

Über Umlagerungen bei der Cyclialkylierung von Arylpentanol zu 2,3-Dihydro-1*H*-inden-Derivaten

1. Mitteilung

Die säurekatalysierte, unter Umlagerung verlaufende Cyclialkylierung von 4-(Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol

von Roger Blum¹⁾, Edgardo Giovannini^{*2)}, Urs Hengartner³⁾ und Gabriel Vallat⁴⁾

Organisch-chemisches Institut der Universität Freiburg, Péroilles, CH-1700 Fribourg

On Rearrangements by Cyclialkylations of Arylpentanol to 2,3-Dihydro-1*H*-indene Derivatives. Part 1. An Unexpected Rearrangement by the Acid-Catalyzed Cyclialkylation of 4-(2-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol under Formation of *trans*-4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1*H*-indene

The acid-catalyzed cyclialkylation of 2,4-dimethyl-4-phenylpentan-2-ol led exclusively to the expected product, 2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1*H*-indene. However, analogous cyclialkylation of 4-(2-chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol (**1**) gave a *ca.* 1:1 mixture of 4-chloro-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1*H*-indene (**2**) and of *trans*-4-chloro-2,3-dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1*H*-indene (**3**; *Scheme 1*). The specific action of the Cl substituent is investigated and a mechanism for this unexpected frame-work transposition proposed.

1. Die Cyclialkylierung von 4-(2-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol (1). – Für andere laufende Untersuchungen wurde das 4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1*H*-inden (**2**) benötigt; die Vorschrift von *Bogart* und *Davidson* [4] für die Herstellung der nicht Cl-substituierten, analogen Verbindung, auf die Verbindung **1** angewendet (*cf. Schema 1*), lieferte nicht allein die erwartete Verbindung **2**, sondern ein Gemisch (Sdp. 117–124°/13 Torr), das durch Gas-Chromatographie in zwei quantitativ ungefähr gleiche Fraktionen aufgetrennt wurde. 1. *Fraktion*: Verbindung **A** (45%), Schmp. 35–36°; 2. *Fraktion*: Verbindung **B** (55%), Sdp. 122–123°/13 Torr. Wie weiter unten dargelegt wird, kommen den Verbindungen **A** und **B** die im *Schema 1* angegebenen Strukturen **2** und **3** zu⁵⁾.

Es muss also auf dem Reaktionsweg mit einem Anteil von *ca.* 50% offenbar eine 1,2-Me-Verschiebung stattgefunden haben. Über die spezifische Wirkung des *ortho*-Cl-Substituenten auf den Reaktionsverlauf, über die Verzweigung des Reaktionsweges in zwei verschiedene Richtungen und über diesen besonderen Reaktionsmechanismus soll in dieser und in folgenden Mitteilungen berichtet werden. Diese Untersuchungen

¹⁾ Teil der Dissertation [1].

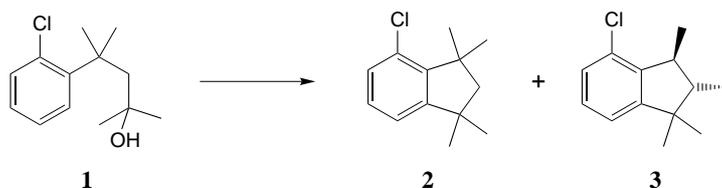
²⁾ Adresse: 5, ch. des pommiers, CH-1700 Fribourg.

³⁾ Teil der Dissertation [2].

⁴⁾ Teil der Dissertation [3].

⁵⁾ Wir haben ausserdem bestätigen können (s. [2]), dass im angewandten Cyclisierungsmilieu keine gegenseitige Umlagerung der Verbindungen **2** und **3** stattfindet.

Schema 1

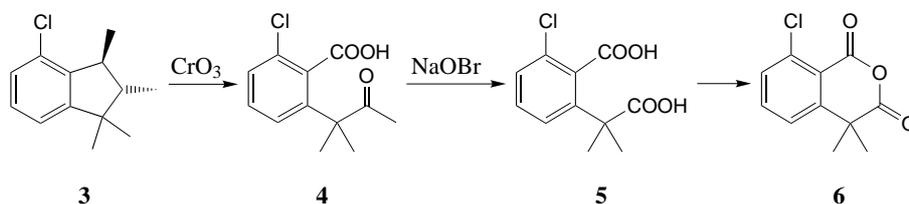


verfolgten den Zweck, Mechanismen komplexer organisch-chemischer Reaktionen an einem zufällig in unsere Hände gefallenem Beispiel aufzuklären.

2. Strukturzuordnung der Verbindungen A und B. – Das IR-Spektrum (Film) der Verbindung **A** zeigt bei $1650\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$ die für 1,2,3-trisubstituierte Benzol-Kerne charakteristische Folge von schwachen Banden [5]. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und Elementaranalyse sprechen eindeutig für die Struktur **2** (s. *Exper. Teil, 6.1*). Verbindung **B** weist gleiche Werte der Elementaranalyse und des IR-Spektrums auf wie Verbindung **2**; die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei 60 und 100 MHz weisen dagegen ganz andere Werte auf (0,93 (s, 3 H); 1,04 (d, $J = 7$, 3 H); 1,29 (s, 3 H); 1,49 (d, $J = 7$, 3 H); 1,5–1,9 (m, 1 H); 2,86 (dq, $J_d = 9$, $J_q = 7$, 1 H); 6,9–7,2 (3 H)), die mit der Struktur eines im Benzol-Kern monosubstituierten 2,3-Dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1*H*-inden-Derivates übereinstimmen (s. *Tab. 1* und den *Exper. Teil, 6.1*).

Die Struktur **3** für die Verbindung **B** wurde (bis auf ihre *trans*-Konfiguration) durch folgende Abbau-Reaktionsfolge (s. *Schema 2*) sichergestellt: Verbindung **B** wurde durch Chromsäure-Oxidation zu 2-Chloro-6-(1,1-dimethyl-2-oxopropyl)benzoesäure (**4**) abgebaut, diese Ketosäure durch NaOBr zu 2-(1-carboxy-1-methylethyl)-6-chlorobenzoessäure (**5**) oxidiert und deren Anhydrid **6** mit einer auf eindeutigem Wege synthetisierten Vergleichsverbindung identifiziert (s. *Exper. Teil, 6.1*).

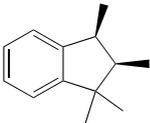
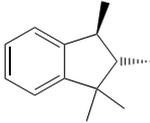
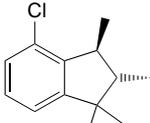
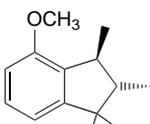
Schema 2



Die *trans*-Konfiguration der Verbindung **3** geht aus dem Vergleich ihres $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit demjenigen des von uns durch stereospezifische Hydrierung von 1,1,2,3-Tetramethyl-1*H*-inden hergestellten *cis*-2,3-Dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1*H*-indens hervor (s. *Tab. 1* und den *Exper. Teil, 7*; s. auch [6]): der Vergleich der entsprechenden chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten spricht eindeutig für die *trans*-Konfiguration der Verbindung **3**.

3. Die wandernde Me-Gruppe. – Die sichergestellte Struktur **3** für die Verbindung **B** liess vermuten, dass im Laufe der Umlagerungsreaktion (s. *Schema 1*)

Tab. 1. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten einiger 2,3-Dihydro-1H-inden-Derivate bei 60 MHz (CHCl₃)^{a)}

Verbindung	δ-Werte [ppm]					J(2,3) [Hz]
	H–C(2)	H–C(3)	Me–C(1) (s)	Me–C(2) (d)	Me–C(3) (d)	
	2,20	3,27	1,12,1,23	0,90	1,17	7
	1,35–1,85	2,71	0,95, 1,28	1,05	1,30	10
	1,5–1,9	2,86	0,93, 1,29	1,04	1,49	9
	1,45–1,65	2,78	0,90, 1,27	1,03	1,40	10

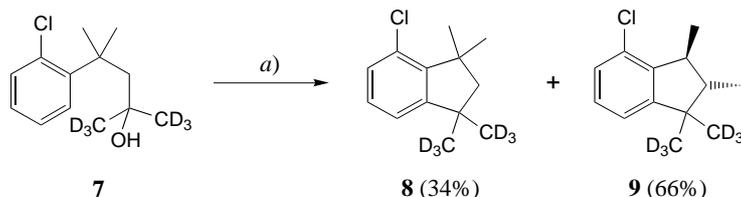
^{a)} Die Zuordnung der Signale erfolgte auf Grund von Doppelresonanzversuchen, sowie an Hand der für die verschiedenen H-Atome zu erwartenden chemischen Verschiebungen. Diese Spektren wurden 1968 in sehr verdankenswerter Weise von Herrn Prof. W. von Philipsborn (Universität Zürich) aufgenommen und interpretiert. Auch an dieser Stelle sei unser tiefer Dank an Prof. von Philipsborn herzlich wiederholt.

eine 1,2-Verschiebung einer der beiden benzylständigen Me-Gruppen stattgefunden hat.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde die Di([²H₃]methyl)-Verbindung **7** synthetisiert und wie üblich cyclialkyliert. Das Ergebnis war wiederum ein Gemisch aus zwei Komponenten: der Komponente **A'** kommt aufgrund ihres ¹H-NMR-Spektrums die Struktur **8** zu (s. *Schema 3* und den *Exper. Teil*, 6.7): das scharfe *Singulett* der Me-Gruppen an C(1), das bei der Verbindung **2** bei δ 1,28 ppm auftritt, ist bei der Verbindung **8** abwesend.

Im ¹H-NMR-Spektrum der Komponente **B'** fehlen die beiden *Singulette*, die bei der nicht deuterierten Verbindung **3** bei δ 0,93 und 1,29 ppm auftreten, während die anderen Signale bezüglich Lage und Intensität gleich sind, wie bei Verbindung **3**. ¹H-NMR-Signale, die für 4-Chloro-2,3-dihydro-2,3-di([²H₃]methyl)-1,1-dimethyl-1H-inden zu erwarten wären, sind total abwesend. Damit ist für die Komponente **B'** die Struktur **9** bewiesen und auch bewiesen, dass die Methylgruppe an C(2) des 4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1H-indens (**3**) einzig aus der Benzyl-Stellung stammt.

Schema 3



a) S. Schema 1.

4. Die spezifische Wirkung des Substituenten am aromatischen Ring auf den Reaktionsverlauf. – Da bei der Cyclialkylierung von 2,4-Dimethyl-4-phenylpentan-2-ol, wie bereits von *Bogart* und *Davidson* [4] angegeben und von uns bestätigt wurde (s. *Exper. Teil*, 6.2), keine Umlagerung beobachtet wurde, muss für die Umlagerung bei der Cyclialkylierung von **1** die Anwesenheit des Cl-Substituenten verantwortlich gemacht werden. Seine Wirkungsweise soll nun näher untersucht werden.

Die *Friedel-Crafts*-Alkylierung von Aromaten mit tertiären Alkoholen wird durch den elektrophilen Angriff des aus dem Alkohol durch Einwirkung von konz. H_2SO_4 entstehenden Carbenium-ions⁶⁾ auf den aromatischen Ring dargestellt [7].

Der induktive Effekt des Cl-Substituenten desaktiviert die *meta*-Stellung des Ph-Kernes einem elektrophilen Angriff gegenüber [8]. Der Cl-Substituent würde also den elektrophilen Angriff des primär entstandenen Carbenium-Ions verzögern und könnte damit eine eventuell konkurrierende Umlagerungsreaktion ermöglichen. Wenn es so wäre, sollte auch bei der Cyclialkylierung von 4-(Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol, in welchem der Cl-Substituent ebenfalls in *meta*-Stellung zur Ringschluss-Position steht, eine Umlagerung eintreten. Dies trifft aber nicht zu: es entsteht lediglich das nichtumgelagerte 6-Chloro-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1*H*-inden (s. *Tab. 2*, X = *p*-Cl, und *Exper. Teil*, 2.2 und 6.3). Die Wirkungsweise des *ortho*-Cl-Substituenten ist also nicht oder nicht allein induktiver Art.

Um die spezifische Wirkungsweise des *ortho*-Cl-Substituenten weiter zu ergründen, wurde eine Reihe weiterer in 2-Stellung des Ph-Kernes substituierten Arylpentanol hergestellt und cyclialkyliert. Die Resultate sind in *Tab. 2* wiedergegeben.

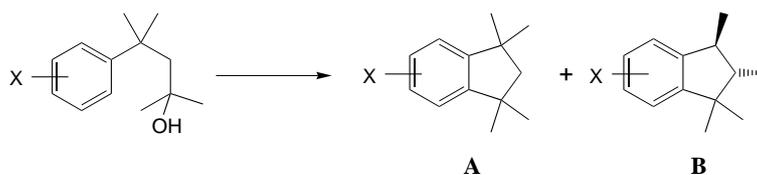
Aus *Tab. 2* kann zunächst entnommen werden, dass die Ursache der umlagernden Wirkung des *ortho*-Substituenten nicht rein sterischer Natur ist: die Me-Gruppe, als *ortho*-Substituent, bewirkt nämlich keine Umlagerung, obwohl sie einen grösseren *Van-der-Waals*-Radius besitzt (2,0 Å) als der Cl-Substituent (1,8 Å) [9].

Die Resultate der *Tab. 2* zeigen dagegen deutlich, dass nur *ortho*-Substituenten, die wie der Cl-, der Br- oder der MeO-Substituent über ein einsames Elektronenpaar verfügen, die beobachtete Umlagerung hervorrufen können⁷⁾. Von Cl-Verbindungen

⁶⁾ In dieser und in den folgenden Mitteilungen dieser Reihe werden Zwischenstufen des Reaktionsweges oft – aus Anschaulichkeitsgründen und rein formal – als Carbenium-Ionen dargestellt; dies sagt aber über die reale Struktur der Übergangsstufen noch nichts aus. Diese Carbenium-Ionen erfüllen die gleiche Aufgabe, wie die oft rot angestrichenen, langen Stöcke, die auf stark angeschnittenen Bergstrassen gesetzt werden, um die real darunter liegende Strasse anzuzeigen.

⁷⁾ In der Tat steigt der Prozentsatz an umgelagertem Produkt in der Reihenfolge *o*-Cl < *o*-MeO < *o*-Br parallel zur anchimeren Nucleophilität [10] des betreffenden Substituenten an.

Tab. 2. Resultate der Cyclialkylierung von im Ph-Kern unterschiedlich substituierten 4-Aryl-2,4-dimethylpentan-2-olen



X	Relative Ausbeuten [%]		Gesamtausbeute [%]
	A	B	
H	100	0	88
<i>o</i> -Cl	45	55	83
<i>p</i> -Cl	100	0	90
<i>o</i> -Me	100	0	84
<i>o</i> -MeO	19	70	36 ^{a)}
<i>o</i> -Br	0	90	90 ^{b)}

^{a)} Die niedrige Gesamtausbeute und der fehlende Betrag in der Summe der relativen Ausbeuten (11% Nebenprodukte) ist auf die Empfindlichkeit der MeO-Gruppe auf das Reaktionsmedium zurückzuführen.

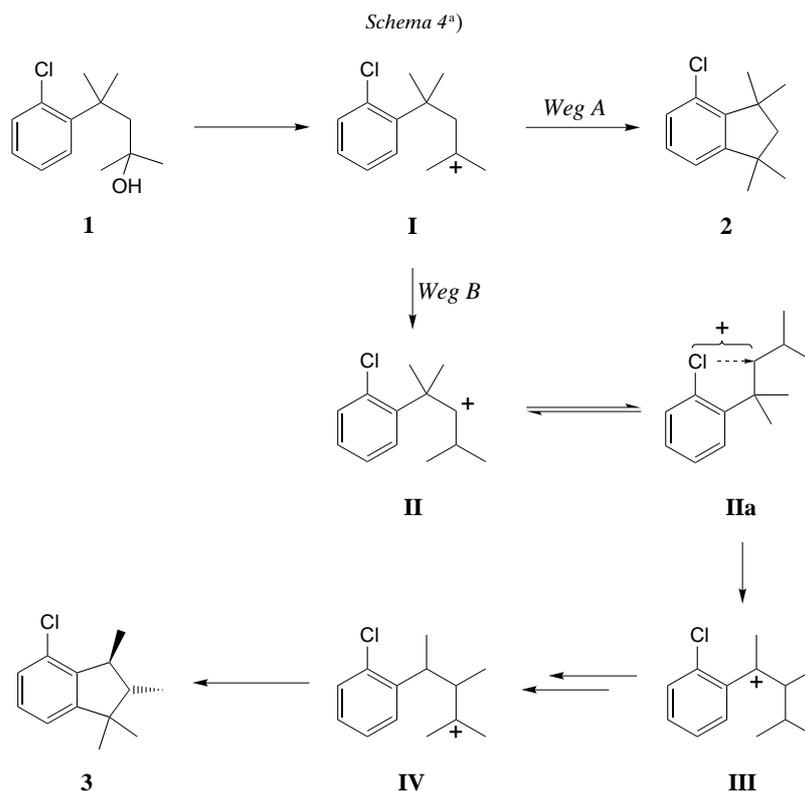
^{b)} Die Herstellung dieses *o*-Br-Derivates aus 1-Bromo-2-chlorobenzol nach der Methode, die bei der Herstellung des entsprechenden *o*-Cl-Derivates gute Resultate gab [2], gelang hier nicht [3]. Wir glauben, eine sterische Hinderung durch das voluminösere Br-Atom für die Einführung einer ebenfalls voluminösen Seitenkette (zwei Me-Gruppen in α -Stellung) dafür verantwortlich machen zu dürfen. Die gewünschte Synthese gelang dagegen, ohne besondere Schwierigkeiten, aus *o*-Bromobenzyl-bromid nach bekannten Methoden [3], da eine Seitenkette von Anfang an vorhanden ist und die zwei Me-Gruppen erst in einer späteren Phase eingeführt werden konnten. Die durch das voluminöse Br-Atom in *o*-Stellung bedingte sterische Hinderung (s. *Abschn.* 5) macht sich bei der Ringschluss-Reaktion des 4-(2-Bromophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ols noch stärker bemerkbar als bei der entsprechenden *o*-Cl-Verbindung. Zur besprochenen sterischen Hinderung tragen selbstverständlich auch die beiden Me-Gruppen in α -Stellung bei: wenn die Benzyl-Stellung nur monoalkyliert ist, findet überhaupt keine Umlagerung statt [11].

ist das Auftreten von Chloronium-Ionen unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen bekannt (s. *Schema 4*, Ion **IIa**)⁸⁾.

5. Vorschlag für einen Umlagerungsmechanismus. – Auf Grund der erwähnten Tatsachen und Überlegungen könnte zur Erklärung der beobachteten Umlagerung (s. *Schema 1*), der im *Schema 4* dargestellte Mechanismus ins Auge gefasst werden.

Der zu ca. 50% ablaufende Übergang des (*o*-Chlorophenyl)pentanols **1** über das Carbenium-Ion **I** in das Inden **2** (*Weg A*) ist ohne weiteres verständlich. Der *Weg B*, der zum umgelagerten Produkt führt, weist zunächst den endothermen Übergang eines tertiären in ein sekundäres Carbenium-Ion (**I** \rightarrow **II**) auf ($\Delta E = 11 - 15$ kcal/mol [13]), der möglicherweise durch die von den vorhandenen sterischen Bedingungen und durch die nucleophile, anchimere Unterstützung des *ortho*-Substituenten begünstigte Bildung des Chloronium-Ions **IIa** aufgewogen wird: betrachtet man die koplaren Konformationen des Carbenium-Ions **I** (s. *Schema 5*) **a**, **b** und **c**, so sieht man in der Tat (und noch

⁸⁾ Chloronium-Ion sind in der Literatur bereits erwähnt worden (s. z.B. das Protonierungsprodukt von 5-Chloropent-1-en [12]).



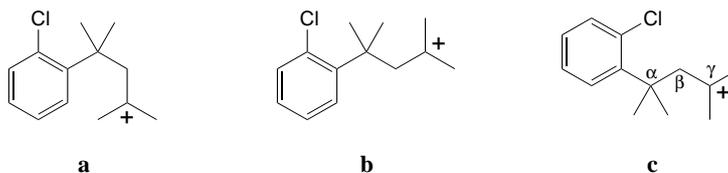
^{a)} Die Verbindungen **2** und **3** entstehen unter den hier angewandten Reaktionsbedingungen, wie wir bestätigt haben, in irreversibler Weise.

besser an *Dreiding*-Modellen), dass die Konformation **c** sterisch begünstigt sein sollte (die sterischen Wechselwirkungen zwischen *ortho*-Substituent und α -ständigen Me-Gruppen, die bei den Konformationen **a** und **b** auftreten, fallen bei der Konformation **c** weg.

Die Methylen-Gruppe steht in der Konformation **c** am nächsten zum *ortho*-Substituent und es kann – nach Hydrid-Verschiebung von der β - in die γ -Stellung – zwischen dem β -ständigen, sekundären Carbenium-Ion **II** und dem *ortho*-Substituent eine koordinative Bindung entstehen. Das so gebildete, stabilere Chloronium-Ions **IIa** stabilisiert sich weiter durch eine Art, durch Bildung eines Benzyl-Carbenium-Ions begünstigte, *Wagner-Meerwein*-Umlagerung (Me-Verschiebung von der α - in die β -Stellung) zum Carbenium Ion **III**; durch zwei aufeinander folgende Hydrid-Verschiebungen (**III** \rightarrow **IV**) und anschliessenden Ringschluss (s. [14]), entsteht schliesslich das umgelagerte 2,3-Dihydro-1*H*-inden-Derivat **3**.

Zusammenfassung. – Der im *Schema 4* vorgeschlagene Mechanismus vermag die beobachtete Umlagerung bei der säurekatalysierten Cyclalkylierung von 4-(2-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol (**1**) zum 2,3-Dihydro-1*H*-inden-Derivat **3** weitgehend zu erklären, enthält aber noch hypothetische Annahmen, die überprüft werden müssen.

Schema 5



Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmp. wurden im Schmp.-Apparat nach *Dr. Tottoli* bestimmt und sind korrigiert. Die GC-Analysen wurden auf einem *Varian-Aerograph A-700* durchgeführt; verwendet wurden Silicon- (30% *SE-30* auf *Chromosorb W9*) und *Apiezon*-Säulen (10% *Apiezon L* auf *Chromosorb W*) mit He als Trägergas. Die präp. GC-Trennung der Substanzgemische führte Herr *Dr. R. Kaiser, Givaudan SA*, Zürich, auf einem *Fractovap* Modell *GV* der Firma *Carlo Erba* mit einer *Carbowax-20M*-Säule aus. Die IR-Spektren wurden mit einem *Beckman-IR-8*-Spektrometer aufgenommen, die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit den *Varian-NMR*-Spektrometer *A-60*, *T-60*, *HA-100* und *HR-220* (δ in ppm auf Me_4Si bezogen, J in Hz). Die Massenspektren wurden auf einem *CEC 21-110B*-Spektrometer aufgenommen. Die Ausführung der Elementaranalysen übernahm das Mikroanalytische Laboratorium *Dr. X. Eder*, Ecole de chimie, Genf.

1. *4-(2-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol (1)*. 1.1. *Weg A: Aus β -(2-Chlorophenyl)isovaleriansäure.*
 1.1.1. *β -(2-Chlorophenyl)isovaleriansäure-methylester.* β -(2-Chlorophenyl)isovaleriansäure (7,20 g, 34 mmol) [15] wurde in 40 ml MeOH gelöst und bei RT. allmählich mit soviel ätherischer CH_2N_2 -Lösung versetzt, bis eine schwache Gelbfärbung bestehen blieb. Die Lösung wurde am RV. eingedampft, der Rückstand in Et_2O aufgenommen und mit verd. NaOH und H_2O gewaschen. Der Eindampfrückstand der über MgSO_4 getrockneten Et_2O -Phase ergab nach Destillation über die Drehbandkolonne 7,10 g (93%) des farblosen Esters. Sdp. 137–139°/11 Torr. $n_D^{20} = 1,5205$. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ (226,71): C 63,58, H 6,67, Cl 15,64; gef.: C 63,60, Cl 15,80, H 6,79.

1.1.2. *Verbindung 1.* Zu einer *Grignard*-Lsg. aus 16,3 g MeI und 2,8 g Mg in 30 ml abs. Et_2O tropfte man innert 1 h eine Lsg. von 10 g β -(2-Chlorophenyl)isovaleriansäure-methylester in 30 ml abs. Et_2O und hielt das Gemisch 12 h am Rückfluss, goss es dann auf Eis, löste das ausgeschiedene $\text{Mg}(\text{OH})_2$ mit HCl und schüttelte mit Et_2O aus. Die Et_2O -Phase wurde über Nacht mit einer konz. NaHSO_3 -Lsg. geschüttelt, das NaHSO_3 mit H_2O entfernt, die Et_2O -Lsg. getrocknet (Na_2SO_4) und der Et_2O abgedampft: 9,9 g (99%) **1**. IR (CHCl_3): 3440 (O–H), 3060 (Cl). Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClO}$ (226,75): C 68,86, H 8,45, Cl 15,64; gef.: C 68,55, H 8,28, Cl 15,72.

1.2. *Weg B: Aus Isopropylidencyanoessigsäure-ethylester.* 1.2.1. *3-(2-Chlorophenyl)-3-methylbutannitril.* Die Lsg. von 215 g (1,12 mmol) 1-Bromo-2-chlorobenzol [16] in 600 ml abs. Et_2O wurde unter N_2 zu 27,2 g Mg-Spänen getropft, dann 30 min unter Rückfluss erhitzt und hierauf mit einer Lsg. von 143 g (0,935 mol) Isopropyliden-cyanoessigsäure-ethylester [17] in 350 ml getrocknetem Benzol innerhalb 1 h bei leichtem Sieden versetzt. Darauf wurde 1 h auf dem Wasserbad erhitzt und noch weitere 2 h bei RT. gerührt. Dann wurde das Gemisch auf Eis gegossen, mit 450 ml 4N H_2SO_4 angesäuert, die org. Phasen abgetrennt und die wässrige Phase mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden neutral gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Fraktionierte Destillation des Rückstandes ergab 138 g (0,52 mol) 3-(2-Chlorophenyl)-2-cyano-3-methylbutansäure-ethylester (Sdp. 140–155°/0,7 Torr), der ohne weitere Reinigung mit einer warmen Lsg. von 58,5 g (1,04 mol) KOH in 300 ml Ethylenglycol versetzt und 2,5 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Nitril schied sich aus der ursprünglich klaren Lsg. ab. Das erkaltete Gemisch wurde mit 300 ml H_2O versetzt, die Glycol- H_2O -Schicht 3mal mit Et_2O extrahiert, die Et_2O -Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde über die Drehbandkolonne fraktioniert: 70,7 g (39%) einer gelblichen Flüssigkeit. Sdp. 165–166°/20 Torr. $n_D^{20} = 1,5360$. IR (Film): 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,61 (s, 6 H); 3,05 (s, 2 H); 7,1–7,6 (4 H). Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}$ (193,68): C 68,22, H 6,25, Cl 18,31, N 7,23; gef.: C 68,36, H 6,33, Cl 18,19, N 7,16.

1.2.2. *4-(2-Chlorophenyl)-4-methylpentan-2-on*. Zu 9,75 g (0,4 mol) Mg-Spänen in 50 ml abs. Et₂O wurde eine Lsg. von 57 g (0,4 mol) MeI in 100 ml abs. Et₂O getropft und das Ganze 30 min am leichten Sieden gehalten. Nach Zugabe von 300 ml getrocknetem Benzol (Na₂SO₄) wurden 150 ml abdestilliert. In die verbleibende Lsg. tropfte man 38,8 g (0,2 mol) 3-(2-Chlorophenyl)-3-methylbutannitril in 100 ml abs. Benzol ein, hielt man das Gemisch 3 h am Sieden und rührte anschliessend über Nacht bei RT. Die beinahe klare Lsg. wurde vorsichtig mit 250 ml 20% HCl versetzt und hierauf 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die wässr. Schicht wurde 2mal ausgeäthert und die vereinigten org. Phasen mit verd. NaHCO₃- und Na₂S₂O₃-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde das Lsgm. abgezogen. Die Destillation des Rohproduktes über die Drehbandkolonne lieferte 35 g (83%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 147–148°/16 Torr. $n_D^{20} = 1,5285$. IR (Film): 1720 cm⁻¹ (O–H). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,52 (s, 6 H); 1,88 (s, 3 H); 3,20 (s, 2 H); 7,0–7,6 (4 H). Ber. für C₁₂H₁₅ClO (210,71): C 68,40, H 7,18, Cl 16,83; gef. C 68,60, H 7,24, Cl 16,71.

1.2.3. *Verbindung 1*. Zu der aus 2,31 g (95 mmol) Mg-Spänen und 13,5 g (95 mmol) MeI in 40 ml abs. Et₂O unter N₂ hergestellten Grignard-Lsg. wurden unter gelindem Sieden 15,8 g (75 mmol) 4-(2-Chlorophenyl)-4-methylpentan-2-on in 30 ml abs. Et₂O getropft. Das Gemisch wurde 6 h auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht und anschliessend unter Kühlung vorsichtig mit 100 ml 20% NH₄Cl-Lsg. versetzt. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O ausgezogen, die Et₂O-Lsg. mit H₂O neutral gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Die HV-Destillation ergab 15,75 g (93%) eines farblosen, viskosen Öls. Sdp. 92–95°/0,3 Torr. $n_D^{20} = 1,5321$. IR (Film): 3590, 3420 (O–H). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,99 (s, 6 H); 1,26 (s, 1 H, verschwindet bei D₂O-Zusatz); 1,55 (s, 6 H); 2,35 (s, 2 H); 7,0–7,6 (4 H). Ber. für C₁₃H₁₉ClO (226,75): C 68,86, H 8,45, Cl 15,64; gef.: C 68,90, H 8,46, Cl 15,51.

2. *4-(2-Chlorophenyl)-2-(²H₃)methyl-4-methyl[1,1,1-²H₃]pentan-2-ol (7)*. Zu der aus 340 mg (14 mmol) Mg und 2,05 g (14 mmol) [²H₃]MeI in 15 ml abs. Et₂O hergestellten Lösung von [²H₃]MeMgI wurde die Lsg. von 1,04 g (4,6 mmol) β-(2-Chlorophenyl)isovaleriansäure-methylester (s. 1.1) in 5 ml abs. Et₂O getropft. Das Gemisch wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und wie unter 1.2.3, mit einer 25% NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert und aufgearbeitet. Destillation im Kugelrohr bei 110°/0,35 Torr lieferte 1,02 g (95%) **7**. IR (Film): 3590, 3420 (O–H), 2215 (C–D). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (s, 1 H); 1,55 (s, 6 H); 2,34 (s, 2 H); 7,0–7,6 (4 H). Das beim nicht deuterierten Alkohol **1** auftretende 6-H-s (δ = 0,99) der beiden zur OH-Gruppe benachbarten Me-Gruppen blieb erwartungsgemäss aus. Alle anderen Signale hingegen waren bezüglich Lage und Intensität mit denjenigen von **1** identisch.

3. *4-(4-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol*. 3.1. *4-(4-Chlorophenyl)-4-methylpentan-2-on*. Aus 100 g (0,75 mol) AlCl₃, 275 g PhCl und 35,3 g (0,36 mol) Mesityl-oxyd nach [18] in 90% Ausbeute (68,5 g) erhalten (Sdp. 102–105°/1 Torr) und nach [19] über das Semicarbazon isomerenfrei gereinigt (46 g). Sdp. 104–105°/1 Torr. $n_D^{20} = 1,5244$. IR (Film): 1715 (C=O), 825 (CH a.d.E. bei 1,4-disubstituierten Benzolen [17]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,37 (s, 6 H); 1,78 (s, 3 H); 2,64 (s, 2 H); 7,20 (4 H).

3.2. *4-(4-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol*. Herstellung nach der Vorschrift unter 1.2.3. Eingesetzte Mengen: 2,43 g (0,1 mol) Mg-Späne, 14,2 g (0,1 mol) MeI und 16,9 g (0,08 mol) 4-(4-Chlorophenyl)-4-methylpentan-2-on (s. 3.1). Ausbeute: 16,4 g (90%) eines farblosen, viskosen Öls. Sdp. 86–87°/0,1 Torr. $n_D^{20} = 1,5282$. IR (Film): 3590, 3430 (O–H). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,97 (s, 6 H); 1,22 (s, 1 H, verschwindet bei D₂O-Zusatz); 1,38 (s, 6 H); 1,97 (s, 2 H); 7,3 (4 H). Ber. für C₁₃H₁₉ClO (226,75): C 68,86, H 8,45, Cl 15,64; gef. C 69,08, H 8,40, Cl 15,79.

4. *2,4-Dimethyl-4-(2-methylphenyl)pentan-2-ol*. 4.1. *3-Methyl-3-(2-methylphenyl)butannitril*. Zu der aus 11,66 g (0,48 mol) Mg-Spänen und 82,0 g (0,48 mol) *o*-Bromotoluol in 300 ml abs. Et₂O hergestellten Grignard-Lösung wurden 61,2 g (0,4 mol) Isopropylidencyanoessigsäure-ethylester in 125 ml getrocknetem Benzol getropft und wie unter 1.2.1. weiter verarbeitet. Ausbeute an 2-Cyano-3-methyl-3-(2-methylphenyl)butansäure-ethylester: 49,6 g (0,2 mol). Sdp. 135–145°/0,5 Torr. Ausbeute an farblosem Nitril: 29,2 g (42%). Sdp. 163–164°/21 Torr. $n_D^{20} = 1,5278$. IR (Film): 2250 (C≡N). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,55 (s, 6 H); 2,49 (s, 3 H); 2,73 (s, 2 H); 7,1–7,5 (4 H). Ber. für C₁₂H₁₅N (173,26): C 83,19, H 8,73; gef. C 83,31, H 8,77.

4.2. *4-Methyl-4-(2-methylphenyl)pentan-2-on*. Hergestellt nach der Vorschrift unter 1.2.2. Ansatz: 10,95 (0,45 mol) Mg-Spänen, 64 g (0,45 mol) MeI und 39 g (0,225 mol) 3-Methyl-3-(2-methylphenyl)butannitril. Die fraktionierte Destillation des Rohproduktes über die Drehbandkolonne ergab 38,3 g (90%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 151–153°/22 Torr. $n_D^{20} = 1,5202$. IR (Film): 1710 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,48 (s, 6 H); 1,78 (s, 3 H); 2,53 (s, 3 H); 2,89 (s, 2 H); 7,1–7,5 (4 H). Ber. für C₁₃H₁₈O (190,29): C 82,06, H 9,54; gef. C 82,26, H 9,63.

4.3. *2,4-Dimethyl-4-(2-methylphenyl)pentan-2-ol*. Hergestellt nach der Vorschrift unter 1.2.3. Ansatz: 3,04 g (0,125 mol) Mg-Späne, 17,8 g (0,125 mol) und 19,0 g (0,1 mol) 4-Methyl-4-(2-methylphenyl)pentan-2-on. Ausbeute: 19,0 g (92%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 78–79°/0,02 Torr. $n_D^{20} = 1,5214$. IR (Film): 3430

(O–H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,02 (s, 6 H); 1,30 (s, 1 H, verschwindet bei Zusatz von D_2O); 1,50 (s, 6 H); 2,10 (s, 2 H); 2,55 (s, 3 H); 7,0–7,5 (4 H). Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ (206,33): C 81,50, H 10,75; gef. C 81,47, H 10,78.

5. 4-(2-Methoxyphenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol. 5.1. 1-Chloro-2-(2-methoxyphenyl)-2-methylpropan. Herstellung nach [20], Ansatz: 160 g, Anisol 100 g, 96% H_2SO_4 , 72 g β -Methallyl-chlorid in 130 g Anisol. Ausbeute an über die Drehbandkolonne destilliertem, farblosem Produkt: 63,2 g (40%). Sdp. 101–102°/0,7 Torr. $n_{\text{D}}^{20} = 1,5300$. IR (Film): u.a. 749; für 1,2-disubstituierte Benzole charakteristische Folge von schwachen Banden bei 1650–2000. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,43 (s, 6 H); 3,77 (s, 3 H); 3,94 (s, 2 H); 6,8–7,4 (4 H).

5.2. 3-Methyl-3-(2-methoxyphenyl)butansäure. In Abänderung zu [15]: Zu 8 g (0,33 mol) Mg-Spänen in 100 ml abs. THF tropfte man unter Rühren und Rückfluss die Lsg. von 22,0 g (0,11 mol) des bei 5.1. erhaltenen Chlorids und 7 g Ethylen-bromid in 130 ml abs. THF, erhitze 2 h zum Sieden und kühlte unter N_2 auf -15° ab. Nun leitete man in die gut gerührte Mischung getrocknetes CO_2 ein, wobei die vorübergehend auf 0° gestiegene Temp. wieder auf -15° sank, rührte eine weitere h unter CO_2 , gab dann vorsichtig 150 ml 20% H_2SO_4 hinzu, zog das Reaktionsprodukt zunächst mit 150 ml Et_2O , dann aus der Et_2O -Lösung mit 2mal je 100 ml 5% NaOH aus, säuerte die alkalische Lsg. und zog die ausgeschiedene org. Säure mit 200 ml Et_2O aus. Die Et_2O -Schicht wurde neutral gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im RV. eingedampft. Ausbeute: 18,35 g (80%). Schmp. 63–68°. Aus Hexan umkristallisiert: 15,7 g (69%) farblose Kristalle. Schmp. 70–71°.

5.3. 3-Methyl-3-(2-methoxyphenyl)butansäure-methylester. Nach der Vorschrift unter 1.5 wurden 14,1 (0,068 mol) der in 5.2 erhaltenen Säure mit einer CH_2N_2 -Lsg. verestert. Eingesetzt: 14,1 g Säure. Ausbeute: 14,5 g (96%). Sdp. 142–143°/12 Torr. $n_{\text{D}}^{20} = 1,5084$. IR (Film): 1735 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,47 (s, 6 H); 2,90 (s, 2 H); 3,42 (s, 3 H); 3,79 (s, 3 H); 6,7–7,3 (4 H). Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222,29): C 70,25, H 8,16; gef. C 70,25, H 8,36.

5.4. 2,4-Dimethyl-4-(2-methoxyphenyl)pentan-2-ol. Herstellung nach der Vorschrift unter 1.2.3. Ansatz: 3,65 g (0,15 mol) Mg-Späne, 21,5 g (0,15 mol) MeI in 130 ml abs. Et_2O und 12,0 g unter 5.3. beschriebener Säure in 50 ml abs. Et_2O , 6 h unter Rückfluss erhitzt Ausbeute: 11,1 g (93%), farblose Flüssigkeit. Sdp. 92–93°/0,3 Torr. $n_{\text{D}}^{20} = 1,5178$. IR (Film): 3580, 3440 (O–H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,95 (s, 6 H); 1,33 (s, 1 H, verschwindet bei D_2O -Zusatz); 1,43 (s, 6 H); 2,18 (s, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 6,7–7,4 (4 H). Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (222,33): C 75,63, H 9,97; gef. C 75,56, H 10,17).

6. Cyclialkylierung von im Ph-Kern substituierten 2,4-Dimethyl-4-phenylpentan-2-olen. 6.1. Cyclialkylierung von Verbindung **1**. Zu 25 g 96% H_2SO_4 wurden bei $2-4^\circ$ unter intensivem Rühren 9 g **1** innerhalb 1 h getropft (aus dem Tropftrichter wird der restliche, dickflüssige Alkohol mit ca. 5 ml Et_2O zur Reaktionsmischung gespült). Unmittelbar nach Zugabe der ersten Tropfen **1** schied sich der gebildete 2,3-Dihydro-1H-inden-Körper als zweite Phase ab. Das heterogene Gemisch wurde weitere 30 min bei 2° gerührt, die org. Schicht im Scheidetrichter von der klaren, braungefärbten H_2SO_4 abgetrennt, mit 20 ml H_2O versetzt und das Produkt in 60 ml Et_2O aufgenommen. Die Et_2O -Lsg. wurde zunächst mit verd. K_2CO_3 -Lsg., dann mit H_2O gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Der Eindampfungsrückstand (8,2 g) wurde über eine Drehbandkolonne destilliert; es ergaben sich folgende Fraktionen: *Fraktion 1*: 2,5 g (11%), Sdp. 143,5–144°/30 Torr, Schmp. 35–35,5° (aus Pentan umkristallisiert); *Fraktion 2*: 0,9 g (11%), Sdp. 144–153°/30 Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5264$; *Fraktion 3*: 2,55 g (31%), Sdp. 153–153,5°/30 Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5385$.

Für die Identifizierung der Substanzen der *Fraktionen 1* und *3* s. weiter unten. *Fraktion 2* ist sehr wahrscheinlich ein Gemisch der *Fraktionen 1* und *3*.

Bei der Wiederholung dieser Cyclialkylierung wurde das Rohdestillat (Sdp. 117–124°/13 Torr) zunächst durch GC (*SE-30*, 240° bzw., *Apiezo L*, 205°) untersucht: 1. Pik: 45% der Verbindung **A**; 2. Pik: 55% der Verbindung **B**. Die Verbindungen **A** und **B** wurden mit Hilfe der präp. GC aufgetrennt.

Untersuchung der Verbindung A. Sie addiert nicht Br (keine (C=C)-Bindung in der Seitenkette, wie sie bei einer nicht cyclisierenden Dehydratisierung hätte entstehen sollen). Schmp. 35–36°. IR (Film): u.a. bei 789, 748; schwache Banden bei 1650–2000 (charakteristisch für 1,2,3-trisubstituierte Benzol-Derivate [5]). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,28 (s, 6 H); 1,48 (s, 6 H); 1,93 (s, 2 H); 6,9–7,2 (3 H) (s. *Fig. 1*). Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}$ (208,74): C 74,80, H 8,21, Cl 16,99; gef. C 74,97, H 8,25, Cl 16,91.

Damit kann der Verbindung **A** die Struktur des 4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-indens (**2**) zugesprochen werden.

Untersuchung der Verbindung B. Verhält sich Br gegenüber wie Verbindung **A** (gleiche Schlussfolgerung). Sdp. 122–123°/11 Torr. $n_{\text{D}}^{20} = 1,5292$. IR (Film): u.a. bei 798, 792, 754, 735; schwache Banden bei 1650–2000 cm^{-1} (charakteristisch für 1,2,3-trisubstituierte Benzol-Kerne [4]). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,93 (s, 3 H); 1,04 (d, $J = 7,3$ H); 1,29 (s, 3 H); 1,49 (d, $J = 7,3$ H); 1,5–1,9 (m, 1 H); 2,86 (dq, $J_d = 9, J_q = 7,1$ H); 6,9–7,2 (3 H) (s. *Fig. 2*). Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}$ (208,74): C 74,80, H 8,21, Cl 16,99; gef.: C 74,87, H 8,27, Cl 16,92.

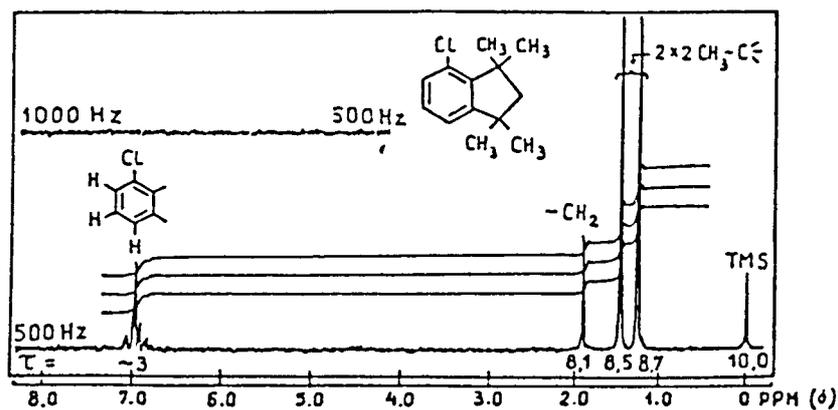


Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz, CCl_4) der Verbindung **A** (=4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden (**2**))⁹⁾

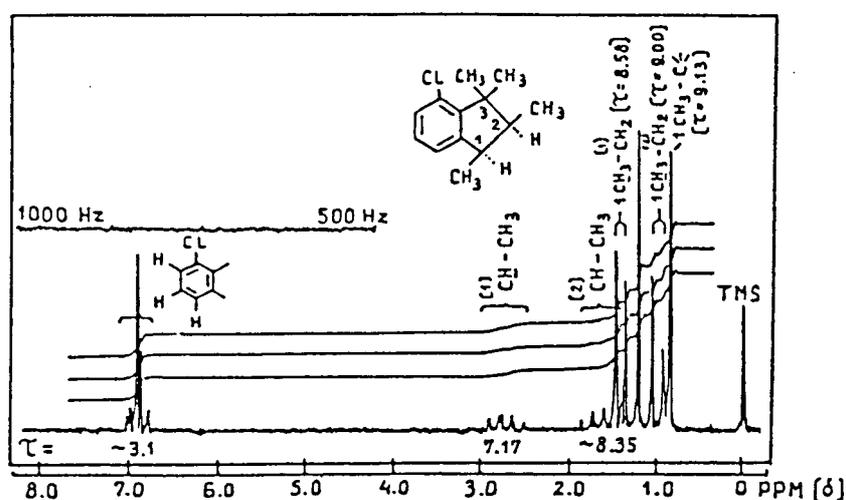


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz, CCl_4) von *trans*-4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden (**3**). Ursprünglich wurde diese Verbindung als *cis*-4-Chloro-2,3-dihydro-1,2,3,3-tetramethyl-1H-inden angesehen; deshalb sind die Indices in dieser Figur entsprechend zu korrigieren.

Auf Grund dieser Daten konnte noch nicht entschieden werden, ob es sich um das *cis*- oder um das *trans*-4-Chloro-2,3-dihydro-1,2,3,3- oder -1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden handelte. Es wurde daher ein chemischer Strukturnachweis versucht (s.u.).

6.2. Chemischer Nachweis der Struktur der Verbindung **B** durch oxidativen Abbau. 6.2.1. Oxidativer Abbau der Verbindung **B**. Die Lsg. von 439 mg (2,1 mmol) der Verbindung **B** in 10 ml Eisessig wurde vorsichtig, unter gelindem Sieden, mit einer Lsg. von 4 g CrO_3 in 15 ml 50% AcOH versetzt, das Gemisch 40 min unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten eingengt. Nach Zugabe von 50 ml H_2O wurde die wässr. Phase 3mal

⁹⁾ Die Aufnahme dieses Spektrums und seine Interpretation (im Jahre 1965) verdanken wir Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn, Universität Zürich.

ausgeäthert, die vereinigten Et₂O-Lsg. wurden mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus CHCl₃/Benzol umkristallisiert: 205 mg (41%) farblose Kristalle. Schmp. 194–195°. IR (KBr-Pressling): 3310 (O–H), 1700 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,33 (s, 3 H); 1,47 (s, 3 H); 1,65 (s, 3 H); 7,3–7,5 (m, 3 H). Ber. für C₁₂H₁₃ClO₃ (240,69): C 59,88, H 5,44, Cl 14,73; gef.: C 59,87, H 5,55, Cl 14,87. Es liegt (wie es weiter unten nachgewiesen wird) die 2-Chloro-6-(1,1-dimethyl-2-oxopropyl)benzoesäure (als cyclisches Halbacetal) vor.

Die Lsg. von 136 mg (0,56 mmol) dieser Ketosäure in 8 ml 0,1N NaOH wurde bei 2° mit 2,3 ml einer 1M NaOBr-Lsg. versetzt, das Gemisch 2 h bei RT. gerührt, dann mit 300 mg Na₂SO₃ versetzt und durch Abdestillieren von 2 ml H₂O vom gebildeten CHBr₃ oder CBr₄ befreit. Die alkalische Lsg. wurde hierauf mit konz. HCl angesäuert und das Organische 2mal mit Et₂O extrahiert. Die gewaschene Et₂O-Phase wurde im RV. eingedampft und die rohe Dicarbonsäure im Glühröhrchen 10 min lang bei 15 Torr auf 150° erhitzt. Durch Sublimation der erstarrten Schmelze bei 100°/0,15 Torr wurden 113 mg (89%) reine Substanz gewonnen. Schmp. 123–124°.

Diese Substanz war auf Grund des unveränderten Misch-Schmp. und der Spektraldaten mit dem Anhydrid der authentischen 2-(1-Carboxy-1-methylethyl)-6-chlorobenzoesäure (s. 6.2.2) identisch. Ausserdem war die obige Substanz auf Grund des gesunkenen und unscharfen Misch-Schmp. und der deutlich verschiedenen Spektraldaten vom Anhydrid der isomeren 2-(1-Carboxy-1-methylethyl)-3-chlorobenzoesäure (s. 6.2.3.) verschieden. Damit war es nachgewiesen, dass der Verbindung **B** die Struktur **3** zukommt.

6.2.2. *Herstellung der 2-(1-Carboxy-1-methylethyl)-6-chlorobenzoesäure (als Anhydrid) auf eindeutigem Wege* (5 Stufen). 3-(2-Chlorophenyl)propionsäure-methylester. Nach der Vorschrift wie unter 1.1 wurden 22,1 g (0,12 mol) 3-(2-Chlorophenyl)-propionsäure [21] mit etherischer CH₂N₂-Lsg. verestert. Ausbeute: 22,0 g (93%). Sdp. 138–139°/15 Torr.

4-(2-Chlorophenyl)-2-methylbutan-2-ol. Nach der Vorschrift wie unter 1.1.2. Ansatz: 4,86 g (0,2 mol) Mg, 28,4 g (0,2 mol) MeI, 15,9 (0,08 mol) des obigen Esters. Ausbeute: 14,4 g (91%) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit. Sdp. 78–80°/0,1 Torr. *n*_D²⁰ = 1,5255. IR (Film): 3370 (O–H). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,29 (s, 6 H); 1,56 (s, 1 H); 1,6–1,9 (m, 2 H); 2,65–2,95 (m, 2 H); 6,95–7,4 (m, 4 H). Ber. für C₁₁H₁₅ClO (198,70): C 66,49, H 7,61; gef. C 66,60, H 7,73.

4-Chloro-2,3-dihydro-1,1-dimethyl-1H-inden. Zu 40 g gut gerührte 96% H₂SO₄ wurden bei 2–4° 8,8 g (44,3 mmol) des vorausgehend beschriebenen Alkohols eingetropft. Hierauf wurde das Gemisch noch 40 min bei 2° gerührt und danach wie unter 6.1 aufgearbeitet. Ausbeute: 5,6 g (70%). Farbloses, einheitliches (GC) Produkt. Sdp. 112–114°/18 Torr. IR (Film): u.a. bei 782, 757, 708; 1650–2000 (die charakteristische Folge von schwachen Banden für 1,2,3-trisubstituierte Benzolkerne [5]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,22 (s, 6 H); 1,75–2,05 (t-ähnliches m, 2 H); 2,75–3,05 (t-ähnliches m, 2 H); 6,9–7,2 (3 H). Ber. für C₁₁H₁₅Cl (180,68): C 73,12, H 7,25, Cl 19,62; gef.: C 73,27, H 7,25, Cl 19,56.

Anhydrid der 2-(1-Carboxy-1-methylethyl)-6-chlorobenzoesäure. Die Lsg. von 504 mg (2,8 mmol) 4-Chloro-2,3-dihydro-1,1-dimethyl-1H-inden in 10 ml Eisessig wurde zum Sieden erhitzt und vorsichtig mit der Lsg. von 2,5 g CrO₃ in 10 ml 50% AcOH versetzt. Das Gemisch wurde 3 min unter Rückfluss gekocht, im RV. eingengt und nach Zugabe von 25 ml H₂O mit Et₂O extrahiert. Der Eindampfungsrückstand der Et₂O-Phase wurde zwischen Et₂O und 20 ml 5% NaOH verteilt, der alkalische Auszug mit konz. HCl angesäuert und 2mal ausgeäthert. Die Et₂O-Phase wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde 10 min auf 155° erhitzt und anschliessend bei 100°/0,15 Torr sublimiert. Umkristallisation des rohen Sublimates aus Petrolether/Et₂O ergab 155 mg (25%) farblose Kristalle. Schmp. 122–123°. IR (KBr-Pressling): 1795, 1755 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,22 (t-ähnliches m, 2 H), 2,75–3,05 (t-ähnliches m, 2 H); 6,9–7,2 (3 H). Ber. für C₁₁H₉ClO₃ (224,05): C 58,81, H 4,04, Cl 15,78; gef. C 58,94, H 4,16, Cl 15,62.

6.2.3. *Herstellung des Anhydrids der zur vorigen Dicarbonsäure isomeren 2-(1-Carboxy-1-methylethyl)-6-chlorobenzoesäure* (3 Stufen). 3-(2-Chlorophenyl)-3-methylbutansäure. Zu einer Lsg. von 16,8 g (0,3 mol) KOH in 90 ml Ethylenglycol wurden 14,5 g (0,075 mol) 3-(2-Chlorophenyl)-3-methylbutannitril (s. 1.3) gegeben und das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde es mit 100 ml H₂O versetzt und zur Entfernung von eventuell nicht verseiftem Nitril 2mal mit Et₂O extrahiert. Nach dem Ansäuern mit 40 ml konz. HCl schied sich ein Öl ab, das kurz darauf kristallisierte. Das Kristallisat wurde abgesaugt, mehrmals mit H₂O gewaschen und i.V. über P₂O₅ getrocknet. Aus Petrolether umkristallisiert: 13,7 (86%) farblose Kristalle. Schmp. 92,5–93°. Durch Misch-Schmp. und Vergleich der IR-Spektren mit dem auf anderem Wege nach [15] erhaltenen Produkt wurde die Identität beider Produkte festgestellt.

4-Chloro-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1H-inden-1-on. Eine Mischung aus 4,0 g (19 mmol) 3-(2-Chlorophenyl)-3-methylbutansäure (s. vorigen Abschn.) und 40 g Polyphosphorsäure [22] wurde unter gelegentlichem Rühren 1,5 h auf 100° erhitzt. Anschliessend rührte man das orangefarbene, homogene Gemisch langsam in 80 ml

H₂O ein und extrahierte das auskristallisierte Produkt 3mal mit Et₂O. Die vereinigten Et₂O-Auszüge wurden mit NaHCO₃-Lsg. und mit H₂O gewaschen. Der Eindampfungsrückstand der getrockneten (Na₂SO₄) Et₂O-Lsg. wurde aus Petrolether (Sdp. 80–95°) umkristallisiert. Ausbeute: 3,11 g (85%). Farblose Kristalle. Schmp. 119–120°. IR (KBr-Pressling): 1710 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,59 (s, 6 H); 2,64 (s, 2 H); 7,15–7,75 (3 H). Ber. für C₁₁H₁₁ClO (194,67): C 67,87, H 5,70; gef. C 68,05, H 5,71.

Anhydrid der 2-(1-Carboxy-1-methylethyl)-3-chlorobenzoessäure. Zu der Lsg. von 692 mg (3,56 mmol) 4-Chloro-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1H-inden-1-on (s. vorigen Abschn.) in 15 ml Eisessig wurde unter Rückfluss eine Lsg. von 4 g CrO₃ in 15 ml 50% AcOH getropft. Dieses Gemisch wurde 30 min zum Sieden erhitzt, dann im RV. eingengt, nach dem Erkalten mit H₂O verdünnt und 2mal ausgeäthert. Der Eindampfungsrückstand der gewaschenen Et₂O-Phase wurde nach dem Trocknen i.V. aus Petrolether/Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 633 mg (79%). Farblose Kristalle. Schmp. 122–123°. IR (KBr-Pressling): 1790, 1735 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 2,02 (s, 6 H); 7,4–8,0 (m, 2 H); 8,3–8,5 (m, 1 H). Ber. für C₁₁H₉ClO₃ (224,65): C 58,81, H 4,04, Cl 15,78; gef. C 58,67, H 3,94, Cl 15,95. Misch-Schmp. (unscharf und erniedrigt) und das verschiedene ¹H-NMR-Spektrum weisen darauf hin, dass dieses Anhydrid mit dem durch Abbau der Verbindung **B** erhaltenen nicht identisch ist. Dieser Befund bestätigt, dass der Verbindung **B** die Struktur **3** zukommt.

6.3. *Cyclialkylierung von 2,4-Dimethyl-4-phenylpentan-2-ol* (als Kontrolle der in [4] beschriebenen, ohne Umlagerung verlaufenden Cyclialkylierung dieses Alkohols). Es wurden 10,4 g (54 mmol) 2,4-Dimethyl-4-phenylpentan-2-ol bei 2–4°, innerhalb 20 min und unter gutem Rühren, zu 45 g 96% H₂SO₄ getropft. Beim langsamen Aufwärmen des Gemisches auf 15° schmolz das auskristallisierte Produkt, das im Scheidetrichter von H₂SO₄ abgetrennt und nach der üblichen Methode (s. 6.1) aufgearbeitet wurde. Destillation des Rohproduktes lieferte 8,3 g (88%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 84–86°/12 Torr. Die GC-Analyse (Apiezon L, 200°) ergab folgende Produktzusammensetzung: 1. Pik: 98% (2,3-Dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden); 2. Pik: 2% (5-(tert-Butyl)-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden). Beide Verbindungen wurden durch präp.-GC aufgetrennt und spektroskopisch identifiziert (s. folgende Abschn.).

2,3-Dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden. IR (Film): u.a. 753 (CH a.d.E., bei 1,2-disubstituierten Benzolen [23]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,30 (s, 12 H); 1,92 (s, 2 H); 7,1–7,3 (4 H). MS: 174 (18, M⁺), 159 (100, [M–15]⁺).

1,1,3,3-Tetramethyl-5-(tert-butyl)indan. Schmp. 42–43° ([24]: 42,7–43,5°). IR (Film): 884, 823 (CH a.d.E. bei 1,2,4-trisubstituierten Benzolen [20]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,30, 1,33 (2s, 21 H); 1,92 (s, 2 H); 6,9–7,35 (3 H). Im Vergleich zum ¹H-NMR des 1,1,3,3-Tetramethylindans trat bei 1,33 ein zusätzliches s auf, das 9 Protonen entsprach und der t-Bu-Gruppe zuzuordnen ist. MS: 230 (15, M⁺), 215 (100, [M–15]⁺).

6.4. *Cyclialkylierung von 4-(4-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol.* Zu 40 g 96% H₂SO₄ wurden innert 40 min, bei 2–4° und unter gutem Rühren, 11,4 g (0,05 mol) 4-(4-Chlorophenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol (s. 3.2) getropft und das Gemisch 30 min bei 2° weitergerührt. Nach dem Abtrennen der klaren, gelben Säureschicht wurde die org. Phase in üblicher Weise nach 6.1. aufgearbeitet und das Produkt destilliert. Ausbeute: 9,45 g (90%) des gemäss GC (SE-30, 260°) einheitlichen 2,3-Dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-indens, Sdp. 124–125°/17 Torr (keine Spur eines umgelagerten 2,3-Dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden-Derivates). IR (Film): u.a. 878, 817, 787; 1650–2000 (Folge von schwachen Banden, charakteristisch für 1,2,4-trisubstituierte Benzol-Kerne [5]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,28 (s, 12 H); 1,92 (s, 2 H); 6,9–7,2 (m, 3 H). Ber. für C₁₃H₁₇Cl (208,74): C 74,80, H 8,21, Cl 16,99; gef.: C 74,89, H 8,18, Cl 16,74.

6.5. *Cyclialkylierung von 2,4-Dimethyl-4-(2-methylphenyl)pentan-2-ol.* Zu 50 g 96% H₂SO₄ wurden innert 30 min, bei 2–4° und unter starkem Rühren, 15,5 g (75 mmol) dieses Alkohols getropft. Beim langsamen Aufwärmen auf 15° schmolz das auskristallisierte Produkt, das von der H₂SO₄-Schicht abgetrennt und in üblicher Weise (s. 6.1) aufgearbeitet wurde. Nach der Destillation: 11,8 g (84%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 105–120°/13 Torr (Hauptanteil: 105–107°/13 Torr). Die GC-Untersuchung (SE-30, 280°) ergab folgende Produktzusammensetzung: 1. Pik: 1% eines nicht identifizierten Produktes; 2. Pik: 94% (2,3-Dihydro-1,1,3,3,4-pentamethyl-1H-inden); 3. Pik: 5% (6-(tert-Butyl)-2,3-dihydro-1,1,3,3,4-pentamethyl-1H-inden).

Auf der Silikon-Kolonnen ist die Retentionszeit der drei *trans*-4-X-2,3-dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1H-indene (X=H, Cl, MeO) grösser als diejenige der entsprechenden 4-X-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-indene; aus diesem Grund darf für die Substanz des 1. Piks (1%) die Struktur eines 2,3-Dihydro-1,1,2,3,4-pentamethyl-1H-indens ausgeschlossen werden. Die beiden andern Komponenten der Pike 2 und 3 wurden mit Hilfe der präp. GC getrennt und spektroskopisch untersucht (s. die zwei folgenden Abschn.).

2,3-Dihydro-1,1,3,3,4-pentamethyl-1H-inden. Sdp. 105–107°/13 Torr. $n_D^{20} = 1,5119$. IR (Film): u.a. 787, 755; 1650–2000 (für 1,2,3-trisubstituierte Benzol-Kerne charakteristische Folge von schwachen Banden [5]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,27 (s, 6 H); 1,40 (s, 6 H); 1,90 (s, 2 H); 2,40 (s, 3 H); 6,9–7,3 (3 H). Ber. für C₁₄H₂₀ (188,31): C 89,29, H 10,71; gef. C 89,15, H 10,78.

2,3-Dihydro-1,1,3,3,4-pentamethyl-1H-inden. Schmp. 33–34°. IR (Film): u.a. 869; 1750 (schwach, sowohl mit 1,2,3,5- wie mit 1,2,4,5-tetrasubstituiertem Benzol-Kern vereinbar [5][25]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,28, 1,31, 1,40 (3s, 21 H); 1,90 (s, 2 H); 2,39 (s, 3 H); 6,95 (s, 2 H). Im Vergleich zum Spektrum vom 2,3-Dihydro-1,1,3,3,4-pentamethyl-1H-inden (s. vorigen Abschn.) tritt hier bei 1,31 ein zusätzliches s auf, das den 9 Protonen der *t*-Bu-Gruppe zuzuschreiben ist. Ber. für C₁₈H₂₈ (244,42): C 88,45, H 11,55; gef. C 88,43, H 11,72.

Die Substanz vom Pik 3 ist identisch mit dem Produkt, das bei der *tert*-Butylierung von 2,3-Dihydro-1,1,3,3,4-pentamethyl-1H-inden mit in konz. H₂SO₄ nach [25] erhalten wurde.

6.6. Cyclialkylierung von 4-(2-Methoxyphenyl)-2,4-dimethylpentan-2-ol. In 80 g gut gerührte, 80% H₂SO₄ wurden innerhalb 15 min 9,30 g (42 mmol) dieses Alkohols eingetropft. Nach 1 h Rühren bei 20° wurde das Gemisch auf Eis gegossen, 2mal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten Et₂O-Auszüge neutral gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde das Lsgm. im RV. abgezogen und der Rückstand im HV. destilliert. Ausbeute: 3,10 g (36%) einer farblosen Flüssigkeit (Rückstand: 4,7 g einer hochviskosen Masse). Die GC-Analyse des Destillates ergab folgende Produktzusammensetzung: 1. Pik: 19% (2,3-Dihydro-4-methoxy-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden); 2. Pik: 70% (*trans*-2,3-Dihydro-4-methoxy-1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden). Nicht identifiziert wurden die vielen Verunreinigungen, deren Anteil gesamthaft 11% betrug.

Die Substanzen der Pike 1 und 2 wurden mit Hilfe der präp. GC aufgetrennt und durch ihre IR- und ¹H-NMR-Spektren identifiziert werden (s. folgende Abschn.).

2,3-Dihydro-4-methoxy-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden. Schmp. 61,5–62° (umkristallisiert aus Pentan). IR (KBr-Pressling): u.a. 790, 743; 1650–2000 (für 1,2,3-trisubstituierte Benzol-Kerne charakteristische Folge von schwachen Banden [4]). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,28 (s, 6 H); 1,40 (s, 6 H); 1,88 (s, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 6,6–7,3 (m, 3 H). Ber. für C₁₄H₂₀O (204,21): C 82,30, H 9,87; gef. C 82,40, H 9,92.

trans-2,3-Dihydro-4-methoxy-1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden. IR (Film): u.a. 796, 782, 767, 733; 1650–2000 (charakteristische Folge von schwachen Banden für 1,2,3-trisubstituierte Benzol-Kerne [4]). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90 (s, 3 H); 1,03 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,27 (s, 3 H); 1,40 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,45–1,65 (*m*, 1 H); 2,78 (*dq*, *J*_d = 9,5, *J*_q = 7, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 6,55–6,8 (*m*, 2 H); 7,0–7,25 (*m*, 1 H). ¹H-NMR (100 MHz, (D₆)Benzol): wird eine auf das Benzyl-H-Atom eingestellte Zusatzfrequenz eingestrahlt, so kann das Spektrum der aromatischen Protonen als Spektrum vom AMX-Typ behandelt werden: 6,38 (*dd*, *J*_o = 8, *J*_m = 1, 1 H); 6,67 (*dd*, *J*_o = 7,5, *J*_m = 1, 1 H); 7,02 (*dd*, *J*_o = 8, *J*_o = 7,55, 1 H). Wird diese (Spin-Spin)-Entkopplung aufgehoben, so werden die Übergänge des zur MeO-Gruppe *m*-ständigen H-Atoms (δ 7,02) in *d* (*J* = 1) aufgespalten, während die anderen beiden *q*'s unverändert bleiben. Ber. für C₁₄H₂₀O (204,21): C 82,30, H 9,87; gef. C 82,53, H 9,86.

6.7. Cyclialkylierung von 4-(2-Chlorophenyl)-2-(²H₃)methyl-4-methyl-[1,1,1-²H₃]pentan-2-ol. Bei 0–2° mischte man 640 mg dieses Alkohols mit 60 g 60% H₂SO₄ wie unter 6.1. beschrieben. Das Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 140°/13 Torr destilliert. Ausbeute: 492 mg (83%). GC (Apiezon L, 210°) des Destillates zeigte folgende Produktzusammensetzung: 1. Pik: 34% der Verbindung **A'** (deuteriertes 4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,3,3-tetramethyl-1H-inden); 2. Pik: 66% der Verbindung **B'** (deuteriertes 4-Chloro-2,3-dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden). Beide Produkte wurden durch präp. GC aufgetrennt.

4-Chloro-2,3-dihydro-1,1-di(²H₃)methyl-3,3-dimethyl-1H-inden. (**A'**). Schmp. 34–35°. IR (Film): 2210 (C–D). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,48 (s, 6 H); 1,92 (s, 2 H); 6,9–7,2 (3 H). Ferner eine kleine, breite Bande bei 1,28, die 0,5 ± 0,1 Protonen (ausgetauschtes D-Atom) entspricht.

trans-4-Chloro-2,3-dihydro-1,1-di(²H₃)methyl-2,3-dimethyl-1H-inden (**B'**). IR (Film): 2210 (C–D). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,04 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,48 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,5–1,9 (*m*, 1 H); 2,85 (*dq*, *J*_d = 9, *J*_q = 7, 1 H); 6,9–7,2 (3 H). Im weiteren traten bei 0,93 und 1,29 zwei kleine, breite Banden auf, die zusammen 0,5 ± 0,2 Protonen entsprechen (ausgetauschte D-Atome).

7. Herstellung von *cis*-2,3-Dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden als Vergleichssubstanz (2 Stufen). 1,1,2,3-Tetramethyl-1H-inden. Nach der Vorschrift von Skattebol und Boulette [26]. Ansatz: 16,0 g (0,12 mol) AlCl₃ in 30 ml abs. Benzol, 27,6 (0,108 mol) 1,1-Dibromo-2,2,3,3-tetramethylcyclopropan [27] ebenfalls in 30 ml abs. Benzol. Ausbeute: 12,8 g (69%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 103–104°/12 Torr. *n*_D²⁰ = 1,5447. Reinheitsgrad (GC): 98%. IR (Film) 1640 (C=C). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,17 (s, 6 H); 1,85 (*q*, *J* = 1, 3 H); 1,96 (*q*, *J* = 1, 3 H); 7,1–7,3 (4 H).

cis-2,3-Dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden. Die Lsg. von 7,14 g (41,5 mmol) 1,1,2,3-Tetramethyl-1H-inden (s. vorigen Abschn.) in 40 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 233 mg vorhydriertem PtO₂ der Einwirkung von H₂-Gas ausgesetzt. Nach Aufnahme der theoretischen Menge H₂ wurde der Katalysator abfiltriert und das Lsgm. abgezogen. Destillation des Rückstandes ergab 6,0 g (83%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 97–99°/11 Torr. Reinheitsgrad (GC): 94% (Anteil des *trans*-Isomeren: 2%). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,12 (s, 3 H); 2,20, 3,27 (je *dq*, *J*_d = 7, *J*_q = 7, 1 H); 7,18 (4 H). Ber. für C₁₃H₁₈ (174,29): C 89,59, H 10,41; gef. C 89,67, H 10,60.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Blum, Dissertation, Universität Freiburg i.Ue., 1966.
- [2] U. Hengartner, Dissertation, Universität Freiburg i.Ue., 1970.
- [3] G. Vallat, Dissertation, Universität Freiburg i.Ue. 1978.
- [4] M. T. Bogart, D. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 185.
- [5] C. W. Young, R. B. Du Vall, N. Wright, *Anal. Chem.* **1951**, *23*, 709.
- [6] R. A. Austin, C. P. Lillya, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1327.
- [7] A. Schiersheim, 'Friedel-Crafts and Related Reactions', Ed. G. A. Olah, Interscience Publishers, New York, 1964, Vol. II, Part 1, 477.
- [8] H. C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4979.
- [9] E. S. Gould, 'Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie', Verlag Chemie, Weinheim, 1964, pp. 56.
- [10] B. Capon, *Quart. Rev. (London)* **1964**, *18*, 45.
- [11] R. Badoud, Dissertation, Universität Freiburg i.Ue.
- [12] G. A. Olah, P. E. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4675.
- [13] M. Saunders, E. L. Hagen, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2436.
- [14] D. Davidson, J. Feldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 488; R. Breslow, 'Molecular Rearrangements', Ed. P. de Mayo, Interscience Publishers, New York, 1963, Part 1, 255.
- [15] C. Rüchardt, S. Eichler, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1921.
- [16] J. L. Hartwell, *Org. Synth.* **1944**, *24*, 22.
- [17] F. S. Prout, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 928.
- [18] J. Corse, E. Rohrmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 370.
- [19] A. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2542.
- [20] C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2609.
- [21] R. A. Barnes, L. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2644.
- [22] F. Uhlig, *Angew. Chem.* **1954**, *66*, 435.
- [23] H. G. Hediger, KIRBA-Kartel, Kontron AG, Zürich.
- [24] S. M. Weber, J. Stofberg, D. B. Spoelstra, R. J. K. Kleipool, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1956**, *75*, 1433.
- [25] C. Ferrero, R. Helg, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2111.
- [26] L. Skattebol, B. Boulette, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 81.
- [27] P. S. Skell, A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2530.

Eingegangen am 14. August 2001