

## SYNTHESES DE PYRROLIDINES DEUTERIEES

D. Rogic, M.F. Lautie<sup>●</sup>, P. Dizabo, L.C. Leitch<sup>★ ★</sup>  
Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire, Université  
de Paris VI, 4 Place Jussieu, 75005 Paris, France  
Received on July 5, 1974

### SUMMARY

*Five di- or tetradeuterated pyrrolidines have been prepared either by reduction of the corresponding ketone (2,2 dideuterio-pyrrolidine) or from the N-nitrosoderivative by exchange under basic conditions (2,2,5,5 tetradeuterio-pyrrolidine) or, finally, by cyclisation of a selectively deuterated aliphatic chain (3,3 dideuterio, 2,2,3,3 tetradeuterio, and 3,3,4,4 tetradeuterio-pyrrolidines).*

### RESUME

*Cinq pyrrolidines di ou tétradeutériées ont été préparées soit par réduction de la cétone correspondante (dideutério-2,2 pyrrolidine), soit à partir du dérivé N nitrosé après échange en milieu basique (tétradeutério-2,2,5,5 pyrrolidine) soit enfin par cyclisation d'une chaîne aliphatique marquée en position souhaitée (dideutério-3,3, tétradeutério-2,2,3,3 et tétradeutério-3,3,4,4 pyrrolidines).*

A l'occasion d'une étude par spectrométrie de vibration de la N-acétylpyrrolidine, nous avons synthétisé différentes pyrrolidines di- et

<sup>★</sup>Laboratoire de Chimie Physique - C. N. R. S. - 2, rue Henri Dunant - 94320 - Thiais - France.

<sup>★★</sup>National Research Council - Ottawa - Canada.

tétradeutériées. Quelques-unes ont déjà été préparées (1, 2, 3). Nous avons recherché des méthodes donnant à la fois un bon taux isotopique et un rendement chimique convenable.

Il existe de nombreuses préparations de la pyrrolidine(4-7). Toutes les synthèses se faisant sous pression en présence de catalyseurs ont été exclues a priori en raison des risques d'échanges. D'autre part, notre choix a été guidé par la facilité d'introduction des atomes de deutérium en position souhaitée dans le composé de départ.

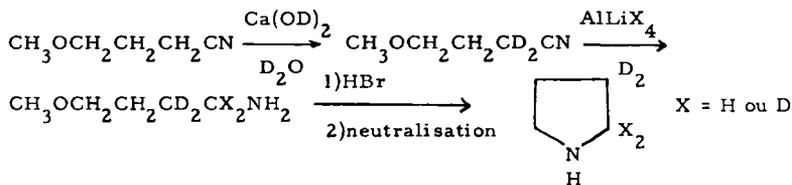
### METHODES DE SYNTHESES

Nous considérerons successivement le cas de chaque composé.

La dideutério-2, 2 pyrrolidine a été préparée par Djerassi (2) par réduction de la pyrrolidone-2 par  $AlLiD_4$ . Nous avons utilisé la même méthode.

Les dideutério-3, 3 et tétradeutério-2, 2, 3, 3 pyrrolidines ont été obtenues par réduction par  $AlLiD_4$  ou  $AlLiH_4$  de la dideutério-3, 3 pyrrolidone-2, cette dernière étant préparée par échange du lactame dans l'eau lourde en présence de carbonate de potassium (2, 3). Nous avons constaté que ces échanges ne permettent de préparer que des quantités très faibles de produit marqué, une fraction importante étant perdue à la fois par polymérisation et par hydrolyse. Il est possible de diminuer l'hydrolyse en travaillant en présence de méthylate de sodium dans l'alcool méthylique OD (8, 9) mais la récupération du produit est difficile et l'échange demande un volume important de méthanol OD.

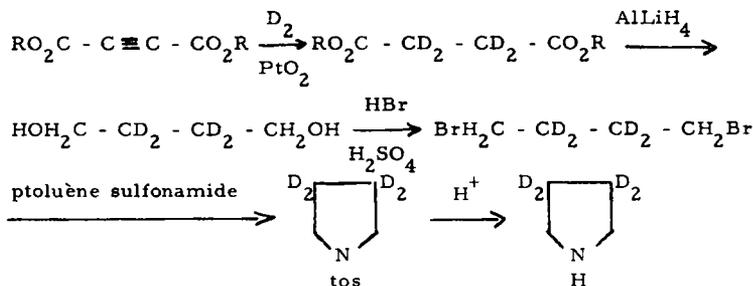
Deux schémas réactionnels ont été envisagés :



Réactions A

Les échanges des nitriles en présence de chaux ont été décrits (10); dans la série de réactions A, le nitrile est réduit puis transformé en pyrrolidine par la





La diester de l'acide acétylène dicarboxylique est saturé par le deutérium selon Smakman (18), réduit par  $\text{AlLiH}_4$  d'après Woller (19), transformé en dérivé bromé par la méthode classique (20) et cyclisé en pyrrolidine selon Walts (11). Nous avons modifié le mode de récupération de la pyrrolidine utilisé par Walts en décomposant la N tosyl pyrrolidine par l'acide bromhydrique en présence de phénol. Nous n'avons pas saturé directement le butynediol par le deutérium car en présence de catalyseur, les hydrogènes des carbones portant la fonction alcool s'échangent partiellement.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les dosages isotopiques ont été effectués par RMN sur un appareil Jéol C 60 H.

### Dideutério 2, 2 pyrrolidine

La pyrrolidone est réduite par le deutériure de lithium-aluminium dans l'éther (2). La pyrrolidine obtenue est difficile à séparer du solvant. La distillation de l'éther a été faite très lentement à l'aide d'une colonne à bande tournante. Rendement : 80 %.

### Dideutério 3, 3 pyrrolidine - Tétradeutério-2, 2, 3, 3 pyrrolidine

Le propanediol-1, 3 est transformé en chloro-1 méthoxy-3 propane (21, 22), puis en iodo-1 méthoxy-3 propane(23), enfin en méthoxy-4 butyronitrile (11).

25 g de ce nitrile, 20 cm<sup>3</sup> d'eau lourde, 3g de chaux anhydre (chauffée 2 h à 600° sous vide) sont chauffées à reflux avec agitation pendant 24 h. Après refroidissement, le mélange est filtré, la chaux abondamment lavée à l'éther et la solution aqueuse extraite plusieurs fois à l'éther. Les solutions organiques

sont séchées sur sulfate de sodium, le solvant évaporé et le produit soumis à un nouvel échange. Quatre échanges successifs sont nécessaires pour obtenir un composé deutérié à 90 %. Le produit est alors purifié par distillation.

Rendement : 60 %.

A une suspension de 5,4 g d'hydruure de lithium aluminium dans 285 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre refroidie dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte avec agitation 14,2 g de nitrile dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther. On laisse agiter à froid 2 h puis hydrolyse lentement par SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>, 10 H<sub>2</sub>O. L'agitation est poursuivie 1 h, le mélange filtré et le précipité lavé abondamment à l'éther.

La solution étherée, saturée à froid par un courant lent d'acide bromhydrique gazeux est ensuite traitée selon Walts (11) et la pyrrolidine est recueillie par entrainement à la vapeur dans une solution acétique diluée (13). Le rendement est de 35 % par rapport au nitrile de départ.

#### Tétradeutério-2, 2, 5, 5 pyrrolidine

N-nitrosopyrrolidine - Une solution de 14,2 g (0,2 mole) de pyrrolidine dans 14 cm<sup>3</sup> d'eau est acidifiée jusqu'à pH 2 par de l'acide chlorhydrique à 25 %. Elle est ensuite refroidie dans un bain de glace et additionnée goutte à goutte d'une solution de 15 g de nitrite de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau. On chauffe à 70-80° pendant 5 h, puis, après refroidissement, extrait le mélange au chlorure de méthylène. Par distillation, on recueille le dérivé nitrosé avec un rendement de 60 %. Eb<sub>15</sub> = 99°.

N-Nitrosopyrrolidine D<sub>4</sub>-2, 2, 5, 5 - Le produit précédent est chauffé à reflux, avec agitation pendant 5 h, en présence de 50 cm<sup>3</sup> de soude NaOD (préparée par addition de 2,5 g de sodium à 50 cm<sup>3</sup> d'eau lourde). On laisse refroidir, extrait au chlorure de méthylène et évapore le solvant. Les échanges sont répétés jusqu'à disparition du signal dû aux protons en  $\alpha$  du groupement nitroso sur le spectre RMN.

Pyrrolidine D<sub>4</sub>-2, 2, 5, 5 - Elle est recueillie après neutralisation du chlorhydrate obtenu par chauffage à reflux pendant 6 h d'un mélange de 106 g de N-nitrosopyrrolidine D<sub>4</sub>-2, 2, 5, 5 et de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré.

#### Tétradeutério-3, 3, 4, 4 pyrrolidine

La préparation du succinate de diéthyle D<sub>4</sub> (18), sa transformation en

diol (19), puis en dérivé dibromé (20) et la cyclisation en N-tosylpyrrolidine (11) ont été effectuées avec des rendements comparables à ceux de la littérature.

Un mélange de N-tosylpyrrolidine D<sub>4</sub>-3, 3, 4, 4 (10 g), phénol (4, 2 g) et acide bromhydrique à 48 % (20 cm<sup>3</sup>) est chauffé à reflux pendant 6 h. Il prend peu à peu une coloration violacée. Après refroidissement, on décante, extrait la solution aqueuse à l'éther et élimine les solutions organiques. La solution aqueuse, refroidie par un bain de glace, est neutralisée par une solution de soude à 50 %. La pyrrolidine est ensuite recueillie par entrainement à la vapeur. Rendement : 50 %.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - A. M. DUFFIELD, H. BUDZIKIEWICZ, D. H. WILLIAMS, C. DJERASSI, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 810 (1965).
- 2 - A. M. DUFFIELD, C. DJERASSI, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 4554 (1965).
- 3 - W. J. RICHTER, J. M. TESAREK, A. L. BURLINGAM, *Org. Mass. Spectrom.*, **5**, 531 (1971).
- 4 - *Traité de Chimie Organique*, T. XIX, Paris, Masson et Cie, p 135 (1954).
- 5 - H. VASERMANS, S. HILLERS, A. AVOTS, *Latvijas PSR Zinatru Akad. Vestis*, **79** (1958).
- 6 - J. YASUMARA, *Nippon Kagaku Zasshi*, **82**, 1700 (1961).
- 7 - V. M. SOLOV'EV, A. P. ARENDARUK, A. P. SKOLDINOV, *Med. Prom. SSSR*, **19**, 9 (1965).
- 8 - Y. KAWAZOE, M. OHNISHI, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 1413 (1966).
- 9 - H. MATSUO, Y. KAWAZOE, M. SATO, M. OHNISHI, T. TATSUNO, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 391 (1967).
- 10 - L. C. LEITCH, *Can. J. Chem.*, **35**, 345 (1957).
- 11 - J. M. WALTZ, W. V. KESSLER, J. E. CHRISTIAN, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 900 (1967).
- 12 - L. FRIEDMAN, A. T. JUREWICZ, *J. Org. Chem.*, **33**, 1254 (1968).
- 13 - E. SCHMITZ, D. MURAWSKI, *Chem. Ber.*, **99**, 1493 (1966).
- 14 - R. K. GRANTHAM, O. METH-COHN, M. A. NAQUI, *J. Chem. Soc. C*, 1438 (1969).

- 15 - L. K. KEEFER, C. H. FODOR, J. Amer. Chem. Soc., 92, 5747 (1970).
- 16 - F. C. PETERSEN, Ber., 21, 290 (1888).
- 17 - G. ADEMBRI, F. DeSIO, Ric. Sci. Rend. Sez. A, 3, 907 (1963).
- 18 - R. SMAKMAN, Th. J. de BOER, Org. Mass. Spectry, 1, 403 (1968).
- 19 - P. B. WOLLER, E. W. GARBISCH Jr, J. Amer. Chem. Soc., 94, 5310 (1972).
- 20 - A. I. VOGEL, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Longmans, p 280 (1964).
- 21 - L. I. SMITH, J. A. SPRUNG, J. Amer. Chem. Soc., 65, 1276 (1943).
- 22 - R. L. LETSINGER, A. W. SCHNIZER, J. Org. Chem., 16, 704 (1951).
- 23 - H. FINKELSTEIN, Chem. Ber., 43, 1528 (1910).