

**Titan(IV)-katalysierte dynamisch-kinetische
asymmetrische Umwandlung von Alkoholen,
Silylethern und Acetalen unter Kohlenstoff-Allylierung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

WOLFGANG KOTTER

aus Wuppertal

Düsseldorf, Juli 2008

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Abteilung für stereoselektive Synthesen
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. M. Braun, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Koreferent: Prof. Dr. M. W. Haenel, MPI für Kohlenforschung Mülheim a. d. Ruhr

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2000 bis Mai 2008 im Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt. Diese Forschungsarbeit wurde im Rahmen des Projektes „Enantioselektive Katalyse“ von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Diese Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

Düsseldorf, den 08.07.2008

(Wolfgang Kotter)

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. M. Braun, danke ich sehr herzlich für die interessante Themenstellung, die engagierte Förderung, seine Diskussionsbereitschaft und sein mir entgegengebrachtes Vertrauen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht :

M. Braun, W. Kotter

„Titan(IV)-katalysierte dynamisch-kinetische asymmetrische Umwandlung von
Alkoholen, Silylethern und Acetalen unter Kohlenstoff-Allylierung“

Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 514

Sie kann heilen. Auch wenn du sie totschlägst, du willst sie gern festhalten, aber sie fließt trotzdem weiter.

Zwingen lässt es sich nicht, aber es ist manchmal zum Greifen nahe, dann kannst du es schmieden und auch teilen.

Daheim hat man es nicht. Aber fern von zu Hause ist es schlimmer als Durst. Wer nie sein Heim verlässt, kennt es nicht.

Man kann sie schließen, dann muss man sie pflegen. Zwei gehören mindestens zu ihr. In der Not werden es weniger.

Man braucht ihn. Man muss ihn erproben. Verkleinert kann man ihn kühlen. Zu viel davon könnte gefährlich sein.

Wer sie hat macht Augen, Nase und Ohren auf. Wer glaubt, alles zu wissen, hat sie nicht und bleibt für immer dumm.

Ameisen und Bienen haben ihn. Ein Blümchen trägt ihn stolz in seinem Namen. Ihr braucht ihn, um Preise zu erlangen.

Sie kommt wie der Blitz. Sie lässt dich kaum mehr los. Nichts Neues entsteht ohne sie. Aber nicht jede ist gut.

Wenn sie auf den ersten Blick kommt, kann sie blind machen und den Verstand rauben. Dennoch ist sie die Größte.

Sie sitzt dir im Nacken. Sie lässt dich schwitzen. Sie kann dich lähmen. Aber sie verleiht dir auch Flügel.

Mit dem häufigsten freien Element versetzt ist er gelb, teilweise sogar grün. Mit dem, in der Erdkruste nur zu 9 ppm vorhandenem Element versetzt, ist er leuchtend blau. Seine Kraft und Schönheit fasziniert uns.

Für die Menschen, die mit all' ihren Eigenschaften unvergänglich sind!

ΑΔΑΜΑΝΤΟΣ

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	1
II.	Abkürzungen	8
1.	Einleitung	10
1.1	Isomerie und Chiralität.....	10
1.2	Asymmetrische Synthese und Katalyse.....	12
1.3	Dynamisch-kinetische asymmetrische Transformation (DYKAT).....	16
1.4	Hintergrund und Zielsetzung.....	18
2.	Hauptteil	21
2.1	Titan, seine Verbindungen und Reaktionsarten.....	21
2.1.2	Der chirale Lewis-saure Difluortitankomplex 20	24
2.1.2.1	Das chirale Strukturmotiv, die Triphenylethaneinheit 14	24
2.1.2.2	Der sterisch anspruchsvolle Arylaldehyd 16	25
2.1.2.3	Iminkondensation zum chiralen Iminliganden 17	25
2.1.2.4	Der Bisligandentitankomplex, TiL^*_2 19	26
2.1.2.5	Der chirale Difluortitankomplex, L^*TiF_2 20	28
2.2	Kohlenstoff-Allylierungen am Indan-System	29
2.2.1	Darstellung des tertiären 1-Methylindan-1-ol <i>rac-10</i>	29
2.2.2	Darstellung von 1-(2-Propenyl)-1-methylindan 11 durch C-Allylierungen aus dem Carbinol <i>rac-10</i>	30
2.2.3	Bekannte katalytische Kohlenstoff-Allylierungen an Acetalen und Arylaldehyden.....	33
2.2.3.1	Darstellung von 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan <i>rac-21</i>	34
2.2.3.2	Katalytische Darstellung von 1-(2-Propenyl)-1- methylindan 11 durch C-Allylierungen aus dem Trimethylsilyl ether <i>rac-21</i>	35

2.2.4	Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 1-(2-Propenyl)-1-methylindan (<i>S</i>)- 11	37
2.2.4.1	Derivatisierung des Überschussenantiomers (<i>S</i>)- 11 zum diastereomeren Indan-Camphersulfonsäureester (<i>S</i>)- 28	37
2.2.4.2	Darstellung von 1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)indan (<i>S</i>)- 26	37
2.2.4.3	Darstellung von (1 <i>S</i>)-Campher-10-sulfonsäure-[[<i>(1S)</i> -methyl-1-ethyl]indanyl]-ester (<i>S,S</i>)- 28	38
2.2.5	Korrelationssynthese zur Aufklärung der Absolutkonfiguration von 1-(2-Propenyl)-1-methylindan (<i>S</i>)- 11	39
2.2.5.1	Darstellung von 1-Methyl-1-(1-propenyl)indan (<i>S</i>)- 22	39
2.2.5.2	Darstellung von 1-Methyl-1-indancarbonsäure (<i>R</i>)- 23	39
2.2.5.3	Zielsubstanz: 1-Methyl-1-indancarbonsäuremethylester (<i>R</i>)- 25	40
2.2.6	Die absolute Konfiguration des Überschussenantiomers, 1-(2-Propenyl)-1-methylindan, (<i>S</i>)- 11	40
2.3	Kohlenstoff-Allylierungen am Tetrahydronaphthalin-System...	42
2.3.1	Darstellung von 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin, <i>rac</i> - 31	42
2.3.2	Katalytische Darstellung von 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 32 durch C-Allylierungen aus dem Trimethylsilyether <i>rac</i> - 31	43
2.3.3	Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (<i>S</i>)- 32	45
2.3.3.1	Korrelationssynthese zur Aufklärung der Absolutkonfiguration (<i>S</i>)- 32	45
2.3.4	Die absolute Konfiguration des Überschussenantiomers, 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, (<i>S</i>)- 32	46
2.4	Kohlenstoff-Allylierungen am Phenylethan-System.....	47
2.4.1	Darstellung von 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol 36 durch C-Allylierungen vom sekundären Alkohol <i>rac</i> - 34	47
2.4.2	Katalytische Darstellung von 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol 36 durch C-Allylierungen aus dem Trimethylsilyether <i>rac</i> - 35	48
2.4.2.1	Darstellung von 1-(1-Trimethylsiloxyethyl)benzol <i>rac</i> - 35	48

2.4.2.2	Katalytische C-Allylierungen am Trimethylsilyether <i>rac-35</i>	48
2.4.3	Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol, (<i>S</i>)- 36	50
2.4.4	Versuche zur Kristallisation des Überschussenantiomers (<i>S</i>)- 36	51
2.4.4.1	Darstellung von 3-Phenyl-1-butanol (<i>S</i>)- 37	51
2.4.4.2	Darstellung von (1 <i>S</i>)-Campher-10-sulfonsäure- (3 <i>S</i>)-phenylbutylester (<i>S,S</i>)- 38	51
2.5	Kohlenstoff-Allylierungen am Tetrahydropyran-System	53
2.5.1	Darstellung des sekundären und tertiären Tetrahydro- pyranylalkohols, <i>rac-40</i> und <i>rac-45</i>	53
2.5.2	Darstellung der sekundären Silyl- und Methyltetrahydro- pyranylacetale <i>rac-41</i> und <i>rac-43</i>	54
2.5.3	Versuche zur katalytischen Kohlenstoff-Allylierung der Silyl- und Methyltetrahydropyranylacetale <i>rac-41</i> und <i>rac-43</i>	55
2.5.4	Stereoselektive Kohlenstoff-Allylierung des Methyltetrahydropyranylacetals <i>rac-43</i>	56
2.5.5	Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschuss- enantiomers, 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran, (<i>R</i>)- 42	58
2.5.6	Enantioselektive C-Allylierung mit 2.0 eq Difluortitankomplex, Darstellung von 2-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran (<i>R</i>)- 47	59
2.5.7	Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschuss- enantiomers, 2-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran, (<i>R</i>)- 47	61
2.6	Kohlenstoff-Allylierungen am Piperidin-System	62
2.6.1	Das Cbz-geschützte 2-Piperidon 51	62
2.6.2	Darstellung des sekundären und tertiären Cbz-geschützten Piperidinalkohols, <i>rac-52</i> und <i>rac-57</i>	63
2.6.3	Darstellung der sekundären Methyl- und Trimethylsilyl-N-acetalen des Piperidins <i>rac-54</i> und <i>rac-56</i>	63
2.6.4	Katalytische und enantioselektive C-Allylierung der Methyl- und Silyl-N-acetale des Piperidins <i>rac-54</i> und <i>rac-56</i>	64
2.6.5	Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, N-Benzoyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin, (<i>R</i>)- 55	67

2.6.6	Katalytische und enantioselektive C-Allylierung des 1-Methyl-Silyl-N-acetals des Piperidins <i>rac</i> - 58	67
2.6.7	Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin, (<i>R</i>)- 59	69
2.7	Disproportionierung am Dihydronaphthalin-System	70
2.7.1	Eliminierung der 1-Methyltetrahydronaphthalin-Einheit.....	70
2.7.2	Darstellung der Referenzsubstanzen 60 , <i>rac</i> - 61 und 62	71
2.7.3	Die Bildung des Alkens, 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60	72
2.7.4	Lewis-saure Disproportionierung.....	74
2.7.5	Lewis-saure Reduktion des Dihydronaphthalins unter Oxidation von 1,3-Cyclohexadien 63 zu Benzol 64	75
2.8	Katalysezyklus und Mechanismus der dynamisch- Kinetischen asymmetrischen Umwandlung (DYKAT) am Beispiel des Indan-Systems	78
2.8.1	Katalysezyklus der Kohlenstoff-Allylierung.....	78
2.8.2	Mechanismus der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung.....	80
2.8.3	Das Verhalten der Substrat-Komplex-Kontaktpaare.....	82
2.8.4	Reaktionsverlauf via Carbenium-Intermediat?.....	84
2.8.4.1	¹³ C-NMR-spektroskopische Untersuchungen.....	85
2.8.4.2	Versuche zur Carbeniumion-Existenz.....	86
3.	Zusammenfassung und Ausblick	91
4.	Experimenteller Teil	97
4.1	Allgemeines.....	99
4.1.1	Geräte.....	99
4.1.2	Trocknung von Lösungsmitteln und ihre Aufbewahrung.....	100
4.1.3	Verwendung von Kältebädern.....	101
4.1.4	Allgemeine Hinweise zum Arbeiten unter Inertbedingungen.....	101

4.2	Darstellung des Difluortitankomplexes : L*TiF₂ 20.....	103
4.2.1	(2 <i>R</i>)-2-Amino-2-phenylethylsäuremethylester-Hydrochlorid 13	103
4.2.2	(2 <i>R</i>)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol 14	104
4.2.3	3,5-Di- <i>tert.</i> -butyl-2-hydroxybenzaldehyd 16	105
4.2.4	(1 <i>R</i>)-2,4-Bis-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)imino]methyl]-phenol 17 , L*.....	106
4.2.5	Bis-{2,4-bis-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)imino]methyl}phenolato(2-)-N,O,O}titan(IV) 19 , TiL* ₂	107
4.2.6	(1 <i>R</i>)-Difluoro-{2-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)imino]methyl}phenolato(2-)-N,O,O}titan(IV) 20 , L*TiF ₂	107
4.3	Darstellung monoallylierter Verbindungen aus tertiären Carbinolen und deren Silylethern - Indan-System.....	109
4.3.1	1-Methylindan-1-ol 10	109
4.3.2	(1 <i>S</i>)-(2-Propenyl)-1-methylindan 11 aus <i>rac</i> - 10	110
4.3.3	1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21	112
4.3.4	(1 <i>S</i>)-(2-Propenyl)-1-methylindan 11 aus <i>rac</i> - 21	112
4.3.5	1-Methyl-1-(1-propenyl)indan 22	114
4.3.6	1-Methyl-1-indancarbonsäure 23	115
4.3.7	Darstellung von Diazomethan 24	116
4.3.8	1-Methyl-1-indancarbonsäuremethylester 25	116
4.3.9	1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)indan 26	117
4.3.10	(1 <i>S</i>)-Campher-10-sulfonsäure- [[2-(1 <i>S</i>)-methyl-1-ethyl]indanyl]-ester 28	118
4.4	Darstellung monoallylierter Verbindungen aus tertiären Carbinolen und deren Silylethern - Tetrahydronaphthalin-System....	120
4.4.1	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol 30	120
4.4.2	1-Trimethylsilyloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 31	121
4.4.3	(1 <i>S</i>)-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 32	122
4.4.4	1-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 33	124

4.5	Darstellung monoallylierter Verbindungen aus sekundären Alkoholen und deren Silylethern - Phenylethanol-System.....	125
4.5.1	1-(1-Trimethylsiloxyethyl)benzol 35	125
4.5.2	(1S)-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol 36 aus 34 und 35	125
4.5.3	3-Phenyl-1-butanol 37	128
4.5.4	(1S)-Campher-10-sulfonsäure-(3-phenyl)butylester 38	128
4.6	Darstellung monoallylierter Verbindungen aus sekundären und tertiären O-Acetalen, deren Silylethern und Methylethern - Pyran-System.....	130
4.6.1	2-Hydroxytetrahydropyran 40	130
4.6.2	2-Trimethylsilyloxytetrahydropyran 41	131
4.6.3	2-(2-Propenyl)tetrahydropyran 42 aus 41	131
4.6.4	2-Methoxytetrahydropyran 43	133
4.6.5	(2R)-(2-Propenyl)tetrahydropyran 42 aus 43	133
4.6.6	2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran 44	136
4.6.7	2-Hydroxy-2-methyltetrahydropyran 45	137
4.6.8	2-Methoxy-2-methyltetrahydropyran 46	138
4.6.9	(2R)-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran 47 aus 46	138
4.6.10	2-(3-Hydroxypropyl)-2-methyltetrahydropyran 48	140
4.7	Darstellung monoallylierter Verbindungen aus N-Acetalen, deren Silylethern und Methylethern - Piperidin-System.....	142
4.7.1	N-Benzyloxycarbonyl-2-piperidon 51	142
4.7.2	N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxypiperidin 52	143
4.7.3	p-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz 53	143
4.7.4	N-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin 54	144
4.7.5	(R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin 55 aus 54	145
4.7.6	N-Benzyloxycarbonyl-2-trimethylsilyloxy-piperidin 56	147
4.7.7	(R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin 55 aus 56	148
4.7.8	N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxy-2-methylpiperidin 57	149
4.7.9	N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-trimethylsilyloxy-piperidin 58	150
4.7.10	(R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin 59 aus 58	151

4.8	Disproportionierung des Naphthalin-Systems	153
4.8.1	1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60	153
4.8.2	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	153
4.8.3	1-Methylnaphthalin 62	154
4.8.4	Disproportionierung von 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60 zu 1-Methylnaphthalin 62 und 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro- naphthalin 61	155
4.8.5	Reduktion von 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60 zu 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61 unter Oxidation von 1,3-Cyclohexadien 63 zu Benzol 64	157
4.8.6	Gaschromatographische Untersuchungen zur Disproportionierung	158
4.8.7	1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60 durch mögliche Retro-En-Reaktion aus 1-Methyl-1-(2-propenyl)- 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin <i>rac</i> - 32	159
4.9	Katalysezyklus und Mechanismus	161
4.9.1	Gaschromatographische Untersuchungen zur katalytischen Allylsubstitution am Indan-System.....	161
4.9.2	1-Methoxy-1-methylindan 66	164
4.9.3	¹³ C-NMR-Untersuchungen am Indan-System.....	164
4.9.4	1-Cyclopropyl-1-phenylethan-1-ol 68	166
4.9.5	Polymergemisch aus 1-Cyclopropyl-1-phenylethan-1-ol 68	167
4.10	¹H-NMR-Abbildungen der Allylierungsprodukte	169
	(<i>S</i>)- 11 , (<i>S</i>)- 32 , (<i>S</i>)- 36 , (<i>R</i>)- 42 , (<i>R</i>)- 47 , (<i>R</i>)- 55 , (<i>R</i>)- 59 , 61 und 62	
4.11	Enantiomerenverhältnis der Allylierungsprodukte, HPLC-Prints	173
	(<i>S</i>)- 11 , (<i>S</i>)- 32 , (<i>S</i>)- 36 , (<i>R</i>)- 44 , (<i>R</i>)- 48 , (<i>R</i>)- 55 , (<i>R</i>)- 59	
4.12	¹³C-NMR-Abbildungen	177
	10 , 21 , TiF ₄ mit 10 , TiF ₄ mit 21	
5.	Literaturverzeichnis	179

II. Abkürzungen

AB	Ausbeute
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ADPD	(4S,5S)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan
aromat.	aromatisch
aryl	arylisch, aromatisch
Bu	Butyl
Bn	Benzyl
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
Cbz	Benzyloxycarbonyl
d	Dublett (experimenteller Teil)
d	Tage (Reaktionsschema)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DYKAT	dynamisch-kinetische asymmetrische Transformation/Umwandlung
ΔT	Temperaturerhöhung, Erhitzen
e.e.	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EI	Elektrische Ionisation
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
evtl.	eventuell
exp.	experimentell
FGI	Functional Group Interchange (nach Corey)
ges.	gesättigt/e
Gew%	Gewichtsprozent
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie (high pressure liquid chromatography)
<i>i</i> -Pr.	Isopropyl

<i>i</i> -Prop.	Isopropanol
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lit.	Literatur
m	Multipllett
m, m'	meta-ständig am Aromat
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
Nr.	Nummer
o, o'	ortho-ständig am Aromat
p	para-ständig am Aromat
<i>p</i>	primär
Ph	Phenyl
q	Quartett
reflux	Refluxion, unter Rückfluss erhitzen
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	sekundär
s	Singulett
spezif.	spezifisch/e
<i>t, tert.</i>	tertiär
T	Temperatur
t	Triplett
Tab.	Tabelle
t _R	Retentionszeit
vergl.	vergleiche
vicin.	Vicinal, benachbart
vinyl.	vinylisch/e

1. Einleitung

1.1 Isomerie und Chiralität

Isomere sind Verbindungen gleicher Summenformel, die jedoch in ihrem strukturellen Aufbau und in ihren chemischen Eigenschaften unterschiedlich sein können. Einen Überblick der verschiedenen Isomerenklassen zeigt der hier abgebildete Isomeriestammbaum.

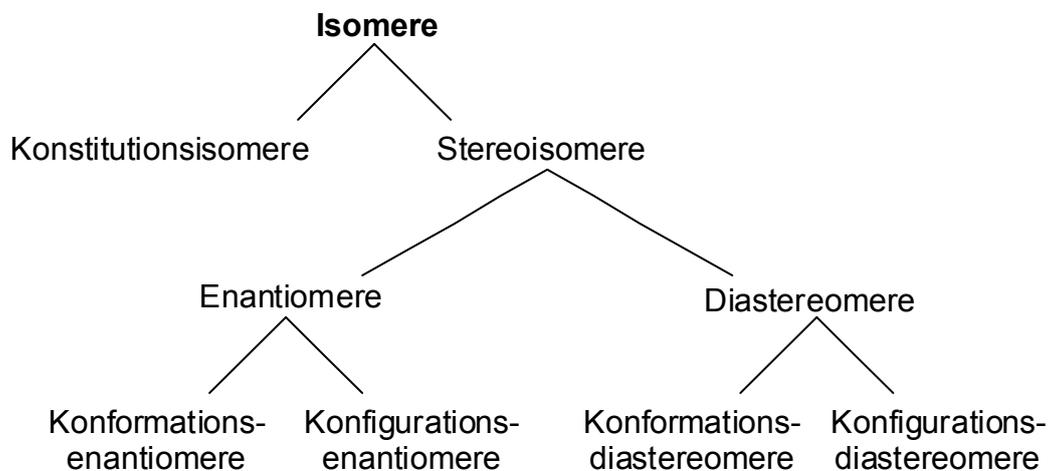


Abb. 1: Stammbaum der Isomere^[1a]

Diese Arbeit befasst sich mit der enantioselektiven Titan(IV)-katalysierten Kohlenstoff-Allylierung. Aus diesem Grund wird hier besonders auf die unterschiedlichen Eigenschaften der Enantiomere hingewiesen. Enantiomere können sich in der Anordnung der Substituenten an einem stereogenen Kohlenstoffatom unterscheiden. Der Begriff Chiralität oder chiral leitet sich vom griechischen Wort für Hand „cheir“ ab, die rechte und linke Hand verhalten sich spiegelbildlich zueinander. Somit sind die beiden Moleküle durch einfaches Drehen nicht zur Deckung zu bringen, oder nicht ineinander überführbar, und verhalten sich in ihren geometrischen Eigenschaften wie Objekt und Spiegelbild. Chiralität ist somit die notwendige und ausreichende Bedingung für die Existenz von Enantiomerie. Liegen hierbei beide Moleküle, also Bild und Spiegelbild, in gleichen Verhältnissen vor, dann wird es als racemisches Gemisch oder Racemat bezeichnet. Dieses Beispiel zeigt, dass Enantiomere in ihren physikalischen Eigenschaften (Schmelz- und Siedepunkt,

Brechungsindex in achiraler Umgebung) nicht unterscheidbar sind. In einer chiralen Umgebung oder gegenüber polarisiertem Licht verhalten sie sich jedoch verschieden. Enantiomere lassen sich noch in Konformationsisomere und Konfigurationsisomere unterteilen. Die Konformationsisomere lassen sich durch Drehung um eine Einfachbindung ineinander überführen, die Konfigurationsisomere lassen sich nur durch einen Bindungsbruch und anschließender Neuknüpfung einer Bindung ineinander überführen.^[1b]

Chirale Verbindungen sind beim Funktionsprinzip des Stoffwechselprozesses unverzichtbar. Ihre absolute Konfiguration ist das Erkennungsmerkmal für organismuseigene chemische und biochemische Prozesse. Dieses Wissen war in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts für die Arzneimittel- und Wirkstoffsynthesen von entscheidender Bedeutung. In der Natur ist meist nur eines der beiden Enantiomere stoffwechselaktiv und wird selektiv gebildet. Das andere Enantiomer wird meist im Metabolismus des Körpers abgebaut und ausgeschieden. In einigen Fällen kann es aber auch zu unerwünschten Neben- oder Fehlreaktionen kommen. Als Beispiel soll hier die Milchsäure **1** als Stoffwechselprodukt herangezogen werden.

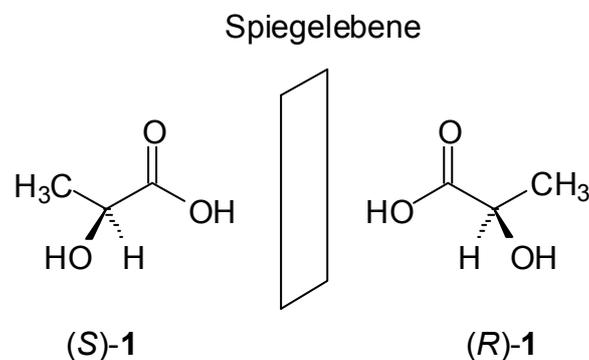


Abb. 2: Die Enantiomere der Milchsäure

Die Milchsäure (S)-1 und die Milchsäure (R)-1 entstehen bei der bakteriellen Vergärung des Disaccharides Lactose in der Milch als racemisches Gemisch. Für den Menschen ist die Milchsäure (S)-1 die physiologische Säure. Sie wird bei oraler Einnahme viel schneller abgebaut als die Milchsäure (R)-1, welche weitaus länger im Organismus verbleibt. Bei Anstieg des Lactatgehaltes im Blut, ausgelöst durch starke Beanspruchung der Skelettmuskulatur, sinkt der Blutsauerstoffgehalt und der Abbau

der D-Glucose erfolgt durch anaerobe Glycolyse. Hierbei wird nur das physiologische Enantiomer die Milchsäure (S)-1 gebildet, die in der Leber zügig zu Glycogen wieder aufgebaut wird. Die Milchsäure (S)-1 ist außerdem Bestandteil der Niere und Galle, sie findet sich auch noch im Blut und Schweiß. Ihr Racemat befindet sich in allen Sauermilchprodukten und in einigen Obst- und Gemüsesäften.^[2]

Zur Gewinnung enantiomerenreiner Substanzen bieten sich grundsätzlich drei Möglichkeiten an:

- 1) Einsatz der natürlich vorkommenden enantiomerenreinen Verbindungen (ex-chiral-pool)
- 2) Isolierung eines Enantiomers aus einem racemischen Gemisch (Racematspaltung)
- 3) enantioselektive Synthese mit chiralen Reagentien oder Katalysatoren (asymmetrische Synthese)

1.2 Asymmetrische Synthese und Katalyse

Die asymmetrische Synthese beschreibt im Regelfall die Umwandlung prochiraler Strukturelemente in chirale Einheiten. Dies zeigte Noyori sehr eindrucksvoll unter der Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren, sowohl bei der Umsetzung von Aldehyden und Ketonen in chirale Produkte unter C-C-Verknüpfung^[3], als auch bei der asymmetrischen Hydrierung.^[4] Reaktionen, bei denen achirale Edukte vollständig in enantiomerenreine Produkte umgewandelt werden, bezeichnet man als chiral ökonomisch.^[5] Die meisten chiral ökonomischen Reaktionen sind bisher von der stereoselektiven Enzymkatalyse bekannt. In den letzten 15 Jahren wurde aber auch die Effizienz bei der Kombination von Enzym- und Übergangsmetallkatalysen erkannt. Bis heute eignet sich die große Breite der Enzymkatalyse nicht immer zum stereoselektivem Aufbau von Kohlenstoffzentren. Hierbei spielen geeignete Übergangsmetallkatalysatoren weiterhin eine große Rolle.^[6,8,9,10a] Eine weitere asymmetrische Syntheseart ist die Organokatalyse. Hierbei werden chirale Moleküle ohne Metallzentrum, meist Aminosäurederivate, katalytisch bei verschiedenen Reaktionen unter Normalbedingungen eingesetzt. Die relativ kleinen Moleküle auf

Peptide basierend, zeichnen sich durch eine geringere Substratspezifität als Enzyme aus. Die metallfreie Organokatalyse ermöglicht eine große Lösungsmittelvariation und muss nicht unter inerten Bedingungen durchgeführt werden.^[10b] Bei der asymmetrischen Übergangsmetallsynthese kann die Übertragung der chiralen Information auf das zu bildende asymmetrische Produkt auf dreierlei Wegen erfolgen. Bei der internen Induktion wird sie über ein chirales Auxiliar, welches direkt kovalent an das Edukt gebunden ist und nach Reaktionsende wieder abgespalten wird, übertragen. Andererseits kann die Information auch durch chirale Katalysatoren, die bei der Reaktion nicht kovalent an das Edukt gebunden sind und ebenso durch chirale Cosolventien übertragen werden. Die letzten beiden Methoden beschreiben die sogenannte externe Induktion. Bezüglich der internen Induktion ist der Einsatz von stöchiometrische Mengen des Auxiliars notwendig. Hingegen liefern Übergangsmetallkatalysatoren meist gute Ausbeuten und die zum Teil substöchiometrisch (katalytisch > 5-10 mol%) eingesetzten Metallkomplexe auch hohe Stereoselektivitäten. Diese Konzeption dürfte richtungsweisend für die moderne asymmetrische Synthese sein.^[11,12,13]

Für eine kinetisch kontrollierte asymmetrischen Synthese zur Darstellung eines enantiomerenreinen Produktes oder eines Produktes mit hohem Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess: e.e.) sind die relativen freien Aktivierungsenergien (ΔG^\ddagger) der Übergangszustände, die zu den beiden Enantiomeren führen, von entscheidender Bedeutung. In einer Synthese eines chiralen Produkts aus einem prochiralen Edukt ohne asymmetrische Induktion (oder in Abwesenheit einer chiralen Information) sind die zu den beiden enantiomeren Produkten führenden Übergangszustände enantiomorph und damit energiegelich (freie Aktivierungsenergien ($\Delta G_1^\ddagger = \Delta G_2^\ddagger$)).^[14,15]

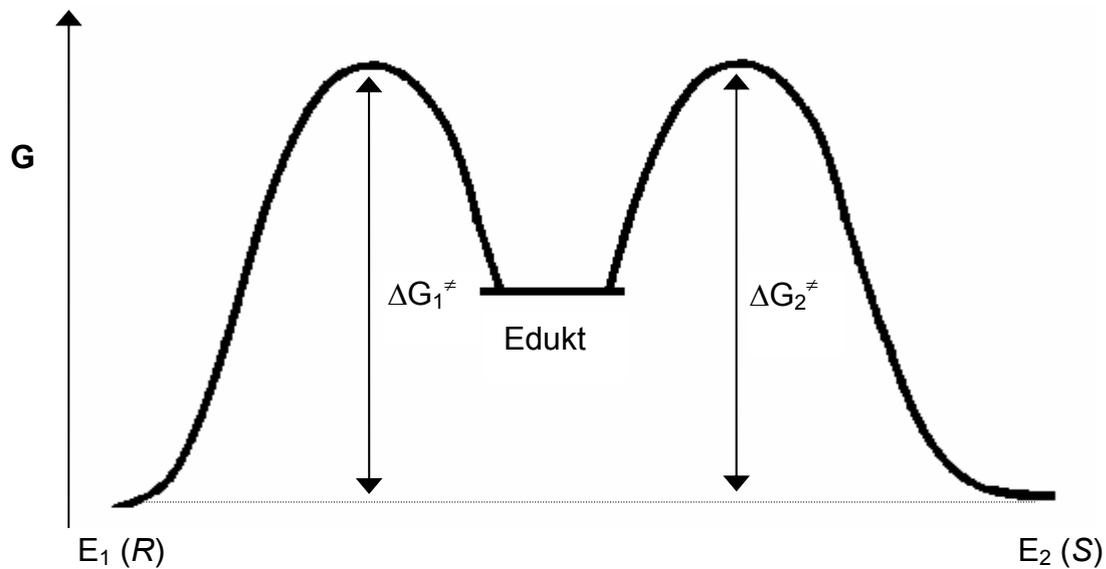


Abb. 3: Enantiomorphe Übergangszustände

Unterscheiden sich jedoch die freien Aktivierungsenergien (ΔG_1^\ddagger , ΔG_2^\ddagger) der beiden Enantiomere (E_1 , E_2), dann handelt es sich um diastereomorphe Übergangszustände. Eines der beiden Enantiomere wird bevorzugt gebildet, wenn die Reaktion kinetisch kontrolliert ist.^[14,15]

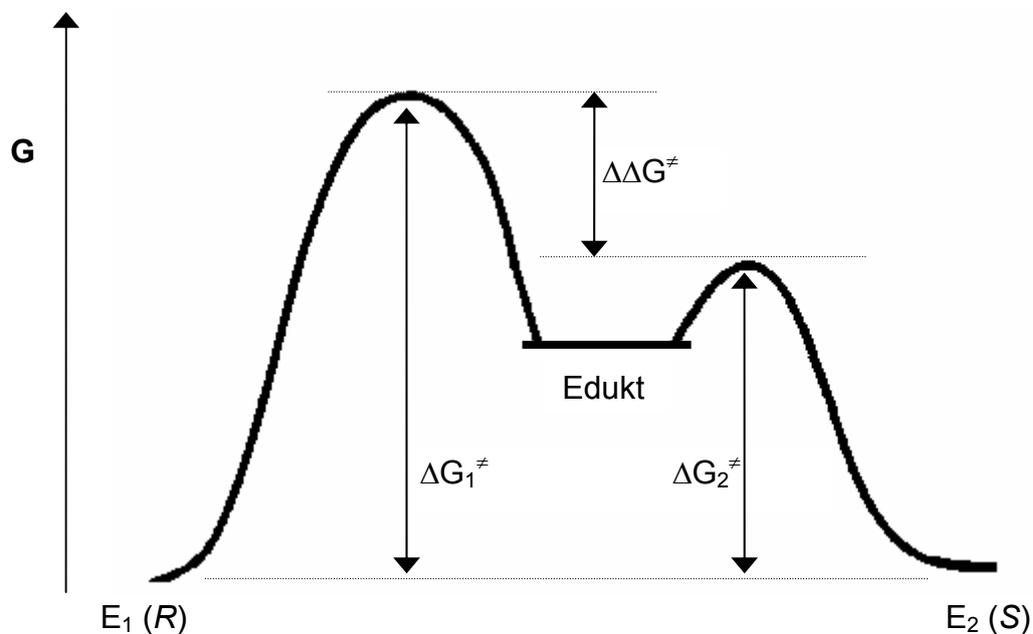
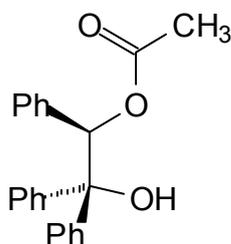


Abb. 4: Diastereomorphe Übergangszustände

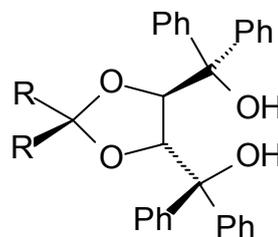
Die Differenz beider freien Aktivierungsenergien beschreibt das Enantiomerenverhältnis (e.e.):

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln \frac{[E_1]}{[E_2]} \quad \text{mit} \quad \frac{[E_1]}{[E_2]} = \frac{100 + e.e.}{100 - e.e.}$$

Das Strukturelement der Diarylhydroxymethyleinheit ist bei der asymmetrischen Synthese ein häufiges und auffallendes Motiv. Diese Einheit findet ihre Verwendung sowohl bei kovalent gebundenen chiralen Auxiliaren, als auch bei chiralen Liganden der Übergangsmetallkatalyse. Die hierbei erzielten Selektivitäten sind in erster Linie auf ihren sterischen Anspruch zurückzuführen. Ein Austausch dieser Einheiten durch Alkylgruppen führte zwingend zum Abfall der Stereoselektivität. Als Beispiele sollen hier das HYTRA^[16,17,18] **2**, und das TADDOL^[19] **3** genannt werden. HYTRA (2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethylacetat) reagiert als Lithiumenolat stereoselektiv mit Aldehyden unter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung im Sinne einer enantioselektiven Acetat-Aldolreaktion. Das TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) kann als chiraler Ligand in Titan(IV)-Komplexen unter anderem Diels-Alder-Reaktionen und Aldolreaktionen enantioselektiv steuern.

**2**

HYTRA nach Braun

**3**

TADDOL nach Seebach

Abb. 5: Beispiel eines chiralen Auxiliars und eines chiralen Liganden

Die katalytische asymmetrische Synthese mittels externer Induktion durch chirale Übergangsmetallliganden stellt eine sehr effiziente und meist auch kostengünstige Synthesemethode dar. Die chirale Information des Liganden wird beispielsweise durch koordinative Bindung oder Wasserstoff-Brückenbindung mit dem Substrat oder auch durch Coulomb-Attraktion im Fall eines Kontakt(ionen)paars übertragen. Bei

prochiralen Substraten entfällt X als Abgangsgruppe, bei der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Reaktion wird X durch den Reaktand B enantioselectiv substituiert. Derartige Katalysen lassen sich in folgendem allgemeinen Zyklusschema zusammenfassen:

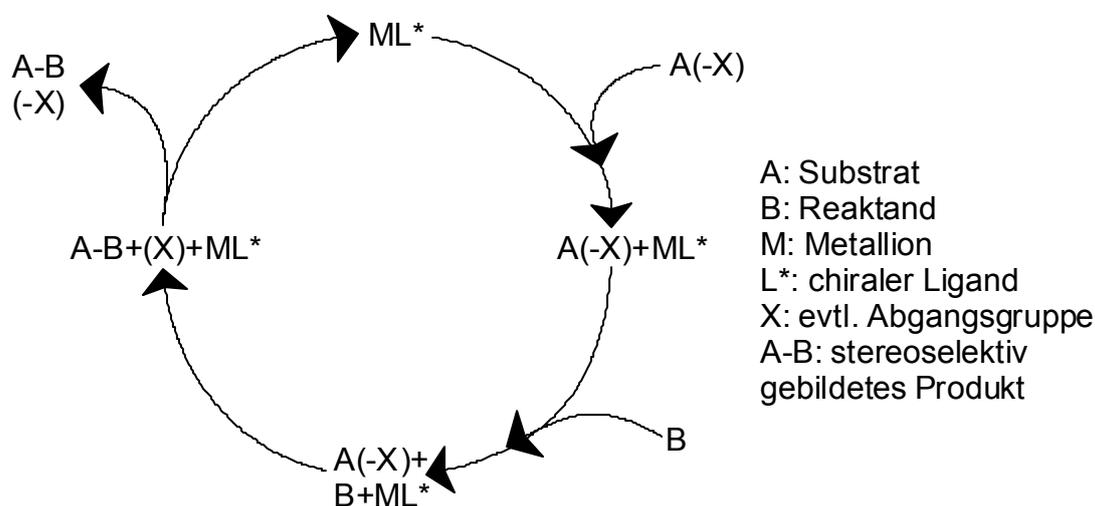


Abb. 6: Katalysezyklus mit chiraler Information im Übergangsmetallligand

1.3 Dynamisch-kinetische asymmetrische Transformation (DYKAT)

Reaktionen, bei denen beide Enantiomere des racemischen Eduktes in ein Produkt mit hoher Enantiomerenreinheit überführt werden, nennen sich dynamische Racematspaltungen. Dynamische Racematspaltungen können sowohl einer thermodynamischen als auch kinetischen Kontrolle unterliegen. Die überwiegende Mehrzahl an bekannten dynamischen Racematspaltungen werden mittlerweile enzymatisch katalysiert, bei der das nicht erwünschte Stereoisomer während des selektiven enzymatischen Prozesses racemisiert wird, und somit der erneuten selektiven Umsetzung wieder zur Verfügung steht. Durch die hohe Stereoselektivität dieser biokatalytischen Methoden, im Vergleich zu vielen rein chemischen Übergangsmetall-vermittelten dynamischen Racematspaltungen, können Enantiomerenüberschüsse von bis zu 100% erreicht werden. Das nachfolgende Beispiel soll die schon in Kapitel 1.2 kurz erwähnte Kombination beider Methoden verdeutlichen. Eine schnelle Palladium-katalysierte Racemisierung eines

Allylacetates in Gegenwart eines Enzyms (Hydrolase) begünstigt die 100%ige stereoselektive Bildung eines Produktes.^[7]

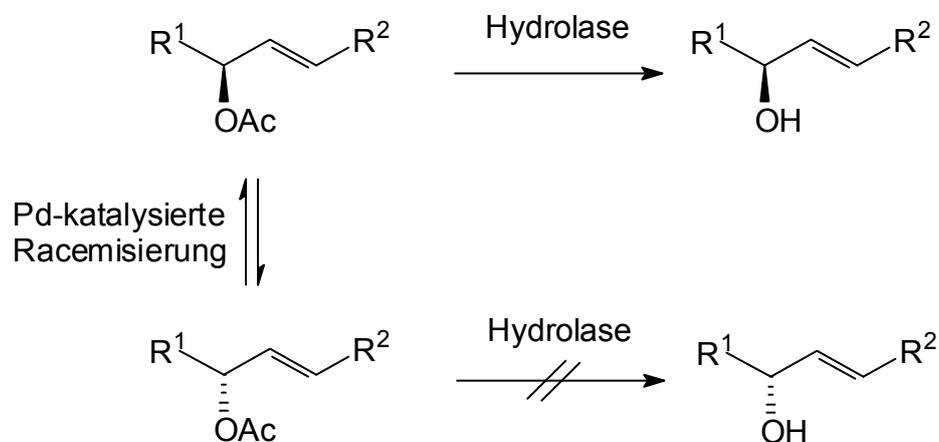


Abb 7a: Pd- und anschließende Enzym-katalysierte Racematspaltung

Besonders wertvoll sind dynamische Racematspaltungen, wenn sie eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung am stereogenen Zentrum erzeugen und dabei keine stöchiometrischen Mengen eines chiralen Auxiliars, sondern nur katalytische Mengen eines chiralen Übergangsmetallkomplexes benötigen.^[20,21,22] Für diese katalytische Variante ist ein schnelles In-situ-Racemisierungsgleichgewicht der beiden enantiomeren Edukte notwendig. Nur durch dieses schnelle Gleichgewicht kann das racemische Edukt mit einem hohen Enantiomerenüberschuss in das gleiche Produkt überführt werden. Wenn eine nach dem Racemisierungsgleichgewicht angeknüpfte schnelle Reaktion, in der metallorganische Intermediate unter konfigurativer Labilität eines der beiden Enantiomeredukte selektiv in nur ein Endprodukt überführen, dann wird diese Reaktion als dynamisch-kinetische asymmetrische Umwandlung oder Umwandlung (DYKAT) bezeichnet. Sie gilt als elegante, besonders ökonomische und effiziente Reaktion aus dem Spektrum der metallorganisch vermittelten asymmetrischen Synthesen.^[15,23,24]

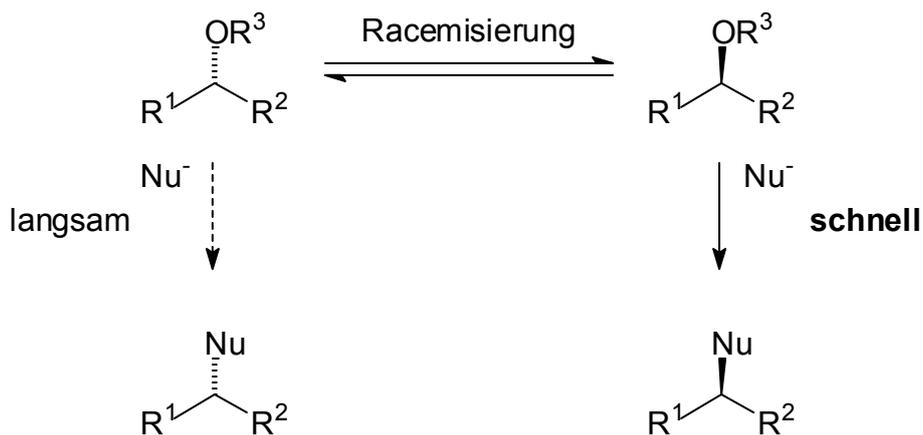


Abb. 7b: Prinzip der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung (DYKAT)

1.4 Hintergrund und Zielsetzung

Die, in dieser Arbeit beschriebene enantioselektive Kohlenstoff-Allylierung von tertiären Alkoholen und deren Silylethern, fand ihren Ursprung, in der von Reetz beobachteten geminalen Diallylierungen von Ketonen unter Einsatz der Lewis-Säure Titan-tetrachlorid. Hierbei wurden stöchiometrische Mengen der Titan(IV)-Verbindung und Allyltrimethylsilan **5** eingesetzt. Als Produkt resultierte eine achirale geminale Diallylverbindung **6**. Für diese Reaktion gilt die intermediäre Bildung eines S_N1 -aktivierten und vicinal arylstabilisierten Carbokations als bewiesen.^[25,26]

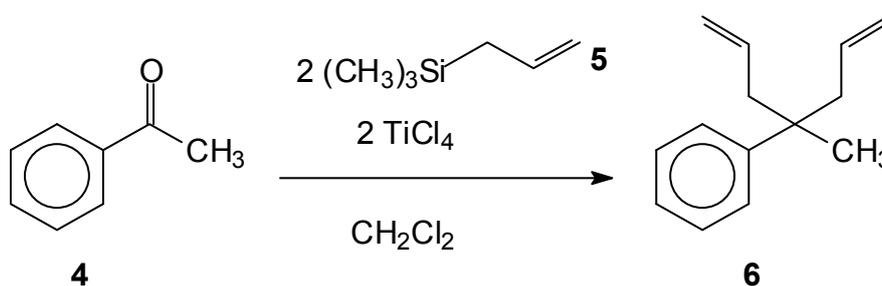


Abb. 8: Geminale Titan-tetrachlorid-vermittelte Diallylierung von Acetophenon **4**

Schon im Rahmen der Diplomarbeit^[46] konnte gezeigt werden, dass sich durch den Austausch der Lewis-Säure Titan-tetrachlorid gegen Titan-tetrafluorid eine Steigerung der Ausbeuten und das Unterdrücken unerwünschter Polymerisationen der Allylverbindungen erreicht werden konnte. Es gelang ebenfalls die Übertragung der

Diallylierung auf cyclische Ketone mit vicinaler Arylstellung. 1-Indanon **7** konnte mit ca. 50% Ausbeute in sein diallyliertes Produkt **8** überführt werden.

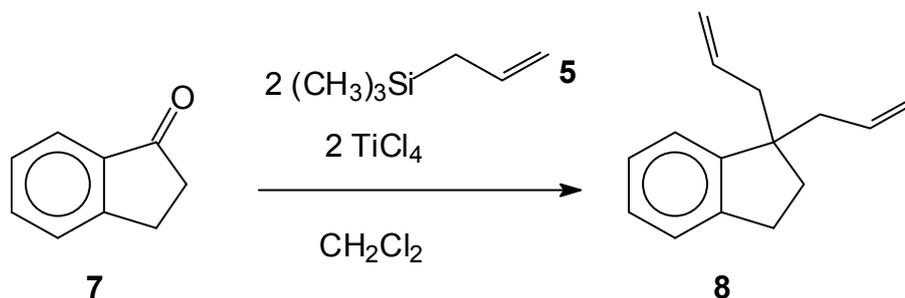


Abb. 9: Geminale Diallylierung von 1-Indanon **7**

Nach einer Hydrolyse mit ges. Ammoniumfluoridlösung bei tiefen Temperaturen konnte nur der monoallylierte tertiäre Alkohol in racemischer Form *rac-9* erhalten werden. Dies zeigte, dass beide Allylierungsstufen temperaturabhängig sein müssen. Um mit dem zweiten Allylierungsschritt unter Lewis-saurer Titan(IV)-Vermittlung eine Möglichkeit zum Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren aufzuzeigen, wurde 1-Indanon **7** erst in einen racemischen tertiären Methylalkohol *rac-10* umgewandelt. Dieser konnte anschließend mit Allyltrimethylsilan **5** und der starken Lewis-Säure Titan tetrafluorid (stöchiometrisch) in sein racemisches Kohlenstoff-Alkylierungsprodukt *rac-11* überführt werden.

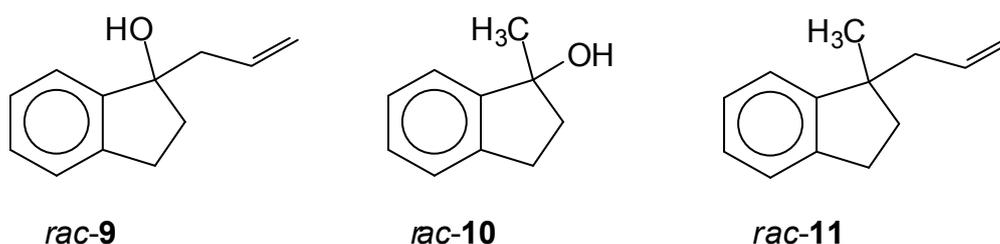


Abb. 10: 1-Allylindanol *rac-9*, 1-Methylindanol *rac-10*, 1-Allyl-1-Methylindan *rac-11*

Der Aufbau racemischer quartärer Kohlenstoffzentren aus tertiären Alkoholen unter Kohlenstoff-Allylierung war bisher bekannt.^[27,28] Ein reizvolles Ziel stellte eine enantioselektive Variante der Kohlenstoff-Allylierung tertiärer Alkohole mit chiralen Lewis-Säuren dar. In dieser Arbeit sollte versucht werden, mittels eines chiralen Difluortitankomplexes, racemische Alkohole in einer stereoselektiven Reaktion in

enantiomerenreine, nicht racemische Allylierungsprodukte umzuwandeln. Hierbei sollte der von Braun und Fleischer beschriebene Difluortitankomplex, basierend auf der vorher schon erwähnten Struktureinheit (*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol, zur Anwendung kommen.^[29] Weitere Zielsetzungen dieser Arbeit war zum Einen die Ausdehnung der stereoselektiven Kohlenstoff-Allylierung durch Variation der Substrate, z.B. offenkettige und heterocyclische Systeme und zum Anderen eine katalytische Möglichkeit bei der Lewis-sauren Übergangsmetall-vermittelnden Reaktion aufzuzeigen. Im Vordergrund der katalytischen Kohlenstoff-Allylierung steht die Einführung einer geeigneten Fluchtgruppe (Derivatisierung der tertiären Hydroxygruppe), um die irreversible Bildung einer TiOH-Bindung zu umgehen und zu vermeiden, dass die OH-Gruppe auf Grund der hohen Titan-Sauerstoff-Affinität in dieser Reaktion als Katalysatortgift bezüglich der Lewis-sauren Titan(IV)-Verbindung wirkt.^[30]

2. Hauptteil

Im Hauptteil dieser Arbeit werden zuerst allgemeine Reaktionen mit Titanaten vorgestellt. Im nachfolgenden Teil wird die Darstellung des chiralen Difluortitan-komplexes und seine Anwendung bezüglich der Kohlenstoff-Allylierung mit verschiedenen Substraten gezeigt. Das letzte Kapitel widmet sich dann ausführlich dem Mechanismus, der stereoselektiven Katalyse und der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung (DYKAT) am Beispiel des Indan-Systems.

2.1 Titan, seine Verbindungen und Reaktionsarten

Titan ist das neunthäufigste Element und das zweithäufigste der Übergangsmetalle. Es ist am Aufbau der Erdkruste mit 0.63% beteiligt und findet sich in wichtigen natürlichen Mineralien wieder: Ilmenit (schwarz) FeTiO_3 und Rutil (weiß) TiO_2 . Im elementaren Zustand hat es die Elektronenkonfiguration $[\text{Ar}] 3d^2 4s^2$ und ist eines der härtesten und korrosionsinaktivsten Metalle. In Verbindungen ist seine bevorzugte Oxidationsstufe +IV, $[\text{Ar}] 3d^0 4s^0$. Bei Komplexbildungsreaktionen des Titan(IV) ist seine Komplexgeometrie meist tetraedrisch, Koordinationszahl 4, oder oktaedrisch, Koordinationszahl 6. Die oktaedrische Komplexierung, $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2$, zeichnet sich durch eine hohe Stabilität aus, die sich durch die abgeschlossenen 3d- und 4s-Orbitale erklären lässt. Die oktaedrischen Organometallverbindungen des Titan(IV) weisen meist vier kovalente Bindungen, quadratisch planar, und 2 koordinative Bindungen, oberhalb und unterhalb der quadratisch planaren Ebene auf. In der Anwendung findet sich elementares Titan in der Metall- und Flugzeugindustrie sowie in der Medizin. Seine wichtigsten Grundverbindungen sind die Oxide und Halogenide. Titandioxid ist das meistverwendete weiße Pigment. Unter anderem dient es der Farbherstellung, aber auch der Oberflächenvergütung. Titanhalogenide finden zum Teil direkte Anwendungen bei chemischen Reaktionen oder lassen sich leicht in Alkyltitanhalogenide überführen, die dann als Alkylüberträger oder Katalysatoren eingesetzt werden.^[31,32]

Titan(IV)-Verbindungen wechselwirken als starke Lewis-Säuren und wegen ihrer hohen Sauerstoffaffinität besonders gut mit Carbonylverbindungen. Auf Grund der

koordinativen Bindung eines freien Elektronenpaares des Carbonylsauerstoffes mit dem Titanat erfolgt eine starke partielle Positivierung des Carbonylkohlenstoffatoms. Hieraus ergeben sich viele Methoden für Additionsreaktionen an Aldehyde und Ketonen. Alkyladditionen sind einfache Möglichkeiten zum gezielten Aufbau tertiärer Alkohole. Ebenso sind, bei gezielter Wahl des Alkyltitanhalogenides, auch geminale Alkylierungen leicht zugänglich. Alkylierungen oder Allylierungen mit Titanfluoriden sind jedoch bisher nicht bekannt.^[33]

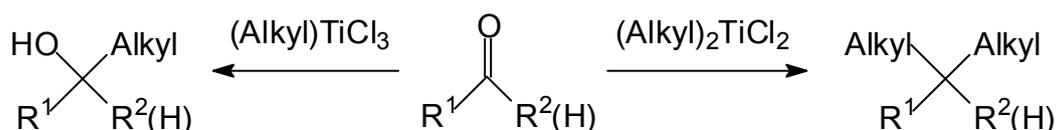


Abb. 11: Titan(IV)-vermittelte Alkylierungen an Aldehyden und Ketonen

Ether und Acetale können mittels Substitutionsreaktionen allyliert werden. Hierbei ist der Allylrest jedoch nicht direkt an das Titan gebunden. Allylsilane als Kohlenstoff-Nucleophile liefern in diesem Fall gute Ausbeuten und zeigen sogar eine stereoselektive Kohlenstoff-Allylierung mit e.e.: 92%.^[34]

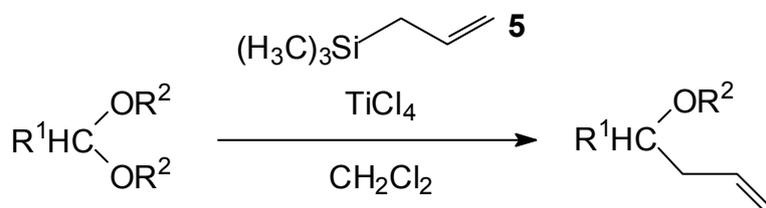


Abb. 12: Stereoselektive Allylsubstitution an Acetalen

Die bekanntesten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen unter Verwendung achiraler Lewis-saurer Titanate sind die Sakurai-Reaktion und die Ziegler-Natta-Polymerisation. Die Sakurai-Reaktion beschreibt die Addition an α,β -ungesättigte Aldehyde oder Ketone unter Kohlenstoff-Allylierung. Unter der Verwendung von Titan-tetrachlorid können unter Kohlenstoffkettenverlängerung δ,ϵ -ungesättigte Aldehyde oder Ketone erhalten werden.^[35]

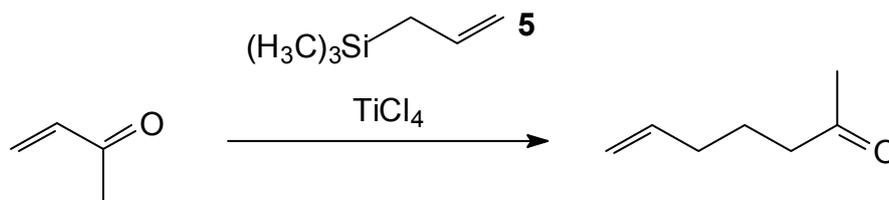


Abb. 13: Sakurai-Reaktion

Die Gewinnung der Kunststoffe Polyethylen oder Polypropylen in industriellem Maßstab ist mit Hilfe der Ziegler-Natta-Polymerisation möglich. Es handelt sich um eine heterogene Katalyse, bei der oberflächlich gebundenes Titantetrachlorid anfangs mit Triethylaluminium in Ethyltitantrichlorid überführt wird. Das Ethen- oder Propylen-molekül kann sich nun an die freie Koordinationsstelle des Titans anlagern. Durch einen anschließenden „*cis*-Einschub“ wandert, die am Titan gebundene Ethylgruppe, zum Ethen- oder Propylenmolekül. Die erneut freiwerdende Koordinationsstelle bietet nun die Möglichkeit zum weiteren Polymeraufbau.^[36,37]

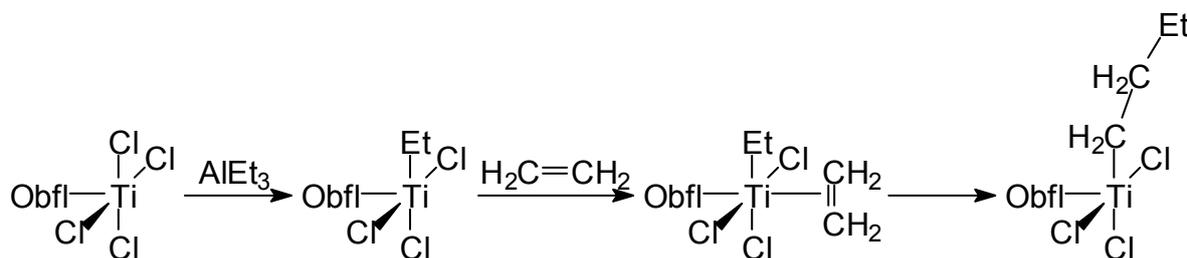


Abb. 14: Ziegler-Natta-Polymerisation, Obfl: Oberfläche

Einige Beispiele zeigen eine Beteiligung von chiralen Titanfluoriden an asymmetrischen Synthesen. Sie sind jedoch von den Umsetzungen des in dieser Arbeit verwendeten chiralen Difluortitankomplex verschieden. Es handelt sich um asymmetrische Reduktionen von Aryliminen mit Polymethylhydrosiloxan (PMHS) zu sekundären Arylaminen. Diese Reduktion verläuft katalytisch unter Verwendung von 2-8 mol% des Titankomplexes, Phenylsilan und Methanol. Der Difluortitankatalysator, Ethyl-bis-(η^5 -tetrahydro-indenyl)titan(IV)difluorid, ist eine überbrückte sandwich-artige Verbindung und liefert 80-100% Ausbeute bei bis zu 99% e.e..^[38]

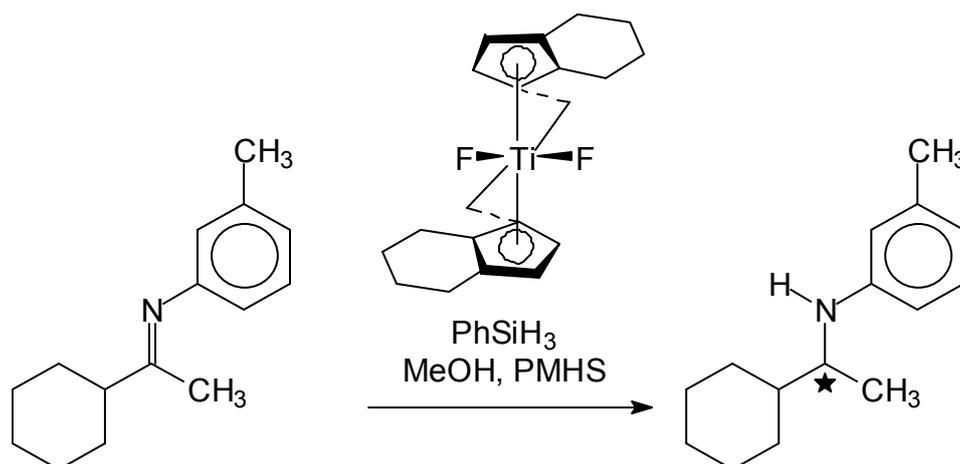


Abb. 15: Katalytische asymmetrische Reduktion von Aryliminen

2.1.2 Der chirale Lewis-saure Difluortitankomplex **20**

2.1.2.1 Das chirale Strukturmotiv, die Triphenylethaneinheit **14**

Zur Synthese des zentralen chiralen Strukturmotivs des Difluortitankomplexes **20** wird (*R*)-2-Amino-2-phenylelessigsäure ((*R*)-Phenylglycin) **12** mit Methanol verestert. Der entstandene Methylester wird nach dem Erhitzen unter Rückfluss direkt mit Chlorwasserstoffgas in (*2R*)-2-Amino-2-phenylelessigsäuremethylester-Hydrochlorid **13** überführt, das nach der Umkristallisation in einer Ausbeute von 85% erhalten werden konnte.^[29,39,40]

Das Hydrochlorid wird mit einer frisch hergestellten Phenylmagnesiumbromid-Lösung in einer Grignard-Reaktion in das chirale Strukturmotiv, (*2R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **14**, überführt. Nach der Umkristallisation konnte das Produkt mit 64% Ausbeute erhalten werden.^[29,39,40]

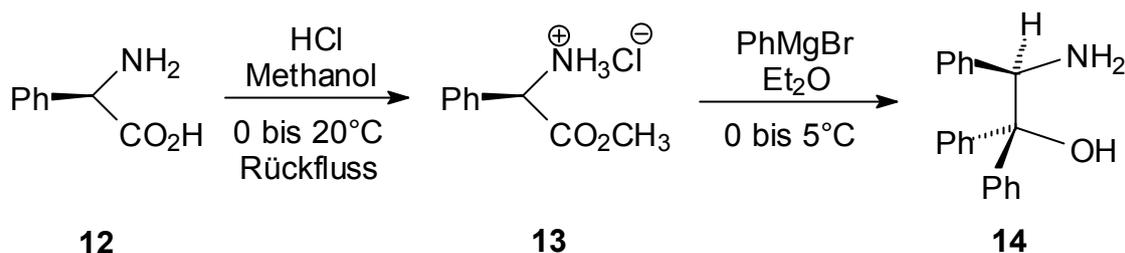


Abb. 16: Zweistufige Darstellung von (*2R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **14**

2.1.2.2 Der sterisch anspruchsvolle Arylaldehyd 16

In einer Iminkondensation wird der Aminoalkohol **14** mit einem Arylaldehyd zur Reaktion gebracht, bevor diese Imineinheit als chiraler Ligand an das Titan gekoppelt wird. Wie schon in der Einleitung erwähnt, zeichnet sich die chirale Triphenylethan-Einheit, neben ihrer chiralen Information auch durch ihren sterischen Anspruch aus. Um den sterischen Anspruch des Difluortitankomplexes noch zu erhöhen, fiel die Wahl auf ein Arylaldehyd mit zwei *tert.*-Butylgruppen in 3,3'-Position. Zur Synthese dieses Strukturelementes wird 2,4-Di-*tert.*-butylphenol **15** mittels Zinndichlorid und Paraformaldehyd in siedendem Toluol formyliert. Der leicht gelbliche Arylaldehyd, 3,5-Di-*tert.*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd **16**, konnte mit einer Ausbeute von 36% dargestellt werden.^[29,39]

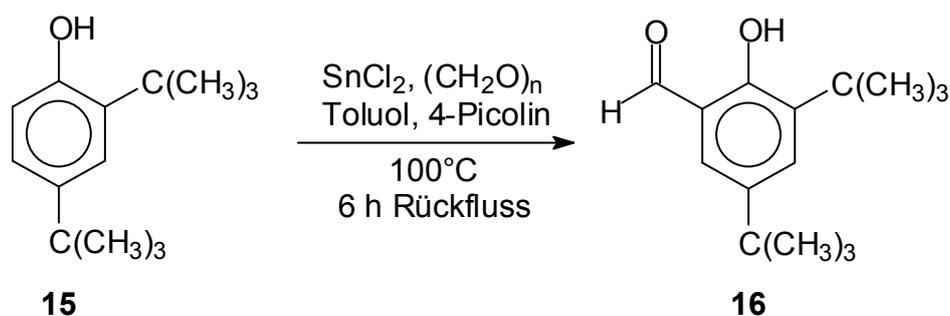


Abb. 17: Formylierung zu 3,5-Di-*tert.*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd **16**

2.1.2.3 Iminkondensation zum chiralen Iminliganden 17

Beide Struktureinheiten, (2*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **14** und 3,5-Di-*tert.*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd **16**, werden nun mittels Kondensationsreaktion in das Imin **17** überführt. Nach 72 Stunden, bei -20°C und einem größtmöglichen Wasserentzug durch Natriumsulfat, konnte das (1*R*)-2,4-Bis-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)-imino]methyl}phenol **17** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung in einer 85%igen Ausbeute erhalten werden. Die bei der Synthese gewählten tiefen Temperaturen garantieren den Konfigurationserhalt des Stereozentrums α -ständig zur Imingruppe.^[29,39]

Reaktionen von Iminliganden mit aromatischen *tert.*-Butylgruppen sind literaturbekannt. So konnte bei der Diethylzink-Addition an Benzaldehyd mit ADPD-

Iminen, koordiniert an Titan, eine Stereoselektivitätssteigerung von 30% e.e. auf bis zu 82% e.e., durch das Einführen von nur einer *tert.*-Butylgruppe am Aromaten, beobachtet werden.^[42]

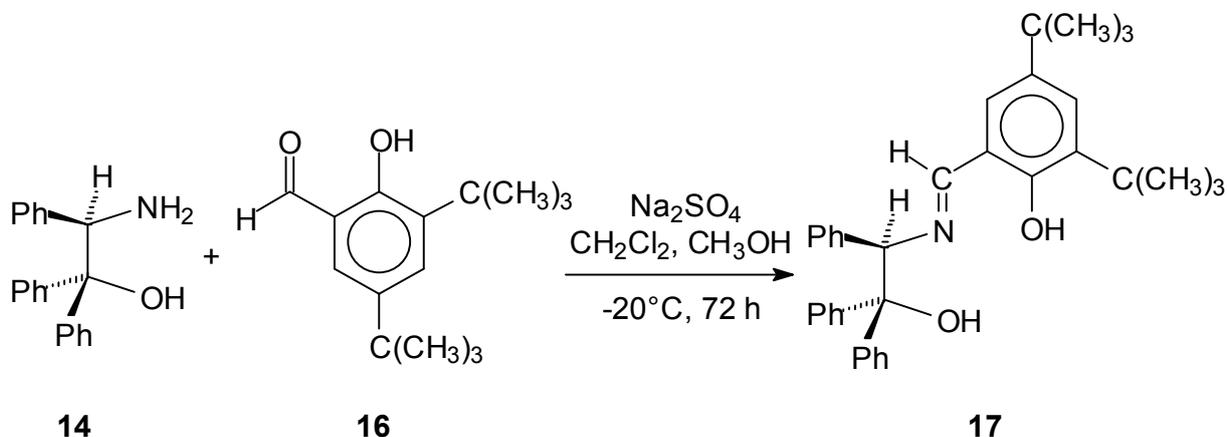


Abb. 17: Der chirale Iminligand **17**

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird das an beiden Hydroxgruppen deprotonierte Imin **17** als chiraler Ligand mit L^* abgekürzt.

2.1.2.4 Der Bisligandentitankomplex, TiL^*_2 **19**

In einem weiteren Schritt werden zwei Äquivalente des Imins **17** mit einem Äquivalent Titan-tetraisopropylat **18** umgesetzt. Dabei komplexieren zwei deprotonierte Imine am Titan(IV) unter Verdrängung von (niedermolekularem) Isopropylalkohol. Nach der Umkristallisation konnte das Produkt, Bis-{2,4-bis-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl]imino]methyl}phenolato(2-)-N,O,O}-titan(IV) **19**, TiL^*_2 , mit 61% Ausbeute dargestellt werden.^[29,39]

Der Bisligandenkomplex ist gegenüber Feuchtigkeit und Luftsauerstoff stabil. Diese große Stabilität ist, mit der in Kapitel **2.1** schon erwähnten, oktaedrischen Komplexgeometrie zu erklären. Titan ist hierbei sechsfach koordiniert, wobei die vier Sauerstoffatome der beiden Iminmoleküle kovalent quadratisch planar, und die beiden freien Elektronenpaare des Iminstickstoffs koordinativ senkrecht hierzu gebunden sind. Es besteht kein Raum mehr für weitere Bindungen oder Koordinationen.

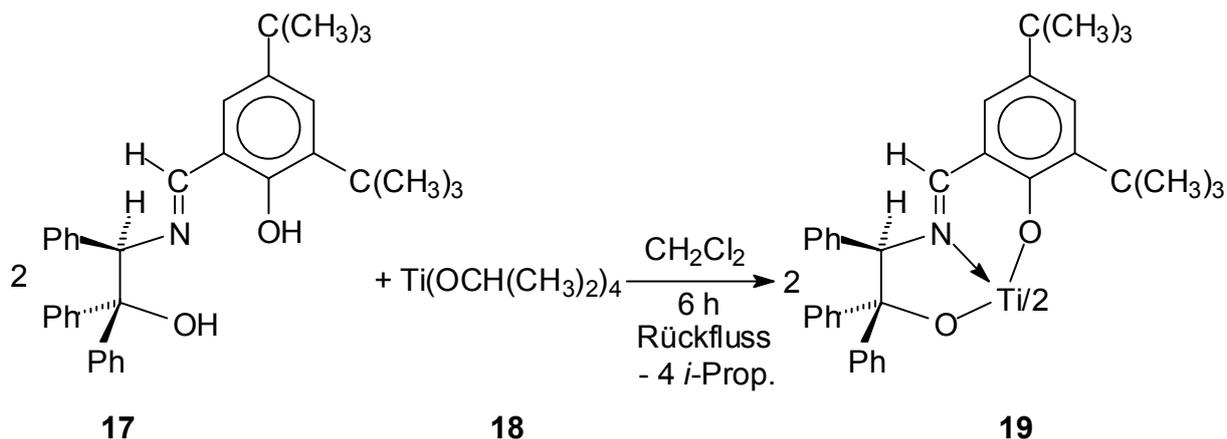


Abb.18: Synthese des oktaedrischen Bisligandenkomplexes **19**

Die relative und absolute Komplexgeometrie der Verbindung **19** wurde vor ca. 10 Jahren durch eine Kristallstrukturanalyse eines zu **19** analogen Bisligandenkomplexes (ohne die beiden *tert.*-Butylgruppen in 4'-Position) geklärt.^[29,39] Sie ist in folgender vereinfachter Abbildung dargestellt.

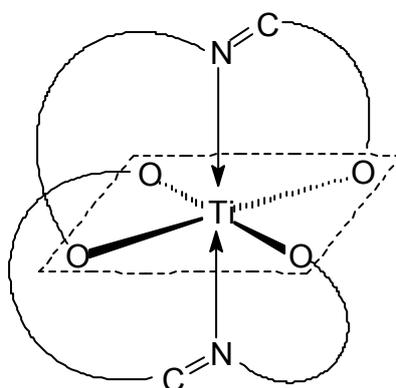


Abb. 19: Schematische Darstellung des oktaedrischen Komplexes **19**

Ähnlich strukturierte Imin-Alkoxytitan-Komplexe finden ihre Anwendung bei der stereoselektiven Addition von Diketenen an Aldehyde. Zur Ligandensynthese werden in diesem Fall β-Aminoalkohole mit Salicylaldehyden kondensiert, bevor sie mit Titanatetraisopropylat **18** komplexiert werden.^[43]

2.2 Kohlenstoff-Allylierungen am Indan-System

Kohlenstoff-Allylierungen an Alkoholen sind in der Vergangenheit bisher wenig untersucht worden. Insbesondere ist bisher keine Titanfluorid-vermittelte Allylierung an tertiären Alkoholen bekannt. Mit Hilfe des Difluorkomplexes **20** sollte hier auch eine enantioselektive Variante der C-Allylierung versucht werden. Eine derartige stereoselektive Reaktionsart ist ebenfalls bisher nicht beschrieben worden.

2.2.1 Darstellung des tertiären 1-Methylindan-1-ol *rac-10*

Aus den Erkenntnissen der Lewis-sauren geminalen Dialylierung von Indanon **7** (Einleitung, Kapitel **1.4**) abgeleitet, soll hier ein tertiäres Indancarbinol synthetisiert werden. In seinen Strukturmerkmalen soll es derart aufgebaut sein, dass nach einer erfolgreichen stereoselektiven C-Allylierung direkt ein Enantiomerenüberschuss oder ein racemisches Gemisch mittels einfacher Analysemethoden erkennbar ist. Der sterische Anspruch des an der prochiralen Carbonylgruppe einzuführenden Alkylrestes sollte im Hinblick auf den raumerfüllenderen chiralen Difluortitankomplex **20** möglichst gering gehalten werden. Indanon **7** wird mit einer Methyllithium-Lösung in Diethylether bei niedrigen Temperaturen methyliert. Der racemische Methylalkohol *rac-10* konnte nach säulenchromatographischer Trennung mit einer Ausbeute von 89% isoliert werden.^[44,45]

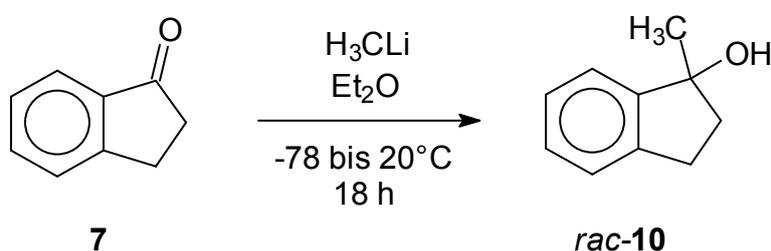


Abb. 21: Das tertiäre Carbinol, 1-Methylindan-1-ol *rac-10*

Diese Verbindung soll zu Beginn als Indan-Substrat mit Lewis-sauren Titan(IV)-Verbindungen in einer Kohlenstoff-Allylierung auf seine Reaktivität getestet werden.

2.2.2 Darstellung von 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** durch C-Allylierungen aus dem Carbinol *rac*-**10**

Der erste Versuch zur Kohlenstoff-Allylierung an racemischen tertiären Indancarbinolen mit Allyltrimethylsilan **5** wurde mit stöchiometrischen Mengen Titan(tetra)fluorid durchgeführt. Das Alken, 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11**, konnte mit einer Ausbeute von 38% gewonnen werden. Dieses Ergebnis brachte den Beweis, dass Lewis-saure Titan-vermittelte Kohlenstoff-Allylierungen an tertiären Alkoholen prinzipiell möglich sind.

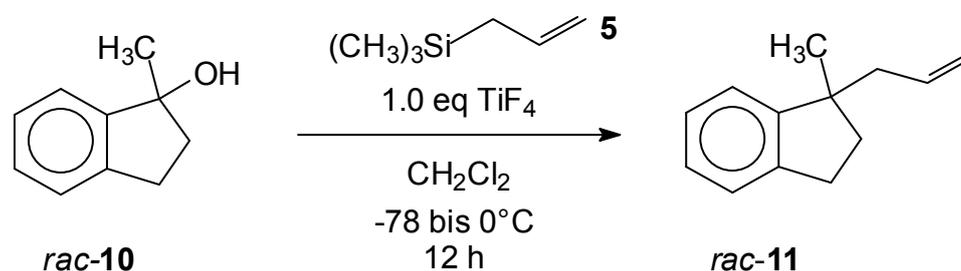


Abb. 22: Erste Titan(IV)-vermittelte Kohlenstoff-Allylierung an Carbinolen

Im zweiten Schritt sollte die eher geringe Ausbeute, 38% Produkt, erhöht werden. Hierzu wurde die Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturintervallen durch Hydrolyse abgebrochen. Während des Auftauvorgangs wurde die Reaktion ab -50°C in Temperaturintervallen von jeweils 10°C hydrolysiert. Alle fünf Versuche konnten nicht zu einer Ausbeutesteigerung des Alkens **11** beitragen. Untersuchungen mittels chiraler HPLC belegen, dass das Alken erwartungsgemäß als racemisches Gemisch vorliegt.

In analoger Weise wurde der racemische Methylalkohol **10** mit stöchiometrischen Mengen des chiralen Difluortitankomplexes **20** umgesetzt. Nach der Aufarbeitung konnte eine wesentliche Verbesserung der Produktausbeute von bis zu 94% festgestellt werden. Die Analysenergebnisse der chiralen HPLC-Untersuchung sicherten zusätzlich das Ergebnis, dass hier erstmals eine stereoselektive Kohlenstoff-Allylierung an tertiären Alkoholen beobachtet werden konnte. Das Alken (*S*)-**11** wurde mit einem Enantiomerenverhältnis von 90.5 zu 9.5, also einem e.e. von 81% gebildet. Im direkten Vergleich von Ausbeute mit e.e. lässt sich eine

konventionelle kinetische Racematspaltung für diese Reaktionsart ausschließen (Ausbeute und e.e. eines Enantiomers > 50%). Das Überschussenantiomer wird mit einer Gesamtausbeute von 85.1% gebildet. Folglich reagiert nicht nur ein Enantiomer des racemischen Methylalkohols **10** unter Kohlenstoff-Allylierung, sondern auch große Teile des anderen Eduktenantiomers werden enantioselektiv zum Produkt-Überschussenantiomer umgewandelt. Zwischen den beiden Eduktenantiomeren muss ein in-situ-Racemisierungsprozess vorliegen, der dann das schnellere Umwandeln eines Enantiomers zum enantioselektiv entstehenden Produkt begünstigt (vergl. Einleitung, Kapitel 1.3, dynamisch-kinetische asymmetrische Umwandlung, DYKAT).

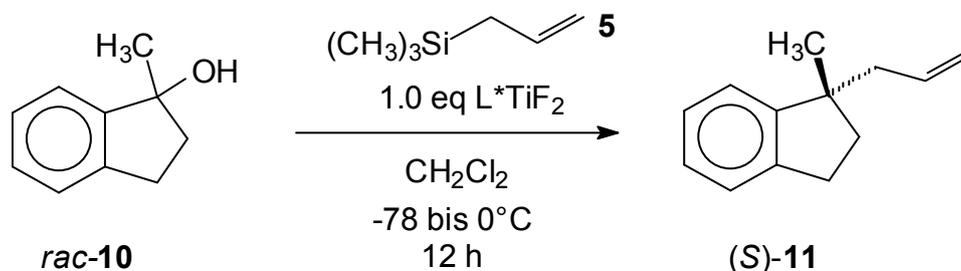


Abb. 23: Stereoselektive Kohlenstoff-Allylierung an Carbinolen

Der chirale Difluortitankomplex **20** muss bei stöchiometrischen Umsetzungen, in Bezug auf seine relativ große molare Masse, in verhältnismäßig hohen Mengen eingesetzt werden. Seine Synthese beinhaltet fünf Reaktions- und Reinigungsstufen mit einer Gesamtausbeute von knapp 29%. Die äquimolaren Mengen widersprechen dem Prinzip einer modernen und chiral ökonomischen Synthese.^[5,24] Versuche zur katalytischen enantioselektiven Kohlenstoff-Allylierung, unter Verwendung von 10 mol% L*TiF₂ **20**, führten nicht zum gewünschten Ziel. Das Alken (*S*)-**11** entsteht in 8%iger Ausbeute, jedoch unter Erhalt der Enantioselektivität: Enantiomerenverhältnis 90.5 zu 9.5, 81% e.e. Die Hydrolyseempfindlichkeit und hohe Sauerstoffaffinität des Lewis-sauren Komplexes **20**, zusammen mit der zu substituierenden Hydroxygruppe und des Methylalkohols **10**, blockieren die freien Koordinationsstellen des Titans irreversibel. Eine derartige „Vergiftung“ des Katalysators soll durch Einführen einer nicht protischen Abgangsgruppe umgangen werden (Kapitel 2.2.3).

Eine letzte Betrachtung der Kohlenstoff-Allylierung an Indancarbinolen soll die Abhängigkeit und die Konkurrenz von beiden Lewis-Säuren, Titanetrafluorid und L^*TiF_2 , bezüglich ihrer Enantioselektivität und Kinetik veranschaulichen. Protische Umgebungen, z.B. Wasser, lassen den Difluortitankomplex schnell in seinen Bisligandenkomplex **19**, TiL^*_2 , und in Titanhydroxide oder Titanoxide zerfallen. Wenn nach der Entstehung des Bisligandenkomplexes zusätzlich Titanetrafluorid im Reaktionsgemisch vorhanden ist, könnte sich dann der Mono-Chelat-Komplex **20** in-situ neu bilden und erneut zur Reaktion kommen? Und wie verhalten sich die Reaktionsgeschwindigkeiten der nicht-stereoselektiven und stereoselektiven Allylierung zueinander?

Bei der Umsetzung von 10 mol% L^*TiF_2 **20** und 90 mol% Titanetrafluorid mit dem Methylalkohol **10** konnte das Alken (S)-**11** mit 69%iger Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 64 zu 36, 28% e.e., dargestellt werden. Wenn beide Titanverbindungen unabhängig voneinander, also in Konkurrenz zueinander, den Alkohol allylieren, dann würde das Enantiomerenverhältnis rein rechnerisch nur 54 zu 46, also 8% e.e. betragen. Der experimentell um 20% höhere Enantiomerenüberschuss kann nur durch differenzierte kinetische Betrachtungen erklärt werden und bestätigt die anfängliche Annahme, dass es bei dieser Kohlenstoff-Allylierung zu einer in-situ Regeneration des chiralen Difluorkomplexes **20** kommt. Gestützt durch kinetische Rechnungen werden hierbei insgesamt 25 mol% Titanetrafluorid in-situ, mit dem nach der enantioselektiven Allylierung freiwerdenden Bisligandenkomplexes, zu weiteren L^*TiF_2 umgesetzt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der stereoselektiven Allylierung ist um das 4.8-fache größer als die der racemischen Allylierung, welche wiederum größer als die in-situ Nachbildung des Mono-Chelat-Komplexes ist.^[46]

Die Ergebnisse der Kohlenstoff-Allylierungen am racemischen Indancarbinol **10** sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

<u>Nr.</u>	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
<u>1.</u>	<i>rac</i> -10	TiF ₄	1.0	<i>rac</i> -11	38%	0%
<u>2.</u>	<i>rac</i> -10	L*TiF ₂	1.0	(<i>S</i>)-11	94%	81%
<u>3.</u>	<i>rac</i> -10	L*TiF ₂	0.1	(<i>S</i>)-11	8%	81%
<u>4.</u>	<i>rac</i> -10	TiF ₄ L*TiF ₂	0.9 0.1	(<i>S</i>)-11	69%	28%

Tabelle 1: e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac*-10

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*S*)-11 wird im Kapitel 2.2.4 noch beschrieben.

2.2.3 Bekannte katalytische Kohlenstoff-Allylierungen an Acetalen und Arylaldehyden

Kohlenstoff-Allylierungen mit Allyltrimethylsilan **5** in Gegenwart katalytischer Mengen eines Metall- oder Übergangsmetallkomplexes sind bisher nur an Methyl- oder Ethylacetalen bekannt. Dabei kann eine Alkylethergruppe des Acetals, z.B. mit 1 mol% eines Bismuttriflatkomplexes, mit bis zu 88% Produktausbeute allylsubstituiert werden.^[47]

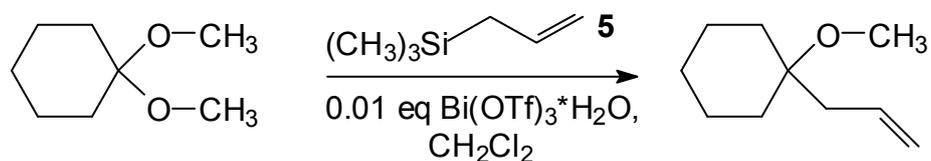


Abb. 24: Katalytische C-Allylierung eines Acetals mit 1 mol% Bismuttriflat

Auch bei Versuchen der geminalen Diallylierung an Arylaldehyden mit 2.5 eq Allyltrimethylsilan **5** und 10 mol% eines Ytterbiumtrichlorid-Katalysators konnten Ausbeuten des diallylierten Produktes von bis zu 79% erreicht werden. Nach dem ersten Allylierungsschritt bildete sich neben dem tertiären Alkohol auch der Trimethylsilyl-geschützte tertiäre Alkohol. Dieses Reaktionsgemisch konnte

katalytisch mit 0.1 eq YbCl_3 im zweiten Schritt der geminalen Diallylierung umgesetzt werden.^[48]

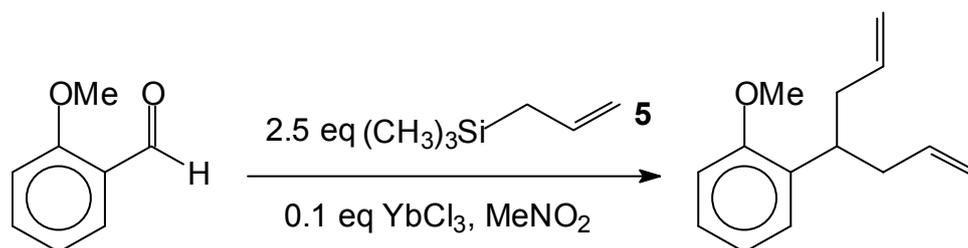


Abb. 25: Geminale Diallylierung mit katalytischen Mengen Ytterbiumtrichlorid

2.2.3.1 Darstellung von 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan *rac-21*

Im Zuge der Versuche zur katalytischen Lewis-sauren Titan(IV)-vermittelten Allylierung soll eine Substratvariation des tertiären Methylalkohols **10** angestrebt werden. Mit einer einfachen und konventionellen Schutzgruppensynthese konnte der Silylether *rac-21*, 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan, nach destillativer Aufbereitung in einer guten Ausbeute von 98% erhalten werden. Hierbei wird der racemische Methylalkohol bei Raumtemperatur mit Triethylamin und Trimethylchlorsilan zum Silylether umgesetzt.^[49]

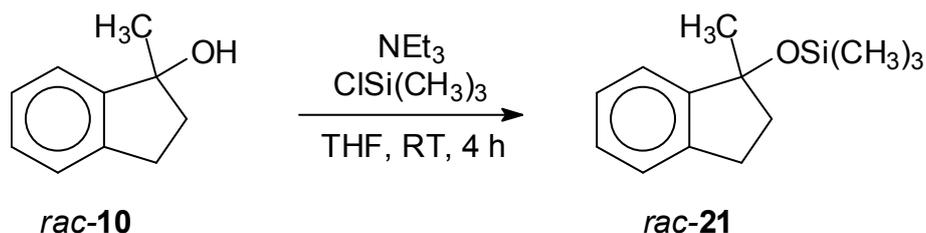


Abb 26: Synthese von 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan *rac-21*

Der Silylether *rac-21* sollte bei weiteren Versuchen zur katalytische Allylierung keine protischen Eigenschaften aufzeigen und somit die Titankomplexe nicht mehr irreversibel blockieren. Ein weiterer Vorteil bei der Allylsubstitution beinhaltet die Trimethylsilanolat-Abgangsgruppe. Eine ähnlich hohe Sauerstoffaffinität des Siliciums könnte ebenso wie in Lit.^[48] beschrieben zur Bildung des leichter flüchtigen und sauerstoffbindenden Hexamethyldisiloxans ($\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$) führen.

2.2.3.2 Titan-katalysierte Darstellung von 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** durch C-Allylierungen aus dem Trimethylsilyether *rac*-**21**

Die Versuche zur katalytischen Kohlenstoff-Allylierung entsprechen in ihrer Durchführung den in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Synthesen. Um eine katalytische Aktivität der Titan(IV)-Verbindungen bei der Umsetzung des racemischen Trimethylsilyethers **21** mit Allyltrimethylsilan **5** zu testen, wurde zunächst die racemische Darstellung von 1-(2-Propenyl)-1-methylindan *rac*-**11** mit 10 mol% Titantetrafluorid untersucht. Nach Aufarbeitung konnte das Alken *rac*-**11** in einer Ausbeute von 95% erhalten werden. Dieses Ergebnis belegt eindeutig, dass die neu eingeführte Abgangsgruppe, Trimethylsilanolat, die Lewis-Säure Titantetrafluorid nicht mehr irreversibel blockiert. Wie in Lit.^[48] beschrieben konnte mittels gaschromatographischer Untersuchung des Reaktionsgemisches nachgewiesen werden, dass sich Hexamethyldisiloxan, $\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$, als Begleitprodukt zu gleichen Anteilen wie das entstandene Alken *rac*-**11** gebildet hat.

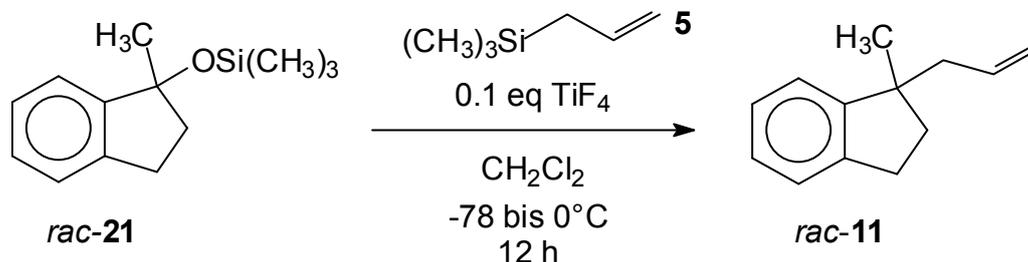


Abb. 27: Katalytische Umwandlung des Silylethers *rac*-**21** in das Alken *rac*-**11**

Im zweiten Schritt wurden die katalytische Aktivität und die Stereoselektivität des chiralen Difluorkomplexes **20** untersucht. Hierzu wurden ebenfalls Allyltrimethylsilan **5** und 10 mol% L^*TiF_2 mit dem racemischen Silylether **21** umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man das gewünschte Alken (*S*)-**11** in 94%iger Ausbeute. Ebenfalls konnte durch gaschromatographische Untersuchungen des Reaktionsgemisches die Existenz von äquimolaren Mengen an Hexamethyldisiloxan und Produktalken (*S*)-**11** nachgewiesen werden. Mittels chiraler HPLC konnte ein Enantiomerenverhältnis von 99.45 zu 0.55, 98.9% e.e. ermittelt werden.

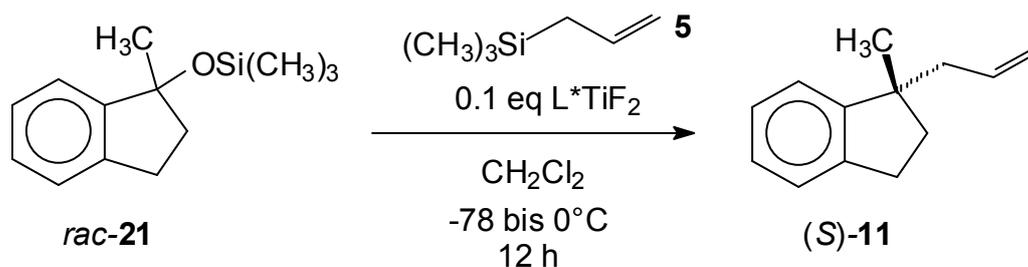


Abb. 28: Stereoselektive katalytische Umwandlung des Silylethers zum Alken (*S*)-11

Bei dieser katalytischen enantioselektiven Kohlenstoff-Allylierung ist das racemische Substrat, 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** fast vollständig in das Überschussenantiomer des Alkens (*S*)-11 überführt worden. Somit ist es ersichtlich, dass auch die katalytische Variante, einen in-situ-Racemisierungsprozess der beiden Eduktenantiomere und eine schnellere Allylierung zum Überschussenantiomer beinhaltet.

Der Silylether *rac*-21 wurde im Folgenden auch noch mit stöchiometrischen Mengen Titan tetrafluorid und chiraalem Titankomplex **20** umgesetzt. Die Ergebnisse der Kohlenstoff-Allylierungen am racemischen 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

<u>Nr.</u>	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
<u>5.</u>	<i>rac</i> -21	TiF ₄	0.1	<i>rac</i> -11	95%	0%
<u>6.</u>	<i>rac</i> -21	L [*] TiF ₂	0.1	(<i>S</i>)-11	94%	98.9%
<u>7.</u>	<i>rac</i> -21	TiF ₄	1.0	<i>rac</i> -11	96%	0%
<u>8.</u>	<i>rac</i> -21	L [*] TiF ₂	1.0	(<i>S</i>)-11	96%	98.9%

Tabelle 2: e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac*-21

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*S*)-11 wird im Kapitel **2.2.4** noch beschrieben.

Vergleicht man die Ergebnisse aus der **Tabelle 1** mit denen aus **Tabelle 2** im Sinne der chiralen Ökonomie, so zeichnet sich die katalytische Kohlenstoff-Allylierung nicht

nur durch höhere Produktausbeuten, sondern vor allem durch den gesteigerten Enantiomerenüberschuss von nahezu 99.5% aus.

2.2.4 Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 1-(2-Propenyl)-1-methylindan (S)-11

Das Alken (S)-11, 1-(2-Propenyl)-1-methylindan, ist bisher in der Literatur nicht in enantiomerenreiner Form bekannt. Zur Aufklärung der Konfiguration des Überschussenantiomers sollte das Alken (S)-11, Nr. 6 aus **Tabelle 2**, mittels Derivatisierung oder Korrelationssynthesen in enantiomerenreinen, literaturbekannten 1-Methylindan-Derivaten umgewandelt werden, wobei die Stereoinformation am C-1 Atom nicht verloren gehen durfte.

2.2.4.1 Derivatisierung des Überschussenantiomers (S)-11 zum diastereomeren Indan-Camphersulfonsäureester (S,S)-28

Der erste Versuch zur Konfigurationsaufklärung beinhaltet die Derivatisierung des Alkens (S)-11 zum Indanethylalkohol (S)-26 und anschließende Veresterung mit (1S)-Campher-10-sulfonsäurechlorid (S)-27 zum diastereomeren Indan-Campher-sulfonsäure-ester (S,S)-28. Durch Kristallisation des Überschussdiastereomers (Racematspaltung) soll mittels Kristallstrukturanalyse die absolute Konfiguration am C-1 Atom der Indaneinheit aufgeklärt werden. Racematspaltungen von Alkoholen oder Diolen durch die Veresterung mit Camphersulfonsäurechloriden oder Camphansäure-chloriden zur Bestimmung des Chiralitätssinns finden in der Literatur häufig Anwendung.^[50,51]

2.2.4.2 Darstellung von 1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)indan (S)-26

Das Alken (S)-11, Nr. 6 aus **Tabelle 2**, wird nach einer Ozonolyse bei -78°C und nachfolgender Umsetzung mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zum Indanethylalkohol, 1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)indan (S)-26, reduziert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte das Produkt mit 61% Ausbeute isoliert werden.

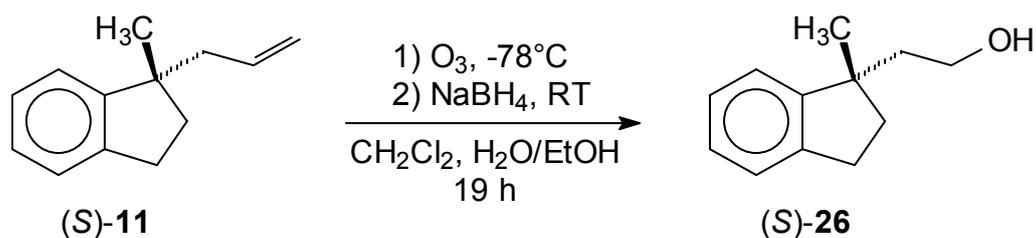


Abb. 29: Derivatisierung des Alkens (S)-11 zum Indanethylalkohol (S)-26

2.2.4.3 Darstellung von (1S)-Campher-10-sulfonsäure-[[((1S)-methyl-1-ethyl)indanyl]-ester (S,S)-28

Durch die Veresterung des Indanethylalkohols (S)-26 mit (+)-Camphersulfonsäurechlorid **27** bei 0°C konnte der Ester (S,S)-28 nach säulenchromatographischer Reinigung mit 89%iger Ausbeute synthetisiert werden (vergl.^[52,53]).

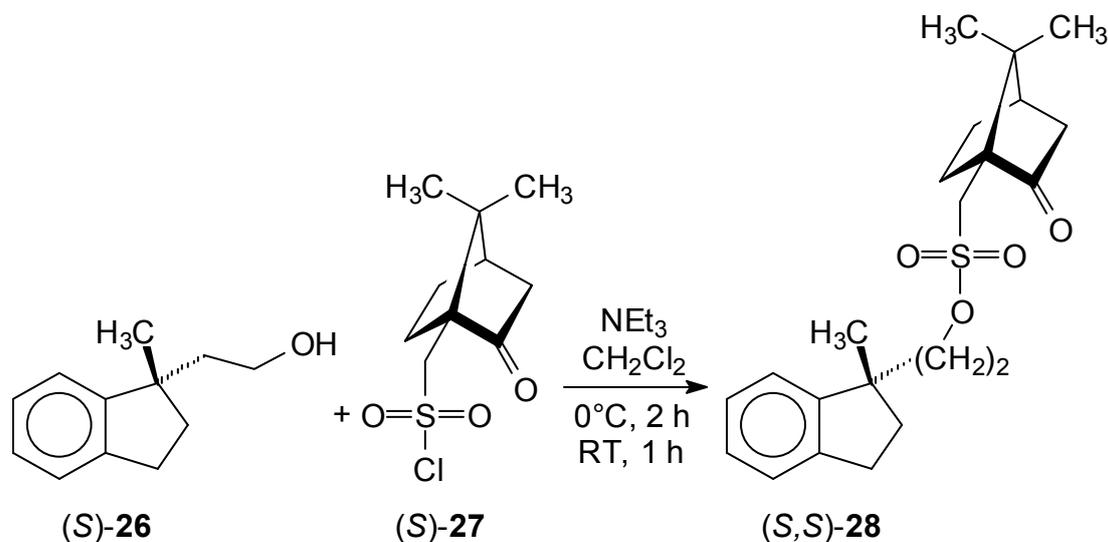


Abb. 30: Darstellung des Indan-Camphersulfonsäureesters (S,S)-28

Die Veresterung von nicht enantiomerenreinen Alkoholen mit Camphersulfonsäurechlorid und anschließender Trennung der diastereomeren Ester ist in der Vergangenheit oft als eine Möglichkeit zur Racematspaltung beschrieben worden. Diastereomere Camphersulfonsäureester sind sterisch anspruchsvoll, zeichnen sich durch eine höhere Molmasse aus und neigen prinzipiell zur Kristallisation. Trotz der effizienten Darstellung von (1S)-Campher-10-sulfonsäure-[[((1S)-methyl-1-ethyl)

indanyl]-ester (S,S)-**28**, 89% Ausbeute des Diastereomergemisches, gelang keine Kristallisation des Überschusdiastereomers.

2.2.5 Korrelationssynthese zur Aufklärung der Absolutkonfiguration von 1-(2-Propenyl)-1-methylindan (S)-11

In der Literatur fand sich ein 1-Methylindanderivat in enantiomerenreiner Form mit Angabe des spezifischen Drehwerts: (1S)-Methyl-1-indancarbonsäuremethylester, (S)-**25**.^[54] Durch die nachfolgend beschriebene dreistufige Synthese wurde das Überschussenantiomer des Alkens (S)-**11**, Nr. **6** aus **Tabelle 2** unter Konfigurationserhalt in den Methylester **25*** überführt.

2.2.5.1 Darstellung von 1-Methyl-1-(1-propenyl)indan (S)-22

Eine katalytische Rhodium(III)-chlorid vermittelte 1'-2' Doppelbindungsverschiebung am Alken (S)-**11** liefert nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit 99% Ausbeute das höher substituierte Alken (S)-**22** (vergl.^[55,56]).

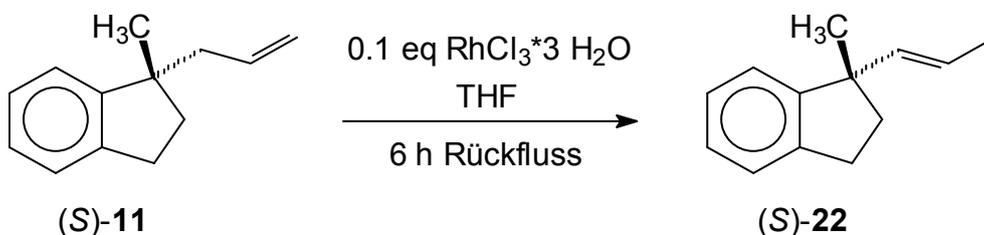


Abb. 31: Rhodium(III)-chlorid-katalysierte Doppelbindungsverschiebung

2.2.5.2 Darstellung von 1-Methyl-1-indancarbonsäure (R)-23

Das Alken (S)-**22** wurde nach der Ozonolyse und oxidativer Aufarbeitung mit 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung in die Carbonsäure (R)-**23** überführt.

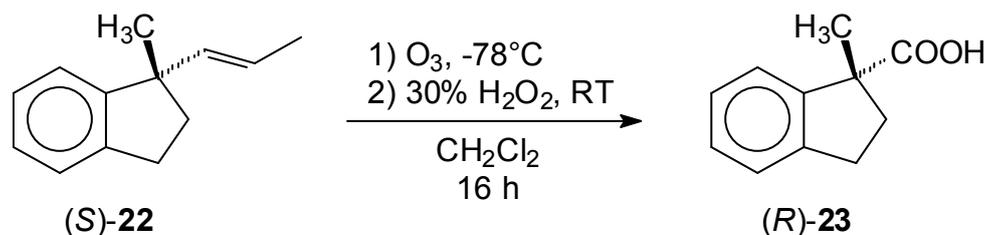


Abb. 32: Indancarbonsäurederivat (*R*)-**23**

(1*R*)-Methyl-1-indancarbonsäure (*R*)-**23**^[57] konnte nach der Kristallisation aus *n*-Hexan in 58%iger Ausbeute gewonnen werden.

2.2.5.3 Zielsubstanz: 1-Methyl-1-indancarbonsäuremethylester (*R*)-**25**

Die Indancarbonsäure (*R*)-**23** wird mit einer frisch hergestellten etherischen Diazomethan-Lösung **24** versetzt. Nach der Veresterung und destillativer Aufarbeitung erhielt man den (1*R*)-Methyl-1-indancarbonsäureester (*R*)-**25**^[58] mit 76% Ausbeute.

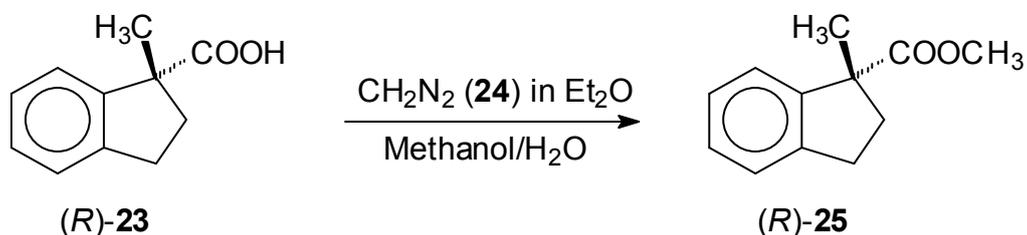


Abb. 33: Darstellung des Methylesters (*R*)-**25** mittels Diazomethan

2.2.6 Die absolute Konfiguration des Überschussenantiomers, 1-(2-Propenyl)-1-methylindan, (*S*)-**11**

Der (1*R*)-Methyl-1-indancarbonsäuremethylester (*R*)-**25** wurde auf seine optische Aktivität hin untersucht. Die Verbindung (*R*)-**25** hatte einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ ($c = 1.5$ in Chloroform). Der enantiomerenreine literaturbekannte Methylester (*S*)-**25**^[54] zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ ($c = 1.5$ in Chloroform). Somit kann dem in Kapitel **2.2.5.3.** beschriebenen Methylester **25** die (*R*)-Konfiguration

zugeordnet werden (Korrelation). Der gemessene Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ für das (*R*)-konfigurierte Überschussenantiomer zeigt auch nach drei Derivatisierungsstufen immer noch einen 90%igen e.e. gegenüber der Ausgangsverbindung, dem Alken **11***, Nr. **6** aus **Tabelle 2**, mit 98.9% e.e.. Unter Berücksichtigung der formalen Konfigurationsumkehr infolge der Prioritätenänderung des stereogenen Indankohlenstoffatoms C-1 kann dem Überschussenantiomer von 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** die (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden, (*S*)-**11**.

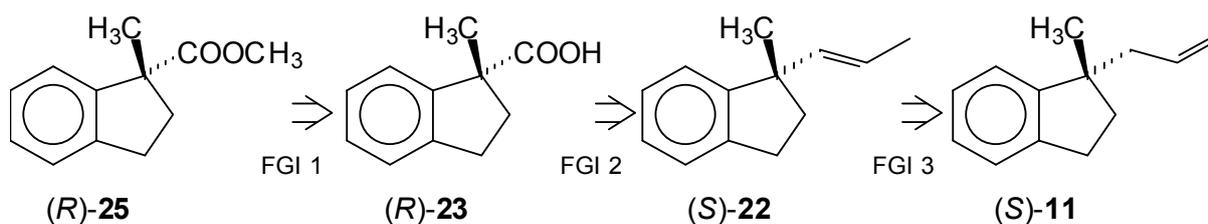


Abb. 34: Bestimmung der Absolutkonfiguration des Überschussalkens (*S*)-**11**

2.3 Kohlenstoff-Allylierungen am Tetrahydronaphthalin-System

Nach der erfolgreichen katalytischen und stereoselektiven Lewis-sauren Titan(IV)-vermittelten Kohlenstoff-Allylierung am Trimethylsilylether des 1-Methylindanols *rac*-**21** soll diese Allylierung sowohl katalytisch, als auch stereoselektiv auf andere Trimethylsilylethersubstrate übertragen werden. Hierzu wird eine einfache Substratvariation in Form des homologen carbocyclischen Rings des Indan-Systems gewählt. Somit werden weitere C-Allylierungen an tertiären Carbinolen und deren Silylethern am Tetrahydronaphthalinsubstrat untersucht. Mit Hilfe des chiralen Difluortitankomplexes **20** sollte hier auch eine enantioselektive Variante der Kohlenstoff-Allylierung erreicht werden.

2.3.1 Darstellung von 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, *rac*-**31**

Zur Darstellung des Silylethersubstrates für die katalytische Kohlenstoff-Allylierung an der Tetrahydronaphthalin-Einheit wird α -Tetralon **29** mit einer Methyllithium-Lösung bei niedrigen Temperaturen umgesetzt. Nach der Kristallisation aus *n*-Hexan erhält man den tertiären Alkohol, 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol *rac*-**30**^[59], in 82%iger Ausbeute. Im anschließenden Schritt wird am racemischen Alkohol **30** mit Triethylamin und Trimethylchlorsilan die Trimethylsilylschutzgruppe eingeführt. Nach destillativer Reinigung konnte der Silylether *rac*-**31**^[60] mit 93% Ausbeute dargestellt werden.

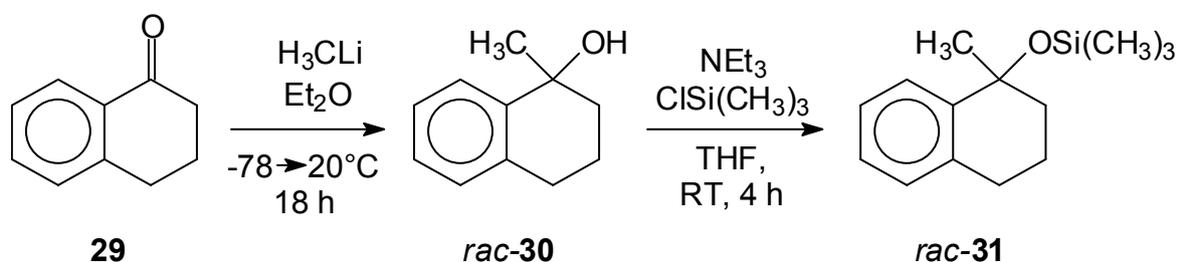


Abb. 35: Zweistufige Synthese des racemischen Trimethylsilylethers **31**

2.3.2 Katalytische Darstellung von 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32** durch C-Allylierungen aus dem Trimethylsilyether *rac*-**31**

Mit dem Silylether des Indan-Systems konnte sowohl eine katalytische als auch eine enantioselektive Kohlenstoff-Allylierung erreicht werden. In analoger Weise wird hier auch das Tetrahydronaphthalin-Substrat *rac*-**31** mit verschiedenen Lewis-sauren Titan(IV)-Verbindungen und Allyltrimethylsilan **5** umgesetzt. Hierbei sollen vier Variationen der Lewis-Säuren Titan(tetra)fluorid und Difluortitankomplex **20**, sowie ihre eingesetzten Äquivalente ohne Änderung der Reaktionsbedingungen getestet werden.

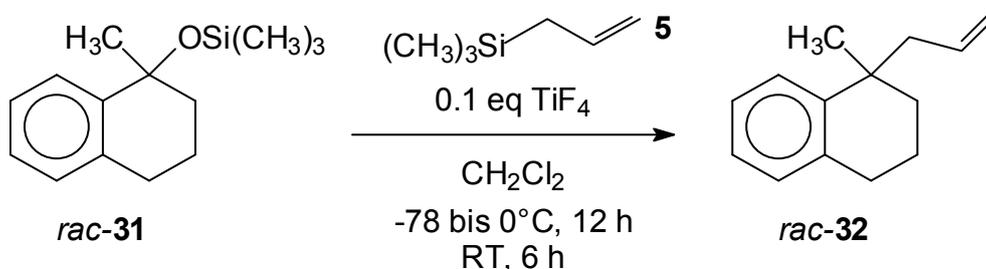


Abb. 36: Katalytische Umwandlung des Silylethers *rac*-**31** in das Alken *rac*-**32**

Der erste Versuch, die katalytische racemische Umwandlung des Silylethers *rac*-**31** in das Alken, 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin *rac*-**32**, wird mit 10 mol% Titan(tetra)fluorid in Dichlormethan durchgeführt. Das Alken *rac*-**32** konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 98% isoliert werden. Es zeigt sich, dass die Silanolat-abgangsgruppe bei der C-Allylierung mit Allyltrimethylsilan erwartungsgemäß auch bei dieser Substratvariation den Lewis-sauren Katalysator Titan(tetra)fluorid nicht irreversibel blockiert.

Eine katalytische Allylierung mit 10 mol% chiraalem Difluortitankomplex **20** soll nun zeigen, ob das Tetrahydronaphthalin-System auch enantioselektiv allyliert werden kann. Das Alken (*S*)-**32** konnte bei diesem Versuch mit vergleichbarer Ausbeute von 96% dargestellt werden. Untersuchungen mittels chiraler HPLC bewiesen eine stereoselektive Synthese des Alkens (*S*)-**32**. Im Vergleich zum Indan-System liefert dieses System etwas niedrigere Enantiomerenverhältnisse, jedoch liegt das

Überschussenantiomer immerhin noch mit 96.5% vor, welches einen e.e. von 93% ergibt.

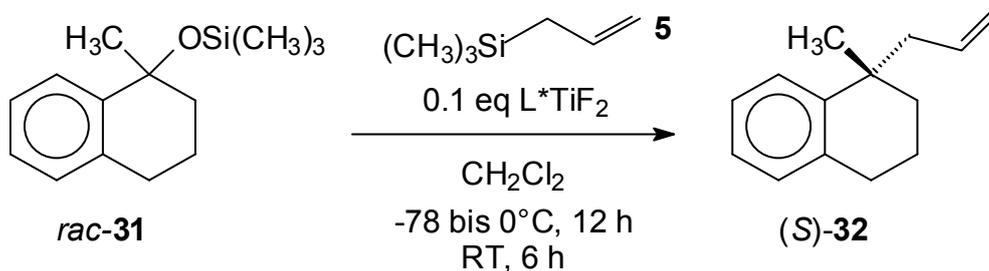


Abb. 37: Katalytische enantioselektive C-Allylierung zum Alken (S)-**32** mit 93% e.e.

Der Silylether *rac-31* wird desweiteren mit stöchiometrischen Mengen Titanetrafluorid und chiraalem Mono-Chelat-Komplex **20** umgesetzt. Bei der stereoselektiven Darstellung des Alkens (S)-**32** mit 1.0 eq L*TiF₂ konnte ein Enantiomerenverhältnis von 85.9 zu 14.1, 72% e.e., bei einer 93%igen Ausbeute beobachtet werden. Vergleicht man beide stereoselektiven Reaktionen bezüglich Ausbeute und e.e. miteinander, so lässt sich bei der stöchiomertrischen Allylierung nicht nur eine leicht geringere Ausbeute, sondern auch ein um ca. 20% niedriger e.e. beobachten. Dies könnte daraus resultieren, dass neben der enantioselektiven Katalyse mit L*TiF₂ als Konkurrenzreaktion auch die nicht-enantioselektive TiF₄-vermittelte Allylierung abläuft.

Die Ergebnisse der Kohlenstoff-Allylierungen am racemischen 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin **31** sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

<u>Nr.</u>	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
<u>9.</u>	<i>rac-31</i>	TiF ₄	0.1	<i>rac-32</i>	98%	0%
<u>10.</u>	<i>rac-31</i>	L*TiF ₂	0.1	(S)- 32	96%	93%
<u>11.</u>	<i>rac-31</i>	TiF ₄	1.0	<i>rac-32</i>	97%	0%
<u>12.</u>	<i>rac-31</i>	L*TiF ₂	1.0	(S)- 32	93%	72%

Tabelle 3: e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac-31*

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*S*)-**32** wird im Kapitel **2.3.3.** beschrieben.

2.3.3 Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (*S*)-**32**

Eine enantiomerenreine Form des Alkens **32** wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Die optische Aktivität eines enantiomerenreinen Methyltetrahydronaphthalinderivates, des Methylalkohols 1-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **33**, ist literaturbekannt.^[61] Die nachfolgende Synthese soll das Überschussenantiomer des Alkens **32**, Nr. 10 aus **Tabelle 3**, unter Konfigurationserhalt in den 1-Methylalkohol **33** überführen.

2.3.3.1 Korrelationssynthese zur Aufklärung der Absolutkonfiguration **32**

Nach einer Ozonolyse bei -78°C und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur konnte das Alken (*S*)-**32**, Nr. 10 aus **Tabelle 3**, zu 1-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (*S*)-**33** umgesetzt werden. Der 1-Methylalkohol (*S*)-**33** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit 43% Ausbeute isoliert werden.

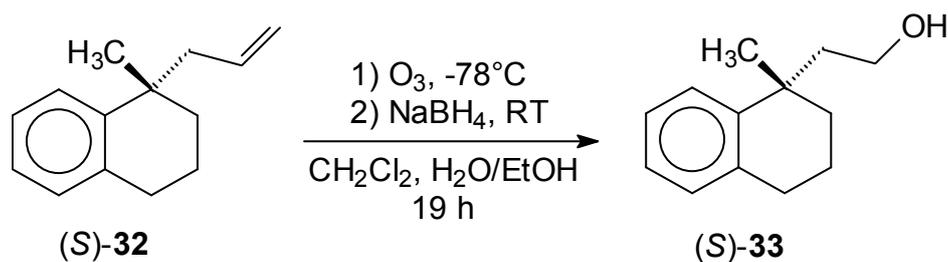


Abb. 38: Darstellung des 1-Methylalkohols (*S*)-**33**

2.3.4 Die absolute Konfiguration des Überschussenantiomers, 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, (S)-**32**

Die Untersuchung bezüglich der optischen Aktivität von 1-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **33** ergab einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$ ($c = 1.5$ in *n*-Hexan). Der enantiomerenreine 1-Methylalkohol **33** hat einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ ($c = 1.5$ in *n*-Hexan) für seine (S)-konfigurierte Verbindung.^[61] Rückschließend kann dem Überschussenantiomer des Alkens **32**, Nr. **10** aus **Tabelle 3**, unter Beibehaltung der Priorität am chiralen C-1 Atom ohne Konfigurationsumkehr, die (S)-Konfiguration zugeordnet werden. Vergleicht man beide Drehwerte bezüglich des Enantiomerenverhältnisses, so bestätigt der Drehwert des Alkohols (S)-**33** von $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$ den mittels chiraler HPLC-Untersuchungen beobachteten e.e. von 93%.

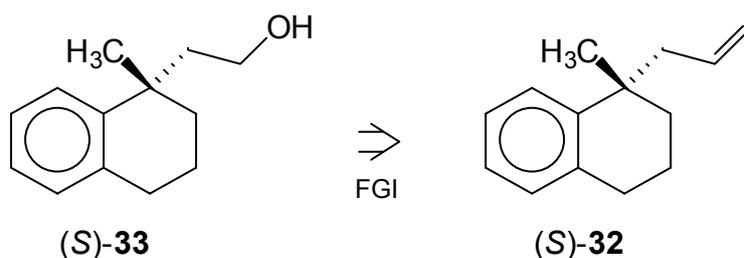


Abb. 39: Korrelation zum (S)-konfigurierten Alken (S)-**32**

2.4 Kohlenstoff-Allylierungen am Phenylethan-System

Bisher kam die Lewis-saure Titan(IV)-vermittelte Kohlenstoff-Allylierung nur an Arylsubstraten mit carbocyclischen Ringen zur Anwendung. Dabei befand sich das stereogene Zentrum immer an der C-1 Position im Carbocyclus. Um die C-Allylierung auch auf andere offenkettige Arylsubstrate zu übertragen, soll in diesem Kapitel die Allylierung an Phenylethanol und ihren Trimethylsilylethern untersucht werden. Bei dieser Substratvariation liegt das stereogene Zentrum ebenfalls an der C-1 Position des offenkettigen Restes. Phenylethanol ist ein sekundärer Alkohol, bei dem auch die stöchiometrische Allylierung mit Titanetrafluorid und dem chiralen Difluortitankomplexes **20** untersucht werden soll, um eine eventuelle Beschränkung der Kohlenstoff-Allylierung auf tertiäre Alkohole zu testen.

2.4.1 Darstellung von 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol **36** durch C-Allylierungen vom sekundären Alkohol *rac*-**34**

Racemisches Phenylethanol **34** wird mit Allyltrimethylsilan **5** und stöchiometrischen Mengen des Difluortitankomplexes **20** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol (*S*)-**36** in einer Ausbeute von 60% erhalten werden. Das Alken (*S*)-**36** wird mittels chiraler HPLC auf einen Enantiomerenüberschuss untersucht. Hierbei konnte ein Enantiomerenverhältnis von 87 zu 13, 74% e.e., festgestellt werden. Somit konnte bewiesen werden, dass auch sekundäre Arylalkohole enantioselektiv allyliert werden können. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurden auch stöchiometrische Mengen Titanetrafluorid mit Allyltrimethylsilan **5** und Phenylethanol *rac*-**34** umgesetzt. Die Ausbeute des Alkens *rac*-**36** erreichte hierbei nur 58%.

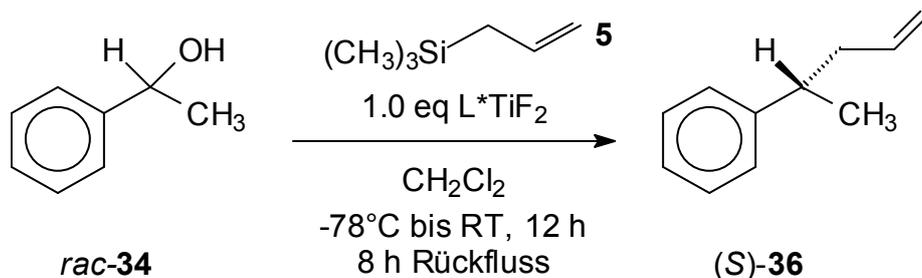


Abb. 40: Stöchiometrische C-Allylierung am sekundären Alkohol *rac*-**34**

2.4.2 Katalytische Darstellung von 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol **36** durch C-Allylierungen aus dem Trimethylsilyether *rac*-**35**

Für die katalytische C-Allylierung an der Phenylethan-Einheit, wird wie beim Indan- und Tetrahydronaphthalin-System, der Trimethylsilylether *rac*-**35** des Alkohols *rac*-**34** hergestellt.

2.4.2.1 Darstellung von 1-(1-Trimethylsiloxyethyl)benzol *rac*-**35**

Aus dem racemischen Phenylethanol **34** kann nach einfacher Methodik der Schutzgruppensynthese^[49] der Silylether *rac*-**35** hergestellt werden. Nach destillativer Aufarbeitung wurde das Produkt mit einer 92%igen Ausbeute isoliert.

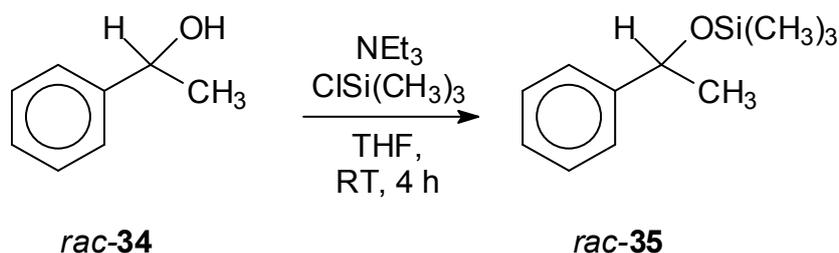


Abb. 41: Darstellung des Silylether-Substrats *rac*-**35**

2.4.2.2 Katalytische C-Allylierungen am Trimethylsilyether *rac*-**35**

Die Versuche zur katalytische Kohlenstoff-Allylierung werden jeweils mit 10 mol% der beiden Lewis-sauren Titan(IV)-Verbindungen durchgeführt. Nach säulen-

chromatographischer Reinigung konnte das Alken (*S*)-**36** aus beiden Lewis-sauren Variationen mit einer Ausbeute von 62% erhalten werden.

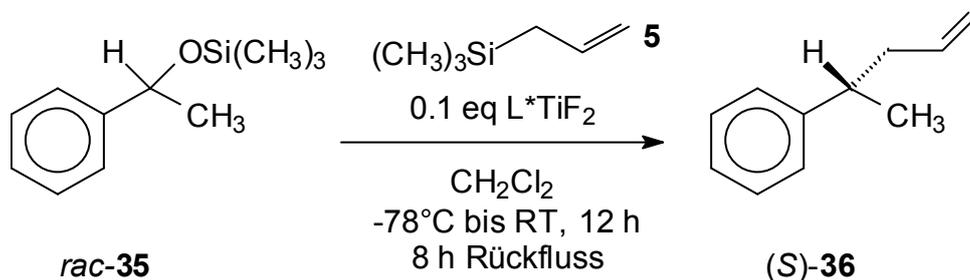


Abb. 42: Katalytische enantioselektive C-Allylierung des Silylethers *rac*-**35**

Das Alken (*S*)-**36** wird bei dieser Mono-Chelat-Komplex-vermittelten Katalyse enantioselektiv gebildet. Die Analysenergebnisse der chiralen HPLC zeigen einen Enantiomerenüberschuss des Alkens **36** von bis zu 90%.

Die stereoselektive stöchiometrische und auch katalytische Kohlenstoff-Allylierung mit Allyltrimethylsilan **5** und Titan(IV)-Verbindungen ist offensichtlich nicht auf tertiäre Alkohole und deren Silylether beschränkt. Bei der Substratvariation zu diesem offenkettigen Phenylethan-System lassen sich stark verminderte Ausbeuten erkennen. Das Phenylethan-System ist in seiner Reaktivität träger als die carbocyclischen-Systeme. Aus den Reaktionsschemata dieser Kohlenstoff-Allylierung geht hervor, dass das Reaktionsgemisch acht Stunden unter Rückfluss erhitzt wird. Diese Maßnahme ist notwendig, um überhaupt akzeptable Ausbeuten des Alkens **36** erreichen zu können. Der niedrigere e.e. von 74%, bis maximal 90%, bei der Umsetzung mit dem chiralen Difluortitankomplex **20**, scheint eine Folge der Temperaturerhöhung zu sein.

Die Ergebnisse der Kohlenstoff-Allylierungen am racemischen Phenylethanol **34** und racemischen 1-(1-Trimethylsiloxyethyl)benzol **35** sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

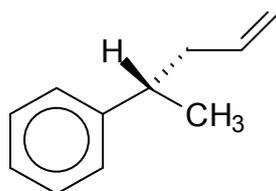
Nr.	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
13.	<i>rac-34</i>	TiF ₄	1.0	<i>rac-36</i>	58%	0%
14.	<i>rac-34</i>	L*TiF ₂	1.0	(<i>S</i>)- 36	60%	74%
15.	<i>rac-35</i>	TiF ₄	0.1	<i>rac-36</i>	62%	0%
16.	<i>rac-35</i>	L*TiF ₂	0.1	(<i>S</i>)- 36	62%	90%

Tabelle 4: e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac-34* und *rac-35*

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*S*)-**36** wird im Kapitel 2.4.3 beschrieben.

2.4.3 Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol, (*S*)-**36**

Das Alken **36** ist als enantiomerenreine Verbindung mit bekannter optischer Aktivität in der Literatur beschrieben worden,^[62,63] so dass der Drehsinnvergleich die Zuordnung der absoluten Konfiguration des Überschussenantiomers ermöglicht. Die (*R*)-konfigurierte Verbindung, 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol (*R*)-**36** besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -20.1^\circ$ ($c = 8.1$ in *n*-Hexan). Das Alken (*S*)-**36**, Nr. **14** aus **Tabelle 4**, zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +14.6^\circ$ ($c = 8.1$ in *n*-Hexan). Dieser Wert ist auch in erster Näherung mit dem, mittels chiraler HPLC ermitteltem, Enantiomeren-überschuss von 74% vergleichbar. Unter der Berücksichtigung der Drehsinnumkehr kann dem Überschussenantiomer des Alkens **36** die (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden.



(*S*)-**36**

Abb. 43: (1*S*)-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol, (*S*)-**36**

2.4.4 Versuche zur Kristallisation des Überschussenantiomers (S)-36

Obwohl die absolute Konfiguration des (1S)-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzols, (S)-36, bekannt ist, sollte eine zweistufige Synthese des Alkens (S)-36 zum diastereomeren (1S)-Campher-10-sulfonsäurederivat (S,S)-38 durchgeführt werden. Nach der Kristallisation des Überschussdiastereomers sollte eine Kristallstrukturanalyse die Absolutkonfiguration am Phenylethan-System zusätzlich ergänzen. Die Versuche zur Kristallisation des 3*-Phenylbutan-Camphersulfonsäureesters (S,S)-38 waren jedoch nicht erfolgreich.

2.4.4.1 Darstellung von 3-Phenyl-1-butanol (S)-37

Der erste Schritt besteht in einer Ozonolyse des Alkens (S)-36, Nr. 16 aus Tabelle 4, bei -78°C und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zum 3-Phenyl-1-butanol (S)-37^[64]. Der Alkohol (S)-37 konnte in 31%iger Ausbeute nach einer säulenchromatographischen Reinigung dargestellt werden.

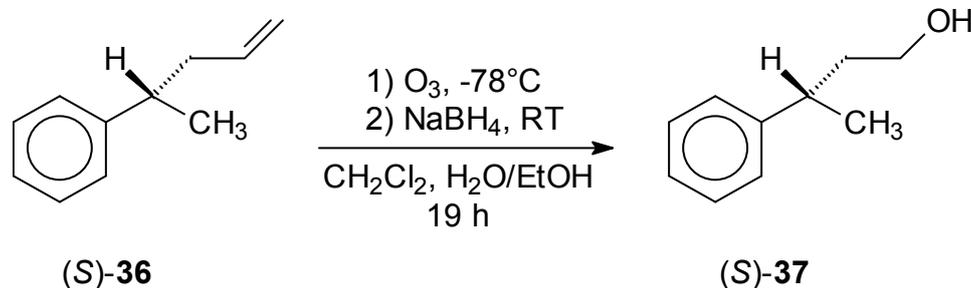


Abb. 44: Derivatisierung des Alkens (S)-36

2.4.4.2 Darstellung von (1S)-Campher-10-sulfonsäure-(3S)-phenylbutylester (S,S)-38

Durch anschließende Veresterung des Phenylbutanols (S)-37 mit (+)-Campher-sulfonsäurechlorid 27 bei 0°C konnte der Ester (S,S)-38 nach säulenchromatographischer Reinigung in 89%iger Ausbeute gewonnen werden.

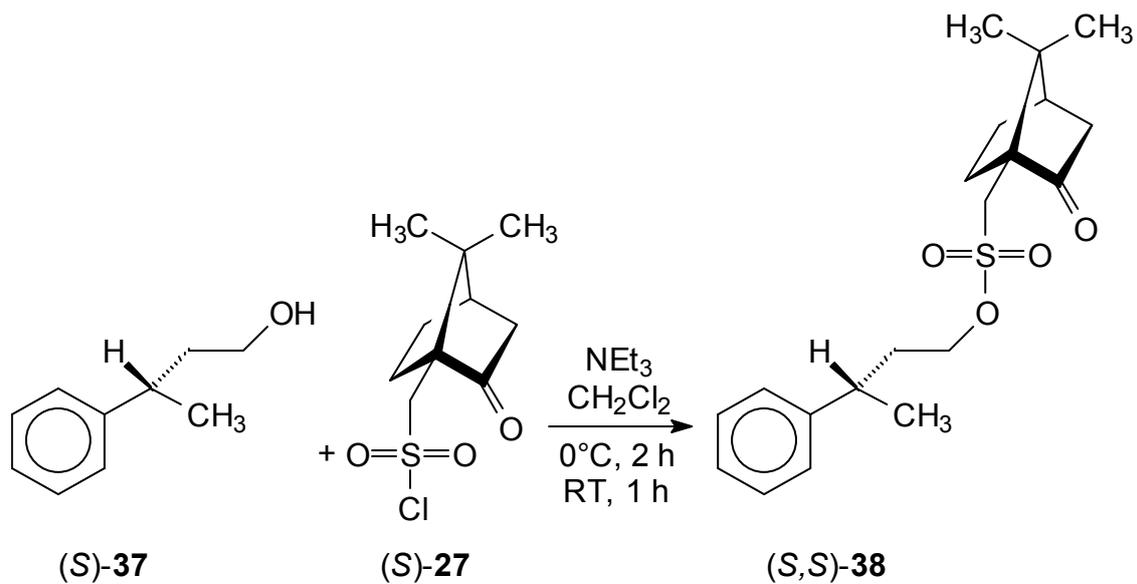


Abb. 45: Darstellung des 3-Phenylbutan-Camphersulfonsäureesters (S,S)-38

2.5 Kohlenstoff-Allylierungen am Tetrahydropyran-System

Um die Anwendungsbreite der Lewis-sauren Titan(IV)-vermittelten Kohlenstoff-Allylierung zu veranschaulichen, sollte versucht werden, das Reaktionsprinzip auch auf heterocyclische Substrate zu übertragen. Aus diesem Grund werden sekundäre und tertiäre Trimethylsilyl- und Methylether cyclischer O-Acetale allyliert. Das stereogene Zentrum befindet sich bei diesen Systemen jeweils an der 2-Position des heterocyclischen Rings. Zu Beginn wird δ -Valerolacton **39** reduktiv in den sekundären und tertiären Alkohol *rac*-**40** und *rac*-**45** überführt, um anschließend in die Trimethylsilyl- und Methylacetale des Tetrahydropyrans umgewandelt zu werden.

2.5.1 Darstellung des sekundären und tertiären Tetrahydropyranylalkohols, *rac*-**40** und *rac*-**45**

δ -Valerolacton **39** wird bei -78°C einerseits mit einer Diisobutylaluminiumhydridlösung in Toluol und andererseits mit einer Methyllithiumlösung in Diethylether umgesetzt. Der sekundäre Alkohol, 2-Hydroxytetrahydropyran *rac*-**40**^[65,66], konnte nach destillativer Aufarbeitung in 45%iger Ausbeute und der tertiäre Alkohol, 2-Hydroxy-2-methyltetrahydropyran *rac*-**45**^[67], in 77%iger Ausbeute erhalten werden.

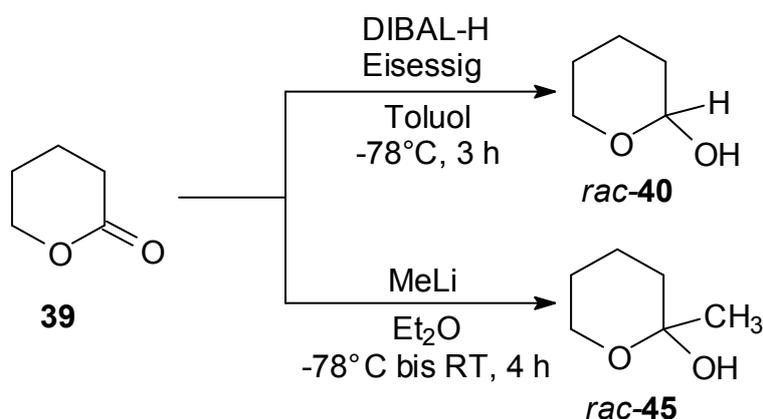


Abb: 46: Synthese des racemischen sekundären und tertiären Alkohols des Tetrahydropyrans

2.5.2 Darstellung der sekundären Silyl- und Methyltetrahydropyranylacetale *rac-41* und *rac-43*

Die aus den carbocyclischen und offenkettigen Systemen bewährte Trimethylsilanolatabgangsgruppe soll an der Tetrahydropyran-Einheit vergleichbar zur Kohlenstoff-Allylierung monocyclischer Acetale verwendet werden. Der racemische Silylether **41**, 2-Trimethylsilyloxytetrahydropyran^[68], konnte unter den bekannten Reaktionsbedingungen nach destillativer Aufarbeitung in 40% Ausbeute erhalten werden. Die Silylierung von Alkoholen ist als Standardmethode der Schutzgruppenchemie für ihre gute Ausbeute von 90-100% bekannt. Die moderate Ausbeute von unter 50% führte zu der Überlegung eine Methylalkoholatabgangsgruppe einzuführen. Aus den Arbeiten von Reetz^[9,25] war bekannt, dass eine C-Allylierung an offenkettigen Methoxy- oder Ethoxyacetalen mit Titan-tetrachlorid und Allyltrimethylsilan **5** prinzipiell möglich ist. So konnte das monocyclische Methylacetal *rac-43*, 2-Methoxytetrahydropyran, mittels Kaliumcarbonat (als Base) und Methyljodid nach säulenchromatographischer Reinigung mit 68%iger Ausbeute isoliert werden.

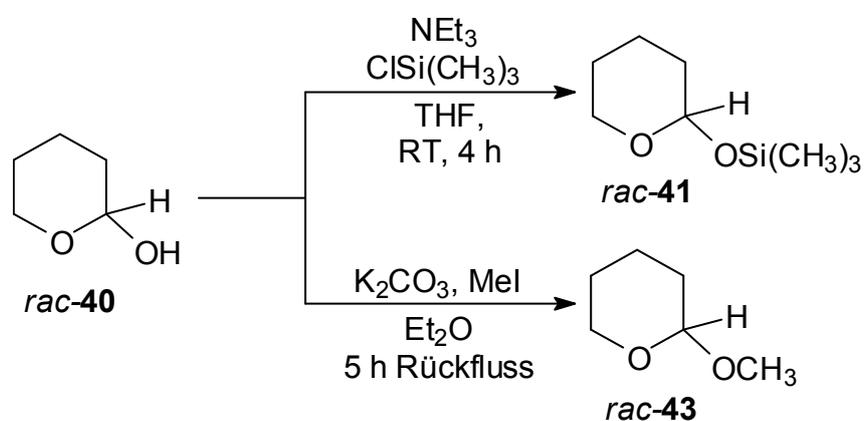


Abb. 47: Synthese des racemischen Silyl- und Methyltetrahydropyranylacetals

2.5.3 Versuche zur katalytischen Kohlenstoff-Allylierung der Silyl- und Methyltetrahydropyranylacetale *rac-41* und *rac-43*

Zunächst wird der racemische Silylether **41** auf seine katalytische Reaktivität bei der Allylierung mit Lewis-saurem Titan-tetrafluorid (10 mol%) und Allyltrimethylsilan **5** untersucht. Das Pyranylalken *rac-42*, 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran^[69], konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit 9% Ausbeute dargestellt werden. Hierbei konnte erstmals keine katalytische Allylierung eines Silylethersubstrates festgestellt werden. Eine Variation der Titan-tetrafluorid-Äquivalente, bis hin zur stöchiometrischen Umsetzung, konnte mit Ausbeuten von maximal 45% des Alkens *rac-42* keinen katalytischen Reaktionsverlauf aufzeigen.

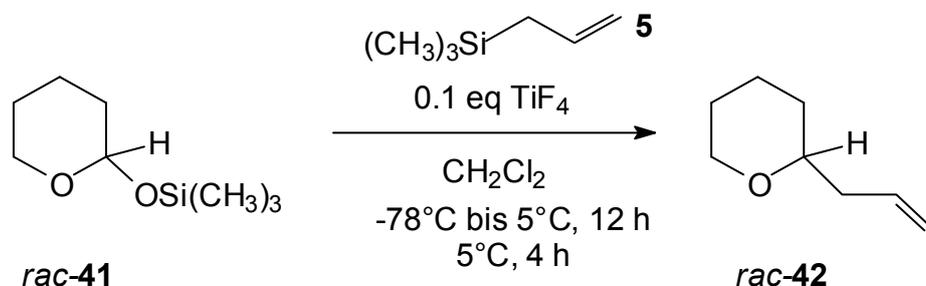


Abb. 48: Versuch der katalytischen C-Allylierung des Silylpyranylacetals *rac-41*

Im zweiten Versuch der katalytischen Allylierung soll nun das sterisch anspruchslosere monocyclische Methoxyacetal *rac-43* in analoger Weise allyliert werden. Bei der katalytischen Umsetzung mit 10 mol% Titan-tetrafluorid konnten auch hier nur 9% des Pyranylalkens *rac-42* erhalten werden. Unter der Verwendung von äquimolaren Mengen Titan-tetrafluorid konnte eine Steigerung der Ausbeute bis 71% beobachtet werden.

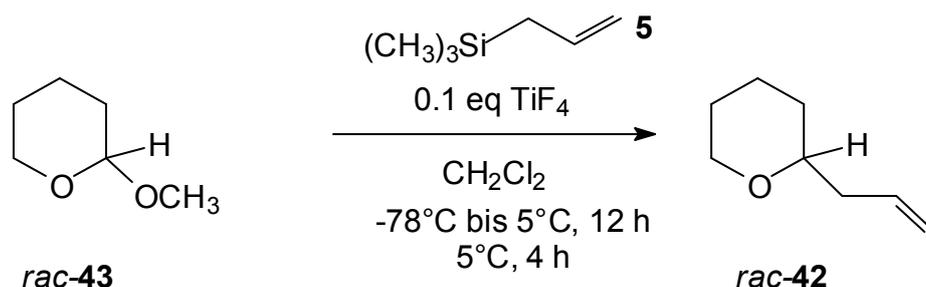


Abb. 49: Versuch der katalytischen C-Allylierung des Methoxypyranylacetals *rac-43*

Es konnte gezeigt werden, dass das Methoxypyranylacetal *rac-43* mit äquimolaren Mengen Titantetrafluorid bei der Kohlstoff-Allylierung reaktiver als sein Silylacetal ist. Ursache der verminderten Reaktivität des Silylacetals kann die sterisch anspruchsvollere Trimethylsilyloxygruppe sein. Beide O-heterocyclische Substrate zeigen keine katalytische Reaktivität bezüglich der C-Allylierung. Die Lewis-Säure Titantetrafluorid bindet hierbei offensichtlich an den Ringsauerstoff des Tetrahydropyrans. Diese irreversible Bindung entzieht der Reaktion die Hälfte der Lewis-Säure, vergl. 45% Ausbeute des Pyranylalkens *rac-42* bei stöchiometrischen Mengen Titantetrafluorid.

Die Ergebnisse der nicht katalytischen Kohlenstoff-Allylierungen am racemischen 2-Trimethylsilyloxytetrahydropyran **41** und racemischen 2-Methoxytetrahydropyran **43** sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

<u>Nr.</u>	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
<u>17.</u>	<i>rac-41</i>	TiF ₄	0.1	<i>rac-42</i>	9%	0%
<u>18.</u>	<i>rac-41</i>	TiF ₄	1.0	<i>rac-42</i>	45%	0%
<u>19.</u>	<i>rac-43</i>	TiF ₄	0.1	<i>rac-42</i>	9%	0%
<u>20.</u>	<i>rac-43</i>	TiF ₄	1.0	<i>rac-42</i>	71%	0%

Tabelle 5 : Ausbeuteübersicht der racemischen C-Allylierung des Pyrans

2.5.4 Stereoselektive Kohlenstoff-Allylierung des Methyltetrahydropyranylacetals *rac-43*

Eine stereoselektive Kohlenstoff-Allylierung des Tetrahydropyrans scheint nur mit dem Einsatz stöchiometrischer Mengen des chiralen Difluortitankomplexes **20** möglich zu sein. Auf Grund der besseren Ausbeuten bezüglich der Allylierung des Methoxytetrahydropyrans *rac-43* sollen weitere Allylierungsversuche auf dieses Substrat beschränkt werden. Um den Verlust des Mono-Chelat-Komplexes **20** während der Allylsubstitution durch irreversible Bindung an den Pyransauerstoff so gering wie möglich zu halten, wird eine Mischung von **20** und Titantetrafluorid im

Verhältnis 10 mol% zu 90 mol% eingesetzt. Mit den Erkenntnissen aus Kapitel 2.2.2 soll während der C-Allylierung der schneller abreagierende Difluortitankomplex in situ durch einen Überschuss Titantetrafluorid regeneriert werden. Die sterisch anspruchslosere Überschuss-Lewis-Säure kann auch durch irreversible Bindung an das Tetrahydropyran eine Blockierung des Difluortitankomplexes während der Reaktion verhindern. Nach chromatographischer Reinigung wurde das Pyranylalken (*R*)-**42** in 75%iger Ausbeute isoliert.

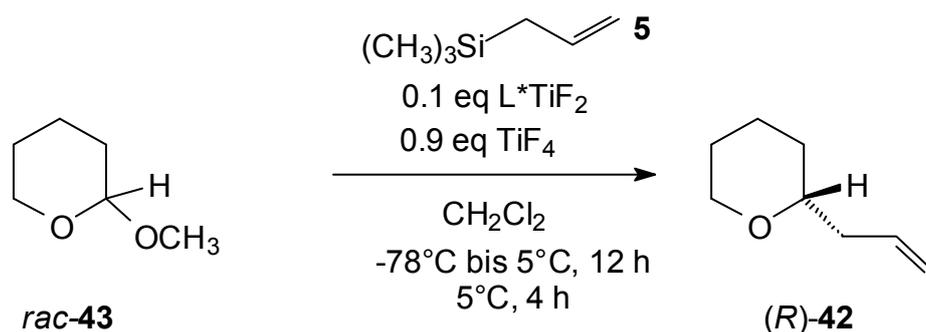


Abb. 50: Enantioselektive C-Allylierung unter Titankomplexregeneration

Mittels chiraler HPLC war keine eindeutige Aussage bezüglich des Enantiomerenverhältnisses möglich. Eine sichtbare Basislinientrennung beider Enantiomerenpeaks konnte erst durch eine Derivatisierung des Alkens (*R*)-**42** zum Propylalkohol (*R*)-**44** beobachtet werden. Rückschließend wurde 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran (*R*)-**42** mit einem Enantiomerenverhältnis von 23 zu 77, also einem e.e. von 54% gebildet. Der Propylalkohol (*R*)-**44**, 2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran^[70], wird durch eine Hydroborierung des Alkens (*R*)-**42** mit 9-BBN, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, in Tetrahydrofuran und anschließender säulenchromatographischer Aufarbeitung mit 70%iger Ausbeute dargestellt.

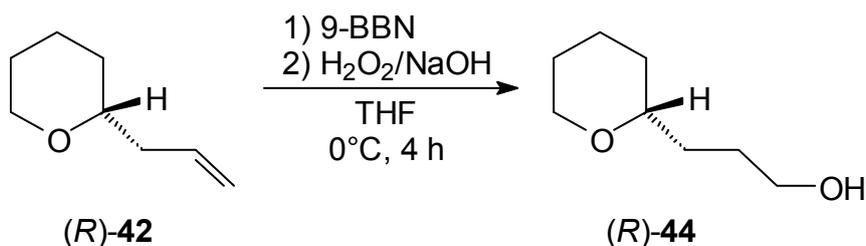


Abb. 51: Derivatisierung des Pyranylalkens (*R*)-**42** durch Hydroborierung

Bezüglich der enantioselektiven Kohlenstoff-Allylierung am Tetrahydropyran-Substrat konnte hier doch noch eine substöchiometrische Reaktionsführung gezeigt werden. Der anfangs beobachtete Enantiomerenüberschuss von 54% konnte mit doppeltstöchiometrischen Mengen des Mono-Chelat-Komplexes **20**, unter analogen Reaktionsbedingungen, auf 79% e.e. gesteigert werden. Dabei konnte das Ausbeuteverhältnis des Pyranylalkens (*R*)-**42** auf bis zu 82% verbessert werden.

Die Ergebnisse der substöchiometrischen und doppeltstöchiometrischen Kohlenstoff-Allylierungen am racemischen 2-Methoxytetrahydropyran **43**.

Nr.	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
21.	<i>rac</i> - 43	TiF ₄	0.9	(<i>R</i>)- 42	75%	54%
		L*TiF ₂	0.1			
22.	<i>rac</i> - 43	L*TiF ₂	2.0	(<i>R</i>)- 42	82%	79%

Tabelle 6 : e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac*-**43**

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*R*)-**42** wird im Kapitel **2.5.5** beschrieben.

2.5.5 Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran, (*R*)-42****

Die Umwandlung des Alkens (*R*)-**42** durch Hydroborierung zum Alkohol (*R*)-**44** ermöglicht nicht nur die eindeutige Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses, sondern auch die Zuordnung der absoluten Konfiguration des Überschussenantiomers. Der Drehwert des enantiomerenreinen (*S*)-konfigurierten 2-(3-Hydroxypropyl) tetrahydropyran (*S*)-**44** ist in der Literatur bereits beschrieben worden, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36^{\circ}$ ($c = 1.0$ in Chloroform). Der korrespondierende Alkohol **44**, welcher aus dem Alken **42**, Nr. 22 aus **Tabelle 6**, hervorgeht, besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28^{\circ}$ ($c = 1.0$ in Chloroform). Somit kann dem Überschussenantiomer

des 2-(2-Propenyl)tetrahydropyrans die (*R*)-Konfiguration zugeordnet werden, (*R*)-**42**. In erster Näherung bestätigt auch hier der Drehwert den chromatographisch beobachteten Enantiomerenüberschuss, 79% e.e..

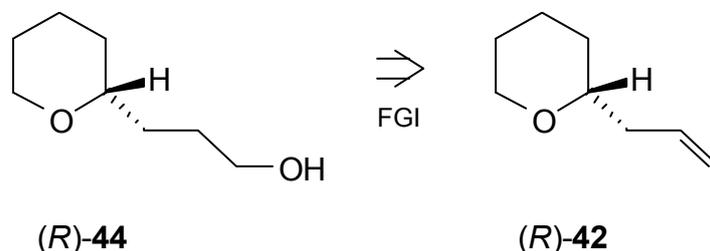


Abb. 52: (*R*)-konfiguriertes Allyltetrahydropyran, (*R*)-**42**

2.5.6 Enantioselektive C-Allylierung mit 2.0 eq Difluortitankomplex, Darstellung von 2-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran (*R*)-**47**

Der tertiäre Alkohol *rac*-**45** wird unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie der sekundäre Alkohol *rac*-**40** (vergl. Kapitel 2.5.2) zum racemischen Methylpyranylacetal **46** umgesetzt. Das Acetal, 2-Methoxy-2-methyl-tetrahydropyran^[72] *rac*-**46** konnte in 63%iger Ausbeute erhalten, und anschließend mit zwei Äquivalenten Mono-Chelat-Komplex **20** und Allyltrimethylsilan **5** in einer stereoselektiven Kohlenstoff-Allylierung in das Pyranylalken (*R*)-**47** mit 86% Ausbeute überführt werden.

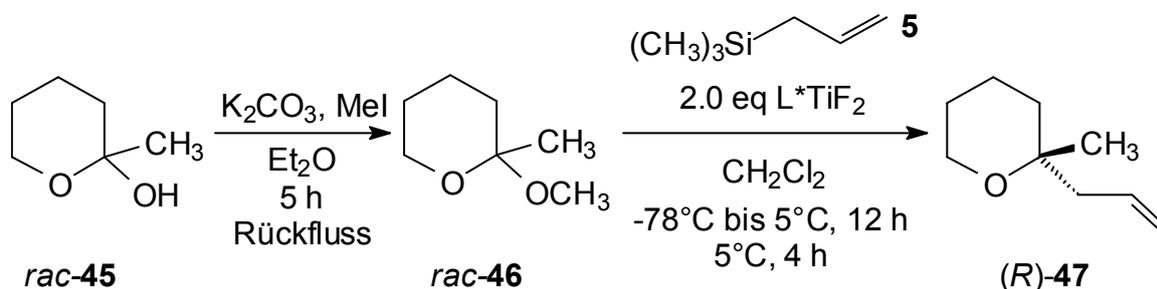


Abb. 53: C-Allylierung an der 2-Methyltetrahydropyranyl-Einheit

Nach den Erkenntnissen aus Kapitel 2.5.4 wird das Alken (*R*)-**47**, im Hinblick auf die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses, mit 9-BBN in 84%iger Ausbeute zum Propylalkohol (*R*)-**48**, 2-(3-Hydroxypropyl)-2-methyltetrahydropyran, umgesetzt.

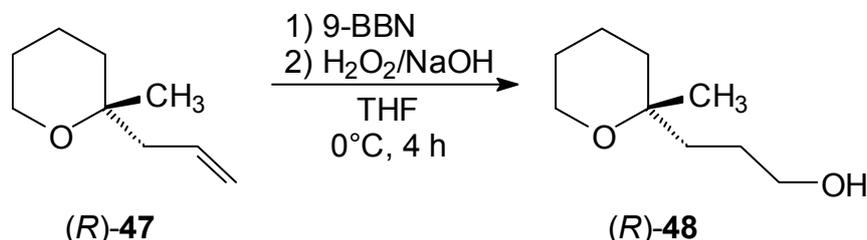


Abb. 54: Hydroborierung des Alkens (*R*)-**47** mit 9-BBN

Die chromatographischen Untersuchungen des Propylalkohols (*R*)-**48** mittels chiraler HPLC zeigten ein Enantiomerenverhältnis von 19.5 zu 80.5, 61% e.e.. Vergleicht man die enantioselektive Kohlenstoff-Allylierung - unter Einsatz doppeltstöchiometrischer Mengen Difluortitankomplex **20** - des Pyranylalkens (*R*)-**42** mit der des Methylpyranylalkens (*R*)-**47**, so lassen sich bei beiden Substraten annähernd gleiche Ausbeuten, aber für das Pyranylalken (*R*)-**42** eine höhere Enantioselektivität beobachten (79% e.e.). Bei beiden Allylierungen kommt es zur irreversiblen Bindung des Titankomplexes an das Pyranringsauerstoffatom. Eine zusätzliche Methylgruppe in der 2-Position erhöht den sterischen Anspruch dieser Komplex-1-Methylpyran-Verbindung. Die Komplex-1-Hydropyran-Verbindung hat einen geringeren sterischen Anspruch und begünstigt bei der enantioselektiven Allylierung am stereogenen Zentrum die Bildung höherer Enantiomerenüberschüsse.

Die Ergebnisse der doppeltstöchiometrischen Kohlenstoff-Allylierungen am racemischen 2-Methyl-2-methoxytetrahydropyran **46**.

<u>Nr.</u>	<u>Substrat</u>	<u>Titan(IV)- Verbindung</u>	<u>eq Ti(IV)</u>	<u>Produkt</u>	<u>Ausbeute</u>	<u>e.e.</u>
23.	<i>rac</i> - 46	L*TiF ₂	2.0	(<i>R</i>)- 47	86%	61%

Tabelle 7 : e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac*-**46**

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*R*)-**47** wird im Kapitel **2.5.7** beschrieben.

2.5.7 Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, 2-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran, (*R*)-**47**

Aus Analogiegründen, dem formalen Erhalt der Prioritäten am stereogenen Zentrum und durch Vergleich der HPLC-Retentionszeiten und Integrationsverhältnissen des Überschussenantiomers wird für das Methylpyranylalken (*R*)-**47** die gleiche Konfiguration wie für das Pyranylalken (*R*)-**42** angenommen. Demnach ist das Überschussenantiomer des Allylmethylpyrans **47** (*R*)-konfiguriert.

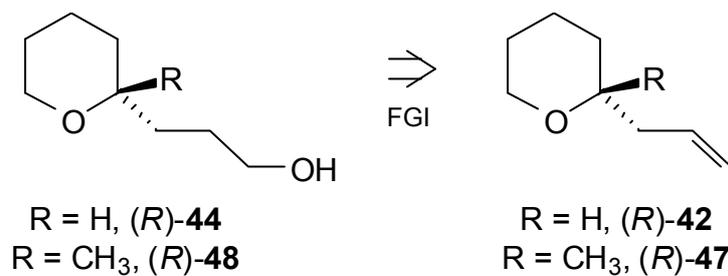


Abb. 55: Absolutkonfigurationen der Allylpyrane

2.6 Kohlenstoff-Allylierungen am Piperidin-System

Die Lewis-saure Titan(IV)-vermittelte Kohlenstoff-Allylierung mit Allyltrimethylsilan **5** konnte an Sauerstoff-Heterocyclen trotz bewährter Abgangsgruppen nicht katalytisch beobachtet werden. Um eine weitere Substratvariation mit heterocyclischen Systemen zu testen, sollen hier die Trimethylsilyl- und Methylether des Piperidin-Systems bezüglich ihrer katalytischen Aktivität bei der C-Allylierung untersucht werden. In diesem gesättigten Stickstoff-Heterocyclus befindet sich das stereogene Zentrum ebenfalls an der 2-Position.

2.6.1 Das Cbz-geschützte 2-Piperidon **51**

In der Piperidin-Einheit könnte das freie Elektronenpaar des cyclischen sekundären Amins unter Ausbildung einer quarternären, ammoniumähnlichen Struktur koordinativ an Lewis-Säuren binden. Für den chiralen Difluortitankomplex **20** würde das die Besetzung der letzten freien Koordinationsstelle bedeuten, somit wäre eine katalytische Kohlenstoff-Allylierung ausgeschlossen. Aus diesem Grund wird das δ -Valerolactam zuerst mit Chlorameisensäurebenzylester **50** bei -78°C in sein Carbamat **51** (Urethanderivat) umgewandelt. Zudem unterdrückt die Cbz-Schutzgruppe die Reaktivität der Aminogruppen in den Piperidinen **52** und **57**, indem zum einen seine Elektronendichte abgeführt, zum anderen es sterisch abgeschirmt wird. Das als Vorstufe dienende benzyloxycarbonyl-(Cbz)-geschützte 2-Piperidon **51** konnte nach säulen-chromatographischer Aufarbeitung in 72%iger Ausbeute isoliert werden.^[49,73]

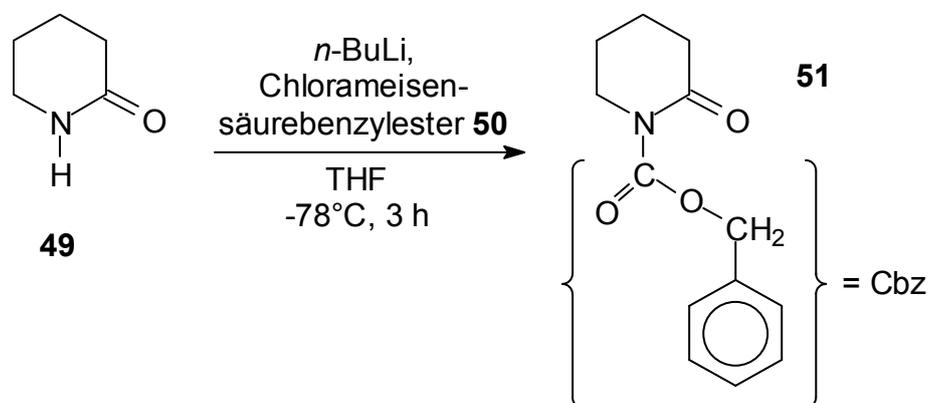


Abb. 56: N-Benzyloxycarbonyl-2-piperidon **51**

2.6.2 Darstellung des sekundären und tertiären Cbz-geschützten Piperidinalkohols, *rac*-52 und *rac*-57

Cbz-geschütztes δ -Valerolactam **51** wird reaktiv in den sekundären und tertiären Alkohol *rac*-**52** und *rac*-**57** überführt, um anschließend in die Trimethyl- und Methyl-N-acetale des Piperidins umgewandelt zu werden. Der sekundäre Alkohol, N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxypiperidin *rac*-**52** wird bei -78°C durch Umsetzung des Lactams **51** mit dem Reduktionsmittel Lithiumtriethylborhydrid und anschließender säulenchromatographischer Reinigung in 83%iger Ausbeute gebildet. Zur Darstellung des tertiären Methylalkohols *rac*-**57**, N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxy-2-methyl-piperidin, wird das Lactam **51** bei -78°C in Diethylether mit einer Methylolithium-Lösung versetzt. Aus dem in *n*-Pentan gelöstem Rohprodukt konnte durch Abkühlen auf -30°C der reine Methylalkohol *rac*-**57** in 60%iger Ausbeute auskristallisiert werden.

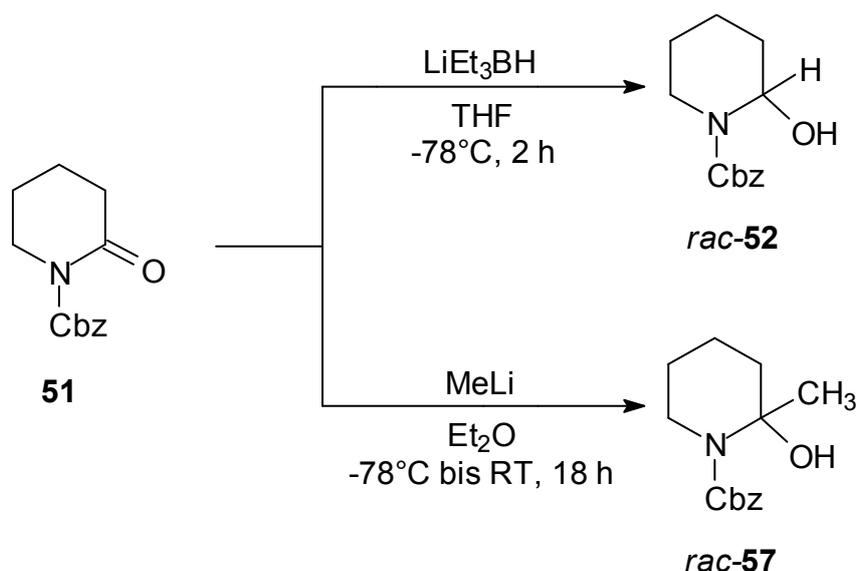


Abb. 57: Racemischer sekundärer und tertiärer Alkohol des Cbz-Piperidins

2.6.3 Darstellung der sekundären Methyl- und Trimethylsilyl-N-acetalen des Piperidins *rac*-54 und *rac*-56

Für die katalytische Kohlenstoff-Allylierung an der heterocyclischen Cbz-geschützten Piperidin-Einheit sollen zwei unterschiedlich geschützte N-Acetale als neue Substrate

synthetisiert werden. Zur Darstellung des Methylethers *rac-54* kann aus *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und Pyridin in einer etherischen Lösung nach 2 Stunden das *p*-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz **53** in 94%iger Ausbeute erhalten werden. Der racemische Alkohol **52** wurde mit dem Salz **53** achtzehn Stunden in Methanol gerührt, und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der racemische Methylether, N-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin *rac-54*^[76], in 87%iger Ausbeute isoliert werden. Des Weiteren wird der sekundäre Alkohol *rac-52* mit Triethylamin und Trimethylchlorsilan zum Trimethylsilylether, N-Benzyloxycarbonyl-2-trimethylsilyloxypiperidin *rac-56* umgesetzt (vergl.^[49]). Nach destillativer Aufarbeitung konnte das Trimethylsilyl-N-acetal in 96%iger Ausbeute dargestellt werden.

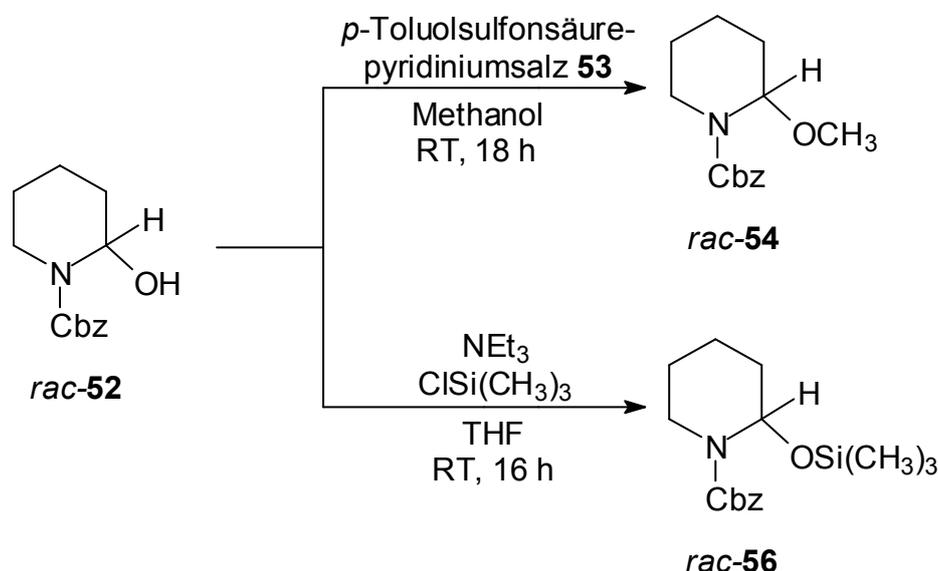


Abb. 58: Methoxy- und Silyloxy-Substrate des Piperidin-Systems

2.6.4 Katalytische und enantioselective Kohlenstoff-Allylierung der Methyl- und Silyl-N-acetale des Piperidins *rac-54* und *rac-56*

In der nachfolgenden **Abbildung 59** wird die katalytische Kohlenstoff-Allylierung mit 10 mol% der Lewis-Säure Titanetrafluorid und Allyltrimethylsilan **5** zum Allylierungsprodukt *rac-55* gezeigt. Das Reaktionsprinzip der Allylierung ist für beide Substrate *rac-54* und *rac-56* gleich dargestellt. Jedoch soll jedes Substrat für sich auf eine Äquivalent-Variation der Lewis-Säuren Titanetrafluorid und des chiralen

Difluorkomplexes **20** hin untersucht werden. Dabei soll zum einen die katalytische Reaktivität, und zum anderen die Stereoselektivität der C-Allylierung beschrieben werden.

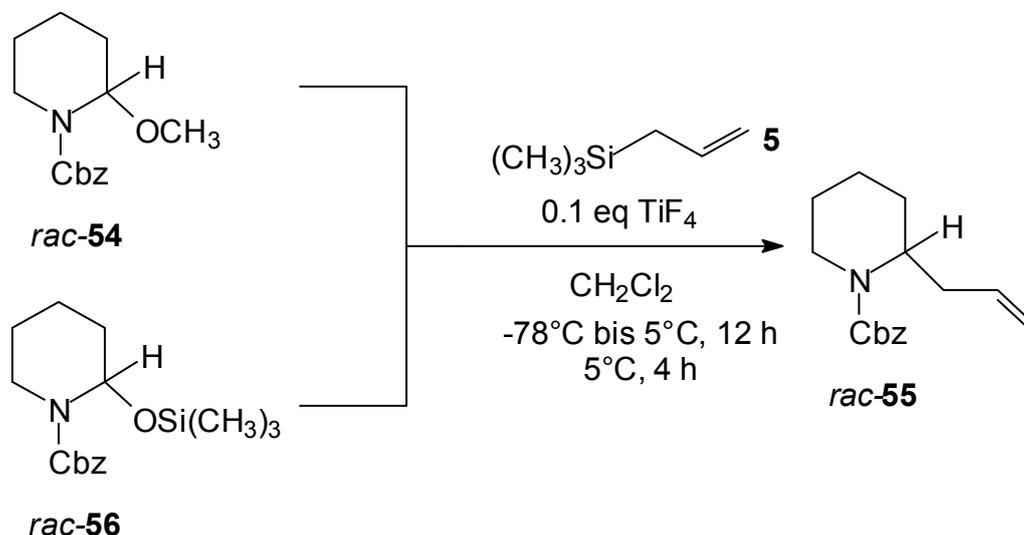


Abb. 59: Katalytische Allylierung der beiden racemischen Substrate **54** und **56**

Substrat 1: N-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin **rac-54**

Der racemische Methylether **54** wird zunächst mit 10 mol% Titan(tetra)fluorid und Allyltrimethylsilan umgesetzt, um seine katalytischen Reaktivität zu testen. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte das Allylpiperidin, N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **rac-55**, in 73%iger Ausbeute erhalten werden. Dieses Ergebnis zeigt die Möglichkeit einer substöchiometrischen Titan(IV)-vermittelten C-Allylierung am 1-Methylether des heterocyclischen Piperidin-Systems. Analog hierzu wurden auch äquimolare Mengen Titan(tetra)fluorid umgesetzt, die das Carbamat **rac-55** in vergleichbaren Ausbeuten, 72%, lieferte.

Zur Untersuchung der Enantioselektivität der C-Allylierung am Methylether **rac-54** wird eine Lewis-Säure-Variation unter gleichen Reaktionsbedingungen getestet. Es sollen 0.1 Äquivalente und 1.0 Äquivalent des Mono-Chelat-Komplexes **20** umgesetzt werden. Man erhält das Carbamat (*R*)-**55** mit 83% Ausbeute bei der katalytischen und mit 81% Ausbeute bei der stöchiometrischen stereoselektiven Allylierung. Mittels chiraler HPLC konnte für beide Komplex-Variationen das gleiche Enantiomerenverhältnis von 78 zu 22, 56% e.e., festgestellt werden. Im Vergleich zur

nicht-stereoselektiven C-Allylierung zeigt die enantioselektive C-Allylierung erwartungsgemäß eine Ausbeutesteigerung.

Substrat 2: N-Benzyloxycarbonyl-2-trimethylsiloxypiperidin *rac*-56

Das Substrat 2 hat die sterisch anspruchsvollere Abgangsgruppe, Trimethylsilanolat. Der Silylether *rac*-56 wird analog zu den oben beschriebenen Bedingungen mit 10 mol% und äquimolaren Mengen des Difluortitankomplexes **20** umgesetzt. Nach der chromatographischen Analytik konnte keine Veränderung des Enantiomerenüberschusses, ebenfalls 56% e.e., und des Umsatzes, ≈82% Ausbeute, im Vergleich zum Methylether festgestellt werden. Das Alken (*R*)-55 konnte auch mit substöchiometrischen Mengen des Titankomplexes erfolgreich katalytisch dargestellt werden. Im Falle des Cbz-geschützten Piperidins besitzen beide N-Acetale *rac*-54 und *rac*-56 unabhängig voneinander die gleiche Reaktivität und Enantioselektivität.

Übersicht der bisherigen Kohlenstoff-Allylierungen des N-Heterocyclus Piperidin.

Nr.	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
24.	<i>rac</i> -54	TiF ₄	0.1	<i>rac</i> -55	73%	0%
25.	<i>rac</i> -54	TiF ₄	1.0	<i>rac</i> -55	72%	0%
26.	<i>rac</i> -54	L*TiF ₂	0.1	(<i>R</i>)-55	83%	56%
27.	<i>rac</i> -54	L*TiF ₂	1.0	(<i>R</i>)-55	81%	56%
28.	<i>rac</i> -56	L*TiF ₂	0.1	(<i>R</i>)-55	83%	56%
29.	<i>rac</i> -56	L*TiF ₂	1.0	(<i>R</i>)-55	82%	56%

Tabelle 8 : e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac*-54 und *rac*-56

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*R*)-55 wird im Kapitel 2.6.5 beschrieben.

2.6.5 Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin, (*R*)-55

Das Carbamat **55** ist als enantiomerenreine Verbindung mit seiner optischen Aktivität bezüglich des (*S*)-konfigurierten Produktes, $[\alpha]_D^{20} = -51.5^\circ$ ($c = 0.82$ in Chloroform) in der Literatur bekannt.^[75] Durch den direkten Vergleich des Drehwertes des Carbamats **55**, Nr. **26** und **28** aus **Tabelle 8**, $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 0.82$ in Chloroform) kann dem Überschussenantiomer die (*R*)-Konfiguration zugeordnet werden. Annähernd kann auch hier wieder der Betrag des Drehwertes den mittels chiraler HPLC beobachteten Enantiomerenüberschuss von 56% bestätigen.

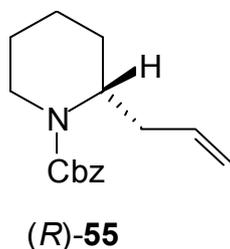


Abb. 60: Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers N-Benzyloxycarbonyl-(2*R*)-(2-propenyl)piperidin, (*R*)-55

2.6.6 Katalytische und enantioselektive Kohlenstoff-Allylierung des 1-Methyl-Silyl-N-acetals des Piperidins *rac*-58

Der im Kapitel **2.6.2** dargestellte Cbz-geschützte tertiäre Methylalkohol *rac*-**57** wird nach den schon beschriebenen Standardmethoden der Schutzgruppenchemie zum Silylether *rac*-**58** nach destillativer Reinigung in 94%iger Ausbeute umgewandelt.^[49] Eine anschließende C-Allylierung mit Allyltrimethylsilan **5** und 0.1 Äquivalenten des chiralen Mono-Chelat-Komplexes **20** soll die Anwendungsbreite der katalytischen Allylierung auch auf dieses racemische Substrat **58** übertragen. Das Allylierungsprodukt, N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin (*R*)-**59**, konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 85% und mit einem Enantiomerenverhältnis von 71 zu 29, 42% e.e., erhalten werden. Die analoge enantioselektive C-Allylierung mit stöchiometrischen Mengen des

Difluortitankomplexes **20** zeigt annähernd gleiche Ergebnisse: 83% Ausbeute und ein Enantiomerenverhältnis von 72 zu 28, 44% e.e.. Auch dieses Carbamat lässt sich katalytisch und enantioselektiv mit der chiralen Lewis-Säure **20** allylieren. Die moderaten Enantioselektivitäten der Allylierung dieser 1-Methyl-Piperidin-Einheit *rac*-**58** im Vergleich zum 1-Hydro-trimethylsilylether *rac*-**56** sind vermutlich mit der sterischen Abschirmung des stereogenen Zentrums durch die anspruchsvollere 1-Methylgruppe zu erklären, die sich etwas nachteilig auf das Enantiomerenverhältnis auswirkt.

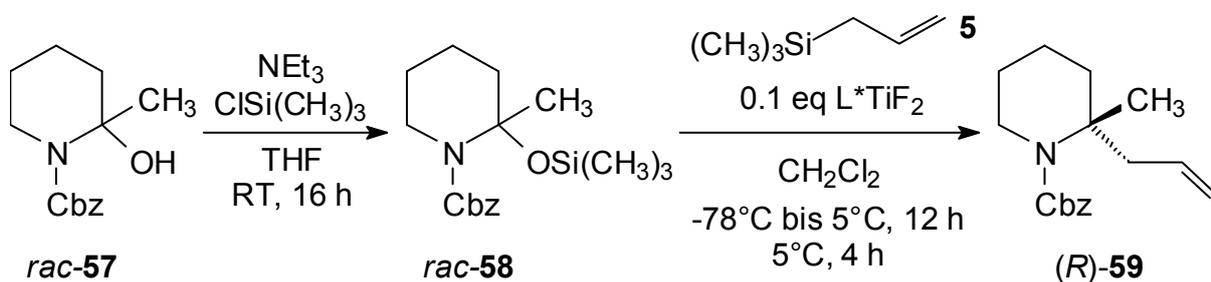


Abb. 61: Katalytische und stereoselektive C-Allylierung des 1-Methyl-Silyl-N-acetals

Übersicht der katalytischen und stereoselektiven Kohlenstoff-Allylierung des 1-Methyl-Trimethylsilyloxy-piperidins *rac*-**58**.

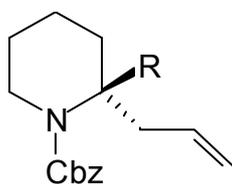
Nr.	Substrat	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Produkt	Ausbeute	e.e.
30.	<i>rac</i> - 58	L*TiF ₂	0.1	(<i>R</i>)- 59	85%	42%
31.	<i>rac</i> - 58	L*TiF ₂	1.0	(<i>R</i>)- 59	83%	44%

Tabelle 9 : e.e.-Übersicht der C-Allylierung des Substrats *rac*-**58**

Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers (*R*)-**59** wird im Kapitel **2.6.7** beschrieben.

2.6.7 Aufklärung der Absolutkonfiguration des Überschussenantiomers, N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin, (*R*)-**59**

Aus Analogiegründen, dem formalen Erhalt der Prioritäten am stereogenen Zentrum und durch Vergleich der HPLC-Retentionszeiten und Integrationsverhältnissen des Überschussenantiomers wird für das N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)-piperidin **59** die gleiche Konfiguration wie für das N-Benzyloxycarbonyl-(2*R*)-(2-propenyl)piperidin, (*R*)-**55**, angenommen. Demnach sollte das Überschussenantiomer des Cbz-geschützten Allylmethylpiperidins **59** (*R*)-konfiguriert sein.



R = H, (*R*)-**55**
R = CH₃, (*R*)-**59**

Abb. 62: Absolutkonfiguration des N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-(*R*2)-(2-propenyl)-piperidin, (*R*)-**59**

2.7 Disproportionierung am Dihydronaphthalin-System

Eliminierungsreaktionen verlaufen unter ähnlichen Bedingungen wie nucleophile Substitutionsreaktionen und können als Nebenreaktionen zur Substitution auftreten. Beide Reaktionstypen stehen oft in Konkurrenz miteinander, insbesondere wenn man den nucleophilen Substitutionstyp S_N1 mit dem Eliminierungstyp E_1 (kationische α,β -Eliminierung) vergleicht. Nach dem Abgang der Substitutions- oder Fluchtgruppe kann es an Stelle der Anlagerung einer nucleophilen Gruppe am Carbeniumion auch zu einer Ablösung eines β -ständigen Protons, und somit zur Olefinbildung kommen. Das Verhalten beider Konkurrenzreaktionen kann meist thermodynamisch gesteuert werden. Je höher die Reaktionstemperatur gewählt wird, desto stärker ist der Eliminierungsmechanismus begünstigt.

2.7.1 Eliminierung der 1-Methyltetrahydronaphthalin-Einheit

Bei den Versuchen zur Kohlenstoff-Allylierung an tertiären Alkoholen der Tetrahydronaphthalin-Einheit, vergl. Kapitel 2.3, konnte durch eine Veränderung der Reaktionstemperatur eine Eliminierung nachgewiesen werden. Ausgehend vom Alkohol *rac*-**30** entstand nach zwölf Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur kein Allylierungsprodukt, sondern das Alken **60**, 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin, in 83%iger Ausbeute. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen konnten neben dem Hauptprodukt **60** auch noch weitere aliphatische und aromatische Signale beobachtet werden. Sie konnten nach Literaturvergleichen mit größter Wahrscheinlichkeit Tetrahydronaphthalin- und Naphthalinderivaten zugeordnet werden.

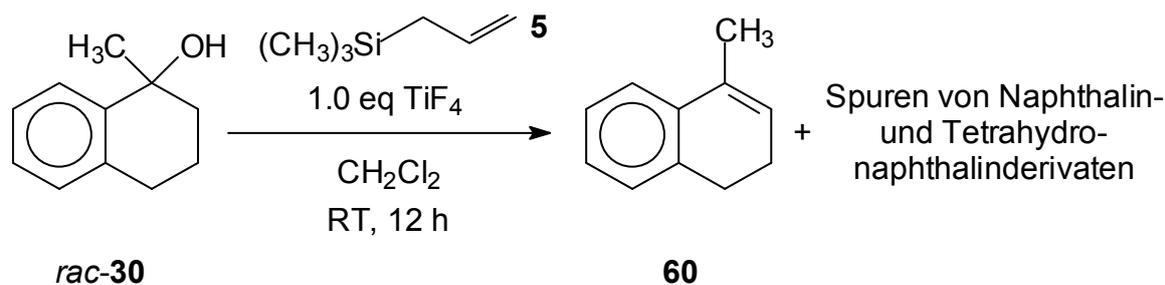


Abb. 63: Eliminierung des tertiären 1-Methyl-Tetrahydronaphthalinalkohols *rac*-**30**

Untersuchungen mittels chiraler Gaschromatographie ergaben ein 1:1 Verhältnis der vermuteten Tetrahydronaphthalin- und Naphthalin Nebenprodukten. Eines der beiden Signale unterteilte sich nochmals in ein enges 1:1 Verhältnis, vergleichbar mit dem Signal eines racemischen Gemisches. Es wurde die Bildung der beiden Nebenprodukte 1-Methylnaphthalin **62** und 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin *rac*-**61** angenommen. Zur Verifizierung dieser Annahme sollen die Verbindungen **60** (1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin), *rac*-**61** (1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin) und **62** (1-Methylnaphthalin) als Referenzsubstanzen hergestellt und anschließend zwecks eindeutiger Zuordnung gaschromatographisch vermessen werden.

2.7.2 Darstellung der Referenzsubstanzen **60**, *rac*-**61** und **62**

Zur Darstellung von 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** aus dem racemischen Alkohol **30** wird dieser mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in Toluol dehydratisiert. Nach destillativer Reinigung konnte das Alken **60**^[77] mit 89% Ausbeute isoliert werden (vergl.^[78]).

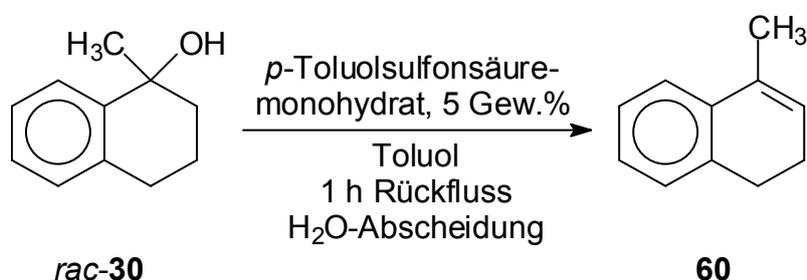


Abb. 64: Dehydratisierung des Alkohols *rac*-**30** zum Alken **60**

Das Alken **60** wird mit 10 mol% Palladium auf Kohle in Methanol zwei Tage unter Normalbedingungen hydriert. Das racemische Hydrierungsprodukt, 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61**, konnte mit 97% Ausbeute destillativ abgetrennt werden.^[79]

Das aromatische 1-Methylnaphthalin **62** wurde als Reinsubstanz von der Firma Fluka bezogen.

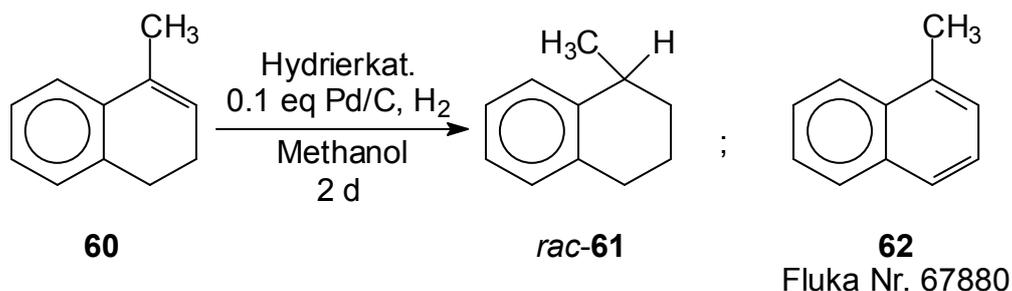


Abb. 65: Hydrierung des Alkens **60** zur racemischen Verbindung **61**

Durch gaschromatographische Referenzwertmessungen konnten die Verbindungen *rac*-**61** und **62** als Nebenprodukte des Reaktionsansatzes aus Kapitel 2.7.1 eindeutig zugeordnet werden. Die Entstehung dieser Nebenprodukte kann durch eine Disproportionierung aus dem Alken **60** erfolgen. Versuche zur Bestätigung dieser Annahme werden in Kapitel 2.7.4 beschrieben.

2.7.3 Die Bildung des Alkens, 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60**

Das Reaktionsschema der **Abbildung 63** zeigt die Bildung des Alkens **60** als Hauptprodukt beim Versuch der Durchführung einer Lewis-sauren Titan(IV)-vermittelten Kohlenstoff-Allylierung mit Allyltrimethylsilan **5**. Das Alken **60** kann theoretisch durch zwei mögliche Reaktionswege gebildet werden. Zum Einen durch die oben beschriebene Konkurrenzreaktion, eine Wassereliminierung, direkt aus dem Alkohol *rac*-**30**, oder zum Anderen durch eine Retro-En-Reaktion im Anschluss an eine Kohlenstoff-Allylierung.

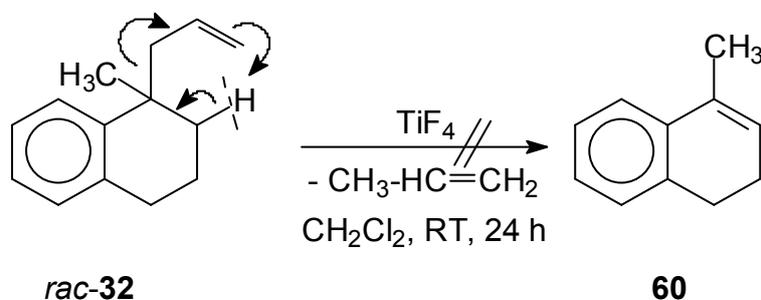


Abb. 66: Mögliche Retro-En-Reaktion des Allylierungsproduktes *rac*-**32**

Um eine der beiden Möglichkeiten auszuschließen, wurden 1.0 Äquivalente des Allylierungsproduktes, 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, *rac*-**32** und 1.0 Äquivalente 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** bei Raumtemperatur in Dichlormethan mit äquimolaren Mengen der Lewis-Säure Titan tetrafluorid versetzt. Bei einer möglichen Retro-En-Reaktion würde man das Alken **60** als Hauptprodukt erwarten. Der Reaktionsansatz wird nach zwei Tagen aufgearbeitet und mittels ^1H -NMR-Spektroskopie und Gaschromatographie untersucht. Das Alken **60** konnte nur noch in Spuren beobachtet werden, hingegen lag das 1-Methyl-1-allyltetrahydronaphthalin *rac*-**32** mit ca. 50% unverändert vor. Zusätzlich wurden ca. 25% 1-Methylnaphthalin **62** und ca. 24% 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin *rac*-**61** im Reaktionsgemisch gefunden.

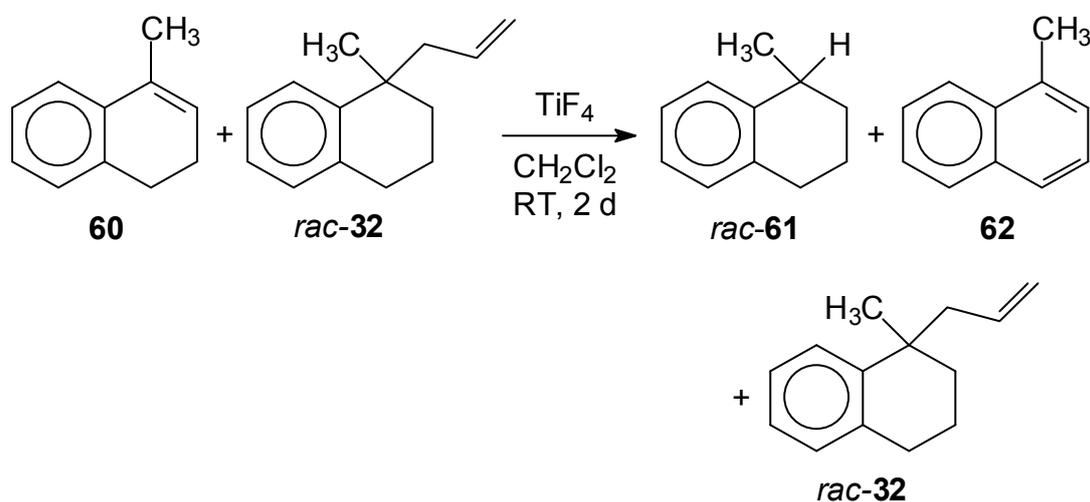


Abb. 67: Versuch zur möglichen Bildung des Alkens **60** durch Retro-En-Reaktion aus *rac*-**32**

Somit konnte eine Retro-En-Reaktion zur Bildung des Alkens **60** ausgeschlossen werden. Es muss durch eine Lewis-saure Titan(IV)-vermittelte Eliminierung direkt aus dem Alkohol *rac*-**30** entstehen. Die Vermutungen einer Disproportionierung des 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalins **60** zum 1-Methyltetrahydronaphthalin *rac*-**61** und 1-Methylnaphthalin **62** wird bestätigt und soll nachfolgend genauer untersucht werden.

2.7.4 Lewis-saure Disproportionierung

Die schon in Kapitel 2.7.2 vermutete und in Kapitel 2.7.3 beobachtete Disproportionierung des Alkens **60** soll hier durch Variationen der Lewis-Säuren und in Abhängigkeit ihrer eingesetzten molaren Mengen genauer untersucht werden. Zuerst wird das Alken **60** mit äquimolaren Mengen ($x = 1.0$ eq) der Lewis-Säure Titan(tetrafluorid) umgesetzt. Nach zwei Tagen wird das Reaktionsgemisch mittels chiraler Gaschromatographie untersucht. Die Disproportionierungsprodukte *rac*-**61** und **62** wurden insgesamt mit 87%igem Umsatz gebildet. Prozentual entfielen hierbei 43.5% auf das oxidierte Produkt **62**, 43.5% für beide Enantiomere des reduzierten Produktes *rac*-**61** und 13% auf das Eduktalken **60**.

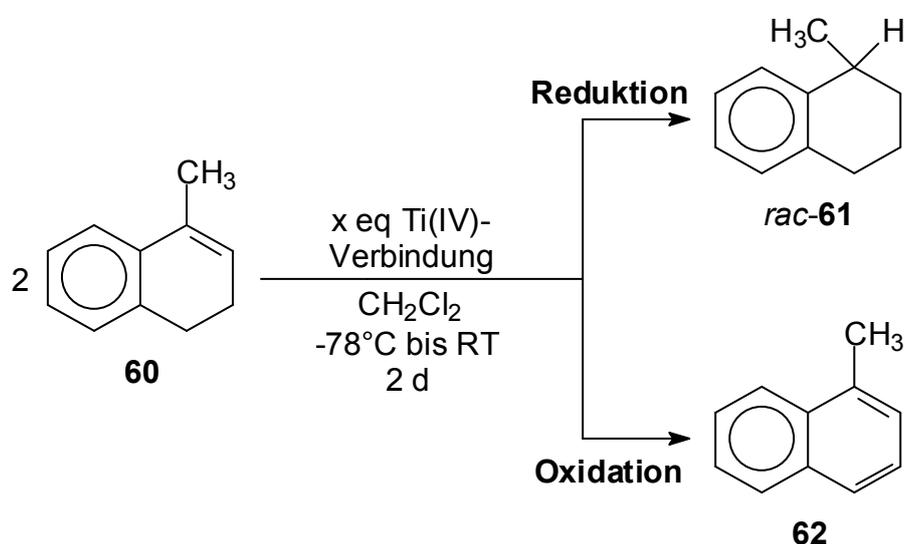


Abb. 68: Lewis-saure Disproportionierung des Alkens **60**

Analog zu den Lewis-sauren Kohlenstoff-Allylierungen soll hier auch eine katalytische Methode der Disproportionierung untersucht werden. Unter gleichen Reaktionsbedingungen werden nun substöchiometrische Mengen der Lewis-Säure Titan(tetrafluorid) ($x = 0.1$ eq) eingesetzt. Dabei konnte das Produktgemisch aus *rac*-**61** und **62** in 84%igem und das Edukt **60** in 16%igem Verhältnis zueinander beobachtet werden. Die vergleichbaren prozentualen Verhältnisse aller Substanzen der Reaktionsgemische ermöglichte eine katalytische Lewis-saure Titan(IV)-vermittelte Disproportionierung der 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin-Einheit.

Gestützt durch die gaschromatographische Analytik konnte das Produkt 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61** als Racemat nachgewiesen werden. Die Disproportionierung dieses Systems zeigt die Bildung eines neuen Stereozentrums an der C-1 Position des Tetrahydronaphthalins. Könnte der bei der Kohlenstoff-Allylierung verwendete chirale Difluorkomplex **20** eventuell eine stereoselektive Disproportionierung ermöglichen, um somit die Verbindung **61** enantioselektiv zu erhalten? Für die stöchiometrische Disproportionierung wird 1.0 Äquivalent des Mono-Chelat-Komplexes **20** und für die katalytische Disproportionierung 0.1 Äquivalente mit dem Alken **60** umgesetzt. Für $x = 1.0$ eq L^*TiF_2 konnte das Produktgemisch mit 96% Umsatz und für $x = 0.1$ eq L^*TiF_2 mit 93% Umsatz gaschromatographisch analysiert werden. Einen Enantiomerenüberschuss der Verbindung **61** konnte nicht festgestellt werden, sie wurde racemisch gebildet. Demnach zeigt die Disproportionierung auch mit dem chiralen Komplex **20** katalytische Aktivität, mit ca. 10% höherem Umsatz als die Versuche mit dem achiralem Titanetrafluorid, aber keine Enantioselektivität.

Übersicht der Disproportionierungen, Edukt: 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60**

<u>Nr.</u>	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Umsatz gesamt	anteilig <i>rac-61</i>	anteilig 62
<u>32.</u>	TiF ₄	1.0	87%	43.5%	43.5%
<u>33.</u>	TiF ₄	0.1	84%	42%	42%
<u>34.</u>	L*TiF ₂	1.0	96%	48%	48%
<u>35.</u>	L*TiF ₂	0.1	93%	46.5%	46.5%

Tabelle 10: Übersicht des Umsatzes der Disproportionierungen

2.7.5 Lewis-saure Reduktion des Dihydronaphthalins unter Oxidation von 1,3-Cyclohexadien **63** zu Benzol **64**

Bei der in Kapitel 2.7.4 beschriebenen Disproportionierung gestaltete sich die Trennung des Produktgemisches von 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin *rac-61* und 1-Methylnaphthalin **62** als schwierig. Das interessantere Produkt **61** sollte aus

dem Alken **60** selektiv durch eine Reduktion dargestellt werden. Um die oxidative Produktbildung von 1-Methylnaphthalin **62** zu unterdrücken, wird das Alken **60** mit äquimolaren Mengen 1,3-Cyclohexadien **63** umgesetzt. Hierbei konnte eine Oxidation des Diens **63** unter Aromatisierung zu Benzol **64** beobachtet werden. Das Alken **60** und das cyclische Dien **63** werden mit stöchiometrischen Mengen der Lewis-Säure Titan(tetra)fluorid unter gleichen Reaktionsbedingungen, siehe Kapitel 2.7.4, umgesetzt. Nach gaschromatographischen Untersuchungen bildet sich das Produkt *rac*-**61** und Benzol mit jeweils 45% Umsatz. Unter katalytischen Bedingungen, 10 mol% Titan(tetra)fluorid konnte das Reduktionsprodukt *rac*-**61** in 44%iger Ausbeute gewonnen werden.

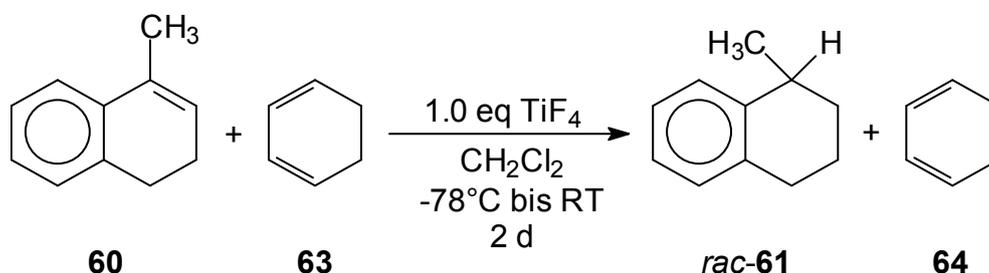


Abb. 69: Titan(IV)-vermittelte Redoxreaktion

Übersicht der Reduktion des Alkens **60** und der Oxidation des cyclischen Diens **63**.

<u>Nr.</u>	Titan(IV)- Verbindung	eq Ti(IV)	Umsatz gesamt	anteilig <i>rac</i> - 61	anteilig 64
<u>36.</u>	TiF ₄	1.0	90%	45%	45%
<u>37.</u>	TiF ₄	0.1	88%	44%	44%

Tabelle 11: Übersicht des Umsatzes der Redoxreaktionen

Disproportionierungen werden häufig bei anorganischen Verbindungen beobachtet, z.B. Manganometrie, Halogene und deren Halogenoxide oder bei elektrolytischen Prozessen. In der organischen Chemie lassen sich Disproportionierungen beispielsweise bei der Cannizzaro-Reaktion^[80] beobachten. Hierbei wird ein Aldehyd mit mittlerer Oxidationsstufe durch Umsetzen, mittels stöchiometrischer Mengen einer Base (Alkalimetallhydroxide), in einen primären Alkohol (tiefere

Oxidationsstufe) und eine Carbonsäure (höhere Oxidationsstufe) disproportioniert. Die Disproportionierung an der Dihydronaphthalin-Einheit mit stöchiometrischen und substöchiometrischen Mengen der eingesetzten Übergangsmetallkomplexen ist bisher literaturunbekannt. Mit der Wahl geeigneter organischer „Reduktions- oder Oxidationsmittel“ kann selektiv die oxidative oder reduktive Produktbildung am Dihydronaphthalin-System gesteuert werden.

2.8 Katalysezyklus und Mechanismus der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung (DYKAT) am Beispiel des Indan-Systems

Zur Aufklärung des Katalysezyklus und des Mechanismus der Lewis-sauren Titan(IV)-vermittelten Kohlenstoff-Allylierung an Trimethylsilylethern des 1-Methylindans soll die katalytische C-Allylierung **Nr. 6** aus **Tabelle 2**, Kapitel **2.2.3.2**, genauer untersucht werden. Sie zeigt mit 94% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 98.9% das beste stereoselektive Allylierungsergebnis, der in dieser Arbeit umgesetzten Substrate.

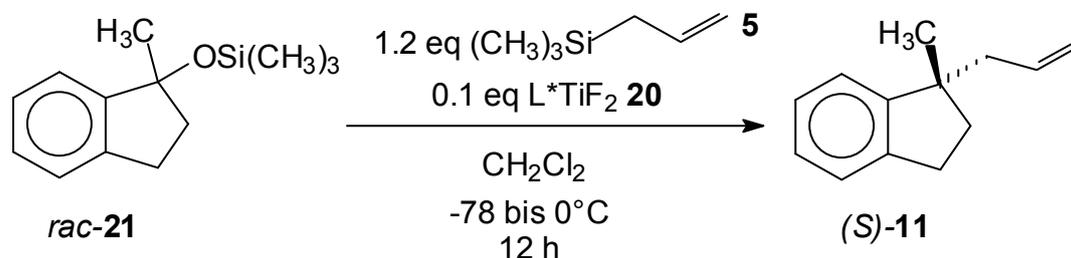


Abb. 70: Enantioselective katalytische Kohlenstoff-Allylierung

2.8.1 Katalysezyklus der Kohlenstoff-Allylierung

Das Reaktionsgemisch der in **Abbildung 70** dargestellten C-Allylierung wird jeweils vor den chromatographischen Untersuchungen über Celite filtriert, um den chiralen Difuortitankomplex **20** abzutrennen. Zwei unabhängige Analysemethoden sollen das Prinzip des Katalysezyklus aufklären: 1) Untersuchungen mittels chiraler Gaschromatographie (GC), 2) Untersuchungen mittels chiraler Gaschromatographie und gekoppelter Massenspektrometrie (GC-MS). Im Vorfeld wurde das Substrat, 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan *rac*-**21**, der Reaktand Allyltrimethylsilan **5** (Fluka Chemika, Nr. 06073), das Lösungsmittel Dichlormethan und das Allylierungsprodukt, 1-(2-Propenyl)-1-methylindan (*S*)-**11**, als Reinsubstanzen zur Referenzwertermittlung vermessen. Es wird vermutet, dass sich bei der katalytischen Allylierung Hexamethyldisiloxan als Begleitprodukt finden lässt. Zur Referenzwertermittlung wurde es als Reinsubstanz von der Firma Acros Organics, Nr. 194791000, bezogen.

Zuerst wird das Reaktionsgemisch aus **Abbildung 70** gaschromatographisch untersucht. Nach eindeutiger Zuordnung aller Signale konnte folgendes prozentuales Verhältnis beobachtet werden:

Substanz	Retentionszeit (t_R)	Intensität
Dichlormethan	1.19 min	72%
Hexamethyldisiloxan	1.85 min	11%
Allyltrimethylsilan 5	2.43 min	4%
1-(2-Propenyl)-1-methylindan (<i>S</i>)- 11	4.37 min	12%
1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan <i>rac</i> - 21	5.87 min	1%

Tabelle 12: Untersuchung des Reaktionsgemisches mittels chiraler GC

In analoger Weise wurde das Reaktionsgemisch aus **Abbildung 70** auch mit GC-MS vermessen. Zuvor wurde das leichter flüchtige Dichlormethan und das Allyltrimethylsilan abgetrennt.

Substanz	Retentionszeit (t_R)	Fragment [M^+]	Intensität
Hexamethyldisiloxan	8.29 min	162	47%
1-(2-Propenyl)-1-methylindan (<i>S</i>)- 11	9.28 min	172	49%
1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan <i>rac</i> - 21	11.47 min	148 [M^+ -SiMe ₃]	4%

Tabelle 13: Untersuchung des Reaktionsgemisches mittels GC-MS

Die Ergebnisse der Analytik zeigen, dass Hexamethyldisiloxan und das Allylierungsprodukt in annähernd gleichen Verhältnissen vorliegen. Die Trimethylsilanolat-Abgangsgruppe des Substrates bindet an die nach der Allylierung freiwerdende Trimethylsilyl-Einheit aus dem Reaktand. Die Verbindung beider Fragmente wird durch die hohe Silicium-Sauerstoff-Affinität begünstigt. Hierbei kommt es folglich nicht zur irreversiblen Blockierung des Mono-Chelat-Komplexes **20** durch die Silanolat-Abgangsgruppe, der Titankomplex ist für weitere Allylierungen verfügbar und lässt eine katalytische Reaktionsführung zu.

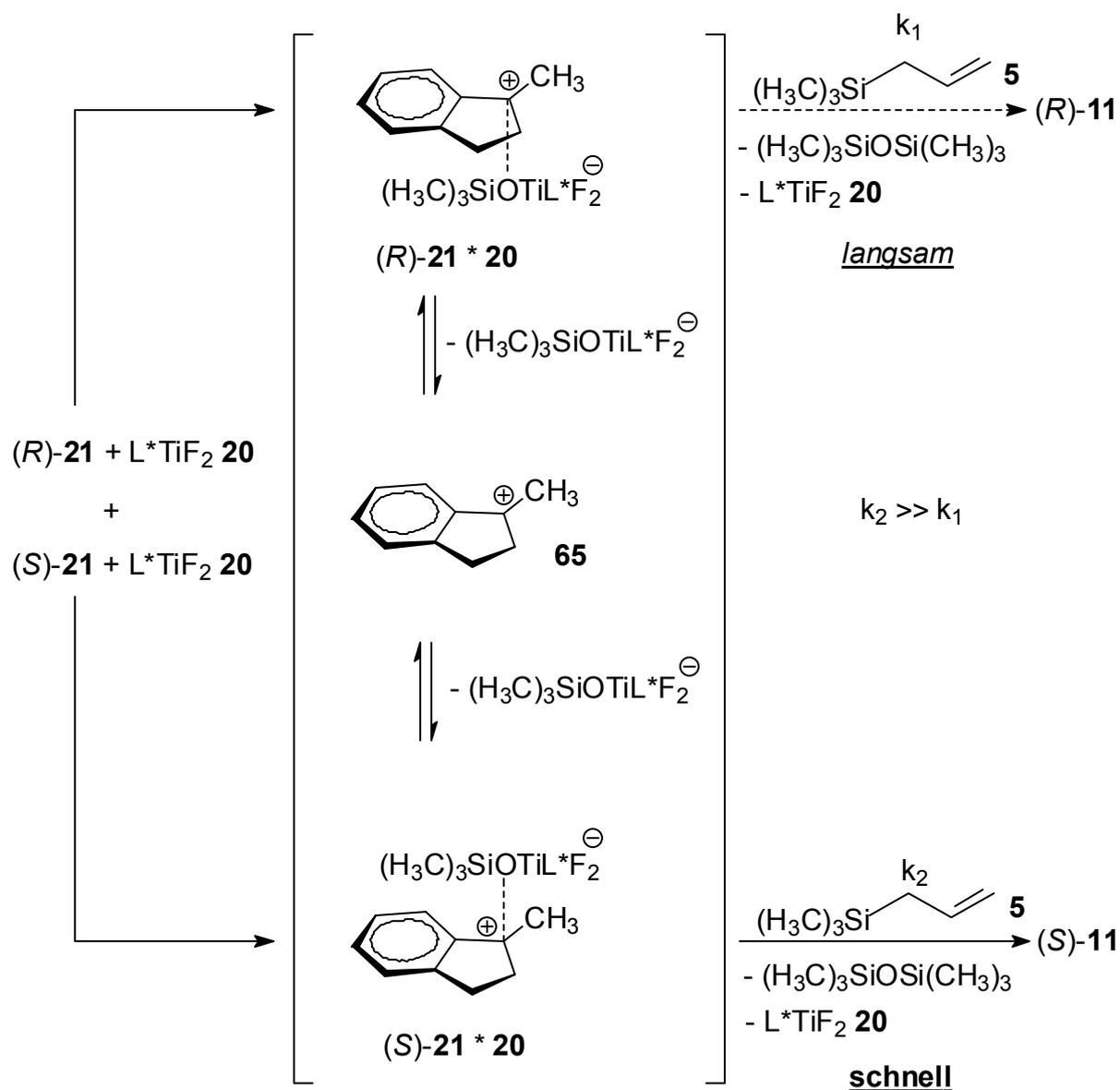


Abb. 72: Dynamisch-kinetische asymmetrische Kohlenstoff-Allylierung

Der große sterische Anspruch des Mono-Chelat-Komplexes **20** blockiert selektiv eine Seite des Indanylkations, daher erfolgt die Allylierung auf der dem Titankomplex gegenüberliegenden Seite des Indanylkations.^[35,81] Die Allylsubstitution mit Lewis-Säuren des Titan(IV) ist mechanistisch, bezüglich ihrer Zwischenstufe, eher mit einer S_N2 -Reaktion zu vergleichen.

Die, in **Abbildung 72** beschriebene dynamisch-kinetische asymmetrische Kohlenstoff-Allylierung, lässt sich auch durch ein Energiediagramm^[20] ausdrücken. Hierbei wird die bevorzugte Bildung des Überschussenantiomers (**S**)-**11** unter kinetischen Gesichtspunkten verdeutlicht. Die freien Aktivierungsenergien (ΔG_1^\ddagger ,

zeigt Regelmäßigkeiten bezüglich der chemischen Substrateigenschaften. Bei den planaren, prochiralen Carbonylverbindungen unterscheidet man - unter Prioritätsberücksichtigung der Substituenten - zwischen einem *re*- und *si*-Seiten-Angriff der Nucleophile auf das positiviert Carbonylkohlenstoffatom. Die Blockierung der einen Seite, und die bevorzugte Addition der Nucleophile an der anderen Seite, führt direkt zur Bildung eines definiert konfigurierten Stereoisomers. In vergleichbarer Art und Weise ist auch das planare Carbeniumion bei der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung (DYKAT) „prochiral“. Unter zur Hilfenahme der formalen *re*- und *si*-Seiten-Terminologie soll nun die Übertragung des Allylrestes auf das diastereomere Komplex-Substrat-Kontaktionenpaar untersucht werden. Bei der stereoselektiven C-Allylierung an reinen Kohlenwasserstoff-Substraten kann eine bevorzugte Anlagerung des Mono-Chelat-Komplexes **20** auf der *si*-Seite und eine nucleophile Allylsubstitution an der *re*-Seite beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der Prioritäten können hierbei die (*S*)-konfigurierten Allylierungsprodukte des Indan-, Tetrahydronaphthalin- und Phenylethan-Systems erhalten werden, (*S*)-**11**, (*S*)-**32** und (*S*)-**36**.

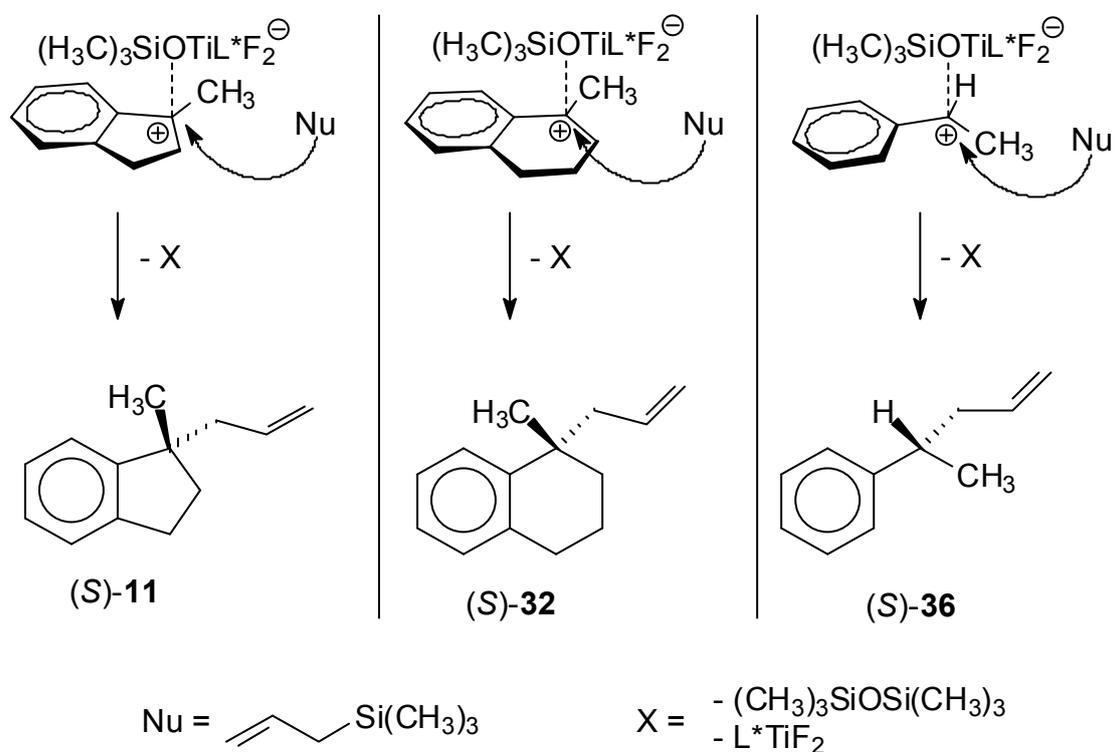


Abb. 74: Enantioselektive Lewis-Säure-vermittelte Kohlenstoff-Allylierung an reinen Kohlenwasserstoff-Substraten

Bei der stereoselektiven Kohlenstoff-Allylierung an den Sauerstoff- oder Stickstoff-heterocyclischen Substraten kann eine bevorzugte Anlagerung des Mono-Chelat-Komplexes **20** auf der *re*-Seite und eine nucleophile Allylsubstitution an der *si*-Seite beobachtet werden. Die genau entgegengesetzte Anlagerung, im Vergleich zu den Kohlenwasserstoff-Substraten, ist vermutlich auf eine spezifische Wechselwirkung des chiralen Difluortitankomplexes **20** mit den Heteroatomen, Sauerstoff und Stickstoff, des Ringsystems zurückzuführen. Unter Berücksichtigung der Prioritäten können hierbei die (*R*)-konfigurierten Allylierungsprodukte des Pyran- und Cbz-geschützten Piperidin-Systems erhalten werden, (*R*)-**42** und (*R*)-**55**.

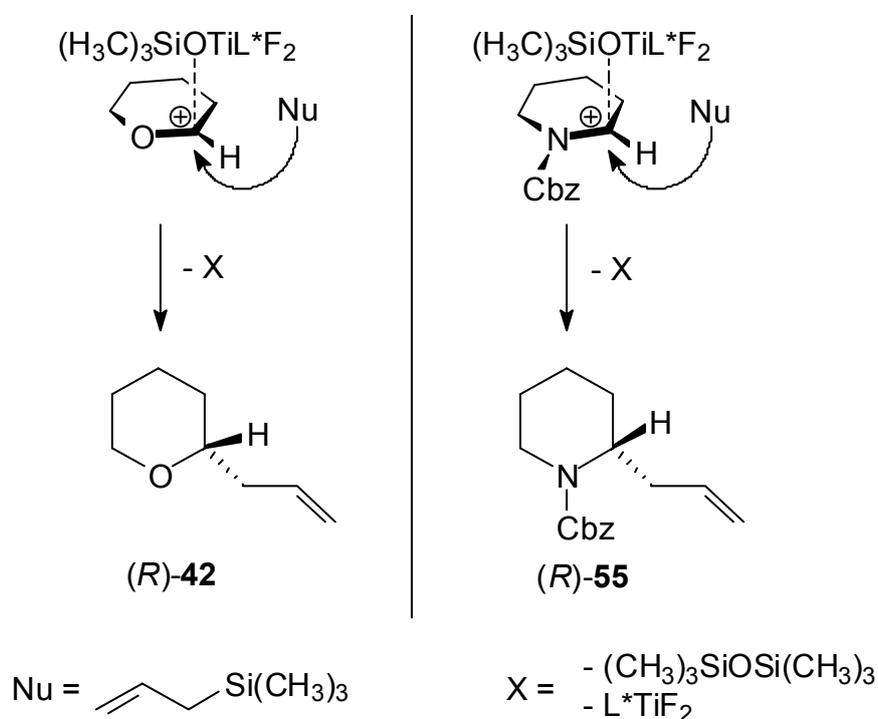


Abb. 75: Enantioselektive Lewis-Säure-vermittelte Kohlenstoff-Allylierung an Sauerstoff- und Stickstoff-Heterocyclischen Substraten

2.8.4 Reaktionsverlauf via Carbenium-Intermediat?

Die mechanistische Interpretation der Lewis-sauren Titan(IV)-vermittelten Kohlenstoff-Allylierung mittels der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung (DYKAT) setzt die kurzzeitige Existenz eines Carbeniumions oder

zumindestens eine stark positive Partialladung des stereogenen Kohlenstoffs im diastereomeren Kontaktionenpaar voraus. ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen und weitere Versuche mit der Lewis-Säure Titan tetrafluorid und dem chiralen Difluortitankomplex **20** an speziell ausgewählten Systemen sollen im weiteren Aufschluss über eine mögliche Existenz eines Carbeniumions geben.

2.8.4.1 ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen

Kohlenstoffatome, die eine partielle Positivierung oder einen kationischen Charakter besitzen, zeigen bei ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchungen eine Tieffeldverschiebung. Betrachtet man das Methinkohlenstoffatom (C-1) im Indan-System, dann sollte bei der Anlagerung der Lewis-sauren Titan(IV)-Verbindung eine Tieffeldverschiebung zu beobachten sein. Der tertiäre 1-Methylalkohol *rac*-**10** und der Trimethylsilylether *rac*-**21** werden in absolutem d_3 -Acetonitril jeweils mit äquimolaren Mengen der Lewis-Säuren Titan tetrafluorid und Mono-Chelat-Komplex **20** versetzt. Die Reaktionsansätze werden innerhalb zwei Stunden von -78°C bis auf 0°C aufgetaut. Unter inertem Bedingungen wird eine Probe entnommen und sofort mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie untersucht.

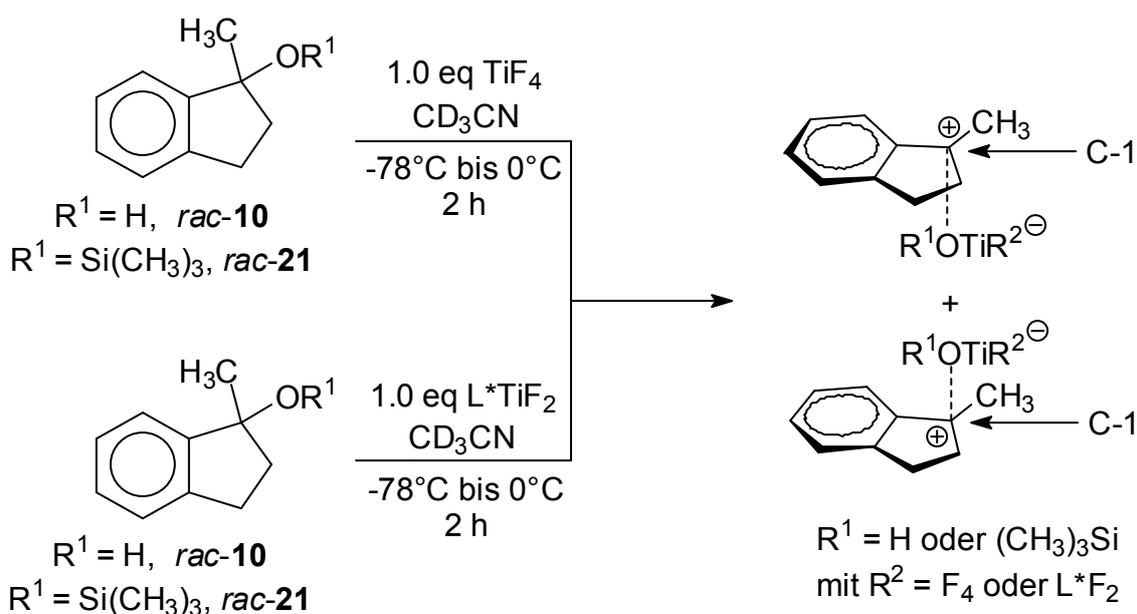


Abb. 76: Umsetzung der beiden Substrate *rac*-**10** und *rac*-**21** mit Lewis-Säuren

Vergleicht man die chemische Verschiebung der beiden Reinsubstanzen, mit denen der unterschiedlichen diastereomeren Komplexionenpaare, so kann eine Tieffeldverschiebung von ca. $\Delta \delta$ [ppm] = 37 festgestellt werden. Alle chemischen Verschiebungen des Methinkohlenstoffatoms der in **Abbildung 76** dargestellten Reaktionsvarianten sind aus der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Nr.	Substanz/- gemisch	Verhältnis	δ [ppm] des C-1
38.	<i>rac-10</i>	Reinsubstanz	81.2
39.	<i>rac-10</i> * TiF ₄	1 :1	119
40.	<i>rac-10</i> * L*TiF ₂	1 :1	118.8
41.	<i>rac-21</i>	Reinsubstanz	83.3
42.	<i>rac-21</i> * TiF ₄	1:1	119
43.	<i>rac-21</i> * L*TiF ₂	1:1	119

Tabelle 14: ¹³C-NMR-Untersuchungen am C-1-Atom des Indan-Systems in CD₃CN

In der Literatur sind Tieffeldverschiebungen, sowohl bei der Überführung von Trimethylsilylenolaten in Trialkoxytitanenolate am Vinylkohlenstoffatom von ca. 15 ppm^[34], als auch bei der Komplexierung von Ketonen mit Titanetetrachlorid am carbonylischen Kohlenstoffatom von ca. 11 ppm^[82a] beschrieben worden. Tieffeldverschiebungen von ca. 37 ppm, die hier am Indan-System beobachtet wurden, weisen eindeutig auf eine positive Partialladung am stereogenen Kohlenstoffatom hin.

2.8.4.2 Versuche zur Carbeniumion-Existenz

Nucleophile Substitutionen erster Ordnung (S_N1-Reaktionen) sind wegen ihrer Substituenteneffekte besonders bei tertiären Alkylsubstraten begünstigt. Dabei bildet sich ein stabilisiertes Carbeniumion als Zwischenprodukt. Um Hinweise auf einen Carbeniumionencharakter des Substrats im Racemisierungsgleichgewicht bei der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Kohlenstoff-Allylierung zu finden, werden

zwei verschiedene tertiäre Alkohole unter Lewis-sauren Reaktionsbedingungen getestet.

Bei -78°C werden 1-Methylindan-1-ol *rac-10* mit 1.5 eq Titantetrafluorid versetzt. Nach kurzer Zeit wird ein Überschuss von Methanol dem Reaktionsgemisch zugeführt. Nach dem Auftauen und anschließender säulenchromatographischer Reinigung kann das Produkt 1-Methyl-1-methoxyindan *rac-66* in 95%iger Ausbeute isoliert werden.

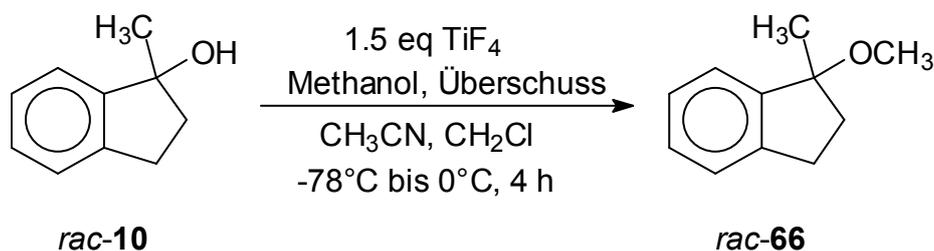


Abb. 77: Darstellung von 1-Methyl-1-methoxyindan *rac-66*

Eine Hydroxygruppe ist auf Grund ihrer hohen Basenstärke eine schlechte Abgangsgruppe bei nucleophilen Substitutionen. Die irreversible Bindung der Lewis-Säure Titantetrafluorid an die Hydroxygruppe des tertiären Indanylalkohols bildet ein Kontaktionenpaar, und lässt keine nucleophile Substitutionsreaktion der Hydroxygruppe mehr zu. Durch diese Komplexbildung/Kontaktionenpaarbildung wird das Carbenium-artige Intermediat stabilisiert. Der partiell positiv geladene Kohlenstoff des Kontaktionenpaars kann im Anschluss von Methanol nucleophil substituiert werden. Diese Ergebnisse unterstreichen den Carbeniumion-Charakter des Methinkohlenstoffatoms.

Eine Solvolyse von Cyclopropylmethylchlorid liefert sowohl das direkte Substitutionsprodukt Cyclopropylmethanol **68**, Cyclobutanol **74** und in Folge der Cyclopropylcarbanyl-Umlagerung^[82b] den Homoallylalkohol **73**. Die Lage des Gleichgewichts ist von der Stabilität der Carbeniumionen abhängig. Um zu prüfen, ob bei der Titan(IV)-katalysierten Kohlenstoff-Allylierung eine Carbeniumionen-Zwischenstufe gebildet wird, wurde das Cyclopropylderivat **68** untersucht.

Zum Aufbau eines tertiären Cyclopropylalkohols wird Cyclopropylmethylketon **67** bei -78°C mit einer Phenyllithiumlösung in Diethylether umgesetzt. Nach destillativer Reinigung konnte 1-Cyclopropyl-1-phenylethan-1-ol *rac-68* in 92%iger Ausbeute erhalten werden.

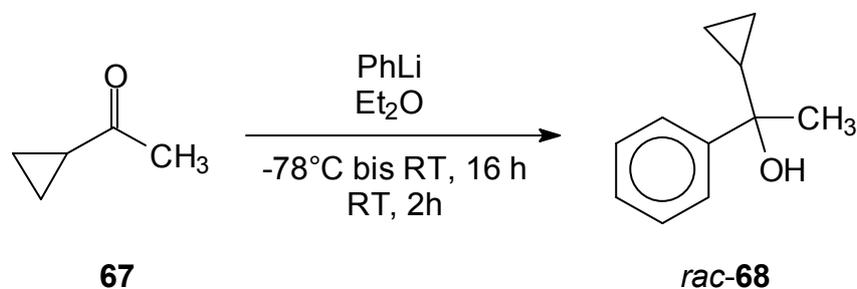


Abb. 78: Darstellung des tertiären Cyclopropylphenylethanol *rac-68*

Anschließend wird der Alkohol *rac-68* mit der Lewis-Säure Titan tetrafluorid bei -78°C versetzt. Nach dem Auftauen bis 0°C wird zum Reaktionsansatz noch Allyltrimethylsilan **5** gegeben. Das Allylierungsprodukt, 1-Cyclopropyl-1-(2-propenyl)-phenylethan-1-ol *rac-69*, konnte nicht beobachtet werden.

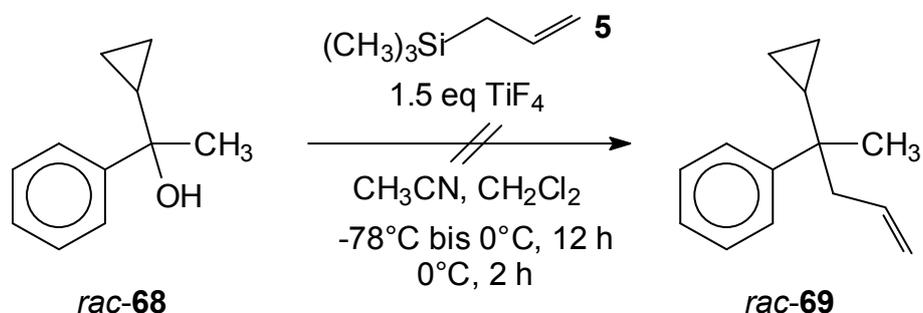


Abb. 79: Versuch zur Darstellung von 1-Cyclopropyl-1-(2-propenyl)phenylethan-1-ol *rac-69*

Analog zu der in **Abbildung 79** beschriebenen Reaktion wurde das racemische Substrat **68** auch mit dem chiralen Difluortitankomplex **20** umgesetzt. Auch bei dieser Lewis-Säure-Variation konnte das Auftreten von 1-Cyclopropyl-1-(2-propenyl)-phenylethan-1-ol *rac-69* nicht beobachtet werden. Die bei Bildung des Carbeniumions **70** erwarteten Umlagerungsprodukte **73** und **74** entstehen ebenfalls nicht. Folgende

Abbildung soll die mögliche Produktbildung aus den Intermediaten **72** und **71** veranschaulichen.

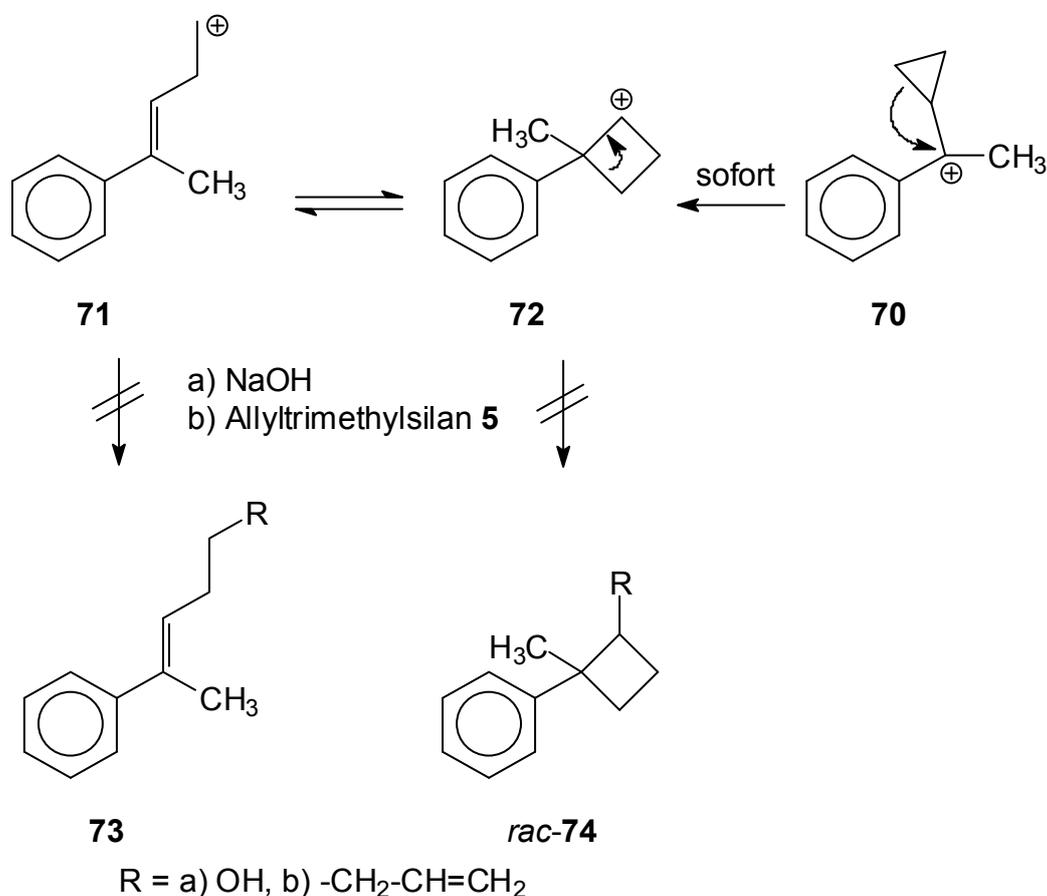


Abb. 80: Mögliche Produktbildungen aus dem Carbeniumionen-Gleichgewicht

Des Weiteren wurden die Reaktionsansätze des Substrats *rac*-**68** mit Titan tetrafluorid und der chiralen Lewis-Säure **20** auch in Abwesenheit von Allyltrimethylsilan **5** durch die Zugabe einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung hydrolysiert. Die dabei erwarteten Alkohole *rac*-**68**, **73a** oder *rac*-**74a** konnten nicht nachgewiesen werden.

Wenn das racemische Allylierungsprodukt **69** entstanden wäre, könnte man eine Carbokationbildung, auf Grund der Annahme eines $\text{S}_{\text{N}}2$ -Allylierungs-Mechanismus, ausschließen. Bei allen Reaktionsvariationen bildet sich ein Kohlenwasserstoff-Polymergemisch. Kationische Polymerisationen mit Lewis-Säuren, z.B. Bortrifluorid, als Starter sind literaturbekannt. Dabei initiiert die Lewis-Säure das Entstehen eines Carbeniumions. Die hier beobachtete Polymerisation mit Lewis-sauren Titan(IV)-Verbindungen lässt sich mit einer Carbeniumionen-Existenz erklären.

In der Literatur wurden schon Oxocarbeniumionen als Intermediate bei Lewis-sauren Kohlenstoff-Allylierungen an Sauerstoff-Heterocyclen beschrieben.^[83,84] Die **Abbildung 81** zeigt, ausgehend von 2-Acetoxy-5-alkoxytetrahydropyran, ein nachweislich stabiles Oxocarbeniumion bei der Lewis-sauren Kohlenstoff-Allylierung. Die stereoselektive C-Allylierung mit Bortrifluorid und Allyltrimethylsilan zeigte in 2,5-Position ein *cis,trans*-Produktverhältnis von 1:99. Am Stickstoff-Heterocyclus, Piperidin-System, können vergleichbare Iminiumion-Intermediate ein cyclisches C-2-Carbeniumion stabilisieren.

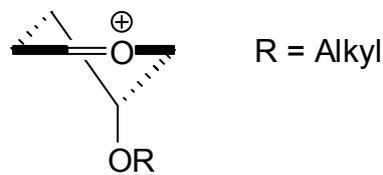


Abb. 81: Eine mögliche Konformation des Tetrahydropyran-Oxocarbeniumions

3. Zusammenfassung und Ausblick

Es gibt viele Beispiele für eine nucleophile Addition von Allylmetall-Reagentien an prochirale Aldehyde und Ketone. Die Gewinnung enantiomerenreiner Kohlenstoff-Kohlenstoff Verknüpfungsprodukte aus racemischen Edukten unter Lewis-saurer Titan(IV)-vermittelter Kohlenstoff-Allylierung, im Sinne einer dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung, war bisher noch nicht bekannt. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass enantioselektive Kohlenstoff-Allylierungen, ausgehend von racemischen Substraten, mit einem chiralen Difluortitankomplex **20** möglich sind. Mithilfe des reaktiven Komplexes, basierend auf einer 2-Amino-1,1,2-triphenylethanol-Einheit, und Allyltrimethylsilan konnten stereoselektive Allylsubstitutionen von Hydroxy-, Trimethylsiloxy- und Alkoxygruppen an racemischen Substrate erzielt werden. Die hier beschriebene dynamisch-kinetische asymmetrische Umwandlung von racemischen Substraten, deren Abgangsgruppen sich an besonders aktivierten Positionen befinden, bietet einen effizienten Zugang zu Verbindungen mit quartären stereogenen Kohlenstoffzentren.

Die Umwandlung der racemischen Alkoholsubstrate in ihre Trimethylsilyl- und Alkylether eröffnet erstmals die Möglichkeit substöchiometrische Mengen des chiralen Titankomplexes bei der Kohlenstoff-Allylierung einzusetzen. Trotz der Sauerstoffpräsenz in diesen Abgangsgruppen gelang es, die Titan(IV)-vermittelte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung nicht nur katalytisch, sondern auch mit hoher Enantioselektivität, im Sinne der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung, zu realisieren.

Diese neuartige Titan(IV)-katalysierte Allylsubstitution einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung konnte an carbocyclischen, racemischen Kohlenwasserstoff-Substraten mit hohen Enantioselektivitäten (> 92% e.e.) beobachtet werden. Eine enantioselektive Kohlenstoff-Allylierung ließ sich auch auf offenkettige Kohlenwasserstoff-Substrate, bei denen das stereogene Zentrum (C-1) nicht in ein gesättigtes Ringsystem eingebunden war, mit Enantioselektivitäten von 90% e.e. übertragen.

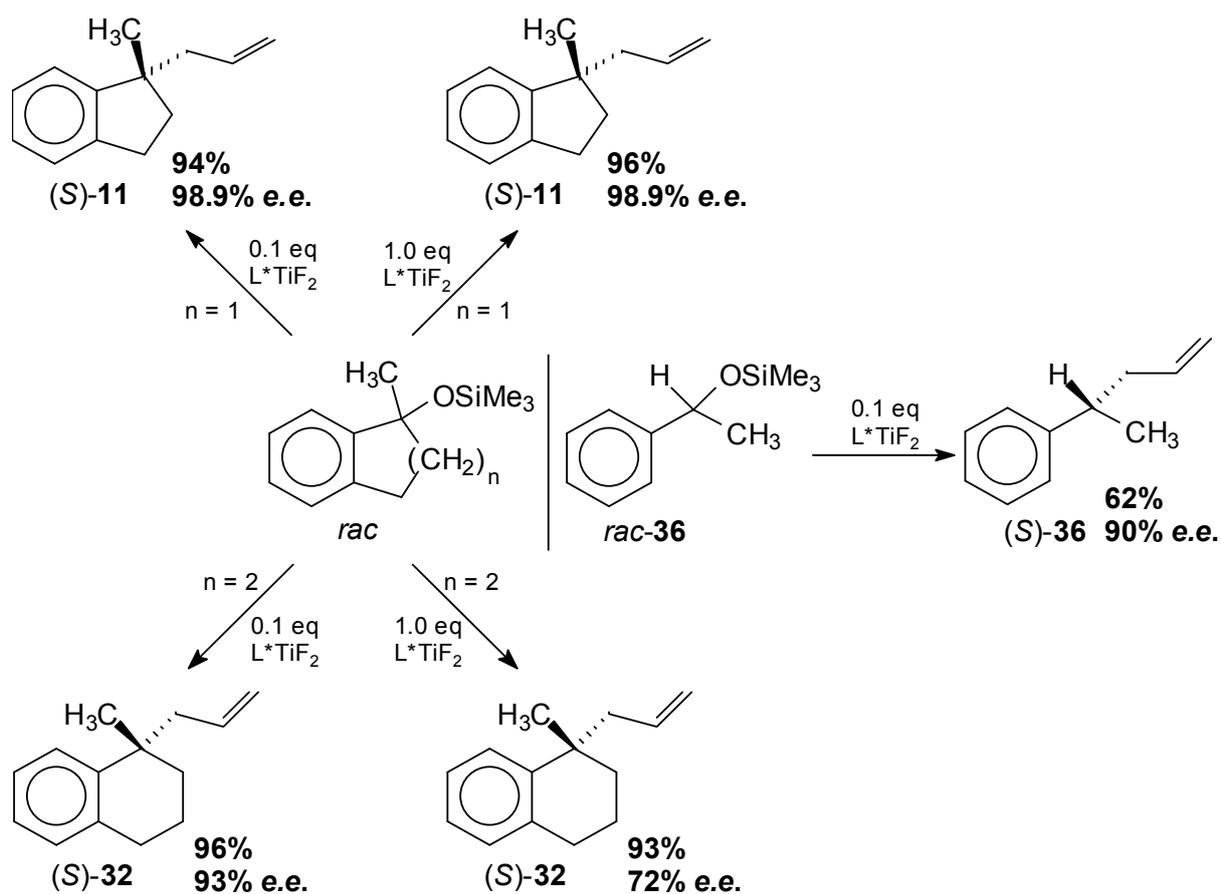


Abb. 82: Enantioselektive C-Allylierung am Indan-, Tetrahydronaphthalin- und Phenylethan-System

Alle carbocyclischen Allylierungsprodukte konnten in Ausbeuten > 93% erhalten werden. Die drastischeren Reaktionsbedingungen (Erhitzen unter Rückfluss), auf Grund der Reaktionsträgheit des Substrats, machen sich beim offenkettigen Phenylethan-System in der Enantioselektivität bemerkbar. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Überschussallylierungsenantiomere erfolgte durch direkten Drehwertvergleich, oder nach Korrelationssynthesen unter Konfigurationserhalt und anschließendem Drehwertvergleich der literaturbekannten enantiomerenreinen Verbindungen.

Die Ausdehnung der stereoselektiven Titan(IV)-vermittelten Kohlenstoff-Allylierung auf heterocyclische-Systeme stellte ein reizvolles Ziel dar. Hierbei konnte eine große Anwendungsbreite der Kohlenstoff-Allylierung mit Titan(IV)-Reagentien festgestellt werden. Auch bei den racemisch eingesetzten Trimethylsilyl- und Alkylethern der Heterocyclen Tetrahydropyran und Cbz-geschütztes Piperidin konnte eine

enantioselektive Produktsteuerung erzielt werden. Das stereogene Zentrum ist in α -Stellung zum Heteroatom im Ringsystem eingebunden. Die Allylierungsprodukte konnten mit über 75%igen Ausbeute und mit einer Enantioselektivität von 42% bis 79% e.e. erhalten werden. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Überschussallylierungsenantiomere erfolgte durch direkten Drehwertvergleich mit literaturbekannten enantiomerenreinen Verbindungen.

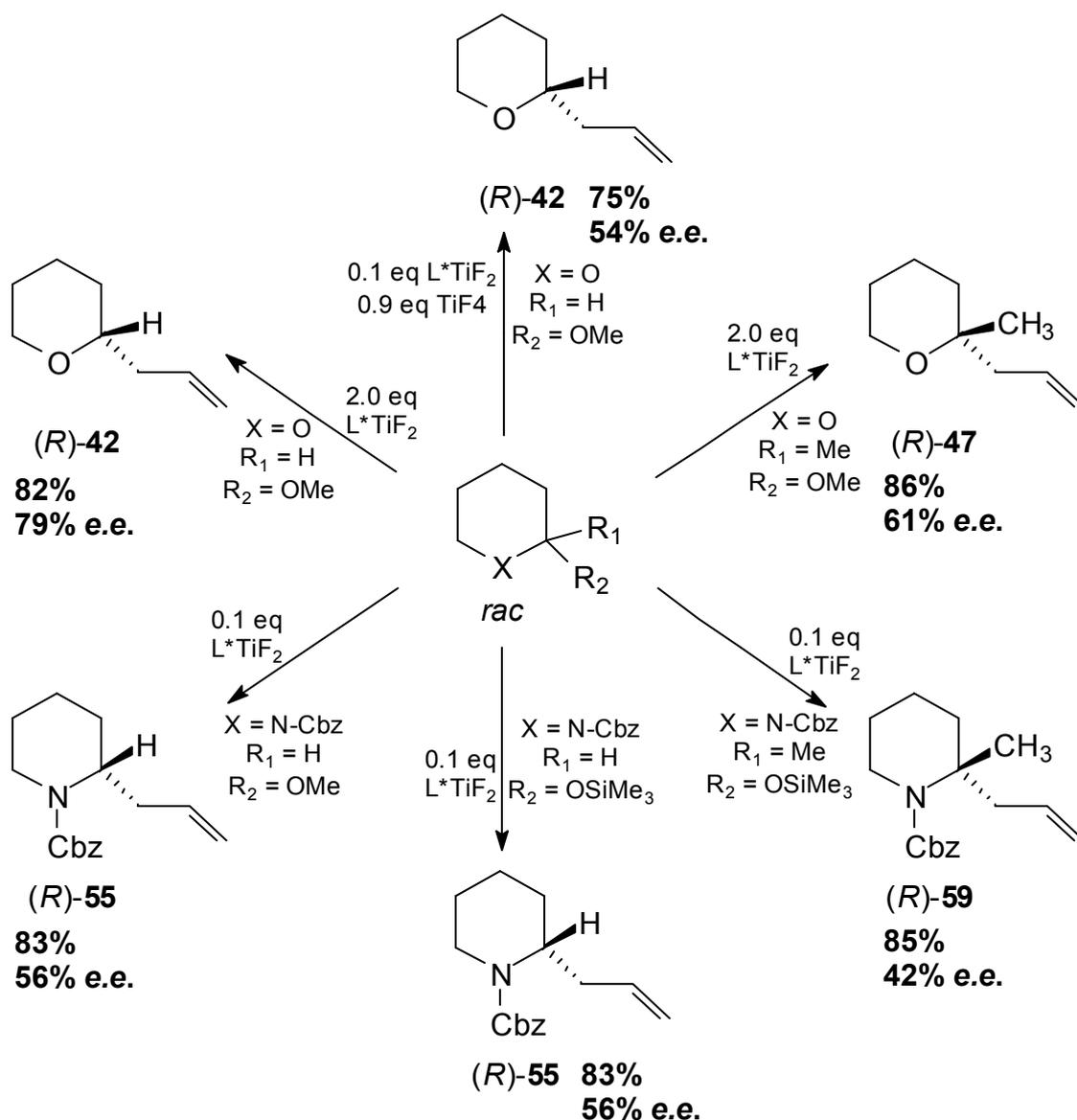


Abb. 83: Enantioselektive C-Allylierung an O,O-Acetalen und N,O-Acetalen

Eine katalytische Aktivität des Titan(IV)-Komplexes konnte bei der Kohlenstoff-Allylierung der racemischen N,O-Acetale beobachtet werden. Bei den racemischen

O,O-Acetalen wurden die Ausbeuten und Enantioselektivitäten durch den Einsatz doppelstöchiometrischer Mengen des Titan(IV)-Komplexes deutlich gesteigert.

Die, bisher unbekannte, stereoselektive Lewis-saure Titan(IV)-katalysierte Kohlenstoff-Allylierung eines racemischen Siloxy- oder Alkoxystrats, die als dynamisch-kinetische Umwandlung erfolgt, konnte im Rahmen dieser Arbeit am 1-Methylindan-System erstmals mit hohen Enantioselektivitäten von fast 99% e.e. und Ausbeuten > 94% gezeigt werden. Diese nicht substratspezifische, neuartige Methode der C-C-Verknüpfungsreaktion, kann in vielerlei Hinsicht einen Zugang zu neuen quartären Molekül-Bausteinen ermöglichen.




 Zunahme der Enantioselektivität der Lewis-sauren Titan(IV)-vermittelten Allylsubstitution

Abb. 84: Verhalten der racemischen Substrate bezüglich ihrer enantioselektiven Produktsteuerung

Darüber hinaus konnte im Rahmen dieser Arbeit die Titan(IV)-katalysierte Disproportionierung des 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalins **60** beobachtet werden, die zu gleichen Teilen das Reduktionsprodukt 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin *rac*-**61** und das Oxidationsprodukt 1-Methylnaphthalin **62** liefert.

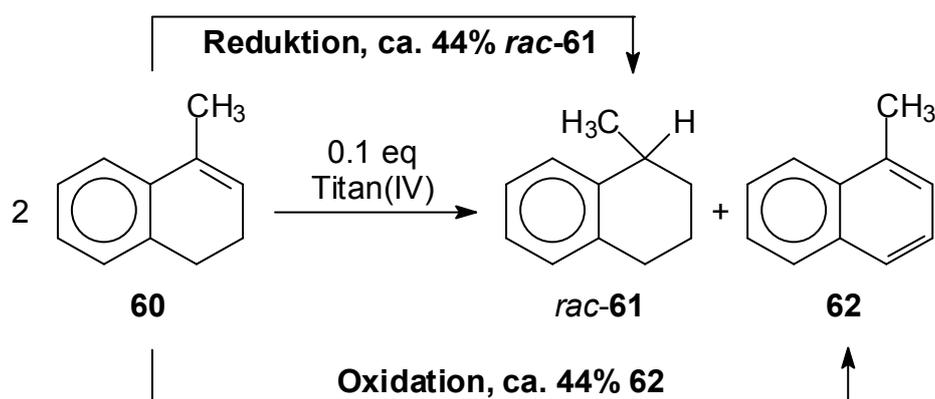


Abb. 85: Disproportionierung der 3,4-Dihydronaphthalin-Einheit

Wird Cyclohexdien **63** mit 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** zu 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin *rac*-**61** umgesetzt, kann Einfluss auf die Reaktionssteuerung zugunsten des reaktiv oder oxidativ gebildeten Produktes genommen werden.

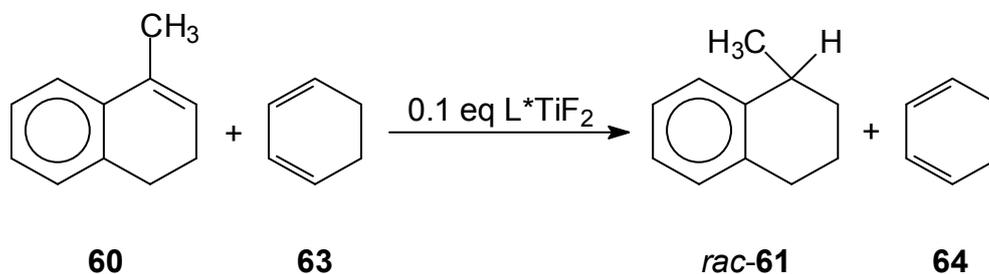


Abb. 86: Katalytische Titan(IV)-vermittelte Redoxreaktion

Unter katalytischer Verwendung des chiralen Difluortitankomplexes **20** konnte im Rahmen dieser Arbeit bei der in **Abbildung 86** dargestellten Redoxreaktion keine Enantioselektivität beobachtet werden.

Die hier vorgestellte Titan(IV)-katalysierte Kohlenstoff-Allylierung konnte, bezüglich ihrer Anwendungsbreite, einerseits durch eine Substratvariation und andererseits auch durch eine Nucleophilvariation ausgedehnt werden. So sind sowohl auf der Substat-Seite Allylierungen an Fluoren-, Dihydroanthracen-, Arylkohlenwasserstoff- oder Schwefel-heterocyclischen-Einheiten, als auch auf der Kohlenstoff-Nucleophil-Seite Umsetzungen mit substituierten Allylsilanen oder Silylenolethern denkbar. Zur Erhöhung der Lewis-Acidität des chiralen Difluortitankomplexes können am Alkoxyiminliganden auch noch weitere funktionelle Gruppen, die als Elektronenakzeptoren wirken, eingeführt werden. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit könnte eine Titan(IV)-vermittelte Alternative zur Tsuji-Trost Reaktion^[85,86] darstellen. Hierbei erscheint es reizvoll, racemische Allylacetatsubstrate mit Lewis-sauren Titanaten stereoselektiv mit den oben beschriebenen Kohlenstoff-Nucleophilen umzusetzen. Titan könnte alternativ die bisher bekannten toxischen Übergangsmetalle Palladium, Iridium oder Rhodium ersetzen. Im Sinne der dynamisch-kinetischen asymmetrischen Umwandlung könnte bei der Titan(IV)-vermittelten Kupplungsreaktion die Regioselektivität, in Abhängigkeit der sich bildenden 1,3-ständigen diastereomeren Kontaktionenpaare, unter dem Einfluss harter oder weicher Nucleophile untersucht werden.

4. Experimenteller Teil

Mein Dank gilt Herrn Dipl.-Chem. Stefan T. Lachenicht, Herrn Dr. Thorsten Meier und Herrn Dipl.-Chem. Okan Coşcun für die stete Diskussionsbereitschaft und ihre sowohl fachbezogene als auch kollegiale Unterstützung.

Folgenden organischen Vertiefungspraktikanten möchte ich für ihre Unterstützung und Mitarbeit im Rahmen ihres organischen Praktikums während des Hauptstudiums danken - Herrn Dipl.-Chem. Norman Krings für die Darstellung des Difluortitankomplexes, Herrn Dr. Oliver Kretschmann für die Mitarbeit am Tetrahydropyransystem und Frau Dipl.-Chem. Dimitrula Cougali für ihre Mitarbeit am Piperidinsystem.

Ebenso danke ich Frau Sabine Houben für die Bereitstellung von einigen Synthesestufen und ihre präparative Mitarbeit.

Bei dem ehemaligen und aktuellen Arbeitskreis bedanke ich mich recht herzlich bei - Dr. Thorsten Meier und Dr. Boris Féaux de Lacroix für die Lösung der Hard- und Software Probleme - Herrn Dipl.-Chem. Panos Meletis und Herrn Dipl.-Chem. Mesut Fidan für die Bereitstellung der Kaltgetränke - Frau Dipl.-Chem. Brigitte Richrath, Herrn Dipl.-Chem. Torsten Ditrich und Herrn Dipl.-Chem. Sebastian Schlecht für die gute Labornachbarschaft - Herrn Dipl.-Chem. Michael Sigloch für seine Diskussionsbereitschaft und für einen guten Laborkollegen - Herrn Dipl.-Chem. Fabian Kruska für seine Ex-Teil-Erfahrungen.

Meinen kürzeren und teils langjährigen direkten Laborkollegen im Arbeitskreis möchte ich recht herzlich für ihren unkomplizierten Umgang und ihre Unterstützung danken - (Labor 26.33.U1.42) Herrn Dipl.-Chem. Daniel Ridder, Herrn Dipl.-Chem. Okan Coşcun und Frau Dipl.-Chem. Azita Hessabi - (Labor 26.33.U1.38) Frau Dipl.-Chem. Dimitrula Cougali für ihre sehr rücksichtsvolle und entgegenkommende Zusammenarbeit für etwas über zwei Jahre.

Herrn Eric Schönstein danke ich für die technische Unterstützung, die Bereitstellung eines Aufenthaltsraumes und für so manches heißes Aufgussgetränk.

Herrn Dipl.-Chem. Stefan T. Lachenicht und Frau Dipl.-Chem. Dimitrula Cougali danke ich recht herzlich für die besonders kritische Durchsicht der gesamten Dissertationsarbeit.

Frau Irmgard Menzel und Frau Dr. Yasemin Kara danke ich für die Aufnahme der IR-Spektren, Herrn Peter Behm für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren (200 MHz), Herrn Dr. Stefan Hermes für die Aufnahme des ^{19}F -NMR-Spektrums (500 MHz), dem Serviceteam der AC I für die Aufnahme der ^1H -NMR (500 MHz) sowie für die ^{13}C -NMR Aufnahmen, dem Serviceteam der Pharmazeutischen Chemie für die Durchführung der Elementaranalysen und Herrn Ralf Bürgel für die Aufnahme der Massenspektren.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Freunden und Wegbegleitern - Herrn Dipl.-Ing. Sebastian Neveling für seine Freundschaft seit Kindeszeiten - Herrn Dipl.-Ing. Jens Holger Christen für seine Freundschaft seit der Oberstufe - Herrn Tischlermeister Andreas Dauber und Herrn Tobias Bourley für ihre Freundschaft - Herrn Matthias Glas und Frau Monika Glas aus Österreich/Tirol für ihre Gast- und Freundschaft bei jedem Skiurlaub - Herrn Dr. Arnd Bressel für einen guten Studienkollegen - Frau Andrea Gose (geb. Toschka) für ihre langjährige und gute Freundschaft.

Hiermit danke ich auch besonders, und im stillen Gedenken, meiner mittlerweile verstorbenen Großmutter, Frau Gertrud Elisabeth Jüppner, die mir sehr eindrucksvoll gezeigt hat, dass man trotz Inhaftierung in einem Konzentrationslager, in der Zeit des II. Weltkrieges und auch noch lange nach dem Ende dieses Krieges, den Glauben an das „Gute“ im Menschen nie verlieren darf. Durch ihre Erfahrung und ihre offene Art, mit dem Umgang ihres Lebens, zeigte sie jüngeren Generationen ein respektvolles und tolerantes Miteinander.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meiner lieben Mutter, Christina Elisabeth Kotter und meinem lieben Vater, Wolfgang Maximilian Kotter. Für eure Unterstützung kann ich mich nicht oft genug bedanken.

4.1 Allgemeines

4.1.1 Geräte

Zur Charakterisierung der dargestellten Verbindungen wurden folgende Geräte verwendet :

^1H -NMR :	Varian VRX 200	(200 MHz)
	Varian DRX 500	(500 MHz)/QNP- und TBI-Kopf
^{13}C -NMR :	Varian DRX 500	(125 MHz)/QNP- und TBI-Kopf
^{19}F -NMR :	Varian DRX 500	(470 MHz)/QNP- und TBI-Kopf
^{31}P -NMR :	Varian DRX 500	(200 MHz)/QNP- und TBI-Kopf

Massenspektren :	GC-MS :	Hewlett Packard 5890/5970
		Kapillarsäule OV 1, 12 m
	EI-MS :	Finnigan MAT Incos 50

IR-Spektren : Bruker Vector 22

Polarimeter : Perkin Elmer 341 mit Na/Hal.-Lampe und 10 cm Küvette

Schmelzpunkte : Büchi B-540, nach Dr. Tottoli in offenen Glaskapillaren

Elementaranalyse : Perkin Elmer CHNS/O - Analyzer 2400
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Pharmazeutische Chemie

GC : Carlo Erba Strumentazione 4100
Säule : Lipodex E, 25 m x 0.25 mm, Flammenionisations-
detektor

HPLC :	Sykm S 1000/3110/3310 Säule : Chiracel OJ, 25 x 0.46 cm I. D., Daicel Chem. Ind., LTD Detektor : D ₂ -Lampe – UV-Detektor, 254 nm Laufmittelgemisch, <i>n</i> -Hexan/2-Propanol, 96:4
DC :	beschichtete Aluminiumfolien mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F ₂₅₄ der Fa Merck
SC :	Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm) der Fa Merck
Innenthermometer :	Platin-Widerstandthermometer, Ebro Pt-100

4.1.2 Trocknung von Lösungsmitteln und ihre Aufbewahrung

Acetonitril wird mit Phosphorpentoxid versetzt, anschließend 6 Stunden zum Sieden erhitzt und danach abdestilliert. Nach dreimaliger Wiederholung der oben beschriebenen Arbeitstechnik wird das Acetonitril 6 Stunden über Kaliumcarbonat zum Sieden erhitzt, abdestilliert und über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt.

Dichlormethan wird am Dephlegmator (spezielle inerte Destillationsvorrichtung unter Stickstoffatmosphäre) über Calciumhydrid zum Sieden erhitzt und kann bei Bedarf abdestilliert werden. Die benötigte Menge wird mit Hilfe einer Kanüle durch eine Serumkappe entnommen.

Diethylether und Tetrahydrofuran werden zur Vortrocknung und Entfernung von Peroxiden mehrere Stunden über Kaliumhydroxid zum Sieden erhitzt, abdestilliert, anschließend wird Natriumdraht eingepresst und geringe Mengen an Benzophenon hinzugegeben. Am Dephlegmator wird bis zur Bildung von Benzophenonketylradikalen (intensiv blaue Farbe) zum Sieden erhitzt. Bei Bedarf können die entsprechenden Mengen abdestilliert werden.

Methanol wird mit Magnesiumspänen (5 g/l) versetzt, und nach Beenden der Gasentwicklung 3 Stunden zum Sieden erhitzt, abdestilliert und über Molekularsieb 3 Å aufbewahrt.

In Toluol werden Natriumstücke (5 g/l) und etwas Benzophenon gegeben. Nun wird unter Rückfluss bis zur Bildung von Benzophenonketylradikalen (intensiv blaue Farbe) erhitzt, anschließend abdestilliert und das Toluol über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt.

Das für die Säulenchromatographie verwendete *n*-Pentan und *n*-Hexan wird über eine Füllkörperkolonne (40 cm) destilliert, um es von hochsiedenden isomeren Kohlenwasserstoffen zu trennen.

Die dargestellten Verbindungen werden in Glasgefäßen (mit Parafilm abgedichtet) im Kühlschrank bei 5°C oder im Gefrierschrank bei -18°C aufbewahrt.

4.1.3 Verwendung von Kältebädern

Um Temperaturen von 0°C zu erhalten, wird in einem Dewargefäß eine Eis/Wasser-Mischung hergestellt.

Für die Durchführung von Reaktionen bei -18 bis -20°C werden in einem Dewargefäß Eis/Natriumchlorid-Mischungen verwendet. Hierbei wird das zerkleinerte Eis mit einem Drittel seiner Masse an Natriumchlorid vermischt.

Kältebäder mit einer Temperatur von -78°C werden mit Aceton/Trockeneis-Mischungen in einem Dewargefäß angesetzt. Dabei wird das Trockeneis im Überschuss zugegeben.

4.1.4 Allgemeine Hinweise zum Arbeiten unter Inertbedingungen

Zur Durchführung von Reaktionen mit sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wird eine kombinierte Stickstoff-Vakuum-Linie verwendet. Die Apparaturen können wahlweise mit Stickstoff oder Vakuum versorgt werden. Der Stickstoff (5.0) wird vor dem Einleiten in Apparaturen über einen silikonölgefüllten Blasenähler und durch ein mit Sicapent (Phosphorpentoxid auf Trägermaterial mit Feuchtigkeitsindikator) gefülltes Trockenrohr geleitet. Der bei Überdruck durch ein Quecksilberventil entweichende Stickstoff wird in den Abzug geleitet.

Vor jeder Reaktion werden Glasgeräte, Kanülen und Spritzen im Trockenschrank bei 105°C getrocknet und nach dem Abkühlen bis auf Raumtemperatur werden die

Spritzen und Kanülen vor ihrem Gebrauch im Exsikkator über Phosphorpentoxid aufbewahrt.

Vor Reaktionsbeginn wird die aufgebaute Apparatur mehrmals mittels Drehschieberölpumpe evakuiert und mit Stickstoff befüllt. Bei diesem Vorgang (Sekurieren) wird die Apparatur zusätzlich mit einem Heißluftfön ausgeheizt.

Schliffe werden mit Stopfen oder Kautschukserumkappen verschlossen, durch die mittels Kanüle Flüssigkeiten eingespritzt werden können. Feststoffe werden vor dem Sekurieren eingewogen. Eine spätere Zugabe von Feststoffen kann bei kurzzeitig geöffnetem Schliff in stärkerem Stickstoffgegenstrom erfolgen. Zum Überführen größerer Flüssigkeitsmengen aus einem Kolben in die Apparatur werden Doppelkanülen benutzt. Die Übertragungsgeschwindigkeit lässt sich mittels Stickstoffüberdruck und schwachem Vakuum regeln.

Die Temperatur der Reaktionslösung wird mit einem Platin-Widerstandthermometer, welches sich durch die Serumkappe einführen lässt, bestimmt.

4.2 Darstellung des Difluortitankomplexes : L*TiF₂ 20

4.2.1 (2*R*)-2-Amino-2-phenylelessigsäuremethylester-Hydrochlorid 13

Ein 250 ml-Dreihalskolben wird mit einem Magnetrührer, Rückflusskühler mit Blasenähler, Einleitungsrohr mit Fritte und einem Stopfen ausgestattet. Das einzuleitende Chlorwasserstoffgas wird einer Stahldruckgasflasche entnommen. Vor der Einleitung über die Fritte in den Kolben werden zwei Waschflaschen zwischen Stahldruckgasflasche und Apparatur angebracht. Hinter dem Blasenähler wird eine dritte Waschflasche mit anschließender Aufleitung über einen Trichter auf konzentrierte Natronlauge angebracht, um entweichendes Chlorwasserstoffgas aufzufangen. Im Kolben werden 10.04 g (66.49 mmol) (*R*)-2-Amino-2-phenylelessigsäure **12** vorgelegt und 30 Minuten mit Stickstoff gespült. Im Stickstoffgegenstrom wird das Edukt in 50 ml absolutem Methanol suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Die Stickstoffzufuhr wird unterbrochen und bis zur Sättigung der Suspension Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Die Suspension wird innerhalb 1.5 Stunden bis auf 20°C aufgetaut und die nun klare Lösung weitere 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei 20°C stehen gelassen. Der ausfallende weiße Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen, aus Methanol/Diethylether (1:1) umkristallisiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute = 11.38 g (56.44 mmol, 85%), Lit.^[29,39] = 87% - Schmelzpunkt = 220.1-220.9°C, Lit.^[40] = 222-223°C - $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ (c = 1.1 in Wasser), Lit.^[14] = -119° - IR (KBr) [cm⁻¹] = 3000, 2941, 1735, 1559, 1500, 1420, 1380, 1240, 1050, 708 - ¹H-NMR (300 MHz) in D₂O/D₄-TSP : (2,2,3,3-Tetradeutero-3-(trimethylsilyl)-propionsäure, Natriumsalz), δ [ppm] = 3.82 [s, 3 H, -CH₃], 5.33 (s, 1 H, 2-H), 7.49-7.57 (m, 5 H, arom. H)

4.2.2 (2R)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **14**

1) Darstellung des Phenylmagnesiumbromids

In einem 500 ml-Vierhalskolben, ausgestattet mit KPG-Rührer, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, 200 ml-Tropftrichter und Serumkappe, werden 12.74 g (524 mmol) Magnesiumspäne vorgelegt und sekuriert. Im Stickstoffgegenstrom werden 200 ml absoluter Diethylether und einige Iodkristalle hinzugegeben. Nach wenigen Minuten Rühren ist die Lösung farblos und die Reaktion wird mit der Zugabe von 5 g (31.8 mmol) frisch destilliertem Brombenzol gestartet - gelöst im Tropftrichter in 100 ml absolutem Diethylether. Nach Beginn der Reaktion werden noch 77.27 g (492 mmol) Brombenzol mittels Tropftrichter innerhalb von 2 Stunden so hinzugegeben, dass die Reaktionslösung gerade siedet. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

2) Darstellung des (2R)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **14**

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und Teflonknie mit aufgesetztem Einhalskolben werden 11.62 g (57.6 mmol) des (2R)-2-Amino-2-phenylethylsäuremethylester-Hydrochlorids **13** vorgelegt. Nach mehrmaligem Sekurieren wird der aufgesetzte Einhalskolben im Stickstoffgegenstrom entfernt und das Teflonknie nach Abnahme des Tropftrichters mit dem 500 ml-Vierhalskolben aus 1) verbunden. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt. Der Phenylester **13** wird portionsweise zur Grignardlösung hinzugegeben. Dabei wird darauf geachtet, dass die Temperatur nicht über 5°C steigt (Kontrolle durch Platin-Widerstandsthermometer in der Serumkappe). Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 6 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Lösung wird zur Hydrolyse auf 200 g Eis gegeben. Weiterhin werden 100 ml halbkonzentrierte Salzsäure vorsichtig unter Rühren hinzugegeben. Nach dem Abfiltrieren wird der Rückstand noch mit 20 ml Diethylether gewaschen. Zum Filtrat werden 100 ml Wasser gegeben, die organische Phase abgetrennt, noch zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende weiße Feststoff wird aus Toluol umkristallisiert, im Ölpumpenvakuum getrocknet und bei -18°C aufbewahrt.

Ausbeute = 10.67 g (36.86 mmol, 64%), Lit.^[29,39,41] = 35% - Schmelzpunkt = 130.7-131.8°C, Lit.^[41] = 131-133°C - $[\alpha]_D^{20} = +232^\circ$ (c = 1.0 in Chloroform), Lit.^[14] = +235° - IR (KBr) $[\text{cm}^{-1}]$: 3400, 3100, 3080, 3040, 1600, 1580, 1502, 1450, 1180, 920, 740 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.59 [s, 2 H, $-\text{NH}_2$], 4.65 [s, 1 H, $-\text{OH}$], 5.01 (s, 1 H, 2-H), 6.98-7.42 (m, 15 H, aromat. H)

4.2.3 3,5-Di-*tert.*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd 16

In einem 500 ml-Dreihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe, Stopfen und Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 9.0 g (300 mmol) Paraformaldehyd vorgelegt. Nach dem Sekurieren werden im Stickstoffgegenstrom und unter Rühren 200 ml absolutes Toluol hinzugegeben. Nachdem sich das Paraformaldehyd gelöst hat, werden im Stickstoffgegenstrom 20.63 g (100 mmol) 2,4-Di-*tert.*-butylphenol **15**, 3.9 ml (40 mmol) frisch destilliertes

4-Methylpyridin und 1.89 g (10 mmol) wasserfreies Zinn(II)chlorid hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 6 Stunden bei 100°C unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen und Abfiltrieren wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 25 ml Diethylether aufgenommen und zweimal mit je 25 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird im Ölpumpenvakuum destilliert. Nach der Kristallisation erhält man einen gelblichen Feststoff.

Ausbeute = 8.44 g (36 mmol, 36%), Lit.^[29,39,42] = 35% - Schmelzpunkt = 60.1-61.0°C, Lit.^[42] = 59-61°C - IR (KBr) $[\text{cm}^{-1}]$ = 3423, 2952, 2910, 2870, 2835, 2736, 1760, 1652, 1612, 1466, 1364, 1326, 1251, 1168, 1026, 964, 881, 770, 748, 712 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.33 [s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.43 [s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.34 (d, $^4J = 2.52$ Hz, 1 H, aromat. H, 3-H, 5-H), 7.59 (d, $^4J = 2.52$ Hz, 1 H, aromat. H, 3-H, 5-H), 9.87 [s, 1 H, $-\text{CHO}$], 11.81 [s, 1 H, $-\text{OH}$]

4.2.4 (1*R*)-2,4-Bis-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl]imino]methyl}-phenol **17**, L*

Ein 250 ml-Dreihalskolben, versehen mit Magnetrührer, zwei Septen, einem Platin-widerstandsthermometer und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, wird mit 2.47 g (8.54 mmol) (2*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol **14** und mit 2.55 g (17.94 mmol) wasserfreiem Natriumsulfat beschickt und mehrfach sekuriert. Durch die Serumkappe werden mittels Kanüle 30 ml absolutes Methanol und 30 ml absolutes Dichlormethan eingespritzt. Die Lösung wird unter Rühren auf -20°C abgekühlt. In einem 100-ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 2.1 g (8.97 mmol) 3,5-Di-*tert.*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd **16** vorgelegt. Nach mehrmaligem Sekurieren wird der Aldehyd in 40 ml absolutem Methanol gelöst und mittels einer Doppelkanüle tropfenweise zur ersten Lösung gegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass die Temperatur der ersten Lösung nicht über -18°C steigt. Die Reaktionslösung wird nun 72 Stunden bei -20°C gerührt. Das Natriumsulfat wird über eine vorgekühlte Nutsche abfiltriert. Das Filtrat wird in einem ebenfalls vorgekühlten (-18°C) 250 ml-Einhalskolben aufgenommen. Das Lösungsmittel wird mittels Ölpumpenvakuum abkondensiert (Vorlage : -20°C). Der zurückbleibende gelbe Feststoff wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 10:1) gereinigt. Das Lösungsmittel der Produktfraktionen wird, wie oben beschrieben, abkondensiert und ein hellgelber kristalliner Feststoff bleibt zurück.

Ausbeute = 3.66 g (7.26 mmol, 85%), Lit.^[29,39] = 88% - R_f = 0.5 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 10:1), Lit.^[29,39] = 0.5 - Schmelzpunkt = 130.2°C, Lit.^[29] = 129.5-130.5°C - $[\alpha]_D^{20}$ = +188° (c = 0.5 in Chloroform), Lit.^[14] = +187° - IR (KBr) $[\text{cm}^{-1}]$ = 3450, 3061, 3044, 2960, 1622, 1600, 1480, 1450, 1389, 1360, 1248, 1170, 749, 702 - ¹H-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 1.25 [s, 9 H, -C(CH₃)₃], 1.39 [s, 9 H, -C(CH₃)₃], 3.05 [s, 1 H, -OH (C(Ph)₂)], 5.45 [s, 1 H, Ph-CH(N=C)], 6.92-7.01 (m, 6 H, arom. H), 7.04 (d, ⁴J = 2.52 Hz, 1 H, arom. H, 3-H, 5-H), 7.09-7.13 (m, 3 H, arom. H), 7.22 (d, ⁴J = 2.52 Hz, 1 H, arom. H, 3-H, 5-H), 7.48-7.61 (m, 6 H, arom. H), 8.42 [s, 1 H, -N=CH-Ph], 12.98 [s, 1 H, -OH (Aromat)]

4.2.5 **Bis-{2,4-bis-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl]imino]methyl}phenolato(2-)-N,O,O}titan(IV) **19**, TiL*₂**

In einem 25 ml-Zweihalskolben, bestückt mit Magnetrührer, einer Serumkappe und einem Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 3.0 g (5.93 mmol) (1*R*)-2,4-Bis-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl]imino]methyl}phenol **17** vorgelegt. Nach mehrmaligem Sekurieren wird das Imin in 10 ml absolutem Dichlormethan, welches mittels Kanüle zugegeben wird, gelöst. Danach werden durch die Serumkappe 0.86 g (3.03 mmol) frisch destilliertes Titanetraisopropylat **18** eingespritzt. Die Reaktionslösung wird 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt und noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der zurückbleibende gelbe Feststoff wird aus einem Gemisch von Methanol/Dichlormethan (2:1) umkristallisiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute = 1.96 g (1.85 mmol, 61%), Lit.^[29,39] = 49% - Schmelzpunkt = 283.4-283.9°C, Lit.^[29,39] = 281°C - $[\alpha]_D^{20} = +288^\circ$ (c = 0.75 in Chloroform), Lit.^[29,39] = +287° - IR (KBr) [cm⁻¹] = 3060, 3025, 2960, 2870, 1620, 1540, 1310, 1255, 1174, 1032, 850, 760 - ¹H-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 0.55 [s, 18 H, 2 -C(CH₃)₃], 1.24 [s, 18 H, 2 -C(CH₃)₃], 6.45 [s, 2 H, Ph-CH(N=C)], 6.92-7.00 (m, 12 H, aromat. H), 7.04 (d, ⁴J = 2.52 Hz, 2 H, aromat. H, 3-H, 5-H), 7.08-7.15 (m, 6 H, aromat. H), 7.22 (d, ⁴J = 2.52 Hz, 2 H, aromat. H, 3-H, 5-H), 7.47-7.61 (m, 12 H, aromat. H), 8.42 [s, 2 H, -N=CH-Ph]

4.2.6 **(1*R*)-Difluoro-{2-(1,1-dimethylethyl)-6-[[2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl]imino]methyl}phenolato(2-)-N,O,O}titan(IV) **20**, L*TiF₂**

Bei dieser Reaktion ist es wichtig, inerte Bedingungen einzuhalten, da das Produkt sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlich ist. In einem 50 ml-Zweihalskolben, mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 1.8 g (1.71 mmol) TiL*₂ **19** vorgelegt und nach

mehrmaligem Sekurieren in 15 ml absolutem Dichlormethan gelöst. In einem zweiten 50 ml-Zweihalskolben, Ausstattung wie oben, werden 0.21 g (1.71 mmol) Titan-tetrafluorid vorgelegt, sekuriert und in 6 ml absolutem Acetonitril gelöst. Mittels einer Doppelkanüle wird letztere Lösung tropfenweise bei Raumtemperatur zur ersten Lösung gegeben. Man lässt die Reaktionslösung 16 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren und kondensiert danach das Lösungsmittel mittels Ölpumpenvakuum ab. Der zurückbleibende, leuchtend gelbe Feststoff wird anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet und unter Argon-Schutzgas aufbewahrt.

Ausbeute = 1.01 g (1.71 mmol, 100%), Lit.^[29,39] = 99% - Schmelzpunkt = 205.2-205.9°C, bei 159°C Farbumschlag von gelb nach rot - $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (c = 0.125 in Chloroform) - IR (KBr) $[\text{cm}^{-1}] = 3061, 2960, 2907, 2869, 1614, 1546, 1448, 1255, 1180, 1034, 1005, 917, 862, 811, 762, 704, 606, 558, 480$ - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in $\text{CD}_3\text{CN/TMS}$, δ [ppm] = 1.27 [s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.34 [s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 6.54 [s, 1 H, Ph-CH(N=C)], 6.86-7.37 (m, 12 H, arom. H), 7.56 (dd, $^4J = 2.52$ Hz, $^4J = 6.94$ Hz, 3 H, arom. H, 3-H, 5-H), 7.68 (d, $^4J = 7.57$ Hz, 2 H, arom. H) - $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz) in $\text{CD}_3\text{CN/TMS}$, δ [ppm] = 140.03 [s, 1 F, TiF_a], 193.86 [s, 1 F, TiF_b]

4.3 Darstellung monoallylierter Verbindungen aus tertiären Carbinolen und deren Silylethern - Indan-System

4.3.1 1-Methylindan-1-ol 10

In einem 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 4.0 g (30.27 mmol) 1-Indanon **07** vorgelegt und mehrmals sekuriert. Unter Rühren werden mittels Kanüle 50 ml absoluter Diethylether hinzugegeben, so dass sich das Keton vollständig löst. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt, bevor langsam 45.41 ml (45.41 mmol) einer 1.6 M Methyllithiumlösung in Diethylether tropfenweise einspritzt werden. Innerhalb von 18 Stunden wird die Reaktionslösung bis 20°C aufgetaut und danach noch weitere 2 Stunden nachgerührt. Zur Hydrolyse wird die Reaktionslösung auf 20 g Eis gegeben und anschließend noch langsam mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende gelbliche Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol, 95:5). Der weiße kristalline Feststoff wird im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute = 3.99 g (26.94 mmol, 89%) - $R_f = 0.8$ (Dichlormethan/Methanol, 95:5) - Schmelzpunkt = 57.1°C , Lit.^[44,45] = 57°C - IR (KBr) [cm^{-1}] = 3353, 3070, 3023, 2966, 2851, 1914, 1606, 1366, 1261, 1203, 1179, 1084, 918, 760, 710 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.56 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.85 [s, 1 H, $-\text{OH}$], 1.96 (dt, $^2J_d = 12.8$ Hz, $^3J_t = 7.9$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.25 (dt, $^2J_d = 12.8$ Hz, $^3J_t = 7.9$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.92 (m, 2 H, 3-H), 7.28-7.36 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , δ [ppm] = 26.64 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 28.71 (s, 1 C, C-3), 41.55 (s, 1 C, C-2), 79.91 (s, 1 C, C-1), 116.97 (s, 1 C, C-7), 121.99 (s, 1 C, C-4), 124.34 (s, 1 C, C-5), 126.44 (s, 1 C, C-6), 127.29 (s, 1 C, C-3a), 142.24 (s, 1 C, C-7a)

4.3.2 (1S)-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** aus *rac*-**10**

1) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischem 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** aus racemischen 1-Methylindan-1-ol **10** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titanetrafluorid :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a) 0.83 g (6.75 mmol) Titanetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.083 g (0.675 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle werden jeweils 10 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.28 ml (8.09 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 1.00 g (6.75 mmol) 1-Methylindan-1-ol **10** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Methylalkohol tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird destillativ gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 0.44 g (2.56 mmol, 38%), 1b) = 0.09 g (0.54 mmol, 8%) - Siedepunkt = 118°C, 12 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 8.2 Minuten, t_{R2} = 9.4 Minuten, e.e. : 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** 1a) = 0%, 1b) = 0%

2) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (1S)-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** aus racemischen 1-Methylindan-1-ol **10** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluoritankomplexes **20** :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 2a)

3.98 g (6.75 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 2b) 0.398 g (0.675 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 10 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.28 ml (8.09 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 1.00 g (6.75 mmol) 1-Methylindan-1-ol **10** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Methylalkohol tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird destillativ gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 2a) = 1.09 g (6.35 mmol, 94%), 2b) = 0.09 g (0.54 mmol, 8%), - Siedepunkt = 118°C , 12 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 8.2 Minuten, t_{R2} = 9.4 Minuten, e.e. : (1S)-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** 2a) = 81%, 2b) = 81% - IR (Film) [cm^{-1}] = 3070, 3018, 2956, 2867, 1638, 1477, 1451, 1373, 996, 882, 757, 727 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.24 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.81 (dt, 2J_d = 12.6 Hz, 3J_t = 7.6 Hz, 1 H, 2- H_a), 2.05 (dt, 2J_d = 12.6 Hz, 3J_t = 7.6 Hz, 1 H, 2- H_b), 2.29 [m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 2.87 (t, 3J = 7.57 Hz, 3-H), 5.00 [d, $^3J(\text{Z})$ = 10.09 Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.01 [d, $^3J(\text{E})$ = 17.02 Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.72 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$], 7.10-7.23 (m, 4 H, aromat. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 26.60 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 30.14 (s, 1 C, C-3), 38.23 (s, 1 C, C-2), 45.74 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 47.19 (s, 1 C, C-1), 117.06 [s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$], 122.64 (s, 1 C, C-7), 124.31 (s, 1 C, C-4), 125.74 (s, 1 C, C-5), 126.07 (s, 1 C, C-6), 135.65 [s, 1 C, $=\text{CH}_2$], 143.20 (s, 1 C, C-3a), 151.01 (s, 1 C, C-7a) - GC-MS, t_R = 9.28 Minuten, m/z (%) = 172 (7%) [M^+], 170 (38%) [M^+-2H], 155 (100%) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}^+$], 141 (6%) [$\text{C}_{11}\text{H}_9^+$], 128 (13%) [$\text{C}_{10}\text{H}_8^+$], 115 (15%) [C_9H_8^+], 77 (7%) [C_6H_5^+], 51 (4%) [C_4H_3^+] - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}$ (172.27) = berechnet C 90.64%, H 9.36%; gefunden C 90.62%, H 9.38%

4.3.3 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.65 g (4.39 mmol) 1-Methylindan-1-ol **10** vorgelegt. Unter Rühren werden mittels Kanüle 15 ml absolutes Tetrahydrofuran hinzugegeben, so dass sich der Alkohol vollständig löst. Bei Raumtemperatur werden 0.61 ml (4.39 mmol) Triethylamin via Spritze hinzugegeben und die Reaktionslösung weitere 0.5 Stunden nachgerührt. Ebenfalls via Spritze werden 0.55 ml (4.39 mmol) Trimethylchlorsilan hinzugegeben. Nachdem die Reaktionslösung weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Der zurückbleibende weiße Feststoff (Triethylammoniumchlorid, angereichert mit dem darzustellenden Produkt) wird in 20 ml *n*-Hexan aufgenommen und über eine Glasfritte (Pore 4) abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene viskose Flüssigkeit wird destillativ gereinigt.

Ausbeute = 0.95 g (4.30 mmol, 98%) - Siedepunkt = 78.5°C, 18 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 3066, 3019, 2968, 2936, 2912, 2886, 2855, 2779, 1615, 1462, 1440, 1400, 1381, 1261, 1169, 1107, 1016, 1003, 945, 910, 868, 771, 733, 718 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , δ [ppm] = 0.00 [s, 9 H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.53 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 2.28 (t, $^3\text{J} = 6.94$ Hz, 2 H, 2-H), 2.94 (t, $^3\text{J} = 7.25$ Hz, 2 H, 3-H), 7.12-7.55 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , δ [ppm] = 0.00 [s, 3 C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 27.35 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 29.45 (s, 1 C, C-3), 37.61 (s, 1 C, C-2), 81.29 (s, 1 C, C-1), 118.80 (s, 1 C, C-7), 124.43 (s, 1 C, C-4), 126.02 (s, 1 C, C-5), 128.68 (s, 1 C, C-6), 139.90 (s, 1 C, C-3a), 146.07 (s, 1 C, C-7a) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 220 (27.0%) [M^+], 130 (100%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}^+$], 115 (72.4%) [C_9H_7^+], 102 (10.8%) [C_8H_6^+], 89 (7.2%) [C_7H_5^+], 77 (14.3%) [C_6H_5^+], 63 (21.4%) [C_5H_3^+], 51 (26.9%) [C_4H_3^+]

4.3.4 (1S)-(2-Propenyl)-1-methylindan 11 aus rac-21

1) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischem 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** aus racemischen 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titanetrafluorid :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a) 0.83 g (6.75 mmol) Titantetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.083 g (0.675 mmol) Titantetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 10 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.29 ml (8.09 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 1.48 g (6.75 mmol) 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** vorgelegt und anschließend in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether **21** tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird destillativ gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 1.12 g (6.48 mmol, 96%), 1b) = 1.10 g (6.41 mmol, 95%) - Siedepunkt = 118°C , 12 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 8.2 Minuten, t_{R2} = 9.4 Minuten, e.e. : 1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** 1a) = 0%, 1b) = 0%

2) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (1S)-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** aus racemischen 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluortitankomplexes **20** :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 2a) 3.98 g (6.75 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 2b) 0.398 g (0.675 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 10 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.29 ml (8.09 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben)

werden 1.48 g (6.75 mmol) 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** vorgelegt und anschließend in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether **21** tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird destillativ gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 2a) = 1.12 g (6.48 mmol, 96%), 2b) = 1.09 g (6.35 mmol, 94%), - Siedepunkt = 118°C , 12 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, $t_{\text{R}1}$ = 8.2 Minuten, $t_{\text{R}2}$ = 9.4 Minuten, e.e. : (S)-1-(2-Propenyl)-1-methylindan **21** 2a) = 98.9%, 2b) = 98.9% - IR (Film) [cm^{-1}] = 3070, 3018, 2956, 2867, 1638, 1477, 1451, 1373, 996, 882, 757, 727 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.24 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.81 (dt, $^2J_{\text{d}}$ = 12.6 Hz, $^3J_{\text{t}}$ = 7.6 Hz, 1 H, 2- H_a), 2.05 (dt, $^2J_{\text{d}}$ = 12.6 Hz, $^3J_{\text{t}}$ = 7.6 Hz, 1 H, 2- H_b), 2.29 [m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 2.87 (t, 3J = 7.57 Hz, 3-H), 5.00 [d, $^3J(\text{Z})$ = 10.09 Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.01 [d, $^3J(\text{E})$ = 17.02 Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.72 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$], 7.10-7.23 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 26.60 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 30.14 (s, 1 C, C-3), 38.23 (s, 1 C, C-2), 45.74 (s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 47.19 (s, 1 C, C-1), 117.06 [s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$], 122.64 (s, 1 C, C-7), 124.31 (s, 1 C, C-4), 125.74 (s, 1 C, C-5), 126.07 (s, 1 C, C-6), 135.65 [s, 1 C, $=\text{CH}_2$], 143.20 (s, 1 C, C-3a), 151.01 (s, 1 C, C-7a) - GC-MS, t_{R} = 9.28 Minuten, m/z (%) = 172 (7%) [M^+], 170 (38%) [M^+-2H], 155 (100%) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}$], 141 (6%) [$\text{C}_{11}\text{H}_9^+$], 128 (13%) [$\text{C}_{10}\text{H}_8^+$], 115 (15%) [C_9H_8^+], 77 (7%) [C_6H_5^+], 51 (4%) [C_4H_3^+] - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}$ (172.27) = berechnet C 90.64%, H 9.36%; gefunden C 90.62%, H 9.38%

4.3.5 1-Methyl-1-(1-propenyl)indan **22**

In einem 50 ml-Einhalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.0 g (5.81 mmol) 1-(2-Propenyl)-1-

methylindan **11** vorgelegt, in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und 0.15 g (0.58 mmol) Rhodiumtrichlorid-Trihydrat (10 mol%) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende hochviskose Flüssigkeit wird in wenig *n*-Pentan aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule (*n*-Pentan) wird das Rhodiumtrichlorid abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute = 0.99 g (5.13 mmol, 99%) - IR (Film) [cm^{-1}] = 3075, 3019, 2958, 2868, 1478, 1453, 1374, 998, 914, 758 - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.30 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$ Ring], 1.62 [d, $^3J = 6.32$ Hz, 3 H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$], 1.92 (dt, $^2J_d = 12.2$ Hz, $^3J_t = 7.4$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.06 (dt, $^2J_d = 12.2$ Hz, $^3J_t = 7.4$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.87 (m, 2 H, 3-H), 5.29 [dq, $^3J_d = 1.52$ Hz, $^3J_q = 6.32$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$], 5.61 [d, $^3J = 1.52$ Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{C}-$], 7.10-7.23 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 18.26 [s, 1 C, $=\text{CH}-\text{CH}_3$], 28.74 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$ Ring], 30.32 (s, 1 C, C-3), 39.36 (s, 1 C, C-2), 48.47 (s, 1 C, C-1), 122.62 (s, 1 C, C-7), 124.31 (s, 1 C, C-4), 125.69 (s, 1 C, C-5), 126.10 (s, 1 C, C-6), 127.38 [s, 1 C, $=\text{CH}-\text{CH}_3$], 129.36 [s, 1 C, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$], 143.21 (s, 1 C, C-3a), 152.80 (s, 1 C, C-7a)

4.3.6 1-Methyl-1-indancarbonsäure **23**

Im Ozonolyserrohr, ausgestattet mit Magnetührer, werden 0.70 g (4.06 mmol) des 1-Methyl-1-(1-propenyl)indan **22** vorgelegt und in 40 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Am Ozongenerator angeschlossen, wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und unter Rühren nacheinander mit Stickstoff, Sauerstoff und Ozon gespült. Nach erfolgter Ozonsättigung (blaue Farbe) der Reaktionslösung wird das überschüssige Ozon mit Stickstoff ausgespült. Die Reaktionslösung wird bis auf Raumtemperatur aufgetaut, in einen 100 ml-Einhalskolben überführt und mit 0.67 ml (5.88 mmol) einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach 16 Stunden Rühren wird mit 40 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende gelbe, hochviskose Flüssigkeit wird in wenig heißem *n*-Hexan aufgenommen und nach dem Abkühlen das auskristallisierte Produkt abfiltriert.

Ausbeute = 0.41 g (2.35 mmol, 58%) - Schmelzpunkt = 71.8°C, Lit.^[57] = 72°C - IR (KBr) [cm^{-1}] = 3332, 2974, 2931, 1923, 1704, 1449, 1379, 1323, 1256, 1089, 947, 881, 762 - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.52 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.88 (dt, $^2J_{\text{d}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{t}} = 7.7$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.12 (dt, $^2J_{\text{d}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{t}} = 7.7$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.91 (m, 2 H, 3-H), 7.10-7.23 (m, 4 H, arom. H), 11.72 [s, 1 H, $-\text{COOH}$] - $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 30.12 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 30.37 (s, 1 C, C-3), 39.46 (s, 1 C, C-2), 49.54 (s, 1 C, C-1), 122.68 (s, 1 C, C-7), 124.36 (s, 1 C, C-4), 125.75 (s, 1 C, C-5), 126.12 (s, 1 C, C-6), 143.28 (s, 1 C, C-3a), 152.83 (s, 1 C, C-7a), 174.8 [s, 1 C, $-\text{COOH}$]

4.3.7 Darstellung von Diazomethan 24

In einer speziellen Apparatur der Firma Aldrich Chemicals, 500 ml-Zweihalskolben mit glatten Schliffen, ausgestattet mit Magnetprüher, Tropftrichter und Destillationsbrücke, werden 6.00 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser, 35 ml Ethylenglycolmonomethylether und 10 ml Diethylether in einem 250 ml-Zweihalskolben vorgelegt. Über einen Tropftrichter werden 21.50 g N-Methyl-N-nitroso-4-toluolsulfonsäureamid in 125 ml Diethylether gelöst, bei einer Wasserbadtemperatur von 70-75°C unter Rühren so zugetropft, dass die Reaktionslösung kontinuierlich siedet. Nachdem kein gelbliches, etherisches Kondensat mehr überdestilliert wird, werden über den Tropftrichter noch 100 ml Diethylether hinzugetropft bis das Kondensat klar ist. Die etherische Diazomethanlösung wird im Gefrierschrank bei -20°C gelagert.

4.3.8 1-Methyl-1-indancarbonsäuremethylester 25

In einem 250 ml-Einhalskolben, ausgestattet mit Magnetprüher, werden 0.50 g (2.84 mmol) der 1-Methyl-1-indancarbonsäure **23** vorgelegt und in 30 ml Methanol/Wasser

(10:1) gelöst. Bei Raumtemperatur wird solange eine etherische Diazomethanlösung **24** hinzugegeben bis eine Gelbfärbung der Reaktionslösung und keine Stickstoffentwicklung mehr beobachtbar ist. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer bis auf wenige Milliliter eingeeengt und in 30 ml Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal gegen 20 ml einer verdünnten Natriumhydroxidlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende hochviskose Flüssigkeit wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 6:1) oder destillativ gereinigt.

Ausbeute = 0.41 g (2.16 mmol, 76%) - R_f = 0.5 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 6:1) - Siedepunkt = 85°C, 10 mbar, Lit.^[58] = 84°C, 9 mbar - (*R*)-**16** : $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ ($c = 1.5$ in Chloroform), e.e. : 90%, Lit.^[54] (*R*)-**16** : $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ ($c = 1.5$ in Chloroform) - IR (Film) $[\text{cm}^{-1}] = 2971, 2928, 2832, 1734, 1481, 1377, 1295, 1248, 951, 883, 762, 746$ - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.49 [s, 3 H, -CH₃ Ring], 1.61 (dt, $^2J_d = 12.4$ Hz, $^3J_t = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.08 (dt, $^2J_d = 12.4$ Hz, $^3J_t = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.01 (m, 2 H, 3-H), 3.46 [s, 3 H, -COOCH₃], 6.95-7.34 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 30.12 [s, 1 C, -CH₃ Ring], 30.09 (s, 1 C, C-3), 39.18 (s, 1 C, C-2), 49.21 (s, 1 C, C-1), 51.82 [s, 1 C, -COOCH₃], 122.16 (s, 1 C, C-7), 124.07 (s, 1 C, C-4), 125.64 (s, 1C, C-5), 125.98 (s, 1 C, C-6), 143.01 (s, 1 C, C-3a), 151.74 (s, 1 C, C-7a)

4.3.9 1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)indan **26**

Es werden 1.78 g (10.35 mmol) des (1*S*)-1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** im Ozonolyserohr, ausgestattet mit Magnetrührer, vorgelegt und in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Am Ozongenerator angeschlossen, wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und unter Rühren nacheinander mit Stickstoff und Ozon gespült. Nach erfolgter Ozonsättigung (blaue Farbe) der Reaktionslösung wird das überschüssige Ozon mit Stickstoff ausgespült. Die Reaktionslösung wird bis auf Raumtemperatur aufgetaut, in einen 100 ml-Einhalskolben überführt und mit 50 ml einer 1:1 Lösung von Wasser und Ethanol verdünnt. Unter Rühren werden 1.17 g (31.04 mmol) Natriumborhydrid zur Reaktionslösung gegeben. Nach 16 Stunden

werden weitere 1.17 g (31.04 mmol) Natriumborhydrid hinzugegeben und 3 Stunden nachgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und gegen eine 1 normale Salzsäurelösung extrahiert. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende farblose hochviskose Flüssigkeit wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) aufgearbeitet.

Ausbeute = 1.11 g (6.31 mmol, 61%) - R_f : 0.3 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1) - IR (Film) [cm^{-1}] = 3367, 3068, 2926, 2856, 2360, 1717, 1456, 1373, 1262, 1205, 1111, 1052, 913, 800, 759, 730 - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.28 [s, 3 H, CH_3], 1.55 [s, 1 H, OH], 1.82 (dt, $^2J_d = 12.7$ Hz, $^3J_t = 7.6$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.02 (dt, $^2J_d = 12.7$ Hz, $^3J_t = 7.6$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.07 [t, $^3J = 6.30$ Hz, 2 H, $-\text{C}^*-\text{CH}_2-$], 2.89 (t, $^3J = 7.57$ Hz, 2 H, 3-H), 3.48 [m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$], 7.00-7.35 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 25.25 [s, 1 C, $-\text{C}^*-\text{CH}_2-$], 27.24 [s, 1 C, CH_3], 30.29 (s, 1 C, C-3), 39.05 (s, 1 C, C-2), 43.85 (s, 1 C, C-1), 65.87 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{OH}$], 122.52 (s, 1 C, C-7), 124.69 (s, 1 C, C-4), 126.37 (s, 1 C, C-5), 126.54 (s, 1 C, C-6), 131.68 (s, 1 C, C-3a), 155.63 (s, 1 C, C-7a) - GC-MS, $t_R = 23.4$ Minuten, m/z (%) = 176 (8.9%) [M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}^+$], 161 (1.2%) [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}^+$], 143 (4.1%) [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}^+$], 131 (100%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}^+$], 115 (7.9%) [C_9H_7^+], 103 (1.2%) [C_8H_7^+], 91 (13.7%) [C_7H_7^+], 77 (2.7%) [C_6H_5^+], 63 (1.4%) [C_5H_3^+], 51 (25.1%) [C_4H_3^+] - $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ (176.26) = berechnet C 81.77%, H 9.15%; gefunden C 81.74%, H 9.16%

4.3.10 (1S)-Campher-10-sulfonsäure-(((1S)-methyl-1-ethyl)indanyl)-ester 28

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben werden 0.22 g (1.26 mmol) (1S)-1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)indan **26** vorgelegt und in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und via Kanüle werden 0.35 ml (2.52 mmol) Triethylamin zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung für 0.5 Stunden bei 0°C nachgerührt wurde, werden 0.63 g (2.52 mmol) (1S)-Campher-10-sulfonsäurechlorid **27** in einem 25 ml-Zweihalskolben sekuriert, in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst und zur 0°C kalten ersten Reaktionslösung getropft. Nach

2 Stunden Rühren bei 0°C wird über einen Zeitraum von 1 Stunde die Reaktionslösung bis auf Raumtemperatur aufgetaut, mit weiteren 40 ml absolutem Dichlormethan verdünnt und mit 25 ml einer 1 normalen Salzsäurelösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende gelbliche, hochviskose Öl wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) gereinigt.

Ausbeute = 0.39 g (1.12 mmol, 89%) - R_f = 0.6 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) - IR (Film) [cm^{-1}] = 2960, 2926, 2864, 2356, 1749, 1712, 1451, 1370, 1258, 1203, 1141, 1053, 921, 806, 764, 579 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.84 [s, 3 H, 8-H, - CH_3], 1.07 [s, 3 H, 9-H, - CH_3], 1.25 [s, 3 H, Indanyl- CH_3], 1.42 (m, 1 H, 3- H_a), 1.58 (m, 1 H, 3- H_b), 1.82 (m, 1 H, 2'- H_a), 1.97 (m, 1 H, 2'- H_b), 2.01 (m, 5 H, 4-H, 6-H, 10-H), 2.05 [t, $^3J = 6.26$ Hz, 2 H, Indanyl- C^*-CH_2 -], 2.36 (m, 2 H, 5-H), 2.84 (t, $^3J = 7.52$ Hz, 2 H, 3'-H), 3.45 [m, 2 H, Indanyl- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -], 7.01-7.39 (m, 4 H, arom. H)

Eine Kristallisation des (1*S*)-Campher-10-sulfonsäure-(((1*S*)-methyl-1-ethyl)indanyl)-esters **28**, ausgehend vom Überschussenantiomer (*S*)-1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)-indan **26**, war während dieser Arbeit nicht zu beobachten.

4.4 Darstellung monoallylierter Verbindungen aus tertiären Carbinolen und deren Silylethern - Tetrahydronaphthalin-System

4.4.1 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol 30

In einem 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 5.00 g (34.20 mmol) α -Tetralon **29** vorgelegt und mehrmals sekuriert. Unter Rühren werden mittels Kanüle 50 ml absoluter Diethylether hinzugegeben, so dass sich das Keton vollständig löst. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt, bevor man langsam 42.75 ml einer 1.6 M Methyllithiumlösung (68.40 mmol) in Diethylether tropfenweise einspritzt. Innerhalb von 18 Stunden wird die Reaktionslösung bis 20°C aufgetaut und danach noch weitere 2 Stunden nachgerührt. Zur Hydrolyse wird die Reaktionslösung auf 40 g Eis gegeben und anschließend noch langsam mit 30 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende gelbliche Öl wird in wenig heißem *n*-Hexan aufgenommen, und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert.

Ausbeute = 4.55 g (28.04 mmol, 82%) - Schmelzpunkt = 89.6°C , Lit.^[59] = 89°C - IR (KBr) [cm^{-1}] = 3326, 2975, 2935, 2867, 2835, 1488, 1459, 1440, 1409, 1366, 1337, 1285, 1230, 1185, 1153, 1103, 1067, 1048, 991, 950, 931, 854, 792, 762, 729, 685 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.54 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.80 [s, 1 H, $-\text{OH}$], 1.86 (m, 2 H, 3-H), 1.93 (m, 2 H, 2-H), 2.76 (m, 2 H, 4-H), 7.02-7.60 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 20.52 (s, 1 C, $-\text{CH}_3$), 29.91 (s, 1 C, C-3), 30.72 (s, 1 C, C-4), 39.78 (s, 1 C, C-2), 70.57 (s, 1 C, C-1), 126.03 (s, 1 C, C-7), 126.34 (s, 1 C, C-8), 127.20 (s, 1 C, C-5), 128.80 (s, 1 C, C-8a), 136.23 (s, 1 C, C-6), 142.85 (s, 1 C, C-4a) - GC-MS, t_{R} = 8.29 Minuten, m/z (%) = 162 (0.8%) [M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}^+$], 147 (20.8%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}^+$], 144 (45.6%) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}^+$], 129 (100%) [$\text{C}_{10}\text{H}_9^+$], 115 (24.2%) [C_9H_7^+], 102 (5.5%) [C_8H_6^+], 91 (13.2%) [C_7H_7^+], 77 (7.7%) [C_6H_5^+], 63

(12.1%) $[C_5H_3^+]$, 51 (9.9%) $[C_4H_3^+]$ - $C_{11}H_{14}O$ (162.23) = berechnet C 81.44%, H 8.70%; gefunden C 81.40%, H 8.77%

4.4.2 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 31

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.50 g (3.08 mmol) 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol **30** vorgelegt. Unter Rühren werden mittels Kanüle 20 ml absolutes Tetrahydrofuran hinzugegeben, so dass sich der Methylalkohol vollständig löst. Bei Raumtemperatur werden 0.51 ml (3.69 mmol) Triethylamin via Kanüle hinzugegeben und die Reaktionslösung weitere 0.5 Stunden nachgerührt. Ebenfalls via Kanüle werden 0.58 ml (4.62 mmol) Chlortrimethylsilan hinzugegeben. Nachdem die Reaktionslösung weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Der zurückbleibende weiße Feststoff (Triethylammoniumchlorid, angereichert mit dem darzustellenden Produkt) wird in 25 ml *n*-Hexan aufgenommen und über eine Glasfritte (Pore 4) abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene viskose Flüssigkeit wird destillativ gereinigt.

Ausbeute = 0.67 g (2.87 mmol, 93%) - Siedepunkt = 85-90°C, 8 mbar, Lit.^[60] = 87-89°C, 8 mbar - IR (Film) $[cm^{-1}]$ = 3063, 3019, 2942, 2839, 1488, 1441, 1369, 1337, 1289, 1249, 1153, 1107, 1070, 1043, 1032, 994, 972, 880, 839, 760, 730, 570 - 1H -NMR (500 MHz) in $CDCl_3/TMS$, δ [ppm] = 0.00 [s, 9 H, $-Si(CH_3)_3$], 1.53 [s, 3 H, $-CH_3$], 1.94 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 2.73 (m, 2 H, 4-H), 6.97-7.55 (m, 4 H, arom. H) - ^{13}C -NMR (500 MHz) in $CDCl_3/TMS$, δ [ppm] = 2.32 [s, 9 C, $-Si(CH_3)_3$], 20.80 [s, 1 C, $-CH_3$], 29.65 (s, 1 C, C-3), 32.60 (s, 1 C, C-4), 39.73 (s, 1 C, C-2), 73.79 (s, 1 C, C-1), 125.85 (s, 1 C, C-7), 126.62 (s, 1 C, C-8), 126.79 (s, 1 C, C-5), 128.49 (s, 1 C, C-8a), 135.65 (s, 1 C, C-6), 143.84 (s, 1 C, C-4a) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 234 (0.8%) $[M^+, C_{14}H_{22}OSi^+]$, 219 (2.6%) $[C_{13}H_{19}OSi^+]$, 145 (100%) $[C_{11}H_{13}^+]$, 129 (32.4%) $[C_{10}H_9^+]$, 115 (37.5%) $[C_9H_7^+]$, 102 (2.1%) $[C_8H_6^+]$, 91 (48.6%) $[C_7H_7^+]$, 77 (9.4%) $[C_6H_5^+]$, 63 (8.1%) $[C_5H_3^+]$, 51 (5.4%) $[C_4H_3^+]$

4.4.3 (1S)-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32**

1) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischen 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32** aus racemischen 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **31** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titantetrafluorid :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a) 0.26 g (2.13 mmol) Titantetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.026 g (0.21 mmol) Titantetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 10 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.41 ml (2.56 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.50 g (2.13 mmol) 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **31** vorgelegt und anschließend in 6 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether **31** tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird destillativ oder säulenchromatographisch (*n*-Pentan) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 0.38 g (2.07 mmol, 97%), 1b) = 0.39 g (2.09 mmol, 98%) - Siedepunkt = 101°C , 12 mbar - R_f = 0.6 (*n*-Pentan) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 3.7 Minuten, t_{R2} = 4.5 Minuten, e.e. : 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32** 1a) = 0%, 1b) = 0%

2) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (1S)-1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32** aus racemischem 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-

tetrahydronaphthalin **31** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluortitankomplexes **20** :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 2a) 1.26 g (2.13 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 2b) 0.126 g (0.21 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 15 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.41 ml (2.56 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.50 g (2.13 mmol) 1-Trimethylsiloxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **31** vorgelegt und anschließend in 6 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether **31** tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird destillativ oder säulenchromatographisch (*n*-Pentan) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 2a) = 0.37 g (1.98 mmol, 93%), 2b) = 0.38 g (2.05 mmol, 96%) - Siedepunkt = 101°C , 12 mbar - R_f = 0.6 (*n*-Pentan) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 3.7 Minuten, t_{R2} = 4.5 Minuten, e.e. : (*S*)-1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32** 2a) = 72%, 2b) = 93% - IR (Film) [cm^{-1}] = 3072, 3016, 2932, 1638, 1488, 1444, 1375, 1296, 1191, 1049, 997, 911, 811, 758, 730 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.36 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.86 (m, 2 H, 3-H), 2.25 [m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 2.28 (m, 1 H, 2- H_a), 2.47 (m, 1 H, 2- H_b), 2.82 (m, 2 H, 4-H), 5.10 [d, $^3\text{J}(\text{Z})$ = 9.14 Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.11 [d, $^3\text{J}(\text{E})$ = 17.04 Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.75 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$], 7.10-7.42 (m, 4 H, aromat. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 19.45 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 29.71 (s, 1 C, C-3), 30.63 (s, 1 C, C-2), 35.48 (s, 1 C, C-4), 39.16 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 47.79 (s, 1 C, C-1), 117.13 [s, 1 C, $=\text{CH}_2$], 125.35 (s, 1 C, C-6), 126.77 (s, 1 C, C-7), 127.32 (s, 1 C, C-5), 128.74 (s, 1 C, C-8), 135.51 [s,

1 C, -CH=], 136.71 (s, 1 C, C-4a), 144.53 (s, 1 C, C-8a) - C₁₄H₁₈ (186.29) = berechnet C 90.26%, H 9.74%; gefunden C 89.88%, H 8.90%

4.4.4 1-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **33**

Im Ozonolyserrohr, ausgestattet mit Magnetrührer, werden 1.7 g (9.13 mmol) des 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32** vorgelegt und in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst. An den Ozongenerator angeschlossen, wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und unter Rühren nacheinander mit Stickstoff und Ozon gespült. Nach erfolgter Ozonsättigung (blaue Farbe) der Reaktionslösung wird das überschüssige Ozon mit Stickstoff ausgespült. Die Reaktionslösung wird bis zur Raumtemperatur aufgetaut, in einen 100 ml-Einhalskolben überführt und mit 50 ml einer 1:1 Lösung von Wasser und Ethanol verdünnt. Unter Rühren werden 0.72 g (19.0 mmol) Natriumborhydrid zur Reaktionslösung gegeben. Nach 16 Stunden werden weitere 1.08 g (28.5 mmol) Natriumborhydrid hinzugegeben und 3 Stunden nachgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und gegen eine 1 normale Salzsäurelösung extrahiert. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 40 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende farblose, hochviskose Flüssigkeit wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) aufgearbeitet.

Ausbeute = 0.74 g (3.93 mmol, 43%) - R_f = 0.5 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) - Spezifische Drehung, (S)-1-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **33** : [α]_D²⁰ = +22° (c = 1.5 in *n*-Hexan), e.e. : 93%, Lit.^[16] : (S)-1-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **33**, [α]_D²⁰ = +24° (c = 1.5 in *n*-Hexan) - IR (KBr) [cm⁻¹] = 3339, 3059, 3015, 2933, 2885, 1489, 1446, 1374, 1240, 1052, 1014, 967, 759, 730, 556 - ¹H-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 1.27 [s, 3 H, -CH₃], 1.57-2.01 (m, 6 H, 2-H, 3-H, 4-H), 2.21 [s, 1 H, -OH], 2.72 [t, ³J = 6.75 Hz, 2 H, -CH₂-CH₂-OH], 3.48 [m, 1 H, -CH_{2a}-OH], 3.58 [m, 1 H, -CH_{2b}-OH], 6.95-7.31 (m, 4 H, arom. H)

4.5 Darstellung monoallylierter Verbindungen aus sekundären Alkoholen und deren Silylethern - Phenylethanol-System

4.5.1 1-(1-Trimethylsiloxyethyl)benzol 35

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 10 g (81.85 mmol) 1-Phenylethanol **34** vorgelegt. Unter Rühren werden mittels Kanüle 40 ml absolutes Tetrahydrofuran hinzugegeben. Nach dem Lösen des Methylalkohols werden via Kanüle 11.35 ml (81.85 mmol) Triethylamin und nach weiteren 0.5 Stunden 12.9 ml (102.3 mmol) Chlortrimethylsilan ebenfalls via Kanüle zur Reaktionslösung hinzugegeben. Nach einer Rührzeit von 4 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig abgezogen, der zurückbleibende weiße Feststoff (Triethylammoniumchlorid, angereichert mit dem darzustellenden Produkt) in 30 ml *n*-Hexan aufgenommen und über eine Glasfritte (Pore 4) abfiltriert. Das Lösungsmittel (*n*-Hexan) des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und die zurückbleibende viskose Flüssigkeit destillativ gereinigt.

Ausbeute = 14.54 g (75.3 mmol, 92%) - Siedepunkt = 80-83°C, 27 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 3086, 3065, 3029, 2974, 2928, 2868, 1946, 1873, 1605, 1493, 1450, 1369, 1302, 1284, 1251, 1207, 1098, 1033, 1001, 959, 841, 757, 698, 591, 542 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.00 [s, 9 H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.43 [d, $^3J = 6.31$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$], 4.85 [q, $^3J = 6.41$ Hz, 1 H, $-\text{O-C-H}$], 7.18-7.37 (m, 5 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 4.00 [s, 3 C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 26.79 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 70.52 [s, 1 C, $-\text{O-C-H}$], 125.46 (s, 2 C, C-2,6), 126.91 (s, 1 C, C-4), 128.04 (s, 2 C, C-3,5), 146.37 (s, 1 C, C-1) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 194 (2.2%) [M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OSi}^+$], 179 (85.2%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{OSi}^+$], 105 (13.6%) [C_8H_9^+], 77 (13.1%) [C_6H_5^+], 75 (100%) [C_6H_3^+], 73 (59.4%) [$\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}^+$], 45 (10.7%) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$], 32 (68.7%) [CH_4O^+]

4.5.2 (1S)-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol 36 aus 34 und 35

1) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischem 1-[1-(2-Propenyl)-ethyl]benzol **36** aus racemischen 1-Phenylethanol **34** und racemischem 1-(1-Trimethyl-

siloxyethyl)benzol **35** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titantetrafluorid :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a) 2.03 g (16.4 mmol) Titantetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.20 g (1.64 mmol) Titantetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 15 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 3.13 ml (19.7 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden für 1a) 2.00 g (16.4 mmol) 1-Phenylethanol **34** und für 1b) 3.18 g (16.4 mmol) 1-(1-Trimethyl-siloxyethyl)-benzol **35** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 15 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Alkohol **34** (für 1a)) oder Trimethylsilylether **35** (für 1b)) tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 20°C aufgetaut und weitere 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach der Hydrolyse mit 25 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 1.39 g (9.51 mmol, 58%), 1b) = 1.48 g (10.2 mmol, 62%), die Ausbeuten variierten bei diesen Ansätzen, die hier angegebenen sind die jeweils höchst erreichten - $R_f = 0.6$ (*n*-Hexan) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, $t_{R1} = 3.9$ Minuten, $t_{R2} = 5.0$ Minuten, e.e. : 1-[1-(2-Propenyl)-ethyl]-benzol **36** 1a) = 0%, 1b) = 0%

2) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (1*S*)-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol **36** aus racemischem 1-Phenylethanol **34** und 1-(1-Trimethylsiloxyethyl)benzol **35** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluortitankomplexes **20** :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 2a)

9.67 g (16.4 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 2b) 0.97 g (1.64 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 30 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 3.13 ml (19.7 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden für 2a) 2.00 g (16.4 mmol) 1-Phenylethanol **34** und für 2b) 3.18 g (16.4 mmol) 1-(1-Trimethylsiloxyethyl)benzol **35** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 15 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Alkohol **34** (für 2a)) oder Trimethylsilylether **35** (für 2b)) tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 20°C aufgetaut und weitere 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach der Hydrolyse mit 25 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 2a) = 1.44 g (9.84 mmol, 60%), 2b) = 1.48 g (10.2 mmol, 62%), die Ausbeuten variierten bei diesen Ansätzen, die hier angegebenen sind die jeweils höchst erreichten - $R_f = 0.6$ (*n*-Hexan) - (S)-1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol **36** : für 2a) $[\alpha]_D^{20} = +14.6^{\circ}$ ($c = 8.1$ in *n*-Hexan), Lit.^[62,63] (R)-1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol **36**, $[\alpha]_D^{20} = -20.1^{\circ}$ ($c = 8.1$ in *n*-Hexan) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, $t_{R1} = 3.9$ Minuten, $t_{R2} = 5.0$ Minuten, e.e. : (S)-1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol **36** 2a) = 74%, 2b) = 90% - IR (Film) $[\text{cm}^{-1}] = 3078, 3028, 2962, 2925, 1640, 1603, 1493, 1452, 1375, 1261, 1095, 1027, 912, 805, 761, 699$ - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.24 [d, $^3\text{J} = 6.94$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$], 2.29 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2a-}$], 2.37 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2b-}$], 2.78 [m, 1 H, Ph-CH-], 4.95 [d, $^3\text{J}(\text{Z}) = 10.09$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 4.96 [d, $^3\text{J}(\text{E}) = 17.03$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.71 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$], 7.18-7.37 (m, 5 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 21.49 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 39.77 [s, 1 C, $-\text{O-C-H}$], 42.67 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-$], 115.88 [s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$], 125.94 [s, 1 C, $=\text{CH}_2$], 126.99 (s, 2 C, C-2,6), 128.30 (s, 2 C, C-3,5), 137.19 (s, 1 C, C-4), 147.06 (s, 1 C, C-1) -

EI-MS (70 eV); m/z (%) = 146 (8.2%) [M^+ , $C_{11}H_{14}^+$], 105 (100%) [$C_8H_9^+$], 91 (7.1%) [$C_7H_7^+$], 77 (21.3%) [$C_6H_5^+$], 65 (4.8%) [$C_5H_5^+$], 51 (12.1%) [$C_4H_3^+$], 41 (6.2%) [$C_3H_5^+$]

4.5.3 3-Phenyl-1-butanol 37

Im Ozonolyserrohr, ausgestattet mit Magnetrührer, werden 0.32 g (2.19 mmol) des 1-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzols **36** vorgelegt und in 40 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Am Ozongenerator angeschlossen, wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und unter Rühren nacheinander mit Stickstoff und Ozon gespült. Nach erfolgter Ozonsättigung (blaue Farbe) der Reaktionslösung wird das überschüssige Ozon mit Stickstoff ausgespült. Die Reaktionslösung wird bis zur Raumtemperatur aufgetaut, in einen 100 ml-Einhalskolben überführt und mit 40 ml einer 1:1 Lösung von Wasser und Ethanol verdünnt. Unter Rühren werden 0.2 g (5.29 mmol) Natriumborhydrid zur Reaktionslösung gegeben. Nach 16 Stunden werden weitere 0.3 g (7.93 mmol) Natriumborhydrid hinzugegeben und 3 Stunden nachgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und gegen eine 1 normale Salzsäurelösung extrahiert. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 40 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende farblose, hochviskose Flüssigkeit wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) aufgearbeitet.

Ausbeute = 0.1 g (0.68 mmol, 31%) - R_f = 0.5 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) - IR (Film) [cm^{-1}] = 3332, 3076, 3029, 2964, 2925, 1642, 1602, 1493, 1451, 1374, 1260, 1095, 1027, 912, 805, 761, 699 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.28 [d, ^3J = 6.94 Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.67 [s, 1 H, $-\text{OH}$], 1.84 (m, 2 H, 2-H), 2.88 [m, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$], 3.55 (m, 2 H, 1-H), 7.14-7.43 (m, 5 H, arom. H), Vergl.^[64]

4.5.4 (1S)-Campher-10-sulfonsäure-(3-phenyl)butylester 38

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben werden 0.1 g (0.67 mmol) (S)-3-Phenyl-1-butanol **37** vorgelegt und in 7 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird

auf 0°C abgekühlt und via Kanüle werden 0.18 ml (1.35 mmol) Triethylamin zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 0.5 Stunden bei 0°C nachgerührt wurde, werden 0.34 g (1.35 mmol) (1S)-Campher-10-sulfonsäurechlorid in einem 25 ml-Zweihalskolben sekuriert, in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst und zur 0°C kalten ersten Reaktionslösung getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C wird über einen Zeitraum von 1 Stunde die Reaktionslösung bis auf Raumtemperatur aufgetaut, mit weiteren 30 ml absolutem Dichlormethan verdünnt und mit 15 ml einer 1 normalen Salzsäurelösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende gelbliche, hochviskose Öl wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) gereinigt.

Ausbeute = 0.21 g (0.58 mmol, 87%) - $R_f = 0.6$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) - IR (Film) [cm^{-1}] = 2962, 1747, 1495, 1455, 1417, 1360, 1202, 1171, 1054, 1027, 945, 892, 804, 765, 702, 573, 529, 462, 451, 440 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.86 [s, 3 H, 8-H, -CH₃], 1.09 [s, 3 H, 9-H, -CH₃], 1.30 [d, $^3J = 6.94$ Hz, 3 H, 4'-H, -CH₃], 1.43 (m, 1 H, 3-H_a), 1.59 (m, 1 H, 3-H_b), 2.03 (m, 5 H, 4-H, 6-H, 10-H), 2.36 (m, 2 H, 5-H), 2.92 (m, 2 H, 2'-H), 3.52 (m, 1 H, 3'-H), 4.17 (m, 2 H, 1'-H), 7.18-7.34 (m, 5 H, arom. H) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 364 (2.7%) [M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}^+$], 215 (3.3%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}^+$], 198 (1.1%) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}^+$], 151 (63.2%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}^+$], 150 (10.6%) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}^+$], 133 (18.2%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 132 (71.1%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}^+$], 121 (13.5%) [$\text{C}_9\text{H}_{13}^+$], 118 (5.8%) [$\text{C}_9\text{H}_{10}^+$], 108 (100%) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_3\text{S}^+$], 105 (21.6%) [C_8H_9^+], 94 (7.2%) [$\text{CH}_2\text{O}_3\text{S}^+$], 80 (4.1%) [O_3S^+], 78 (4.3%) [$\text{CH}_2\text{O}_2\text{S}^+$], 77 (15.7%) [C_6H_5^+], 52 (21.2%) [C_4H_4^+], 44 (6.5%) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$], 42 (61.0%) [C_3H_6^+]

Eine Kristallisation des (1S)-Campher-10-sulfonsäure-((3S)-phenyl)butylester-Diastereomers **38**, ausgehend vom Überschussenantiomer (3S)-Phenyl-1-butanol **37**, war während dieser Arbeit nicht zu beobachten.

4.6 Darstellung monoallylierter Verbindungen aus sekundären und tertiären O-Acetalen, deren Silylethern und Methylethern - Pyran-System

4.6.1 2-Hydroxytetrahydropyran 40

In einem sekurierten 500 ml-Dreihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, Platin-Widerstandthermometer und 250 ml-Tropftrichter, werden 150 ml (0.3 mol) Diisobutylaluminiumhydridlösung (2 M in *n*-Hexan) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Via Tropftrichter werden 22.0 ml (0.24 mol) δ -Valerolacton **39**, gelöst in 15 ml absolutem Toluol, in einem Zeitraum von 45 Minuten langsam zur -78°C kalten Reaktionslösung zugetropft. Nachdem die Reaktionslösung weitere 3 Stunden bei -78°C nachgerührt wurde, werden via Tropftrichter 50 ml Eisessig so hinzugegeben, dass die Reaktionstemperatur -50°C nicht übersteigt. Zur Hydrolyse werden nach dem Auftauen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur 15 ml Wasser und 80 g festes Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben. Nach mehrmaligem Extrahieren mit ca. 200 ml Essigsäureethylester werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die erhaltene klare Flüssigkeit über eine 15 cm Vigreux-Kolonnen destillativ gereinigt.

Ausbeute = 11.11 g (0.11 mol, 45%) - Siedepunkt = 65°C , 12 mbar, Lit.^[65,66] = $87-91^{\circ}\text{C}$, 27.8 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 3387, 2944, 2854, 1443, 1355, 1275, 1197, 1171, 1138, 1115, 1076, 1014, 978, 914, 901, 866, 445, 436, 425, 417 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.53 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.83 (m, 2 H, 6-H), 3.53 (m, 1 H, 3- H_a), 4.01 (m, 1 H, 3- H_b), 4.58 [s, 1 H, -OH], 4.88 (dd, $^3J_a = 5.04$ Hz, $^3J_b = 5.99$ Hz, 1 H, 2-H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 20.46 (s, 1 C, C-4), 25.29 (s, 1 C, C-5), 31.94 (s, 1 C, C-3), 63.84 (s, 1 C, C-6), 94.45 (s, 1 C, C-2) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 102 (6.8%) [M^+ , $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2^+$], 101 (10.4%) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2^+$], 74 (4.6%) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2^+$], 58 (11.8%) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$], 56 (100%) [C_4H_8^+], 55 (19.7%) [C_4H_7^+], 44 (26.7%) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$], 43 (16.0%) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$], 42 (87.0%) [C_3H_6^+], 32 (25.8%) [CH_2O^+]

4.6.2 2-Trimethylsilyloxytetrahydropyran **41**

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 2.5 g (24.48 mmol) 2-Hydroxytetrahydropyran **40** vorgelegt und in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren 3.77 ml (27.0 mmol) Triethylamin und nach 0.5 Stunden weitere 3.91 ml (30.9 mmol) Chlortrimethylsilan via Kanüle hinzugegeben. Nachdem die Reaktionslösung weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der zurückbleibende weiße Feststoff (Triethylammoniumchlorid, angereichert mit dem darzustellenden Produkt) wird in 30 ml *n*-Hexan aufgenommen und über eine Glasfritte (Pore 4) abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und die erhaltene hochviskose Flüssigkeit destillativ gereinigt.

Ausbeute = 1.72 g (9.87 mmol, 40%) - Siedepunkt = 52°C, 12 mbar - IR (Film) [cm⁻¹] = 2948, 2851, 1732, 1455, 1442, 1389, 1352, 1251, 1202, 1164, 1135, 1118, 1079, 1037, 1023, 992, 844, 753 - ¹H-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 0.00 [s, 9 H, -Si(CH₃)₃], 1.35 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.55 (m, 1 H, 3-H_a), 1.69 (m, 1 H, 3-H_b), 3.32 (m, 1 H, 6-H_a), 3.78 (m, 1 H, 6-H_b), 4.73 (dd, ³J_a = 5.36 Hz, ³J_b = 5.68 Hz, 1 H, 2-H) - ¹³C-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 0.00 [s, 3 C, -Si(CH₃)₃], 20.05 (s, 1 C, C-4), 25.29 (s, 1 C, C-5), 33.35 (s, 1 C, C-3), 63.33 (s, 1 C, C-6), 94.46 (s, 1 C, C-2)

4.6.3 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran **42** aus **41**

Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischem 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran **42** aus racemischem 2-Trimethylsilyloxytetrahydropyran **41** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titanetrafluorid :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz a) 0.78 g (6.31 mmol) Titanetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) b) 0.08 g (0.63 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle

jeweils 10 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.25 ml (7.89 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 1.1 g (6.31 mmol) 2-Trimethylsilyloxytetrahydropyran **41** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 12 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 5°C aufgetaut und weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 15 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift a) = 0.36 g (2.84 mmol, 45%), b) = 0.07 g (0.57 mmol, 9%)
- R_f = 0.8 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - Siedepunkt = 35°C , 40 mbar, Lit.^[69]
= 67°C , 61 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere : keine Basislinientrennung der Enantiomere, keine eindeutige e.e.-Aussage möglich :
Derivatisierung zu 2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44** - IR (Film) [cm^{-1}] = 3077, 2936, 2843, 1642, 1440, 1371, 1351, 1262, 1203, 1177, 1092, 1049, 998, 912, 853, 826, 795, 656 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.28-1.81 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.18 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2a}-\text{CH}=\text{}$], 2.26 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2b}-\text{CH}=\text{}$], 3.42 (m, 2 H, 6-H), 3.97 (m, 1 H, 2-H), 5.04 [d, $^3J(Z) = 10.09$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.05 [d, $^3J(E) = 18.92$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.82 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$] - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 23.64 (s, 1 C, C-4), 26.20 (s, 1 C, C-5), 31.36 (s, 1 C, C-3), 37.97 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 41.28 (s, 1 C, C-2), 68.62 (s, 1 C, C-6), 116.36 (s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$), 135.50 (s, 1 C, $=\text{CH}_2$) - GC-MS, t_R = 2.8 Minuten, m/z (%) = 126 (1.7%) [M^+ , $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}^+$], 85 (100%) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$], 68 (25.3%) [C_5H_8^+], 58 (22.6%) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$], 44 (31.7%) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$], 42 (72.4%) [C_3H_6^+] - $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ (126.19) = berechnet C 76.15%, H 11.18%; gefunden C 76.15%, H 11.27%

4.6.4 2-Methoxytetrahydropyran 43

In einem 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Rückflusskühler mit aufgesetztem Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 2.03 g (14.78 mmol) Kaliumcarbonat vorgelegt, sekuriert und in 40 ml absolutem Diethylether suspendiert. Via Kanüle werden 1.0 g (9.79 mmol) 2-Hydroxytetrahydropyran **40** hinzugegeben und die Reaktionslösung 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 1.3 ml (19.58 mmol) Methyljodid wird die Reaktionslösung weitere 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das überschüssige Methyljodid und der Diethylether über eine Destillationsbrücke entfernt. Die zurückbleibende Suspension wird in wenig Diethylether aufgenommen und mit 15 ml Wasser verdünnt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die erhaltene Flüssigkeit säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) gereinigt.

Ausbeute = 0.77 g (6.66 mmol, 68%) - $R_f = 0.9$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) - IR (Film) [cm^{-1}] = 2944, 2850, 1731, 1454, 1440, 1392, 1354, 1261, 1208, 1169, 1115, 1082, 1026, 994 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.45-1.65 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.71 (m, 1 H, 3- H_a), 1.80 (m, 1 H, 3- H_b), 3.39 [s, 3 H, -O- CH_3], 3.50 (m, 1 H, 6- H_a), 3.85 (m, 1 H, 6- H_b), 4.51 (dd, $^3J_a = 5.34$ Hz, $^3J_b = 5.64$ Hz, 1 H, 2-H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 20.01 (s, 1 C, C-4), 24.98 (s, 1 C, C-5), 33.21 (s, 1 C, C-3), 54.82 [s, 1 C, -O- CH_3], 63.84 (s, 1 C, C-6), 92.67 (s, 1 C, C-2)

4.6.5 (2R)-(2-Propenyl)tetrahydropyran 42 aus 43

1) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischem 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran **42** aus racemischem 2-Methoxytetrahydropyran **43** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titanetrafluorid :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a)

0.69 g (5.60 mmol) Titantetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.07 g (0.56 mmol) Titantetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle jeweils 8 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.11 ml (6.99 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.65 g (5.60 mmol) 2-Methoxytetrahydropyran **43** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 8 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle die gelöste Methoxyverbindung tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 5°C aufgetaut und weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 15 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 0.50 g (3.98 mmol, 71%), 1b) = 0.06 g (0.52 mmol, 9%) - $R_f = 0.8$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - Siedepunkt = 35°C , 40 mbar, Lit.^[69] = 67°C , 61 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere : keine Basislinientrennung der Enantiomere, keine eindeutige e.e.-Aussage möglich : Derivatisierung zu 2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44**

2) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (2*R*)-(2-Propenyl)tetrahydropyran **42** aus racemischem 2-Methoxytetrahydropyran **43** mit stöchiometrischen und doppelstöchiometrischen Mengen Difluortitankomplex **20** :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 2a) 0.62 g (5.04 mmol) Titantetrafluorid und 0.33 g (0.56 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den doppelstöchiometrischen Ansatz (200 mol%) 2b) 6.60 g (11.20 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle jeweils 16 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.11 ml (6.99 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25

ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.65 g (5.60 mmol) 2-Methoxytetrahydropyran **43** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 12 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle die gelöste Methoxyverbindung tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 5°C aufgetaut und weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 15 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 2a) = 0.53 g (4.20 mmol, 75%), 2b) = 0.58 g (4.59 mmol, 82%) - $R_f = 0.8$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - Siedepunkt = 35°C , 40 mbar, Lit.^[69] = 67°C , 61 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere : keine Basislinientrennung der Enantiomere, keine eindeutige e.e.-Aussage möglich : Derivatisierung zu 2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44**, vergl. **4.6.6** - IR (Film) [cm^{-1}] = 3077, 2936, 2843, 1642, 1440, 1371, 1351, 1262, 1203, 1177, 1092, 1049, 998, 912, 853, 826, 795, 656 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.28-1.81 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.18 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2a}-\text{CH}=\text{}$], 2.26 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2b}-\text{CH}=\text{}$], 3.42 (m, 2 H, 6-H), 3.97 (m, 1 H, 2-H), 5.04 [d, $^3J(\text{Z}) = 10.09$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.05 [d, $^3J(\text{E}) = 18.92$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.82 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$] - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 23.64 (s, 1 C, C-4), 26.20 (s, 1 C, C-5), 31.36 (s, 1 C, C-3), 37.97 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 41.28 (s, 1 C, C-2), 68.62 (s, 1 C, C-6), 116.36 (s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$), 135.50 (s, 1 C, $=\text{CH}_2$) - GC-MS, $t_R = 2.8$ Minuten, m/z (%) = 126 (1.7%) [M^+ , $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}^+$], 85 (100%) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$], 68 (25.3%) [C_5H_8^+], 58 (22.6%) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$], 44 (31.7%) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$], 42 (72.4%) [C_3H_6^+] - $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ (126.19) = berechnet C 76.15%, H 11.18%; gefunden C 76.15%, H 11.27%

4.6.6 2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44**

In einem sekurierten 100 ml-Dreihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und 50 ml-Tropftrichter, werden 1.0 g (7.92 mmol) 2-(2-Propenyl)tetrahydropyran **42** vorgelegt und in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 0°C wird der Tropftrichter mit 0.97 g (7.92 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, gelöst in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran, beschickt. Über einen Zeitraum von 0.5 Stunden wird diese Lösung bei 0°C zur Reaktionslösung getropft. Die Reaktionslösung wird weitere 4 Stunden bei 0°C nachgerührt und anschließend mit 0.32 g (8.0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser und 0.9 ml (7.92 mmol) einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung hydrolysiert. Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur und einer weiteren Stunde Nachrührzeit wird die Reaktionslösung mit 20 ml Diethylether verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und die erhaltene hochviskose Flüssigkeit säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 1:1) gereinigt.

Ausbeute = 0.78 g (5.41 mmol, 70%) - R_f = 0.4 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 1:1) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 17.0 Minuten, t_{R2} = 17.5 Minuten, e.e. : (*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44** bzw. auch (*R*)-2-(2-Propenyl)tetrahydropyran **42** von **4.6.3** : a) = 0%, b) = 0%, von **4.6.5** : 1a) = 0%, 1b) = 0%, 2a) = 54%, 2b) = 79% - (*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44** bei Ansatz 2b) : $[\alpha]_D^{20}$ = +28° (c = 1.0 in Chloroform), e.e. : 79%, Lit.^[70,71] : (*S*)-2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44** : $[\alpha]_D^{20}$ = -36° (c = 1.0 in Chloroform) - IR (KBr) $[\text{cm}^{-1}]$ = 3386, 2936, 2848, 1441, 1378, 1351, 1269, 1204, 1176, 1090, 1011, 966, 904, 798, 591 - ¹H-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 1.29-1.68 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.82-2.25 [m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-OH], 3.32 [s, 1 H, -OH], 3.42 (m, 2 H, 6-H), 3.60 [m, 2 H, -CH₂-OH], 3.98 (m, 1 H, 2-H) - ¹³C-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 23.67 (s, 1 C, C-4), 26.24 (s, 1 C, C-5), 29.21 (s, 1 C, -CH₂-CH₂-OH), 31.94 [s, 1 C, -CH₂-CH₂-CH₂-OH], 33.50 (s, 1 C, C-3), 62.71 (s, 1 C, C-6), 68.51 [s, 1 C, -CH₂-OH], 78.94 (s, 1 C, C-2) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 144 (0.7%) [M^+ , C₈H₁₆O₂⁺], 127 (1.8%) [C₈H₁₅O⁺], 114 (5.1%) [C₇H₁₄O⁺], 113 (2.6%)

[C₇H₁₃O⁺], 100 (26.4%) [C₆H₁₂O⁺], 99 (12.8%) [C₆H₁₁O⁺], 86 (7.2%) [C₅H₁₀O⁺], 85 (100%) [C₅H₉O⁺], 72 (11.6%) [C₄H₈O⁺], 59 (4.3%) [C₃H₇O⁺], 56 (32.4%) [C₄H₈⁺], 42 (65.6%) [C₃H₆⁺]

4.6.7 2-Hydroxy-2-methyltetrahydropyran 45

In einem sekurierten 500 ml-Dreihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und 250 ml-Tropftrichter, werden 170 ml (0.27 mol) Methyllithiumlösung (1.6 M in Diethylether) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Der Tropftrichter wird mit 20 ml (0.22 mol) δ -Valerolacton **39**, gelöst in 40 ml absolutem Diethylether, beschickt und langsam zur auf -78°C abgekühlten Reaktionslösung getropft. Bei dieser Temperatur lässt man die Reaktionslösung noch weitere 3 Stunden nachrühren, bevor sie in einem Zeitraum von 1 Stunde bis Raumtemperatur aufgetaut wird. Nach der Hydrolyse mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 80 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene gelbliche Flüssigkeit wird destillativ gereinigt.

Ausbeute = 19.72 g (0.17 mol, 77%) - Siedepunkt = 55-60°C, 12 mbar, Lit.^[67] = 67°C, 25 mbar - IR (Film) [cm⁻¹] = 3409, 2941, 1709, 1410, 1364, 1269, 1225, 1163, 1119, 1037, 1002, 969, 906, 862, 811, 725 - ¹H-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 1.60 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.15 [s, 3 H, -CH₃], 2.48 (t, ³J = 7.09 Hz, 2 H, 3-H), 2.66 [s, 1 H, -OH], 3.61 (t, ³J = 7.01 Hz, 2 H, 6-H) - ¹³C-NMR (500 MHz) in CDCl₃/TMS, δ [ppm] = 20.14 (s, 1 C, C-4), 29.88 (s, 1 C, C-5), 32.02 (s, 1 C, C-3), 43.31 [s, 1 C, -CH₃], 62.09 (s, 1 C, C-6), 95.67 (s, 1 C, C-2) - EI-MS (70 eV); *m/z* (%) = 116 (1.7%) [M⁺, C₆H₁₂O₂⁺], 101 (11.5%) [C₅H₉O₂⁺], 99 (8.0%) [C₆H₁₁O⁺], 60 (39.3%) [C₂H₄O₂⁺], 58 (19.5%) [C₃H₆O⁺], 56 (58.4%) [C₄H₈⁺], 42 (100%) [C₃H₆⁺], 30 (78.4%) [CH₂O⁺]

4.6.8 2-Methoxy-2-methyltetrahydropyran 46

In einem 250 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Rückflusskühler mit aufgesetztem Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 8.93 g (64.61 mmol) Kaliumcarbonat vorgelegt, sekuriert und in 100 ml absolutem Diethylether suspensiert. Via Kanüle werden 5.0 g (43.07 mmol) 2-Hydroxy-2-methyltetrahydropyran **45** hinzugegeben und die Reaktionslösung 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 5.36 ml (86.14 mmol) Methyljodid wird die Reaktionslösung weitere 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das überschüssige Methyljodid und der Diethylether über eine Destillationsbrücke entfernt. Die zurückbleibende Suspension wird in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit 45 ml Wasser verdünnt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die erhaltene Flüssigkeit säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 3:1) gereinigt.

Ausbeute = 3.53 g (27.13 mmol, 63%) - R_f = 0.8 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 3:1) - Siedepunkt = 78°C, 140 mbar, Lit.^[72] = 79-80°C, 141 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 2954, 2857, 2835, 2173, 1457, 1443, 1387, 1358, 1266, 1211, 1174, 1118, 1086, 991 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.42-1.61 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.68 (m, 1 H, 3- H_a), 1.79 (m, 1 H, 3- H_b), 3.42 [s, 3 H, -O- CH_3], 3.51 (m, 1 H, 6- H_a), 3.86 (m, 1 H, 6- H_b), 4.17 [m, 3 H, - CH_3] - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 19.27 [s, 1 C, - CH_3], 21.08 (s, 1 C, C-4), 26.47 (s, 1 C, C-5), 33.98 (s, 1 C, C-3), 55.21 [s, 1 C, -O- CH_3], 63.94 (s, 1 C, C-6), 96.21 (s, 1 C, C-2)

4.6.9 (2R)-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran 47 aus 46

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den doppeltstöchiometrischen Ansatz (200 mol%) 7.69 g (13.1 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 20 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung

wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 1.3 ml (8.16 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.85 g (6.53 mmol) 2-Methoxy-2-methyltetrahydropyran **46** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle die gelöste Methoxyverbindung tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 5°C aufgetaut und weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 20 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) oder destillativ gereinigt.

Ausbeute = 0.79 g (5.61 mmol, 86%) - $R_f = 0.8$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - Siedepunkt = $69-70^{\circ}\text{C}$, 40 mbar - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere : keine Basislinientrennung der Enantiomere, keine eindeutige e.e.-Aussage möglich : Derivatisierung zu 2-(3-Hydroxypropyl)-2-methyltetrahydropyran **49** - IR (Film) [cm^{-1}] = 3015, 2977, 2935, 2857, 1639, 1447, 1375, 1348, 1287, 1258, 1216, 1187, 1089, 1047, 1019, 998, 912, 852, 813 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.16 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.42-1.66 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.21 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2a}-\text{CH}=\text{}$], 2.36 [m, 1 H, $-\text{CH}_{2b}-\text{CH}=\text{}$], 3.67 (t, $^3J = 5.52$ Hz, 2 H, 6-H), 5.07 [d, $^3J(\text{Z}) = 10.03$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.08 [d, $^3J(\text{E}) = 15.76$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.81 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$] - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 19.52 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 23.34 (s, 1 C, C-4), 26.05 (s, 1 C, C-5), 34.70 (s, 1 C, C-3), 44.21 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 61.59 (s, 1 C, C-2), 72.88 (s, 1 C, C-6), 117.40 [s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$], 134.29 [s, 1 C, $=\text{CH}_2$] - GC-MS, $t_R = 3.8$ Minuten, m/z (%) = 140 (2.1%) [M^+ , $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}^+$], 125 (6.4%) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}^+$], 98 (37.9%) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}^+$], 68 (8.6%) [C_4H_8^+], 56 (11.3%) [C_4H_8^+], 42 (100%) [C_3H_6^+], 41 (16.8%) [C_3H_5^+] - $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ (140.22) = berechnet C 77.09%, H 11.50%; gefunden C 77.00%, H 11.75%

4.6.10 2-(3-Hydroxypropyl)-2-methyltetrahydropyran **48**

In einem sekurierten 100 ml-Dreihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und 50 ml-Tropftrichter, werden 0.5 g (3.57 mmol) 2-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran **47** vorgelegt und in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 0°C wird der Tropftrichter mit 0.44 g (3.57 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, gelöst in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran, beschickt. Über einen Zeitraum von 0.5 Stunden wird diese Lösung bei 0°C zur Reaktionslösung getropft. Die Reaktionslösung wird weitere 4 Stunden bei 0°C nachgerührt und anschließend mit 0.15 g (3.6 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser und 0.41 ml (3.6 mmol) einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung hydrolysiert. Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur und einer weiteren Stunde Nachrührzeit wird die Reaktionslösung mit 15 ml Diethylether verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und die erhaltene hochviskose Flüssigkeit säulenchromatographisch (*n*-Hexan/ Essigsäureethylester, 2:1) gereinigt.

Ausbeute = 0.47 g (2.97 mmol, 84%) - R_f = 0.3 (*n*-Hexan/ Essigsäureethylester, 2:1) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 15.8 Minuten, t_{R2} = 16.7 Minuten, e.e. : (*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)-2-methyltetrahydropyran **48** bzw. auch (*R*)-2-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran **47** von **4.6.9** = 61% - IR (Film) [cm^{-1}] = 3389, 2938, 2844, 1447, 1380, 1272, 1211, 1172, 1094, 1017, 971, 908 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.14 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.27-1.67 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.73 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.81-2.23 [m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$], 3.31 [s, 1 H, $-\text{OH}$], 3.42 (m, 2 H, 6-H), 3.58 [m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$] - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 24.82 (s, 1 C, C-4), 26.61 (s, 1 C, C-5), 29.84 (s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 32.46 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$], 34.19 (s, 1 C, C-3), 63.12 (s, 1 C, C-6), 68.74 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{OH}$], 80.12 (s, 1 C, C-2)

Aus Analogiegründen wurde für (*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)-2-methyltetrahydropyran **48** und für (*R*)-2-(2-Propenyl)-2-methyltetrahydropyran **47** die gleiche Konfiguration, durch den Vergleich der HPLC-Retentionszeiten und Integrationsverhältnissen von

(*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran **44** und (*R*)-2-(2-Propenyl)tetrahydropyran **42** aus **4.6.3**, angenommen.

4.7 Darstellung monoallylierter Verbindungen aus N-Acetalen, deren Silylethern und Methylethern - Piperidin-System

4.7.1 N-Benzoyloxycarbonyl-2-piperidon 51

6.0 g (60.53 mmol) δ -Valerolactam **49** werden in einem 250 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie vorgelegt, sekuriert und in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Nach dem Abkühlen auf -78°C werden 37.82 ml (60.53 mmol) *n*-Butyllithiumlösung (1.6 M in *n*-Hexan) via Kanüle hinzugegeben und 0.5 Stunden nachgerührt. In einem sekuriertem 50 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 10.33 g (60.5 mmol) Chlorameisensäurebenzylester **50** vorgelegt und in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Mittels einer Doppelkanüle wird der gelöste Chlorameisensäurebenzylester **50** langsam zur ersten, auf -78°C abgekühlten Lösung, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 3 Stunden bei -78°C nachgerührt und anschließend mit 80 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 80 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die zurückbleibende gelbliche Flüssigkeit wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1).

Ausbeute = 8.65 g (37.08 mmol, 72%) - $R_f = 0.3$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1)
- IR (Film) [cm^{-1}] = 3066, 3034, 2957, 2872, 1792, 1736, 1587, 1498, 1456, 1386, 1329, 1288, 1156, 1109, 968, 911, 775, 739, 697, 599, 506 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.75 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.48 (t, $^3\text{J} = 12.16$ Hz, 2 H, 6-H), 3.69 (t, $^3\text{J} = 10.62$ Hz, 2 H, 3-H), 5.25 [s, 2 H, -O-CH₂-Ph], 7.15-7.45 (m, 5 H, aromat. H)

4.7.2 N-Benzoyloxycarbonyl-2-hydroxypiperidin 52

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 1.0 g (4.28 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-2-piperidon **51** vorgelegt und in 8 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf -78°C werden 6.9 ml (6.8 mmol) Lithiumtriethylborhydridlösung (1.0 M in Tetrahydrofuran) via Kanüle hinzugegeben und weitere 2 Stunden bei -78°C nachgerührt. Zur Hydrolyse werden via Kanüle 2.0 ml Wasser hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur aufgetaut und des weiteren werden 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und 4 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung hinzugegeben und weitere 2 Stunden nachgerührt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende hochviskose Flüssigkeit wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1).

Ausbeute = 0.83 g (3.53 mmol, 83%) - $R_f = 0.4$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) - Schmelzpunkt = 74.1°C - IR (KBr) [cm^{-1}] = 3454, 3064, 3034, 2940, 2872, 1682, 1586, 1498, 1470, 1428, 1341, 1262, 1229, 1171, 1143, 1094, 1045, 997, 978, 912, 869, 816, 764, 700, 613, 528, 485 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.38-2.05 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.18 (t, $^3\text{J} = 12.14$ Hz, 2 H, 6-H), 3.88 (t, $^3\text{J} = 8.83$ Hz, 1 H, 2-H), 5.12 [s, 2 H, -O-CH₂-Ph], 5.78 [s, 1 H, -OH], 7.21-7.42 (m, 5 H, aromat. H)

4.7.3 p-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz 53

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 10.0 g (52.6 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 4.16 g (52.6 mmol) Pyridin, in 20 ml Diethylether gelöst, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 2

Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfritte (Pore 4) abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute = 12.32 g (49.02 mmol, 94%) - Schmelzpunkt = 116-118°C - IR (KBr) [cm^{-1}] = 3424, 3065, 2819, 1913, 1619, 1543, 1488, 1458, 1389, 1340, 1225, 1197, 1169, 1124, 1035, 1011, 818, 754, 684, 609, 567 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 2.29 [s, 3 H, -Ph- CH_3], 7.33 (d, $^3J = 8.53$ Hz, 2 H, m-, m'-Phenylanion, aromat. H), 7.78 (d, $^3J = 8.03$ Hz, 2 H, o-, o'-Phenylanion, aromat. H), 7.90 (m, 2 H, m-, m'-Pyridiniumkation, aromat. H), 8.37 (m, 1 H, p-Pyridiniumkation, aromat. H), 8.96 (m, 2 H, o-, o'-Pyridiniumkation, aromat. H)

4.7.4 N-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin 54

0.086 g (0.34 mmol) p-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz **53** und 0.40 g (1.70 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxypiperidin **52** werden in einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie vorgelegt, sekuriert und in 25 ml absolutem Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur weitere 18 Stunden nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Essigsäureethylester versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die zurückbleibende gelbliche, hochviskose Flüssigkeit wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1).

Ausbeute = 0.37 g (1.48 mmol, 87%) - $R_f = 0.4$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - Siedepunkt = 136°C, 1.0 mbar, Lit.^[76] = 125-127°C, 0.8 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 3033, 2943, 2828, 1703, 1445, 1419, 1358, 1338, 1321, 1265, 1199, 1169, 1126, 1085, 1035, 1003, 952, 908, 878, 811, 767, 735, 698, 606 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.20-1.95 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.98 (t, $^3J = 13.71$ Hz, 1 H, 6-H), 3.15 [s, 1.5 H, Rotamer, -O- CH_{3a}], 3.25 [s, 1.5 H Rotamer, -O- CH_{3b}], 3.98 (dd, $^3J_{d1} =$

11.98 Hz, $^3J_{d2} = 12.30$ Hz, 2 H, 3-H), 5.15 [s, 2 H, -O-CH₂-Ph], 5.35 (s, 0.5 H, Rotamer, 2-H_a), 5.45 (s, 0.5 H, Rotamer, 2-H_b), 7.25-7.50 (m, 5 H, arom. H)

4.7.5 (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** aus **54**

1) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischem N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** aus racemischem N-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin **54** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titanetrafluorid :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a) 0.18 g (1.44 mmol) Titanetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.02 g (0.14 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle jeweils 15 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.29 ml (1.80 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.36 g (1.44 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin **54** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle das gelöste Methoxypiperidin tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf Raumtemperatur aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 0.27 g (1.05 mmol, 73%), 1b) = 0.26 g (1.04 mmol, 72%) - $R_f = 0.6$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, $t_{R1} = 9.2$ Minuten, $t_{R2} = 10.8$ Minuten, e.e. : N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** 1a) = 0%, 1b) = 0%

2) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (*R*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** aus racemischem *N*-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin **54** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluortitankomplexes **20** :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 2a) 0.62 g (1.04 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 2b) 0.06 g (0.10 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 20 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.21 ml (1.30 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.26 g (1.04 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-2-methoxypiperidin **54** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle das gelöste Methoxypiperidin tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf Raumtemperatur aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift 2a) = 0.22 g (0.87 mmol, 83%), 2b) = 0.21 g (0.84 mmol, 81%), - R_f = 0.6 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - (*R*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** : $[\alpha]_D^{20} = +27^{\circ}$ ($c = 0.82$ in Chloroform), Lit.^[75] : (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55**, $[\alpha]_D^{20} = -51.5^{\circ}$ ($c = 0.82$ in Chloroform), e.e. : 53% - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, $t_{R1} = 9.2$ Minuten, $t_{R2} = 10.8$ Minuten, e.e. : (*R*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** 2a) = 56%, 2b) = 56% - IR (Film) $[\text{cm}^{-1}] = 3067, 3033, 2939, 2863, 1749, 1700, 1642, 1498, 1422, 1343, 1320, 1260, 1217, 1177, 1148, 1070, 1038, 997, 951, 914, 870, 813, 764, 689, 602$ - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.32-1.70 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.26 (m, 1 H, 2-H), 2.40 [m, 1 H, Rotamer, $-\text{CH}_{2a}-\text{CH}=\text{}$], 2.84

[t, $^3J = 13.08$ Hz, 1 H, Rotamer, $-\text{CH}_{2b}-\text{CH}=\text{}$], 4.05 (m, 1 H, Rotamer, 3- H_a), 4.37 (m, 1 H, Rotamer, 3- H_b), 5.01 [d, $^3J(Z) = 9.77$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.02 [d, $^3J(E) = 17.02$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.12 [s, 2 H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$], 5.71 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$], 7.20-7.43 (m, 5 H, aromat. H) - ^{13}C -NMR (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 18.76 (s, 1 C, C-4), 25.46 (s, 1 C, C-5), 27.62 (s, 1 C, C-3), 34.43 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 39.26 (s, 1 C, C-6), 50.40 (s, 1 C, C-2), 66.87 [c, 1 C, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$], 116.86 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{C}$ - aromat.], 127.77 (s, 1 C, p-Phenyl), 128.29 (s, 2 C, m-, m'-Phenyl), 128.60 (s, 2 C, o-, o'-Phenyl), 135.25 [s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$], 137.07 [s, 1 C, $=\text{CH}_2$], 155.59 [s, 1 C, C=O] - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 218 (12.9%) [M^+ ohne Allylgruppe, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$], 177 (21.0%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2^+$], 127 (6.0%) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2^+$], 107 (1.5%) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 91 (100%) [C_7H_7^+], 65 (7.7%) [C_5H_5^+], 55 (6.0%) [C_4H_8^+], 41 (4.9%) [C_3H_5^+]

4.7.6 N-Benzyloxycarbonyl-2-trimethylsilyloxypiperidin 56

0.96 g (4.07 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxypiperidin **52** werden in einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie vorgelegt, sekuriert und in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, so dass sich der Alkohol vollständig löst. Bei Raumtemperatur werden via Kanüle 0.62 ml (4.47 mmol) Triethylamin zugegeben und die Reaktionslösung weitere 0.5 Stunden nachgerührt. 0.64 ml (5.09 mmol) Chlortrimethylsilan werden ebenfalls via Kanüle bei Raumtemperatur hinzugegeben und die Reaktionslösung weitere 16 Stunden nachgerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende weiße Feststoff (Triethylammoniumchlorid, angereichert mit dem darzustellenden Produkt) wird in 15 ml *n*-Hexan aufgenommen und über eine Glasfritte (Pore 4) abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und die zurückbleibende hochviskose Flüssigkeit destillativ gereinigt.

Ausbeute = 1.21 g (3.94 mmol, 96%) - Siedepunkt = 92°C, 12 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 3034, 2693, 2905, 1714, 1498, 1445, 1416, 1355, 1333, 1261, 1175, 1094, 1040, 871, 845, 807, 697 - ^1H -NMR (200 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.00 [s, 9 H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.12-2.11 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.95 (m, 2 H, 3-H), 3.84 (t, $^3J = 11.79$ Hz,

2 H, 6-H), 5.05 (m, 2 H, -O-CH₂-Ph], 5.75 (m, 1 H, 2-H), 7.05-7.50 (m, 5 H, arom. H)

4.7.7 (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** aus **56**

Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** aus racemischem N-Benzyloxycarbonyl-2-trimethylsilyloxypiperidin **56** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluortitan-komplexes **20** :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz a) 2.01 g (3.42 mmol) Difluortitan-komplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) b) 0.20 g (0.34 mmol) Difluortitan-komplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 20 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.68 ml (4.27 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 1.05 g (3.42 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-trimethylsilyloxypiperidin **56** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf Raumtemperatur aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift a) = 0.74 g (2.83 mmol, 83%), b) = 0.73 g (2.80 mmol, 82%), - R_f = 0.6 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** : $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (c = 0.82 in Chloroform), Lit.^[75] : (S)-N-

Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55**, $[\alpha]_D^{20} = -51.5^\circ$ ($c = 0.82$ in Chloroform), e.e. : 55% - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, $t_{R1} = 9.2$ Minuten, $t_{R2} = 10.8$ Minuten, e.e. : (*R*)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** a) = 58%, b) = 58% - IR (Film) $[\text{cm}^{-1}] = 3067, 3033, 2939, 2863, 1749, 1700, 1642, 1498, 1422, 1343, 1320, 1260, 1217, 1177, 1148, 1070, 1038, 997, 951, 914, 870, 813, 764, 689, 602$ - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.32-1.70 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.26 (m, 1 H, 2-H), 2.40 [m, 1 H, Rotamer, $-\text{CH}_{2a}-\text{CH}=\text{}$], 2.84 [t, $^3J = 13.08$ Hz, 1 H, Rotamer, $-\text{CH}_{2b}-\text{CH}=\text{}$], 4.05 (m, 1 H, Rotamer, 3- H_a), 4.37 (m, 1 H, Rotamer, 3- H_b), 5.01 [d, $^3J(Z) = 9.77$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.02 [d, $^3J(E) = 17.02$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.12 [s, 2 H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$], 5.71 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$], 7.20-7.43 (m, 5 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 18.76 (s, 1 C, C-4), 25.46 (s, 1 C, C-5), 27.62 (s, 1 C, C-3), 34.43 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$], 39.26 (s, 1 C, C-6), 50.40 (s, 1 C, C-2), 66.87 [c, 1 C, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$], 116.86 [s, 1 C, $-\text{CH}_2-\text{C}-$ arom.], 127.77 (s, 1 C, p-Phenyl), 128.29 (s, 2 C, m-, m'-Phenyl), 128.60 (s, 2 C, o-, o'-Phenyl), 135.25 [s, 1 C, $-\text{CH}=\text{}$], 137.07 [s, 1 C, $=\text{CH}_2$], 155.59 [s, 1 C, C=O] - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 218 (12.9%) [M^+ ohne Allylgruppe, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$], 177 (21.0%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2^+$], 127 (6.0%) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2^+$], 107 (1.5%) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 91 (100%) [C_7H_7^+], 65 (7.7%) [C_5H_5^+], 55 (6.0%) [C_4H_8^+], 41 (4.9%) [C_3H_5^+]

4.7.8 N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxy-2-methylpiperidin **57**

In einem 100 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 1.9 g (8.15 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-piperidon **51** vorgelegt und mehrmals sekuriert. Unter Rühren werden mittels Kanüle 30 ml absoluter Diethylether hinzugegeben. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -78°C werden 10.5 ml (16.8 mmol) Methyllithium (1.6 M in Diethylether) tropfenweise hinzugegeben. Innerhalb von 18 Stunden wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut und zur Hydrolyse auf 15 g Eis gegeben. Anschließend wird die Suspension noch langsam mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Nach

dem Abkühlen der viskosen Flüssigkeit auf -30°C wird der ausfallende Feststoff abfiltriert und mit wenig *n*-Pentan gewaschen. Der weiße kristalline Feststoff wird im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute = 1.22 g (4.89 mmol, 60%) - $R_f = 0.4$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) - Schmelzpunkt = 123.7°C - IR (KBr) [cm^{-1}] = 3337, 3064, 3034, 2944, 2875, 1759, 1708, 1535, 1455, 1373, 1249, 1167, 1139, 1051, 1024, 917, 778, 737, 698 - ^1H -NMR (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.65 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.15 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 2.51 (t, $^3\text{J} = 6.90$ Hz, 1 H, Rotamer, 3- H_a), 2.80 (t, $^3\text{J} = 7.40$ Hz, 1 H, Rotamer, 3- H_b), 3.25 (m, 2 H, 6-H), 4.85 [s, 1 H, $-\text{OH}$], 5.15 [d, $^2\text{J} = 13.80$ Hz, 2 H, Rotamer, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$], 7.31-7.52 (m, 5 H, arom. H) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 249 (2.4%) [M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3^+$], 149 (3.7%) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2^+$], 142 (2.9%) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$], 114 (11%) [$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}^+$], 107 (17.6%) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 99 (7.4%) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}^+$], 91 (100%) [C_7H_7^+], 65 (13.4%) [C_5H_5^+], 56 (23.3%) [C_4H_8^+], 44 (29.8%) [CO_2^+], 30 (14.9%) [CH_2O^+]

4.7.9 N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-trimethylsilyloxypiperidin **58**

0.9 g (3.61 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-hydroxy-2-methylpiperidin **57** werden in einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, vorgelegt, sekuriert und in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren werden mittels Kanüle 0.50 ml (3.61 mmol) Triethylamin hinzugegeben, weitere 0.5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, und anschließend via Kanüle 0.57 ml (4.51 mmol) Chlortrimethylsilan hinzugegeben und die Reaktionslösung 6 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der zurückbleibende weiße Feststoff (Triethylammoniumchlorid, angereichert mit dem darzustellenden Produkt) in 20 ml *n*-Hexan aufgenommen und über eine Glasfritte (Pore 4) abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene hochviskose Flüssigkeit wird destillativ gereinigt.

Ausbeute = 1.09 g (3.39 mmol, 94%) - Siedepunkt = 116°C , 12 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 3064, 3033, 2942, 2902, 2878, 1712, 1499, 1443, 1419, 1357, 1332, 1264, 1174, 1094, 1042, 872, 844, 817 - ^1H -NMR (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.00

[s, 9H, -Si(CH₃)₃], 1.68 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.23 [s, 3 H, -CH₃], 2.54 (t, ³J = 6.92 Hz, 1 H, Rotamer, 3-H_a), 2.83 (t, ³J = 7.43 Hz, 1 H, Rotamer, 3-H_b), 3.28 (m, 2 H, 6-H), 5.16 [d, ²J = 13.86 Hz, 2 H, Rotamer, -O-CH₂-Ph], 7.31-7.52 (m, 5 H, arom. H)

4.7.10 (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin **59** aus **58**

Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin **59** aus racemischem N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-trimethylsilyloxypiperidin **58** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluortitankomplexes **20** :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz a) 1.25 g (2.12 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) b) 0.13 g (0.21 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 15 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.42 ml (2.64 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.68 g (2.12 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-trimethylsilyloxypiperidin **58** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 4 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf Raumtemperatur aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 15 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 3:1) gereinigt.

Ausbeute nach Vorschrift a) = 0.49 g (1.80 mmol, 85%), b) = 0.48 g (1.76 mmol, 83%), - R_f = 0.7 (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 3:1) - HPLC, Retentionszeiten der Enantiomere, t_{R1} = 8.9 Minuten, t_{R2} = 10.2 Minuten, e.e. : (*R*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin **59** a) = 42%, b) = 44% - IR (Film) [cm^{-1}] = 3034, 2956, 2937, 2865, 1750, 1705, 1641, 1495, 1420, 1344, 1318, 1263, 1219, 1178, 1146, 1068, 998, 917, 879, 811 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.32-1.70 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.02 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 2.43 [m, 1 H, Rotamer, $-\text{CH}_{2a}-\text{CH}=\text{}$], 2.84 [t, $^3J = 13.09$ Hz, 1 H, Rotamer, $-\text{CH}_{2b}-\text{CH}=\text{}$], 4.01 (m, 1 H, Rotamer, 3- H_a), 4.35 (m, 1 H, Rotamer, 3- H_b), 5.00 [d, $^3J(Z) = 9.84$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.01 [d, $^3J(E) = 17.04$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_2$], 5.10 [s, 2 H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$], 5.71 [m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$], 7.24-7.51 (m, 5 H, arom. H) - EI-MS (70 eV); m/z (%) = 232 (14.3%) [M^+ ohne Allylgruppe, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$], 150 (26.7%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}^+$], 141 (9.2%) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2^+$], 119 (5.8%) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}^+$], 107 (2.9%) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 97 (21.6%) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}^+$], 91 (100%) [C_7H_7^+], 65 (6.4%) [C_5H_5^+], 56 (20.7%) [C_4H_8^+], 44 (24.1%) [CO_2^+], 30 (11.7%) [CH_2O^+]

Aus Analogiegründen wurde für (*R*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin **59** die gleiche Konfiguration, durch den Vergleich der HPLC-Retentionszeiten und Integrationsverhältnissen von (*R*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin **55** aus 4.7.5 und 4.7.7, angenommen.

4.8 Disproportionierung des Naphthalin-Systems

4.8.1 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60

In einem 250 ml-Einhalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Wasserabscheider und Rückflusskühler, werden 3.0 g (18.5 mmol) 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol **30** vorgelegt und in 100 ml Toluol gelöst. Mittels Spatel werden 0.2 g (5.0 Gew.%) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zur Reaktionslösung hinzugegeben und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Wasserabscheidung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt und die organische Phase zweimal mit 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 50 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende gelbliche Flüssigkeit wird destillativ gereinigt.

Ausbeute = 2.35 g (16.46 mmol, 89%) - Siedepunkt = 78°C, 12 mbar, Lit.^[77] = 45°C, 0.1 mbar - GC, Retentionszeit (100°C), t_R = 5.7 Minuten - IR (Film) [cm^{-1}] = 3025, 2933, 2883, 2830, 1487, 1449, 1437, 1377, 1068, 1038, 1020, 755, 731, 704, 633, 475 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 2.03 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 2.21 (m, 2 H, 3-H), 2.72 (t, $^3J = 8.03$ Hz, 2 H, 4-H), 5.81 (m, 1 H, 2-H), 7.04-7.22 (m, 4 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 19.27 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 23.20 (s, 1 C, C-3), 28.34 (s, 1 C, C-4), 122.74 (s, 1 C, C-8), 125.34 (s, 1 C, C-5), 126.32 (s, 1 C, C-6), 126.65 (s, 1 C, C-7), 127.32 (s, 1 C, C-2), 132.16 (s, 1 C, C-1), 135.81 (s, 1 C, C-4a), 136.25 (s, 1 C, C-8a) - GC-MS, t_R = 9.6 Minuten, m/z (%) = 144 (45.1%) [M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{12}^+$], 129 (100%) [$\text{C}_{10}\text{H}_9^+$], 115 (21.2%) [C_9H_7^+], 103 (7.4%) [C_8H_7^+], 91 (3.8%) [C_7H_7^+], 77 (5.7%) [C_6H_5^+], 65 (2.8%) [C_5H_5^+], 51 (8.4%) [C_4H_3^+], 41 (1.9%) [C_3H_5^+]

4.8.2 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61

In einem 100 ml-Einhalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, werden 2 g (13.8 mmol) 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** vorgelegt und in 40 ml absolutem Methanol gelöst. Mittels Spatel werden 1.4 g (10 mol%) des Hydrierkatalysators Palladium (10%) auf Kohle hinzugegeben und der Reaktionskolben an eine Hydrieranlage

angeschlossen. Der Reaktionsansatz wird zwei Tage unter leichtem Wasserstoffüberdruck gerührt bis ca. 310 ml Wasserstoff verbraucht wurden. Nach der Filtration über Celite (Abtrennung des Hydrierkatalysators) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die zurückbleibende Flüssigkeit destillativ gereinigt.

Ausbeute = 1.96 g (13.39 mmol, 97%) - Siedepunkt = 80°C, 12 mbar, Lit.^[79] = 102-105°C, 22.5 mbar - GC, Retentionszeiten der Enantiomere (100°C), t_{R1} = 4.31 Minuten, t_{R2} = 4.95 Minuten - IR (Film) [cm^{-1}] = 3059, 3016, 2958, 2930, 2866, 1907, 1603, 1578, 1489, 1459, 1445, 1373, 1042, 909, 795, 754, 729 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.29 [d, $^3\text{J} = 7.03$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.62 (m, 2 H, 2-H), 1.89 (m, 2 H, 3-H), 2.76 (t, $^3\text{J} = 6.27$ Hz, 2 H, 4-H), 2.92 (m, 1 H, 1-H), 7.03-7.25 (m, 4 H, aromat. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 14.07 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 18.09 (s, 1 C, C-1), 20.38 (s, 1 C, C-2), 21.72 (s, 1 C, C-3), 27.68 (s, 1 C, C-4), 121.83 (s, 1 C, C-8), 125.21 (s, 1 C, C-5), 126.18 (s, 1 C, C-6), 126.61 (s, 1 C, C-7), 135.28 (s, 1 C, C-4a), 136.01 (s, 1 C, C-8a) - GC-MS, t_R = 9.0 Minuten, m/z (%) = 146 (32.1%) [M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^+$], 131 (100%) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}^+$], 117 (20.8%) [C_9H_9^+], 104 (8.3%) [C_8H_8^+], 91 (30.8%) [C_7H_7^+], 77 (11.7%) [C_6H_5^+], 65 (10.4%) [C_5H_5^+], 51 (14.2%) [C_4H_3^+], 41 (4.9%) [C_3H_5^+]

4.8.3 1-Methylnaphthalin 62

1-Methylnaphthalin **62** wurde als Reinsubstanz von der Firma Fluka bezogen, Nr. 67880, und für Referenzwertmessungen eingesetzt.

GC, Retentionszeit (100°C), t_R = 8.75 Minuten - IR (Film) [cm^{-1}] = 3049, 3013, 2930, 2863, 1597, 1509, 1489, 1461, 1440, 1397, 1379, 1268, 1165, 1020, 965, 854, 790, 771, 756, 730, 532, 461 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 2.63 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 7.21-7.48 (m, 4 H, aromat. H), 7.51-8.02 (m, 3 H, aromat. H, substituierter Ring) - GC-MS, t_R = 10.1 Minuten, m/z (%) = 142 (100%) [M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^+$], 115 (43.6%) [C_9H_7^+], 103 (3.1%) [C_8H_7^+], 89 (5.9%) [C_7H_5^+], 63 (11.7%) [C_5H_3^+], 51 (4.4%) [C_4H_3^+], 41 (0.8%) [C_3H_5^+]

4.8.4 Disproportionierung von 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** zu 1-Methylnaphthalin **62** und 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61**

1) Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1-Methylnaphthalin **62** und racemischem 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61** aus 1-Methyl-3,4-dihydro-naphthalin **60** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titanetrafluorid :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a) 0.86 g (6.93 mmol) Titanetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.09 g (0.69 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 7 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Nach Verdünnen beider Reaktionslösungen mit 20 ml absolutem Dichlormethan wird auf -78°C abgekühlt und 1.0 g (6.93 mmol) 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** via Kanüle hinzugegeben. Innerhalb von zwei Tagen lässt man den Reaktionsansatz bis auf Raumtemperatur auftauen. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird in wenig *n*-Hexan aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule (*n*-Hexan) filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produktgemisch gaschromatographisch analysiert.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 0.87 g (6.03 mmol, 87%), davon 0.43 g (3.02 mmol, 50%) Verbindung **62** und 0.44 g (3.02 mmol, 50%) Verbindung **61**, 1b) = 0.84 g (5.82 mmol, 84%), davon 0.41 g (2.91 mmol, 50%) Verbindung **62** und 0.43 g (2.91 mmol, 50%) Verbindung **61** - GC, Retentionszeit (100°C) 1-Methylnaphthalin **62**, $t_{\text{R}} = 8.75$ Minuten, Retentionszeiten der Enantiomere (100°C) 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61**, $t_{\text{R}1} = 4.31$ Minuten, $t_{\text{R}2} = 4.95$ Minuten, e.e. : 1a) = 0% und 1b) = 0% - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , Produktgemisch, δ [ppm] = 1.29 [d, $^3\text{J} = 7.03$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$] **61**, 1.62 (m, 2 H, 2-H) **61**, 1.89 (m, 2 H, 3-H) **61**, 2.63 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$] (**36**), 2.76 (t, $^3\text{J} = 6.27$ Hz, 2 H, 4-H) (**37**), 2.92 (m, 1 H, 1-H) (**37**), 7.03-7.48 (m, 8 H, aromat. H) **62** und **61**, 7.51-8.02 (m, 3 H, aromat. H, substituierter Ring) **62**

2) Arbeitsvorschrift zum Versuch der Darstellung von 1-Methylnaphthalin **62** und nicht racemischem 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61** aus 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen des Difluortitankomplexes **20** :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 2a) 4.08 g (6.93 mmol) Difluortitankomplex **20** und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 2b) 0.41 g (0.69 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 30 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf -78°C abgekühlt und 1.0 g (6.93 mmol) 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** via Kanüle hinzugegeben. Innerhalb von zwei Tagen lässt man den Reaktionsansatz bis auf Raumtemperatur auftauen. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird in wenig *n*-Hexan aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule (*n*-Hexan) filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produktgemisch gaschromatographisch analysiert.

Ausbeute nach Vorschrift 2a) = 0.96 g (6.66 mmol, 96%), davon 0.47 g (3.33 mmol, 50%) Verbindung **62** und 0.49 g (3.33 mmol, 50%) Verbindung **61**, 2b) = 0.93 g (6.45 mmol, 93%), davon 0.46 g (3.23 mmol, 50%) Verbindung **62** und 0.47 g (3.23 mmol, 50%) Verbindung **61** - GC, Retentionszeit (100°C) 1-Methylnaphthalin **62**, $t_{\text{R}} = 8.75$ Minuten, Retentionszeiten der Enantiomere (100°C) 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61**, $t_{\text{R}1} = 4.31$ Minuten, $t_{\text{R}2} = 4.95$ Minuten, e.e. : 2a) = 0% und 2b) = 0% - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , Produktgemisch, δ [ppm] = 1.29 [d, $^3\text{J} = 7.03$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$] **61**, 1.62 (m, 2 H, 2-H) **61**, 1.89 (m, 2 H, 3-H) **61**, 2.63 [s, 3 H, CH_3] **62**, 2.76 (t, $^3\text{J} = 6.27$ Hz, 2 H, 4-H) **61**, 2.92 (m, 1 H, 1-H) **61**, 7.03-7.48 (m, 8 H, arom. H) **62** und **61**, 7.51-8.02 (m, 3 H, arom. H, substituierter Ring) **62**

4.8.5 Reduktion von 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** zu 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61** unter Oxidation von 1,3-Cyclohexadien **63** zu Benzol **64**

Arbeitsvorschrift zur Darstellung von racemischem 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61** und Benzol aus 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** und 1,3-Cyclohexadien **63** mit stöchiometrischen und katalytischen Mengen Titanetrafluorid : In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden für den stöchiometrischen Ansatz 1a) 0.89 g (7.23 mmol) Titanetrafluorid und für den katalytischen Ansatz (10 mol%) 1b) 0.09 g (0.72 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 7 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Nach Verdünnen beider Reaktionslösungen mit 25 ml absolutem Dichlormethan wird auf -78°C abgekühlt und 1.04 g (7.23 mmol) 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** und 0.58 g (7.23 mmol) 1,3-Cyclohexadien **63** via Kanüle hinzugegeben. Innerhalb von zwei Tagen lässt man den Reaktionsansatz bis auf Raumtemperatur auftauen. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird in wenig *n*-Hexan aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule (*n*-Hexan) filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produktgemisch gaschromatographisch analysiert.

Ausbeute nach Vorschrift 1a) = 1.45 g (6.51 mmol, 90%), davon 0.95 g (6.51 mmol, 50%) Verbindung **62** und 0.51 g (6.51 mmol, 50%) Benzol **64**, 1b) = 1.43 g (6.36 mmol, 88%), davon 0.93 g (6.36 mmol, 50%) Verbindung **62** und 0.5 g (6.36 mmol, 50%) Benzol - GC, Retentionszeit (100°C) Benzol, $t_R = 1.53$ Minuten, Retentionszeiten der Enantiomere (100°C) 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **61**, $t_{R1} = 4.31$ Minuten, $t_{R2} = 4.95$ Minuten, e.e. : 1a) = 0% und 1b) = 0% - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , Produktgemisch, δ [ppm] = 1.29 [d, $^3\text{J} = 7.03$ Hz, 3 H, -CH₃], 1.62 (m, 2 H, 2-H), 1.89 (m, 2 H, 3-H), 2.76 (t, $^3\text{J} = 6.27$ Hz, 2 H, 4-H), 2.92 (m, 1 H, 1-H), 7.03-7.27 (m, 10 H, arom. H)

4.8.6 Gaschromatographische Untersuchungen zur Disproportionierung aus 4.8.4 und 4.8.5

Folgende Reinsubstanzen wurden vorher zur Referenzermittlung gaschromatographisch untersucht :

Parameter Gaschromatograph : Injektor/Detektor 250°C, Ofen (Säule) 100°C

<u>Substanz</u>	<u>Eigenschaft/Reinheit</u>	<u>Retentionszeit (t_R)</u>
Dichlormethan	absolut, destilliert	1.21 min
1,3-Cyclohexadien 63	Fluka Chemika, Nr. 28900	1.49 min
Benzol 64	Roth Chemikalien, Nr. 5785.1	1.53 min
1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	destilliert aus 4.8.2	4.31 min
1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	Enantiomer 1	
1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	destilliert aus 4.8.2	4.95 min
1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	Enantiomer 2	
1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60	destilliert aus 4.8.1	5.70 min
1-Methylnaphthalin 62	Fluka Chemika, Nr. 67880	8.75 min

Messung aus 4.8.4 2a) :

<u>Substanztyp</u>	<u>Zuordnung</u>	<u>Intensität</u>
Reinsubstanz	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	100%
		für beide Enantiomere
Reinsubstanz	1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60	100%
Reinsubstanz	1-Methylnaphthalin 62	100%
Reaktionsgemisch aus 4.8.4	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	47%
		für beide Enantiomere
Reaktionsgemisch aus 4.8.4	1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60	4%
Reaktionsgemisch aus 4.8.4	1-Methylnaphthalin 62	49%

Messung aus 4.8.5 1a) :

<u>Substanztyp</u>	<u>Zuordnung</u>	<u>Intensität</u>
Reinsubstanz	1,3-Cyclohexadien 63	100%
Reinsubstanz	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	100%
		für beide Enantiomere
Reinsubstanz	1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60	100%
Reinsubstanz	1-Methylnaphthalin 62	100%
Reaktionsgemisch aus 4.8.5	1,3-Cyclohexadien 63	6%
Reaktionsgemisch aus 4.8.5	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 61	43%
		für beide Enantiomere
Reaktionsgemisch aus 4.8.5	1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60	4%
Reaktionsgemisch aus 4.8.5	1-Methylnaphthalin 62	47%

4.8.7 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin 60 durch mögliche Retro-En-Reaktion aus 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin rac-32

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.5 g (4.04 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und in 5 ml absolutem Acetonitril gelöst. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit 10 ml absolutem Dichlormethan wird auf -78°C abgekühlt und 0.29 g (2.02 mmol) 1-Methyl-3,4-dihydronaphthalin **60** und 0.38 g (2.02 mmol) 1-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **32** via Kanüle hinzugegeben. Innerhalb von zwölf Stunden lässt man den Reaktionsansatz bis auf Raumtemperatur auftauen und rührt weitere zwei Tage nach. Nach der Hydrolyse mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotations-

verdampfer entfernt. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird gaschromatographisch analysiert.

Parameter Gaschromatograph : Injektor/Detektor 250°C, Ofen (Säule) 100°C

Für das Reaktionsgemisch aus 4.8.7 :

<u>Retentionszeit (t_R)</u>	<u>Zuordnung</u>	<u>Intensität</u>
4.31 min	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalin 61	24%
4.95 min	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalin 61	für beide Enantiomere
7.21 min	1-Methyl-1-(2-propenyl)- 1,2,3,4-tetrahydronaphtalin 32	51%
8.75 min	1-Methylnaphtalin 62	25%

4.9 Katalysezyklus und Mechanismus

4.9.1 Gaschromatographische Untersuchungen zur katalytischen Allylsubstitution am Indan-System

Versuch 1 :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.13 g (0.23 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 7 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.43 ml (2.69 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.49 g (2.25 mmol) 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** vorgelegt und anschließend in 4 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether **21** tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Die gesamte Reaktionslösung wird über Celite filtriert (Abtrennen des Difluorkomplexes), mit 8 ml absolutem Dichlormethan nachgewaschen und anschließend gaschromatographisch untersucht.

Folgende Reinsubstanzen wurden vorher zur Referenzermittlung gaschromatographisch untersucht :

Parameter Gaschromatograph : Injektor/Detektor 250°C , Ofen (Säule) 125°C

<u>Substanz</u>	<u>Eigenschaft/Reinheit</u>	<u>Retentionszeit (t_R)</u>
Dichlormethan	absolut, destilliert	1.19 min
Hexamethyldisiloxan	Acros Organics, Nr. 194791000	1.85 min
Allyltrimethylsilan 5	Fluka Chemika, Nr. 06073	2.43 min
1-(2-Propenyl)-1-methylindan 11	destilliert aus 4.3.2	4.37 min
1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21	destilliert aus 4.3.3	5.87 min

<u>Substanztyp</u>	<u>Zuordnung</u>	<u>Intensität</u>
Reinsubstanz	Dichlormethan	100%
Reinsubstanz	Hexamethyldisiloxan	100%
Reinsubstanz	Allyltrimethylsilan 5	100%
Reinsubstanz	1-(2-Propenyl)-1-methylindan 11	100%
Reinsubstanz	1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21	100%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	Dichlormethan	72%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	Hexamethyldisiloxan	11%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	Allyltrimethylsilan 5	4%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	1-(2-Propenyl)-1-methylindan 11	12%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21	1%

Versuch 2 :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.13 g (0.23 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 7 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.43 ml (2.69 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt. In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.49 g (2.25 mmol) 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** vorgelegt und anschließend in 4 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether **21** tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Die gesamte Reaktionslösung wird über Celite filtriert (Abtrennen des Difluorkomplexes), mit 8 ml absolutem Dichlormethan nachgewaschen. Am Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel und überschüssiges Allyltrimethylsilan abgezogen (Wasserbad 40°C, 150 mbar, ca. 1 Stunde) und die zurückbleibende Flüssigkeit gaschromatographisch mit gekoppelter Massenspektrometrie (GC-MS) untersucht.

<u>Substanz</u>	<u>Eigenschaft/Reinheit</u>	<u>Retentionszeit (t_R)</u>
Hexamethyldisiloxan	Acros Organics, Nr. 194791000	8.29 min
1-(2-Propenyl)-1-methylindan 11	destilliert aus 4.3.2	9.28 min
1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21	destilliert aus 4.3.3	11.47 min

<u>Substanztyp</u>	<u>Zuordnung</u>	<u>Intensität</u>
Reinsubstanz	Hexamethyldisiloxan	100%
Reinsubstanz	1-(2-Propenyl)-1-methylindan 11	100%
Reinsubstanz	1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21	100%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	Hexamethyldisiloxan	47%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	1-(2-Propenyl)-1-methylindan 11	49%
Reaktionsgemisch aus 4.9.1	1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21	4%

MS :

Hexamethyldisiloxan : GC-MS, t_R = 8.29 Minuten, m/z (%) = 162 (14%) [M⁺], 147 (19%) [C₅H₁₅Si₂O⁺], 132 (27%) [C₄H₁₂Si₂O⁺], 117 (100%) [C₃H₉Si₂O⁺], 102 (8%) [C₂H₆Si₂O⁺], 89 (41%) [C₃H₉SiO⁺], 73 (22%) [C₃H₉Si⁺], 59 (5%) [CH₃SiO⁺]

1-(2-Propenyl)-1-methylindan **11** : GC-MS, t_R = 9.28 Minuten, m/z (%) = 172 (7%) [M⁺], 170 (38%) [M⁺-2H], 155 (100%) [C₁₂H₁₁⁺], 141 (6%) [C₁₁H₉⁺], 128 (13%) [C₁₀H₈⁺], 115 (15%) [C₉H₈⁺], 77 (7%) [C₆H₅⁺], 51 (4%) [C₄H₃⁺]

1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** : GC-MS, t_R = 11.47 Minuten, m/z (%) = 148 (29.0%) [M⁺, ohne -Si(CH₃)₃], 130 (100%) [C₁₀H₁₀⁺], 115 (72.4%) [C₉H₇⁺], 102 (10.8%) [C₈H₆⁺], 89 (7.2%) [C₇H₅⁺], 77 (14.3%) [C₆H₅⁺], 63 (21.4%) [C₅H₃⁺], 51 (26.9%) [C₄H₃⁺]

4.9.2 1-Methoxy-1-methylindan **66**

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.63 g (5.06 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle in 8 ml absolutem Acetonitril gelöst. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. In einem 25 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.5 g (3.37 mmol) 1-Methylindan-1-ol **10** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Methylalkohol tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Via Kanüle werden noch 10 ml absolutes Methanol zur -78°C kalten Lösung gegeben. Innerhalb von 4 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut. Anschließend wird mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit 20 ml gesättigter Natriumfluoridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt, eine farblose Flüssigkeit, wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essig-säureethylester, 4:1).

Ausbeute = 0.52 g (3.21 mmol, 95%) - $R_f = 0.5$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) - IR (Film) [cm^{-1}] = 3368, 3094, 3048, 2958, 2862, 1903, 1621, 1382, 1272, 1211, 1174, 1089, 921, 764 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 1.59 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.71 [s, 3 H, $-\text{O}-\text{CH}_3$], 1.94 (dt, $^2J_d = 12.6$ Hz, $^3J_t = 7.8$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.24 (dt, $^2J_d = 12.6$ Hz, $^3J_t = 7.8$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.90 (m, 2 H, 3-H), 7.24-7.32 (m, 4 H, arom. H)

4.9.3 $^{13}\text{C-NMR}$ -Untersuchungen am Indan-System

$^{13}\text{C-NMR}$ -Vermessung der beiden Reinsubstanzen 1-Methylindan-1-ol **10** und 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** in CD_3CN ohne Zugabe einer Titan(IV)-Verbindung.

1-Methylindan-1-ol 10

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CD_3CN , δ [ppm] = 26.64 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 28.71 (s, 1 C, C-3), 41.55 (s, 1 C, C-2), 81.21 (s, 1 C, C-1), 116.97 (s, 1 C, C-7), 121.99 (s, 1 C, C-4), 124.34 (s, 1 C, C-5), 126.44 (s, 1 C, C-6), 127.29 (s, 1 C, C-3a), 142.24 (s, 1 C, C-7a)

1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan 21

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , δ [ppm] = 0.00 [s, 3 C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 27.35 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 29.45 (s, 1 C, C-3), 37.61 (s, 1 C, C-2), 83.32 (s, 1 C, C-1), 118.80 (s, 1 C, C-7), 124.43 (s, 1 C, C-4), 126.02 (s, 1 C, C-5), 128.68 (s, 1 C, C-6), 139.90 (s, 1 C, C-3a), 146.07 (s, 1 C, C-7a)

Versuch 1 :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.05 g (0.4 mmol) Titan-tetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 5 ml absolutes d_3 -Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. In einem 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.06 g (0.4 mmol) 1-Methylindan-1-ol **10** vorgelegt, dreimal sekuriert und anschließend in 5 ml absolutem d_3 -Acetonitril gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Methylalkohol tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 2 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und via Kanüle werden 1.5 ml der Reaktionslösung entnommen, in ein NMR-Röhrchen überführt und $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch vermessen.

1 eq 1-Methylindan-1-ol **10** und 1 eq Titan-tetrafluorid:

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CD_3CN , δ [ppm] = 28.00 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 31.18 (s, 1 C, C-3), 42.93 (s, 1 C, C-2), 118.89 (s, 1 C, C-1), 123.92 (s, 1 C, C-7), 124.79 (s, 1 C, C-4), 126.99 (s, 1 C, C-5), 127.44 (s, 1 C, C-6), 133.19 (s, 1 C, C-3a), 142.93 (s, 1 C, C-7a)

Mit 1 eq 1-Methylindan-1-ol **10** und 1 eq Difluorkomplex **20**:

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) in CD_3CN , δ [ppm] = 118.82 (s, 1 C, C-1)

Versuch 2 :

In einem 25 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.05 g (0.4 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 5 ml absolutes d_3 -Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben (Ausstattung wie oben) werden 0.09 g (0.4 mmol) 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** vorgelegt und anschließend in 5 ml absolutem d_3 -Acetonitril gelöst. Nun wird mittels einer Doppelkanüle der gelöste Trimethylsilylether **21** tropfenweise zur bis auf -78°C abgekühlten ersten Lösung gegeben. Innerhalb von 2 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und via Kanüle werden 1.5 ml der Reaktionslösung entnommen, in ein NMR-Röhrchen überführt und ^{13}C -NMR-spektroskopisch vermessen.

1 eq 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** und 1 eq Titanetrafluorid:

^{13}C -NMR (500 MHz) in CD_3CN , δ [ppm] = 0.00 [s, 3 C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 27.95 [s, 1 C, $-\text{CH}_3$], 31.16 (s, 1 C, C-3), 42.91 (s, 1 C, C-2), 119.23 (s, 1 C, C-1), 124.84 (s, 1 C, C-7), 127.40 (s, 1 C, C-4), 127.44 (s, 1 C, C-5), 133.18 (s, 1 C, C-6), 143.91 (s, 1 C, C-3a), 149.77 (s, 1 C, C-7a)

1 eq 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan **21** und 1 eq Difluorkomplex **20**:

^{13}C -NMR (500 MHz) in CD_3CN , δ [ppm] = 119.12 (s, 1 C, C-1)

4.9.4 1-Cyclopropyl-1-phenylethan-1-ol 68

In einem sekurierten 250 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 2.0 g (23.78 mmol) Cyclopropylmethylketon **67** via Kanüle vorgelegt. Unter Rühren werden mittels Kanüle 70 ml absoluter Diethylether hinzugegeben, so dass sich das Keton vollständig löst. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt, bevor man langsam 26.40 ml einer 1.8 M Phenyllithiumlösung (47.55 mmol) in Diethylether tropfenweise einspritzt. Innerhalb von 16 Stunden wird die Reaktionslösung bis 20°C aufgetaut und danach noch weitere 2 Stunden nachgerührt. Zur Hydrolyse wird die Reaktionslösung auf 30 g Eis gegeben und anschließend noch langsam mit 50 ml

gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende gelbliche Flüssigkeit wird destillativ gereinigt.

Ausbeute = 3.55 g (21.87 mmol, 92%) - Siedepunkt = 100.5°C, 12 mbar - IR (Film) [cm^{-1}] = 3423, 3085, 3008, 2978, 1493, 1446, 1369, 1229, 1180, 1108, 1068, 1027, 949, 926, 897, 760, 701, 572, 457, 443 - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.42 [m, 4 H, $-\text{CH}_2-$ Cyclopropyl], 1.23 [m, 1 H, $-\text{CH}-$ Cyclopropyl], 1.47 [s, 3 H, $-\text{CH}_3$], 1.75 [s, 1 H, $-\text{OH}$], 7.14-7.60 (m, 5 H, arom. H) - $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 21.67 [s, 2 C, $-\text{CH}_2-$ Cyclopropyl], 27.27 [s, 1 C, $-\text{CH}-$ Cyclopropyl], 72.14 (s, 1 C, C-1), 124.04 [s, 2 C, m-, m'-C arom.], 125.63 [s, 1 C, p-C arom.], 126.90 [s, 2 C, o-, o'-C arom.], 146.92 [s, 1 C, $-\text{C}^*$ -C-aromat]

4.9.4 Polymergemisch aus 1-Cyclopropyl-1-phenylethan-1-ol **68**

Versuch 1 :

In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 0.57 g (4.6 mmol) Titanetrafluorid vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 15 ml absolutes Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.5 g (3.08 mmol) 1-Cyclopropyl-1-phenylethan-1-ol **68** eingespritzt. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zur Hydrolyse werden : a) 20 ml einer 1 normalen Natronlauge zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure der pH-Wert 7 eingestellt; b) 0.73 ml (4.6 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt und nach 30 Minuten mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung hydrolysiert. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit 40 ml gesättigter Natriumchloridlösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung

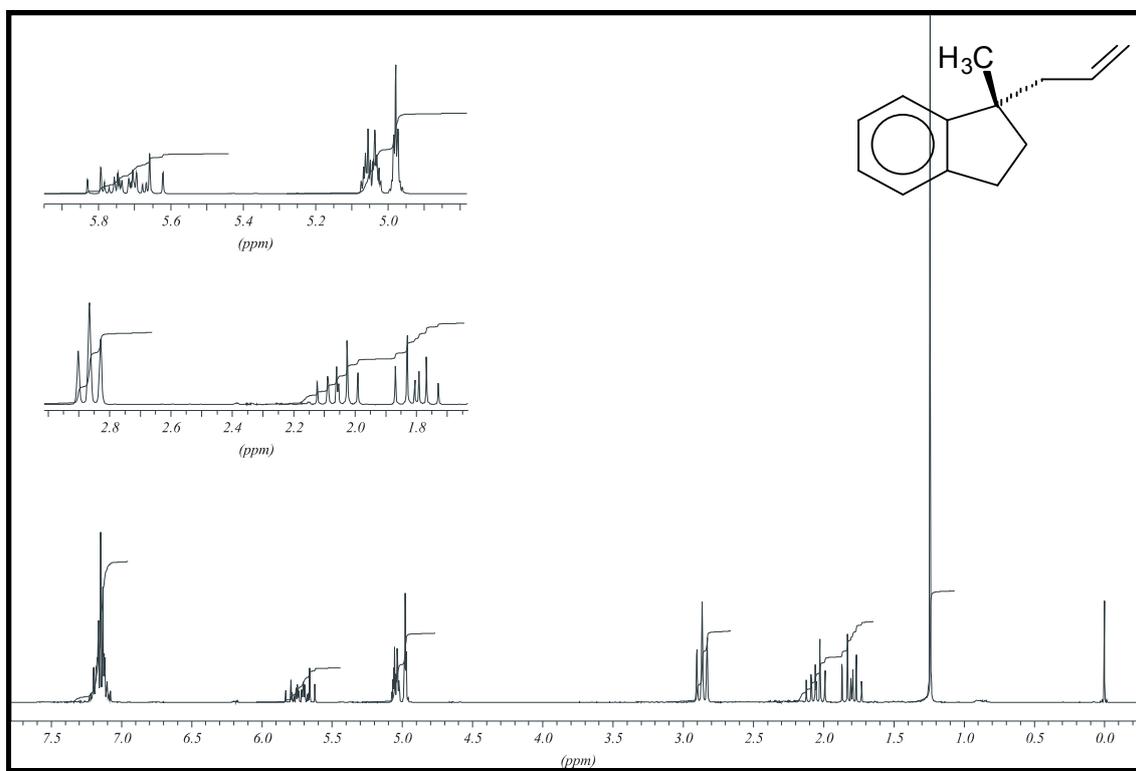
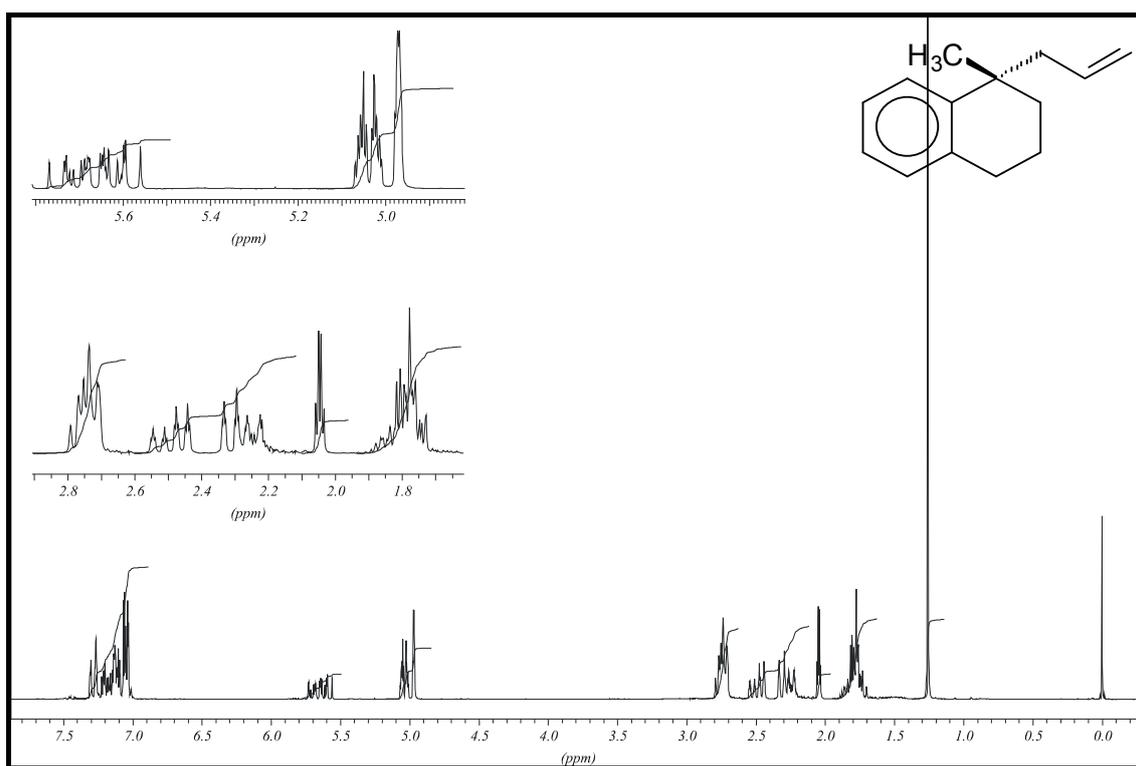
gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende sehr hochviskose, gelbliche Öl aus Versuch 1 a) und aus Versuch 1 b) konnte nicht säulenchromatographisch oder destillativ gereinigt werden.

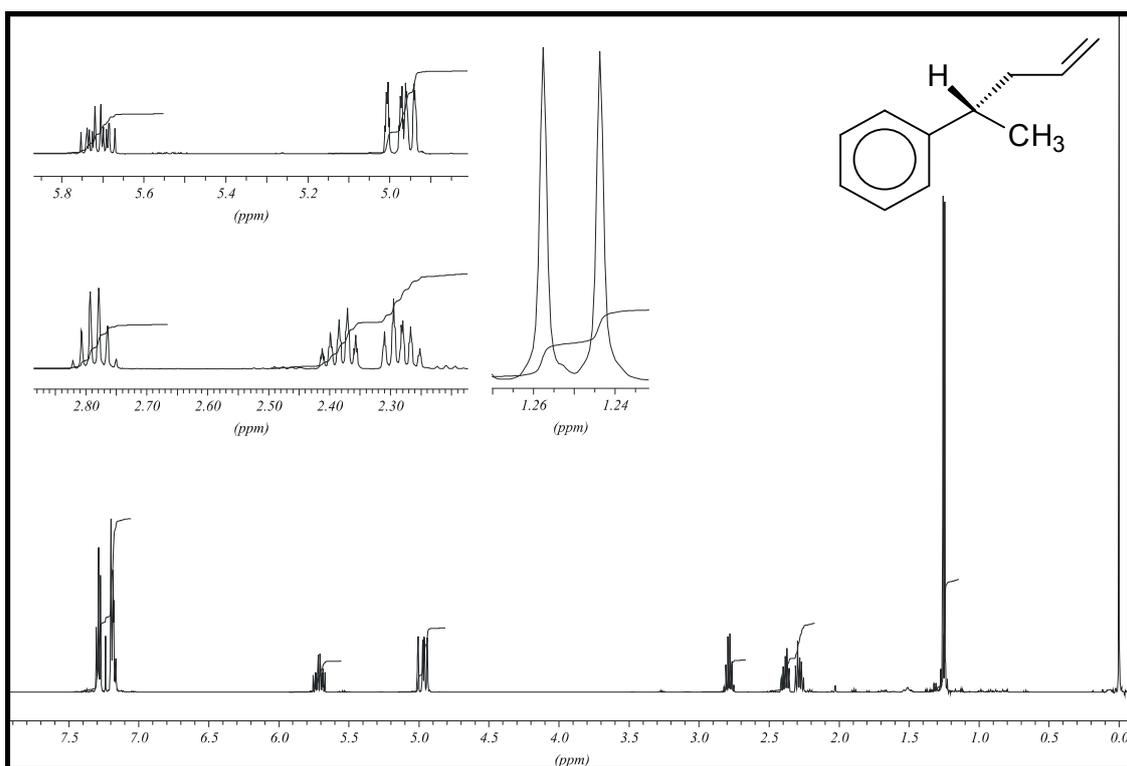
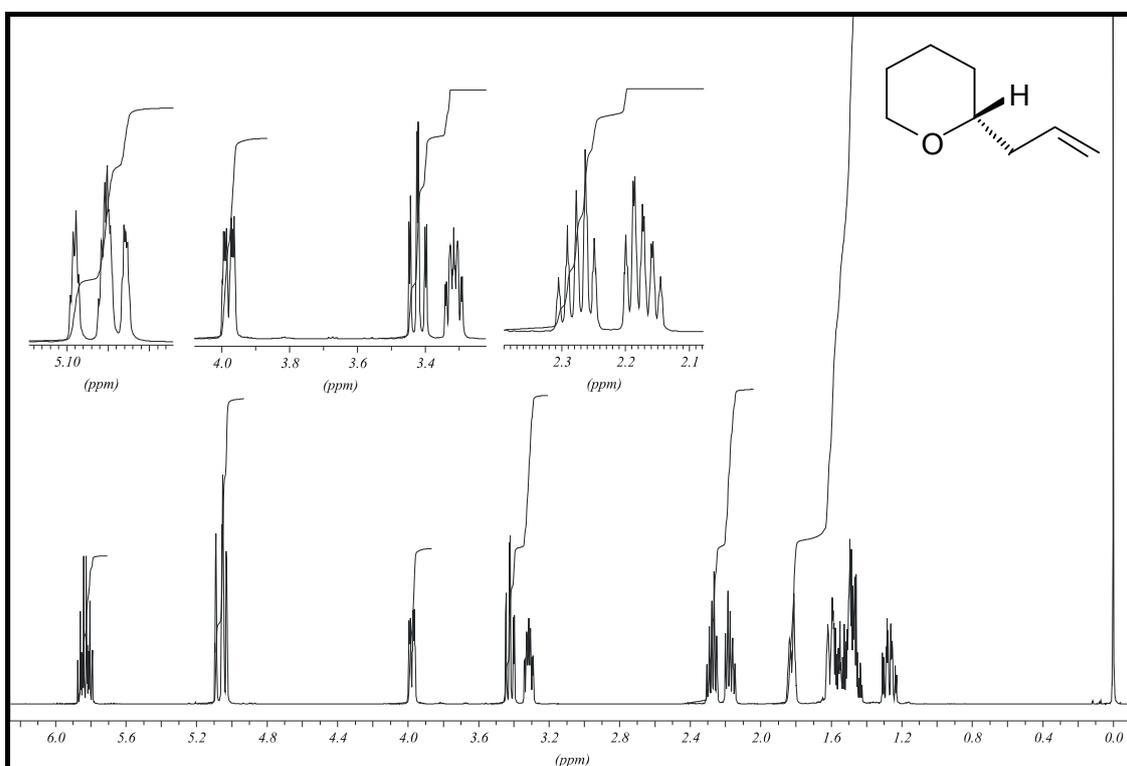
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.6-2.71 [m sehr groß, keine Basislinientrennung], 6.97-7.82 [m, sehr groß, keine Basislinientrennung] : Polymer

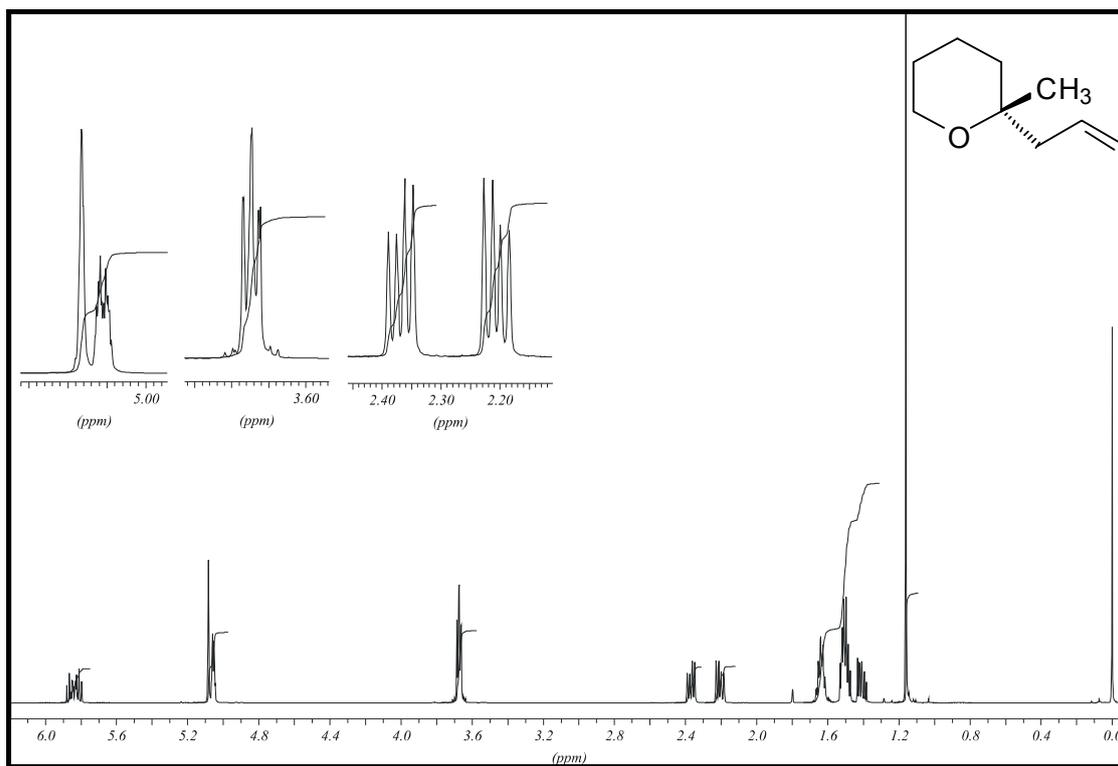
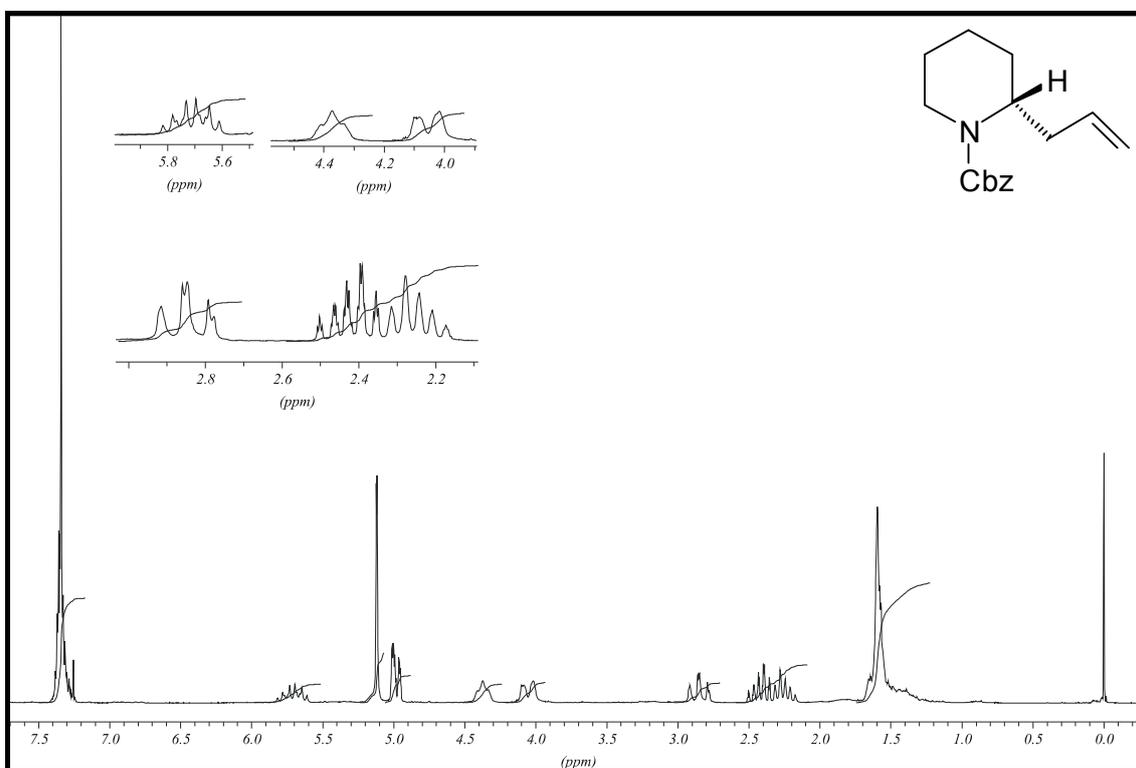
Versuch 2 :

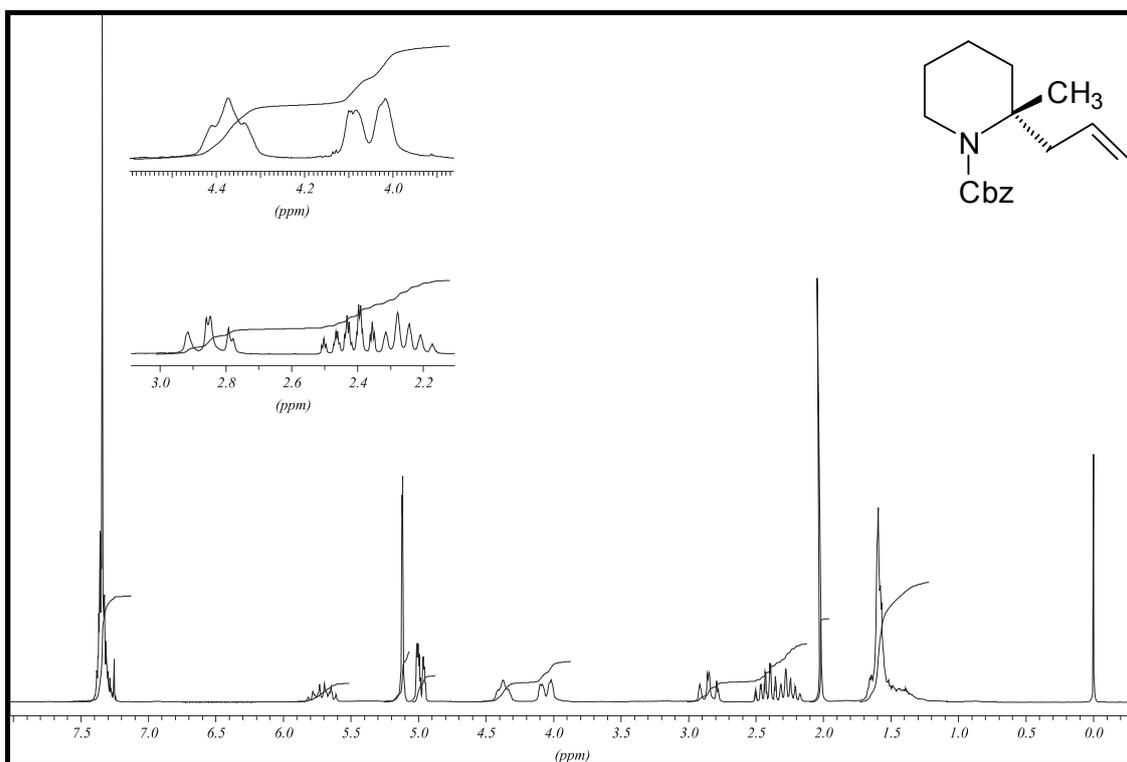
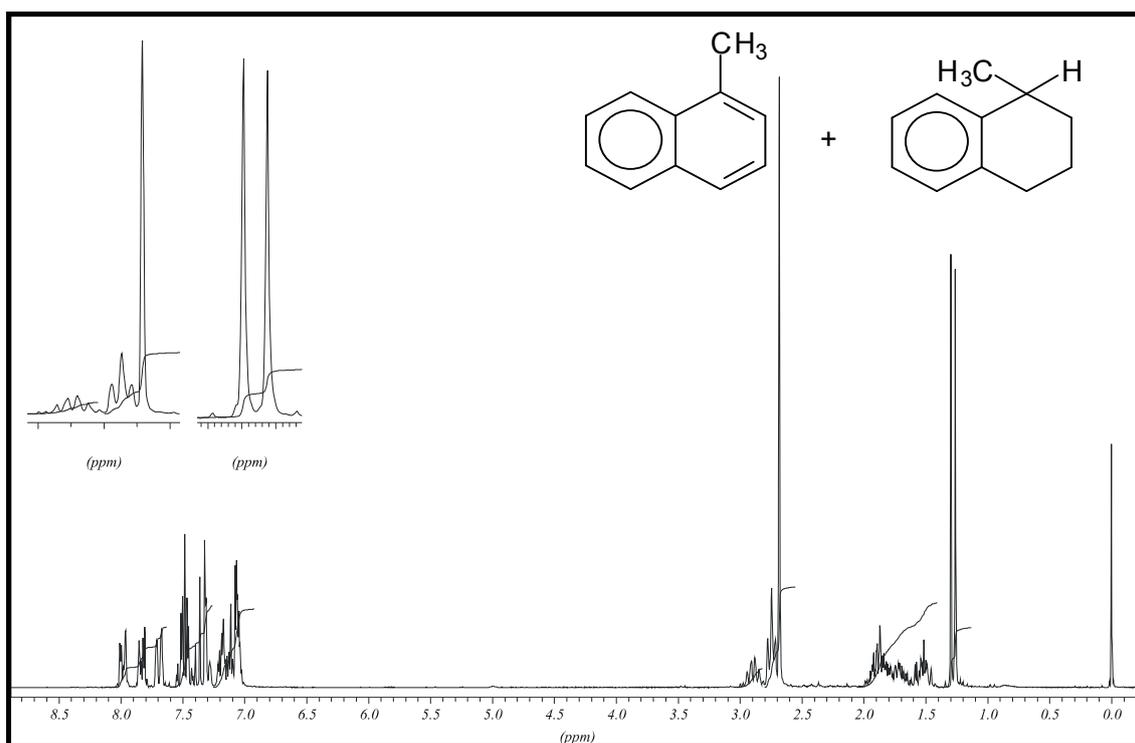
In einem 50 ml-Zweihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 2.71 g (4.6 mmol) Difluortitankomplex **20** vorgelegt, dreimal sekuriert und mittels Kanüle 20 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wird bis auf -78°C abgekühlt. Danach werden 0.5 g (3.08 mmol) 1-Cyclopropyl-1-phenylethan-1-ol **68** eingespritzt. Innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionslösung bis auf 0°C aufgetaut und noch 2 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zur Hydrolyse werden : a) 20 ml einer 1 normalen Natronlauge zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure der pH-Wert 7 eingestellt. b) 0.73 ml (4.6 mmol) Allyltrimethylsilan eingespritzt und nach 30 Minuten mit 20 ml gesättigter Ammoniumfluoridlösung hydrolysiert. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit 40 ml gesättigter Natriumchloridlösung wird die organischen Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende sehr hochviskose, gelbliche Öl aus Versuch 2 a) und aus Versuch 2 b) konnte nicht säulenchromatographisch oder destillativ gereinigt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3/TMS , δ [ppm] = 0.6-2.71 [m sehr groß, keine Basislinientrennung], 6.97-7.82 [m sehr groß, keine Basislinientrennung] : Polymer

4.10 $^1\text{H-NMR}$ -Abbildungen der Allylierungsprodukte**4.10.1 (1S)-(2-Propenyl)-1-methylindan, (S)-11****4.10.2 (1S)-Methyl-1-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, (S)-32**

4.10.3 (1S)-[1-(2-Propenyl)ethyl]-benzol, (S)-36**4.10.4 (2R)-(2-Propenyl)tetrahydropyran, (R)-42**

4.10.5 (2*R*)-Methyl-2-(2-propenyl)tetrahydropyran, (*R*)-474.10.6 (*R*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin, (*R*)-55

4.10.7 (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin, (R)-59**4.10.8 Disproportionierung zu 1-Methylnaphthalin 62 und 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin rac-61**

4.11 Enantiomerenverhältnis der Allylierungsprodukte, HPLC-Prints**4.11.1 (1S)-(2-Propenyl)-1-methylindan, (S)-11, HPLC-Print**

Racemisches und (S)-konfiguriertes Produkt, $t_{R1} = 8.2$ Minuten, $t_{R2} = 9.4$ Minuten, Enantiomerenverhältnis 99.45 : 0.55, e.e. : 98.9%

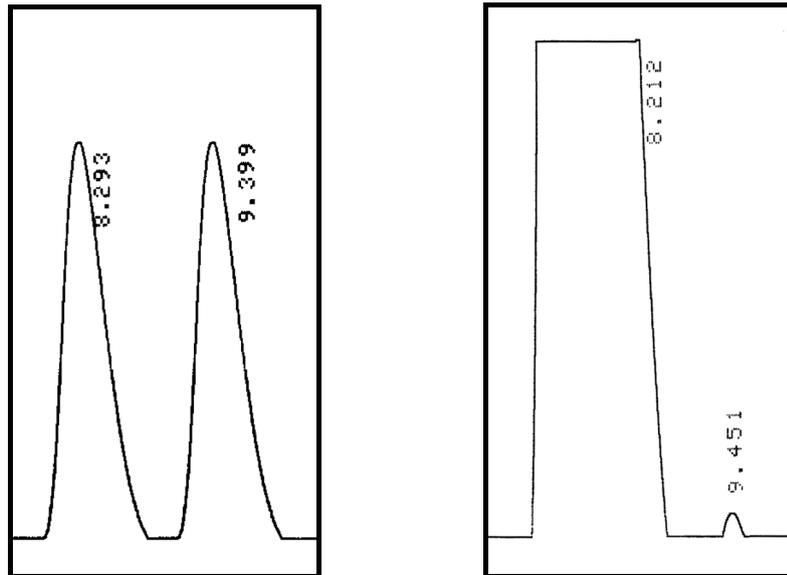


Abb. 87

4.11.2 1-Methyl-(1S)-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, (S)-32, HPLC-Print

Racemisches und (S)-konfiguriertes Produkt, $t_{R1} = 3.7$ Minuten, $t_{R2} = 4.5$ Minuten, Enantiomerenverhältnis 96.5 : 3.5, e.e. : 93%

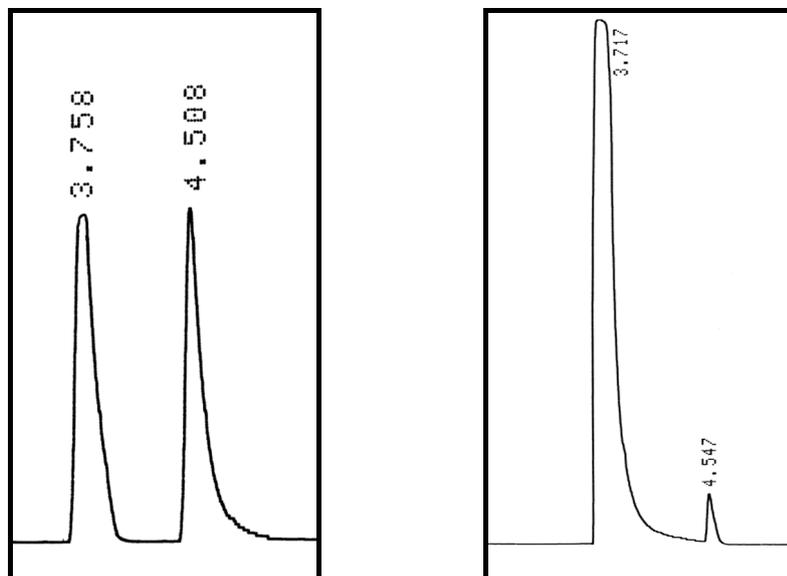


Abb. 88

4.11.3 (1S)-[1-(2-Propenyl)ethyl]benzol, (S)-36, HPLC-Print

Racemisches und (S)-konfiguriertes Produkt, $t_{R1} = 3.9$ Minuten, $t_{R2} = 5.0$ Minuten, Enantiomerenverhältnis 95 : 5, e.e. : 90%

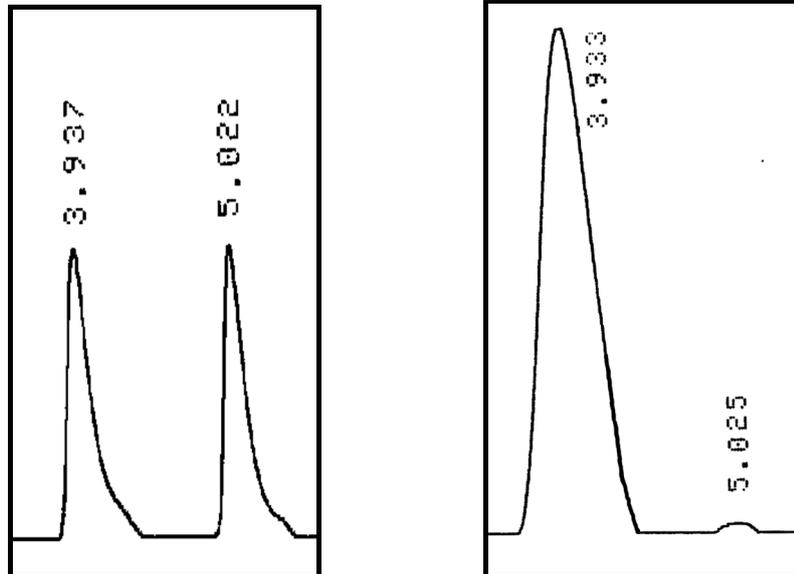


Abb. 89

4.11.4 (2R)-(3-Hydroxypropyl)tetrahydropyran, (R)-44, HPLC-Print

Racemisches und (R)-konfiguriertes Produkt, $t_{R1} = 17.0$ Minuten, $t_{R2} = 17.5$ Minuten, Enantiomerenverhältnis 11 : 89, e.e. : 79%

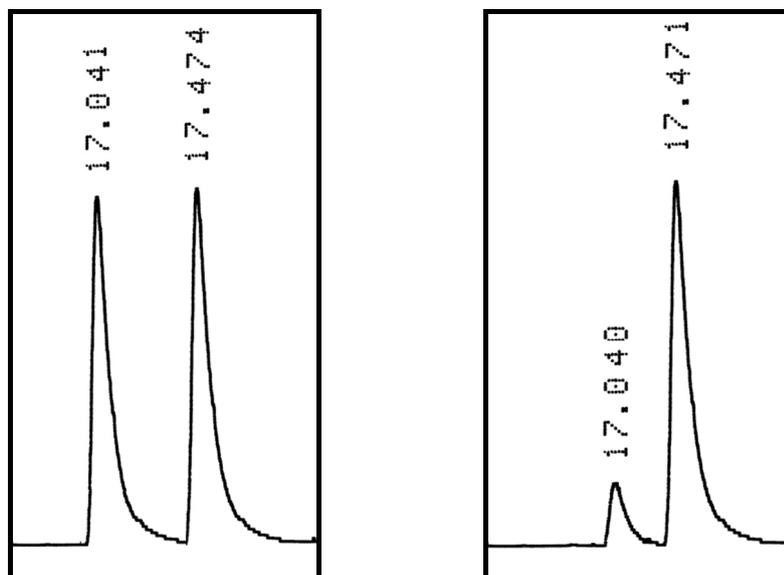


Abb. 90

4.11.5 (2R)-(3-Hydroxypropyl)-2-methyltetrahydropyran, (R)-48, HPLC-Print

Racemisches und (R)-konfiguriertes Produkt, $t_{R1} = 15.8$ Minuten, $t_{R2} = 16.7$ Minuten, Enantiomerenverhältnis 19.5 : 80.5, e.e. : 61%

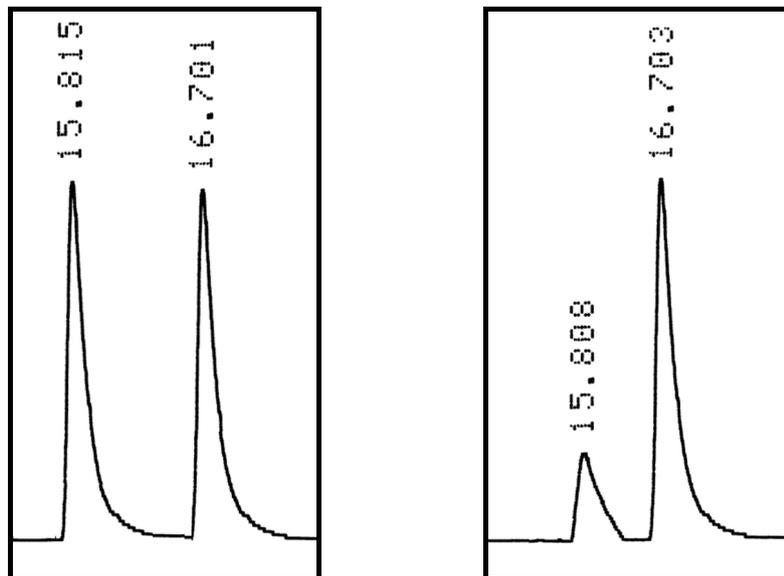


Abb. 91

4.11.6 (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-(2-propenyl)piperidin, (R)-55, HPLC-Print

Racemisches und (R)-konfiguriertes Produkt, $t_{R1} = 9.2$ Minuten, $t_{R2} = 10.8$ Minuten, Enantiomerenverhältnis 79 : 21, e.e. : 58%

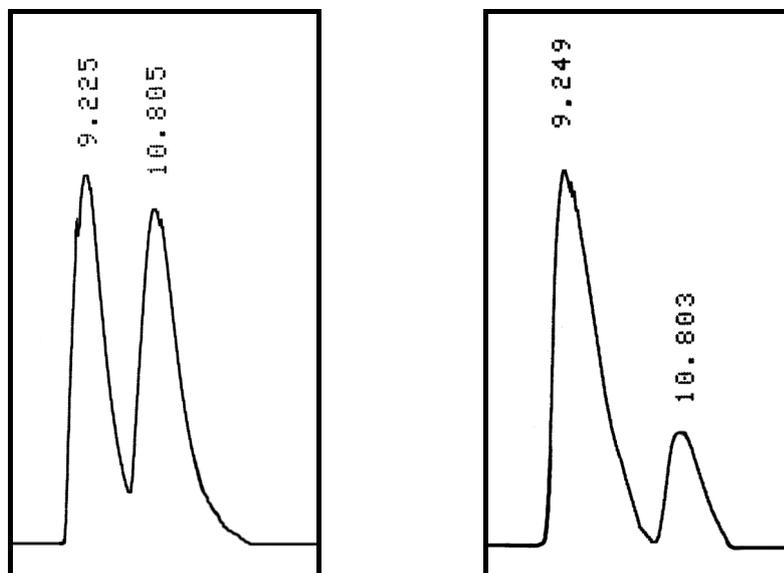
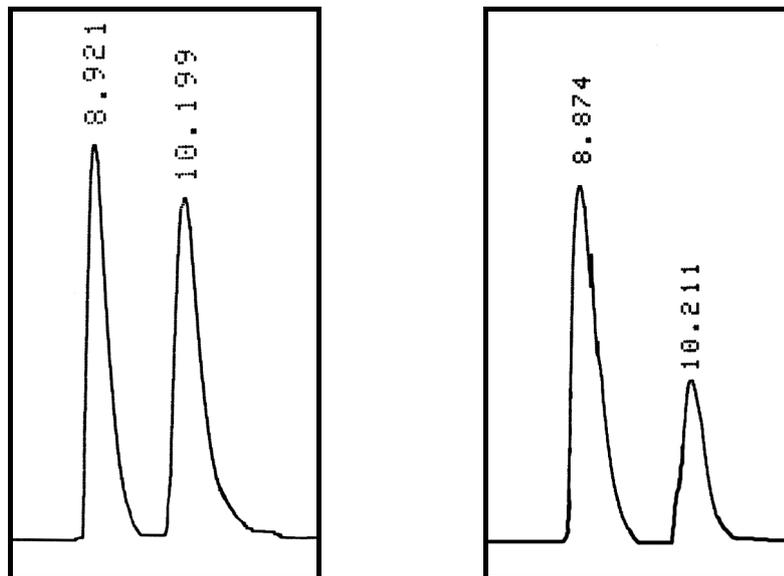
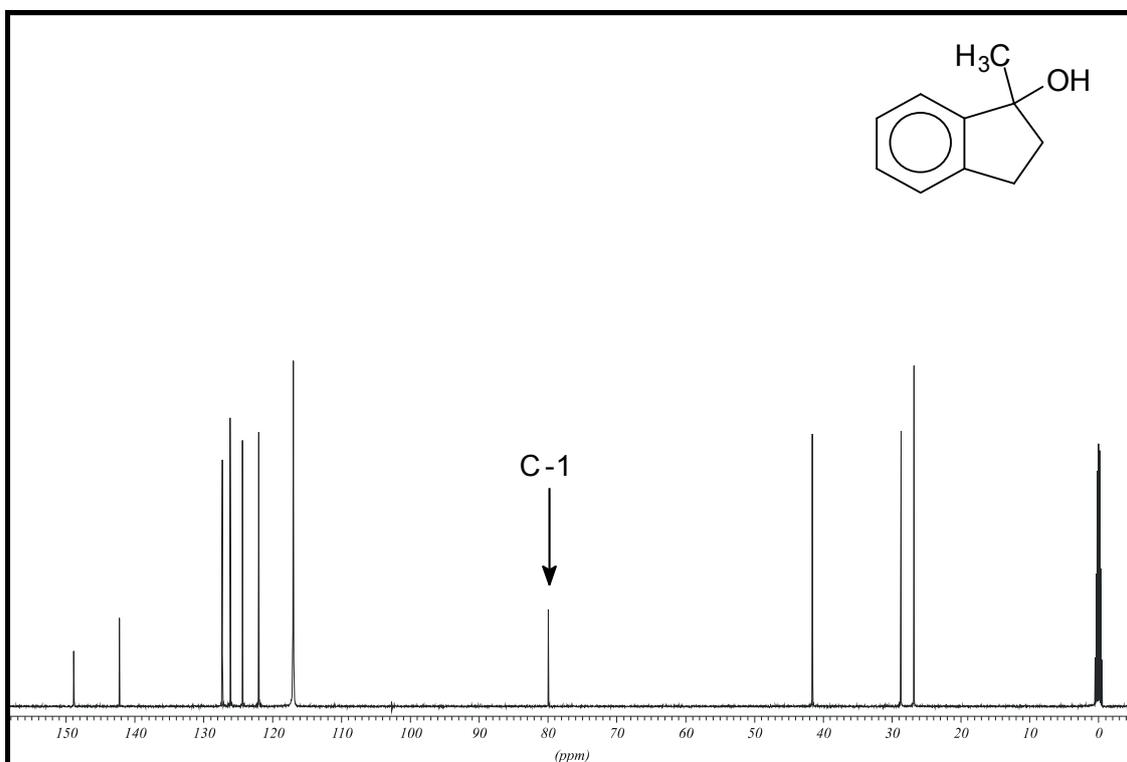
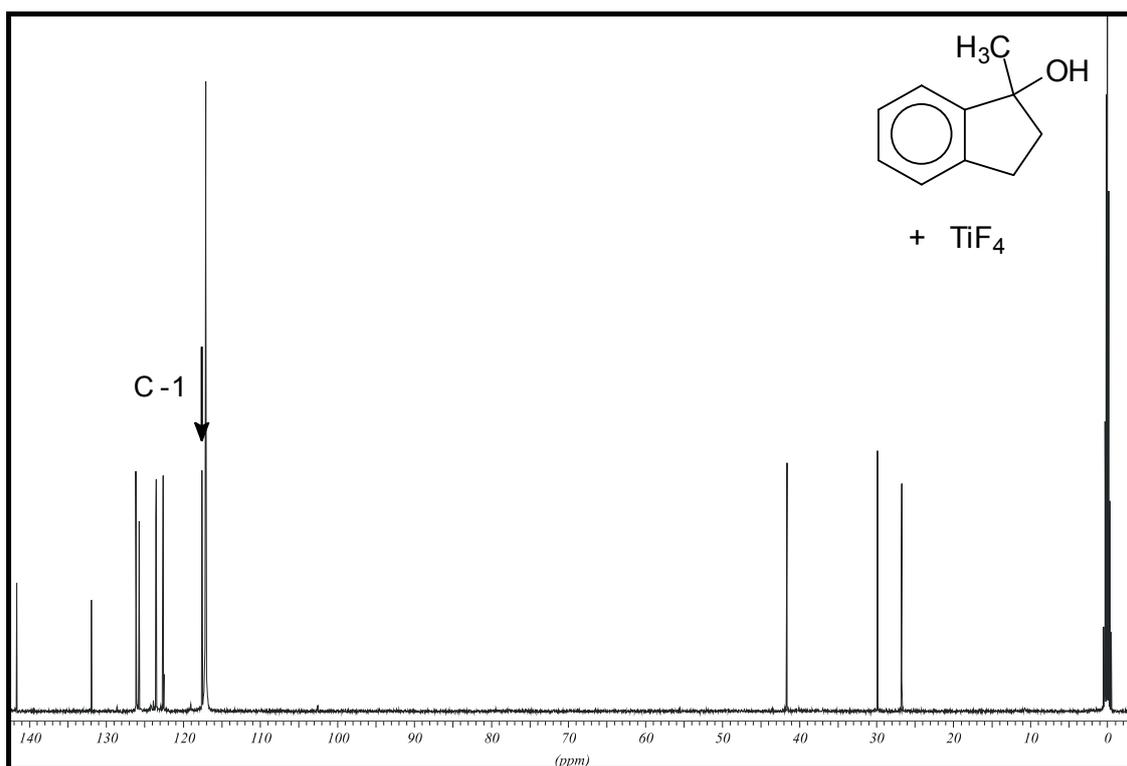


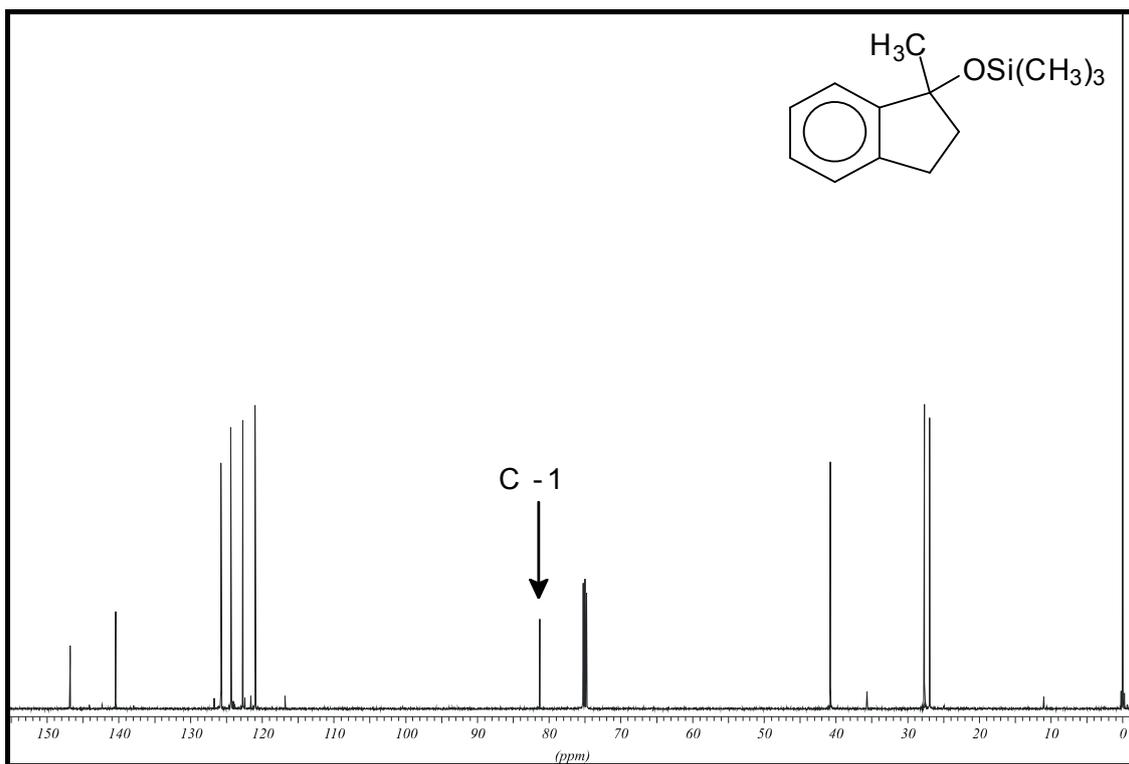
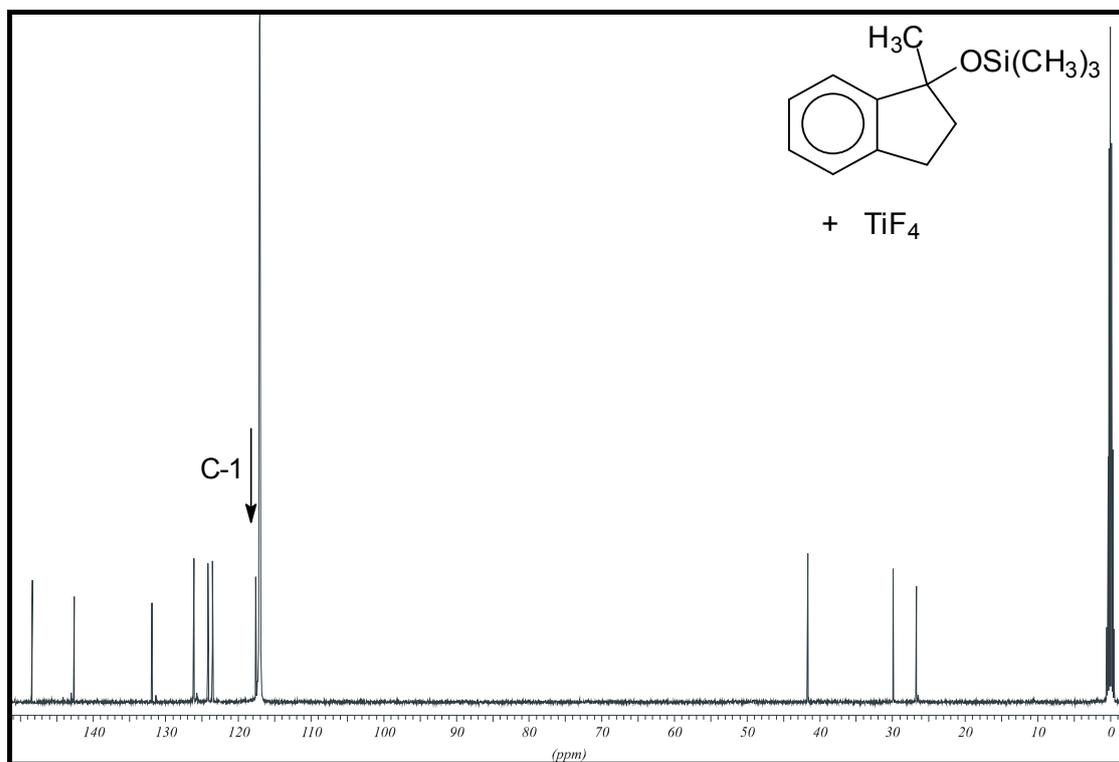
Abb. 92

**4.11.7 (R)-N-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-2-(2-propenyl)piperidin, (R)-59,
HPLC-Print**

Racemisches und (*R*)-konfiguriertes Produkt, $t_{R1} = 8.9$ Minuten, $t_{R2} = 10.2$ Minuten,
Enantiomerenverhältnis 72 : 28, e.e. : 44%

**Abb. 93**

4.12 ^{13}C -NMR-Abbildungen**4.12.1 1-Methylindan-1-ol *rac*-10 in CD_3CN , 500 MHz****4.12.2 1 eq 1-Methylindan-1-ol *rac*-10 und 1 eq Titanetrafluorid in CD_3CN , 500 MHz**

4.12.3 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan *rac*-21 in CDCl_3 , 500 MHz**4.12.4 1 eq 1-Methyl-1-trimethylsilyloxyindan *rac*-21 und 1 eq Titan-tetrafluorid in CD_3CN , 500 MHz**

5. Literaturverzeichnis

- [1a] G. Quinkert, E. Eggert, C. Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie*, **1995**, VCH Weinheim
- [1b] H. R. Christen, F. Vögtle, *Org. Chemie, Bd. I, II, III*, **1989**, Salle Sauerländer
- [2] H. Bayrhuber, U. Kull, *Linder Biologie*, 20. Aufl., **1989**, J. B. Metzler
- [3] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 41; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40
- [4] R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194; R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345
- [5] A. Fischli, *Chimia* **1976**, *30*, 4
- [6] R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1221
- [7] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623
- [8] A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1256
- [9] M. T. Reetz, K. Schimossek, *Chimia* **1996**, *50*, 668
- [10a] U. T. Strauss, U. Felfer, K. Faber, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 107
- [10b] B. Westermann, *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 802
- [11] T. Heinel, S. Retzow, D. Hoppe, G. Fraenkel, A. Chow, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3464
- [12] T. Rein, R. Kreuder, P. von Zezschwitz, C. Wulff, O. Reiser, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1099
- [13] R. W. Hoffmann, T. Rühl, F. Chemla, T. Zahneisen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 719
- [14] E. L. Eliel, S. M. Wilen, *Stereochemistry of organic Compounds* **1994**, John Wiley & Sons, Inc.
- [15] D. Enders, K.-E. Jaeger, *Asymmetric synthesis with chemical and biological methods*, **2007**, Wiley-VHC Verlag
- [16] M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031 ; M. Braun, *Angew. Chemie* **1987**, *99*, 24
- [17] M. Braun, *Angew. Chemie* **1996**, *108*, 656
- [18] M. Braun, *Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Vol. E21b*, **1996**, 1603, 1713, Thieme Stuttgart

- [19] A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Peter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. LaVecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238
- [20] P. Beak, D. R. Anderson, M. D. Curtis, J. M. Laumer, D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715
- [21] R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36
- [22] H. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, 1
- [23] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086
- [24] F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321
- [25] M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1
- [26] T. Seitz, *Dissertation* **1988**, Universität Marburg
- [27] E. J. Correy, A. Guzman-Peres, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 403
- [28] J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725
- [29] R. Fleischer, H. Wunderlich, M. Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1063
- [30] C. E. Mortimer, *Chemie, 4. Auflage, 1. Nachdruck* **1987**, Thieme Stuttgart
- [31] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemie der Elemente* **1990**, VCH Weinheim
- [32] A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 100. Aufl.*, **1985**, Walter de Gruyter Berlin
- [33] Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie, 3. Aufl.* **1988**, Teubner
- [34] M. T. Reetz, *Organotitanium reagents in organic synthesis* **1986**, Springer Berlin Heidelberg
- [35] H. Sakurai, *Pure and Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1-22
- [36] J. Boor, *Zigler-Natta-Catalysts and Polymerisation* **1967**, Academic Press NY
- [37] G. Natta, *J. Polymer Sci.* **1955**, *16*, 143
- [38] M. C. Hansen, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713
- [39] R. Fleischer, *Dissertation* **1998**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [40] W. Klyne, P. M. Scopes, R. N. Thomas, H. Dashn, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *54*, 2420
- [41] R. Berenguer, J. Garcia, J. Villarrasa, *Tetrahedron Asym.* **1994**, *5*, 165
- [42] T. Mino, K. Oishi, M. Yamashita, *Synlett* **1998**, *9*, 965
- [43] M. Hayashi, H. Kaneda, N. Oguni, *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 2511
- [44] K. R. Wursthorn, H. G. Kuivila, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2779
- [45] E. C. Friedrich, D. B. Taggart, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 5, 805
- [46] W. Kotter, *Diplomarbeit* **1999**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- [47] L. C. Wieland, H. M. Zerth, R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 22, 4597
- [48] X. Fang, G. Watkin, B. P. Warner, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 447
- [49] T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2. Ed. **1991**, John Wiley & Sons, Inc.
- [50] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, Nr. 263, 2773
- [51] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, Nr. 188, 1815
- [52] G. Quinkert, E. Fernholz, P. Eckes, D. Neumann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, Nr. 193, 1753
- [53] G. Quinkert et al., *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, Nr. 185, 1999
- [54] H. des Abbayes, M. A. Boudeville, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3137
- [55] M. Ando, N. Kataoka, M. Yasunami, K. Takase, N. Hirata, Y. Yanagi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1429
- [56] G. Mehta, A. N. Murthy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2875
- [57] R. K. Hill, D. A. Cullison, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1229
- [58] H. Wolf, et al., *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 2919
- [59] B. Karim, B. Golshani, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 21, 7228
- [60] H. Hock, S. Lang, *Chem. Ber.* **1942**, 75, 313
- [61] T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 18, 8477 und Corrigendum *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 24, 11207
- [62] L. Lardicci, P. Salvadori, A. M. Caporusso, R. Menicagli, E. Belgodere, *Gazzetta Chimica Italiana* **1972**, 102, 65
- [63] A. M. Caporusso, L. Lardicci, *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1983**, 1, 949
- [64] M. Murakami, H. Amii, K. Shigeto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8285
- [65] J. E. Bartmess, R. L. Hays, G. Caldwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6, 1338
- [66] A.-G. M. Barrett, H. B. Broughton, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 495
- [67] G. F. Weber, S. S. Hall, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 364, 447
- [68] S. Kiyooka, M. Shirouchi, Y. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 9, 1491
- [69] O. Riobe, L. Gouin, R. Chiron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 10, 2258
- [70] K. Shishido, K. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5704
- [71] R. Paul, S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 672
- [72] M. Bergmann, A. Miekeley, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 1390
- [73] A. Gioannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 228
- [74] O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 809

- [75] T. Yasuo, A. Kumiko, T. Kentaro, A. Mitoshi, K. Hye-Sook, W. Yusuke, H. Takahashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1213
- [76] T. Iwasaki, H. Horikawa, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1552
- [77] W. E. Billups, L. E. Reed, E. W. Casserly, L. P. Lin, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1326
- [78] M. Braun, C. Bernard, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 435
- [79] D. M. Grant, F. G. Morin, W. J. Horton, D. K. Dalling, R. J. Pugmire, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3992
- [80] S. Cannizzaro, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, *88*, 129
- [81] I. Fleming, J. Dunoguès, R. Smithers, *Org. Reakt.* **1989**, *37*, 57
- [82a] M. T. Reetz, M. Hüllmann, T. Seitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 478
- [82b] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Ed., **1985**, J. Wiley & Sons, Inc.
- [83] L. Ayala, C. G. Lucero, J. Antoniette, C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521
- [84] M. Miljkovic, D. Yeagley, P. Deslongchamps, Y. L. Dory, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7597
- [85] J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144
- [86] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355