

II. Sur la préparation et les propriétés des amino-4-pyrocatechols¹⁾

par P. Rayet †, M. Prost et M. Urbain.

(19 X 55.)

A. Introduction.

Il est certain que le mode d'action des produits à activité vitaminique P est encore très discuté; le fait que la plupart des produits utilisés (rutine, esculétine, épicatechine) sont des orthodiphénols, incite à penser que le groupement pyrocatechol primitivement proposé par *Szent-Györgyi* est nécessaire à la présence d'une certaine activité, les phénols simples actifs, comme le quercétol, pouvant être oxydés biologiquement avant d'agir.

Quoique, de l'aveu même de leurs auteurs, leur hypothèse se heurte à de nombreuses objections, *Parrot & Lavollay*²⁾ rattachent l'activité vitaminique P à l'action de l'adrénaline, en supposant que les vitamines P agissent sur la perméabilité capillaire en ralentissant dans l'organisme la destruction de l'adrénaline. Cependant l'étude de l'action de l'adrénochrome et de ses dérivés sur le temps de saignement montre que l'activité est due à la forme p-quinone-imine amphotère.

D'un côté, l'absence de temps de latence et l'intensité maximum immédiate de l'action hémostatique de l'adrénochrome montrent que celui-ci et non l'adrénaline est le produit immédiatement actif³⁾. Il est peu probable que l'adrénochrome agisse par l'intermédiaire de ses produits de transformation ultérieure: son produit de réduction, le dihydroxy-N-méthyl-indole, et son produit d'isomérisation, le trihydroxy-N-méthyl-indole, ont une activité nettement plus faible⁴⁾, tandis que le leucoadrénochrome éventuel serait d'après *Harley-Mason*⁵⁾ immédiatement déshydraté en dihydroxy-N-méthyl-indole.

D'autre part, les dérivés de stabilisation de l'adrénochrome (oxime, semicarbazone)⁶⁾⁷⁾, les semicarbazones préparées au départ des différentes variétés optiques de l'adrénaline⁸⁾, ainsi que le dérivé

1) En partie, le présent travail a été exposé au XIV^e Congrès International de Chimie pure et appliquée à Zurich en juillet 1955.

2) *P. Parrot & J. Lavollay*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **218**, 211 (1944).

3) *G. Derouaux*, C. r. Soc. biol. **131**, 830 (1939).

4) *P. Fischer & P. Trabert*, Experientia **6**, 392 (1950).

5) *J. Harley-Mason*, J. chem. Soc. **1950**, 1276.

6) *G. Derouaux*, Arch. int. Pharm. Ther. **69**, 142 (1943).

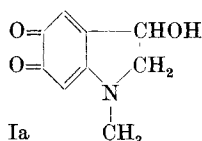
7) *J. Roskam, G. Derouaux, L. Meys & L. Svalbe*, C. r. Soc. biol. **138**, 875 (1944).

8) *C. Beaudet, P. Trabert & F. Henaux*, Arch. int. Physiol. **57**, 343 (1950).

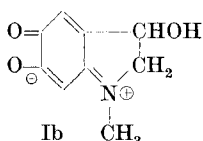
portant une chaîne isopropylique sur l'azote indolique⁹⁾ ont tous une active hémostatique identique. Celle-ci ne peut donc être imputée uniquement à l'adrénochrome puisqu'il a été établi par exemple que la semicarbazone (Adrénoxyl)¹⁰⁾ ne donne pas l'adrénochrome par hydrolyse «in vivo»¹¹⁾. L'activité doit donc bien être attribuée à l'indol quinonique.

Dans un autre ordre d'idées, *Hirt & Berchtold*¹²⁾ émettent l'hypothèse que l'action sur la perméabilité capillaire est une action physico-chimique, qui peut être évaluée *in vitro* par augmentation de la tension interfaciale d'une couche de lécithine. Ces auteurs reprennent d'ailleurs implicitement l'idée de *Szent-Györgyi* sur la spécificité des orthodiphénols, puisqu'ils n'étudient à peu de chose près que des dérivés du pyrocatechol (des amino-4-pyrocatechols) et ils font supporter l'activité de l'adrénochrome par son dérivé hydrogéné hypothétique, le leucoadrénochrome, instable d'après *Harley-Mason*. On peut tenir le raisonnement inverse et supposer que l'activité des pyrocatechols est due à leur produit d'oxydation. *Hirt & Berchtold* signalent en effet l'instabilité des amino-4-pyrocatechols et nous avons nous-mêmes observé que les alcoyl-5-amino-4-pyrocatechols prennent immédiatement en milieu légèrement alcalin une coloration bleue intense due à la formation de produits d'oxydation quinoniques ou semiquinoniques, qui ont la même configuration que l'adrénochrome.

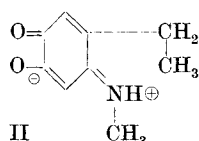
*Harley-Mason*⁵⁾ a insisté sur le caractère de résonance hybride présenté par l'adrénochrome :



Orthoquinone



p-Quinone-imine amphotère



Produit d'oxydation de l'éthyl-5-méthylamino-4-pyrocatechol

Il y a tout lieu de supposer que cette forme p-quinone-imine est prépondérante, les di-oximes et di-semicarbazones sur les oxygènes quinoniques n'étant pas connus. Les travaux de *Kehrmann* dans le domaine des colorants montrent qu'on trouve toujours de préférence la forme p-quinone-imine.

Les produits d'oxydation des aminopyrocatechols présenteraient une structure p-quinone-imine semblable et il y a lieu de souligner l'analogie de l'adrénochrome et du dérivé de l'éthyl-5-méthylamino-4-pyrocatechol (II).

⁹⁾ F. Henaux, J. Lecomte & P. Fischer, *Experientia* **7**, 61 (1951).

¹⁰⁾ Marque déposée par la Société des Laboratoires Labaz.

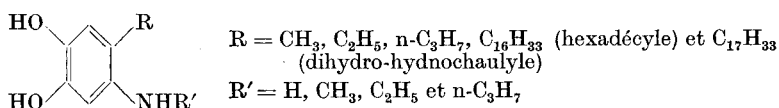
¹¹⁾ Z. M. Bacq, J. Lecomte & P. Fischer, *Arch. int. Physiol.* **59**, 460 (1951).

¹²⁾ R. Hirt & R. Berchtold, *Helv.* **34**, 2021 (1951).

Remarquons enfin que tous ces dérivés doivent donner facilement des semiquinones du type de la quinhydrone, formes particulièrement stables et actives sous lesquelles ces produits peuvent agir, placés dans des conditions d'oxydo-réduction déterminées; la formation d'une coloration bleue intense en milieu légèrement alcalin est un signe de leur formation. L'adrénochrome aussi forme vraisemblablement une semiquinone intermédiaire lors de sa réduction par l'hydrogène, où, par absorption d'un H par mole, il donne un mélange équimoléculaire de dihydroxy- et de trihydroxy-N-méthylindole.

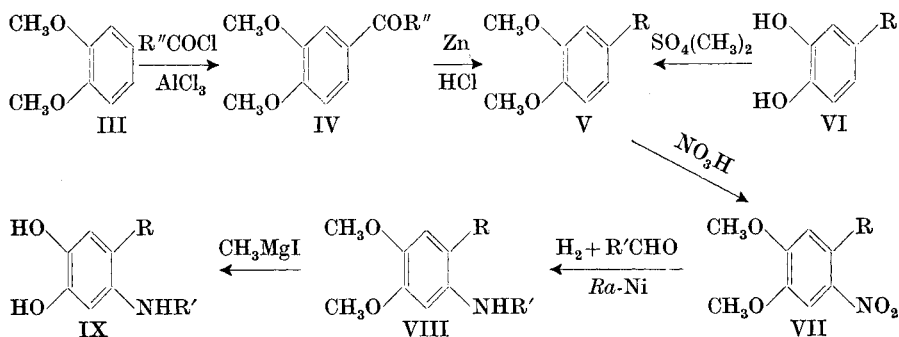
B. Principe de synthèse.

Les produits préparés possèdent la formule générale:

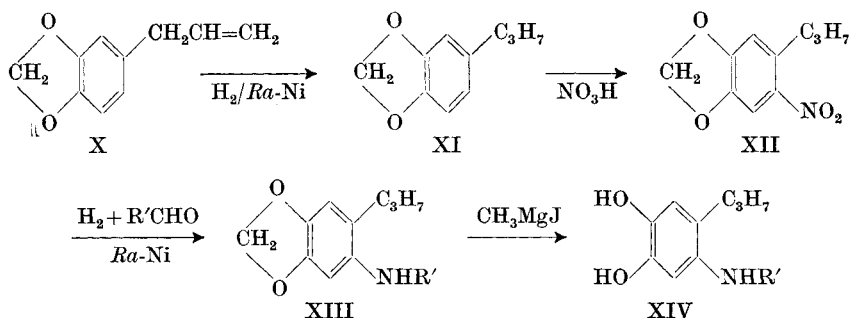


Ils sont obtenus par désalcoylation des dérivés correspondants contenant soit le groupement du vératrol soit celui du pipéronal. Le schéma de préparation est le suivant:

1. Série du vératrol.



2. Série du pipéronal (dihydro-safrol).



Alcoyl-5-vératrols (V): Les dérivés éthylique, hexadécylique et dihydro-hydrochaulylique ont été préparés par réduction selon *Clemmensen* des cétones correspondantes IV, elles-mêmes obtenues par réaction de *Friedel & Crafts* au départ du vératrol (III) et des chlorures d'acides.

Il n'a pas été possible d'introduire le groupe méthyle sur le noyau, par réduction selon *Clemmensen* soit du pipéronal, soit de l'aminopipéronal préparé suivant *Campbell*¹³; l'homovératrol (V, R = CH₃) a été préparé directement par méthylation de méthyl-4-pyrocatéchol soit par CH₃I¹⁴, soit par (CH₃)₂SO₄.

Le dérivé propylique a été préparé par hydrogénation catalytique du safrol, sur nickel de *Raney*. Un essai de nitration préalable du safrol, afin de pouvoir hydrogéner ensuite en une fois le groupe propylène et le groupe nitré, n'a pas donné de résultat, le nitrosafrol se présentant sous forme huileuse, impropre à la purification.

Les *nitratons* ont été effectuées suivant le procédé classique par l'acide nitrique concentré en milieu acide acétique à froid, puis à 60°. Les rendements dépassent toujours 70 %, sauf pour le dérivé dihydro-hydrochaulylique.

Amines. Les dérivés à fonction amino primaire ont été obtenus par réduction des dérivés nitrés, par l'hydrogène en présence de nickel de *Raney*.

Les amines secondaires ont été obtenues par une alcoylation réductive à l'aide des aldéhydes correspondants en présence d'acétate de sodium, réaction appliquée soit à l'amine primaire (cas des méthylamino-4-alcoyl-5-vératrols et du méthylamino-4-dihydro-safrol) soit directement au dérivé nitré¹⁵). L'excès d'aldéhyde est de 200 %, et, dans ces conditions, les rendements varient de 50 à 95 % et sont particulièrement élevés en présence de formaldéhyde sous forme de sa solution aqueuse à 40 %. Cette caractéristique est peut être due au gros excès d'acétate de sodium, ajouté dans le cas du formaldéhyde pour compenser l'addition d'eau.

Les alcoylamino-4-alcoyl-5-vératrols et -pipéronals (VIII et XIII) sont distillables à la trompe à eau pour les termes inférieurs, sous vide poussé pour les termes en C₁₆ et C₁₇. Ce sont des produits en général huileux ou à F. assez bas. Les termes inférieurs sont peu stables et brunissent rapidement; ils ne se conservent et ne se purifient que sous forme de sels, en général chlorhydrates cristallisables dans l'acétate d'éthyle ou l'éther de pétrole, ou picrates cristallisables dans l'alcool aqueux.

¹³) K. N. Campbell, P. F. Hopper & B. H. Campbell, J. org. Chemistry **16**, 1736 (1951).

¹⁴) H. Cousin, Ann. Chim. [7] **13**, 524 (1898).

¹⁵) W. S. Emerson & H. W. Mohrmann, J. Amer. chem. Soc. **62**, 69 (1940).

Dans la *désalcoylation des corps à groupes méthoxy ou méthylène-dioxy* en dérivés du pyrocatéchol, nous devons distinguer entre les corps à fonction alcoylamino et les amines primaires.

1. *Cas des dérivés à fonction alcoylamino.* Les produits de départ ainsi que les produits terminaux étant particulièrement instables, l'agent de désalcoylation doit être doux et agir à une température relativement basse; le choix s'est porté sur l'iodure de méthylmagnésium.

Après préparation de l'iodure de méthylmagnésium en milieu étheré, en excès d'au moins 200 %, on ajoute du xylène et on distille rapidement l'éther jusqu'au début de passage du xylène (150° au bain d'huile). Après refroidissement, on ajoute l'amine méthoxylée ou méthylène-dioxylée en milieu xylénique et on désalcoyle par chauffage sous reflux (1 h à 125–130°) (des essais effectués à 80° n'ont donné aucun résultat). On refroidit et on détruit l'excès de magnésien par un léger excès de HCl dilué contenant un peu de SO_3NaH .

Etant donné l'oxydation très rapide des aminopyrocatéchols en milieu alcalin, la technique d'isolement doit être particulière. Il n'est pas possible, par exemple, de faire une extraction immédiate en milieu alcalin, de façon à isoler directement la fraction phénolique: la présence de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ conduit à des filtrations longues au cours desquelles les phénols sont complètement détruits. En pratique on élimine les composants non basiques par extraction par le xylène en milieu acide hydrogénosulfitique, neutralise les extraits aqueux par NaOH puis CO_3NaH jusqu'à un pH de 6 à 7, et extrait à l'éther tous les dérivés organiques libérés.

On peut alors extraire les phénols du milieu étheré par une solution alcaline hydrogénosulfitique, à condition d'opérer très rapidement et de recueillir les solutions alcalines des pyrocatéchols directement dans un milieu chlorhydrique. Les pyrocatéchols sont extraits de leur solution chlorhydrique de nouveau par neutralisation exacte à pH 6–7 par CO_3NaH , extraction à l'éther et distillation.

Les rendements en produits désalcoylés varient de 10 à 65 %.

Deux essais de désalcoylation ont été effectués par HCl concentré en tube scellé à 130° pendant 8 h, en atmosphère d'azote, l'un sur le méthylamino-4-dihydro-safrol qui a donné le chlorhydrate du pyrocatéchol correspondant, l'autre sur le propylamino-4-dihydro-safrol dont on n'a obtenu que des produits de décomposition.

Les alcoylamino-4-alcoyl-5-pyrocatéchols (IX) se présentent sous forme d'huiles épaisses distillables sous vide poussé; leur instabilité ne nous a pas permis de chercher à les solidifier. Ils sont en effet très sensibles à l'air et certains ont dû être traités immédiatement après leur distillation. Peu solubles dans l'eau, les acides et les bases dilués ils sont facilement solubles dans les solvants organiques. Leurs solutions alcalines présentent une coloration stable bleu foncé caractéristique. La peau prend à leur contact une coloration noire particulièrement tenace.

Pour la préparation des sels, on ajoute sous agitation à la solution benzénique de l'aminopyrocatechol, une solution de SO_4H_2 à 5 % dans l'éther absolu, préparée extemporanément. Le sulfate précipite le plus souvent sous une forme gommeuse qu'on durcit par lavages à l'éther anhydre ou à l'acétone. Il faut éviter un excès d'acide qui précipiterait avec le sel sous forme d'huile impossible à durcir.

2. *Cas des dérivés à fonction amino primaire.* La désalcoylation des amines primaires dérivées du vétratol fournit en général deux produits: le pyrocatechol attendu, et, en majorité, un produit de désalcoylation incomplète, l'aminoalcoyl-méthoxyphénol (-gaïacol), sans que les emplacements respectifs des groupes OH et OCH_3 aient été déterminés par rapport à NH_2 . Par contre, la désalcoylation des amines primaires dérivées du pipéronal (dihydro-safrol) peut nous fournir 3 produits: le pyrocatechol attendu et des produits de désalcoylation incomplète, les aminoalcoyl-méthoxyphénol (gaïacol) et -éthoxyphénol.

Les aminoalcoyl-méthoxyphénols (-gaïacols) et -éthoxyphénols sont stables dans les conditions ordinaires.

L'oxydation des pyrocatechols, qui devrait nous conduire à des corps de structure p-quinone-iminique, a été tentée, mais en vain, par la méthode connue à l'oxyde d'argent, avec le sulfate du méthylamino-4-éthyl-5-pyrocatechol.

En poursuivant l'isolement courant on obtient un produit rouge, qui fournit par sublimation sous vide des cristaux rougeâtres F. 149—150°. Ces cristaux sont exempts d'azote (analyse, faible solubilité dans l'acide chlorhydrique dilué) et ne possèdent ni oxygène quinonique (pas de formation de semicarbazone, pas de réduction par le sulfite) ni hydroxyle phénolique (pas de réaction au chlorure ferrique). Le poids moléculaire (déterminé par la méthode de *Rast*) se situe vers 210°. Nous supposons un produit de dimérisation.

Partie expérimentale.

Les F. sont pris au bloc *Kofler*; précision environ 2°. Les F. de certains sulfates d'aminopyrocatechols doivent être déterminés d'une façon spéciale, à cause de leur hygroscopicité excessive: délayer un peu de produit dans l'éther absolu, pipeter sur un porte-objet un peu d'éther avec quelques particules du produit, couvrir immédiatement du couvre-objet et chauffer. La présence de vapeurs d'éther empêche l'arrivée d'humidité. Malgré ces précautions, plusieurs F. n'ont pu être déterminés.

Les microanalyses ont été effectuées dans le laboratoire de l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Bâle (direction: *E. Thommen*) sauf les déterminations d'H actif selon *Zerewitinoff*, effectuées au laboratoire microanalytique de Brugg (*A. Peisker-Ritter*).

I. Préparation des nitrovératrols et du nitro-dihydro-safrol.

L'acétovératrol (IV, $\text{R}'' = \text{CH}_3$) ainsi que l'acide *hydnochaulique* et l'acide *dihydro-hydnochaulique* ont été préparés d'après des méthodes connues.

Chlorure de dihydro-hydnochauloyle ¹⁶⁾: Couper 20 g d'acide dihydro-hydnochaulique en petits morceaux et y ajouter sous courant d'azote 30 g de SOCl_2 distillé 2 fois sur huile de lin. Laisser agir 30 min. à la température ordinaire, chauffer lentement à 80° et laisser 1 h à 80°. Distiller l'excès de SOCl_2 sous vide avec courant de N_2 , ajouter 30 cm³ de C_6H_6 absolu et redistiller sous vide avec N_2 . Répéter cette opération deux fois avec C_6H_6 et 1 fois avec l'éther de pétrole Eb. 50—70°, en portant la température du bain d'huile jusqu'à 140—150°. On recueille 22 g de chlorure d'acide.

¹⁶⁾ *T. Wagner-Jauregg & R. Voigt*, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1973 (1938).

Dihydro-hydnochaulyl-vératrol (IV, $R'' = C_{16}H_{31}$): Ajouter petit à petit 12 g (0,09 M) de $AlCl_3$ broyé, à un mélange de 22 g de chlorure de dihydro-hydnochaulyle (0,078 M), 12 g de vératrol (0,086 M) et 30 cm³ d'éther de pétrole, en maintenant la température à 10–20°. Réchauffer lentement à 25–30° et maintenir dans ces limites jusqu'à diminution des mousses; monter alors à 70–75° qu'on maintient 1 h. Verser dans de la glace pilée, reprendre à l'éther, laver à l'eau, NaOH n. et eau (les émulsions se résolvent par addition d'un peu de MeOH). Evaporer l'éther et extraire le résidu au méthanol bouillant qu'on agite en refroidissant à 0° jusqu'à précipitation. Par évaporation du méthanol, on recueille une fraction pâteuse qu'on joint à la première. Rendement total 17 g. Par 3 cristallisations au méthanol, on obtient une poudre F. 54–56°.

Palmitoyl-vératrol (IV, $R'' = C_{15}H_{31}$): Technique analogue à la précédente, F. 72,0–72,5°.

Ethyl-4-vératrol (V, $R = C_2H_5$): Chauffer à reflux pendant 4 h 54 g d'acétovératrol dans 270 cm³ de HCl dilué 1 fois, avec un amalgame de zinc obtenu à partir de 180 g de zinc en poudre; refroidir, décantier, laver le zinc à l'éther, saturer les solutions aqueuses de NaCl, extraire à l'éther et distiller. On recueille 34 g d'éthylvératrol (70%), Eb. 116–123°/17 mm.

Hexadécyl-4-vératrol (V, $R = C_{16}H_{33}$): A 30 g de zinc en copeaux traités 10 min par une solution tiède de 3 g de $HgCl_2$ dans 50 cm³ d'eau et 2 cm³ de HCl conc., puis décantés, on ajoute 16 g de palmitoyl-vératrol, 30 cm³ d'eau et 40 cm³ de HCl conc. et on porte 8 h à reflux au bain d'huile à 120–130°, avec addition de 15 cm³ de HCl conc. toutes les 2 h. Laver, reprendre à l'éther. Après isolement courant on recristallise dans le méthanol, F. 46,5°.

Par une technique analogue, on obtient le *dihydro-hydnochaulyl-vératrol* (V, $R = C_{17}H_{33}$), F. 37–38°.

Nitro-4-méthyl-5-vératrol (VII, $R = CH_3$): Dissoudre 0,1 M de méthyl-5-vératrol dans 75 cm³ d'acide acétique glacial, refroidir à 0° et ajouter 10 cm³ de NO_3H conc. dilué par 10 cm³ d'acide acétique. Verser sur la glace après quelques min, essorer et recristalliser dans l'alcool-eau, F. 118–119°.

Nitro-4-éthyl-5-vératrol (VII, $R = C_2H_5$), F. 52,5–53,5° (alcool-eau).

Nitro-4-hexadécyl-5-vératrol (VII, $R = C_{16}H_{33}$) (ou *dihydro-hydnochaulyl*; VII, $R = C_{17}H_{33}$): Ajouter goutte à goutte 1,25 cm³ NO_3H conc. dissous dans 1,5 cm³ d'acide acétique, à une suspension de 4,6 g (0,0125 M) d'hexadécylvératrol dans quelques cm³ d'acide acétique; chauffer ensuite à 60° environ au bain-marie jusqu'à coloration rouge (5 à 10 min). Verser dans la glace, extraire à l'éther, laver à l'eau jusqu'à pH > 5, évaporer l'éther et cristalliser le résidu dans le méthanol. On recueille 4 g de dérivé nitré F. 62,5 à 63,5°.

Nitro-4-dihydro-hydnochaulyl-5-vératrol, F. 37–41° (méthanol).

Nitro-6-dihydrosafrol (XII). Préparé à partir du dihydro-safrol (XI), lui-même obtenu par hydrogénation catalytique du safrol (X), selon la méthode décrite ci-dessus. F. 36°.

II. Réduction des nitro-4-alcoyl-5-vératrols et -dihydro-safrols en amines primaires.

Amino-4-méthyl-5-vératrol (VIII, $R = CH_3$; $R' = H$) [technique identique pour (VIII, $R = C_2H_5$; $R' = H$) (VIII, $R = C_{16}H_{33}$; $R' = H$) (VIII, $R = C_{17}H_{33}$; $R' = H$) (tableau 1) et le dérivé XIII, $R' = H$ (tableau 2)]. Dissoudre 10 g de nitro-4-méthyl-5-vératrol dans 35 cm³ d'alcool absolu à 50° et hydrogéner à pression ordinaire à 60–65°, en présence de 1 g de nickel de Raney. L'absorption est à peu près quantitative. Filtrer le nickel, évaporer l'alcool, reprendre à l'éther, laver à l'eau, sécher et distiller ou cristalliser. On obtient 8 g de produit F. 109°.

III. Alcoylation réductive des nitro-4-alcoyl-5-vératrols et -dihydro-safrols en amines substituées.

Ethylamino-4-méthyl-5-vératrol (VIII, $R = CH_3$; $R' = C_2H_5$) [technique identique pour VIII, $R = C_2H_5$ ou $C_{16}H_{33}$ et $R' = C_2H_5$, VIII, $R = CH_3$, C_2H_5 ou $C_{16}H_{33}$ et $R' = n-C_3H_7$ (tableau 1) et pour XIII, $R' = C_2H_5$ ou $n-C_3H_7$ (tableau 2)]: Mélanger 1,0 g de

Tableau 1.
 $\text{Alcoylamino-4-alcoyl-5-vératrols}$

	R	R'	Eb. °C/mm	F.	Chlorhydrates F.	Picrates F.	N % trouvé calculé
VIIIa1	CH ₃	H		109,0—109,5 (E.P.)		176 (Al.)	14,05 14,14
a2	CH ₃	CH ₃	137—139/15			170 (Al.)	13,41 13,66
a3	CH ₃	C ₂ H ₅	149—150/16	86—88 (E.P.)	191 (A.E.)	137—138 (A.E. + E.P.)	5,79 6,05
a4	CH ₃	n-C ₃ H ₇	164—165/13				
b1	C ₂ H ₅	H	165—166/16	66,5 (E.P.)	118; 190 (Ac.) ^{b)}		12,78 12,78
b2	C ₂ H ₅	CH ₃	139/14				6,19 6,43
b3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	152—154/14			194 (Al.)	13,26 13,20
b4	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	165—167/13			178 (Al.)	12,56 12,78
c1	C ₁₆ H ₃₃	H	250—260/0,03 ^{a)}	50—52		116 (eau)	12,58 12,39
c2	C ₁₆ H ₃₃	CH ₃	220—230/0,01 ^{a)}	27—28			3,38 3,38
c3	C ₁₆ H ₃₃	C ₂ H ₅	240—250/0,015 ^{a)}	36—37		58 (A.E.)	— ^{c)} —
c4	C ₁₆ H ₃₃	n-C ₃ H ₇	260—270/0,02 ^{a)}	env. 15		73—75 (A.E.)	3,35 3,17
d	C ₁₇ H ₃₃	H	195—200/0,03 ^{a)}			108—110 (A.E.)	3,18 3,07
						125 (A.E.)	3,49 3,29

Ac.: acétone; Al.: alcool; A.E.: acétate d'éthyle; E.P.: éther de pétrole Eb. 50—70°.

a) Température du bain d'huile.

b) Points de fusion de deux formes cristallographiques.

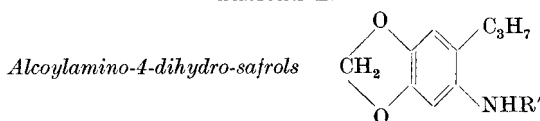
c) Le chlorhydrate se décompose lors du séchage de l'échantillon sous vide.

nitro-4-méthyl-5-vératrol (0,005 M), 0,5 g d'acétate de sodium fondu, 0,66 g d'acétaldéhyde (0,015 M) et 1 g de nickel de *Raney* dans 40 à 50 cm³ d'alcool absolu et hydrogéner à température et pression ordinaires. Durée 1 h. Filtrer le nickel, évaporer l'alcool, reprendre à l'éther, laver à l'eau, sécher et distiller. On recueille 0,65 g d'éthylamino-4-méthyl-5-vératrol passant à 149–150°/16 mm.

Les méthylamino-4-alcoyl-vératrols peuvent être obtenus par la même méthode en présence de formol ou en variante à partir des amines primaires.

Méthylamino-4-méthyl-5-vératrol (VIII, R = CH₃, R' = CH₃) [technique identique pour VIII, R = C₂H₅ ou C₁₆H₃₃ et R' = CH₃ (tableau 1) et pour XIII, R' = CH₃ (tableau 2)]: Mélanger 0,84 g (0,005 M) d'amino-4-méthyl-5-vératrol, 1,0 g d'acétate de sodium fondu, 2 g de nickel de *Raney* et 0,45 g (0,015 M) de formol (soit 1,2 cm³ de la solution à 38%) dans 60 cm³ d'alcool absolu et hydrogéner à température et pression ordinaires. Durée: 2 à 3 h. Filtrer le nickel, évaporer l'alcool, reprendre à l'éther, laver à l'eau, sécher et distiller. On recueille 0,8 g d'amine secondaire passant à 137–139°/15 mm.

Tableau 2.



	R'	Eb. °C/mm	F.	Chlor- hydrates F.	Picrates F.	N %	
						trouvé	calculé
XIIIe	H	162,0—162,5/13			152; 154 ^a) (eau)	13,80	13,72
f	CH ₃	138—141/14			196 (Al.)	13,09	13,27
g	C ₂ H ₅	157,5—158,5/15	73 (E.P.)		171 (Al.)	6,75	7,05 ^b)
h	n-C ₃ H ₇	177—178/12	46,5—47 (Al. + eau)	154—154,5 (A.E.)		5,44	5,43

Ac.: acétone; Al.: alcool; A.E.: acétate d'éthyle; E.P.: éther de pétrole Eb. 50–70°.

^a) Points de fusion de deux formes cristallographiques.

^b) Analyse effectuée sur la base.

IV. Désalcoylation des vératrols et dihydro-safrols en pyrocatéchols libres ou mono-éthérifiés.

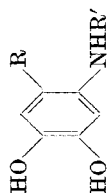
Méthylamino-4-éthyl-5-pyrocatéchol (IX, R = C₂H₅; R' = CH₃) [technique identique pour les amines secondaires (éthyl- et propylamino-4-) des alcoyl-5-pyrocatéchols inférieurs (méthyl-5, éthyl-5 et propyl-5)] (tableau 3): Ajouter petit à petit une solution de 9,4 g de CH₃I (0,066 M) dans 20 cm³ d'éther absolu, à 1,6 g de Mg (0,066 M) en copeaux dans 10 cm³ d'éther en maintenant la température à 35°, et chauffer ensuite 30 min à reflux au bain-marie. Ajouter 25 cm³ de xylène anhydre et chasser le dissolvant jusqu'à début de distillation du xylène (température du bain: 150–160°, température intérieure: 125–130°).

Refroidir, ajouter 1,93 g (0,01 M) de méthylamino-4-éthyl-5-vératrol en solution dans 25 cm³ de xylène anhydre et porter 1 h à reflux sous agitation. Refroidir à 0°, ajouter goutte à goutte en restant en dessous de 25°, une solution glacée de 15 cm³ de HCl conc. et 2 g de SO₃NaH dans 50 cm³ d'eau.

Décanter et laver le xylène 2 fois à l'eau légèrement acide; neutraliser les extraits aqueux d'abord par NaOH puis par CO₃NaH en poudre jusqu'à pH 6,5–7 et extraire les bases à l'éther.

Laver les extraits éthérés à l'eau, puis les extraire 3 fois par une solution aqueuse de 30 cm³ de NaOH à 5% contenant environ 0,5 g de SO₃NaH. Ces extractions doivent se faire avec toute la rapidité possible, les solutions d'extraction étant préparées à l'avance,

Tableau 3.

Alcorylamino-4-alcoyl-5-pyrocatechols

	R	R'	Eb. ^{a)} °C/mm	Chlorhydrates F.	Sulfates F.	N% (sulfate) trouvé calculé	H actif % (base) trouvé calculé
IX a 1 a 2 a 3 a 4	CH ₃	H	137,5—138 (E.P.) ^{b)}	—	— ^{e)}	—	
	CH ₃	CH ₃	95—110/0,04	— ^{c)} (E.)	— ^{c)} (E.)	5,37 5,57 ^{d)}	
	CH ₃	C ₂ H ₅	95—105/0,07		96—99 (E.)	4,69 5,28 ^{d)}	
	CH ₃	n-C ₃ H ₇	120—140/0,05		102—104 (E.)	4,51 5,02 ^{d)}	
b 1 b 2 b 3 b 4	C ₂ H ₅	H	130—150/0,08		132—133 (Ac.)	5,51 5,57	
	C ₂ H ₅	CH ₃	110—130/0,07		162 (Ac.)	4,99 5,28	
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	125—135/0,07		141—142 (E.)	4,98 5,02	
	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	130—140/0,06		135—137 (E.)	4,74 4,78	
XIV e f g h	n-C ₃ H ₇	H	125—135/0,06		152—153 (A.E.)	5,36 5,28	
	n-C ₃ H ₇	CH ₃	130—140/0,06	210 déc. (A.E. + M.)		6,41 6,43	
	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	140—160/0,08		— ^{e)} (E.)	4,57 4,78	
	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	160—180/0,08		— ^{d)}	—	
IX c 1 c 3 c 4 d	C ₁₆ H ₃₃	H	240—250/0,07	90 (A.E.)		3,18	0,60 0,58
	C ₁₆ H ₃₃	C ₂ H ₅	220—240/0,06				0,56 0,53
	C ₁₆ H ₃₃	n-C ₃ H ₇	235—250/0,06		151—152		0,43 0,51
	C ₁₇ H ₃₃	H	230—240/0,03	82—85 (E.P.)			

Ac.: acétone; A.E.: acétate d'éthyle; E.: lavé à l'éther absolu; E. Iso: éther isopropylique; E.P.: éther de pétrole; M.: méthanol.

a) Température du bain d'huile.

b) F.

c) F. impossible à prendre à cause de l'hygroscopicité.

d) Le sulfate n'a pu être purifié.

e) Analyse non effectuée par manque de produit.

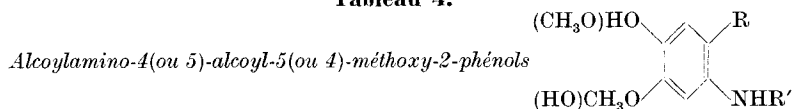
f) Sulfate excessivement hygroscopique: la teneur en N monte avec la durée du séchage en cochenet, sous vide, sur P₂O₅, sans dépasser les limites indiquées.

et les extraits alcalins étant recueillis directement en milieu acide. Par lavage à l'eau de la solution étherée résiduelle, séchage et distillation, on récupère 0,5 g de méthylamino-4-éthyl-5-vératrol. Neutraliser à nouveau au pH 6,5–7,0 les extraits alcalins immédiatement acidifiés, extraire à l'éther, laver les extraits étherés à l'eau et distiller. On recueille 1,3 g de méthylamino-4-éthyl-5-pyrocatechol passant sous 0,07 mm au bain d'huile à 110–130°.

Dissoudre 0,17 g (0,001 M) de base dans 20 cm³ de benzène absolu, et y ajouter sous agitation, goutte à goutte 2,0 cm³ d'une solution fraîche de SO₄H₂ à 5% dans l'éther absolu (0,001 M). Décanter les solvants du précipité visqueux de sulfate et le laver plusieurs fois à l'acétone anhydre, en évitant de le laisser sécher à l'air. F. 162°.

Amino-4-éthyl-5-pyrocatechol (IX, R = C₂H₅; R' = H) et *amino-4 (ou 5)-éthyl-5 (ou 4)-gaïacol* [technique analogue pour les amines primaires des termes inférieurs, qui donnent par déméthylation à la fois un dérivé du pyrocatechol et un dérivé du gaïacol] (tableaux 3, 4 et 5): La technique de déméthylation décrite ci-dessus est appliquée à 1 g d'aminoéthylvératrol. A la neutralisation au pH 6,5–7,0 il se précipite un produit insoluble dans l'eau et dans l'éther. Filtrer le mélange eau + éther, laver à l'eau, puis avec un peu d'éther et cristalliser dans l'acétate d'éthyle. On obtient 0,15 g d'amino-4-éthyl-5-gaïacol, F. 138°. Sulfate, F. 158–163°.

Tableau 4.



R	R'	Eb. ^{a)} °C/mm	F.	C %		H %		N%		H actif %	
				trouvé	calc.	trouvé	calc.	trouvé	calc.	trouvé	calc.
CH ₃	H	Sublime 100/0,0001	256 (A.E.)	62,93	62,72	7,19	7,24	9,27	9,15		
C ₂ H ₅	H	—	138 (A.E.) ^{b)}	64,50	64,65	7,92	7,84	8,17	8,37		
C ₁₆ H ₃₃	CH ₃	225–235/0,07	130 (A.E.) ^{c)}					3,56	3,39 ^{d)}	0,30	0,28 ^{e)}
A.E.: acétate d'éthyle.											
a) Température du bain d'huile.				c) F. du chlorhydrate.							
b) F. du sulfate: 158—163°.				d) Analyse effectuée sur le chlorhydrate.							
e) Analyse effectuée sur la base.											

Par traitement du filtrat eau + éther suivant la technique décrite précédemment, on récupère 0,3 g d'amino-éthylvératrol et on obtient 0,2 g d'amino-éthylpyrocatechol, Eb. 130–150°/0,08 mm.

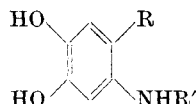
Le pyrocatechol obtenu est souillé de quantités importantes de gaïacol, qui est resté dissous dans l'éther; les deux produits peuvent être séparés lors de la préparation du sulfate, le sulfate du pyrocatechol se formant le premier: dissoudre 0,15 g d'amino-éthylpyrocatechol (0,001 M) dans 10 cm³ de benzène anhydre et y ajouter petit à petit 1 cm³ de SO₄H₂ à 5% dans l'éther absolu (soit 0,0005 M, donc la moitié du total prévu). Décanter le précipité, le broyer avec l'acétate d'éthyle, dissoudre dans un peu d'acétone, filtrer et cristalliser par évaporation. Sulfate d'amino-4-éthyl-5-pyrocatechol: F. 132–133°.

En traitant le filtrat benzène + éther par une nouvelle fraction de SO₄H₂, on précipite de nouveau un sel, qui, traité comme le premier, fond de 120 à 160° (F. du dérivé de gaïacol: 158–163°).

Ethylamino-4-hexadécylpyrocatechol (IX, R = C₁₆H₃₃, R' = C₂H₅) (tableau 3). Technique valable également pour les autres dérivés à longue chaîne. La déméthylation est effectuée sur 1 g d'éthylamino-hexadécylvératrol suivant la technique décrite ci-dessus; on obtient en fin d'opération un mélange d'eau acide et de xylène, tout le produit se trouvant à l'état de base dans le xylène. Ajouter de l'éther au mélange eau acide + xylène, de

Tableau 5.

Rendements de la désalcoylation en pyrocatéchols
(et en mono-éthers correspondants des pyrocatéchols)



R	R'	Pyrocatéchol %	Monoéther du pyrocatéchol, %	Produit de départ récupéré, %
CH ₃	H	5	35	10
CH ₃	CH ₃	60	—	10
CH ₃	C ₂ H ₅	45	—	30
CH ₃	n-C ₃ H ₇	35	—	45
C ₂ H ₅	H	20	20	40
C ₂ H ₅	CH ₃	65	—	25
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	30	—	55
C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	40	—	40
n-C ₃ H ₇	H	20	35	20
n-C ₃ H ₇	CH ₃	30	—	50
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	10	—	60
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	10	—	35
C ₁₆ H ₃₃	H	60 ^{a)}	—	—
C ₁₆ H ₃₃	CH ₃	—	80 ^{a)}	—
C ₁₆ H ₃₃	C ₂ H ₅	85 ^{a)}	—	—
C ₁₆ H ₃₃	n-C ₃ H ₇	80 ^{a)}	—	—
C ₁₇ H ₃₃	H	70 ^{a)}	—	—

^{a)} Rendement en produit brut, mélange de produits déméthylé et non déméthylé.

façon à obtenir une séparation plus ou moins nette des deux couches; décantier, extraire la couche acide à l'éther, laver la couche organique 2 fois par HCl 2-n., 2 fois à l'eau, 1 fois au CO₃NaH, 1 fois à l'eau, 1 fois au PO₄KH₂ (de façon à éviter l'oxydation à la distillation par la présence de traces d'alcalis) et enfin 3 fois à l'eau, sécher et distiller. On obtient 0,8 g d'éthylamino-hexadécylpyrocatéchol, Eb. 220—240°/0,06 mm. Après deux rectifications on obtient 0,55 g d'un produit d'indice de H actif: 0,56 (calc. 0,53).

Méthylamino-4-n-propyl-5-pyrocatéchol. Traiter 2 g de méthylamino-4-n-propyl-5-vératrol par 20 cm³ de HCl conc., en tube scellé, 12 h à 130° sous remplissage d'azote. Le chlorhydrate précipite par refroidissement. Essorer et recristalliser dans le mélange acétate d'éthyle + méthanol. On obtient 0,7 g de chlorhydrate de méthylamino-4-n-propyl-5-pyrocatéchol F. 210° (instantané, avec déc.).

C₁₀H₁₅O₂N Calculé N 6,43% Trouvé N 6,41%

RÉSUMÉ.

On a préparé des dérivés amino-4, méthylamino-4, éthylamino-4 et propylamino-4 du vératrol substitué en 5 par les groupes méthyle, éthyle, hexadécyle et dihydro-hydnochaulyle, ainsi que des dérivés aminés analogues du dihydro-safrol. Par désalcoylation par l'iodure de méthylmagnesium on obtient les pyrocatéchols correspondants. Leur oxydation a été tentée.

*Laboratoire de Recherches Labaz, Bruxelles, et
Institut de Chimie Organique, Université de Bâle.*