

Synthesen von Heterocyclen, 108. Mitt.: Über Reaktionen mit Salicylsäurechlorid

Von

E. Ziegler, G. Kollenz und Th. Kappe

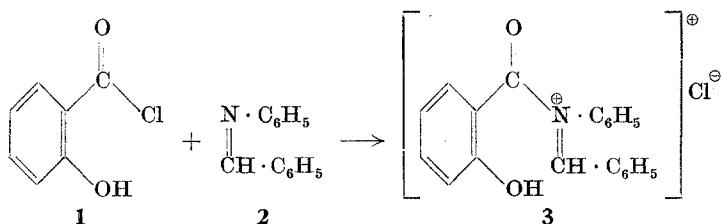
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 16. Dezember 1967)

Salicylsäurechlorid (**1**) reagiert mit Campherimin · HCl bzw. Campheranil oder mit Aldazinen zu Derivaten des 1,3-Benzoxazin-4-ons.

Salicyl chloride reacts with camphorimine hydrochloride and camphoranil or with aldazines to give derivatives of 1,3-benzoxazin-4-ones.

In einer vorhergehenden Mitteilung haben Ziegler und Hanus¹ über die Umsetzung von Salicylsäurechlorid (**1**) mit Verbindungen vom Typ des Benzalanilins berichtet und vermutet, daß **1** primär acylierend am Stickstoff des Benzalanilins (**2**) unter Bildung eines salzartigen Adduktes **3** reagiert. Durch Abspaltung von HCl erfolgt anschließend ein Ringschluß zum entsprechenden Benzoxazinon-Derivat.

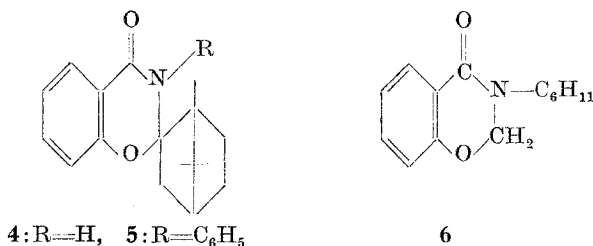


In der Zwischenzeit ist es uns gelungen, aus den beiden Komponenten (**1** + **2**) in absolutem Benzol das Addukt **3** zu erhalten, das äußerst labil

¹ E. Ziegler und H. D. Hanus, Mh. Chem. **96**, 411 (1965).

und an der Luft so zerfließlich ist, daß eine Analyse nicht durchgeführt werden kann. Durch Behandeln von **3** mit H_2O bilden sich augenblicklich Benzaldehyd und Salicylanilid, womit die Konstitution von **3** bewiesen ist.

In Weiterführung dieser Versuche sind noch andere Verbindungen, die isolierte $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindungen aufweisen, einer analogen Reaktion mit **1** unterworfen worden. So liefern Campherimin $\cdot \text{HCl}$ bzw. Campheranil mit **1** die zu erwartenden Spirokörper **4** bzw. **5** (77 bzw. 80% d. Th.), deren Strukturen durch IR-Spektren gesichert worden sind.



Im gleichen Sinne reagiert **1** mit N-Methylen-cyclohexylamin zum N-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on (**6**), einer gegen Säuren und Basen relativ stabilen Substanz.

Ferner hat sich gezeigt, daß arom. Aldazine unter den gleichen Bedingungen ein Molekül **1** an nur eine der beiden $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindungen unter Bildung der Benzoxazinone **7**—**9** addieren.

An der Verbindung **7** sind zum Zwecke der Strukturaufklärung einige Abbaureaktionen durchgeführt worden.

Die Hydrierung von **7** an Pd in Äthanol führt erwartungsgemäß zum 3-Benzylamino-Derivat **10**. Die Hydrolyse mit verd. HCl liefert nicht, wie man erwarten könnte, das 2-Phenyl-3-amino-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on, sondern es bildet sich unter Aufspaltung des Ringes das isomere N-Salicoyl-benzalhydrazin (**11**). Das IR-Spektrum (s. exper. Teil) bestätigt diese Struktur.

Struve und Radenhausen² haben erstmals **11** aus Salicylsäurehydrazid und Benzaldehyd synthetisiert. Der Schmp. und der R_f -Wert weisen eindeutig auf die Identität unserer Verbindung mit diesem Produkt hin. Die Hydrierung führt zu dem ebenfalls in der Literatur schon beschriebenen β -N-Benzylsalicylsäurehydrazid³ (**12**).

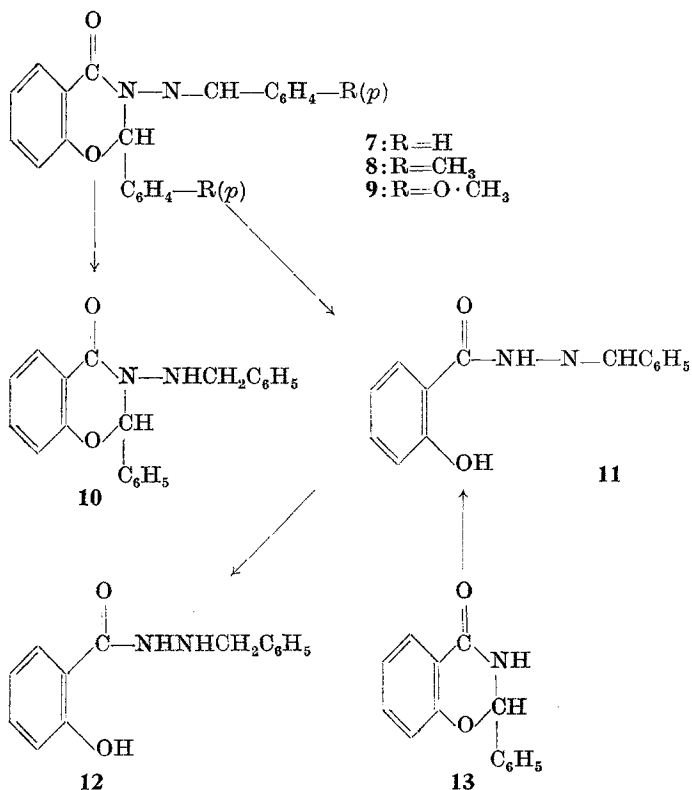
Erhitzt man 2-Phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on⁴ (**13**) mit Hydrazinhydrat, so entsteht überraschenderweise wieder die Verbindung **11**. In diesem Falle muß wohl zuerst unter Freiwerden von NH_3 eine Auf-

² A. Struve und R. Radenhausen, J. prakt. Chem. [2] **52**, 239 (1895).

³ Robert und Carriere, Chem. Abstr. **60**, 2865 (1964).

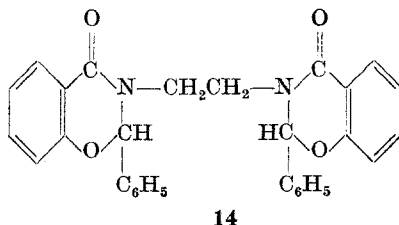
⁴ A. W. Titherley, J. Chem. Soc. [London] **91**, 1419 (1907).

spaltung von **13** in Salicylsäurehydrazid und Benzaldehyd und anschließend Rekombination der beiden Bruchstücke zu **11** erfolgt sein.



Anders verhält sich das 2-Methyl-3,4-dihydro-chinazolon-(4), denn dieses gibt nach einer Beobachtung von *Dighe*⁵ mit Hydrazinhydrat die entsprechende 3-Amino-Verbindung.

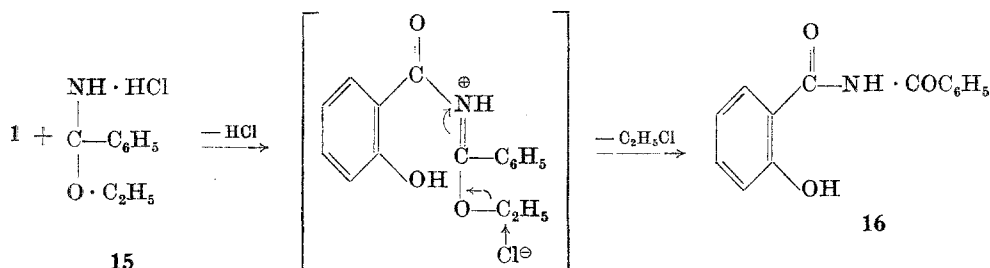
Durch Behandeln von **11** mit Phenylhydrazin kann Benzaldehyd-phenylhydrazon und somit auch das Salicylsäurehydrazid in Substanz erhalten werden.



⁵ V. S. Dighe, S. Somasekhava, G. Bagavant und S. L. Mukherjee, Current Sci. [Bangalore] **33**, 78 (1964).

Interessant ist, daß nach Trennung der beiden C=N-Doppelbindungen durch eine eingeschobene $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Brücke, wie z. B. im N,N'-Dibenzal-äthylendiamin, eine Reaktion mit 2 Molekülen **1** zu **14** erfolgt.

Die C=N-Doppelbindung des Benzimino-äthyläther · HCl zeigt sich hingegen nicht zur Cyclisierung mit **1** befähigt. Es findet lediglich eine Acylierung unter Bildung des N-Benzoyl-salicylsäureamids statt.



Das Auftreten von $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$, welches gaschromatographisch einwandfrei festzustellen ist, stimmt mit Ergebnissen, die *Pinner*⁶ über das thermische Verhalten solcher Äther erhalten hat, gut überein.

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

Experimenteller Teil

1. 1',7',7'-Trimethyl-spiro[3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on-2,2'-bicyclo[2,2,1]heptan] (**4**)

1,9 g Campherimin · HCl werden mit 1,56 g Salicylsäurechlorid (**1**) in 30 ml Toluol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein kristalliner Niederschlag, der nach Anreiben mit Petroläther aus Äthanol umkristallisiert werden kann. Ausb. 2,1 g (77% d. Th.); Schmp. 175—176°.

IR (in KBr): 3180 und 3080 K ($-\text{NH}$), 1660 K ($-\text{CO} \cdot \text{NH}-$), 1600 und 1580 K (Arom.), 1380 K ($\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Ber. C 75,27, H 7,80, N 5,16.
Gef. C 75,12, H 7,90, N 5,10.

2. 1',7',7'-Trimethyl-spiro[3,4-dihydro-2H-3-phenyl-1,3-benzoxazin-4-on-2,2'-bicyclo[2,2,1]heptan] (**5**)

Aus 2,3 g Campheranil und 1,6 g **1** in 40 ml Benzol durch 2½ Stdn. Das zunächst ölige Rohprodukt wird mit Cyclohexan angerieben und dann aus Äthanol gereinigt. Ausb. 2,9 g (83% d. Th.); Schmp. 160—161°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. Ber. C 79,51, H 7,25, N 4,03.
Gef. C 79,67, H 7,45, N 4,08.

⁶ A. Pinner und Fr. Klein, Ber. dtsh. chem. Ges. **10**, 1892 (1877); **16**, 355 und 1654 (1883).

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

Analog aus 1,1 g N-Methylencyclohexylamin und 1,6 g **1** durch 90 Min. in Toluol. Aus verd. Methanol bei 0° farblose Kristalle, Schmp. 76—77°; Ausb. 2,1 g (91% d. Th.).

IR (in KBr): 2940 und 2860 K ($-\text{CH}_2-$), 1650 K ($-\text{CO}-\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$), 1610, 1590 und 1490 K (Arom.), 1200 und 1050 K ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O}-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$).

NMR (in CDCl_3): 8,3 τ m (5 CH_2 des Cyclohexylrestes), 5,5 τ m ($\text{OCH}_2\text{N} + \text{NCH}$), 1,8—3,1 τ (Aromaten CH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Ber. C 72,70, H 7,41, N 6,06.
Gef. C 72,76, H 7,69, N 6,08.

4. 2-Phenyl-3-benzalamino-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on (7)

Bei der Reaktion von 2,08 g Benzaldazin mit 1,6 g **1** in 20 ml Toluol (2½ Stdn.) verbleibt, nach Entfernen desselben, ein Öl, das nach Behandeln mit Methanol kristallin erstarrt. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 120°; Ausb. 2,6 g (58% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 76,81, H 4,91, N 8,53.
Gef. C 76,70, H 4,91, N 8,29.

5. 2-p-Tolyl-3-p-methylbenzalamino-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on (8)

Analog aus 2,36 g p-Toluyldazin und 1,6 g **1** in 30 ml Xylol (3 Stdn.). Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 129°; Ausb. 2,5 g (52% d. Th.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 77,50, H 5,66, N 7,86.
Gef. C 77,45, H 5,84, N 7,93.

6. 2-p-Methoxyphenyl-3-p-methoxybenzal-amino-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on (9)

Unter analogen Bedingungen aus 2,6 g Anisaldazin und 1,6 g **1**. Aus Äthanol bzw. wenig Butanol farblose Nadeln, Schmp. 162°; Ausb. 3,3 g (64% d. Th.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. N 7,21. Gef. N 7,22.

7. 2-Phenyl-3-benzylamino-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on (10)

2 g **7** nehmen bei der Hydrierung (in 250 ml Äthanol mit 5proz. Pd/Aktivkohle) die ber. Menge von 123 ml H_2 auf. Aus wenig Methanol Kristalle, Schmp. 105—106°; Ausb. 1,9 g (95% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 76,34, H 5,49, N 8,48.
Gef. C 76,45, H 5,64, N 8,50.

8. N-Salicyl-benzalhydrazin² (11)

a) 0,5 g **7** werden in 30 ml Äthanol mit 3 ml konz. HCl 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen farblose Kristalle aus. Schmp. 250—252°; Ausb. 0,25 g (71% d. Th.).

b) Durch Erhitzen von 1,1 g **13** mit 0,5 g $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ unter Rückfluß (90 Min.). Nach Zusatz von H_2O scheiden sich Nadeln vom Schmp. 250—252° ab. Ausb. 0,6 g (50% d. Th.).

IR (in KBr): 3300 und 2600 K (NH, OH assoz.), 1620 K (C=O), 1610, 1600 und 1590 K (Arom.).

$C_{14}H_{12}N_2O_2$. Ber. N 11,66. Gef. N 11,70.

9. *N*-Salicyl-*N'*-benzyl-hydrazin³ (**12**)

Bei der Hydrierung von 0,3 g **11** in 50 ml Eisessig mit 5proz. Pd/Aktivkohle werden 28 ml H_2 aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels behandelt man den Rückstand mit H_2O . Ausb. 0,2 g (70% d. Th.); Schmp. 105°.

10. 1,2-Bis-(2-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-on-3-yl)-äthan (**14**)

Man erhitzt 2,36 g N,N'-Dibenzaläthylendiamin und 3,12 g **1** 3 Stdn. in Toluol. Der nach dem Entfernen des Toluols verbleibende Rückstand kristallisiert beim Behandeln mit Methanol. Aus n-Butanol oder Toluol Kristalle vom Schmp. 219—220°; Ausb. 2,12 g (44% d. Th.).

$C_{30}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 75,63, H 5,08, N 5,88.
Gef. C 75,74, H 5,04, N 5,91.

11. *N*-Benzoyl-salicylsäureamid⁷ (**16**)

Man erhitzt eine Suspension von 2,8 g **15** in Benzol mit 2,4 g **1** 3 Stdn. zum Sieden. Nach längerem Stehen scheiden sich die Kristalle ab. Aus Äthanol Nadeln, Schmp. 200—202°; Ausb. 1,9 g (54% d. Th.).

⁷ A. Einhorn und G. Schupp, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2792 (1905).