

PREPARATION DE LA N-CYCLOHEXENYLMORPHOLINE : ETUDE CATALYTIQUE ET MECANISTIQUE

MOHAMMED HAMADOUCHE, MOKHTARIA BELKHEIRA, et DOUNIAZAD EL ABED*,

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université d'Oran Es-Senia,

BP 1524 El M'naouer, Oran, Algérie

ملخص: تعد الإينامينات واحدة من أهم الأقسام الوسيطة في تحضير المركبات الحلقية و الحلقية الغير متجانسة ذو الخصائص البيولوجية المتعددة. اهتمنا في هذه الدراسة بتحضير N- حلقي الهكسن مورفولين باستعمال حفازات مختلفة (حمض بارا توليين سولفوني, حمض الكبريتيك, كلوريد التيتان IV , صلصال مغنية ومجفف جزيئي). النتائج المحصل عليها تبين أن استعمال المغنيت يزيد من مردود التفاعل.

كلمات دالة: N- حلقي الهكسن مورفولين - مورفولين - حلقي الهكسانون - تكتيف - حفاز.

Abstract : The enamines constitute a significant class of reactional intermediates in the development of potentially active cyclic and heterocyclic products. In this study, we were interested to the preparation of N-cyclohexenylmorpholine in the presence of various catalysts (A.P.T.S, H₂SO₄, TiCl₄, bentonite of Maghnia and molecular sieve). The results of our experiments showed that use of bentonite of Maghnia increases the yield of the reaction.

Key words: N-cyclohexenylmorpholine - Morpholine - Cyclohexanone - Condensation - Catalyst.

Résumé : Les énamines constituent une classe importante d'intermédiaires réactionnels dans l'élaboration de produits cycliques et hétérocycliques potentiellement actifs. Dans cette étude, nous nous sommes intéressées à la préparation de la N-cyclohexènylmorpholine en présence de différents catalyseurs (A.P.T.S, H₂SO₄, TiCl₄, bentonite de Maghnia et tamis moléculaire). Les résultats de nos expériences ont montré que l'emploi de la bentonite de Maghnia augmente le rendement de la réaction

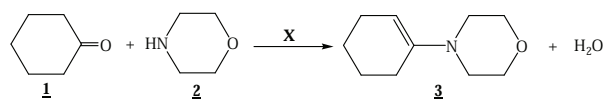
Mots clés : N-cyclohexènylmorpholine - Cyclohexanone - Morpholine - Condensation - Catalyseur.

I. Introduction

Les énamines, amines α,β -insaturées sont des intermédiaires réactionnels couramment utilisées en synthèse organique, où elles servent de groupements protecteurs dans de nombreuses synthèses [1, 2] notamment dans la synthèse de produits naturels biologiquement actifs tels que les terpènes, les stéroïdes, les alcaloïdes et les produits pharmaceutiques comme la Chloroquine, le Fenpropimorph (fongicide), les antibiotiques lactamiques, le méthyl phénidate ou Ritaline [3, 4]...etc.

Dans un travail récent, nous avons montré que les énamines pouvaient être préparées par différentes méthodes [5] dont la plus connue est la condensation d'une amine secondaire sur un dérivé carbonylé.

Le but de notre travail est d'étudier l'effet de différents catalyseurs acides, qu'ils soient protiques ou non, sur le rendement de la formation de la N-cyclohexènylmorpholine.



X = A.P.T.S, TiCl₄, H₂SO₄, Tamis moléculaire et Maghnite [6]

Il est à noter que la N-cyclohexènylmorpholine joue un rôle important dans la synthèse des γ lactones

bicycliques [7], cycles présents dans de nombreux produits naturels.

Aussi elle est à l'origine de la synthèse de cyclooctanes [8], produits qui possèdent des propriétés anticancéreuses et antileucémiques tels que le Taxol ou le dibenzocyclooctadiène, et de N-nitrosohydroxylamines, composés doués de propriétés antifongiques [9].

Par ailleurs, elle est utilisée pour la préparation de dérivés du 1H-naphto-[2,3-c] pyran-5,10-dione [10] comme la pentalongine et l'éléuthérine, composés ayant des propriétés biologiques variées et de dérivés stéroïdiques [11].

II. Résultats et discussion

La condensation de la morpholine **2** sur la cyclohexanone **1** en présence d'un catalyseur acide conduit à la 4-cyclohex-1-ényl-morpholine **3**. Cette réaction a été largement étudiée [12]. Notre contribution consiste à utiliser la Maghnite à l'état brut.

Les résultats des expériences effectuées sont reportés sur le tableau I :

Tableau I : Temps de réaction et rendement en fonction des différents catalyseurs employés

Morpholine (équivalent)	Cyclohexanone (équivalent)	Catalyseur	Durée (h)	Rdt (%)
1	2	A.P.T.S ^a	24	60
1	2	H ₂ SO ₄ ^a	24	65
1	3	TiCl ₄ ^b	24	70
1	1	Tamis moléculaire ^b	24	54
1	1	Maghnite brute ^b	7	80
1	3	A.P.T.S* ^b	24	77

a : Reflux dans le toluène (Dean Stark)

b : Température Ambiante T.A (avec ou sans solvant)

* : en présence de TMSCl : (CH₃)₃SiCl

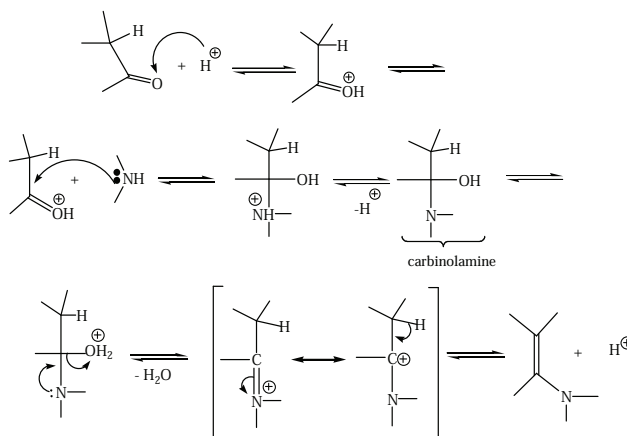
Il apparaît à la lumière de ces résultats que le meilleur rendement est obtenu avec la Maghnite.

Les différentes conditions opératoires effectuées pour la formation de la N-cyclohexénylmorpholine sont répertoriées dans le tableau II.

Tableau II : Conditions opératoires pour la formation de la cyclohexénylmorpholine

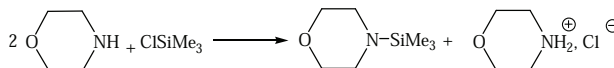
Catalyseur	A.P.T.S/ H ₂ SO ₄	Amine silylée	TiCl ₄	Maghnite	Tamis moléculaire
Cyclohexanone (mole)	0,1	0,01	0,1	5.10 ⁻³	0,1
Morpholine (mole)	0,2	0,1	0,3	0,01	0,2
Solvant	Toluène	-	Hexane	-	Ether
H ⁺	3.10 ⁻³ mole/ 2 gouttes	Traces d'A.P.T.S.	0.05 mole	2 g	40 g
T °	Reflux	T.A	T.A	T.A	T.A
Temps (heures)	24	24	24	7	24
Rendement (%)	60-65	77	70	80	54
Elimination d'H ₂ O	Dean-stark	[(Me) ₃ Si] ₂ O	TiO ₂	Bentonite	Tamis moléculaires

La réaction de condensation, en présence d'un acide de Bronstéd (H₂SO₄ ou A.P.T.S.) peut être formulée comme une attaque électrophile du proton de l'acide sur l'oxygène du carbonyle, suivie d'une addition nucléophile de l'amine comme le montre le mécanisme ci-après.

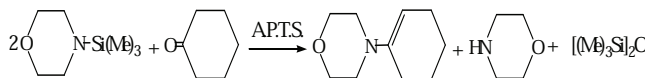


L'intermédiaire résultant ou « carbinolamine » se décompose en énamine par une élimination d'une molécule d'eau.

D'autre part, la triméthylmorpholinosilane est préparée rapidement à partir de la morpholine et du triméthylchlorosilane selon la réaction suivante :



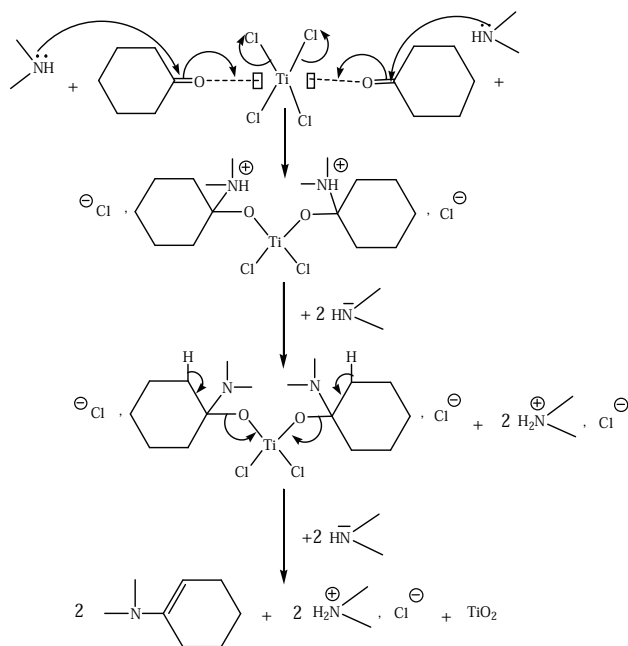
Le traitement de la cyclohexanone avec deux équivalents de silylmorpholine en présence d'une trace d'acide para toluène sulfonique, sans l'ajout de solvant et à température ambiante conduit à la N-cyclohexénylmorpholine.



L'emploi du dérivé N-triméthylsilylé de la morpholine favorise la formation de l'énamine. La réaction a lieu dans des conditions douces (T.A), du fait de l'affinité plus forte du silicium pour l'oxygène que pour l'azote. L'eau formée est piégée et s'élimine par formation du triméthylsilyléther.

Par ailleurs, le tétrachlorure de titane (acide de Lewis) sert à polariser la liaison carbonyle. Il joue le rôle d'un catalyseur et pompe l'eau formée lors de la condensation en se transformant en dioxyde de titane.

Il est connu que les acides de Lewis forment des complexes au niveau de l'oxygène du carbonyle ce qui a pour effet d'exalter l'aptitude électrophile du carbone du carbonyle. Le mécanisme suivant est proposé :



Le groupement fortement basique (OH) qui est de ce fait un mauvais groupement partant est rendu beaucoup plus mobile lorsqu'il est complexé par le TiCl_4 .

Les réactions en phase hétérogène se produisent à la surface du support solide. Ainsi, le dérivé carbonylé est adsorbé par la bentonite (support solide inorganique), et une liaison chimique s'établit entre les sites actifs acides et l'espèce adsorbée ; ce qui accentue l'électrophilie du carbonyle et facilite par conséquent l'addition de l'amine.

En effet, la bentonite présente des caractéristiques acides. C'est un acide solide aussi fort que l'acide sulfurique, très facile d'emploi, peu coûteux et recyclable, et présente une activité catalytique acide et déshydratante [13].

Il est à noter que les argiles ont connu un vaste champ d'application en chimie organique et particulièrement dans les réactions de condensation et de déshydratation [11c-e, 13].

Au vu de nos expériences la bentonite de Maghnia constitue un catalyseur de choix par rapport aux tamis moléculaires, aux acides de Bronstéd, de Lewis et à l'emploi de l'amine silylée. La réaction impliquant l'emploi de la Maghnite ou des tamis moléculaires s'avère comme un processus catalyseur déshydratant.

Les résultats de notre étude ont montré que l'utilisation de la Maghnite à l'état brut a permis d'améliorer nettement le rendement de la réaction de condensation et ceci dans des conditions douces et économiques.

III. Partie expérimentale

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée sur des plaques de silice Merck 60F₂₅₄. Les plaques ont été révélées directement à l'aide d'une lampe Ultra-violette, par exposition aux vapeurs d'iode.

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide des spectromètres : Perkin-Elmer-1600, Genesis AII

Mattson et Jafco-430 à transformée de Fourier, soit en solution dans le chloroforme, soit en film liquide. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} . Les intensités sont notées comme suit : FF très fortes, F fortes, m moyennes, f faibles.

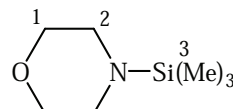
Les spectres RMN du proton ^1H et du carbone ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC300 MHz en solution dans le chloroforme deutérié (CDCl_3).

Les déplacements chimiques sont donnés en δ (10^{-6}) par rapport au CHCl_3 utilisé comme référence à 7.24 ppm en RMN du proton et 77.00 ppm en RMN du carbone. Les attributions des signaux ont été vérifiées par APT 'Attach Proton Test'.

La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s, t, m, signifiant respectivement singulet, triplet, multiplet.

Triméthylsilyl morpholine

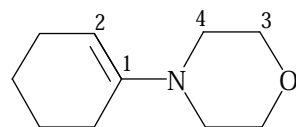
RMN ^1H (δ ppm) : $\text{H}(\text{C}^1) = 3.53$ (t) [4H]; $\text{H}(\text{C}^2) = 2.72$



(t) [4H]; $\text{H}(\text{C}^3) = 0.05$ (s) [9H].

RMN ^{13}C (δ ppm) : $\text{C}^1 = 67.54$; $\text{C}^2 = 45.88$; $\text{C}^3 = 1.20$.

4-cyclohex-1-enyl-morpholine



Rf : 0.51 [E/EP: 1/3]

$T_{\text{éb}} = 90^\circ\text{C}/3\text{mmHg}$

IR (cm^{-1}) : 2928.5 – 2848.3 (FF) ; 1644.7 (FF) ; 1447.5 (FF) ; 1383.7 (F) ; 1264.5 (F) ; 1203.5 (F) ; 1121.0 (f) ; 1069.0-788.3 (m).

RMN ^1H (δ ppm) : $\text{H}(\text{C}^2) = 4.38$ (t) [1H]; $\text{H}(\text{C}^3) = 3.43$ (t) [4H] ; $\text{H}(\text{C}^4) = 2.49$ (t) [4H] ; $\text{H}(\text{cyclohexane}) = 1.80$ (m) [4H], 1.30(m) [4H].

RMN ^{13}C (δ ppm) : $\text{C}^1 = 144.80$; $\text{C}^2 = 99.53$; $\text{C}^3 = 66.33$; $\text{C}^4 = 47.91$; C (cyclohexane) = 26.29, 23.87, 22.70, 22.28.

Références

- [1] a) J. K. Whitesell, M. A. Whitesell, *Synthesis*, 1983, 517; b) P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, 1984, **10**, 2986; c) G. V. Royad, *Heterocyclique Synthesis from Enamines* In Rappaport T. Editor. *The Chemistry of Enamines* part 2. New York : John Wiley, 1994, 1365; d) S. Yun, et K. O. Kim, *Tetrahedron Letters*, 2000, **41**, 1473 et références citées.
- [2] a) P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, 1982, **38**, 14, 1975; b) Idem, *Ibid*, 1982, **38**, 23, 3363.
- [3] a) W. Holzer, et coll., *Tetrahedron*, 1991, **47**, 9783 ; b) F. Palacios, A. Maochoa, et J. Pagal-Day, *Heterocyclique*, 1995, **40**, 2, 543 et références citées ; c) G. A. Romeiro, L. O. R. Parreira, M. C. B. V. De Souza, V. F. Ferreira, et A. C. Cunta, *Tetrahedron Letters*, 1997, **38**, 29, 5103 ; d) M. Hamadouche, Thèse de Magister, Université d'Oran, Es-Sénia, 1997 ; e) N.

- Boulekras, et A. Derdour, *J. Soc. Alg. Chim.*, 1997, 7, 1, 49.
- [4] a) G. Baiji, G. Dell, Omodarme et coll., *Farmaco*, 1992, 47, 1, 91 ; b) A. San-Felix, R. Alvarez, S. Velazquez, E. De Clercq, J. Balzarini, et M. J. Camarasa, *Nucléosides et Nucléotides*, 1995, 14, 595 ; c) U. Mothes Wagner, H. K. Reitz, et K. A. Seitz, *Experimental and Applied Acaralogy*, 1990, 8, 1-2, 27.
- [5] M. Hamadouche, et D. El Abed, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 1999, IV, 5, 337.
- [6] M. Belbachir et A. Bensaoula, United States Patent US 6, 274, 527 B1 Aug 14, 2001.
- [7] S. Drioli, F. Felluga, C. Forzato, G. Pitacco, et E. Valentin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2000, 2839.
- [8] D. Diez, et coll., *Synthetic Communications*, 2002, 32(12), 1829.
- [9] J. A. Hrabie, E. V. Arnold, M. L. Citro, C. George, et L. K. Keefer, *J. Org. Chem*, 2000, 65, 18, 5745.
- [10] K. Kobayaschi, et coll., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2001, 2977.
- [11] R. C. Boruah, S. Ahmed, U. Sharma, et J. S. Sandhu, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 3, 922.
- [12] a) Z. Dong-Wie, *Synthesis*, 1993, 10, 953 ; b) S. D. Ihab, P. Chetna, et J. M. Marvin, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 22, 6072; c) K. D. Sharwan, V. Urmila, et M. Shiv Darshan, *J. Chem. Res. Synop*, 1995, 1, 21 ; d) S. V. Rajender, D. Rajender, et K. Sudhir, *Tetrahedron Letters*, 1997, 38, 12, 2039; e) S. V. Rajender, et D. Rajender, *Syn. Lett.*, 1997, 11, 1245; f) S. Harjit, H. Maninder Singh, H. Geeta, S. Palwinder, et coll., *Tetrahedron*, 1998, 54, 26, 7563; g) Y. Yasushi, et M. Chinami, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 2, 377.
- [13] A. Saoudi, Thèse de Magister, Université d'Oran, Es-Sénia, 1996.