

Prins-Reaktionen mit Arylaldehyden, 4. Mitt.¹:

2,4-Diphenylhexahydro-4*H*-1,3-benzodioxine

Von

Herfried Griengl und Peter Nowak*

Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie,
Technische Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 18. April 1977)

*Prins Reactions of Arylaldehydes, IV: 2,4-Diphenylhexahydro-4*H*-1,3-benzodioxins*

The four diastereomeric 2-(hydroxyphenylmethyl)cyclohexanols **2 a–2 d** are prepared. By reaction with benzaldehyde each **2 a–2 c** gives stereospecifically only one of the two possible configurationally correlated 2,4-diphenylhexahydro-4*H*-1,3-benzodioxins **3 a–3 c**. However, from (1*RS*, 2*SR*)-2 [(*SR*)-hydroxyphenylmethyl]cyclohexanol (**2 d**) both dioxins **3 d** and **3 e** are obtained. The configurational assignments are based on ¹H-NMR spectroscopy and synthetic correlations. Conformational aspects are discussed. As is shown by chromatography, in *Prins* reactions of cyclohexene with benzaldehyde only one dioxin **3 c** is formed.

Prins-Reaktion von Benzaldehyd mit Cyclohexen führt neben anderen Produkten zu (2 α ,4 α ,4 α ,8 $\alpha\beta$)-Diphenyl-hexahydro-4*H*-1,3-benzodioxin (**3 c**)¹. Die Stereoisomeren **3 a**, **3 b**, **3 d** und **3 e** konnten hingegen nicht isoliert werden. Um chromatographisch überprüfen zu können, ob sie dennoch in geringem Ausmaß entstehen, wurden sie auf anderem Weg dargestellt.

Synthese

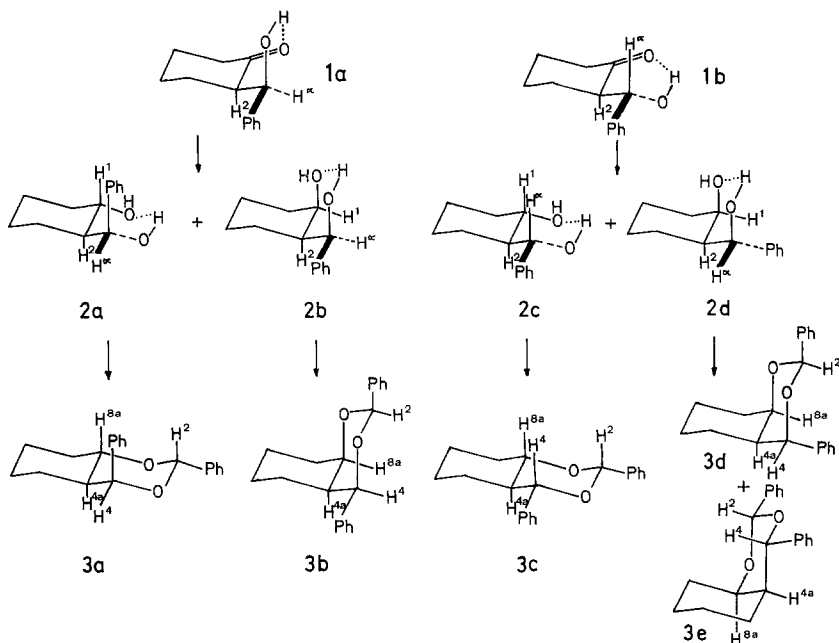
Aldoladdition von Benzaldehyd an Cyclohexanon gibt **1 a**^{2, 3} und **1 b**³ im Verhältnis 4 : 1, daraus werden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid die Dirole **2 a–2 d** erhalten (Tab. 1).

* Derzeit: Vianova Kunstharz AG, Forschungszentrum Graz, Leechgasse 21, A-8010 Graz.

Tabelle 1. Sterischer Verlauf der Reduktion von **1 a** und **1 b**

Ausgangs- verbindung	Reduktions- mittel	Produktzusammensetzung (%)			
		2 a	2 b	2 c	2 d
1 a	LiAlH ₄	48	52	—	—
	NaBH ₄	69	31	—	—
1 b	LiAlH ₄	—	—	81	19
	NaBH ₄	—	—	85	15

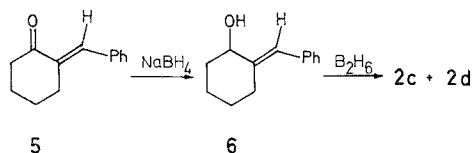
2 d ist günstiger aus (*E*)-2-Benzylidencyclohexanon (**5**)⁴ über **6** zugänglich, wobei die Konfiguration an der olefinischen Bindung eindeutig aus einem Vergleich der NMR-Spektren von **5** und **6** hervorgeht (vgl. ⁵). Hydroborierung von **6** führt zu **2 c** und **2 d** im Verhältnis 21 : 79.



Eine Trennung durch Kristallisation gelingt nicht, wohl aber durch Überführung des Stereoemengemisches in die cyclischen Benzaldehydacetale **3 c**—**3 e**. **3 c** ist gegenüber Methanolyse beständiger als **3 d** und **3 e**, welche auf diese Weise leicht in Diol **2 d** übergeführt werden können.

Bei Umsetzung mit Benzaldehyd geben die Diole **2 a**—**2 c** jeweils nur *ein* cyclisches Acetal **3 a**—**3 c**, wobei zur Darstellung von

3 a der Zusatz eines Molekularsiebes zur Erzielung brauchbarer Ausbeuten notwendig ist. **2 d** führt hingegen zu **3 d** und **3 e** im Verhältnis 7 : 3.



Konfigurationszuordnung

Die relative Konfiguration der Aldole **1 a** und **1 b** ist bekannt³. Ihre Reduktion zu den Diolen **2 a** bis **2 d** führt zum Auftreten eines weiteren Chiralitätszentrums. Seine relative Konfiguration ist dem NMR-Spektrum zu entnehmen, da die bevorzugte Konformation bestimmt werden kann.

Konformation der Diole **2 a**—**2 c**

Am Cyclohexanring ist die Konformationsenergie einer Benzylgruppe um mindestens 4 kJ/Mol höher als die der Hydroxylgruppe⁶. In den *cis*-Isomeren der Diole **2** wird daher das Konformere mit axialer Hydroxylgruppe überwiegen.

Die Konformation der Benzylgruppe bezüglich der C-2—C- α -Bindung wird durch die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke bestimmt (Tab. 2). Ob eine der beiden Hydroxylgruppen bevorzugt als Donor auftritt, ist den Spektren nicht zu entnehmen.

Tabelle 2. *Intramolekulare Wasserstoffbrücken* (IR in CCl_4 , ν in cm^{-1})

	ν_{OH} frei	ν_{OH} assoz.	$\Delta \nu$
2 a	3620	3519	101
2 b	3620	3521	99
2 c	3613	3517	96
2 d	3620	3510	110

Die Festlegung von Donor bzw. Akzeptor der Wasserstoffbrücke im Formelschema erfolgte ausschließlich auf Grund der größeren Acidität einer benzyllischen Hydroxylgruppe⁷.

In den NMR-Spektren (Tab. 3) stimmt die Kopplungskonstante $J_{2,\alpha}$ für **2 b** und **2 c** mit dem entsprechenden Wert $J_{4,4a}$ in dem durch Acetalisierung erhaltenen, konformativ homogenen (vgl. ⁸) **3 b** bzw. starren **3 c** überein. Die Konformation in der konzentrierten NMR-

Probelösung entspricht daher derjenigen der Wasserstoffbrückenmessungen. In **2 a** ist $J_{2,\alpha}$ hingegen kleiner als $J_{4,4a}$ in **3 a**, ein Zeichen einer konformativen Änderung, bedingt durch die ungünstigen sterischen Wechselwirkungen des Phenylrings in der Wasserstoffbrücken gebundenen Konformation von **2 a**.

Konformation von **2 d**, **3 d** und **3 e**

Auf Grund ihrer Bildung aus **2 d** können sich **3 d** und **3 e** nur in der relativen Konfiguration an C-2 unterscheiden. $J_{4,4a}$ ist in **3 d** < 1 Hz (unaufgelöstes verbreitertes Singlett), in **3 e** 11,0 Hz. In Übereinstimmung mit dem Kopplungsbild von H-8a besitzt daher **3 d** „O-innen“-⁸, **3 e** „O-außen“-Konformation. Die Synthese erfolgte unter Bedingungen thermodynamischer Kontrolle. Auf Grund des Produktverhältnisses ist **3 d** um 1,9 kJ/Mol stabiler als **3 e**, in sehr guter Übereinstimmung mit dem Literaturwert für die analoge Verbindung ohne Phenylgruppe an C-2^{8b}. Ähnlich wie bei **2 a** ist aus konformativen Gründen bei **2 d** $J_{2,\alpha}$ von $J_{4,4a}$ in **3 d** verschieden.

Konfiguration

Die Zuordnung der relativen Konfiguration an C-1 der Diole **2** bzw. C-8a der Dioxane **3** ist auf Grund des Kopplungsbildes des daran gebundenen Protons zweifelsfrei möglich (Tab. 3).

Tabelle 3. NMR-Daten (CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

	H- α		H-1	
	δ	J	δ	J
2 a	d 4,93	3,0	dt 3,53	9,5; 4,5
2 b	s ^a 4,95	—	s ^a 4,17	—
2 c	d 4,43	9,0	dt 3,56	9,0; 4,5
2 d	d 4,65	5,3	s ^a 4,05	—

	H-2		H-4		H-8a	
	δ	δ	J	δ	J	
3 a	s 6,0	d 5,08	6,5	dt 4,19	9,5; 4,5	
3 b	s 5,77	d 5,05	1,5	s ^a 4,26	—	
3 c	s 5,70	d 4,35	9,5	dt 3,55	9,5; 4,0	
3 d	s 5,63	s ^a 4,90	—	s ^a 4,10	—	
3 e	s 6,0	d 5,0	11,5	td 4,18	12,0; 5,0	

^a Breit.

Trans-diaxiale Stellung von H-1 und H-2 in **2 a** und **2 c** und von H-8a/H-4a in **3 a** und **3 c** bewirkt im 100 MHz-¹H-NMR-Spektrum (Auswertung nach erster Ordnung) für H-1 (H-8a) ein dublettisches Triplett mit Kopplungskonstanten der erwarteten Größenordnung (Übersichten z. B. bei ^{9, 10}). Bei äquatorial/axialer Stellung dieser Protonen (**2 b**, **2 d**, **3 b**, **3 d**) tritt hingegen H-1 (H-8a) als sehr breites, nicht aufgelöstes Singlett auf, bei axial/äquatorialer Stellung (**3 e**) H-8a als triplettisches Dublett. Auch die anderen spektralen Daten sind mit der getroffenen Konfigurationszuordnung in Einklang.

Prins-Reaktionen

Die Modellverbindungen **3** zeigen unterschiedliches chromatographisches Verhalten (Tab. 4). Im Produktgemisch von *Prins*-Reaktionen war jedoch nur **3 c** nachweisbar.

Tabelle 4. *R_F*-Werte (DC, A: Petroläther/Äther 9:1, B: Petroläther/Essigester 7:3)

	A		B
1 a	0,45		
1 b	0,35		
2 a	0,19	3 a	0,42
2 b	0,34	3 b	0,57
2 c	0,23	3 c	0,54
2 d	0,23	3 d	0,62
		3 e	0,47

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich danken wir für finanzielle Unterstützung, Herrn Prof. Dr. H. Sterk, Institut für Organische Chemie der Universität Graz, für die Aufnahme der 100 MHz-¹H-NMR-Spektren und für die Durchführung von Entkopplungsexperimenten.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach *Tottoli* (Büchi), unkorrigiert. IR: Perkin-Elmer 325. NMR: Varian HA-100, Jeol C-60 H. Dünnschichtchromatographie: Standardtechnik, Kieselgel GF₂₅₄ (Merck), Sichtbarmachung: UV (254 nm), 5proz. Lösung von Vanillin in konz. H₂SO₄. Präparative Schichtchromatographie (PSC): Fertigplatten 20 × 20 cm, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), Schichtdicke 2 mm, Fließmittel: Petroläther (PÄ)/Äther 97:3. Der verwendete PÄ hatte Sdp. 40—60 °C, Elementaranalysen: Pregl-Laboratorium der Universität Graz.

(2*RS*)-2-[*RS*]-Hydroxyphenylmethyl]cyclohexanon (**1 a**) und
(2*RS*)-2-[*SR*]-Hydroxyphenylmethyl]cyclohexanon (**1 b**)

Umkristallisation des Diastereomerenmischens^{2c} aus CH₂Cl₂/P \dot{A} gibt zuerst **1 a**, farblose Nadeln, Schmp. 104—105 °C. Aus den Mutterlaugen wird **1 b** erhalten, farblose Prismen, Schmp. 76—77 °C.

Reduktion von **1 a** bzw. **1 b**

Die Umsetzungen mit LiAlH₄ werden in Äther nach der direkten Zugabemethode¹¹ in der üblichen Methodik durchgeführt. Für die Reduktionen mit NaBH₄ wird das Zweiphasensystem aus einer Lösung von **1 a** bzw. **1 b** in Äther und einer 8proz. wäbr. Lösung von NaBH₄ bis zur Erzielung eines vollständigen Umsatzes (*DC*) bei Raumtemp. gerührt (durchschnittlich 5 Stdn.) und wie üblich aufgearbeitet. Die Ausb. ist in allen Fällen 95—98% d. Th. Das Diastereomerenverhältnis der Produkte wurde mittels NMR bestimmt.

(1*RS*,2*RS*)-2-[*SR*]-Hydroxyphenylmethyl]cyclohexanol (**2 a**)

Aus dem Diastereomerenmisch der Reduktion von **1 a** mit NaBH₄ durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/P \dot{A} . Farblose Nadeln, Schmp. 104,5 bis 105,5°, Ausb. 45% d. Th.

C₁₃H₁₈O₂. Ber. C 75,70, H 8,79. Gef. C 75,72, H 8,60.

(1*RS*,2*SR*)-2-[*RS*]-Hydroxyphenylmethyl]cyclohexanol (**2 b**)

Aus **1 a** mit LiAlH₄. Farblose Prismen, Schmp. 95,5—96,5° (aus CH₂Cl₂/P \dot{A}), Ausb. 30% d. Th.

C₁₃H₁₈O₂. Ber. C 75,70, H 8,79. Gef. C 75,55, H 8,81.

(1*RS*,2*RS*)-2-[*RS*]-Hydroxyphenylmethyl]cyclohexanol (**2 c**)

Aus **1 b** mit LiAlH₄ oder NaBH₄. Farblose Nadeln, Schmp. 126—127° (aus CH₂Cl₂/P \dot{A}), Ausb. 78% d. Th.

C₁₃H₁₈O₂. Ber. C 75,70, H 8,79. Gef. C 75,70, H 8,60.

(*E*)-2-Benzylidencyclohexanon (**5**)

Nach ⁴, gelbe Kristalle (aus P \dot{A}), Schmp. 54° (Lit.⁴ 56°).

NMR (CDCl₃): δ = 7,67 (t, *J* = 2,5, =CH), 7,51 (s, Phenyl), 1,7—3,0 (m, CH₂).

(*E*)-2-Benzylidencyclohexanol (**6**)

20,5 g (0,11 Mol) (*E*)-2-Benzylidencyclohexanon (**5**)⁴ in 100 ml Essigester und 4,7 g (0,12 Mol) NaBH₄ in 100 ml kaltem Wasser werden 6 Stdn. gerührt. Hierauf schüttelt man die wäbr. Phase einmal mit Essigester aus, wäscht die vereinigten org. Phasen mit 10proz. wäbr. NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Entfernen des Lösungsmittels im Vak. und Umkristallisieren aus Pentan gibt 17,5 g (85% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 62° (Lit.¹² 60—61°).

NMR (CDCl₃): δ = 7,17 (s, Phenyl), 6,45 (s, etwas breit, =CH), 4,15 (m, —CH—O), 1,3—2,9 (m, CH₂).

Hydroborierung von 6

Entsprechend dem üblichen Verfahren¹³ wird Diboran aus 32,6 g (0,28 Mol) NaBH_4 und 210 ml (0,42 Mol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei Raumtemp. in eine Lösung von 15,0 g (80 mMol) **6** in 80 ml *THF* geleitet. Nach Stehen über Nacht versetzt man unter Rühren mit 50 ml Wasser, 50 ml 2*N*- NaOH und in kleinen Anteilen mit 50 ml 35proz. H_2O_2 . Man rührt noch 1 Stde., schüttelt hierauf mit 100 ml Äther und nach Auflösen von 20 g NaCl in der wäbr. Phase 2mal mit je 60 ml Äther aus, wäscht 2mal mit je 50 ml 10proz. NaCl -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. 17,2 g farbloses Öl (**2 c** : **2 d** = 1 : 4).

*(1*RS*,2*SR*)-2-[(*SR*)-Hydroxyphenylmethyl]cyclohexanol (2 d)*

Man hält 19,8 g (96 mMol) Diastereomerengemisch aus der Hydroborierung von **6**, 10,3 g (97 mMol) Benzaldehyd und eine katalytische Menge von 4-Toluolsulfonsäure in 330 ml CH_2Cl_2 /*PÄ* 1 : 3 17 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluß, wäscht hierauf mit 5proz. wäbr. NaOH und trocknet über Na_2SO_4 . Entfernen des Lösungsmittels im Vak. gibt 28 g gelbl. Öl (**3 c**, **3 d** und **3 e**). 15 g davon werden unter schwachem Erwärmen in 200 ml absol. *MeOH* gelöst und durch mehrtägiges Stehen bei -2° 1,14 g **3 c** kristallin abgetrennt. Das Filtrat versetzt man mit 300 ml absol. *MeOH* und 25 mg 4-Toluolsulfonsäure und hält 2 Tage bei -2° . Man versetzt mit 70 ml 3proz. wäbr. NaOH , engt im Vak. auf etwa 150 ml ein, schüttelt 4mal mit je 60 ml CH_2Cl_2 aus, wäscht mit 10proz. wäbr. NaCl -Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des CH_2Cl_2 im Vak. nimmt man in 30 ml *MeOH* auf und trennt wie vorhin weitere 1,3 g **3 c** ab. Vom Filtrat verbleiben nach Eindampfen im Vak. 13,0 g Öl, das durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 /*PÄ* 6,2 g **2 d** gibt. Farblose Nadeln, Schmp. 82,5—83°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Ber. C 75,70, H 8,79. Gef. C 75,51, H 8,56.

Hexahydro-1,3-benzodioxine 3, allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Lösung des entsprechenden Diols **2** in wenig CH_2Cl_2 wird mit *PÄ* zu einem Gesamtvolumen von 50 ml/3 g **2** versetzt und nach Zugabe der 1,05fachen ber. Menge Benzaldehyd und katalytischen Mengen 4-Toluolsulfonsäure 20 Stdn. am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Man schüttelt mit 5proz. wäbr. NaOH , mit 30proz. wäbr. NaHSO_3 -Lösung, erneut mit 5proz. NaOH und anschließend mit 10proz. wäbr. NaCl -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 , entfernt das Lösungsmittel im Vak. und kristallisiert aus CH_2Cl_2 /*PÄ*.

*(2*α*,4*α*,4*αβ*,8*αβ*)-Diphenyl-hexahydro-4*H*-1,3-benzodioxin (3 b)*

Farblose Täfelchen, Schmp. 105—106°, Ausb. 85% d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Ber. C 81,60, H 7,53. Gef. C 81,44, H 7,60.

*(2*α*,4*α*,4*αα*,8*αβ*)-Diphenyl-hexahydro-4*H*-1,3-benzodioxin (3 c)*

Farblose Nadeln, Schmp. 118—119°, Ausb. 88% d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Gef. C 81,46, H 7,34.

(2α,4α,4aα,8aα)-Diphenyl-hexahydro-4H-1,3-benzodioxin (3 e)

Umsetzung von **2 d** mit Benzaldehyd führt zu **3 d**: **3 e** 7:3 (NMR). Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/P\ddot{A}$ gibt 62% von **3 e**, der Rest sowie **3 d** wird mittels *PSC* isoliert.

Farblose Prismen, Schmp. 104—105°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Gef. C 81,41, H 7,38.

(2α,4β,4aβ,8aβ)-Diphenyl-hexahydro-4H-1,3-benzodioxin (3 d)

Farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,5705$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Gef. C 81,50, H 7,33.

(2α,4β,4aα,8aβ)-Diphenyl-hexahydro-4H-1,3-benzodioxin (3 a)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift erhitzt man äquimolare Mengen **2 a** und Benzaldehyd 4 Stdn. am Wasserabscheider, versetzt nach Abkühlen mit Molekularsieb 4 Å Merck (8 Stdn. bei 300°/0,1 Torr aktiviert, 15 g für 5 g **2 a**) und beläßt unter wiederholtem Umschütteln 15 Stdn. bei Raumtemp. Man trennt vom Molekularsieb und versetzt mit weiteren 10 g frisch aktiviertem Molekularsieb und 100 mg 4-Toluolsulfonsäure. Nach weiteren 15 Stdn. trennt man erneut, schüttelt mit 5proz. wäßr. NaOH und 10proz. NaCl-Lösung, trocknet über Na_2SO_4 , engt im Vak ein. und kristallisiert, ohne zu erwärmen, aus Pentan um. Farblose Nadeln, Schmp. 83,5—84,5 °C, Ausb. 45% d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Gef. C 82,25, H 7,46.

Messung der Wasserstoffbrücken

0,025 bis 0,05M-Lösungen von **2 a**—**2 d** in CCl_4 werden solange verdünnt, bis neben der freien OH-Valenzschwingung nur mehr diejenige der intramolekularen Wasserstoffbrücke auftrat (bei 0,005 Mol/l).

Literatur

- ¹ 3. Mitt.: H. Griengl und P. Nowak, Mh. Chem. **108**, 407 (1977).
- ² a) D. Vorländer und K. Kunze, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2078 (1926).
b) H. E. Zimmerman und J. English, jr., J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2285 (1954). c) J. D. Billimoria, J. Chem. Soc. **1955**, 1126. d) G. Kresze und B. Gnauck, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. Physik. Chem. **60**, 174 (1956).
- ³ H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi und H. D. Olmstead, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 3310 (1973).
- ⁴ L. Birkofer, S. M. Kim und H. D. Engels, Chem. Ber. **95**, 1495 (1962).
- ⁵ E. F. Ullman und R. Weinkam, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 5256 (1970).
- ⁶ J. A. Hirsch, in: Topics in Stereochem. (N. L. Allinger und E. L. Eliel, Hrsg.), Vol. **1**, S. 199. New York: Interscience. 1967.
- ⁷ S. Takahashi, L. A. Cohen, H. K. Miller und E. G. Peake, J. Org. Chem. **36**, 1205 (1971).
- ⁸ a) G. Swaelens und M. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belges **78**, 321 (1969).
b) G. Swaelens und M. Anteunis, Tetrahedron Lett. **1970**, 561.
- ⁹ H. Booth, in: Progr. NMR Spectrosc. (J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, Hrsg.), Vol. **5**, S. 149. Oxford: Pergamon Press. 1969.

- ¹⁰ *M. J. O. Anteunis, D. Tavernier und F. Borremans*, *Heterocycles* **4**, 293 (1976).
- ¹¹ *A. Hajos*, *Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der organischen Chemie*. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften. 1966.
- ¹² *M. C. Dart und H. B. Henbest*, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3563.
- ¹³ *G. Zweifel und H. C. Brown*, *Org. Reactions* **13**, 1 (1965).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Doz. Dr. H. Griengl
Institut für Organische Chemie
und Organisch-chemische Technologie
Technische Universität Graz
Stremayrgasse 16
A-8010 Graz
Österreich*