

Christian Miquel, Pierre Pigache, Benoit Rigo\*

Laboratoire de Synthèses Organiques, Ecole des Hautes Etudes Industrielles,  
13 rue de Toul, 59046 Lille Cedex, France

Nicolas Kocolouris

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université d'Athènes, 104, rue Solonos, Athènes, Grèce

Reçu le 10 Juin 1979

En partant de l'acide oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2 facilement accessible, le diacide L méthylène bis N-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) est préparé, et transformé en diamine puis en deux diols isomères, qui se cyclisent en un seul éther à qui la configuration méso est attribuée. La réduction des deux diols et de l'éther est totale et conduit à la méthylène bis N-pyrrolidine.

J. Heterocyclic Chem., 17, 1447 (1980).

En connection avec d'autres études sur l'utilisation de l'acide oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2 (acide pyroglutamique) (1) comme matière de base pour l'obtention de produits bi- et tricycliques, nous avons étudié la synthèse de quelques dérivés de l'acide méthylène bis pyroglutamique.

Les dérivés N-substitués de l'acide pyroglutamique peuvent être obtenus par réaction entre le dérivé sodé du pyroglutamate de méthyle (2) et un dérivé à halogène mobile (2,3), ou par réaction entre l'acide glutamique (3) et un éthylénique activé (4). Une autre méthode de fonctionnalisation de l'azote de l'acide pyroglutamique est la réaction de Mannich (Schéma I) (16). Dans cette publication, le composé RH est l'acide pyroglutamique lui-même.

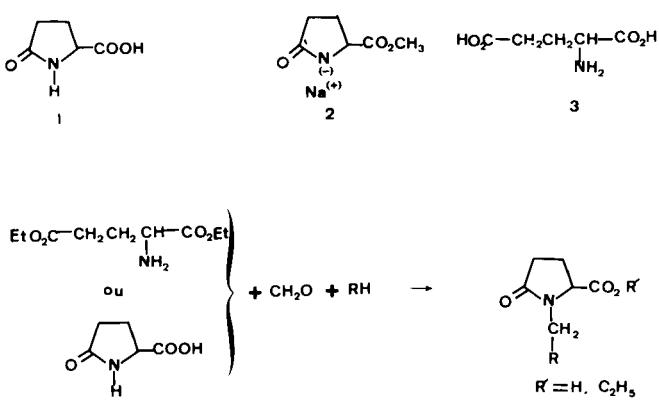
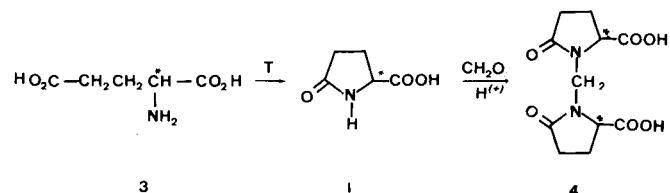


Schéma I

Nous avons utilisé le procédé de synthèse de la Société Ajinomoto (5), repris par Houvenaghel (6), qui avait séparé et caractérisé les acides L, D, DL et méso, et obtenus le diacide L méthylène bis N-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (4) (diacide L MBPC).



Formules A

On transforme les fonctions acides de l'acide L MBPC en fonction amine, en utilisant la réaction de Curtius (7) et la réaction d'Hofmann (8). Il est généralement admis (9) que le produit ne subit pas l'inversion de Walden.

Ainsi, le (+) méthyl-2 phényl-3 propionamide (10) et le (+) méthyl-2 phényl-3 propionazide (11) donnent par la réaction d'Hofmann et celle de Curtius respectivement, le (+) amino-2 phényl-3 propane optiquement pur.

Les différents chemins réactionnels que nous avons utilisés sont résumés dans le schéma II.

Ce schéma demande quelques commentaires: à partir du diester 5 (6), on ne peut pas obtenir le diamide 9, les fonctions esters étant très facilement saponifiables. Par contre, on peut l'obtenir par action de l'ammoniac sur le dichlorure 7.

Le dihydrazide 6 est obtenu à l'état brut avec un rendement de 80%. On le purifie en le précipitant par l'alcool, sous forme de dichlorhydrate tétrahydraté, d'une solution dans l'acide chlorhydrique. Le chlorure 7 (racémique) peut être obtenu par action du chlorure de thionyle (12), mais en série L, il est préférable d'utiliser le pentachlorure de phosphore, si on maîtrise bien les conditions de température, de concentration et de durée de la réaction, qui est assez violente.

Il est préférable de conserver le diazide 8 en solution chloroformique: à l'état pur et sec, il se présente sous forme d'une poudre blanche détonnant très violemment

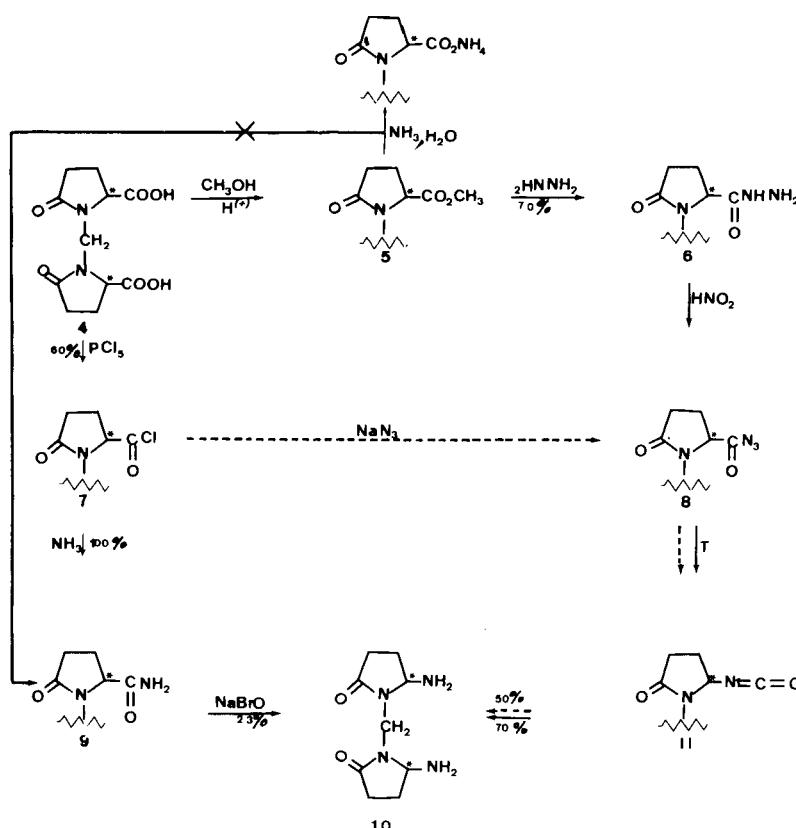
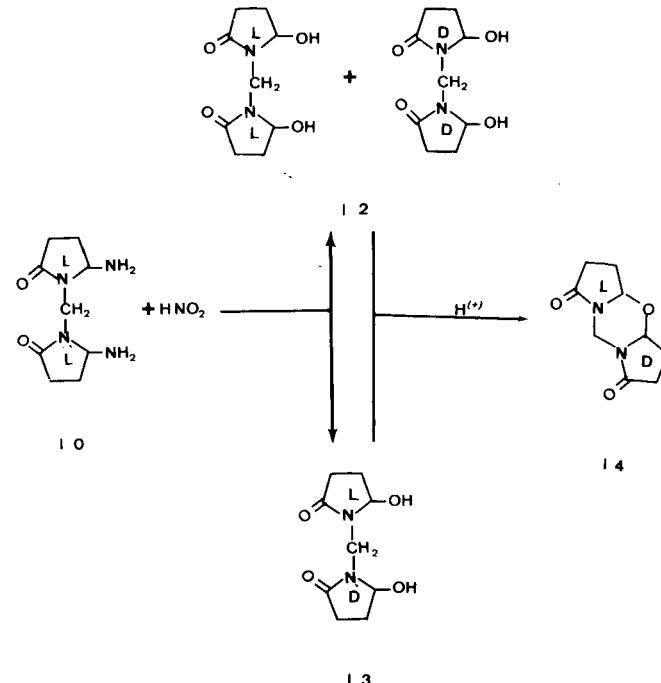


Schéma II

sous le frottement d'une spatule.

Les rendements en diamine **10** par rapport au diacide **L** MBPC sont de 30% en passant par le chlorure d'acide et l'azide de sodium, de 36% en passant par le diester, et de 14% en passant par le diamide. Le passage par le dichlorure et l'azide de sodium est le plus rapide: une seule journée suffit pour obtenir le dichlorhydrate de **10**, alors qu'il faut une centaine d'heures de chauffage pour obtenir le diester, qui doit ensuite être recristallisé. Cette méthode du chlorure d'acide est la plus intéressante au laboratoire, mais elle est difficile à réaliser sur des grosses quantités.

La méthylène bis *N*-(amino-5 pyrrolidinone-2) (**10**) est une diamine primaire. Elle réagit avec l'acide nitreux pour donner un diol, la méthylène bis *N*-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2). La diamine **10** est optiquement active, de série **L**, et, lors de la désamination nitreuse, on obtient un mélange 50/50 de diol racémique **12** (point de fusion 130°) et de diol mésô **13** (point de fusion 98°) séparables par recristallisation. Ces deux diols se cyclisent en un même éther **14**, optiquement inactif, sous l'influence de la chaleur ou d'une trace d'acide, provenant par exemple du chlorure d'acétyle.



Pour identifier la méthylène bis *N*-(hydroxy-5) pyrrolidinone-2) racémique, il faut rechercher lequel des deux diols **12** et **13** est dédoublable en énantiomorphes; nous avons utilisé une méthode chromatographique: le composé racémique passe sur un adsorbant qui retient préférentiellement l'un des énantiomorphes (15). A la sortie de la colonne, la présence du produit dans l'éluat est vérifiée en mesurant la transmission uv à 210 nm, et on mesure ensuite la rotation optique sur le cumul des éluats. Dans ces conditions, un composé méso donne tout au long de l'élution un angle de déviation de la lumière polarisée égal à zéro; par contre, un composé racémique donne une déviation lors du passage du premier énantiomorphe; cette déviation augmente avec l'élution, puis diminue progressivement jusqu'à s'annuler, lors du passage de l'autre énantiomorphe.

Alors que la chromatographie du diol **13** et de l'éther **14** ne permet d'obtenir aucune déviation de la lumière polarisée, pour le diol **12**, on a les résultats suivants:

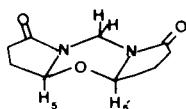
Tableau I

Chromatographie du diol **12**

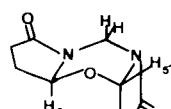
Cumul des éluats 1 à X	Transmission UV pour l'éluat x, à 210 nm.	Déviation optique, en minutes, sur le cumul des éluats, ramené à 15 ml
1 à 12	100 %	0
1 à 13	45 %	0
1 à 18	0	- 20
1 à 20	0	- 24
1 à 22	0	- 30
1 à 24	0	- 20
1 à 26	0	- 10
1 à 28	60 %	0
1 à 30	100 %	0

Dans le cas des diols, ces résultats sont concluants: le diol **12** (F: 130°) est le racémique, et le diol **13** (F: 98°) est le méso. Par contre, on ne peut pas tirer de conclusion définitive de ces résultats pour la configuration de l'éther **14**, mais la rmn apporte une preuve supplémentaire de la configuration méso de cet hétérocycle.

L'hétérocycle **14** peut, à priori, être de configuration cis (méso) ou trans (racémique); les modèles moléculaires compacts montrent qu'il ne peut y avoir qu'une seule conformation, du type bateau, pour le cycle central à six atomes, ce qui est explicable par la nature rigide du composé tricyclique (Figure I).



cis (meso)



trans (racémique)

Alors que la forme cis est parfaitement symétrique, avec les hydrogènes H-5 et H-5' en position axiale, la forme trans n'est pas symétrique, et H-5 et H-5' n'occupent pas la même position par rapport au cycle central et devraient apparaître en rmn sous forme de deux pics ou de deux groupes de pics nettement séparés.

On constate en rmn que les protons H-5 et H-5' des deux diols **12** et **13**, et ceux de l'éther **14**, apparaissent vers 5,30 ppm, sous forme d'un seul multiplet. On peut en déduire que, dans le produit **14**, les hydrogènes 5 et 5' ont le même environnement magnétique, ce qui est le cas de la configuration cis et non de la configuration trans, bien qu'il soit possible que dans la forme trans H-5 et H-5', n'étant pas équivalents, aient quand même le même environnement magnétique. Cela confirme les résultats de l'analyse par chromatographie sur colonne; l'hétérocycle **14** est donc probablement de configuration cis (méso).

TABLEAU II

Spectre RMN des produits **12**, **13**, **14** et **19** (1)

12 - 13 - 19

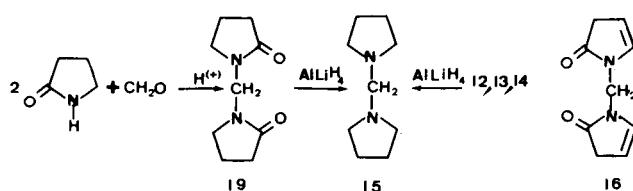
• 14

N°	R	H - 3, 4	H - 5	H - 6	O - H
19	H	1,9 - 2,5 (M)	3,41 (T)	4,74 (S)	—
12	OH	1,7 - 2,9 (M)	5,33 (M)	4,74 (S)	5,57 (S)
13	OH	1,7 - 2,9 (M)	5,35 (M)	4,65 (T)	5,05 (S)
14	—	1,8 - 2,5 (M)	5,30 (M)	4,06 - 4,28 5,83 - 6,05 J = 13,2 Hz	—

(1) Les valeurs sont données en ppm; l'étoile interne est le TMS.

M = Multiplet ; S = Singulet ; T = Triplet

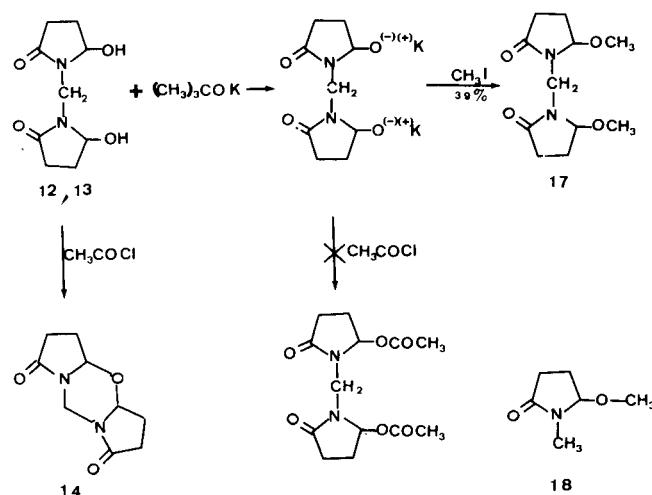
La réduction des deux alcools **12** et **13** et de l'hétérocycle **14** par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à la méthylène bis *N*-pyrrolidine (**15**), dont nous confirmons la structure en la synthétisant par une réaction de Mannich de la pyrrolidone, suivie de réduction.



Nous désirions obtenir la méthylène *N*-(Δ-4 pyrrolidone-2) (**16**). Comme les deux alcools **12** et **13** se déshydratent en **14** thermiquement ou en présence d'un acide, nous voulions passer par la pyrolyse des acétates correspondants. Le traitement des deux alcools par le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique fournissant l'hétérocycle **14**, nous avons conduit la réaction en présence de tertiobutylate de potassium, et obtenu une huile non cristallisable, dont le spectre ir présente bien des bandes esters (1740 et 1240  $\text{cm}^{-1}$ ), mais dont l'indice de saponification trouvé (135) est très nettement inférieur à l'indice théorique (375). La pyrolyse de cette huile ne nous a permis d'isoler que des quantités plus ou moins importantes de perhydrodicyclopentaoxadiazinedione (**14**).

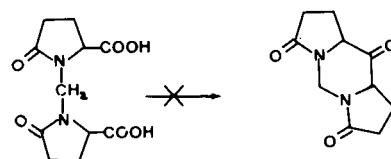
Ce mauvais résultat provient de la difficulté de formation du dialcoolate de potassium, due aux faibles solubilités des produits dans le milieu réactionnel (toluène); le diol non transformé en alcoolate se cyclise en présence de chlorure d'acétyle, avec formation d'eau, qui reforme le diol à partir du dialcoolate: une faible quantité de diol non transformé suffit à produire de l'eau dans le milieu réactionnel, et à empêcher la formation du diacétate.

La mauvaise formation du dialcoolate est vérifiée par la synthèse de la méthylène bis *N*-(méthoxy-5 pyrrolidone-2) (**17**) par action de l'iode de méthyle sur le dialcoolate. Le rendement en **17** est de 39%, alors que, dans les mêmes conditions, on obtient 89% de *N*-méthyl méthoxy-5 pyrrolidinone-2 (**18**) à partir de la *N*-méthyl hydroxy-5 pyrrolidinone-2 (**13**).



Formules D

Nous avons essayé, sans succès, de cycliser l'acide **L** MBPC **4** en cétone, par chauffage en présence de chlorure d'acétyle, et par pyrolyse de ses sels métalliques. L'insuccès de cette méthode semble provenir essentiellement de ce que les sels sont infusibles.



Formules E

### Conclusion.

L'insuccès de la cyclisation en cétone de l'acide **L** MBPC **4** fait, par contraste, ressortir la facilité de cyclisation en éther, et la mobilité des groupes hydroxy, des  $\omega$ -carbinol lactames, analogues des *N*-méthylol amides, intermédiaires très réactifs des réactions de Mannich et des réactions d'amido alkylation.

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### Indications générales.

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 700, ceux de rmn sur un appareil Jeol à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Ils ont été réalisés au service de physique de l'U.E.R. de Pharmacie de Lille que nous remercions vivement. Les points de fusion ont été mesurés sur bloc Maquenne. Les microanalyses ont été réalisées par le service de microanalyse du C.N.R.S. de Thiais.

Acide **L** méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (**4**) (6).

Dans un réacteur de 2000 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on introduit 294 g d'acide **L** (+) glutamique (2 moles) et 1000 ml de nitrobenzène fraîchement distillé. On porte à  $160^\circ \pm 1^\circ$  pendant 4 heures environ, jusqu'à ce qu'il ne distille plus d'azeotrope eau-nitrobenzène. On termine sous léger vide (20 cm Hg) à la même température, puis on refroidit. Lorsque la température est descendue à  $100^\circ$ , on ajoute 2 moles (60 g) de trioxyméthylène, puis 10 g d'acide paratoluène sulfonique. La température est portée à  $145^\circ \pm 5^\circ$  pendant 30 mn, et on recueille environ 18 ml d'eau de réaction (azeotrope eau-nitrobenzène).

Lorsque le dégagement se fait plus lent, on place le réacteur sous le vide d'une trompe à eau, en évitant d'entrainer trop de nitrobenzène. Au refroidissement, le produit cristallise, on le lave plusieurs fois à l'éthanol, puis à l'eau.

L'acide **L** MBPC peut être recristallisé dans l'eau ou dans l'acide acétique, rendement = 85,5% en produit brut et 72,2% en produit recristallisé,  $F = 312^\circ$  (instantané); rmn (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 4,73 (singulet,  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$ ), 3,9-4,3 (multiplet,  $-\text{CH}-\text{COO}$ ), 1,8-2,7 (multiplet,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1735 (C=O acide), 1640 (C=O amide);  $[\alpha]_D^{20} = + 106^\circ$  (C 1,1%, eau), litt. (6)  $[\alpha]_D^{19,5} = + 105,7^\circ$  (C 9,77 g/l, eau)

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 48,89; H, 5,19; N, 10,37. Trouvé: C, 48,64; H, 5,25; N, 10,61.

**L** méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylate-2 de méthyle) (**5**) (6).

On porte à reflux pendant 120 heures 0,05 mole (13,5 g) d'acide **L** MBPC **4**, 120 ml d'alcool méthylique et 0,17 g d'acide paratoluène sulfonique. On évapore l'alcool et recristallise dans le xylène, rendement après recristallisation, 78%,  $F = 109^\circ$ , litt. (6)  $F = 113^\circ$ ; rmn (deuteriochloroforme):  $\delta$  ppm 4,87 (singulet,

$N\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 4,3-4,6 (multiplet,  $-\text{CH-COO}$ ), 3,83 (singulet,  $-\text{CH}_3$ ), 1,95-2,5 (multiplet,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); ir (nujol):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  1685, 1710-1750 ( $\text{C=O}$ );  $[\alpha]_D^{20} = + 27^\circ$  ( $\text{C} 1,4\%$ , benzène) litt. (6)  $[\alpha]_D^{20} = + 27^\circ$  ( $\text{C} 13,85 \text{ g/l}$ , benzène).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 52,35; H, 6,04; N, 9,40. Trouvé: C, 52,03; H, 6,15; N, 9,38.

Hydrazide de l'acide **L** méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (**6**).

On porte à reflux 150 g (0,5 mole) du diester **5** et 55 g (1,1 mole) d'hydrate d'hydrazine à 98% dans 200 ml d'éthanol absolu. Lorsque le milieu devient trop visqueux (précipitation de l'hydrazide), on dilue avec de l'alcool. Après une dizaine d'heures, on filtre et obtient 81% de rendement en produit brut,  $F = 245^\circ$ ; ir (nujol):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  1700 ( $\text{C=O}$  lactame), 1670 ( $\text{C=O}$  hydrazide), 3250 (NH);  $[\alpha]_D^{20} = + 13,65^\circ$  ( $\text{C} 30 \text{ g/l}$ , eau).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$ : C, 44,29; H, 6,04; N, 28,18. Trouvé: C, 44,31; H, 6,30; N, 28,01.

Chlorhydrate du dihydrazide **6**.

On dissout dans 10 ml d'eau et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré 10 g de l'hydrazide; on ajoute 100 ml d'alcool à 95%. On recueille 10,5 g (71%) de dichlorhydrate de l'hydrazide cristallisant avec 4 molécules d'eau. On le séche sous pression réduite,  $F = 220^\circ$  environ (décomposition);  $\text{Cl}^- \%$  (Charpentier-Vohlard): calculé: 16,02, trouvé: 16,01;  $\text{H}_2\text{O} \%$  (Karl-Fischer): calculé: 16,25, trouvé: 15,90.

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ : C, 29,79; H, 6,31; N, 18,95; Cl, 16,02. Trouvé: C, 29,77; H, 6,19; N, 18,91; Cl, 16,16.

Chlorure de l'acide **L** méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (**7**).

On mélange dans un erlenmeyer 27 g (0,1 mole) de diacide **L** MBPC **4** et 45 g (0,21 mole) de pentachlorure de phosphore puis on ajoute, sous agitation magnétique, 30 ml de trichlorure de phosphore et porte à  $70^\circ$ .

La réaction est très brutale et dégage beaucoup d'acide chlorhydrique. On laisse la réaction se poursuivre pendant 10 mn; le milieu doit conserver une teinte jaune clair: le rendement diminue avec le brunissement du milieu.

On refroidit alors dans un bain d'eau glacée et additionne 100 ml de benzène anhydre pour précipiter le chlorure.

Par dissolution dans le chloroformé, on élimine 2 g environ de diacide **L** MBPC n'ayant pas réagi.

On évapore le chloroformé et additionne du benzène anhydre. On obtient 18,5 g de produit, soit 60% de rendement,  $F = 158^\circ$ ; ir (chloroformé):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  1710 ( $\text{C=O}$  lactame), 1800 ( $\text{C-Cl}$ ).

O

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 42,99; H, 3,90; N, 9,11. Trouvé: C, 42,90; H, 3,97; N, 9,08.

Diazide de l'acide **L** méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxylique-2) (**8**).

a) A partir de l'hydrazide **6**.

On dissout 29,8 g (0,1 mole) de dihydrazide dans 50 ml d'eau, ajoute en refroidissant 17 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis 100 ml de chloroformé et on porte à  $-10^\circ$ . On ajoute alors le plus rapidement possible 13,8 g (0,2 mole) de nitrite de sodium dissous dans 50 ml d'eau, en gardant la température inférieure à  $-5^\circ$ .

On décante la couche chloroformique, extrait plusieurs fois la couche aqueuse au chloroformé.

On conserve le diazide en solution chloroformique séchée sur

sulfate de sodium.

b) A partir du chlorure **7**.

A 8,5 g (0,13 mole) d'azide de sodium dissous dans 50 ml d'eau, on ajoute 15 g (0,049 mole) de chlorure **7** dissous dans l'acétone anhydre, en maintenant la température à  $0^\circ$ . On ajoute 100 ml de chloroformé, évapore l'acétone sous pression réduite et à température ambiante. On décante, extrait au chloroformé et séche sur sulfate de sodium.

Par concentration de la solution chloroformique et addition d'éther, on peut précipiter le diazide, qui se présente sous forme d'une poudre amorphe détonnant violemment au frottement d'une spatule; ir (chloroformé):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  1720 ( $\text{C=O}$  lactame), 2175 ( $\text{N}_3$ ).

**L** méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine-2 isocyanate) (**11**).

On chauffe à  $50^\circ$  et à l'abri de l'humidité, une solution chloroformique de diazide **8**. On conserve l'isocyanate en solution chloroformique, ir (chloroformé):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  1720 ( $\text{C=O}$  lactame), 2300 ( $\text{N}=\text{C=O}$ ).

**L** méthylène bis *N*-(oxo-5 pyrrolidine carboxamide-2) (**9**).

On fait barboter pendant 15 mn de l'ammoniac dans 15 g (0,049 mole) de dichlorure **7** dissous dans 250 ml de chloroformé anhydre, tout en refroidissant dans un bain de glace. En fin de réaction, on dissout le chlorure d'ammonium et la diamide dans l'eau, décante la couche aqueuse et la passe successivement sur une première colonne de 250 g de résine acide Amberlite IR 120, puis sur une deuxième colonne de 500 g de résine basique Amberlite IR 400 et enfin sur une petite colonne d'Amberlite IR 120 pour neutraliser la fuite basique de la colonne basique. On suit l'élation avec le réactif de Nessler qui donne un précipité blanc en sa présence.

On évapore à sec la solution aqueuse et récupère 13,4 g de diamide analytiquement pur, rendement, 100%,  $F = 301-302^\circ$ ; ir (nujol):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  1690 ( $\text{C=O}$  lactame), 1640 ( $\text{C=O}$  amide), 3200 (NH);  $[\alpha]_D^{20} = + 47^\circ 8$  ( $\text{C} 3,1 \%$ , eau).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 49,24; H, 5,96; N, 20,89. Trouvé: C, 49,55; H, 6,16; N, 20,89.

Par recristallisation dans l'alcool à 95% on forme des cristaux blancs qui, séchés à température ambiante sous pression réduite, donnent un hydrate du diamide et d'une molécule d'eau.  $\text{H}_2\text{O} \%$  (Karl-Fischer): calculé: 6,29. Trouvé: 6,50.

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 46,15; H, 5,94; N, 19,55. Trouvé: C, 46,25; H, 6,34; N, 19,55.

Dichlorhydrate de la **L** méthylène bis *N*-(amino-5 pyrrolidinone-2) (**10**).

A la solution chloroformique de diisocyanate obtenue à partir de 29,8 g d'hydrazide **6**, on ajoute sous forte agitation 16 ml d'acide chlorhydrique concentré. On évapore presque à sec, ajoute 200 ml d'éthanol absolu. On recueille 20 g de dichlorhydrate, rendement, 70%, rendement à partir du chlorure d'acide, 50%,  $F = 180^\circ$  environ (décomposition);  $\text{Cl}^- \%$  (Charpentier-Vohlard): calculé: 24,9. Trouvé: 24,8;  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  ( $\text{C} 0,95 \%$  eau).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ : C, 37,38; H, 6,31; N, 19,60. Trouvé: C, 37,75; H, 6,16; N, 19,61.

**L** méthylène bis *N*-(amino-5 pyrrolidinone-2) (**10**).

a) A partir du dichlorhydrate.

On traite 4 g de dichlorhydrate **10** par 28 ml de soude normale. On évapore sous pression réduite, reprend dans 50 ml de chloroformé, séche sur sulfate de sodium et laisse une nuit à  $0^\circ$ . On filtre, évapore, ajoute 20 ml de benzène et quelques ml d'éther

jusqu'à un trouble léger. Le diamide (2,8 g) est séché sous pression réduite à température ordinaire, rendement, 93%.

b) A partir du diamide.

On ajoute 2,68 g (0,01 mole) de diamide à un mélange de 1,2 ml de brome et de 40 ml de soude à 10%, à 0°. Après dissolution et une heure de repos, on porte à 60°, puis refroidit dans l'eau glacée, extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium, évapore, reprend par 10 ml de benzène anhydre; on ajoute quelques ml d'éther et obtient 0,5 g de diamine, rendement, 23,5%.

La diamine est un produit très hygroscopique, à conserver en dessicateur, F = 112°; ir (chloroforme):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1690 (C=O lactame), 3350 (N-H);  $[\alpha]_D^{20} = +215^{\circ} 4$  (C 2,26%, chloroforme).

Anal. Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 50,93; H, 7,54; N, 26,40. Trouvé: C, 50,96; H, 7,56; N, 26,36.

Méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) (12) et (13).

On dissout 28,5 g (0,1 mole) de dichlorhydrate de diamine **10** et 1 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 100 ml d'eau et ajoute très lentement 13,8 g (0,2 mole) de nitrite de sodium dissous dans 50 ml d'eau, de façon à ne pas avoir de dégagement de vapeurs nitreuses, la température étant maintenue à -6°. La couleur, blanche initialement, vire au jaune en fin de réaction.

On évapore sous pression réduite à 40° et reprend dans 300 ml de chloroforme, sèche sur sulfate de sodium, laisse une nuit à 0°, filtre, évapore et reprend dans 250 ml de benzène anhydre.

On recueille en plusieurs fractions de cristallisation, 17 g de diol brut, soit 80% de rendement. Les fractions de point de fusion inférieur à 100° et celles de point de fusion supérieur à 100°, sont recristallisées séparément, par dissolution dans 50 ml de chloroforme et addition de 100 ml de benzène.

Diol **13**: 8 g (37,7%), F = 130° (instantanné); rmn: voir le tableau II; ir (nujol):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1660 (C=O lactame), 3250, 1240 et 1080 (O-H);  $[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ}$ .

Anal. Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 50,46; H, 6,54; N, 13,03. Trouvé: C, 50,74; H, 6,60; N, 13,07.

Diol **12**: 7,5 g (35,3%), F = 98° (instantanné); rmn: voir le tableau II; ir (nujol):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1640 (C=O lactame), 3225, 1220 et 1070 (O-H);  $[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ}$ .

Anal. Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 50,46; H, 6,54; N, 13,03. Trouvé: C, 50,68; H, 6,68; N, 13,03.

Perhydro dicyclopenta oxadiazine dione (14).

Le composé a été obtenu selon deux voies:

a) Par chauffage à sec:

On porte, sous pression réduite, 2,19 g (0,01 mole) de diol **12** à 150° ou de diol **13** à 120°. Lorsque le milieu réactionnel devient solide, on refroidit, reprend dans le chlorure de méthylène, ajoute du benzène et évapore le chlorure de méthylène sous pression réduite. Par cristallisation et concentration, on récupère 1,7 g de l'éther **14**, rendement, 93%.

b) Par action du chlorure d'acétyle:

On traite 4,3 g (0,02 mole) de diol **12** ou **13**, dissous dans 150 ml de chloroforme, par 1,5 ml de chlorure d'acétyle, en agitant et refroidissant le milieu à 0°. Après 10 mn, le milieu trouble est séché sur sulfate de sodium. On traite ensuite par le benzène comme dans la manipulation précédente, rendement, 95%, F: 192° (sublimation à partir de 185°); rmn: voir le tableau II; ir (nujol):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1740 (C=O lactame), 1260 et 1060 (C-O-C);  $[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ}$ .

Anal. Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 55,10; H, 6,12; N, 14,28. Trouvé: C, 54,99; H, 6,08; N, 14,38.

Méthylène bis N-pyrrolidinone-2 (19).

On chauffe à ébullition, en éliminant l'azéotrope eau-toluène, 300 ml de toluène, 85 g (1 mole) de pyrrolidinone-2, 40 g (0,45 mole) de trioxyméthylène et 1 g d'acide paratoluène sulfonique. Lorsque le départ d'eau est terminé, on évapore le solvant et distille le résidu.

On obtient 87 g de méthylène bis N-pyrrolidinone-2, rendement; 95%, E<sub>0,1</sub>: 150°; F = 71-72°; litt. (14) F = 73-74; rmn: voir le tableau II; ir (nujol):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1660 (C=O lactame).

Méthylène bis N-pyrrolidine (15).

On ajoute a) 0,04 mole (7,4 g) de méthylène bis N-pyrrolidinone-2 (**19**) à une suspension de 0,1 mole (3,8 g) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml d'éther.

b) ou 0,02 mole (4,3 g) de diol **12** ou **13** à 0,1 mole (3,8 g) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml de tétrahydrofurane.

c) ou 0,02 mole (3,9 g) d'éther **14** à 0,06 mole (2,3 g) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml d'éther.

Après 24 heures de reflux, on détruit l'excès d'hydrure par de l'acétate d'éthyle, filtre, lave le précipité avec du chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium, évapore, distille, rendement, a) 85%; b) 70%; c) 70%, E<sub>0,3</sub> = 43°; ir (film):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2800 (CH<sub>2</sub>), 1360 et 1220 (C-N).

Anal. Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>: C, 70,12; H, 11,68; N, 18,18. Trouvé: C, 70,00; H, 11,70; N, 18,21.

Méthylène bis N-(méthoxy-5 pyrrolidinone-2) (17).

On ajoute 5 g (0,023 mole) de diol **12** ou **13** dissous dans 50 ml d'alcool tertio butylique, à une suspension de 0,047 mole de tertiotubylate de potassium dans le toluène. On porte à 40° et élimine l'alcool sous pression réduite. Après refroidissement, on ajoute 10 g (0,07 mole) d'iodure de méthyle. On filtre, évapore les solvants et reprend dans l'éther; le produit précipite lentement, rendement, 39%, F = 99°; ir (nujol):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1700 (C=O lactame), 1080 et 1240 (C-O).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 54,54; H, 7,43; N, 11,56. Trouvé: C, 54,63; H, 7,53; N, 11,70.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) C. Miquel, Thèse de Docteur-Ingénieur, Université des Sciences et Techniques de Lille. N°. ordre: 125 (1972).
- (2) N. Kocolouris, *Bull. Soc. Chim. France*, 1053 (1973).
- (3) N. Kocolouris, *ibid.*, 1057 (1973).
- (4) N. Kocolouris et B. Rigo, partie III, à paraître ultérieurement.
- (5) Brevet Japonais, (18.459) (1967); *Chem. Abstr.*, **69**, 10357k (1968).
- (6) B. Houvenaghel, Thèse de Docteur-Ingénieur, Faculté des Sciences de Lille. N°. ordre: 117 (1971).
- (7) P. A. S. Smith, *Org. React.*, Vol. III, 337 (1947).
- (8) H. Walff, *ibid.*, Vol. III, 307 (1947).
- (9) E. S. Wallis et J. F. Lane, *ibid.*, Vol. III, 270 (1947).
- (10) E. S. Wallis et S. C. Nagel, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 2787 (1931).
- (11) L. W. Jones et E. S. Wallis, *ibid.*, **48**, 169 (1926).
- (12) I. Marini, *Lenzinger Ber.*, **40**, 17 (1976).
- (13) N. Kocolouris, Thèse, Université des Sciences et Techniques de Lille. N°. ordre: 247 (1971).
- (14) J. W. Breistenbach et E. Wolf, *Monatsch. Chem.*, **87**, 367 (1956); *Chem. Abstr.*, **50**, 12972 (1956).
- (15) Colonne de 130 cm de long, 2 cm de diamètre, remplie de 90 g d'acétate de cellulose spécial pour la résolution des racémiques, de Woelm.

(16) Nous ferons paraître ultérieurement nos résultats de réaction de Mannich à partir du glutamate de diéthyle.

English Summary.

Starting from the readily available 5-oxo-2-carboxypyrrolidine,

methylene-bis-(*N*-5-oxo-2-carboxypyrrolidine) was prepared and transformed into a diamine, then into two isomeric diols, which cyclised into one ether. The meso configuration has been assigned for this ether. The reduction of both diols and ether was complete and gave rise to methylene-bis-*N*-pyrrolidine.