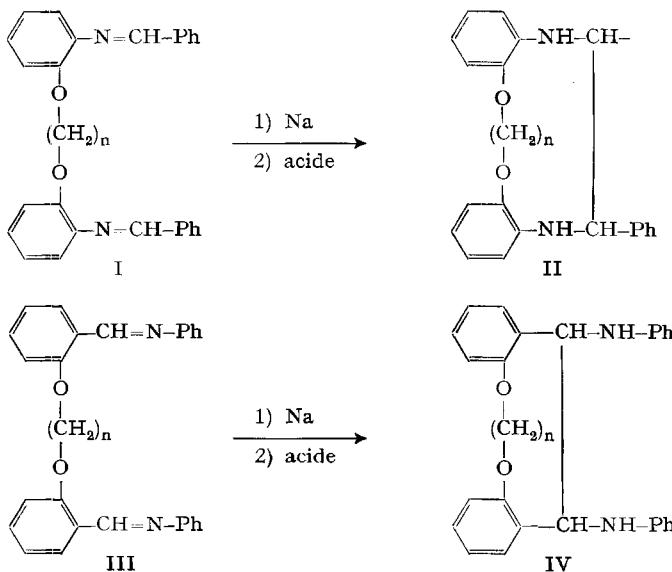


**141. Macrocycles synthétiques. III. Action de l'amalgame d'aluminium sur les di-imines des polyméthylènedioxy-2,2'-dibenzaldéhydes**

par J.-M. Bastian<sup>1)</sup> et R. Jaunin

(18 IV 63)

Ainsi que nous l'avons montré précédemment<sup>2) 3)</sup>, on peut obtenir les composés macrocycliques II ( $n = 2$  à 6) et IV ( $n = 4$  à 7) en traitant par le sodium, en milieu indifférent et sous haute dilution, puis par un acide, les dianiles I et III correspondants:



Dans le présent travail, nous nous sommes proposés de synthétiser des composés macrocycliques du type des composés IV, mais dans lesquels les groupes anilino sont remplacés par des groupes alcoyl- ou cycloalcoyl-amino.

Les dialdéhydes V, obtenus à partir de l'*o*-formylphénate de sodium et des bromures de polyméthylène appropriés, ont donné avec les amines VI les diimines VII–XI, qui n'avaient pas encore été décrites dans la littérature.

En hydrogénant les diimines VII–XI, nous avons obtenu les diamines XII–XVI, qui ont été isolées sous forme de chlorhydrates; ces composés sont également nouveaux.

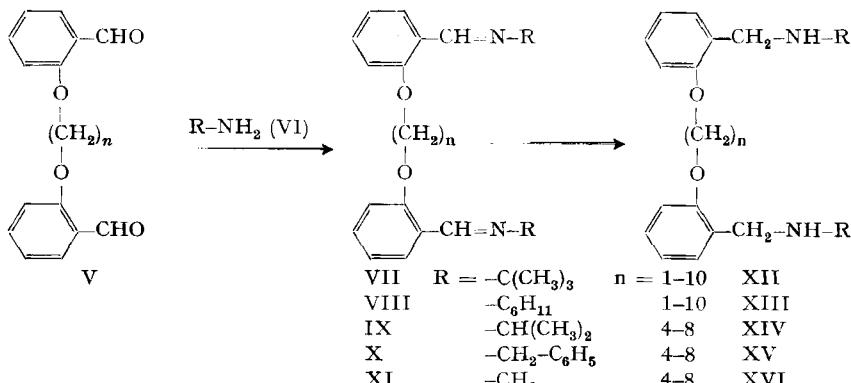
Traitées par une émulsion de sodium dans le toluène bouillant ou dans l'éther, puis par un acide, les diimines VII–XI n'ont pas donné de produits cycliques, mais

<sup>1)</sup> Adresse actuelle: Pharmaz.-Chem. Forschungslaboratorien, Sandoz AG., Bâle.

<sup>2)</sup> R. JAUNIN & R. HOLL, Helv. 41, 1783 (1958).

<sup>3)</sup> R. JAUNIN & J.-P. MAGNENAT, Helv. 42, 328 (1959).

essentiellement des diamines XII-XVI. Par contre, l'emploi, comme réducteur, d'amalgame d'aluminium dans l'éther humide<sup>4)</sup> nous a permis d'obtenir quelques composés cycliques avec des rendements inférieurs à 10%.



En nous inspirant des travaux de THIES et coll.<sup>5)</sup> sur la condensation réductive des benzylidène-alcoylamines, et de NEWMAN<sup>6)</sup> sur la réduction pinacolique de cétones mixtes aliphatiques-aromatiques, nous avons finalement adopté la méthode suivante:

L'aluminium, en grand excès, est activé par une solution éthanolique de chlorure mercurique; il réagit alors immédiatement avec l'éthanol dégageant de l'hydrogène naissant. Par adjonction d'un solvant indifférent (benzène sec) on diminue la vitesse de cette réaction. Dans une série d'essais, nous avons déterminé la durée optimum de la réaction de cyclisation en faisant varier la vitesse d'adjonction de la diimine, sous «haute dilution»; parallèlement, nous avons ajusté les quantités d'éthanol et de benzène, de façon que la totalité de l'aluminium réagisse dans le temps d'adjonction de la diimine. Ces essais nous ont montré que la durée de la réaction doit être aussi courte que possible, en respectant toutefois les conditions de la haute dilution. Nous avons ainsi été amenés à réduire ce temps de réaction, qui était de 20 à 40 h pour les cyclisations effectuées au moyen du sodium, à 6 h dans les réactions présentes. Nous avons également constaté que la présence d'oxygène pendant la réaction diminue sensiblement les rendements en produits cycliques; nous avons donc travaillé sous atmosphère d'azote purifié.

Nous avons alors étudié les possibilités d'applications de cette méthode en faisant réagir différentes séries de diimines dans lesquelles nous avons systématiquement fait varier la longueur de la chaîne polyméthylénique et la nature du groupement alcoyle fixé sur l'atome d'azote; nous avons ainsi obtenu les composés cycliques dialcoyés XVII-XXI:

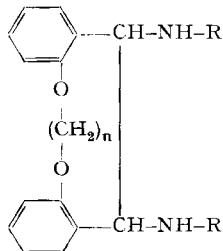
Parmi les produits de ces réactions nous avons généralement pu isoler, comme produits secondaires, les diamines XII-XVI, des huiles (polymères), et parfois des dialdéhydes V et des amines VI provenant de l'hydrolyse des diimines n'ayant pas réagi (v. Tabl. 1).

<sup>4)</sup> W. STÜHMER & G. MESSWARB, Arch. Pharmaz. 286, 221 (1953).

<sup>5)</sup> H. THIES, H. SCHÖNENBERGER & K. H. BAUER, Arch. Pharmaz. 291, 373 (1958).

<sup>6)</sup> M. S. NEWMAN, J. org. Chemistry 26, 582 (1961).

Les divers produits formés ont été séparés par extraction de la solution organique au moyen d'acide chlorhydrique dilué. Ce traitement provoque la précipitation de la plus grande partie des polymères. Les composés cycliques XVII à XXI (relativement basiques) passent dans la solution chlorhydrique, ainsi que les diamines XII-XVI et les amines VI, et sont libérés à l'aide d'hydroxyde de sodium. Les dialdéhydes V, ainsi que certains polymères, restent dans le solvant organique; les di-aldehydes sont isolés par cristallisation fractionnée.



XVII	$R = -C(CH_3)_3$	$n = 1 \text{ à } 10$
XVIII	$-C_6H_{11}$	1 à 10
XIX	$-CH(CH_3)_2$	4 à 8
XX	$-CH_2-C_6H_5$	4 à 8
XXI	$-CH_3$	4 à 8

Les composés basiques ainsi libérés sont soumis à la chromatographie à gradient de pouvoir éluant. En utilisant le système d'éluants: cyclohexane, tétrachlorure de carbone, chlorure de méthylène, éther et éthanol absolu, nous avons obtenu une très bonne séparation; les composés cycliques sont élués complètement par le tétrachlorure de carbone.

Le Tableau 1 montre que les rendements en produits cycliques dépendent de la longueur de la chaîne polyméthylénique et présentent un maximum pour les cycles de 12 à 16 chaînons<sup>7)</sup>; en effet, pour les cycles plus petits, l'encombrement stérique de la molécule provoque des tensions relativement fortes, alors que pour les chaînes longues, la probabilité de formation d'une liaison intramoléculaire diminue.

Ces rendements dépendent également du caractère stérique des radicaux alcoyle fixés sur les atomes d'azote. Ainsi que l'ont relevé STETTER *et coll.*<sup>8)</sup>, les réactions de cyclisation sont, d'une manière générale, moins sensibles aux empêchements stériques que les réactions de polymérisation correspondantes. Dans notre cas, nous constatons par exemple que les rendements en composés macrocycliques cyclohexylés sont systématiquement supérieurs à ceux des dérivés isopropylés correspondants; ce résultat doit nécessairement provenir d'un effet stérique. Les rendements particulièrement favorables obtenus avec les dérivés di-*t*-butylés doivent également s'expliquer par le fait qu'en raison de leur encombrement stérique considérable, les groupes *t*-butyle entravent la réaction de polymérisation davantage que celle de cyclisation.

L'examen des rendements en dialdéhydes V provenant des produits de départ non transformés fait également apparaître certaines différences de réactivité entre les diverses séries de diamines étudiées; le résultat le plus frappant est l'inertie relative des diamines diméthylées, les moins réactives de toutes. Il s'agit là manifeste-

<sup>7)</sup> De nombreux auteurs ont fait une constatation analogue; voir par exemple K. ZIEGLER, dans Houben & Weyl, Methoden der org. Chemie, Vol. IV 2, p. 729, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

<sup>8)</sup> H. STETTER, B. SCHÄFER & H. SPANGENBERGER, Chem. Ber. 89, 1620 (1956); H. STETTER, *ibid.* 86, 197 (1953).

Tableau 1. Réactions de cyclisation

Diimine	R	n	Macrocycle		Diamine		Diald. V Rdt %
				nb. chaînons	Rdt %		
VII	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	XVII				XII	
		1		9	20	—	12
		2		10	16	—	7
		3		11	52	—	2
		4		12	41	—	—
		5		13	62	2	—
		6		14	51	—	—
		7		15	50	3	—
		8		16	50	—	—
		9		17	43	4	—
		10		18	14	2	—
VIII	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(=\text{O})_2-$	XVIII				XIII	
		1		9	7	—	5
		2		10	8	—	5
		3		11	11	—	3
		4		12	31	—	—
		5		13	23	—	—
		6		14	30	2	—
		7		15	27	—	—
		8		16	30	—	—
		9		17	8	3	4
		10		18	18	3	5
IX	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	XIX				XIV	
		4		12	18	—	—
		5		13	8	—	—
		6		14	18	—	—
		7		15	12	—	—
		8		16	19	—	—
X	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	XX				XV	
		4		12	11	2	—
		5		13	4	5	—
		6		14	12	2	—
		7		15	—	4	—
		8		16	4	2	—
XI	$-\text{CH}_3$	XXI				XVI	
		4		12	4	—	17
		5		13	2	—	12
		6		14	6	—	18
		7		15	—	—	17
		8		16	4	—	17
		IV		12	31	—	—
		XXII		16	7	—	6

ment d'un effet électronique, mais son interprétation correcte exigerait une étude approfondie du mécanisme de la réaction.

Les composés macrocycliques XVII–XXI possèdent deux atomes de carbone asymétriques porteurs de substituants identiques; on pouvait donc prévoir la formation de deux diastéréo-isomères, c'est-à-dire une forme *méso* et une forme ( $\pm$ ). Alors que les travaux précédents<sup>2) 3)</sup> n'avaient abouti qu'à l'isolement de l'une des formes, probablement la forme *méso*, nous avons pu séparer les deux diastéréoisomères des composés cycliques di-*t*-butylés XVII et dicyclohexylés XVIII, soit par différence de solubilité de leurs chlorhydrates, soit par cristallisation fractionnée des bases dans un alcool ou dans le diméthylformamide<sup>9)</sup>. Cette dernière méthode, simple et rapide, nous semble la meilleure: la forme *méso*, peu soluble dans le diméthylformamide, cristallise par refroidissement d'une solution même diluée; la solution-mère, concentrée, donne après un repos prolongé, le racémique sous forme de très gros cristaux. Pour identifier les deux formes, nous avons eu recours aux critères de solubilité et de température de fusion. En effet, la forme ( $\pm$ ) est généralement plus soluble que la forme *méso* correspondante; pour de très nombreux dérivés du dianilino-1,2-diphényl-1,2-éthane, le point de fusion du racémique est inférieur à celui du *méso*<sup>10) 11)</sup>. Comme ces critères ne sont cependant pas absous, nous avons, dans certains cas, dédoublé la forme ( $\pm$ ) au moyen des acides resp. D- et L-dibenzoyltartriques, et isolé les formes actives des composés cycliques.

Pour les autres composés cycliques (XIX–XXI), nous n'avons pu isoler qu'une seule des formes, probablement la forme *méso*, des essais de dédoublement au moyen d'acides optiquement actifs étant restés vains. On peut supposer que les deux formes prennent naissance dans la réaction de cyclisation, mais que la forme ( $\pm$ ), plus fragile, est détruite lors du traitement chimique subséquent. Il est d'autre part fort possible que cette réaction de cyclisation présente un certain degré de stéréosélectivité<sup>12)</sup>. De toutes façons, l'examen des modèles moléculaires de STUART & BRIEGLEB révèle que la liaison fermant le cycle est soumise à une tension beaucoup plus forte dans les formes actives que dans la forme *méso* correspondante.

Les poids moléculaires des composés cycliques ont été déterminés dans certains cas par la méthode de distillation isotherme suivant SIGNER & BARGER<sup>13)</sup>; avec l'allylamine comme solvant et l'azobenzène comme substance de référence, la précision est de l'ordre de 2 à 3%. Dans d'autres cas, nous avons également procédé par titrage potentiométrique, dans l'acide acétique glacial, à l'acide perchlorique 0,1N; cette méthode, plus rapide et plus précise que la précédente (précision env. 1%), convient bien aux composés cycliques XVII–XIX, mais ne peut s'appliquer aux composés dibenzylés XX et diméthylés XXI, qui se décomposent dans les conditions du titrage.

<sup>9)</sup> Pour les dérivés du dianilino-1,2-diphényl-1,2-éthane, l'isomère *méso* forme avec le diméthylformamide un complexe peu soluble, alors que le racémique donne un complexe beaucoup plus soluble qui ne cristallise qu'en solution très concentrée<sup>10)</sup>; nos composés cycliques sont manifestement trop basiques pour donner de tels complexes.

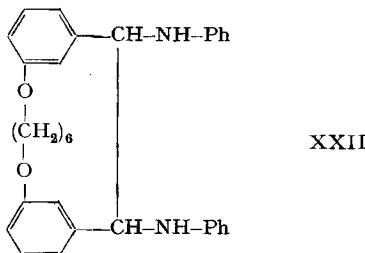
<sup>10)</sup> R. JAUNIN, Helv. 39, 111 (1956).

<sup>11)</sup> R. JAUNIN & P. COURBAT, Helv. 44, 309 (1961).

<sup>12)</sup> H. W. BERSCH, Angew. Chem. 68, 617 (1956).

<sup>13)</sup> R. SIGNER, Liebigs Ann. Chem. 478, 246 (1930); E. P. CLARK, Ind. engng. Chemistry, Analyt. Ed. 13, 820 (1941).

Finalement, nous avons pu démontrer que la méthode de cyclisation à l'amalgame d'aluminium était supérieure à la méthode au sodium également dans le cas des dianiles des polyméthylénedioxy-dibenzaldéhydes étudiés précédemment. C'est ainsi que nous avons préparé les deux composés macrocycliques IV,  $n = 4$ , et XII,  $n = 6$ , avec des rendements resp. de 31% et 7%; or la méthode de cyclisation au sodium avait fourni seulement 15% du premier composé<sup>2)</sup> et avait abouti à un rendement nul dans le cas du second<sup>14)</sup>.



### Partie expérimentale

Sauf indication contraire, les F. ont été déterminés sur la platine chauffante de KOFLER et sont corrigés. Les microanalyses ont été effectuées par M. le Dr K. EDER, Ecole de Chimie, Genève.

1. *Polyméthylénedioxy-2,2'-dibenzaldéhydes V*. Toutes ces substances ont été décrites précédemment<sup>3)</sup>, à l'exception du composé en  $n = 9$ , que nous avons obtenu par la même méthode. Rendement 90%. Après recristallisation dans l'éthanol, F. 64,5–65,5°.

$C_{23}H_{28}O_4$  Calc. C 74,97 H 7,66% Tr. C 75,10 H 7,50%

2a. *Polyméthylénedioxy-2,2'-bis-(N-alcoybenzylidène-imines) VII–X*. A une solution de 0,05 mole de polyméthylénedioxy-2,2'-dibenzaldéhyde V dans la quantité minimum d'éthanol bouillant on ajoute 0,105 mole d'amine VI, puis chauffe à reflux 15 min. Après refroidissement, on amorce la cristallisation en frottant les parois du récipient avec une fine spatule<sup>15)</sup>. Le produit est généralement pur après 2 recristallisations (Tabl. 2).

2b. *Polyméthylénedioxy-2,2'-bis-(N-méthylbenzylidène-imines) XI*. On dissout 0,05 mole de polyméthylénedioxy-2,2'-dibenzaldéhyde V dans la quantité minimum d'éthanol bouillant et fait passer un courant de monométhylamine sèche, jusqu'à saturation, en maintenant le chauffage à reflux. On chauffe encore 10 min, laisse refroidir et amorce la cristallisation en frottant les parois du récipient avec une fine spatule<sup>15)</sup>. Après quelques heures de repos à la glacière, le pré-cipité est essoré et recristallisé (Tabl. 2).

3. *Polyméthylénedioxy-2,2'-bis-(N-alcoylbenzylamines) XIII–XVI*. On dissout 0,0025 mole de diimine VII–XI<sup>16)</sup> dans 50 ml d'éthanol absolu, ajoute 0,1 g PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O et hydrogène sous pression ordinaire et à la température ambiante. Lorsque l'hydrogénéation est terminée (consommation de la quantité théorique en 4 à 8 h suivant les cas), on filtre la solution et évapore le solvant sous pression réduite. Toutes ces diamines possèdent des F. relativement bas ou sont liquides. On peut les purifier par recristallisation de leurs chlorhydrates dans l'éthanol. Rendements: 90–95%.

4. *Composés macrocycliques XVII–XXII*. L'appareillage utilisé est semblable à celui décrit dans les travaux précédents<sup>2),3)</sup>. Après avoir placé dans le ballon à réaction 12 g de fine limaille

<sup>14)</sup> R. JAUNIN & A. STOLL, Helv. 43, 1864 (1960).

<sup>15)</sup> De nombreux composés, particulièrement ceux qui contiennent un nombre impair de groupements méthylène, ne cristallisent qu'après un repos de 2 à 3 jours à la glacière, ou que dans le propanol-2.

<sup>16)</sup> Pour les diimines dicyclohexylées VIII, on remplace avantageusement l'éthanol par 50 ml d'acide acétique glacial et hydrogène sous les mêmes conditions; l'hydrogénéation dure alors 1–2 h.

Tableau 2. Polyméthylénedioxy-2,2'-bis (*N*-alcoyldibenzylidène-imines)

n	Formule brute	Solv. recr.	F. °C	Rdt %	Calculé			Trouvé		
					% C	% H	% N	% C	% H	% N
<b>VII, R = -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>										
1	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	74-75	82			7,65			7,42
2	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	89,5-90	90	75,75	8,48		75,80	8,44	
3	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	80,5-81,5	88			7,10			6,89
4	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	109-109,5	92			6,86			6,64
5	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH 95%	79-80,5	84	76,74	9,06		76,87	9,02	
6	C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH 95%	126,5-128	98	77,02	9,23		76,84	9,10	
7	C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	65-66	94			6,22			6,16
8	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH 95%	91,5-92	97	77,54	9,54		77,48	9,40	
9	C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	63-64	85			5,85			6,03
10 <sup>a)</sup>	C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	41-43	87						
<b>VIII, R = -C(=O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>										
1	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	77-78	92			6,70			6,51
2 <sup>a)</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>		liq.	82						
3	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	78-78,5	78			6,28			6,21
4	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	130,5-131	99	78,22	8,75		78,60	8,72	
5	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	100-100,5	89			5,90			5,75
6	C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	106-107	97	78,68	9,07		78,72	8,86	
7	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	n-PrOH	76,5-78	72			5,58			5,29
8	C <sub>34</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	80-80,5	98	79,03	9,36		78,87	9,21	
9 <sup>a)</sup>	C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>		liq.	71						
10	C <sub>36</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	65,5-66	96	79,37	9,62		79,22	9,66	
<b>IX, R = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>										
4	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	98,5-99,5	92			7,36			7,15
5 <sup>a)</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	25-30	90						
6	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	81-82,5	93			6,86			6,70
7 <sup>a)</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>		liq.	90						
8	C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	79,5-81	92	77,02	9,23		76,88	9,09	
<b>X, R = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>										
4	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH 95%	95-96,5	95	80,64	6,77		81,03	6,94	
5 <sup>a)</sup>	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>		liq.	94						
6	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH 95%	94,5-96	96	80,92	7,19		80,73	7,07	
7	C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	48-48,5	96			5,40			5,41
8	C <sub>36</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH 95%	90-91,5	94	81,16	7,57		81,10	7,65	
<b>XI, R = -CH<sub>3</sub></b>										
4	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	83-84	92			8,44			8,26
5	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	i-PrOH	47-48,5	89	74,52	7,74		74,38	7,81	
6	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	108-109,5	93			7,95			7,76
7	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	n-PrOH	39-42	89			7,65			7,32
8	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	EtOH	50,5-51,5	91	75,75	8,48		75,80	8,44	

<sup>a)</sup> Ces produits n'ont pas été analysés en raison des difficultés de purification.

d'aluminium, on balaie tout l'appareillage par un courant d'azote purifié<sup>17)</sup>, jusqu'à élimination totale de l'oxygène (env. 12 h). On introduit alors une solution de 10 g de chlorure mercurique (un fort excès est nécessaire) dans 850 ml d'éthanol absolu, chauffe et, lorsque l'hydrogène commence à se dégager, ajoute sous agitation 850 ml de benzène fraîchement distillé et séché sur sodium. Lorsque l'azéotrope benzène-éthanol commence à refluxer, on place dans le réservoir du dispositif de dilution une solution de 0,03 mole de diimine VII–XI<sup>18)</sup> (pour les composés cycliques diarylés IV et XXII on ajoute 0,03 mole de dianile correspondant), dans un mélange de 150 ml d'éthanol absolu et 150 ml de benzène sec, et règle le débit de telle sorte que la totalité de la solution s'écoule en 6 h. Le courant d'azote est réglé à env. 2 bulles par sec.

Lorsque l'adjonction de la diimine est terminée, on chauffe encore 1 h à reflux, puis distille env. 1000 ml de solvant. On introduit alors par le dispositif de dilution, en l'espace de 30 min, 200 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 15%, puis, directement dans le ballon, 800 ml de cette même solution; on chauffe ensuite encore 10 min à reflux. L'agitation et le courant d'azote sont maintenus pendant toutes ces opérations.

Après refroidissement, on sépare la couche organique, extrait la couche aqueuse trois fois au benzène, réunit les phases organiques et chasse le solvant sous pression réduite, à une température inférieure à 50°, afin d'éviter toute décomposition. Le résidu est repris par 400 ml d'éther et traité à deux reprises, au moyen d'un «Vibro-Mischer» avec 500 ml d'acide chlorhydrique 2N froid. Le précipité résineux des polymères est éliminé par filtration. La solution éthérée, après lavage à l'hydroxyde de sodium, puis à l'eau, est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Le résidu<sup>19)</sup> est dissous dans la quantité minimum d'éthanol bouillant; la solution, filtrée à chaud, est abandonnée à la glacière pendant 48 h. Le dialdéhyde V qui précipite est essoré, séché et pesé.

La solution aqueuse chlorhydrique est alcalinisée par une solution d'hydroxyde de sodium 2N, la température étant maintenue au-dessous de 20°, puis extraite au toluène. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à élimination dans les eaux de lavage de l'alcalinité et de l'anion chlorure, puis évaporée sous pression réduite, à une température inférieure à 50°. On sèche le résidu sous vide et le soumet à la chromatographie à gradient de pouvoir éluant, en procédant comme suit:

A) Cas des dérivés *t-butylés* XVII et *cyclohexylés* XVIII. On dissout le résidu dans 50 ml de tétrachlorure de carbone<sup>20)</sup>, ajoute 20 g d'alumine<sup>21)</sup> et agite jusqu'à décoloration de la solution surnageante. On transvase le tout dans une colonne à chromatographie de 30 cm de longueur et 1,5 cm de diamètre, chargée de 20 g d'alumine<sup>21)</sup>. On élue en introduisant progressivement 300 ml de tétrachlorure de carbone, 300 ml de chlorure de méthylène, 150 ml d'éther et 150 ml d'éthanol absolu<sup>20)</sup>. Le débit est réglé à 1–2 ml par min et on recueille des fractions de 20–30 ml qui sont évaporées séparément sous pression réduite, à une température inférieure à 50°.

Le premier groupe de fractions (généralement les fract. 1 à 7) est repris par quelques ml d'éthanol ou de propanol-2, et abandonné à la glacière 1 à 2 h. Le composé cyclique qui cristallise est essoré et recristallisé 1 fois (Tabl. 3).

Du groupe de fractions suivant on retire la diamine XII–XVI en reprenant le résidu de l'évaporation de ces fractions dans 10 à 15 ml d'éther; on filtre la solution et y introduit un courant de gaz chlorhydrique: le chlorhydrate précipité est essoré, lavé avec un peu d'éther et recristallisé dans l'éthanol.

<sup>17)</sup> L'azote est purifié par passage à travers une solution de FIESER (L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. 46, 2639 (1924)), ou sur du cuivre finement divisé (F. R. MEYER & G. RONGE, Z. angew. Chem. 52, 637 (1939)).

<sup>18)</sup> Lorsque les diimines étaient liquides ou de f. inférieur à 50°, nous avons utilisé directement les produits bruts.

<sup>19)</sup> Les composés cycliques diarylés IV et XXII, très peu basiques, sont isolés de ce résidu par chromatographie (voir page 1258).

<sup>20)</sup> Tous les solvants ont été purifiés préalablement par chromatographie sur alumine, suivant les indications de «Chromatographie mit Aluminiumoxyden WOELM», Eschweg, Allemagne 1956; voir aussi: G. WOHLLEBEN, Angew. Chem. 67, 741 (1955) et 68, 752 (1956).

<sup>21)</sup> Alumine basique d'Activité I, WOELM, Eschweg, Allemagne.

Tableau 3. Composés macrocycliques XVI-XXII et IV

N°	R	n	Formule brute (rdt %)	Isomère *)	F. °C	Solv. recrist.	P. M.		Calculé		Trouvé			
							Calc.	Tr.**)	% C	% H	% N	% C	% H	% N
<b>XVII</b>														
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (20)	b	(±) <i>méso</i>	75-77 93,5-95	EtOH 50%	368,5	74,96	8,75	7,60	74,79	8,90	7,54	
	2	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (16)	a	(±) <i>méso</i>	86-86,5 91,5-93	<i>i</i> -PROH	368,5 382,5	74,96 75,35	8,75	7,60	74,99	8,74	7,59	
	3	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (52)	b	(±) <i>méso</i>	133-134,5 146-147,5	EtOH	396,6	75,72	9,15	7,06	75,99	9,15	7,54	
	4	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (41)	a	(±) <i>méso</i>	129-130,5 140-141,5	EtOH	410,6 410,6	75,72 420,5 (d)	9,15	7,06	76,07	9,36	7,17	
	5	C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (62)	c	(±) <i>méso</i>	133-134 184-185	EtOH	424,6 424,6	422,8 (e)	76,06 76,37	9,33 9,49	76,15 76,51	9,07 9,43	6,96 6,59	
	6	C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (51)	c	(±) <i>méso</i>	138-139,5 182,5-183	EtOH	438,7 438,7	448,0 (d)	76,67 76,67	9,65 9,65	76,86 76,86	9,66 9,66	6,45 6,45	
	7	C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (50)	c	(±) <i>méso</i>	93-96 130-134	EtOH	452,7 452,7	450,7 (e)	76,67 76,94	9,65 9,80	76,21 76,57	9,39 9,39	7,12 6,48	
	8	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (50)	c	(±) <i>méso</i>	108-110 139-140	EtOH	466,7 466,7	468,5 (d)	77,20 77,20	9,94 9,94	77,17 77,30	9,72 9,79	6,15 6,21	
	9	C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (43)	c	(±) <i>méso</i>	75-77 71-72	MeOH	480,7 480,7	476,0 (d)	77,45 77,45	10,06 10,06	77,51 77,51	10,14 10,08	5,79 5,82	
	10	C <sub>32</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (14)	c	(±) <i>méso</i>	66-67 78-80	<i>n</i> -PROH <i>n</i> -PROH	494,8 494,8	494,8	77,68 77,68	10,20 10,20	5,66 5,66	77,51 77,54	10,21 10,27	5,46 5,54
<b>XVIII</b>														
	1	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (7)	?	?	190-191	EtOH + CCl <sub>4</sub>	420,6	77,10	8,63	6,66	77,16	8,38	6,72	
	2	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (8)	?	143,5-144	<i>n</i> -PROH	434,6	431,7 (e)	77,38	8,81	6,45	77,24	8,72	6,51	
	3	C <sub>23</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (11)	?	114,5-115	<i>i</i> -PROH	448,7	77,64	8,99	6,24	77,60	9,04	6,39		
	4	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (31)	?	202-204 (d.)	EtOH	462,7	465,0 (d.)	77,88	9,15	6,06	78,08	9,22	6,06	
	5	C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (23)	a	(±) <i>méso</i>	116-118 134-134,5	EtOH	476,7	474,1 (e)	78,11	9,30	5,88	78,14	9,06	
	6	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (30)	a	(±) <i>méso</i>	105-106 108,5-109	<i>i</i> -PROH <i>i</i> -PROH	490,7 490,7	493,0 (d.)	78,32	9,45	5,71	78,26	9,42	
	7	C <sub>33</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (27)	a	(±) <i>méso</i>	116-117 128-130	<i>n</i> -PROH EtOH	504,8 504,8	500,5 (d.)	78,52	9,59	5,55	78,74	9,60	
									78,52	9,59	5,55	78,71	9,52	

8	$C_{34}H_{50}O_2N_2$ (30)	a	( $\pm$ ) <i>meso</i>	146-147,5	EtOH	518,8	515,7 (e)	78,72	9,71	5,40	78,64	9,67	5,36	
9	$C_{35}H_{52}O_2N_2$ (8)	b	( $\pm$ ) <i>meso</i>	151-151,5 114-115,5 122-123,5 100-102,5 108-109,5	EtOH <i>i</i> -ProH <i>i</i> -ProH EtOH EtOH	518,8 532,8 532,8 546,8 546,8	78,72 9,84 9,84 9,96 9,96	9,71 5,40 5,26 5,12 5,12	78,80 9,85 9,96 79,10 79,27	9,71 9,71 9,85 9,99 10,04	5,36 5,39 5,30 5,20 5,17			
10	$C_{36}H_{64}O_2N_2$ (18)	b	( $\pm$ ) <i>meso</i>	108-109,5	EtOH	542,5 (d)	79,07	9,96	5,12	79,10 79,27	9,99 10,04	5,20 5,17		
XIX	$-CH_2-$ 	4	$C_{24}H_{34}O_2N_2$ (18)	?	108-110	EtOH	382,6	383,8 (d)	75,35	8,96	7,32	75,44	8,91	7,34
	$C_{25}H_{36}O_2N_2$ (8)	5	?	152-153	<i>n</i> -BuOH	396,6	75,72	9,15	7,06	75,80	9,15	6,98		
	$C_{26}H_{38}O_2N_2$ (18)	6	?	112,5-114	<i>n</i> -BuO	410,6	76,06	9,33	6,82	76,10	9,63	6,64		
	$C_{27}H_{40}O_2N_2$ (12)	7	?	179-180	<i>i</i> -ProH	424,6	76,37	9,49	6,60	76,59	9,57	6,34		
	$C_{28}H_{42}O_2N_2$ (19)	8	?	130,5-131	EtOH	438,7	436,0 (d)	76,67	9,65	6,39	76,81	9,56	6,52	
XX	$-CH_2-$ 	4	$C_{32}H_{34}O_2N_2$ (10)	?	120-121,5	<i>t</i> -BuOH	478,6	80,30	7,16	5,85	80,32	7,24	5,88	
	$C_{33}H_{36}O_2N_2$ (3)	5	?	113-114,5	<i>i</i> -ProH	492,7	80,45	7,37	5,69	80,28	7,32	5,73		
	$C_{34}H_{38}O_2N_2$ (12)	6	?	114-115	EtOH	506,7	80,60	7,56	5,53	80,67	7,65	5,71		
	$C_{35}H_{42}O_2N_2$ (4)	8	?	103-104	EtOH	534,7	80,86	7,92	5,24	80,59	8,04	5,21		
XXI	$-CH_3$	4	$C_{20}H_{26}O_2N_2$ (4)	?	115-115,5	<i>n</i> -BuOH	326,4	73,59	8,03	8,58	73,39	8,12	8,49	
	$C_{21}H_{28}O_2N_2$ (2)	5	?	113-115	<i>n</i> -BuOH	340,5	74,08	8,29	8,23	74,17	7,77	7,93		
	$C_{22}H_{30}O_2N_2$ (6)	6	?	103-104	EtOH	354,6	74,54	8,53	7,90	74,69	8,37	7,79		
	$C_{23}H_{34}O_2N_2$ (4)	8	?	79-80	EtOH	382,6	75,35	8,96	7,32	75,30	8,79	7,29		
XXII	$-CH_3$	6	$C_{32}H_{34}O_2N_2$ (7)	?	162-163,5	<i>i</i> -ProH	478,6	80,30	7,16	5,85	80,15	7,41	5,79	
IV		4	$C_{38}H_{50}O_2N_2$ (31)	?	232-234 (déc.)	HCOOEt	450,6	79,97	6,71	6,22	79,50	6,69	6,20	

\*) Méthode de séparation des diastéréo-isomères, voir p. 1258.

\*\*) Les poids moléculaires ont été déterminés par l'une ou l'autre des méthodes suivantes, indiquées entre parenthèses: (d): suivant

SIGNER-BARGIER<sup>13</sup>). Solvant: allylamine; substance de référence: azobenzène; température du thermostat: 30°. - (e): par titrage potentiométrique avec une électrode de verre et une électrode de référence au calomel, à l'aide d'un Titriscop E 166 METROHM A.G., Herisau.

Dans les fractions suivantes, on peut recueillir parfois l'amine VI, puis différentes huiles brunes.

B) *Cas des dérivés isopropylés XIX, benzylés XX et méthylés XXI.* On dissout les produits basiques dans 75 ml de cyclohexane<sup>20)</sup>, ajoute 25 g d'alumine<sup>21)</sup> et agite jusqu'à décoloration de la solution. On transvase le tout dans une colonne à chromatographie de 40 cm de longueur et 1,5 cm de diamètre, contenant 25 g d'alumine<sup>21)</sup>. On élue successivement par 150 ml de cyclohexane, 250 ml de tétrachlorure de carbone, 150 ml de chlorure de méthylène, 100 ml d'éther et enfin 100 ml d'éthanol absolu<sup>20)</sup>. Le débit est réglé à 1–2 ml par min, et on recueille des fractions de 15 à 20 ml. On procède ensuite exactement comme ci-dessus (Tabl. 3).

C) *Cas des dérivés diarylés IV et XXII.* Ces composés cycliques se trouvent dans le résidu des produits neutres; celui-ci est dissous dans 50 ml de tétrachlorure de carbone<sup>20)</sup>, agité avec 20 g d'alumine<sup>21)</sup> et placé dans une colonne de 30 cm de longueur et 1,5 cm de diamètre, contenant 20 g d'alumine<sup>21)</sup>. On élue au moyen de 200 ml de tétrachlorure de carbone, 100 ml de chlorure de méthylène et 100 ml d'éthanol absolu<sup>20)</sup>. Le débit étant réglé à 1–2 ml par min, on recueille des fractions de 20–25 ml.

Après évaporation des 5 à 6 premières fractions, on reprend le résidu par quelques ml d'éthanol absolu et abandonne à la glacière. Le composé cyclique est ensuite essoré et recristallisé (Tabl. 3).

Le dialdéhyde V donne dans ces conditions, par réaction de CANNIZZARO, le diacide et le diol correspondants; ce dernier est isolé dans les fractions suivantes.

5. *Séparation des diastéréo-isomères des composés cycliques XVII et XVIII.* Les diastéréo-isomères ont été séparés dans certains cas (voir Tabl. 3) par différence de solubilité des bases libres (procédés a et b) et dans les autres cas par différence de solubilité des chlorhydrates (procédé c).

a) *Séparation des bases par cristallisation dans le diméthylformamide:* On dissout 1 g du mélange des diastéréo-isomères dans 2 ml de diméthylformamide bouillant, laisse refroidir à température ambiante, amorce la cristallisation par frottement des parois au moyen d'une baguette de verre et abandonne à la glacière pendant quelques h. La forme *méso* qui cristallise quantitativement, est essorée, lavée avec un peu de diméthylformamide, puis recristallisée. La solution-mère est concentrée à env. 0,3 ml sous vide, puis abandonnée à la glacière pendant 3 à 5 jours. La plus grande partie de la forme racémique cristallise en très gros cristaux. Chaque isomère est pur après 1 recristallisation.

b) *Séparation des bases par cristallisation dans un alcool:* On dissout 1 g du mélange des diastéréo-isomères dans 3 ml d'éthanol ou de propanol-2, puis refroidit à 0°. Le précipité est essoré et lavé avec un peu d'alcool froid. En répétant cette recristallisation 2 à 3 fois, on obtient une certaine quantité de la forme *méso*. Par concentration des différentes solutions alcooliques, on sépare la forme racémique plus ou moins pure.

c) *Séparation des chlorhydrates:* On dissout 1 g du mélange des diastéréo-isomères dans 50 ml d'éther et agite vigoureusement cette solution pendant 20 sec avec 50 ml d'acide chlorhydrique 2N. La plus grande partie de la forme *méso* précipite sous forme de chlorhydrate, qui reste en suspension dans la solution éthérente. Après séparation de la couche chlorhydrique, la solution éthérente contenant le précipité est agitée avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N, jusqu'à dissolution du précipité, puis lavée à l'eau. On évapore le solvant et obtient la forme *méso* que l'on recristallise.

Par neutralisation de la couche chlorhydrique au moyen d'hydroxyde de sodium 2N, le racémique précipite; il est essoré, lavé à l'eau et recristallisé.

Tableau 4. *Pouvoir rotatoire spécifique et F. de quelques antipodes*

Cycle	n	<i>Antipode (+)</i>		<i>Antipode (-)</i>	
		F. °C	[α] <sub>D</sub> <sup>21°</sup>	F. °C	[α] <sub>D</sub> <sup>21°</sup>
XVII  R = -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	146–146,5	+ 23° ± 5°	145–146,5	- 20° ± 5°
	5	191–191,5	+ 10° ± 5°	191–192	- 12° ± 5°
	8	143,5–144,5	+ 5° ± 5°	144–144,5	- 6° ± 5°

6. *Dédoublement des racémiques XVII et XVIII.* On dissout 0,5 g de racémique XVII ou XVIII dans 2 ml d'éthanol absolu et ajoute à chaud une solution de 0,55 g d'acide soit D-(+)-, soit L-(-)-dibenzoyltartrique dans 3 ml d'éthanol bouillant. Le dibenzoyltartrate correspondant se sépare sous forme d'un précipité volumineux que l'on essore et lave avec un peu d'éthanol. On dissout le dibenzoyltartrate dans 10 ml d'eau chaude, ajoute lentement 5 ml d'ammoniaque 1N, puis complété à 200 ml avec de l'eau. L'antipode resp. (+) et (-) est essoré après quelques h de repos à la glacière, puis recristallisé (Tabl. 4).

#### SUMMARY

The SCHIFF bases VII–XI, when added under conditions of high dilution to a suspension of amalgamated aluminum in a mixture benzene-ethanol, give the macrocyclic compounds XVII–XXI. In each series the yields depend on the length of the polymethylene chain and are largest for the 12- to 16-membered rings. On the other hand, for a given ring size, the yields vary strongly according to the nature of the group attached to the nitrogen atom and decrease in the order *t*-butyl > cyclohexyl > isopropyl > benzyl > methyl; this sequence seems to be determined mainly by steric effects.

Lausanne, Laboratoire de Chimie Organique de l'Université

## 142. Zur Kenntnis der Chemie einfacher Furenidone (« $\beta$ -Hydroxyfurane»)<sup>1)</sup><sup>1a)</sup>

von Ruth Ellen Rosenkranz<sup>2)</sup>, Kurt Allner<sup>3)</sup>, R. Good,  
W. v. Philipsborn und C. H. Eugster

Herrn Prof. Dr. F. LEUTHARDT zum 60. Geburtstag gewidmet

(16. IV. 63)

### A. Einleitung

Aus Untersuchungen verschiedener Autoren ergibt sich bekanntlich, dass einfache  $\alpha$ -Hydroxyfurane nicht als solche, sondern in Form der tautomeren ungesättigten  $\gamma$ -Lactone vorkommen. Bei den  $\beta$ -Hydroxyfuranen sind die Ergebnisse nicht so eindeutig: einzelnen Vertretern wird Enol-(«Phenol»), anderen Keton-Charakter zugeschrieben<sup>4)</sup>. Besonders hervorgehoben sei hier der alte Streit um die Natur des un-

<sup>1)</sup> 17. Mitteilung über Muscarin; vorläufige Mitt.: C. H. EUGSTER, K. ALLNER & R. E. ROSENKRANZ, Chimia 15, 516 (1961); 16. Mitt. über Muscarin: C. H. EUGSTER & K. ALLNER, Helv. 45, 1750 (1962). Über Ergebnisse dieser Arbeit wurde vorgetragen: im Kolloquium der Organisch-chemischen Anstalt, Universität Basel (20. 5. 1960, C. H. E.); an der Sommerversammlung der Schweiz. Chem. Ges. Biel (23. 9. 1961, C. H. E.); an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Ges. Basel (23. 2. 1963, W. v. P.).

<sup>1a)</sup> *Anmerkung der Redaktion:* Der Name «Furenidone» [bzw.  $\Delta^2$ -Furenidone-(4)] für die Verbindungen, die formal Derivate des  $\Delta^2$ -Dihydrofuranons-(4), der Ketoform des  $\beta$ -Hydroxyfurans, darstellen, ist auf ausdrücklichen Wunsch der Verfasser beibehalten worden, obwohl er den Nomenklaturgrundsätzen der IUPAC nicht entspricht.

<sup>2)</sup> Diplomarbeit, Universität Zürich 1959.

<sup>3)</sup> Dissertation, Universität Zürich 1960.

<sup>4)</sup> Übersichten geben z. B. A. P. DUNLOP & F. N. PETERS, The Furans, Reinhold, N. Y. 1953, S. 170f f.; R. H. THOMSON, Quart. Rev. 10, 34 (1956).