Heterocyclische Siebenring-Verbindungen, XXVI [1]

Darstellung und photochemische Reaktion einiger substituierter 4-Phenyl-1-benzoxepine

Heterocyclic Seven-membered Ring Compounds, XXVI [1]

Synthesis and Photochemical Reaction of Several 4-Phenyl-1-benzoxepins

Hans Hofmann*, Rainer Heidrich und Andreas Seubert

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

Herrn Prof. Dr. G. Hesse zum 75. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **38b**, 895–898 (1983); eingegangen am 21. März 1983

Substituted 4-Phenyl-1-benzoxepins, Photorearrangement, Substituted 1-Phenyl-2a,7b-dihydrocyclobuta[b]1-benzofurans

The 4-phenyl-1-benzoxepins **4**, **5** and **8** have been prepared from the seven-membered diketone **1** by enol-alkylation or -acylation reactions; their photoreaction yields the corresponding 1-phenyl-2a,7b-dihydrocyclobuta[b]1-benzofurans **9**, **10** and **11**.

Im Rahmen unserer Arbeiten über Synthesen und Umlagerungsreaktionen von gezielt substituierten Siebenring-Heterocyclen haben wir unter anderem auch den Substituenteneinfluß auf die photochemische Valenzisomerisierung von 4-Phenyl-1-benzoxepinen zu den entsprechenden 1-Phenyl-2a,7b-dihydrocyclobuta[b]1-benzofuranen untersucht [2, 3]. Eines der Resultate dieser Arbeiten war [4], daß das damals noch nicht zugängliche, thermisch besonders instabile Dimethoxyderivat **4** [5–9] ein besonders photostabiles System darstellen sollte. Wir haben daher **4** auf dem nachfolgend beschriebenen Weg dargestellt und die Kinetik seiner Photo-reaktion untersucht, wobei das 5-Methoxy-4-phenyl-1-benzoxepin ($R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$; $k = 5,9 \text{ mol} \cdot \% \cdot h^{-1}$) [2] als Relaissubstanz zu den Ergebnissen der früheren Arbeit diene [10]. Weiterhin interessierte noch, ob sich die damals [8] ebenfalls noch nicht verfügbaren stellungsisomeren Acetoxy-methoxy-Derivate **5** und **8** photochemisch unterscheiden werden. Daher wurden **5** und **8**, deren Charakterisierung ein wichtiges zusätzliches Argument für die strukturelle Absicherung vieler unserer 3,5-substituierten 4-Phenyl-1-benzoxepine lieferte [11], ebenfalls einer vergleichenden Photolyse unterworfen.

Für die Synthese von **4** und **5** wurde das bekannte Diketone **1** [12] zunächst mit Diazomethan in Ether

zum Gemisch der beiden Monoenolether **2** und **3** methyliert, von denen **2** aus dem Reaktionsgemisch durch Kristallisation rein abgetrennt werden konnte. Beweisend für die Struktur von **2** sind neben den analytischen Daten die IR-Absorption bei 1640 cm^{-1} (KBr; Ausschluß einer C-Methylierung) und die Singulets im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 3,38$ bzw. $4,64 \text{ ppm}$ für die OCH_3 bzw. die OCH_2 -Gruppierung (Ausschluß einer 4,5-Dihydro-Struktur). Für das Vorliegen einer 2,3-Dihydro-Struktur in **2** sprechen weiterhin die Absorption des 6-H bei $\delta = 7,7 \text{ ppm}$ [13] sowie die signifikant größere Thermolabilität des 1-Benzoxepins **8** (mit der 3-Methoxy-Funktion) im Vergleich zu dem aus **2** dargestellten **5** (mit der 5-Methoxy-Funktion) [14].

Durch Deprotonierung von **2** (bzw. dem bei der Methylierung von **1** anfallenden Gemisch von **2** und

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Hans Hofmann.

3) mit Kalium-*tert*-butylat in Tetrahydrofuran bei -100°C , gefolgt von Umsetzung mit Fluorsulfonsäure-methylester und Chromatographie des Rohprodukts bei -15°C an Kieselgel konnte **4** mit ca. 60% Ausbeute dargestellt werden. Die Enolacetylierung von **2** mit Acetanhydrid in Triethylamin [15] führte weiterhin zu **5**, wobei allerdings eine teilweise thermische Isomerisierung zu **6** nicht zu vermeiden war. Die Trennung von **5** und **6** gelang jedoch glatt durch Chromatographie an Kieselgel. Zur Synthese des isomeren **8** wurde das ebenfalls aus **1** erhältliche **7** [12] analog zur Darstellung von **4** deprotoniert und methyliert [16]. Die spektroskopischen Daten von **4**, **5** und **8** und ihr thermisches Umlagerungsverhalten [5, 14] stehen voll im Einklang mit den bei den anderen Verbindungen dieser Reihe gewonnenen Erfahrungen [7, 11, 12] (siehe Experimenteller Teil).

Bei der präparativen Photoreaktion von **4**, **5** bzw. **8** wurden ca. 1 M Lösungen in absolutem, N_2 -gesättigtem Acetonitril in der bewährten Weise [2, 8] bei 0 bis $+5^{\circ}\text{C}$ in normalen Kernresonanzröhrchen (also im wesentlichen bei $\lambda \geq 300\text{ nm}$) belichtet und der Verlauf der Reaktion NMR-spektroskopisch verfolgt, bis kein Edukt mehr zu beobachten war.

Diese einfache Verfahrensweise führt deshalb so glatt zum Ziel, weil alle 4-Phenyl-1-benzoxepine einen strukturlosen Ausläufer der Absorption bis über $\lambda = 350\text{ nm}$ hinaus besitzen, während die Photoprodukte oberhalb von $\lambda = 300\text{ nm}$ praktisch kein Licht mehr absorbieren [2]. Durch Abdampfen des Lösungsmittels konnten dann die Photoprodukte praktisch quantitativ isoliert werden. Auf diese Weise konnte man auch leicht feststellen, daß bei dem 3-Acetoxy-Derivat **5** der Photoringschluß zu **10** erheblich schneller erfolgt als bei dem isomeren **8** (zu **11**). Bei weitem am langsamsten reagierte wie erwartet **4** (zu **9**); trotzdem trat auch hier keine Nebenreaktion oder Verharzung des Reaktionsprodukts ein. Die Struktur der Photoprodukte **9**, **10** bzw. **11** ergibt sich aus dem Vergleich ihrer spektroskopischen Daten mit denen der früher er-

haltenen Photoprodukte von 4-Phenyl-1-benzoxepinen [2] (siehe Experimenteller Teil).

Die relative Geschwindigkeitskonstante des Photoringschlusses $4 \rightarrow 9$ wurde ebenfalls mit einer 1 M-Lösung von **4** in Acetonitril in der bereits beschriebenen [2] Photoapparatur ermittelt, wobei das früher untersuchte [2, 9] 5-Methoxy-4-phenyl-1-benzoxepin ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$; $k = 5,9\text{ mol-\%} \cdot \text{h}^{-1}$) als Vergleich diente. Die Photoreaktion wurde bis zu einem Umsatz von 25% ($t > 75\text{ h}$) verfolgt. Die graphische Auswertung ergab eine Reaktion nullter Ordnung, wie dies bei Totalabsorption der eingestrahnten Energie und einem diabatischen Reaktionsablauf analog den bisherigen Photoisomerisierungen von 4-Phenyl-1-benzoxepinen [2] zu erwarten war. Die außerordentlich kleine Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion $4 \rightarrow 9$ mit $k = 0,25\text{ mol-\%} \cdot \text{h}^{-1}$ und auch der nur qualitativ beobachtete Reaktivitätsunterschied bei den Photoreaktionen von **5** und **8** bestätigen weiterhin eindrucksvoll die mit Hilfe der Störungstheorie getroffene Vorhersage, daß nämlich (im Gegensatz zum Substituenteneinfluß auf die thermische 1-Benzoxepin-Umlagerung) π -Donorsubstituenten die Tendenz des 1-Benzoxepin-Ringsystems zum Photoringschluß deutlich abschwächen, daß der Substituenteneinfluß an den C-Atomen 3 bzw. 5 additiv ist und daß der gleiche Substituent am C-3 stärker wirksam ist als am C-5 [2, 3, 8].

Experimenteller Teil

IR: Beckman Acculab 1 bzw. 3, KBr. UV: Leitz-Unicam SP 800. $^1\text{H-NMR}$: Jeol C 60 HL, TMS als innerer Standard, δ -Werte in ppm. MS: Varian MAT CH-4 B. Schmelzpunkte: Bock „Monoskop“ VS, unkorrigiert. Das für die Photoreaktion benützte Acetonitril war wasser- sowie sauerstofffrei [17] und mit N_2 gesättigt. Zur Chromatographie wurde Silica Woelm 100–200, aktiv, benützt.

5-Methoxy-3-oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-1-benzoxepin (**2**)

Zu einer Suspension von 2,8 g (11 mmol) **1** [12] in 70 ml trockenem Ether tropfte man bei Raumtemperatur 60 mmol einer etherischen Diazomethan-Lösung, wobei **1** im Verlauf von $\frac{1}{2}\text{ h}$ in Lösung ging. Der Ansatz stand anschließend noch 5 Tage bei Raumtemperatur. Abdestillieren des Ethers i. Vak. lieferte dann ca. 2,9 g eines dunkelgelben Öls, das im wesentlichen aus den beiden Isomeren **2** und **3** bestand. Durch Kristallisation aus 50 ml Methanol (Stehenlassen bei -45°C) und nochmaliges Umkristallisieren aus wenig Methanol konnten 1,2 g

(41%) reines **2** vom Schmp. 68–69 °C erhalten werden. – IR (KBr): 1640 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,38 (s, OCH₃), 4,64 (s, 2-CH₂), 7,05–7,5 (m, Ar-H), 7,7 (mc, 6-H). – MS: *m/e* = 266 (100%, M⁺), 251 (5%).

C₁₇H₁₄O₃ (266,3)

Ber. C 76,68 H 5,30,
Gef. C 76,42 H 5,24.

3,5-Dimethoxy-4-phenyl-1-benzoxepin (4)

Zu einer Lösung von 5,6 g (50 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gab man bei –95 bis –100 °C unter Rühren eine Lösung von 6,6 g (25 mmol) **2** (bzw. der Mischung von **2** und **3**) in 20 ml absolutem Ether und behielt das Gemisch noch 1/2 h bei dieser Temperatur unter trockenem Stickstoff. Dann gab man eine Lösung von 4,4 ml (50 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester in 10 ml Ether hinzu, rührte den Ansatz noch 23 h bei –100 °C und ließ ihn dann langsam auf 0 °C erwärmen. Anschließend wurde erst zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, dann mit Ether verdünnt und noch fünfmal mit Eiswasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Eindampfen i. Vak. bei 0 °C erhielt man ein hellgelbes Öl, das bei –15 °C mit Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert wurde. Die erste Fraktion wurde aus Methanol (Stehenlassen bei –10 °C) kristallisiert und ergab 2,8 g (60%) farbloses **4** mit Schmp. 90–91 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,26 (s, OCH₃), 3,32 (s, OCH₃), 6,33 (s, 2-H). – UV (10⁻⁴ M, *n*-Heptan): λ_{max} = 236, 305 (Sch) nm (ε = 13700, 6400). – MS: *m/e* = 280 (100%, M⁺).

C₁₈H₁₆O₃ (280,3)

Ber. C 77,12 H 5,75,
Gef. C 77,11 H 5,71.

3-Acetoxy-5-methoxy-4-phenyl-1-benzoxepin (5)

Zu einer Lösung von 3,0 g (11,3 mmol) **2** in 30 ml Acetanhydrid gab man unter Stickstoff 30 ml Triethylamin, eine Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin [15] und rührte den Ansatz 5 Tage bei 40 °C (DC-Kontrolle). Danach wurde mit Eiswasser hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde neutralgewaschen, getrocknet und dann i. Vak. eingedampft. Aus dem braunen Öl kristallisierte beim Anreiben mit wenig Methanol das unerwünschte Umlagerungsprodukt **6**. Die Mutterlauge dieser Kristallisation wurde sodann samt dem Wasch-Methanol i. Vak. eingedampft und mit Dichlormethan an Kieselgel bei +5 bis +10 °C chromatographiert. Die erste Fraktion enthielt das gewünschte **5**, das aus Methanol als farblose Kristalle vom Schmp. 78 °C erhalten wurde; Ausbeute 0,9 g (27%). – IR (KBr): 1760 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,67 (s, OAc), 3,33 (s, OCH₃), 6,58 (s, 2-H). – UV (10⁻⁴ M, *n*-Heptan): λ_{max} = 234,

305 nm (ε = 13200, 6000). – MS: *m/e* = 308 (19%, M⁺), 266 (100%).

C₁₉H₁₆O₄ (308,3)

Ber. C 74,01 H 5,23,
Gef. C 73,92 H 5,16.

1,2-Diacetoxy-4-methoxy-3-phenyl-naphthalin (6)

Das bei der Darstellung von **5** mit angefallene **6** wurde aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 167 bis 168 °C. – IR (KBr): 1755 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,93 (s, 2-OAc), 2,37 (s, 1-OAc), 3,53 (s, OCH₃), 8,15 (mc, 5-H) [18].

C₂₁H₁₈O₅ (350,4)

Ber. C 71,99 H 5,18,
Gef. C 71,88 H 5,03.

5-Acetoxy-3-methoxy-4-phenyl-1-benzoxepin (8)

Wie bei der Darstellung von **4** beschrieben, wurde eine Lösung von 2,9 g (10 mmol) **7** [12] in 20 ml Ether mit 2,3 g (20 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 40 ml Tetrahydrofuran deprotoniert und dann mit 1,6 ml (20 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester, gelöst in 10 ml Ether, umgesetzt. Nach 20 h (DC-Kontrolle) wurde langsam auf 0 °C aufgewärmt und aufgearbeitet. Nach Chromatographie des hellgelben, öligen Rohprodukts mit Dichlormethan an Kieselgel enthielt die erste Fraktion das gewünschte **8**. Umkristallisieren aus Methanol ergab 1,5 g (50%) mit Schmp. 87–89 °C. – IR (KBr): 1765 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,9 (s, OAc), 3,4 (s, OCH₃), 6,35 (s, 2-H). – UV (10⁻⁴ M, *n*-Heptan): λ_{max} = 232, 307 nm (ε = 13200, 4700). – MS: *m/e* = 308 (17%, M⁺), 266 (100%).

C₁₉H₁₆O₄ (308,3)

Ber. C 74,01 H 5,23,
Gef. C 73,74 H 5,12.

Allgemeine Vorschrift zu den Photoreaktionen 4 → 9, 5 → 10 und 8 → 11

1 M Lösungen von **4**, **5** bzw. **8** in CH₃CN (bzw. CD₃CN) wurden auf mehrere NMR-Röhrchen verteilt und bei 0 bis +5 °C mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe [19] unter NMR-Kontrolle solange belichtet [20], bis das Edukt vollständig umgesetzt war. Danach wurde der Inhalt mehrerer Röhrchen vereinigt, das Lösungsmittel abgedampft und aufgearbeitet. In allen Fällen wurde jeweils nur ein einziges Reaktionsprodukt erhalten.

2,7b-Dimethoxy-1-phenyl-2a,7b-dihydrocyclobuta[b]-1-benzofuran (9)

Der Abdampfrückstand kristallisierte aus Methanol zu farblosen Kristallen vom Schmp. 105–106 °C. – IR (KBr): 1670 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,35 (s, 7b-OCH₃), 3,95 (s, 2-OCH₃), 5,62 (s, 2a-H). – UV (10⁻⁴ M, *n*-Heptan): λ_{max} = 272 nm (ε = 16800). –

MS: $m/e = 280$ (41%, M^+), 265 (24%), 251 (18%), 250 (16%), 237 (19%), 221 (100%).

$C_{18}H_{16}O_3$ (280,3)

Ber. C 77,12 H 5,75,
Gef. C 77,02 H 5,98.

2-Acetoxy-7b-methoxy-1-phenyl-2a,7b-dihydrocyclobuta[b]1-benzofuran (10)

Umkristallisieren des Abdampfrückstands aus Methanol ergab farblose Kristalle vom Schmp. 99 bis 101 °C. – IR (KBr): 1770, 1680 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2,20$ (s, OAc), 3,35 (s, OCH_3), 5,97 (s, 2a-H). – MS: $m/e = 308$ (19%, M^+), 266 (100%).

$C_{19}H_{16}O_4$ (308,3)

Ber. C 74,01 H 5,23,
Gef. C 73,77 H 5,00.

7b-Acetoxy-2-methoxy-1-phenyl-2a,7b-dihydrocyclobuta[b]1-benzofuran (11)

Der Abdampfrückstand wurde zunächst mit Dichlormethan über Kieselgel (kurze Säule) filtriert und dann aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 137–140 °C. – IR (KBr): 1745, 1670 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2,08$ (s, OAc), 3,95 (s, OCH_3), 5,85 (s, 2a-H). – MS: $m/e = 308$ (45%, M^+), 266 (100%).

$C_{19}H_{16}O_4$ (308,3)

Ber. C 74,01 H 5,23,
Gef. C 74,24 H 5,11.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

- [1] 25. Mitteilung: H. Hofmann, A. Molnar und Ch. Göttfert, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 425.
- [2] H. Hofmann und P. Hofmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1597.
- [3] Vgl. dazu auch das z.T. analoge, z.T. aber auch abweichende Verhalten der entsprechenden 1-Benzothiepine: H. Hofmann und H. Gaube, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1874; H. Hofmann und R. Heidrich, *Z. Naturforsch.* **37b**, 1344 (1982).
- [4] Vgl. dazu Lit. [2], Seite 1608; die Fußnote [47] enthält dort irrtümlich den Wert $k = 0.025 \text{ mol.}\% \cdot h^{-1}$.
- [5] Während 1-Benzoxepin [6] und 4-Phenyl-1-benzoxepin [7] bis über 200 °C thermisch stabil sind [8], lagert sich 4 z.B. in CD_3OD schon bei 62 °C mit $k = 3,47 \cdot 10^{-4} s^{-1}$ in das entsprechende α -Naphthol um [9]. Über Substituenteneffekte auf diese thermische 1-Benzoxepin/Naphthol-Umlagerung wird in einer späteren Veröffentlichung berichtet werden.
- [6] Vgl. dazu die Übersicht von E. Vogel und H. Günther, *Angew. Chem.* **79**, 429 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **6**, 385 (1967).
- [7] H. Hofmann und H.-J. Haberstroh, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 2032.
- [8] P. Hofmann, Dissertation Univ. Erlangen–Nürnberg 1973.
- [9] R. Heidrich, Dissertation Univ. Erlangen–Nürnberg 1978.
- [10] Auf diese Weise wurde sichergestellt, daß praktisch keine Unterschiede in der Strahlungsleistung der UV-Lampe und den anderen Randbedingungen vorlagen.
- [11] H. Hofmann und P. Hofmann, *Chem. Ber.* **106**, 3571 (1973); *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1301.
- [12] 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).
- [13] Vgl. dazu: A. Seubert, Dissertation Univ. Erlangen–Nürnberg 1973.
- [14] Für die Umlagerung in $CDCl_3$ bei 100 °C wurden folgende Werte erhalten: Für **5**: $k = 3,9 \cdot 10^{-5} \text{ sek}^{-1}$; für **8**: $k = 4,4 \cdot 10^{-4} \text{ sek}^{-1}$. Vgl. dazu auch Lit. [5] und [9].
- [15] Die Enol-Acetylierungen wurden in allen Fällen unter Zusatz von 4-(Dimethylamino)-pyridin durchgeführt; vgl.: W. Steglich und G. Höfle, *Angew. Chem.* **81**, 1001 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 981 (1969).
- [16] Mit der Synthese des zu **5** isomeren **8** sind nun auch alle Zweifel an der Struktur von **7** ausgeräumt.
- [17] Vgl. J. A. Riddick und W. B. Bunger, *Organic Solvents*, 3. Aufl., in *Techniques of Chemistry* (A. Weissberger), Bd. II, New York 1970.
- [18] Zur Lage der OAc-Signale vgl.: H. Hofmann und P. Hofmann, *Chem. Ber.* **107**, 2259 (1974).
- [19] TQ 700 der Fa. Original Hanau Quarzlampen G.m.b.H.
- [20] Zur Beschreibung der apparativen Einzelheiten vgl. Lit. [2].