

Herrn Prof. Dr. *R. Signer* möchte ich für die zahlreichen wertvollen Ratschläge meinen besten Dank aussprechen. Herrn Dr. *C. Müller* sei für die Überlassung der Polystyrolsulfonate, Fräulein *G. Lehmann* und Fräulein *E. Kaufmann* für die Durchführung der Analysen gedankt.

#### SUMMARY.

Polystyrene sulfonates can be used for the fractionation of protein mixtures. Under optimal conditions 1 mole of polyelectrolyte will precipitate 10 moles of human  $\gamma$ -globulin. With bovine serum albumin no precipitation occurs under the same conditions. This provides a basis for the separation of  $\gamma$ -globulin from serum albumin.

The solubility of the polystyrene sulfonate-protein complexes was studied as a function of ionic strength, pH and the ratio of polyelectrolyte to protein. The characteristics of the solubility curves are similar to those of curves obtained with two proteins of very different isoelectric points. The complexes are soluble in the excess of either component, thus resembling the specific precipitates formed in certain antigen-antibody systems.

By testing polystyrenes with different degrees of sulfonation it was shown that the ratio of the sulfonate groups on the polyelectrolyte to the cationic groups on the protein is the essential factor determining the solubility of a complex. The molecular weight and the solubility of the single component are of secondary importance.

The application of polyelectrolytes to protein fractionation in general and to antibody purification in special is discussed.

Medizinisch-chemisches Institut und  
Theodor-Kocher-Institut der Universität Bern.

---

## 170. De l'action d'aldéhydes sur le chlorure de benzylmagnésium et quelques homologues

par **A. Jacot-Guillarmod.**

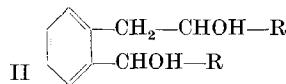
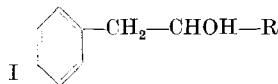
(27 IV 57.)

Plusieurs travaux ont montré les particularités réactionnelles du chlorure de benzylmagnésium avec différents composés organiques<sup>1)</sup> et en particulier avec les aldéhydes. Parmi ces derniers, le formaldéhyde conduit à la formation d'alcool o-tolue au lieu de benzylcarbinol<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> *H. Gilman & J. E. Kirby*, J. Amer. chem. Soc. **54**, 352 (1932); *P. R. Austin & J. R. Johnson*, *ibid.* **54**, 655 (1932).

<sup>2)</sup> *V. Grignard*, Bull. Soc. chim. France [2] **29**, 953 (1903).

Il y a quelques années, *S. Siegel* et coll.<sup>3)</sup> ont montré que si d'autres aldéhydes aliphatiques R-CHO conduisaient à l'alcool secondaire I, il y avait également une réaction anormale, avec formation d'un diol II.

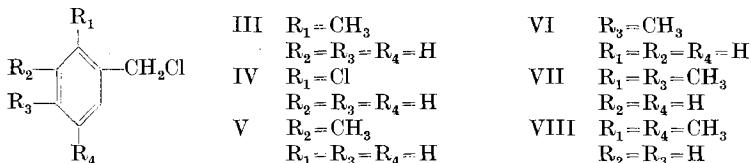


Notre contribution à l'étude de la réaction d'organomagnésiens avec les aldéhydes a consisté principalement dans l'emploi de dérivés du chlorure de benzylmagnésium, substitués sur le noyau ou en  $\alpha$ . Nous avons de plus étudié le comportement d'un aldéhyde non-saturé: l'éthyl-2-hexène-2-al. Enfin, nous avons été amené à préparer un certain nombre de composés que *S. Siegel* a synthétisés et dont nous avons complété l'étude<sup>4)</sup>.

#### A. Action de dérivés du chlorure de benzylmagnésium substitués sur le noyau.

La réaction de tels dérivés a été étudiée avec le formaldéhyde par *M. Mousseron*<sup>5)</sup> et *T. Reichstein*<sup>6)</sup>. Ces auteurs ont montré que la réaction anormale persiste dans certains cas avec ces composés; cependant, selon *Mousseron*, elle n'est plus totale comme dans le cas du chlorure de benzylmagnésium, elle disparaît même lors de l'emploi d'un dérivé alcoylé en métâ.

Comme extension de ces travaux, nous avons fait réagir le butanal avec les magnésiens provenant des dérivés suivants:



Les chlorures d'*o*-xylyle, de *m*-xylyle et de *p*-xylyle sont d'un abord facile; leur synthèse est réalisée par chloration des xylènes correspondants<sup>7)</sup>. Le chlorure d'*o*-chlorobenzyle est obtenu par chloration de l'*o*-chlorotoluène. Quant aux chlorures de diméthyl-2,4- et diméthyl-2,5-benzyle, ils sont préparés par chlorométhylation des *m*- et *p*-xylène<sup>8)</sup>.

La préparation des différents magnésiens ne présente pas de grandes difficultés, il ne s'avère pas nécessaire de recourir à la technique de l'entraînement au bromure d'éthyle comme le préconise

<sup>3)</sup> *S. Siegel & W. Young*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 354 (1944); *S. Siegel, W. M. Boyer & R. R. Jay*, *ibid.* **73**, 3237 (1951).

<sup>4)</sup> Composés décrits dans le premier paragraphe de la partie expérimentale.

<sup>5)</sup> *M. Mousseron* et coll., Bull. Soc. chim. France **1948**, 93.

<sup>6)</sup> *T. Reichstein, A. Cohen, M. Ruth & H. F. Meldahl*, Helv. **19**, 413 (1936).

<sup>7)</sup> On a avantage à ne pas chlorer au-delà de 60% de façon à ne pas augmenter la proportion de produits dichlorés.

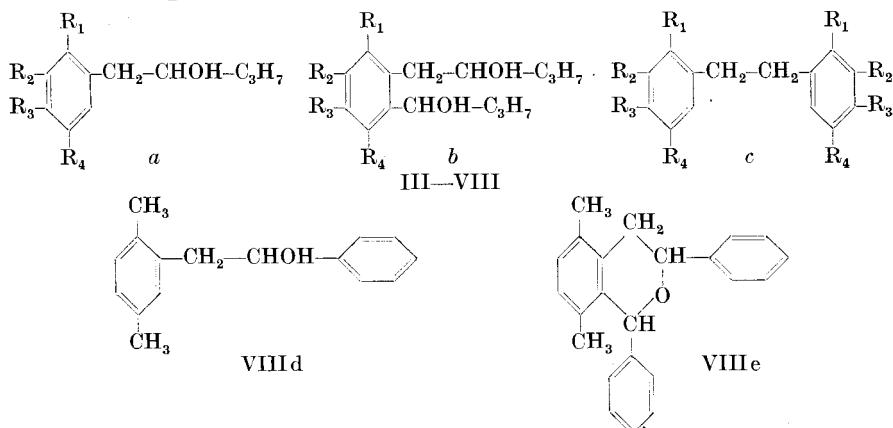
<sup>8)</sup> *J. v. Braun & J. Nelles*, Ber. deutsch. chem. Ges. **67**, 1094 (1934).

*Mousseron*<sup>5</sup>). Le tableau 1 résume les rendements obtenus en organomagnésiens, déterminés par titrage<sup>9</sup>.

Tableau 1.

	R-X Moles	Ether	R-Mg-X Rdt		R-X Moles	Ether	R-Mg-X Rdt
III	1,5	600 cm <sup>3</sup>	66%	VI	1,3	500 cm <sup>3</sup>	58%
IV	1,0	400 cm <sup>3</sup>	86%	VII	0,9	430 cm <sup>3</sup>	53%
V	1,5	600 cm <sup>3</sup>	83%	VIII	0,9	430 cm <sup>3</sup>	40%

Dans tous ces cas de substitution, il se produit avec le butanal la réaction anormale avec condensation en ortho d'une deuxième molécule d'aldéhyde. Nous avons pu isoler les différents diols b, de même que les alcools secondaires a et les dibenzyles c correspondant aux magnésiens mis en œuvre; seul le diol résultant de la réaction avec le magnésien du chlorure d'o-chlorobenzyle n'a pas été isolé du fait d'une décomposition en cours de distillation.



Les rendements observés sont condensés dans le tableau 2; la quantité de diol est très variable; il semble qu'une substitution en 3 ou en 2,5 ne modifie pas beaucoup les propriétés du magnésien

Tableau 2.

Alcools	Rendements <sup>10</sup> )	Diols	Rendements
III a	45%	III b	54%
IV a	40%	IV b	—
V a	57%	V b	43%
VI a	45%	VI b	55%
VII a	25%	VII b	75%
VIII a	60%	VIII b	40%

<sup>9</sup>) *H. Gilman, P. D. Wilkinson, W. P. Fishel & C. H. Meyers, J. Amer. chem. Soc.* **45**, 150 (1923); *H. Gilman, E. A. Zoellner & J. B. Dickey, J. Amer. chem. Soc.* **51**, 1576 (1929).

considéré, par rapport à celles du chlorure de benzylmagnésium; par contre la substitution en 2, en 4 et surtout en 2,4 augmente le taux de la réaction anormale qui chiffre déjà 45% avec le chlorure de benzylmagnésium.

Nos conclusions concernant l'influence d'une substitution en position méta sont donc différentes de celles de *M. Mousseron*<sup>5)</sup>; en effet, cet auteur n'a pas observé d'anomalie réactionnelle avec le bromure de m-xylylmagnésium et le formaldéhyde. La formation du diol VIII b est quelque peu surprenante, car la position des substituants ne paraît pas favorable à la condensation d'une deuxième molécule d'aldéhyde en ortho. Mais d'autre part, ce résultat démontre que le substituant orientateur est essentiellement  $-\text{CH}_2\text{Mg}-\text{X}$ .

La constitution des diols III b, Vb et VI b est déterminée par celle des acides benzène-tricarboxyliques obtenus après oxydation au permanganate de potassium.

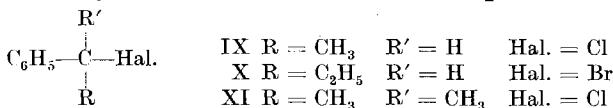
Le permanganate de potassium est utilisé en solution aqueuse alcaline (200 cm<sup>3</sup> NaOH à 10%); on effectue l'opération sur 2—3 g de substance, à 80—100°, sous agitation continue. La quantité théorique de permanganate est ajoutée par portions de 1—2 g. La durée de l'oxydation varie de 10 à 30 h; il reste en général une certaine quantité de produit inchangé; cependant, on a avantage à ne pas poursuivre l'oxydation, car on provoque alors la formation d'acide oxalique, due à l'attaque du noyau aromatique. Après refroidissement, on filtre, lave à l'eau et acidule, puis extrait à l'éther l'acide du filtrat et des eaux de lavage réunis.

La détermination de la constitution du diol VIII b est plus délicate<sup>11)</sup>; du fait de la position des substituants, une condensation de l'aldéhyde en para paraît possible<sup>12)</sup>; cependant, la preuve d'une condensation en ortho est fournie par la transformation en isochromanne VIII e, effectuée à partir du diol obtenu par action du benzaldéhyde sur le chlorure de diméthyl-2,5-benzylmagnésium.

#### B. Action de dérivés du chlorure de benzylmagnésium alcoylés en $\alpha$ .

Jusqu'à présent, la réactivité de ces composés a été peu étudiée, du fait principalement qu'il est difficile d'en préparer le magnésien. A notre connaissance, seul *M. Mousseron*<sup>5)</sup> a fait réagir le formaldéhyde sur le magnésien de l' $\alpha$ -chloréthyl-benzène; selon cet auteur, la réaction évolue normalement.

Notre recherche comprend l'étude des dérivés IX—XI, obtenus par action d'un hydracide sur le carbinol correspondant.



<sup>10)</sup> Calculés par rapport au magnésien titré (tableau 1).

<sup>11)</sup> Un essai d'oxydation n'a pas donné un résultat très probant; l'acide obtenu, probablement l'acide benzène-tétracarboxylique 1,2,3,4, n'a pas un F. très net, il s'agit plutôt d'un point de décomposition.

<sup>12)</sup> Aucune condensation en para n'a encore été observée avec les aldéhydes et le chlorure de benzylmagnésium.

Pour la synthèse de IX, on part de benzaldéhyde et d'iodure de méthylmagnésium; l'alcool obtenu est traité avec l'acide chlorhydrique  $d = 1,12$ ; le rendement en produit distillé est de 57%<sup>13)</sup>.

L'éthyl-phényl-carbinol est obtenu de même à partir de benzaldéhyde et de bromure d'éthylmagnésium; le traitement à l'acide bromhydrique gazeux conduit à un rendement de 90% en  $\alpha$ -bromopropyl-benzène X.

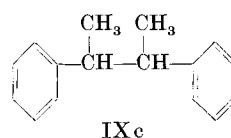
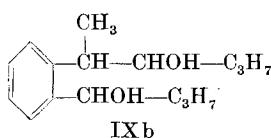
Pour la synthèse du diméthyl-phényl-carbinol, on fait réagir l'acétone sur le bromure de phénylmagnésium; le rendement en alcool est de l'ordre de 50%, car il se forme également de l'isopropénylbenzène; on peut cependant utiliser le mélange carbinol-hydrocarbure non-saturé pour la préparation de l' $\alpha$ -chlorisopropyl-benzène (XI), en le traitant à froid avec le gaz chlorhydrique<sup>14)</sup>. Ce dérivé chloré ne peut pas être purifié par distillation du fait de son instabilité<sup>15)</sup>, aussi l'avons nous utilisé tel quel après l'avoir lavé à l'eau et séché sur du sulfate de sodium anhydre<sup>16)</sup>.

Avec l' $\alpha$ -bromopropyl-benzène (X), le rendement en magnésien, préparé directement, atteint 60%. L'attaque directe du magnésium par l' $\alpha$ -chloréthyl-benzène (IX) en solution éthérée donne un mauvais rendement; mais nous avons pu, dans ce cas, recourir avec succès à la technique de l'entraînement au bromure d'éthyle<sup>5)</sup>.

Le magnésien de l' $\alpha$ -chlorisopropyl-benzène (XI) ne se forme qu'avec un rendement très faible, même lorsqu'on utilise l'entraînement au bromure d'éthyle; il y a décomposition en isopropénylbenzène et formation presque exclusive du produit de duplication: l' $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tétraméthyl-dibenzyle. Nous avons alors introduit simultanément sur le magnésium, d'une part la solution éthérée d' $\alpha$ -chlorisopropyl-benzène et de bromure d'éthyle et d'autre part la solution de butanal, mais sans plus de succès.

Il ressort de nos recherches que la substitution d'un hydrogène du groupe méthylène par un reste aliphatique ne gêne en rien l'accomplissement de la réaction anormale; nous avons en effet observé celle-ci avec les magnésiens des  $\alpha$ -chloréthylbenzène et  $\alpha$ -bromopropyl-benzène. Par contre, nous ne pouvons tirer de conclusion lors de la substitution des deux atomes d'hydrogène du groupe méthylène, le magnésien correspondant n'ayant pu être obtenu.

Le diol formé par action du butanal sur le magnésien de l' $\alpha$ -bromopropyl-benzène n'a pu être isolé à l'état pur; cependant son dérivé diacétyle a été préparé par estérification des produits bruts de la réaction, selon la méthode de *E. Späth*<sup>17)</sup>.



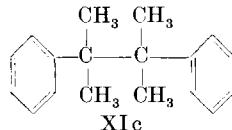
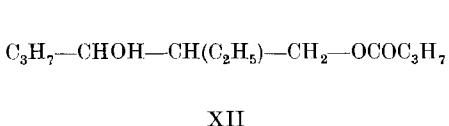
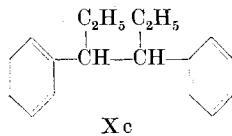
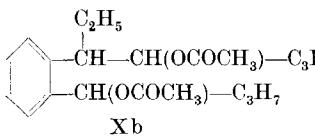
<sup>13)</sup> Selon *J. F. Norris, M. Watt & R. Thomas*, *J. Amer. chem. Soc.* **38**, 1078 (1916), le rendement est de 75%; le nôtre est inférieur, car nous avons également obtenu une certaine quantité de di-( $\alpha$ -méthylbenzyl)-éther.

<sup>14)</sup> L'hydracide s'additionne sur la double liaison selon la règle de *Markownikoff*.

<sup>15)</sup> *A. Klages*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **35**, 2638 (1902); *A. Hoffmann*, *J. Amer. chem. Soc.* **51**, 2546 (1929).

<sup>16)</sup> Calculé Cl 22,94%; trouvé Cl 23,14%.

<sup>17)</sup> *E. Späth & H. Schmid*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **74**, 859 (1941).



La formation des diols par condensation en ortho est prouvée par leur oxydation en acide phtalique, au moyen de permanganate de potassium.

Au cours de l'oxydation, il se forme également de l'acide oxalique provenant d'une attaque du noyau aromatique. La séparation des différents acides est tout d'abord réalisée par traitement au chloroforme qui dissout uniquement l'acide benzoïque. Les acides phtalique et oxalique sont ensuite sublimés sous vide; le sublimé est repris au benzène dans lequel seul l'anhydride phtalique est soluble.

La présence des alcools secondaires n'a pas été constatée. Cependant à part les diols, nous avons isolé encore les dérivés du dibenzyle IXc, Xc, XIc, ainsi que le butyroxy-1-éthyl-2-hydroxy-3-hexane (XII). Ce dernier est formé à partir de l'excès de butanal, par réaction de *Tichtschenco*<sup>18)</sup>.

*C. Réactivité de l'éthyl-2-hexène-2-al vis-à-vis du bromure de phénylmagnésium.*

Une double liaison  $\alpha, \beta$  dans un aldéhyde peut perturber la réaction de l'aldéhyde avec une combinaison de *Grignard*<sup>19)</sup>; c'est pourquoi, avant de commencer l'étude du comportement de l'éthyl-2-hexène-2-al avec le chlorure de benzylmagnésium, nous avons étudié la réaction de cet aldéhyde avec le bromure de phénylmagnésium. La réaction fournit deux composés: le phényl-1-éthyl-2-hexadiène-1,3 (XIII) et le di-(phényl-1-éthyl-2-hexène-2-yl)-éther (XIV).

La quantité d'hydrocarbure non-saturé isolée représente le 50% de l'aldéhyde de départ, l'éther, le 40%, et l'on récupère 8—10% d'aldéhyde non transformé.

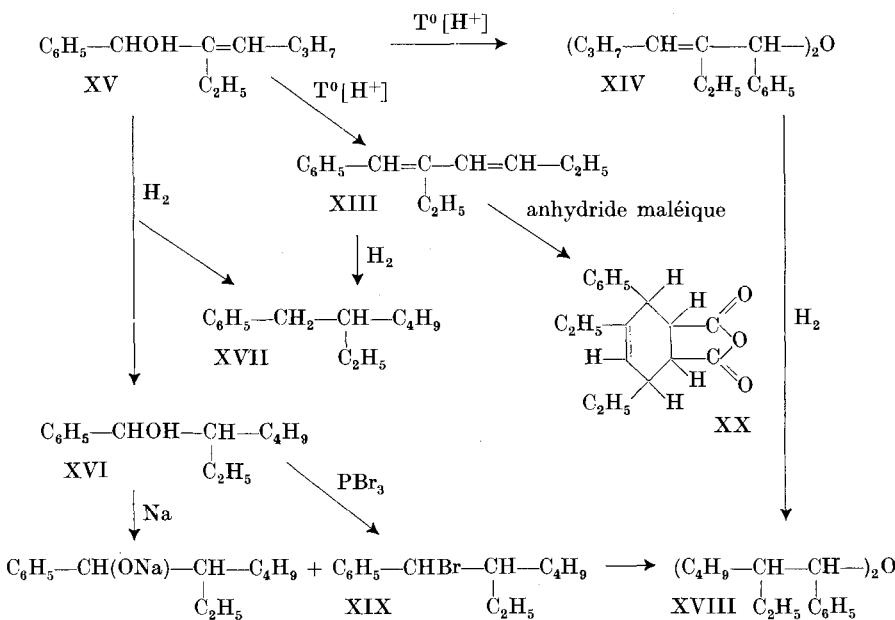
Le résultat de l'estérification des produits bruts, avant la distillation, par la méthode de *Späth*<sup>17)</sup> indique que l'alcool secondaire: phényl-1-éthyl-2-hexène-2-ol-1 (XV) se forme primitivement, mais qu'il subit une décomposition par chauffage. Il peut cependant être isolé quantitativement, si l'on prend la précaution de neutraliser la solution éthérée après la dissolution des sels basiques de magnésium, et si l'on distille en présence de 1% de carbonate de sodium.

<sup>18)</sup> *M. Häusermann*, Helv. **34**, 2181 (1951).

<sup>19)</sup> *P. G. Stevens*, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1112 (1935), observe avec le crotonaldehyde et différents organomagnésiens la formation de produits d'addition 1,4.

L'hydrogénéation catalytique de l'alcool donne un rendement de 60% en produit saturé correspondant XVI; le reste est constitué de phényl-1-éthyl-2-hexane (XVII). Il y a donc déshydratation partielle de l'alcool, puis saturation.

Le carbure non-saturé XIII et l'éther XIV sont facilement hydrogénables en composés saturés correspondants XVII et XVIII. Nous avons également préparé ce dernier corps par réaction du dérivé sodique du phényl-1-éthyl-2-hexanol-1 (XVI) avec le dérivé bromé<sup>20)</sup> correspondant XIX. D'autre part, chauffé en présence d'anhydride maléique, l'hydrocarbure diénique XIII fournit l'anhydride phényl-tétrahydro-phtalique substitué correspondant XX.



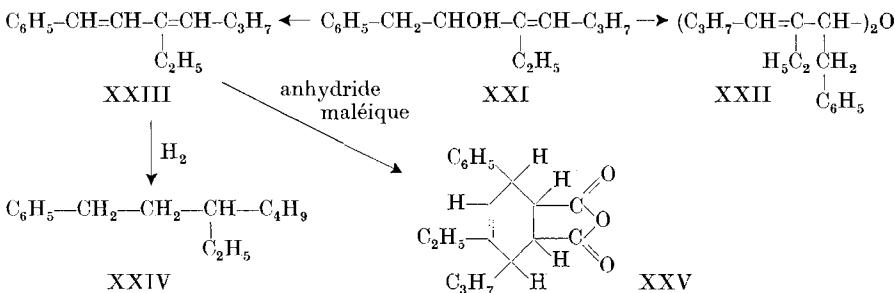
#### D. Réactivité de l'éthyl-2-hexène-2-al vis-à-vis du chlorure de benzylmagnésium.

La réaction donne principalement l'alcool secondaire: le benzyl-1-éthyl-2-hexène-2-ol-1 (XXI) ainsi que l'éther correspondant XXII. Par contre nous n'avons pas observé la présence du diol.

L'hydrocarbure diénique XXIII se prépare très facilement, par distillation de l'alcool en présence de 1% d'hydrogénosulfate de sodium; il donne par hydrogénéation catalytique l'homologue saturé

<sup>20)</sup> Obtenu avec un rendement de plus de 80% par action du tribromure de phosphore sur le phényl-1-éthyl-2-hexanol-1 (XVI).

XXIV; la condensation avec l'anhydride maléique conduit au dérivé de l'anhydride phényl-tétrahydro-phtalique XXV correspondant.



Nous remercions M. le Professeur *A. Perret* de ses conseils et de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

### Partie expérimentale.

Les F. indiqués ont été corrigés. Les analyses (méthode semi-micro) ont été effectuées par nos soins.

#### *Réaction du chlorure de benzylmagnésium avec divers aldéhydes.*

Nous avons opéré avec l'acétaldehyde, le butanal, l'isobutanal et l'éthyl-2-hexanal; ces essais nous ont permis d'obtenir les différents alcools I et diols II déjà obtenus par *Siegel et coll.<sup>3</sup>*). Cependant, contrairement à ces auteurs, nous n'avons pas observé la formation du diol dans le cas de l'éthyl-2-hexanal.

Nous nous bornons ici à compléter la description de certains alcools I.

Tableau 3.

Alcools  $C_6H_5-CH_2-CHOH-R$  (I).

R	Eb. °C/Torr	d	$n_D$	RM calc.	RM trouv.
$n-C_3H_7$	72—76°/0,2	$d_4^{18} = 0,964$	$n_D^{18} = 1,517$	50,9	51,5
$i-C_3H_7$	114—116°/11	$d_4^{22} = 0,959$	$n_D^{22} = 1,505$	50,9	50,7
$CH_2-C_4H_9$	107—108°/0,2	$d_4^{19} = 0,936$	$n_D^{19} = 1,500$	69,4	69,1

L'acétate du phényl-1-éthyl-3-heptanol-2 a les constantes suivantes: Eb. 122°/0,6 Torr;  $d_4^{18} = 0,949$ ;  $n_D^{18} = 1,482$ ; PM calculé = 265; trouvé (saponification) = 262.

#### *Réactions de chlorures de benzylmagnésium substitués sur le noyau, avec le butanal et l'aldéhyde benzoïque.*

Les chlorures III, V, VI sont obtenus par chloration à 60% des xylènes correspondants, en présence de lumière, à 80—100°. Pour l'obtention des chlorures VII, VIII, on procède par chlorométhylation des m- et p-xylène<sup>8</sup>); le mélange de 106 g (1 mole) de xylène, 106 g de formaldéhyde à 37% (1,3 mole) et 530 g de HCl d = 1,12, maintenu à 60—70°, est traité pendant 7 h par un courant rapide de gaz chlorhydrique; après refroidissement, on reprend à l'éther, neutralisé par  $HNaCO_3$ , sèche sur  $Na_2SO_4$ , puis distille.

Le chlorure IV est obtenu par introduction de la quantité théorique de chlore dans l'o-chlorotoluène, à 100—120°.

**Tableau 4.**  
Chlorures de benzyle substitués.

	Eb. °C/Torr	d	$n_D^{21}$	RM calc.	RM trouv.	Rendements 21)
III	81-82°/10	$d_4^{21} = 1,083$	$n_D^{21} = 1,543$	40,4	40,7	42%
IV	88°/10					80%
V	75-76°/10	$d_4^{17} = 1,073$	$n_D^{19} = 1,537$	40,4	41,1	40%
VI	77°/10	$d_4^{19} = 1,065$	$n_D^{19} = 1,538$	40,4	41,1	37%
VII	94°/10	$d_4^{19} = 1,058$	$n_D^{18} = 1,537$	45,0	45,4	62%
VIII	90°/10	$d_4^{18} = 1,056$	$n_D^{18} = 1,536$	45,0	45,4	65%

1. *Avec le butanal.* Les différents magnésiens sont préparés avec les quantités de substances indiquées dans le tableau 1. Le butanal en solution étherée ( $150 \text{ cm}^3$  d'éther pour 1 mole) est ajouté en quantité équimoléculaire par rapport au chlorure mis en œuvre. La réaction se fait à l'ébullition et est complétée par un chauffage de 1 à 3 h. On hydrolyse, dissout les sels basiques de magnésium par  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2-n. et sèche la couche étherée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre. Les différents composés formés (v. tableaux 5 et 6) sont ensuite séparés par distillation.

**Tableau 5.**  
Alcools secondaires IIIa-VIIIa et diols IIIb, Vb-VIIIb.

Substances	Eb. °C/Torr	d	$n_D$	RM calc.	RM trouv.	$H^{22}$ actifs trouvés
alcool IIIa	86-89°/0,2	$d_4^{18} = 0,961$	$n_D^{18} = 1,511$	55,5	55,5	0,96
alcool IVa	84-86°/0,1	$d_4^{18} = 1,078$	$n_D^{17} = 1,524$	55,8	56,4	0,97
alcool Va	77°/0,1	$d_4^{19} = 0,948$	$n_D^{19} = 1,506$	55,5	55,8	1,05
alcool VIa	85-88°/0,1	$d_4^{19} = 0,948$	$n_D^{19} = 1,497$	55,5	55,0	0,85
alcool VIIa	125-135°/10	<sup>23)</sup>				
alcool VIIIa	83-84°/0,1	$d_4^{20} = 0,955$	$n_D^{22} = 1,504$	60,1	59,5	0,96
diol IIIb	147°/0,4		$n_D^{18} = 1,523$			1,93
diol Vb	150-154°/0,4		F. 99-100° <sup>24)</sup>			2,01
diol VIb	142-143°/0,1		F. 108°			2,04
diol VIIb	155-157°/0,1		$n_D^{18} = 1,519$			1,90
diol VIIIb	165-167°/0,1		F. 145-147°			1,90

Il y a décomposition lors de la distillation de la queue des produits de réaction de IV avec le butanal; de ce fait le diol n'a pas été isolé.

<sup>21)</sup> Calculé par rapport au xylène ou à l'o-chlorotoluène mis en œuvre.

<sup>22)</sup> Méthode de Tschugajew et Zerevitinoff.

<sup>23)</sup> L'alcool est impur, il contient probablement encore VIIc.

<sup>24)</sup> Les diols sont recristallisés dans un mélange méthanol-eau.

Tableau 6.  
Dibenzyles IIIc—VIIIc<sup>25).</sup>

IIIc F. 65°	VIc F. 82°
IVc F. 64°	VIIc F. 68—69°
Vc liquide; Eb. 100—101°/0,1 $d_4^{20} = 0,964$ $n_D^{20} = 1,533$	VIIIc F. 107—108°

L'oxydation de 2 g de IIIb par 28 g de permanganate de potassium dans 200 cm<sup>3</sup> de NaOH 10%, à 80—100°, donne 2,1 g d'acide benzène-tricarboxylique-1,2,3; F. (eau) 190—192°; F. litt. 190°; PM calculé 210; trouvé (acidimétrie) 219<sup>26</sup>.

L'oxydation de 2 g de Vb, ainsi que l'oxydation de 2 g de VIb donnent respectivement 2,6 g et 2,5 g d'acide benzène-tricarboxylique-1,2,4; F. 232—234°<sup>27</sup>; F. litt. 229—231°; PM calculé 210; trouvé (acidimétrie) 213. Le mélange des acides des deux provenances fond sans dépression.

L'oxydation de 2 g de VIIIb conduit à 2 g d'un acide F. 232°<sup>28</sup>), probablement l'acide benzène-tétracarboxylique-1,2,3,4; F. litt. 237°; PM calculé (+ 2 H<sub>2</sub>O) 290; trouvé (acidimétrie) 320.

2. *With the benzaldéhyde.* Au magnésien préparé à partir de 170 g de VIII dans 600 cm<sup>3</sup> d'éther, on a ajouté 106 g de benzaldéhyde dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther.

Isolé 77 g d'alcool VIIId; Eb. 125—126°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 1,048$ ;  $n_D^{20} = 1,571$ ; RM; calculé 70,4; trouvé 70,9; H actif: calculé 1; trouvé 0,95. Obtenu également 60 g de dibenzyle VIIIc; F. 107°.

Le diol (27 g), Eb. 190—240°/0,5 Torr, est déjà partiellement cyclisé; la transformation en isochromanone VIIIe est effectuée à l'aide de la technique de S. Siegel<sup>29</sup>). On prépare une solution de 2 g de produit dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, puis ajoute de l'eau jusqu'à formation d'un trouble persistant; enfin on traite par quelques gouttes d'acide sulfurique concentré; les cristaux d'isochromanone apparaissent après un repos de quelques h, ils sont purifiés par cristallisations successives dans un mélange d'alcool-eau, puis d'acide acétique-eau; F. 124—126°.

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O (VIIIe) Calculé C 87,89 H 7,00% Trouvé C 87,95 H 7,05%

*Réactions de chlorures (ou bromures) de benzylmagnésium alcoyés en  $\alpha$ , avec le butanal.*

1. *Magnésien de l' $\alpha$ -chloréthyl-benzène (IX).* On prépare IX à partir de 128 g de méthyl-phénol-carbinol qu'on secoue quelques min par portions de 20 g dans un entonnoir à robinet avec 150 g d'acide chlorhydrique d = 1,12; on extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche et distille; rendement 80 g (57%)<sup>13</sup>, Eb. 67°/10 Torr,  $d_4^{18} = 1,058$ ;  $n_D^{17} = 1,528$ ; RM calculé 40,4; RM trouvé 40,7. Isolé en outre 15 g de di( $\alpha$ -méthylbenzyl)-éther, Eb. 143—144°/10 Torr,  $d_4^{19} = 1,006$ ;  $n_D^{18} = 1,543$ ; RM calculé 70,5; trouvé 70,7.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O Calculé C 84,95 H 7,96% Trouvé C 84,68 H 7,88%

Le magnésien de IX est préparé par entraînement au bromure d'éthyle; utilisé 80 g (0,57 mole) IX, 100 g (0,93 mole) de bromure d'éthyle, 600 cm<sup>3</sup> d'éther; on introduit le mélange goutte à goutte en agitant sur 36,5 g de tournures de magnésium, puis la réaction

<sup>25)</sup> Les dérivés du dibenzyle sont recristallisés dans l'alcool.

<sup>26)</sup> L'acide cristallise avec 2 molécules d'eau; pour le titrage, la substance est déshydratée par séchage à 100°, sous vide.

<sup>27)</sup> Il est nécessaire de prendre quelques précautions pour la mesure du F.; en effet, si on élève la température trop lentement, la substance se décompose progressivement. Il faut introduire le tube fermé dans l'appareil de mesure, environ 5° au-dessous de la température de fusion obtenue lors d'une première lecture, et chauffer rapidement; dans ce cas, on observe une fusion nette.

<sup>28)</sup> Il s'agit plutôt d'un point de décomposition.

<sup>29)</sup> S. Siegel, S. K. Coburn & D. R. Levering, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3163 (1951).

est complétée par un chauffage à reflux de 1 h. Le magnésien obtenu est ajouté goutte à goutte, en agitant, sur 180 g de butanal (2,5 moles) en solution dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther; puis on chauffe 1 h à reflux.

La distillation des produits de réaction isolés comme d'habitude permet d'obtenir 132 g de XII, Eb. 85°/0,1 Torr; la saponification de XII fournit l'acide butyrique, PM calculé 88 PM trouvé (acidimétrie) 88, et l'éthyl-2-hexane-diol-1,3, Eb. 70—71°/0,1 Torr; d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,942; n<sub>D</sub><sup>18</sup> = 1,461; RM calculé 42,1; trouvé 42,5; H actif calculé 2; trouvé 1,83. — Le dérivé du dibenzyle, IXc, cristallise lors du refroidissement de XII; F. 122°.

Le diol IXb (29,5 g) est partiellement estérifié; après saponification, on obtient les constantes suivantes: Eb. 143—145°/0,1 Torr; n<sub>D</sub><sup>18</sup> = 1,520; H actif calculé 2; trouvé 1,85.

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Calculé C 76,80 H 10,40% Trouvé C 76,66 H 10,44%

L'oxydation de 2 g de IXb par 20 g de permanganate de potassium, à 80—100°, fournit 0,2 g d'acide phthalique, caractérisé sous la forme de son anhydride, F. 124—125°; F. litt. 127°; F. mélange 125—126°; PM calculé 148; trouvé (acidimétrie) 151.

C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub> Calculé C 64,86 H 2,70% Trouvé C 64,65 H 2,78%

Nous n'avons pas observé la formation d'acide benzoïque; par contre il se forme une certaine quantité d'acide oxalique.

2. *Magnésien de l'α-bromopropyl-benzène* (X). X est obtenu avec un rendement de 90% par saturation du phényl-éthyl-carbinol par le gaz bromhydrique à 0°; Eb. 95°/10 Torr; d<sub>4</sub><sup>18</sup> = 1,295; n<sub>D</sub><sup>19</sup> = 1,549; RM calculé 47,9; trouvé 47,5.

Le magnésien est préparé à partir de 1 mole de X en solution dans 500 cm<sup>3</sup> d'éther; le butanal (1 mole dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther) est ajouté ensuite goutte à goutte à ébullition du milieu; chauffé 1 h à reflux, puis traité comme d'habitude.

La distillation, effectuée sur les 50% de la masse, permet d'isoler: l'éthyl-2-hexène-2-al, caractérisé par le F. de sa dinitro-2,4-phénylhydrazone: F. 119°, ainsi qu'un mélange de XII et de Xc; ce dernier corps cristallise par refroidissement de la masse; F. 88—89°. Le diol n'est pas obtenu à l'état pur; Eb. 140—150°/0,1; H actifs, calculé 2; trouvé 1,05.

Estérifié les 50% de la masse restante (138 g) par traitement, à 20—25°, par un mélange d'anhydride acétique (200 g) et de pyridine (200 cm<sup>3</sup>)<sup>17</sup> pendant 48 h, puis distillé; obtenu 13 g Xb; Eb. 135—137°/0,1 Torr; d<sub>4</sub><sup>18</sup> = 1,015; n<sub>D</sub><sup>18</sup> = 1,496; PM calculé 348; trouvé (sapon.) 374.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> Calculé C 72,41 H 9,19% Trouvé C 72,93 H 8,97%

L'oxydation de 2 g du diol acétylé Xb par 27 g de permanganate de potassium fournit 1 g d'acide phthalique, caractérisé sous forme d'anhydride, F. 125°; PM calculé 148; trouvé (acidimétrie) 151. Obtenu également 0,3 g d'acide oxalique.

3. *Magnésien de l'α-chlorisopropyl-benzène* (XI). Le diméthyl-phényl-carbinol, utilisé pour la synthèse de XI, se décompose partiellement au cours de la distillation en isopropénylbenzène; le mélange hydrocarbure-carbinol est saturé à 0° par le gaz chlorhydrique; on coule la solution sur de la glace, reprend à l'éther, neutralise par HNaCO<sub>3</sub>. Comme le produit ne peut pas être purifié par distillation<sup>15</sup>, nous l'avons utilisé tel quel, après l'avoir séché sur du sulfate de sodium anhydre; les constantes suivantes ont été obtenues, après évaporation de l'éther sous vide: d<sub>4</sub><sup>18</sup> = 1,040; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,518; RM calculé 44,9; trouvé 44,8.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>Cl Calculé Cl 22,94% Trouvé Cl 23,14%

La réaction de XI sur le magnésium, même avec entraînement au bromure d'éthyle, donne presque exclusivement le produit de duplication XIc. Nous avons introduit simultanément sur le magnésium, d'une part un mélange de 108 g (0,7 mole) de XI et de 109 g (1 mole) de bromure d'éthyle, en solution dans 700 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, et d'autre part une solution de 216 g de butanal (3 moles) dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre; le milieu réactionnel a été maintenu à l'ébullition pendant la durée de l'introduction; puis la réaction a été complétée par un chauffage à reflux de 3 h.

A la distillation des produits de réaction, isolé une fraction de tête contenant probablement de l'isopropénylbenzène (environ 40% d'après l'indice de brome). Obtenu

également l'hexanol-3, Eb. 135°;  $n_D^{18} = 1,410$ , ainsi que 90 g de XII et 47 g de dibenzyle XI c, F. 113—114°. Le résidu (17 g) est oxydé par le permanganate de potassium; il fournit exclusivement l'acide oxalique.

*Réactions de l'éthyl-2-hexène-2-al avec le bromure de phénylmagnésium et le chlorure de benzylmagnésium.*

1. *Avec le bromure de phénylmagnésium.* Le magnésien a été préparé à partir de 157 g (1 mole) de bromobenzène en solution dans 400 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre et de 27 g de magnésium. Ajouté en agitant, à l'ébullition du milieu, 126,2 g (1 mole) d'éthyl-2-hexène-2-al en solution dans 500 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Produits bruts isolés comme d'habitude. Obtenu par distillation 10 g d'aldéhyde non transformé, 95 g XIII et 65 g XIV.

Diène XIII, Eb. 103°/0,1 Torr;  $d_4^{18} = 0,924$ ;  $n_D^{18} = 1,563$ ; RM calculé 62,3; RM trouvé 65,4<sup>30</sup>; PM calculé 186; trouvé (indice de brome) 195, (cryoscopie dans benzène) 178.

Ether XIV, Eb. 186—190°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,963$ ;  $n_D^{20} = 1,536$ ; PM calculé 390; trouvé (indice de brome) 394.

L'hydrocarbure saturé XVII est obtenu par hydrogénéation de XIII, à 140—150° en présence de Ni de *Raney*; Eb. 61—63°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,868$ ;  $n_D^{20} = 1,492$ ; RM calculé 63,3; trouvé 63,4.

$C_{14}H_{22}$  Calculé C 88,4 H 11,5% Trouvé C 88,1 H 11,2%

XIV a été hydrogénéé catalytiquement à 140—150°, en présence de Ni de *Raney*; obtenu XVIII, Eb. 166—168°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,939$ ;  $n_D^{20} = 1,510$ ; RM calculé 125,2; trouvé 125,7.

$C_{28}H_{42}O$  Calculé C 85,2 H 10,6% Trouvé C 85,2 H 10,4%

L'estérisation des produits bruts obtenus dans une autre opération, après évaporation de la couche éthérée, préalablement neutralisée par  $HNaCO_3$  et séchée sur  $Na_2SO_4$  anhydre, a été effectuée selon la méthode de *Späth*<sup>17</sup>). Le mélange de 40 g de substance, 80 g d'anhydride acétique et 80 cm<sup>3</sup> de pyridine sèche est agité 14 h à température ordinaire, puis laissé 48 h au repos. La distillation fournit uniquement le dérivé acétylé de XV (41 g); Eb. 145—147°/10 Torr;  $d_4^{20} = 0,973$ ;  $n_D^{20} = 1,500$ ; RM calculé 73,7; trouvé 74,3; PM calculé 246; trouvé (indice de saponification) 253.

XV est obtenu si l'on prend la précaution de neutraliser la solution éthérée des produits de la réaction avec l'organomagnésien, après la dissolution des sels basiques de magnésium, et si l'on distille en présence de 1% de carbonate de sodium; Eb. 106—108°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,957$ ;  $n_D^{20} = 1,517$ ; RM calculé 64,3; trouvé 64,9; PM calculé 204; trouvé (dosage H actif) 208.

145 g XV, hydrogénés à 100—140°, en présence de 12 g Ni de *Raney*, ont donné 27 g XVII et 91 g XVI (60% de rendement); Eb. 140—142°/10 Torr;  $d_4^{18} = 0,942$ ;  $n_D^{18} = 1,504$ ; RM calculé 64,7; trouvé 64,2; PM calculé 206; trouvé (dosage H actif) 207.

*Condensation de XIII avec l'anhydride maléique: anhydride phényl-tétrahydro-phthalique substitué XX.* Nous avons chauffé, en agitant, pendant 12 h à 130—140° un mélange de 37,2 g (0,2 mole) de XIII et de 20 g d'anhydride maléique; par distillation, obtenu 45 g XX, Eb. 180—183°/0,1 Torr; la masse cristallise par addition de méthanol, elle est recristallisée dans l'éther de pétrole; F. 78—79°; PM calculé 284; trouvé (indice de saponification) 293.

$C_{18}H_{20}O_3$  Calculé C 76,05 H 7,04% Trouvé C 76,10 H 7,26%

*Synthèse de XVIII.* Celle-ci a été réalisée par action du bromo-1-phényl-1-éthyl-2-hexane (XIX) sur le sel de sodium du phényl-1-éthyl-2-hexanol-1 (XVI). Le dérivé bromé XIX a été obtenu avec un rendement de 83% par addition, à température ordinaire, de 22 g de tribromure de phosphore à 45 g de carbinol, suivie d'une chauffe de 3 h à 60—70°;

<sup>30</sup>) Une telle différence est due à la présence de doubles liaisons conjuguées; la valeur de l'exaltation de réfraction moléculaire est de 3,1 dans ce cas.

après refroidissement, la masse a été lavée à l'eau, reprise à l'éther, neutralisée par  $\text{HNaCO}_3$ , puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; Eb. 142—144°/10 Torr;  $d_4^{20} = 1,145$ ;  $n_D^{20} = 1,527$ ; RM calculé 71,0; trouvé 71,8.

A un mélange de 150 cm<sup>3</sup> de toluène sec et de 4 g de sodium, chauffé à ébullition, on a ajouté goutte à goutte en agitant 35 g (0,17 mole) de carbinol XVI; le chauffage a été maintenu jusqu'à dissolution complète du sodium (environ 6 h). Ajouté alors, à ébullition, 40 g de XIX (0,15 mole), puis chauffé encore 30 h; le mélange a été traité à l'eau puis repris à l'éther. Le rendement en éther XVIII est de 30%; Eb. 158°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,934$ ;  $n_D^{20} = 1,515$ ; (constantes à comparer avec celles du produit obtenu par hydrogénéation de XIV).

2. *Avec le chlorure de benzylmagnésium.* Le magnésien a été préparé à partir de 190 g de chlorure de benzyle (1,5 mole), en solution dans 600 cm<sup>3</sup> d'éther, et 41 g de tournures de magnésium. Ajouté à ébullition 190 g (1,5 mole) d'éthyl-2-hexène-2-al, en solution dans 350 cm<sup>3</sup> d'éther.

La distillation des 3/4 de la masse obtenue après réaction et traitement habituel, a permis d'isoler 139 g d'alcool XXI et 11 g d'éther XXII; le résidu de distillation est négligeable.

XXI: Eb. 116—118°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,951$ ;  $n_D^{20} = 1,519$ ; RM calculé 68,9; trouvé 69,2; PM calculé 218; PM trouvé (dosage H actif) 212.

XXII: Eb. 165—169°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,983$ ;  $n_D^{18} = 1,544$ ; RM calculé 134,2; trouvé 133,9;

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}$  Calculé C 86,12 H 10,04% Trouvé C 86,13 H 9,58%

L'estérification du quart des produits bruts de la réaction de l'organomagnésien (33 g), par action de 54 g d'anhydride acétique dans 55 cm<sup>3</sup> de pyridine, à température ordinaire<sup>17)</sup>, a fourni uniquement le dérivé acétylé de XXI; Eb. 99—101°/0,1 Torr;  $d_4^{20} = 0,959$ ;  $n_D^{20} = 1,486$ ; RM calculé 78,3; trouvé 77,8; PM calculé 260; trouvé (indice de saponification) 257. Le résidu de distillation est de 2 g.

Le carbure diénique XXIII a été obtenu par distillation lente de 62 g de carbinol XXI, en présence de 2 g d'hydrogénosulfate de potassium; rendement 54 g; Eb. 141—143°/10 Torr;  $d_4^{20} = 0,906$ ;  $n_D^{17} = 1,554$ ; RM calculé 66,9; trouvé 70,3<sup>31)</sup>; PM calculé 200; trouvé (indice de brome) 190.

Le carbure saturé XXIV a été obtenu par hydrogénéation de XXIII, en présence de Ni de *Raney* à 100—150°. Eb. 126—128°/10 Torr;  $d_4^{20} = 0,858$ ;  $n_D^{17} = 1,489$ ; RM calculé 68,4; trouvé 67,8.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$  Calculé C 88,23 H 11,76% Trouvé C 87,84 H 11,45%

Nous avons chauffé à 120°, pendant 12 h, un mélange de 17 g (85 mmoles) de XXIII et de 8,5 g (85 mmoles) d'anhydride maléique; obtenu 20 g d'anhydride tétrahydro-phthalique substitué XXV, Eb. 160—170°/0,2 Torr; le produit cristallise par addition d'éther de pétrole; après recristallisation dans un mélange acide acétique-eau, F. 110—111°; PM calculé 298; trouvé (indice de saponification) 310.

## RÉSUMÉ.

1. Les homologues du chlorure de benzylmagnésium substitués sur le noyau par un ou plusieurs groupes méthyles en 2, 3, 4, 2—4 ou 2—5 donnent avec le butanal, en plus de l'alcool secondaire, un produit de réaction anormale, à savoir un diol. Celui-ci est formé par condensation en ortho, relativement au groupe  $-\text{CH}_2-\text{Mg}-\text{X}$ , d'une deuxième molécule d'aldéhyde. La proportion de ce produit anormal varie suivant la position et le nombre des substituants.

<sup>31)</sup> Dans ce cas la valeur de l'exaltation de réfraction moléculaire est de 3,4.

2. La réaction entre le butanal et les chlorures de benzylmagnésium alcoylés en  $\alpha$  par un reste méthyle ou éthyle conduit également au produit anormal.

3. L'éthyl-2-hexène-2-al n'offre pas cette anomalie réactionnelle avec le chlorure de benzylmagnésium; cependant on obtient ici, en plus de l'alcool secondaire non-saturé, encore l'éther correspondant.

4. L'alcool secondaire non-saturé phényl-1-éthyl-2-hexène-2-ol-1, obtenu par action de l'éthyl-2-hexène-2-al sur le bromure de phénylmagnésium, présente une tendance très grande à la déshydratation, soit intermoléculaire en éther correspondant, soit intramoléculaire en carburé diénique: phényl-1-éthyl-2-hexadiène-1,3.

Institut de Chimie, Université, Neuchâtel.

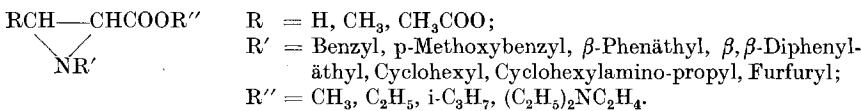
## 171. Darstellung und Eigenschaften substituierter Äthylenimincarbonsäureester und Äthylenimincarbinole

von R. v. Capeller, R. Griot, M. Häring und T. Wagner-Jauregg.

Prof. T. Reichstein zum 60. Geburtstag in alter Ergebenheit gewidmet  
von Th. Wagner-Jauregg.

(9, V, 57.)

Von der noch unbekannten Äthylenimincarbonsäure waren bisher einige Ester des N-Benzyl- und des N-Benzyl- $\beta$ -methyl-Derivates beschrieben<sup>1)</sup><sup>2)</sup>. Wir stellten etliche weitere Vertreter dieser Körperklasse her, so dass nun Verbindungen mit folgenden Substituenten vorliegen<sup>3)</sup>:



Einige Eigenschaften der erhaltenen Ester sind in Tab. I angegeben.

<sup>1)</sup> M. Stolberg, J. J. O'Neil & T. Wagner-Jauregg, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5045 (1953).

<sup>2)</sup> *M. Prostenik, N. P. Salzmann & H. E. Carter, J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1856 (1955).

<sup>3)</sup> Nach Durchführung unserer Versuche erhielten wir Kenntnis von der Arbeit von *H. Moureu, P. Chovin & L. Petit*, Bull. Soc. chim. France **1955**, 1573; Chem. Zbl. **1957**, 3268, in der einige weitere Vertreter dieser Reihe, nämlich 2-Phenyl-1-alkyl-äthylenimin-3-carbonsäure-äthylester und die entsprechenden 3-Carbonsäureamide beschrieben werden. Ein weiteres Amid, und zwar das Benzylamid des 1-Benzyl-2-carboxy-äthylenimins wurde bereits früher<sup>1)</sup> dargestellt.

Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen synthetisierten J. Smrt, J. Beránek, J. Sicher, J. Škoda, V. F. Hess & F. Šorm, *Experientia* **13**, 291 (1957), ferner das 1-Triphenylmethyl-2-carbomethoxy-äthylenimin. Auch die Äthylenimincarbonsäure wurde kürzlich beschrieben: K. D. Gundermann, *Angew. Chem.* **69**, 400 (1957).