

## Synthesen von Heterocyclen, 116. Mitt.:

### Über Reaktionen mit Salicylsäurechlorid

Von

**E. Ziegler, Th. Kappe und G. Kollenz**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 11. Juni 1968)

Heterocyclische Systeme mit C=N-Doppelbindungen, wie Benzoxazol, 2-Methylbenzoxazol, Benzthiazol und 3,4-Dihydroisochinolin, schließen mit Salicylsäurechlorid (**1**) Ringe zu Derivaten des 1,3-Benzoxazin-4-ons.

Heterocyclic compounds with CN double bonds, as for instance benzoxazole, 2-methylbenzoxazole, benzothiazole and 3,4-dihydro-isoquinoline react with salicyloyl chloride (**1**) to give 1,3-benzoxazin-4-one derivatives.

In zwei vorhergehenden Mitteilungen haben *E. Ziegler* und Mitarbeiter<sup>1, 2</sup> berichtet, daß sich Salicylsäurechlorid (**1**) an C=N-Doppelbindungssysteme, wie sie in Anilen, Iminen und aromatischen Aldazinen vorliegen, unter HCl-Abspaltung addiert. Dabei entstehen die entsprechenden 1,3-Benzoxazin-4-one.

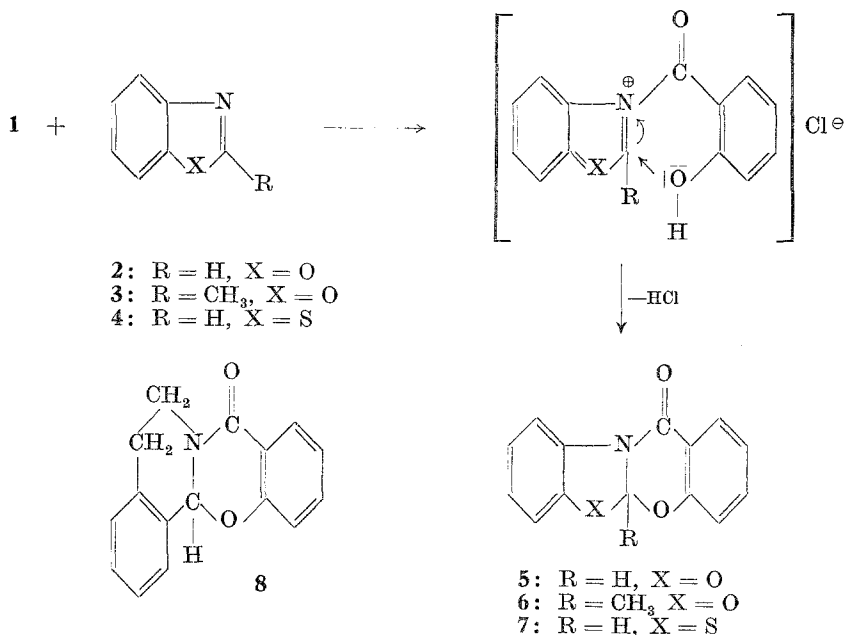
In Weiterführung dieser Versuche sind auch heterocyclische Verbindungen, die C=N-Doppelbindungen enthalten, als Reaktionspartner für **1** eingesetzt worden. Es hat sich gezeigt, daß Benzoxazol (**2**), 2-Methylbenzoxazol (**3**), Benzthiazol (**4**) und 3,4-Dihydroisochinolin den erwarteten Ringschluß eingehen. Nicht aber lassen sich Phenanthridin, Chinoxalin oder Isochinolin in diesem Sinne mit **1** umsetzen, was beweist, daß Systeme mit stark aromatischem Charakter für solche Cyclisierungsreaktionen nicht geeignet sind.

<sup>1</sup> *E. Ziegler* und *H. D. Hannus*, Mh. Chem. **96**, 411 (1965).

<sup>2</sup> *E. Ziegler*, *G. Kollenz* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **99**, 804 (1968).

Benzoxazol (2), 2-Methylbenzoxazol (3) und Benzthiazol (4) sind unseres Wissens bisher noch nicht als Ringschluß-Komponenten eingesetzt worden, wogegen 3,4-Dihydroisochinolin<sup>3-6</sup> verschiedentlich für Cycloadditionen Verwendung gefunden hat.

Setzt man die Substanzen 2 und 3 mit äquimolaren Mengen Salicylsäurechlorid (1) in Benzol oder Toluol in der Siedehitze um, so gewinnt man die Endprodukte 5 und 6 in recht guter Ausbeute (85 bzw. 70% d. Th.). Die Verbindung 7, erhältlich aus 1 und 4, fällt dagegen in sehr geringer Menge (3% d. Th.) an. Die Entstehung salzartiger Addukte, wie sie bei der Umsetzung des Benzalanilins<sup>2</sup> und seiner Homologen mit Salicylsäurechlorid auftreten, ist hier nicht nachweisbar. Eine anfängliche Trübung deutet aber auf die Möglichkeit ihrer zwischenzeitlichen Bildung hin. Besonders glatt reagiert 3,4-Dihydroisochinolin mit 1 zu 8 (92% d. Th.).



Die Strukturen von 5—8 gehen aus den Ergebnissen der Elementaranalyse und den IR-spektroskopischen Daten hervor. Auch die chemischen Abbauprobe sind für die Konstitution der Endprodukte beweisend. So führt die hydrolytische Spaltung von 5 mit verd. HCl über

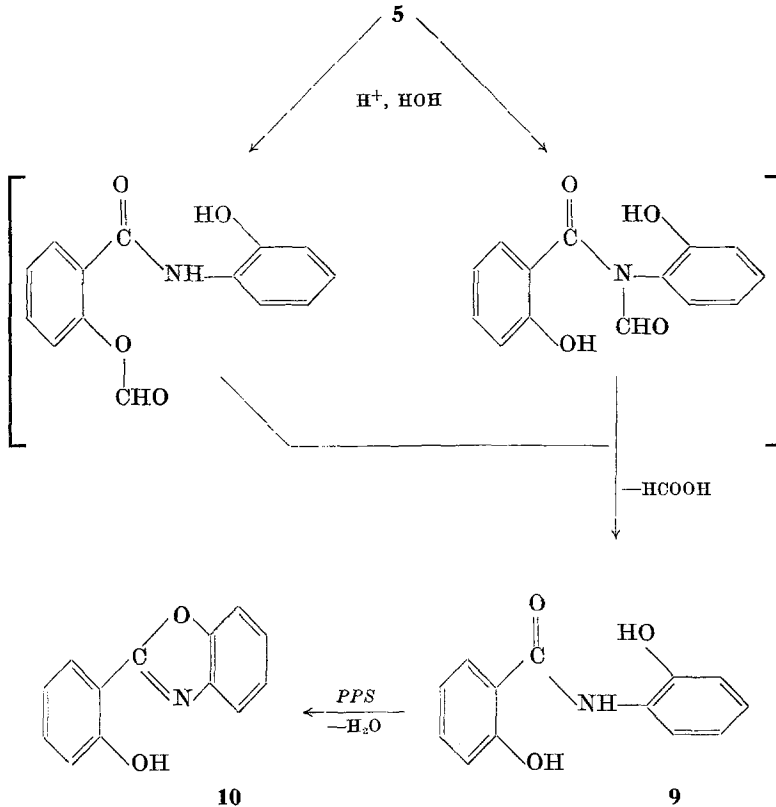
<sup>3</sup> J. Thesing und K. Hofmann, Chem. Ber. **90**, 229 (1957).

<sup>4</sup> E. Schmitz, Angew. Chem. **71**, 127 (1959).

<sup>5</sup> C. Szantay und J. Rohaly, Chem. Ber. **98**, 557, 1013 (1965).

<sup>6</sup> R. Huisgen und K. Hertig, Ann. Chem. **688**, 981 (1965).

das isolierbare N-o-Hydroxyphenyl-salicylamid (**9**) schließlich zu 2-o-Hydroxyphenyl-benzoxazol (**10**), welches sich durch eine charakteristische weißblaue Fluoreszenz im UV auszeichnet.



Die Struktur für **9** als N-o-Hydroxyphenyl-salicylamid wird durch die Werte der Elementaranalyse, das IR-Spektrum sowie die chemischen Eigenschaften (Löslichkeit in Lauge, rotviolette  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion) bestätigt. Ob **9** primär als O-acyliertes o-Aminophenol vorliegt, kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, weil sich dieses im sauren Medium sofort in das N-acylierte Produkt umlagern müßte. Für diese Annahme spricht auch das Verhalten des von *Bergmann* und Mitarb.<sup>7</sup> synthetisierten o-Benzoyl-o-aminophenols, das ebenfalls in saurer Lösung sofort und quantitativ in das N-Benzoyl-Isomere umacyliert wird.

Verfolgt man die Hydrolyse von **5** dünnschichtchromatographisch, so ist zu beobachten, daß **5** schon nach kurzzeitigem Erhitzen in das Zwischenprodukt **9** übergegangen ist. Erst nach längerer Reaktionszeit

<sup>7</sup> *M. Bergmann, R. Ulpts und F. Camacho, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 2801 (1922).*

läßt das Chromatogramm die Entstehung der Verbindung **10** erkennen, wobei die Menge an **9** synchron dazu abnimmt.

Wie das Formelschema zeigt, muß die Bildung von **9** unter Abspaltung einer Formylgruppe in Form von Ameisensäure erfolgen, was dünn-schichtchromatographisch nachweisbar ist. Dabei ist es im Prinzip gleichgültig, ob die Eliminierung der Formylgruppe aus einer O- oder einer N-Formyl-zwischenstufe erfolgt, da in beiden Fällen eine leichte hydrolytische Abspaltbarkeit gegeben ist.

So haben auch *Wheeler* und *Boltwood*<sup>8</sup> die Unbeständigkeit von N-Aryl-Diacylverbindungen im sauren Milieu festgestellt.

Eine Synthese des N-o-Hydroxyphenyl-salicylamids (**9**) ist schon von *van Allan*<sup>9</sup> durch Umsetzung des Salicylsäurephenylesters mit 1,2-Aminophenol versucht worden. Dabei konnte aber nicht das erwartete offenkettige Säureamid **9**, sondern nur das 2-o-Hydroxy-phenyl-benzoxazol (**10**) isoliert werden. *Schönberger*, *Holzheu* und *Bamann*<sup>10</sup> behaupten im Zuge einer umfassenden Arbeit über isomere Hydroxybenzamide, die Verbindung **9** nach der gleichen Methode, wie sie *van Allan* beschreibt, hergestellt zu haben. Der Schmp. von 125° und der Wert der N-Analyse deuten aber auch in diesem Fall auf das Vorliegen des ringgeschlossenen Produktes **10** hin.

Erhitzt man nun **9** mit Polyphosphorsäure (PPS) auf 150°, so kann aus der Schmelze die Substanz **10** vom Schmp. 125° isoliert werden, welche mit der nach *van Allan* bzw. *Schönberger* hergestellten Verbindung identisch ist und auch die charakteristische weißblaue Fluoreszenz im UV zeigt.

Komplizierter verläuft die saure Hydrolyse des 5a-Methyl-benzoxazolo[2,3-b][1,3]-benzoxazin-12-ons (**6**):

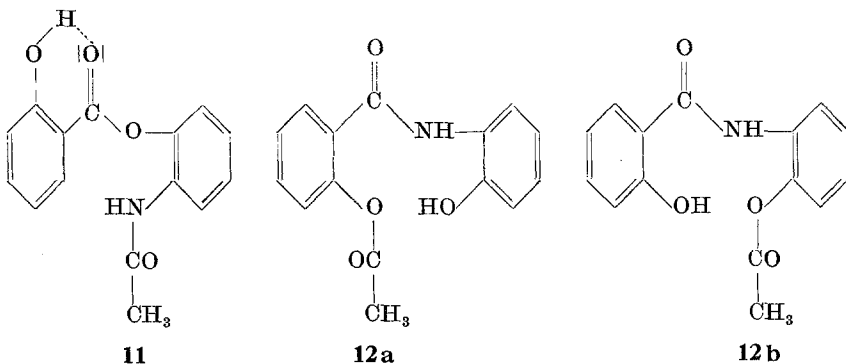
Aus dem Dünnschichtchromatogramm ist zu ersehen, daß bereits nach einer Reaktionsdauer von 10 Min. die Ausgangssubstanz **6** unter Bildung zweier neuer Komponenten (**11** und **12**) verändert worden ist, die sich nicht durch Umkristallisieren trennen lassen. Das Ergebnis der Elementaranalyse des Gemisches von **11** mit **12** berechtigt zu der Annahme, daß die hydrolytische Aufspaltung von **6** zu zwei isomeren Acetylderivaten **11** bzw. **12** geführt hat. Diese beiden Isomeren können mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (DC) getrennt werden. Allerdings läßt sich dabei nur *eine* der beiden Substanzen, nämlich **11**, in reiner Form isolieren. Das IR-Spektrum spricht für die angenommene Struktur **11**, während für die zweite, instabile Substanz, die Struktur **12a** bzw. **12b** zutreffen könnte. Die Verbindung **12a** bzw. **12b** — der Sitz der Acetyl-Gruppe läßt sich nicht eindeutig festlegen — kann nicht

<sup>8</sup> *H. L. Wheeler* und *B. B. Boltwood*, Amer. chem. J. **18**, 385 (1896).

<sup>9</sup> *J. A. van Allan*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2913 (1947).

<sup>10</sup> *H. Schönberger*, *J. Holzheu-Eckart* und *E. Bamann*, Arzneimittelforsch. **14**, 324 (1964).

als solche isoliert werden, da schon in der Kälte beim Eluieren aus dem Kieselgel eine teilweise Isomerisierung zu **11** erfolgt und damit wieder das ursprüngliche Gemisch vorliegt. Das IR-Spektrum dieser Mischung zeigt eine scharfe O-Acetylbande bei  $1770\text{ cm}^{-1}$ , die im Spektrum der reinen N-Acetylverbindung **11** nicht auftritt.



Die Ausbeuteberechnung ergibt für **11** 78% d. Th., somit verbleiben 22% d. Th. an instabilem **12**.

Zur Sicherstellung der Struktur von **11** ist von uns eine unabhängige Synthese ausgearbeitet worden, die auf folgendem Weg zum Ziel geführt hat:

Salicylsäuremethylester wird nach *Taniguchi, Kappe* und *Armstrong*<sup>11</sup> O-benzyliert und zur O-Benzylsalicylsäure verseift<sup>12</sup>. Das daraus nach der Methode von *Wilson*<sup>13</sup> hergestellte O-Benzylsalicylsäurechlorid kann sofort mit N-Acetyl-1,2-aminophenol in Pyridin unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht werden und gibt in 70proz. Ausbeute O-Benzylsalicylsäure-o-acetamidophenylester. Die Abhydrierung der Benzyl-Gruppe<sup>11</sup> an Pd liefert eine einheitliche Verbindung, die nach Schmp., Mischschmp. und *R<sub>f</sub>*-Wert mit **11** identisch ist.

Für das Problem der O → N-Acylwanderung ist eine Arbeit von *LeRosen* und *Smith*<sup>14</sup> von Interesse, welche o-Aminophenol acetyliert und benzyliert haben und dabei zu folgenden Ergebnissen gekommen sind: Es entsteht ein Gemisch der beiden möglichen Isomeren, dessen prozentuelle Zusammensetzung einem Gleichgewicht gehorcht. Die stabilere Form ist das O-Benzoyl-N-acetyl-Produkt, das zu etwa 80% d. Th. entsteht und sich in reiner Form

<sup>11</sup> K. *Taniguchi*, *Th. Kappe* und *M. D. Armstrong*, *J. Biol. Chem.* **239**, 3389 (1964).

<sup>12</sup> *W. H. Perkin*, *Ann. Chem.* **148**, 77 (1868).

<sup>13</sup> *E. H. Wilson*, *Chem. Abstr.* **54**, 428 (1960) bzw. US Pat. 2 899 458.

<sup>14</sup> *A. L. Le Rosen* und *E. D. Smith*, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 2705 (1948) bzw. **71**, 2815 (1949).

bedeutend langsamer isomerisiert. Diese Tatsachen zeigen also vollkommene Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, wobei in diesem speziellen Fall an die Stelle der Benzoyl-Gruppe der Salicyl-Rest zu setzen ist. Bezüglich der theoretischen Erklärung dieses Phänomens sei auf die Originalliteratur<sup>14</sup> verwiesen.

Die Verbindung **8** läßt sich nicht durch Säuren hydrolysieren, sie erweist sich auch bei längerer Einwirkung von verd. HCl als sehr stabil. Führt man jedoch die Verseifung mit 2*n*-NaOH durch, so werden nach einer Reaktionszeit von 7 Stdn. 2 Substanzen erhalten, nämlich Salicylsäure und 3,4-Dihydroisochinolin. Die Bildung des letzteren kann gaschromatographisch nachgewiesen werden. Am Beispiel der Verbindung **8** setzt demnach eine Rückspaltung in die Ausgangsprodukte ein.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

#### 1. 5*a*H-Benzoxazolo[2,3-*b*][1,3]-benzoxazin-12-on (**5**)

Die bei Beginn der Reaktion zwischen 1,2 g Benzoxazol (**2**) und 1,6 g Salicylsäurechlorid (**1**) in 20 ml siedendem Toluol auftretende Trübung verschwindet alsbald unter heftiger HCl-Entwicklung. Reaktionszeit 90 Min. Nach Entfernen des Toluols im Vak. bleibt ein fester, kristalliner Rückstand. Aus wenig Äthanol 1,92 g (85% d. Th.) **5**, Schmp. 124°.

IR (in KBr): 1680/cm (—CON<).

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 70,29, H 3,79, N 5,86.  
Gef. C 70,25, H 3,95, N 5,84.

#### 2. 5*a*-Methyl-benzoxazolo[2,3-*b*][1,3]-benzoxazin-12-on (**6**)

Man löst 1,3 g 2-Methylbenzoxazol (**3**) und 1,6 g Salicylsäurechlorid in 40 ml Benzol. Auch hier tritt eine Trübung auf, die nach wenigen Min. Erhitzen verschwindet. Nach 4 Stdn. ist die HCl-Entwicklung beendet. Über Nacht fallen Kristalle an, die, zusammen mit dem durch Abdampfen des Benzols verbleibenden, kristallinen Rohprodukt, aus CCl<sub>4</sub> gereinigt werden. Man erhält so 1,75 g Kristalle vom Schmp. 126°.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 71,14, H 4,38, N 5,53.  
Gef. C 71,00, H 4,64, N 5,53.

#### 3. 5*a*H-Benzthiazolo[2,3-*b*][1,3]-benzoxazin-12-on (**7**)

1,35 g Benzthiazol (**4**) und 1,6 g Salicylsäurechlorid werden in 20 ml Toluol 2 Stdn. erhitzt. Nach Entfernen des Toluols verbleibt ein dünnflüssiger Kristallbrei, aus dem durch vorsichtiges Anreiben mit Methanol 0,08 g Kristalle isoliert werden können. Aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 127—129°.

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S. Ber. C 65,86, H 3,55, N 5,49.  
Gef. C 65,89, H 3,73, N 5,39.

4. *5,6-Dihydro-13aH-isochino[1,2—b][1,3]-benzoxazin-8-on (8)*

Eine Mischung von 1,3 g 3,4-Dihydroisochinolin und 1,6 g Salicylsäurechlorid wird 1 Stde. in sied. Benzol umgesetzt. Der vom Lösungsmittel befreite ölige Rückstand kristallisiert durch Anreiben mit H<sub>2</sub>O. Aus verd. Äthanol erhält man 2,3 g **8**, Schmp. 106—107°.

IR (in KBr): 1650/cm (C=O), 1600, 1470/cm (Aromat).

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. C 76,48, H 5,22, N 5,58.  
Gef. C 76,31, H 5,40, N 5,56.

5. *N-o-Hydroxyphenyl-salicylamid (9)*

0,2 g 5aH-Benzoxazolo[2,3—b][1,3]-benzoxazin-12-on (**5**) werden in 40 ml heißem Dioxan gelöst und solange H<sub>2</sub>O zugegeben, bis die letzte Trübung verschwindet. Dann säuert man mit HCl bis pH 3 an und erhitzt das Gemisch 20 Min. lang. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wird durch Behandeln mit CHCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub> kristallin. Nach Reinigung aus H<sub>2</sub>O mit Aktivkohle schmilzt die in einer Ausbeute von 0,13 g (72% d. Th.) gewonnene, farblose Verbindung bei 172—174°.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 68,11, H 4,83, N 6,11.  
Gef. C 68,38, H 4,89, N 6,05.

6. *2-o-Hydroxyphenyl-1,3-benzoxazol (10)*

Erhitzt man 0,3 g N-o-Hydroxyphenyl-salicylamid (**9**) und 1 g PPS 20 Min. auf 150°, so resultiert eine dunkelbraune Schmelze. Durch Anreiben derselben mit H<sub>2</sub>O fällt eine Substanz an, die sich aus verd. Äthanol gut reinigen läßt. Ausb. 0,2 g (69% d. Th.), Schmp. 125°. Der Mischschmp. mit einer nach *van Allan*<sup>9</sup> synthetisierten Vergleichsverbindung zeigt keine Depression.

7. *Aufspaltung von 5a-Methyl-benzoxazolo[2,3—b][1,3]-benzoxazin-12-on (6) in die Isomeren 11 und 12a bzw. b*

Man unterwirft unter analogen Bedingungen wie bei Vers. 5 0,5 g **6** der sauren Hydrolyse. Nach 10 Min. Erhitzen zeigt die chromatographische Überprüfung, daß sich die eingesetzte Substanz in 2 Komponenten aufgespalten hat. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird der Rückstand mit wenig Methanol angerieben. Aus 70proz. Äthanol erhält man das Isomerengemisch in einer Ausbeute von 0,4 g (75% d. Th.).

IR (in KBr): 1770/cm (C=O von CH<sub>3</sub>—COOAr).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 66,41, H 4,83, N 5,16.  
Gef. C 66,38, H 5,01, N 5,29.

8. *Isolierung des Salicylsäure-o-acetamidophenylesters (11)*

Eine Lösung von 0,4 g des Isomerengemisches (**11** und **12a** bzw. **b**) in 20 ml CHCl<sub>3</sub> wird mit Hilfe der präparativen DC aufgetrennt; Laufmittel CHCl<sub>3</sub>. Die der Auftragslinie näher liegende, im UV blau fluoreszierende Zone (Breite 2 cm) kann in der Kälte mit Aceton eluiert werden. Nach Entfernen des Acetons löst sich der Rückstand in Äther, und nach Abdunsten desselben

kristallisiert eine reine, einheitliche Substanz vom Schmp. 127—128°. Die Ausbeute beträgt 0,3 g (78% d. Th.).

IR (in KBr): 3250—3000/cm (OH, NH), 1680, 1660/cm (C=O).

$C_{15}H_{13}NO_4$ . Ber. C 66,41, H 4,83, N 5,16.

Gef. C 66,18, H 5,00, N 5,21.

#### 9. Synthese des Salicylsäure-o-acetamidophenylesters (11)

O-Benzylsalicylsäuremethylester, hergestellt nach *Taniguchi, Kappe* und *Armstrong*<sup>11</sup>, wird zur O-Benzylsalicylsäure verseift<sup>12</sup>. Letztere liefert nach der Methode von *Wilson*<sup>13</sup> das O-Benzylsalicylsäurechlorid, welches sofort der weiteren Umsetzung mit O-Acetamidophenol zur Darstellung des *O-Benzylsalicylsäure-o-acetaminophenylesters* zugeführt wird:

Zu 0,5 g o-Acetamidophenol, gelöst in 30 ml Pyridin, tropft man unter Eiskühlung und Rühren langsam 0,5 g O-Benzylsalicylsäurechlorid zu. Nach 30 Min. Stehen bei 20° wird mit H<sub>2</sub>O versetzt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag abscheidet, den man mit H<sub>2</sub>O wäscht und aus Äthanol reinigt. Schmp. 138°, Ausb. 0,5 g (68% d. Th.).

$C_{22}H_{19}NO_4$ . Ber. C 73,12, H 5,30, N 3,88.

Gef. C 72,90, H 5,52, N 3,96.

Abhydrierung der Benzylgruppe zum *Salicylsäure-o-acetamidophenylester* (11):

0,4 g O-Benzylsalicylsäure-o-acetamidophenylester, gelöst in 200 ml Äthanol, nehmen die ber. Menge H<sub>2</sub> (25 ml) unter Normaldruck (5proz. Pd/Aktivkohle) auf. Nach Entfernen des Äthanol kristallisiert der Rückstand beim Anreiben mit Benzol/Cyclohexan. Lösen in Äther, Filtrieren und Abdunsten des Äthers liefern die gesuchte Verbindung, Schmp. 127°, in einer Ausb. von 0,2 g (66% d. Th.).

Schmp., Mischschmp. und  $R_f$ -Wert (DC) beweisen eindeutig die Identität dieses Körpers mit dem unter Vers. 8 beschriebenen Produkt.

#### 10. Aufspaltung von 5,6-Dihydro-13aH-isochino[1,2—b][1,3]-benzoxazin-8-on (8)

Eine Lösung von 0,5 g 8 in Äthanol wird mit 3 ml 2*n*-NaOH 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es entstehen zwei Verbindungen, die man nach Abdestillieren des Lösungsmittels in H<sub>2</sub>O/Äther aufnimmt. In der äther. Phase ist 3,4-Dihydroisochinolin gaschromatographisch nachweisbar. Aus der angesäuerten, wäßrigen Schicht ist *Salicylsäure* isolierbar (Schmp. und Mischschmp.).