le cône de papier. Le rendement est peu considérable : le produit contient une foule d'impuretés, notamment les benzoates de méthyle et de benzyle, la vanilline, le gaïacol, la pyro-catéchine.

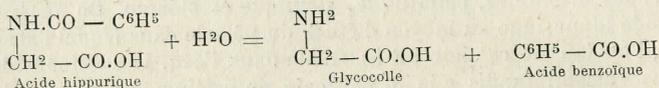
Pour le purifier, on le fait recristalliser en le dissolvant dans l'eau et en le décolorant à l'aide du noir animal, ou bien en le faisant bouillir avec de l'acide nitrique étendu.

2^o L'acide benzoïque cristallisé ou préparé par voie humide s'obtient en faisant macérer, puis bouillir le benjoin avec un lait de chaux. On filtre, de manière à séparer le résinate de chaux insoluble, on concentre et l'on décompose le benzoate calcique par l'acide chlorhydrique : l'acide benzoïque se précipite. Il peut être ultérieurement purifié par sublimation ou par cristallisation dans l'eau bouillante. On peut aussi faire digérer le benjoin

de Siam avec trois ou quatre parties d'acide acétique, puis verser la solution dans quatre parties d'eau bouillante; la résine se précipite et la solution filtrée laisse déposer par refroidissement de l'acide benzoïque pur.

L'acide benzoïque fourni par le commerce, comme acide sublimé, est assez fréquemment de l'acide obtenu par voie humide ou de l'acide artificiel, que l'on a mélangé d'un peu de benjoin et soumis à la sublimation.

3° L'acide benzoïque de l'urine ou acide benzoïque d'Allemagne s'extrait des urines putréfiées de cheval ou de bœuf, dans lesquelles l'acide hippurique s'est dédoublé en acide benzoïque et en glycocole.



On traite par la chaux, on évapore à un petit volume, on filtre et on précipite l'acide benzoïque par l'acide chlorhydrique. On purifie par cristallisation. Cet acide a une odeur désagréable d'urine.

4° *Acides benzoïques de l'acide phtalique et du toluol.* L'acide benzoïque se prépare également industriellement par l'oxydation (au moyen d'acide nitrique) du chlorure de benzyle (ou toluol chloré) ou en décomposant à chaud le phtalate calcique par l'hydrate calcique.

Enfin l'acide benzoïque peut être obtenu par une multitude de réactions, notamment par plusieurs procédés synthétiques (Voir *D. W.* et les deux suppléments).

Propriétés. — Aiguilles ou lamelles incolores (se colorant à la longue d'une teinte jaunâtre), opaques, d'un éclat nacré et satiné, flexibles, inodores, à saveur chaude et acide. L'odeur agréable de l'acide officinal est due à un peu d'essence et de produit empyreumatiques.

Il fond à 121°,4 en un liquide transparent d'une densité de 1.0838 et bout à 239-249°. Toutefois, il se sublime déjà abondamment à la température de 143°; ses vapeurs excitent la toux.

Chaleur de combustion : 7.717 cal., d'après *STOHMANN, KLEBER et LANGBEIN*; 6.345 cal., d'après *BERTHELOT et RECOURA*; 6.3221 cal., d'après *LOUGUNINE*.

Soluble dans 20 parties d'eau bouillante, dans 300 parties d'eau à 18°, dans 2,5 parties d'alcool à 90 p. 100 à froid, dans 1 partie d'alcool bouillant, dans 2,5 parties d'éther, 7,5 parties de chloroforme ou 8 parties de benzol, soluble dans les huiles grasses et les huiles volatiles, soluble sans altération dans l'acide sulfurique concentré (d'où un grand excès d'eau le précipite). Il n'est pas attaqué par l'acide azotique étendu et l'acide chromique, et se distingue ainsi de l'acide cinnamique que ces agents transforment en hydrure de benzyle.

L'acide sulfurique fumant le convertit en acide sulfobenzoïque; l'acide azotique fumant le transforme en acide nitrobenzoïque et un mélange d'acide sulfurique et d'acide azotique fumant, en acide binitrobenzoïque. Si l'on évapore un peu d'acide benzoïque dans une capsule avec de l'acide nitrique fumant, et si l'on chauffe fortement le résidu, il se développe l'odeur d'essence d'amandes amères ou de nitro-benzol.

On connaît un grand nombre de produits de substitution bromés, chlorés, iodés, nitrés, amidés de l'acide benzoïque. Nous renvoyons pour leur étude au *D. W.*, 1, 335 et suiv.; 1^{er} Suppl., p. 316; 2^e Suppl., 1^{re} partie, p. 531.

Chauffé avec les alcalis caustiques, l'acide benzoïque se décompose en CO² et benzol. Il suffit de chauffer un mélange d'acide benzoïque et de glycocole dans un tube scellé pour obtenir de l'acide hippurique (synthèse par déshydratation). La même synthèse est réalisée dans l'organisme par le tissu rénal (Voir plus loin).

Les combinaisons de l'acide benzoïque avec les alcalis, la chaux et la magnésie sont solubles dans l'eau; les sels d'argent, de plomb et de mercure sont presque insolubles. Les solutions neutres de benzoates donnent avec le perchlorure de fer neutre un volumineux précipité jaune rouge de benzoate ferrique. Avec l'acide benzoïque, la précipitation n'est complète que si l'on sature l'acide par de l'ammoniaque. De même, les solutions d'acétate de plomb et de nitrate d'argent ne précipitent l'acide benzoïque de ses solutions même saturées que si l'on neutralise l'acide libre par de l'ammoniaque.

Recherche de l'acide benzoïque dans les urines et les liquides organiques.

— L'acide benzoïque se laisse entraîner en quantité notable avec la vapeur d'eau. Aussi ne faut-il évaporer ses solutions acides, et notamment l'urine, qu'après les avoir additionnées de carbonate de sodium. On traite le résidu sirupeux de l'évaporation par l'éther qui dissout la graisse. Le résidu insoluble dans l'éther est décomposé par l'acide sulfurique et épuisé par l'éther ou l'éther du pétrole. La solution éthérée peut contenir outre l'acide benzoïque, des acides gras, des acides oxalique, succinique, lactique ou hippurique. Le résidu est traité par une petite quantité d'eau froide qui dissout les acides lactique, acétique et butyrique. Puis on traite par beaucoup d'eau, ce qui permet de séparer les acides insolubles, palmitique, stéarique et oléique. On sépare l'acide benzoïque de l'acide hippurique au moyen d'éther du pétrole dans lequel l'acide hippurique est insoluble; l'oxalate de calcium est insoluble dans l'eau, le succinate de calcium est insoluble dans l'alcool, tandis que le benzoate de calcium est soluble dans ces deux liquides, ce qui permet de séparer ces acides.

Il suffit d'évaporer la solution dans l'éther du pétrole pour obtenir de beaux cristaux d'acide benzoïque.

On utilise pour la détermination de l'acide benzoïque la forme cristalline, la solubilité et la volatilité, la réaction par l'acide nitrique, enfin l'analyse des sels de baryum ou d'argent.

Action physiologique. — L'acide benzoïque est employé en thérapeutique comme antiseptique et antizymotique, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, et concurremment avec l'acide salicylique, à des doses pouvant atteindre et dépasser 10 grammes par jour. Les sels de sodium, d'ammonium et de magnésium ont également été administrés chez l'homme dans le croup, les catarrhes, le rhumatisme articulaire, la goutte, etc.

La plus grande partie de l'acide benzoïque ingéré se retrouve dans les urines (et aussi dans la sueur d'après SCHOTTIN) sous forme de combinaison avec le glyco-colle, c'est-à-dire d'acide hippurique, comme l'a montré WÖHLER.

Une autre partie apparaît sous forme d'acide succinique. Une foule d'autres substances, l'acide cinnamique, l'éthylbenzol, le propylbenzol, la benzylamine, la benzamide, l'acétophénone, le toluol, l'essence d'amandes amères, les acides quinique et phénylpropionique, etc., subissent la même transformation dans l'organisme et apparaissent dans les urines sous forme d'acide hippurique.

MEISSNER et SHEPARD (*Untersuchungen über d. Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus*, Hannover, 1866) admettaient que c'est dans le rein que se réalise la synthèse de l'acide hippurique dans le sang des animaux chez lesquels les urines contiennent cette substance.

BUNGE et SCHMIEDEBERG reconnurent que le sang des herbivores ou des animaux qui ont ingéré de l'acide benzoïque et qui excrètent de l'acide hippurique, contient de petites quantités de cette dernière substance. Mais l'acide hippurique ne se forme pas dans le sang : on peut laisser digérer du glyco-colle et du benzoate de sodium au contact du sang et à la température du corps, sans que la synthèse se produise. Mais si l'on fait circuler ce mélange dans les vaisseaux d'un rein de chien que l'on vient d'extirper, et que l'on place dans des conditions favorables à la survie des tissus, on constate la formation d'acide hippurique. Il se forme également de l'acide hippurique dans le sang contenant du glyco-colle et du benzoate sodique, si on y fait macérer des fragments de tissu rénal frais.

Ajoutons qu'après l'extirpation des reins, il ne se produit plus chez le chien d'acide hippurique aux dépens de l'acide benzoïque ingéré. Le rein paraît donc être le lieu de production de l'acide hippurique chez le chien, et les petites quantités de cette substance que l'on trouve dans le sang ont probablement été résorbées à la surface des voies urinaires (SCHMIEDEBERG et BUNGE, VI, 233; A. HOFFMANN, *ibid.*, VII, 233; W. KOCHS, *A. g. P.*, XX, 64 (*Ueber eine Methode zur Bestimmung der Topographie des Chemismus im thierischen Körper.*))

Plus récemment SALOMON (*Z. P.*, III., 365, *Ueber den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser. Bemerkung* E. SALKOWSKI, 874) a montré que, chez les lapins qui ont subi l'extirpation des reins, on retrouve après ingestion d'acide benzoïque des quantités notables d'acide hippurique dans les muscles, dans le foie et dans le sang, mais non dans le rein. L'acide hippurique peut donc se former chez le lapin

(animal herbivore) dans d'autres organes (foie, muscles?) que les reins. Voir aussi STOKVIS et JAARVELD, *Über den Einfluss von Nierenaffection auf die Hippursäurebildung*. A. P. P. x, 398.

L'ingestion d'acide benzoïque (JAFFE, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, x, 1925; xi, 406) et de toluol (H. MEYER. *Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hühner*. Diss. Königsberg. *Ber. d. deutsch. chem. Gesells.*, x, 1930, 1877) provoque chez les poulets l'apparition non d'acide hippurique dans les urines, comme chez les mammifères, mais d'une combinaison d'acide benzoïque avec une base organique, de la formule $C^5 H^{12} Az^2 O^2$ l'Ornithine. JAFFE a donné à cette combinaison le nom d'acide ornithurique (*Ornithursäure*) $C^{19} H^{20} Az^2 O^4$.

Un grand nombre de produits de substitution de l'acide benzoïque, ou de corps, qui par oxydation peuvent se transformer en produits de substitution de l'acide benzoïque, sont excrétés par les urines sous forme de produits analogues de substitution de l'acide hippurique, quand on les introduit dans l'économie par la voie stomacale.

En voici quelques exemples empruntés au traité de chimie physiologique de HOPPE-SEYLER (*Physiologische Chemie.*, Berlin, 1881, 835), où l'on trouvera les indications bibliographiques qui se rapportent à ces recherches.

L'acide métachlorbenzoïque	devient	acide	métachlorhippurique.
Le parabromtoluol	—	—	parabromhippurique.
L'acide méτανitrobenzoïque	—	—	métanitrohippurique.
Le paranitrotoluol	—	—	paranitrohippurique.
L'acide salicylique	—	—	salicylurique.
L'acide oxybenzoïque	—	—	oxybenzurique.
L'acide paraoxybenzoïque	—	—	paraoxybenzurique.
L'acide tolylique ou le xylol	—	—	tolurique.
L'acide anitique	—	—	aniturique.
L'acide cuminique	—	—	cuminurique.
L'acide mésitylénique	—	—	mésitylénurique.
L'acide phénylacétique	—	—	phénylacéturique.

Quant aux dérivés du benzol qui ne contiennent pas de carboxyle, ou qui, à côté d'un groupe carboxyle CO^2H , portent plusieurs hydroxyles OH, ou qui portent plusieurs carboxyles, ils semblent traverser l'organisme sans se combiner au glycocole et ne fournissent pas de substances analogues à l'acide hippurique dans les urines.

L'acide phénylpropionique $C^6H^5.CH^2.CH^2.CO^2H$ se transforme également dans l'organisme en acide benzoïque. Comme l'acide phénylpropionique est un produit de la putréfaction de l'albumine (SALKOWSKI), il est possible que l'acide hippurique qui se forme dans l'organisme de l'homme et du chien privé d'aliments, ou nourri seulement de viande (SCHULTZEN, SALKOWSKI, MEISSNER et SHEPARD), ait pour origine la putréfaction intestinale de l'albumine et l'acide phénylpropionique qui en provient.

L'ingestion de benzoate de sodium a pour effet d'augmenter légèrement l'excrétion de l'azote par les urines; on sait qu'il en est de même après ingestion de chlorures, de sulfates, de phosphates et d'autres sels de sodium, de potassium et d'ammonium.

L'acide benzoïque a joué un rôle important dans les expériences instituées par SCHMIEDEBERG et plus récemment par JACQUET sur le mécanisme des oxydations organiques.

SCHMIEDEBERG (A. P. P., vi, 233, 1876; xiv, 288 et 379, 1881) a montré que l'alcool benzylique ou l'aldéhyde salicylique peuvent être mis en contact avec du sang artérialisé pendant un temps prolongé, sans qu'il y ait oxydation sensible : si, par contre, on fait circuler le sang contenant l'une de ces substances pendant quelques heures à travers un organe isolé, un poumon ou un rein, par exemple, l'oxydation devient manifeste, et, à la fin de l'expérience, on trouve de l'acide benzoïque ou de l'acide salicylique en quantités relativement considérables.

JACQUET (*Mémoires de la Soc. de Biologie*, 12 mars 1892, p. 55 et A. P. P.) a répété ces expériences avec le même résultat. Un poumon de bœuf, dans les vaisseaux duquel JACQUET avait fait passer et repasser pendant cinq heures près d'un litre de sang additionné d'un gramme d'alcool benzylique, avait produit 185 milligrammes d'acide benzoïque. Même résultat, d'ailleurs, si le sang, dans cette expérience, était remplacé par une solution diluée de chlorure de sodium (sérum artificiel) additionné d'alcool ben-

zoïque. L'oxygène atmosphérique oxyde donc avec la même puissance que l'oxygène du sang. La survie du tissu, son intégrité anatomique ne sont pas indispensables à la production du phénomène. La puissance d'oxydation des tissus animaux paraît due à l'intervention d'une substance soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, altérée irrévocablement par la température d'ébullition de l'eau, et qui se comporte alors à la façon des ferments solubles ou enzymes.

Bibliographie. — D. W., et les mémoires cités.

LÉON FREDERICQ.

BERBÉRINE ($C^{20}H^{17}AzO^4$). — La berbérine est un alcaloïde que CHEVALIER et PELLETAN ont extrait de la racine du *Berberis vulgaris*, épine-vinette, dont il constitue la matière colorante. On le trouve aussi dans l'*Hydrastis canadensis*, qui contient de l'hydrastine à côté de la berbérine. La berbérine se présente sous forme de petits prismes ou d'aiguilles soyeuses. Elle est peu soluble, mais son azotate et son chlorhydrate se dissolvent bien en donnant de beaux cristaux jaunes. HASLWETZ et de GILM, en traitant la berbérine par l'hydrogène naissant (zinc et acide sulfurique dilué), ont obtenu l'hydroberbérine ($C^{20}H^{21}AzO^4$) dont l'acétate est cristallisable et soluble.

C'est surtout à P. MARFORI (1890) que nous devons de connaître les propriétés physiologiques de la berbérine. Avant ce travail on n'a guère à citer, au point de vue physiologique, que le mémoire de FALCK (1854). Les recherches de AULDE (1890), de TORTORA (1878) et de LAVAL (1892) portent sur l'emploi, très peu recommandable en somme, de la berbérine, en thérapeutique.

D'après MARFORI, l'effet principal de la berbérine est d'accélérer le cœur; et probablement cette accélération est due à une paralysie des extrémités du pneumogastrique, aussi bien chez la grenouille que chez les mammifères. Le volume du rein diminue (mesure par l'oncographe); mais cette diminution est due à l'affaiblissement du cœur et non à une action vaso-motrice. En effet, les doses qui agissent sur le cœur ($0^{sr},001$ par kilogramme) sont sans aucun effet sur les vaisseaux.

De petites doses de sulfate de berbérine ($0^{sr},003$ à $0^{sr},005$) injectées à une grenouille n'accélèrent que légèrement le cœur. A la dose de $0^{sr},02$ à $0^{sr},03$, le cœur finit par s'affaiblir, et l'animal meurt.

Les effets de l'hydroberbérine semblent être identiques à ceux de la berbérine au point de vue de la paralysie du vague.

Sur le système nerveux général la berbérine agit énergiquement; elle paralyse d'abord les centres moteurs volontaires; l'animal tombe, affaibli, sur le flanc; puis il y a une paraplégie complète, et l'impuissance du mouvement va en augmentant jusqu'à la mort. Pendant ce temps, le cœur s'accélère et s'affaiblit.

Mais l'hydroberbérine aurait des effets différents. Elle produit une excitation presqu'convulsive, avec des tremblements, avant de produire de la paralysie, tandis que la berbérine est paralysante d'emblée. Enfin l'hydroberbérine agit sur les centres vaso-constricteurs bulbaires qu'elle excite, de sorte qu'elle fait monter la pression artérielle, même après la section des vagues, alors que la berbérine n'agit pas sur les vaisseaux.

Ainsi la fixation de quatre atomes d'hydrogène sur la berbérine a modifié profondément sa fonction physiologique.

Bibliographie. — 1854. — FALCK (C. P.). *Mittheil. über die Wirk. des Berberins Deutsche Klinik*, Berlin, VI, 150, 161.

1878. — TORTORA (L.). *Sull' impiego dei sali di berberina nel tumore cronico di milza per malaria con febbre e senza Morgagni*, Napoli, XX, 287-296.

1889. — CABANÈS (A.). *De l'emploi des préparations d'Hydrastis canadensis en médecine*, D. P. Ollier Henry, 104 p.

1890. — AULDE (J.). *Studies in therapeutics: Berberis aquifolium* (Med. News, Philad., LXIII, 360-365). — MARFORI (P.). *Recherches pharmacol. sur l'hydrastine, sur la berbérine et sur quelques-uns de leurs dérivés* (A. B. I., XIII, 27-44).

1892. — DE LAVAL (M. E.). *Du Berberis aquifolium* (Gaz. méd. de Montréal, VI, 1-5).

CH. R.