

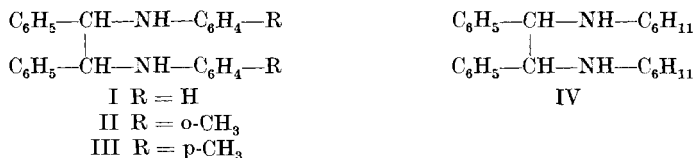
13. Sur le dianilino-1,2-diphényl-1,2-éthane.

Séparation de diastéréoisomères sous forme de complexes avec la diméthylformamide

par Roland Jaunin.

(9 XII 55)

Le dianilino-1,2-diphényl-1,2-éthane (I) s'obtient aisément, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, par réduction de la benzyldène-aniline au moyen de l'amalgame d'aluminium¹⁾), du sodium³⁾ ou d'un mélange magnésium + iodure de magnésium⁴⁾. La séparation des deux formes *d,l* et méso par cristallisation fractionnée est par contre extrêmement laborieuse; c'est ainsi qu'*Anselmino*¹⁾ et *Bachmann*⁴⁾ obtiennent un mélange de diastéréoisomères (F. 139°) dont ils ne parviennent à isoler qu'une quantité minime d'un composé F. 166°; d'autre part, *Schlenk* et coll.³⁾ ne mentionnent qu'un seul produit F. 139°. Ce n'est que tout récemment que *Stühmer & Messwarb*²⁾ obtinrent pour la première fois les deux diastéréoisomères du composé I à l'état pur. Par une série de cristallisations fractionnées des sels de I avec les acides α -bromo-*d*-camphre- β -sulfonique et *d*-camphre- β -sulfonique, ces auteurs séparèrent d'abord les formes actives (+)-I et (-)-I. Des eaux-mères de ces cristallisations, ils isolèrent ensuite la forme méso F. 167°; quant au racémique, ils ne l'obtinrent à l'état pur (F. 153–155°) qu'en mélangeant les formes actives (+)-I et (-)-I. A l'aide d'un diagramme de points de fusion, *Stühmer & Messwarb*²⁾ établirent également que le produit brut de la réaction de l'amalgame d'aluminium sur la benzyldène-aniline contient les deux diastéréoisomères en quantités à peu près équivalentes.



Nous avons constaté que les diastéréoisomères du composé I peuvent être séparés aisément sous forme de complexes avec la diméthylformamide (DMF). A la température ordinaire, le complexe *d,l*-I, 2DMF est en effet cinq à six fois plus soluble dans la diméthyl-

¹⁾ *O. Anselmino*, Ber. deutsch. chem. Ges. **41**, 623 (1908).

²⁾ *W. Stühmer & G. Messwarb*, Arch. Pharmaz. **286**, 221 (1953).

³⁾ *W. Schlenk, J. Appenrodt, A. Michael & A. Thal*, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 484 (1914); voir aussi *W. Schlenk & E. Bergmann*, Liebigs Ann. Chem. **463**, 281 (1928).

⁴⁾ *W. E. Bachmann*, J. Amer. chem. Soc. **53**, 2673 (1931).

formamide que le complexe méso-I, 2DMF; de plus, le complexe *d,l* donne facilement des solutions sursaturées, ce qui n'est pas le cas du complexe méso. On peut ainsi par une seule précipitation isoler la plus grande partie de la forme méso d'un mélange des diastéréoisomères; il est cependant toujours difficile d'éliminer du racémique les dernières traces de la forme méso.

Appliquant cette méthode de séparation au produit obtenu par action du sodium sur la benzyldène-aniline, nous avons constaté qu'on obtient, dans ce cas également, un mélange des deux diastéréoisomères en quantités à peu près équivalentes; il se forme de plus une quantité appréciable de N-benzyl-aniline.

Les di-*o*- et di-*p*-toluidino-1,2-diphényl-1,2-éthanés (resp. II et III) ont également été préparés par *Stühmer & Messwarb*²⁾ par action de l'amalgame d'aluminium sur les bases de *Schiff* correspondantes; ces auteurs ont en outre déterminé dans chaque cas les configurations des diastéréoisomères après les avoir séparés par précipitation et cristallisation fractionnées sous forme de sels divers. — Nous avons préparé ces composés II et III par action du sodium sur les aniles correspondants. Nos essais de séparation de ces mélanges de diastéréoisomères à l'aide de la diméthylformamide ont abouti dans le cas du composé *o*-méthylé (II), où seule la forme méso donne un complexe avec la diméthylformamide; la séparation des deux diastéréoisomères est si bonne qu'il suffit ensuite d'une seule recristallisation pour obtenir les deux formes à l'état pur. La situation est moins favorable dans le cas du dérivé *p*-méthylé; ici encore, seule la forme méso donne un complexe avec la diméthylformamide, mais ce complexe est trop peu stable pour pouvoir être utilisé avantageusement pour une séparation des diastéréoisomères⁵⁾.

Dans le cas des diastéréoisomères du dicyclohexylamino-1,2-diphényl-1,2-éthane (IV) finalement, nous avons constaté qu'aucune des formes ne donne de complexe avec la diméthylformamide. Le mélange des diastéréoisomères a été synthétisé d'après *Stühmer & Messwarb*²⁾ par l'action de l'amalgame d'aluminium sur la benzyldène-cyclohexylamine. Ces auteurs ont séparé les deux isomères par cristallisation fractionnée et séparation mécanique des cristaux; nous avons cependant trouvé que les deux formes peuvent être séparées en une seule opération par précipitation, en milieu alcoolique, du tartrate du composé *d,l*. Nous avons d'autre part préparé les diastéréoisomères de IV par hydrogénation partielle des composés aromatiques correspondants, c'est-à-dire *d,l*-I et méso-I; en présence de noir de platine et d'acide acétique glacial, seuls les noyaux aromatiques aminés sont réduits.

⁵⁾ Dans le cas du dérivé *p*-méthylé, il est par contre facile de séparer directement les deux diastéréoisomères par cristallisation fractionnée (voir Partie expérimentale).

Nature des complexes avec la diméthylformamide.

A notre connaissance, la littérature ne mentionne aucun exemple de complexe solide entre la diméthylformamide et un composé organique⁶⁾. On sait cependant que la diméthylformamide peut s'associer en solution avec la diphenylamine⁷⁾, la diéthylamine⁸⁾ et le phénol⁷⁾⁸⁾. On connaît de même un exemple d'association moléculaire en solution entre la N-diméthylacétamide et la diphenylamine⁹⁾. La spectroscopie IR. a permis d'établir que ces associations se font à l'aide de liaisons hydrogène⁹⁾.

Tableau 1.
Complexes $C_6H_5-CH(NHR)-CH(NHR)-C_6H_5, 2DMF$.

| | R | F. déc. ^{a)} | % DMF calculé | % DMF trouvé ^{b)} | |
|-----|-------------|-----------------------|---------------|----------------------------|----------------------|
| I | phényle | <i>d,l</i> . . . | 83° | 28,7 | 27,0 |
| | | méso . . | 115° | 28,7 | 28,7 |
| II | o-tolye | <i>d,l</i> . . . | — | — | — |
| | | méso . . | 72° | 27,2 | 25,9 |
| III | p-tolye | <i>d,l</i> . . . | — | — | — |
| | | méso . . | — | 27,2 | (22,2) ^{c)} |
| IV | cyclohexyle | <i>d,l</i> . . . | — | — | — |
| | | méso . . | — | — | — |

a) Déterminé au bloc *Maquenne*.
b) 300 mg de complexe, préalablement séché une nuit à l'air libre à température ordinaire, sont maintenus 10 h à 105°; de la perte de poids, on déduit la teneur en DMF.
c) Le complexe méso-III, 2DMF se décompose déjà après quelques heures à la température ordinaire.

Les spectres IR. de nos complexes à l'état solide ont également révélé chez ces corps la présence de liaisons hydrogène; en effet la vibration de valence N—H, qui est à 3380 cm^{-1} pour les bases *d,l*-I et méso-I à l'état solide, est déplacée à 3300 cm^{-1} pour les complexes *d,l*-I, 2DMF et méso-I, 2DMF¹⁰⁾. Par contre, en solution dans le tétrachlorure de carbone, aucune liaison hydrogène n'a pu être décelée entre la diméthylformamide et le composé I.

On sait qu'une liaison hydrogène est d'autant plus forte que l'atome d'hydrogène qui y participe a un caractère plus acide. Nous pensons que c'est principalement ce fait qui doit expliquer les diffé-

⁶⁾ Un complexe solide DMF, BF_3 est décrit par *E. L. Muetterties & E. G. Rochow*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 490 (1953).

⁷⁾ *M. St. C. Flett*, *J. Soc. Dyers Colourists* **68**, 59 (1952).

⁸⁾ *F. M. Arshid, C. H. Giles, E. C. Mc Lure, A. Ogilvie & T. J. Rose*, *J. chem. Soc.* **1955**, 67.

⁹⁾ *A. M. Buswell, J. R. Downing & W. H. Rodebush*, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 2759 (1940).

¹⁰⁾ Les spectres IR. de ces composés ont été déterminés par le *Battelle Memorial Institute*, Genève; ils seront publiés dans un prochain mémoire.

rences de comportement vis-à-vis de la diméthylformamide entre les divers composés que nous avons étudiés (Tableau 1). C'est ainsi que le composé cyclohexylé IV est probablement trop basique pour donner un complexe avec la diméthylformamide; de même, le fait que le composé méso-III donne plus difficilement un complexe que le composé méso-II doit provenir de ce que la p-toluidine est un peu plus basique que l'o-toluidine; enfin, il nous paraît également très probable que la différence de comportement d'une manière générale entre les composés *d,l* et méso doit être due à une différence de basicité entre les deux types de diastéréoisomères.

Partie expérimentale.

Tous les F. ont été corrigés.

1. *Dianilino-1,2-diphényl-1,2-éthane (I)*. On émulsionne¹¹⁾ 15 g (0,65 équiv.) de sodium dans 200 cm³ de toluène bouillant, laisse refroidir en agitant énergiquement et remplace le toluène par 500 cm³ d'éther anhydre. On introduit alors 36,2 g (0,2 moles) de benzylidène-aniline¹²⁾ préalablement dissous dans 100 cm³ d'éther anhydre et chauffe à reflux pendant 6 h dans une atmosphère d'azote purifié par barbotage dans une solution de *Fieser*¹³⁾. Une agitation très énergique est nécessaire pour maintenir en suspension le «sable» de sodium¹¹⁾. On refroidit ensuite à 5°, neutralise prudemment en ajoutant goutte à goutte 50 cm³ d'acide acétique glacial, et laisse reposer 12 h. Après s'être assuré de la dissolution intégrale du sodium, on ajoute avec précaution 100 cm³ d'eau afin de dissoudre entièrement l'acétate de sodium. On sèche rapidement la solution étherée sur de la potasse caustique solide¹⁴⁾, chasse l'éther au bain-marie, triture le résidu avec 50 cm³ d'éther de pétrole, et abandonne quelques heures à la glacière. Rendement: 25–28 g de produit brut.

Séparation des diastéréoisomères. On dissout 28 g de produit brut dans 30 cm³ de diméthylformamide bouillante et on abandonne 2 h à la température ordinaire; le complexe méso-I, 2DMF précipite. On filtre (filtrat A), lave avec 5 cm³ d'éthanol¹⁵⁾, et sèche une nuit dans un dessiccateur à acide sulfurique. Pour décomposer le complexe (14–16 g), on le dissout dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle bouillant, ajoute 60 cm³ d'éthanol, et laisse refroidir. Rendement: 6–8 g de méso-I, F. 168–169° après recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éthanol.

Le filtrat A est dilué avec 150 cm³ d'eau, acidifié par l'acide chlorhydrique, et agité énergiquement pendant quelques min. Il se sépare une huile qui ne tarde pas à se solidifier. Rendement: 9–10,5 g de *d,l*-I, F. 146–149° après recristallisation dans le butanol-1 (F. indiqué par *Stühmer & Messwarb*²⁾: 153–155°). Ce produit contient vraisemblablement un peu de méso-I qu'il est difficile d'éliminer par recristallisation; on peut cependant purifier *d,l*-I sous forme de complexe *d,l*-I, 2DMF (voir ci-dessous).

Le filtrat chlorhydrique, alcalinisé par la soude caustique diluée, donne une huile que l'on extrait avec un peu d'éther. En agitant la solution étherée avec de l'acide chlorhydrique concentré, on obtient 4–5 g de chlorhydrate de N-benzylaniline, F. 200–205° (déc.); base libre: F. 35°.

¹¹⁾ Nous utilisons un «Vibro-Mischer», *AG. für Chemie-Apparatebau*, Männedorf-Zürich.

¹²⁾ *Org. Syntheses*, Coll. Vol. I, 73 (1932).

¹³⁾ *A. Vogel*, *Practical Organic Chemistry*, p. 182 (Longmans, 1948).

¹⁴⁾ En laissant reposer cette solution, on obtient généralement un début de cristallisation du produit de condensation.

¹⁵⁾ Une petite quantité de complexe est décomposée par ce traitement, mais cela est sans importance puisque le composé méso-I est très peu soluble dans l'éthanol froid.

Complexe d, l-I, 2DMF. On dissout à froid 1 g de base F. 146–149° dans 2 cm³ de diméthylformamide, ajoute si possible quelques cristaux de complexe obtenu dans une opération précédente¹⁶), et abandonne un jour à la température ordinaire en évitant d'agiter la solution. Le complexe *d, l-I, 2DMF* cristallise lentement en gros parallélépipèdes transparents (850 mg), qu'on peut aisément séparer d'un éventuel précipité pulvérulent de méso-I, 2DMF. Après une nouvelle recristallisation dans la diméthylformamide: F. 151–153° après élimination de diméthylformamide vers 80°¹⁷).

2. *Di-o-toluidino-1, 2-diphényl-1, 2-éthane (II).* 39 g (0,2 moles) de benzylidène-o-toluidine sont traités comme ci-dessus par 15 g (0,65 équiv.) de sodium en émulsion dans 600 cm³ d'éther. Rendement: 28–30 g de produit brut.

Séparation des diastéréoisomères. On dissout à chaud 30 g de produit brut dans 30 cm³ de diméthylformamide, refroidit à la température ordinaire, et amorce la cristallisation du méso-II, 2DMF en frottant avec une baguette de verre. Après un repos de 2 h, on filtre, lave avec 5 cm³ de diméthylformamide, et sèche une nuit dans un dessiccateur à acide sulfurique. Le complexe (7–8 g) est décomposé comme sous 1. Rendement: 4,5–5 g de méso-II qui fond une première fois à 141–143°, se solidifie vers 145° et fond à nouveau à 153–154° (*Stühmer & Messwarb*²): F. 153°).

Le filtrat contenant la base racémique est dilué, puis acidifié par l'acide chlorhydrique. Rendement: 10–11 g de *d, l-II*, F. 151–152° après une recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éthanol. Ce racémique peut être dédoublé à l'aide d'acide *d*-camphre- β -sulfonique²).

On peut isoler de la solution chlorhydrique 5–6 g de *N*-benzyl-o-toluidine F. 60–61°.

3. *Di-p-toluidino-1, 2-diphényl-1, 2-éthane (III).* On traite, comme précédemment, 39 g (0,2 moles) de benzylidène-p-toluidine par 15 g (0,65 équiv.) de sodium. Après addition d'acide acétique et d'eau, il subsiste un solide cristallin que l'on filtre et recristallise une fois dans le butanol-1; rendement: 11–12 g de méso-III, F. 180–181°.

Après avoir séché rapidement sur de la potasse caustique solide la solution éthérée contenant la base racémique, on chasse l'éther au bain-marie et recristallise 2–3 fois le résidu dans un mélange tétrahydro-furanne/éthanol. Rendement: 12–14 g de *d, l-III*, F. 140–142° qui n'est pas amélioré par une nouvelle cristallisation (*Stühmer & Messwarb*²): F. 149°).

4. *Dicyclohexylamino-1, 2-diphényl-1, 2-éthane (IV).* a) *A partir de benzylidène-cyclohexylamine*²): On dissout 7,5 g de benzylidène-cyclohexylamine¹⁸) dans 100 cm³ d'éther, ajoute 2 g d'aluminium activé et 2 cm³ d'eau, puis agit énergiquement pendant 30 min. On introduit alors une nouvelle portion de 2 cm³ d'eau et continue l'agitation pendant 12 h. Après filtration de l'hydroxyde d'aluminium et élimination du solvant, on obtient 4,6 g de produit brut F. 112–115°.

Le mélange brut des diastéréoisomères est dissous dans 60 cm³ d'éthanol bouillant et additionné d'une solution de 2,5 g d'acide *D*-tartrique dans 40 cm³ d'éthanol. Le *D*-tartrate de *d, l-IV* commence aussitôt à cristalliser; après filtration (filtrat A) et lavage avec un peu d'éthanol: F. 190–191° (déc.). Pour libérer la base, on met le tartrate en suspension dans 50 cm³ d'éthanol bouillant, ajoute peu à peu 16 cm³ de soude caustique aqueuse n., et fait bouillir pendant 5 min tout en agitant régulièrement. On filtre et lave avec beaucoup d'eau. Rendement: 2,35 g (31%) de *d, l-IV*, F. 126–128°; après recristallisation dans l'éthanol, F. 129–130°.

Par traitement du filtrat A avec 80 cm³ de soude caustique 0,5-n., filtration et lavage avec beaucoup d'eau, on obtient 2,4 g (32%) de méso-IV, F. 138–140°; après recristallisation dans l'éthanol, F. 143–144°.

¹⁶) Si l'on ne possède pas de germes, on abandonnera la solution quelques jours à la glacière.

¹⁷) F. déterminé au microscope à platine chauffante.

¹⁸) *A. Skita & C. Wulff*, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 2691 (1926).

b) *A partir des diastéréoisomères du composé I.* 1,10 g de *d,l*-I sont mis en suspension dans 15 cm³ d'acide acétique glacial et hydrogénés sous pression ordinaire en présence de 90 mg d'oxyde de platine. L'hydrogénation s'arrête après consommation de 6 moles H₂/mole de base I (env. 24 h à 20°). Après filtration du catalyseur, on neutralise prudemment avec de la soude caustique diluée; il se sépare une huile qui ne tarde pas à se solidifier. Rendement: 0,78 g (68%) d'un produit F. 126–128° après recristallisation dans l'éthanol. Ce composé est identique à la base *d,l*-IV préparée à partir de benzyldène-cyclohexylamine (F. et F. du mélange).

La base méso-IV s'obtient d'une manière analogue à partir de méso-I.

SUMMARY.

Dimethylformamide has been found to give solid complexes with both *d,l* and *meso* 1,2-dianilino-1,2-diphenylethanes (I), but only with the *meso* forms of 1,2-di-*o*- and 1,2-di-*p*-toluidino-1,2-diphenylethanes (resp. II and III). These complexes are particularly suitable for the separation of diastereomeric mixtures of I and of II, respectively.

IR. spectra of the dimethylformamide complexes of I show evidence for hydrogen bonding in the solid state, but not in CCl₄ solution.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

14. Beiträge zur Chemie des Indols.

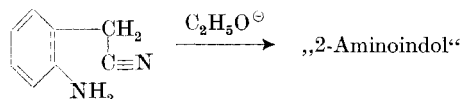
1. Mitteilung.

Zur Kenntnis des „2-Aminoindol“ und einiger seiner Derivate¹⁾

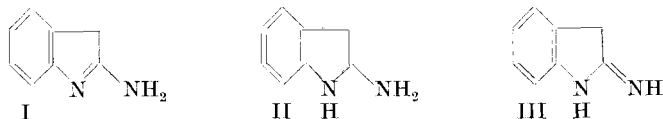
von J. Kehrle und K. Hoffmann.

(10. XII. 55.)

Das sogenannte „2-Aminoindol“ ist ein wenig bearbeitetes Indol-Derivat, obwohl es seit 1910 durch *Pschorr & Hoppe*²⁾ nach dem Schema



zugänglich ist. Schon damals zogen diese Autoren die drei tautomeren Formen I, II und III, welche für diese Base denkbar sind, in Betracht:



¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am XIV. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie, Zürich, 21.—27. 7. 1955.

²⁾ *R. Pschorr & G. Hoppe*, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 2543 (1910).