

dieses entfernt werden, wobei die Substanz sich etwas zersetzt, weshalb keine gut stimmenden Analysenwerte erhalten werden konnten. Ausbeute 1,3 g (77%). Smp. 195° (Zers.).

$C_9H_9O_3N$	Ber. C 60,33	H 5,06	N 7,82%
	Gef. ,, 59,88	,, 5,18	,, 7,91%

N-Methyl-5,6-dioxy-indoxyl-triacetat (IIb): a) Aus synthetischem Adrenolutin: 3,7 g IIa werden mit 20 cm³ Pyridin gemischt und mit 15 cm³ Acetanhydrid versetzt. Unter Erwärmen tritt Lösung und Grünfärbung des Gemisches ein. Nach dem Erkalten giesst man in Eiswasser, filtriert ab und wäscht mit Wasser. Aus verdünntem MeOH kristallisiert die Substanz in grünlich-weissen Nadeln vom Smp. 112—113°.

$C_{15}H_{15}O_6N$	Ber. C 59,01	H 4,95	N 4,59%
	Gef. ,, 59,20	,, 5,21	,, 4,69%

b) Aus Adrenochrom: 1 g Adrenochrom in 10 cm³ Pyridin gelöst, wird mit 10 cm³ Acetanhydrid gemischt und über Nacht stehengelassen. Man giesst auf Eiswasser, filtriert und kristallisiert aus verdünntem MeOH um. Smp. 110°, Misch-Smp. mit dem aus synthetischem Adrenolutin dargestellten Triacetat ohne Depression.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Firma *Dr. A. Wander A.G.* (Leiter *Dr. H. Lehner*) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden daselbst durch Herrn *A. Baillod* auf einem *Beckman*-Spektrophotometer DU aufgenommen, wofür wir ihm herzlich danken.

Wir danken ebenfalls den Herren *L. Luginbühl* und *K. Diggelmann* für ihre Mitarbeit.

Zusammenfassung.

N-Methyl-5,6-dioxy-indoxyl wurde synthetisiert und mit dem von *A. Lund* (l. c.) aus Adrenochrom erhaltenen Isomerisierungsprodukt Adrenolutin identifiziert.

Chemisches Institut der Universität Fribourg
(Prof. *E. Giovannini*)

und Forschungsinstitut *Dr. A. Wander A.G.*, Bern
(P.-D. Dr. med. *G. Schönholzer*).

89. Sur les produits secondaires de la fabrication de vanilline à partir du gaïacol et d'«éthyl-vanilline» à partir du guéthol: dialdéhydes hydroxy-4-méthoxy-5- et hydroxy-4-éthoxy-5-isophtaliques

par **Claude Favre.**

(19 III 53)

On obtient, au cours de la production de la vanilline à partir du gaïacol, soit par la réaction de *Reimer & Tiemann*, soit par celle de l'aldéhyde formique, à côté d'ortho-vanilline, de petites proportions d'un dialdéhyde F. 121° auquel *J. & P. Koetschet*¹⁾ ont attribué la

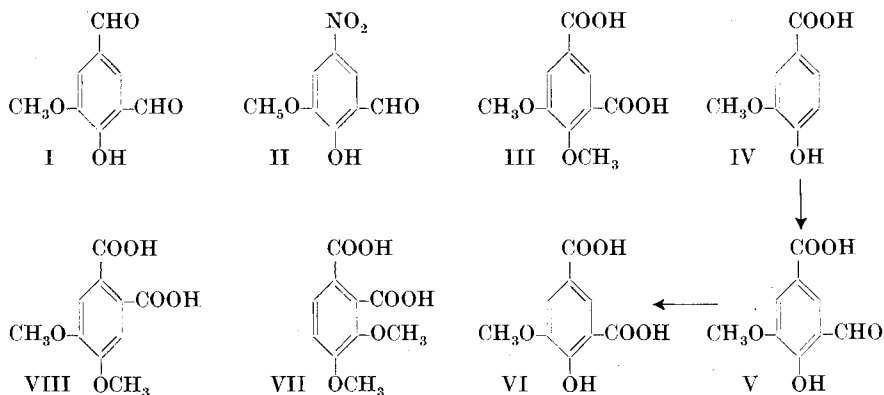
¹⁾ *J. & P. Koetschet*, *Helv.* **13**, 482 (1930).

structure du dialdéhyde hydroxy-4-méthoxy-5-isophtalique (I). En effet, l'action de l'acide nitrique leur a livré, par l'élimination de l'un des groupes aldéhydes, l'aldéhyde méthoxy-3-nitro-5-salicylique (II), identifié par sa comparaison au produit préparé selon *Rupp & Luick*¹⁾ et *Davies*²⁾ par la nitration de l'ortho-vanilline.

Nous avons réalisé deux autres démonstrations de cette structure en préparant à partir du dialdéhyde l'éther méthylique du diacide lui correspondant.

Or cet éther a été précédemment obtenu par *Tiemann & Mendelsohn*³⁾ à partir de l'acide vanillique (IV). Celui-ci donne, par la réaction de *Reimer & Tiemann*, l'acide «aldéhydo-vanillique» ou «isométhyl-noropianique» (V) dont l'ester, après méthylation de l'hydroxyle phénolique puis saponification, donne l'acide isoopianique qui, oxydé par du permanganate, livre l'acide isohémipinique (VI), identique au produit préparé à partir du dialdéhyde en cause.

Les deux acides isomères sont connus. L'acide diméthoxy-3,4-orthophtalique ou acide hémipinique (VII) de *Beckett & Alder-Wright* peut être obtenu par la fusion alcaline de l'acide opianique ou par l'oxydation de la narcéine, de la corydaline, de la berbérine ou de la narcotine. Cet acide fond, par chauffage rapide, à 181–182°, soit 70° plus bas que l'acide isohémipinique. Quant à l'acide diméthoxy-4,5-orthophtalique (VIII), qui est l'éther diméthylique de l'acide norméthahémipinique, on l'obtient par l'oxydation permanganique de l'aldéhyde méthyl-2-diméthoxy-4,5-benzoïque⁴⁾; il fond à 206°⁵⁾.



Nous avons préparé un certain nombre de dérivés du dialdéhyde hydroxy-4-méthoxy-5-isophtalique, notamment l'éther méthylique, la

¹⁾ *Rupp & Luick*, Arch. Pharm. **253**, 33 (1915).

²⁾ *Davies*, Soc. **123**, 1575 (1923).

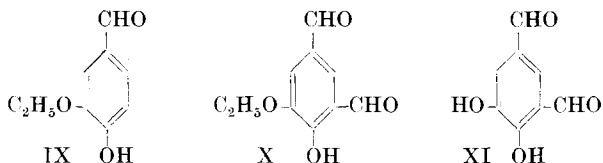
³⁾ *Tiemann & Mendelsohn*, B. **10**, 398 (1878).

⁴⁾ *Perkin & Weizmann*, Soc. **89**, 1651 (1906).

⁵⁾ *Knig*, Soc. **1939**, 1163.

dioxime, la bis-phénylhydrazone et nous en confirmons les descriptions faites par *J. & P. Koetschet*. Nous avons préparé en outre l'acide hydroxy-4-méthoxy-5-isophtalique F. 277° (déc.) et son diester méthylique F. 124—125°.

A partir du guéthol, traité de la même manière que le gaïacol, on obtient à côté de l'«éthyl-vanilline» (IX) — désignation commerciale et impropre — qui est l'éther éthylique de l'aldéhyde protocatéchique, homologue de la vanilline, un dialdéhyde X qu'on devait tenir pour homologue du dérivé de la vanilline. Nous en avons réalisé la démonstration en hydrolysant les groupes alcoxy des deux dialdéhydes: on obtient des deux sources, le dialdéhyde dihydroxy-3,4-isophtalique (XI).



Nous avons préparé, à partir du dialdéhyde X, son dérivé acétylé F. 93°; sa dioxime F. 172—173°; sa bis-hydrazone F. 132° (déc.); sa bis-phénylhydrazone F. 203—204°. Le diacide correspondant F. 258—259° (déc.) et son diester méthylique F. 99—100°.

La dioxime du dérivé acétylé ci-dessus, F. 168°, conduit à un dinitrile F. 146° et la saponification de ce dernier livre le diacide F. 258—259° identifié par la préparation de son diester méthylique.

Nous tenons à remercier ici M. le Dr. *Gustave von Zwehl*, directeur technique de l'*Industrie chimica Meda S.A.* à Meda (Italie) qui nous a procuré les dialdéhydes, et M. *Yves-René Naves*, Dr. ès sciences, qui a inspiré et guidé le présent travail.

Partie expérimentale.

Les microanalyses ont été effectuées par Mlle *Dorothee Hohl*. Les F. sont corrigés.

Dialdéhyde hydroxy-4-méthoxy-5-isophtalique (I). Le produit de couleur jaune pâle, recristallisé dans l'alcool à 95%, F. 120,5—121°.

$C_9H_8O_4$ (180,15) Calculé C 60,00 H 4,48% Trouvé C 59,86 H 4,54%

Dioxime. 1 g de dialdéhyde I; 1,2 g de sulfate d'hydroxylamine; 1,5 g d'acétate de sodium cristallisé et 25 cm³ d'eau ont été portés à reflux durant 5 min. Le produit, précipité par refroidissement, recristallisé dans de l'eau, F. 187—187,5° (*J. & P. Koetschet* indiquent 185° n.c.).

Bis-phénylhydrazone. 1 g de dialdéhyde I, 1 cm³ de phénylhydrazine et 5 cm³ d'alcool 95% ont été portés 10 min. au bain-marie. Le produit, précipité par refroidissement après addition d'un peu d'eau et recristallisé dans l'alcool 95%, F. 192,5—193° avec brunissement et décomposition (*J. & P. Koetschet* indiquent 188—191° n.c.).

Ether méthylique du dialdéhyde. 10 g de dialdéhyde I dans 400 cm³ de benzène sec ont été ajoutés à environ 0° à 2 g de diazométhane (130% théoriques) dans 50 cm³ d'éther. Le lendemain, le produit a été débarrassé de la fraction phénolique par lavages à la lessive d'hydroxyde de sodium à 10% et, recristallisé dans l'alcool à 40%, F. 123—124,5° (*J. & P. Koetschet* indiquent 121—123°).

Ester diméthylrique de l'acide hydroxy-4-méthoxy-5-isophtalique. A 18 g de dialdéhyde I dans la solution de 40 g d'hydroxyde de sodium dans 400 cm³ d'eau a été ajoutée en agitant, en 15 min. à 50°, la solution de 34 g de nitrate d'argent dans 50 cm³ d'eau. Le diacide libéré par addition d'acide phosphorique au rouge congo, essoré et recristallisé dans l'eau en présence d'un peu de charbon décolorant, F. env. 277°.

2,5 g d'acide et 2 cm³ d'acide sulfurique concentré dans 20 cm³ de méthanol ont été portés 90 min. à reflux. Le produit, précipité après refroidissement et addition de 100 cm³ d'eau, recristallisé dans l'alcool à 70%, F. 124—125°.

C₁₁H₁₂O₆ (240,21) Calculé C 55,00 H 5,04% Trouvé C 55,16 H 4,97%

Acide diméthoxy-4,5-isophtalique (III). A la solution de 3,2 g de dialdéhyde I méthylé et de 6 g d'hydroxyde de sodium dans 60 cm³ d'eau a été ajoutée, en agitant, en 15 min. et à 50°, celle de 5,3 g de nitrate d'argent dans 20 cm³ d'eau. L'acide, libéré par addition d'acide phosphorique au virage du rouge congo et recristallisé dans l'eau en présence de charbon décolorant, F. 252°.

Dialdéhyde dihydroxy-4,5-isophtalique (XI). 5 g de dialdéhyde I et 50 cm³ d'acide bromhydrique à 48% ont été portés 3½ h. au reflux. Le produit, précipité par addition de 10 cm³ d'eau et refroidissement à la glacière, et recristallisé dans l'eau en présence de charbon décolorant, F. 199—200°.

C₈H₆O₄ (166,18) Calculé C 57,83 H 3,64% Trouvé C 58,12 H 3,65%

Dialdéhyde hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalique (X). Le produit, de couleur jaune pâle, recristallisé dans l'alcool à 95%, F. 106—106,5°.

C₁₀H₁₀O₄ (194,18) Calculé C 61,85 H 5,19% Trouvé C 61,74 H 5,23%

Dialdéhyde acétoxy-4-éthoxy-5-isophtalique. 3 g de dialdéhyde X, 6 g d'anhydride acétique et 0,5 g de pyridine ont été portés 5 min. au bain-marie. Le produit, précipité par addition de 20 cm³ d'eau et refroidissement, essoré, recristallisé dans l'alcool 70%, F. 93°. Il ne colore pas la solution de chlorure ferrique.

Dioxime du dialdéhyde hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalique. 20 g de dialdéhyde X, 25 g de sulfate d'hydroxylamine, 30 g d'acétate de sodium crist. et 1200 cm³ d'eau ont été chauffés au reflux jusqu'à clarification (environ 15 min.). Le produit, précipité par refroidissement, essoré, recristallisé dans l'eau, F. 172—173°.

C₁₀H₁₂O₄N₂ Calculé C 53,57 H 5,39 N 12,5 %
(224,21) Trouvé ,, 53,71 ,, 5,13 ,, 12,11 %

Bis-hydrazone. 2 g de dialdéhyde X dissous dans le minimum d'alcool 95% chaud et 2,5 g d'hydrate d'hydrazine ont donné lieu à la formation rapide du dérivé qui, essoré, F. 132° avec décomposition. Les solutions d'hydrazone sont instables au chauffage et précipitent une substance orange. L'hydrazone a été analysée brute.

C₁₀H₁₄O₂N₄ Calculé C 54,04 H 6,35 N 25,21 %
(222,24) Trouvé ,, 54,16 ,, 6,38 ,, 25,03 %

Bis-phénylhydrazone. 19,4 g de dialdéhyde X et 26 g de phénylhydrazine dans 100 cm³ d'alcool 95% réagissent avec dégagement de chaleur. Le produit, précipité par refroidissement et recristallisé dans l'alcool, F. 203—204°.

C₂₂H₂₂O₂N₄ Calculé C 70,57 H 5,92 N 14,96 %
(374,43) Trouvé ,, 70,41 ,, 5,88 ,, 15,01 %

Acide hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalique. A 19,4 g de dialdéhyde X dans la solution de 30 g d'hydroxyde de sodium dans 400 cm³ d'eau a été ajoutée à 50°, en agitant, en 15 minutes, la solution de 34 g de nitrate d'argent dans 50 cm³ d'eau. L'acide, libéré par l'addition d'acide phosphorique au virage du rouge congo, recristallisé dans l'alcool à 20%, F. 258—259° avec décomposition.

C₁₀H₁₀O₆ (226,18) Calculé C 53,10 H 4,46% Trouvé C 53,23 H 4,50%

Hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalate diméthylque. 4 g du diacide précédent et 5 g d'acide sulfurique dans 60 g de méthanol ont été portés 3 h. à reflux. L'ester, précipité par refroidissement et addition d'eau, recristallisé dans l'alcool 70%, F. 99—100°.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,23) Calculé C 56,69 H 5,55% Trouvé C 56,87 H 5,71%

Dioxime du dialdéhyde acétoxy-4-éthoxy-5-isophtalique. 25 g du dialdéhyde X acétylé, 30 g de sulfate d'hydroxylamine, 35 g d'acétate de sodium cristallisé et 1000 g d'eau ont été portés 10 min. à reflux. L'oxime, précipité par refroidissement, essoré et recristallisé dans l'eau, F. 168°.

Dinitrile acétoxy-4-éthoxy-5-isophtalique. 11 g de dioxime et 110 g d'anhydride acétique portés 5 min. au bain-marie ont été abandonnés jusqu'au lendemain. Le nitrile, essoré, pesant 9,5 g, recristallisé dans l'acide acétique à l'abri de la lumière, qui l'altère F. 146°.

$C_{12}H_{10}O_3N_2$ (230,22) Calculé N 12,17% Trouvé N 12,52%

Hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalate diméthylque. 9,2 g du produit précédent et 60 cm³ de lessive d'hydroxyde de sodium à 30% ont été chauffés à reflux dans un ballon en cuivre jusqu'à cessation pratique du dégagement d'ammoniac, soit durant 45 h. L'acide, libéré par acidification par l'acide phosphorique au virage du rouge congo, a été estérifié par le méthanol en présence d'acide sulfurique, et l'ester, recristallisé dans l'alcool 70%, F. 99—100°, ainsi que son mélange avec la préparation décrite ci-dessus.

Amide de l'hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalate monométhylque. 2 g du diester précédent et 25 cm³ d'ammoniaque ont été chauffés à reflux sur le bain-marie jusqu'à clarification (2 h.). L'amide précipitée par refroidissement, recristallisée dans l'alcool dilué, F. 241,5—242,5°.

$C_{11}H_{13}O_5N$ Calculé C 55,23 H 5,48 N 5,86%
(239,22) Trouvé ,, 55,27 ,, 5,38 ,, 5,55%

Hydrazide de l'hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalate monométhylque. 6 g du diester ci-dessus, 5 g d'hydrate d'hydrazine et 10 cm³ d'alcool absolu ont été portés 1 h. à reflux. L'hydrazide, précipitée par refroidissement et recristallisée dans l'eau, F. 183°.

$C_{11}H_{14}O_5N_2$ Calculé C 51,96 H 5,55 N 11,02%
(254,24) Trouvé ,, 52,24 ,, 5,27 ,, 11,02%

Dialdéhyde dihydroxy-4,5-isophtalique (XI). 5 g de dialdéhyde X et 60 cm³ d'acide bromhydrique à 48% ont été portés à reflux 3½ h. Le phénol précipité par l'eau à la glacière, essoré et recristallisé dans l'eau, F. 199—200°, ainsi que son mélange avec la préparation réalisée à partir du dialdéhyde hydroxy-4-méthoxy-5-isophtalique.

RÉSUMÉ.

On obtient, au cours de la fabrication de la vanilline à partir du gaïacol soit par la réaction de *Reimer-Tiemann*, soit par celle de l'aldéhyde formique, le dialdéhyde hydroxy-4-méthoxy-5-isophtalique, déjà décrit par *J. & P. Koetschet* et dont l'identité est confirmée.

La production de l'éther éthylique en 3 de l'aldéhyde protocatéchique («éthyl-vanilline» du commerce) est accompagnée de celle du dialdéhyde hydroxy-4-éthoxy-5-isophtalique, homologue du précédent. Divers dérivés sont décrits.

Laboratoires de Recherches de *L. Givaudan & Cie*,
Société Anonyme, Vernier-Genève.