

REACTION DU GLYOXAL AVEC UN N-ALKYLAMINO-2 ETHANOL

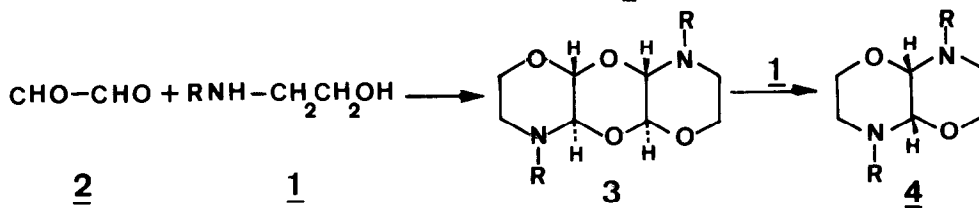
Arlette LE ROUZIC*, Désiré RAPHALEN, Denise PAPILLON et Michel KERFANTO

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes
 Avenue du Général Leclerc, 35000 RENNES-BEAULIEU, France.

Summary : A reinvestigation of the reaction of glyoxal with 2-(N-alkylamino)ethanol failed to yield the products previously reported, but led selectively to a condensed 2,3,5,6-dioxazino-dioxane **3** and to an heterodecalin **4**; crystal structures have been established by X-ray crystallography. Furthermore, the easily synthesized triheterocycle **3** reacts with nucleophiles to form original heterocycles.

Lorsque LAURENT et BEARN (1) font réagir le glyoxal en solution aqueuse à 40 % avec divers N-alkylamino-2 éthanols (RNH-CH₂CH₂OH ; R=CH₃, C₂H₅, n-C₄H₉, t-C₄H₉ et C₆H₁₁) ils annoncent l'obtention de la N,N'-dialkyl dioxazolidine-2,2' et de la N-alkyl époxy-2,3 morpholine ainsi que de ses produits d'isomérisation — la N-alkyl morpholone-2 ou son acide aminé —.

Nos travaux sur l'action des amino-alcools **1a-c** avec le glyoxal **2** nous ont conduits à des composés totalement différents : un trihétérocycle **3** et une hétérodécaline **4**.



R	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅
	a	b	c	d

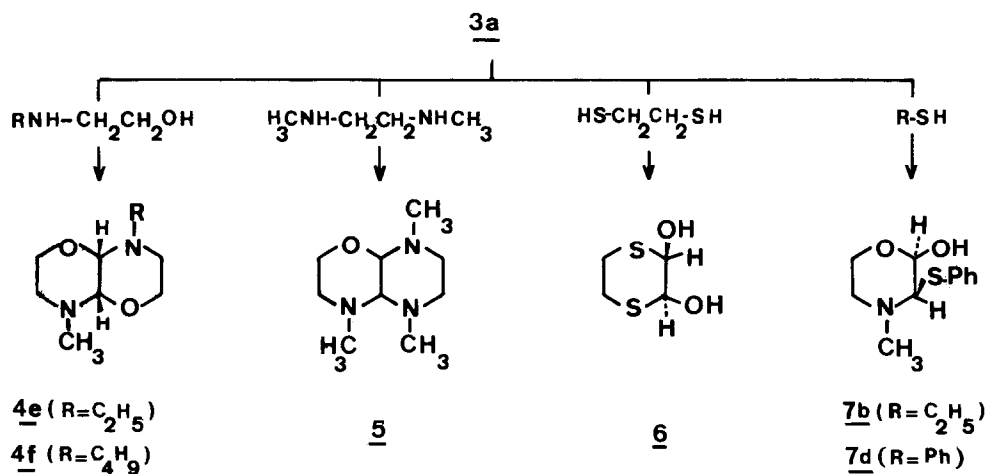
Les produits **3** et **4** sont obtenus dans des proportions qui varient avec le rapport molaire des réactifs **1** et **2**. Ainsi, à partir du méthylamino-2 éthanol un excès d'amino-alcool **1a** favorise la formation de l'hétérodécaline **4a**, alors qu'un excès de glyoxal **2** conduit en majorité au composé **3a**. Par ailleurs nous avons observé que **3a** réagit avec le nucléophile **1a** pour donner le bis-hétérocycle **4a** ; ceci implique donc que la réaction du glyoxal et de l'amino-alcool conduit d'abord au trihétérocycle **3a** puis à l'hétérodécaline **4a** selon (**4a** + **1a** → **3a**). Les composés **3** [sauf **3d** (2) et **4**] sont obtenus sélectivement en faisant varier la concentration des réactifs **1** et **2**. A titre d'exemple nous donnons les conditions opératoires de ces synthèses et les constantes spectrométriques caractéristiques des composés **3a** (3) et **4a** (4).

LAURENT et BEARN attribuent une structure bis-oxazolidine aux bis-hétérocycles qu'ils obtiennent, en s'appuyant sur la coupure symétrique de ces composés en spectrométrie de masse. Or la diméthyl-4,8 diaza-4,8 dioxo-1,5 phényl-9 décaline (5) se fragmente à m/e =

86 (100) et 162 (56), comme attendu pour la bis-oxazolidine correspondante. Par ailleurs RAKHMANKULOV annonce que la spectrométrie de masse lui permet de dire qu'il obtient les hétérodécalsines **4c** et **4d** lorsqu'il fait réagir le glyoxal préparé *in situ* avec les amino-alcools **1c** et **1d** (6). Cependant il ne fournit pas les preuves du choix de cette structure hexagonale. Nous avons déterminé la structure des composés **3b** et **4a** par diffraction des rayons X (7).

Utilisation du trihétérocycle **3** en tant que glyoxal potentiel.

La transformation, en présence d'amino-alcool, des trihétérocycles **3** en hétérodécalsines **4** laisse entrevoir des perspectives intéressantes dans la synthèse des hétérocycles. Ainsi, la condensation en milieu aqueux du composé **3a** avec divers nucléophiles (8) nous a conduits — à côté de produits déjà obtenus à partir du glyoxal — à des hétérocycles originaux (**4e**, **4f**, **5**, **6**, **7b** et **7d**) que nous n'avons pas réussi à préparer directement à partir du dialdéhyde **2**.



Les données spectrales (RMN ¹H et ¹³C, IR et SM) ainsi que les analyses élémentaires (C,H,N) sont en accord avec les formules proposées (9, 13, 14, 15, 16).

Les spectres RMN de ¹H des bis-hétérocycles **4e** et **4f** différemment substituées sur l'azote ressemblent à ceux des hétérodécalsines symétriques **4a-c**. De même les spectres RMN de ¹H des hétérocycles **7b** et **7d** sont du même type. Nous avons déterminé la structure des molécules **4a** (4), **6** (14) et **7d** (16). Par analogie nous admettons que les autres composés (**4e**, **4f**, **5** et **7b**) présentent respectivement la même structure cyclique hexagonale.

Lorsque nous faisons réagir le composé **3a** avec les amino-alcools **1b** et **1c** nous obtenons, à côté des hétérodécalsines attendues [**4a** et **4b** ou **4c** (1)], les hétérodécalsines mixtes **4e** et **4f** (9).

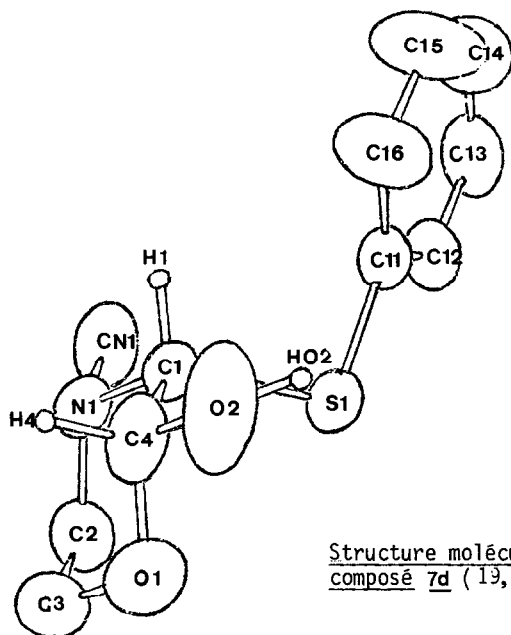
A partir de la N,N'-diméthyl éthylènediamine nous avons mis en évidence la formation, à côté des hétérocycles connus [l'hétérodécalsine **4a** (1), la N,N'-méthyl pipérazinone-2 (10, 11) et les tétraazadécalsines stéréoisomères (12)], de la triaza-4,5,8 oxo-1 décalsine **5** (13).

La réaction de l'éthanedithiol avec le composé **3a** mène au dihydroxy-2,3 dithiane-1,4 **6** (14) accompagné d'hétérodécaline **4a** et de méthyl-4 morpholone-2 (1).

L'éthanedithiol conduit à l'hydroxy-2 thioéthyl-3 morpholine **7b** (15) et à la méthyl-4 morpholone-2 (1).

Enfin, à partir du thiophénol nous obtenons la morpholine **7d** (16) dont nous avons établi la structure par diffraction des rayons X, grâce à un programme de méthodes directes (17).

L'affinement effectué par un programme de moindres carrés (18) a porté sur les coordonnées de tous les atomes et les facteurs de température anisotropes des atomes O, N et C, les atomes d'hydrogène étant affectés d'une facteur de température anisotrope de 4 Å. Les paramètres de la maille triclinique qui correspond au groupe spatial $P\bar{1}$ ($Z=4$) sont : $a = 9,472(3)\text{Å}$, $b = 11,363(2)\text{Å}$, $c = 11,702(2)\text{Å}$, $\alpha = 86,85(1)^\circ$, $\beta = 88,57(2)^\circ$, $\gamma = 66,92(2)^\circ$. L'affinement final conduit aux valeurs $R = 0,057$ et $R_w = 0,090$.



Structure moléculaire du composé **7d** (19, 20).

Conclusion : La réaction du glyoxal et d'un N-alkylamino-2 éthanol conduit d'abord à un trihétérocycle de type dioxazino-2,3,5,6 dioxanne puis à l'hétérodécaline qui apparaît globalement comme le résultat d'une substitution nucléophile sur chacun des carbones aldéhydiques. Le trihétérocycle facile à obtenir de manière sélective, permet la préparation, en milieu aqueux et généralement avec de bons rendements, de nouveaux types d'hétérocycles non accessibles à partir du glyoxal lui-même ; nous étudions actuellement le comportement, en solution organique, de ce trihétérocycle vis-à-vis de divers nucléophiles.

REFERENCES ET NOTES .

- 1 - P.A. LAURENT et L. BEARN, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II-83 (1978).
- 2 - Quel que soit le rapport molaire des réactifs **1d** et **2**, la réaction conduit uniquement au bis-hétérocycle **4d** ($F = 168^\circ\text{C}$; Rdt = 80 % pour un rapport molaire 1:1 ; RMN^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 3,61(m, N-CH₂ et O-CH₂), 5,06(s, CH), 7,03(m, C₆H₅), 7,33(m, C₆H₅).
- 3 - Produit **3a** ($F = 198^\circ\text{C}$, Rdt = 95 % par rapport au glyoxal) : glyoxal à 10 ou 20 % (100 mmol) + amino-alcool (100 mmol) à 0°C puis 15 mn à température ambiante. RMN^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 2,36(m, N-CH₂), 2,48(s, N-CH₃), 2,97(m, N-CH₂), 3,88(m, O-CH₂), 4,67 (s, O-CH-N), 4,78(s, O-CH-O) ; RMN^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 40,82(N-CH₃), 45,21(N-CH₂), 64,95 (O-CH₂), 79,32(N-CH-O), 93,76(O-CH-O) ; SM, 70 eV, C₁₀H₁₈N₂O₄, m/e : M⁺ calc. 231,1344, tr. 231, 1346.
- 4 - Produit **4a** ($F = 75^\circ\text{C}$; Rdt = 96 % par rapport au glyoxal) : Amino-alcool (200 mmol) + glyoxal à 10 ou 20 % (100 mmol) à 0°C puis 15 mn à température ambiante.

RMN^1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 2,40(m,N- CH_2), 2,52(s,N- CH_3), 2,95(m,N- CH_2), 3,85(m,O- CH_2), 4,05(s,CH) ; $RMN^{13}C$ ($CdCl_2$, δ ppm) : 41,36(N- CH_3), 46,80(N- CH_2), 65,10(O- CH_2) ; 86,76 (CH) ; SM, 70eV, $C_8H_{16}N_2O_2$, m/e : M^+ calc. 172,1211, tr. 172,1210.

- 5 - P. L'HARIDON, A. LE ROUZIC et M. MAUNAYE, *J. Chem. Research (M)*, 4172 (1980).
- 6 - D.L. RAKHMANKULOV, S.S. ZLOTSKII, R.A. KARAKHANOV, S.N. SLOTSKII, F.N. LATYPOVA, N.E. MAKSIMOVA et V.N. UZIKOVA, *Brevet Soviétique*, 565 034 (1977) ; *Chem. Abstr.*, 87, 201 553c (1977).
- 7 - A. LE ROUZIC, M. MAUNAYE et P. L'HARIDON, *J. Chem. Research*, sous presse.
- 8 - Les réactions sont effectuées à température ambiante : le nucléophile (40 mmol) est ajouté à une suspension du composé **3a** (20 mmol) dans 50 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu sous agitation pendant 24 heures. Les rendements sont calculés par rapport au produit **3**. Les données spectrales (RMN^1H et ^{13}C , IR et SM) et les analyses élémentaires (C,H) sont en accord avec les formules proposées pour les composés **4e**, **4f**, **6**, **7b** et **7d**. Le composé **5** a été identifié par couplage CPG-SM.
- 9 - Ces produits sont isolés par chromatographie (gel de silice H 60 avec comme éluant l'acétone pour le composé **4e** et un mélange d'acétate d'éthyle (65 volumes) et d'isooctane (35 volumes) pour le composé **4f**. L'étude de leurs structures par diffraction X est en cours.
- Composé **4e**: Rdt = 19 % ; RMN^1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 1,06(t, CH_2-CH_3), 2,45(s,N- CH_3), 2,60(m,N- CH_2CH_3 et N- CH_2 des cycles), 3,73(m,O- CH_2), 3,97(s,CH), 4,06(s,CH).
- Composé **4f**: Rdt = 18 % ; RMN^1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 0,88(t, CH_2-CH_3), 1,36[m, $CH_3(CH_2)_2$], 2,48(s,N- CH_3), 2,67(m,N- $CH_2(CH_2)_2CH_3$ et N- CH_2 des cycles), 3,79(m,O- CH_2), 4,03(s,CH), 4,10(s,CH).
- 10 - B. FUCHS et A. ELLENWEIG, *Rec. Trav. Chim.*, **98**, 326 (1979).
- 11 - M. FREIFELDER, R.W. MATTON et R.W. KRIESE, *J. Org. Chem.*, **31**, 1196 (1966).
- 12 - I.J. FERGUSON, A.R. KATRITZKY et R. PATEL, *J.C.S. Perkin II*, **13**, 1564 (1976).
- 13 - Composé **5** : identifié par couplage CPG-SM ; SM, 70eV, $C_9H_{19}N_3O$, m/e : M^+ 185.
- 14 - Composé **6** : F = 110°C ; Rdt = 41 % ; RMN^1H (CD_3COCD_3 , δ ppm) : 2,03(m,OH), 2,51(d, S- CH_2), 3,30(d,S- CH_2), 4,64(s,CH) ; $RMN^{13}C$ (CD_3COCD_3 , δ ppm) : 24,88(CH_2), 73,61(CH) ; SM, 70eV, $C_4H_8S_2O_2$, m/e : M^+ calc. 151,9965, tr. 151,9962.
- 15 - Composé **7b** : F = 64°C ; Rdt = 85 % ; RMN^1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 1,24(t, CH_2-CH_3), 2,38 (s,N- CH_3), 2,60(m,N- CH_2 et OH), 3,88(m,O- CH_2 et S- CH_2), 4,76(s,O-CH-S), 5,15(s,O-CH-N).
- 16 - Composé **7d** : F = 80°C ; Rdt = 77 % ; RMN^1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 2,40(s,N- CH_3), 2,67 (m, N- CH_2), 3,88(m,O- CH_2 ,S- CH_2 et OH), 4,45(s,O-CH-S), 4,88(s,O-CH-N), 7,33(m, C_6H_5), 7,54(m, C_6H_5).
- 17 - M.M. WOOLFSON, P. MAIN et G. GERMAIN, *Acta Cryst.*, **B26**, 274 (1974).
- 18 - C.T. PREWITT, SELS-5, A. Fortran Crystallographic Least Squares Program. Report ORNL-TM 305, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee (1972).
- 19 - P. L'HARIDON et A. LE ROUZIC résultats non publiés ; par souci de clarté, seuls figurent les atomes d'hydrogène portés par les carbones C1 et C4 ainsi que celui du groupement OH.
- 20 - Les coordonnées des atomes du produit **7d** sont disponibles auprès du Directeur du Cambridge Crystallographic Data Center, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW.

(Received in France 17 July 1984)