

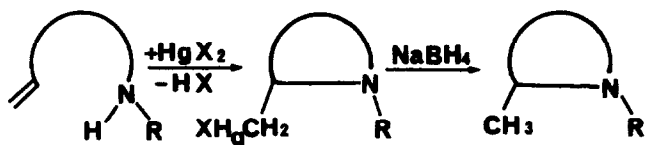
REACTION D'AMINOMERCURATION XI - APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE MORPHOLINES

par A. DOBREV , J.J. PERIE et A. LATTES[†]

Laboratoire des composés azotés polyfonctionnels. E.R.A au C.N.R.S n°264
Université Paul Sabatier - 31-TOULOUSE

(Received in France 19 July 1972; received in UK for publication 21 August 1972)

Dans de précédents mémoires (1,2) nous avons décrit une méthode d'hétérocyclisation par aminomercuration intramoléculaire des amines éthyléniques et étudié les différents facteurs de cette réaction :



Nous avons poursuivi ces travaux en étudiant la possibilité de préparer, par la même méthode, des composés hétérocycliques renfermant deux hétéroatomes : azote et oxygène (morpholines) ou deux atomes d'azote (pipérazines). Les seuls travaux de synthèses de ces hétérocycles par une méthode voisine concernent des oxymercuration intermoléculaires de composés allyliques (3) dont il a pu être montré dans notre laboratoire le caractère limité.

Dans cette note, nous décrivons une méthode de formation de morpholines par action de l'acétate mercurique dans les conditions de réactions d' amino ou oxymercuration intramoléculaires sur les éthers allyliques ou les dérivés N-allyliques des amino-1 éthanols-2.



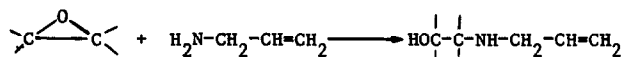
Synthèse des produits de départ

Les éthers allyliques I nécessaires à ce travail, sont préparés par alkylation des différents aminoalcools par les dérivés chlorés éthyléniques correspondants en présence d'un excès de Na₂CO₃ dans l'éthanol à 75%.

Il y a lieu de distinguer deux groupes de substances suivant la classe de la fonction amine :

- les aminoalcools à fonction amine secondaire, qui conduisent aux éthers allyliques désirés par O-alkylation exclusive ;
- les aminoalcools à fonction amine primaire, à partir desquels on obtient généralement un mélange de deux produits : l'un monoalkylé sur l'oxygène, l'autre (prépondérant) dialkylé sur l'oxygène et l'azote. Ces deux produits ont pu être séparés par distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante.

Pour obtenir les *N*-allylaminoalcools III, la réaction qui nous a paru la plus pratique met à profit l'ouverture des époxydes (4) par les *N*-allyl ou *N*-diallyl amines :



Les *N*-allylaminoalcools désirés sont obtenus ainsi avec de bons rendements par chauffage à reflux pendant 5 ou 6 jours de l'époxyde et de l'amine.

Hétérocyclisation d'aminoalcools I (voie a)

La réaction d'hétérocyclisation par aminomercuration est effectuée dans les conditions déjà décrites (1,2) avec l'acétate mercurique dans un mélange THF/H₂O (1/1) ; la réduction du mercurique intermédiaire est réalisée par un excès de NaBH₄ en milieu basique. La plus grande partie du mercurique non réduit (≈ 15%) est séparée par précipitation à l'éther de pétrole, la morpholine étant isolée par distillation.

Hétérocyclisation d'aminoalcools III (voie b)

Dans les mêmes conditions, mais en réalisant une réaction d'oxymercuration (voie b) certains allylaminoalcools sont transformés en méthyl morpholines (produits n° 6 et 9 du tableau I). Contrairement à la précédente, cette voie n'est pas générale et ne donne des résultats satisfaisants qu'avec les aminoalcools à fonction amine tertiaire ainsi que ceux dont la conformation est favorable à la cyclisation (produit n° 9).

Tous nos essais en vue de préparer des méthyl-2 pipérazines par une aminomercuration intramoléculaire, semblable à celle de la voie a, à partir des *N*-allyl éthylènediamines-1,2 (primaires ou secondaires) n'ont pas donné de résultats positifs, sans doute en raison d'une forte complexation du sel mercurique par les deux atomes d'azote.

Les caractéristiques des principales morpholines préparées (généralement avec de bons rendements) sont portées sur le tableau I.

Stéréosélectivité de la cyclisation

Dans tous les cas où la morpholine obtenue comporte deux centres chiraux (l'un d'eux étant formé lors de la cyclisation) le dosage des deux diastéréoisomères fait apparaître une forte stéréosélectivité. Celle-ci, dans le cas du composé 5 par exemple, donne un rapport des quantités de deux produits de l'ordre de 80/20. Les déplacements chimiques des protons des groupes CH₃, après leur séparation à l'aide des effets de complexation par les lanthanides, conformes à ceux déjà donnés dans la littérature (5,6), montrent la position équatoriale prédominante de

TABLEAU I

Caractéristiques des hétérocycles préparés

Composé N°	Formule (++)	voie	Rdt. %	Eb. °C/760mm	n_D^{25}	RMN (60 MHz, CCl ₄ , TMS)
<u>1</u>		a	50	95-96	1,4509	0,93(t) * I=6 CH ₃ d'éthyle 1,06(d); 1,18d I=1 CH ₃ 1,64(s) I=1 NH 2,20-3,83(m) I=8 CH et CH ₂ du cycle CH ₂ d'éthyle
<u>2</u>		a	36	112-114	1,4318	1,04(d) I=3 CH ₃ 2,20(s) I=3 CH ₃ N 1,40-2,92(m) I=4 } CH et CH ₂ du cycle 2,92-3,80(m) I=3 }
<u>3</u>		a	65	116-117	1,4323	1,15(s) I=6 CH ₃ 1,90-2,30(m) I=7 } CH ₃ N + CH ₂ du cycle 3,50-3,70(m) I=2 }
<u>4</u>		a	53	154-155	1,4538	1,08(d) I=3 CH ₃ 1,45-3,90(m) I=9 CH et CH ₂ du cycle + CH ₂ allyle. 4,90-6,15(m) I=3 CH oléfine
<u>5</u>		a	68	137-138	1,4485	1,08(d) * I=6 CH ₃ 1,18(d) I=8 CH et CH ₂ du cycle + 1,40-4,10(m) I=8 CH ₂ allyle 4,90-6,19(m) I=3 CH oléfine
<u>6</u>		b	45	76-78	1,4494	0,98(d) } * I=6 CH ₃ 1,03(d) } 1,30-4,02(m) I=8 CH et CH ₂ du cycle CH ₂ 4,90-6,15(m) I=3 CH oléfine allyle
<u>7</u>		a	46	108-110	1,4625	0,84(t) * I=6 CH ₃ d'éthyle 1,08(d); 1,09d I=10 CH ₃ 1,57-3,87(m) I=10 CH et CH ₂ du cycle CH ₂ d'allyle et d'éthyle 4,83-6,00(m) I=3 CH oléfine
<u>8</u>		a	58	144-146	1,4711	1,08(d) } * CH ₃ 1,32(d) } 1,00-4,10(m) CH et CH ₂ du cycle
<u>9</u>		b	50	183-185	solide F=76-78°	1,02(d); 1,25(d) * CH ₃ 1,23(s) NH 0,95-3,70(m) CH et CH ₂ du cycle

* Les deux signaux doublets méthyles, correspondent aux deux diastéréoisomères.

ces groupes. Il en résulte que les substituants sont essentiellement en position cis lorsque ils sont situés en 3,5 (composés 7 et 8) et en position trans en 2,5 (composé 5). Ceci s'explique en particulier en considérant les interactions 1,3 diaxiales lors de la formation des cycles.

REFERENCES

‡ adresse actuelle : Université de SOFIA, Faculté de Chimie

+ à qui doivent être demandé les tirés à part.

(++) chaque fois qu'elles ont été réalisées sur des composés nouveaux, les analyses élémentaires sont conformes aux structures proposées.

- (1) - J.J. PERIE, J.P. LAVAL, J. ROUSSEL, A. LATTES, *Tetrahedron*, 28, 675 (1972)
- (2) - J. ROUSSEL, J.J. PERIE, J.P. LAVAL, et A. LATTES, *Tetrahedron*, 28, 701 (1972)
- (3) - A.H. NESMEYANOV, H. LOITSENKO, *Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Otdel. Khim. Nauk.*, 4, 296 (1943)
- (4) - K.D. PETROV, *Sbornik Statei obsch. Khim. Akad. Nauk. SSSR*, 1, 374 (1953), C.A. 997 (1955)
- (5) - R.G. LETT, L. PETRAKIS, A.F. ELLIS, R.K. JENSEN, *J. phys. Chem.*, 74, 2816 (1970)
- (6) - R.A. SPRAGG, *J. Chem. Soc. (B)*, 1128 (1968)