

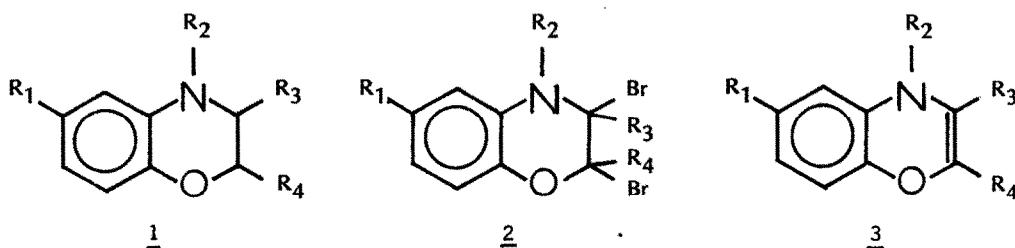
### SYNTHESE de BENZOXAZINES -1,4

Gérald GUILLAUMET, Bernard LOUBINOX et Gérard COUDERT

Université NANCY I - Groupe Sciences. Case Officielle 140 - 54037 - NANCY - FRANCE

(Received in France 5 April 1978; received in UK for publication 4 May 1978)

Les dihydrobenzoxazines (benzomorpholines) 1 ont donné lieu à de nombreuses publications ; leur analogie avec les benzodioxanes -1,4 a en effet inspiré l'étude de leurs propriétés pharmacologiques (1) et nécessité la mise au point de méthodes de synthèse (2).



Par contre, les composés éthyléniques 3 n'ont fait l'objet que de travaux rares et ponctuels (3). Dans le cadre d'études en série hétérocyclique, nous avons mis au point un mode de préparation de benzodioxines -1,4 à partir de benzodioxannes (4). Il nous a semblé intéressant d'envisager l'extension de la méthode à la préparation des benzoxazines 3.

Les différents composés du type 1 que nous avons étudiés (tableau 1) traités par 2,2 équivalents de N bromosuccinimide (NBS) en présence d'initiateur radicalaire conduisent effectivement aux dérivés 2 qui, soumis à l'action de 5 équivalents d'iodure de sodium (NaI), permettent de préparer les benzoxazines attendues.

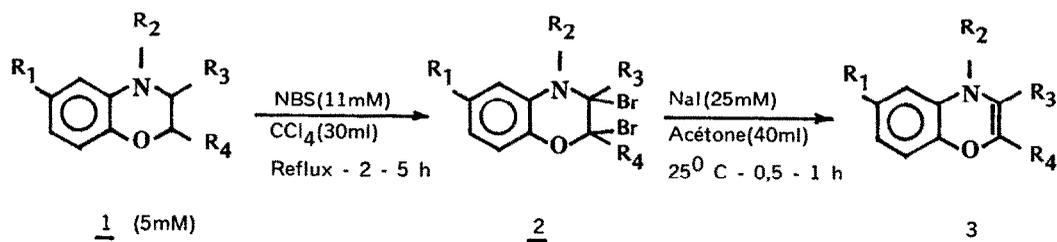
Il convient de remarquer que le blocage de la fonction amine est nécessaire ; en effet lorsque le groupement R<sub>2</sub> est un hydrogène l'action du NBS a pour effet de bromer le noyau aromatique. D'autre part, comme nous l'avons remarqué au cours de la préparation des benzodioxines -1,4, la présence de groupement activant sur l'hétérocycle ne se révèle pas nécessaire à la réalisation de la réaction ; l'absence de tels groupes entraîne cependant une diminution sensible du rendement.

L'obtention des benzoxazines 3 ne nécessite pas la purification du produit dibromé intermédiaire ; nous avons procédé à l'évaporation du tétrachlorure de carbone en fin de première étape et additionné les quantités requises d'acétone et d'iodure de sodium. Toutefois nous avons vérifié que les caractéristiques spectrales des composés 2 étaient en accord avec la structure annoncée (5).

La méthode que nous avons mise au point rend donc possible la synthèse de benzoxazines -1,4 inconnues jusqu'alors ; ces composés possèdent des fonctions différentes, ce qui permet d'envisager l'introduction de substituants variés sur le motif de base.

La préparation de divers autres dérivés du type 3 et l'étude de leurs propriétés feront l'objet de publications ultérieures.

TABLEAU I



| <u>3</u> | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>     | Rendement % (a) | F <sup>0</sup> C (solvant) | Préparation de <u>1</u> |
|----------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|
| 3a       | H              | COPh           | H              | CO <sub>2</sub> Et | 95              | 117 - 118 (éthanol)        | (1b) (6)                |
| 3b       | H              | COPh           | H              | COMe               | 95              | 135 - 136 (éthanol)        | (1b) (6)                |
| 3c       | Cl             | COPh           | H              | CO <sub>2</sub> Et | 95              | 139 - 140 (éthanol)        | (7) (1b) (6)            |
| 3d       | H              | COPh           | H              | H                  | 65              | 85 - 86 (pentane)          | (2a) (6)                |

(a) Rendement calculé à partir de 1 .

## REFERENCES et NOTES

- 1) a) L. Turbanti, G. Cerbai, G. Bramanti, P. Bianchini et N. Tellini, *Chimie Thérapeutique*, 2, 354 (1967)
- b) T. Gryglewska et R. Gryglewski, *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 21, 25 (1969) et références citées.
- c) F. Zimmerman, L. Friedrich, M. Raschak et O. Bub, *Ger. Offen.* 2, 208, 339 (30 août 1973) *Chem. Abstr.*, 79, 149 320 t (1973)
- d) H. Fujimura, K. Tsurumi, Y. Hiramatsu, M. Hayashi, M. Nakano et K. Go, *Oyo Yakuri*, 8, 481 (1974)
- 2) a) J. Cymerman - Craig, W.P. Rogers et M.E. Tate, *Aust. J. Chem.*, 9, 397 (1956)
- b) J. Hill et G.R. Ramage, *J. Chem. Soc.* 3709 (1964)
- c) S.P. Gupta, S.S. Chatterjee, P.C. Jain et N. Anand, *Synthesis*, 660 (1974)
- d) Pfizer Ltd, *British Patent* 1, 057, 568 (1 Février 1967) *Chem. Abstr.*, 66, 95058 z (1967)
- 3) a) N.P. Lyalyakina, E.A. Chertopolokhova et N.N. Shvetsov-shiloskii, *Otkrytija, Izobret. Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki*, 50, 81 (1973) *Chem. Abstr.*, 80, 14936g (1974)
- b) Imperial Chemical Industries Ltd, *Fr. demande*, 2, 215, 961 (30 août 1974) *Chem. Abstr.*, 82, 139 492y (1975)
- 4) G. Coudert, G. Guillaumet et B. Loubinoux, *Tet. Lett.*, 1059 (1978)
- 5) La stéréochimie des dérivés dibromés 2 n'a pas été déterminée.
- 6) Le blocage en amide est réalisé par traitement de l'amine libre avec le chlorure de benzoyle en présence de triéthylamine.
- 7) 1c est préparé à partir du chloro -4 amino -2 phénol.