

TRAITÉ DE CHIMIE ORGANIQUE

SOUS LA DIRECTION DE
V. GRIGNARD
G. DUPONT ET R. LOCQUIN

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL: PAUL BAUD

TOME XI

TRAITÉ
DE
CHIMIE ORGANIQUE

TOME XI

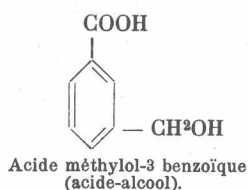
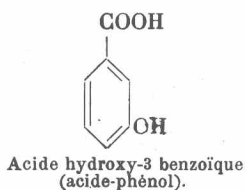
DEUXIÈME FASCICULE

ACIDES-PHÉNOLS

Par P. WEILL et R. DUCKERT.

Les composés désignés sous le terme général d'acides-phénols sont caractérisés par la présence simultanée, dans leur molécule, de fonctions acide (groupe carboxyle — COOH) et phénol (groupe hydroxyle — OH) ; mais, tandis que la fonction acide n'implique aucune structure particulière du squelette hydrocarboné, il n'en est pas de même pour la fonction phénol. Le terme de phénol se trouve en effet réservé à des molécules dont les hydroxyles phénoliques doivent être fixés directement à des atomes de carbone intranucléaires (benzène ou homologues), toute autre position en chaîne latérale impliquant la fonction alcool.

Il y aura donc une distinction très nette à faire entre les acides-alcools et les acides-phénols, distinction provenant de la situation des hydroxyles,



Il faut remarquer enfin que les carboxyles peuvent être fixés indifféremment à des atomes de carbone du cycle ou à des atomes de carbone d'un chaînon acyclique extérieur au noyau (acides nucléaires^(*) ou extra-nucléaires).

Nous dirons donc qu'on désigne sous le nom d'acide-phénol tout composé mono- ou polynucléaire (à 6 chaînons) non condensé, contenant à la fois dans sa molécule une ou plusieurs fonctions « carboxyle », juxta ou extra-nucléaires, et une ou plusieurs fonctions « phénol ».

Nous étudierons dans ce chapitre les acides-phénols du benzène, de ses homologues et des corps aromatiques à plusieurs cycles non condensés. Les

(*) Le qualificatif de nucléaire pouvant prêter à confusion, il est préférable d'employer celui de *juxtanucléaire* pour désigner toute fonction directement liée aux atomes de carbone du noyau.
N. d. l. D. (R. L.)

composés correspondants provenant de cycles condensés tels que le naphthalène, l'anthracène, etc., seront étudiés plus loin, au cours des chapitres réservés à ces hydrocarbures.

Historique. — Le premier acide-phénol cité dans la littérature chimique est l'*acide gallique*. Scheele ^(1, 2) le découvrit en 1786 dans l'extrait fermenté de noix de galle. Dizé ⁽³⁾, en 1793, confirma les expériences de son prédécesseur. La constitution de cet acide ne fut établie que beaucoup plus tard, en 1834, par J. Pelouze ⁽⁴⁾.

Au cours de recherches sur l'acide gallique, Chevreul ^(5, 6) — voir aussi H. Braconnot ⁽⁷⁾ —, en 1815, isola un nouvel acide qui accompagne l'acide gallique dans l'extrait fermenté de noix de galle. Les propriétés de ces deux corps présentant une grande analogie, Chevreul proposa le nom d'*acide ellagique* pour l'objet de sa découverte.

Trente ans plus tard, Th. Taylor ⁽⁸⁾ retirait l'acide bézoarique des bézoards, concrétions que l'on trouve dans l'estomac de certaines espèces de ruminants tels que l'antilope, le lama ou la vigogne. F. Merklein et F. Wöhler ⁽⁹⁾ montrèrent à la même époque que ce corps n'était autre que l'acide ellagique de Chevreul.

La découverte de l'*acide orsellique* en 1830 porta à trois le nombre des acides-phénols connus alors. C'est Heeren ^(10, 11) qui remarqua la présence de ce corps dans les matières rouges des lichens du genre *Rocella*, obtenues en milieu ammoniacal par action oxydante de l'air. Heeren isola tout d'abord l'*érythrène* (éther érythrique de l'acide diorsellique?) et la *picro-érythrène* (éther mono-érythrique de l'acide orsellique), et prépara l'acide orsellique lui-même par hydrolyse de ces deux éthers.

Depuis, l'étude des lichens a nécessité la création d'une chimie très particulière fort intéressante, étroitement liée à celle des tannins dérivant de l'acide gallique; elle s'est développée surtout depuis ces quinze dernières années.

Les grandes découvertes dans le domaine des acides-phénols se complétèrent par celle de l'*acide salicylique* et de l'*acide coumarique* qui ont été trouvés à quelques années de distance. R. Piria ^(12, 13), en 1838, prépara l'acide salicylique par fusion potassique de l'hydruire de salicyle (aldéhyde salicylique) qu'il venait d'obtenir par oxydation, au bichromate de potassium, de l'essence de Wintergreen.

En 1842 d'autre part, Z. Delalande ^(17, 18) réussissait à transformer la coumarine en *acide coumarique* par ébullition avec une solution concentrée de potasse caustique. Ce chimiste mettait ainsi en évidence le lien étroit qui unit la chimie des coumarines à celle des acides-phénols.

En réalité, la coumarine était connue depuis une vingtaine d'années grâce à Boullay et Boutron-Charlard ^(19, 20) qui l'avaient extraite des fèves tonka de Cayenne appelées « coumarouna » (fruit de *Dipteryx odorata*). Mais, jusqu'alors, ce corps avait été considéré comme une sorte d'anhydride et non comme l'olide (lactone) d'un acide ortho-hydroxycinnamique.

Ces principales étapes de la chimie des acides-phénols nous amènent à

1860, époque à laquelle H. Kolbe⁽¹⁴⁾ réalisait la synthèse de l'acide salicylique à partir du phénol et de l'anhydride carbonique sous pression, en présence de sodium métallique, et démontrait, avec E. Lautemann^(15, 16), que ce corps est un acide-phénol.

Cette méthode fut d'emblée appliquée à la préparation d'un grand nombre d'acides-phénols ortho-hydroxylés.

L'application des méthodes de synthèse des phénols ou des acides à la préparation des acides-phénols a permis d'obtenir un nombre considérable de ces corps. Nous citons en exemple la synthèse de K. Reimer et Ferd. Tiemann⁽²¹⁾ (action du tétrachlorure de carbone sur les phénols en milieu alcalin), la synthèse de W. H. Perkinsen⁽²²⁾ (condensation d'anhydrides d'acides aliphatiques avec les aldéhydes aromatiques) qui permet de préparer également des coumarines, et la méthode de H. von Pechmann⁽²³⁾ (condensation des acides β -cétoniques avec les phénols).

Les méthodes de condensation ont permis en outre de préparer des acides-phénols polycycliques du biphényle, du di- ainsi que du triphénylméthane, du stilbène, etc.

Si, depuis une vingtaine d'années, il n'a guère été proposé de nouvelles méthodes générales de préparation, l'étude des acides-phénols n'a pourtant pas été délaissée. En effet, ces corps entrent fréquemment dans les synthèses de substances de grande importance biologique telles que les alcaloïdes, les tannins, la lignine, les anthocyanes, etc., que l'on étudie beaucoup actuellement.

La découverte de l'*acide homogentisique* dans l'urine de quelques espèces zoologiques (J. Marshall^(24, 25)) a montré l'importance des acides-phénols dans les organismes animaux.

Certains acides-phénols, enfin, dont les propriétés trouvent une application pratique, font maintenant partie du domaine de la chimie industrielle. Ils ont de ce fait été soumis à une étude approfondie, tandis que l'on préparait un nombre considérable de leurs dérivés.

Nous donnerons en exemple l'*acide salicylique*, le plus important des acides-phénols, qui présente un grand intérêt au point de vue de la chimie thérapeutique, l'*acide gallique* qui a été spécialement étudié en raison des matières tannantes qui en dérivent, et, enfin, les *acides crésotiniques* employés pour la fabrication des colorants.

ÉTAT NATUREL

Les acides-phénols se rencontrent rarement, et à l'état d'acides libres seulement, dans l'urine de quelques espèces animales.

Par contre, un plus grand nombre d'acides ont été identifiés dans une quantité de végétaux, à l'état d'acides libres ou sous la forme d'éthers, d'esters, de glucosides, etc.

Acides-phénols de l'homme et des espèces animales. — ACIDES-PHÉNOLS DE L'URINE NORMALE. — On a isolé les acides suivants : *p*-hydroxybenzoïque,

Bibl. p. 541.

[P. WEILL et R. DUCKERT]

p-hydroxyphénylacétique, β -[hydroxy-4 phényl] propanoïque (hydro-*p* coumarique ou phlorétique), dihydroxy-2-5 phénylacétique (homogentisique).

Jaffé⁽²⁶⁾ a remarqué une fois la présence de l'acide *p*-hydroxybenzoïque dans l'urine de cheval.

E. Baumann⁽²⁷⁾ signale l'acide homogentisique dans l'urine de l'homme, du cheval, du chien, du lapin et de la poule. Chez l'homme, la quantité de cet acide éliminée par l'organisme est, en moyenne, de 0^{gr},5 pour 25 litres d'urine⁽²⁷⁾.

L'acide phlorétique a été décelé par E. Baumann^(27, 28) dans l'urine humaine uniquement.

L. Fromhers et K. Hermanns⁽²⁹⁾ font remarquer que, contrairement à ce que l'on avait pensé, l'acide homogentisique n'est pas seulement un composant de l'urine pathologique, mais aussi de l'urine normale. Cet acide provient de la tyrosine qui, généralement il est vrai, est plus complètement dégradée.

ACIDES-PHÉNOLS DE L'URINE PATHOLOGIQUE. — Deux acides seulement sont décrits : β -[hydroxy-4 phényl] propénoïque (*p*-coumarique) et homogentisique.

Il est probable que les acides-phénols identifiés dans les urines normales se trouvent aussi dans les urines pathologiques en quantités plus ou moins grandes. Mais les deux acides cités précédemment font, seuls, l'objet d'études un peu complètes.

D'après S. Gullotta⁽³⁰⁾, l'acide *p*-coumarique se trouve, après hydrolyse cependant, dans l'urine d'individus atteints d'amentia ou de dementia praecox.

L'acide homogentisique apparaît dans les urines de l'homme frappé d'alcaptonurie. C'est en premier Kirk^(31, 32) qui l'a signalé ; mais il croyait avoir trouvé un acide trihydroxyphénylpropanoïque qu'il appela acide uroleucique. Plus tard, J. Marshall^(24, 25) et H. Embden⁽³³⁾ isolaient ce même acide homogentisique, mais à l'état impur, et le dénommait acide glycosurique. Ce sont enfin M. Wolkow et E. Baumann⁽³⁴⁾ qui montrèrent que ces différents corps extraits de l'urine alcaptonique ne sont qu'un seul et même acide déjà connu, l'acide homogentisique.

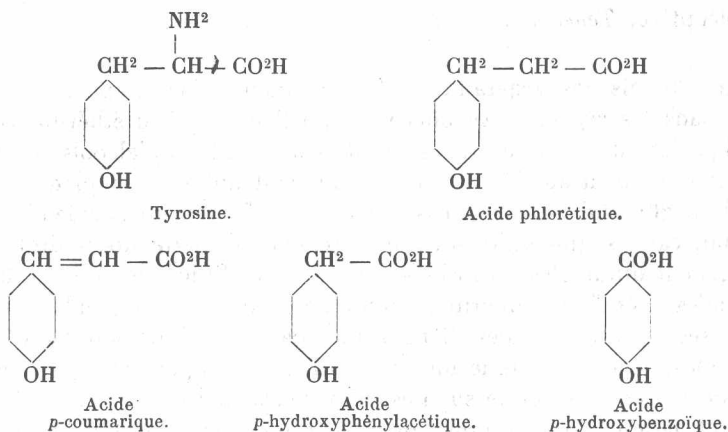
Neuberg⁽³⁵⁾ indique que la quantité d'acide journellement éliminée varie entre 3 et 17 grammes.

Il était important de se rendre compte de quel produit naturel peut procéder l'acide homogentisique. Wolkow et Baumann constatent que la tyrosine augmente beaucoup la formation de cet acide. Mais, d'après E. Abderhalden⁽³⁶⁾, la tyrosine n'aurait pas une grande action ; c'est le phénomène de l'alcaptonurie qui provoque l'apparition de ce corps. Ce même auteur démontre que, chez l'individu normal, les acides aminés n'ont pas d'action sur l'élimination de l'acide homogentisique. Par contre, selon H. Baar et P. Freud⁽³⁷⁾, l'injection de corps protéiques (lait, sérum, etc.) diminuerait cette élimination.

Sur la provenance de l'acide homogentisique dans les phénomènes d'alcaptonurie, consulter encore O. Neubauer^(38, 39), A. E. Garrod^(40, 41) et W. H. Hurlley⁽⁴¹⁾.

G. De Sanctis et Q. Fiori ⁽⁴²⁾ ont trouvé l'acide phlorétique dans l'urine alcaptonique.

Si nous comparons les différentes structures des acides-phénols trouvés dans l'urine de l'homme et des animaux, nous constatons qu'il existe entre elles une réelle similitude ; en effet, à part l'acide homogentisique, ces corps sont tous para-hydroxylés, ce qui correspond, du reste, à la position de l'hydroxyle de la tyrosine dont ils peuvent provenir par dégradation :



Ce qu'il y a de remarquable encore, c'est que l'acide phlorétique peut être préparé *in vitro* à partir de la tyrosine, par putréfaction. Des expériences du plus haut intérêt ont été faites par F. Traetta-Mosca ⁽⁴³⁾ et par E. Baumann ⁽²⁷⁾ ; elles ont permis de démontrer que :

- 1) la tyrosine est transformée en acide phlorétique par les bacilles du genre *Pyocyanus*,
- 2) la tyrosine donne, par digestion pancréatique, l'acide *p*-hydroxyphénylacétique, ainsi que le *p*-crésol et le phénol.

Quant à l'acide homogentisique, sa formation dans l'organisme à partir de la tyrosine nécessite l'hypothèse d'une migration des hydroxyles phénoliques. Consulter à ce propos G. Katsch et C. Stern ⁽⁴⁴⁾.

O. Neubauer et W. Falta ⁽⁴⁵⁾ pensent que l'acide homogentisique est un produit intermédiaire normal de l'échange des albumines. Y. Kotake ⁽⁴⁶⁾ constate que la dégradation des acides aminés conduit à la formation de *l*-phénylalanine et de tyrosine qui donnent, comme produit final, l'acide homogentisique.

ACIDES-PHÉNOLS DU SANG. — L'acide homogentisique a été identifié dans le sérum sanguin en même temps que dans les urines des individus atteints d'alcaptonurie (E. Abderhalden et F. Falta ⁽⁴⁷⁾, voir aussi Gross ⁽⁴⁸⁾, et Fr. Lanyar et H. Lieb ⁽⁴⁹⁾).

D'autre part H. et E. Salkowski ^(50, 51) ont montré que le sérum albuminé, traité par la soude caustique, donne de l'acide phlorétique.

L. Brieger ⁽⁵²⁾ a isolé l'acide *p*-hydroxyphénylacétique du pus frais d'un abcès

de pleurésie purulente, tandis que E. Baumann⁽⁵³⁾ a extrait l'acide phlorétique d'un abcès péritonéal.

ACIDES-PHÉNOLS DE PROVENANCES VARIÉES. — La présence d'acide *p*-hydroxy-phénylacétique dans les cultures de Bacilles paratyphiques, sur des milieux contenant de la tyrosine, a été constatée par H. C. de Graff⁽⁵⁴⁾.

L'acide dihydroxy-3-4 phénylacétique a été découvert par H. Schmalfuss et G. Bussmann⁽⁵⁵⁾ dans les écailles fraîchement recueillies sur les élytres d'un coléoptère, *Tenebrio molitor* L.

Acides-phénols des végétaux. — Une vingtaine d'acides-phénols ont été trouvés dans les végétaux les plus variés, à l'état libre ou éthérifiés (éthers méthylque et éthylique le plus souvent, parfois éthers d'alcools résineux). Il est assez fréquent aussi que l'acide soit contenu dans la plante sous la forme d'un glucoside. Dans ce cas, on retrouve facilement l'acide libre dans le végétal, car les glucosides sont accompagnés de ferments hydrolysants, qui réagissent durant les opérations d'extraction. Enfin, les olides de certains acides-phénols (coumarine, daphnétine, etc.) sont répandus dans de nombreuses espèces végétales. Il ne semble pas possible de pouvoir attribuer à un acide-phénol déterminé une répartition botanique définie. Il ne faut cependant pas oublier que le sujet est loin d'être épuisé et, si les acides salicylique et gallique, par exemple, paraissent plus répandus que tout autre, cela provient en grande partie du fait qu'ils ont été plus étudiés. Les recherches systématiques n'ont été que très rares, malheureusement; il faut reconnaître que ces substances ne jouent pas un rôle biologique fondamental.

Nous devons mettre à part l'acide orsellique, l'acide β -orcinecarbonique et leurs dérivés qui forment un groupe chimique très particulier, les tannins des lichens (Fletschenstoffe), qui se rencontrent uniquement chez ces plantes.

Nous ne donnons ici que la liste des acides-phénols qui ont été identifiés dans les végétaux (la répartition de ces corps dans les différentes espèces est donnée dans les Monographies); les principaux acides sont : salicylique. — *p*-hydroxybenzoïque. — méthyl-6 hydroxy-2 benzoïque. — protéique (éthyl- α dihydroxy- α -benzoïque?). — protocatéchique (dihydroxy-3-4 benzoïque). — orsellique (méthyl-6 dihydroxy-2-4 benzoïque). — β -orcinecarbonique (diméthyl-3-6 dihydroxy-2-4 benzoïque). — gallique. — ellagique (diolide de l'acide hexahydroxy-4-5-6-4'-5'-6' biphényldicarboxylique-2-2'). — hydrocoumarique (β -[hydroxy-2 phényl] propanoïque) et hydrocoumarine. — coumarique (β -[hydroxy-2 phényl] propénoïque) et coumarine. — hydrocaféique (β -[dihydroxy-3-4 phényl] propanoïque). — caféique (β -[dihydroxy-3-4 phényl] propénoïque). — ombelliférone (hydroxy-7 coumarine). — esculétine (dihydroxy-6-7 coumarine). — daphnétine (dihydroxy-7-8 coumarine).

L'ouvrage de C. Wehmer⁽⁵⁶⁾ contient de nombreux renseignements sur les constituants chimiques des plantes et permet de compléter la vue d'ensemble que nous avons essayé d'esquisser d'un point de vue purement chimique.

Pour les données systématiques sur la présence d'acides-phénols dans les espèces végétales, consulter les articles de M. M. Kremers et Ed. James⁽⁵⁷⁾ ainsi que les monographies de Schimmel⁽⁵⁸⁾ et la Flore de Buitenzorg⁽⁵⁹⁾.

Il faut encore relever que de nombreux acides-phénols sont parties intégrantes de molécules plus complexes qui jouent un grand rôle dans la biochimie. Ces substances se scindent en acides-phénols et restes variés sous l'action des acides, des bases, des ferments ou de l'oxydation. Nous indiquons quelques-uns de ces acides obtenus par dégradation en citant les produits dont ils découlent :

Salicylique et éthers.	Glucosides, salicine, gaultérine.
<i>p</i> -hydroxybenzoïque	Benjoin, delphinine, scutellarine, alcaloïdes.
Éthers (acide anisique).	Huiles à anéthole, fenchol, estragole.
Protocatéchique (dihydroxy-3-4 benzoïque)..	Résines, gaïac, opoponax, catéchine, pectine, lignine, phlobaphène, colorant des raisins rouges, morphine.
Vanillique (hydroxy-4 méthoxy-3 benzoïque).	Coniférine, anthocyanes, rhamnazine.
Vératrique(diméthoxy-3-4 benzoïque)..	Papavérine, corydaline, vératrine.
Gallique et éthers.	Colorants des cyclamens et des raisins rouges, tannins.
Hémipique (diméthoxy-3-4 benzènedicarboxylique-1-2).	Narcotine, narcéine, corydaline, méconine.
Hydroxy-4 phénylacétique	Sinalbine, génistéine.

Acides-phénols du sol. — L'acide *p*-hydroxybenzoïque a été découvert, à côté de l'acide benzoïque, par E. H. Walter⁽⁶⁰⁾ dans un sol sablonneux et quartzeux de Floride. Tandis que l'acide benzoïque ne se trouve qu'à raison de 1,7 pour 1 000 000, l'acide *p*-hydroxybenzoïque atteint la proportion de 21,6 pour 1 000 000.

Les études de plus en plus précises sur l'humus et les acides qu'il contient ont permis de séparer des acides hydroxylés qui présentent certaines analogies avec les acides-phénols auxquels ils peuvent donner naissance par décomposition.

CLASSIFICATION

La position du carboxyle dans la molécule permet de répartir les acides-phénols en trois catégories, dont les deux premières renferment la presque totalité de ces corps.

1) Acides *juxtanucléaires*,

ex. : salicylique. — dihydroxy-4-4' triphénylméthane-dicarboxylique-3-3'.

2) Acides *extranucléaires*,

ex. : β -[dihydroxy-3-4 phényl] propénoïque. — hydroxy-3₂ diphenyl-2-3 propénoïque.

Bibl. p. 541.

[P. WEILL et R. DUCKERT]

3) Acides *mixtes*,

ex. : γ -[diméthyl-4-6 hydroxy-2 dicarboxy-3-5 phényl]-crotonique.

A l'intérieur de chacune des deux premières catégories, nous avons adopté une classification qui permet de grouper des individus chimiques présentant des propriétés analogues. Ce système a l'avantage de réunir des acides qui peuvent être obtenus par les mêmes méthodes de préparation.

1. — **Acides-phénols juxtanucléaires.** — Les caractéristiques de ces acides dépendant de la structure de leur squelette hydrocarboné, nous envisagerons les six catégories suivantes :

Benzène, — biphenyle, — diphenylméthane, — triphenylméthane, — diphenyléthane (bibenzyle), — diphenyléthylène (stilbène).

2. — **Acides-phénols extranucléaires.** — Les caractères de ces corps ne dépendent que peu de leur nature cyclique, mais beaucoup plus du type de l'acide acyclique sur lequel sont fixés les groupes phényle. Nous adopterons dans ce cas la classification des acides acycliques, en tenant compte, en second lieu, du nombre des cycles qui leur sont liés. Nous aurons à étudier les séries suivantes :

a) ACIDES SATURÉS,

hydroxy mono- ou poly-phényléthanoïques,
 — — — propanoïques, etc.,
 — — — maloniques,
 — — — succiniques, etc.

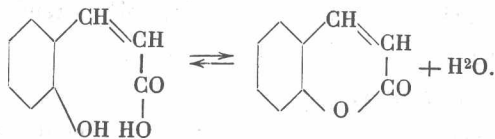
b) ACIDES NON SATURÉS ÉTHYLÉNIQUES,

hydroxy mono- ou poly-phénylpropénoïques, etc.
 — — — butadiènedioïques, etc.

c) ACIDES NON SATURÉS ACÉTYLÉNIQUES,

hydroxy phényléthynoïques.

Un grand nombre d'acides-phénols peuvent, vu les positions relatives des hydroxyles et des carboxyles, former des olides par déshydratation ; tels sont les β -[hydroxy-2 phényl] propénoïques (acide coumarinique et analogues) dont les olides forment un véritable groupe chimique, les coumarines :



La rupture du cycle de la coumarone (coumarine) — noyau pyranique — entraîne la formation d'acides-phénols.

Nous étudierons ces hétérocycles à propos des acides qui leur correspon-

dent. Il faudra donc chercher la coumarine parmi les acides extranucléaires (acide coumarinique), tandis qu'un olide, tel que l'acide ellagique, se trouvera dans la catégorie des acides juxtanucléaires, série du biphényle.

Enfin, les acides comportant dans leur molécule des groupements méthène-dioxy- seront considérés comme des éthers cycliques des acides dihydroxylés correspondants.

ISOMÉRIE

Nous ne ferons que rappeler, par quelques exemples, les principaux types d'isomérisie déjà étudiés en détail (voir t. I et t. IV).

Isomérisie de position. — L'isomérisie de position est commune à tous les dérivés polysubstitués du benzène. Ex. : acides ortho-, méta- et para-hydroxybenzoïques qui correspondent aux acides hydroxy-2, -3, -4 benzoïques.

Les isomères sont facilement différenciables tant par leurs propriétés physiques que par leurs caractères chimiques.

Dans certains cas, la position de l'hydroxyle amène des possibilités de réaction très intéressantes; citons, par exemple, les β -[hydroxy-2 phényl] propanoïque et propénoïque déshydratables en olides, les coumarines.

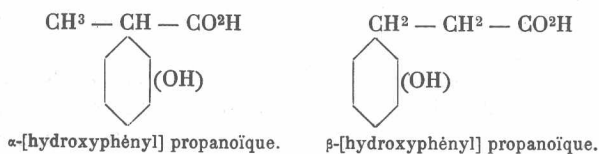
Des faits analogues se retrouvent chez les acides polycarboxylés dont certains peuvent donner des anhydrides cycliques, les acides hydroxyphthaliques par exemple.

Dans le cas d'acides polycycliques, les isomères de position sont encore plus nombreux :



Isomérisies dues aux chaînes latérales. — Il est évident que, dans les chaînes latérales, on pourra observer toutes les isomérisies connues chez les composés acycliques.

La position de substitution des cycles benzéniques dans les chaînes aliphatiques détermine également des séries d'isomères :

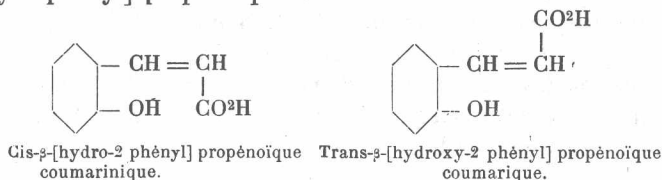


Stereo-isomérisie. — I. — ISOMÉRIE CIS-TRANS- DES DOUBLES LIAISONS ÉTHYLÉNIQUES. — Ce cas d'isomérisie se rencontre en particulier chez les

Bibl. p. 541.

[P. WEILL et R. DUCKERT]

β -[hydroxy-2 phényl] propénoïques :



Les acides ortho-hydroxylés ci-dessus sont d'un intérêt tout particulier ; en effet, tandis que les acides trans- ne donnent pas d'olides, les acides cis- donnent les coumarines déjà citées.

2. — ISOMÉRIE OPTIQUE. — Bien que ce cas soit rare chez les acides-phénols, il se présente par exemple chez l' α -[hydroxy-4 phényl] propénoïque (hydroxy-4 hydratropique) dont on connaît l'isomère lévogyre, ($[\alpha]_D^{25} = -67^{\circ}40'$), ainsi que l'acide inactif.

3. — ISOMÉRIE PHYSIQUE. — Elle concerne les iso- ou allo- β -[hydroxy-phényl] propénoïques ; voir β -phényl propénoïque (cinnamique) t. IX et β -[hydroxy-4 phényl] propénoïque, pages 900 et suiv. de ce tome.

NOMENCLATURE

Beaucoup d'acides-phénols sont encore désignés de nos jours par les noms particuliers qui leur ont été initialement attribués et qui rappellent soit l'origine (directe ou indirecte) de ces corps, comme c'est le cas pour les acides salicylique, vanillique, pipéronylique, orsellique, etc., soit leurs analogies avec d'autres composés comme c'est le cas pour les acides méthyl-salicylique, protocatéchique, résorcylique, etc...

A côté de ces désignations particulières se placent les dénominations de caractère plus général et qui reposent sur les conventions suivantes.

Acides-phénols juxtanucléaires. — 1. — SÉRIE BENZÉNIQUE. — L'acide fondamental auquel se rattachent les divers acides-phénols de cette série est l'acide benzoïque et on peut donner à ces corps le nom général d'*acides hydroxybenzoïques*.

C'est là un mode de désignation qui est très largement employé car il est simple et commode bien que, par elle-même, l'expression d'acide benzoïque ne soit pas conforme aux principes fondamentaux de la Nomenclature moderne.

Si, pour une raison ou pour une autre — et c'est précisément ce qui a lieu dans le cas des poly-acides-phénols —, on ne peut ou ne veut rattacher les acides-phénols à l'acide benzoïque, on remplace cette dernière appellation par celle d'acide benzène carboxylique et les divers acides mono-phénols apparaissent ainsi comme étant les *acides hydroxybenzène carboxyliques* ou, plus simplement, *acides phénolcarboxyliques*.

Par analogie, les poly-acides polyphénoliques seront appelés *acides polyhydroxybenzène polycarboxyliques*, etc...

Numérotage des atomes de carbone du noyau benzénique. — L'usage s'est établi de toujours affecter du n° 1, dans le cycle, l'atome de carbone porteur d'un carboxyle.

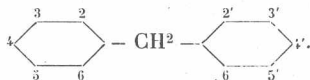
Ce mode de numérotage habituel ne répond pas aux conceptions que V. Grignard a exposées dans le tome I, pp. 1094 et 1095 du présent Traité et selon lesquelles le n° 1, dans un homocycle, doit être donné à l'atome de carbone porteur de la fonction de rang le plus élevé, *intranucléaire d'abord*, *juxtanucléaire ensuite*, *extranucléaire enfin*.

Dans les acides-phénols c'est donc à l'atome de carbone porteur du groupe OH phénolique que doit revenir le n° 1 et, de même que dans le cas des alcools-phénols dont il a été question dans le tome VI, pp. 857-867, 884, etc... du même Traité, nous qualifierons de *systématique* ce dernier mode de numérotage pour le distinguer du numérotage habituel qui consiste à affecter le n° 1 à l'atome de carbone porteur d'un carboxyle.

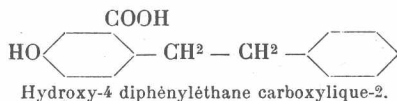
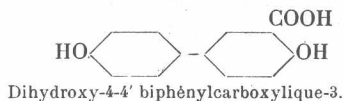
On trouvera dans la partie descriptive de l'exposé qui suit quelques exemples de ces deux façons de numéroter.

Pour le reste les désignations se feront conformément aux règles générales (*).

2. — SÉRIES POLYCYCLIQUES. — Type de schéma de numérotage :



Le noyau à numérotation simple contiendra toujours le carboxyle. Donnons deux exemples :



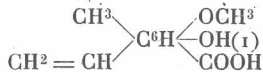
Acides-phénols extranucléaires. — La chaîne aliphatique qui porte le carboxyle est fixée sur les noyaux cycliques qui portent les hydroxyles phé-

(*) A ce sujet rappelons que, pour se conformer aux vues de V. Grignard (cf. tome I, pp. 1085 et 1121), on énoncera les divers substituants dans l'ordre de leur complexité croissante et en plaçant en dernier lieu les fonctions intranucléaires.

Il est en outre recommandable de rejeter tout à fait à la fin la fonction acide (ou éther-sel) pour faire ressortir le caractère acide (ou ester) du corps envisagé.

Quant au préfixe *hydroxy*, il est tout indiqué de le placer immédiatement avant le nom de l'hydrocarbure fondamental, ce qui permet par exemple de remplacer l'expression « hydroxy-benzène » par celle de « phénol » sans rien changer au reste de l'ensemble.

Ex.



Acide méthyl vinyl méthoxy hydroxy BENZÈNE carboxylique ou, plus simplement : Acide méthyl vinyl méthoxy phénol carboxylique.

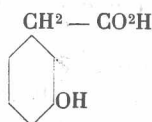
N. d. l. D. (R. L.).

Bibl. p. 541.

[P. WEILL et R. DUCKERT]

noliques. Nous aurons donc le terme général « Acides hydroxybenzène alcoyloïques ».

Par exemple :

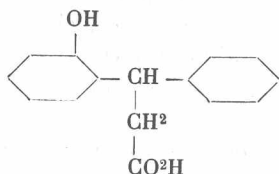


Hydroxy-1 BENZÈNE éthyloïque-3
ou *Hydroxy-3 BENZÈNE éthyloïque-1.*

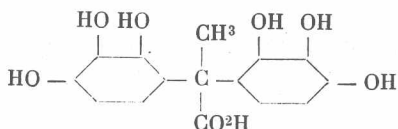
suivant qu'on adopte le numérotage systématique ou le numérotage habituel.

Dans le cas d'acides polycycliques nous estimerons, pour simplifier la nomenclature, que les cycles sont substitués dans la molécule des acides aliphatiques.

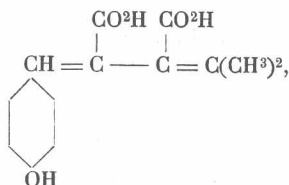
Voici quelques exemples :



β -[hydroxy-2 phényl] β -phénylpropanoïque.



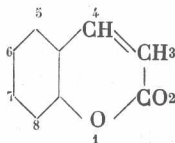
Bis α - α -[trihydroxy-2-3-4 phényl] propanoïque.



α -[hydroxy-4 phényl] δ -méthyl
 β - γ -dicarboxy penta- α - γ -diène.

Quant aux corps de structure plus complexe, nous nous sommes efforcé de leur donner les noms les plus simples et les plus suggestifs.

Pour les olides (lactones) nous indiquerons en temps voulu les schémas de numérotage. Nous ne signalerons ici que la *coumarone* (coumarine) qui représente un groupe très important,



A côté des noms rigoureusement conformes à la nomenclature adoptée dans ce Traité, il existe de nombreux *noms usuels* d'un emploi courant et pratique.

D'une façon générale ces noms rappellent l'acide, le phénol, l'aldéhyde et

même le végétal ou l'animal dont provient l'acide-phénol envisagé ; on a, par exemple : l'acide γ -résorcylique (dihydroxy-3-5 benzoïque) — l'acide salicylique, de *salix*, saule (hydroxy-2 benzoïque) — l'acide β -coccinique, de *coccinella* (méthyl-3 hydroxy-5 benzénedicarboxylique-1-2), etc.

Nous donnons encore une liste des noms usuels que nous utiliserons couramment :

Acide salicylique.	→ Hydroxy-2 benzoïque.
— protocatéchique.	→ Dihydroxy-3-4 benzoïque.
— orsellique.	→ Méthyl-2 dihydroxy-4-6 benzoïque.
— gallique.	→ Trihydroxy-3-4-5 benzoïque.
— homogentisique.	→ Dihydroxy-2-5 phényléthanoïque.
— coumarique, coumarinique.	→ Trans- et cis- β -[hydroxy-2 phényl]propénoïque.
— caféique.	→ β -[Dihydroxy-3-4 phényl]propénoïque.
— ellagique.	→ Diolide de l'acide hexahydroxy-4-5-6-4'-5'-6' biphényldicarboxylique-2-2'.

MÉTHODES GÉNÉRALES DE PRÉPARATION

Aucune méthode de synthèse des acides-phénols n'a été appliquée à des représentants de chacun des groupes que nous avons établis. D'une part, dans le cas des acides mononucléaires, on se contente d'introduire les fonctions caractéristiques dans le noyau benzénique. D'autre part, pour les acides polynucléaires, on cherche surtout à édifier un squelette hydrocarboné par condensation de plusieurs dérivés, mononucléaires par exemple, porteurs des fonctions caractéristiques.

L'étude des méthodes de préparation sera faite dans chaque groupe d'acides-phénols.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES et PROPRIÉTÉS CHIMIQUES GÉNÉRALES

Il n'est pas possible de donner une vue d'ensemble des propriétés physiques et chimiques des acides-phénols, qui ne se présentent pas comme une série d'homologues, mais bien plus comme un ensemble de petits groupes particuliers. Ce morcellement est dû au fait que notre étude porte sur des acides de séries variées.

Les propriétés des acides-phénols seront étudiées dans chaque groupe, séparément.

Acides-phénols (Généralités). — Bibliographie(*).

(1) SCHEELE. *Sämtliche physische und chemische Werke*. Berlin. Hermbstädt. 1793-II-401. — (2) SCHEELE. *Crells Annalen*. 1787-4-3. — (3) DIZÉ. *Grens Journ. der Physik*. 1793-7-400. — (4) J. PELOUZE. *Ann. Chim. Phys.* 1833-[2]-54-348. — (5) CHEVREUL. *Dictionnaire de Chimie et de Métallurgie, de l'Encyclopédie méthodique, de Vauquelin et Fourcroy*. Paris. M^{me} Agasse. 1815, p. 320. — (6) CHEVREUL. *Ann. Chim. Phys.* 1818-[2]-

(*) Voir Complément, p. 1063.

- 9-329. — (7) H. BRACONNOT. Ann. Chim. Phys. 1818-[2]-9-187. — (8) Th. TAYLOR. Phil. Mag. 1844-353. — (9) F. MERKLEIN et F. WÖHLER. Ann. 1845-55-129.
- (10) HEEREN. Jahresb. der Chemie u. Physik. 1830-59-313. — (11) HEEREN. Berzelius Jahresb. 1832-11-275. — (12) R. PIRIA. C. R. 1838-7-935. — (13) R. PIRIA. Ann. Chim. Phys. 1838-[2]-69-281. — (14) H. KOLBE. Ann. 1860-113-125. — (15) H. KOLBE et E. LAUTEMANN. Ann. 1860-115-157 et 178. — (16) H. KOLBE. J. prakt. Chem. 1874-[2]-10-89. — (17) Z. DELALANDE. Ann. Chim. Phys. 1842-[3]-6-343. — (18) Z. DELALANDE. Ann. 1843-45-331. — (19) BOULLAY et BOUTRON-CHARLARD. Journal de Pharmacie et des Sciences accessoires. 1825-11-481.
- (20) BOULLAY et BOUTRON-CHARLARD. Berzelius Jahresb. 1828-7-237. — (21) K. REIMER et Ferd. TIEMANN. Ber. 1876-9-1285. — (22) W. H. PERKIN, sen. J. Chem. Soc. London. 1868-21-53. — (23) H. von PECHMANN et C. DUISBERG. Ber. 1883-16-2119. — (24) J. MARSHALL. Arch. Pharmaz. 1887-225-593. — (25) J. MARSHALL. Ber. 1888-24-259 ref. (Med. News. 1887-8). — (26) M. JAFFÉ. Ann. Pathol. Suppl. 1908-302. — (27) E. BAUMANN. Ber. 1880-13-279. — (28) E. BAUMANN. Z. physiol. Chem. 1880-4-304. — (29) K. FROMHERZ et L. HERMANN. Z. physiol. Chem. 1914-94-210.
- (30) S. GULLOTTA. Biochem. Z. 1930-218-472. — (31) KIRK. Journ. of Anatomy and Physiology. 1889-23-73. — (32) KIRK. British medical Journ. 1889-II-1149. — (33) H. EMBDEN. Z. physiol. Chem. 1894-18-306. — (34) M. WOLKOW et E. BAUMANN. Z. physiol. Chem. 1891-15-241. — (35) NEUBERG. Oppenheimers Handbuch d. Biochemie d. Menschen und d. Tiere. Jena. 1910, t. IV, 2, p. 356. — (36) E. ABDERHALDEN. Z. physiol. Chem. 1912-77-454. — (37) H. BAAR et P. FREUD. Klin. Wochenschrift. 1925-4-2388; Chem. Zentr. 1926-I-2118. — (38) O. NEUBAUER. Abderhaldens biochem. Handlexikon. Berlin. 1911, t. IV, 374. — (39) O. NEUBAUER. Abderhaldens Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden, t. IV, 9^e part., 671.
- (40) A. E. GARROD. Inborn Errors of Metabolism. Oxford medical Publications. London. 1923-65. — (41) A. E. GARROD et W. H. HURLEY. Journ. of Physiol. 1907-36-136; Chem. Zentr. 1908-I-550. — (42) G. DE SANCTIS et Q. FIORI. Boll. Chim. Farm. 1922-61-97; Chem. Zentr. 1922-III-202. — (43) F. TRAETTA-MOSCA. Gazz. chim. ital. 1910-40-I-86. — (44) G. KATSCHE et G. STERN. Deutsche Archiv. klin. Med. 1926-151-329; Chem. Zentr. 1926-II-2453. — (45) O. NEUBAUER et W. FALTA. Z. physiol. Chem. 1904-42-81. — (46) Y. KOTAKE. Z. physiol. Chem. 1922-122-241. — (47) E. ABDERHALDEN et W. FALTA. Z. physiol. Chem. 1903-39-143. — (48) O. GROSS. Biochem. Z. 1914-64-165. — (49) FR. LANTAR et H. LIEB. Z. physiol. Chem. 1929-182-218.
- (50) H. SALKOWSKI. Ber. 1879-12-1438. — (51) H. et E. SALKOWSKI. Ber. 1880-13-189. — (52) L. BRIEGER. Z. physiol. Chem. 1881-5-366. — (53) E. BAUMANN. Z. physiol. Chem. 1880-4-304. — (54) H. C. DE GRAFF. Bull. Sciences pharmacol. 1916-23-257; Chem. Zentr. 1917-I-332. — (55) H. SCHMALFUSS et G. BUSSMANN. Z. physiol. Chem. 1935-231-161. — (56) C. WEHMER. Die Pflanzenstoffe. 2^e éd. Jena. G. Fischer. 1929-1935. — (57) Ed. KREMERS et M. M. JAMES. Pharmaceut. Rev. 1898-16-100; Chem. Zentr. 1898-I-991. — (58) SCHIMMEL. Ber. 1898-avril-51, 1899-avril-51, oct.-58, 1900-avril-44. — (59) Verslag omtrent den Staat van's Lands Plantentuin te Buitenzorg. 1897-37, 1898-29, 1901-58.
- (60) E. H. WALTERS. J. Am. Chem. Soc. 1917-39-1778.

ACIDES-PHÉNOLS JXTANUCLÉAIRES

SÉRIE BENZÉNIQUE

Bien que très nombreux, et en dépit des multiples possibilités d'arrangement des carboxyles et hydroxyles sur un même noyau, les acides-phénols de la série benzénique présentent un caractère d'homogénéité suffisant pour

Bibl. p. 563.

[P. WEILL et R. DUCKERT]

qu'on puisse les considérer comme issus soit du phénol, soit de l'acide benzoïque ou de leurs homologues.

Nous avons classé ces acides-phénols en un certain nombre de groupes qui tiennent compte des fonctions caractéristiques de leur molécule.

1° Acides-phénols monocarboxylés : a) mono-; b) di-; c) tri-; d) tétra- ou pentahydroxylés ;

2° Acides-phénols dicarboxylés : a) mono-; b) di-; c) tri- ou tétra-hydroxylés ;

3° Acides-phénols tricarboxylés : a) mono-; b) di- ou trihydroxylés ;

4° Acides-phénols tétracarboxylés ;

5° Acides-phénols du type oxyde de phényle ;

6° Remplacement de l'oxygène par le soufre (sélénium, tellure) dans les fonctions acide et phénol.

Nous ferons cependant remarquer que nous n'avons pas tenu compte des subdivisions de ces groupes pour l'étude des modes d'obtention, ni pour celle des propriétés physiques, chimiques ou physiologiques des acides-phénols considérés.

Il convient de signaler, en outre, qu'à l'exception de la cyclisation les modes de préparation que nous indiquerons sont tous applicables aux acides-phénols monohydroxylés. Par contre, les quelques méthodes moins importantes, que nous ne mentionnerons que brièvement, ne seront pas utilisées pour la synthèse de corps polyfonctionnels.

Enfin, des synthèses plus importantes sont utilisées indifféremment pour la préparation des acides monocarboxylés ou polycarboxylés (mono- ou polyphénols), ainsi que pour l'obtention de dérivés fonctionnels (esters, éthers) ou de dérivés de substitution (dérivés halogénés, nitrés).

MODES D'OBTENTION

A partir des produits naturels.

La présence de certains acides-phénols dans les végétaux, soit à l'état libre, soit sous forme d'éthers, d'esters ou de glucosides, laisse envisager une possibilité d'extraction qui a été mise à profit pour un certain nombre de substances. En premier lieu, on peut citer l'acide salicylique qui, jusqu'en 1874, fut exclusivement préparé par saponification du salicylate de méthyle, constituant principal de l'essence de Wintergreen⁽¹⁾.

Actuellement, les synthèses chimiques étant adaptées à l'industrie, l'extraction des acides-phénols de produits naturels est de plus en plus abandonnée.

Cependant l'un des plus importants d'entre eux, l'acide gallique, est aujourd'hui encore préparé par hydrolyse des glucosides de tannins⁽²⁾. L'acide protocatéchique a fréquemment été extrait du « Kino », écorce de *Pterocarpus marsupium* Mert. de Malabar⁽³⁾, ou d'autres écorces d'arbres des pays tropicaux contenant de fortes proportions de tannins (quebrachotannin en particulier).

Bibl. p. 563.

[P. WEILL et R. DUCKERT]