

SYNTHÈSE DE 1,4-DIOXANES-2-SUBSTITUÉS

M. ROMDHANI*, M.M. CHAABOUNI**, A. BAKLOUTI*

Laboratoire de chimie structurale organique, Département de chimie,

**Faculté des sciences de Tunis, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.*

***École supérieure des industries alimentaires, 58, rue Alain-Savary, 1003 Tunis, Tunisie.*

(Soumis en janvier 1995, accepté en mai 1995)

RÉSUMÉ : Une série de 1,4 - dioxanes -2- substitués a été préparée selon deux voies différentes. La première correspond à l'ouverture du 3-(2-chloroéthoxy)-1,2-époxypropane par un nucléophile (F^- , N_3^- , CH_3OH , $PhSH$) puis cyclisation de l'alcool ω -chloré formé en 1,4 -dioxane -2-fonctionnalisés. La seconde correspond à la cobromation d'un éthylénique par la N-bromosuccinimide (NBS) dans l'éthylène glycol suivie d'une cyclisation, par action de KOH, de la bromohydrine formée pour donner le 1,4 - dioxane - 2 -alkylé correspondant.

ABSTRACT : The synthesis of 2 - substituted - 1,4 - dioxanes may be realized by ring opening of 3 - (2-chloroethoxy) - 1,2 - epoxypropane by nucleophiles (F^- , N_3^- , CH_3OH , $PhSH$) then cyclo - dehydrochloration of the formed ω - chloroalcohol for the 2 - functionalized one, and from the bromoalkoxylation of olefins with N-bromosuccinimide (NBS) and ethylene glycol, followed by the cyclization of the formed bromohydrins for the 2 - alkylated others.

INTRODUCTION

Les 1,4 dioxanes diversement substitués par des groupements alkyles sont utilisés dans différents domaines de la chimie des parfums [1]. Ils sont d'excellents fixateurs d'odeurs dans les produits cosmétiques, les détergents et les désinfectants [2].

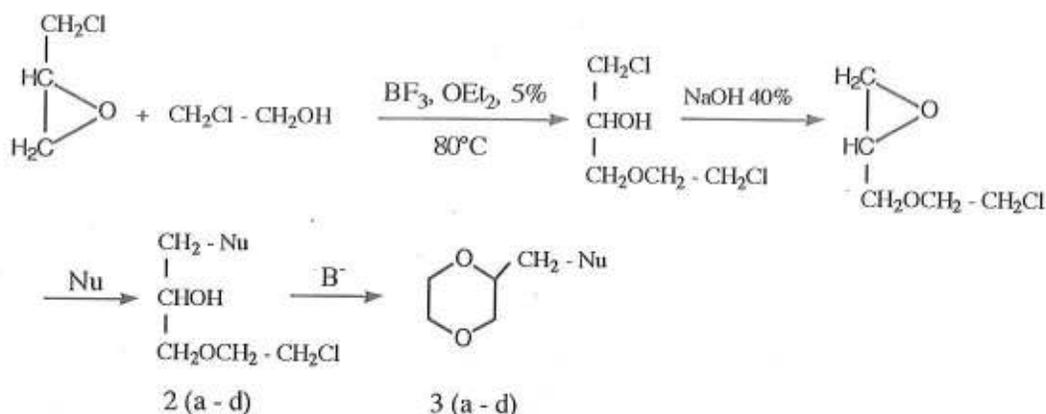
La principale voie de synthèse permettant l'accès au 1,4 - dioxane non substitué est la condensation de deux molécules d'éthylène glycol en présence d'un acide [3]. Quant aux 1,4 - dioxanes substitués, ils sont obtenus à partir des α - hydroxyméthylacétals [4], de l'épichlorhydrine [5] ou d'un époxyde [1].

Dans le présent travail nous avons préparé une série de 1,4 - dioxanes - 2 - substitués par un groupement fonctionnel ou alkyle. Ces dioxanes sont obtenus respectivement par cyclisation du produit d'ouverture du 3 - (2 - chloroéthoxy) - 1,2 - époxypropane ou du produit de cobromation d'un alcène par la N-bromosuccinimide (NBS) dans l'éthylène glycol.

RESULTATS ET DISCUSSION

Préparation des 1,4 - dioxanes - 2 - fonctionnalisés

Les 1,4 - dioxanes - 2 - fonctionnalisés préparés dans ce travail sont obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



Nu : F⁻ (a); N₃⁻ (b); CH₃O⁻ (c); PhS⁻ (d)

(a) : iPr₂NH, 3HF, 110°C, 6h [6,7]

(b) : NaN₃/NH₄Cl, CH₃OH/H₂O (8/1), 80°C, 18h [8]

(c) : CH₃OH/CH₃ONa, 80°C, 5h [9,10]

(d) : PhSH/Triton B, 25°C, 12h [11]

Nous avons constaté qu'avec tous les nucléophiles étudiés (F⁻, N₃⁻, CH₃OH, PhSH) la réaction d'ouverture de l'éther glycidique 1 est régiosélective et donne naissance aux alcools secondaires par attaque du nucléophile sur le carbone terminal de l'époxyde.

Les produits d'ouverture 2 (a - d) réagissent en milieu basique pour conduire exclusivement aux 1,4 - dioxanes - 2 - substitués suite à une réaction de cyclisation intramoléculaire. Les conditions de la réaction de cyclisation sont regroupées dans le tableau 1.

Dans le cas du β - chloroéthoxyalcool fluoré 2a les premiers essais de cyclisation ont été réalisés en présence de NaOH 40% en milieu aqueux. A côté du dérivé dioxanique 3a majoritaire (66%) il se forme l'époxyde 1 suite à une réaction de déshydrofluoruration. L'utilisation de la technique de catalyse par transfert de phase (CTP) (NaOH 50% Bu₄NHSO₄ 5%) permet de réduire le pourcentage du composé époxydique (10%) au profit du dérivé dioxanique montrant ainsi que la liaison C-F résiste suffisamment en milieu basique [12] pour que la réaction soit orientée vers la substitution du chlore.

Tableau 1 : 1,4 - dioxanes - 2 - fonctionnalisés obtenus par action d'une base sur ClCH₂CH₂OCH₂CHOHCH₂Nu

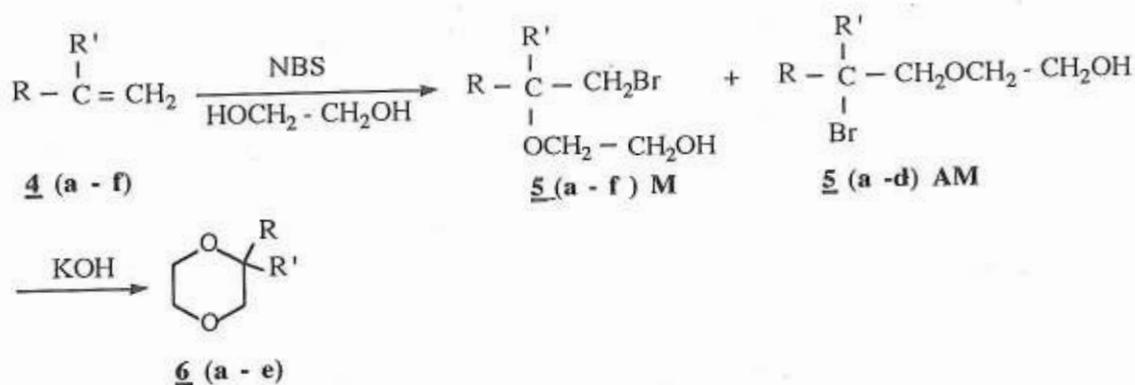
Dioxane	Nu	Base	T°C/Durée (h)	Rdt (%)
3a	F ⁻	CTP	25/3	56
3b	N ₃ ⁻	KOH/TEG	100/3	89
3c	CH ₃ O ⁻	CH ₃ ONa/CH ₃ OH	80/18	45
3d	PhS ⁻	CTP	25/6	86

Nous avons également utilisé la CTP lorsque Nu = SPh et N₃. Si la réaction de cyclisation est quantitative lorsque Nu = SPh, elle n'a pas lieu dans le cas de Nu = N₃. D'autres bases ont été utilisées dans le cas de l'azoture du β - chloroéthoxyalcool **2b** et les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le complexe KOH - triéthylène glycol (TEG) à 100°C.

En réalisant l'ouverture de l'éther glycidique **1** par le méthanol en présence de méthylate en quantité catalytique nous avons remarqué la transformation d'une partie du produit **2c** en 2 - méthoxyméthyl - 1,4 - dioxane **3c** en quantité équivalente à celle du méthylate introduit. Ce résultat nous a amené à synthétiser le dioxane **3c** directement à partir de l'époxyde **1** en présence d'un léger excès de méthylate de sodium.

Préparation des 1,4 - dioxanes - 2 - alkylés

Nous avons réalisé la synthèse des 2 - alkyl - 1,4 - dioxanes selon le schéma réactionnel suivant :



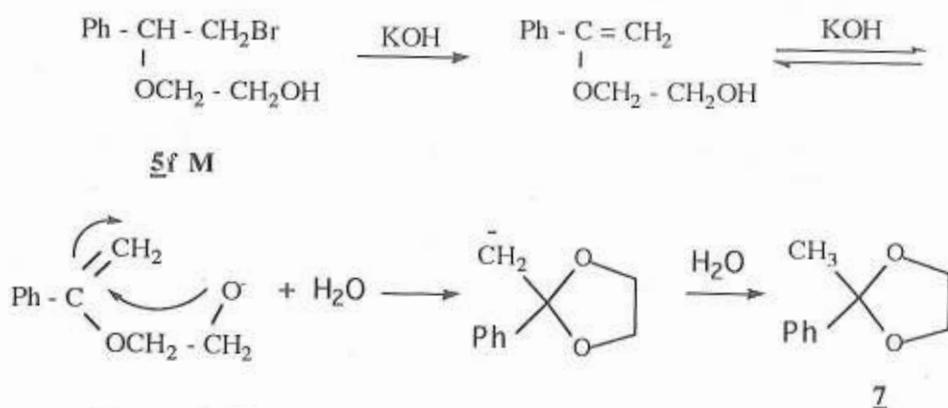
M : Markownikoff ; AM : Anti-Markownikoff

La cobromation par NBS en présence d'éthylène glycol a lieu à 50 ou 25°C selon la structure de l'éthylénique de départ. L'addition a lieu selon Markownikoff et anti-Markownikoff et conduit à un mélange d'isomères [13,14] pour les composés 4(a,b), alors que pour les dérivés du styrène 4(e,f) seul l'addition selon Markownikoff a lieu. Toutefois, même dans le cas d'un mélange d'isomères, la cyclisation en milieu basique conduit à un seul 1,4 - dioxane 2 - alkylé. Nous avons réalisé cette cyclisation in situ et en une seule étape, sans isolement des β - bromoalkyl éthers 5, par action de KOH à 100°C dans le milieu réactionnel de la cobromation. Les 1,4 - dioxanes - 2 - alkylés préparés selon cette méthode, sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : 2 -Alkyl - 1,4 - dioxanes préparés

Dioxane	R	R'	Rdt (%)
6a	C ₄ H ₉	H	77
6b	C ₁₀ H ₂₁	H	45
6c	C ₂ H ₅	CH ₃	50
6d	iPr	CH ₃	45
6e	Ph	CH ₃	80

Il est à noter que dans le cas du β - bromoalkyl ether 5f (M) l'action de KOH dans l'éthylène glycol ne conduit pas au 2 - phényl - 1,4 - dioxane attendu mais au 2 - méthyl - 2 - phényldioxolane 7 selon le mécanisme réactionnel suivant :



En présence de KOH l'éther 5f se transforme en alcoolate d'éther d'énol qui se cyclise en dioxolane suite à une attaque nucléophile intramoléculaire qui rappelle celle observée avec les éthers vinyliques [15].

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons présenté deux méthodes simples et efficaces de préparation de 1,4 - dioxanes substitués en position 2 par un groupement fonctionnel ou un alkyle. La synthèse des 1,4 - dioxanes - 2 - fonctionnalisés a été réalisée à partir du 3 - (2 - chloroéthoxy) - 1,2 - époxypropane qui s'obtient facilement par action du chloroéthanol sur l'épichlorhydrine. L'obtention des 2 - alkyl - 1,4 - dioxanes est le résultat de la cobromation, dans l'éthylène glycol, d'un alcène du type R - CH = CH₂ suivie par l'action, in situ, de KOH. Dans les mêmes conditions le styrène conduit à la formation d'un dioxolane.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN¹H ont été réalisés dans CCl₄ sur un appareil Jeol NM - PMX (60 MHz) avec le TMS comme référence interne. Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Nermag R 10 - 10 C. Les spectres IR ont été enregistrés dans CCl₄ sur un appareil Perkin - Elmer 681.

Ouverture de l'épichlorhydrine par le 2 - chloroéthanol

Dans un erlenmeyer on place 24,15 g (0,3 mol) de 2 - chloroéthanol et 1,2 ml de BF₃, OEt₂ à 5%. On chauffe le mélange à 80°C puis on ajoute 9,25 g (0,1 mol) d'épichlorhydrine et on maintient le mélange sous agitation pendant 6 heures. Le mélange est ensuite dilué dans 100 ml d'éther puis lavé une fois à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant le produit est purifié par distillation.

Eb./0,15 = 72°C . Rdt = 73% . IR (CCl₄) (cm⁻¹) : 3600 (OH). RMN ¹H δ : 2,90 (s , 1H) ; 3,45 - 3,90 (m , 10H).

Préparation du 3 - (2 - chloroéthoxy) - 1,2 - époxypropane 1

Dans un erlenmeyer on dissout 5 g (0,125 mol) de NaOH dans 6 ml d'eau puis on ajoute goutte à goutte à température ambiante 8,65 g (0,05 mol) de 3 - (2 - chloroéthoxy) - 1 - chloropropan - 2 - ol. Au bout de 2 heures d'agitation le mélange est dilué dans 150 ml d'éther et 20 ml d'eau. Après décantation, lavage à l'eau et séchage sur Na₂SO₄, on chasse l'éther et on distille.

Eb./15 = 80 °C . Rdt = 74 % . RMN ¹H δ : 2,40 - 2,76 (m , 2H) ; 2,86 - 3,23 (m , 1H) ; 3,36 - 3,86 (m , 6H). Masse m/z (intensité) : 100 (12) ; 93 (15) ; 71 (19) ; 65 (34) ; 63 (100) ; 57 (97) ; 45 (40) ; 44 (18) ; 43 (27) ; 42 (10).

Ouverture de l'éther glycidique 1 par les nucléophiles

3 - (2 - Chloroéthoxy) - 1 - fluoropropan - 2- ol 2a

Dans un erlenmeyer muni d'un réfrigérant on place 7,2 g (0,045 mol) de

fluorhydrate de diisopropylamine triacide iPr_2NH , 3HF et 4,1 g (0,03 mol) d'époxyde **1**. Le mélange est maintenu sous agitation à 110°C pendant 6 heures. Après refroidissement, dilution avec 30 ml d'eau et extraction à l'éther, la phase organique est lavée avec K_2CO_3 (5%) jusqu'à pH basique puis lavée une fois à l'eau. On sèche sur $MgSO_4$, on chasse l'éther et on distille.

Eb/0,2 = 56°C. Rdt = 52%. IR (CCl_4) (cm^{-1}): 3540 (OH). RMN 1H δ : 3,33 (b, 1H); 3,50 - 3,83 (m, 7H); 4,36 (dd, 2H, $J = 47,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz). RMN ^{19}F ($CDCl_3$) $\delta/CFCl_3$: -232,8 (dt, $J = 47,5$ Hz, $J = 20,2$ Hz). Masse m/z (intensité) : 125 (4); 123 (10); 95 (28); 93 (84); 77 (12); 65 (26); 63 (100); 49 (11); 44 (23); 43 (19); 33 (9); 31 (15).

3 - (2 - Chloroéthoxy) - 1 - azidopropan - 2 - ol **2b**

A une solution formée de 13 g (0,2 mol) d'azoture de sodium NaN_3 et de 4,49 g (84 mmol) de NH_4Cl dans 20 ml d'eau on ajoute 5,46 g (40 mmol) d'époxyde **1** dissout dans 160 ml de méthanol puis on chauffe à reflux (80°C). A la fin de la réaction on évapore le méthanol puis on ajoute de l'eau jusqu'à dissolution de la phase solide et on extrait à l'éther. Après séchage sur $MgSO_4$ on chasse le solvant et on distille.

Eb/0,3 = 92°C. Rdt = 77%. IR (CCl_4) (cm^{-1}) : 3600 (OH); 2170 (N_3). RMN 1H δ : 2,66 (s, 1H); 3,36 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz); 3,43 - 4,00 (m, 7H).

3-(2- Chloroéthoxy) -1 -thiophénylpropan -2 - ol **2d**

Dans un erlenmeyer on place 4,1 g (0,03 mol) d'époxyde **1**, 3,3 g (0,03 mol) de thiophénol et 12 gouttes d'hydroxyde de benzyltriméthyl ammonium (triton B). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante durant 12 heures. Le mélange est ensuite dilué dans l'éther, lavé plusieurs fois à l'eau et séché sur $MgSO_4$.

Produit huileux. Rdt = 72%. IR (CCl_4) (cm^{-1}) : 3600 (OH); 695 (C-S). RMN 1H δ : 3,10 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz); 3,25 (b, 1H); 3,66 (m, 9H); 7,30 (m, 7H).

Préparation des 1,4 - dioxanes - 2 - substitués **3**

2 - Fluorométhyl - 1,4 - dioxane **3a**

Dans un erlenmeyer on place 7,5 g de NaOH et 7,5 ml d'eau. Après dissolution complète de NaOH on ajoute 0,26 g ($7,5 \cdot 10^{-4}$ mol) de $Bu_4NH_2SO_4$ et 10 ml de CH_2Cl_2 . A température ambiante on ajoute goutte à goutte 2,35 g (15 mmol) de **2a** dans 10 ml de CH_2Cl_2 . Après 3 heures d'agitation, on ajoute 50 ml d'eau et on extrait à l'éther. On sèche sur $MgSO_4$ et on distille.

Eb/15 = 55°C. Rdt = 56%. RMN 1H δ = 3,40 - 3,85 (m, 7H); 4,32 (dd, 2H, $J = 47,2$ Hz, $J = 4,5$ Hz). RMN ^{19}F ($CDCl_3$) $\delta/CFCl_3$: -234,2 (dt, $J = 47,2$ Hz, 20,0 Hz). Masse m/z (intensité) : 120 (33, M^+); 87 (100); 77 (10); 76 (12); 59 (10); 57 (9).

2 -Azidométhyl - 1,4 - dioxane 3b

Dans un erlenmeyer 10 ml de TEG et 35 mmol de KOH sont chauffés jusqu'à dissolution de KOH. Au mélange refroidi on ajoute 1,25 g (7 mmol) de 2b et on chauffe à 100°C pendant 3 heures. A la fin de la réaction on ajoute 20 ml d'eau et on extrait à l'éther. Après séchage sur MgSO₄, on chasse le solvant et on distille.

Eb./15 = 100°C . Rdt = 89% .IR (CCl₄) (cm⁻¹) : 2170 (N₃). RMN ¹H δ : 3,15 (m , 2H) ; 3,26 - 3,90 (m , 7H) .Masse m/z (intensité) : 99 (93) ; 85 (65) ; 84 (56) ; 70 (18) ; 69 (10) 68 (24) ; 57 (23) ; 56 (100) ; 55 (14) ; 54 (12) ; 53 (10) ; 43 (90) ; 41 (60) ; 40 (30) ; 39 (48).

2 - Méthoxyméthyl - 1,4 - dioxane 3c

Dans un erlenmeyer on place 2,05 g (15 mmol) d'époxyde 1 et 10 ml d'une solution 2N de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu à reflux pendant 18 heures. A la fin de la réaction on ajoute 20 ml d'eau et on extrait à l'éther. La phase organique est lavée deux fois avec une saumure. Après séchage et évaporation du solvant on distille.

Eb./15 = 73°C . Rdt = 45% . RMN ¹H δ : 3,30 (s , 3H) ; 3,20 - 3,83 (m , 9H) . Masse m/z (intensité) : 132 (3 , M⁺) ; 101 (5) ; 89 (10) ; 88 (21) ; 87 (100) ; 86 (21) ; 73 (11) ; 71 (9) ; 59 (13) ; 45 (20).

2 - Thiophénylméthyl - 1,4 - dioxane 3d

Le mode opératoire est identique à celui de 3a

P.F. = 50°C . Rdt = 86% . RMN ¹H δ : 2,86 (m , 3H) ; 3,18 - 4,00 (m , 7H) ; 7,23 (m , 5H) . Masse m/z (intensité) : 210 (67 , M⁺) ; 124 (29) ; 123 (18) ; 110 (13) ; 109 (15) ; 101 (26) ; 87 (100) ; 86 (18) ; 77 (19) ; 65 (18) ; 57 (15) ; 51 (14).

Préparation des 2 - alkyl - 1,4 - dioxanes 6

Dans un erlenmeyer rodé on place 8,85 (0,05 mol) de NBS et 31 g (0,5 mol) d'éthylène glycol puis on ajoute goutte à goutte 0,05 mol d'alcène 4. Le mélange est agité à 25°C (alcènes 4 (c - f)) ou à 50°C (alcènes 4 (a , b)) jusqu'à disparition de NBS. Après la disparition de NBS on ajoute 14 g (0,25 mol) de KOH et on chauffe le mélange à 100°C durant 2 heures. Après refroidissement du mélange on ajoute 50 ml d'eau et on extrait à l'éther. On sèche sur MgSO₄, on chasse le solvant et on distille.

2 - Butyl - 1,4 - dioxane 6a

Eb./15 = 73°C . Rdt = 92% . RMN ¹H δ : 0,90 (t , 3H , J = 5,5 Hz) ; 1,32(m , 6H) ; 3,12 - 3,78 (m , 7H) . Masse m/z (intensité) : 144 (46 , M⁺) ; 115 (42) ; 87 (100) ; 86 (28) ; 85 (15) ; 83 (17) ; 59 (21) ; 58 (41) ; 57 (33) ; 55 (14) ; 45(24) ; 44 (59) ; 43 (32) ; 42 (13) ; 41 (43) ; 39 (16).

2 - Decyl - 1,4 - dioxane 6b

Eb./0,3 = 90°C . Rdt = 45% . RMN ¹H δ : 0,88 (t , 3H ; 5,0 Hz) ; 1,25 (s , 16H)

1,93 (m, 2H) ; 3,08 - 3,76 (m, 7H). Masse m/z (intensité) : 228 (7, M⁺·) ; 152(10) ; 115 (9) ; 101 (6) ; 97 (25) ; 96 (31) ; 95 (18) ; 88 (13) ; 87 (100) ; 86 (37) ; 85 (8) ; 83 (22) ; 82 (30) ; 81 (21) ; 77 (19) ; 73 (16) ; 71 (16) ; 69 (20) ; 68 (13) ; 67 (16) ; 59 (16) ; 57 (35) ; 56 (15) ; 55 (34) ; 45 (18) ; 43 (34) ; 41 (39).

2 - Éthyl - 2 - méthyl - 1,4 - dioxane 6c

Eb./15 = 55°C . Rdt = 50% . RMN ¹H δ : 0,83 (t, 3H, 6,5 Hz) ; 1,10 (s, 3H) ; 1,16 - 2,13 (m, 2H) ; 3,31 (s, 2H) ; 3,56 (s, 4H) . Masse m/z (intensité) : 130 (29 M⁺·) ; 101 (100) ; 73 (16) ; 72 (27) ; 59 (14) ; 58 (44) ; 57 (69) ; 55 (14) ; 45(16) ; 43 (92) ; 41 (18) ; 39 (23).

2 - Méthyl - 2 - isopropyl - 1,4 - dioxane 6d

Eb./15 = 68°C . Rdt = 45% . RMN ¹H δ : 0,82 (d, 3H, J = 6,4 Hz) ; 0,87 (d, 3H, J = 6,4 Hz) ; 1,05 (s, 3H) ; 1,90 (m, 1H) ; 3,33 (s, 2H) ; 3,55 (s, 4H) . Masse m/z (intensité) : 144 (12, M⁺·) ; 102 (13) ; 101 (100) ; 100 (30) ; 87 (9) ; 86 (16) ; 83 (11) ; 73 (11) ; 71 (38) ; 69 (10) ; 59 (10) ; 58 (32) ; 57 (47) ; 55 (9) ; 45 (14) ; 43 (90) ; 41 (38) ; 39 (23).

2 - Méthyl - 2 - phényl - 1,4 - dioxane 6e

Eb./0,3 = 60°C . Rdt = 80% . RMN ¹H δ : 1,36 (s, 3H) ; 3,56 (s, 4H) ; 3,76 (AB, 2H, J = 11,0 Hz) ; 7,26 (m, 5H) . Masse m/z (intensité) : 178 (7, M⁺·) ; 163 (9) ; 146 (17) ; 106 (13) ; 105 (100) ; 103 (11) ; 91 (19) ; 78 (14) ; 77 (45) ; 58 (76) ; 51 (10) ; 43 (14).

2 - Méthyl - 2 - phényldioxolane 7

Eb./15 = 100°C . Rdt = 50% . RMN ¹H δ : 1,58 (s, 3H) ; 3,78 (m, 4H, AA'BB') ; 7,50 (m, 5H). RMN ¹³C δ : 27,5 (CH₃) ; 64,3 ((CH₂)₂) ; 108,7 ; 125,1 ; 127,7 ; 128,1 ; 143,1. Masse (IE, 70 eV) m/z (intensité) : 150 (9) ; 149 (100) ; 133 (8) ; 105 (69) ; 87 (25) ; 77 (35) ; 65 (3) ; 51 (20) ; 50 (8). Masse (IC, isobutane) m/z (intensité) : 165 (M+1, 100).

RÉFÉRENCES

- 1 K. Henkel, Neth. Appl. , 7706. 255 (1977) ; Chem. Abstr. , 88, 190848 v (1978).
- 2 J. Conrad, U. A. Schaper et K. Bruns, Ger. Offen. , 2 629. 000 (1978) ; Chem. Abstr. , 89, 80129z (1978).
- 3 R. C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds" Wilkey, New York, 6, PP. 1- 58 (1957).
- 4 R. M. Moriaty et R. C. Hou, J. Org. Chem., 49 , 4581 (1984).
- 5 V. V. Smirnov, N. G. Antonova, S. B. Ztov, F.V. Kvasnyunk et W. A. Sitanova, Zh. Org. Khim. 4, 1740 (1968) ; Chem. Abstr. 70, 19996w (1969).
- 6 M. Mulhbachet et C. D. Poulter, J. Org. Chem. 53, 1026 (1988).
- 7 M. M. Chaabouni et A. Baklouti, Bull. Soc Chim. Fr., 549 (1989).
- 8 G. Swift et D. Swern, J. Org. Chem., 32, 511 (1967).

- 9 W. Reeve et A. Sadle, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1251 (1950).
- 10 F. Winternitz, M. Monero et M. Cannet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 452 (1951).
- 11 R. D. Shuetz, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1881 (1951).
- 12 M. M. Chaabouni et A. Baklouti, *J. Fluorine Chem.*, 47, 155 (1990).
- 13 J. Jovtscheff, H. Reinheekel, K. Haage et R. Pomakova, *Monatsh. Chem.*, 97, 1620 (1966).
- 14 M. Okahara, M. Miki, S. Yanagida, I. Ikenda et K. Matsushima, *Synthesis*, 854 (1977).
- 15 S. Patai et Z. Rapport "The Chemistry of alkenes. Nucleophilic attacks on carbon-carbon double bonds" P. 469-583, John Wiley & Sons (1964).