

Heterocyclische Siebenring-Verbindungen, XIII¹⁾**Über eine Konkurrenzreaktion zur α -Naphthol-Bildung aus 3-Acetoxy-1-benzoxepinen**

Hans Hofmann* und Peter Hofmann

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
D-8520 Erlangen, Henkestraße 42

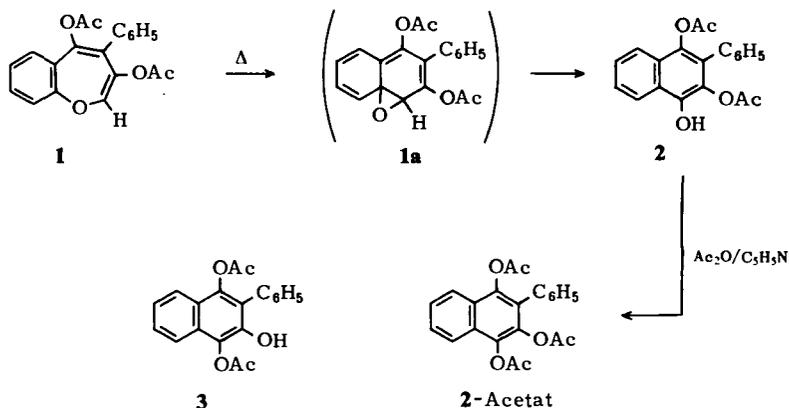
Eingegangen am 29. Oktober 1973

Die thermische Umlagerung des 1-Benzoxepins **1** führt bei Temperaturen um 150°C zu einem Gemisch der isomeren Naphthole **2** und **3**, deren Entstehung spektroskopisch, durch Überführung in die Methyläther **4** und **5** sowie durch gezielte Synthese von **5** bewiesen wird. Mögliche Mechanismen der Isomerenbildung werden diskutiert. Acetoxynaphthole wie **2** und **3** erweisen sich ab ca. 150°C selbst als instabil. Andere 3-Acetoxy-1-benzoxepine verhalten sich wie **1**.

Heterocyclic Seven-membered Ring Compounds, XIII¹⁾A Side-reaction Competing with α -Naphthol Formation from 3-Acetoxy-1-benzoxepines

Thermally induced rearrangement of 1-benzoxepine **1** at about 150°C yields a mixture of the naphthol isomers **2** and **3**, the formation of which is proved spectroscopically as well as by transformation into the methyl ethers **4** and **5**, resp., and by independent synthesis of compound **5**. Possible reaction-pathways to **2** and **3** are discussed. Acetoxynaphthols such as **2** or **3** are unstable at temperatures higher than 150°C. Other 3-acetoxy-substituted 1-benzoxepines are found to behave as reported for compound **1**.

Im Rahmen von Untersuchungen über thermische Umlagerungen substituierter 1-Benzoxepine berichteten wir vor einiger Zeit²⁾ über die bereits bei ca. 150°C eintretende und sicher das valenzisomere 1,8a-Naphthalinioxid **1a** durchlaufende Iso-



¹⁾ XII. Mittel.: H. Hofmann und P. Hofmann, Liebigs Ann. Chem., in Vorbereitung.

²⁾ H. Hofmann, H. Westernacher und H.-J. Haberstroh, Chem. Ber. 102, 2595 (1969).

merisierung von 3,5-Diacetoxy-4-phenyl-1-benzoxepin (**1**), die nach Acetylierung eines naphtholischen Primärprodukts glatt zum bekannten 1,2,4-Triacetoxy-3-phenylnaphthalin (2-Acetat) führt. Der damaligen Formulierung der Reaktion und der Vermutung von 2,4-Diacetoxy-3-phenyl-1-naphthol (**2**) als alleinigem thermischen Umlagerungsprodukt von **1** standen Unklarheiten in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des isolierten „Naphthols“ entgegen, die uns zu erneuter Untersuchung veranlaßten.

Erhitzt man **1** in absolutem, Stickstoff-gesättigtem Mesitylen 24 Stunden auf $150\text{--}160^\circ\text{C}$, so isoliert man zu 80% farblose Nadeln, die dünnschichtchromatographisch einheitlich erscheinen. Analyse, IR-Spektrum (KBr) und Massenspektrum des scharf schmelzenden Produkts stimmen mit Formel **2** überein, das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) aber weist im Bereich der Acetatbanden um $\tau = 8$ nicht zwei, sondern drei Singulets auf. Das Signal bei $\tau = 8.0$ entspricht drei Protonen, ebenso wie die Summe der beiden Banden bei $\tau = 7.67$ und 8.27 . Das Intensitätsverhältnis dieser Signale beträgt etwa 4:5. Statt des für den C_6H_5 -Rest in allen 1,3,4-trisubstituierten 2-Phenylnaphthalinen beobachteten Singulets³⁾ findet man hier zwei Signale; das bei tiefem Feld auftretende, 8-H zuzuordnende Multiplett entspricht nach der Integration weniger als einem Proton. Acetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid ergibt jedoch wie beschrieben²⁾ quantitativ 2-Acetat.

Die IR-Spektren in Chloroform oder Tetrahydrofuran zeigen das Vorliegen zweier getrennter OH-Valenzschwingungen. Die Kernresonanzspektren in $[\text{D}_6]$ Aceton oder $[\text{D}_8]$ Tetrahydrofuran ergeben dementsprechend zwei beim H/D-Tausch verschwindende Singulets bei $\tau = 1.65$ und 1.25 im 4:5-Verhältnis; diese Banden sind in protischen Lösungsmitteln stark verbreitert und erst bei höherer Temperatur lokalisierbar.

Die thermische Umlagerung von **1** führt somit nicht zu reinem **2**, sondern zu einem Gemisch von **2** mit dem dazu isomeren 1,4-Diacetoxy-3-phenyl-2-naphthol (**3**). Daß diesem zweiten Produkt nicht die ebenfalls denkbare Struktur eines 3,4-Diacetoxy-2-phenyl-1-naphthols zukommt, folgt aus den $^1\text{H-NMR}$ -Daten. Nur im Isomerenpaar **2/3** existieren zwei Acetoxygruppen nahezu gleicher chemischer Umgebung, nämlich an C-4, so daß insgesamt nur drei Methyl-Signale der beschriebenen Intensitätsverteilung beobachtbar sind. Das Verhältnis der kleineren Banden spiegelt also das Mengenverhältnis von **2** zu **3** wider.

Die folgende Zuordnung der Acetoxy-Banden steht in Übereinstimmung mit anderen, ähnlichen Acetoxy-2-phenylnaphthalinen³⁾.

$^1\text{H-NMR}$ -Lagen der OCOCH_3 -Gruppen in **2**, **3** und 2-Acetat (τ -Werte, CDCl_3)

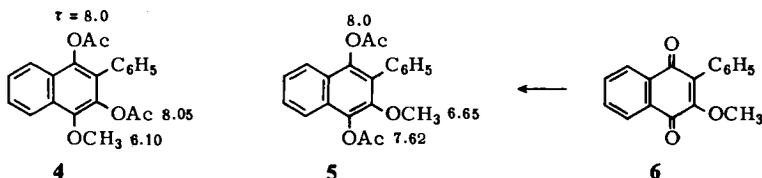
	1- OCOCH_3	2- OCOCH_3	4- OCOCH_3
2	—	8.27	8.0
3	7.67	—	8.0
2-Acetat	7.62	8.10	8.0

Die Lagen der 1- und 2-Acetoxy-Signale in **2** bzw. **3** sind wegen der benachbarten OH-Funktion stärker solvensabhängig als die 4- OCOCH_3 -Bande. Die anomal hohe

³⁾ P. Hofmann, Diplomarbeit, Univ. Erlangen-Nürnberg 1971; Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1973.

Signallage der 4- und 2-OCOCH₃-Gruppen wird durch die ringstrom-bedingte Hochfeldverschiebung der CH₃-Gruppen als Folge des 3-Phenylkerns erklärt. Die 1-Acetoxy-Signale liegen im normalen Bereich⁴⁾ um $\tau = 7.6$.

Die Bildung von **2** und **3** aus **1** läßt sich durch Verätherung mit Diazomethan bestätigen. Das Gemisch der Methyläther **4** und **5** zeigt die angegebenen ¹H-NMR-Signallagen (CDCl₃):



Die unterschiedlichen τ -Werte der Ester- und Äthergruppen (Normalbereich für Aryl-OCH₃ ca. $\tau = 6.2$ ⁴⁾) sichern die Vertauschung der beiden Substituenten und die Zuordnung von **4** und **5**. **5** wurde schließlich durch reduzierende Acetylierung des literatur-bekanntes Chinons **6**⁵⁾ mit Zink/Acetanhydrid/Natriumacetat dargestellt.

Die unter den geschilderten Reaktionsbedingungen ausschließliche Bildung von **2** und **3** (im Verhältnis 5:4) steht in auffallendem Widerspruch zu der Zusammensetzung des aus **1** resultierenden Umlagerungs-Acetat-Gemisches, wenn man die Reaktionstemperatur auf ca. 170°C steigert und die Reaktionsdauer auf 30–40 Stunden ausdehnt. Man erhält dann ein zunehmend komplexer zusammengesetztes Gemisch der möglichen Acetoxynaphthole, wie man es bei intermolekularen thermischen Umacylierungen von Naphtholacetaten erwartet.

Das gleiche Verhalten wie **1** zeigen auch die anderen bisher dargestellten 3-Acetoxy-1-benzoxepine^{1,3)}, unabhängig von der Temperatur, bei der die 1-Benzoxepin-Naphthol-Umlagerung eintritt⁶⁾. Dagegen liefern die 5-Acetoxy-1-benzoxepine^{1,7,8)} zunächst nur die entsprechenden 1-Naphthole; bei längerem Erhitzen auf 170–200°C tritt dann lediglich die geschilderte unspezifische intermolekulare Umacylierung ein³⁾.

Es war zunächst naheliegend, für die außerordentlich gut reproduzierbare Bildung des obigen Gemisches von **2** und **3** eine schnelle, reversible Acetylgruppenwanderung $2 \rightleftharpoons 3$ verantwortlich zu machen⁹⁾. Da sich die Zusammensetzung dieses Gemisches

4) Vgl. z. B. L. M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry, 2. Aufl., Pergamon Press, Braunschweig 1969.

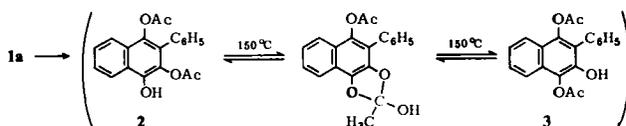
5) J. Volhard, Liebigs Ann. Chem. **296**, 1 (1897); **6** wurde nicht, wie dort beschrieben, sondern ebenfalls durch Umsetzung mit Diazomethan aus dem entsprechenden Hydroxynaphthochinon dargestellt.

6) Die Umlagerung von 3-Acetoxy-5-methyl-4-phenyl-1-benzoxepin verläuft in Deuteriochloroform schon bei 120°C ziemlich rasch (Halbwertszeit 3.6 h); dennoch erhält man auch hier ein zu **2** und **3** analoges Gemisch des entsprechenden α - und β -Naphthols (1:1): H. Gaube, Diplomarbeit, Univ. Erlangen-Nürnberg 1974.

7) H. Hofmann und H.-J. Haberstroh, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 2032.

8) H. Hofmann und P. Hofmann, Chem. Ber. **106**, 3571 (1973).

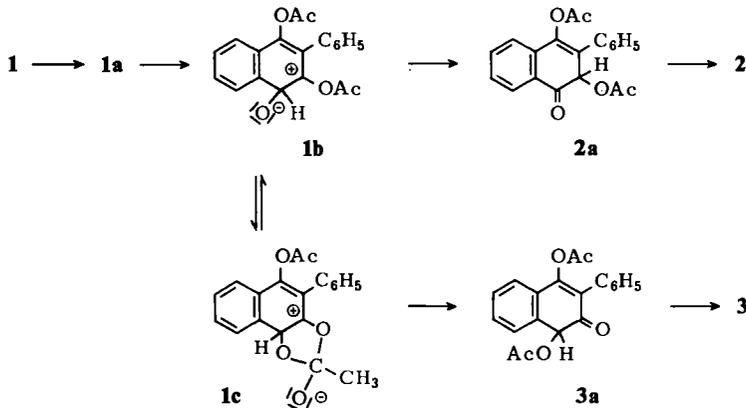
9) z. B. nach dem Schema³⁾:



bei weiterem Erhitzen auf 150°C nicht ändert, würde es bereits dem thermodynamisch bestimmten Gleichgewicht der beiden Isomeren entsprechen.

Gegen eine solche Deutung des Reaktionsablaufs sprechen aber folgende Argumente¹⁰⁾: Man beobachtet im Verlauf der Umlagerung von **1**, daß die Zunahme von **2** und **3** stets im konstanten Verhältnis 5:4 erfolgt; eine Acetylgruppenwanderung $2 \rightleftharpoons 3$ müßte somit wesentlich rascher als die Umlagerung ablaufen. Andererseits findet man im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]Aceton) dieses Gemisches selbst bei 150°C keinen Hinweis auf eine solche schnelle Acetylgruppenwanderung. Das 4-OCOCH₃-Signal bleibt hierbei scharf und lagekonstant; die beiden anderen Acetyl-Signale werden wegen der Nachbarschaft zur Hydroxylgruppe etwas verbreitert (Halbwertsbreite ca. 4 Hz) und sind gegenüber Raumtemperatur um ca. 0.07 ppm nach tiefem Feld verschoben. Beide Signale geben kein Anzeichen einer Koaleszenz.

Wir sind daher der Meinung, daß das 5:4-Gemisch von **2** und **3** nicht einer nachträglichen Acetylgruppenwanderung entstammt, sondern bereits auf einer Zwischenstufe der 1-Benzoxepin-Naphthol-Umlagerung entsteht. Dabei ist der einleitende geschwindigkeitsbestimmende Schritt¹¹⁾ ein electrocyclischer, thermisch erlaubter, disrotatorischer Ringschluß von **1** zum 1,8a-Naphthalinoxid **1a**. Dieses instabile, gespannte Zwischenprodukt¹²⁾ erleidet Öffnung des Epoxidrings an der Sauerstoff-8a-Bindung zu **1b** mit Regeneration des ursprünglichen 6π-Systems und Ausbildung einer positiven Ladung am C-2. Unter 1,2-Hydridverschiebung¹³⁾ entsteht daraus das Keton **2a**, welches sofort zu **2** enolisiert^{14,15)}.



10) Wegen der Oxidations- und Hydrolyseempfindlichkeit von **2** bzw. **3** konnte dieses Gemisch nicht getrennt werden, so daß wir den direkten Beweis gegen ein Gleichgewicht $2 \rightleftharpoons 3$ nicht führen können.

11) Erwartungsgemäß stehen 1-Benzoxepine bei Raumtemperatur nicht im Gleichgewicht mit den valenzisomeren 1,8a-Naphthalinoxiden und reagieren auch bei Diels-Alder-Reaktionen aus der monocyclischen Form heraus: H. Hofmann und P. Hofmann, noch unveröffentlicht.

12) Selbst 1,2-Naphthalinoxid, das ein intaktes Styrolsystem enthält, ist bei Raumtemperatur schon instabil: E. Vogel und F. G. Klärner, Angew. Chem. **80**, 402 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 734 (1968); D. R. Boyd, D. M. Jerina und J. W. Daly, J. Org. Chem. **35**, 3170 (1970); G. J. Kasperek und T. C. Bruice, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 198 (1972).

Der wahrscheinlichste Weg¹⁶⁾ zur Bildung von **3** führt über die zwitterionische, orthoesterähnliche Zwischenstufe **1c**¹⁷⁾, die unter Acetylverschiebung¹⁸⁾ zu **3a** ring-öffnet, gefolgt von Enolisierung zu **3**.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* schulden wir Dank für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Monoskop VS (Fa. H. Bock, Frankfurt/M.) ermittelt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen führte Herr *H. Zankl* aus. IR-Spektren: Leitz-Doppelstrahlgerät (NaCl-Prisma); ¹H-NMR-Spektren: 60-MHz-Gerät der Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard). Die Lösungsmittel (Mesitylen, Dioxan, Diglyme) wurden durch adsorptive Filtration (Al₂O₃-Woelm, Aktiv. Super I basisch) und anschließende Destillation über LiAlH₄ unter Stickstoff gereinigt. Als Reaktionsgefäße dienten abgeschmolzene Duranglas-Ampullen oder Kernresonanzröhrchen.

Darstellung von **1** wie bei Lit.¹⁹⁾. **1** wurde jedoch zusätzlich durch Chromatographie an SiO₂ (Woelm) gereinigt (Laufmittel Benzol).

Isomergemisch aus 2,4-Diacetoxy-3-phenyl-1-naphthol (2) und 1,4-Diacetoxy-3-phenyl-2-naphthol (3): Eine Duranglas-Ampulle wird unter N₂ mit 1.0 g (3 mmol) **1** und 15 ml absol., sauerstofffreiem Mesitylen gefüllt und i. Vak. oder unter N₂ abgeschmolzen. Nach 24 h Erhitzen auf 150–160°C fällt beim Abkühlen das Naphthol-Gemisch aus der blaßgelben Lösung aus, wird abgesaugt, mit Petroläther nachgewaschen und i. Vak. getrocknet. Versetzen des Filtrats mit weiterem Petroläther ergibt eine zweite Fraktion. Ausb. insgesamt 800 mg (80%) feine, farblose Nadeln, Schmp. 158–159°C. Das Gemisch ist aus Ligroin unverändert umkristallisierbar, fällt aber bereits analysenrein an und enthält **2** und **3** etwa im Verhältnis 5:4. — IR (KBr): 3450 (OH), 1750, 1765 (C=O, Naphtholester) cm⁻¹.

C₂₀H₁₆O₅ (336.3) Ber. C 71.63 H 4.80 Gef. C 71.70 H 4.60

- ¹³⁾ An protonierten Naphthalinen direkt beobachtbar: *G. A. Olah, G. D. Mateescu und Y. K. Mo*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 1865 (1973). Die O[⊖]-Substitution in **1b** dürfte eine 1,2-Hydridverschiebung zusätzlich begünstigen.
- ¹⁴⁾ Über Ketone als Zwischenstufen bei der Aromatisierung von Arenoxiden: *G. J. Kasperek und T. C. Bruice*, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 198 (1972). Bei bestimmten, infolge geeigneten Substitutionsmusters leicht umlagernden 2-Methyl-1-benzoxepinen lassen sich Ketone wie **2a** quantitativ isolieren: *H. Hofmann und P. Hofmann*, noch unveröffentlicht.
- ¹⁵⁾ Der naheliegende Weg einer direkten prototropen Verschiebung des 1-H an das O[⊖] ist bis jetzt in keinem derartigen Fall beobachtet worden. Erst nach der Hydrid-Verschiebung liegt ein zur Prototropie befähigtes System vor.
- ¹⁶⁾ Denkbar wäre auch eine Zwischenbildung des entsprechenden 1,2-Naphthalinoxids, für die man zwei Mechanismen diskutieren kann: a) Ringschluß in **1b**: Vgl. dazu einen ähnlichen Ringschluß bei *A. Rieker*, Angew. Chem. **83**, 449 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 425 (1971). b) Sigmatrope 1,5-Verschiebung des Epoxid-Rings, vgl. dazu: *P. Y. Bruice, G. J. Kasperek, T. C. Bruice, H. Yagi und D. M. Jerina*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 1673 (1973); *F. G. Klärner und E. Vogel*, Angew. Chem. **85**, 864 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 840 (1973).
- ¹⁷⁾ Vgl. dazu: *A. Mannschreck und H. Dvorak*, Tetrahedron Lett. **1973**, 547; *K. Hartke, D. Krampitz und W. Uhde*, Chimia **27**, 209 (1973); *G. A. Rogers und T. C. Bruice*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 4452 (1973).
- ¹⁸⁾ Vgl. dazu: *R. N. McDonald*, Rearrangements of α -Halo-Epoxides and Related α -Substituted Epoxides in *B. S. Thyagarayan* (Editor), Mechanisms of Molecular Migrations, Vol. 3, S. 67–107, insbesondere S. 99, Wiley Interscience, New York 1971.
- ¹⁹⁾ *H. Hofmann*, Angew. Chem. **77**, 864 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 872 (1965); *H. Hofmann und H. Westernacher*, Chem. Ber. **102**, 205 (1969).

Die Isomerisierung ist gleichartig auch in reinem, N₂-gesättigtem Diglyme durchführbar²⁰⁾; hier wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das gelbliche Öl liefert mit Petroläther/Benzol (10:1) ebenfalls das kristalline Gemisch aus 2 und 3.

Erhöhung der Reaktionstemp. auf 170°C (in Mesitylen) und eine Reaktionszeit von 36 h führen zu einem farblosen, kristallinen Produkt, das ab 150°C schmilzt und neben 2 und 3 auch 2-Acetat enthält; Ausb. ca. 70%.

Acetylierung der Isomerisierungsgemische: Die Darstellung von 2-Acetat aus den jeweiligen Umlagerungsprodukten geschieht nach der in Lit. 2) gegebenen Vorschrift. Nach längerer Umlagerung bei höherer Temp. wird wegen des Vorliegens auch von Dihydroxynaphthalinen unter Stickstoff acetyliert. Bei Umlagerungen in Dioxan oder Diglyme ist es unnötig, die Ansätze vor der Acetylierung aufzuarbeiten.

Methylierung zum Gemisch von 1,3-Diacetoxy-4-methoxy-2-phenylnaphthalin (4) und 1,4-Diacetoxy-3-methoxy-2-phenylnaphthalin (5): Zur gerührten Suspension von 300 mg (0.9 mmol) des Gemisches von 2 und 3 in absol. Äther wird bei Raumtemp. solange äther. Diazomethan getropft, bis keine Gasentwicklung mehr erfolgt. Man beläßt die klare, gelbe Lösung 1 h bei Raumtemp. und entfernt dann den Äther i. Vak. Der halb feste Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, wobei sich 4 im farblosen, kristallinen Material anreichert.

¹H-NMR (CDCl₃): 4: τ = 6.10 (s, 4-OCH₃), 8.0 (s, 1-OCOCH₃), 8.05 (s, 3-OCOCH₃), 5: τ = 6.65 (s, 3-OCH₃), 7.62 (s, 4-OCOCH₃), 8.0 (s, 1-OCOCH₃).

1,4-Diacetoxy-3-methoxy-2-phenylnaphthalin (5): 1.0 g (3.8 mmol) 2-Methoxy-3-phenyl-1,4-naphthochinon (6)⁵⁾ werden mit 20 ml Acetanhydrid, 1 g Natriumacetat und 0.5 g Zinkstaub 2 h zum Sieden erhitzt, wobei sich die anfangs orangegelbe Lösung entfärbt. Man rührt nach Abkühlen in 300 ml Wasser ein, dekantiert, nimmt in Äther auf, filtriert, wäscht neutral und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Äthers verbleibt ein farbloses Öl, das mit wenig Methanol sofort kristallisiert: 1.14 g (86%) 5, Schmp. 106–110°C. Umkristallisation aus Methanol ergibt analysenreine farblose Nadeln, Schmp. 111–113°C.

IR (KBr): 1750 cm⁻¹ (Arylacetate). — ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.68 (s, 3-OCH₃), 7.65 (s, 4-OCOCH₃), 8.0 (s, 1-OCOCH₃).

C₂₁H₁₈O₅ (350.4) Ber. C 71.79 H 5.16 Gef. C 71.59 H 5.12

²⁰⁾ Vgl. Fußnote 21) in Lit. 2), auch Dioxan ist geeignet.