

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

3. Mitteilung

Die säurekatalysierte Cyclialkylierung von 3,4-Dimethyl- und 3-([²H₃]Methyl)-4-methyl-3-phenylpentan-2-ol¹⁾

von **Edgardo Giovannini**²⁾ und **Pierre Pasquier**³⁾

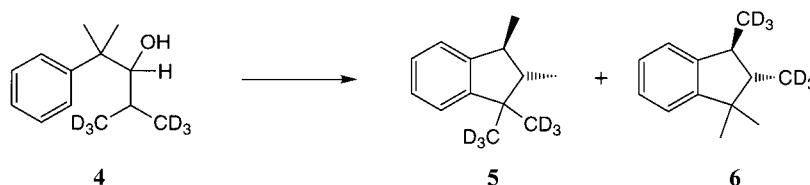
Organisch-chemisches Institut der Universität Freiburg, Péroilles, CH-1700 Fribourg

On Rearrangements by Cyclialkylations of Arylpentanol to 2,3-Dihydro-1*H*-indene Derivatives. Part 3. The Acid-Catalyzed Cyclialkylation of 3,4-Dimethyl- and 3-([²H₃]Methyl)-4-methyl-3-phenylpentan-2-ol

The cyclialkylation of 2-([²H₃]methyl)-4-methyl-4-phenyl[1,1,1-²H₃]pentan-3-ol (**4**) yielded a 1:1 mixture of 1,1-di([²H₃]methyl)-2,3-dimethyl-1*H*-indene (**5**) and of 2,3-dihydro-2,3-di([²H₃]methyl)-1,1-dimethyl-1*H*-indene (**6**) (Scheme 1) [1]. However, it was not clear whether the transposition takes place through the successive migration of a Ph, a Me and again the Ph group (Scheme 2, Path A: shift **IV** → **VII** → **VIIa**) or through Ph-, Me-, and then *i*-Pr-group (Scheme 2, Path B: **IV** → **VII** → **VIIb**). The cyclialkylation of 3-([²H₃]methyl)-4-methyl-3-phenylpentan-2-ol (**7**) yielded only one product, the 2,3-dihydro-2-([²H₃]methyl)-1,1,3-trimethyl-1*H*-indene (**8**), in accordance with the migrations according to Path A. This result is also a support for the total mechanism proposed for the cyclialkylation of **4** (Scheme 2). The transition of a tertiary to a secondary carbenium ion is not definitely ensured (see [1]).

In der 2. Mitteilung dieser Reihe [2] wurde für die Umlagerung von 2-([²H₃]Methyl-4-methyl-4-phenyl[1,1,1-²H₃]pentan-3-ol (**4**) bei der säurekatalysierten Cyclialkylierung nach *Friedel-Crafts*, die zu einem (1:1)-Gemisch der beiden isotopomeren 2,3-Dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1*H*-indene **5** und **6** führt (Schema 1), der im Schema 2 dargestellte, noch rein hypothetische Mechanismus ins Auge gefasst (der selbstverständlich auch für die entsprechende nicht deuterierte Verbindung gelten sollte).

Schema 1

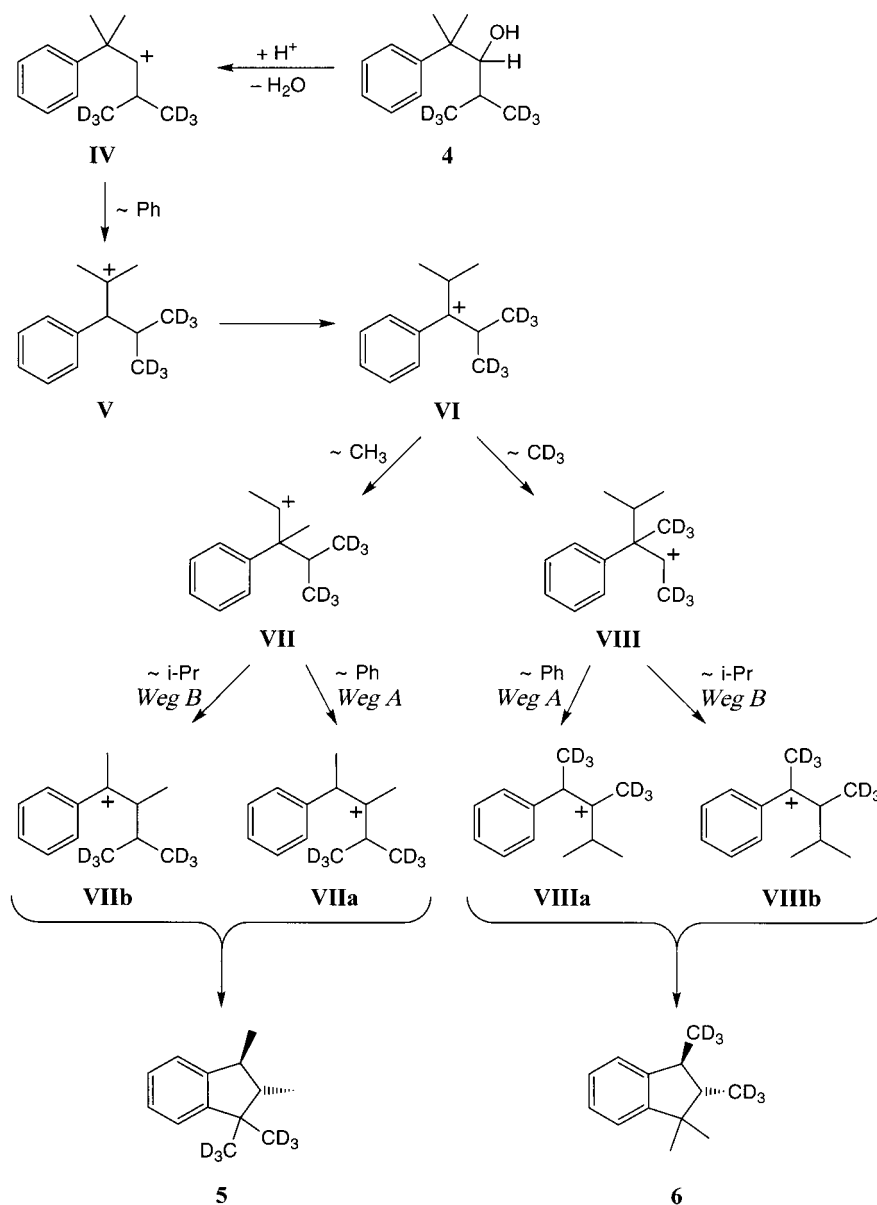


1) 1. Mitteilung: [1]; 2. Mitteilung: [2].

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

3) Teil der Dissertation [3].

Schema 2^{a)}

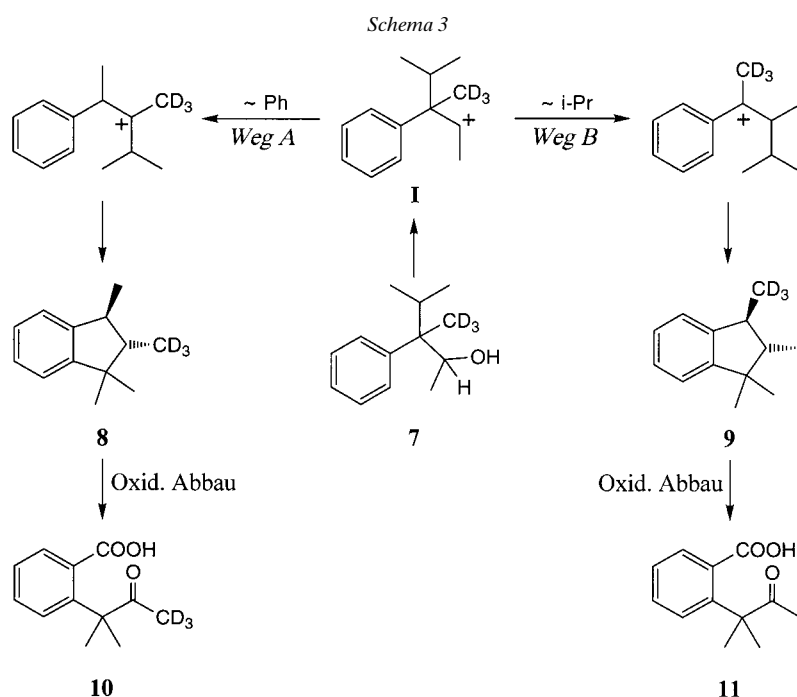


^{a)} Das allgemein gebräuchliche Zeichen \sim vor einem Rest bedeutet in dieser und allen anderen Mitteilungen dieser Reihe die anionotrope Verschiebung des betreffenden Restes.

Dieser Mechanismus enthält noch zu beweisende Umwandlungsphasen, unter anderem die folgende, noch ungelöste Alternative: geht das Carbenium-Ion⁴⁾ **VII** bzw. **VIII** durch die Verschiebung einer Ph- (*Weg A*) oder einer *i*-Pr-Gruppe (*Weg B*) – über die Ionen **VIIa** bzw. **VIIIa** oder über die Ionen **VIIb** bzw. **VIIIb** – in die 2,3-Dihydroindene **5** und **6** über? Obwohl es allgemein als bekannt gilt, dass die Ph-Gruppe leichter als die *i*-Pr-Gruppe wandert, haben wir überprüfen wollen, ob dies auch im vorliegenden Fall zutrifft.

Um die genannte Alternative zu lösen, haben wir nach einer der Verbindung **4** möglichst analogen Verbindung gesucht, die die gleiche Alternative aufweist, aber in der letzten Phase der Cyclialkylierung durch die Verschiebung der Ph- bzw. der *i*-Pr-Gruppe, im Gegensatz zum in *Schema 2* dargestellten Fall, zu verschiedenen Endprodukten führt.

Das 3-([²H₃]Methyl)-4-methyl-3-phenylpentan-2-ol (**7**) erfüllt diese Bedingung (s. *Schema 3*).



Im Falle der Ph-Verschiebung würde die Cyclisierung der Verbindung **7** zur Bildung von 2,3-Dihydro-2-([²H₃]methyl)-1,1,3-trimethyl-1*H*-inden (**8**) führen, im Falle der *i*-Pr-Verschiebung, dagegen, zur Bildung von 2,3-Dihydro-3-([²H₃]methyl)-1,1,2-trimethyl-1*H*-inden (**9**). Das in 65% Ausbeute erhaltene Cyclisierungsprodukt wurde oxidativ zur entsprechenden 2-(1,1-Dimethyl-2-oxo[3,3,3-²H₃]propyl)benzoesäure (**10**) abgebaut.

⁴⁾ S. Fussnote 6 in [1].

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) des Cyclisierungsproduktes: 0,95 (*s*, 3 H); 1,28 (*s*, 3 H); 1,30 (*d*, $J=7$, 3 H); 1,55 (*d*, $J=10$, 1 H); 2,71 (*m*, 1 H); 7,13 (4 H). $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Abbauproduktes: 1,5 (*s*, 6 H); 7,2–7,75 (4 H).

Diese Daten entsprechen eindeutig den Strukturen **8** bzw. **10**; Signale für die Strukturen **9** und **11** fehlen ganz. Der Übergang des Ions **I** in den 2,3-Dihydro-tetramethyl-1*H*-inden (s. *Schema 3*) würde also einzig über den *Weg A* (Ph-Verschiebung) erfolgen und nicht auf dem *Weg B* (i-Pr-Verschiebung).

Aus Analogiegründen darf angenommen werden, dass auch bei der Cyclialkylierung des Phenyl-pentanol **4** (s. *Schema 3*) der Übergang der Ionen **VII** bzw. **VIII** zu den Endprodukten **5** bzw. **6** über den *Weg A* abläuft.

Zusammenfassend und unter Berücksichtigung der in der 2. Mitteilung erhaltenen Ergebnisse, hat der in *Schema 2* angegebene, allerdings noch als Hypothese zu betrachtende Mechanismus folgende Unterstützungen erhalten: *a*) der Übergang der Ionen **VII** bzw. **VIII** über den *Weg A* soll aus Analogiegründen als möglich betrachtet werden; *b*) nicht nur das Phenyl-pentanol **4**, sondern auch die den Zwischenphasen **VI** und **VII** bzw. **VIII** entsprechenden Phenyl-alkanole gehen durch die übliche Cyclisierungsreaktion in die Endprodukte **5** und **6** über.

Noch nicht definitiv abgeklärt (s. die 1. Mitteilung) ist der Übergang des tertiären Carbenium-Ions **VI** – ohne jegliche nucleophile Unterstützung – in die sekundären isotopomeren Ionen **VII** bzw. **VIII**.

Dem Schweizerischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung wird für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1] und in Abänderung dazu: MS auf *CEC 21-491*, GC-Analysen auf *Varian Aerograph*, Modell *90 P*; präp. GC auf *Perkin-Elmer F-21*; verwendet wurden die Kolonnen *Apiezon L* (10% auf *Chromosorb W*, 60–80 mesh; Säule *A*), *Carbowax 20 M* (10% auf *Chromosorb W* 60–80 mesh, Säule *B*), *Fractonitril VI* (1,2,3,4,5,6-Hexakis(2-cyanoethoxy)hexan, *Merck*, 16% auf *Chromosorb W 45–60* mesh, Säule *C*). $^1\text{H-NMR}$, wenn nicht anders vermerkt, in CDCl_3 .

1. Herstellung des 3,4-Dimethyl- bzw. des 3-($^2\text{H}_3$)Methyl-4-methyl-3-phenylpentan-2-ols. 1.1. 3-Methyl-2-phenylbutannitril. Vorschrift nach [4]. Ansatz: 1 mol Phenylacetonitril, 1 mol *i*-PrI. Ausbeute: 112,6 g (70%). Farblose Flüssigkeit. Sdp. 158–159°/50 Torr ([3]: Sdp. 157–158°/49 Torr). $n_D^{20} = 1,5050$ ([4]: $n_D^{25} = 1,5032$). $^1\text{H-NMR}$: 0,97 (*d*, 3 H); 1,03 (*d*, 3 H); 2,13 (*m*, 1 H); 3,66 (*d*, $J=6$, 1 H); 7,25–7,40 (5 H).

1.2. 2,3-Dimethyl-2-phenylbutannitril. Vorschrift nach [4]. Ansatz: 107,05 g (0,7 mol) des vorigen Nitrils. Rohprodukt wurde *i.V.* über eine *Vigreux*-Kolonnen destilliert. Ausbeute 105 g (90%) ([5]: 59,5%). Farblose Flüssigkeit. Sdp. 120–121°/10 Torr ([5]: Sdp. 123°/15 Torr). $n_D^{20} = 1,5048$. $^1\text{H-NMR}$: 0,85 (*d*, $J=7$, 3 H); 1,12 (*d*, $J=7$, 3 H); 1,7 (*s*, 3 H); 1,85–2,4 (*m*, 1 H); 7,2–7,6 (*m*, 5 H).

1.3. 2,3-Dimethyl-2-phenylbutanal. 1.3.1. Diethoxy-lithium-aluminium-hydrid. Nach [6]: in einem Dreihals-Kolben mit Rückflusskühler, Rührer und Tropftrichter wurden bei 0–2° und unter N_2 , innert 75 min, zur Lsg. von 7,59 g (0,2 mol) LiAlH_4 in 200 ml abs. Et_2O 17,62 g (0,2 mol) AcOEt getropft und das Gemisch weitere 30 min bei 0° gerührt.

1.3.2. 2,3-Dimethyl-2-phenylbutanal. Zur Reagenslsg. nach 1.3.1 wurden innert 5 min 34,65 g (0,2 mol) 2,3-Dimethyl-2-phenylbutannitril gefügt (die Temp. darf 10° nicht übersteigen), dann das Gemisch 1 h bei 0° weitergerührt und hierauf mit 200 ml 10*N* H_2SO_4 versetzt. Das zweiphasige Gemisch wurde dann 30 min unter Rühren und Rückfluss erhitzt, die Phasen getrennt und die H_2O -Phase im *Kutscher-Steudel*-Gerät 60 h mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten Et_2O -Extrakte wurden zunächst mit H_2O , dann mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg. und darauf noch 8mal mit je 75 ml H_2O gewaschen. Die getrockneten (Na_2SO_4) Et_2O -Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand über eine Drehband-Kolonnen destilliert. Ausbeute: 25,2 g (70%). Farblose Flüssigkeit. Sdp. 127–128°/19 Torr. $n_D^{20} = 1,5142$. IR (Film): 1730 (C=O). $^1\text{H-NMR}$: 0,7 (*d*, $J=7$, 3 H); 0,93 (*d*, $J=7$, 3 H); 1,36 (*s*, 3 H); 2,3–2,9 (*m*, 1 H); 7,23 (5 H); 9,6 (*s*, 1 H). MS: 176 (3, M^+), 147 (100), 134 (25), 105 (42), 91 (35), 2,4-

Dinitrophenylhydrazon: (aus EtOH umkrist.): Schmp. 161–162°. Ber. für $C_{18}H_{20}N_4O_4$ (356,38): C 60,66, H 5,65, N 15,72; gef.: C 60,76, H 5,65, N 15,72.

1.4. *3,4-Dimethyl-3-phenylpentan-2-ol*. Zu 180 ml einer 0,5M MeLi-Lsg. in abs. Et_2O [6] wurde unter N_2 und Rühren, tropfenweise, die Lsg. von 7,2 g (41 mmol) 2,3-Dimethyl-2-phenylbutanal (s. 1.3.2) in 20 ml abs. Et_2O getropft. Dann wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt und hierauf das Gemisch auf Eis gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Eindampfrückstand der Et_2O -Extrakte über eine Drehband-Kolonnen destilliert. Ausbeute: 5,4 g (68%). Farblose Flüssigkeit. Sdp. 148–149°/21 Torr. Die GC-Analyse (Säule B, 200°) zeigt die Anwesenheit von zwei Substanzen. Das Gemisch wurde durch präp. GC (Säule C, 150°) aufgetrennt. Die Hauptsubstanz (60%) zeigt die grössere Retentionszeit und folgende Daten: 1H -NMR: 0,76 (*d*, *J* = 7, 3 H); 0,86 (*d*, *J* = 7, 3 H); 0,97 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,30 (*s*, 3 H); 1,40 (*s*, 1 H, verschwindet bei D_2O -Zusatz); 2,30 (*m*, *J* = 7, 1 H); 4,11 (*q*, *J* = 7, 1 H); 7,2–7,5 (komplexes *m*, 5 H). MS: 149 (22), 148 (78), 147 (18), 131 (17), 105 (100).

Die Substanz mit der geringeren Retentionszeit stellt das andere Diastereoisomer dar; sein MS ist identisch mit demjenigen der ersten Substanz, das 1H -NMR-Spektrum dagegen deutlich verschieden: 0,61 (*d*, *J* = 7, 3 H); 0,89 (*d*, *J* = 7, 3 H); 0,96 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,15 (*s*, 3 H); 1,73 (*s*, 1 H, verschwindet bei D_2O -Zusatz); 2,0–2,7 (komplexes *m*, 1 H); 4,11 (*q*, *J* = 7, 1 H); 7,1–7,6 (komplexes *m*, 5 H). Analyse des Diastereoisomerengemisches: Ber. für $C_{13}H_{20}O$ (192,30): C 81,23, H 10,48; gef. C 81,40, H 10,45.

1.5. 2-(2H_3]Methyl)-3-methyl-2-phenylbutannitril. Vorschrift wie unter 1.2. Ansatz: 15,92 g (0,1 mol) 3-Methyl-2-phenylbutannitril und 14,49 g (0,1 mol) CD_3I . Ausbeute: 14,6 g (80%). Sdp. 131–132°/17 Torr. Reinheitsgrad (GC; Säule A, 210°): 99%. IR (Film): 744, 2080, 2130 (C–D). 1H -NMR: 0,85 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,12 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,85–2,5 (*m*, 1 H); 7,2–7,6 (komplexes *m*, 5 H). MS: 176 (9, M^+), 134 (100).

1.6. 2-(2H_3]Methyl)-3-methyl-2-phenylbutanal. Vorschrift wie unter 1.3. Ansatz: 12,34 g (0,07 mol). Ausbeute: 9,3 g (75%). Sdp. 139–140°/30 Torr. Reinheitsgrad (GC; Säule B, 200°): 99%. IR (Film): 1730 (C=O), 2240 (C–D). 1H -NMR: 0,7 (*d*, *J* = 7, 3 H); 0,93 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,3–2,9 (*m*, 1 H); 7,23 (5 H); 9,6 (*s*, 1 H). MS: 179 (4, M^+), 150 (100), 137 (24), 124 (10).

1.7. 3-(2H_3]Methyl)-4-methyl-3-phenylpentan-2-ol. Vorschrift wie unter 1.4. Ansatz: 8,95 g (0,05 mol). Das Produkt wurde über eine Drehband-Kolonnen destilliert. Sdp. 157–158°/30 Torr. Ausbeute: 6,4 g (65%) eines Diastereoisomerengemisches, das durch präp. GC (Säule C, 150°) aufgetrennt wurde.

Hauptprodukt (60%): 1H -NMR: es fehlt das *s* bei 1,30 (benzylische Me-Gruppe), sonst gleich wie unter 1.4 beschrieben. MS: 152 (25), 151 (100), 150 (26), 134 (20), 108 (52), 105 (18), 91 (25).

Nebenprodukt (35%): 1H -NMR: es fehlt das *s* bei 1,15, sonst gleich wie das Produkt beschrieben unter 1.4. IR des Gemisches (Film): 3450, 3580, 2240 (C–D).

2. *Cyclialkylierung des 3-Methyl- bzw. des 3-(2H_3]Methyl)-4-methyl-3-phenylpentan-2-ols*. 2.1. *Cyclialkylierung des 3,4-Dimethyl-3-phenylpentan-2-ols*. Zu 6 g auf 0–5° abgekühlter, 96% H_2SO_4 wurden unter Rühren tropfenweise, innerhalb 30 min 2,65 g (13,7 mmol) Titelverbindung gefügt. Nach weiteren 30 min bei RT. wurde die obere Phase abgetrennt und in 50 ml Et_2O aufgenommen. Die Et_2O -Phase wurde wie üblich aufgearbeitet (s. ähnliche Operationen in der 1. und der 2. Mitteilung). Nach Destillation über eine Drehband-Kolonnen erhielt man 1,55 g (65%) *trans-2,3-Dihydro-1,1,2,3-tetramethyl-1H-inden*. Reinheitsgrad (GC; Säule A): 95%. Sdp. 94–94,5°/12 Torr ([1]; Sdp. 96–97°/12 Torr). $n_D^{20} = 1,5100$. IR (Film): u.a. bei 758, 753, 1650–2000 (Reihe von schwachen Banden, charakteristisch für 1,2-disubstituierte Benzol-Kerne). 1H -NMR ($CDCl_3$): 0,95 (*s*, 3 H); 1,05 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,28 (*s*, 3 H); 1,30 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,35–1,85 (*m*, 1 H); 2,71 (*dq*, $J_d = 10$, $J_q = 7$, 1 H); 7,13 (4 H). MS: 174 (27, M^+), 159 (100), 117 (33). Das Produkt ist somit identisch mit demjenigen beschrieben unter 4.1 der 2. Mitteilung.

2.2.1. *Cyclialkylierung des 3-(2H_3]Methyl)-4-methyl-3-phenylpentan-2-ols*. Es wurde das unter 1.7 beschriebene Diastereoisomerengemisch gleich wie unter 2.1 cyclialkyliert. Ansatz: 976 mg (5 mmol) Titelverbindung. Ausbeute: 570 mg (65%) reines *trans-2,3-Dihydro-2-(2H_3]Methyl)-1,1,3-trimethyl-1H-inden*. Farblose Flüssigkeit. Sdp. 93–94°/10 Torr. IR (Film): 2220 (C–D), 1650–2000 (Reihe von schwachen Banden, charakteristisch für 1,2-disubstituierte Benzol-Kerne). 1H -NMR ($CDCl_3$): 0,95 (*s*, 3 H); 1,28 (*s*, 3 H); 1,30 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,55 (*d*, *J* = 10, 1 H); 2,71 (*m*, 1 H); 7,13 (4 H). MS: 177 (25, M^+), 163 (13), 162 (100).

2.2.2. *Oxidativer Abbau des trans-2,3-Dihydro-2-(2H_3]Methyl)-1,1,3-trimethyl-1H-indens*. Die Lsg. von 354 mg (2 mmol) Titelverbindung in 8 ml AcOH wurde zum Sieden erhitzt, hierauf mit der Lsg. von 2 g CrO_3 in 8 ml 50% AcOH versetzt, 1 h zum Sieden erhitzt, das Gemisch im RV. eingengt und der Rückstand mit 35 ml H_2O versetzt. Der Rückstand des wie üblich aufgearbeiteten Et_2O -Extraktes (240 mg) wurde aus $CHCl_3$ /Benzol 1:1 umkristallisiert: 180 mg (43%) 2-(1,1-Dimethyl-2-oxo[3,3,3- 2H_3]propyl)benzoesäure (**10**). Schmp. 157° (Schmp. des nicht deuterierten Analogons **11**: 157,5°). 1H -NMR ($D_2O + Na_2CO_3$; in ppm auf Natrium-3-(trimethylsilyl)propan sulfonat bezogen): 1,5 (*s*, 6 H); 7,2–7,75 (4 H); 4,75 (HOD).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Blum, E. Giovannini, U. Hengartner, G. Vallat, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1827.
- [2] E. Giovannini, H. Hengartner, P. Pasquier, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1841.
- [3] P. Pasquier, Thèse de doctorat, Université de Fribourg, 1973.
- [4] D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, H. L. Nyquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 25.
- [5] V. A. Marguerite, P. A. Chapman, P. G. McCrea, M. M. Sheenan, *J. Pharm. Pharmacol.* **1957**, 9, 20.
- [6] H. C. Brown, C. P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1085.

Eingegangen am 14. August 2001