Tetrahedron Letters,Vol.23,No.41,pp 4245-4246,1982 0040-4039/82/414245-02$03.00/0
Printed in Great Britain ©1982 Pergamon Press Ltd.

NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX DIHYDRO-3,4-2H-BENZOXAZINES-1,3

J.L. COLIN, B. LOUBINOUX*

UNIVERSITE DE NANCY I, Laboratoire de Chimie Organique 3
E.R.A. CNRS n° 558, BP n° 239, 54506 VANDOEUVRE-les-NANCY Cédex

Abstract : 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzoxazines were prepared from primary amines and dihalocompounds by a method which can lead to compounds dissymetrically substituted in positions 2 and 4.

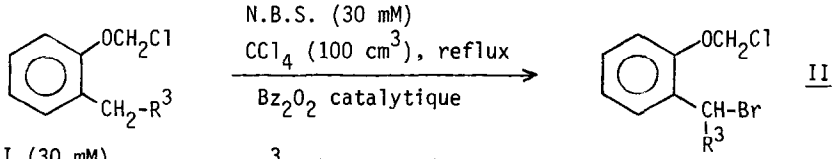
Les dihydrobenzoxazines diversement substituées sur le noyau aromatique ont fait l'objet de nombreuses publications. Elles présentent de l'intérêt du fait de leurs activités sur les systèmes vivants : propriétés fongicides, bactéricides, antitumorales, antidépressives, analgésiques, antiinflammatoires. Elles ont d'autre part été proposées comme prépolymères.

Une seule méthode de synthèse des molécules de ce type existe. Elle implique une réaction de type Mannich entre un phénol, une amine primaire et le formaldéhyde (1-5). Généralement, la réaction est effectuée sur un phénol dont la position en para de l'hydroxyle est occupée ; de cette façon, la substitution électrophile aromatique en position ortho est favorisée. Par ailleurs, seules les molécules dont les carbones en position 2 et 4 de l'hétérocycle ne sont pas substitués sont aisément accessibles. La préparation de molécules substituées sur ces deux carbones n'a été effectuée que très rarement et dans des cas particuliers (6).

Dans le but de préparer des dihydro-3,4-2H-benzoxazines-1,3 diversement substituées sur l'hétérocycle, nous nous intéressons à de nouvelles méthodes de synthèse de ces produits.

Cet article a pour but de décrire les premiers résultats que nous avons obtenus.

Nous avons bromé à l'aide du N-bromosuccinimide les molécules Ia et Ib préparées selon une méthode connue (7). Le chauffage est assuré par une ampoule électrique et l'avancement de la réaction est suivi de façon commode par chromatographie sur couche mince de silice.



I (30 mM) II

a : R^3 = H, temps de réaction 6 h
b : R^3 = CH_3, temps de réaction 0,5 h

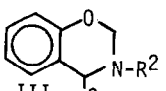
Les produits II sont relativement instables et ne peuvent être distillés ; cependant la sélectivité de la réaction autorise leur utilisation à l'état brut (après retour à la tem-

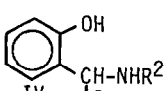
pérature ambiante, on filtre pour éliminer le succinimide formé puis évapore le solvant sous pression réduite). Nous avons effectué une réaction de cyclisation dans le benzène avec un excès d'amine primaire (4 équivalents). Les conditions opératoires choisies (48 h à 20°C) correspondent aux rendements les meilleurs que nous ayons obtenus avec l'isopropylamine ; nous avons constaté, en particulier, qu'un chauffage, même modéré, avait pour conséquence une dégradation de la dihydrobenzoxazine. En fin de réaction, le précipité formé est essoré ; le filtrat est concentré sous pression réduite ; III et IV sont isolés purs par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther-hexane avec gradient d'élution).

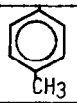
Le tableau rapporte les résultats que nous avons obtenus avec quelques amines. Dans certains cas, à côté du produit désiré, se forme une quantité importante d'aminophénol IV. L'apparition de composés de ce type peut s'expliquer par la dégradation de certaines dihydrobenzoxazines mais plus vraisemblablement par une première attaque de l'amine sur le carbone de l'éther chlorométhylique ; dans ce cas, le produit formé n'est pas stable et redonne le phénol(7). La formation des dihydrobenzoxazines implique de ce fait une première attaque sur l'halogénure benzylique.

Nos résultats mettent en évidence que la méthode envisagée est digne d'intérêt ; les rendements obtenus, calculés à partir du produit dihalogéné, sont très nettement supérieurs à ceux obtenus dans la synthèse des tétrahydrobenzoxazépines-1,4 par une méthode analogue (8,9).

Tableau : II[(a)] (10 mM) + R^2NH_2 (40 mM) $\xrightarrow[48\ h,\ 20°C]{C_6H_6,\ 100\ cm^3}$ III + IV

III : 

IV : 

R^3	H	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
R^2	$CH(CH_3)_2$		$C(CH_3)_3$	$CH(C_6H_5)CH_3$	$CH(CH_3)_2$		$C(CH_3)_3$	$CH(C_6H_5)CH_3$		
III[(b)] Rdt %	70	66	50	71	72	79	11	72	40	34
IV[(b)] Rdt %	-	-	15	-	-	-	70	-	30	38

(a) RMN (CCl_4/TMS, δ (ppm) : IIa 4,45 (s,2H) ; 5,85 (s,2H) ; 6,9-7,6 (m,4H) ; IIb 1,95 (d,3H, J = 7Hz) ; 5,5 (quad., 1H, J = 7Hz) ; 5,85 (s,2H) ; 6,9-7,7 (m,4H)

(b) Rendements en produits isolés purs (caractérisés par leur analyse centésimale, leurs spectres RMN et IR), et calculés sur deux étapes à partir de I

Références

1) W.J. Burke, J. Am. Chem. Soc., 609 (1949)
2) W.J. Burke, C.W. Stephens, J. Am. Chem. Soc., 1518 (1952)
3) W.J. Burke, M.J. Kolbezen, C.W. Stephens, J. Am. Chem. Soc., 3601 (1952)
4) W.J. Burke, K.C. Murdock, G. Ec, J. Am. Chem. Soc., 1677 (1954)
5) P.B. Talukdar, S.K. Sengupta, A.K. Dutta, J. Indian Chem. Soc., 47(2), 187 (1970)
6) W.J. Burke, R.J. Reynolds, J. Am. Chem. Soc., 1291 (1954)
7) H.J. Barber, R.F. Fuller, M.B. Green, H.T. Zwartouw, J. Appl. Chem., 3, 266 (1953)
8) L.M. Marson, C.A. 54, 567 (1960) : Il Farmaco, Ed. Sci., 14, 159 (1959)
9) B. Belleau, C.A., 52, 2940 (1958) : U.S. Patent 2,807,628 (1957)

(Received in France 16 June 1982)