

Synthesen von Heterocyclen, 127. Mitt.:

Über Reaktionen des Salicylsäurechlorids mit Derivaten
des Harnstoffs und Thioharnstoffs

Von

E. Ziegler, G. Kollenz und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 26. November 1968)

Salicylsäurechlorid (**1**) reagiert mit Thioharnstoff zum 2-Thiono-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin-4-on (**2**), mit Harnstoff zum 2,4-Dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin (**4**). Letzteres läßt sich auch aus Cyanursäure und **1** synthetisieren.

Syntheses of Heterocycles CXXVII: Reactions of Salicyl Chloride with Urea and Thiourea Derivatives

Salicyl chloride **1** reacts with thiourea yielding 2-thiono-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin-4-one (**2**), and with urea to give 2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazine (**4**). **4** is also obtained by reaction of **1** with cyanuric acid.

Bekanntlich reagiert Salicylsäurechlorid¹ (**1**) mit Thioamiden der aromatischen Reihe unter H₂S- und HCl-Abspaltung zu Abkömmlingen des 4*H*-1,3-Benzoxazin-4-ons. Im Anschluß daran wird nun über die Reaktivität von **1** gegenüber Derivaten des Thioharnstoffes und Harnstoffes berichtet.

Setzt man z. B. Thioharnstoff, N-Vinyl- oder N-Phenylthioharnstoff mit **1** in siedendem Xylol bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung (1—3 Stdn.) um, so bildet sich jeweils 2-Thiono-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin-4-on (**2**). Dieses ist schon von *Ukai* und Mitarbeitern^{2, 3}

¹ G. Kollenz, Th. Kappe und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 2167 (1968).

² T. *Ukai* und M. *Hayashi*, Chem. Abstr. **29**, 3342 (1935) bzw. J. Pharm. Soc. Jap. **55**, 8 (1935).

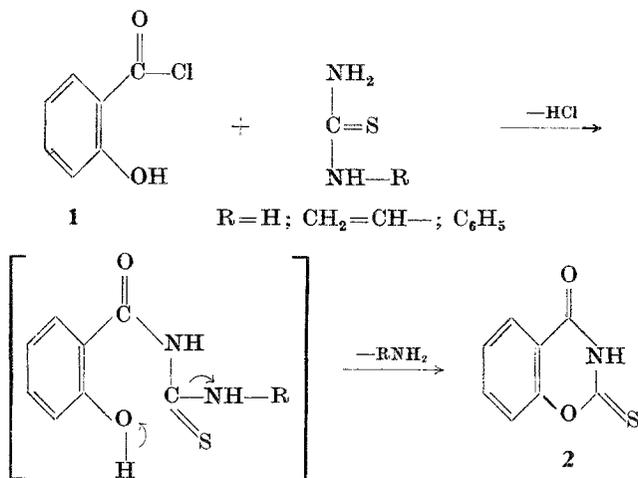
³ T. *Ukai*, K. *Motoda* und T. *Shirokami*, Chem. Abstr. **31**, 3928 (1937) bzw. J. Pharm. Soc. Jap. **57**, 33 (1937).

auf anderem Wege dargestellt worden. Die Struktur von **2** läßt sich auch durch Entschwefelung mittels HgO zum 2,4-Dioxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin (**4**) beweisen.

N,N'-Diäthylthioharnstoff hingegen wird bei der Umsetzung mit **1** unter den erwähnten Bedingungen vollkommen zersetzt, während N,N'-Di-o-tolylthioharnstoff nur das Salicylsäure-o-toluidid liefert.

Davis und Underwood⁴ haben festgestellt, daß unsubstituierte bzw. N-mono- und N,N'-disubstituierte Thioharnstoffe beim Erhitzen auf 150 bis 170° in einer Gleichgewichtsreaktion in die entsprechenden Senföle und Amine zerfallen. Dieser Zerfall könnte auch bei den von uns vorgegebenen Reaktionsbedingungen eintreten. Andererseits ist die Tatsache von Bedeutung, daß Phenylsenföle unter diesen Bedingungen mit Salicylsäurechlorid (**1**) den Ringschluß zu **2** nicht eingehen. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß Thioharnstoff sowie die beiden N-monosubstit. Vertreter noch vor ihrem Zerfall von **1** angegriffen werden, wogegen bei der Umsetzung des N,N'-disubstit. Thioharnstoffs mit **1** erst das durch den Zerfall des Moleküls entstehende o-Toluidin acylierbar ist.

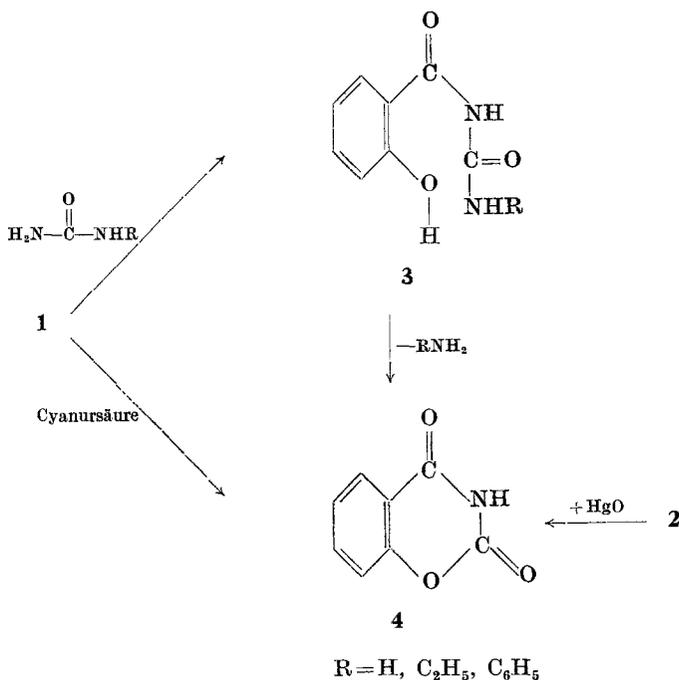
Dieses Verhalten ist leicht zu verstehen, wenn man bedenkt, daß die drei erstgenannten Substanzen jeweils eine freie $\text{NH}_2\text{—C}=\text{S} \rightleftharpoons \text{NH}=\text{C}\text{—SH}$ -Gruppierung aufweisen, die natürlich eine Acylierung zuläßt. Dabei ist es unwesentlich, ob primär eine S-Acylierung stattfindet, denn Dixon und Hawthorne⁵ haben gezeigt, daß beim Erhitzen von S-acylierten Thioharnstoffen sofort und quantitativ eine Umlagerung zu den stabileren N-Acyl-Derivaten erfolgt. Im letzten Schritt tritt schließlich Cyclisierung unter Abspaltung des entsprechendenamins ein.



⁴ T. L. Davis und H. W. Underwood, J. Amer. Chem. Soc. **44**, 2602 (1922).

⁵ A. E. Dixon und J. Hawthorne, J. Chem. Soc. [London] **91**, 124 (1907).

Auch in der Reihe der Harnstoffe sind solche Untersuchungen vorgenommen worden. Analog den entsprechenden Thioharnstoffen reagieren Harnstoff, N-Äthylharnstoff und N-Phenylharnstoff mit Salicylsäurechlorid (**1**) zum bekannten 2,4-Dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin⁶ (**4**). N,N'-Dibenzylharnstoff liefert mit **1** 3-Benzyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin⁷, während N,N'-Diphenylharnstoff unter gleichen Bedingungen durch Selbstkondensation zum N,N',N''-Triphenylguanidin reagiert.



Interessant ist, wie wir beobachten konnten, daß sich **4** auch aus **1** und Cyanursäure bei 250° (43% d. Th.) synthetisieren läßt: Es ist ja bekannt^{8, 9}, daß Cyanursäure beim Erhitzen in Cyansäure zerfällt, die sich im vorliegenden Falle „in statu nascendi“ an den Salicylsäurerest unter Ringschluß addiert. Phenylisocyanat vermag dies jedoch nicht.

Für den Verlauf der geschilderten Umsetzung ist die Arbeit von *Wagner*¹⁰ von Bedeutung, welcher Harnstoff bzw. N-Methylharnstoff

⁶ A. *Einhorn* und C. *Mettler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3647 (1902).

⁷ J. H. *Hoback*, J. D. *Crum* und D. W. *Carroll*, Chem. Abstr. **51**, 5765 (1957) bzw. West Va. Univ. Bull. **56**, 40 (1955).

⁸ J. *Liebig* und F. *Wöhler*, Ann. Phys. [Pogg.] **20**, 348 (1830).

⁹ A. *Baeyer*, Ann. Chem. **114**, 165 (1860).

¹⁰ G. *Wagner*, Arch. Pharm. **290**, 520 (1957).

mit **1** in absol. Äther zur Reaktion bringt; bei dieser Reaktionsführung kann er nämlich die Zwischenstufe **3** isolieren. Diese Verbindung **3** geht beim Erhitzen auf 190° in **4** über. Bei den von uns angewandten Bedingungen ist die Isolierung dieses offenkettigen N-Salicyloylharnstoffs **3** offensichtlich nicht möglich, denn es erfolgt sofort Ringschluß zum Benzoxazin-Derivat **4**, und zwar in einer Ausbeute von 75% d. Th.

Experimenteller Teil

1. 2-Thiono-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on (2)^{2, 3}

a) Bei der Reaktion von 1,5 g Thioharnstoff mit 3,12 g Salicylsäurechlorid (**1**) in sied. Xylol bilden sich 2 Schichten, die nach 3 Stdn. unter Abscheidung eines schwarzen Harzes eine homogene Lösung ergeben. Man dekantiert, destilliert das Xylol ab und reibt mit Methanol an. Die dabei anfallende Substanz ist bei 10 mm/170—180° sublimierbar. Aus Äthanol glänzende Schuppen vom Schmp. 251°. Ausb. 1,7 g (50% d. Th.).

$C_8H_5NO_2S$. Ber. S 17,89. Gef. S 17,24.

b) 1,2 g N-Vinylthioharnstoff und 1,6 g **1** setzen sich in sied. Xylol während 2 Stdn. unter HCl-Entwicklung um. Das Lösungsmittel wird im Vak. entfernt; das zurückbleibende Öl kristallisiert nach 2täg. Stehen unter $CHCl_3$. Schmp. 251°, Ausb. 0,2 g (11% d. Th.).

c) 1,5 g N-Phenylthioharnstoff und 1,6 g **1** werden in Xylol am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand durch Anreiben mit Äther. Schmp. 251°, Ausb. 0,3 g (22% d. Th.).

2. Salicylsäure-o-toluidid

Nach 2 Stdn. ist die Reaktion von 2,6 g N,N'-Di-o-tolylthioharnstoff mit 1,6 g **1** in sied. Xylol beendet. Das Xylol wird abdestilliert; der Rückstand gibt aus Benzol eine kristalline Substanz, Schmp. 144°, in einer Ausb. von 1,6 g (70% d. Th.).

Sie zeigt sich mit der nach *Pictet* und *Hubert*¹¹ erhaltenen Verbindung identisch.

3. 2,4-Dioxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin (4)⁶

a) Man erhitzt 1,2 g Harnstoff und 3,12 g Salicylsäurechlorid (**1**) 150 Min. in Xylol unter Rückfluß. Beim Erkalten fallen farblose Nadeln an. Aus Äthanol Schmp. 227—229°, Ausb. 2,5 g (72% d. Th.).

b) 1,8 g N-Äthylharnstoff und 3,12 g **1** werden in Xylol 90 Min. zum Sieden erhitzt. Schmp. 227—229°, Ausb. 1,6 g (50% d. Th.).

c) Unter genau gleichen Bedingungen erhält man aus 1,4 g N-Phenylharnstoff und 1,6 g **1** die Verbindung **4** (1,2 g, 78% d. Th.).

d) Aus einer Schmelze von 1,3 g Cyanursäure mit 1,6 g **1** bei 250° sublimieren feine farblose Nadeln (aus Äthanol: Schmp. 229°), Ausb. 0,7 g (43% d. Th.).

e) 0,3 g 2-Thiono-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on (**2**), gelöst in Dioxan, werden 3 Tage bei 20° mit gelbem HgO im Überschuß geschüttelt.

¹¹ *A. Pictet* und *A. Hubert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 1191 (1896).

Man filtriert vom HgS, vertreibt das Dioxan im Vak. und reibt mit Methanol/H₂O an. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 227—229°, Ausb. 0,15 g (54% d. Th.).

4. *3-Benzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-1,3-benzoxazin*⁷

Eine Suspension von 2,4 g N,N'-Dibenzylharnstoff in Xylol wird mit 1,6 g **1** 100 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand beim Anreiben mit Methanol. Aus Äthanol erhält man 1,8 g (71% d. Th.), Schmp. 127°.

C₁₅H₁₁NO₃. Ber. N 5,53. Gef. N 5,66.