

WALTER RIED und WOLFGANG STEPHAN¹⁾

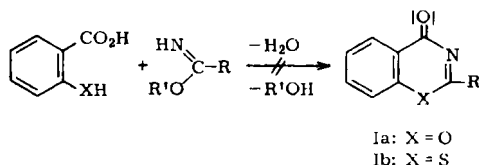
Über die Reaktion von Salicylsäure, Thiosalicylsäure und Salicylamid mit freien Imidsäureestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

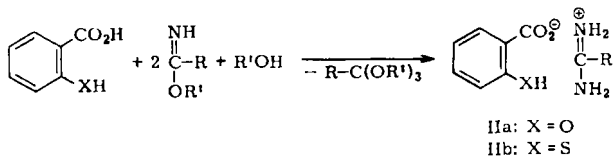
(Eingegangen am 3. November 1962)

Salicylsäure und Thiosalicylsäure setzen sich mit freien Imidsäureestern zu Amidinium-salicylaten bzw. -thiosalicylaten um. Salicylamid bildet mit einer Reihe von freien Imidsäureestern Derivate des 6-[2-Hydroxy-phenyl]-1.3.5-triazins.

Da freie Anthranilsäure mit freien Imidsäureestern glatt zu Derivaten des 4-Hydroxy-chinazolins reagiert²⁾, wurde versucht, diese Reaktion auf Salicyl- bzw. Thio-salicylsäure gemäß folgendem Schema zu übertragen:



Die Versuche zeigten, daß man auf diese Weise nicht die in 2-Stellung substituierten 4-Oxo-5.6-benzo-1.3-oxazine (Ia) bzw. 4-Oxo-5.6-benzo-1.3-thiazine (Ib) erhält, sondern die Amidiniumsalze der Salicyl- bzw. Thiosalicylsäure:



Der entstehende Orthoester wurde im Falle der Umsetzung mit Phenyl-acetimid-säureester isoliert und durch die Reaktion mit *o*-Phenylendiamin³⁾ zu 2-Benzyl-benzimidazol charakterisiert. Diese Amidiniumsalz-Bildung steht im Einklang mit der Feststellung von B. KNOTT⁴⁾, daß sich *N*-Phenyl-formimid-säureester mit einer Anzahl von aliphatischen und aromatischen Säuren in alkoholischer Lösung zu Amidiniumsalzen umsetzen. Auf andere Weise sind Amidiniumsalze nach A. PINNER⁵⁾ durch Salzbildung mit den freien Amidinen zugänglich.

1) W. STEPHAN, Teil der Dissertat., Univ. Frankfurt a. M. 1961/63.

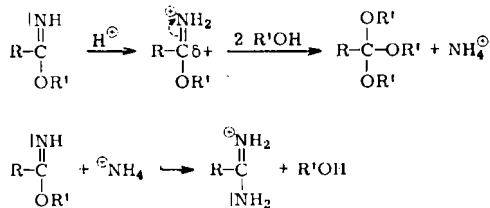
2) W. RIED und W. STEPHAN, Chem. Ber. **95**, 3042 [1962].

3) W. RIED, W. STORBECK und E. SCHMIDT, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **295**, 143 [1962].

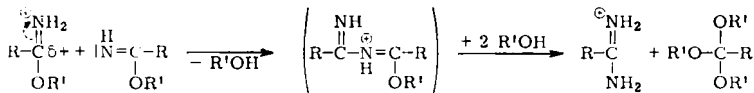
4) J. chem. Soc. [London] **1945**, 686.

5) Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2936 [1890].

Zur Erklärung der Amidiniumsalzbildung durch Reaktion von aliphatischen und aromatischen Säuren mit freien Imidsäureestern kann man zwei Mechanismen zur Diskussion stellen. Der erste Mechanismus folgt dem der Orthoesterbildung aus Imidsäureester-hydrochloriden in Gegenwart von überschüssigem Alkohol⁶⁾. An die polarisierte C=N-Bindung lagern sich zwei Moleküle Alkohol unter Abspaltung des NH_4^{\oplus} -Ions an. Die Folgereaktion läuft dann unter Anlagerung des NH_4^{\oplus} -Ions an überschüssigen freien Imidsäureester ab. Als Modell hierfür dient die Reaktion von Ammoniumchlorid mit freien Imidsäureestern zu Amidinen⁷⁾:



Bei dieser Formulierung spielt der Alkohol die reaktionsauslösende Rolle. Bei seiner Abwesenheit dürfte die Umsetzung nicht ablaufen. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß sich z. B. Benzoesäure mit freien Imidsäureestern in Abwesenheit von Alkohol und Wasser zu Amidinium-benzoaten umsetzt. Da vorstehender Mechanismus hierfür keine Erklärung gibt, schlagen wir folgende Formulierung vor:



An die polarisierte C=N-Bindung des protonierten Imidsäureesters lagert sich nicht Alkohol, sondern 1 Mol. des bedeutend stärker basischen freien Imidsäureesters unter Alkoholabspaltung an. Das formulierte Zwischenprodukt wird durch 2 Moll. Alkohol in Amidiniumsalz und Orthoester gespalten. Führt man die Reaktion unter Ausschluß von Alkohol durch, so steht für diese Alkohololyse nur der durch die Reaktion gebildete Alkohol, die Hälfte der notwendigen Menge, zur Verfügung. Im Einklang damit sind die Ausbeuten an Amidiniumsalz mäßig (20% d. Th.). Arbeitet man jedoch in alkoholischer Lösung bei Siedetemperatur, so erreicht man Ausbeuten bis zu 95% d. Th. Dieser Mechanismus wird auch durch die Untersuchungen von A. DORNOW und E. NEUSE⁸⁾ gestützt, die bei der Umsetzung von Propargylaldehyd mit Benzoyl-acetimidssäureester zu 2-Phenacyl-pyrimidin intermediär eine Amidinbildung annehmen, die durch Kondensation des Imidsäureesters mit sich selbst und anschließender Hydrolyse zustande kommt.

Der Grund dafür, daß Salicyl- bzw. Thiosalicylsäure mit freien Imidsäureestern nicht analog der Anthranilsäure reagiert, ist also darin zu suchen, daß die C=NH-Gruppe der freien Imidsäureester schwächer basisch ist als die NH_2 -Gruppe der

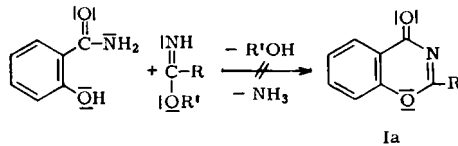
6) A. PINNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1643 [1883].

7) A. KNORR, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 229 [1917].

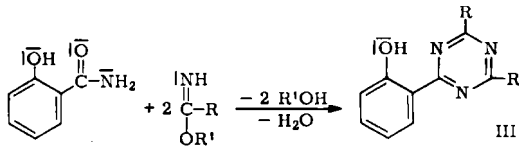
8) Chem. Ber. 84, 299 [1951].

Anthranilsäure, jedoch stärker basisch als die OH- bzw. SH-Gruppe der Salicyl- bzw. Thiosalicylsäure, so daß hier die durch Protonen katalysierte Reaktion des Imidsäureesters mit sich selbst in den Vordergrund tritt.

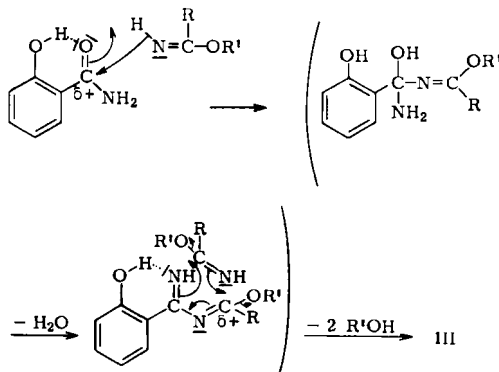
Es wurde deshalb versucht, die Ausweichreaktion durch Verwendung von Salicylamid anstelle der freien Salicylsäure zu unterdrücken; es sollten auf diese Weise die 4-Oxo-1.3-benzoxazine (Ia) synthetisiert werden.



Die Versuche zeigten jedoch, daß die Reaktion auch hierbei einen anderen Weg einschlägt. Es entstehen gemäß folgendem Schema Derivate des 6-[2-Hydroxyphenyl]-1.3.5-triazins.



Da andere aromatische Säureamide diese Reaktion nicht eingehen, scheint die OH-Gruppe in *o*-Stellung zur Carbonamid-Gruppe für das Gelingen der Umsetzung verantwortlich zu sein. Im Salicylamid dürfte über eine Wasserstoffbrücke sowohl die Aufrichtung der Carbonyl-Doppelbindung erleichtert als auch das Amid-C-Atom positiviert werden. Somit wird der nucleophile Angriff seitens des Imidstickstoffs des Imidsäureesters ermöglicht und hiermit die Reaktion eingeleitet:



An dieses System lagert sich ein zweites Molekül Imidsäureester, begünstigt durch den gleichen Wasserstoffbrückeneffekt (s. o.), an; unter Abspaltung von zwei Molekülen Alkohol entsteht dann das Triazinderivat.

Unter Verwendung von Benzimidssäureester, *p*-Methyl-benzimidssäureester, *p*-Nitro-benzimidssäureester und Phenyl-acetimidssäureester konnten Abkömmlinge des 1.3.5-Triazins dargestellt werden, von denen unseres Wissens bisher nur das Hydroxykyaphenin⁹⁾ beschrieben wurde.

Die Tabellen 1 und 2 enthalten die synthetisierten Amidiniumsalze. In Tabelle 3 sind die substituierten 1.3.5-Triazine aufgeführt.

Tab. 1. Amidinium-salicylate $C_7H_5O_3 H_2N^{\oplus}:C(NH_2)-R$ (IIa)

R	Schmp. (°C)	Ausb. (roh) (%)	umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
					Ber.	Gef.
$-[CH_2]_2-CN^{\ddagger}$	165 *)	95	Methanol	$C_{11}H_{13}N_3O_3$ (235.2)	C 56.16 H 5.57 N 17.86	56.55 5.63 17.78
$-[CH_2]_4-CN$	185 (Zers.)	80	Methanol	$C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263.3)	C 59.30 H 6.51 N 15.96	59.60 6.81 16.01
$-CH_2-C_6H_5$	200 (Zers.)	85	Wasser	$C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272.3)	N 10.29	10.42
$-C_6H_5$	205 (Zers.)	60	Wasser	$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.3)	N 10.85	10.75

*) Die bei 160° in den Schmelzpunktapparat gebrachte Substanz schmilzt bei 165°, um danach zu erstarren und sich bei 180° unscharf zu zersetzen.

Tab. 2. Amidinium-thiosalicylate $C_7H_5SO_2 H_2N^{\oplus}:C(NH_2)-R$ (IIb)

R	Schmp. (°C)	Ausb. (roh) (%)	umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
					Ber.	Gef.
$-CH_2-C_6H_5$	161 (Zers.)	60	Alkohol/ Äther	$C_{15}H_{16}N_2O_2S$ (288.3)	N 9.72 S 11.12	9.62 10.65
$-C_6H_5$	250 (Zers.)	40	Wasser	$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (274.3)	N 10.21 S 11.68	10.09 11.03

Tab. 3. 2.4-Disubstituierte 6-[2-Hydroxy-phenyl]-1.3.5-triazine (III)

R	Schmp. (°C)	umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
				Ber.	Gef.
$-CH_2-C_6H_5$	112	Methanol	$C_{23}H_{19}N_3O$ (353.4)	C 78.16 H 5.42 N 11.89	77.85 5.30 11.90
$-C_6H_5$	246	Eisessig	$C_{21}H_{15}N_3O$ (325.3)	N 12.92	12.91
$-C_6H_4-CH_3(p)$	254	Eisessig	$C_{23}H_{19}N_3O$ (353.4)	N 11.89	11.82
$-C_6H_4-NO_2(p)$	334	Pyridin	$C_{21}H_{13}N_5O_5$ (415.4)	N 16.86	17.02

⁹⁾ A. PINNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2937 [1890].

Der FARBERWERKE HOECHST AG, insbesondere Herrn Dr. H. RUSCHIG, danken wir für die Überlassung von Chemikalien, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung unserer Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

1. *Allgemeine Darstellung der Amidinium-salicylate bzw. -thiosalicylate (IIa, IIb)*: 0.02 Mol (2.8 g) *Salicylsäure* bzw. (3.1 g) *Thiosalicylsäure* werden in 15 ccm Methanol gelöst, 0.04 Mol des entsprechenden Imidsäureesters zugefügt und 5 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Danach zieht man das Lösungsmittel ab und fügt 60 ccm Äther zu. Nach dem Absaugen wird mit Äther gewaschen, i. Vak. getrocknet und, wie in Tab. 1 und 2 angegeben, umkristallisiert. Man erhält die Verbindungen in Form farbloser Nadeln bzw. Blättchen.

2. *Darstellung von Amidinium-benzoaten unter Ausschluß von Alkohol*: a) *Benzamidinium-benzoat*: 0.02 Mol (2.4 g) *Benzoessäure* werden in 40 ccm absol. Äther gelöst und 0.04 Mol (6 g) *Benzimidssäure-äthylester* zugefügt. Man läßt 48 Stdn. unter Luftabschluß bei Raumtemp. stehen, saugt ab, spült mit Äther nach, trocknet i. Vak. und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 0.8 g (17% d. Th.). Farblose Blättchen vom Schmp. 240°. Die Verbindung wurde durch die Reaktion mit Pikrinsäure zu *Benzamidinium-pikrat* (Schmp. 235°) identifiziert.

b) *Phenylacetamidinium-benzoat*: 0.02 Mol (2.4 g) *Benzoessäure* werden zusammen mit 0.04 Mol (6.4 g) frisch dest. *Phenylacetimidssäure-äthylester* 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man 40 ccm Äther zu, saugt ab, wäscht mit Äther und kristallisiert nach dem Trocknen i. Vak. aus Wasser um. Ausb. 1 g (20% d. Th.). Farblose Blättchen vom Schmp. 200°. Die Verbindung wurde durch die Reaktion mit Pikrinsäure zu *Phenylacetamidinium-pikrat* (Schmp. 225°) identifiziert.

3. *Allgemeine Darstellung der 6-[2-Hydroxy-phenyl]-1.3.5-triazine (III)*: 0.03 Mol (4.1 g) *Salicylamid* werden zusammen mit 0.06 Mol des entsprechenden *Imidsäureesters* auf 150° unter Abdestillieren des entstehenden Alkohol/Wasser-Gemisches erhitzt. Nach etwa 1 Stde. ist die Reaktion beendet. Man kühlt ab, fügt 30 ccm Methanol zu, zerkleinert gut, saugt ab, wäscht mit Methanol und kristallisiert, wie in Tab. 3 angegeben, um. Die Ausbeuten liegen bei 40% d. Th.

*) Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert.