

Synthesen von Heterocyclen, 136. Mitt.:
Über Reaktionen mit Salicylsäurechlorid

Von

G. Kollenz, E. Ziegler und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 10. Juni 1969)

N,N'-Äthylen- bzw. N,N'-Trimethylen-S-äthyl-isothioharnstoff (**2** bzw. **3**) reagieren mit der doppeltmolaren Menge Salicylsäurechlorid (**1**) zu den pentacyclischen Verbindungen **4** und **5**.

Syntheses of Heterocycles, CXXXVI: Reactions with Salicyl-Chloride

N,N'-Ethylene- or N,N'-trimethylene-S-ethyl-isothiourea (**2** or **3**) react with 2 molecules of salicyl chloride (**1**) yielding the pentacyclic compounds **4** and **5**, resp.

In einer vorhergehenden Mitteilung haben *E. Ziegler* und Mitarb.¹ über die Reaktion von Salicylsäurechlorid (**1**) mit S-Äthyl-isothioharnstoffen berichtet. Im Laufe dieser Ausführungen ist angedeutet worden, daß die beiden cyclischen Isothioharnstoffe, nämlich N,N'-Äthylen-S-äthyl-isothioharnstoff (**2**) bzw. N,N'-Trimethylen-S-äthyl-isothioharnstoff (**3**), ebenfalls mit Salicylsäurechlorid reagieren. Darauf soll nun im folgenden näher eingegangen werden. Da bei der Umsetzung von **1** mit **2** bzw. von **1** mit **3** unterschiedliche Ergebnisse erhalten worden sind, ist eine getrennte Besprechung der beiden Reaktionsfolgen notwendig.

a) Salicylsäurechlorid (**1**) setzt sich mit N,N'-Äthylen-S-äthyl-isothioharnstoff (**2**) beim Erhitzen in Xylol unter HCl- und C₂H₅SH-Entwicklung um. Die Ergebnisse der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung des isolierten Produktes zeigen, daß 2 Moleküle **1** mit 1 Molekül **2** zu einer neuen Verbindung (**4**) zusammengetreten sind (Ausb. 30% d. Th.). Auch die chem. Eigenschaften (unlöslich in Lauge, keine FeCl₃-

¹ *E. Ziegler, G. Kollenz und Th. Kappe, Mh. Chem.* **100**, 540 (1969).

Reaktion) sowie das IR-Spektrum sind für die Erstellung der Struktur von **4** bestimmend gewesen. Ein derartiger „non free“-Spiro-Körper läßt sich mit Hilfe von Stereomodellen spannungsfrei konstruieren. Um dennoch auch chemische Beweise für die Richtigkeit der angenommenen Struktur zu erhalten, sind verschiedene Abbauprobversuche durchgeführt worden (s. Formelschema). Erhitzen von **4** mit verd. HCl (45 Min.) führte unter Aufspaltung des kompakten Ringsystems zur Verbindung **6**. Die Analyseergebnisse, chemischen Eigenschaften (laugenlöslich, positive FeCl₃-Reaktion) sowie das IR-Spektrum stimmten mit der formulierten Struktur überein. Längere Einwirkung von verd. HCl bewirkte keine Veränderung. Führte man die weitere Hydrolyse von **6** jedoch mit 2*n*-NaOH durch, so erhielt man als Endprodukt N,N'-Disalicoyl-1,2-diaminoäthan (**7**). Dabei wurde die Lacton-Gruppierung des heterocycl. Ringes unter Bildung einer unbeständigen Carbaminsäure-Zwischenstufe geöffnet, welche sich dann unter CO₂-Abspaltung zu **7** stabilisierte.

7 ist aber auf anderem Wege durch Umsetzung von 1 Mol 1,2-Diaminoäthan mit 2 Mol Salicylsäuremethylester zugänglich und auch mit der nach *van Allan*² synthetisierten Substanz identisch.

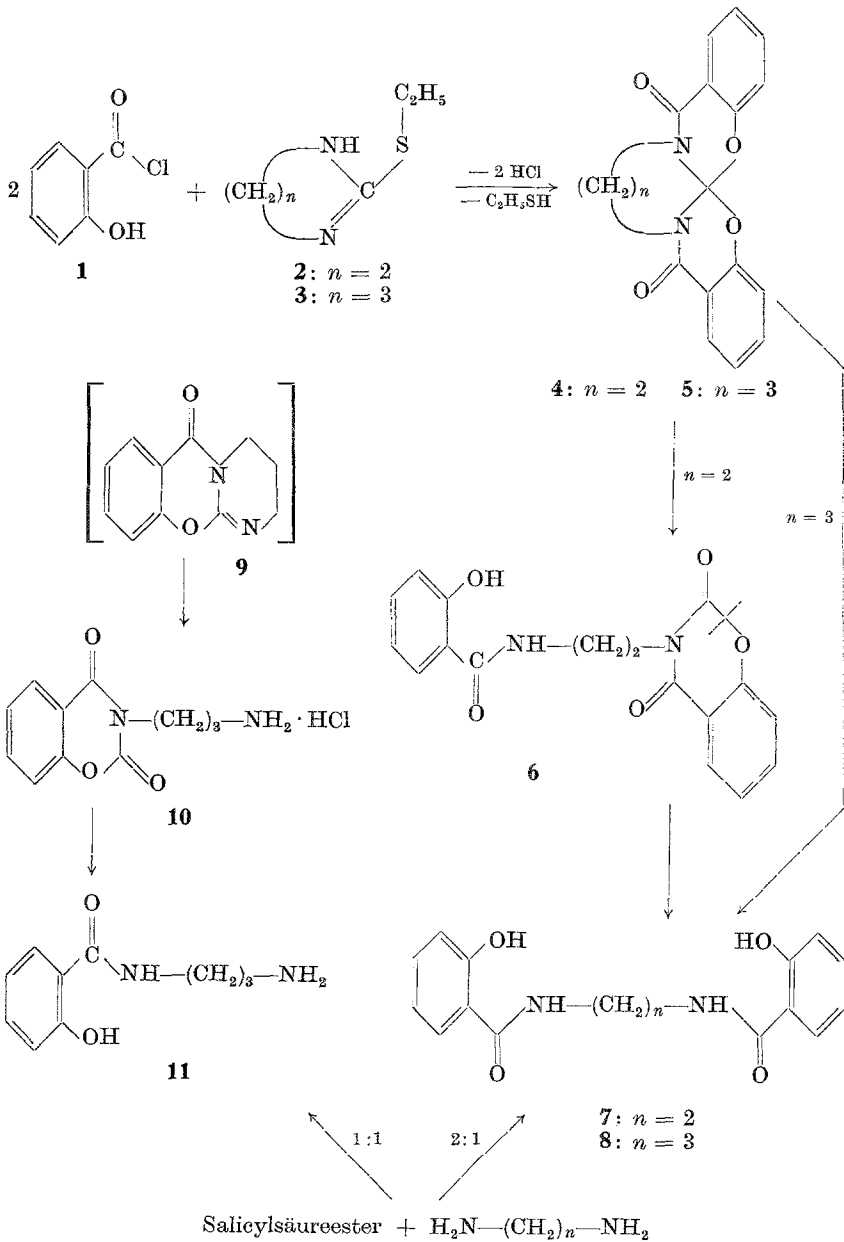
Die durch Alkalien bewirkte Öffnung des N-subst. Benzoxazin-Ringes in **6** ist auch von *Wagner*³ bei N-alkylsubstituierten 1,3-Benzoxazinen beobachtet worden. Die gebildeten Carbaminsäuren spalten rasch CO₂ ab zu den entsprechenden Salicylsäureamiden.

b) Die Umsetzung von Salicylsäurechlorid (**1**) mit N,N'-Trimethylen-S-äthyl-isothioharnstoff (**3**) verläuft unter analogen Bedingungen wie bei a), aber nicht einheitlich. Der Pentacyclus **5** entsteht in einer Ausb. von 15% d. Th. Daneben ist jedoch eine zweite Verbindung (**10**) in 30proz. Ausbeute als Hydrochlorid isolierbar. Die Bildung dieses Hydrochlorids wird verständlich, wenn man vorerst eine Addition nur eines einzigen Salicylsäurerestes an **3** annimmt, welcher Vorgang nach HCl- und C₂H₅SH-Abspaltung zur Ausbildung des Zwischenprodukts **9** führt. Die in **9** vorhandene C=N-Doppelbindung kann dann rasch unter H₂O-Aufnahme zu **10** gespalten werden; **9** in Substanz zu isolieren, ist nicht gelungen.

Zur weiteren Sicherung der Strukturen von **5** bzw. **10** sind eine Reihe von Abbauprobversuchen vorgenommen worden. Nach Erhitzen mit verd. HCl geht **5**, im Gegensatz zu **4**, direkt in das N,N'-Disalicoyl-propylenamin (**8**) über. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, daß schon die Bildung von **5** schwieriger erfolgt, wie das Auftreten von **10** als Nebenprodukt beweist. Auch die Konstruktion des Kalottenmodells zeigt, daß die Trimethylen-Brücke in **5** ein viel gespannteres Ringsystem darstellt als die Äthylenbrücke in **4**.

² *J. A. van Allan*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2913 (1947).

³ *G. Wagner*, Arch. Pharmaz. **290**, 520 (1957).



Die analog zu **6** ebenfalls mit $2n$ -NaOH durchgeführte alkal. Hydrolyse von **10** liefert nicht das erwartete Säureamid **11**, sondern Salicylsäure. Ersetzt man aber die $2n$ -NaOH durch eine gesättigte Lösung von NaHCO_3 ,

so ist es möglich, dieses N-Salicyl-diaminopropan (**11**) zu fassen. Das über eine unabhängige Synthese aus Salicylsäuremethylester und Diaminopropan herstellbare Vergleichsprodukt ist nach Schmp., Mischschmp. und R_f -Wert mit **11** identisch.

11 ist in Substanz nur im Bereich pH 6—7 isolierbar, da sowohl im sauren als auch im basischen Milieu leicht Salzbildung eintritt. Auf den ersten Blick ist nicht einzusehen, warum **11** gegen Lauge so empfindlich ist, lassen sich doch Amide normalerweise erst unter härteren Bedingungen zu den Säuren hydrolysieren. Eine Erklärung für die erwähnte Erscheinung könnte man in einem Nachbargruppen-Effekt sehen, nämlich darin, daß die Trimethylamino-Kette intramolekular über einen 6-Ring-Mechanismus durch nucleophilen Angriff der endständigen Aminogruppe am Carbonyl-C-Atom dessen Bindungen lockert und damit den Angriff der starken Base erleichtert. Außerdem wird erklärbar, daß **10** sich gegen Säuren als stabil erweist, während nach Lösen des Hydrochlorids in H_2O durch Zugabe von Lauge keine Fällung der entsprechenden freien Base erfolgt, da ja sofort ein Zerfall über **11** bis zur Salicylsäure eintritt.

Bezüglich der theoretischen Erklärung des Reaktionsablaufes zur Bildung der beiden Pentacyclen **4** und **5** sei auf die vorhergehende Mitteilung dieser Reihe verwiesen¹. Bemerkenswert ist hier noch die Tatsache, daß die nach Addition eines Salicylsäurerestes und Abspaltung von C_2H_5SH auftretende Zwischenverbindung vom Typ **9** eine C=N-Doppelbindung enthält, deren sterisch günstige Lage eine Zweit-Addition von Salicylsäurechlorid (**1**) ermöglicht. Eine Analogie für diese Reaktivität in einem heterocycl. Ring hat die Reaktion von **1** mit 3,4-Dihydroisochinolin gezeigt, die in fast quantitativer Ausbeute den Ringschluß zum entsprechenden Benzoxazin-Derivat gibt⁴.

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

Experimenteller Teil

1. 7,8-Dihydro-imidazo[2,1-b:2,3-b']di[1,3]benzoxazin-5,10-dion (**4**)

Die bei der Reaktion von 1,3 g N,N'-Äthylen-S-äthyl-isothioharnstoff (**2**) mit 3,12 g Salicylsäurechlorid (**1**) in Xylol auftretende milchige Trübung verschwindet rasch beim Erwärmen. Nach 3 Stdn. ist die HCl- und C_2H_5SH -Entwicklung beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand erstarrt durch Anreiben mit Methanol/Aceton. Aus Essigester gelbliche Würfel, Schmp. 277—279°; Ausb. 0,9 g (29% d. Th.).

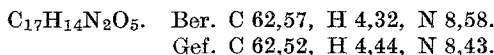
$C_{17}H_{12}N_2O_4$ (308). Ber. C 66,23, H 3,92, N 9,09.
Gef. C 66,16, H 3,72, N 9,28.

MG (osmometr. in DMF). Gef. 317, 323.

⁴ E. Ziegler, Th. Kappe und G. Kollenz, Mh. Chem. **99**, 2024 (1968).

2. 3-(2'-Salicylaminoäthyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazin-2,4-dion (6)

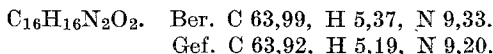
Die saure Hydrolyse von 0,5 g 4 in 25 ml Essigester mit 5 ml konz. HCl und 1 ml H₂O ist nach 45min. Erhitzen beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand erstarrt. Nadeln aus *n*-Butanol bei 208—209°, Ausb. 0,5 g (94% d. Th.).



IR (in KBr): 3400/cm (NH), 3100—2700/cm (OH assoz.), 1750/cm ($\text{O}=\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$), 1690/cm (C=O, breites Signal), 1630/cm (NH—C), 1610, 1590/cm (Aromat), 1550/cm (NH).

3. *N,N'*-Disalicyl-1,2-diaminoäthan² (7)

a) Man erhitzt eine Lösung von 0,2 g 6 in 20 ml Äthanol nach Zugabe von 2 ml 2*n*-NaOH und 1 ml H₂O 30 Min. unter Rückfluß. Nach Ansäuern auf pH 3 und Abdestillieren des Äthanol wird der feste Rückstand mit Äthanol ausgekocht. Aus dem Filtrat fällt nach Abkühlen und Einengen die Verbindung in einer Ausb. von 0,15 g (90% d. Th.) an. Schmp. (188°), Mischschmp. mit der unter b) sowie mit einer nach *van Allan*² synthetisierten Substanz beweisen die Identität dieser Verbindungen.

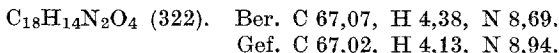


b) Nach 45 Min. bei 80—85° ist die Umsetzung von 0,5 g 1,2-Diaminoäthan · H₂O mit 2,5 g Salicylsäuremethylester beendet. Die Schmelze wird durch Anreiben mit H₂O kristallin. Aus Äthanol gereinigt, schmilzt die Substanz bei 187—189°. Ausb. 1 g (40% d. Th.).

4. 8,9-Dihydro-7*H*-pyrimido[2,1-*b*:2,3-*b'*]-di[1,3]-benzoxazin-5,11-dion (5)

1,5 g *N,N'*-Trimethylen-8-äthyl-isothioharnstoff (3) und 3,12 g 1 werden in Xylol 2½ Stdn. erhitzt. Nach Abdampfen des Xylols kristallisiert durch Anreiben mit Aceton/Methanol (4 : 1) ein Produkt, das mit einem Überschuß an Benzol ausgekocht wird. Die Aufarbeitung des in Benzol unlöslichen Anteiles ist unter Punkt 5 weiter beschrieben.

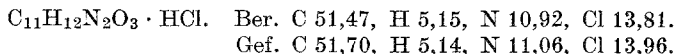
Aus der benzol. Phase läßt sich 5 isolieren. Die gelblichen Prismen schmelzen bei 211—213°. Ausb. 0,5 g (15% d. Th.).



MG (osmometr. in *DMF*). Gef. 327, 334.

5. 3-(3'-Aminopropyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,3-benzoxazin-2,4-dion · HCl (10)

Die vorstehend unter 4. gewonnene, in Benzol unlösliche Substanz, kristallisiert gut aus Äthanol. Die wasserlöslichen, farblosen Nadeln zeigen einen Schmp. von 213—215°; Ausb. 0,8 g (30% d. Th.).



IR (in KBr): 3100—2500/cm ($\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$), 1750/cm ($\text{O}=\text{C}$), 1695/cm ($\text{C}=\text{N}$), 1620/cm (NH_3Cl).

6. *N,N'*-Disalicyl-1,3-diaminopropan (8)

a) Die Aufspaltung von 0,5 g **5** in 25 ml Essigester mit 5 ml konz. HCl und 1 ml H_2O führt nach 8stdg. Erhitzen zu 0,3 g (60% d. Th.) an **8**. Das aus dem Reaktionsgemisch vorerst ölig zurückbleibende Produkt wird durch Behandeln mit H_2O , dem einige Tropfen Methanol zugesetzt sind, kristallin. Schmp. (aus Äthanol): 182°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 64,95, H 5,77, N 8,91.
Gef. C 64,67, H 5,94, N 8,90.

b) Läßt man 0,5 g 1,3-Diaminopropan mit 2 g Salicylsäuremethylester 1 Stde. bei 110° reagieren, so resultiert eine Schmelze, die durch Aufnehmen in Wasser/Methanol kristallisiert. Aus Äthanol kristallisiert, schmilzt die Substanz bei 181—182°. Ausb. 0,8 g (40% d. Th.). Mischschmp. der unter a) und b) isolierten Substanzen zeigt keine Depression.

7. *N*-Salicyl-1,3-diaminopropan (11)

a) 0,1 g **10**, gelöst in gesätt., wäbr. NaHCO_3 (0,06 g), werden bei 20° 1½ Stdn. sich selbst überlassen. Dann leitet man 2 Stdn. CO_2 ein, wobei nach 10 Stdn. eine Substanz anfällt, die nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 157° schmilzt; Ausb. 0,02 g (27% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 61,84, H 7,27, N 14,42.
Gef. C 61,62, H 7,08, N 14,33.

b) Die Umsetzung von 0,5 g 1,3-Diaminopropan, gelöst in 20 ml Äthanol, mit 1 g Salicylsäuremethylester ist nach 2 Stdn. Erhitzen beendet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand durch Anreiben mit Wasser kristallin. Reinigung aus Äthanol. Schmp. 157°. Ausb. 0,8 g (70% d. Th.).

Der Mischschmp. und die R_f -Werte zeigen, daß die unter a) und b) isolierten Verbindungen identisch sind.

8. Direkte alkal. Verseifung von **10** zur Salicylsäure

Ein Ansatz von 0,3 g **10**, 2 ml 2*n*-NaOH, 1 ml H_2O und 6 ml Äthanol reagiert 60 Min. am Rückfluß. Dann wird mit verd. HCl angesäuert und der Alkohol am Rotavapor vertrieben. Mit wenig eiskaltem Wasser durchgewaschen, ist eine Substanz isolierbar, die eindeutig als Salicylsäure identifizierbar ist; Ausb. 0,1 g (62% d. Th.).