

Synthesen von Heterocyclen, 65. Mitt.:

Über Reaktionen mit Salicylsäurechlorid

Von

E. Ziegler und H. D. Hanus

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 10. Dezember 1964)

Salicylsäurechlorid reagiert mit Benzalanilin zum 2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzoxazin (IV). Diese Synthese wird auf Derivate des Benzalanilins und einige Anile übertragen.

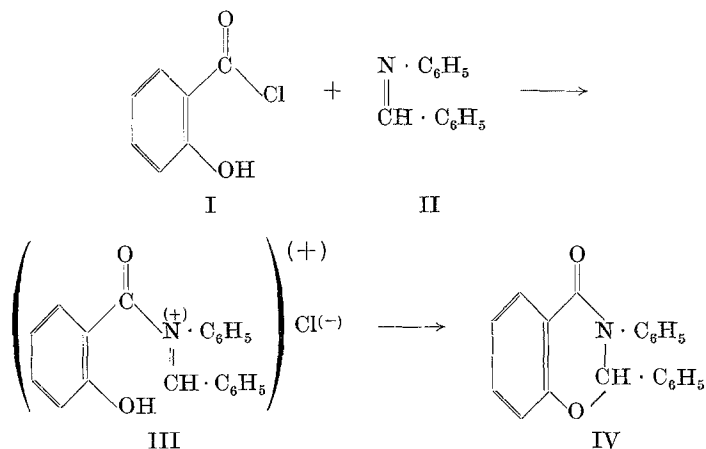
Salicoyl chloride reacts with benzylideneaniline to yield 2,3-dihydro-2,3-diphenyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzo-oxazine (IV). This reaction is extended to derivatives of benzylideneaniline and other azomethines.

In einer der vorhergehenden Mitteilungen¹ ist über die Reaktion zwischen Salicylsäurechlorid (I) und Aceton bzw. Diphenylketon und Cyclohexanon berichtet worden. Es hat sich gezeigt, daß I befähigt ist, sich nach Abgabe von HCl an die C=O-Doppelbindung der genannten Systeme unter Bildung von 4-Oxo-1,3-benzodioxinen zu addieren.

In Weiterführung dieser Versuche war zu beobachten, daß eine analoge Anlagerung von Salicylsäurechlorid an Verbindungen vom Typ des Benzalanilins möglich ist. Allerdings weisen gewisse Anzeichen darauf hin, das vorerst eine Acylierung am Stickstoff des Benzalanilins eintritt und nachträglich die HCl-Abspaltung unter Entstehung des 2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzoxazins (IV) einsetzt.

Der oxydative Abbau von IV mit CrO₃ in Eisessig führt zu einem Gemisch von Salicylsäureanilid und Benzoesäure. Gegen Laugen ist IV außerordentlich stabil, während bei längerem Erhitzen mit 2*n*-H₂SO₄ teilweise Hydrolyse zu Salicylsäureanilid und Benzaldehyd erfolgt.

¹ E. Ziegler und H. D. Hanus, Mh. Chem. **95**, 1053 (1964).



Die oben geschilderte Reaktion läßt sich auf zahlreiche Derivate des Benzalanilins übertragen, wie aus Tab. 1 ersichtlich ist. In fast allen Fällen bilden sich in guter Ausbeute Abkömmlinge von IV.

Tabelle 1

Aniline	Benzoxazine	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C.
Anilin	IV	85	123
4-Methylanilin	V	92	111
2,4-Dimethylanilin	VI	74	90
2,5-Dimethylanilin	VII	98	102
3,4-Dimethylanilin	VIII	96	153
o-Anisidin	IX	87	161
p-Anisidin	X	84	114
2-Chloranilin	XI	50	126
4-Chloranilin	XII	61	119

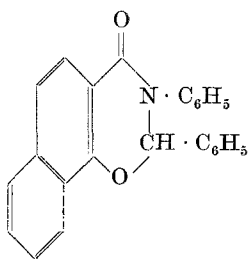
Interessant ist die Tatsache, daß sich N-Benzyliden-4-nitroanilin nicht zu einem 1,3-Benzoxazinderivat umsetzen läßt. Man erhält in fast quantitat. Ausb. Salicylsäure-4-nitroanilid, gleichgültig, ob man den Versuch in Benzol oder in der Schmelze durchführt. Im Falle des N-Benzyliden-2-chloranilins lassen sich beide Verbindungen, das entsprechende Benzoxazin XI und das Salicylsäure-2-chloranilid, nebeneinander isolieren.

Analog verlaufen Umsetzungen zwischen Benzalanilin bzw. seinen Derivaten und o-Kresotinsäurechlorid (s. Tab. 2).

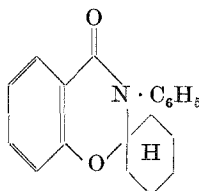
Unter extremen Bedingungen reagiert 1-Hydroxy-2-naphthoesäurechlorid mit Benzalanilin zu 2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-4-oxo-4*H*-naphtho-[2,1-*e*]-1,3-oxazin (XIX).

Tabelle 2

Aniline	Benzoxazine	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C
Anilin	XIII	86	141
4-Methylanilin	XIV	85	119
2,4-Dimethylanilin	XV	80	161
2,5-Dimethylanilin	XVI	87	124
3,4-Dimethylanilin	XVII	98	163
3-Chloranilin	XVIII	69	140



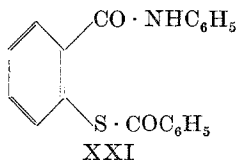
XIX



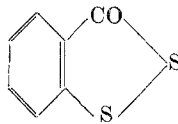
XX

In die Versuchsreihe wurden auch die Anile des Acetophenons und Cyclohexanons einbezogen. Ersteres reagierte mit I in einer nicht ganz übersichtlichen Reaktionsfolge zum Diplosalanilid², letzteres zum Spiro-derivat XX.

Thiosalicylsäure kondensiert nach *B. Loev* und *M. Kormendy*³ mit Dicyclohexyl-carbodiimid unter Verlust von H₂O zum 3-Cyclohexyl-2-cyclohexylimino-2,3-dihydro-4*H*-1,3-benzothiazin-4-on. Versucht man dagegen Thiosalicylsäurechlorid mit II umzusetzen, so kann aus dem Reaktionsansatz lediglich das schon von *A. Reissert* und *E. Manus*⁴ beschriebene S-Benzoylthiosalicylsäure-anilid (XXI) isoliert werden.



XXI



XXII

Aceton und Thiosalicylsäurechlorid geben überraschend Benzoylen-disulfid⁵ (XXII), ohne daß das Aceton in das Reaktionsgeschehen einzugreifen scheint.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy A.G., Basel, durchgeführt, für die wir bestens danken.

² *G. Schroeter*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 2224 (1919).

³ *B. Loev* und *M. Kormendy*, J. Org. Chem. **27**, 3365 (1962).

⁴ *A. Reissert* und *E. Manus*, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1308 (1928).

⁵ *S. Smiles* und *E. W. McClelland*, J. chem. Soc. [London] **121**, 89 (1922).

Experimenteller Teil

1. *2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (IV)*

3,4 g Salicylsäurechlorid und 3,7 g Benzalanilin werden in 15 ml trockenem Benzol suspendiert und $3\frac{1}{2}$ Stdn. erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand, welcher mitunter erst nach längerem Kühlen erstarrt, mit 20 ml Cyclohexan angerieben. Anschließend behandelt man das Rohprodukt mit H_2O , eventuell auch mit verd. Lauge, um letzte Reste an Salicylsäure zu entfernen. Ausb. 5,1 g (85% d. Th.). Aus Cyclohexan farblose Kristalle vom Schmp. 123°.

$C_{20}H_{15}NO_2$. Ber. C 79,72, H 5,02, N 4,65.

Gef. C 79,72, H 5,05, N 4,64.

2. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(4'-methylphenyl)-4-oxo-4H-benzoxazin (V)*

Aus 1,6 g I und 2,4 g N-Benzyliden-4-methyl-anilin in 25 ml Benzol bilden sich nach 3 Stdn. 2,9 g (92% d. Th.) an V. Aus Cyclohexan farblose Schuppen vom Schmp. 111°.

$C_{21}H_{17}NO_2$. Ber. C 79,98, H 5,43, N 4,44.

Gef. C 80,04, H 5,58, N 4,34.

3. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(2',4'-dimethylphenyl)-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (VI)*

Unter analogen Bedingungen entstehen aus 3,2 g I und 5,2 g N-Benzyliden-2,4-dimethylanilin 4,9 g (74% d. Th.) an VI. Das vorerst ölig anfallende Produkt muß in 15 ml CCl_4 und etwas Trichloräthylen aufgenommen werden. Nach Abdunsten der Lösungsmittel verbleibt dann ein Kristallbrei. Aus Petroläther farblose Plättchen, die bei 90° schmelzen.

$C_{22}H_{19}NO_2$. Ber. C 80,22, H 5,82, N 4,25.

Gef. C 80,26, H 5,95, N 4,10.

4. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(2',5'-dimethylphenyl)-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (VII)*

8 g I und 11,6 g N-Benzyliden-2,5-dimethyl-anilin in 35 ml Benzol kondensieren innerhalb von 4 Stdn. zu VII. Das anfallende Öl wird mit 5 ml Wundbenzin behandelt, wobei es kristallin erstarrt. Ausb. 16,2 g (98% d. Th.). Aus Cyclohexan farblose Plättchen vom Schmp. 102°.

$C_{22}H_{19}NO_2$. Ber. C 80,22, H 5,82, N 4,25.

Gef. C 80,22, H 5,86, N 4,18.

5. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(3',4'-dimethylphenyl)-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (VIII)*

Aus 8 g I und 11,6 g N-Benzyliden-3,4-dimethylanilin in 35 ml Benzol bilden sich nach 3 Stdn. 15,9 g (96% d. Th.) VIII. Aus Xylol farblose Plättchen vom Schmp. 153°.

$C_{22}H_{19}NO_2$. Ber. C 80,22, H 5,82, N 4,25.

Gef. C 80,12, H 5,77, N 4,25.

6. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(2'-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (IX)*

Eine Lösung von 3,2 g I und 5 g N-Benzyliden-o-anisidin in 10 ml Benzol wird 4 Stdn. erhitzt. Das ölige Rohprodukt kristallisiert nach längerem Stehen durch. Aus Xylol Plättchen vom Schmp. 161°. Ausb. 5,7 g (87% d. Th.).

$C_{21}H_{17}NO_2$. Ber. C 76,12, H 5,17, N 4,23.

Gef. C 76,08, H 5,19, N 4,19.

7. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(4'-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (X)*

3,2 g I und 5 g N-Benzyliden-p-anisidin werden in 10 ml Benzol 3 Stdn. erhitzt. Das vorerst ölige Rohprodukt wird alsbald kristallin. Ausb. 5,5 g (84% d. Th.). Aus Cyclohexan farblose Plättchen vom Schmp. 114°.

$C_{21}H_{17}NO_2$. Ber. C 76,12, H 5,17, N 4,23.

Gef. C 76,09, H 5,20, N 4,12.

8. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(2'-chlorphenyl)-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (XI)*

3,2 g I und 4,8 g N-Benzyliden-2-chloranilin in 15 ml Benzol geben nach 3 Stdn. eine Lösung, welche nach dem Einengen ein Substanzgemisch hinterläßt. Dieses wird mit *n*-Lauge behandelt, wobei ein Drittel in Lösung geht. Der in Lauge unlösliche Anteil wird mit H_2O gewaschen, getrocknet und aus Cyclohexan kristallisiert. Es fallen 3,3 g (50% d. Th.) Benzoxazin XI an. Farblose Stäbchen vom Schmp. 126°.

$C_{20}H_{14}ClNO_2$. Ber. C 71,54, H 4,20, N 4,17.

Gef. C 71,45, H 4,38, N 4,20.

Aus dem alkalischen Filtrat lassen sich durch Ansäuern mit HCl 2 g (40% d. Th.) *Salicylsäure-2-chloranilid*⁶ vom Schmp. 168° isolieren.

$C_{13}H_{10}ClNO_2$. Ber. C 63,04, H 4,07, N 5,65.

Gef. C 63,25, H 4,21, N 5,50.

9. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(3'-chlorphenyl)-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin (XII)*

Aus 3,2 g I und 4,8 g Benzyliden-3-chloranilin in 15 ml Benzol entstehen nach 3½ Stdn. 4,4 g (66% d. Th.) XII vom Schmp. 119°. Aus Cyclohexan farblose Plättchen.

$C_{20}H_{14}ClNO_2$. Ber. C 71,54, H 4,20, N 4,17.

Gef. C 71,69, H 4,27, N 4,14.

10. *Salicylsäure-4-nitroanilid*⁷

1,6 g I und 2,3 g Benzyliden-4-nitroanilin werden in 10 ml Benzol 2 Stdn. erhitzt und das nach dem Abkühlen anfallende Produkt isoliert. Aus Äthanol orangefarbene Plättchen vom Schmp. 228°. Ausb. 2,4 g (93% d. Th.).

$C_{13}H_{10}N_2O_4$. Ber. C 60,47, H 3,90, N 10,85.

Gef. C 60,85, H 3,78, N 10,74.

11. *2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-4-oxo-8-methyl-4H-1,3-benzoxazin (XIII)*

1,7 g o-Kresotinsäurechlorid und 1,8 g Benzalanilin in 10 ml Benzol werden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Art der Aufarbeitung verbleiben 2,7 g (86% d. Th.) XIII. Aus Cyclohexan Stäbchen vom Schmp. 141°.

$C_{21}H_{17}NO_2$. Ber. C 79,98, H 5,53, N 4,44.

Gef. C 80,03, H 5,60, N 4,53.

⁶ N. D. Michnowskaja, M. N. Rotmisstrow, A. W. Stetzenko und G. W. Kulik, Chem. Abstr. **53**, 4639 (1959).

⁷ G. A. Bell, Chem. News **31**, 244 (1875).

12. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(4'-methylphenyl)-4-oxo-8-methyl-4H-1,3-benzoxazin (XIV)*

Aus 1,7 g o-Kresotinsäurechlorid und 2,4 g N-Benzyliden-4-methylanilin in 12 ml Benzol bilden sich nach 4 Stdn. 2,8 g (85% d. Th.) XIV. Aus Cyclohexan farblose Prismen vom Schmp. 119°.

$C_{22}H_{19}NO_2$. Ber. C 80,22, H 5,82, N 4,25.
Gef. C 80,62, H 5,81, N 4,45.

13. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(2',4'-dimethylphenyl)-4-oxo-8-methyl-4H-1,3-benzoxazin (XV)*

3,4 g o-Kresotinsäurechlorid und 5,2 g N-Benzyliden-2,4-dimethylanilin in 15 ml Benzol geben nach 5 Stdn. ein Öl, das bei Behandlung mit CCl_4 kristallin wird. Aus Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 161°. Ausb. 5,5 g (80% d. Th.).

$C_{23}H_{21}NO_2$. Ber. C 80,44, H 6,17, N 4,08.
Gef. C 80,51, H 6,24, N 3,99.

14. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(2',5'-dimethylphenyl)-4-oxo-8-methyl-4H-1,3-benzoxazin (XVI)*

Aus 3,4 g o-Kresotinsäurechlorid und 4,8 g N-Benzyliden-2,5-dimethylanilin in 15 ml Benzol entstehen nach 4 Stdn. 6 g (87% d. Th.) eines Öls, das mit CCl_4 -Trichloräthylen angerieben werden muß. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 124°.

$C_{23}H_{21}NO_2$. Ber. C 80,44, H 6,17, N 4,08.
Gef. C 80,75, H 6,32, N 4,20.

15. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(3',4'-dimethylphenyl)-4-oxo-8-methyl-4H-1,3-benzoxazin (XVII)*

1,7 g o-Kresotinsäurechlorid und 2,7 g N-Benzyliden-3,4-dimethylanilin in 10 ml Benzol geben nach 3 Stdn. 3,4 g (98% d. Th.) XVII vom Schmp. 163°. Plättchen aus Äthanol.

$C_{23}H_{21}NO_2$. Ber. C 80,44, H 6,17, N 4,08.
Gef. C 80,58, H 6,23, N 3,99.

16. *2,3-Dihydro-2-phenyl-3-(3'-chlorphenyl)-4-oxo-8-methyl-4H-1,3-benzoxazin (XVIII)*

Nach 3 Stdn. Reaktionszeit geben 3,4 g o-Kresotinsäurechlorid und 4,8 g N-Benzyliden-3-chloranilin in 20 ml Benzol 4,8 g (69% d. Th.) XVIII. Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 140°.

$C_{21}H_{16}ClNO_2$. Ber. C 72,10, H 4,61, N 4,00.
Gef. C 71,92, H 4,77, N 3,89.

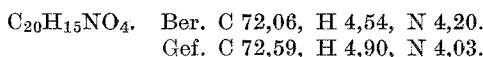
17. *2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-4-oxo-4H-naphtho[2,1-e]-1,3-oxazin (XIX)*

2,1 g 1-Hydroxy-2-naphthoesäurechlorid und 1,8 g Benzalanilin werden in 7 ml Xylol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird vorerst mit H_2O und verd. Lauge behandelt und dann aus viel Äthanol kristallisiert. Farblose Plättchen vom Schmp. 195°. Ausb. 2,4 g (68% d. Th.).

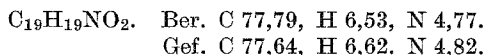
$C_{24}H_{17}NO_2$. Ber. C 82,03, H 4,88, N 3,99.
Gef. C 82,01, H 5,00, N 4,01.

18. *Diplosal-anilid*²

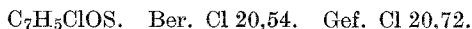
Erhitzt man 3,2 g I und 4 g Acetophenon-anil in 15 ml Benzol 8 Std. lang, so erhält man ein Öl, das nach Behandeln mit CCl₄ erstarrt. Aus Xylol Kristalle vom Schmp. 161°. Ausb. 0,7 g (10,5% d. Th.).

19. *Spiroverbindung XX*

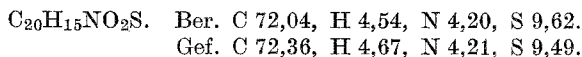
Zu einer Lösung von 1,6 g I in 10 ml Benzol werden 2 g Cyclohexanon-anil zugegeben, wobei Erwärmung eintritt und ein Niederschlag anfällt. Dieser geht nach längerem Erhitzen (3½ Std.) wieder in Lösung. Nach Entfernen des Benzols verbleibt ein öliges, mit Kristallen durchsetzter Rückstand. Diesen reibt man mit Äther an. Aus verd. Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 124°. Ausb. 2 g (70% d. Th.).

20. *Thiosalicylsäurechlorid*⁸

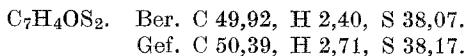
40 g Thiosalicylsäure werden nach und nach mit 150 g SOCl₂ versetzt und diese Mischung etwa durch 8 Std. auf 90° gehalten. Nach der Destillation (170—180° bei 12 mm) erhält man ein Öl, das sofort oder auch nach längerem Stehen kristallin erstarrt. Ausb. 21 g (47% d. Th.); Schmp. 46—48°. Das in der Literatur⁸ schon erwähnte Säurechlorid wird als Öl beschrieben.

21. *S-Benzoylthiosalicylsäure-anilid*⁴ (XXI)

Erhitzt man 1,7 g Thiosalicylsäurechlorid und 1,8 g Benzalanilin in 10 ml Benzol 3 Std., so fällt ein Niederschlag an, der aus Äthanol—H₂O (3:1) in farblosen Stäbchen kristallisiert. Ausb. 0,7 g (21% d. Th.); Schmp. 140°.

22. *Benzoylendisulfid*⁵ (XXII)

5,1 g Thiosalicylsäurechlorid und 4,7 g Aceton werden nach Zugabe von 3 Tropfen konz. H₂SO₄ 2½ Std. erwärmt. Nach Abdunsten verbleibt eine Substanz, die aus Petroläther in orangefarbenen Schuppen kristallisiert. Ausb. 2 g (40% d. Th.); Schmp. 76°.



⁸ S. M. McElwain und Th. P. Carney, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2599 (1946).