

Synthesen von Heterocyclen, 134. Mitt.:
Über Reaktionen mit Salicylsäurechlorid

Von

E. Ziegler, G. Kollenz und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. April 1969)

N,N'-Diphenyl-S-äthyl-isothioharnstoff (**2**) reagiert mit Salicylsäurechlorid (**1**) zum 2-Phenylimino-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-4-on (**4**), das auch aus Diphenylcarbodiimid und **1** erhalten werden kann.

Syntheses of Heterocycles, CXXXIV: Reactions Starting with Salicyl Chloride

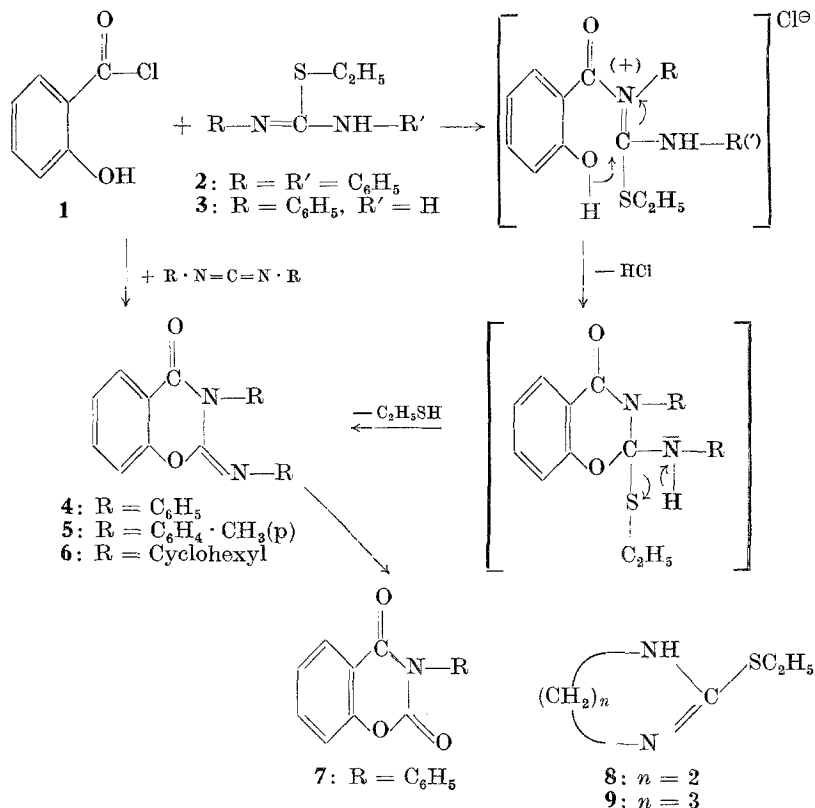
The reaction of salicylic acid chloride (**1**) with S-ethyl-N,N'-diphenyl-isothiourea (**2**) or diphenyl-carbodiimide gives 2-phenylimino-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-4-one (**4**).

In einer Reihe von Mitteilungen haben *E. Ziegler*¹ und Mitarb. gezeigt, daß Salicylsäurechlorid (**1**) sich an C=O- bzw. C=N-Doppelbindungssysteme unter Verlust von HCl zu addieren vermag. Hierbei entstehen Derivate der Benzdioxan- bzw. Benzoxazin-Reihe. Anschließend wird nun über die Reaktivität von **1** gegenüber S-subst. Isothioharnstoffen und Carbodiimiden berichtet.

N,N'-Diphenyl-S-äthyl-isothioharnstoff (**2**) liefert bei der Umsetzung mit **1** unter HCl- und C₂H₅SH-Abspaltung in quantit. Ausb. 2-Phenylimino-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-4-on (**4**), welches mit verd. HCl leicht zum 3-Phenyl-3*H*-1,3-benzoxazin-2,4-dion (**7**) hydrolysiert werden kann. Die Strukturen von **4** und **7** sind durch ihre Identität mit

¹ *E. Ziegler* und *H. D. Hanus*, Mh. Chem. **96**, 411 (1965); **95**, 1053 (1964); *E. Ziegler*, *G. Kollenz* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **99**, 804 (1968); *E. Ziegler*, *Th. Kappe* und *G. Kollenz*, Mh. Chem. **99**, 2024 (1968); *G. Kollenz*, *Th. Kappe* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **99**, 2167 (1968).

Literaturpräparaten^{2, 3} eindeutig gesichert. Die Verbindung **7** entsteht auch direkt aus N-Phenyl-S-äthyl-isothioharnstoff (**3**) und **1**, ohne daß sich das vorerst zu erwartende 2-Imino-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-4-on isolieren läßt.



Bezüglich des Reaktionsablaufes sind Beobachtungen von *Will*⁴ bzw. *Bertram*⁵ bemerkenswert, die zeigen, daß S-substit. Isothioharnstoffe bei thermischer Belastung unter Abspaltung von Mercaptan sehr leicht in die entsprechenden Carbodiimide zerfallen. Es ist daher versucht worden, auch Vertreter dieser Reihe mit **1** zur Reaktion zu bringen. Tatsächlich lassen sich z. B. Diphenyl-, Di-p-tolyl- und Dicyclohexyl-carbodiimid mit **1** zu den Benzoxazinonen **4** (45% d. Th.), **5** (90% d. Th.) und **6** (95% d. Th.) cyclisieren.

² J. F. Deck und F. B. Daims, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 4986 (1933).

³ R. E. Stenseth, J. W. Baker und D. P. Roman, J. Med. Chem. **6**, 212 (1963).

⁴ W. Will, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 1308 (1882).

⁵ A. Bertram, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 55 (1892).

Somit könnte also die Umsetzung der S-Äthyl-isothioharnstoffe mit Salicylsäurechlorid (1) über intermediär entstehende Carbodiimide verlaufen.

Gegen diese Interpretation spricht aber das Ausbeuteverhältnis an Phenylimino-benzoxazinon 4, welches sehr zugunsten des Isothioharnstoffs 2 als Ausgangsprodukt verschoben ist. Aus 2 erhält man 4 in 100proz. Ausb., während aus N,N'-Diphenylcarbodiimid nur 45% d. Th. an 4 anfallen. Wichtiger ist wohl vor allem die Tatsache, daß cyclische S-substit. Isothioharnstoffe [z. B. 2-Äthylthio-imidazolin (8) und das ringhomologe Tetrahydropyridin (9)] mit 1 ebenfalls Ringschlußreaktionen eingehen, obgleich in diesen Fällen aus sterischen Gründen die zwischenzeitliche Ausbildung von Carbodiimiden gar nicht möglich ist. Über diese experimentellen Befunde soll aber erst in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Auf Grund der hier angeführten Argumente gewinnt der im Formelbild skizzierte Reaktionsablauf sehr an Wahrscheinlichkeit. Allerdings wäre auch die Möglichkeit einer 1,4-Cycloaddition gegeben, da nach Untersuchungen von Ziegler und Sterk⁶ aus Salicylsäurechlorid (1) durch Abgabe von HCl relativ leicht das entsprechende Keten gebildet wird.

Es sei noch erwähnt, daß aus dem Hydrojodid des N,N'-Diphenyl- bzw. N,N'-Di-o-tolyl-S-äthyl-isothioharnstoffs beim Erhitzen mit 1 in Xylol Salicylsäure-anilid bzw. -o-toluidid entsteht. Demnach muß hier primär eine Desalkylierung zum Thioharnstoff und anschließend ein Zerfall desselben zum Isocyanat und arom. Amin erfolgt sein.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. 2-Phenylimino-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-4-on (4)²

a) 3,8 g N,N'-Diphenyl-S-äthyl-isothioharnstoff (2) und 2,4 g Salicylsäurechlorid (1) werden in Xylol 1 Stde. am Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der HCl- und C₂H₅SH-Entwicklung und Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand durch. Aus Butanol Kristalle vom Schmp. 157°; Ausb. 5 g (100% d. Th.).

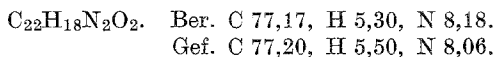
b) Man erhitzt eine Mischung von 1,4 g Diphenylcarbodiimid und 1,2 g 1 90 Min. in Toluol. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der ölige Rückstand mit Methanol angerieben und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausb. 1 g (45% d. Th.), Schmp. 157°.

2. 2-p-Methylphenylimino-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-4-on (5)

Die Reaktion zwischen 2,2 g p-Tolylcarbodiimid und 1,6 g 1 in sied. Toluol ist nach 45 Min. beendet. Der vom Lösungsmittel befreite Rückstand

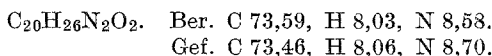
⁶ E. Ziegler und H. Sterk, Mh. Chem. **99**, 1958 (1968).

kristallisiert sofort. Aus Äthanol Prismen vom Schmp. 164—166°; Ausb. 2,9 g (90% d. Th.).



3. 2-Cyclohexylimino-3-cyclohexyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-4-on (6)

2,06 g Dicyclohexylcarbodiimid und 1,6 g **1** setzen sich innerhalb von 30 Min. in sied. Toluol zu **6** um. Das nach Entfernen des Toluols anfallende Öl kristallisiert aus Methanol. Schmp. 95—97°; Ausb. 3,2 g (95% d. Th.).



4. 3-Phenyl-3H-1,3-benzoxazin-2,4-dion (7)³

a) 0,5 g **4** in 15 ml Äthanol werden nach Zugabe von 10 ml 7proz. HCl 1 Stde. am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fallen farblose Nadeln an. Aus Äthanol Schmp. bei 246°; Ausb. 0,3 g **7** (81% d. Th.).

b) Man erhitzt 1,3 g N-Phenyl-S-äthyl-isothiuronstoff (**3**) und 1,6 g **1** 4 Stdn. in Xylol. Aus dem harzigen Rückstand kann durch Anreiben mit Essigester eine geringe Menge an kristalliner Substanz isoliert werden. Gereinigt aus *n*-Butanol, schmilzt die Verbindung **7** bei 246° und erweist sich mit a) und einem Literaturpräparat³ als identisch. Ausb. 0,2 g (8% d. Th.).

5. Salicylsäure-*o*-toluidid⁷

Eine Suspension von 4,15 g N,N'-Di-*o*-tolyl-S-äthyl-isothiuroniumjodid in Xylol wird mit 1,6 g **1** 135 Min. gekocht, bis die HCl-Entwicklung beendet ist. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisiert nach 2 Tagen. Aus Methanol/Aktivkohle schmilzt die Substanz bei 144° und ist mit dem nach *Pictet* und *Hubert*⁷ hergestellten Produkt identisch. Ausb. 1,6 g (70% d. Th.).

6. Salicylsäureamid⁸

In analoger Weise reagieren 3,8 g N,N'-Diphenyl-S-äthyl-isothiuroniumjodid und 1,6 g **1** in sied. Xylol. Nach 45 Min. wird vom harzigen Rückstand dekantiert, das Xylol abdestilliert und der kristallisierende Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Aus 90proz. Äthanol 0,6 g (30% d. Th.). Schmp. 136°⁸.

⁷ A. *Pictet* und A. *Hubert*, Ber. dtseh. chem. Ges. **29**, 1191 (1896).

⁸ H. *Hübner* und E. *Mensching*, Ann. Chem. **210**, 345 (1881).