

## Préparation de quelques nouveaux dérivés de la morpholone-2

KRZYSZTOF JANKOWSKI ET CASIMIR BERSE

Département de chimie, Université de Montréal, Montréal, Québec

Reçu le 19 décembre 1967

Plusieurs morpholones-2 substituées ont été obtenues par la réaction d'ouverture d'époxydes avec la glycine et ses dérivés. Les structures des composés obtenus ont été déterminées par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

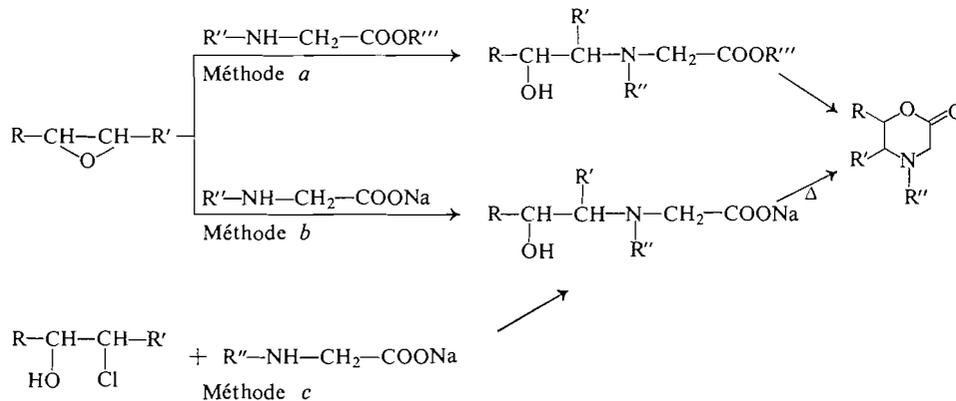
Canadian Journal of Chemistry, 46, 1939 (1968)

Au cours de travaux précédents (1, 2), nous avons constaté que parmi les produits de l'ouverture des époxydes par les acides aminés, se retrouvaient des morpholones-2. Différentes méthodes de préparation de morpholones-2 ont été rapportées par plusieurs auteurs (3-11). Il nous a donc semblé intéressant de tenter la synthèse de morpholones-2 substituées et d'étudier leurs propriétés (12).

## Résultats

Les morpholones-2 obtenues sont très instables, extrêmement sensibles à l'humidité et à l'oxydation (6, 7). Elles se décomposent en quelques heures. Notre travail a donc été limité à la détermination de leurs structures par les méthodes spectroscopiques et analytiques. L'ensemble des résultats observés est résumé dans le Tableau I.

Les synthèses des morpholones-2 ont été réalisées à la suite des réactions suivantes.



Il faut signaler que les rendements calculés pour les produits purs ont été très faibles. La préparation des morpholones-2 se trouvait limitée à la fois par la formation des dicéto-2,5 piperazines, des produits de polymérisation des époxydes et par une décomposition importante.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (r.m.n.) des morpholones-2, des *N*-méthylmorpholones-2 et des *N*-phénylmorpho-

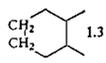
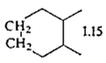
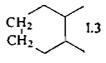
lones-2 montrent un déplacement chimique des protons  $-NH-$ ,  $N-CH_3$  et  $N-C_6H_5$  qui varie entre 1.60-2.00, 2.05-2.27, 6.27-7.30 p.p.m. et des protons  $-CH_2-C(=O)-$  qui varie entre 2.90-3.30, 2.90-3.13 et 3.45-3.85 p.p.m. respectivement.

Les constantes de couplage des protons

TABLEAU I  
 Résultats spectroscopiques

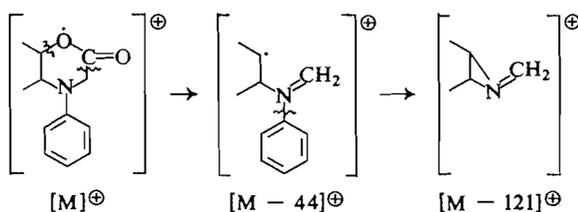
Acides aminés	Epoxydes dérivés de	Formule	Nom	p.f. (°C)	p.éb. (°C/mm)	Méthode	Rendement %	Infrarouge C=O cm <sup>-1</sup>	Résonance magnétique	
									N-R	R=H, CH <sub>3</sub> ou C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -CO
Glycine	Ethylène		Morpholone-2	—	70/4	a c	3 ~3	1700	1.7	3.22
Glycine	Butène-1,2		Ethyl-5 morpholone-2	—	80/6	a	0.8	1715	1.6	2.9 (J=5 c.p.s.)
Glycine	Cyclopentène		Perhydrocyclopenta-[b]-oxazine-1,4 one-2	—	170-173/110	c	0.5	1700	—	—
Glycine	Cyclohexène		Perhydrobenzoxazine-1,4 one-2 (2)	—	61-65/5	a c	3 1.7	1715	2.0	3.30
Glycine	Styrène		Phényl-6 morpholone-2 (1)	121	—	réf. 1	0.08	1720	2.6 (?)	3.20
Glycine	Stilbène		cis-diphényl-5,6 morpholone-2 (2)	86	—	réf. 2	1.7	1722	—	3.12
Sarcosine	Ethylène		N-méthylmorpholone-2 (3)	—	217	c	14	1720	2.21	3.11
Sarcosine	Butène-1,2		Ethyl-5 N-méthylmorpholone-2	—	155/12	a b	0.5 4.2	1717	2.05	2.9 (J=5 c.p.s.)
Sarcosine	Butène-2,3		Triméthyl-4,5,6 morpholone-2	—	80-85/5	a b	0.4 7	1715	2.15	2.97
Sarcosine	Cyclohexène		N-méthylperhydrobenzoxazine-1,4 one-2	—	220-224/17	c	3	1720	2.27	3.13
Sarcosine	Styrène		N-méthylphényl-6 morpholone-2	—	140-145/5	c	4	1711	2.1	2.9
N-phényl-glycine	Ethylène		N-phénylmorpholone-2 (3)	75	—	c	12	1720	7.20	3.6
N-phényl-glycine	Butène-1,2		Ethyl-5N-méthylmorpholone-2	—	175-178/12	a b	1 1	1720	7.1	3.83
N-phényl-glycine	Cyclohexène		N-phénylperhydrobenzoxazine-1,4 one-2	—	240-245/5	b	2	1715	6.77 et 7.30	3.7
N-phényl-glycine	Styrène		Diphényl-4,6 morpholone-2	—	178/0.2	b	0.5	1720	7.1	3.45 (J=6 c.p.s.)
N-phényl-glycine	Butène-2,3		Diméthyl-5,6 N-phénylmorpholone-2	—	85/0.1	a b c	1.7 3	1717	6.72 et 7.25	3.68 (J=4 c.p.s.)

et analytiques

nucléaire $\delta$ (p.p.m.) dans $\text{CDCl}_3$				Analyse					
CH—O ou CH <sub>2</sub> —O	CH—N ou CH <sub>2</sub> —N	Autres	Pour les composés	Calculé			Trouvé		
				C	H	N	C	H	N
2.4	2.1	—	acide <i>N</i> -(hydroxy-2 éthyl) glycine p.f. 141° $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ (119.2)	40.30	7.52	—	40.33	7.85	—
2.4	2.1	$\text{CH}_3$ 0.82 $\text{CH}_2$ — $\text{CH}_3$ 1.52	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (129.2)	55.80	8.58	10.84	54.93	8.58	10.47
—	—	—	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (125.2)	59.56	7.85	—	59.49	7.77	—
2.4	2.4	 1.3  1.8	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (155.2)	—	—	9.03	—	—	8.89
2.45	4.60	$\text{C}_6\text{H}_5$ 7.2	ref. 1	—	—	—	—	—	—
4.6	3.9	$\text{C}_6\text{H}_5$ 7.2	ref. 2	—	—	—	—	—	—
4.29	2.57	—	$\text{C}_3\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ (115.1)	52.16	7.88	12.17	52.23	7.96	12.00
4.0	3.5	$\text{CH}_3$ — $\text{CH}_2$ 0.95 $\text{CH}_3$ — $\text{CH}_2$ 1.45	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (143.2)	—	—	9.78	—	—	9.52
3.85	2.47	$\text{CH}_3$ 0.97	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (143.2)	—	—	9.78	—	—	9.47
2.4	2.4	 1.15  1.77	sel sodé p.f. 224–225° $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N Na}$ (210.2)	51.68	7.60	—	51.41	7.77	—
3.9	2.3	$\text{C}_6\text{H}_5$ 7.32	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (191.2)	—	—	7.32	—	—	6.85
3.9	3.5	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (177.2)	67.78	6.26	7.90	67.75	6.79	7.71
3.7	3.4	$\text{CH}_3$ 1.1 $\text{CH}_3$ — $\text{CH}_2$ 1.65	sel sodé p.f. 175° $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N Na}$ (245.2)	58.77	6.53	—	58.40	7.09	—
3.5	3.5	 1.3  1.95	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (231.3)	72.40	7.41	6.06	71.70	6.95	5.81
2.4	3.75	$\text{C}_6\text{H}_5$ —C 7.3	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (253.3) <i>Spectres de masse (m/e)</i> $\text{M}^+$ 253, ( $\text{M} - 44$ ) <sup>+</sup> 209, ( $\text{M} - 121$ ) <sup>+</sup> 132	75.87	5.97	5.53	75.18	6.77	5.41
3.86	3.6	$\text{CH}_3$ —CH—N 1.07 $\text{CH}_3$ —CH—O 1.14	$\text{M}^+$ 205, ( $\text{M} - 44$ ) <sup>+</sup> 161, ( $\text{M} - 121$ ) <sup>+</sup> 84						

—CH<sub>2</sub>—C— varient entre 4–6 c.p.s. Aussi on observe que les déplacements chimiques des protons —CH<sub>2</sub>—C— des *N*-phénylmorpholones-2 ont lieu vers le champ plus bas par rapport à ceux des morpholones-2 et des *N*-méthylmorpholones-2. On observe aussi que les déplacements chimiques des protons sur le carbone-5 ont les valeurs δ plus basses que ceux du carbone-6.

Les spectres de masse de deux *N*-phénylmorpholones-2 montrent la fragmentation avec perte de CO<sub>2</sub> et de phényle :



#### Remerciements

Les auteurs remercient le Conseil National de Recherches du Canada pour l'aide financière apportée sous forme d'octroi de recherches.

#### Partie expérimentale

Les points de fusion ont été déterminés dans l'appareil de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman IR-8 dans le Nujol. Les microanalyses ont été effectuées dans les laboratoires Midwest Microlab, Inc., Indianapolis, Indiana, U.S.A. et par nous-mêmes (micro Kjeldahl). Les spectres r.m.n. ont été enregistrés sur un spectromètre Varian A-60.

Les produits utilisés pour les synthèses ont été soit commerciaux, soit préparés dans nos laboratoires par les méthodes connues (époxydes (14, 15, 17), chlorhydrines (16), dérivés des acides aminés (13, 18, 19)).

#### Préparation des morpholones-2

##### Méthode a

Une solution (environ 0.1 M) d'un époxyde (0.05 mole) dans l'éthanol absolu ou dans le chloroforme a été portée à reflux avec l'ester d'un acide aminé pendant 12 h. Le solvant a été évaporé *in vacuo* et le résidu a été distillé sous pression réduite. Le produit séparé a été purifié par plusieurs distillations fractionnées.

##### Méthode b

L'acide aminé (0.1 mole) a été traité par une quantité équimolaire de l'hydroxyde de sodium dissous dans environ 50 ml d'eau. L'époxyde (0.1 mole) a été ajouté sous forte agitation en maintenant la température entre -5 et 0 °C. L'addition terminée, le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 12 h. Après le chauffage au bain-marie pendant 2 h, le mélange a été

neutralisé avec l'acide chlorhydrique en présence de méthylorange. Le solvant a été chassé sous vide et le produit de la réaction a été fractionné également sous vide.

##### Méthode c

La solution d'un acide aminé (0.1 mole) dans l'hydroxyde de sodium (0.1 mole) a été chauffée au bain-marie pendant 1 h. La chlorhydrine d'un alcène (0.1 mole) a été ajoutée goutte à goutte. L'addition terminée, le mélange a été laissé pendant 24 h à la température ambiante, puis chauffé à reflux pendant 2 h. Le solvant a été évaporé *in vacuo* et le résidu a été dissous dans l'éthanol absolu à chaud. Le chlorure de sodium précipité a été séparé par filtration. Le solvant a été chassé sous vide et le résidu a été distillé deux fois sous pression réduite. Le produit a été dissous dans l'éther et la solution étherée a été séchée avec le carbonate de potassium. Après évaporation de l'éther, le produit a été purifié par la distillation fractionnée sous vide. La *N*-phénylmorpholone-2 a été obtenue suivant la même méthode, mais le produit cristallise après la distillation. La *N*-phénylmorpholone-2 a été recristallisée de l'éthanol-éther.

Dans les trois méthodes, après la distillation, le résidu contient principalement des dicéto-2,5 piperazines et des polymères qui ne contiennent pas d'azote.

1. C. BERSE et K. JANKOWSKI. *Can. J. Chem.* **44**, 1513 (1966).
2. C. BERSE et K. JANKOWSKI. *Can. J. Chem.* **45**, 2865 (1967).
3. E. KNORR. *Ann.* **307**, 199 (1899); *Ber.* **32**, 732 (1899).
4. M. L. PASCAL. *Bull. Soc. Chim. France*, 435 (1960).
5. A. T. DE MOULPIED. *J. Chem. Soc.* **87**, 444 (1905). C. A. BISCHOFF. *Ber.* **30**, 2927 (1897). R. VATER. *J. Prakt. Chem.* **29**, 290 (1884).
6. A. I. KIPRIANOV. *Chem. Abstr.* **22**, 3134 (1928). A. I. KIPRIANOV et G. I. KIPRIANOV. *Chem. Abstr.* **24**, 1082 (1930). A. I. KIPRIANOV et D. M. KRASINSKAYA. *Chem. Abstr.* **25**, 5143 (1931).
7. N. H. CROMWELL. *In Heterocyclic compounds*, Vol. VI. Edited by R. C. Elderfield. J. Wiley and Sons, New York, 1956, p. 517.
8. E. FOURNEAU. *Bull. Soc. Chim. France*, 407, 1145 (1928).
9. M. TIFNEAU et E. FOURNEAU. *Bull. Soc. Chim. France*, 977 (1913).
10. W. COCKER. *J. Chem. Soc.* 373 (1943).
11. H. MOSHER, M. FRANKL, et M. GREGORY. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5326 (1953). E. HAVDEGER et H. OTT. *Helv. Chim. Acta*, **38**, 213 (1955). P. VIÈLES et J. SÉGUIN. *Bull. Soc. Chim. France*, 287 (1953); 1210 (1956). M. IZUMI. *Pharm. Bull. Tokyo*, **2**, 275 (1954); **3**, 88 (1955).
12. P. LEBEAU et M. M. JANOT. *Traité de pharm. chimie*, Vol. III. Masson et Cie, Paris, 1955–1956, pp. 1270–1302.
13. E. FISCHER. *Ber.* **34**, 436 (1901); **34**, 452 (1901).
14. D. J. REIF et H. O. HOUSE. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 860 (1963).
15. A. E. OSTERBERG. *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 185 (1941).
16. G. H. COLEMAN et H. F. JOHNSTONE. *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 158 (1941).
17. W. MEISNER. *Ber.* **32**, 2052 (1899).
18. H. BILTZ et K. SLOTTE. *J. Prakt. Chem.* [2] **113**, 252 (1926).
19. C. A. BISCHOFF et A. HAUSDÖRFER. *Ber.* **25**, 2270 (1892).