

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 692–697 (1978)

Hans Möhrle und Marianne Lappenberg

## Acylwanderung bei Azomethin-Phenolacetylestern

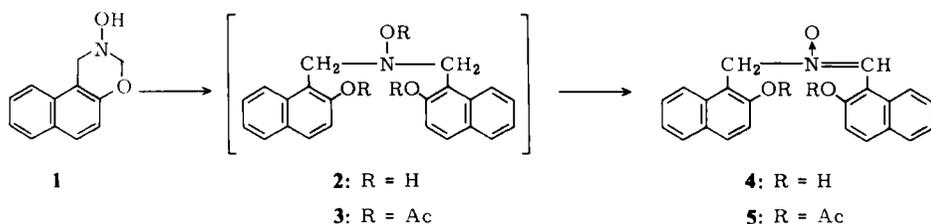
Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin und dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf  
(Eingegangen am 29. August 1977)

Im Zusammenhang mit Acylierungsversuchen an Azomethinphenol-Derivaten wird die intramolekulare Wanderung der Acetylgruppe eines Phenolesters auf eine Schiffsche Base unter anschließender Spaltung beschrieben.

## Acyl Migration with Phenol Esters of Azomethine

In connection with acylation experiments on phenol derivatives of azomethine the intramolecular migration of the acetyl group from a phenol oxygen to a Schiff base nitrogen with subsequent cleavage of the Schiff base double bond is described.

Wie wir im Zusammenhang mit der Strukturklärung des Hydroxylaminomethylierungsprodukts von 2-Naphthol<sup>1)2)</sup> zeigen konnten, entsteht durch Kochen von **1** in Äthanol unter Luftzutritt das Nitron **4**.



Zum Beweis für die Konstitution sollte **4** mit Triphenylphosphin in Triäthylenglykol in die bereits bekannte Schiffsche Base **6**<sup>3)</sup>, welche recht hydrolysestabil ist<sup>4)</sup>, überführt werden. **4** erwies sich jedoch als äußerst reaktionsträge, so daß nach mehrstündigem Kochen lediglich die Ausgangssubstanz zurückgewonnen werden konnte.

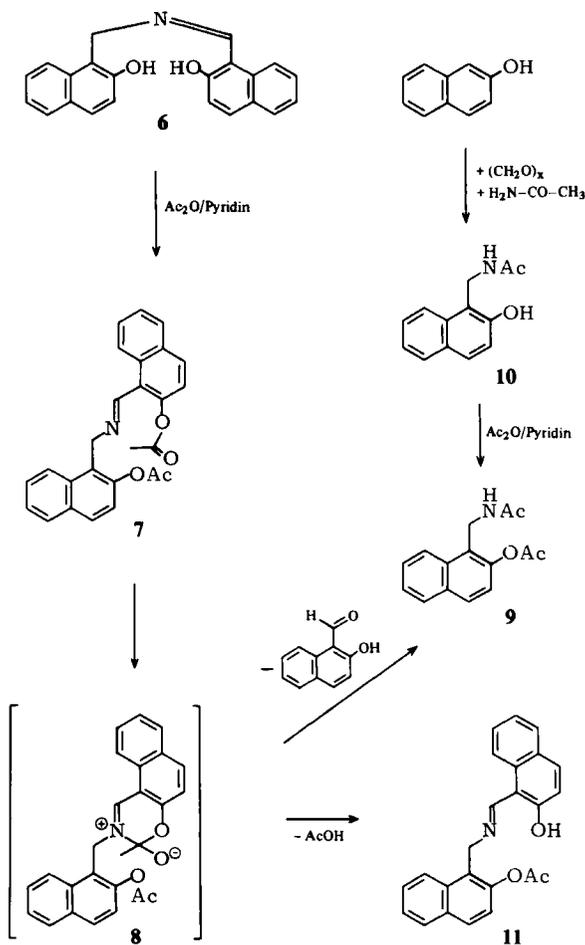
1 H. Möhrle und M. Lappenberg, Chem. Ber. 109, 1106 (1976).

2 H. Möhrle, M. Lappenberg und D. Wendisch. Monatsh. Chem. 108, 273 (1977).

3 J. C. Duff und E. J. Bills, J. Chem. Soc. 146, 1305 (1934).

4 O. Gerngross und A. Olcay, Chem. Ber. 96, 2550 (1963).

Deshalb wurde nunmehr versucht, eine Desoxygenierung des Acetats **5** mit Triphenylphosphin in Eisessig zu dem acetylierten Azomethin **7** durchzuführen.



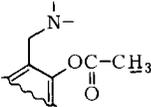
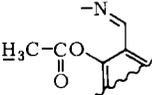
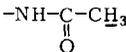
Die Darstellung der Referenzsubstanz **7** erfolgte durch Reaktion von **6** mit Acetanhydrid in Pyridin. Dabei erwies sich das Acetylprodukt im Gegensatz zum freien Phenol als äußerst instabil. Bereits nach kurzem Erwärmen von **7** in Methanol tritt Zersetzung unter intensiver Gelbfärbung ein. Ähnlich zu früheren Ergebnissen<sup>5)</sup> kommt es hier – vermutlich über das cyclische Zwischenprodukt **8** – zu einer Acylwanderung unter hydrolytischer Abspaltung von 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd und Bildung des

5 H. Möhrle, Ch. Müller und D. Wendisch, Chem. Ber. 107, 2675 (1974).

N-Acetyl-Derivats **9**. Zum Vergleich wurde das Amidoalkylierungsprodukt **10**<sup>6)</sup> mit Acetanhydrid in Pyridin zu **9** umgesetzt. Als zweites Hydrolyseprodukt kann außerdem noch das gelbe Monoacetyl-Derivat **11** isoliert werden.

Über die Acetylierung von **6** war bereits von *Burke* und Mitarb.<sup>7)</sup> berichtet worden. Bei der Nacharbeitung der Vorschrift dieser Autoren – Umsetzung des Diphenolats mit Acetanhydrid in der Wärme – konnte aber festgestellt werden, daß die erhaltene Verbindung nicht – wie angegeben – das Diacetat **7** darstellt, sondern zweifellos mit **11** identisch ist.

Tab. 1: Chemische Verschiebung ( $\delta$  in ppm) charakteristischer Protonen in <sup>1</sup>H-NMR-Spektren in CDCl<sub>3</sub>

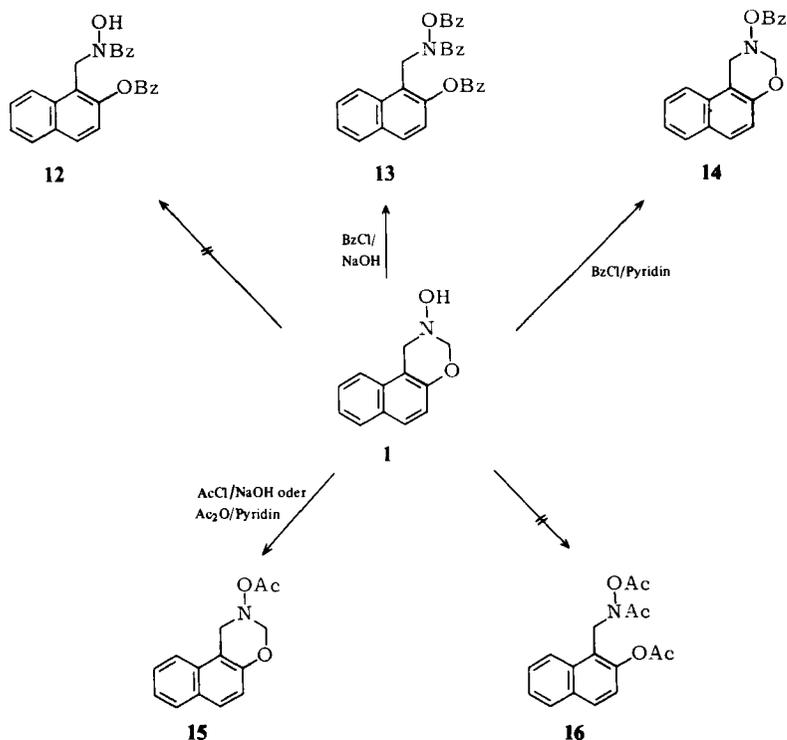
Verbindung			
<b>5</b>	2.34	1.52	–
<b>3</b>	2.22	–	–
<b>7</b>	2.37	1.86	–
<b>9</b>	2.33	–	1.82
<b>10</b>	–	–	1.91
<b>11</b>	2.32	–	–

Bei der Nacharbeitung der von *Betti*<sup>8)</sup> beschriebenen Umsetzung von **1** mit Benzoylchlorid und Lauge ergaben sich ebenfalls Abweichungen von den Befunden *Bettis*<sup>1)</sup>. Mit einem Überschuß an Benzoylchlorid entsteht nicht, wie angegeben, die Benzhydroxamsäure **12**, sondern das Tribenzoat **13**. Die Umsetzung von **1** mit Benzoylchlorid in Pyridin ergibt dagegen ausschließlich das Monobenzoyl-Derivat **14**. Bei der Acetylierung von **1** erhält man mit Acetanhydrid das Monoacetyl-Derivat **15**, welches sich ebenfalls bei der Umsetzung von **1** mit Acetylchlorid und Lauge bildet. Die Triacetylverbindung **16** entsteht dabei nicht.

6 H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, Chem. Ber. 92, 1599 (1959).

7 W. J. Burke, M. J. Kolbezen, R. J. Reynolds und G. A. Short, J. Am. Chem. Soc. 78, 805 (1956).

8 M. Betti, Gazz. Chim. Ital. 36, 388 (1906).



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: nicht korrr. *IR-Spektren*: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237, KBr-Preßling. *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren*: Varian A 60A in den angegebenen Lösungsmitteln (Int. Stand. TMS). *Massenspektren*: Varian CH-7 A, Ionisierungsspannung 70 eV. *DC*: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 der Fa. Merck, Laufstrecke 10 cm, Kammersättigung. Fließmittel (ml + ml): I: Aceton/Petroläther (Sdp. 40–60°) 50 + 50; II: Chloroform/Aceton 65 + 35; Detektion: Joddampf; Fluoresenzlösung unter UV-Licht.

### 2-Acetoxy-1-[N-(2-acetoxy-1-naphthylmethyl)aminomethyl]-naphthalin (7)

1.7 g (5 mmol) **6**<sup>3)</sup> wurden in Pyridin/Acetanhydrid in der Kälte gelöst und nach 24 h mit Äther versetzt<sup>9)</sup>. Diese Mischung wurde mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, bis die wäßrige Phase eine schwach alkalische Reaktion zeigte. Nach Trocknen der Ätherphase

<sup>9</sup> M. Lappenberg, Dissertation FU Berlin 1976.

über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand erstarrte beim Abkühlen. Umkristallisation aus Essigester/Äther ergab farblose Nadeln. Schmp. 125° (Kofler). Ausb.: 1,5 g (73 %); Rf: 0.63 (Fließm. II).

IR:  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3050, 2925, 2855, 1755, 1630, 1585, 1505, 1360, 1205.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.88–9.07 (m, 13 H, arom. und olef. H), 5.43 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.37 (s, 3 H,  $-\text{CO-CH}_3$ ), 1.86 (s, 3 H,  $-\text{CO-CH}_3$ ). Massen-Spektrum: m/e (rel. Int./%) =  $\text{M}^+$  411 (5), 369 (5), 227 (10), 326 (5), 205 (20), 172 (55), 171 (60), 170 (55), 156 (65), 144 (34), 128 (100), 115 (45).  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (411.5) Ber.: C 75.90 H 5.15 N 3.40; Gef.: C 75.74 H 5.24 N 3.46.

#### 1-Acetamidomethyl-2-acetoxynaphthalin (9)

4.1 g (10 mmol) 7 wurden in 100 ml Methanol gelöst und 30 min im Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. auf etwa 30 ml eingengt. Nach 12 h Stehenlassen hatte sich ein gelblich weißer Niederschlag gebildet. Aus Chloroform/Äther farblose Kristalle. Schmp.: 175° (Linström). Ausb.: 1 g (39 %). Rf: 0.36 (Fließm. II).

IR:  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3250, 3060, 2960, 1750, 1620, 1540, 1365, 1275, 1185.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.01–8.16 (m, 6 H, arom. H), 5.87 (t, 1 H, austauschbar,  $-\text{NH}-$ ), 4.73 (d, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.33 (s, 3 H,  $-\text{CO-CH}_3$ ), 1.82 (s, 3 H,  $-\text{CO-CH}_3$ ). Massen-Spektrum: m/e (rel. Int./%) =  $\text{M}^+$  257 (20), 215 (55), 197 (5), 173 (10), 172 (20), 170 (15), 156 (100), 145 (10), 144 (10), 126 (70), 115 (20).  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (257.2) Ber.: C 70.02 H 5.88 N 5.44; Gef.: C 69.90 H 5.53 N 5.45.

#### 2-Acetoxy-1-[N-(2-hydroxy-1-naphthylmethyl)aminomethyl]-naphthalin (11)

Nach Absaugen von 9 wurde die Mutterlauge auf etwa 10 ml eingengt. Nach 3 d hatte sich ein Gemisch aus farblosen und gelben Kristallen abgeschieden. Die gelben Kristalle wurden ausgelesen. Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther ergab gelbe Kristalle, Schmp.: 165° (Linström). Ausb.: 0.8 g (22 %). Rf: 0.50 (Fließm. II).

IR:  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3400 (breit), 3055, 2920, 1750, 1620, 1580, 1455, 1365, 1325, 1285.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = ca. 14.75 (s, 1 H, austauschbar,  $-\text{OH}$ ), 8.87 (s, 1 H,  $\text{Ar-CH=N-}$ ), 6.85–8.16 (m, 12 H, arom. H), 5.07 (s, 2 H,  $\text{Ar-CH}_2\text{-N=}$ ), 2.32 (s, 3 H,  $-\text{CO-CH}_3$ ). Massen-Spektrum: m/e (rel. Int./%) = 369 (90), 310 (23), 213 (9), 182 (18), 171 (95), 170 (100), 157 (95), 129 (60), 128 (65), 115 (30).

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (369.4) Ber.: C 78.03 H 5.18 N 3.79; Gef.: C 77.70 H 5.27 N 3.69.

6 wurde nach Literaturvorschrift acetyliert<sup>7)</sup>. Schmp.: 165° (Linström); Lit.<sup>7)</sup> 143–145°. IR: deckungsgleich mit dem des Produktes 11 aus 7, Mischschmp.: mit 11 aus 7 keine Depression.

#### 1-Acetamidomethyl-2-naphthol (10)

Nach Böhme und Mitarb.<sup>6)</sup> wurden 3 g Paraformaldehyd mit 5.9 g Acetamid erhitzt und mit 14.4 g 2-Naphthol umgesetzt. Aus Methanol farblose Schuppen. Schmp.: 161° (Linström); Lit.<sup>6)</sup> 160°. Ausb.: 2.0 g (93 %). Rf: 0.50 (Fließm. I).

IR:  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3320, 3070, 2945, 1620, 1540, 1450, 1400, 1365, 1335, 1295, 1220, 1145, 1050, 1010.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = ca. 9.5 (s, 1 H, austauschbar,  $-\text{OH}$ ), 6.67–7.90 (m, 7 H, arom. H und  $-\text{NH-}$ , austauschbar), 4.73 (d, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.91 (s, 3 H  $-\text{CO-CH}_3$ ). Massen-Spektrum: m/e (rel. Int./%) =  $\text{M}^+$  215 (30), 173 (6), 172 (8), 170 (9), 156 (78), 145 (4), 144 (5), 128 (100), 115 (16), 102 (11).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (215.3) Ber.: C 72.54 H 6.09 N 6.51; Gef.: C 72.74 H 6.29 N 6.48.

*2-Benzoyloxy-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazin (14)*

2 g (10 mmol) **1** wurden in 20 ml Pyridin gelöst und langsam mit einem Überschuß an Benzoylchlorid versetzt. Nach 24 h wurde die Mischung in 100 ml Äther aufgenommen und die Ätherphase mit verd. Salzsäure und anschließend mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser wurde die Ätherphase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, wobei das resultierende Öl beim Abkühlen erstarrte. Aus Chloroform/Äther farblose Kristalle. Schmp.: 154.4° (Mettler). Ausb.: 2.1 g (68 %). Rf: 0.63 (Fließm. II).

IR:  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3060, 2965, 2890, 1730, 1620, 1595, 1510, 1470, 1430, 1395, 1310, 1260, 1235, 1220. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.05–8.06 (m, 11 H, arom. H), 5.41 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 4.85 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-). Massenspektrum: m/e (rel. Int./%) = M<sup>+</sup> 305 (4), 261 (4), 183 (88), 170 (8), 169 (8), 156 (84), 128 (96), 122 (24), 115 (8), 105 (100), 102 (12).

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (305.3) Ber.: C 74.74 H 4.95 N 4.59; Gef.: C 74.72 H 5.04 N 4.46.

*2-Acetoxy-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazin (15)*

Nach *Betti*<sup>7)</sup> wurden 2 g (10 mmol) **1** mit Acetanhydrid versetzt. Aus Äther/Petroläther farblose Kristalle. Schmp.: 129.5° (Mettler); Lit.<sup>7)</sup> 130°. Ausb.: 1.8 g (74 %). Rf: 0.57 (Fließm. II).

IR:  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 2960, 2925, 2845, 1760, 1620, 1595, 1510, 1460, 1395, 1365, 1260, 1220, 1200. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.97–7.90 (m, 6 H, arom. H), 5.09 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 4.72 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 1.98 (s, 3 H, -CO-CH<sub>3</sub>). Massenspektrum: m/e (rel. Int./%) = M<sup>+</sup> 243 (12), 201 (2), 184 (70), 169 (8), 157 (96), 128 (100), 115 (10), 102 (14).

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (243.3) Ber.: N 5.76; Gef.: N 5.77.

2 g (10 mmol) **1** wurden in 10 ml 20proz. Natronlauge gelöst. Unter Eiskühlung wurden allmählich 5 ml Acetylchlorid zugefügt. Die Mischung wurde anschließend 3 mal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroform-Phasen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. blieb ein gelbes Öl zurück, das beim Abkühlen erstarrte. Aus Äther/Petroläther farblose Kristalle. Schmp.: 129.5° (Mettler). Ausb.: 1.7 g (69 %). IR: deckungsgleich mit dem des Produktes **15**, Mischschmp.: mit **15** keine Depression.