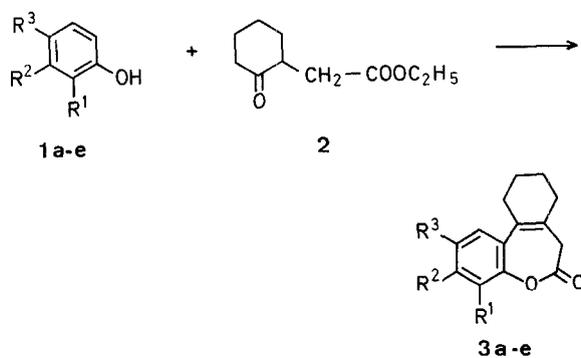


Direktsynthese von Tetrahydrodibenz[*b,d*]oxepin-6(7*H*)-onen

Udo KRAATZ, Mohammed Nabi SAMIMI, Friedhelm KORTE

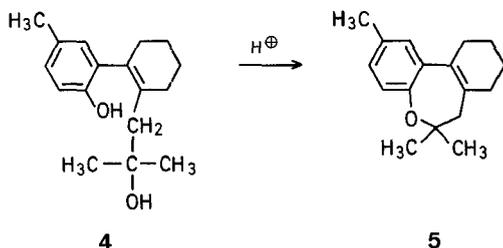
Institut für Chemie der TU München und Institut für ökologische Chemie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München, Am Löwentor, D-8050 Freising-Weihenstephan

Eine der bedeutendsten und allgemein anwendbaren Cumarin-Synthesen stellt die Pechmann-Kondensation von Phenolen mit β -Ketocarbonsäureestern dar¹. Als Katalysator haben sich dabei konz. Schwefelsäure, Zinkchlorid, Phosphoroxidtrichlorid und andere saure Reagenzien bewährt. Über die analoge Kondensation mit γ -Ketocarbonsäureestern ist dagegen kaum etwas bekannt. Unter sauren Bedingungen reagiert ihr einfachster Vertreter, die Lävulinsäure, mit Phenolen hauptsächlich zu Bis[*p*-hydroxyphenyl]pentansäurederivaten^{2,3}. Im Rahmen unserer Arbeiten zur Herstellung des Dibenz[*b,d*]oxepinsystems versuchten wir die Kondensation von Phenolen mit 2-Oxocyclohexanessigsäureester (**2**) als γ -Ketoester unter den Pechmann-Bedingungen und konnten dabei tatsächlich das erwartete Oxepinon-Ringsystem erhalten. Als Kondensationsmittel eignet sich hier besonders konz. Schwefelsäure, während mit Zinkchlorid oder Phosphoroxidtrichlorid hingegen nur schlecht reproduzierbare Ergebnisse erzielt wurden. Die Ausbeuten der Oxepinone **3a-e** liegen bei diesem Verfahren nicht so hoch wie bei der mit β -Ketoestern zu Cumarinen führende Umsetzung und sind auch in viel stärkerem Maße von den Substituenten R der Phenolkomponente abhängig. So konnten wir die Reaktion bis jetzt nur mit den methylsubstituierten Phenolen **1a-e** erzwingen, wobei die Methylgruppe aber auch durch andere Alkylreste ersetzbar sein dürfte.



Die normalerweise reaktiveren Resorcinole und 3-Aminophenole setzten sich unter unseren Bedingungen nicht mit dem γ -Ketoester **2** um. Auch mit Phenol oder *o*-Kresol gelang dies nicht, was hier zwar nicht überraschte, da diese beiden Produkte selbst mit β -Ketoestern wie Cyclohexanon- und Cyclopentanon-2-carbonsäureestern keine Umsetzungen zum Cumarinsystem eingehen⁴. Neben den Oxepinonen **3a-e** entstehen zusätzlich noch solche Kondensationsprodukte, die sich durch eine zweimalige Phenoladdition an die Carbonylgruppe des γ -Ketoesters ableiten und damit dem erwähnten Reaktionsverhalten der Lävulinsäure entsprechen. Im Falle des *p*-Kresols (**1a**) haben wir dieses Nebenprodukt in etwa 25% Ausbeute als Öl isolieren können und als 2,2-Bis[2-hydroxy-5-methylphenyl]cyclohexanessigsäureethylester identifiziert. Im I.R.-Spektrum (CHCl₃) der Oxepinone **3a-e** ist die sehr intensive Carbonylbande bei 1745 cm⁻¹ typisch und liegt im Bereich für Phenolester. Im ¹H-N.M.R.-Spektrum (CDCl₃) erscheinen die der Carbonylgruppe benachbarten Methylenprotonen als Singulett bei $\delta = 2.85$ ppm, während die alicyclischen Protonen zwei Multipletts bei $\delta = 2.35$ ppm (4H) und $\delta = 1.75$ ppm (4H) ergeben, aus dem die aromatischen Methylgruppen bei $\delta = 2.30$ ppm als scharfes Singulett heraustreten. Im Bereich $\delta = 7.0$ ppm spalten die aromatischen Protonen zu einem Multiplet auf.

Die Oxepinone **3a-e** zeigen gegenüber Grignard-Reagenzien ein den Dihydrocumarinen analoges Verhalten⁵. So entsteht aus **3a** mit Methylmagnesiumjodid unter Oxepinonringöffnungen der stabile tertiäre Alkohol **4**, dessen intramolekulare Cyclisierung zum Oxepin **5** erst beim Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure in benzolischer Lösung gelingt.



Im ¹H-N.M.R.-Spektrum (CDCl₃) von **4** findet man für die geminalen Methylgruppen überraschenderweise je ein scharfes Singulett bei $\delta = 1.20$ bzw. 1.10 ppm; das Singulett der aromatischen Methylgruppe liegt bei $\delta = 2.25$ ppm. Nach erfolgter Cyclisierung zu **5** erhält man für die geminalen Methylgruppen nur ein einzelnes, scharfes Singulett bei $\delta = 1.30$ ppm und eines für die benachbarten Methylenprotonen bei $\delta = 1.85$ ppm. Unverändert blieb das Singulett der aromatischen Methylgruppe bei $\delta = 2.25$ ppm, sowie die beiden Multipletts der alicyclischen Protonen bei $\delta = 2.3$ bzw. 1.7 und das der aromatischen Protonen bei $\delta = 6.8$ ppm.

Herstellung der Dibenz[*b,d*]oxepinone (**3a-e**):

Unter Eiskühlung und Rühren gibt man gleichzeitig das Phenol (**1a-e**, 50 mmol) und 2-Oxocyclohexanessigsäureethylester⁶ (**2**, 9.2 g, 50 mmol) zu konz. Schwefelsäure (20 ml). Nach 2 Tagen Stehen bei Raumtemperatur gießt man die rote Lösung in Wasser und extrahiert mit Chloroform. Im Vakuum wird das Chloroform entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzol getrennt. Anschließend können die Oxepinone **3a-e** aus Petroläther (40/60) umkristallisiert werden.

1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-cyclohexen (**4**):

Zu einer etherischen Grignard-Lösung, hergestellt aus Methyljodid (4.2 g, 30 mmol) und Magnesium (0.75 g, 30 mmol), gibt man

3	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]	m.p.	Summenformel ^a (Mol-Masse)	M [⊕] gef.
a	H	H	CH ₃	23	101°	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ (228.3)	228
b	H	CH ₃	H	14	94°	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ (228.3)	228
c	CH ₃	CH ₃	H	17	101°	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ (242.3)	242
d	CH ₃	H	CH ₃	23	96°	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ (242.3)	242
e	H	CH ₃	CH ₃	25	99°	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ (242.3)	242

^a Alle Verbindungen gaben korrekte C,H-Mikroanalysen (C $\pm 0.17\%$, H $\pm 0.06\%$).

unter Rühren das Oxepinon (**3a**, 2.3 g, 10 mmol). Nach 12 Stunden Rückflußkochen gießt man auf Eis, säuert mit verd. Salzsäure an und extrahiert mit Ether. Die Etherphase wird über MgSO₄ getrocknet und nach Abfiltrieren des Trockenmittels der Ether entfernt. Der Rückstand läßt sich aus wenig Ethanol/Wasser umkristallisieren; Ausbeute: 2.2 g (85%); m.p. 119–121°.

C₁₇H₂₄O₂ ber. C 78.42 H 9.29
(260.4) gef. 78.04 9.24

M.S.: *m/e* = 260 (M[⊕]).

2,6,6-Trimethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-dibenz[*b,d*]oxepin (**5**):

Der Alkohol (**4**, 520 mg, 2 mmol) wird in Benzol (10 ml) unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure (50 mg) einige Stunden unter Rückfluß gekocht. Zur Entfernung der Säure wäscht man mit Wasser und trennt nach Abdestillieren des Lösungsmittels den Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzol. Man erhält das Oxepin **5** als farbloses Öl; Ausbeute: 290 mg (60%).

C₁₇H₂₂O ber. C 84.25 H 9.15
(242.4) gef. 83.73 9.05

M.S.: *m/e* = 242 (M[⊕]).

Dem DAAD dankt M. N. Samimi für die Gewährung eines Doktoranden-Stipendiums sehr herzlich.

Eingang: 18. November 1976 (ergänzte Fassung: 8. Februar 1977)

¹ H. Kröber in Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* (herausgegeben von E. Müller), 4. Aufl., Bd. 6/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963, S. 461.

² A. R. Bader, A. D. Kontowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4465 (1954).

³ O. Mauz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 345.

⁴ U. Kraatz, unveröffentlichte Ergebnisse.

⁵ U. Kraatz, F. Korte, *Chem. Ber.* **109**, 2485 (1976).

⁶ Fa. EGA-Chemie, Steinheim.