

Sur la transformation des nitriles dans l'organisme.

Par le

Dr. Piero Giacosa.

(Der Redaktion zugegangen am 8. September 1883.)

Dans ces derniers temps on a étudié les transformations que subissent un grand nombre de substances dans l'organisme, et on a pu isoler les dérivés correspondants qui représentent pour la plus grande partie des produits d'actions oxydantes. Ces oxydations ont lieu avec un mécanisme spécial connu en partie, surtout pour ce qui regarde les substances aromatiques; elles sont le produit de l'action de l'oxygène du sang, qui se fixe sur les substances ou à l'état moléculaire ou à l'état atomique selon la nature des substances même ou des produits intermédiaires des oxydations. Condition indispensable pour que ces oxydations s'accomplissent semble être la réaction alcaline, laquelle est assurée dans l'organisme par la présence du sérum du sang et de la lymphe dont le contenu en alcali représente à peu près le 0,25% de CO^3Na^2 . Le rôle de l'alcali dans l'oxydation qui avait déjà été démontré, il y a bientôt 60 ans par Wöhler, a été dernièrement confirmé par les travaux de Radiszewski¹⁾ d'abord, et de Nencki²⁾ ensuite: le premier ayant vérifié que les phénomènes de phosphorescence sont accompagnés d'une oxydation lente qui ne s'accomplit qu'en présence d'alcalis et d'oxygène atmosphérique; le second ayant constaté que plusieurs substances qui entrent dans la

¹⁾ Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 203, S. 334.

²⁾ Journal für praktische Chemie, [2] Bd. 24, S. 498 u. Bd. 26, S. 1.

composition de la cellule, en présence des hydrates alcalins dilués s'oxydent lentement en absorbant l'oxygène de l'air, et que le même phénomène a lieu, quoique beaucoup moins énergiquement, en présence des carbonates alcalins dans la proportion qu'ils ont dans le sérum du sang. Dans mes recherches sur les nitriles j'ai eu un autre but; celui de constater, si l'alcalinité du sang et des tissus en général, était assez forte pour hydrater les nitriles en les transformant dans les produits correspondants. On connaît bien des phénomènes d'hydratation qui se passent dans l'organisme: presque toute l'action des ferments digestifs consiste en une hydratation des substances sur lesquelles ils agissent; dans les tissus aussi de tels phénomènes ont lieu, puisque l'oxydation de la plupart des substances ne peut avoir lieu sans la fixation préalable d'eau qui décompose la molécule en parties plus petites et plus simples; mais l'hydratation des nitriles et leur décomposition telle que nous l'effectuons dans nos laboratoires ne peut s'accomplir au moyen de ferments et exige la présence ou de l'eau à température élevée, ou d'un alcali ou d'un acide libre, et de toutes ces conditions la seule qui se réalise dans nos tissus est celle de la présence de l'alcali.

Les nitriles ont déjà été étudiés sous le point de vue thérapeutique par Pelikan et Maximowitsch¹⁾ et ont été reconnus comme toxiques: Magendie recommanda l'usage du cyanure d'éthyle (propio-nitrile) sous le nom d'éther cyanhydrique, pour la toux. Les produits de leur transformation dans l'organisme n'ont pas été étudiés par ces auteurs.

I^o Benzonitrile.

J'employais le benzonitrile de Kahlbaum, redistillé par moi-même: p. e. = 191° (non corrigé).

Je l'administras aux chiens en portions de 2 à 4 gr. par jour renferme dans des capsules de gélatine. Le benzonitrile est un poison qui agit énergiquement sur le système

¹⁾ Husmann: Handbuch der Toxykologie, S. 714.

nerveux et donne des accès convulsifs qui affectent particulièrement les muscles qui meuvent la tête: à forte dose il paralyse la respiration et tue. Les chiens de petite taille ne peuvent pas en supporter de fortes doses impunément, mais les animaux bien développés et forts résistent à son action. Il exerce en outre une action locale sur la muqueuse gastrique, et donne lieu à la formation d'ulcères parfois assez grandes, de sorte qu'il est bien, en le donnant par la bouche, de l'employer dissout dans de l'huile d'olive.

Le benzonitrile introduit dans l'organisme après quelques heures commence à s'éliminer indécomposé par la respiration, par les excréments, et par l'urine qui manifestent l'odeur caractéristique de cette substance. Cette odeur persiste dans l'air expiré longtemps; ainsi après avoir donné le 28 novembre 4 capsules = 2,40 gr. C^6H^5CN , le 4 décembre on sentait encore son odeur dans l'air expiré.

Une portion du benzonitrile toutefois se décompose dans l'organisme. Comme j'avais à m'attendre qu'elle donnerait lieu à la formation d'acide benzoïque, et respectivement hippurique, dans mes premières expériences je traitais les urines recueillies directement de l'animal dressé dans ce but, par la méthode suivie pour la recherche de l'acide hippurique, c'est-à-dire je les évaporais après les avoir neutralisées, j'acidifiais le résidu et je le traitais par l'éther avec un peu d'alcool, et je distillais l'extrait. Le résidu qui aurait dû, ou directement, ou après purification donner des cristaux n'en donna jamais, même en laissant la capsule plusieurs mois dans le vide sur l'acide sulfurique. J'obtenais toujours une huile jaune avec une odeur particulière comme de noisettes, insoluble dans l'eau et qui, traitée par les carbonates de sodium, de calcium ou de barium ne donnait aucun sel cristallisable. Étonné par ce résultat, je répétai les expériences sur un autre animal, mais cette fois je voulus étudier la façon de se comporter des sulfates minérales et combinés afin de voir s'il ne se formait pas par oxydation un composé, ayant un OH directement attaché au noyau aromatique.

Je choisiss un chien du poids de 8,83 kg. et lui donnai régulièrement 200 gr. de viande et 500 gr. de pain par jour. Je le tins pendant 10 jours à ce régime sans lui donner aucune substance, et je fis quelques déterminations des sulfates pour m'assurer d'avoir obtenu un état stationnaire dans leur élimination. Au bout de ce temps je commençai à lui donner le benzonitrile et je déterminai journellement les sulfates minéraux et ceux combinés ou organiques: je recherchai de plus dans une portion de l'urine le phénol en le distillant après avoir ajouté de l'acide chlorhydrique. Les urines qui avaient servi à la détermination des sulfates et à la recherche du phénol, réunies avec les portions en excès étaient traitées comme j'ai dit plus haut pour y rechercher l'acide aromatique dérivé du benzonitrile. Ces dernières recherches m'ont aussi donné un résultat négatif, mais j'y reviendrai plus tard.

La détermination des sulfates se fit avec la méthode de Salkowski¹⁾ qui consiste dans la détermination de l'acide sulfurique total et de celui combiné ou organique.

Le tableau suivant résume les expériences et les résultats des analyses.

(Tableau n° I à la page suivante)

On voit que le benzonitrile se transforme en une substance qui s'élimine en combinaison avec l'acide sulfurique. La quantité totale d'acide sulfurique éliminé, diminue sous l'influence du benzonitrile, probablement à cause de l'état d'empoisonnement qui modifie les échanges de la matière, mais la quantité de l'acide qui est combiné à l'état d'éther est augmentée énormément.

J'ai construit un tableau graphique qui reproduit les résultats du tableau n° I sous une forme beaucoup plus saisissante. On voit ici la ligne de l'acide sulfurique B ou organique monter tout-à-coup au-dessus de la ligne A de l'acide sulfurique minéral ou à l'état de sel.

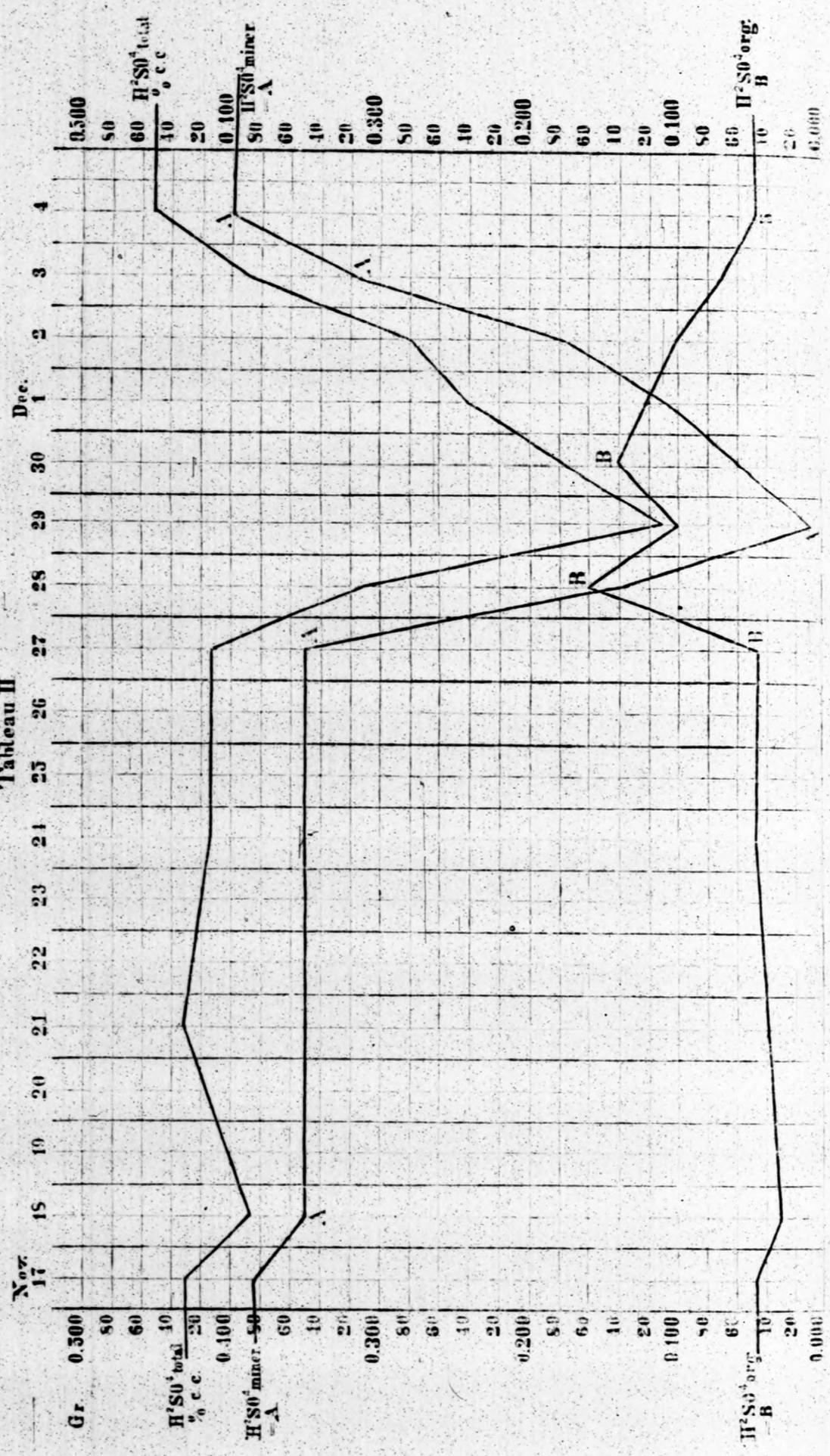
(Tableau n° II à la page 100.)

¹⁾ Die Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 175.

Tableau n° 1.

Date.	Trine des 24 heures cc.	H ² SO ⁴ . % total. gr.	H ² SO ⁴ . %		A	OBSERVATIONS.
			organique. B	minéral A-		
17. Novembre	290	0.1277	0.0428	0.3849	8.99	—
18.	—	0.0833	0.0360	0.3523	9.78	—
19.	230	—	—	—	—	—
20.	—	—	—	—	—	—
21.	387	0.429	—	—	—	—
22.	—	—	—	—	—	—
23.	—	—	—	—	—	—
24.	360	0.3947	0.0450	0.3497	7.77	—
25.	255	—	—	—	—	—
26.	—	—	—	—	—	—
27.	—	—	—	—	—	—
28.	360	0.3062	0.1616	0.1446	0.894	A 3.30 p. 1.8 gr. C ⁶ H ⁵ CN. A 9.20 m 2.4 gr. C ⁶ H ⁵ CN ; à 3 h. p. accès convuls. à la tête. odeur forte dans l'air expiré et dans l'urine. Accès moins fort. Odeur de C ⁶ H ⁵ CN. Les accès ont disparu. Odeur forte. Le chien est normal, l'odeur persiste.
29.	205	0.1176	0.1650	0.0126	0.120	—
30.	420	—	0.1400	—	—	—
1. Décembre	250	0.2397	0.1272	0.1125	0.884	—
2.	377	0.2785	0.1000	0.1785	1.785	id
3.	425	0.3842	0.0700	0.3142	4.450	id.
4.	250	0.4400	0.0500	0.3900	7.980	Point d'odeur de C ⁶ H ⁵ CN.

Tableau II



L'élimination du benzonitrile dure plusieurs jours au bout desquels les rapports des deux acides A et B redevennent normaux et s'y maintiennent. Au 2 janvier pour le même animal, maintenu dans les mêmes conditions, le rapport était 8,5.*

J'ai déjà dit qu'une partie du benzonitrile sort continuellement inaltérée et reconnaissable à son odeur par l'air expiré, les excréments et l'urine. On ne trouve jamais du phénol dans les urines sous l'influence du benzonitrile. On ne peut non plus y trouver la moindre trace d'acide hippurique ou benzoïque. J'ai aussi voulu voir s'il ne s'y trouvait point de la benzamide. L'extrait éthéré des urines évaporées après avoir été légèrement acidifié, fut distillé, et on obtint pour résidu une huile jaunâtre incristallisable que je traitais par la potasse assez concentrée en le faisant bouillir. Il ne se développa point d'ammoniaque et le résidu acidifié ne ceda aucune substance cristallisable à l'éther.

Une autre portion de cette même huile fut traitée avec l'acétate de plomb qui donna un précipité jaune abondant qu'on sépara par filtration. Le filtré fut traité avec H^2S , filtré, évaporé et extrait avec l'éther. Le précipité fut aussi suspendu dans l'eau, traité avec H^2S , filtré et extrait avec l'éther: ni l'un ni l'autre des extraits éthériques ne donna des cristaux. J'ajouterai enfin que l'urine sous l'influence du benzonitrile ne réduit pas les sels de cuivre ni donne de coloration avec le réactif de Millon, ce qui exclut la présence d'un acide glycouronique ou d'un oxyacide aromatique. Le seul oxyacide auquel on pourrait penser serait l'acide oxybenzoïque. De trois acides connus, le salicylique est facile à reconnaître par ses réactions; les para et meta ont été étudiés par Baumann et Herter qui ont trouvé¹⁾ qu'il se combine à partie avec l'acide sulfurique, en partie avec la glycoColle et en partie s'éliminent inaltérés. Schotten, plus tard²⁾ trouva que l'homme élimine à peu près le 52% de l'acide p-oxybenzoïque introduit, et que de cette quantité un tiers est lié avec la glycoColle

¹⁾ Ce journal, T. I, p. 257.

²⁾ Ce journal, T. VII, p. 28.

(acide oxybenzurique) et un liers inaltéré. Il semble donc que si le benzonitrile se fut transformé en un acide oxybenzoïque on aurait dû le trouver non-seulement combiné avec l'acide sulfurique, mais aussi, et en plus grande quantité, libre ou combiné avec la glycoColle et il n'aurait pas échappé aux recherches.

La seule supposition qui reste donc est qu'il se soit formé un corps phénolique par oxydation directe du benzonitrile sans que le groupe CN s'en soit détaché ou se soit modifié. L'hydratation du benzonitrile en benzamide n'a pas eu lieu, puisque on sait d'après Nencki que la benzamide introduite dans l'organisme donne de l'acide benzoïque, et de l'ammoniaque.

Le corps formé pourrait donc être un nitrile d'un acide oxybenzoïque $C^6H^4 \begin{matrix} OH \\ < \\ CN \end{matrix}$. J'ai voulu vérifier si en traitant le benzonitrile par les agents oxydants capables d'ajouter un atome oxygène au benzol on pourrait obtenir ce nitrile. On sait que le benzol en présence d'un alcali et d'ozone¹⁾ se transforme en petites proportions, en phénol et en produits supérieurs (hydrochinone et résoreïne). Les mêmes produits s'obtiennent en laissant plusieurs jours à une température de 40° de l'oxydule de cuivre en présence de quelques grammes de benzol et en ajoutant de temps en temps de l'acide chlorhydrique dilué²⁾.

Je fis passer de l'oxygène ozonisé à travers un mélange de benzonitrile et de potassé diluée, maintenu au bain-marie à une température de 40° environ. Au bout de 24 heures la surface du liquide se couvrit de petits cristaux ou lamelles plates, brillantes, fragiles. Ces cristaux n'étaient autre chose que la benzamide comme je pus vérifier par la détermination du point de fusion (126—128°) et en la transformant en acide benzoïque dont j'analysai le sel d'argent. Cette formation très-abondante de benzamide n'est encore enregistrée dans aucun traité. Pour vérifier la présence d'un composé

¹⁾ Nencki et Giacosa: Ce journal, T. IV, p. 325.

²⁾ Nencki: Journal für praktische Chemie [2], 26, 25.

$C^6H^4 \begin{cases} OH \\ CN \end{cases}$, je traitai le mélange à travers lequel j'avais fait passer l'ozone avec la potasse concentrée, et je fis bouillir jusqu'à ce qu'il ne se dégagât plus d'ammoniaque. Ensuite j'évaporais, j'acidifiais par l'acide sulfurique dilué, et je traitai par l'éther pur, anhydre. L'extrait éthéré, évaporé fut traité avec du sulfure de carbone qui, selon Barth et Hlasiwetz¹⁾ dissout l'acide benzoïque seul, et laisse indissous le p-oxybenzoïque. Le sulfure de carbone dissout entièrement l'extrait éthérique en ne laissant aucun résidu ce qui exclut la présence d'acide paroxybenzoïque; en le faisant évaporer je n'obtins que de l'acide benzoïque sans traces d'acides salicyliques.

Sous l'influence de l'ozone et en présence d'alcali le benzonitrile se transforme complètement en benzamide. Le même fait a lieu en laissant simplement le benzonitrile pendant plusieurs heures en présence d'une solution diluée KOH à la température de 40°.

Je préparai de l'oxydure de cuivre en réduisant un sel de ce métal avec du glucose, je le lavai et je le mis dans un ballon avec quelques grammes de benzonitrile. Pendant plusieurs jours je mis le ballon au bain-marie, ensuite la saison étant déjà chaude, je le laissai à la température de la chambre (18—20°) pendant presque deux mois, en agitant de temps à temps sans rien ajouter. La liqueur se colora peu à peu en vert foncé, et lorsque j'ouvris le ballon je pus constater de nombreux cristaux de benzamide qui étaient mêlés à l'oxydure encore présent et qui nageaient à la surface des gouttelettes huileuses de benzonitrile indécomposé. Pas de trace d'autres produits. Ici comme dans le cas précédent le seul dérivé du benzonitrile a été la benzamide.

Ces résultats, qui montrent combien le passage de l'état de benzonitrile à celui de benzamide est facile et se fait dans les conditions qui existent dans les tissus vivants, contribuent à rendre beaucoup plus intéressante encore la façon de se comporter du benzonitrile dans l'organisme, qui ne

1) Liebig's Annalen 1865, Bd. 134, S. 270.

donne lieu à la formation de benzamide ou d'acide benzoïque, et modifie tellement l'élimination de l'acide sulfurique que l'on est autorisé à penser qu'il se forme un produit d'oxydation directe du noyau aromatique, produit que je n'ai pas pu isoler.

Phénylacétonitrile $C^6H^5-CH^2-CN$.

Je préparai cette substance en suivant la méthode de Cannizzaro¹⁾ en traitant le chlorure de benzoïle avec une solution concentrée alcoolique de cyanure de potassium. Le point d'ébullition de la substance rectifiée était à 228° (non corrigé).

Cette substance est extrêmement toxique, surtout pour les petits animaux: si on l'introduit dans l'estomac, soit pure, soit diluée avec de l'huile, elle provoque des vomissements obstinés: si on l'injecte hypodermiquement elle provoque de fortes douleurs locales, suivies d'un état de paralysie qui se manifeste surtout aux extrémités postérieures; le sensorium aussi est frappé, l'animal reste couché dans sa cage, incapable de mouvoir ou de répondre. Forcé à marcher, il exécute ordinairement des mouvements circulaires sur lui-même pareils à ceux qui se produisent dans les lésions encéphalique unilatérales; l'usage continué du phénylacétonitrile finit par tuer l'animal en paralysant le cœur et la respiration; à l'autopsie on ne retrouve aucune lésion spéciale des organes.

Trois chiens ont été tués par ce nitrile: le premier, un tout petit chien de 6,5 kg. mourut peu d'heures après une injection d'un centimètre cube de cette substance: l'autre de 8 kg. succomba aux suites de deux injections; le troisième plus robuste qui avait déjà servi aux expériences sur le benzonitrile, ne recut d'abord que le phénylacétonitrile mêlé à l'huile; comme je n'obtins aucune substance dans l'urine, je lui fis une injection de la substance pure, et il fut pris de paralysie, d'accès convulsifs, de vomissements, le tout accompagné d'un ralentissement énorme et progressif de la respiration, qui alla jusqu'à la mort.

¹⁾ Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 96, S. 247.

Tous ces animaux avant de mourir émettaient une urine trouble, albumineuse, chargée d'urates, fortement acide. Traitée par l'éther elle lui abandonnait les mêmes substances que j'obtins de l'animal qui résista à l'usage du phénylacétonitrile.

Cet animal était un chien de chasse bâtard, du poids de 20,150 kg. Il fut soumis au même régime alimentaire que celui du benzonitrile; de plus, avant commencer les expériences je recherchais dans l'urine les acides aromatiques par la méthode ordinaire, et je ne parvins pas à en trouver. Je dosai aussi les sulfates et j'établis le rapport entre A et B; il était égal à 11,0. Le phénylacétonitrile fut toujours injecté sous la peau du dos, d'abord mélangé à l'huile, ensuite pur; après deux injections je suspendais pour un jour; si je m'apercevais d'un commencement d'empoisonnement, je suspendais les expériences pendant plusieurs jours jusqu'à ce que l'animal se fut complètement rétabli.

Le phénylacétonitrile ne communique pas d'odeur à l'air expiré, ni à l'urine. Cette dernière est fortement acide (parfois albumineuse et tellement riche en urates et en acide urique à avoir une consistance de crème, mais seulement lorsqu'on est en présence d'un empoisonnement déclaré) elle ne réduit pas les sels de cuivre, mais se colore en rouge par l'ébullition avec le réactif de Millon. L'élimination des sulfates ne se modifie pas comme dans le cas du benzonitrile; en effet les ayant dosés à l'époque où l'animal était sous l'influence des fortes quantités de phénylacétonitrile, je trouvais:

Acide sulfurique minéral . A = 0,3781 gr.

« « organique . B = 0,044 «

$$\frac{A}{B} = 8,5.$$

On voit que la quantité d'acide sulfurique organique est bien augmentée, mais dans des limites beaucoup moins grandes que dans le cas du nitrile précédent, et qui pouvaient bien dépendre de l'état de dérangement de l'organisme sous l'influence du poison. L'urine éliminée aux suites des injections du phénylacétonitrile dilué avec l'huile ne con-

tenait pas de substance soluble dans l'éther, mais celle des injections de la substance pure donnait, en petite quantité, des cristaux d'un acide aromatique. J'agitai plusieurs fois les urines avec de l'éther alcoolisé, je distillai, et j'évaporai le résidu. Il restait un liquide verdâtre qui laissait déposer spontanément des petits cristaux verdâtres aussi, très durs. Je filtrai et j'évaporais et je repris avec de l'éther, qui à l'évaporation me donna de nombreux cristaux mêlés à l'huile jaune et colorés en jaune. Une portion de ces cristaux fut purifiée par cristallisation dans l'eau, l'autre fut mise sur une plaque de porcelaine qui décolora immédiatement les cristaux, et recristallisée dans l'eau.

Quant à la substance cristallisée verdâtre qui s'était déposée dans le premier extrait, elle était très peu soluble dans l'eau, et cristallisait lentement de la solution aqueuse: je n'en avais qu'une très-petite quantité, qui a pourtant été suffisante pour établir certaines réactions et pour en prendre le point de fusion: les cristaux qui s'étaient formés dans la solution aqueuse étaient volumineux en formes de prismes obliques et doués toujours d'une teinte verdâtre. Ils se dissolvaient dans l'ammoniaque aqueuse et en ajoutant de l'acide acétique, jusqu'à neutralisation, il ne se formait d'abord aucun précipité, mais au bout de plusieurs jours on voyait paraître au fond de l'éprouvette un gros cristal verdâtre, transparent. Point d'ébullition 257° .

Une portion de ce cristal dissoute dans l'eau donna avec de l'eau de brome un précipité jaune citron¹⁾. Toutes ces propriétés en semble ne laissent aucun doute qu'il s'agissait d'acide kynurique, lequel étant assez soluble dans l'alcool et un peu dans l'éther, était passé dans les extraits étherés-alcooliques.

Les cristaux obtenus de l'extrait étherique purifiés comme je viens de dire, se présentaient sous la forme de petits prismes allongés, assez semblables à ceux de l'acide hippurique, très-peu solubles dans l'eau froide, assez facilement dans celle bouillante. Le point d'ébullition de cette substance est à $185-186^{\circ}$.

1) Ce journal, Vol. VI, p. 87.

J'obtiens en tout, après bien d'injections correspondentes au moins à une quinzaine de grammes de $C^6H^5-CH^2-CN$, 0,1170 gr. de ces cristaux et cela à cause de la petite quantité de substance qu'on ne peut donner que journellement et des grandes pertes dans le traitement de petites portions d'urine.

Voici le résultat des analyses que j'entrepris avec cette substance, qui renferme de l'azote:

0,1782 gr. de substance donnèrent 0,4053 gr. CO^2 et 0,098 gr. H^2O .

L'analyse prouve que la substance est de l'acide phénacéturique:

Calculé pour $C^{10}H^{11}NO^2$:

C = 62,18

H = 5,69

N = 7,25.

Trouvé:

C = 62,02

H = 6,11

—

E. et H. Salkowski¹⁾ ont trouvé l'acide phénacéturique dans l'urine des chiens et des lapins auxquels ils avaient donné des quantités d'acide phénylacétique variables entre $\frac{1}{2}$ et 3 gr. par jour. Il existe toutefois une différence entre l'acide qu'ils ont trouvé et celui que j'ai obtenu en suite de l'administration du phénylacétonitrile, différence qui est relative au point de fusion: mon acide fondant bien sûrement de 185° à 186° et celui des frères Salkowski à 143° .

En tout cas il reste démontré que le phénylacétonitrile se décompose dans l'organisme comme en dehors de lui, en présence des milieux alcalins, en donnant de l'acide phénylacétique, qui se combine avec la glycoécôle sans s'oxyder davantage: on retrouve ici confirmé cette loi formulée par Salkowski, loc. cit., p. 169: que l'homologue de l'acide benzoïque contenant deux atomes de C dans la chaîne latérale ne s'oxyde pas dans l'organisme en donnant de l'acide benzoïque, comme font les autres homologues supérieurs.

Les petites quantités de phénylacétonitrile qu'on doit administrer afin qu'on n'ait pas à craindre l'empoisonnement, empêchent de pouvoir rechercher dans l'urine les autres

¹⁾ Ce journal, Vol VII, p. 162.

substances qui pourraient dériver de cette substance. Il peut se faire que des petites quantités de nitrile s'oxydent directement en donnant de l'acide oxyphénylacétique, et la coloration qu'on obtint avec le réactif de Millon pourrait bien provenir de cet acide. Schotten¹⁾ étudia la façon de se comporter de l'acide oxyphénylacétique dans l'organisme et constata qu'il s'élimine en grande partie = 78,66% inaltéré par l'urine; on voit que si la quantité d'acide oxyphénylacétique formé eût été tant soit peu grande, j'aurais dû le trouver dans les extraits éthériques. Il est probable aussi que l'acide oxyphénylacétique puisse se combiner avec l'acide sulfurique comme Baumann et Hertter ont constaté pour l'acide p-oxybenzoïque²⁾ et E. et H. Salkowski³⁾ pour l'acide p-oxyphénylpropionique et cette circonstance expliquerait comment le rapport $\frac{A}{B}$ soit tombé de 11,0 à 8,5, si toutefois cette différence ne pouvait tomber dans les limites des oscillations journalières.

J'ajouterai encore qu'à la suite de l'ingestion de $C^6H^5-CH^2CN$ je n'ai jamais pu trouver du phénol dans les urines, ce qui pourrait provenir d'une action antiseptique du nitrile ou de ses dérivés. Pour ce qui regarde le benzonitrile qui me donna aussi des résultats négatifs à ce propos, l'action antiseptique n'est pas bien intense, comme il résulte de plusieurs expériences que je fis à ce propos, et dans lesquelles une quantité plus ou moins grande de benzonitrile ajoutée à des substances putréfactibles (suc de viande, infusion de pancréas) n'empêchait le moins du monde le développement des microorganismes septiques.

Phénylpropionitrile $C^6H^5-CH^2-CH^2-CN$.

Cette substance a été trouvée par Hofmann⁴⁾ dans l'huile distillée du Nasturtium officinale. Fittig et Riesow⁵⁾

¹⁾ Ce journal, Vol. VII, p. 26.

²⁾ Ce journal, Vol. I, p. 287.

³⁾ Ce journal, Vol. VII, p. 175.

⁴⁾ Hofmann: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 7, S. 520.

⁵⁾ Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 150, S. 246.

l'obtinrent en traitant le monochloréthylbenzöl ou chlorure de phényléthyle $C^6H^5 \cdot C^2H^4Cl$ par le cyanure de potassium, en solution alcoolique, mais ils ne l'isolèrent pas. Comme ce moyen de production ne donne pas un bon rendement, je voulus le préparer avec l'hydrocinnamate d'ammoniaque en le distillant en présence d'anhydride phosphorique.

Je préparais de l'acide hydrocinnamique en traitant l'acide cinnamique par l'amalgame de sodium; l'acide obtenu et purifié (point de fusion 57°) fut dissout dans de l'ammoniaque concentrée et laissé longtemps dans le vide sur de l'acide sulfurique. Il s'en sépara peu à peu une couche de cristaux en petites écailles cristallines, huileuses au tact, ayant une odeur intense ammoniacale, très solubles dans l'eau. Ces cristaux subliment facilement en perdant de l'ammoniaque; le point de fusion assez difficile à reconnaître semble être vers 118° . L'hydrocinnamate d'ammoniaque est très-instable. En solution aqueuse il perd facilement de l'ammoniaque pour se transformer en acide hydrocinnamique qui cristallise dans l'eau; si donc on veut l'obtenir en évaporant au bain-marie une solution ammoniacale de l'acide, on n'y réussit pas. Chauffé sur la lame de platine il développe d'abord de l'ammoniaque, ensuite il répand une odeur intense de cannelle, et finit par brûler avec une flamme fuligineuse.

Comme ce sel n'est pas encore décrit dans les traités je le soumis à une analyse, c'est-à-dire j'en déterminai l'azote par la méthode de Dumas.

Une portion bien séchée sur H^2SO^4 fut analysée: 0,2349 gr. donnèrent 18,8 cc. Az à la pression de 743,75 mm.

Hg et à la température de $18,5^\circ$.

Az trouvé 9,0%. La formule:



exige 8,32% Az.

La quantité d'hydrocinnamate d'ammoniaque dont je disposais n'était que de 21 gr. et lorsque je la soumis à la distillation avec l'anhydride phosphorique par la méthode de Hartmann¹⁾ je n'obtins qu'une petite quantité de nitrile

¹⁾ Journal für praktische Chemie [2]. 16, S. 53.

sous forme d'une huile incolore, douée d'une odeur agréable rappelant le cresson, moins toutefois que le phénylacétonitrile, et qui rectifiée passait à 250—251°. Cette huile n'était pas en quantité suffisante pour pouvoir établir des expériences.

Nitriles gras.

1° Acétonitrile CH_3CN .

Je pris l'acétonitrile de Kahlbaum rectifié, p. eb. 82°. Les expériences furent faites avec le même chien de 20 kg. des expériences précédentes, soumis au même régime. On donna le poison dans des capsules (0,43 gr. de CH_3CN l'une) et plus tard en injections parce que l'animal refusait la viande renfermant les capsules. Le chien supporta l'acétonitrile sans aucun inconvénient; la dose ne dépassait jamais deux seringues de Pravaz (à peu près deux grammes) ou trois capsules par jour (à peu près 1,30 gramme).

Les urines avant les expériences étaient normales, ne réduisaient aucunement les sels de cuivre, et ne donnaient aucune réaction avec le perchlorure de fer. Aussitôt administré le poison, les urines se faisaient très-acides et se coloraient en rouge cerise par l'action d'une ou deux gouttes de solution de Fe^2Cl^6 . J'évaporais les urines neutralisées et je les distillai avec de l'acide tartarique selon la prescription de Salkowski¹⁾, mais je n'obtins pas de bons résultats, vers la fin de l'opération la masse se boursouffait, et le distillé redevenait tout-à-coup alcalin. J'eus recours alors à l'acide sulfurique dilué, et j'obtins ainsi surtout dans les dernières portions un distillé franchement acide, doué d'une odeur intense d'acide acétique. Je le neutralisai et je l'évaporai presque à sec; ensuite je le redistillai après l'avoir acidifié; j'obtins ainsi quelques gouttes d'un liquide à odeur intense d'acide acétique et qui donnait toutes les réactions de cette substance. La quantité d'acide acétique obtenue était toutefois trop faible pour pouvoir être analysée. 3 gr. d'acétonitrile correspondants à 4 gr. à peu près d'acide acétique n'en donnèrent que 0,25 gr., doses alcalimétriquement.

¹⁾ Die Lehre vom Harn, S. 122.

Dans une autre série d'expériences je traitais les urines évaporées et acidifiées avec H^2SO^4 , plusieurs fois avec l'éther, je distillais, je neutralisais le résidu et je le redistillais après l'avoir acidifié avec de l'acide sulfurique; même résultat, c'est-à-dire réaction sensible d'acide acétique. 4,5 gr. de nitrile, donnés en deux jours, donnèrent pendant neuf jours réaction d'acide acétique dans les urines.

Il est possible que la plus grande partie d'acide acétique derive du cyanure de méthyle, s'oxyde dans l'organisme en se transformant en acide carbonique. La chose est très-probable surtout si l'on considère que dans l'hydratation du nitrile l'acide ne se sépare pas à l'état libre, mais combine à l'ammoniaque et les acides gras à l'état de sel se transforment dans l'organisme en carbonates.

Quant à la formation d'acétamide je ne crois pas qu'on puisse y penser. Nencki et Schultzen¹⁾ ont trouvé en effet que l'acétamide s'élimine indécomposée sans donner lieu à la formation d'acide acétique. L'urine à la suite de l'usage de CH^3CN contient au contraire de l'acide acétique, puisque en l'acidifiant avec l'acide sulfurique il passe dans l'éther.

Toutefois tout le nitrile ne se décompose pas directement en acétate d'ammoniaque; il doit y exister une réaction spéciale, limitée, par laquelle l'acide et la base se séparent l'un de l'autre pour se comporter comme libres; en effet l'ammoniaque se retrouve en quantité appréciable dans l'urine éliminée sous l'influence du nitrile, comme je vais le démontrer. L'urine des jours de l'empoisonnement ne réduit pas les sels de cuivre et ne donne pas de réaction avec le réactif de Millon.

Propionitrile C^2H^5-CN .

Les expériences n'ont pas pu être continuées à cause de l'état de l'animal. La substance n'est pas aussi inoffensive que son homologue inférieur; prise par bouche elle donne lieu à des vomissements opiniâtres et à un état d'affaiblis-

¹⁾ Jahrbuch der Tierchemie, Bd. 2, S. 297.

sement général. Par injection sous-cutanée elle est un peu mieux supportée. Le propionitrile introduit dans l'organisme s'élimine en partie inaltérée par la respiration. Une portion se décompose en acide propionique qui donne aux urines la propriété de se colorer avec le perchlorure de fer. Je soumis les urines au même traitement des précédentes et j'obtins quelques gouttes d'une substance très-acide à odeur et à réactions d'acide propionique.

L'élimination dure sept jours. 3 gr. de cyanure d'éthyle donnèrent dans les quatre premiers jours 0,34 gr. d'acide propionique dosé alcalimétriquement.

Il reste encore à parler d'un phénomène intéressant que j'ai observé régulièrement à la suite de l'emploi des nitriles soit aromatique, soit gras. Les urines acides déposaient des cristaux brillants, transparents, que je recueillis et analysais et que je reconnus d'être du phosphate ammoniacomagnésique. C'était la forme ordinaire en couvercle de cercueil, telle qu'on la voit se produire dans les urines alcalines soit fraîches et inaltérées, soit en proie de la fermentation urineuse.

Cette formation de cristaux de phosphate triple, comme on l'appelle, n'avait pas lieu régulièrement chaque jour qui suivait l'usage des nitriles: elle se produisait salutairement, parfois tellement abondante que dans l'urine acide, même très-acide, au moment où elle était émise on voyait briller les cristaux de cette substance, lesquels ne tardaient point à se rassembler au fond du récipient. Elle se suspendait pendant un jour ou deux pour reprendre ensuite. En tout cas, une fois cessée l'influence du nitrile et l'urine redevenait normale, on ne constatait plus de phosphate ammoniacomagnésique dans l'urine acide.

Ce phénomène très-étrange se produisit dans tous les animaux que je soumis à l'action des nitriles, et semble indiquer que c'est bien sous l'influence de ces substances qu'il se forme une telle quantité de ce sel.

Il reste maintenant à voir si la qualité d'ammoniaque éliminée à l'état de phosphate est supérieure à la normale, et si elle correspond à l'ammoniaque provenant du nitrile, ou seulement à l'acide éliminé par l'urine: et il faut encore étudier les rapports qu'il y a entre l'élimination de l'urée dans les périodes normales et celle des jours de l'empoisonnement, afin de pouvoir décider si une portion de l'ammoniaque ne se transforme pas en cette dernière substance. La présence de phosphate triple dans ces cristaux semble en tout cas indiquer que les nitriles ne se couvrent pas en sels d'ammonium, mais que l'ammoniaque et l'acide se trouvent séparés de l'origine. En effet, quand même l'ammoniaque des phosphates ne fut pas celle qui était contenue dans le nitrile, on sait par les expériences de Walter¹⁾ que c'est la présence d'un acide libre qui augmente la quantité d'ammoniaque dans l'urine.

Ce qui est aussi très-intéressant c'est le fait de l'élimination dans une urine acide d'un sel qui est soluble en présence d'un acide: dans le cas du cyanure de méthyle, il faut admettre que l'acidité de l'urine ne soit pas due à l'acide acétique, car on sait que le phosphate ammoniaco-magnésique se dissout dans les solutions même diluées d'acide acétique.

Toutes les questions que je viens de formuler, peuvent se résoudre en reprenant les expériences avec le cyanure de méthyle, qui est de tous les nitriles le moins dangereux, et je me réserve d'entreprendre en peu de temps ces observations. Pour le moment je me contente de signaler ce fait intéressant et d'y appeler l'attention des culteurs de la chimie physiologique.

¹⁾ Jahrbuch der Thierchemie, Bd. 7, S. 126.

Turin. Laboratoire de pharmacologie expérimentale de l'université.