

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

①1 N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

2 561 648

②1 N° d'enregistrement national :

84 04655

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 498/04; C 07 C 101/12.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26 mars 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
 demande : BOPI « Brevets » n° 39 du 27 septembre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
 rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société anonyme dite : SOCIETE FRAN-
 CAISE HOECHST. — FR.

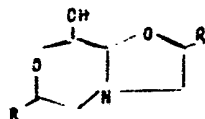
⑦2 Inventeur(s) : Alain Blanc.

⑦3 Titulaire(s) :

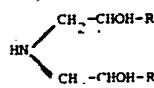
⑦4 Mandataire(s) : Rinuy, Santarelli.

⑤4 Nouvelles perhydro-oxazolo[2,3-c]oxazines-1,4, leur procédé de préparation et leur application à l'obtention de
 glycines substituées.

⑤7 L'invention concerne de nouvelles perhydro-oxazolo[2,3-
 cloxazines-1,4, de formule générale (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical
 alkyle en C₁-C₅ et leur procédé d'obtention suivant lequel on
 fait réagir à une température inférieure à 30 °C une mole de
 glyoxal avec une mole de diéthanolamine de formule géné-
 rale (II) :



dans laquelle R a la signification donnée ci-dessus.

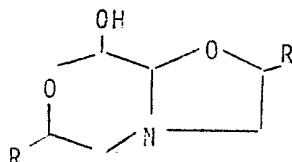
Les produits de formule générale (I) ci-dessus sont utiles
 pour la préparation de glycines substituées telles que les N,N-
 bis(hydroxy-2 alkyl) glycines correspondantes.

FR 2 561 648 - A1

D

La présente invention concerne de nouvelles perhydro oxazolo [2,3-c]oxazines-1,4, leur procédé de préparation et leur application à l'obtention de glycines substituées.

Les nouvelles perhydro oxazolo [2,3-c]oxazines-1,4 selon l'invention sont les composés de formule générale (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_5 .

Le terme alkyle en $C_1 - C_5$ peut désigner, par exemple, un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle.

Comme exemples spécifiques de composés selon l'invention, on citera, en particulier : l'hydroxy-7 perhydro oxazolo [2,3-c]oxazine-1,4 et la diméthyl-2,5 hydroxy-7 perhydro oxazolo [2,3-c]oxazine-1,4.

Des hydroxy-7 perhydro oxazolo [2,3-c]oxazines-1,4 substituées sur les sommets 7 et 7a par des radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques, arylaliphatiques ou éventuellement par un radical alkylène établissant un cycle aliphatique entre ces deux sommets, sont décrits dans la demande de brevet de la R.F.A. N° 2713574. Ces produits sont obtenus par action d'une diéthanolamine convenablement substituée sur une alpha-dicétone telle que la cyclohexanedione-1,2, le benzile, le diacétyl, à une température comprise entre -20 et 200°C , avantageusement au reflux du toluène en présence de quantité catalytique d'acide paratoluène-sulfonique et distillation concomitante de l'eau formée.

Il est également indiqué dans le brevet britannique N° 926313, que la condensation, à froid, de trois moles de glyoxal avec une mole de diéthanolamine conduit à un composé d'addition (adduct) cristallisé, jaune pâle, présentant un point de fusion de $100-110^\circ \text{C}$ et une micro-analyse concordante avec la formule $C_{10}H_{17}NO_8 \cdot H_2O$ 8.3.

On sait, par ailleurs, que le glyoxal réagit avec les N-alkyl éthanolamines, soit à froid pour conduire préférentiellement à une dialkyl-3,3' bisoxazolidine-2,2' (P.A. LAURENT et al. Bull. Soc. Chim. France, 1978, II, 83-88), soit à chaud, pour conduire à une dialkyl-4,8

perhydro oxazino-1,4 [3,2-b]oxazine-1,4 (brevet de l'Union Soviétique N° 565.034).

Or, la demanderesse a découvert de façon tout-à-fait inattendue que les produits de formule générale (I) ci-dessus se forment aisément par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir à une température inférieure à 30° C, une mole de glyoxal avec une mole de diéthanolamine de formule générale (II)



dans laquelle R a la signification donnée précédemment pour obtenir un produit de formule (I) correspondant.

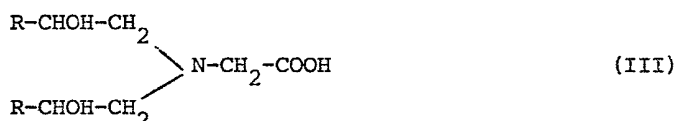
Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé ci-dessus est réalisé :

- à une température comprise entre 0°C et 10° C ;
- en milieu aqueux ;
- au départ de glyoxal en solution aqueuse de concentration pondérale comprise entre 40 et 55 % ;

- en suivant la consommation de la diéthanolamine de formule générale (II) par dosage potentiométrique sur des prises d'essai prélevées régulièrement dans le milieu réactionnel.

Les produits de formule (I) ci-dessus sont généralement peu solubles dans l'eau et, habituellement, ils cristallisent spontanément dans leur milieu de préparation.

En solution aqueuse, ils sont peu stables et s'hydrolysent en N,N-bis(hydroxy-2 alkyl) glycine correspondante de formule générale (III)



dans laquelle R a la signification donnée précédemment.

Cette hydrolyse est d'autant plus rapide que la température d'hydrolyse est plus élevée. A 100° C, un taux de transformation de 50 % est atteint en 2 minutes et de 100 % en 20 minutes. A 60° C, en 30 minutes, on n'obtient que 20 % de transformation.

Cette transformation aisée des produits de formule (I) ci-dessus en glycines de formule (III) correspondantes offre une possibilité d'application intéressante de ces produits et constitue un autre objet de la présente invention.

5 Les glycines de formule (III) et notamment la N,N-bis(hydroxy-2 éthyl)glycine sont des produits doués de propriétés chélatantes ou complexantes précieuses, largement décrites dans la littérature.

Selon l'invention, cette hydrolyse est effectuée en chauffant au reflux dans l'eau un produit de formule générale (I). Cette réaction
10 est facilement suivie par analyse potentiométrique de prises d'essai régulièrement prélevées dans le milieu réactionnel. Lorsque le taux de transformation est voisin de 100 %, l'acide cherché est isolé par des moyens connus.

L'invention a tout spécialement pour objet un procédé de préparation de la N,N-bis(hydroxy-2 éthyl)glycine et de la N,N-bis(hydroxy-2-méthyl 2 éthyl)glycine. Ce procédé est caractérisé par le fait que
15 l'on chauffe à une température supérieure à 60° C, en milieu aqueux, un produit de formule (I) ci-dessus pour obtenir une glycine de formule (III) correspondante que l'on isole par des moyens connus.

20 Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et nullement limitatif de l'invention.

Exemple 1

On introduit à 10° C, en 30 minutes, sous agitation, 105,14 g (1 mole) de diéthanolamine dans 145 g (1 mole) de glyoxal à 40 % en poids
25 dans l'eau. On obtient une solution jaune clair. A ce stade, un dosage potentiométrique effectué sur une prise d'essai conclut à un taux de transformation de 95 %.

La solution est ensuite refroidie à 0° C, le produit cherché cristallise spontanément ; on l'essore puis on le sèche sous vide à 30°C
30 à poids constant en présence de diphosphore pentaoxyde.

On isole ainsi 84,2 g (0,58 mole) d'hydroxy-7 perhydro oxazolo [2,3-c]oxazine-1,4, sous forme de cristaux incolores présentant un point de fusion de 113° C et un pK de 4,7. Ce produit est soluble à 4 % dans l'eau à 20° C et à 50 % à 100° C ; la solubilité dans le méthanol à
35 20° C est de 27 % et de 100 % au reflux.

Microanalyse

		C %	H %	N %	O %
$C_6H_{11}NO_3$	calculé	49,64	7,64	9,65	33,07
P.M. 145,15	trouvé	49,5	7,7	9,9	

5

Analyses physiques

Infrarouge - absence de carbonyle

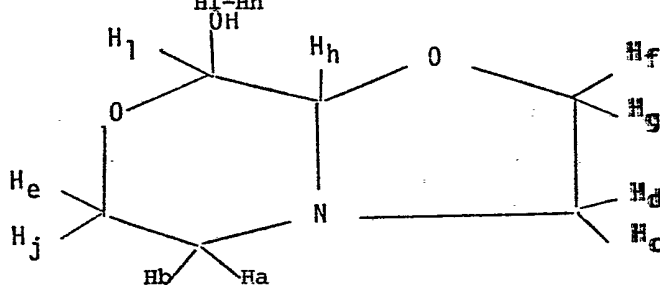
RMN du proton à 500 MHz (solvant DMSO)

Déplacements chimiques, δ ppm par rapport au TMS

10	H_a	2,506	m 1H	$J_{Ha-Hb} = 11,1$ Hz, $J_{Ha-He} = 3,7$ Hz, $J_{Ha-Hj} = 2,7$ Hz
	H_b	2,642	m 1H	$J_{Hb-Ha} = 11,1$ Hz, $J_{Hb-Hj} = 9,1$ Hz, $J_{Hb-He} = 3,7$ Hz
	H_c	2,915	m 1H	$J_{Hc-Hd} = 11,1$ Hz, $J_{He-Hf} = 8,9$ Hz, $J_{He-Hg} = 8,9$ Hz
	H_d	3,078	m 1H	$J_{Hd-Hc} = 11,1$ Hz, $J_{Hd-Hg} = 7,0$ Hz, $J_{Hd-Hf} = 2,7$ Hz
	H_e	3,434	m 1H	$J_{He-Hj} = 11,5$ Hz, $J_{He-Ha} = 3,7$ Hz, $J_{He-Hb} = 3,7$ Hz
15	H_f	3,565	m 1H	$J_{Hf-Hc} = 8,9$ Hz, $J_{Hf-Hg} = 7,3$ Hz, $J_{Hf-Hd} = 2,7$ Hz
	H_g	3,703	m 1H	$J_{Hg-Hc} = 9,1$ Hz, $J_{Hg-Hf} = 7,3$ Hz, $J_{Hg-Hd} = 7,0$ Hz
	H_h	3,715	d 1H	$J_{Hh-Hl} = 2,1$ Hz
	H_j	3,887	m 1H	$J_{Hj-He} = 11,5$ Hz, $J_{Hj-Hb} = 9,1$ Hz, $J_{Hj-Ha} = 2,7$ Hz
	H_l	4,812	d 1H	$J_{Hl-Hh} = 2,1$ Hz

20

25



A la connaissance de la demanderesse, ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple 2

On opère comme dans l'exemple 1, mais on remplace la diéthanolamine par la bis(hydroxy-2 propyl)amine. En fin d'introduction de l'amine hydroxylée, le taux de transformation mesuré sur une prise d'essai par dosage potentiométrique est de 98 %.

On isole ensuite 69,3 g (0,5 mole) d'hydroxy-7 diméthyl-2,5 perhydro oxazolo [2,3-c]oxazine-1,4, sous forme de cristaux incolores présentant un point de fusion de 119° C et un pK de 4,1.

Microanalyse

		C %	H %	N %	O %
$C_8H_{15}NO_3$	calculé	55,47	8,73	8,09	27,71
P.M. 173,21	trouvé	55,3	8,9	7,7	

5 Analyse physique infrarouge : absence de carbonyle

A la connaissance de la demanderesse, ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple 3

On chauffe 1 heure au reflux :

10 - 14,5 g (0,1 mole) d'hydroxy-7 perhydro oxazolo [2,3-c] oxazine-1,4 dans 30 g d'eau.

Puis la solution obtenue est refroidie à la température ambiante.

15 Par addition d'éthanol, le produit cherché cristallise. On l'essore, puis on le sèche à poids constant sous vide à 100° C.

On obtient ainsi 13,5 g (0,083 mole) de N,N-bis(hydroxy-2 éthyl)glycine cristallisée présentant un point de fusion de 193° C.

Exemple 4

On chauffe 1 heure au reflux :

20 - 17,3 g (0,1 mole) de diméthyl-2,5 hydroxy-7 perhydro oxazolo [2,3-c]oxazine-1,4 dans 35 g d'eau.

Puis la solution obtenue est refroidie à la température ambiante.

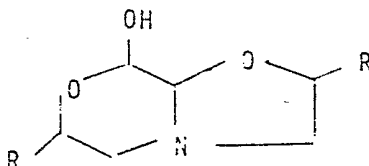
25 Par addition d'éthanol, le produit cherché cristallise. On l'essore, puis on le sèche à poids constant sous vide à 60° C.

On obtient ainsi 16,5 g (0,086 mole) de N,N-bis(hydroxy-2 propyl)glycine cristallisée présentant un point de fusion de 145-146° C.

30 Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre purement illustratif et nullement limitatif et que toute modification utile pourra y être apportée sans sortir de son cadre.

REVENDECATIONS

1. Perhydro oxazolo[2,3-c]oxazine-1,4 de formule générale (I)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en $C_1 - C_5$.

2. Hydroxy-7 perhydro oxazolo[2,3-c]oxazine-1,4.

3. Diméthyl-2,5 hydroxy-7 perhydro oxazolo[2,3-c]oxazine-1,4.

4. Procédé d'obtention des composés tels que définis par la formule générale (I) de la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on fait réagir à une température inférieure à $30^\circ C$, une mole de glyoxal avec une mole de diéthanolamine de formule générale (II) :



dans laquelle R a la signification donnée pour la formule (I) de la revendication 1.

5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il est effectué dans l'eau.

6. Procédé selon la revendication 4 caractérisé par le fait que le composé de formule (II) est la diéthanolamine elle-même, ce qui donne l'hydroxy-7 perhydro oxazolo[2,3-c]oxazine-1,4.

7. Procédé selon la revendication 4 caractérisé par le fait que le composé de formule (II) est la bis(hydroxy-2 propyl)amine, ce qui donne l'hydroxy-7 diméthyl-2,5 perhydro oxazolo[2,3-c]oxazine-1,4.

8. Application des produits de formule générale (I) selon la revendication 1 à la préparation des N,N-bis(hydroxy-2 alkyl)glycines correspondantes.

9. Application de l'hydroxy-7 perhydro oxazolo[2,3-c]oxazine-1,4 selon la revendication 2 à la préparation de la N,N-bis(hydroxy-2 éthyl)glycine.

10. Application de la diméthyl-2,5 hydroxy-7 perhydro oxazolo[2,3-c]oxazine-1,4 selon la revendication 3 à la préparation de la N,N-bis(hydroxy-2 propyl)glycine.