

ZUR KENNTNIS DES CHINOIDEN ZUSTANDES, XVIII(1)

OXEPINE DURCH DEHYDRATISIERUNG VON 1.4-DIHYDROXY-CYCLOHEXADIENEN

Stefan Berger (2), Gerhard Henes (3) und Anton Kieker

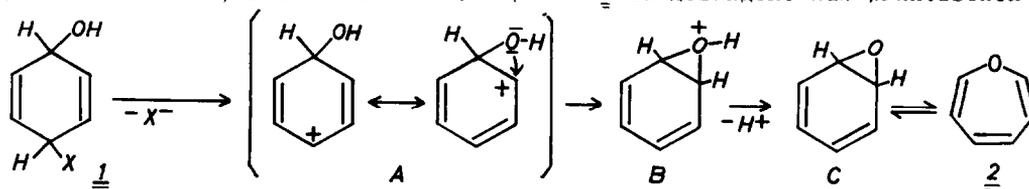
Chemisches Institut der Universität Tübingen

(Received in Germany 21 January 1971; received in UK for publication 23 March 1971)

Für monocyclische Oxepine (4) gibt es im wesentlichen zwei Synthesewege: 1. Epoxidierung von Cyclohexadienen-(2.5), anschließende Bromierung und Dehydrobromierung zu Benzoloxiden, den Valenztautomeren der Oxepine (5). 2. Thermische Öffnung von Oxaquadricyclanen, die ihrerseits durch Diels-Alder-Addition von acetylendicarbonsäureestern an substituierte Furane und nachfolgende Belichtung bereitet werden (6). Beide Synthesewege führen jedoch bisher nur zu einer beschränkten Anzahl substituierter Oxepine.

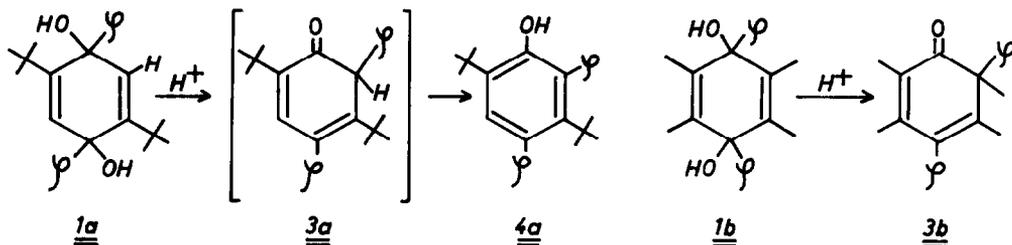
In der Absicht, das wegen der denkbaren Valenztautomerie zu o-Cyclohexadienonen interessante Oxepinsystem durch raumerfüllende Gruppen zu stabilisieren, suchten wir nach einem neuen Syntheseweg. Als Ausgangspunkt diente die bekannte, im Massenspektrometer untersuchte Ringerweiterung von Toluol zum Cycloheptatrienyl-System, sowie die kürzlich mitgeteilte Fragmentierung von Phenylazid zum Azepin-System (7).

Danach sollte es möglich sein, aus 1-Hydroxy-4-X-cyclohexadienen 1 durch Ablösung von HX über A, B und C zum Oxepinsystem 2 zu gelangen. Aus praktischen Grün-



den beschränkten wir uns auf X = OH, also auf die Dehydratisierung von 1.4-Dihydroxy-cyclohexadienen mit Säuren. Dabei mußte allerdings mit der Säureempfindlichkeit (5) von Oxepinen gerechnet werden. Bereits früher hatte M.Crawford (8,9) die Umlagerung von 1.4-Diolen der Art 1a_{1b} zu den Phenolen 4a bzw. den Cyclohexadienonen 3b beschrieben. Mittels NMR-Spektroskopie konnten wir zeigen, daß die Bildung von 4a aus 1a, sowie von 3b aus 1b ab einer best. Saurekonzentra-

tion fast schlagartig und ohne Auftreten eines nachweisbaren Zwischenproduktes, etwa 2, verläuft.



Entweder waren unsere Annahmen bezüglich eines intermediären Oxepins unzutreffend, oder wir hatten eine wesentliche Bedingung der Oxepinbildung übersehen, die bei den bisher untersuchten 1,4-Diolen nicht gegeben ist. Soll bei der Dehydratisierung der 1,4-Diole 1 außer Dienon 3 bzw. Phenol 4 ein Oxepin 2 entstehen, dann muß u.a. verhindert werden, daß der Rest R^1 von C-1 nach C-2 wandert,

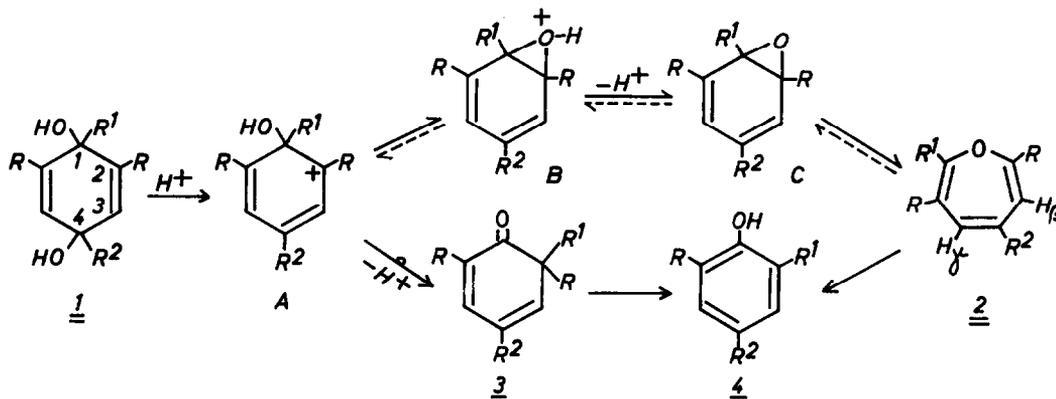


Tabelle 1

Ausgangsdiole 1, $R = C(CH_3)_3$

Reaktionsprodukte

Nr.	R^1	R^2	NMR-spektrometrisch nachgewiesen	Isolierte Verbindungen
<u>c</u>	CH_3	$C(CH_3)_3$	<u>3c</u> , <u>4c</u>	<u>3c</u> , <u>4c</u>
<u>d</u>	- $N(CH_3)_2$	$C(CH_3)_3$	<u>3d</u> , <u>4d</u>	<u>3d</u>
<u>e</u>	- $N(CH_3)_2$	C_6H_5	<u>3e</u> , <u>4e</u>	<u>3e</u>
<u>f</u>	- CH_3	C_6H_5	<u>2f</u> , <u>3f</u> , <u>4f</u>	<u>2f</u> , <u>3f</u> , <u>4f</u>
<u>g</u>	- CH_3	$C(CH_3)_3$	<u>2g</u> , <u>3g</u> , <u>4g</u>	<u>3g</u> , <u>4g</u>
<u>h</u>	- CH_3	Mesityl	<u>2h</u> , <u>3h</u> , <u>4h</u>	<u>2h</u>
<u>i</u>	- CH_3	- OCH_3	<u>2i</u> , <u>3i</u> , <u>4i</u>	<u>2i</u>
<u>k</u>	- CH_3	C_6H_5	<u>2k</u> , <u>3k</u> , <u>4k</u>	<u>2k</u> , <u>4k</u>
<u>l</u>	C_6H_5	C_6H_5	<u>2l</u> , <u>3l</u> , <u>4l</u>	<u>4l</u>

und daß im einmal gebildeten Oxepin 2 die Umwandlung in Phenol 4 erfolgt, die über $C \rightarrow B \rightarrow A \rightarrow \underline{3}$ (5) ablaufen könnte.

Die Wanderung von R^1 kann benachteiligt werden: 1. Wenn man die Gruppen R und R^1 so groß macht, daß sie am o-chinoliden C-Atom in 3 nicht oder nur unter grosser sterischer Spannung zusammenpassen. Große Reste R und R^1 würden zudem das Gleichgewicht $C \rightleftharpoons \underline{2}$ ganz auf die Seite des Oxepins 2 verschieben (5).

Offenbar reicht dazu die sterische Hinderung der Kombination $C(CH_3)_3/H$ (1a) und C_6H_5/CH_3 (1b) nicht aus. Auch das Diol 1c [$R/R^1 = C(CH_3)_3/CH_3$] liefert bei der UV- wie NMR-spektroskopisch verfolgten Umlagerung (10) kein Oxepin. Wir beobachten lediglich das zugehörige Dienon 3c, das wir auch in Substanz isolieren können, sowie durch dessen Fragmentierung das entsprechende Phenol 4c. Dasselbe gilt für die Diole 1d und 1e [$R/R^1 = C(CH_3)_3/p-C_6H_4-N(CH_3)_2$]. Auch die sterische Kombination $R/R^1 = C(CH_3)_3/p$ -substituiertes Phenyl verhindert also in diesem Falle die Wanderung von R^1 nicht.

2. Durch Verringerung der Nucleophilie von R^1 . Aus synthetischen Gründen haben wir den Phenylrest beibehalten, die stark elektronenschiebende p-Dimethylamino-Gruppe jedoch durch p-Methyl, m-Methyl bzw. H ersetzt. Bei diesen Diolen (1f-1) beobachtet man bei der sauren Fragmentierung zu den Phenolen 4f-1 im NMR-Spektrum neben den Banden der Dienone 3f-1 intermediär jeweils Signale eines weiteren Zwischenproduktes, dem wir die Struktur des Oxepins 2 zuschreiben. Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen gelang es uns in einigen Fällen (Tab.1), beide Zwischenprodukte 3 und 2 in Substanz zu isolieren. Es sind kristalline, gelbe, laut Analyse und Massenspektrum zueinander isomere Substanzen. Die Oxepine 2 sind chemisch stabiler als die o-Cyclohexadienone 3; mit Säure und beim Erhitzen wandeln sie sich jedoch in die Phenole 4 um. Ein reversibles Gleichgewicht $\underline{3} \rightleftharpoons \underline{2}$ konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Die Konstitutionsermittlung für die räumlich hochsubstituierten Oxepine 2 ist schwierig, da sie unter den üblichen Bedingungen weder mit Tri-n-butyl-phosphin, noch mit $LiAlH_4$, Pt/H_2 oder CH_3Li reagieren. Dagegen verläuft die Photolyse analog zum unsubstituierten Oxepin (11).- Im UV-Spektrum unterscheiden sie sich bis auf den fehlenden $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang nicht wesentlich von den Dienonen 3 (2f: $\lambda_{max} = 330 \text{ nm}$; $\epsilon = 7700$). Im IR-Spektrum zeigen sie die C=C-Schwingung des Enoläthersystems (z.B. 2f: 1637 cm^{-1}). Die NMR-Signale der β - und γ -Protonen (Tab.2) liegen in dem für Oxepine charakteristischen Bereich [z.B. 2,6-Dimethyloxepin (5) $H_\gamma = 4.15\tau$; $H_\beta = 4.75\tau$]. Vor allem aber sind die Kopplungen $J_{3,5} = J_{2,4}$

Tabelle 2

Oxepin	R ¹	R ²	Ausb. %	Schmp. °C	IR(KBr) cm ⁻¹	NMR-Spektrum(CS ₂ , Z)		
						H _β	H _γ	J [Hz] ^{a)}
<u>2f</u>	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅	17	141	1637	4.35	3.48	1.0
<u>2h</u>	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Mesityl	17	145	1634	4.85	3.97	0.9
<u>2i</u>	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	70	115	1634	4.43	3.54	1.2

a) Die Kopplungsparameter für die Protonen der nicht isolierten Oxepine 2g und 2l stimmen damit überein.

mit ca. 1.0 Hz für Oxepine typisch [z.B. 2.6-Dimethyloxepin (12) $J_{3,5} = 0.83$ Hz]; für die o-Cyclohexadienone 3 betragen diese Kopplungen indessen 2.0-3.0 Hz. Im Fourier-Transform-¹³C-NMR-Spektrum von 2f fehlt die für 3 charakteristische Absorption des O=C-Kohlenstoffs (3f: δ -201.2 ppm, bezogen auf TMS als inneren Standard). Die olefinischen C-Atome des Oxepinringes zeigen chemische Verschiebungen in den bei Furanen beobachteten Bereichen (13).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachmittel. Den Herren Drs. D.Leibfritz (Pasadena) und Ch.Tänzer (Bruker-Physik, Karlsruhe) sind wir für ¹³C-NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis:

- (1) XVII Mitt.: A.Rieker, Chem. Ber. 103, 656 (1970).
- (2) S.Berger, Diplomarbeit Universität Tübingen, 1970.
- (3) G.Henes, Dissertation Universität Tübingen, 1970.
- (4) L.A.Paquette in J.P.Snyder: Non-benzenoid Aromatics, Vol I, Academic Press, New York, 1969, S. 249.
- (5) E.Vogel und H.Günther, Angew. Chem. 79, 429 (1967).
- (6) H.Prinzbach, M.Arguëlles und E.Druckrey, Angew. Chem. 78, 1057 (1966).
- (7) P.D.Woodgate und C.Djerassi, Tetrahedron Letters 1970, 1875.
- (8) H.M.Crawford, J. Amer. chem. Soc. 70, 1081 (1948).
- (9) H.M.Crawford, M.Lumpkin und H.McDonald, J. Amer. chem. Soc. 74, 4087 (1952).
- (10) A.Rieker und G.Henes, Tetrahedron Letters 1968, 3775.
- (11) L.A.Paquette, J.H.Barrett, R.P.Spitz und R.Pitcher, J. Amer. chem. Soc. 87, 3417 (1965).
- (12) H.Günther und H.H.Hinrichs, Tetrahedron Letters 1966, 787.
- (13) T.F.Page, jr., T.Alger und D.M.Grant, J. Amer. chem. Soc. 87, 5333 (1965).