

M.	MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M.	POUZET Pierre	Informatique
Mme	SCHWARTZ Marie-Hélène	Mathématiques
M.	TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M.	TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée
M.	VAILLAND Jean	Mathématiques
M.	VIDAL Pierre	Automatique
M.	VIVIER Emile	Biologie Animale
M.	WATERLOT Gérard	Géologie et Minéralogie
M.	WERTHEIMER Raymond	Physique Générale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M.	BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M.	DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale 1er Cycle
M.	FLATRES Pierre	Géographie
M.	LEBRUN André	Electronique
M.	LINDER Robert	Botanique
M.	LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M.	PARREAU Michel	Mathématiques
M.	PRUDHOMME Rémy	Sciences Economiques
M.	SAVART Jean	Chimie Générale
M.	SCHALLER François	Zoologie
M.	SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.	BELLETT Jean	Physique
M.	BODARD Marcel	Biologie Végétale
M.	BOILLET Pierre	Physique
M.	DERCOURT Jean-Michel	Géologie
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
Mle	MARQUET Simone	Mathématiques
M.	PROUVOST Jean	Minéralogie

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés des fonctions)

M.	ADAM Michel	Economie Politique
M.	ANDRE Charles	Mathématiques et Statistiques
M.	ANGRAND Jean-Pierre	Géographie
M.	AUBIN Thierry	Mathématiques Pures
M.	BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M.	BILLARD Jean	Physique
M.	BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M.	BOILLY Bénoni	Zoologie
M.	BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M.	BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M.	BRIDOUX Michel	Chimie
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M.	CAPURON Alfred	Biologie Animale
M.	CARREZ Christian	Analyse Numérique
M.	CHOQUET Marcel	Biologie Appliquée
M.	CORDONNIER Vincent	Informatique
M.	CORTOIS Jean	Physique

M.	COULON Jean-Paul	Electrotechnique
M.	DEBRABANT Pierre	Instrumentation Physique
M.	ESCAIG Bertrand	Physique
Mme	EVARD Micheline	Chimie
M.	FAIDHERBE Jacques	Psychophysiologie
M.	FONTAINE Jacques	Génie Electrique
M.	FROELICH Daniel	Chimie
M.	GAMBLIN André	Géographie
M.	GOBLOT Rémi	Mathématiques
M.	GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M.	GOUDMAND Pierre	Chimie
M.	GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M.	GRUSON Laurent	Mathématiques
M.	GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M.	HERMAN Maurice	Physique
M.	HUARD DE LA MARRE Pierre	Mathématiques Appliquées
M.	JOLY Robert	Biologie (Amiens)
M.	JOURNEL Gérard	Physique Appliquée
Mle	KOSMANN Yvette	Mathématiques
M.	LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Générale
M.	LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M.	LANDAIS Jean	Chimie Organique
M.	LAURENT François	Automatique
M.	LAVAGNE Pierre	Gestion
Mle	LEGRAND Solange	Mathématiques
M.	LEHMANN Daniel	Mathématiques
Mme	LEHMANN Josiane	Mathématiques
M.	LENTACKER Firmin	Géographie et Aménagement Spatial
M.	LEROY Jean-Marie	Chimie
M.	LEROY Yves	Electronique
M.	LITNAFF René	Géographie
M.	LOCQUENEUX Robert	Physique
M.	LOUAGE Francis	Mesures Industrielles
M.	LOUCHEUX Claude	Chimie Macromoléculaire
M.	MAES Serge	Physique
Mme	MAILLET Monique	Sciences Economiques
M.	MAIZIERES Christian	Automatique
M.	MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques
M.	MESSELYN Jean	Physique
M.	MIGEON Michel	Instrumentation Chimique
M.	MONTEL Marc	Physique
M.	MONTUELLE Bernard	Biologie Végétale
M.	MUSSCHE Guy	Economie et Sociologie d'Entreprises
M.	NICOLE Jacques	Chimie Analytique
M.	OUZIAUX Roger	Construction Mécanique
M.	PANET Marius	Physique Industrielle
M.	PAQUET Jacques	Géotechnique
M.	PARSY Fernand	Mathématiques Appliquées
M.	PONSOLLE Louis	Chimie (Valenciennes)
M.	POVY Jean-Claude	Automatique non linéaire
M.	RACZY Ladislas	Physique Industrielle et Radioélectricité
Mme	RENVERSEZ Françoise	Sciences Economiques
M.	ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M.	ROYNETTE Bernard	Mathématiques
M.	SALMER Georges	Radio-Electricité et Electronique
M.	SEQUIER Guy	Electronique
M.	SIMON Michel	Psychologie
M.	SMET Pierre	Physique

M. SOMME Jean
M^{le} SPIK Geneviève
M. THOMAS Daniel
M. TOULOTTE Jean-Marc
M. TREANTON Jean-René
M. VANDORPE Bernard
M. VILETTE Michel
M. WATERLOT Michel
M^{me} ZINN JUSTIN Nicole

Géographie
Chimie Biologique
Chimie Minérale Appliquée
Informatique
Psychologie
Chimie Minérale
Génie Mécanique
Géologie
Mathématiques

A M E S P A R E N T S

A M A R T I N E , M A F E M M E

A M E S A M I S

A MONSIEUR le Professeur Ch. GLACET
Professeur Titulaire de la Chaire de
Chimie Organique à l'Université des
Sciences et Techniques de Lille.

Il m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter la
présidence du jury ;

qu'il trouve en mon ouvrage un témoignage de recon-
naissance et de profonde gratitude.

A MONSIEUR le Professeur P. PIGACHE
Professeur de Chimie Organique à la
Faculté Libre des Sciences.

Il m'a accueilli dans son laboratoire et a suivi
le développement de mon travail avec le plus grand inté-
rêt.

Je le prie de bien vouloir trouver ici l'expression
de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR le Professeur J. LANDAIS
Professeur à l'Université des Sciences
et Techniques de Lille.

Il m'a fait l'honneur de venir juger mon travail ;
qu'il soit assuré de mes sincères remerciements.

Je remercie

MONSIEUR N. KOLOCOURIS

Docteur ès Sciences

Il m'a fait bénéficier de son expérience dans le domaine de la Chimie Organique et son aide a contribué à l'aboutissement de ce travail ;

qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance.

MONSIEUR Ch. NOTTEAU

Responsable du Laboratoire de Chimie Analytique à l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles.

Son aide dans le domaine de la Chimie Analytique m'a été précieuse.

Je l'en remercie vivement.

Ce travail de recherches a été effectué dans le
laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole des Hautes Etudes
Industrielles de Lille.

Je remercie pour l'aide qu'ils m'ont apportée :

MONSIEUR B. FREMAUX

Directeur des Etudes du Département
Chimie de l'Ecole des Hautes Etudes
Industrielles.

Les MEMBRES du Laboratoire et en particu-
lier

MESSIEURS M. WAELES et Ch. VANSTAEN

L'impression de cette thèse a été réalisée à
l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles de Lille.

J'en remercie MESSIEURS STOVEN et VIVIEN.

S O M M A I R E

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : SYNTHÈSE DE LA METHYLENE BIS N-(AMINO-5 PYRROLIDINONE-2)	4
I-1 MATIERES PREMIERES	5
I-2 GENERALITES	6
I-3 REACTIONS DE CURTIUS ET D'HOFMANN	7
I-31 La réaction de CURTIUS	
I-32 La réaction d'HOFMANN	
I-33 Mécanisme du réarrangement	
I-4 SYNTHÈSE DE LA DIAMINE PAR LA REACTION DE CURTIUS	10
I-41 Synthèse à partir du diester L méthylique	
I-42 Synthèse à partir du chlorure d'acide	
I-43 Comparaison des deux méthodes de synthèse	
I-5 SYNTHÈSE DE LA DIAMINE PAR LA REACTION D'HOFMANN	13
I-51 Synthèse du diamide	
I-52 Réaction d'HOFMANN	
I-6 CONCLUSION	16
I-7 PARTIE EXPERIMENTALE	17
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2) ET DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2	
II-1 SYNTHÈSE DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)	25
II-11 Synthèse du diol	
II-12 Diastéréoisomères du diol	
II-2 SYNTHÈSE DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2	29
II-21 Synthèse et identification	
II-22 Configurations possibles de l'hétérocycle	
II-23 Mécanisme de formation de l'hétérocycle	
II-3 PARTIE EXPERIMENTALE	36

CHAPITRE III : RESOLUTION DU DIOL METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5
PYRROLIDINONE-2) EN DIOL MESO ET DIOL RACEMIQUE.
DETERMINATION DE LA CONFIGURATION CIS DE LA
METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2

III-1	GENERALITES	39
III-2	RESOLUTION D'UN RACEMIQUE PAR CHROMATOGRAPHIE	41
III-3	RESULTATS EXPERIMENTAUX	43

CHAPITRE IV : DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DE LA
METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2 PAR
RESOLUTION DE SON SPECTRE DE R.M.N

IV-1	GENERALITES	46
IV-2	CONFIGURATIONS CIS ET TRANS	47
IV-21	Configuration CIS	
IV-22	Configuration TRANS	
IV-3	RESOLUTION DU SPECTRE DE R.M.N DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2	49
IV-31	Spectres de référence	
IV-31-1	Pyrrolidinone-2	
IV-31-2	Méthylène bis N-pyrrolidinone-2	
IV-31-3	Méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) RACEMIQUE	
IV-32	Spectre de R.M.N de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2	
IV-33	Spectre de type AB	
IV-33-1	Généralités	
IV-33-2	Résultats expérimentaux	
IV-33-3	Conclusions	
IV-34	Position du proton axial et du proton équatorial	
IV-34-1	Généralités	
IV-34-2	Résultats	
IV-4	CONFIGURATION DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2	57

CHAPITRE V :	OBTENTION DE LA METHYLENE BIS N- PYRROLIDINE A PARTIR DE NOS DERIVES. NOUVELLE SYNTHESE DE CE COMPOSE A PARTIR DE LA PYRROLIDINONE-2	59
V-1	ESSAI DE SYNTHESE DE LA METHYLENE BIS N-PYRROLIDINONE-2 A PARTIR DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)	59
V-2	REDUCTION DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2 PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM	63
V-21	Résultats expérimentaux	
V-22	Explication des résultats	
V-3	REDUCTION DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2) PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM	69
V-4	SYNTHESE DE LA METHYLENE BIS N-PYRROLIDINE A PARTIR DE LA PYRROLIDINONE-2	71
V-5	PARTIE EXPERIMENTALE	74
CONCLUSION		78
BIBLIOGRAPHIE		80

I N T R O D U C T I O N

Peu de travaux ont été publiés dans la série de l'acide méthylène bis N-(pyrrolidinone-2 carboxylique-5).

Quelques auteurs (1) (2) (3) se sont penchés sur sa synthèse. En 1967, un brevet proposé par les chercheurs de la Société AJINOMOTO (4) décrit une méthode intéressante de synthèse du diacide méthylène bis N-(pyrrolidinone-2 carboxylique-5) que nous appellerons diacide MBPC pour faciliter l'exposé.

Ils partent d'acide glutamique ou pyroglutamique, de formol sous forme monomère ou polymère, et opèrent vers 140 degrés en présence de catalyseur acide fort et en milieu solvant de haut point d'ébullition, le plus souvent du nitrobenzène.

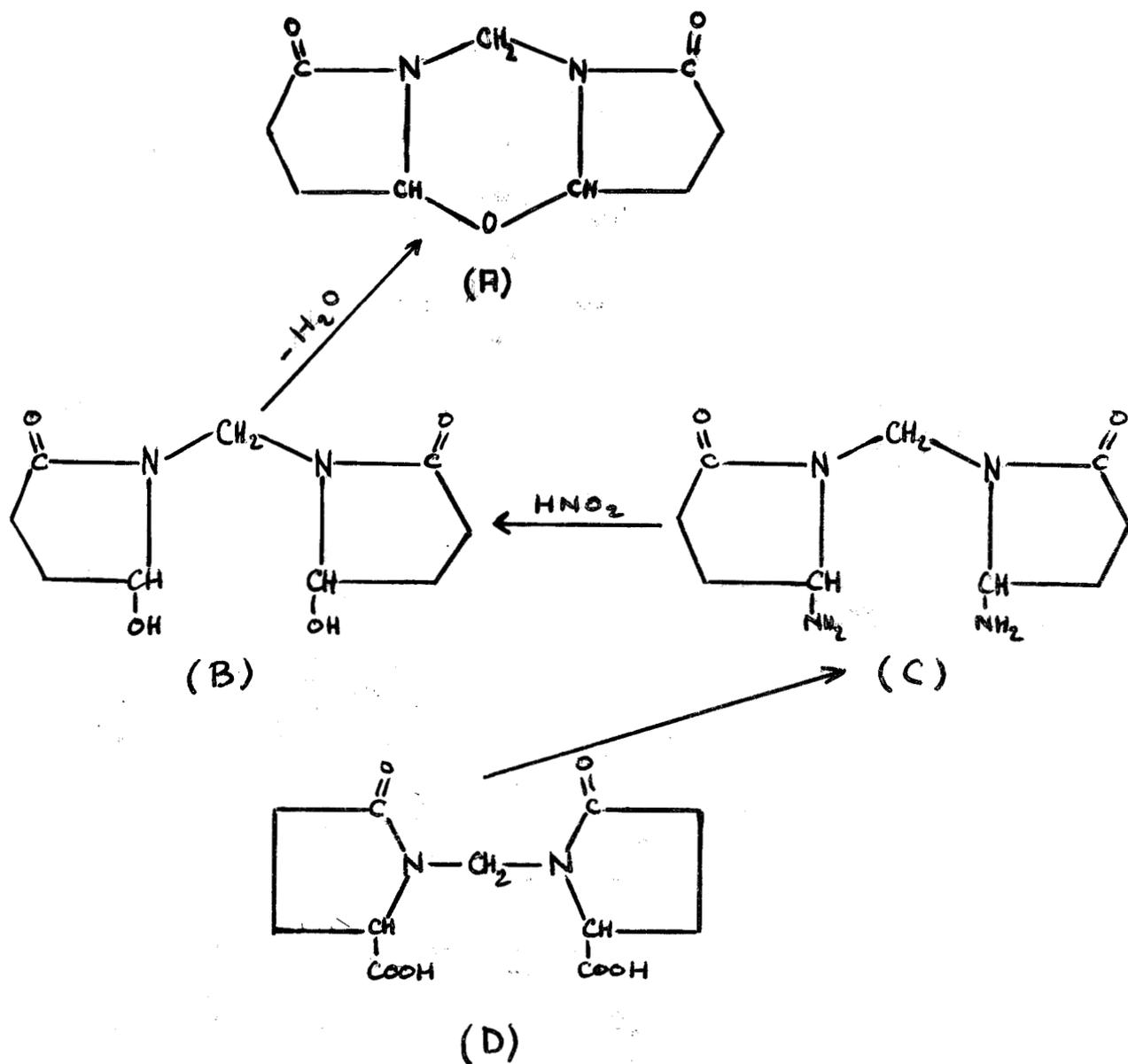
HOUVENAGHEL (5) reprend leur travail et, partant d'acide L ou D glutamique, synthétise et décrit les diacides L, D, D-L et MESO MBPC.

Enfin, certains esters ont été décrits (2) (3) et (5).

Partant du diacide L MBPC, nous synthétisons une

série de dérivés de la méthylène bis N-pyrrolidinone-2 substituée en position 5 ; série qui nous amène à la synthèse d'un nouvel hétérocycle : la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 (A) dont nous déterminons la configuration CIS.

Nous l'obtenons par déshydratation intramoléculaire de la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) (B), elle-même synthétisée par désamination nitreuse de la méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) (C) obtenue par dégradation du diacide L MBPC (D).



Nous décrivons tout d'abord la synthèse de la diamine (C). Pour cela, nous synthétisons une série de nouveaux composés : dihydrazide, diazide, diisocyanate, dichlorure d'acide, diamide, dichlorhydrate d'amine, qui nous permettent de définir la meilleure méthode de synthèse de la L méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2).

Par désamination nitreuse de la diamine, nous obtenons le diol (B) que nous séparons en diol MESO et diol RACEMIQUE en résolvant le RACEMIQUE par chromatographie sur colonne.

Ce diol présente un indice d'hydroxyle mesuré égal à zéro. En recherchant le diacétate correspondant, nous obtenons presque quantitativement le nouvel hétérocycle méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

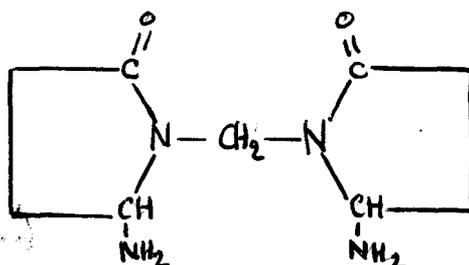
Nous mettons en évidence que les deux diols diastéréoisomères ne donnent qu'un seul et unique hétérocycle dont nous déterminons la configuration CIS par l'étude de son spectre de R.M.N et en recherchant une forme MESO ou RACEMIQUE par chromatographie sur colonne.

Enfin, pour apporter une preuve supplémentaire sur la structure de nos dérivés, nous les transformons en un composé connu. Ainsi, par réduction du diol (B) ou de l'hétérocycle (A) par l'hydrure de lithium et d'aluminium nous obtenons la méthylène bis N-pyrrolidine, composé déjà connu que nous synthétisons d'une nouvelle façon à partir de la pyrrolidinone-2 .

CHAPITRE PREMIER

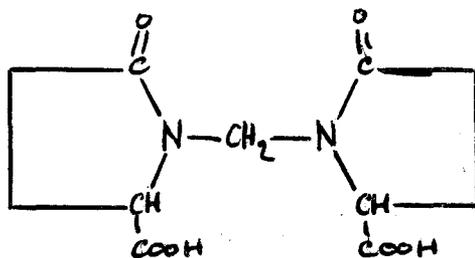
SYNTHESE DE LA METHYLENE BIS N-(AMINO-5 PYRROLIDINONE-2)

La méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) est une diamine de la série hétérocyclique à la structure suivante :



Elle présente la particularité de posséder sur un même carbone asymétrique une fonction amine primaire et une fonction amide disubstitué cyclique ou lactame.

Elle est obtenue par décarboxylation du diacide correspondant : le diacide méthylène bis N-(pyrrolidinone-2 carboxylique-5).



Cet acide est le seul composé connu capable de nous amener facilement à la diamine décrite ci-dessus. Il provient de l'acide glutamique par cyclisation de celui-ci en acide pyroglutamique, suivie d'une condensation entre le formol et deux molécules d'acide pyroglutamique.

I-1 MATIERES PREMIERES .

Le produit de départ de toutes nos synthèses est l'acide glutamique. C'est un acide aminé à cinq atomes de carbone, existant sous deux formes stéréoisomères L et D ; la forme L est un constituant fondamental des protéines.

En utilisant le procédé de synthèse des chercheurs de la Société AJINOMOTO (4), repris par HOUVENAGHEL (5), nous obtenons l'acide méthylène bis N-(pyrrolidinone-2 carboxylique-5) que nous appellerons diacide MBPC pour faciliter l'exposé.

Dans un premier temps, par chauffage à 160 degrés dans le nitrobenzène nous cyclisons l'acide L glutamique en acide pyroglutamique. Puis, par addition au milieu réactionnel de trioxyméthylène et d'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur, nous obtenons le diacide MBPC brut.

Par recristallisation dans l'eau, nous recueillons le diacide L MBPC (5).

Par chauffage de l'acide L MBPC à reflux dans un large excès de méthanol anhydre et en présence d'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur, nous obtenons le diester L méthylique (5).

Ces composés sont caractérisés par les propriétés physiques suivantes :

	F. en degrés	$(\alpha)_{D}^{20}$
Acide L glutamique	224-5 d	+ 31°6 ; 10% ds HCL
Acide L MBPC	312	+ 106° ; 11% ds H2O
Diester L méthylique	109	+ 27° ; 1,4% ds C ₆ H ₆

I-2 GENERALITES .

Trois grandes méthodes de synthèse permettent le passage d'un acide à l'amine correspondante par dégradation avec perte d'un atome de carbone. Ce sont :

- la réaction de CURTIUS à partir de l'ester méthylique ou du chlorure d'acide.
- la réaction d'HOFMANN à partir de l'amide.
- la réaction de SCHMIDT à partir de l'acide lui-même.

Le choix entre ces réactions dépend de la matière première disponible, des conditions opératoires, du ou des produits secondaires désirés.

La réaction de CURTIUS (6) utilise l'ester méthylique ou le chlorure d'acide comme matières premières. Elle conduit avec un grand choix de conditions opératoires aux isocyanates, point de départ de toute une série de composés dont l'amine cherchée ; ce sont les uréthanes, amides, urées symétriques et asymétriques.

La réaction d'HOFMANN (7) à partir de l'amide permet avec des conditions expérimentales moins nombreuses la synthèse directe d'amines, d'urées symétriques et d'uréthanes.

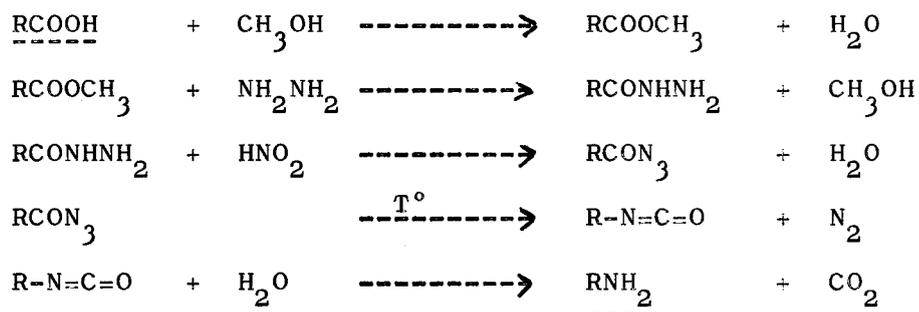
La réaction de SCHMIDT (8) à partir de l'acide libre mène seulement à l'amine dans un choix très étroit de conditions expérimentales.

L'hydrolyse peut être soit acide, soit basique et donne respectivement le sel de l'amine ou l'amine libre.

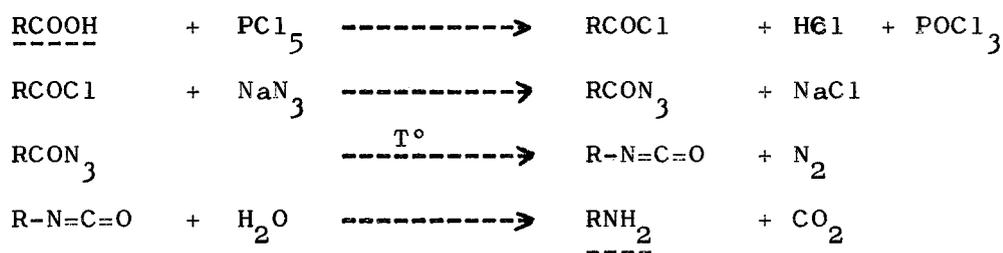
L'azide d'acide s'obtient à partir de l'hydrazide correspondant ou du chlorure d'acide.

Les deux schémas réactionnels suivants résument les différentes étapes de la réaction de CURTIUS à partir de l'acide.

En utilisant l'ester :



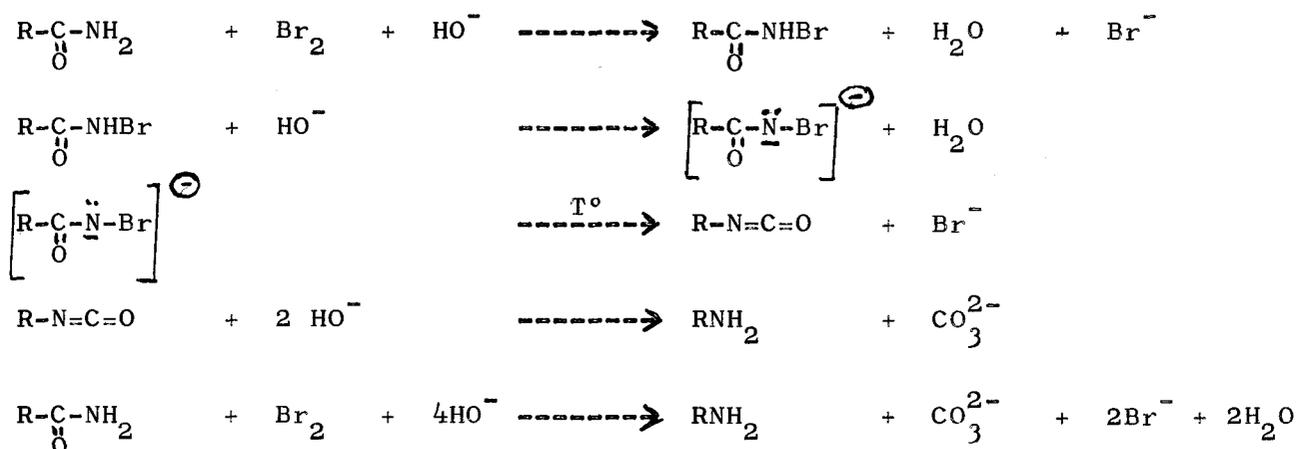
En utilisant le chlorure d'acide :



I-32 La réaction d'HOFMANN .

Dans la réaction d'HOFMANN un amide est transformé en amine, avec un carbone en moins, par action de brome et d'alcali.

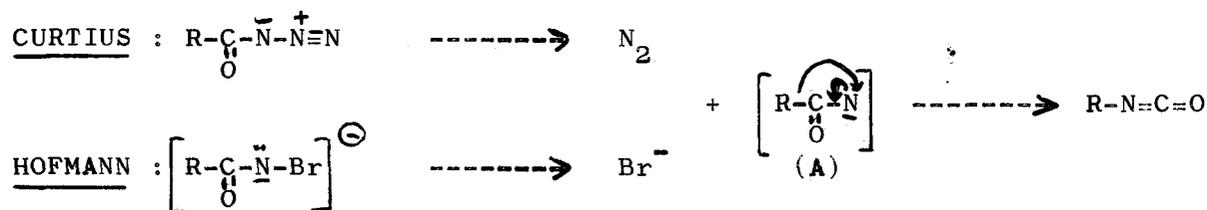
La réaction est généralement réalisée par dissolution de l'amide dans une solution froide d'hypobromite de sodium suivie d'un chauffage rapide.



I-33 Mécanisme de réarrangement .

Dans les réactions de CURTIUS et d'HOFMANN, l'étape importante est la formation de l'isocyanate $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ par réarrangement de l'azide ou du sel intermédiaire.

Dans les deux cas, le mécanisme du réarrangement est le même :



Il est généralement admis (9) que dans l'intermédiaire de réaction (A) le groupe R n'est jamais libre lors de sa migration du carbone vers l'atome d'azote et ne subit pas une inversion de WALDEN.

Ainsi, la (+) méthyl-2 phényl-3 proprionamide (10) et la (+) méthyl-2 phényl-3 proprionazide (11) donnent respectivement par la réaction d'HOFMANN et de CURTIUS la (+) amino-2 phényl-3 propane, optiquement pure.

En conséquence, en utilisant les réactions de CURTIUS et d'HOFMANN, nous devons obtenir à partir du diacide L MBPC

la L méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) que nous appellerons DIAMINE dans la suite de l'exposé.

I-4 SYNTHÈSE DE LA DIAMINE PAR LA RÉACTION DE CURTIUS

La réaction de CURTIUS utilise deux composés de départ, l'ester ou le chlorure d'acide, que nous utiliserons pour déterminer la meilleure méthode de synthèse.

I-41 Synthèse à partir du diester L méthylique.

La synthèse d'une amine à partir d'un ester par la réaction de CURTIUS nécessite la synthèse préalable de l'hydrazide, l'azide, et l'isocyanate.

Nous obtenons le DIHYDRAZIDE de l'acide L MBPC par chauffage du diester L méthylique en présence d'une solution alcoolique d'hydrate d'hydrazine.

Nous récupérons 80 % de dihydrazide brut, de point de fusion 245°C très soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool éthylique.

Par recristallisation dans un mélange eau-alcool, nous obtenons avec un mauvais rendement un composé que nous identifions comme un hydrate formé d'une molécule d'eau et d'une molécule de dihydrazide.

Aussi, nous préférons recristalliser le dihydrazide sous la forme de dichlorhydrate par dissolution dans une solution concentrée d'acide chlorhydrique puis addition d'alcool éthylique à 95°

Nous obtenons 70 % d'un produit cristallisant rapidement sous la forme d'aiguilles blanches que nous identifions comme le dichlorhydrate du dihydrazide cristallisant avec quatre molécules d'eau.

L'analyse élémentaire, le dosage de l'eau par la méthode de KARL-FISCHER, des Cl^- par la méthode de CHARPENTIER-VOHLARD et de HCl par pH-métrie confirment cette hypothèse.

Nous obtenons le DIAZIDE de l'acide L MBPC par action d'une solution de nitrite de sodium sur une solution aqueuse chlorhydrique de dihydrazide refroidie à -10 degrés.

Récupéré en solution chloroformique, le diazide précipite par addition d'éther. Filtré puis séché sous pression réduite, il se présente sous la forme d'une poudre blanche détonnant violemment au choc ; il est préférable de le conserver en solution chloroformique.

Cette solution, chauffée à 50 degrés et à l'abri de l'humidité, donne le diisocyanate que nous identifions en infrarouge par une forte absorption à 2300 cm^{-1} .

L'addition d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique à la solution chloroformique de diisocyanate s'accompagne d'un vif dégagement de gaz carbonique et de l'apparition d'une masse blanche dans la phase aqueuse.

Après évaporation des solvants, nous reprenons cette masse dans l'alcool éthylique absolu. Le dichlorhydrate de diamine précipite alors sous la forme de très fins cristaux blancs.

Expérimentalement, nous n'isolons pas le diazide et le diisocyanate et nous obtenons 70% de dichlorhydrate de diamine par rapport au dihydrazide de départ.

I- 42 Synthèse à partir du chlorure d'acide .

L'azide de sodium (NaN_3) réagit sur un chlorure d'acide pour donner l'azide d'acide correspondant et du chlorure de sodium.

Par chauffage, l'azide est transformé en isocyanate.

Deux méthodes sont utilisables (12) :

- Une méthode "sèche" où l'on chauffe une solution benzénique ou chloroformique de chlorure d'acide en présence d'azide de sodium. On obtient directement l'isocyanate.

- Une méthode "humide" où l'on ajoute à une solution aqueuse d'azide de sodium le chlorure d'acide en solution dans un solvant miscible à l'eau, généralement de l'acétone. On extrait ensuite l'azide dans un solvant organique.

C'est cette dernière méthode que nous utilisons, la première nous donnant de très mauvais résultats.

Le diacide L MBPC est très peu soluble dans le chlorure de thionyle. Nous ne pouvons employer ce réactif pour obtenir le dichlorure de l'acide L MBPC et nous utilisons le pentachlorure de phosphore.

Par chauffage à 70 degrés d'un mélange intime de diacide et de pentachlorure de phosphore, nous obtenons 60 % de dichlorure, recristallisé dans le benzène et de point de fusion 158 degrés.

Une petite quantité de diacide ne réagit pas, mais une augmentation du temps de réaction au delà d'une dizaine de minutes, de la température de réaction ou de la concentration en réactif (PCl_5) conduit à une baisse du rendement.

A une solution aqueuse d'azide de sodium refroidie à zéro degré, nous ajoutons le dichlorure de l'acide L MBPC en solution dans l'acétone anhydre.

Nous recueillons le diazide formé en solution dans le chloroforme et le transformons en isocyanate par chauffage.

Nous ajoutons ensuite une solution concentrée d'acide chlorhydrique et obtenons le dichlorhydrate de diamine comme précédemment.

Nous obtenons 50 % de dichlorhydrate par rapport au dichlorure d'acide.

I-43 Comparaison des deux méthodes de synthèse.

Nous obtenons 30 % de dichlorhydrate de diamine par rapport au diacide L MBPC en utilisant le chlorure d'acide et 36 % en utilisant l'ester méthylique.

Nous récupérons la diamine libre en traitant le dichlorhydrate par une solution de soude normale.

La diamine est recristallisée dans le benzène et présente un point de fusion de 112 degrés.

La méthode passant par le chlorure d'acide est la plus rapide : une seule journée suffit pour obtenir le dichlorhydrate directement du diacide alors que plusieurs jours sont nécessaires pour l'autre méthode. Le diester demande une centaine d'heures de chauffage (5) et doit être recristallisé ; le dihydrazide s'obtient après une dizaine d'heures de reflux.

La méthode du chlorure d'acide est très intéressante au laboratoire car très rapide, mais difficile à réaliser sur de grosses quantités : la synthèse du dichlorure est une réaction violente sur quelques minutes avec un abondant dégagement d'acide chlorhydrique.

I-5 SYNTHÈSE DE LA DIAMINE PAR LA RÉACTION D'HOFMANN .

La réaction d'HOFMANN consiste à traiter un amide par une solution aqueuse de brome et d'alcali.

I-51 Synthèse du diamide .

Par réaction d'ammoniolysé du diester méthylique de l'acide L MBPC, nous n'obtenons pas le diamide correspondant mais le bi sel d'ammonium du diacide.

Nous expliquons cela par l'hydrolyse en cours de réaction du diester et de l'amide formé.

Nous synthétisons le diamide par l'action de l'ammoniac gazeux sur une solution chloroformique de dichlorure d'acide. Le diamide précipite en même temps que du chlorure d'ammonium.

Par évaporation du chloroforme et dissolution dans l'alcool éthylique, nous n'arrivons pas à recristalliser parfaitement le diamide qui précipite toujours avec du chlorure d'ammonium que nous décelons au réactif de NESSLER.

Pour obtenir le diamide analytiquement pur, nous utilisons deux résines, l'une acide (Amberlite IR 120) et l'autre basique (Amberlite IR 400) pour éliminer le chlorure d'ammonium.

Nous passons tout d'abord le diamide et le chlorure d'ammonium, en solution aqueuse la plus concentrée possible, sur une colonne de résine acide pour échanger les ions NH_4^+ contre des ions H^+ .

A la sortie de cette première colonne, la solution aqueuse de diamide et d'acide chlorhydrique passe sur une colonne de résine basique où l'acide chlorhydrique est neutralisé par l'échange des ions Cl^- contre des ions HO^- .

La résine basique présente une légère fuite basique qu'il est nécessaire d'éliminer par passage sur résine acide pour éviter l'hydrolyse du diamide lors de l'évaporation de l'eau d'élu-tion.

Par évaporation complète de cette eau, nous recueillons le diamide analytiquement pur, quantitativement par rapport au dichlorure d'acide.

Le diamide est sous forme amorphe et fond à 301-2 degrés. Nous le recristallisons dans l'alcool éthylique et nous obtenons des cristaux qui, séchés sous pression réduite à la température ordinaire, se présentent sous la forme d'un hydrate formé d'une molécule d'eau et d'une molécule de diamide conformément à l'analyse élémentaire et au dosage de l'eau par la méthode de KARL-FISCHER.

I-52 Réaction d'HOFMANN .

A une solution refroidie vers zéro degré d'hypobromite de sodium fraîchement préparé, nous ajoutons progressivement le diamide à l'état solide. Après dissolution complète et repos pendant une heure, nous chauffons le milieu réactionnel vers 60 degrés pendant une demi-heure.

Par extraction dans le chloroforme, nous récupérons 23 % de diamine, recristallisée dans le benzène, par rapport au diamide de départ.

Deux raisons expliquent ce faible rendement :

- La diamine est très soluble dans l'eau ce qui limite son extraction dans la phase organique.

- Les fonctions lactames des cycles pyrrolidinone-2 peuvent s'hydrolyser lors du chauffage à 60 degrés car le milieu réactionnel est fortement basique.

Pour éviter ces inconvénients, nous pouvons remplacer la solution alcaline d'hypobromite de sodium par une solution alcoolique de méthanolate de sodium et de brome (13).

Dans ces conditions, nous obtenons un uréthane dont l'hydrolyse acide ou basique donne l'amine cherchée.

Nous n'employons pas cette réaction car nous obtenons le même uréthane par action de l'alcool méthylique sur le diisocyanate et son hydrolyse acide ou basique ne nous permet pas d'isoler la diamine. En fait, les fonctions lactames s'hydrolysent également.

I-6 CONCLUSION

La diamine obtenue possède un pouvoir rotatoire de $+ 215^{\circ}4$ dans le chloroforme. Conformément à ce que nous avons dit précédemment (p; 9 et 10), nous pouvons considérer la diamine comme de même série que le diacide de départ.

Nous avons alors la L méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2).

Elle est cristallisée et fond à 112 degrés. Très hygroscopique, il faut la conserver à l'abri de l'humidité ou sous la forme de son dichlorhydrate beaucoup plus stable.

La réaction de CURTIUS utilisant le diester méthylique de l'acide L MBPC est la meilleure méthode de préparation mais moins rapide que celle passant par le dichlorure d'acide.

Enfin, la méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) est une diamine primaire ; elle peut subir une réaction de désamination en présence d'acide nitreux pour donner le diol correspondant : la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2).

I-7 PARTIE EXPERIMENTALE :

I-71 DIHYDRAZIDE DU L MBPC .

On chauffe 150 grammes (0,5 mole) de diester L méthylique du diacide L MBPC pendant une dizaine d'heures dans 220 ml d'alcool éthylique absolu en présence de 55 grammes (1,1 mole) d'hydrate d'hydrazine à 98 %.

L'hydrazide précipitant en cours de réaction, on agite le milieu réactionnel et ajoute de l'alcool lorsqu'il devient trop épais. Puis, par simple filtration, on récupère 120 grammes (80 %) de produit brut qu'on lave à l'alcool.

Dihydrazide du L MBPC :

- C₁₁ H₁₈ N₆ O₄ P.M : 298
- F. : 245°C
- (α)_D²⁰ : + 13°65 (3 % ds H₂O)

- calc.%	C: 44,29	H: 6,04	N: 28,18
tr. %	44,31	6,30	28,01

- Infrarouge : C=O lactame : : 1700 cm⁻¹ (TF)
- (ds nujol) C=O ds CO-NH-NH₂ : 1670 cm⁻¹ (TF)
- N-H : 3250 cm⁻¹ (F)

On dissout 10 grammes de dihydrazide dans 10 ml d'eau et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré à 37 %, puis ajoute 100 ml d'alcool éthylique à 95° et laisse cristalliser. On recueille 10,5 grammes (71 %) de dichlorhydrate de dihydrazide, cristallisant avec quatre molécules d'eau, que l'on sèche à température ambiante sous pression réduite.

Dichlorhydrate de dihydrazide :

- C₁₁ H₁₈ N₆ O₄.2HCL.4H₂O P.M : 443

- F. : se décompose vers 220°C

- calc. %	C: 29,79	H: 6,31	N: 18,95	Cl: 16,02
tr. %	29,77	6,19	18,91	16,16

- Dosage de HCl par une solution de soude N/10 :

tr. % : 16,60 calc. % : 16,47

- Dosage des Cl⁻ par CHARPENTIER-VOHLARD :

tr. % : 16,01 calc. % : 16,02

- Dosage de l'eau par KARL-FISCHER :

tr. % : 15,90 calc. % : 16,25

I-72 DICHLORURE DE L'ACIDE L MBPC .

Dans un erlenmeyer, on mélange intimement 27 grammes (0,1 mole) de diacide L MBPC et 45 grammes (0,21 mole) de pentachlorure de phosphore, puis ajoute 30 ml de trichlorure de phosphore et porte à la température de 70 degrés.

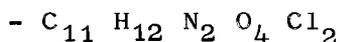
Il se produit alors une réaction brutale avec un abondant dégagement d'acide chlorhydrique. A l'aide d'un agitateur magnétique et pendant dix minutes, on agite le milieu réactionnel qui doit conserver une teinte jaune claire. On constate une baisse du rendement avec le brunissement du milieu.

Par refroidissement dans un bain d'eau glacée, on arrête la réaction et fait précipiter le chlorure d'acide par addition de 100 ml de benzène anhydre.

Par filtration, on récupère le chlorure que l'on sépare de l'acide n'ayant pas réagi par dissolution dans du chloroforme anhydre ; on récupère ainsi environ 2 grammes de diacide L MBPC, insoluble dans le chloroforme.

Par évaporation du chloroforme et addition de benzène anhydre, on recristallise le dichlorure d'acide ; on obtient 18,5 grammes de cristaux blancs, soit un rendement de 60 % par rapport au diacide de départ.

Dichlorure de l'acide L MBPC :



P.M : 307

- F. : 158°C

- calc. %	C: 42,99	H: 3,90	N: 9,11
tr. %	42,90	3,97	9,08

- Par hydrolyse en présence d'une solution de soude N/10 on dose l'acide chlorhydrique libéré ainsi que le diacide formé ; à une mole de dichlorure correspondent quatre moles de soude.

Expérimentalement, nous trouvons que 20,7 ml de soude N/10 (4 fois $5,17 \cdot 10^{-4}$ mole) neutralisent 0,158 gramme de dichlorure d'acide ou $5,15 \cdot 10^{-4}$ mole.

- Infrarouge : C=O lactame : 1710 cm⁻¹ (TF)
(ds CHCl₃) C=O ds CO-Cl : 1800 cm⁻¹ (TF)

I-73 DIAZIDE D'ACIDE DU L MBPC

I-73-1 A partir du dihydrazide :

Dans un erlenmeyer, on dissout 29,8 grammes (0,1 mole) de dihydrazide dans 50 ml d'eau, ajoute en refroidissant 17 ml d'acide chlorhydrique concentré à 37 % puis 100 ml de chloroforme et porte à la température de - 10 degrés.

On ajoute alors le plus rapidement possible une solution de 13,8 grammes (0,2 mole) de nitrite de sodium dans 50 ml d'eau de telle façon que la température reste inférieure à -5 degrés. L'élévation de température est très nette et il est nécessaire de refroidir énergiquement.

Le diazide formé passe dans la couche chloroformique que l'on décante en fin de réaction ; on extrait plusieurs fois la couche aqueuse au chloroforme.

On conserve le diazide en solution chloroformique séchée sur sulfate de sodium anhydre.

I-73-2 A partir du chlorure d'acide :

Dans un erlenmeyer contenant 8,5 grammes (0,13 mole) d'azide de sodium dissous dans 50 ml d'eau, on ajoute 15 grammes (0,049 mole) de chlorure d'acide, en solution dans l'acétone anhydre, en agitant énergiquement et en maintenant la température vers zéro degré .

Après addition du chlorure d'acide, on ajoute 100 ml de chloroforme puis évapore sous pression réduite et à température ordinaire l'acétone. Le diazide passe dans la couche chloroformique que l'on décante ; comme précédemment on extrait plusieurs fois la couche aqueuse au chloroforme et conserve le diazide en solution chloroformique séchée sur sulfate de sodium anhydre.

Par concentration de la solution chloroformique de diazide et addition d'éther, on précipite le diazide sous forme amorphe. Par filtration et séchage sous pression réduite à la température ordinaire, on recueille le diazide sous la forme d'une poudre blanche détonnant violemment au choc.

En solution dans le chloroforme, le diazide de l'acide L MBPC présente en infrarouge les deux bandes suivantes : 1720 cm^{-1} (TF) C=O lactame et 2175 cm^{-1} (F) Vibration de valence dans -N=N=N .

I-74 DIISOCYANATE

A l'abri de l'humidité, on chauffe à 50 degrés la solution chloroformique de diazide. On observe un abondant dégagement d'azote ; l'azide se réarrange en isocyanate que l'on conserve en solution chloroformique.

En solution chloroformique, le diisocyanate correspondant au diacide L MBPC présente en infrarouge les deux bandes suivantes : 1720 cm^{-1} (TF) C=O lactame et 2300 cm^{-1} (TF) vibration de valence dans N=C=O.

I-75 DICHLORHYDRATE DE LA DIAMINE.

A la solution chloroformique de diisocyanate

obtenu à partir des 29,8 grammes de dihydrazide, on ajoute en agitant vivement 16 ml d'acide chlorhydrique concentré à 37 %. Le milieu se trouble et on observe un abondant dégagement de gaz carbonique ; le dichlorhydrate se concentre dans la couche aqueuse.

On évapore presque à sec les solvants et ajoute 200 ml d'alcool éthylique absolu ; le dichlorhydrate précipite sous la forme de fins cristaux blancs. Après filtration et séchage, on recueille 20 grammes de dichlorhydrate, soit un rendement de 70 % par rapport au dihydrazide de départ.

Dans le cas du chlorure d'acide, on ajoute 8,5 ml d'acide chlorhydrique à 37 % à la solution chloroformique de diisocyanate et on obtient 7 grammes de dichlorhydrate, soit un rendement de 50 % par rapport au dichlorure d'acide de départ.

Dichlorhydrate de diamine :

- $C_9H_{16} N_4 O_2 \cdot 2HCl$ P.M : 285

- F. : se décompose vers 180°C

- (α)_D²⁰ : - 36° (0,95 % ds H₂O)

- calc.%	C: 37,38	H: 6,31	N: 19,60
tr. %	37,75	6,16	19,61

- Dosage de Cl⁻ par CHARPENTIER-VOHLARD :

tr.% : 24,8 calc.% : 24,9

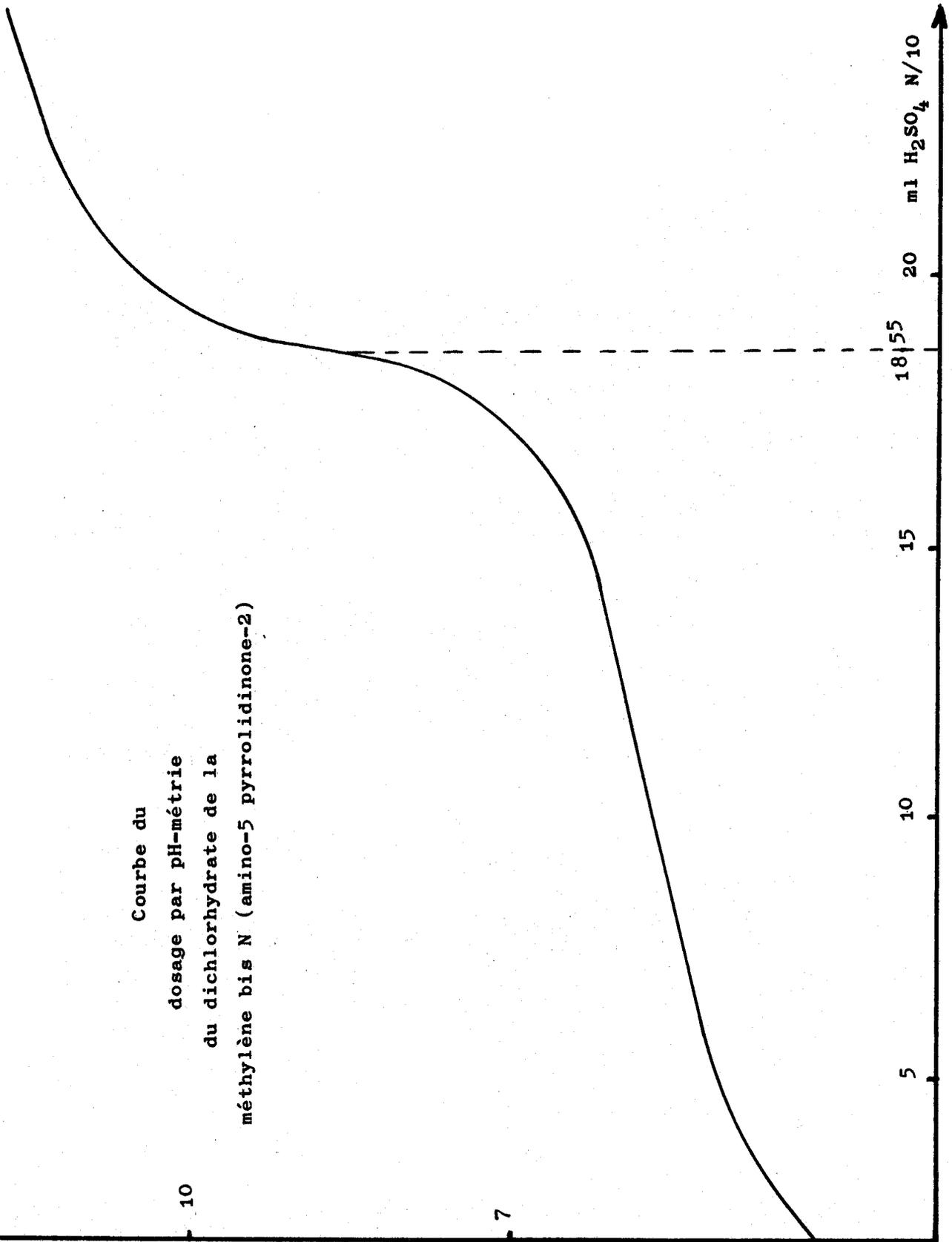
- Dosage de HCl par une solution de soude N/10 et par pH-métrie : - (tableau I-1)

tr.% : 25,5 calc.% : 25,6

I-76 DIAMIDE .

On fait passer pendant environ une quinzaine de minutes un courant de gaz ammoniac dans un ballon refroidi dans un bain d'eau glacée et contenant 15 grammes (0,049 mole) de dichlorure de l'acide L MBPC en solution dans 250 ml de chloroforme anhydre.

Courbe du
dosage par pH-métrie
du dichlorhydrate de la
méthylène bis N (amino-5 pyrrolidinone-2)



T A B L E A U I-1



La réaction est exothermique. Le diamide précipite en même temps que du chlorure d'ammonium sous la forme d'une masse blanche gélatineuse.

En fin de réaction, on reprend cette masse par environ 50 ml d'eau pour dissoudre le diamide et le chlorure d'ammonium. On décante la couche aqueuse et la passe directement sur une première colonne contenant 250 grammes de résine acide AMBERLITE IR 120, puis sur une deuxième colonne contenant 500 grammes de résine basique AMBERLITE IR 400. A la sortie, la solution passe sur une petite colonne de résine AMBERLITE IR 120 pour neutraliser la fuite basique de la colonne basique.

On évapore ensuite à sec la solution aqueuse et on récupère 13,4 grammes de diamide analytiquement pur, soit un rendement de 100 % par rapport au dichlorure d'acide de départ.

On suit l'éluion du diamide à l'aide du réactif de NESSLER qui donne un précipité blanc en sa présence.

Diamide :

- $C_{11}H_{16}N_4O_4$ P. M : 268
- F. : 301-2°C
- (d)_D²⁰ : + 47°8 (3,1 % ds H₂O)

- calc. %	C: 49,24	H: 5,96	N: 20,89
tr. %	49,55	6,16	20,86

- Infrarouge : C=O lactame : 1690 cm⁻¹ (TF)
(ds nujol) C=O amide : 1640 cm⁻¹ (F)
N-H : 3200 cm⁻¹ (m)

Par recristallisation du diamide brut dans l'alcool éthylique à 95° on obtient des cristaux blancs qui, séchés à température ambiante et sous pression réduite, donnent un hydrate formé d'une molécule de diamide et d'une molécule d'eau.

Hydrate du diamide :

- $C_{11}H_{16}N_4O_4 \cdot H_2O$ P. M : 286

- calc. %	C: 46,15	H: 5,94	N: 19,55
tr. %	46,25	6,34	19,55

- Dosage de l'eau par KARL-FISCHER :

tr.% : 6,50 calc.% : 6,29

I-77 DIAMINE METHYLENE BIS N-(AMINO-5 PYRROLIDINONE-2).

I-77-1 A partir du dichlorhydrate :

On traite 4 grammes de dichlorhydrate de diamine par 28 ml de soude N, puis on évapore l'eau sous pression réduite et reprend le résidu dans 50 ml de chloroforme. On sèche cette solution chloroformique de diamine sur sulfate de sodium anhydre et la laisse reposer une nuit au réfrigérateur pour laisser précipiter les minéraux.

On évapore le chloroforme, ajoute 20 ml de benzène anhydre et quelques gouttes d'éther jusqu'à obtention d'un trouble blanc ; après repos la diamine précipite ; on la filtre et la sèche sous pression réduite à température ambiante.

On obtient 2,8 grammes de diamine, soit un rendement de 93 % par rapport au dichlorhydrate de départ.

Très hygroscopique, on la conserve à l'abri de l'humidité.

I-77-2 A partir du diamide par la réaction d'HOFMANN :

On ajoute 2,68 grammes (0,01 mole) de diamide à une solution, refroidie à zéro degré, de 1,2 ml de brome dans 40 ml de soude à 10 %.

Après dissolution complète et repos pendant une heure à la même température, on chauffe la solution à 60 degrés

On refroidit à zéro degré dans l'eau glacée et extrait la diamine formée dans du chloroforme. On sèche la solution chloroformique de diamine sur sulfate de sodium anhydre, évapore le chloroforme et reprend dans 10 ml de benzène anhydre. La diamine précipite comme précédemment ; on recueille 0,5 gramme de cristaux, soit un rendement de 23,5 % par rapport au diamide de départ.

Méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) :

- $C_9H_{16}N_4O_2$ P.M : 212
- F. : 112°C
- $(\alpha)_D^{20}$: + 215°4 (2,26 % ds $CHCl_3$)

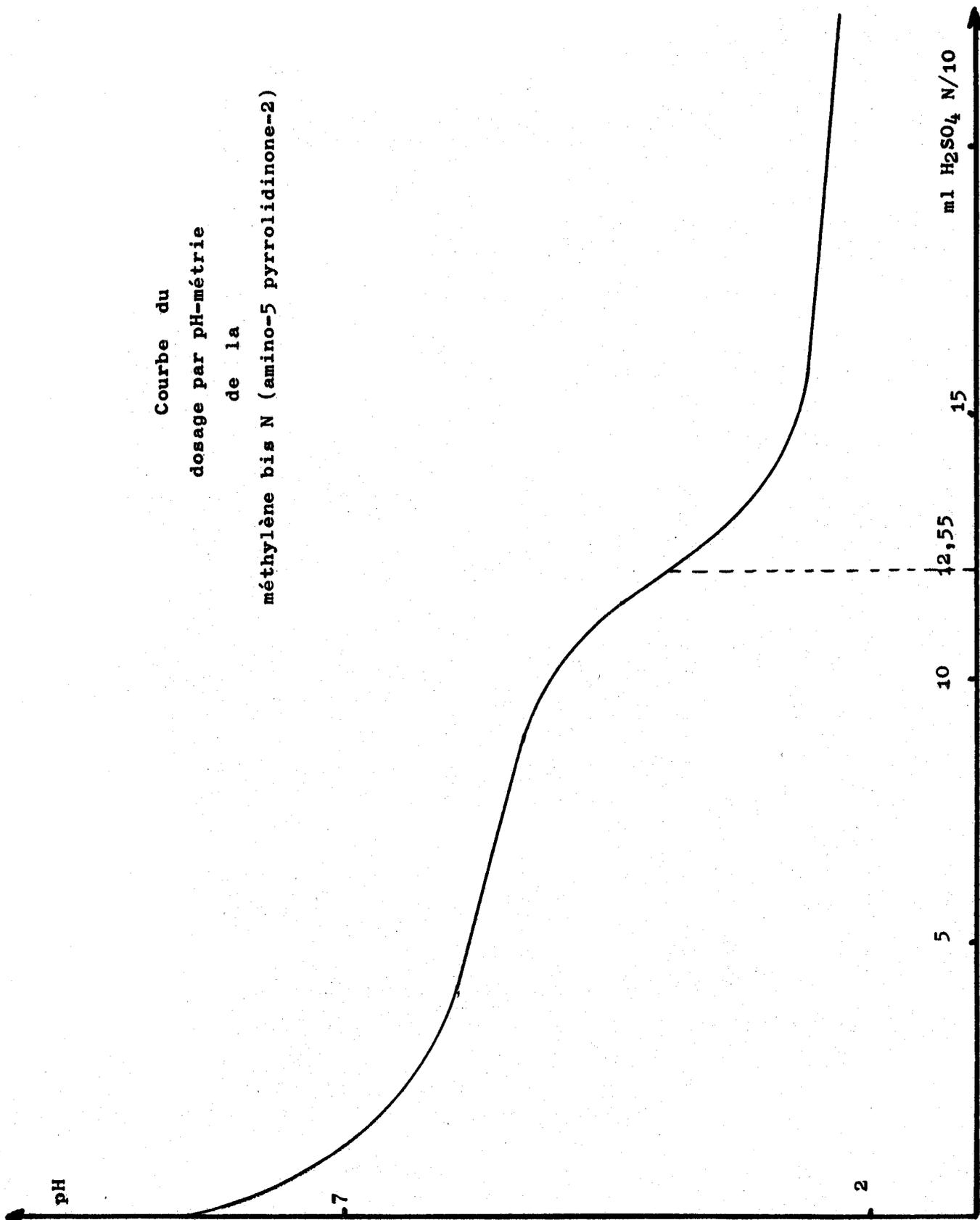
- calc.%	C: 50,93	H: 7,54	N: 26,40
tr.%	50,59	7,56	26,36

- Dosage par pH-métrie en présence d'une solution d'acide sulfurique N/10 (tableau I-2) :

Pour 0,132 g de diamine : tr. : 12,25 ml
de H_2SO_4 N/10
calc.: 12,50 ml

- Infrarouge : C=O lactame : 1690 cm^{-1} (TF)
(ds $CHCl_3$) N-H : 3350 cm^{-1} (m)

Courbe du dosage par pH-métrie de la méthylène bis N (amino-5 pyrrolidinone-2)



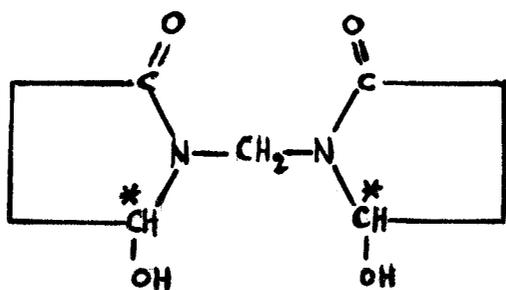
T A B L E A U I-2



CHAPITRE DEUXIEME

SYNTHESE DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)
ET DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2 .

La méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) est un dialcool hétérocyclique correspondant à la formule développée suivante :



Elle présente la particularité de posséder deux carbones asymétriques.

II-1 SYNTHESE DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2).

II-11 Synthèse du diol .

Nous obtenons la méthylène bis N-(hydroxy-5

pyrrolidinone-2) .

Les cristaux de diol ont un point de fusion étalé, indice d'un composé impur.

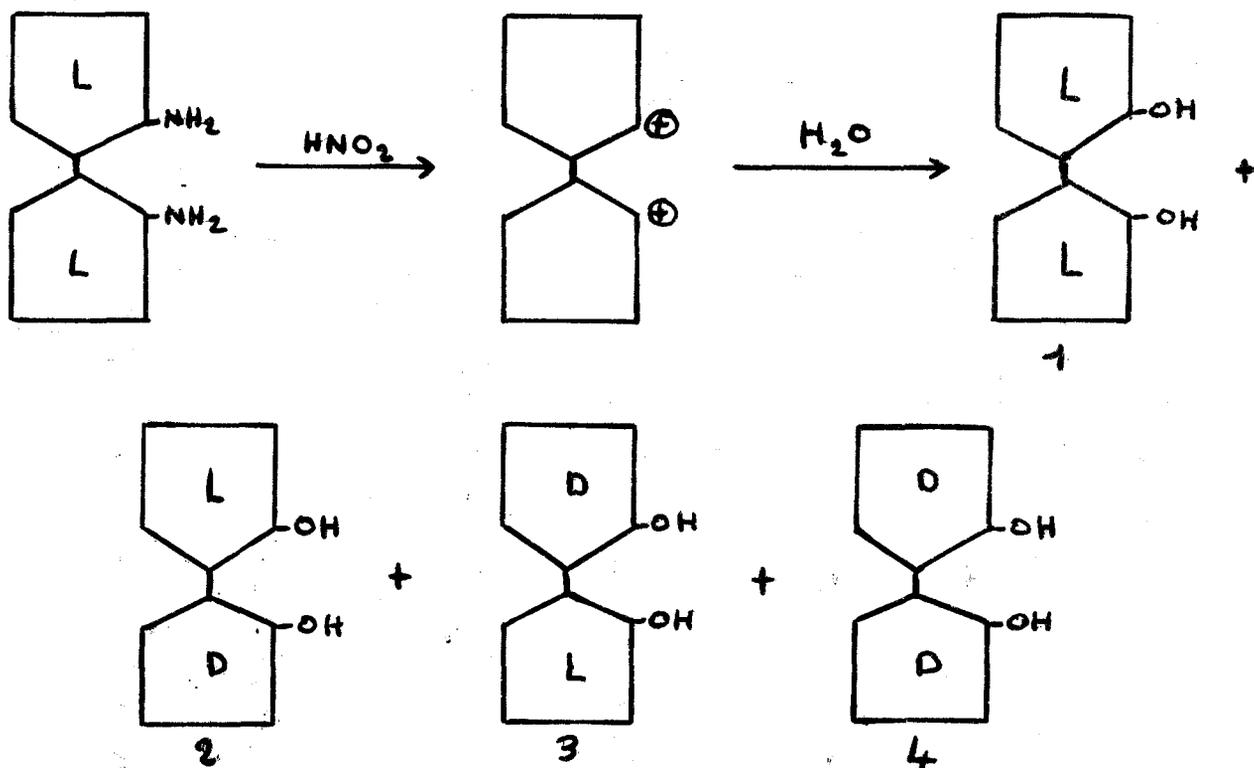
Il ne faut pas oublier que la diamine utilisée est un composé optiquement actif (elle présente un pouvoir rotatoire de $+ 215^{\circ}4$ dans le chloroforme) et que la réaction de désamination passe par un carbocation.

Le réactif nucléophile, ici l'eau, attaque le carbocation plan de deux côtés, ce qui conduit à une racémisation.

II-12 Diastéréoisomères du diol .

La méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) possède deux carbones asymétriques qui donnent deux carbocations évoluant indépendamment l'un de l'autre.

Le schéma ci-dessous représente les différents diastéréoisomères que nous pouvons obtenir :



Les isomères 2 et 3 sont identiques et optiquement inactifs sur la lumière polarisée par compensation intramoléculaire ; ce sont des composés MESO.

Les isomères 1 et 4 sont optiquement inactifs sur la lumière polarisée par compensation intermoléculaire ; ils forment un composé RACEMIQUE.

Conformément au schéma décrit, la méthylène bis N-(amino-5 pyrrolidinone-2) donne deux diols méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) dans un rapport 50/50.

D'autre part, le diol MESO et le diol RACEMIQUE doivent présenter un pouvoir rotatoire nul.

Expérimentalement, par cristallisation fractionnée dans le benzène, nous isolons deux composés de point de fusion instantanée 98 et 130 degrés, présentant des spectres infrarouges très voisins, un pouvoir rotatoire nul et une analyse élémentaire identique.

Nous les obtenons dans un rapport 50/50 conforme à la théorie et nous les identifions comme les diols MESO et RACEMIQUE.

Il nous est actuellement impossible de préciser lequel est le MESO et lequel est le RACEMIQUE. Nous montrerons dans le chapitre troisième que le diol de point de fusion 98°C est le diol MESO et le diol de point de fusion 130°C le diol RACEMIQUE.

Le diol présente la particularité de donner un indice d'hydroxyle mesuré égal à zéro, alors que l'indice théorique est de 524.

La non formation du diacétate correspondant peut expliquer cet indice nul ; c'est ce que nous vérifions.

II-2 SYNTHÈSE DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2 .

II-21 Synthèse et identification .

Nous vérifions la formation ou la non formation du diacétate correspondant en traitant le diol en solution chloroformique par le chlorure d'acétyle.

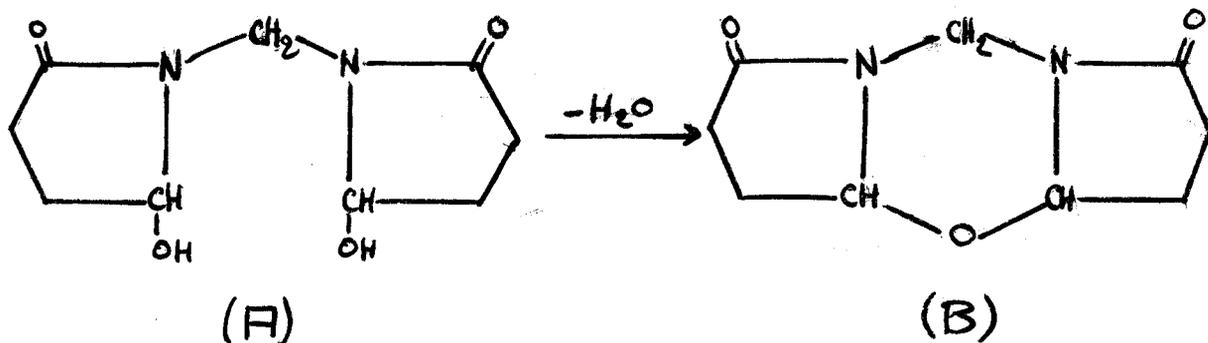
Nous récupérons un produit que nous cristallisons dans le benzène.

Ce dernier fond à 192 degrés et se sublime vers 185 degrés ; propriétés non attendues pour le diacétate.

Le spectre infrarouge ne présente pas de bandes caractéristiques d'une fonction ester, en particulier à 1740 cm^{-1} et 1240 cm^{-1} . Par contre, la fonction lactame est toujours présente et absorbe à 1730 cm^{-1} ; elle est fortement déplacée par rapport au diol pour lequel elle absorbe à 1680 cm^{-1} .

L'analyse élémentaire ne correspond pas au diacétate ; elle présente un pourcentage d'oxygène beaucoup plus faible.

Nous identifions le composé comme le produit de cyclisation obtenu par déshydratation intramoléculaire du diol (A) : la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 (B) que nous appellerons hétérocycle dans la suite de l'exposé.



Et cela pour plusieurs raisons :

- L'analyse élémentaire est conforme.
- Le composé se sublime , indice d'une structure particulièrement stable, alors que le diacétate aurait plutôt tendance à se décomposer par chauffage (14).
- Le point de fusion est particulièrement élevé alors que le diester méthylique de l'acide méthylène bis N-(pyrrolidinone-2 carboxylique-5), isomère du diacétate, fond à 109°C (5).
- Le même produit s'obtient par chauffage à sec du diol avec départ d'eau.

Expérimentalement, nous obtenons 95 % de méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2, recristallisée, par action du chlorure d'acétyle à froid sur une solution chloroformique de diol et 93 % en produit recristallisé par chauffage vers 150 degrés du même diol.

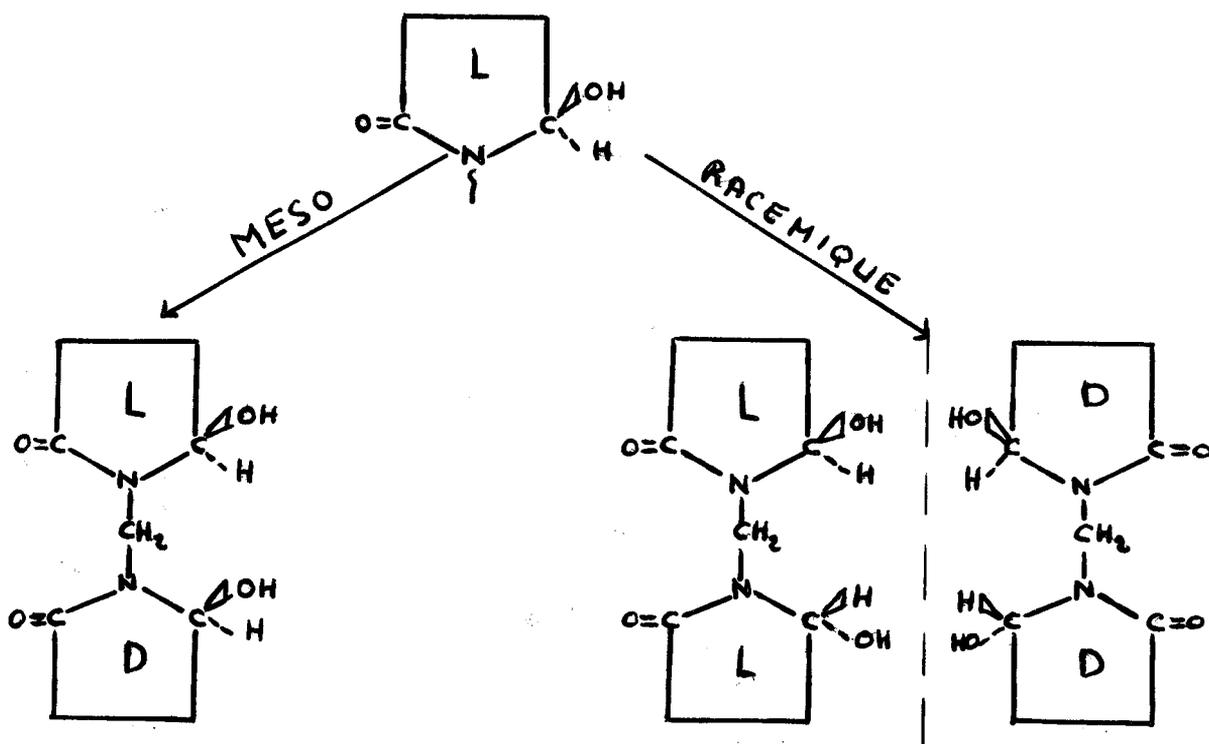
Recristallisé, l'hétérocycle se présente sous la forme de paillettes blanches et brillantes fondant à 192 degrés et se sublimant vers 185 degrés.

Le diol se décompose en deux diastéréoisomères et nous pouvons nous attendre à obtenir deux hétérocycles que nous essayons d'identifier.

II-22 Configurations possibles de l'hétérocycle .

Les deux diols diastéréoisomères méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) ont des configurations différentes.

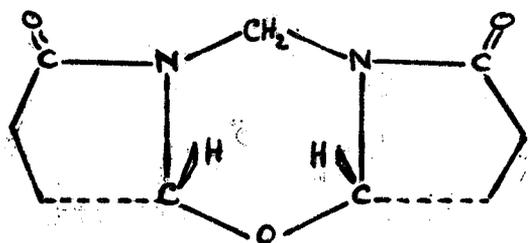
Si nous partons d'une configuration donnée pour un cycle L (hydroxy-5 pyrrolidinone-2), nous déduisons la configuration des diols MESO et RACEMIQUE.



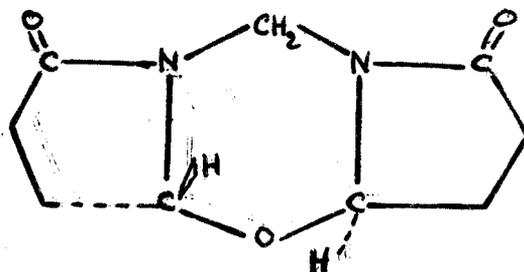
Le diol MESO possède les groupements -OH du même côté du plan formé par les deux cycles pyrrolidinone-2.

Le diol RACEMIQUE possède les groupements -OH de chaque côté du même plan.

Nous pouvons admettre deux configurations pour la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 correspondant aux configurations des diols ; une configuration CIS avec les deux hydrogènes en position 5 du même côté du cycle à six atomes et une configuration TRANS avec les mêmes hydrogènes de chaque côté du même cycle.



HETEROCYCLE CIS



HETEROCYCLE TRANS

L'hétérocycle de configuration CIS est un composé MESO, par contre l'hétérocycle de configuration TRANS est dédoublable en deux énantiomorphes ; c'est un composé RACEMIQUE.

Pour rechercher les deux hétérocycles attendus théoriquement, nous réalisons les quatre manipulations suivantes :

Diol de F. 98°C	$\xrightarrow{\text{CH}_3\text{COCl} / \text{CHCl}_3}$	Produit 1
Diol de F. 98°C	$\xrightarrow{\text{à sec, à } 120^\circ\text{C}}$	Produit 2
Diol de F. 130°C	$\xrightarrow{\text{CH}_3\text{COCl} / \text{CHCl}_3}$	Produit 3
Diol de F. 130°C	$\xrightarrow{\text{à sec, à } 150^\circ\text{C}}$	Produit 4

Nous constatons que les quatre produits obtenus présentent :

- un même point de fusion de 192°C.
- Des spectres infrarouges identiques.
- Une même analyse élémentaire.
- Une température de sublimation de 185°C.
- Un spectre de R.M.N identique.

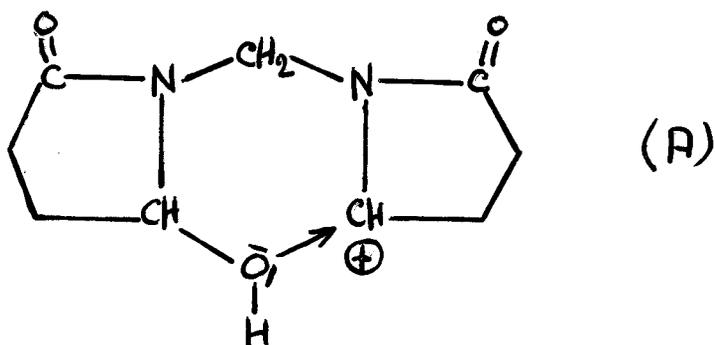
Nous concluons à l'obtention d'un seul et unique hétérocycle. Nous ne pouvons actuellement préciser sa configuration, mais nous montrerons dans les chapitres suivants que la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 a une configuration CIS.

Comment peut-on obtenir un seul hétérocycle de configuration précise par déshydratation intramoléculaire du diol méthylène bis N-(hydroxy-5 Pyrrolidinone-2) ? C'est ce que nous allons essayer de montrer.

II-23 Mécanisme de formation de l'hétérocycle .

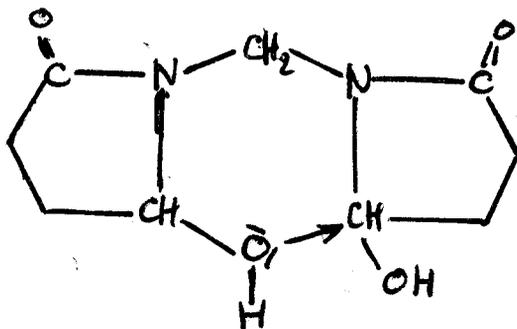
L'obtention d'un seul et unique hétérocycle méthylène-1,1 oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 de configuration CIS par déshydratation intramoléculaire des diols diastéréoisomères méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) MESO et RACEMIQUE peut s'expliquer de deux façons.

Ou bien nous admettons un passage par le carbocation (A) lors de la cyclisation de la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2).



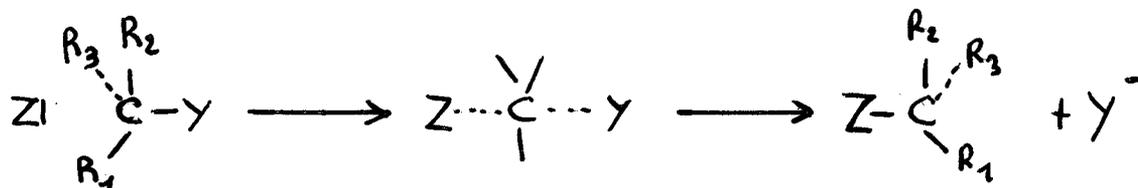
Dans ce cas, l'obtention d'une seule configuration du composé cyclique s'explique si, pour des raisons stériques, l'attaque nucléophile du groupement -OH se fait d'un seul côté du carbocation plan.

Ou alors, nous admettons une déshydratation, sans passage par carbocation, par attaque nucléophile d'un groupement -OH sur le carbone porteur de l'autre groupement -OH conformément au schéma ci-dessous.



Dans ce cas, comment expliquer la formation d'un seul hétérocycle de configuration CIS ?

Généralement, lors d'une attaque nucléophile l'agent nucléophile attaque le carbone à l'arrière du substituant éliminé et l'inversion de WALDEN est observée (15).

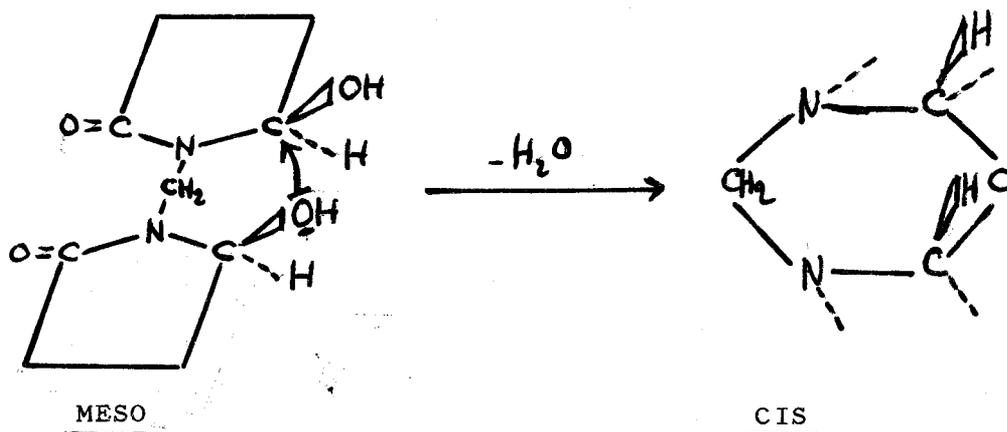


Mais l'attaque nucléophile peut également être une attaque suivant une direction adjacente à celle du substituant éliminé. Cela se traduit par une rétention de la configuration du carbone attaqué (16).

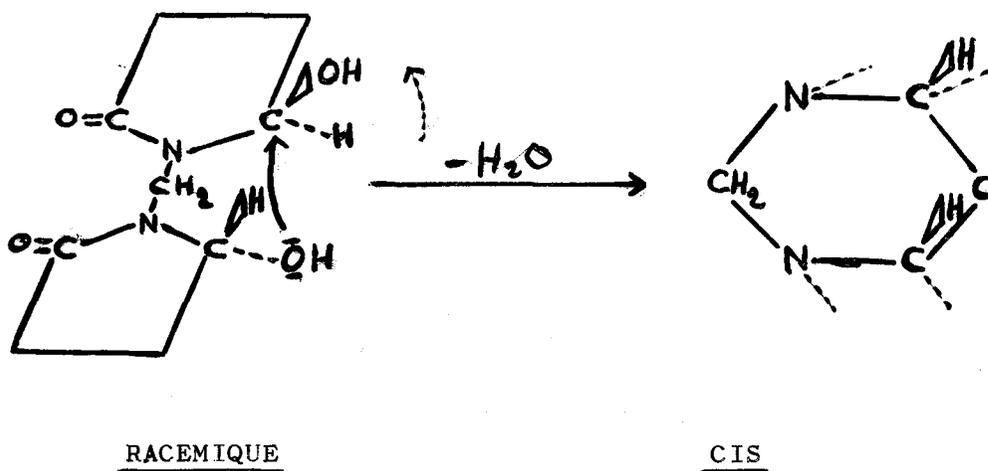


En admettant la possibilité de ces deux attaques nucléophiles, les deux diols peuvent nous conduire aux même hétérocycle de configuration CIS.

Ainsi, dans le cas du diol MESO, une attaque nucléophile frontale d'un groupement -OH sur le carbone porteur de l'autre groupement -OH donne la configuration CIS.



Et dans le cas du diol RACEMIQUE, une attaque nucléophile d'un groupement -OH sur le carbone porteur de l'autre groupement -OH et à l'opposé de ce groupement donne avec inversion de configuration du carbone attaqué la configuration CIS.



Deux mécanismes permettent donc d'expliquer l'obtention d'un seul hétérocycle de configuration CIS.

Nous penchons personnellement pour le second (attaque nucléophile sans passage par un carbocation) au moins dans le cas de la déshydratation thermique. Ce mécanisme est favorisé par le déficit d'électrons du carbone en position 5.

II-3 PARTIE EXPERIMENTALE

II-31 DIOL METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2).

Dans un erlenmeyer contenant 28,5 grammes (0,1 mole) de dichlorhydrate de diamine, 100 ml d'eau et 1 ml d'acide chlorhydrique concentré à 37 %, on ajoute très lentement 13,8 grammes (0,2 mole) de nitrite de sodium dissous dans 50 ml d'eau, de telle façon qu'il n'y ait pas de dégagement de vapeurs nitreuses. Le milieu réactionnel doit être à la température de -6 degrés et doit rester blanc pour devenir légèrement jaune en fin de réaction.

Puis on évapore l'eau à une température de 40 degrés sous pression réduite et reprend le résidu dans 300 ml de chloroforme.

On sèche la solution chloroformique du diol sur sulfate de sodium puis, on la laisse au repos, une nuit au réfrigérateur, pour laisser précipiter les minéraux.

On évapore alors le chloroforme et reprend par 250 ml de benzène anhydre. Par cristallisation et concentration, on recueille 17 grammes de diol brut, soit un rendement de 80 % par rapport au dichlorhydrate de départ.

1ère cristallisation :	A = 8,6 g	- 51 %
2ème cristallisation :	B = 6,0 g	- 35 %
3ème cristallisation :	C = <u>2,4 g</u>	- <u>14 %</u>
TOTAL :	17,0 g	- 100 %

La partie A présente un point de fusion supérieur à 100 degrés et les parties B et C un point de fusion inférieur à 100 degrés.

On recristallise A et (B+C) par dissolution dans 50 ml de chlorure de méthylène, puis addition de 100 ml de benzène

anhydre. Par cristallisation et concentration, on recueille :

A : 8 g de produit de point de fusion instantanée 98°C

(B+C): 7,5 g de produit de point de fusion instantanée 130°C

Diol de point de fusion 98°C :

- $C_9H_{14}N_2O_4$ P.M : 214

- F. instant. : 98°C

- $(\alpha)_D^{20}$: 0°

- calc.%	C: 50,46	H: 6,54	N: 13,03
tr. %	50,68	6,68	13,03

- Infrarouge : C=O lactame : 1640 cm^{-1} (TF)
(ds nujol) O-H alcool : 1070 cm^{-1} (m), 1220 cm^{-1} (m)
3225 cm^{-1} (m)

Diol de point de fusion 130°C :

- $C_9H_{14}N_2O_4$ P.M : 214

- F. instant. : 130°C

- $(\alpha)_D^{20}$: 0°

- calc.%	C: 50,46	H: 6,54	N: 13,03
tr. %	50,74	6,60	13,07

- Infrarouge : C=O lactame : 1660 cm^{-1} (TF)
(ds nujol) O-H alcool : 1080 cm^{-1} (m), 1240 cm^{-1} (m)
3250 cm^{-1} (m)

II-32 METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2 .

II-32-1 Par chauffage à sec .

Dans un petit erlenmeyer, on chauffe 2,1 grammes (0,01 mole) de diol de point de fusion 98°C ou de point de fusion 130°C à respectivement 120 et 150 degrés et sous pression réduite.

Lorsque le milieu réactionnel devient solide, on refroidit et reprend par 50 ml de chlorure de méthylène. Après dissolution complète du solide, on ajoute 50 ml de benzène et éliminé le chlorure de méthylène.

Par cristallisation et concentration, on récupère 1,7 gramme de produit, soit un rendement de 93 % par rapport au diol de départ.

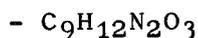
II-32-2 Par action du chlorure d'acétyle .

On traite 4,3 grammes (0,02 mole) de diol de point de fusion 98°C ou de point de fusion 130°C dans 150 ml de chloroforme par 1,5 ml de chlorure d'acétyle en agitant et refroidissant le milieu réactionnel vers zéro degré.

Le milieu se trouble rapidement. Après dix minutes environ, on ajoute du sulfate de sodium anhydre pour sécher la solution chloroformique que l'on concentre ensuite sous pression réduite.

On reprend le résidu par du benzène ; l'hétérocycle précipite sous la forme de paillettes blanches et brillantes. Par cristallisation et concentration, on recueille 3,7 grammes de produit, soit un rendement de 95 % par rapport au diol de départ.

Méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 :



P. M : 196

- F. 192°C

- se sublime vers 185°C

- $(\alpha)_D^{20} : 0^\circ$

- calc. %	C: 55,10	H: 6,12	N: 14,28
tr. %	54,99	6,08	14,38

- Infrarouge : C=O lactame : 1740 cm^{-1} (TF)
(ds nujol) C-O-C : 1060 cm^{-1} (m), 1260 cm^{-1} (m)

CHAPITRE TROISIEME

RESOLUTION DU DIOL METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)
EN DIOL MESO ET DIOL RACEMIQUE.

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION CIS DE LA METHYLENE-1,1'
OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2.

Un composé MESO, optiquement inactif sur la lumière polarisée par compensation intramoléculaire, ne peut être dédoublé en antipodes optiques. Par contre, un composé RACEMIQUE, optiquement inactif sur la lumière polarisée par compensation intermoléculaire, est dédoublable en ses énantiomorphes.

Pour identifier la méthylène bis-N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) MESO, il nous faut rechercher lequel du diol de point de fusion 98°C ou de point de fusion 130°C est dédoublable en énantiomorphes.

De même, en recherchant si la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 est dédoublable ou non en énantiomorphes, nous déduisons sa configuration CIS ou TRANS.

Pour cela, différentes méthodes sont à notre disposition.

III-1 GENERALITES .

De nombreuses techniques permettent la résolution d'un composé racémique en ses énantiomorphes.

1) Dans certains cas particuliers, des mélanges racémiques cristallisent de telle façon que les molécules de même configuration s'assemblent dans une espèce de cristal asymétrique et les molécules énantiomorphes en une seconde espèce qui est l'image réfléchie de la première. Il est alors possible de les trier mécaniquement.

2) Des cristaux de l'une ou de l'autre forme active peuvent amorcer la cristallisation de la forme droite ou gauche d'une solution saturée de racémique.

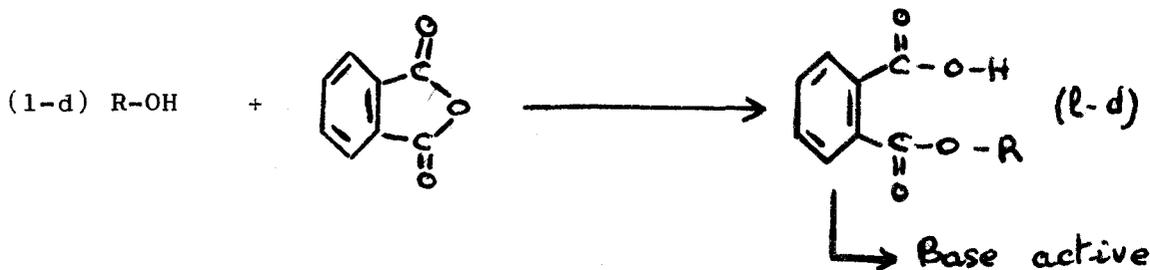
3) La forme racémique est soumise à un enzyme approprié et la diastase détruit ou transforme chimiquement l'un des énantiomorphes sans affecter l'autre du moins provisoirement.

4) La technique la plus employée fait intervenir une réaction chimique entre le racémique et un composé optiquement actif. On obtient deux diastéréoisomères qui peuvent être séparés en vertu de différences dans leurs propriétés physiques.

Dans le cas d'un alcool (17) le racémique est estérifié :

- soit avec un acide optiquement actif et on sépare les deux esters diastéréoisomères.

- soit avec un diacide comme l'acide phtalique ; dans ce cas, l'ester est résolu comme un acide en utilisant une base active.



N'ayant pas de cristaux d'un énantiomorphe ni d'enzyme approprié, nous ne pouvons utiliser les méthodes 1, 2 et 3.

La technique 4 utilise le chlorure d'un acide optiquement actif ou un chauffage prolongé à 110 degrés avec l'anhydride phtalique. Dans ces conditions, le diol se cyclise par déshydratation intramoléculaire.

D'autre part, il est difficile d'obtenir des composés diastéréoisomères par réaction de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 avec un composé optiquement actif.

Dans ces conditions, nous employons une méthode chromatographique.

III-2 RESOLUTION D'UN RACEMIQUE PAR CHROMATOGRAPHIE

La méthode de résolution chromatographique d'un racémique en ses énantiomorphes présente l'avantage d'utiliser une petite quantité de produit et d'éliminer toutes réactions chimiques, conditions intéressantes pour nos composés.

Le principe est le suivant : le composé racémique en solution passe sur un adsorbant qui retient préférentiellement l'un des énantiomorphes. A la sortie de la colonne chromatographique, chaque éluat est analysé par mesure de sa rotation optique.

Nous utilisons une colonne chromatographique de 130 cm de long et 2 cm de diamètre, remplie avec environ 90 grammes d'ACETATE DE CELLULOSE spécial pour résolution des racémiques de chez WOELM. L'adsorbant est fabriqué sur les données des références suivantes (31), (32), (33).

L'éluant est l'alcool éthylique à 95° et la vitesse d'éluat de 60 gouttes par minute environ.

Nous mesurons la rotation optique des éluats à l'aide d'un polarimètre utilisant une lampe à vapeur de sodium et un tube de mesure de 20 cm de long et 10 ml de contenance.

Craignant que la concentration du composé élué dans chaque éluat soit trop faible et donne des mesures de rotation optique non significatives, nous mesurons la rotation optique sur le cumul des éluats concentré à 15 ml.

Dans ces conditions, un composé MESO doit donner tout au long de l'élution un angle de déviation de la lumière polarisée égal à zéro.

Par contre, un composé RACEMIQUE doit donner une déviation positive ou négative lors du passage du premier énantiomorphe. Par le cumul des éluats, cette déviation doit augmenter avec l'élution pour passer par un maximum puis diminuer progressivement jusque zéro lors du passage de l'autre énantiomorphe. En fin d'élution, le cumul des éluats contient tout le composé de départ, donc le racémique de pouvoir rotatoire nul.

Pour suivre dans le temps l'élution du composé, il est nécessaire de pouvoir détecter son passage à la sortie de la colonne de chromatographie.

N'ayant pas de réactifs appropriés au diol et à l'hétérocycle, nous utilisons une méthode de détection par ultraviolet.

En solution dans l'alcool éthylique à 95°, la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) et la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 absorbant très fortement à 210 nm. A cette longueur d'onde et en travaillant en double faisceau car l'alcool éthylique absorbe également, nous avons une détection très sensible : 100 % de transmission pour l'éluant seul et 0 % de transmission en présence de traces de composé.

III-3 RESULTATS EXPERIMENTAUX .

Nous utilisons 1 gramme de diol de point de fusion 98°C et de point de fusion 130°C et 0,5 gramme d'hétérocycle, en solution la plus concentrée possible dans l'alcool éthylique à 95°.

Nous recueillons des éluats de 25 ml que nous numérotions de I à X .

Pour chaque éluat, nous mesurons la transmission U.V. à 210 nm. Lorsque le composé est détecté, nous faisons, en fonction de l'éluat, des mesures de rotation optique sur le cumul des éluats.

Les trois tableaux suivants donnent l'évolution de la rotation optique mesurée sur le cumul des éluats de I à X concentré à 15 ml ainsi que la transmission U.V pour l'éluat X .

Diol de point de fusion 130°C :

Cumul des éluats de I à X	Transmission U.V pour l'éluat X	Déviat ion mesurée en minutes
I----12	100 %	0
I----13	45 %	0
I----18	0 %	-20
I----20	0 %	-24
I----22	0 %	-30
I----24	0 %	-20
I----26	0 %	-10
I----28	60 %	0
I----30	100 %	0

Diol de point de fusion 98°C :

Cumul des éluats de 1 à X	Transmission U.V pour l'éluat X	Déviatiion mesurée en minutes
1----11	100 %	0
1----12	60 %	0
1----17	0 %	0
1----20	0 %	0
1----22	0 %	0
1----24	0 %	0
1----26	85 %	0
1----28	100 %	0
1----30	100 %	0

Hétérocycle :

Cumul des éluats de 1 à X	Transmission U.V pour l'éluat X	Déviatiion mesurée en minutes
1----15	100 %	0
1----16	28 %	0
1----18	0 %	0
1----20	0 %	0
1----22	0 %	0
1----24	0 %	0
1----26	0 %	0
1----28	30 %	0
1----30	80 %	0
1----32	100 %	0

Dans le cas des diols, les résultats expérimentaux ne laissent aucun doute quant à la conclusion :

Le diol de point de fusion 98°C est le diol MESO

Le diol de point de fusion 130°C est le diol RACEMIQUE.

Ces résultats sont en accord avec le point de fusion respectif de chaque diol ; généralement le composé MESO a une température



de fusion plus basse que celle du composé RACEMIQUE.

Dans le cas de l'hétérocycle, il n'y a pas de séparation en énantiomorphes, puisque la rotation optique mesurée est nulle tout au long de l'élution. Nous avons donc un composé MESO. En accord avec ce que nous avons dit au chapitre second, l'hétérocycle est donc de configuration CIS.

Mais nous pouvons toujours dire que, dans le cas de cet hétérocycle, la séparation sur colonne ne marche pas.

Aussi, pour nous assurer de cette configuration, il serait intéressant de pouvoir la déterminer d'une autre façon. La résonance magnétique nucléaire peut nous apporter une preuve supplémentaire quant à la configuration CIS de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

DIOL DE F. 98°C = DIOL MESO

DIOL DE F. 130°C = DIOL RACEMIQUE

HETEROCYCLE = COMPOSE MESO = CONFIGURATION CIS

CHAPITRE QUATRIEME

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION CIS DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2 PAR RESOLUTION DE SON SPECTRE DE R.M.N

La résonance magnétique nucléaire (R.M.N) peut être "un meilleur moyen d'information sur la structure d'un corps que les spectres ultraviolets ou infrarouges, mais en fait, elle ne peut les remplacer, elle les complète." (18)

Le spectre infrarouge de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 n'apporte aucune information précise sur sa configuration, ce que nous apporte le spectre de R.M.N .

IV-1 GENERALITES .

Un proton placé dans un champ magnétique extérieur de direction déterminée peut prendre deux orientations correspondant aux énergies $\pm \mu H$: μ est le moment magnétique du proton et H la valeur du champ magnétique appliqué.

La transition d'une orientation à l'autre peut être causée par l'absorption ou l'émission d'une énergie telle que $E = h\nu = 2 \mu H$, ν étant la fréquence de la radiation électromagnétique absorbée ou émise.

L'utilité de la résonance nucléaire réside dans le

fait qu'elle dépend en partie de l'environnement moléculaire du noyau. Les électrons voisins forment un écran autour du noyau et le champ effectif qu'il subit n'est pas tout à fait égal à celui qu'on applique.

Ainsi les protons dans les types usuels de composés organiques absorbent sur une bande de fréquence de 700 Hz pour un champ d'environ 14.000 G autour de la valeur moyenne de 60 MHz.

Dans différents isomères de conformation d'une même molécule, un même proton ne subit pas obligatoirement le même écran et on observe généralement l'effet moyen correspondant aux diverses conformations de la molécule.

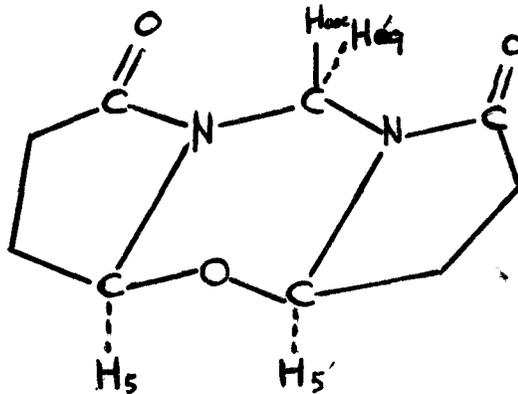
Lorsque les conformations sont stables et isolées, la R.M.N permet de les distinguer.

C'est le cas de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2. En effet, regardons les modèles moléculaires compacts des deux configurations CIS et TRANS.

IV-2 CONFIGURATION CIS ET TRANS .

Nous réalisons les modèles moléculaires compacts des configurations CIS et TRANS et nous constatons :

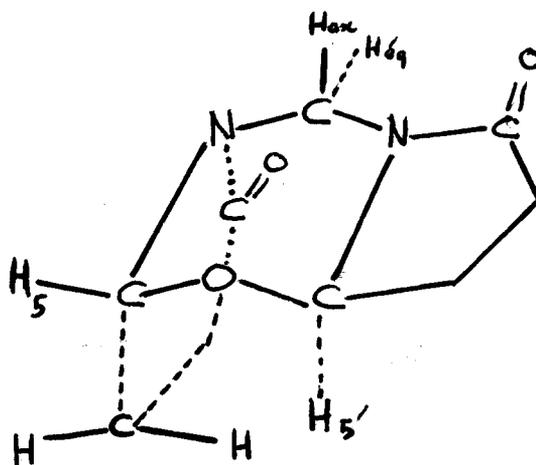
IV-21 Configuration CIS :



La configuration CIS est :

- pratiquement plane.
- parfaitement symétrique par rapport à un plan passant par l'oxygène de la fonction éther et le CH_2 entre les deux atomes d'azote.
- les hydrogènes du même CH_2 occupent des positions fixes, l'une axiale et l'autre équatoriale, par rapport au cycle à six atomes.
- les hydrogènes en position 5 et 5' occupent des positions axiales par rapport au même cycle.

IV-22 Configuration TRANS :



La configuration TRANS :

- n'est pas plane.
- ne présente pas de plan de symétrie.
- les hydrogènes du CH_2 entre les deux atomes d'azote occupent des positions fixes, axiale et équatoriale, par rapport au cycle à six atomes.
- les hydrogènes en position 5 et 5' occupent des positions différentes par rapport au même cycle, l'un est en position axiale , l'autre équatoriale.

D'autre part, les modèles moléculaires compacts des deux configurations montrent que ces dernières ne peuvent exister que sous une seule conformation du cycle à six atomes ; cette confor-

mation est de type bateau.

L'unicité de cette conformation s'explique par la nature rigide du composé tricyclique.

Les modèles moléculaires compacts des deux configurations montrent que les atomes d'hydrogène sont dans des positions fixes et uniques ce qui permet la séparation et l'identification des deux configurations de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2. par R.M.N .

IV-3 RESOLUTION DU SPECTRE DE R.M.N DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2 .

Nous faisons les spectres de R.M.N des produits en solution dans le chloroforme deutérié.

L'appareil utilisé est de marque JEOL, la fréquence est de 60 MHz et la largeur de balayage de 500 Hz.

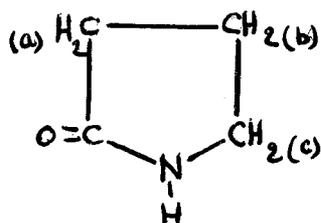


Nous résolvons le spectre de R.M.N de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 par comparaison avec les spectres de complexité croissante de composés de la même série, utilisés dans l'ordre suivant :

- pyrrolidinone-2
- méthylène bis N-(pyrrolidinone-2)
- méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2)

IV-31 Spectres de référence .

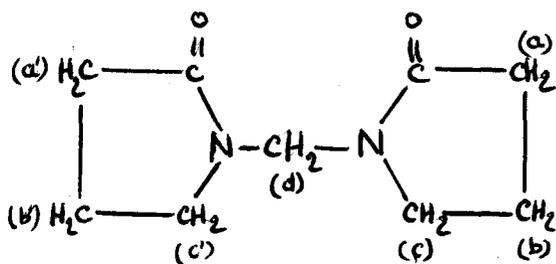
IV-31-1 Pyrrolidinone-2 :



Son spectre de R.M.N est répertorié dans la bibliographie (19) .

H _a , H _b	1,9-2,5 ppm
H _c	3,4 ppm - triplet

IV-31-2 Méthylène bis N-pyrrolidinone-2. (tableau IV-1)

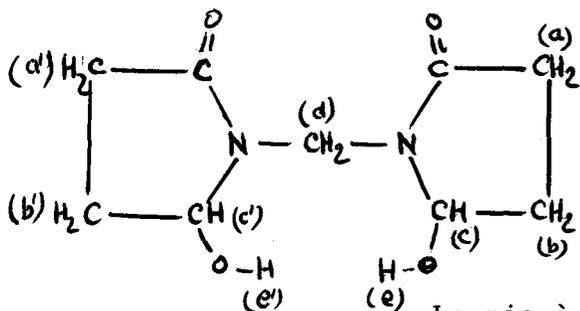


Par comparaison avec le spectre précédent, nous concluons :

Ha , Hb	1,9 - 2,5 ppm
Ha' , Hb'	
Hc , Hc'	3,41 ppm - triplet
Hd	4,74 ppm - singulet

IV-31-3 Méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) RACEMIQUE.

(tableau IV-2)



Par comparaison avec le spectre précédent, nous notons la disparition du triplet à 3,41 ppm dû aux Hc et Hc' et l'apparition de deux pics à 5,33 et 5,57 ppm.

Le pic à 5,57 ppm disparaît lorsqu'on ajoute de l'eau lourde à la solution du diol dans le deutérochloroforme. Nous l'attribuons aux He et He', hydrogènes des groupements -OH.

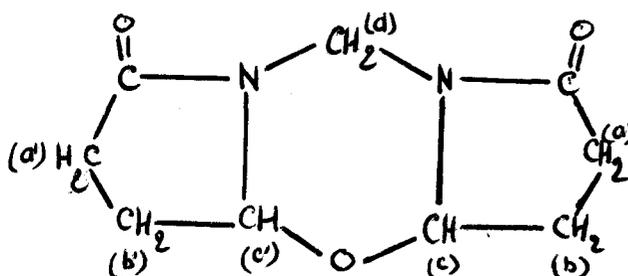
Par suite, le pic à 5,53 ppm correspond aux Hc et Hc'.

Soit :

Ha, Hb, Ha', Hb'	1,9-2,9 ppm
Hc, Hc'	5,33 ppm
Hd	4,74 ppm - singulet
He, He'	5,57 ppm

IV-32 Spectre de R.M.N de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

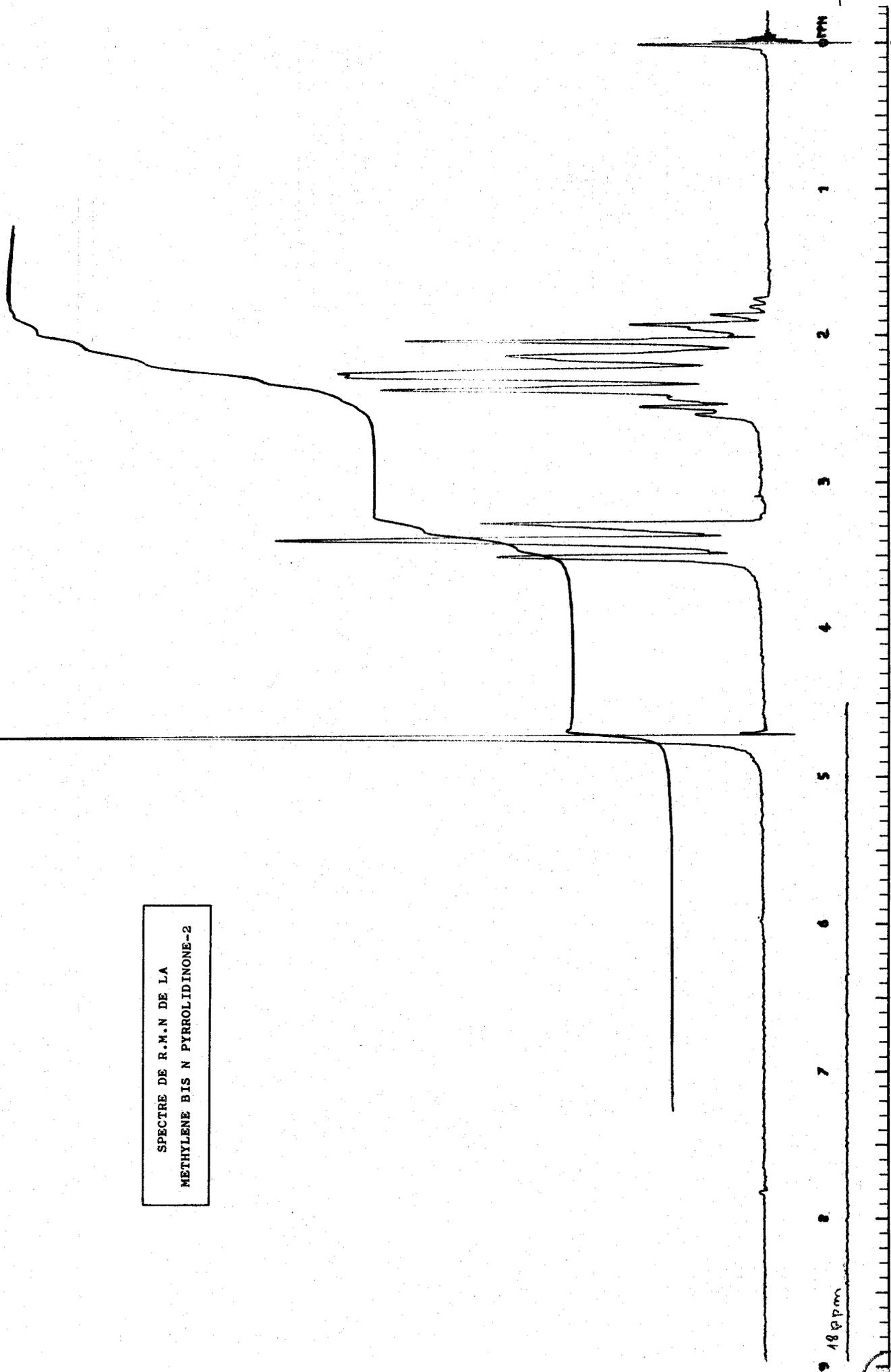
(tableau IV-3)



Par comparaison avec les spectres précédents, nous remarquons :

- disparition du singulet à 4,74 ppm
- apparition de quatre singulets à 4,06 - 4,28 - 5,83 - 6,05 ppm.

SPECTRE DE R.M.N DE LA
METHYLENE BIS N PYRROLIDINONE-2



9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 PPM

TABLEAU IV-1 : Spectre de R.M.N de la METHYLENE BIS N PYRROLIDINONE-2



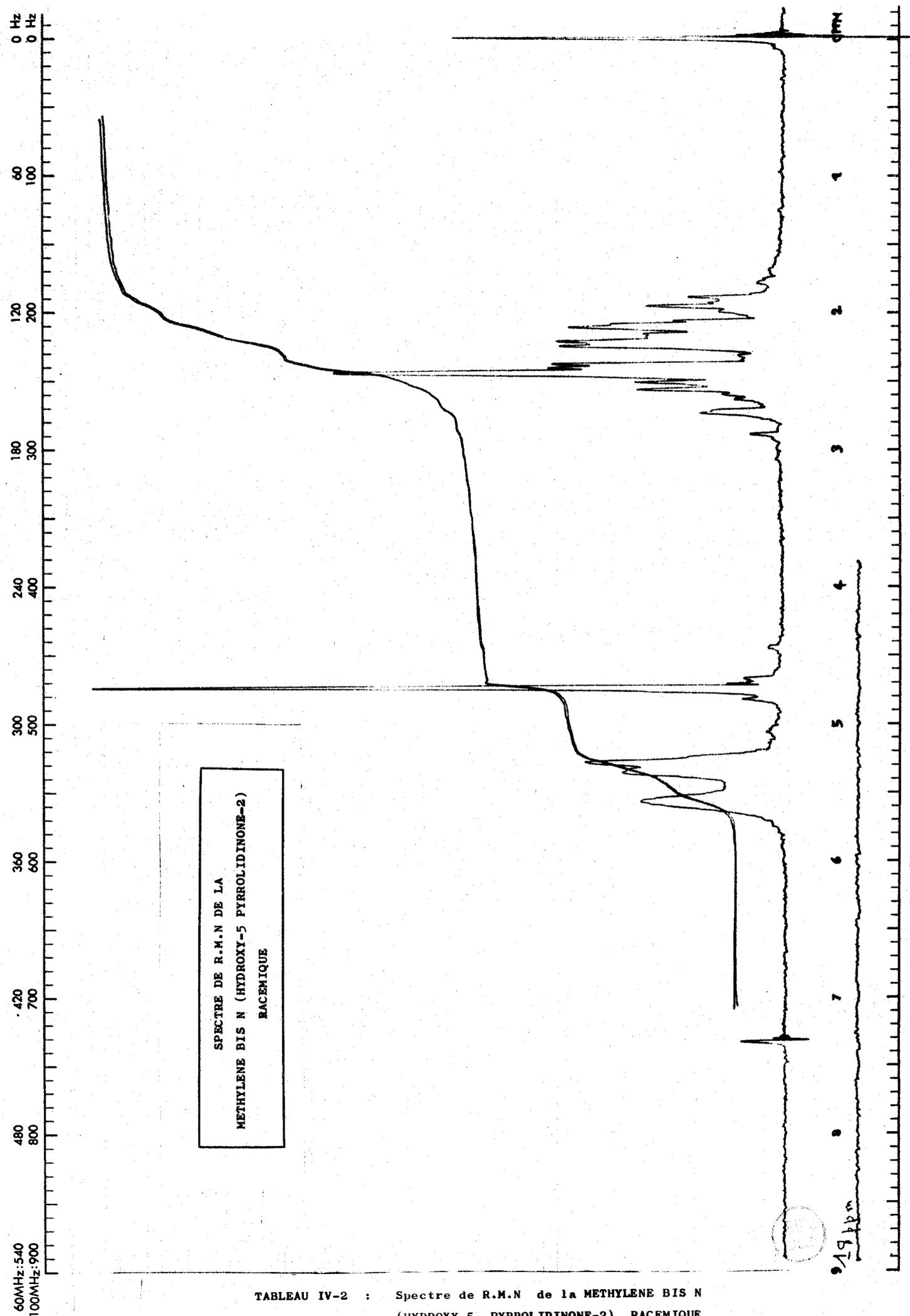


TABLEAU IV-2 : Spectre de R.M.N de la METHYLENE BIS N
(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2) RACEMIQUE

Ces singulets sont disposés de façon symétrique et peuvent être compris comme deux doublets.

- Le pic à 5,30 ppm reste en place et nous l'attribuons aux Hc et Hc', de même que la zone d'absorption comprise entre 1,8 et 2,5 ppm correspond aux Ha, Hb, Ha' et Hb'.

La disposition des deux doublets est caractéristique d'un spectre résultant de l'interaction de deux noyaux magnétiquement différents. Une telle interaction donne deux doublets symétriques et le spectre de R.M.N obtenu est de type AB (18).

Le modèle moléculaire compact de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 montre clairement que :

- les deux protons Hd occupent des positions différentes ; l'une équatoriale et l'autre axiale.
- Ces positions sont uniques puisque la molécule tricyclique est rigide.

Dans ces conditions, les deux protons Hd ne subissent pas le même écran et sont, par conséquent, magnétiquement différents.

Portés par un même carbone, les deux protons Hd sont suffisamment proches l'un de l'autre pour interagir entre eux. L'interaction de deux protons magnétiquement différents donne un spectre de type AB, caractérisé par deux doublets symétriques.

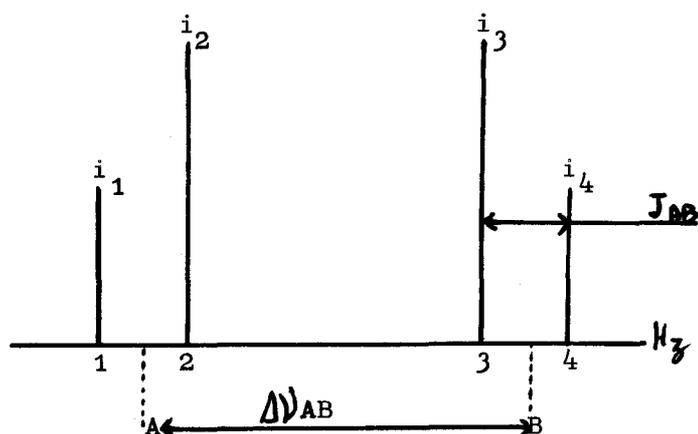
Certaines relations mathématiques régissent les spectres de type AB (18). Regardons si les données du spectre de R.M.N de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 vérifient ces relations.

Dans un cas favorable, nous pourrions conclure à un spectre de type AB pour les quatre singulets à 4,06 - 4,28 - 5,83 et 6,05 ppm et par suite prouver la position des protons Hd et la structure rigide de l'hétérocycle.

IV-33 Spectre de type AB .

IV-33-1 Généralités .

Schématiquement, un spectre de R.M.N de type AB est représenté de la façon suivante :



J.R. DYER (18) dit au sujet d'un tel spectre :

1) Lorsque le rapport $J_{AB} / \Delta\nu_{AB}$ augmente, l'intensité des deux raies du milieu croît au dépend de celle des deux autres.

2) La valeur de la constante de couplage peut directement être déduite du spectre de R.M.N .

3) En numérotant les pics comme ci-dessus, on détermine la valeur de $\Delta\nu_{AB}$ par l'expression :

$$(I) \quad |1-3| = |2-4| = \sqrt{\Delta\nu_{AB}^2 + J_{AB}^2}$$

4) Les positions en Hertz pour les protons A et B sont distantes de $\pm 1/2 \Delta\nu_{AB}$ par rapport au centre du spectre.

5) Les intensités relatives i des raies sont données par les expressions suivantes :

$$(II) \quad i_1 = i_4 = 1 - \frac{J_{AB}}{\sqrt{\Delta\nu_{AB}^2 + J_{AB}^2}}$$

$$(III) \quad i_2 = i_3 = 1 + \frac{J_{AB}}{\sqrt{\Delta\nu_{AB}^2 + J_{AB}^2}}$$

Appliquées au spectre de R.M.N de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 ces relations sont-elles vérifiées par les résultats expérimentaux ?

IV-33-2 Résultats expérimentaux .

(Tableau IV-4)

1) Nous déterminons directement sur le spectre la valeur de la constante de couplage entre les deux protons Hd.

$$J_{Hd,Hd} = |1 - 2| = |3 - 4| \quad \text{Hz}$$

Soit : $J_{Hd,Hd} = 12,75 \text{ Hz}$

2) Nous calculons la valeur de $\Delta\nu_{Hd,Hd}$ à l'aide de la relation (I) :

$$|1 - 3| = |2 - 4| = 105 \text{ Hz}$$

105 Hz est déterminé directement sur le spectre.

Soit : $\Delta\nu_{Hd,Hd} = 106,76 \text{ Hz}$

3) Nous calculons le rapport $J_{Hd,Hd} / \Delta\nu_{Hd,Hd}$:

Soit : $J_{Hd,Hd} / \Delta\nu_{Hd,Hd} = 0,120$

4) A l'aide des relations (II) et (III), nous calculons les intensités relatives théoriques des raies. Nous utilisons la valeur de $J_{Hd,Hd}$ mesurée sur le spectre, et la valeur de $\Delta\nu_{Hd,Hd}$ que nous venons de calculer.

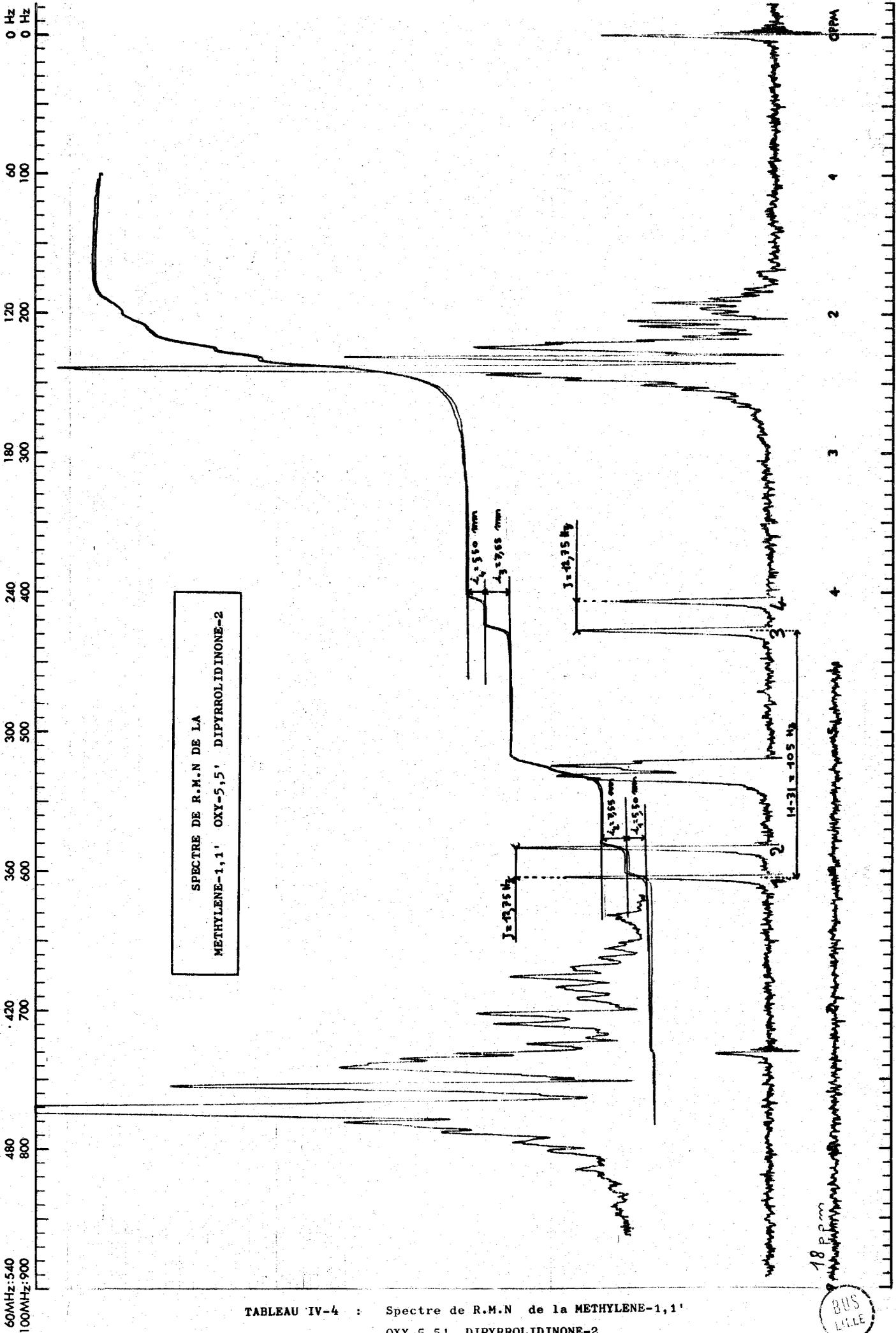


TABLEAU IV-4 : Spectre de R.M.N de la METHYLENE-1,1'
OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2

Soit :

$i_1 = i_4 = 0,880$
$i_2 = i_3 = 1,119$

5) Nous mesurons sur la courbe d'intégration du spectre la valeur expérimentale de l'intensité de chaque raie. Cette valeur est exprimée en millimètres.

n° raie	ppm	i en mm
1	6,05	5,50
2	5,83	7,55
3	4,28	7,55
4	4,06	5,50

IV-33-3 Conclusions .

- La valeur de la constante de couplage lue sur le spectre correspond à celle donnée par J.R. DYER (12-15 Hz) pour deux protons portés par un même carbone (18).

- Le rapport $J_{Hd,Hd} / \Delta \nu_{Hd,Hd}$ (0,12) est petit. En accord avec ce qui est dit précédemment, les intensités des deux raies du milieu ne doivent pas être très différentes de celles des deux autres.

Expérimentalement, nous mesurons des intensités de 5,50 mm et 7,55 mm peu différentes l'une de l'autre.

- Le rapport des intensités théoriques est égal au rapport des intensités mesurées :

$$\frac{1,119}{0,880} = \frac{7,55}{5,50} = 1,27$$

Nous pouvons donc conclure à un spectre de type AB pour les quatre singulets du spectre de R.M.N de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

Les protons Hd sont donc bien magnétiquement différents, ce qui prouve la structure rigide de la molécule.

D'autre part, leur position sur le spectre est donnée par la valeur de $\pm \frac{1}{2} \Delta \nu_{\text{Hd,Hd}}$, par rapport au centre du spectre ; soit 4,16 et 5,94 ppm.

Il nous reste à préciser la position du proton axial et celle du proton équatorial.

IV-34 Position du proton axial et du proton équatorial

IV-34-1 Généralités.

La fréquence de résonance d'un proton en R.M.N est donnée par la relation $\nu = \frac{2\pi H_0}{h}$ où H_0 est la valeur du champ magnétique extérieur.

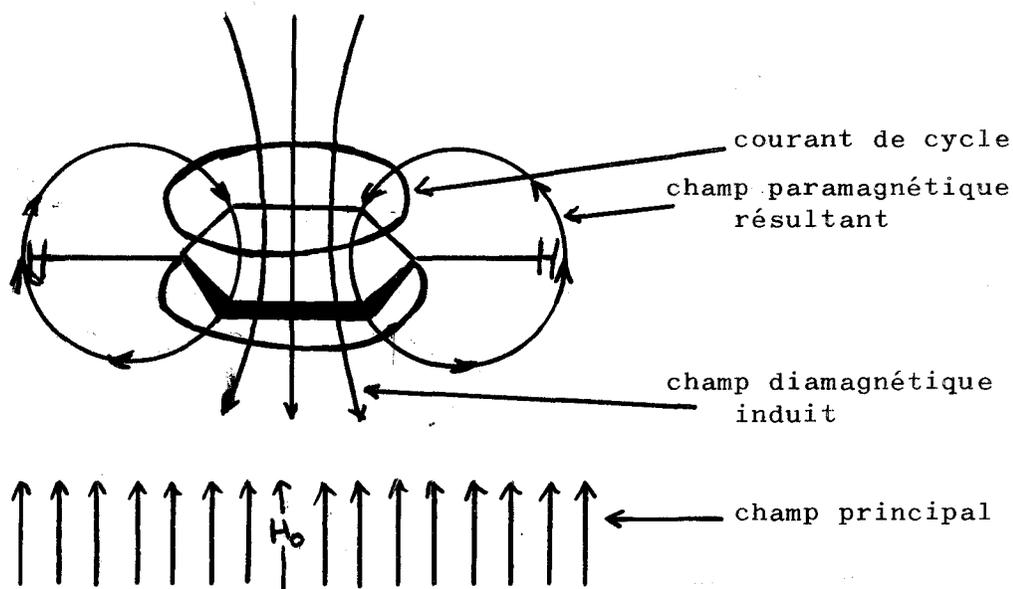
La fréquence de résonance dépend en partie de l'environnement moléculaire des noyaux. Les électrons voisins forment un écran autour du noyau et le champ effectif qu'il subit n'est pas tout à fait égal à celui qu'on applique.

Cet écran provient de la circulation des électrons provoquée par le champ appliqué et finalement le champ efficace est modifié et l'on a :

$$H_{\text{eff}} = H_0 - \sigma H_0$$

où σH_0 est le champ induit par la circulation électronique.

Dans le cas d'un composé aromatique, "il existe d'importantes nappes circulaires d'électrons au travers desquelles circulent de forts courants diamagnétiques induits par le champ principal. Il se produit un écran paramagnétique sur le proton aromatique. C'est ce qu'on appelle le courant de cycle et cela provoque une augmentation de la fréquence de résonance du proton aromatique". (18)



Pour les composés saturés cycliques, il apparait aussi un courant de cycle dû aux circulations des électrons de liaisons. Il suffit à provoquer des différences d'absorption entre les protons axiaux et équatoriaux ; ces derniers absorbent à des fréquences plus élevées que les premiers par diminution d'écran (18).

IV-34-2 Résultats.

Le proton équatorial absorbant à une fréquence plus élevée, nous attribuons le H_d (éq) à 5,94 ppm et le H_d (ax) à 4,16 ppm.

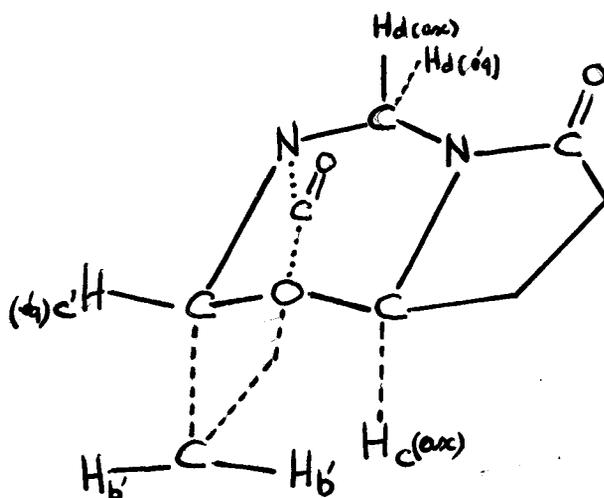
Tous les pics du spectre de R.M.N de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 sont attribués aux protons de la molécule. Nous avons finalement :

$H_a, H_b, H_{a'}, H_{b'}$	1,8 - 2,5 ppm
$H_c, H_{c'}$	5,30 ppm
H_d (éq)	5,94 ppm
H_d (ax)	4,16 ppm

Il nous reste à en déduire la configuration de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

IV-4 CONFIGURATION DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2.

Si nous regardons le modèle moléculaire compact de la configuration TRANS de l'hétérocycle, nous remarquons :



Les protons H_c et $H_{c'}$ sont différents, alors qu'ils sont identiques dans la configuration CIS où ils occupent une position axiale.

En effet, le proton H_c occupe une position axiale et le proton $H_{c'}$, une position équatoriale.

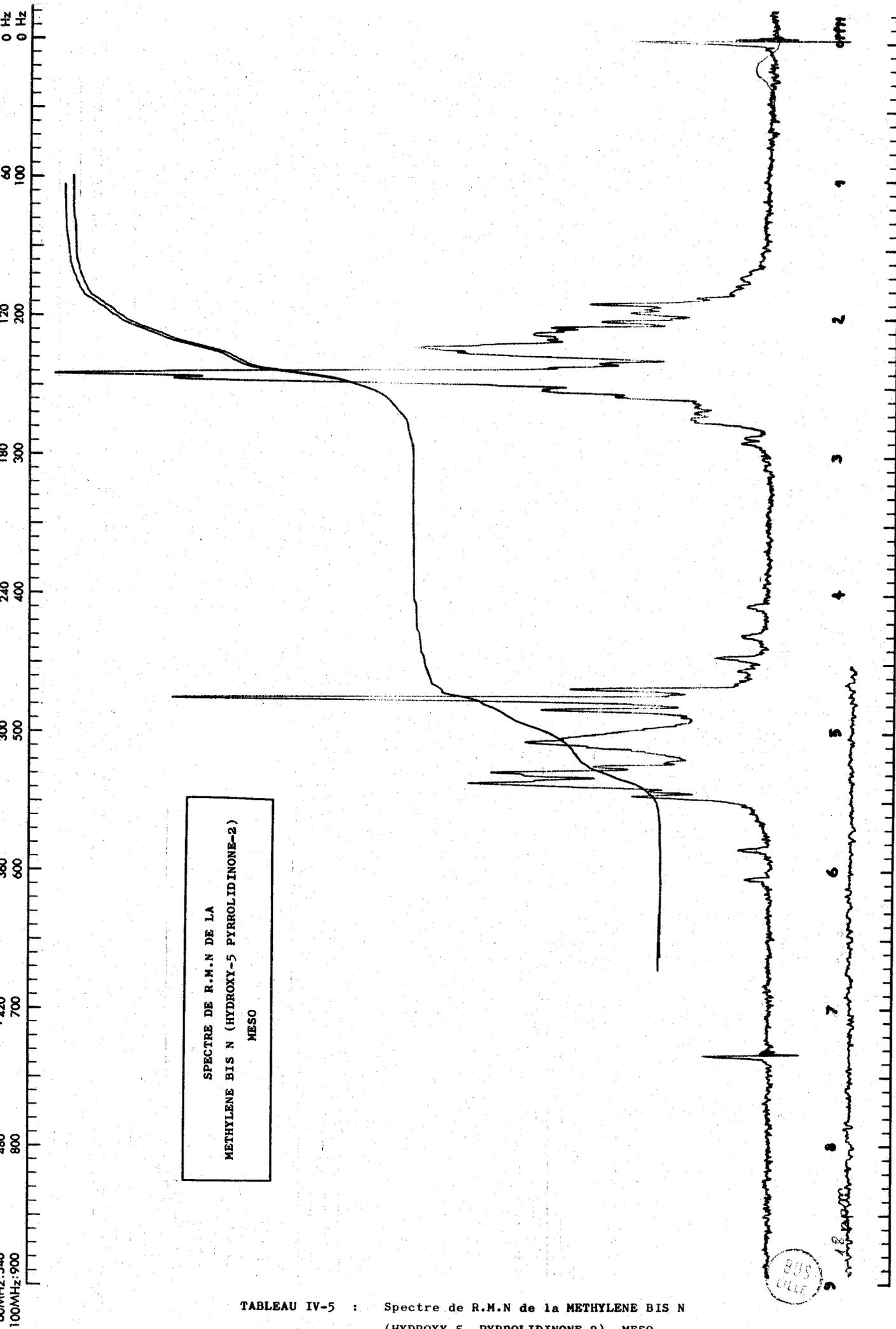
D'autre part, l'environnement magnétique du proton H_c est influencé par la présence du proton H_b , très proche de lui.

Il s'en suit que les protons H_c et $H_{c'}$ doivent résonner à des fréquences différentes. Or, le spectre de R.M.N obtenu ne permet pas de différencier le proton H_c du proton $H_{c'}$.

Le dédoublement du pic à 5,30 ppm - (tableau IV-3), attribué aux protons H_c et H_c' , se retrouve dans le spectre de R.M.N du diol RACEMIQUE (tableau IV-2) et du diol MESO (tableau IV-5). Aussi, nous ne pouvons résoudre ce dédoublement sous la forme de deux pics d'absorption dûs à un proton axial et à un proton équatorial.

Par contre, le spectre de R.M.N rend parfaitement compte de la configuration CIS où les deux protons H_c et H_c' , occupent une même position axiale.

L'étude par R.M.N vient confirmer la conclusion du chapitre troisième quant à la configuration CIS de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.



SPECTRE DE R.M.N DE LA
 METHYLENE BIS N (HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)
 MESO

TABLEAU IV-5 : Spectre de R.M.N de la METHYLENE BIS N
 (HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2) MESO

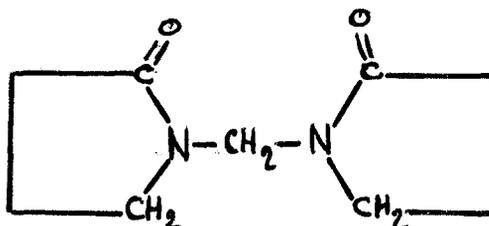
BUS
 LILLE

CHAPITRE CINQUIEME

OBTENTION DE LA METHYLENE BIS N-PYRROLIDINE
A PARTIR DE NOS DERIVES.

NOUVELLE SYNTHESE DE CE COMPOSE A PARTIR DE
LA PYRROLIDINONE-2 .

La méthylène bis N-pyrrolidinone-2 possède la structure de base de la série des méthylène bis N-pyrrolidinones-2 substituées en position 5 et peut être prise comme composé de référence pour les produits que nous avons synthétisés.

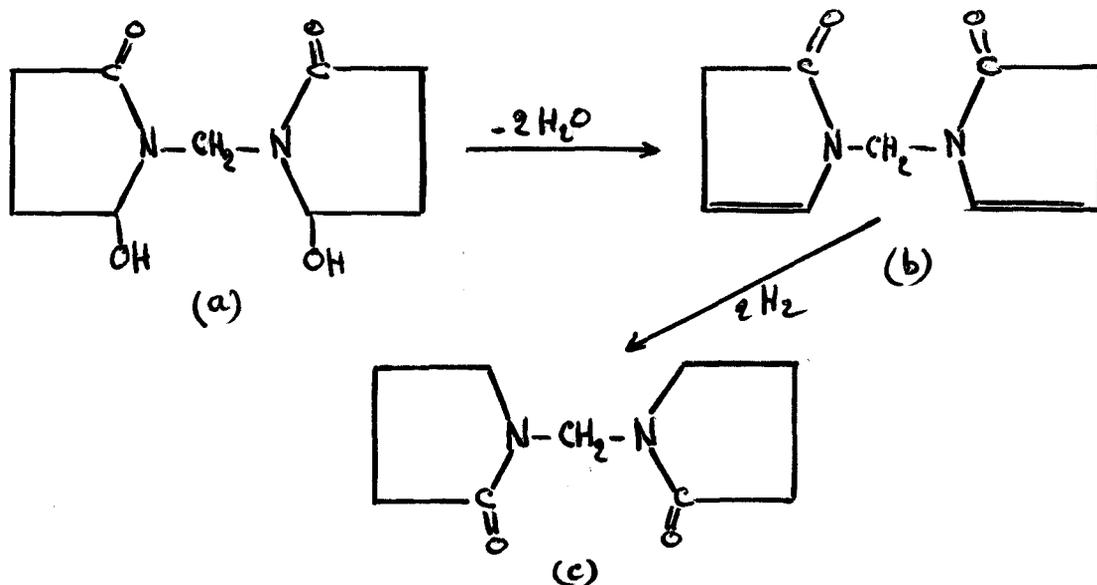


Pour apporter une preuve supplémentaire sur la structure de nos dérivés, nous nous fixons comme but d'obtenir ce composé de référence à partir de l'un ou l'autre de nos produits terminaux : le diol méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) ou l'hétérocycle méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

V-1 ESSAI DE SYNTHESE DE LA METHYLENE BIS N-PYRROLIDINONE-2 A PARTIR
DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)

La voie qui semble la plus simple est de partir du

diol (a), de synthétiser la méthylène bis N-(Δ 2 - pyrrolinone) (b) puis de l'hydrogèner en méthylène bis N-pyrrolidinone-2 (c).



La déshydratation directe du diol en méthylène bis N-(Δ 2 - pyrrolinone) est impossible puisque le diol se cyclise en hétérocycle par simple chauffage (cf. chap. II).

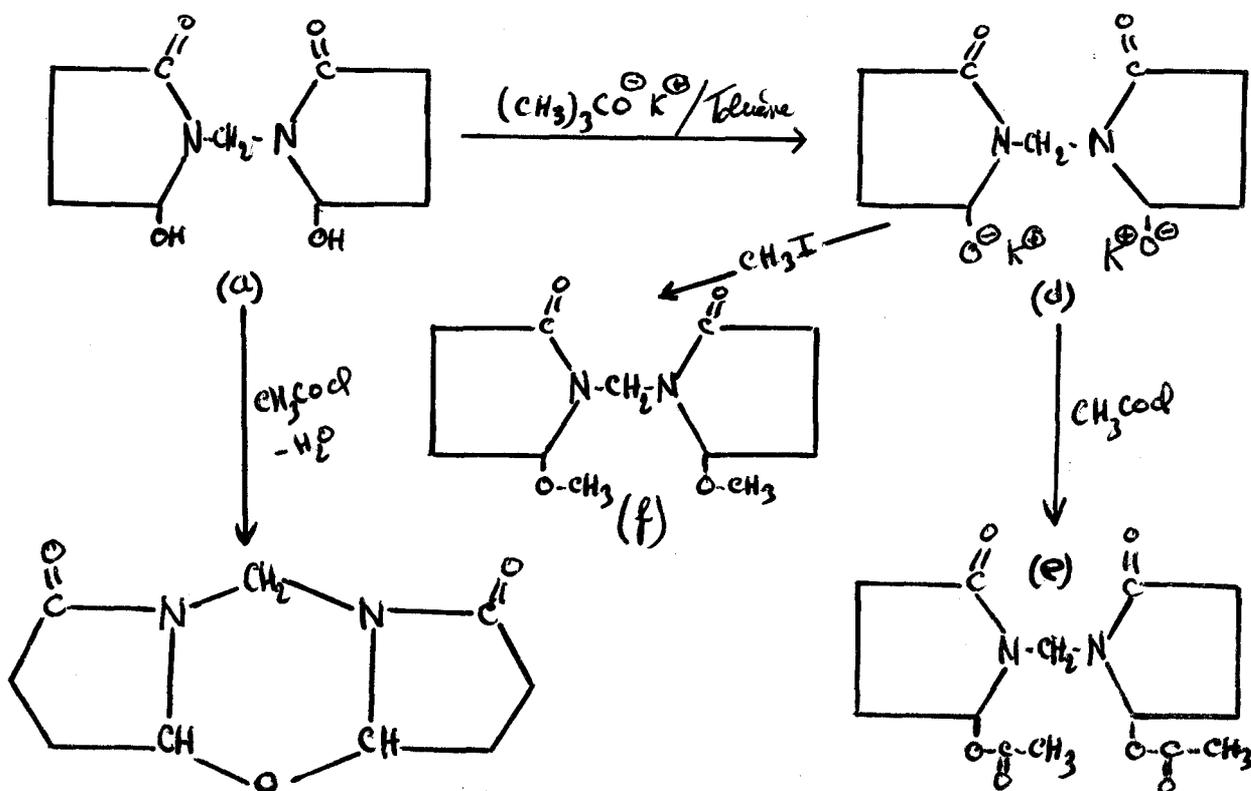
Des méthodes indirectes comme la pyrrolyse des acétates ou des xanthates permettent le passage d'un alcool à l'oléfine correspondante.

Le diol, se cyclisant également en présence de chlorure d'acétyle ou d'anhydride acétique, nous sommes obligés pour obtenir le diacétate (e) d'employer une autre méthode comme l'action du chlorure d'acétyle sur le dialcoolate correspondant.

Nous synthétisons le dialcoolate (d) par action du tertiobutylate de potassium, en suspension dans le toluène, sur le diol. Ce dernier est très peu soluble dans le toluène. Nous l'introduisons dans le milieu réactionnel en solution dans l'alcool tertiobutylique que nous éliminons ensuite sous pression réduite à la température de 30 degrés.

Par élimination de l'alcool tertiobutylique, nous déplaçons l'équilibre en faveur de la formation du dialcoolate mais nous favorisons également la précipitation des alcoolates et du diol, tous peu solubles dans le toluène.

Nous refroidissons ensuite le milieu réactionnel et ajoutons du chlorure d'acétyle. Le chlorure de potassium précipite lentement, puis, par évaporation des solvants, nous recueillons une huile colorée ne cristallisant pas.



Cette huile présente à l'infrarouge une bande lactame à 1700 cm^{-1} et deux bandes caractéristiques des fonctions esters : 1740 cm^{-1} (vibration de valence de $C=O$ dans $-COOR$) et 1240 cm^{-1} (vibration de valence de $C-O$ dans $-COOR$).

Par contre, l'indice de saponification trouvé (135) est très nettement différent de l'indice théorique (375) et la pyrrolyse, jusque 250 degrés et sous pression réduite (0,1 mm de Hg), ne permet pas d'isoler la méthylène bis N-(Δ^2 - pyrrolinone-). Nous n'isolons que des quantités plus ou moins importantes de méthylène-1,1'-oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

Nous expliquons la présence de l'hétérocycle par la difficulté de formation du dialcoolate due aux mauvaises solubilités des composés dans le milieu réactionnel. Le diol, non transformé en alcoolate, se cyclise en présence de chlorure d'acétyle avec formation d'eau. Cette eau hydrolyse le dialcoolate pour redonner le diol qui se cyclise avec une nouvelle formation d'eau. Le diol se cyclisant très facilement en présence de chlorure d'acétyle, une petite quantité de diol, non transformée en alcoolate, suffit à produire de l'eau dans le milieu réactionnel et ainsi empêche la formation du diacétate.

Nous constatons la mauvaise formation du dialcoolate en synthétisant la méthylène bis N-(méthoxy-5 pyrrolidinone-2) (f) que nous obtenons par action de l'iodure de méthyle sur le dialcoolate. Dans ce cas, nous avons une réaction douce sans possibilité de cyclisation.

Nous obtenons par rapport au diol de départ 39 % de diéther méthylique (f), recristallisé et de point de fusion 99 degrés, alors que dans les mêmes conditions KOLOCOURIS (14) obtient 89 % de (N méthyl méthoxy-5) pyrrolidinone-2 à partir de la (N méthyl hydroxy-5) pyrrolidinone-2 .

Devant les difficultés rencontrées pour obtenir le diacétate, nous cherchons une autre méthode nous permettant d'aboutir à un composé connu de structure voisine de celle de nos dérivés. Il faut signaler que nous avons également essayé, mais sans succès, le passage par les xanthates.

R.B. MOFFETT (20) réduit avec 75 % de rendement la diméthyl-5,5 pyrrolidinone-2 en diméthyl-2,2 pyrrolidine par action de l'hydrure de lithium et d'aluminium ($AlLiH_4$) dans le tétrahydrofurane.

De la même manière, F. BLICKE (21) transforme le pyroglutamate d'éthyle en hydroxyméthyl-2 pyrrolidine.

Dans les mêmes conditions, une méthylène bis N-pyrrolidinone-2 substituée en position 5 doit nous conduire à une méthylène bis N-pyrrolidine.

V-2 REDUCTION DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2
PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM.

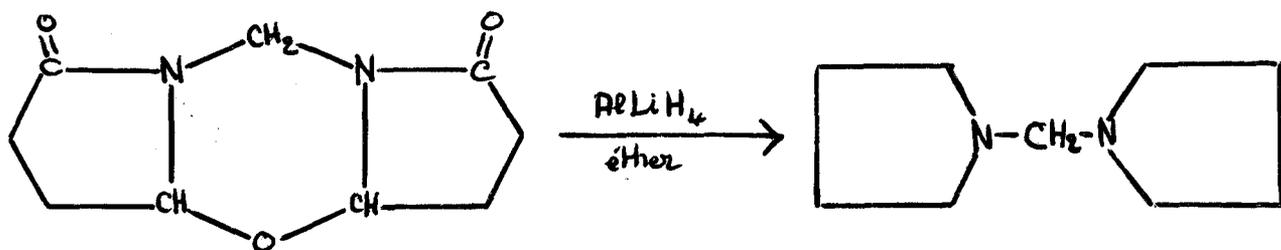
V-21 Résultats expérimentaux .

Expérimentalement, par réduction, à reflux dans l'éther, de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 par un excès de $AlLiH_4$, nous obtenons un liquide de point d'ébullition 43 degrés sous 0,3 mm de Hg et présentant des propriétés basiques.

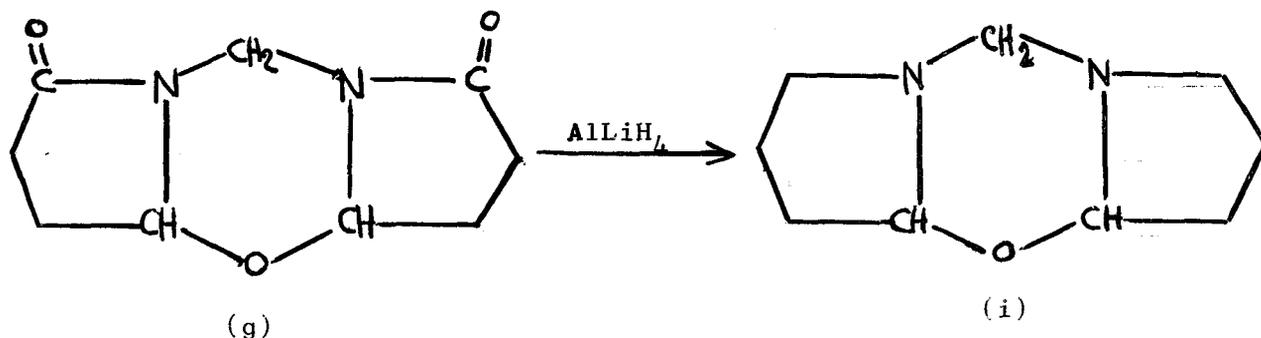
Le spectre infrarouge nous permet de constater la disparition de la bande lactame à 1730 cm^{-1} , preuve de la réduction de cette fonction, et l'apparition de bandes caractéristiques d'amines tertiaires à 2800 cm^{-1} ($N-CH_2$), 1220 cm^{-1} (C-N) et absence de bandes entre $3500-3200\text{ cm}^{-1}$ dues à N-H .

L'analyse élémentaire donne 0 % d'oxygène ; nous en déduisons la disparition de la fonction éther-oxyde.

Nous identifions le liquide comme la méthylène bis N-pyrrolidine. L'analyse élémentaire est correcte, ainsi que le dosage des fonctions amines par pH-métrie.

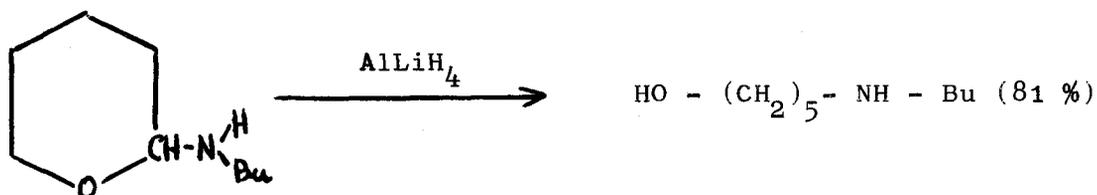


Comment la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 conduit à la méthylène bis N-pyrrolidine par réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium ?



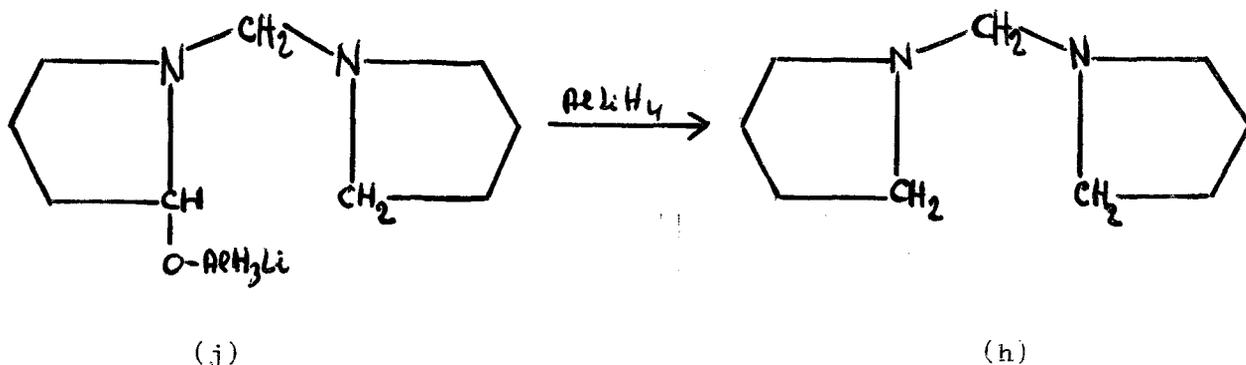
La méthylène-1,1' oxy-2,2' dipyrrolidine a une structure de gem amino-éther et des composés de ce type sont sensibles à l'action de AlLiH_4 qui les transforme en amino-alcools.

Ainsi, les α amino tétrahydropyranes donnent des amino-alcools (23).



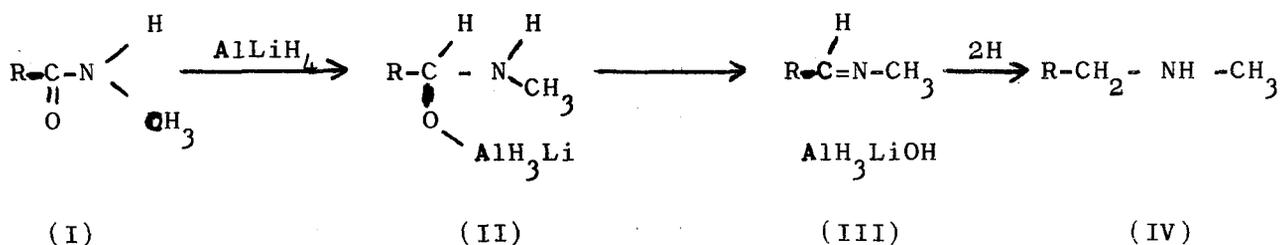
Nous pouvons maintenant, dans une première approximation, prévoir l'évolution de l'hétérocycle (g) en présence d'un excès de AlLiH_4 .

Il y a tout d'abord réduction des fonctions lactames et obtention du gem amino-éther (i), puis ouverture du gem amino-éther en l' amino-alcool correspondant, ou plutôt son dérivé (j) qui évolue finalement vers la méthylène bis N-pyrrolidine (h).



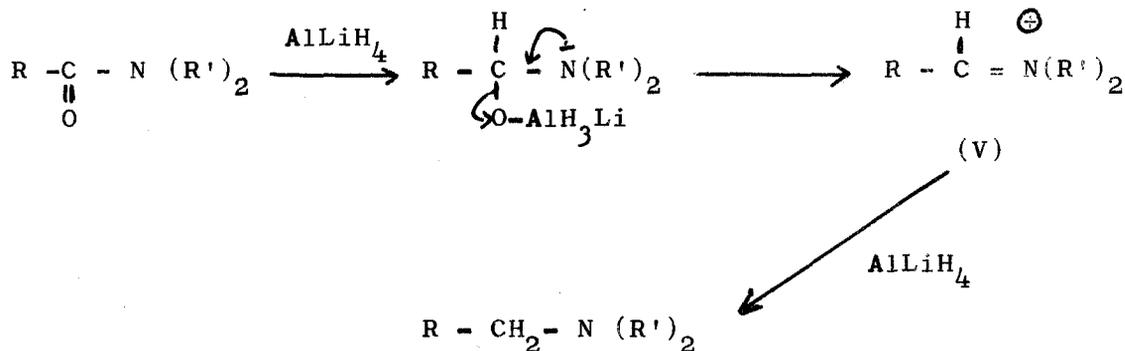
Le dérivé (j) est un dérivé de gem amino-alcool et son évolution vers l'amine (h) en présence de AlLiH_4 s'explique lorsque l'on connaît le mécanisme de réduction des amides par ce même réactif. En effet, ce dérivé est considéré comme un intermédiaire probable de réduction (22) (24) (25).

Ainsi, Louis F. FIESER (24) signale que la réduction d'un N monosubstitué amide (I) procède probablement par addition sur le carbonyle et formation d'un dérivé de gem amino-alcool (II) qui par élimination conduit à une imine (III) réductible en l'amine (IV).



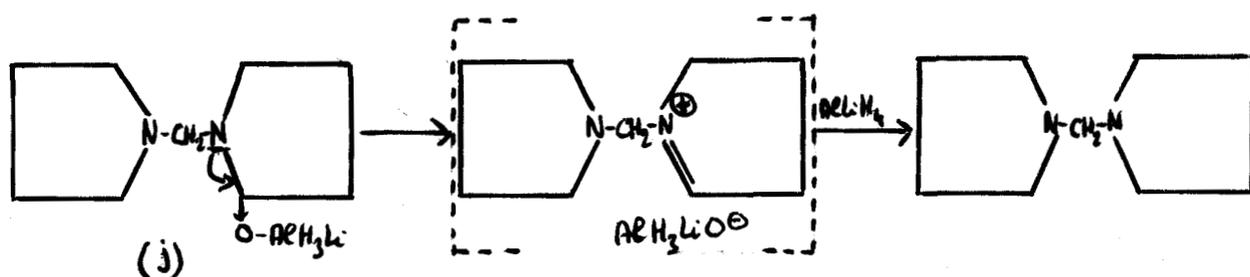
Avec un N,N disubstitué amide, l'intermédiaire de réaction serait un sel d'imminium.

Nous retrouvons ce sel d'imminium, ainsi que le dérivé de gem amino-alcool dans un mécanisme proposé par R.O.C. NORMAN (22) pour la réduction des N,N disubstitués amides.



D'autre part, deux hydrogènes sont nécessaires pour réduire une fonction amide (26), ce qui est en accord avec les mécanismes proposés.

Nous comprenons alors l'évolution du dérivé (j) vers la méthylène bis N-pyrrolidine.



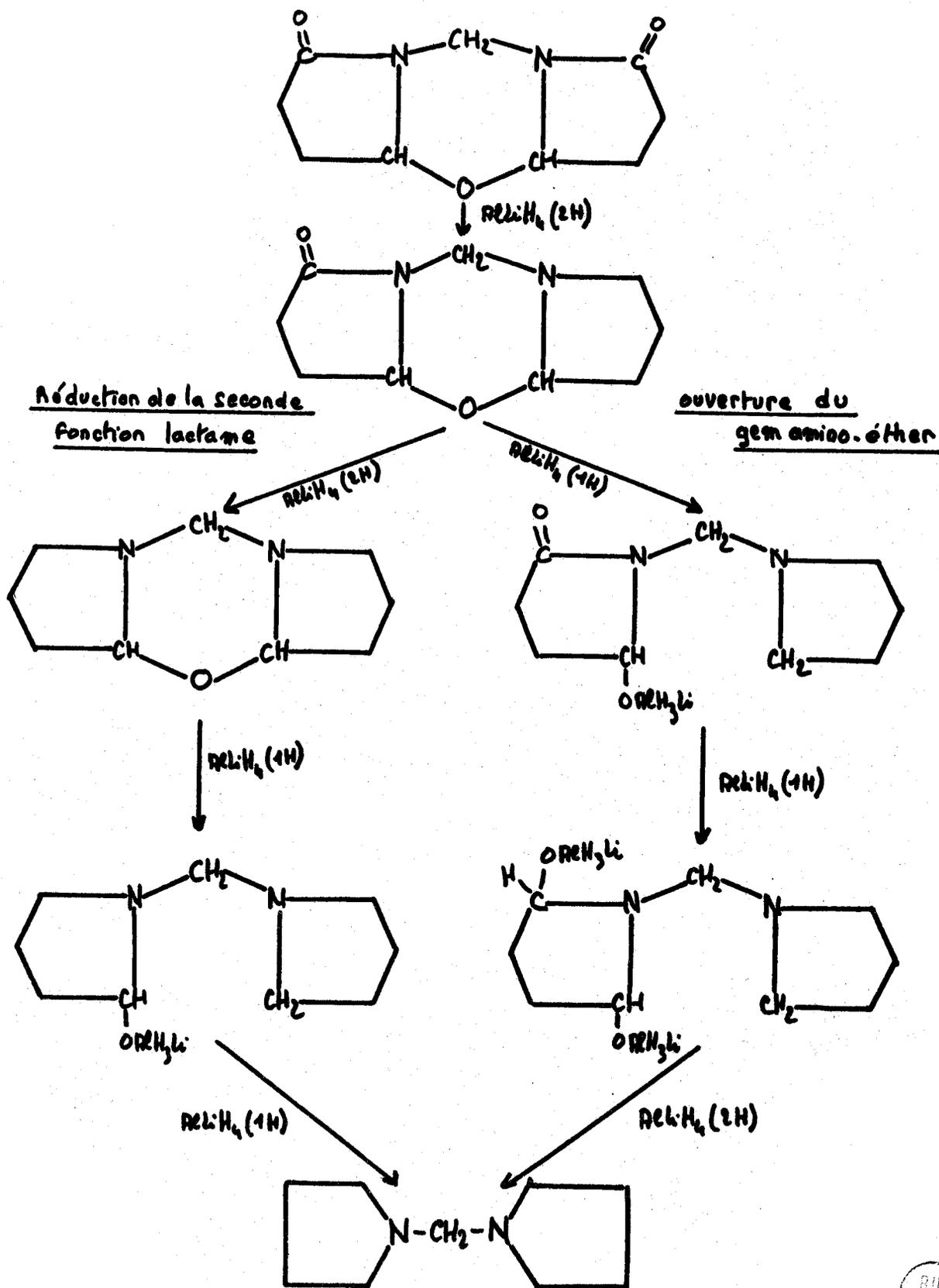
Nous parlons de la méthylène-1,1' oxy-2,2' dipyrrolidine comme intermédiaire probable dans la réduction de l'hétérocycle (g).

Mais dès la réduction d'une première fonction lactame, nous avons une structure de gem amino-éther qui peut s'ouvrir en présence de AlLiH_4 avant la réduction de l'autre fonction lactame. Cela dépend de la facilité de l'une ou l'autre des réactions.

Le tableau suivant, sans vouloir rendre compte du mécanisme de la réaction, présente deux possibilités d'évolution de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 lors de sa réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Il montre bien que le produit de réduction est la méthylène bis N-pyrrolidine.

Nous pouvons y voir également que six hydrogènes sont théoriquement nécessaires pour réduire totalement l'hétérocycle, soit TROIS moles de AlLiH_4 (12 H) réduisent DEUX moles de méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2.

Expérimentalement, nous obtenons 70 % de méthylène



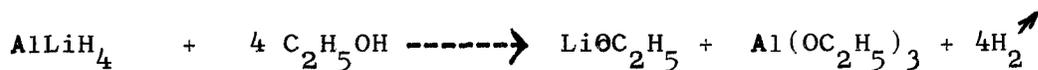
bis N-pyrrolidine par rapport à la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 lorsque nous la réduisons par un excès de AlLiH_4 , trois moles pour une mole d'hétérocycle.

En accord avec les mécanismes décrits, la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) doit nous donner dans les mêmes conditions la méthylène bis N-pyrrolidine.

Pour vérifier cette hypothèse, nous la réduisons par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

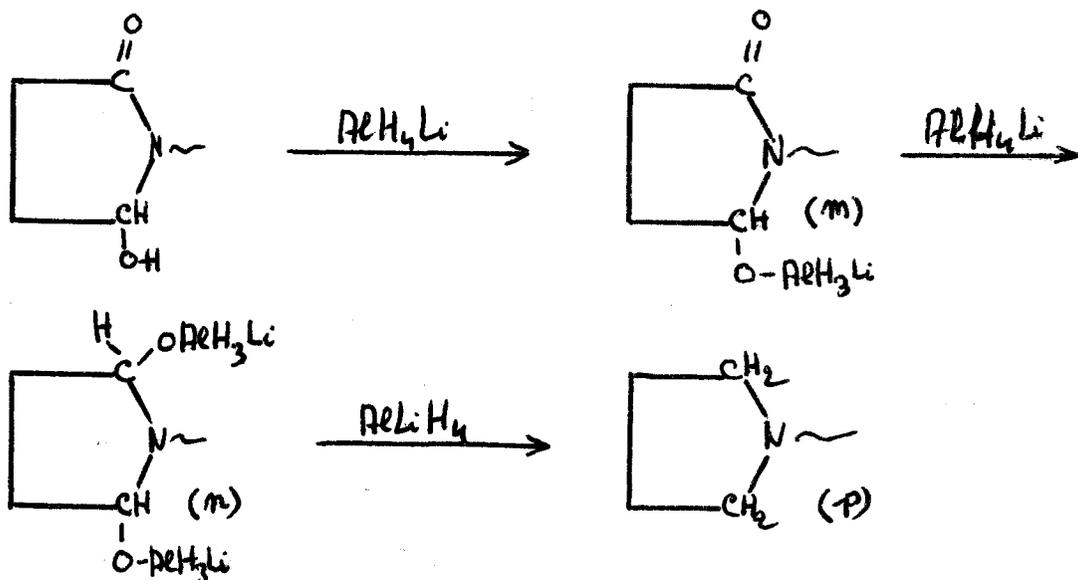
V-3 REDUCTION DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)
PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM .

L'hydrure de lithium et d'aluminium ne réduit généralement pas les alcools en leurs composés saturés, mais donne des alcoolates d'aluminium et de lithium avec dégagement d'hydrogène.



De la même manière, la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) doit donner le dialcoolate correspondant avec dégagement d'hydrogène.

En présence d'un excès de AlLiH_4 , le dialcoolate évolue. Pour simplifier, raisonnons sur un seul cycle pyrrolidinone-2 :



L'alcoolate (m) possède une fonction lactame dont le premier stade de réduction est un dérivé de gem-amino-alcool. Dans notre cas, ce dérivé (n) est deux fois gem amino-alcool et comme précédemment il doit évoluer vers l'amine (p).

Il s'en suit que le composé de réduction de la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) doit être la méthylène bis N-pyrrolidine.

Nous voyons que HUIT hydrogènes sont nécessaires pour réduire totalement le diol : 2 H par fonction lactame et 2 H par groupement -OH, soit théoriquement une mole de $AlLiH_4$ (4H) réduit $\frac{1}{2}$ mole de diol.

Nous pensons que la réduction passe par le dérivé (n), deux fois gem amino-alcool, ce qui veut dire que le groupement -OH n'est réduit qu'après réduction de la fonction lactame, sous la forme de gem amino-alcool.

Dans le cas contraire, nous devons trouver de la méthylène bis N-pyrrolidinone-2 lors de la réduction du diol par la quantité de $AlLiH_4$ calculée pour réduire uniquement les deux groupements -OH, soit 1 mole de $AlLiH_4$ par mole de diol.

Expérimentalement, nous réduisons, en solution dans le tétrahydrofurane et à reflux pendant vingt-quatre heures, la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) par un excès de $AlLiH_4$, 2,5 fois la théorie.

Nous obtenons 70 % de méthylène bis N-pyrrolidine par rapport au diol de départ, produit que nous attendions.

D'autre part, si nous réduisons le diol par des quantités de $AlLiH_4$ inférieures à la quantité théorique, nous n'obtenons jamais de méthylène bis N-pyrrolidinone-2 mais seulement le diol de départ et la méthylène bis N-pyrrolidine. Il semble donc que le groupement -OH ne soit réduit qu'après réduction de la fonction lactame.

Nous identifions le composé de réduction de la méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) et de la méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 par l'hydrure de lithium et d'aluminium comme la méthylène bis N-pyrrolidine.

Pour cela, nous nous basons sur l'analyse élémentaire, le spectre infrarouge et le dosage des fonctions amines par PH-métrie.

La bibliographie ne nous donne que son point d'ébullition : 82 degrés sous 10 mm de Hg.

Pour être absolument sûr de ce composé, nous le synthétisons à partir de composés simples et connus dans des conditions semblables à celles que nous utilisons.

V-4 SYNTHÈSE DE LA METHYLENE BIS N-PYRROLIDINE A PARTIR DE LA PYRROLIDINONE-2 .

La façon la plus simple pour obtenir la méthylène bis N-pyrrolidine dans des conditions semblables à celles que nous utilisons est de réduire la méthylène bis N-pyrrolidinone-2 par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

La méthylène bis N-pyrrolidinone-2 est un composé connu (28) (29).

J.W BREISTENBACH et E. WOLF (28) l'obtiennent avec un bon rendement par l'action du formol en solution aqueuse chlorhydrique sur la pyrrolidinone-2, à l'ébullition pendant quatre heures.

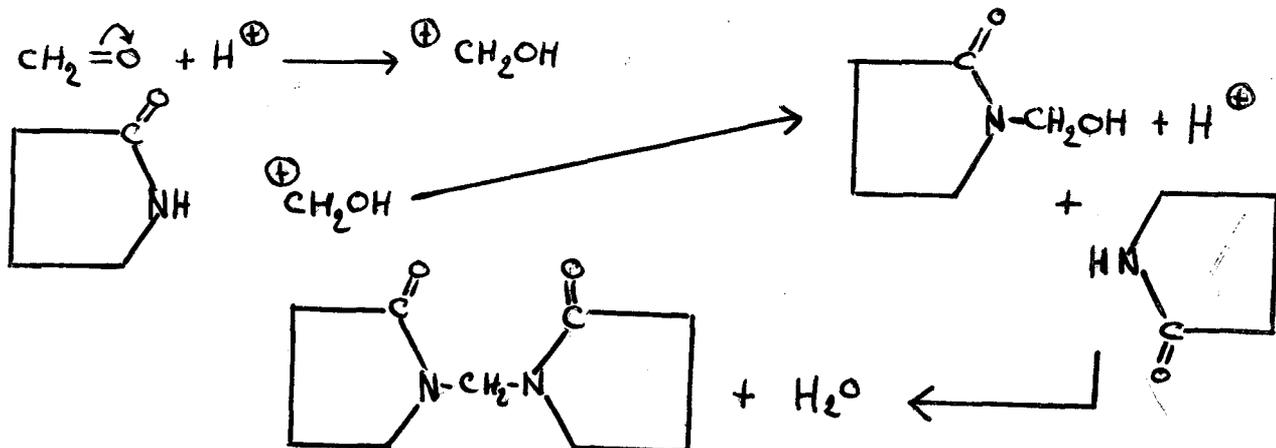
On l'obtient également (29) dans des conditions anhydres et dans un solvant inerte comme le benzène par action du chlorométhyl éthyl éther sur la pyrrolidinone-2.

Ces auteurs donnent le point de fusion : 73-74 degrés et le point d'ébullition : 151 degrés sous 0,1 mm de Hg.

Quant à nous, nous l'obtenons avec 95 % de rendement par action du trioxyméthylène sur la pyrrolidinone-2 en présence

d'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur et à reflux dans le toluène jusqu'à élimination complète de l'eau réactionnelle sous la forme d'un azéotrope eau-toluène passant à 84 degrés.

Nous avons une réaction du type de MANNICH :



Nous obtenons un produit de point de fusion 71-72 degrés et de point d'ébullition de 150 degrés sous 0,1 mm de Hg.

La synthèse de ce composé nous a permis d'obtenir son spectre de R.M.N que nous utilisons dans le chapitre précédent.

Par réduction de la méthylène bis N-pyrrolidinone-2 par un excès d'hydrure de lithium et d'aluminium à reflux pendant vingt-quatre heures dans l'éther, nous recueillons 85 % de méthylène bis N-pyrrolidine que nous comparons à celle obtenue précédemment.

Les spectres infrarouges sont identiques, ainsi que le point d'ébullition et le temps de rétention en chromatographie en phase gazeuse.

La méthylène bis N-pyrrolidine est également connue.

W. REPPE (27) la synthétise avec 85 % de rendement

par action d'une solution aqueuse de formol à 30 % sur la pyrrolidine.

On l'obtient également avec 73 % de rendement (30) par action de méthoxy méthyl méthane sulfonate sur la pyrrolidine en solution dans l'éther et à zéro degré pendant cinq minutes.

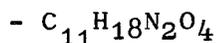
V-5 PARTIE EXPERIMENTALE .

V-51 METHYLENE BIS N-(METHOXY-5 PYRROLIDINONE-2) .

On ajoute 5 grammes (0,023 mole) de diol méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) en solution dans 50 ml d'alcool tertiobutylique dans une suspension de 0,047 mole de tertiobutylate de potassium dans le toluène. On chauffe vers 40 degrés et élimine progressivement et totalement l'alcool tertiobutylique sous pression réduite.

Puis on refroidit et ajoute un excès d'iode de méthyle (10 grammes ou 0,07 mole). On filtre puis évapore les solvants sous pression réduite et reprend le résidu dans l'éther. La méthylène bis N-(méthoxy-5 pyrrolidinone-2) précipite lentement ; on en recueille 2,2 grammes, soit un rendement de 39 % par rapport au diol de départ.

Méthylène bis N-(méthoxy-5 pyrrolidinone-2) :



P. M : 242

- F : 99°C

- calc. %	C: 54,54	H: 7,43	N: 11,56
tr. %	54,63	7,53	11,70

- Infrarouge : C=O lactame : 1700 cm^{-1}

(ds nujol) C-O éther : 1080 cm^{-1} (F), 1240 cm^{-1} (m)

o V-52 REDUCTION DE LA METHYLENE-1,1' OXY-5,5' DIPYRROLIDINONE-2

On ajoute 3,9 grammes (0,02 mole) de méthylène-1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 à une suspension de 2,3 grammes (0,06 mole) de $AlLiH_4$ dans 250 ml d'éther anhydre. On chauffe à reflux pendant vingt-quatre heures et sous agitation.

On détruit l'excès de AlLiH_4 par de l'acétate d'éthyle, puis par filtration du milieu réactionnel, on obtient directement la méthylène bis N-pyrrolidine en solution dans l'éther.

Par évaporation de l'éther, puis par distillation sous pression réduite (0,3 mm de Hg), on recueille 2,15 grammes de produit, soit un rendement de 70 % par rapport à l'hétérocycle de départ.

V-53 REDUCTION DE LA METHYLENE BIS N-(HYDROXY-5 PYRROLIDINONE-2)

On ajoute par petites quantités 4,3 grammes (0,02 mole) de méthylène bis N-(hydroxy-5 pyrrolidinone-2) à une suspension de 3,7 grammes (0,1 mole) de AlLiH_4 dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre.

On chauffe à reflux pendant vingt-quatre heures et sous agitation.

On détruit l'excès de AlLiH_4 par de l'acétate d'éthyle puis par filtration du milieu réactionnel on recueille directement la méthylène bis N-pyrrolidine dans le tétrahydrofurane.

Par évaporation du solvant et distillation sous pression réduite, on recueille 2,10 grammes de produit, soit un rendement de 70 % par rapport au diol de départ.

V-54 METHYLENE BIS N-PYRROLIDINONE-2

Dans 300 ml de toluène, on chauffe à l'ébullition 85 grammes (1 mole) de pyrrolidinone-2 en présence de 40 grammes (0,45 mole) de trioxyméthylène et 1 gramme d'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur. On élimine l'eau réactionnelle sous la forme d'un azéotrope eau-toluène distillant à la température de 84,1 degrés.

On arrête la réaction lorsque distille le toluène puis évapore complètement le solvant et distille le résidu sous pression réduite (0,1 mm de Hg). On obtient 87 grammes de méthylène bis N-pyrrolidinone-2, soit un rendement de 95 % par rapport à la pyrrolidinone-2 de départ.

Méthylène bis N-pyrrolidinone-2 :

- $C_9H_{16}N_2O_2$ P. M : 184
- F : 71-72°C
- Eb : 150°C sous 0,1 mm de Hg
- Infrarouge : C=O lactame : 1660 cm^{-1} (TF)
(ds nujol)
- R.M.N : Cf. chapitre IV (IV-31-2)

V-55 METHYLENE BIS N-PYRROLIDINE .

On ajoute 7,4 grammes (0,04 mole) de méthylène bis N-pyrrolidinone-2 à une suspension de 3,8 grammes (0,1 mole) de $AlLiH_4$ dans 250 ml d'éther anhydre.

On chauffe à reflux pendant vingt-quatre heures et sous agitation.

On détruit l'excès de $AlLiH_4$ par de l'acétate d'éthyle, puis par filtration du milieu réactionnel, on récupère directement la méthylène bis N-pyrrolidine en solution dans l'éther.

Par évaporation du solvant et distillation sous pression réduite (0,3 mm de Hg) on obtient 5,2 grammes de produit, soit un rendement de 85 % par rapport à la méthylène bis N-pyrrolidinone-2 de départ.

Méthylène bis N-pyrrolidine :

- $C_9H_{18}N_2$ P. M : 154
- Eb : 43°C sous 0,3 mm de Hg

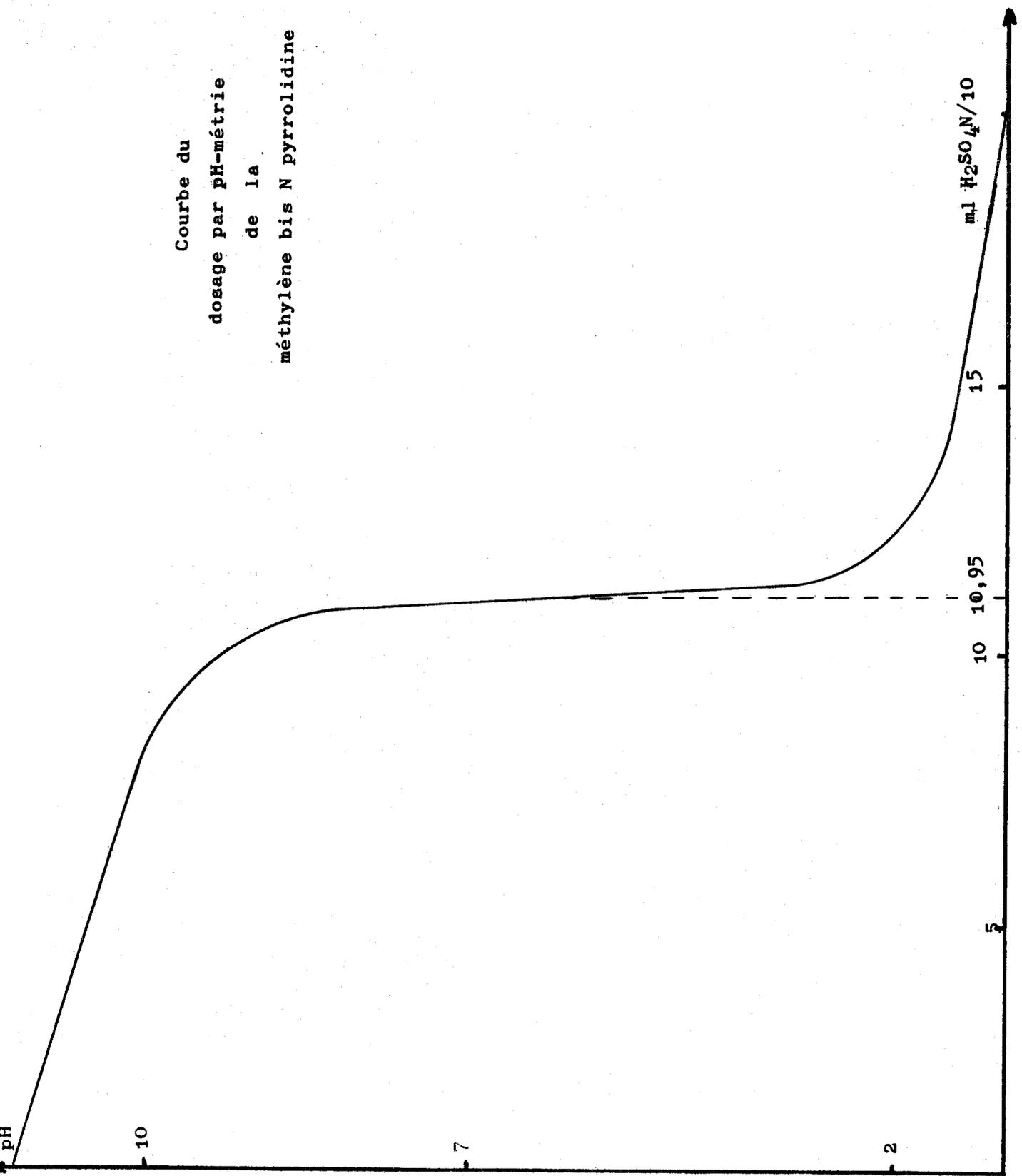
- calc. %	C: 70,12	H: 11,68	N: 18,18
tr. %	70,00	11,70	18,21

- Infrarouge : N-CH₂ : 2800 cm⁻¹ (TF)
(état pur) C-N : 1220 cm⁻¹ (m) et 1360 cm⁻¹ (F)

- Dosage par une solution d'acide sulfurique N/10
et par pH-métrie : (tableau V-I)

Pour 0,850 g de diamine : calc. : 11,03 ml de
H₂SO₄ N/10
tr. : 10,95 ml de
H₂SO₄ N/10

Courbe du
dosage par pH-métrie
de la
méthylène bis N pyrrolidine



T A B L E A U V-1



C O N C L U S I O N

Le travail que nous avons présenté comprend une première partie de synthèse qui nous permet d'obtenir un nouvel hétérocycle : la méthylène -1,1' oxy-5,5' dipyrrolidinone-2 à partir du diacide L-méthylène bis N-(pyrrolidinone-2 carboxylique-5). Pour cela, nous synthétisons une série de composés nouveaux correspondant à des méthylènes bis N-pyrrolidinones-2 substituées en position 5.

Dans une seconde partie, nous prouvons la configuration CIS de l'hétérocycle et vérifions sa structure en l'engageant dans une réaction conduisant à un composé connu : la méthylène bis N-pyrrolidine.

Le point essentiel réside dans la détermination de la configuration de l'hétérocycle.

La méthode de détermination de la configuration par résolution d'un racémique par chromatographie sur colonne pouvant être mise en doute du fait de la non séparation du composé en énantiomorphes, nous confirmons le résultat obtenu par étude du spectre de R.M.N .

L'étude par R.M.N met en évidence un bel exemple de spectre de type AB résultant de l'interaction de deux protons magnétiquement différents portés par un même carbone.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) J.B STARK, A.E GOODBAN, H.S OWENS, Anal. Chem. , 1951,23,413-415
- (2) S. KANAO , J. Pharm. Soc. Japan, 1958 , 68,91-93
- (3) J.B STARK, A.E GODDBAN, J. Amer. Chem. Soc. , 1952, 74,4966-4967
- (4) Brevet Japan (18459) ('67) (cl. 16.B331) ; C.A,1968,69,10357k
- (5) HOUVENAGHEL, Thèse Fac. des Sciences LILLE, n° d'ordre 117
- (6) Peter A.S SMITH , Organic Réactions Vol. III, p. 337
- (7) Everett S. WALLIS, John F. LANE, Organic Réactions Vol.III, p.267
- (8) Hans WOLF , Organic Réactions Vol. III, p. 307
- (9) Organic Réactions Vol. III, p.270
- (10) WALLIS, NAGEL, J. Amer. Chem. Soc. , 1931,53,2787
- (11) JONES, WALLIS , J. Amer. Chem. Soc. , 1926,48,169
- (12) Organic Réactions Vol. III, p. 373-374
- (13) Organic Réactions Vol. III, p. 282
- (14) KOLOCOURIS, Thèse Fac. des Sciences LILLE,n° d'ordre 247
- (15) J. MATHIEU, A.ALLAIS, "Principe de synthèse organique. Introduction aux mécanismes de réaction." , ED. Masson et Cie PARIS 1957, p. 437
- (16) J. MATHIEU, A. ALLAIS ,id. p. 466
- (17) A.W INGERSOLL , Organic Réactions Vol. II, p. 376
- (18) J.R DYER, "Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques." , DUNOD PARIS 1970
- (19) N.M.R Spectre Catalog VARIAN ASSOCIATES 1962
- (20) R.B MOFFETT, Organic Synthèses Col. Vol. IV, p. 355
- (21) F.BLICKE, Brevet Américain n° 2708194 , 1955 ; C.A : 50,5780h
- (22) R.O.C. NORMAN , "Principles of organic Synthesis" , Ed. METHUEN & CO LTD LONDON 1968, P. 569-570
- (23) GLACET, Cours de D.E.A. Chim. Orga. , Fac. des Sciences LILLE
- (24) Louis F. FIESER, "Reagents for Organic synthèses" , Ed. John WILLEY & SON NEW-YORK 1967, p. 590

- (25) CRAM et HAMMOND , "Chimie Organique" Ed. GAUTHIER-VILLARS ,
PARIS 1968, p. 412
- (26) Weldon G. BROWN, Organic Réactions Vol. VI, p. 471
- (27) W. REPPE , C.A : 50,16782a
- (28) J.W BREISTENBACH, E.WOLF, C.A : 50,12972i
- (29) C.A : 13454f
- (30) KARGER , MICHAEL , MAZURYEHUDA, C.A : 101228b
- (31) A. LUTTRINGHAUS, K.C PETERS, Angew. Chem. , 1966, 78,603
- (32) K. SCHLOGH, H. MECHTLER, Angew. Chem. , 1966, 78,606
- (33) H. FALK, K. SCHLOGL, Tetrahedron (London), 1966, 22,3047

