

Franz Effenberger, Rolf Niess¹⁾ und Max Schick²⁾

Aminobenzole, VIII³⁾

Die Umlagerung von Carbamidsäure-phenylestern — Synthesen von 2.4-Dioxo-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazinen und Salicylamiden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 19. Januar 1972)

Das thermische Verhalten der aus Phenolen und Isocyanaten dargestellten Carbamidsäureester (Urethane) **1a–x** wird untersucht. *N*-Phenyl- und *N*-Benzoyl-carbamidsäure-phenylester lagern sich beim Erhitzen in *N*-substituierte Salicylamide **3** um. Die experimentellen Befunde machen einen intramolekularen Verlauf für diese der *Fries*-Umlagerung von Phenylestern vergleichbare Reaktion wenig wahrscheinlich. Bei der Thermolyse von *N*-Alkoxy-carbonyl-carbamidsäure-phenylestern entstehen Benzoxazinone **6**, die sich mit verd. Kalilauge unter CO₂-Abspaltung nahezu quantitativ in die Salicylamide **7** überführen lassen.

Aminobenzenes, VIII³⁾

The Rearrangement of Phenyl Carbamates — Syntheses of 2.4-Dioxo-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazines and Salicylamides

The thermal behavior of carbamates **1a–x** prepared from phenols and isocyanates is investigated. On heating, *N*-phenyl- and *N*-benzoylcarbamic acid phenyl esters rearrange to yield *N*-substituted salicylamides **3**. Experimental results render an intramolecular course of this reaction, which is analogous to the *Fries* rearrangement of phenyl esters, rather unlikely. Thermolysis of *N*-(alkoxycarbonyl)carbamic acid phenyl esters affords benzoxazinones **6**, which are decarboxylated with dilute KOH to give salicylamides **7** in almost quantitative yield.

Phenole werden unter kinetischer Kontrolle am Sauerstoff acyliert; die dabei gebildeten Phenylester lagern sich bei höherer Temperatur und unter Einwirkung von Friedel-Crafts-Katalysatoren in die thermodynamisch stabileren Acylphenole um (*Friessche* Verschiebung)⁴⁾. Isocyanate sind als Acylierungsmittel im weiteren Sinne anzusehen. Die *O*-Reaktion mit Phenolen zu Carbamidsäureestern (Urethanen) ist bekannt; über eine Umlagerung von Carbamidsäure-phenylestern zu Hydroxybenzamidinen finden sich jedoch in der Literatur keine Angaben.

¹⁾ Teil der Dissertation R. Niess, Univ. Stuttgart 1967.

²⁾ Dissertation M. Schick, Univ. Stuttgart 1969.

³⁾ VII. Mitteil.: F. Effenberger, G. Prossel, E. Auer und P. Fischer, Chem. Ber. 103, 1456 (1970).

⁴⁾ Zusammenfassung in H. J. Shine, Aromatic Rearrangements, S. 72 ff., Elsevier Publ. Co., London 1967.

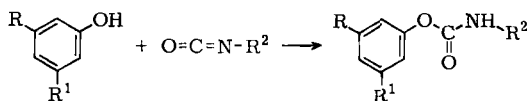
Wie wir früher gezeigt haben, kann durch die Einführung zweier *m*-ständiger Dialkylaminogruppen die *C*-Nucleophilie in Phenolen soweit erhöht werden, daß 3,5-Bis-dialkylamino-phenole mit Isocyanaten glatt unter Kern-Substitution zu Salicylamiden reagieren⁵⁾. Eine der *C*-Reaktion vorgelagerte Urethanbildung haben wir dabei nicht beobachtet. Diese Befunde ließen erwarten, daß bei *m*-Dialkylamino-phenolen³⁾ *O*- und *C*-Reaktivität in etwa vergleichbar wären und damit die Möglichkeit einer *O* → *C*-Umlagerung bestünde.

Wir haben daher das Problem der *O/C*-Konkurrenzreaktion von Isocyanaten mit 3-Dialkylamino-phenolen untersucht und dabei auch die Synthese von Heterocyclen aus *N*-Alkoxy-carbonyl- bzw. *N*-Acyl-carbaminsäure-phenylestern⁵⁾ eingehend bearbeitet.

A. Carbaminsäure-phenylester

Als nucleophile Addition an die C=O-Doppelbindung wird die Carbamatbildung aus Alkoholen und Isocyanaten durch elektronenliefernde Substituenten im Alkohol und durch ziehende Gruppen im Isocyanat begünstigt⁶⁾; Zugabe tertiärer Amine beschleunigt die Reaktion merklich⁷⁾.

Wir haben eine Reihe von Phenolen mit verschiedenen Isocyanaten umgesetzt; auch hierbei konnte in den Fällen, wo sich die Komponenten nicht direkt miteinander umsetzen, durch Zugabe von Triäthylamin die Reaktion erzwungen werden.



1a - w

| | R | R ¹ | R ² | | R | R ¹ | R ² |
|-----------|---|----------------------------------|---|-----------|------------------|----------------------------------|--|
| 1a | H | N(CH ₃) ₂ | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | 1m | H | Morpholino | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| b | H | Pyrrolidino | " | n | CH ₃ | CH ₃ | " |
| c | H | Piperidino | " | o | Cl | Cl | " |
| d | H | Morpholino | " | p | OCH ₃ | OCH ₃ | " |
| e | H | Pyrrolidino | C ₆ H ₅ | q | OCH ₃ | OCH ₃ | CO ₂ CH ₃ |
| f | H | Piperidino | " | r | H | N(CH ₃) ₂ | COC ₆ H ₅ |
| g | H | Morpholino | " | s | H | Pyrrolidino | " |
| h | H | H | CO ₂ C ₂ H ₅ | t | H | Piperidino | " |
| i | H | CH ₃ | " | u | H | Morpholino | " |
| j | H | OCH ₃ | " | v | H | Pyrrolidino | COC ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>) |
| k | H | Cl | " | w | H | Piperidino | " |
| l | H | Piperidino | " | | | | |

⁵⁾ F. Effenberger und R. Niess, Angew. Chem. **79**, 474 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 455 (1967).

⁶⁾ J. H. Saunders und R. J. Slocombe, Chem. Reviews **43**, 207 (1948).

⁷⁾ J. W. Baker, J. chem. Soc. [London] **1947**, 714.

Die Ergebnisse der Umsetzungen von Phenolen mit Isocyanaten sind in Tab. 1 zusammengefaßt; selbst aus 3-Dialkylamino-phenolen entstehen unterhalb 100° ausschließlich die Carbamate 1 und keine C-Substitutionsprodukte. NMR- und IR-Spektren sind beweisend für die Urethanstruktur der Verbindungen 1a–w (s. Abschnitt D).

Tab. 1. Carbamidsäure-phenylester 1 aus Phenolen und Isocyanaten

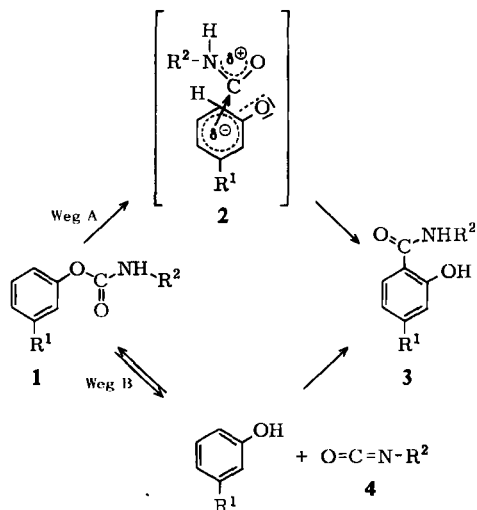
| Nr. | -phenol | Eingesetzt | -isocyanat | 1 | Erhaltene Carbamate Form | Ausb. % | Schmp. |
|-----|-----------------|-----------------|------------|---|---|---------|----------------------------|
| 1 | 3-Dimethylamino | Cyclohexyl | | a | farbl. Krist. (Cyclohexan) | 60 | 148° |
| 2 | 3-Pyrrolidino | Cyclohexyl | | b | farbl. Krist. (Benzol/ Petroläther) | 62 | 139° |
| 3 | 3-Piperidino | Cyclohexyl | | c | farbl. Nadeln (Benzol/ Petroläther) | 62 | 110° |
| 4 | 3-Morpholino | Cyclohexyl | | d | farbl. Nadeln (Äther) | 60 | 144° |
| 5 | 3-Pyrrolidino | Phenyl | | e | farbl. Krist. (CH ₃ OH/H ₂ O) | 68 | 133–135° |
| 6 | 3-Piperidino | Phenyl | | f | farbl. Krist. (CH ₃ OH/H ₂ O) | 73 | 135–136° |
| 7 | 3-Morpholino | Phenyl | | g | farbl. Krist. (CH ₃ OH) | 82 | 153° |
| 8 | 3-H | Äthoxycarbonyl | | h | farbl. Flüssigkeit | 43 | Sdp. _s 125–130° |
| 9 | 3-Methyl | Äthoxycarbonyl | | i | farbl. Nadeln (Äther) | 89 | 64° |
| 10 | 3-Methoxy | Äthoxycarbonyl | | j | farbl. Krist. (HCCl ₃) | 60 | 46–48° |
| 11 | 3-Chlor | Äthoxycarbonyl | | k | farbl. Krist. (Benzol/ Petroläther) | 87 | 66° |
| 12 | 3-Piperidino | Äthoxycarbonyl | | l | gelbliches Öl | 50 | ca. 28° |
| 13 | 3-Morpholino | Äthoxycarbonyl | | m | farbl. Krist. (Benzol) | 61 | 124–126° |
| 14 | 3.5-Dimethyl | Äthoxycarbonyl | | n | farbl. Krist. (Äther) | 97 | 78° |
| 15 | 3.5-Dichlor | Äthoxycarbonyl | | o | farbl. Nadeln (Äther) | 87 | 106–108° |
| 16 | 3.5-Dimethoxy | Äthoxycarbonyl | | p | farbl. Krist. (Benzol/ Petroläther) | 82 | 82–85° |
| 17 | 3.5-Dimethoxy | Methoxycarbonyl | | q | farbl. Krist. (CH ₃ OH/H ₂ O) | 71 | 110° |
| 18 | 3-Dimethylamino | Benzoyl | | r | farbl. Krist. | 64 | 144–145° |
| 19 | 3-Pyrrolidino | Benzoyl | | s | farbl. Krist. | 82 | 148–150° |
| 20 | 3-Piperidino | Benzoyl | | t | farbl. Krist. (CH ₃ OH/H ₂ O) | 92 | 148–149° |
| 21 | 3-Morpholino | Benzoyl | | u | farbl. Krist. | 82 | 153–155° |
| 22 | 3-Pyrrolidino | p-Chlor-benzoyl | | v | farbl. Krist. | 91 | ca. 190° |
| 23 | 3-Piperidino | p-Chlor-benzoyl | | w | farbl. Krist. (Benzol/ Petroläther) | 68 | 144° |

B. Umlagerung *N*-substituierter Carbamidsäure-[3-dialkylamino-phenylester]

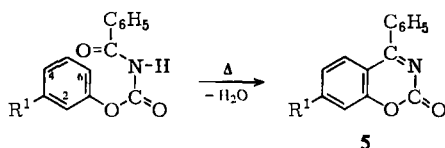
Werden die *N*-Phenyl-carbamate 1e, f und x⁸⁾ 4 Stdn. in Dichlorbenzol auf 150° erhitzt, so isoliert man im Gemisch mit den eingesetzten Carbamaten 1 Salicylamide 3. Das Verhältnis 1/3 variiert in Abhängigkeit von R¹; doch erhält man bei der direkten Umsetzung der 3-Amino-phenole mit Isocyanaten unter diesen Reaktionsbedingungen ein Gemisch aus 1 und 3 in vergleichbarem Verhältnis (Tab. 2).

Die *N*-Benzoyl-carbamate 1s, t, v und w lagern sich bereits bei dreistündigem Erhitzen auf 100° weitgehend zu 3 um; als Nebenreaktion finden wir hierbei in manchen Fällen intramolekularen Ringschluß zu 1.3-Benzoxazinonen-(2) 5 (Tab. 2).

⁸⁾ E. Stedman, Biochem. J. 20, 725 (1926).



| | R ¹ | R ² |
|-----------------|-----------------------------------|---|
| 1,3e | Pyrrolidino | C ₆ H ₅ |
| f | Piperidino | " |
| x ⁹⁾ | (CH ₃) ₂ N | " |
| s | Pyrrolidino | COC ₆ H ₅ |
| t | Piperidino | " |
| v | Pyrrolidino | COC ₆ H ₄ -C1-(p) |
| w | Piperidino | " |

4a: R² = C₆H₅b: R² = COC₆H₅

5

Rückspaltung von Carbamaten in Phenole und Isocyanate ist mehrfach nachgewiesen worden⁹⁾. Die Bildung der Salicylamide **3** kann daher sowohl über einen thermodynamisch kontrollierten elektrophilen Angriff des Isocyanats am Phenol verlaufen (Weg B) wie als intramolekulare Umlagerung über **2** (Weg A). Für das Zwischenprodukt einer intramolekularen Umlagerung sind außer **2** auch andere Strukturen denkbar, die ein 1:1-Addukt aus elektrophiler Carbonylkomponente und elektronenreichem Aromaten beschreiben, etwa ein (orientierter) π -Komplex von nichtprotoniertem Isocyanat mit Phenol.

⁹⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VIII, S. 126, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952; A. M. Tartakovskaja, A. A. Blagonrova und J. A. Strepikheev, Vysokomol. Soed. **12 B**, 84 (1970), C. A. **72**, 110606 w (1970).

Voraussetzung für die Umlagerung der Carbamate **1** ist mindestens ein stark schiebender Substituent im Phenolring; *N*-Phenyl-carbamidsäure-[3-methoxy-phenylester]¹⁰⁾ z. B. lagert bei 4stündigem Erhitzen auf 140° noch nicht um. Die Begünstigung der Umlagerung durch schiebende Reste R¹ in der Phenol- und ziehende Gruppen R² in der Amidkomponente von **1** läßt darauf schließen, daß der elektrophile Angriff am Phenolring der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und nicht die Spaltung der Esterbindung. Dieser Befund trifft jedoch für Weg A und B gleichermaßen zu.

Tab. 2. Thermolyse der *N*-Phenyl- und *N*-Benzoyl-carbamidsäure-[3-dialkylamino-phenylester]

| Eingesetzte Verbindungen | Reakt.- Bedingungen | erhaltene Produkte (%, bez. auf einges. Verbb.) | | |
|----------------------------------|---------------------|--|----------------|-----------------------|
| | | Carbamat | Salicylamid | Benzoxazinon 5 |
| 1e | 4 Stdn., 150° | 1e (11) | 3e (52) | |
| 3-Pyrrolidino-phenol + 4a | 4 Stdn., 150° | 1e (11) | 3e (52) | |
| 1f | 4 Stdn., 150° | 1f (41) | 3f (39) | |
| 3-Piperidino-phenol + 4a | 4 Stdn., 150° | 1f (30) | 3f (40) | |
| 1x | 4 Stdn., 150° | 1x (35) | 3x (33) | |
| 1s | 3 Stdn., 100° | | 3s (39) | 5s (11) |
| 3-Pyrrolidino-phenol + 4b | 3 Stdn., 100° | | 3s (43) | 5s (10) |
| 1t | 3 Stdn., 100° | 1t (9) | 3t (51) | |
| 1v | 3 Stdn., 100° | | 3v (73) | |
| 1w | 3 Stdn., 100° | Spuren | 3w (63) | |

Wir haben daher versucht, über ein Kreuzungsexperiment zwischen inter- und intramolekularem Verlauf zu unterscheiden. Die Carbamate **1s** und **w** werden gemeinsam erhitzt; dabei entstehen die Salicylamide **3s**, **t**, **v** und **w**, was den Schluß auf eine intermolekulare Umlagerung zuläßt. Erhitzt man jedoch ein Gemisch von **1s** und **w** nur kurzzeitig, so lassen sich neben **1s** und **w** auch die Carbamate **1t** und **v** nachweisen. Da eine solche Umesterung der Salicylamidbildung jederzeit vorgelagert sein kann, ist das Ergebnis des Kreuzversuchs allein kein Beweis für einen intermolekularen Verlauf der Umlagerung.

Bei der Diskussion des Mechanismus der *Fries*-Umlagerung wird als weiteres Kriterium die Isomerenverteilung der Umlagerungsprodukte herangezogen. Ausschließliche *o*-Umlagerung wird als Beweis für eine intra-, *p*-Umlagerung als Beweis für einen intermolekularen Prozeß gewertet⁴⁾. Aufgrund der dirigierenden Wirkung der Substituenten kann die Carbonamidgruppe beim Erhitzen von **1e**, **f** und **x** in die 2-, 4- oder 6-Position (relativ zum phenolischen OH) wandern. Wir isolierten nur die Salicylamide **3**; sterische Hinderung in den beiden anderen Positionen durch die sperrigen Dialkylaminoreste¹¹⁾ dürfte für die ausschließliche *o*-Umlagerung nach C-6 verantwortlich sein, die daher keinen Beweis für einen intramolekularen Verlauf der Reaktion darstellt. *Dewar* und *Hart*¹²⁾ haben kürzlich für die *Fries*-Umlagerung zwei parallel verlaufende, miteinander konkurrierende Mechanismen vorgeschlagen:

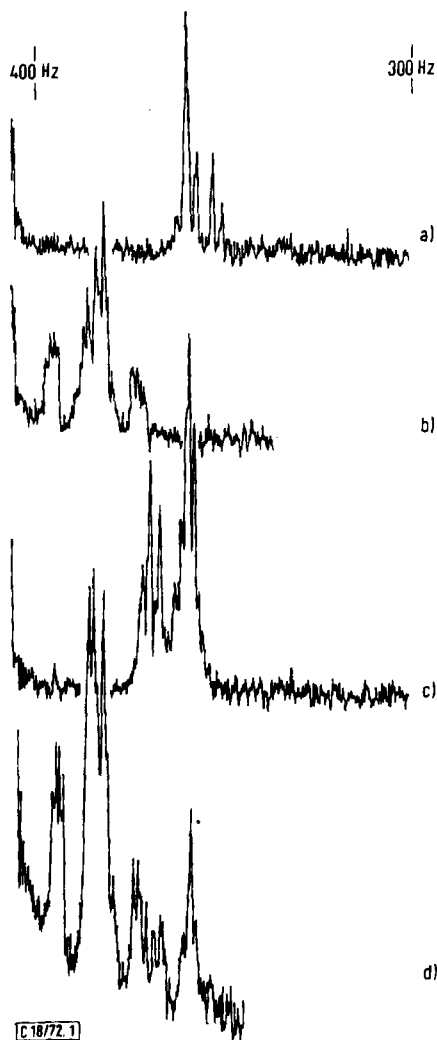
¹⁰⁾ M. T. Leffler und E. J. Matson, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3439 (1948).

¹¹⁾ F. Effenberger, E. Auer und P. Fischer, Chem. Ber. **103**, 1440 (1970).

¹²⁾ M. J. S. Dewar und L. S. Hart, Tetrahedron [London] **26**, 973 (1970).

a) eine intramolekulare Umlagerung über einen echten π -Komplex, die ausschließlich zu *o*-Produkten führt,

b) eine rascher verlaufende Reaktion, bei der der Phenylester durch überschüssige Lewis-Säuren oder H^+ -Ionen in ein Ionenpaar gespalten wird, das dann „quasi-intramolekular“ zu *o*- und *p*-Produkt weiterreagiert oder intermolekular eine zweite aromatische Molekel acyliert.



NMR-Signale der aromatischen Ringprotonen von

- a) 4-Pyrrolidino-*N*-phenyl-salicylamid (3e) (3-, 5-H; 0.5 *m* in *o*-C₆H₄Cl₂; 140°)
 b) *N*-Phenyl-carbaminsäure-[3-pyrrolidino-phenylester] (1e) (2-, 4-, 6-H; 1.0 *m* in *o*-C₆H₄Cl₂; 140°)
 c) 3-Pyrrolidino-phenol (2-, 4-, 6-H; 1.0 *m* in *o*-C₆H₄Cl₂; 140°)
 d) 1e (1.0 *m* in *o*-C₆H₄Cl₂; 175°)

Der Mechanismus nach b) wird auch für die direkte 1 : 1 : 1-Umsetzung von Phenol, Acylhalogenid und Friedel-Crafts-Katalysator angenommen.

Prinzipiell lassen sich diese Vorstellungen auf die Umlagerung der Carbamidsäurephenylester übertragen, wie das oben angegebene Reaktionsschema zeigt. Im Unterschied zur *Fries*-Verschiebung lassen sich die Carbamate bereits ohne Katalysator leicht rückspalten; dabei entstehen relativ stabile Komponenten (Phenole und Isocyanate), was den unter b) beschriebenen Mechanismus noch weiter begünstigen muß. Das vergleichbare Produktspektrum (1 : 3) bei der Umlagerung von **1** einerseits und bei der direkten Umsetzung von Phenolen und Isocyanaten andererseits (s. Tab. 2) stützt diese Annahme. Wir sehen daher für die Umlagerung der Carbamate **1** den Weg B – Rückspaltung und anschließende elektrophile Aromatensubstitution – als wahrscheinlicher an. Über Rückspaltung und alternative Carbamatbildung ist auch die Umesterung plausibel zu deuten.

Hochtemperatur-NMR-Spektren liefern einen direkten Beweis für die Rückspaltung der Carbamate in Phenol und Isocyanat und machen somit Weg B für die Umlagerung weiter wahrscheinlich. Abbild. 1a) zeigt die Resonanzen der aromatischen Ringprotonen 3-, 5-H des 4-Pyrrolidino-*N*-phenyl-salicylamids (**3e**); das Spektrum der Protonen 2-, 4-, 6-H des *N*-Phenyl-carbamidsäure-[3-pyrrolidino-phenylesters] (**1e**) ist in Abbild. 1b), das der Kernprotonen 2-, 4-, 6-H im 3-Pyrrolidino-phenol in Abbild. 1c) wiedergegeben (alle Aufnahmen bei 140° in *o*-Dichlorbenzol). Die Absorptionen der drei Verbindungen sind weit genug getrennt und hinreichend voneinander verschieden, um eine NMR-spektroskopische Unterscheidung zu ermöglichen. Abbild. 1d) zeigt das Spektrum einer Lösung von **1e** in *o*-Dichlorbenzol bei 175°. Eindeutig sind neben den Signalen des Carbamats **1e** bei etwas höherem Feld die stärker abgeschirmten Kernprotonen 2-, 4-, 6-H des 3-Pyrrolidino-phenols zu erkennen (Intensitätsverhältnis ~ 8 : 1).

C. 2.4-Dioxo-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazine **6** und ihre Spaltung zu Salicylamiden **7**

Bei der *O* → *C*-Umlagerung des *N*-Benzoyl-carbamats **1s** beobachtet man als Nebenreaktion intramolekularen Ringschluß zum Benzoxazin **5s**. Ist die Umlagerung zum Salicylamid erschwert, so wird die Cyclisierung zur Hauptreaktion⁵⁾; sie stellt damit einen allgemein anwendbaren Syntheseweg für 1.3-Benzoxazine dar.

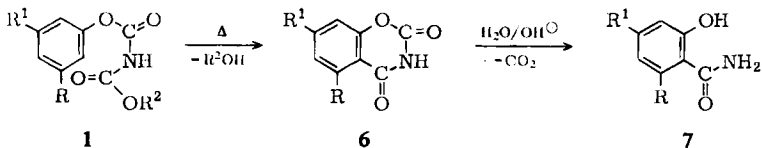
Als verkappte Salicylamide zeigen 4-Oxo-4H-1.3-benzoxazine pharmakologische Wirksamkeit¹³⁾. Die Darstellung substituierter Vertreter geht meist von den entsprechenden, teilweise schwer zugänglichen Salicylsäurederivaten aus^{13,14)}. Die Ringschlußreaktion der leicht herstellbaren Carbamidsäure-phenylester bietet eine gute Möglichkeit zur Synthese substituierter 1.3-Benzoxazine; dabei haben sich

¹³⁾ L. Shapiro, I. M. Rose und L. Freedmann, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2811 (1957); G. Wagner, D. Singer und W. Weuffen, Pharmazie **21**, 161 (1966).

¹⁴⁾ A. Einhorn und C. Mettler, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3647 (1902); Boehringer Ingelheim G.m.b.H (Erf. K. Hassbacher), Amer. Pat. 3355453, C. A. **69**, 19169 h (1968); Stecker International S.p.A. (Erf. W. E. Lange und J. C. Anderson), Franz. Pat. 1481713, C. A. **68**, 105215 f (1968).

N-Alkoxy-carbonyl-carbaminsäure-phenylester als besonders günstig erwiesen. So entstehen beim Erhitzen der Carbamate **1h–q** in einem hochsiedenden Lösungsmittel unter Alkoholabspaltung die 2,4-Dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazine **6**.

Als elektrophile aromatische Substitution wird die Cyclisierung durch positiv elektromere Reste *R* und *R*¹ begünstigt; so sinkt bei den monosubstituierten Phenyl-carbamatn (*R* = H) die Ausbeute an **6** unter vergleichbaren Bedingungen in der Reihe *R*¹ = OCH₃ > CH₃ > H > Cl deutlich ab. Während **6j** in 65proz. Ausbeute anfällt, erhält man das Monochlorderivat nur noch zu 20% (15 Stdn., 200–220°). Beim Erhitzen der Dichlorverbindung **1o** entsteht überhaupt kein Oxazinon **6** mehr, sondern unter Zersetzung des Carbamats Cyanursäure.



| | R | R ¹ | |
|-----------|------------------|------------------|-----------|
| 6h | H | H | 7h |
| i | H | CH ₃ | i |
| j | H | OCH ₃ | j |
| k | H | Cl | k |
| l | H | Piperidino | l |
| m | H | Morpholino | m |
| n | CH ₃ | CH ₃ | n |
| p | OCH ₃ | OCH ₃ | |

Im Fall zweier unterschiedlicher Substituenten *R* und *R*¹ kann der Ringschluß zu zwei Isomeren führen. Wir haben als unsymmetrisch substituierte Carbamate **1** nur monosubstituierte Derivate (*R* = H) eingesetzt. Wie schon *Hauser* und *Weiss* festgestellt haben¹⁵⁾, ist der sterische Effekt hierbei entscheidend; in allen Fällen isolierten wir nur ein Isomeres mit Ringschluß in *p*-Stellung zu *R*¹.

In verd. Kalilauge gehen die Benzoxazinone **6** unter CO₂-Abspaltung glatt in die Salicylamide **7** über¹⁶⁾. Mit konzentrierten Laugen oder Mineralsäuren entstehen die entsprechenden Salicylsäuren¹⁷⁾. Die hydrolytische Spaltung der Kondensationsprodukte **6** eröffnet, ausgehend von entsprechenden Phenolen, einen einfachen Syntheseweg zu definiert substituierten Salicylsäurederivaten, die über eine *Kolbe-Schmitt*-Reaktion nicht oder nur in schlechter Ausbeute zugänglich sind.

D. Struktursicherung

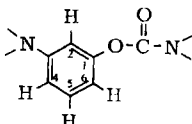
Die Verbindungen **1a–w** sind durch Elementaranalyse und Mol.-Gewichts-Bestimmung als 1:1-Umsetzungsprodukte von Phenol und Isocyanat ausgewiesen. Neben einem elektrophilen Angriff des Isocyanats am O ist eine Kernacylierung zu diskutieren, die jedoch anhand der spektroskopischen Befunde ausgeschlossen werden kann. Das

¹⁵⁾ C. R. Hauser und M. J. Weiss, J. org. Chemistry **14**, 453 (1949).

¹⁶⁾ G. Wagner, Arch. pharmaz. **290**, 520 (1957).

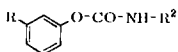
¹⁷⁾ E. Mameli, Gazz. chim. ital. **56**, 759 (1926).

ABCM-System der aromatischen Protonen in den *m*-Dialkylamino-phenolen³⁾ erscheint bei **1a**–**w** etwas zu tieferem Feld verschoben, bleibt aber in seiner Struktur erhalten: Resonanzen von drei Protonen (2-, 4-, 6-H) bei höherem, von einem Proton (5-H) bei niedrigerem Feld (*m*-Stellung zu den beiden +M-Substituenten). Aufgrund der *o*-Kopplung mit zwei nachbarständigen H-Atomen zeigt die 5-H-Absorption annähernd Tripletstruktur. Bei einer elektrophilen Substitution in 4- oder 6-Position wäre nur noch eine *o*-Kopplung möglich und die 5-H-Resonanz in ein Dublett aufgespalten (s. u.); das Intensitätsverhältnis innerhalb des Aromatenspektrums müßte 2 : 1 betragen.



Die *N*-Cyclohexyl- und *N*-Phenyl-carbamidsäureester (**1a**–**g**) zeigen in dem für Carbamate charakteristischen Bereich (1700–1730/cm¹⁸) eine Doppelbande bei 1705–1715 und 1735–1745/cm, wobei die schwächere Absorption oft nur als Schulter der intensiveren Bande erscheint (Tab. 3). Für die –CO–NH–CO-Gruppierung in heterocyclischen Systemen wird ein Absorptionsbereich von 1720–1790 und 1670 bis 1710/cm angegeben¹⁸). In Einklang damit finden wir bei den *N*-Benzoyl-carbamidsäureestern **1r**–**u** die Amidbande I (ebenfalls aufgespalten) bei 1782 bzw. 1767/cm und die C=O-Valenzschwingung der zweiten Carbonylgruppe deutlich abgesetzt bei 1685 bis 1690/cm. Stärker elektronenabziehende Reste verschieben beide Absorptionen wie erwartet zu höheren Frequenzen (**1v**, **w**, **m**).

Tab. 3. IR-Absorptionen *N*-substituierter Carbamidsäure-[3-dialkylamino-phenylester] (cm⁻¹, KBr)



| | R ² | R ^{a)} | N–H | Amidbande I ^{b)} | | C=O | Amidbande II |
|-----------|--|-----------------|--------------|---------------------------|------|------|--------------|
| 1b | C ₆ H ₁₁ | Pyr | 3295 | 1735 | 1706 | | 1532 |
| a | | Dime | 3395, 3280 | sh | 1706 | | breit |
| c | | Pip | 3300 | 1742 | 1709 | | 1544 |
| d | | Mor | 3310 | 1734 | sh | | 1519 |
| e | C ₆ H ₅ | Pyr | 3330 | sh | 1711 | | 1532 |
| x | | Dime | 3335 | sh | 1712 | | breit |
| f | | Pip | 3345 | sh | 1717 | | 1541 |
| g | | Mor | 3360 | 1746 | sh | | 1534 |
| s | COC ₆ H ₅ | Pyr | 3260, 3200 | 1782 | 1766 | 1686 | 1523 |
| r | | Dime | ~3230 | 1780 | 1768 | 1684 | breit |
| t | | Pip | 3260, 3200 | 1781 | 1766 | 1687 | 1520 |
| u | | Mor | 3270, 3205 | 1783 | 1768 | 1686 | 1520 |
| v | COC ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>) | Pyr | 3285, (3195) | 1792 | 1770 | 1690 | 1514 |
| w | | Pip | 3285, (3200) | 1790 | 1771 | 1689 | breit |
| m | CO ₂ C ₂ H ₅ | Mor | | 1803 | | | |

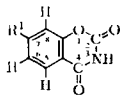
a) Pyr = Pyrrolidino, Dime = Dimethylamino, Pip = Piperidino, Mor = Morpholino.

b) sh = Schulter der Hauptabsorption.

¹⁸⁾ L. J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966.

Der Ringschluß der *N*-Alkoxy-carbonyl-carbamate zu Benzoxazindionen **6** kann in 2- oder 6-Position erfolgen. Das 5-H-Dublett ($J_{ortho} \sim 9$ Hz) im NMR-Spektrum beweist, daß die intramolekulare Acylierung an C-6 unter Bildung von **6** stattfindet (Tab. 4).

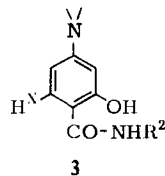
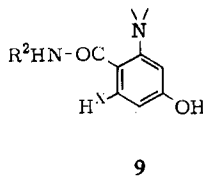
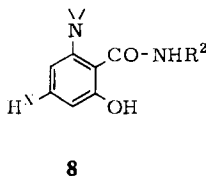
Tab. 4. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 7-Dialkylamino-2.4-dioxo-3.4-dihydro-2*H*-1.3-benzoxazine **6** (δ [ppm], TMS als int. Standard)



| | R ¹ | Lösungsmittel | 5-H (d) | 6-H (q) | 8-H (d) | $J_{5,6}$ [Hz] | $J_{6,8}$ [Hz] |
|-----------|-----------------------------------|-------------------------------|---------|---------|---------|-------------------|-------------------|
| | Pyrrolidino | DMSO-d ₆ , 100° | 7.62 | 6.51 | 6.23 | 8.7 | 2.1 |
| | (CH ₃) ₂ N | DMSO-d ₆ | 7.72 | 6.74 | 6.46 | 8.9 | 2.1 |
| 6l | Piperidino | DMSO-d ₆ | 7.63 | 6.83 | 6.58 | 8.9 | 2.3 |
| 6m | Morpholino | DMSO-d ₆ | 7.73 | 6.97 | 6.77 | 9.0 | 2.1 |

Bei der alkalischen Decarboxylierung von **6** können nur die Salicylamide **7** entstehen; für **7i** und **j** haben wir durch IR-Spektren und Mischschmelzpunkt die Identität der Hydrolyseprodukte mit authentischem Material^{19, 20} nachweisen können; damit ist die Struktur der Benzoxazindione **6** auch chemisch abgesichert.

Die Umlagerung der Carbamate kann, wie bereits erwähnt, zu drei stellungs-isomeren Benzamiden (**3**, **8**, **9**) führen:

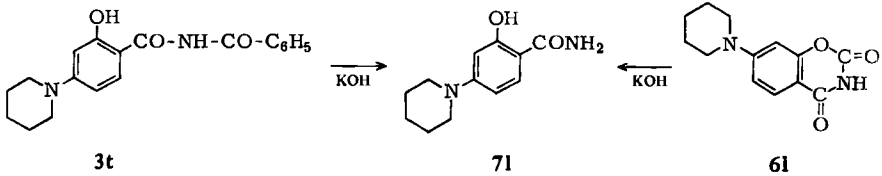


Umlagerung in die 2-Position zu **8** ist anhand der NMR-Spektren auszuschließen, die für das *m*-Proton H^X ein klares Dublett in einem ABX-System zeigen (**1v**, w : J_{ortho} 8.4 Hz). Das Aromatenspektrum erlaubt keine Entscheidung zwischen **9** und **3**, doch müßten sich die Verdrillung des Dialkylaminoestes durch die sperrige Carbonamidgruppe in **9** sowie der Anisotropieeffekt der C=O-Funktion an den Resonanzen der N-CH-Protonen ablesen lassen¹¹). Die nahezu identische Signallage der Dialkylaminoprotonen in den Carbamaten **1** und den Umlagerungsprodukten spricht für die Salicylamid-Struktur **3**; ein Vergleich der sehr ähnlichen NMR-Spektren etwa von **3v**, **w** und von Salicylamiden, die sich bei der alkalischen Decarboxylierung von Benzoxazindionen bilden, sichert diese Zuordnung weiter ab (Tab. 5).

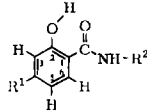
¹⁹) R. Anschütz, Liebigs Ann. Chem. **439**, 14 (1924).

²⁰) P. Pfeifer und H. Glaser, J. prakt. Chem. **151**, 145 (1938).

Bei der alkalischen Verseifung von **3t** und bei der alkalischen Decarboxylierung von **6l** entstehen identische Produkte (4-Piperidino-salicylamid); damit ist die Struktur **3** für die Umlagerungsprodukte der Phenyl-carbamate **1** auch chemisch gesichert.



Tab. 5. NMR-Daten der Kernprotonen von 4-Dialkylamino-salicylamiden (δ [ppm], TMS als int. Standard)



| | R ² | R ¹ | Lösungsmittel | 3-H (d) ^{a)} | 5-H (q) | 6-H (d) | J _{5,6} [Hz] | J _{3,5} [Hz] |
|-----------|---|----------------|-------------------------------|-----------------------|---------|---------|-----------------------|-----------------------|
| | H | Pyrrolidino | DMSO-d ₆ | 5.87 | 6.08 | 7.65 | 8.9 | 2.1 |
| 7l | H | Piperidino | DMSO-d ₆ | 6.23 | 6.42 | 7.64 | 8.9 | |
| 7m | H | Morpholino | DMSO-d ₆ | 6.29 | 6.47 | 7.70 | 8.8 | |
| 3v | COC ₆ H ₄ Cl-(<i>p</i>) | Pyrrolidino | DMSO-d ₆ , 100° | 6.02 ^{b)} | 6.18 | 7.73 | 8.5 | 2.2 |
| 3w | COC ₆ H ₄ Cl-(<i>p</i>) | Piperidino | DMSO-d ₆ , 100° | ~6.35 ^{b)} | ~6.50 | 7.74 | 8.4 | |

^{a)} d = Dublett, q = Quadruplett.

^{b)} Das 6-H-Dublett ist im AA'BB'-Spektrum des *p*-Chlor-benzoylrests klar ablesbar; bei der Piperidinverbindung ist der AB-Teil einer first order-Analyse nicht mehr zugänglich.

Dr. P. Fischer danken wir für wertvolle Anregungen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für die großzügige Förderung dieses Forschungsvorhabens verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

A. Carbamidsäure-phenylester **1** (Tabb. 1 und 6)

Allgemeine Arbeitsweise: Dialkylaminophenol und Isocyanat werden im Molverhältnis 1 : 1, evtl. unter Zugabe äquimolarer Mengen Triäthylamin, umgesetzt; die Aufarbeitung richtet sich nach der Löslichkeit der gebildeten Carbamate. Meist fällt das Produkt unter den Reaktionsbedingungen direkt kristallin an (Methode A); kristallisiert das Carbamat nur teilweise aus, kann es durch Abkühlen auf -40° vollständig ausgefällt werden (Methode B). Scheidet sich kein Produkt ab, wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zur Kristallisation gebracht (Methode C); ölig anfallende Carbamate werden über eine Säule gereinigt.

B. Umlagerung *N*-substituierter Carbamidsäure-[3-dialkylamino-phenylester]

1. *Thermolyse der N-Phenyl-carbamate 1e, f und x:* 5–10 mMol Carbamat werden in *o*-Dichlorbenzol unter N₂ 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Die Aufarbeitung richtet sich nach der Löslichkeit der entstehenden Produkte.

a) 2.82 g (10 mMol) **1e** werden in 30 ccm *o*-Dichlorbenzol erhitzt, anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der zähe Rückstand mit Benzol/Petroläther (1 : 5) aufgeköcht. 1.45 g (52 %) *4*-Pyrrolidino-salicylsäure-anilid (**3e**) bleiben ungelöst zurück, Schmp. 209–211°.

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282.3) Ber. C 72.32 H 6.52 N 10.07 Gef. C 72.09 H 6.47 N 10.02

Durch Zugabe von Petroläther werden aus dem Filtrat 0.3 g (11 %) **1e** zurückerhalten (Schmp. 134°, Misch-Schmp. 134°).

b) 0.82 g (0.005 Mol) *3*-Pyrrolidino-phenol und 0.6 g (0.005 Mol) Phenylisocyanat (**4a**) werden in 20 ccm *o*-Dichlorbenzol zusammengegeben und nach a) umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 0.75 g (52 %) **3e**, Schmp. 209–211°, und 0.15 g (11 %) **1e**, Schmp. 134°.

c) 1.48 g (5 mMol) **1f** werden in 30 ccm *o*-Dichlorbenzol erhitzt. Nach zweitägigem Stehenlassen sind 0.58 g (39 %) *4*-Piperidino-salicylsäure-anilid (**3f**) auskristallisiert, Schmp. 184 bis 186°.

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296.4) Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45 Gef. C 72.72 H 6.53 N 9.67

Aus dem Filtrat isoliert man nach Abziehen des Lösungsmittels 0.6 g (41 %) **1f**, Schmp. 132–134°.

d) 0.89 g (5 mMol) *3*-Piperidino-phenol und 0.6 g Phenylisocyanat (**4a**) werden, wie bei b) beschrieben, umgesetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus 50 ccm Benzol/Petroläther (1 : 2) umkristallisiert. Ausb. 0.60 g (40 %) **3f**, Schmp. 184 bis 186°. Nach Einengen des Filtrats kristallisieren 0.45 g (30 %) **1f**, Schmp. 131–133°, aus.

e) 1.0 g (3.9 mMol) **1x**⁸⁾ werden in 40 ccm *o*-Dichlorbenzol erhitzt, anschließend werden durch Zugabe von Petroläther 0.33 g (33 %) *4*-Dimethylamino-salicylsäure-anilid (**3x**) ausgefällt.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.23 H 6.30 N 11.19

Aus dem Filtrat werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel 0.35 g (35 %) **1x**, Schmp. 146–149°, isoliert.

f) 2.39 g (0.01 Mol) *N*-Phenyl-carbaminsäure-[3-methoxy-phenylester]¹⁰⁾ werden in 30 ccm *o*-Dichlorbenzol erhitzt; das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, Ausb. 2.26 g (95 %) Ausgangsverbindung, Schmp. 123° (Lit.¹⁰⁾: 123–124°).

2. Thermolyse der *N*-Benzoyl-carbamate **1s**, **t**, **v** und **w**

a) 1.03 g (3 mMol) **1s** werden in 20 ccm *o*-Dichlorbenzol 3 Stdn. unter N_2 auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisieren 0.40 g (39 %) *4*-Pyrrolidino-*N*-benzoyl-salicylamid (**3s**) in metallisch glänzenden Blättchen aus, Schmp. 227–228°.

$C_{18}H_{18}N_2O_3$ (310.3) Ber. C 69.66 H 5.85 N 9.03 Gef. C 69.38 H 5.82 N 8.86

Das Filtrat wird eingengt und der schmierige Rückstand zweimal aus Benzol/Petroläther (2 : 1) umkristallisiert. Ausb. 0.11 g (11 %) *7*-Pyrrolidino-4-phenyl-1,3-benzoxazinon-(2) (**5s**), Schmp. 248°.

$C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292.3) Ber. C 73.95 H 5.52 N 9.58 Gef. C 73.82 H 5.42 N 9.39

b) 1.63 g (10 mMol) *3*-Pyrrolidino-phenol und 1.47 g (10 mMol) Benzoylisocyanat (**4b**) werden in 55 ccm *o*-Dichlorbenzol zusammengegeben und nach 2a) umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.33 g (43 %) **3s**, Schmp. 227–228°, und 0.33 g (10 %) **5s**, Schmp. 247–248°

c) 1.62 g (5 mMol) **1t** werden in 40 ccm *o*-Dichlorbenzol analog 2a) umgesetzt, anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.82 g (51 %) *4*-Piperidino-*N*-benzoyl-salicylamid (**3t**), farblose Kristalle, Schmp. 207–209°.

$C_{19}H_{20}N_2O_3$ (324.4) Ber. C 70.35 H 6.22 N 8.64 Gef. C 70.12 H 6.11 N 8.68

Tab. 6. Phenyl-carbamate 1 aus Phenolen und Isocyanaten (weitere Daten s. Tab. 1)

| Nr. | Phenol g | Iso- cyanat g | Triäthyl- amin g | Lösungsmittel, Reakti- Temp., Zeit (Std.), Aufarbeitungsmethode | Reaktionsprodukt ...-carbamidsäure... | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N Cl |
|-----|-------------|---------------------|------------------------|---|---|--|--|
| 1 | 1.37 | 1.26 | 1.47 | Äther, 35°, 2, C | <i>N</i> -Cyclohexyl...-[3-dimethyl- amino-phenylester] (1a) | C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ (262.3) | Ber. 68.67 8.45 10.68 Gef. 68.53 8.46 10.43 |
| 2 | 0.81 | 0.63 | 0.75 | Äther, 35°, 3, C | <i>N</i> -Cyclohexyl...-[3-pyrrolidino- phenylester] (1b) | C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ (288.4) | Ber. 70.80 8.39 9.71 Gef. 70.85 8.26 9.68 |
| 3 | 1.77 | 1.26 | 1.47 | Äther, 35°, 2, C | <i>N</i> -Cyclohexyl...-[3-piperidino- phenylester] (1c) | C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ (302.4) | Ber. 71.49 8.67 9.26 Gef. 71.23 8.52 9.14 |
| 4 | 1.79 | 1.26 | 1.47 | Äther, 35°, 2, A | <i>N</i> -Cyclohexyl...-[3-morpholino- phenylester] (1d) | C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ (304.4) | Ber. 67.08 7.95 9.20 Gef. 67.01 7.92 9.50 |
| 5 | 1.62 | 1.19 | | Benzol, 20°, 24, A | <i>N</i> -Phenyl...-[3-pyrrolidino-phenyl- ester] (1e) | C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ (282.4) | Ber. 72.31 6.42 9.92 Gef. 72.21 6.40 9.89 |
| 6 | 0.89 | 1.19 | | <i>o</i> -Dichlorbenzol, 20°, 24, C | <i>N</i> -Phenyl...-[3-piperidino-phenyl- ester] (1f) | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ (296.4) | Ber. 72.95 6.80 9.45 Gef. 73.14 6.73 9.68 |
| 7 | 1.79 | 1.19 | | -, 150°, 4, C | <i>N</i> -Phenyl...-[3-morpholino-phenyl- ester] (1g) | C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ (298.3) | Ber. 68.44 6.08 9.39 Gef. 68.44 5.94 9.29 |
| 8 | 2.2 | 3.20 | | -, 0°, 2, Rohöl dest. | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl...-phenylester (1h) | C ₁₀ H ₁₁ NO ₄ (209.2) | Ber. 57.41 5.30 6.70 Gef. 57.10 5.55 6.94 |
| 9 | 3.24 | 3.50 | | Äther, 20°, 48, B | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl...- <i>m</i> -tolylester (1i) | C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ (223.2) | Ber. 59.18 5.87 6.28 Gef. 59.55 6.01 6.11 |
| 10 | 3.70 | 3.50 | | Äther, 20°, 2, B | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl...-[3-methoxy- phenylester] (1j) | C ₁₁ H ₁₃ NO ₅ (239.2) | Ber. 55.23 5.48 5.86 Gef. 55.30 5.51 5.81 |
| 11 | 3.10 | 2.80 | | Äther, 20°, 2, B | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl...-[3-chlor- phenylester] (1k) | C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₄ (243.7) | Ber. 49.29 4.14 5.75 14.55 Gef. 49.68 4.25 5.56 14.15 |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| | | | | | | | |
|----|------|------|------|------------------|---|-----------------------------------|--|
| 12 | 1.77 | 1.20 | 1.47 | Äther, 35°, 3, D | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl-...-[3-piperidino-phenylester] (1i) | $C_{15}H_{20}N_2O_4$ (292.3) | Ber. 61.63 6.90 9.58 Gef. 61.65 7.18 9.35 |
| 13 | 5.39 | 3.45 | | Äther, 20°, 1, A | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl-...-[3-morpholino-phenylester] (1m) | $C_{14}H_{18}N_2O_5$ (294.3) | Ber. 57.13 6.17 9.52 Gef. 56.74 6.03 9.53 |
| 14 | 3.20 | 3.0 | | Äther, 20°, 1, A | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl-...-[3.5-dimethyl-phenylester] (1n) | $C_{12}H_{15}NO_4$ (237.3) | Ber. 60.75 6.37 5.90 Gef. 61.13 6.33 5.97 |
| 15 | 4.40 | 3.10 | | Äther, 20°, 2, A | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl-...-[3.5-dichlor-phenylester] (1o) | $C_{10}H_8Cl_2NO_4$ (278.1) | Ber. 43.19 3.26 5.04 25.50 Gef. 43.18 3.54 4.89 25.80 |
| 16 | 9.24 | 6.90 | | —, 20°, 1, A | <i>N</i> -Äthoxycarbonyl-...-[3.5-dimethoxy-phenylester] (1p) | $C_{12}H_{15}NO_6$ (269.3) | Ber. 53.53 5.62 5.20 Gef. 53.56 5.52 5.08 |
| 17 | 1.54 | 1.01 | | —, 20°, 1, A | <i>N</i> -Methoxycarbonyl-...-[3.5-dimethoxy-phenylester] (1q) | $C_{11}H_{13}NO_6$ (255.2) | Ber. 51.76 5.13 5.49 Gef. 51.47 5.00 5.37 |
| 18 | 0.69 | 0.73 | | Äther, 20°, 2, A | <i>N</i> -Benzoyl-...-[3-dimethylamino-phenylester] (1r) | $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.3) | Ber. 67.59 5.67 9.85 Gef. 67.50 5.76 9.91 |
| 19 | 1.62 | 1.47 | | Äther, 35°, 2, A | <i>N</i> -Benzoyl-...-[3-pyrrolidino-phenylester] (1s) | $C_{18}H_{18}N_2O_3$ (310.3) | Ber. 69.66 5.85 9.03 Gef. 69.86 5.89 8.75 |
| 20 | 1.77 | 1.47 | | Äther, 35°, 2, A | <i>N</i> -Benzoyl-...-[3-piperidino-phenylester] (1t) | $C_{19}H_{20}N_2O_3$ (324.4) | Ber. 70.35 6.22 8.64 Gef. 70.51 6.12 8.84 |
| 21 | 1.79 | 1.47 | | Äther, 35°, 2, A | <i>N</i> -Benzoyl-...-[3-morpholino-phenylester] (1u) | $C_{18}H_{18}N_2O_4$ (326.3) | Ber. 66.24 5.56 8.58 Gef. 66.34 5.57 8.47 |
| 22 | 1.62 | 1.80 | | Äther, 35°, 3, A | <i>N</i> -[<i>p</i> -Chlor-benzoyl]-...-[3-pyrrolidino-phenylester] (1v) | $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ (344.8) | Ber. 62.70 4.97 8.12 10.29 Gef. 62.45 4.91 8.04 10.59 |
| 23 | 1.77 | 1.80 | | Äther, 20°, 2, A | <i>N</i> -[<i>p</i> -Chlor-benzoyl]-...-[3-piperidino-phenylester] (1w) | $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$ (358.8) | Ber. 63.60 5.33 9.88 Gef. 63.30 5.31 10.06 |

Nach Einengen des Filtrates und Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol/Petroläther (1 : 2) werden 0.14 g (9%) **1t** zurückgewonnen.

d) 3.43 g (10 mMol) **1v** werden in 50 ccm *o*-Dichlorbenzol wie beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 2.55 g (73%) *4*-Pyrrolidino-*N*-[*p*-chlor-benzoyl]-salicylamid (**3v**), Schmp. 218–220°.

$C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ (344.8) Ber. C 62.70 H 4.97 Cl 10.29 N 8.12
Gef. C 62.51 H 4.90 Cl 10.32 N 7.90

e) 1.78 g (5 mMol) **1w** werden in 30 ccm *o*-Dichlorbenzol analog **2a**) umgesetzt und nach dem Erkalten mit der gleichen Menge Petroläther versetzt. Ausb. 1.15 g (65%) *4*-Piperidino-*N*-[*p*-chlor-benzoyl]-salicylamid (**3w**), farblose Kristalle, Schmp. 196–197°.

$C_{19}H_{19}ClN_2O_3$ (358.8) Ber. C 63.60 H 5.33 Cl 9.88 N 7.81
Gef. C 63.38 H 5.35 Cl 10.15 N 7.61

In der Mutterlauge läßt sich chromatographisch wenig **1w** nachweisen (R_F in $CHCl_3$ 0.26).

3. Kreuzungsexperimente

a) 1.55 g (5 mMol) **1s** und 1.78 g (5 mMol) **1w** werden in 30 ccm *o*-Dichlorbenzol unter N_2 -Atmosphäre 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in Benzol/Aceton (5 : 1) an Kieselgel chromatographiert. Die Fraktion zwischen R_F 0.01 und 0.025 enthält die *N*-substituierten Salicylamide. Ein Massenspektrum zeigt die Molekül-Peaks 310 (**3s**), 324 (**3t**), 344 (**3v**), 358 (**3w**).

b) 0.31 g (1 mMol) **1s** und 0.36 g (1 mMol) **1w** werden in 10 ccm *o*-Dichlorbenzol 45 Min. auf 100° erhitzt. Die Lösung wird auf 20° abgekühlt und auf einer Kieselgelplatte chromatographiert. Es wird zweimal mit Benzol und einmal mit Benzol/Aceton (20 : 1) unter Mitlaufen der Vergleichs-Carbamate entwickelt. Ergebnis: viel **1s** + **1w** (für beide Substanzen R_F 0.425), wenig **1t** (R_F 0.325), viel **1v** (R_F 0.56).

C. 1.3-Benzoxazindione **6** und Salicylamide **7**

Allgemeine Arbeitsweise zur Darstellung der Benzoxazindione 6: Die *N*-Alkoxy-carbonyl-carbaminsäure-phenylester **1** werden in Diphenyläther unter N_2 erhitzt. Die Hauptmenge der cyclisierten Produkte **6** kristallisiert beim Abkühlen aus. Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. läßt sich meist noch etwas zusätzliches Benzoxazindion erhalten. Die beiden Fraktionen werden gemeinsam umkristallisiert (Tab. 7).

Thermolyse von 1o: 4 g **1o** werden in 4 g Diphenyläther 15 Stdn. auf 200–220° erhitzt, die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit wenig Benzol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 0.24 g (39%) Cyanursäure, Schmp. > 360°.

$C_3H_3N_3O_3$ (129.1) Ber. C 27.91 H 2.34 N 32.56 Gef. C 28.16 H 2.58 N 32.38

Salicylamide **7**

Allgemeine Arbeitsweise: Die Benzoxazindione **6** werden in 2 *n* KOH unter N_2 auf 80° erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 2 *n* HCl angesäuert; die ausgefallenen Amide werden abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und umkristallisiert.

a) Salicylamid (**7h**): 0.5 g (3.1 mMol) **6h** werden in 10 ccm 2 *n* KOH 15 Min. umgesetzt. Ausb. 0.3 g (quantitat.), Schmp. 139° (Lit. ²¹): 140°), Misch-Schmp. mit authent. Verbindung ohne Depression.

b) 4-Methyl-salicylamid (**7i**): 0.6 g (3.4 mMol) **6i** werden in 12 ccm 2 *n* KOH 15 Min. umgesetzt. Ausb. 0.45 g (quantitat.), Schmp. 183° (Lit. ¹⁹): 182.5°), Misch-Schmp. mit authent. Verbindung ohne Depression.

²¹) E. Beckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2621 (1893).

Tab. 7. Dioxo-dihydro-1.3-benzoxazine 6 aus *N*-Alkoxy-carbonyl-carbaminsäure-phenylestern 1 durch Erhitzen

| Carbamat (g) | Lös.-mittel (ccm) | Reaktionsbedingungen Temp. | Zeit (Stdn.) | 2 <i>H</i> -1.3-benzoxazin Ausb. g (%) | Schmp. | Kristalle aus | Summen- formel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------|--|-------------------|------------------------------------|--|--|
| 1h (5.4) | 5 | 200—220° | 15 | (6h) ^{a)} 1.6 (52) | 231 ^{c)} | Äthanol/H ₂ O | C ₉ H ₇ NO ₃ (177.2) | Ber. 61.01 3.98 7.91 Gef. 61.04 4.23 7.87 |
| 1i (6.89) | 5 | 200—220° | 15 | 7-Methyl- (6f) ^{b)} 2.3 (46) | 231 ^{c)} | Äthanol/H ₂ O | C ₉ H ₇ NO ₄ (193.2) | Ber. 55.96 3.65 7.25 Gef. 56.17 3.65 7.39 |
| 1j (5.85) | 10 | 200—220° | 8 | 7-Methoxy- (6j) 3.0 (65) | 218° | Äthanol | C ₈ H ₄ ClNO ₃ (197.6) | Ber. 48.63 2.05 7.09 Gef. 48.64 2.18 6.89 |
| 1k (5.8) | 5 | 200—220° | 15 | 7-Chlor- (6k) 0.97 (20) ^{d)} | 233° | Äthanol | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ (246.3) | Ber. 63.40 5.73 11.38 Gef. 62.93 5.88 11.20 |
| 1l (2.92) | 20 | 120—150° | 1 | 7-Piperidino- (6l) 1.1 (40) | 245° | Methanol/H ₂ O (2:1) | C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ (248.2) | Ber. 58.06 4.87 11.29 Gef. 57.95 4.87 11.16 |
| 1m (5.82) | 20 | 170—180° | 1 | 7-Morpholino- (6m) 4.8 (98) | 295—300° | Methanol/H ₂ O (2:1) | C ₁₀ H ₉ NO ₃ (191.2) | Ber. 62.82 4.75 7.33 Gef. 62.83 4.73 7.48 |
| 1n (6.2) | 10 | 200—220° | 12 | 5.7-Dimethyl- (6n) 2.45 (49) | 222° | Äthanol | C ₁₀ H ₉ NO ₅ (223.2) | Ber. 53.81 4.06 6.28 Gef. 54.32 4.38 6.36 |
| 1p (2.7) | — | 200° | 1/4 | 5.7-Dimethoxy- (6p) 1.5 (67) | 264° | DMF/H ₂ O | | |
| 1q (1.0) | — | 200° | 1/4 | 5.7-Dimethoxy- (6q) 0.43 (49) | 264° | | | |

a) *E. Manelli*, Atti Congr. naz. Chim. pura appl. 1923, 436.b) *E. Manelli*, Gazz. chim. ital. 56, 759 (1926).

c) Der Misch-Schmp. mit authent. Material zeigt keine Depression.

d) Beim Umkristallisieren aus Äthanol werden als schwerer löslicher Anteil 0.06 g Cyanursäure isoliert.

c) *4-Methoxy-salicylamid* (**7j**): 1.3 g (6.7 mMol) **6j** werden in 26 ccm 2 *n* KOH 15 Min. umgesetzt. Ausb. 0.93 g (83%), Schmp. 154–155° (Lit.²⁰): 158°), Misch-Schmp. mit authent. Verbindung ohne Depression.

d) *4-Chlor-salicylamid* (**7k**): 0.5 g (2.5 mMol) **6k** werden in 10 ccm 2 *n* KOH 20 Min. umgesetzt. Ausb. 0.43 g (quantitat.), Schmp. 176°.

$C_7H_6ClNO_2$ (171.6) Ber. C 48.99 H 3.53 Cl 20.66 N 8.16

Gef. C 49.25 H 3.38 Cl 20.46 N 8.45

e) *4-Piperidino-salicylamid* (**7l**): 1.4 g (5.7 mMol) **6l** werden in 14 ccm 2 *n* KOH 20 Min. umgesetzt; der flockige Niederschlag wird aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Ausb. 1.13 g (91%), farblose Kristalle, Schmp. 237–238°.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220.3) Ber. C 65.43 H 7.32 N 12.72 Gef. C 65.49 H 7.36 N 12.81

f) *4-Morpholino-salicylamid* (**7m**): 1.0 g (4.0 mMol) **6m** wird in 20 ccm 2 *n* KOH 20 Min. umgesetzt und der flockige Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.80 g (89%), farblose Kristalle, Schmp. 215–216°.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.2) Ber. C 59.45 H 6.35 N 12.60 Gef. C 59.41 H 6.36 N 12.49

g) *4,6-Dimethyl-salicylamid* (**7n**): 0.7 g (3.7 mMol) **6n** werden in 14 ccm 2 *n* KOH 15 Min. umgesetzt. Ausb. 0.58 g (96%), Schmp. 196–197°.

$C_9H_{11}NO_2$ (165.2) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.48 H 6.31 N 8.17

D. Struktursicherung

Verseifung von 3t: 0.20 g (0.61 mMol) **3t** werden in 10 ccm 2 *n* KOH 40 Min. unter Rühren auf 80° erwärmt. Die klare Lösung wird mit 2 *n* HCl neutralisiert, wobei ein farbloser flockiger Niederschlag ausfällt. Ausb. 1.36 g (100%) *4-Piperidino-salicylamid* (**7l**). Der Misch-Schmp. mit dem durch Verseifung von **6l** erhaltenen Produkt zeigt keine Depression.

[18/72]