

Heterocyclische Siebenring-Verbindungen, VIII¹⁾Fragmentierung statt Ringerweiterung von α -Epoxyketonen

Hans Hofmann*, Helmut Westernacher und Hans-Joachim Haberstroh

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

Eingegangen am 19. September 1972

Die α -Epoxyketone **1** und **2** mit zusätzlicher Sulfoxidfunktion in β -Stellung zur Epoxidgruppe gehen bei der Behandlung mit konz. Schwefelsäure keine Ringerweiterung zu Siebenring-Diketonen ein. Man erhält statt dessen unter Fragmentierung neben Benzaldehyd 3-Hydroxy-1-thio-4H-chromen-4-on (**3**) bzw. die 2-Methyl-Verbindung **4**.

Heterocyclic Seven-membered Ring Compounds, VIII¹⁾Fragmentation in lieu of Ring Expansion of α -Epoxyketones

Treatment of the α -epoxyketones **1** and **2**, containing an additional sulfoxide group in β -position to the epoxide, with conc. sulfuric acid yields benzaldehyde and 3-hydroxy-1-thio-4H-chromene-4-one (**3**) and the 2-methyl compound **4**, respectively, by fragmentation, rather than seven-membered cyclic diones.

Aus den α -Epoxyketonen **1** und **2**, welche als Heteroatom eine Sulfoxidfunktion in β -Stellung zur Epoxidgruppe enthalten, wollten wir auf dem für andere Heteroatome bereits beschriebenen Syntheseweg durch Ringerweiterung der α -Epoxyketon-Gruppierung²⁾ zu Siebenring-Diketonen mit Sulfoxidgruppe und damit in die Reihe der Tetrahydro-1-benzothiepin-1-oxide gelangen. Wir nahmen dazu an, daß die schon bei ca. 0–10° sehr schnell verlaufende Ringerweiterung einer möglichen Pummerer-Umlagerung der Sulfoxidfunktion³⁾ glatt den Rang ablaufen sollte, zumal letztere nicht durch eine β -Carbonylgruppe begünstigt wird. Weiterhin sollte die Substitution am C-3 von **1** und **2** die sonst noch mögliche Bildung eines Alkens⁴⁾ verhindern.

A. Reaktion der α -Epoxyketone **1** und **2** mit Lewis-Säuren

Trotz der eingangs beschriebenen Argumente hat die Umsetzung von **1** und **2**, deren Struktur durch Analyse und Vergleich der spektralen Daten mit den anderen Vertretern dieser Reihe eindeutig gesichert ist, mit 98 proz. Schwefelsäure wie auch mit Bortrifluorid-ätherat in Benzol nicht die erwartete Ringerweiterung ergeben. Statt dessen erhielten wir in beiden Fällen Benzaldehyd und mit guter Ausbeute 3-Hydroxy-1-thio-4H-chromen-4-on (**3**) bzw. die 2-Methyl-Verbindung **4**. Die Identifizierung von

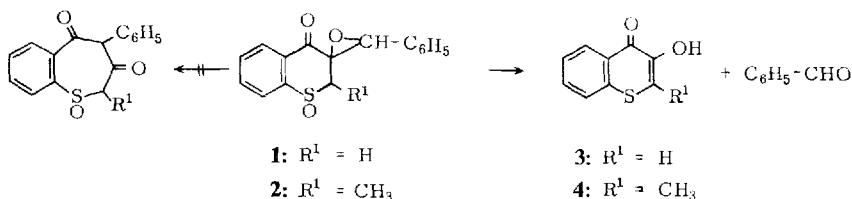
¹⁾ VII. Mitteil.: H. Hofmann, B. Meyer und P. Hofmann, Angew. Chem. **84**, 477 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. **11**, 423 (1972).

²⁾ H. Hofmann und H. Westernacher, Chem. Ber. **102**, 205 (1969).

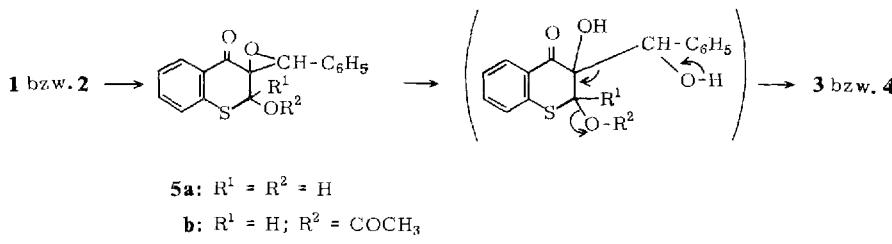
³⁾ Übersicht: G. A. Russell und G. J. Mikol, in B. S. Thyagarajan, Mechanisms of Molecular Migrations, Bd. 1, S. 157–207, Interscience Publishers, New York 1968.

⁴⁾ W. E. Parham und M. D. Bhavsar, J. org. Chemistry **28**, 2686 (1963).

3 und **4** geschah durch IR-Spektrum und Misch-Schmp. mit authentischen Präparaten^{5,6)}; der Benzaldehyd wurde als 2,4-Dinitrophenylhydrazone isoliert und identifiziert.



Bei dieser unerwarteten Reaktion wird die formale Reduktion der Sulfoxidgruppe zum Thioäther von einer Oxidation des Epoxids zu zwei Carbonylgruppen begleitet; der damit verbundene Zerfall der Moleküle **1** und **2** weist jedoch darauf hin, daß hier keine der bekannten Sulfoxid-Redoxreaktionen⁷⁾ abläuft. Wir nehmen an, daß zunächst eine Pummerer-Umlagerung zu dem hypothetischen **5a** führt; Ringöffnung des Epoxids und nachfolgende Fragmentierung entsprechend dem von *Grob*⁸⁾ angegebenen Schema mit H⁺ als nucleofuger und OH⁻ (bzw. H₂O) als elektrofuger Gruppe kann dann das Endprodukt ergeben.



Um diese Annahme zu stützen, haben wir aus **1** mit Acetanhydrid durch Pummerer-Umlagerung die α -Acetoxy-Verbindung **5b** dargestellt. Das farblose, mit sehr guter Ausbeute erhaltene **5b** wird eindeutig charakterisiert durch das IR-Spektrum (KBr) mit ν_{C-O} bei 1752 (Ester) und 1690 cm⁻¹ (Arylketon), sowie das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃), welches nur noch ein H am C-2 als Singulett bei τ 4.35 aufzeigt. Die Behandlung von **5b** mit 98 proz. Schwefelsäure lieferte wieder in glatter Reaktion **3** und Benzaldehyd, wobei nunmehr Essigsäure als nucleofuge Gruppe austritt. Wir haben die Stereochemie von **5b** nicht näher untersucht; daher muß es offenbleiben, ob bei der Fragmentierung cyclische Zwischenstufen durchlaufen werden können, oder ob **5b** über **5a** in **3** umgewandelt wird.

B. Versuche zur Umwandlung von **5b** in das freie Thiohalbacetal **5a**

Die Versuche zur Verseifung von **5b** mit verdünnten Säuren ergaben bisher nur Fragmentierung zu **3**, wobei offen bleibt, ob das Acetat direkt zerfällt, oder zunächst zu **5a** verseift wird.

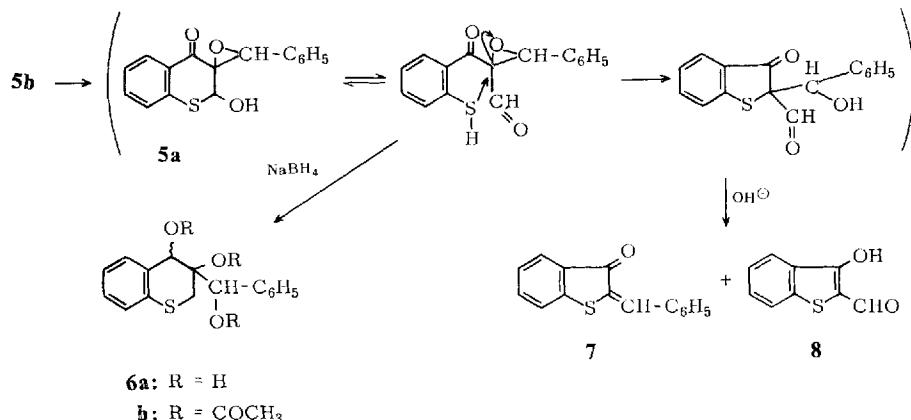
⁵⁾ Darstellung von **3**: *F. Arndt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1269 (1923).

⁶⁾ Darstellung von **4**: *B. Eistert* und *H. Seltzer*, Chem. Ber. **96**, 1234 (1963), und zwar S. 1255.

⁷⁾ Übersicht: *L. Field* in *Synthesis* **1972**, 101, und zwar Kapitel 10.2.

⁸⁾ *C. A. Grob*, Angew. Chem. **81**, 543 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 535 (1969).

Bei der alkalischen Hydrolyse von **5b** beobachtet man einen völlig andersartigen Zerfall des Moleküls; man erhält unter Ringverengung ein Gemisch aus 2-Benzyliden-2,3-dihydro-1-benzothiophen-3-on (**7**) und 3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbaldehyd (**8**), welches auf Grund der unterschiedlichen Alkalilöslichkeit der Komponenten leicht getrennt werden konnte⁹⁾. Wir vermuten, daß diese Ringverengung über **5a** und den freien Aldehyd stattfindet: Die Ringöffnung des Epoxids läßt einen β -Ketoaldehyd mit dem 1-Benzothiophen-Gerüst erwarten, dessen „Säurespaltung“ zu **7** führt und dessen Fragmentierung **8** ergibt. Die Strukturen von **7** und **8** folgen eindeutig aus den IR-Spektren sowie dem Misch-Schmp. mit authentischen Präparaten^{10, 11)}.



Eine Stütze für diese Annahme sehen wir im Ergebnis der Natriumboranat-Reduktion von **5b**, bei der (wohl über **5a**) ein 3,4-Dihydroxy-3-(α -hydroxybenzyl)-1-thiochroman (**6a**) gebildet wird; dessen Struktur folgt aus den spektralen Daten und einer unabhängigen Synthese seines Triacetates **6b** (siehe exp. Teil).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir ganz herzlich für eine Sachbeihilfe; in gleicher Weise danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie für seine Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die in einem Kupferblock nach Lindström bestimmten Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen führte Herr H. Zankl aus. Die IR-Spektren wurden mit einem Leitz-Doppelstrahlgerät (mit NaCl-Prisma) aufgenommen, die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit einem 60-MHz-Gerät der Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard).

⁹⁾ Veränderungen der Ringgröße beobachtet man bei Pummerer-Umlagerungen sonst nur dann, wenn das zur Sulfoxidgruppe α -ständige C-Atom kein H-Atom mehr trägt; z. B. R. A. Archer und B. S. Kitchell, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3462 (1966); R. B. Morin, D. O. Spry und R. A. Mueller, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 849.

¹⁰⁾ Darstellung von **7**: General Aniline & Film Corp. (Erf.: F. W. H. Mueller und A. Bayley), U. S. Pat. 2449244, C. A. **43**, 514b (1949).

¹¹⁾ Darstellung von **8**: S. Smiles und E. W. McClelland, J. chem. Soc. [London] **119**, 1810 (1921).

3-Benzyl-3,α-epoxy-1-thiochroman-4-on-1-oxid (1): 1 wurde wie bei Lit.²⁾ beschrieben dargestellt. Jedoch wurde das Rohprodukt zunächst 2 mal an Kieselgel („Woelm“, Akt.-Stufe 1) chromatographiert; Laufmittel: Benzol/Aceton (9:1). Der Schmelzpunkt stieg so auf 163–165° (aus Methanol); Lit.²⁾: Schmp. 160–162°.

3-Benzyl-3,α-epoxy-2-methyl-1-thiochroman-4-on-1-oxid (2): Zu einer Suspension von 3.2 g (11.4 mmol) 3-Benzyl-3,α-epoxy-2-methyl-1-thiochroman-4-on²⁾ in 20 ml Eisessig gab man 1.9 ml 30proz. Wasserstoffperoxid und rührte 20 h bei Raumtemp. Dann wurde die blaßgelbe Lösung portionsweise mit Wasser versetzt und angerieben; die farblose Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 3.0 g (88%) farbloses 2 mit Schmelzintervall 140–160°, welches dem DC (Fertigfolien der Fa. Macherey und Nagel, Laufmittel: Benzol/Aceton (9:1)) zufolge noch Ausgangsmaterial enthielt. Daher wurde an Kieselgel („Woelm“, Akt.-Stufe 1) mit Benzol/Aceton (9:1) chromatographiert und nach dem Abtrennen der ersten, gelborangen Zone (unverändertes Ausgangsmaterial) 2 mit Benzol/Aceton (1:1) eluiert; das reine 2 schmolz bei 188–190° (aus Methanol).

IR (KBr): C=O 1685 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 2-CH₃ d τ 8.83, J = 7 Hz; 2-H q 6.77, J = 7 Hz; α -H s 5.54; 5-H m 1.91.

C₁₇H₁₄O₃S (298.4) Ber. C 68.44 H 4.73 Gef. C 68.22 H 4.52

3-Hydroxy-1-thio-4H-chromen-4-on (3)

a) *Aus 1 mit 98proz. Schwefelsäure:* 2.5 g (8.8 mmol) 1 wurden bei –15° in 100 ml 98proz. Schwefelsäure eingetragen. Die dunkelrote Lösung blieb 10 min bei dieser Temperatur und wurde dann in 0.3 l Eiswasser eingerührt. Danach saugte man den braunroten Niederschlag ab und bewahrte das Filtrat zur Gewinnung des Benzaldehyds auf. Das mit Wasser neutralgewaschene und an der Luft getrocknete rohe 3 wog 1.0 g (65%). Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmolz 3 bei 169–170°. Zur Gewinnung des mitentstandenen Benzaldehyds wurde das Filtrat mehrmals ausgeäthert und das so gewonnene Öl mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Phosphorsäure¹²⁾ umgesetzt. Ausb. an Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazen 0.8 g (32%); keine Schmp.-Depression mit einem authentischen Präparat.

b) *Aus 1 mit Schwefelsäure in Äthanol:* Zu einer Suspension von 1.5 g (5.3 mmol) 1 in 40 ml 96proz. Äthanol tropfte man vorsichtig 7 ml 98proz. Schwefelsäure und behielt das Reaktionsgemisch 30 h bei Raumtemp. Danach verdünnte man mit 50 ml Wasser, dekantierte die wäßrige Phase von dem abgeschiedenen Öl und rieb dieses mit wenig Methanol an. Man erhielt so 0.9 g (90%) 3 mit Schmp. 172–174°.

c) *Aus 1 mit Bortrifluorid-ätherat:* Man löste 2.0 g (7 mMol) 1 in 20 ml trockenem Benzol, gab 5.0 ml Bortrifluorid-ätherat hinzu und behielt den Ansatz 2 h bei 70°. Dann verdünnte man mit Äther, wusch mit Wasser neutral und trocknete über Natriumsulfat. Der nach dem Abdampfen i. Vak. bleibende Rückstand wurde mit wenig Aceton angerieben und schmolz dann bei 168–170° (0.7 g, 56%).

d) *Aus 5b:* Bei 0° wurden 2.0 g (6 mmol) 5b in 60 ml 98proz. Schwefelsäure eingetragen. Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gerührt und die Ausfällung sofort abgesaugt. Aus dem Filtrat konnte wie bei a) beschrieben der Benzaldehyd mit ca. 40% Ausb. als 2,4-Dinitrophenylhydrazen gefällt werden. Das rohe 3 wurde mit Wasser gut ausgewaschen und nach kurzem Trocknen aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1.05 g (95%) 3 mit Schmp. 171–174°. Alle nach den obigen Angaben dargestellten Proben von 3 zeigten keine Schmp.-Depression mit einem nach Lit.⁵⁾ erhaltenen authent. Präparat.

¹²⁾ E. Heuser, in *Houben-Weyl-Müller*, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 2, S. 448, Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

3-Hydroxy-2-methyl-1-thio-4H-chromen-4-on (4): Bei 0° wurden 1.2 g (4 mmol) **2** in 50 ml 98proz. Schwefelsäure eingetragen und die dunkelrote Lösung nach 20 min in 0.5 l Eiswasser eingerührt. Die gelbe Emulsion wurde mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen i. Vak. blieb ein braunes Öl, das beim Anreiben mit Methanol durchkristallisierte zu 0.5 g (66%) **4** mit Schmp. 163–165°; es zeigte keine Schmp.-Depression mit einer nach Lit.⁶⁾ dargestellten Probe.

2-Acetoxy-3-benzyl-3,α-epoxy-1-thiochroman-4-on (5b): Man erhitzte 1.1 g (4 mmol) **1** mit 15 ml Acetanhydrid 16 h unter Rückfluß, kühlte ab und rührte in 0.3 l Wasser von 40° ein. Nach einigen h dekantierte man die wäßrige Phase, löste das Öl in Essigester/Äther (1:1), wusch mit Wasser neutral und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit wenig Methanol angerieben zu 0.8 g (64%) **5b** mit Schmp. 177–179°. Eine aus Methanol kristallisierte Analysenprobe schmolz bei 178–179°.

IR (KBr): C=O (Ester) 1752; C=O (Arylketon) 1690 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): CH₃CO s τ 8.02; α -H s 5.66; 2-H s 4.35; 5-H m 1.85.

C₁₈H₁₄O₄S (326.4) Ber. C 66.25 H 4.33 Gef. C 65.87 H 4.23

2-Benzyliden-2,3-dihydro-1-benzothiophen-3-on (7) und 3-Hydroxy-1-benzothiophen-2-carbaldehyd (8): Man rührte eine Lösung von 3.4 g (10.5 mmol) **5b** in 50 ml Methanol 1 h bei Raumtemp. mit 3 g wasserfreiem Kaliumcarbonat. Dann wurde die gelbe Suspension in 0.5 l Wasser eingerührt, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Man saugte ab und bewahrte das Filtrat zur Gewinnung von **8** auf. Der mehrfach mit Wasser gewaschene gelbe Niederschlag wurde an der Luft getrocknet zu 0.4 g (16%) **7**, welches nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 129–130° schmolz. Das IR-Spektrum von **7** war identisch mit dem einer nach Lit.¹⁰⁾ dargestellten Vergleichsprobe; der Misch-Schmp. ergab keine Depression.

Das oben beschriebene Filtrat wurde mit 2 N H₂SO₄ angesäuert, der farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet zu 1.3 g (70%) **8** mit Schmp. 101–103°; Umkristallisieren aus Petroläther erhöhte auf 103–106°. **8** war nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit einem nach Lit.¹¹⁾ dargestellten Präparat.

3,4-Diacetoxy-3-(α -acetoxybenzyl)-1-thiochroman (6b)

a) *Aus 5b über 6a:* Zur Suspension von 1.5 g (4.6 mmol) **5b** in 15 ml Isopropylalkohol und 1.5 ml Wasser gab man 0.2 g (5.2 mmol) Natriumboratan und rührte 18 h bei Raumtemp. Dann gab man 60 ml Wasser hinzu und rührte weitere 4 h. Anschließend säuerte man mit 2 N H₂SO₄ an und sorgte durch Reiben mit dem Glasstab für Kristallisation. Das farblose **6a** wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet; Ausb. 1.0 g (79%) mit Schmelzintervall 70–100°. Es wurde ohne weitere Reinigung acetyliert: Die obigen 1.0 g (3.5 mmol) **6a** wurden mit 12 ml Pyridin und 12 ml Acetanhydrid übergossen und standen 1 Tag bei Raumtemp. Dann rührte man in 0.3 l Wasser von 40° ein; das Öl wurde aus Methanol kristallisiert. Nach mehrtagigem Stehenlassen bei –15° erhielt man 0.8 g **6b** (55%, bezogen auf **6a**); eine Analysenprobe schmolz bei 116–118°.

IR (KBr): C=O (Ester) 1745 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): CH₃CO s τ 8.20, s 8.0, s 7.95; 2-H_A d 5.95, 2-H_B d 5.45, J_{AB} = 12 Hz; 4-H und α -H verbreitertes Signal bei 3.5.

C₂₂H₂₂O₆S (414.5) Ber. C 63.77 H 5.31 Gef. C 64.07 H 5.30

b) *Aus 3-Benzyl-3,α-epoxy-1-thiochroman-4-on:* Zur Suspension von 4.0 g (15 mmol) 3-Benzyl-3,α-epoxy-1-thiochroman-4-on²⁾ in 45 ml Isopropylalkohol und 5 ml Wasser gab man 0.8 g (20 mmol) Natriumboratan und rührte 1 Tag bei Raumtemp. Danach verdünnte man

mit 150 ml Wasser und beließ das Gemisch bis zur Kristallisation im Kühlschrank. Das Rohprodukt an 3-Benzyl-3,α-epoxy-1-thiochroman-4-ol wog 4.0 g (90%); nach dem Umkristallisieren aus Petroläther/Benzol (9:1) Schmp. 96–98°.

IR (KBr): OH 3450 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 2-H_A d τ 7.29, 2-H_B d 7.05, $J_{AB} = 13$ Hz; OH d 6.3, $J_{OH/4-H} = 4$ Hz; α-H s 5.6; 4-H d 5.35, $J = 4$ Hz.

C₁₆H₁₄O₂S (270.4) Ber. C 71.11 H 5.18 Gef. C 70.93 H 4.84

2.0 g (7.5 mmol) des so dargestellten Epoxyalkohols wurden mit 2.5 g Natriumacetat und 35 ml Acetanhydrid 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung wie unter a) beschrieben erhielt man 1.5 g (48%) **6b** mit gleichem Schmp. und identischen spektralen Daten; der Misch-Schmp. ergab keine Depression.

[353/72]