

Iridium-katalysierte Hydrierung unfunktionalisierter Olefine

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von Marcus Georg Schrems

aus Groß-Umstadt, Deutschland

Basel, 2009

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag von

Prof. Dr. A. Pfaltz, Prof. Dr. H. Wennemers
(Mitglieder des Dissertationskomitees)

Basel, den 23. Juni 2009

Prof. Dr. Eberhard Parlow
Dekan

für meine Familie

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Pfaltz im Zeitraum von Januar 2006 bis Juni 2009 am Department Chemie der Universität Basel angefertigt.

Danksagung

Ich danke meinem geschätzten akademischen Lehrer Prof. Dr. Andreas Pfaltz herzlichst für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die hervorragende Betreuung. Durch das mir von ihm entgegengebrachte Vertrauen, seine Unterstützung und seine hilfreichen Ratschläge wurde diese Arbeit erst möglich.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. Helma Wennemers für die Übernahme des Korreferats herzlich danken.

Ich bedanke mich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Pfaltz (2006-2009) für die freundschaftliche Atmosphäre und Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt den Mitgliedern meines Labors 202: Michael Langer, Esther Hörmann, Felix Voss, Fabiola Barrios-Landeros, Andreas Schumacher, Stephen Thomas, Pablo Mauleon, René Tannert, Rino Schwenk, Dave Woodmansee, Wei-Liu und Christian Neuhaus.

Meinen Master-Studenten und Praktikanten Andreas Schumacher, Christian Neuhaus, Felix Voss, Wei-Liu und Rino Schwenk bin ich zudem zu großem Dank verpflichtet. Sie trugen durch ihre Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Markus Neuburger und Dr. Silvia Schaffner danke ich für die Unterstützung bei der Röntgenstrukturanalyse, Walter Kirsch für die Bestimmung der Elementaranalysen und Dr. Heinz Nadig für die Aufnahme der Massenspektren sowie seine hilfreichen Diskussionsbeiträge. Dr. Sigmund Gunzenhauser danke ich für die Unterstützung bei den ESI-Messungen und für die vielen interessanten Gespräche, die ich mit ihm hatte und habe. Ivana Fleischer, Björn Gschwend, Dr. Daniel Häussinger und Jaroslav Padevet, danke ich für die Unterstützung bei NMR-Messungen. Jaroslav auch besonders für die Hilfe bei diversen Computerproblemen.

Für die Korrektur zahlreicher Fehler in diesem Manuskript danke ich Dr. Matthias Maywald, Dr. René Tannert und Dr. Jochen Weckesser, die hierzu einen großen Teil ihrer Freizeit aufgebracht haben.

Für die Korrektur englischer Texte, die ich während meiner Zeit als Doktorand schrieb, danke ich Dr. Stephen Roseblade, Dr. Stephen Thomas und Dr. Anthony Weatherwax.

Für die hilfreiche Ratschläge und Unterstützung in der täglichen Laborarbeit danke ich zudem besonders Dr. Matthias Maywald, Esther Hörmann, Dr. Michael Langer und Dr. Axel Franzke.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Werkstatt Maurus Meier, Andres Koller, Francis Cabrera, Manuel Hermida und Roxan Küttel für die Unterstützung bei zahlreichen technischen Problemen.

Prof. Dr. Luiz Silva Jr. und Graziella Bianco sei für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Synthese von Mutisianthol gedankt.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Personen, die mich während meiner Arbeit in meinem privaten Umfeld unterstützten. Besonders möchte ich meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung danken. Meiner Freundin Maybell Mendezu danke ich für ihr Verständnis und ihre Geduld, die sie besonders während der Erstellung dieses Manuskripts haben musste. Auch meinem Bruder Sebastian, meiner Großmutter Maria und meinen verstorbenen Großeltern möchte ich an dieser Stelle für ihr stetiges Interesse und ihre Unterstützung danken.

Finanziell wurde diese Arbeit von der Kommission für Technologie und Innovation (KTI), vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) und der Universität Basel unterstützt. Hierfür mein herzlicher Dank.

INHALTSVERZEICHNIS

KAPITEL 1	EINLEITUNG	1
1.1	Enantioselektive Synthese	1
1.2	Enantioselektive Hydrierung	3
1.3	Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung	6
1.4	Ziel dieser Arbeit	8
1.5	Literatur	9
KAPITEL 2	ENANTIOSELEKTIVE HYDRIERUNG TETRASUBSTITUIERTER, UNFUNKTIONALISierter OLEFINE	13
2.1	Einleitung	13
2.2	Ligand- und Komplexsynthese	16
2.2.1	Literaturbekannte Syntheserouten	16
2.2.2	Neue Syntheseansätze	18
2.2.3	Röntgenstrukturanalyse	20
2.3	Enantioselektive Hydrierung tetrasubstituierter Olefine	21
2.3.1	Hydrierung azyklischer, tetrasubstituierter Olefine	22
2.3.2	Hydrierung zyklischer, tetrasubstituierter Olefine	27
2.3.2.1	Hydrierung von Indenen mit kleinem Substituenten an C2	27
2.3.2.2	Hydrierung von Indenen mit großem Substituenten an C2	33
2.3.2.3	Hydrierung von Dihydronaphthalinen	35
2.3.2.4	Hydrierung von Tetrahydrofluorenen	39
2.3.3	Hydrierung 1,2-disubstituierter Cyclohexene und Cyclopentene	44
2.4	Die stereoselektive Insertion von Dichlorcarben	46
2.5	Studien zur enantioselektiven Totalsynthese von Taiwaniaquinol B	48
2.5.1	Synthese von Taiwaniaquinol B	48
2.5.2	Synthese eines zu Taiwaniaquinol B strukturell ähnlichen Moleküls	49
2.5.2.1	Versuch einer benzyllischen Oxidation	49
2.5.2.2	Enantioselektive Hydrierung eines Tetrahydrofluorenons	50
2.6	Fazit	54
2.7	Literatur	56
KAPITEL 3	ASYMMETRISCHE HYDRIERUNG EINES DIHYDRO-NAPHTHALINS ALS SCHLÜSSELSCHRITT IN DER TOTALSYNTHESE VON (+)- UND (-)-MUTISIANTHOL	59
3.1	Einleitung	59
3.2	Synthese von Mutisianthol	60
3.2.1	Hydrierung des Dihydronaphthalins 3-02	60
3.2.2	Weitere Syntheseschritte	64
3.3	Synthese des Iridium-Pyridin-Phosphinit-Komplexes	65
3.4	Zusammenfassung	67
3.5	Literatur	67
KAPITEL 4	NEUE IRIDIUM-SIMPLEPHOX-KOMPLEXE FÜR DIE ASYMMETRISCHE HYDRIERUNG	69

4.1	Einleitung	69
4.2	Neue P-Alkyl-substituierte Iridium-SimplePHOX-Komplexe	70
4.2.1	Komplexsynthese	70
4.2.2	Katalyse	72
4.2.3	Röntgenstrukturanalyse	74
4.3	Zusammenfassung	77
4.4	Literatur	78
KAPITEL 5 NEOPHOX – EINE EINFACH ZUGÄNGLICHE LIGANDKLASSE.....		79
5.1	Einleitung	79
5.2	NeoPHOX – neue chirale P,N-Liganden	80
5.2.1	Retrosynthetische Überlegungen.....	80
5.2.2	Synthese	83
5.2.3	Röntgenstrukturanalyse	86
5.2.4	Katalyse	87
5.2.5	Mechanistische Betrachtungen und Synthese eines P-Alkyl-substituierten NeoPHOX-Komplexes	91
5.3	Vergleich mit den Liganden von Gilbertson et al.	93
5.3.1	Synthese der Gilbertson-Liganden	93
5.3.2	Katalyse	95
5.3.3	Röntgenstrukturanalyse	96
5.4	Optimierung der Ligandstruktur.....	97
5.5	NeoPHOX-Liganden mit Phenylsubstituenten am Ligandrückgrat.....	100
5.5.1	Katalyse	102
5.5.2	Röntgenstrukturanalyse	103
5.5.3	Zusammenfassung	105
5.6	NeoPHOX-Liganden mit Phenylsubstituenten am Oxazolin.....	105
5.6.1	Einleitung	105
5.6.2	Retrosynthese und erste Synthesestrategie.....	106
5.6.3	Zweite Synthesestrategie.....	108
5.6.4	Anwendung in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung.....	109
5.6.5	Röntgenstrukturanalyse	110
5.6.6	Fazit	111
5.7	Weitere Anwendungen	111
5.8	Zusammenfassung und Ausblick	112
5.9	Literatur	116
KAPITEL 6 ASYMMETRISCHE SYNTHESE VON SESQUITERPENEN UND NORSEQUITERPENEN		119
.....		119
6.1	Einleitung	119
6.2	Literaturbekannte Synthesen chiraler Tetrahydronaphthaline	120
6.2.1	Totalsynthesen von Demethylmethoxycalamenen und ähnlicher Verbindungen	120
6.2.1.1	Intramolekulare, enantioselektive Heckreaktion.....	120
6.2.1.2	Acylierung eines chiralen Chromtricarboxyl-Komplexes.....	121
6.2.1.3	Enantioselektive intramolekulare Friedel-Crafts-artige α -Arylierung.....	122
6.2.2	Synthese ähnlicher Verbindungen.....	122
6.2.2.1	Enantioselektive Isomerisierung eines Allylalkohols	122
6.2.2.2	Johnson-Claisen-Umlagerung	123
6.2.2.3	Asymmetrische Hydrierung eines funktionalisierten Olefins	123

6.2.3	Fazit	124
6.3	Synthese von (+)-(R)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen durch enantioselektive Iridium-katalysierte Hydrierung	125
6.3.1	Retrosynthese	125
6.3.2	Synthese	127
6.3.2.1	Olefinsynthese	127
6.3.2.2	Enantioselektive Hydrierung	129
6.3.2.3	Weitere Syntheseschritte	131
6.4	Synthese von (-)-(1S,4S)-7-Methoxycalamenen und (+)-(1S,4R)-7-Methoxycalamenen durch entantio- und diastereoselektive Iridium-katalysierte Hydrierung	132
6.4.1	Retrosynthese	132
6.4.2	Synthese	135
6.4.2.1	Synthese des Olefins und enantioselektive Hydrierung	135
6.4.2.2	Synthese des Olefins und diastereoselektive Hydrierung	140
6.4.2.3	Synthese der Zielmoleküle	147
6.5	Zusammenfassung und Ausblick	149
6.6	Literatur	152
KAPITEL 7 STUDIEN ZUR ASYMMETRISCHEN SYNTHESE VON SUPERAMBROX		155
7.1	Einleitung	155
7.2	Versuch der Synthese des chiralen Aldehyds durch enantioselektive Hydrierung	156
7.2.1	Untersuchungen zur Ir-katalysierten Hydrierung eines α,β -ungesättigten Aldehyds	156
7.2.2	Synthese des Allylalkohols	157
7.2.3	Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung des Allylalkohols und eines α,β -ungesättigten Esters	158
7.3	Fazit	160
7.4	Literatur	161
KAPITEL 8 ZUSAMMENFASSUNG		162
8.1	Literatur	165
KAPITEL 9 EXPERIMENTELLES		167
9.1	Analytical techniques	167
9.2	Working techniques	168
9.3	Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 2	169
9.4	Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 3	204
9.5	Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 4	207
9.6	Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 5	214
9.7	Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 6	243
9.8	Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 7	256
9.9	Crystal structure data	259

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström ($1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$)
abs.	Absolut
Ac	Acetyl
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (IR)
Ar	Aryl
BA _{rF}	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
BSA	Bis-(trimethylsilyl)acetamid
°C	Grad Celsius
<i>c</i>	Konzentration
CDCl ₃	Deutero-Chloroform- <i>d</i> ¹
CHCl ₃	Chloroform
COD	1,5-Cyclooctadien
Cy	Cyclohexan
d (NMR)	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
δ(NMR)	chemische Verschiebung in ppm
EA	Elementaranalyse
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI (MS)	Elektronenstoßionisation
eq.	stöchiometrische Äquivalente
ESI (MS)	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
FAB (MS)	Fast Atom Bombardement
FTIR	Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie
GC	Gaschromatographie
hmqc	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>iPr</i>	Isopropyl
<i>J</i> _{xy}	Kopplungskonstante zwischen Kern x und Kern y
K	Kelvin
L	Ligand

L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LM	Lösungsmittel
M	Molar (Molarität)
m (IR)	mittel (Signalintensität)
m (NMR)	Multiplett
m _c (NMR)	zentrosymmetrisches Multiplett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl <i>tert.</i> -butylether
NMR	Kernresonanzspektroskopie
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -Tolyl
Pd/ C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
PHOX	Phosphanyl-Oxazolin
ppm	parts per million
q (NMR)	quartett
rac	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
s (IR)	stark (Signalintensität)
s (NMR)	Singulett
s _{br} (NMR)	verbreitertes Singulett
S/C	Substrat/ Katalysator-Verhältnis
Smp	Schmelzpunkt
t (NMR)	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert.</i>	tertiär
<i>t</i> Bu	tertiär-Butyl
Tf ₂ O	Triflatanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	<i>tert.</i> -Methylsilyl
t _R	Retentionszeit
ν	Wellenzahl in cm ⁻¹
Xyl	3,5-Dimethylphenyl
w (IR)	schwach (Signalintensität)

Kapitel 1 EINLEITUNG

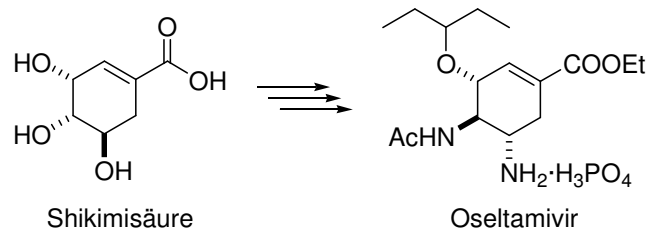
Die Entwicklung der synthetischen organischen Chemie ist eng mit den Fortschritten auf dem Gebiet der Katalyse verbunden. Schließlich ermöglicht die Verwendung von Katalysatoren die Synthese eines gewünschten Moleküls oft auf besonders effiziente Art und Weise, indem er eine Reaktion beschleunigt, ohne dabei verbraucht zu werden.^[1] Hierdurch werden einerseits Reaktionen möglich, die ohne Verwendung eines Katalysators nicht unter praktischen Bedingungen durchführbar wären. Andererseits kann durch Verwendung eines Katalysators die Selektivität einer Reaktion erhöht werden. So ist es nicht verwunderlich, dass in ca. 80% aller industriell durchgeführten chemischen Prozesse Katalysatoren eingesetzt werden.^[2]

Ein Aspekt der Katalyse, der in den vergangenen Jahrzehnten zunehmendes Interesse und eine stetig steigende Bedeutung erfahren hat, ist die asymmetrische Katalyse, welche besonders in der enantioselektiven Synthese von Wirkstoffen von großer Wichtigkeit ist.^[3]

1.1 *Enantioselektive Synthese*

Für die Synthese eines enantiomerenreinen Zielmoleküls sind verschiedene Methoden entwickelt worden, von denen einige hier kurz erläutert werden.

So können viele Substanzen in enantiomerenreiner Form aus natürlichen Quellen erhalten werden und als Synthesebaustein dienen. Man spricht hierbei vom sogenannten Chiral Pool.^[4] Auch wenn es zunächst attraktiv erscheint, komplexe Moleküle ausgehend von natürlich vorkommenden enantiomerenreinen Bausteinen zu synthetisieren, so hat diese Methode oft Einschränkungen. Einerseits kommt in vielen Fällen in der Natur nur eine der beiden möglichen enantiomeren Formen eines Moleküls vor, andererseits ist die verfügbare Quantität bestimmter Substanzen begrenzt. Ein interessantes und aktuelles Beispiel hierzu ist Synthese des Wirkstoffs Oseltamivir (Tamiflu[®], Roche), ausgehend von Shikimisäure.^[5] Dieser natürlich vorkommende Baustein, der für die Synthese verwendet wurde, war zunächst nur sehr eingeschränkt verfügbar.



Schema 1.1 Synthese des Wirkstoffs Oseltamivir (Tamiflu[®]), ausgehend von Shikimisäure^[5]

Eine alternative Methode zur gezielten Erzeugung eines Stereozentrums ist die Verwendung chiraler Auxiliare.^[6] Durch die kovalente Anknüpfung eines sogenannten Auxiliars (z.B. das Evans-Auxiliar,^[7] oder das von Enders eingeführte RAMP bzw. SAMP^[8]) an das Substrat, kann die Umsetzung mit einem weiteren Reagenz gesteuert werden. In diesem Fall liegt substratgesteuerte Diastereoselektivität vor.

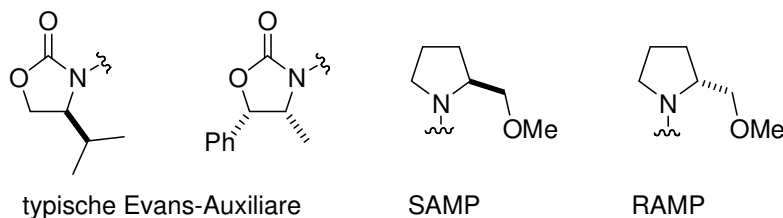


Abbildung 1.1 Chirale Auxiliare nach Evans^[7] und Enders^[8]

Auch wenn diese Methode in der stereoselektiven Synthese sehr bedeutsam geworden ist, hat sie den Nachteil, dass das Auxiliar in stöchiometrischen Mengen verwendet werden muss. Dies ist besonders bei Synthesen in großem Maßstab unpraktisch, auch wenn das Auxiliar in der Regel wiedergewonnen werden kann.

Deutlich unattraktiver ist die stöchiometrische Verwendung chiraler Reagenzien.^[9] Hierbei kommt es in der Regel zum vollständigen Verlust des teuren chiralen Bausteins, der zur Herstellung des Reagenz verwendet wurde (z.B. Reduktion von Ketonen mit chiralen Boran-Reagenzien).

Auch die Synthese eines Racemats mit anschließender Trennung der Enantiomere (Racematspaltung) ist prinzipiell unerwünscht, wengleich diese Variante oft kostengünstig ist.^[10] Das große Problem ist hier der Verlust der Hälfte des gewünschten Produkts. Moderne Ansätze vermeiden diesen Verlust durch kontinuierliche Racemisierung des Substrats, wodurch ein vollständiger Umsatz zum gewünschten Produkt möglich ist. Daher wird dieser Prozess als dynamische kinetische Racematspaltung oder besser als dynamische kinetische asymmetrische Transformation bezeichnet.^[11]

Als eleganteste Methode in der enantioselektiven Synthese hat sich die asymmetrische Katalyse etabliert, die es erlaubt, neue Stereozentren oder andere Chiralitätselemente atomökonomisch^[12] und mit hoher Enantioselektivität zu erzeugen.

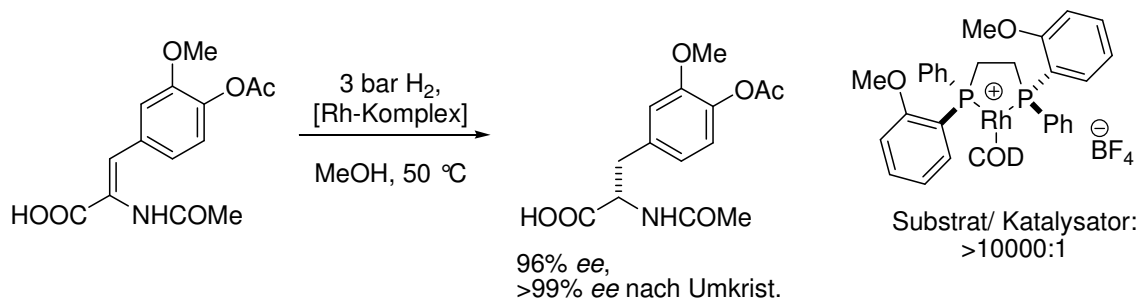
Noch 1990 schrieb Dieter Seebach in seinem vielbeachteten Artikel "Organische Synthese – wohin?"^[13]: "Die einzige katalytisch durchführbare enantioselektive Reaktion, welche sich als allgemeine Labormethode bisher etabliert hat, ist die Sharpless-Epoxidierung". Heute steht hingegen eine Vielzahl an etablierten asymmetrischen Reaktionen zur Verfügung. Eine dieser Methoden ist die von Metallkomplexen katalysierte enantioselektive Hydrierung, deren Bedeutung durch die Verleihung des Nobelpreises an William S. Knowles^[14] und Ryoji Noyori^[15] im Jahr 2001 unterstrichen wurde.*

1.2 ***Enantioselektive Hydrierung***

Die enantioselektive Hydrierung von Doppelbindungen gilt als eine der effizientesten katalytischen Methoden zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen, da auf diese Art hohe Enantiomerenüberschüsse bei meist quantitativer Ausbeute erhalten werden können. Auch die niedrigen benötigten Katalysatorbeladungen, verbunden mit milden Reaktionsbedingungen und hohen Raum-Zeit-Ausbeuten, machen diese Reaktion besonders attraktiv.^[17]

Besonders auf dem Gebiet der enantioselektiven Hydrierung funktionalisierter Alkene konnten bereits frühzeitig große Fortschritte gemacht werden. So stellen die Entwicklungen chiraler Rhodium-Diphosphan-Komplexe von Knowles und Sabacky^[18] sowie von Horner *et al.*^[19] vor etwa 40 Jahren den Anfang der modernen asymmetrischen Hydrierung dar. Durch diese Arbeiten wurde beispielsweise die Entwicklung eines asymmetrischen Prozesses zur Herstellung des Anti-Parkinson-Mittels L-DOPA möglich.^[20]

* weiterer Preisträger war K. Barry Sharpless für die von ihm entwickelten katalytischen asymmetrischen Oxidationsreaktionen^[16]



Schema 1.2 Schlüsselschritt in der L-DOPA-Synthese^[20]

Auch die von Noyori *et al.* entwickelten Ru-BINAP-Katalysatoren trugen zu einer Fortentwicklung und Verbreiterung des Anwendungsbereichs der enantioselektiven Hydrierung, besonders in der asymmetrischen Reduktion von Ketonen, bei.^[21]

Wenngleich mit den so entwickelten Katalysatoren leistungsfähige Systeme für die enantioselektive Hydrierung funktionalisierter Olefine (und Ketone) zur Verfügung standen,^[22] konnten unfunctionalisierte Alkene mit Rh- oder Ru-Katalysatoren nicht oder nicht mit ausreichender Enantioselektivität reduziert werden.^[23]

Erste Entwicklungen auf dem Gebiet der Hydrierung unfunctionalisierter Olefine wurden von Kagan *et al.* gemacht. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe chiraler Titanocen-Komplexe *geminal*-disubstituierte Olefine (terminale Olefine) wie 2-Phenyl-but-1-en enantioselektiv hydriert werden können.^[24] Die dabei erhaltenen Enantiomerenüberschüsse waren mit 14% jedoch sehr gering. Später griffen andere Gruppen^[25, 27, 28, 30] diesen Ansatz wieder auf und konnten mit modifizierten chiralen Titanocen-Komplexen hohe Enantiomerenüberschüsse erhalten. So konnten zunächst Vollhardt *et al.* zeigen, dass unfunctionalisierte terminale Olefine mittels neuartiger Titanocen-Komplexe mit hohen Enantiomerenüberschüssen hydriert werden können.^[25] Buchwald und Broene setzten später erfolgreich einen von Brinzinger *et al.*^[26] entwickelten Titanocenkomplex in der enantioselektiven Hydrierung trisubstituierter Olefine ein^[27] und zeigten in weiteren Arbeiten, dass tetrasubstituierte unfunctionalisierte Olefine mit strukturell ähnlichen Zirkonocen-Komplexen mit hohen Enantiomerenüberschüssen hydriert werden können.^[28] Weiterhin wurde von Marks *et al.* von sehr aktiven Lanthanoid-basierten Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung unfunctionalisierter Olefine berichtet.^[29] Auch wenn mit solchen frühen Übergangsmetall-Komplexen erstmals hohe Enantiomerenüberschüsse in der Hydrierung unfunctionalisierter Olefine erhalten werden konnten, fanden diese Katalysatorsysteme nie eine nennenswerte Anwendung. Die hohen nötigen Katalysatorbeladungen, die langen Reaktionszeiten bei zum Teil sehr hohen Drücken und die

hohe Empfindlichkeit derartiger Metallocenkomplexe gegenüber Luft und Feuchtigkeit machten die Verwendung solcher Katalysatoren unattraktiv.

Erst als Pfaltz *et al.* erkannten, dass Komplexe des Typs [(PHOX)Ir(COD)][PF₆] als chirale Varianten des in der Hydrierung unfunctionalisierter Olefine aktiven Crabtree-Katalysators^[31] eingesetzt werden können,^[32] war ein Schritt hin zu einem anwendungsfreundlichen Katalysatorsystem zur enantioselektiven Hydrierung unfunctionalisierter Alkene gemacht. Durch die geringe Lebensdauer dieser Katalysatoren war dieses System jedoch zunächst unpraktisch, da sehr hohe Katalysatorbeladungen für einen vollständigen Umsatz nötig waren. Erst Andrew Lightfoots Zufallsentdeckung, dass durch Ersatz des Anions PF₆⁻ mit BAR_F⁻ die Katalysatordeaktivierung deutlich unterdrückt werden konnte, machte dieses Katalysatorsystem praktikabel. So konnten verschiedene unfunctionalisierte Olefinklassen bei niedriger Katalysatorbeladung mit sehr hohen Enantioselektivitäten hydriert werden.^[33]

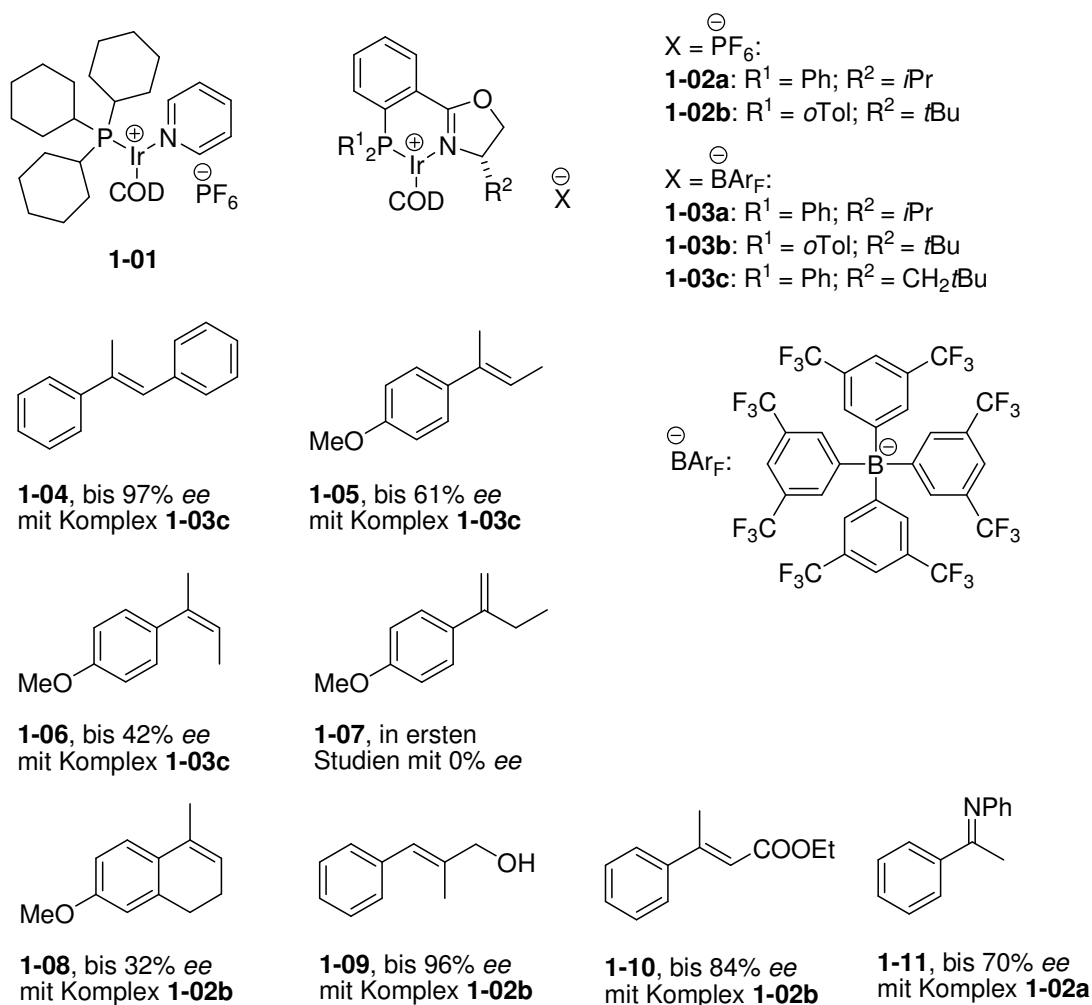


Abbildung 1.2 Crabtree-Katalysator^[31] und von Pfaltz *et al.* entwickelter Ir-PHOX-Komplexe sowie deren Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung verschiedener Substrate^[32, 33, 34]

1.3 Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung

Durch die Entdeckung, dass chirale Ir-Komplexe des Typs $[(L^*)\text{Ir}(\text{COD})][\text{BAR}_\text{F}]$ ausgezeichnete Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung verschiedener funktionalisierter und unfunktionalisierter Olefine^[33] und Imine^[34] sind, war erstmals ein praktisches, zu den bekannten Rh- und Ru-Komplexen komplementäres Katalysatorsystem zugänglich. Durch die Entwicklung neuer chiraler P,N-Liganden konnte die Effizienz derartiger Ir-Komplexe noch deutlich gesteigert werden.^[35] Durch die Kommerzialisierung einer Katalysatorklasse (ThrePHOX, bzw. UbaPHOX) sind erste chirale Ir-Komplexe heute zudem leicht zugänglich.^[36]

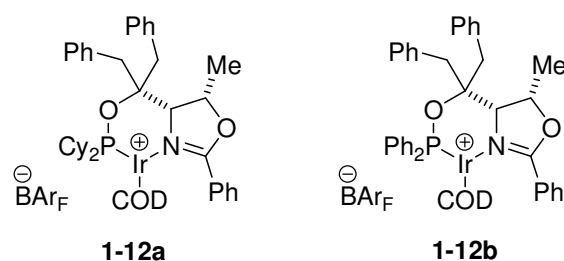
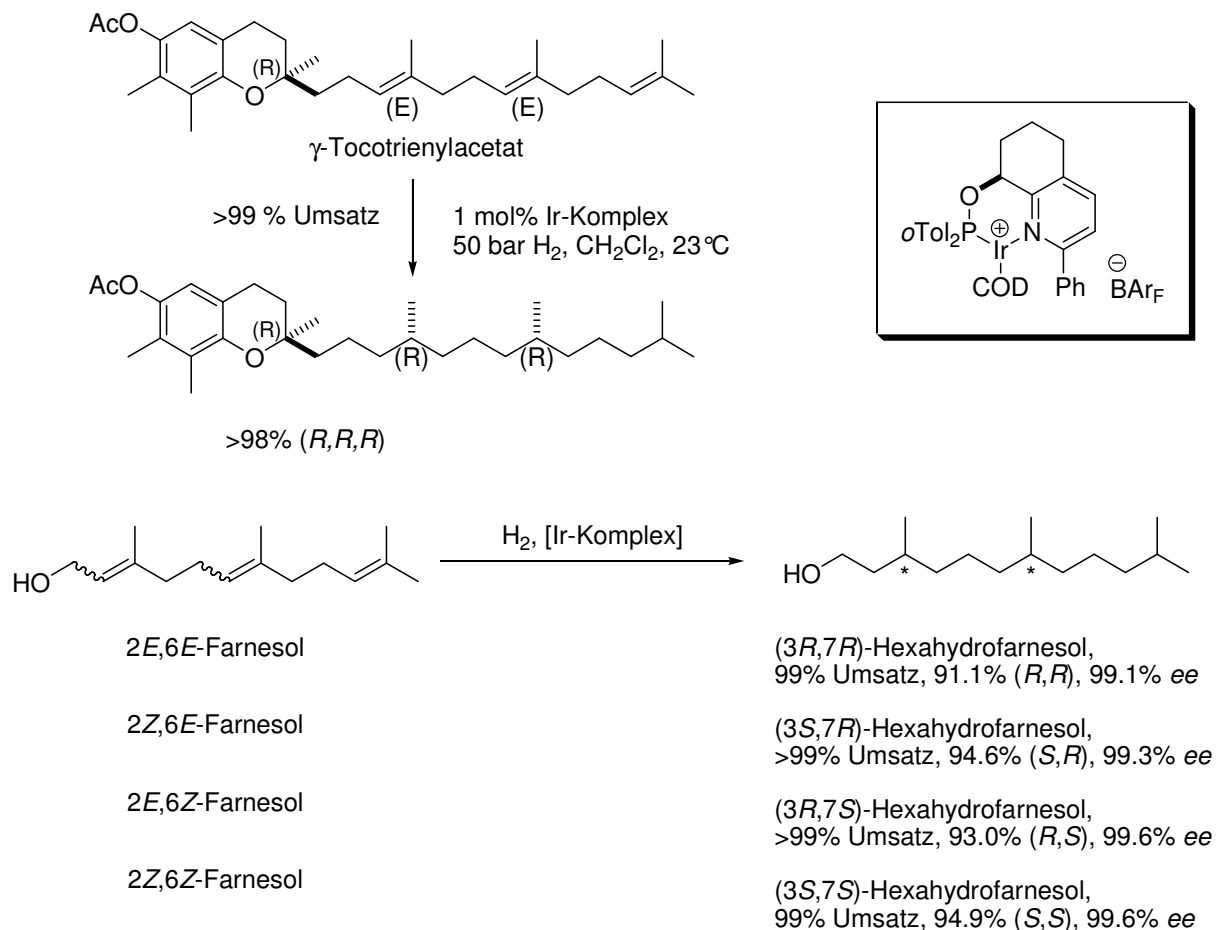


Abbildung 1.3 Kommerziell erhältliche chirale Ir-Komplexe für die enantioselektive Hydrierung; hier dargestellt (*S,S*)-**1-12a** und **b**

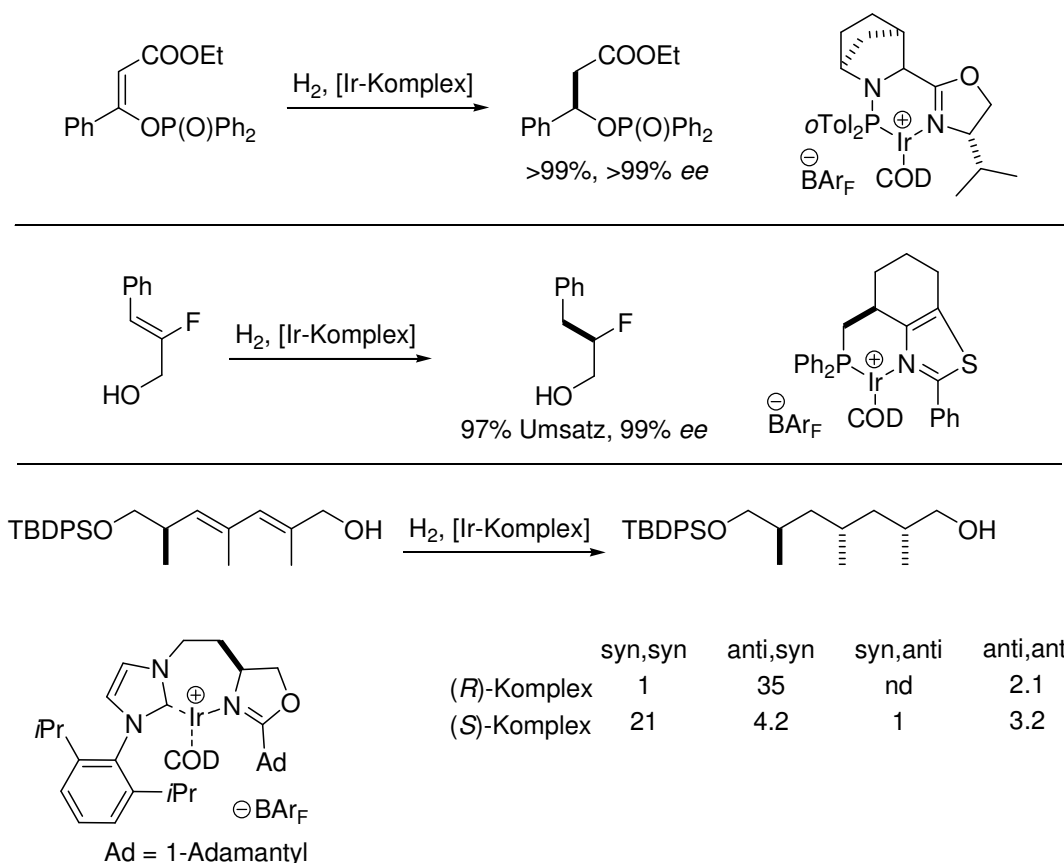
Besonders in jüngerer Zeit konnte auch das Anwendungsspektrum der Ir-katalysierten Hydrierung erweitert werden. So konnten mit chiralen Ir-Pyridin-Phosphinit-Komplexen^[37] selbst ausschließlich alkylsubstituierte Olefine mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen hydriert werden. Besonders eindrucksvoll wurde das Potential solcher Katalysatoren in der stereoselektiven Hydrierung von γ -Tocotrienylacetat demonstriert, durch die das gewünschte (*R,R,R*)-Isomer von γ -Tocopherylacetat in hoher Diastereomerenreinheit erhalten werden konnte.^[38] Auch die enantio- und diastereoselektive Hydrierung verschiedener Farnesol-Derivate verdeutlichte die Möglichkeiten, die durch die Ir-katalysierte Hydrierung geboten werden.^[39]



Schema 1.3 Stereoselektive Hydrierung von γ -Tocotrienylacetat^[38] und Farnesol-Derivaten^[39]

Weitere Ansätze auf diesem Gebiet befassen sich vor allem mit der Reduktion neuer, teilweise funktionalisierter Olefine, wie sie von Andersson *et al.* beschrieben wurde,^[40] oder auch mit der diastereoselektiven Hydrierung und der Hydrierung prochiraler Diene, für die Burgess *et al.* verschieden Beispiele publiziert haben.^[41]

Trotz der beachtlichen Fortschritte, die auf dem Gebiet der enantioselektiven Ir-katalysierten Hydrierung gemacht werden konnten, sind wichtige Probleme noch nicht oder nicht zufriedenstellend gelöst.



Schema 1.4 Beispiele für Ir-katalysierte Hydrierungen weiterer Olefine nach Andersson^[40] und Burgess^[41]

1.4 Ziel dieser Arbeit

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit waren Ir-Komplexe bekannt, mit denen terminale, trisubstituierte und sogar Alkyl-substituierte Olefine mit hohen Enantiomerenüberschüssen hydriert werden konnten. Die enantioselektive Hydrierung der Klasse tetrasubstituierter, unfunctionalisierter Olefine war jedoch nicht hinreichend untersucht. Dabei ist diese Substratklasse besonders interessant, da durch Hydrierung geeigneter tetrasubstituierter Alkene zwei benachbarte Stereozentren erzeugt werden können. Aufbauend auf ersten vielversprechenden Ergebnissen, die Eva Neumann während ihrer Dissertation erhielt,^[42] sollte die Hydrierung tetrasubstituierter Olefine untersucht werden (Kapitel 2).

Obwohl das Gebiet der Ir-katalysierten enantioselektiven Hydrierung unfunctionalisierter Olefine als weit entwickelt betrachtet werden kann, hat sich diese Methode bisher kaum in der stereoselektiven Synthese etabliert.^[44] Dies kann vor allem auf zwei Ursachen zurückgeführt werden:

Da nur wenige, wenngleich beeindruckende Beispiele zur Verwendung Ir-katalysierter Hydrierung in der Synthese biologisch aktiver Zielmoleküle bekannt sind, wird das Potential dieser Methode von vielen Chemikern nicht ausreichend erkannt.[†] Dies erklärt beispielsweise, weshalb in vielen Synthesen, in denen die diastereoselektive Hydrierung eines unfunctionalisierten Olefins nötig ist, oft der achirale Crabtree-Katalysator verwendet wird,^[44] wenngleich durch Verwendung eines chiralen Ir-Katalysators bessere Ergebnisse möglich wären. Daher ist es notwendig, die Vorzüge der Ir-katalysierten Hydrierung an konkreten Beispielen in der enantio- und diastereoselektiven Totalsynthese aufzuzeigen und zu demonstrieren, dass diese Methode anderen Strategien deutlich überlegen sein kann. Hierfür wurden die Naturstoffe Mutisianthol, Demethylmethoxycalamenen sowie die *cis*- und *trans*-konfigurierten Methoxycalamenene als Zielmoleküle gewählt. Weiterhin wurde versucht, die Ir-katalysierte enantioselektive Hydrierung in der Synthese eines Bausteins zur Herstellung eines Geruchstoffs einzusetzen (Kapitel 3, 6 und 7).

Ein zweiter Grund, der die breite Anwendung der enantioselektiven Ir-katalysierten Hydrierung behindert, ist die eingeschränkte Verfügbarkeit an chiralen Ir-Katalysatoren. Wenngleich eine Vielzahl an chiralen Liganden für diese Reaktion entwickelt wurde, ist bisher nur eine einzige Katalysatorklasse kommerzialisiert worden. Eine Reaktion kann sich jedoch nur dann als "allgemeine Labormethode" nach Seebach^[13] etablieren, wenn die nötigen Reagenzien leicht zugänglich sind. Daher ist die Entwicklung neuer Ir-Katalysatoren nötig, die kostengünstig und in industriellem Maßstab hergestellt werden können sowie in der Hydrierung einer Vielzahl verschiedener Substrate hohe Aktivitäten und Enantioselektivitäten geben. Hierzu sollten neue leicht zugängliche Ir-Katalysatoren entwickelt werden (Kapitel 4 und 5).

1.5 *Literatur*

- [1] für allgemeine Aspekte der Katalyse siehe: *Catalysis from A-Z* (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrmann, R. Schlögl, C.-H. Wong), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] für eine gute Übersicht über allgemeine industrielle Katalyse siehe: J. Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, zweite Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**;

[†] In jüngerer Zeit hat die Ir-katalysierte enantioselektive Hydrierung ein zunehmendes Interesse gefunden. Vor allem die Arbeiten zur enantioselektiven Hydrierung von γ -Tocotrienylacetat haben zu dieser Entwicklung beigetragen.

- [3] B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5348; für asymmetrische industrielle Katalyse siehe: H.-U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale - Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [4] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1976**, *24*, 415; für einige Beispiele zur Verwendung des Chiral Pools in der Synthese von chiralen Katalysatoren und Auxiliaren siehe: H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.
- [5] S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia*, **2004**, *58*, 621.
- [6] für einen aktuellen und umfassenden Übersichtsartikel siehe: Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *12*, 1899.
- [7] D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127; D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1; D. A. Evans, A. S. Kim in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Reagents, Auxiliaries and Catalysts for C-C Bond Formation* (Hrsg.: R. M. Coates, S. E. Denmark), Wiley, New York **1999**, 91-101.
- [8] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 425; A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
- [9] es ist eine Vielzahl an chiralen stöchiometrisch eingesetzten Reagenzien bekannt, und ein vollständiger Überblick kann hier nicht gegeben werden. Gängige Reagenzien sind jedoch chirale Borane oder auch chirale Hydrid-Verbindungen; siehe zu diesen Themen: H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3547; V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605.
- [10] für einen Übersichtsartikel siehe: E. Fogassy, M. Nógrádi, D. Kozma, G. Egri, E. Pálovics, V. Kiss, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011.
- [11] für einen Übersichtsartikel zu dynamisch kinetischen asymmetrischen Transformationen siehe: R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475.
- [12] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [13] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363.
- [14] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096.
- [15] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108.
- [16] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126.

- [17] einen guten Überblick über die homogen-katalysierte Hydrierung bietet: *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg. J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [18] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- [19] L. Horner, H. Siegel, H. Buethe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [20] B.D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946; W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [21] R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187; R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194; R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- [22] J. M. Brown, Hydrogenation of Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, Y. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; Vol. I, Kapitel 5.1.
- [23] R. L. Halterman Hydrogenation of Non-Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, Y. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; Vol. I, Kapitel 5.2.
- [24] E. Cesarotti, R. Ugo, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 779.
- [25] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, M. E. Welker, D. Bliser, R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8105. R. L. Halterman; K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **1988**, *7*, 883.
- [26] F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233.
- [27] R. D. Broene, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569.
- [28] M. V. Troutman, D. H. Appella, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916.
- [29] V. P. Conticello, L. Brard, M. A. Giardello, Y. Tsuji, M. Sabat, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2761; M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241; C. M. Haar, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 1765; P. W. Roesky, U. Denninger, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1997**, *16*, 4486.
- [30] L.A. Paquette, M. R. Sivik, E. I. Bzowej, K. J. Stanton, *Organometallics* **1995**, *14*, 4865; L. A. Paquette, J. A. McKinney, M. L. McLaughlin, A. L. Rheingold, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5599, R. Waymouth, P. Pino, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4911; E. Cesarotti, R. Ugo, R. Vittiello, *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 63.
- [31] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.

- [32] P. Schnider, Dissertation, Universität Basel, **1996**.
- [33] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- [34] zur enantioselektiven Hydrierung von Iminen mit [(PHOX)Ir(COD)][PF₆]-Komplexen siehe: P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887.
- [35] A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hörmann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schönleber, S. P. Smidt, B. Wüstenberg, N. Zimmermann, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33; S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402.
- [36] F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40.
- [37] S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194.
- [38] S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, *311*, 642.
- [39] A. Wang, B. Wüstenberg, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2298.
- [40] K. Källström, I. J. Munslow, C. Hedberg, P. G. Andersson, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2575; M. Engman, J. S. Diesen, A. Paptchikhine, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4536; P. Cheruku, J. Diesen, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5595; T. L. Church, P. G. Andersson, *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252*, 513.
- [41] X. Cui, J. W. Ogle, K. Burgess, *Chem. Commun.* **2005**, 672; X. Cui, Y. Fan, M. B. Hall, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6859; J. Zhou, K. Burgess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1129; J. Zhou, J. W. Ogle, Y. Fan, V. Banphavichit(Bee), Y. Zhu, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162; Y. Zhu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8894.
- [42] E. Neumann, Dissertation, Universität Basel, **2006**.
- [43] für ein Anwendungsbeispiel siehe: M. Harmata, X. Hong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3581.
- [44] Hydrierung mit dirigierender Wirkung einer funktionellen Gruppe: R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655; Beispiele für die Verwendung des Crabtree-Katalysators in Totalsynthesen: J. D. Ginn, A. Padwa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1515; A. Padwa, J. D. Ginn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5197; D. Enders, M. Haas, *Synlett* **2003**, 2182; A. Fürstner, H. Krause, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8281; D. A. Evans, L. Kvernø, J. A. Mulder, B. Raymer, T. B. Dunn, A. Beauchemin, E. J. Olhava, M. Juhl, K. Kagechika, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4693.

Kapitel 2 ENANTIOSELEKTIVE HYDRIERUNG TETRASUBSTITUIERTER, UNFUNKTIONALISIERTER OLEFINE

2.1 Einleitung

In der enantioselektiven Hydrierung nimmt die Klasse der tetrasubstituierten Olefine eine besondere Stellung ein. Einerseits sind diese Alkene oft nur schwer stereoselektiv herzustellen^[1] und wegen der schwierigen Zugänglichkeit ihrer Doppelbindung für Metallkomplexe besonders unreaktiv.^[2] Andererseits bietet die Hydrierung geeigneter tetrasubstituierter Doppelbindungen die Möglichkeit, zwei benachbarte Stereozentren in einem einzigen Reaktionsschritt zu erzeugen.

Im Fall der Hydrierung funktionalisierter, tetrasubstituierter Olefine wird die Reaktion durch Koordination des Metallkatalysators an die funktionelle Gruppe des Substrats begünstigt. So sind verschiedene Beispiele literaturbekannt, in der enantiomerenangereicherte Verbindungen ausgehend von funktionalisierten Olefinen zugänglich sind (s. Abbildung 2.1).^[3,4] Bei unfunctionalisierten, tetrasubstituierten Alkenen führt das Fehlen jeglicher Koordinationsmöglichkeit des Katalysators an eine zur Doppelbindung benachbarte funktionelle Gruppe jedoch zu einer noch deutlich reduzierten Reaktivität und Selektivität.^[2,5]

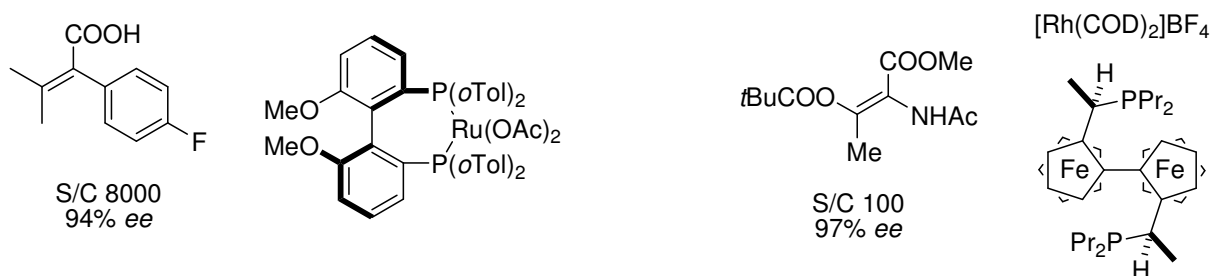


Abbildung 2.1 Beispiele zur Hydrierung funktionalisierter, tetrasubstituierter Olefine^[3,4]

Es war daher ein bedeutender Durchbruch, als Crabtree *et al.* zeigen konnten, dass mit kationischen Iridium-Komplexen wie **2-01** auch unfunctionalisierte, tetrasubstituierte Olefine wie Tetramethylethen mit beachtlicher Reaktivität hydriert werden können (s. Abbildung 2.2).^[6]

Etwas 20 Jahre nach Crabtrees Arbeiten konnten Pfaltz *et al.* zeigen, dass sich kationische Ir-PHOX-Komplexe wie für die enantioselektive Hydrierung von Iminen und Olefinen eignen.

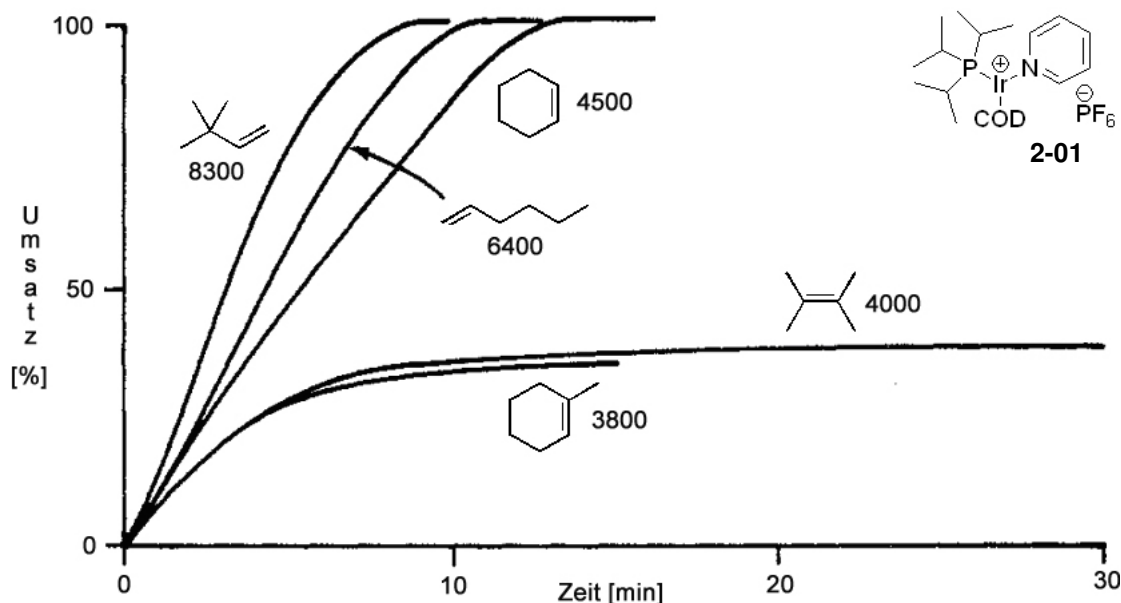


Abbildung 2.2 Vergleich der Reaktivität verschiedener unfunktionalisierter Olefine in der Hydrierung mit einem Crabtree-Katalysator, die Zahlen beziehen sich auf die maximalen Reaktionsgeschwindigkeiten in $(\text{mol H}_2)(\text{mol Katalysator})^{-1}(\text{h})^{-1}$; Quelle: Ref. [6]

Mit der Entdeckung, dass die Verwendung des schwach koordinierenden Anions BAR_F zu einer deutlich höheren Katalysatorlebensdauer führt, war schließlich ein praktikables System für die enantioselektive Hydrierung vieler unfunktionalisierter Olefine gefunden. Auch für tetrasubstituierte, unfunktionalisierte Olefine wie beispielsweise **2-02** konnte ein zunächst beachtlicher Enantiomerenüberschuss von 81% erhalten werden, wenngleich dieser Wert nicht an die exzellenten Ergebnissen, die für trisubstituierte Olefine erhalten wurden, heranreicht.^[7]

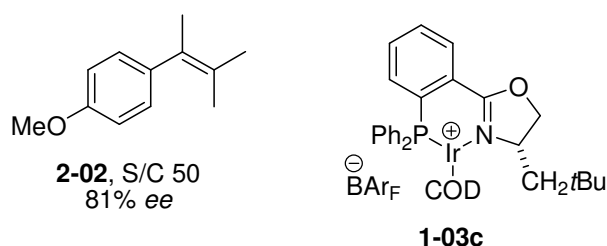
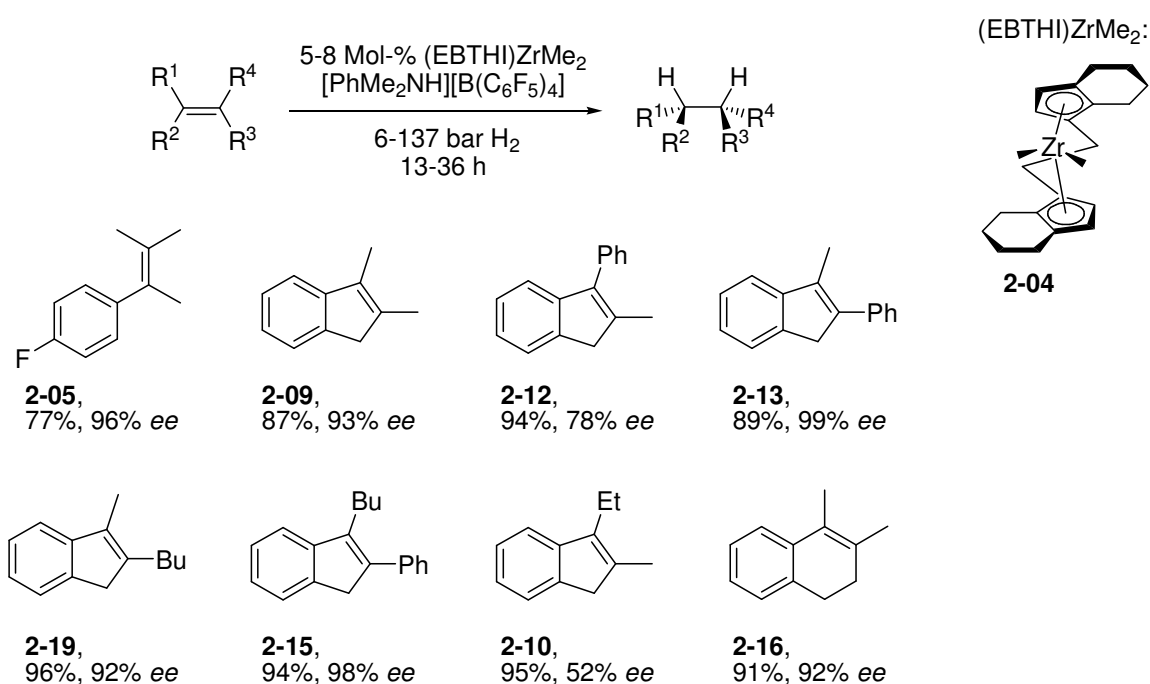


Abbildung 2.3 Hydrierung eines tetrasubstituierten Olefins mit einem Ir-PHOX-Komplex^[7]

Selbst die Entwicklung weiterer Ligandklassen, mit denen hochaktive und selektive Katalysatoren für die Ir-katalysierte enantioselektive Hydrierung gebildet werden konnten, brachte keine Fortschritte auf dem Gebiet der Hydrierung unfunktionalisierter

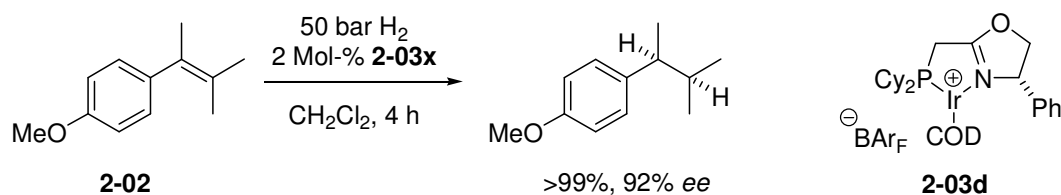
tetrasubstituierter Alkene, da die erreichten Enantioselektivitäten und Katalysatoraktivitäten meist niedrig waren.^[8]

Zwischenzeitlich konnten Buchwald *et al.* zeigen, dass mit dem chiralen Zirkonocenkomplex **2-04** hohe Enantiomerenüberschüsse in der Hydrierung unfunctionalisierter, tetrasubstituierter Olefine erhalten werden können (s. Schema 2.1).^[9] Wenngleich viele der getesteten Olefine mit nahezu perfekter Diastereoselektivität (*cis*) und hoher Enantioselektivität hydriert werden konnten, fand dieser Katalysator keine nennenswerte Anwendung in der organischen Synthese. Die hohen Katalysatorbeladungen von bis zu 8 Mol-%, die hohen benötigten Drücke, die langen Reaktionszeiten und die große Empfindlichkeit solcher frühen Übergangsmetallkomplexe machten die Verwendung dieses Katalysators unattraktiv. Für lange Zeit blieb Buchwalds Katalysatorsystem jedoch das einzige, welches für die enantioselektive Hydrierung tetrasubstituierter, unfunctionalisierter Olefine geeignet war.



Schema 2.1 Enantioselektive Hydrierung unfunctionalisierter, tetrasubstituierter Olefine mit einem chiralen Zirkonocenkomplex^[9]

Erst als Eva Neumann ein Ligandsystem in der Ir-katalysierten Hydrierung einsetzte,^[10] das von Sprinz und Helmchen für die Pd-katalysierte allylische Substitution entwickelt worden war,^[11] konnten erstmals mit Iridiumkatalysatoren hohe Aktivitäten und Selektivitäten in der enantioselektiven Hydrierung des Olefins **2-02** erhalten werden. So gaben zwei der von ihr verwendeten Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexe Enantiomerenüberschüsse von über 90%.



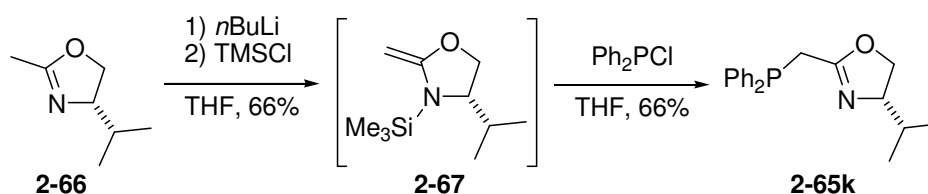
Schema 2.2 Enantioselektive Hydrierung des tetrasubstituierten Olefins **2-02** mit einem Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplex^[10]

Diese Ergebnisse waren der Anfangspunkt der hier vorliegenden Arbeit, in welcher die Hydrierung unfunktionalisierter, tetrasubstituierter Olefine untersucht werden sollte.

2.2 Ligand- und Komplexsynthese

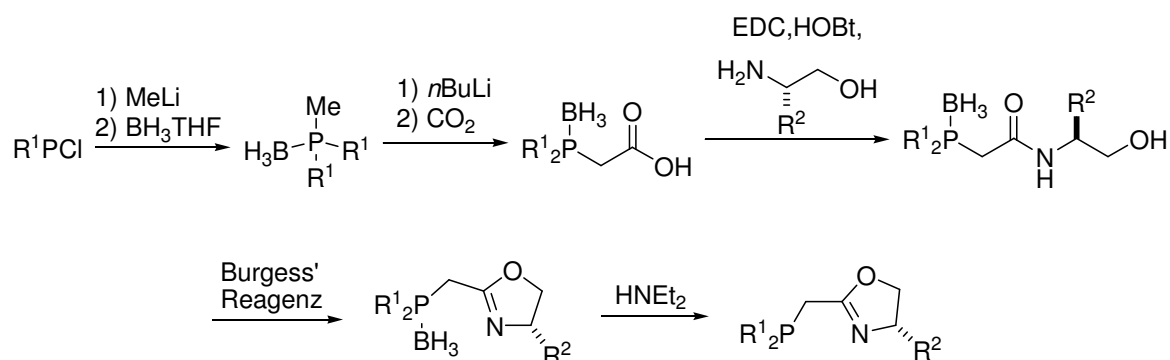
2.2.1 Literaturbekannte Syntheserouten

Das von Neumann verwendete Ligandmotiv **2-65** wurde bereits von Sprinz und Helmchen vorgestellt, und die von ihnen beschriebene Synthesemethode erscheint zunächst sehr einfach: Deprotonierung des einfach zugänglichen Oxazolins **2-66** und Zugabe von TMSCl lieferte das *N*-Silylderivat **2-67**, welches direkt mit Chlordiphenylphosphan umgesetzt wurde (s. Schema 2.3).^[11] In kleinem Maßstab war diese Route, die detailliert auch von Braunstein *et al.* beschrieben wurde,^[12] jedoch recht schwierig zu reproduzieren und lieferte das gewünschte Produkt oft in nur sehr geringen Ausbeuten. Neumann merkte an, dass diese Methode nicht geeignet sei, um von Phenylglycinol abgeleitete Liganden zu synthetisieren, da es aufgrund der stark basischen Bedingungen zur Racemisierung des Oxazolins komme.^[10] Braunstein *et al.* beschreiben jedoch die Synthese eines solchen Liganden über die von Sprinz und Helmchen entwickelte Methode, geben aber die Enantiomerenreinheit des Liganden nicht an.^[13]



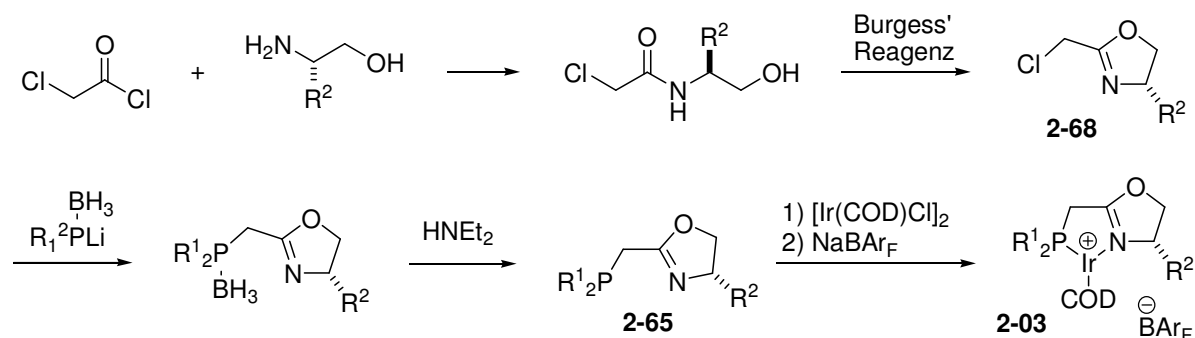
Schema 2.3 Ligandsynthese nach Sprinz und Helmchen^[11]

Neumann hatte daher zunächst an einer linearen Synthesesequenz gearbeitet, die auch von Imamoto *et al.* zur Synthese *P*-chiraler Phosphinomethyl-Oxazoline verwendet wurde (s. Schema 2.4).^[14] Hierbei wurden die Boran-geschützten Liganden mit *P*-Arylsubstituenten jedoch während der Zyklisierung mit Burgess' Reagenz durch freigesetztes NEt₃ entschützt.^[10] Zudem war diese lineare Route für die Synthese einer großen Komplexbibliothek unvorteilhaft. Für von Phenylglycinol abgeleitete Liganden ist dieser Syntheseweg jedoch geeignet, da es aufgrund der milden Reaktionsbedingungen nicht zu einer Racemisierung kommen kann.



Schema 2.4 Ligandsynthese nach Imamoto *et al.*^[14]

Weitere Arbeiten führten schließlich zu einer flexibleren Route, mit welcher die gewünschten Liganden ausgehend von leicht zugänglichen Chlormethyloxazolinen (**2-68**) synthetisiert wurden (s. Schema 2.5). Eine ähnliche Synthese wurde bereits von Le Floch *et al.* vorgestellt.^[15] Durch Umsetzung dieser Oxazolinbausteine mit Boran-geschützten Phosphor-Nucleophilen konnten die entsprechenden Boran-geschützten Liganden erhalten werden. Die Schutzgruppe wurde anschließend mit HNEt₂ entfernt und der Ligand in der Komplexbildung mit [Ir(COD)Cl]₂ eingesetzt.

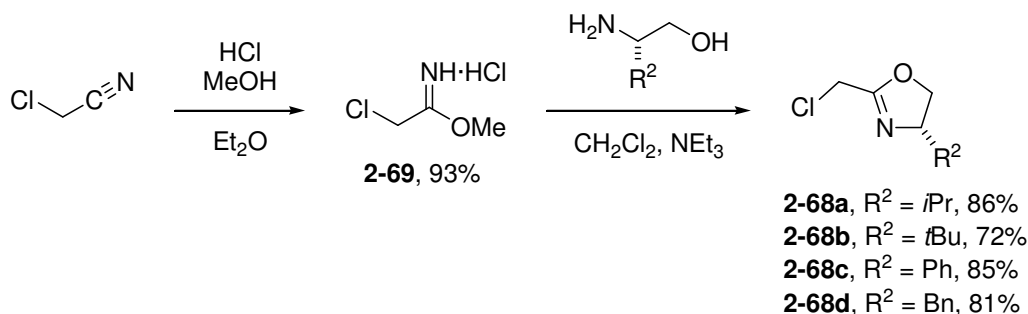


Schema 2.5 Ligandsynthese nach Neumann^[10]

Durch Verwendung von NaH als Base und einem Überschuss an Phosphan konnte so auch ein von Phenylglycinol abgeleiteter Ligand ohne Racemisierung hergestellt werden.^[10] Auch wenn diese Route kürzer und einfacher als die von Imamoto *et al.* beschriebene Methode durchzuführen war, so bestand in einigen Punkten Optimisierungsbedarf.

2.2.2 Neue Syntheseansätze

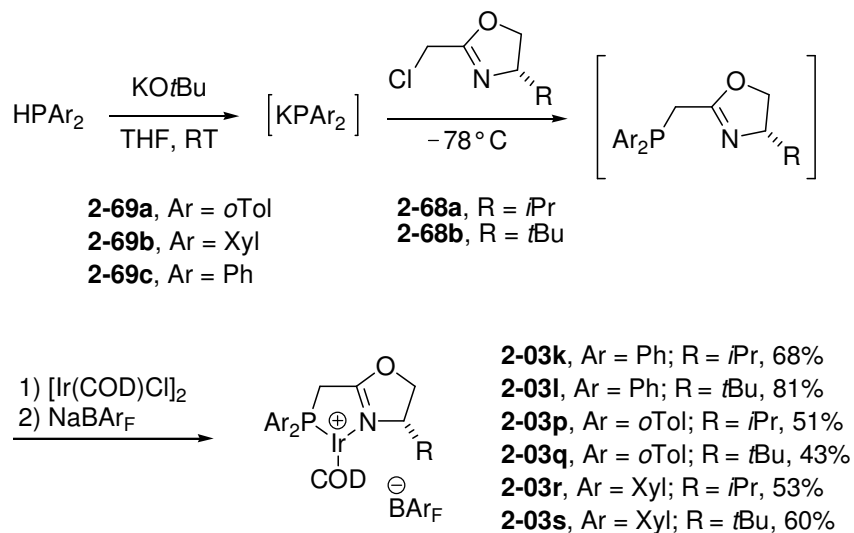
Daher wurden in der vorliegenden Arbeit die Chlormethyloxazoline ausgehend von Chloracetonitril hergestellt (s. Schema 2.6).^[16] Dieses kann in einer Pinner-Reaktion zum entsprechenden Imidat umgesetzt,^[17] und mit einem Aminoalkohol kondensiert werden. Diese Methode bietet verschiedene Vorteile. Zum einen ist das Imidat problemlos im Multigramm-Maßstab herstellbar, was die Synthese verschiedener Chlormethyloxazoline stark vereinfacht. Weiterhin ist keine chromatographische Reinigung notwendig, da das Imidat als kristalliner Feststoff erhalten wird und das Chlormethyloxazolin durch Destillation gereinigt werden kann. Zudem kann auf das teure Burgess' Reagenz verzichtet werden. Die Ausbeuten beider Methoden sind allerdings vergleichbar (bis zu 70% über 2 Schritte).



Schema 2.6 Optimierte Synthese von Chlormethyloxazolinen

Auch wenn bei der Synthese der meisten der in dieser Arbeit verwendeten Komplexe Boran-Schutzgruppen verwendet wurden, so wurde auch eine schutzgruppenfreie Synthese untersucht.^[18] Diese funktionierte gut bei Verwendung von *P*-Aryl-substituierten Liganden. Hierzu wurde das sekundäre Phosphan mit KO^{*t*}Bu in THF deprotoniert und bei tiefer Temperatur zu einer Lösung des Chlormethyloxazolins gegeben. Der dabei gebildete Ligand war in aller Regel so sauber, dass er direkt zur Komplexbildung eingesetzt werden konnte. Wie sich dabei herausstellte war ein Lösungsmittelwechsel nicht zwingend nötig, und die Methode lieferte die entsprechenden Komplexe in moderaten bis guten Ausbeuten. Diese Synthesvariante eignet sich besonders, wenn eine Komplex-Bibliothek synthetisiert werden

soll, da mit wenig Aufwand in kurzer Zeit viele verschiedene Verbindungen hergestellt werden können. Für die Synthese größerer Mengen eines gewünschten Komplexes sollte auf eine Zwischenreinigung des Liganden jedoch nicht verzichtet werden, da hierdurch deutlich höhere Ausbeuten bezogen auf das teure $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ erhalten werden können.



Schema 2.7 Optimierte Synthese für *P*-Aryl-substituierte Komplexe

Zwar wurde auch versucht, bei der Synthese *P*-Alkyl-substituierter Komplexe auf Schutzgruppen zu verzichten, hierbei kam es aber zu verschiedenen Problemen. Da sekundäre Alkylphosphane nur von sehr starken Basen wie *n*BuLi deprotoniert werden, können nur Chlormethyloxazoline eingesetzt werden, welche nicht racemisierungsgefährdet sind. Auch die Verwendung von NaH, welches bei Boran-geschützten sekundären Alkylphosphanen eingesetzt werden kann,^[10] führte nicht zum Ziel. Generell zeigte sich, dass für die Synthese *P*-Alkyl-substituierter Komplexe auf Schutzgruppen nicht verzichtet werden sollte.

Wenngleich viele dieser 5-Ring-Chelat-Komplexe recht einfach zugänglich sind, sollte beachtet werden, dass sie sehr viel empfindlicher als 6-Ring-Chelat-Komplexe sind. So müssen sämtliche Komplexe des Typs **2-03** unter Schutzgas bei tiefer Temperatur ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) gelagert werden, um Oxidation und Zersetzung zu vermeiden, was die Handhabung dieser Komplexklasse im Vergleich mit anderen stabilen Ir-Komplexen unpraktikabel macht.

2.2.3 Röntgenstrukturanalyse

Eva Neumann konnte bereits Röntgenstrukturen verschiedener Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexe erhalten.^[10] Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es, weitere Derivate dieser Komplex-Klasse zu kristallisieren und durch Röntgenstrukturanalyse zu untersuchen. Bei einigen der Komplexe wurden dabei jedoch Elementarzellen mit bis zu 8 voneinander unabhängigen Molekülen erhalten, was die Verfeinerung der Strukturen stark erschwerte. Daher sind nachfolgend nur die Strukturen beschrieben, die zufriedenstellend verfeinert werden konnten.

Geeignete Röntgenstrukturen wurden von den Komplexen **2-03e** und **2-03h** erhalten. Dabei wird eine typische "envelope"-Konformation des Chelatrings gefunden. Charakteristische Bindungslängen und -winkel beider Komplexe sind ähnlich zu den von Eva Neumann gefundenen Werten. So beträgt die Ir–P-Bindungslänge in Komplex **2-03e** 2.296(2) Å, für die Ir–N-Bindung wird eine Länge von 2.080(5) Å gefunden. Der Bisswinkel des Liganden beträgt in diesem Komplex 82.4(2)°.

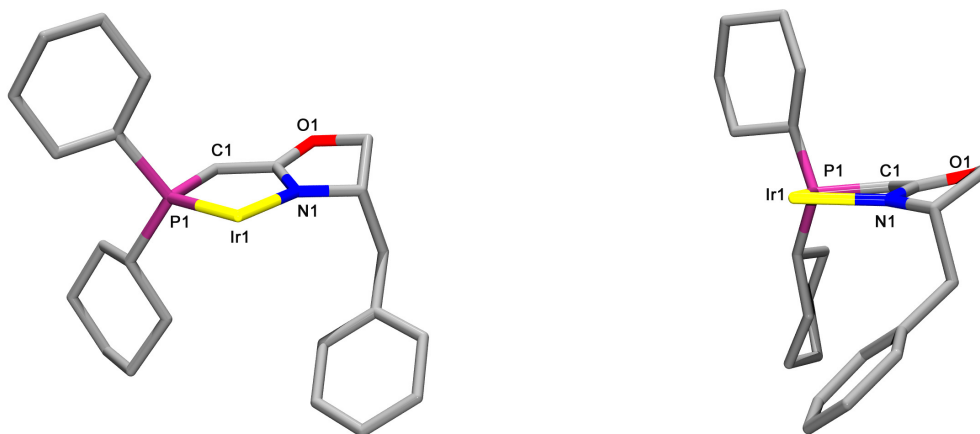


Abbildung 2.4 Röntgenstruktur des Komplexes **2-03e**, Front- und Seitenansicht. COD und BAr_F-Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Ir1–P1 2.296(2); Ir1–N1 2.080(5); P1–Ir1–N1 82.4(2).

Auch für Komplex **2-03h**, dessen Elementarzelle zwei voneinander unabhängige Moleküle enthält, werden vergleichbare Werte erhalten. So betragen die Ir–P-Abstände hier 2.340(1) und 2.343(1) Å sowie die Ir–N-Abstände 2.072(4) und 2.077(4) Å. Für die Bisswinkel des Liganden werden Werte von 80.8(1) und 81.1(1)° gefunden.

Im Vergleich mit Ir-PHOX- oder anderen 6-Ring-Chelatkomplexen^[19] (s. auch Kapitel 4 und 5) fällt der relativ kleine Bisswinkel auf, der bei Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexen

gefunden wird. Charakteristische Bindungslängen wie die Ir–P-, Ir–N- und Ir–C-Abstände sind dagegen ähnlich.

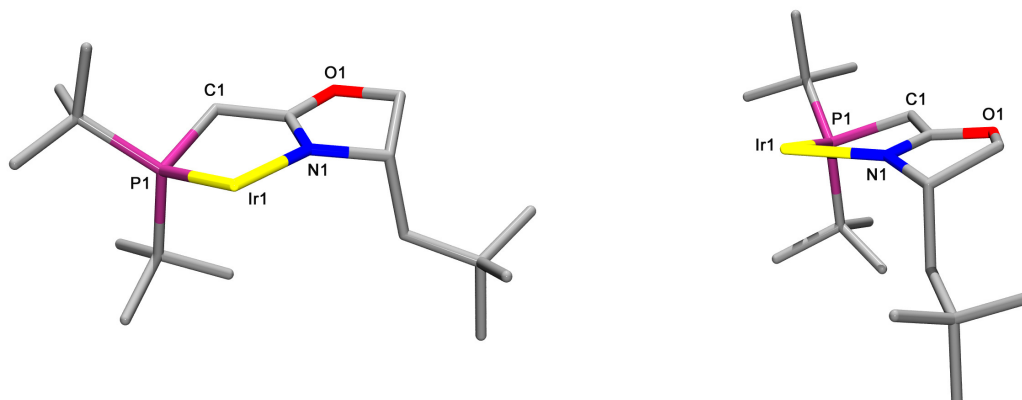


Abbildung 2.5 Röntgenstruktur des Komplexes **2-03h**, Front- und Seitenansicht. COD und BAr_F -Gegenion sowie das zweite Molekül der Elementarzelle aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°]: Ir1–P1 2.340(1); Ir101–P101 2.343(1); Ir1–N1 2.072(4); Ir101–N101 2.077(4); P1–Ir1–N1 80.8(1); P101–Ir101–N101 81.1(1);

So werden für 6-Ring-Chelatkomplexe Bisswinkel in der Größenordnung von 85 bis 90° gefunden, während die für 5-Ring-Chelatkomplexe gefundenen Winkel zwischen 78 und 83° liegen. Dadurch wird das Iridium-Zentrum relativ leicht zugänglich, was ein Grund für die hohe Reaktivität dieser Komplexe in der Hydrierung tetrasubstituierter Olefine sein könnte.

2.3 *Enantioselektive Hydrierung tetrasubstituierter Olefine*

Mit den Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexen **2-03** schien eine Klasse erfolgversprechender Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung tetrasubstituierter, unfunctionalisierter Olefine gefunden zu sein. Aufbauend auf Neumanns Ergebnissen mit Olefin **2-02**^[10] sollte die Hydrierung weiterer tetrasubstituierter, unfunctionalisierter Alkene untersucht werden. Hierbei wurden nicht nur Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexe, sondern auch andere etablierte Ir-Komplexe getestet.

Aufgrund der vermuteten geringeren Aktivität von Ir-Komplexen in der Hydrierung tetrasubstituierter Olefine im Vergleich zur Hydrierung trisubstituierter Alkene, wurde, sofern nicht anders vermerkt, für die nachfolgenden Experimente eine Katalysatorbeladung von 2 Mol-% bei einem H_2 -Druck von 50 bar verwendet. Als Standardreaktionszeit wurde 4 h gewählt.

2.3.1 Hydrierung azyklischer, tetrasubstituierter Olefine

Das tetrasubstituierte Styrol-Derivat **2-02** wurde von Pfaltz *et al.* als exemplarischer Vertreter für die Klasse unfunktionalisierter, tetrasubstituierter Olefine getestet. Bereits in der ersten Publikation zur enantioselektiven Ir-katalysierten Hydrierung wurden für dieses Olefin mit Ir-PHOX-Komplex **1-03c** (2 Mol-%) bis zu 81% *ee* bei vollem Umsatz erreicht.^[7] Andere Katalysatoren hingegen gaben oft nur unvollständigen Umsatz oder niedrige Enantiomerenüberschüsse.

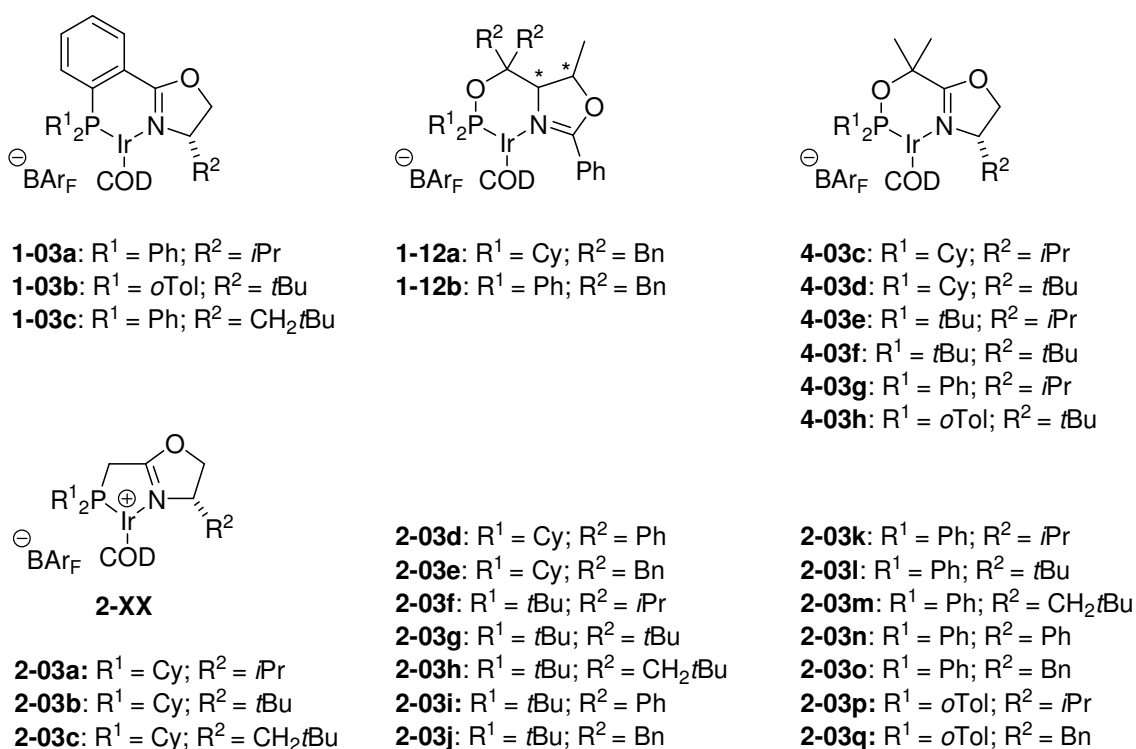


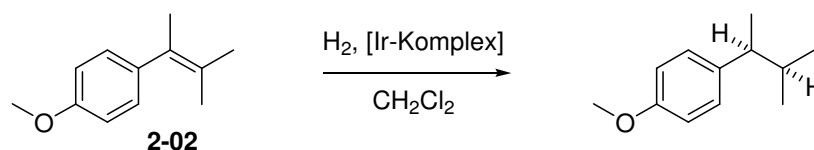
Abbildung 2.6 In dieser Studie verwendete Liganden

Im Vergleich zu trisubstituierten Olefinen zeigte sich das unterschiedliche Reaktionsverhalten tetrasubstituierter Olefine besonders bei der Verwendung etablierter Ir-Komplexe. So wurde beispielsweise in der enantioselektiven Hydrierung von **2-02** mit dem Ir-PHOX-Komplex **1-03b** bei einem Umsatz von 65% lediglich einen Enantiomerenüberschuss von 2% erhalten, während zuvor mit diesem Komplex in der Hydrierung verschiedener trisubstituierter Olefine sehr gute Ergebnisse erzielt werden konnten.^[7] Auch die beiden getesteten SimplePHOX-Komplexe **4-03g** und **4-03h** waren nicht aktiv genug, um Olefin **2-02** vollständig umzusetzen, und die dabei erreichten Enantioselektivitäten waren mit je 14% *ee* sehr gering. Interessanterweise wiesen die Reaktionsprodukte eine entgegengesetzte optische Drehrichtung auf, obwohl beide eingesetzten Komplexe (*S*)-konfiguriert waren.

Eva Neumanns herausragende Ergebnisse in der Hydrierung des tetrasubstituierten Olefins **2-02**^[10] konnten im Rahmen dieser Arbeit reproduziert werden (Tabelle 2.1). Hierbei stellte sich allerdings die Qualität des Lösungsmittels als wichtiger Faktor heraus. Nach einigen Optimierungsversuchen wurden die besten Ergebnisse erhalten, wenn das Lösungsmittel (CH₂Cl₂) kurz zuvor über basischem Aluminiumoxid gerührt und dann vor Verwendung filtriert wurde. Auch die Verwendung einer Glove-Box zum Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit war für die erfolgreiche Durchführung der Hydrierungen wichtig.

Wie von Neumann beschrieben, wurden die höchsten Enantioselektivitäten in der Hydrierung von **2-03** mit den Komplexen **2-03c** und **2-03d** erhalten (je 92% *ee*). Beim Vergleich der Ergebnisse, die mit verschiedenen Komplexen erhalten wurden, zeigte sich, dass sowohl die Substituenten am Phosphoratom des Liganden, als auch am Oxazolin eine wichtige Rolle spielen. So wurden generell mit *P*-Cyclohexyl-substituierten Komplexen gute bis sehr gute Enantioselektivitäten erhalten, wobei die höchsten Werte hier mit Neopentyl- und Phenylsubstituenten am Oxazolin erzielt werden konnten.

Tabelle 2.1



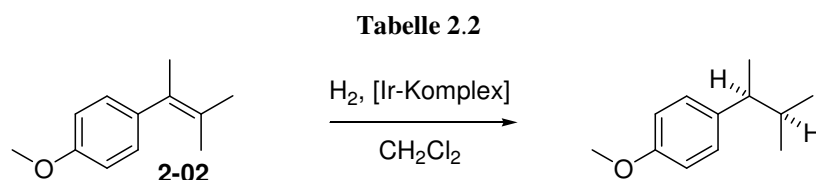
	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]		Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 1-03a	>99	79 (-)	14	(<i>S</i>)- 2-03g	>99*	27 (-)
2	(<i>S</i>)- 1-03b	65	2 (+)	15	(<i>S</i>)- 2-03h	>99*	85 (-)
3	(<i>S</i>)- 1-03c ^[7]	>99	81 (+)	16	(<i>S</i>)- 2-03i	>99*	84 (-)
4	(<i>R,R</i>)- 1-12b	55	5 (-)	17	(<i>S</i>)- 2-03j	>99	62 (-)
5	(<i>S,S</i>)- 1-12a	95	82 (-)	18	(<i>S</i>)- 2-03k	>99	40 (-)
6	(<i>S</i>)- 4-03g	95	14 (-)	19	(<i>S</i>)- 2-03l	>99*	30 (-)
7	(<i>S</i>)- 4-03h	83	14 (+)	20	(<i>S</i>)- 2-03m	60*	62 (-)
8	(<i>S</i>)- 2-03a	>99*	88 (-)	21	(<i>R</i>)- 2-03n	>99	73 (+)
9	(<i>S</i>)- 2-03b	>99*	80 (-)	22	(<i>S</i>)- 2-03o	86	48 (-)
10	(<i>S</i>)- 2-03c	>99	92 (-)	23	(<i>S</i>)- 2-03p	>99	42 (-)
11	(<i>S</i>)- 2-03d	>99	92 (-)	24	(<i>S</i>)- 2-03q	>99	79 (-)
12	(<i>S</i>)- 2-03e	>99	71 (-)				
13	(<i>S</i>)- 2-03f	>99*	74 (-)				

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex; * 3 h Reaktionszeit.

Weiterhin wurde die Druckabhängigkeit der Reaktion untersucht und das untere Limit für die Katalysatorbeladung ermittelt (siehe Tabelle 2.2). Dabei zeigte sich, dass sowohl der Wasserstoffdruck als auch die Katalysatorbeladung einen großen Einfluss auf die Enantioselektivität haben.

So wurde für die Hydrierung von **2-02** mit Komplex **2-03d** ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses von 92% auf 96% beobachtet, wenn der Druck von 50 auf 5 bar gesenkt wurde. Eine weitere Steigerung des *ee*-Wertes auf 97% war durch Absenkung des H₂-Drucks auf 1 bar möglich. Die Reaktion verlief selbst bei diesem niedrigen Druck sehr schnell und war nach bereits 3 h beendet. Auch bei dem weniger selektiven Katalysator **2-03k** war dieser Effekt sichtbar: hier konnte der Enantiomerenüberschuss von 40% (50 bar) auf 69% (5 bar) gesteigert werden.

Die Hydrierung dieses Olefins zeigte eine sehr starke Abhängigkeit von der Katalysatorbeladung. Während mit einer Katalysatorbeladung von 2 Mol-% ein Enantiomerenüberschuss von 92% erreicht werden konnte, wurden mit 1 Mol-% nur noch 81% *ee* erhalten. Bei der Verwendung noch geringerer Mengen an Katalysator sank der Enantiomerenüberschuss weiter und der Umsatz blieb unvollständig.

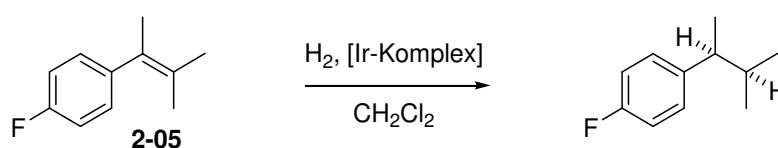


	Komplex	p [bar]	t [h]	Katalysator- beladung [Mol-%]	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 2-03d	50	4	2	>99	92 (–)
2		5	8	2	>99	96 (–)
3		1	3	2	99	97 (–)
4		50	4	1	>99	81 (–)
5		50	4	0.5	92	73 (–)
6		50	4	0.1	<1	n.d.
7	(<i>S</i>)- 2-03k	50	4	2	>99	40 (–)
8		10	4	2	>99	58 (–)
9		5	4	2	>99	69 (–)

Bedingungen: s. Gleichung und Tabelle; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC).

Für das elektronenärmere Olefin **2-05**, welches von Buchwald *et al.* mit bis zu 96% *ee* hydriert werden konnte,^[9] wurden tendenziell ähnliche Ergebnisse wie bei der Hydrierung von **2-02** erhalten, wenngleich die erzielten Enantiomerenüberschüsse und Katalysatoraktivitäten etwas niedriger waren (Tabelle 2.3). So wurde in der Hydrierung von **2-05** nie ein vollständiger Umsatz unter den gewählten Bedingungen erreicht, einige Katalysatoren gaben jedoch bis zu 99% Umsatz. Auch hier konnte der Enantiomerenüberschuss gesteigert werden, wenn die Reaktion bei niedrigem Druck durchgeführt wurde. So konnte mit Katalysator **2-03e** ein maximaler Enantiomerenüberschuss von 89% bei einem Reaktionsdruck von 5 bar erreicht werden.

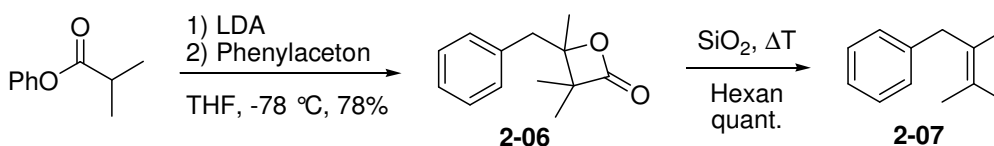
Tabelle 2.3



	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 2-03a	84	48 (–)
2	(<i>S</i>)- 2-03b	51	65 (–)
3	(<i>S</i>)- 2-03c	98	69 (–)
4	(<i>S</i>)- 2-03d	99	79 (–)
5	(<i>S</i>)- 2-03e	99	75 (–)
6		99*	89 (–)
7	(<i>S</i>)- 2-03f	86	64 (–)
8	(<i>S</i>)- 2-03g	17	63 (–)
9	(<i>S</i>)- 2-03h	61	24 (–)
10	Buchwald ^[9]	77	96

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC) p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex; * p: 5 bar; t: 8 h, 2 mol% Ir-Komplex.

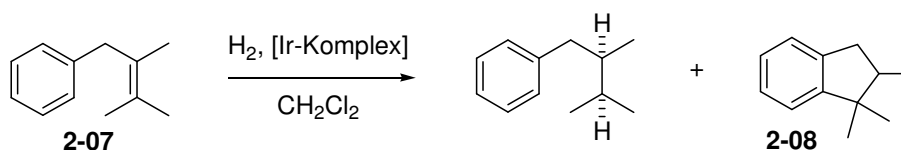
Weiterhin wurde ansatzweise auch die Hydrierung eines strukturell sehr anspruchsvollen Substrats untersucht. Das azyklische tetrasubstituierte Olefin **2-07** ist leicht durch Decarboxylierung des Butyrolactons **2-06** zugänglich (Schema 2.8).^[20]



Schema 2.8 Synthese des Olefins **2-07** durch Decarboxylierung

Mit den getesteten Katalysatoren wurden jedoch nur sehr geringe Enantiomenüberschüsse erreicht (Tabelle 2.4). Dies ist wenig verwunderlich, da alle Substituenten der Doppelbindung sehr ähnlich sind. In zwei Fällen wurde auch eine Zyklisierung des Moleküls zu **2-08** beobachtet. Wie in anderen Studien gefunden werden konnte, besitzen die unter den Reaktionsbedingungen entstehenden Ir-Hydride eine hohe Brønstedt-Acidität und können Friedel-Crafts-Alkylierungen wie die erwähnte Zyklisierung katalysieren.^[21] Auch Ai-E Wang machte während ihrer Studien zur Hydrierung alkylsubstituierter Olefine derartige Beobachtungen.^[22]

Tabelle 2.4



	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 2-03d	100	6
2	(<i>S</i>)- 2-03f	100	9
3	(<i>S</i>)- 2-03i	100 [*]	6
4	(<i>S</i>)- 2-03k	100 [#]	1
5	(<i>S</i>)- 2-03m	100	0

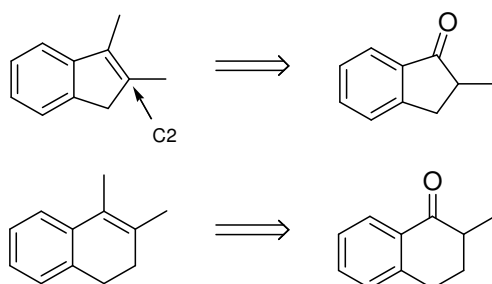
Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC) p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex; Konfiguration des Produkts wurde nicht bestimmt. ^{*} enthält 23% **2-08** (rac); [#] enthält 3% **2-08** (rac).

Auch wenn viele dieser Beispiele verdeutlichen, dass die enantioselektive Hydrierung tetrasubstituierter, unfunktionalisierter Olefine oft sehr schwierig ist, so können mit Ir-Phosphinomethyl-Oxazlin-Komplexen in einigen Fällen doch sehr hohe Enantiomenüberschüsse erhalten werden. Die Erzeugung zweier benachbarter Stereozentren, welche der interessanteste Aspekt an der Hydrierung tetrasubstituierter Olefine ist, kann anhand der Hydrierung der azyklischen Olefine **2-02**, **2-05** und **2-07** jedoch nicht

untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden Olefine mit drei bzw. vier unterschiedlichen Substituenten untersucht.

2.3.2 Hydrierung zyklischer, tetrasubstituierter Olefine

Zyklische tetrasubstituierte Olefine wie beispielsweise tetrasubstituierte Indene oder Dihydronaphthaline sind sehr einfach von den entsprechenden Indanonen bzw. Tetralonen durch Grignard-Addition mit anschließender Dehydratisierung zugänglich.^[9]



Verschiedene dieser Olefine wurden bereits von Buchwald *et al.* synthetisiert und in der enantioselektiven Hydrierung untersucht.^[9] Auch in der vorliegenden Arbeit wurden solche und andere tetrasubstituierte, zyklische Olefine getestet. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Struktur und Reaktivität wurden die auf diese Weise zugänglichen Olefine in vier Kategorien eingeteilt:

1. Indene mit kleinem Substituenten an C2
2. Indene mit großem Substituenten an C2
3. Dihydronaphthaline
4. Tetrahydrofluorene

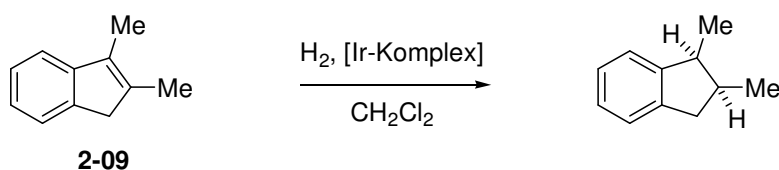
2.3.2.1 Hydrierung von Indenen mit kleinem Substituenten an C2

Die Hydrierung von Indenen mit kleinem Substituenten an C2 wurde zuvor von Buchwald *et al.* beschrieben.^[9] Dabei konnten moderate bis gute Enantiomerenüberschüsse erhalten werden. Zunächst wurde im Rahmen dieser Arbeit die Hydrierung des strukturell einfachen Indens **2-09** untersucht, wobei mit den meisten der getesteten Komplexe voller Umsatz erzielt werden konnte (Tabelle 2.5).

Dabei stellte sich der SimplePHOX-Komplex **4-03g** als selektivster Komplex heraus, mit dem ein Enantiomerenüberschuss von 95% bei vollständigem Umsatz erhalten werden konnte. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, denn zuvor wurden mit dem gleichen Komplex für das azyklische Olefin **2-02** lediglich 14% *ee* bei unvollständigem Umsatz erhalten.

Auch mit mehreren Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexen **2-03** konnten gute Enantiomerenüberschüsse erhalten werden. So wurde mit Komplex **2-03k** bei 50 bar ein Enantiomerenüberschuss von 86% erreicht.

Tabelle 2.5



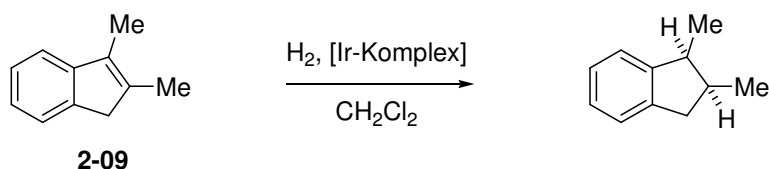
	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]		Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 1-03a	>99	84	12	(<i>S</i>)- 2-03h	>99	11 (+)
2	(<i>R,R</i>)- 1-12b	>99	83 (–)	13	(<i>S</i>)- 2-03i	>99	73 (+)
3	(<i>S</i>)- 4-03g	>99	95 (+)	14	(<i>S</i>)- 2-03j	>99	74 (+)
4	(<i>S</i>)- 4-03h	95	94 (+)	15	(<i>S</i>)- 2-03k	>99	86 (+)
5	(<i>S</i>)- 2-03a	>99	79 (+)	16	(<i>S</i>)- 2-03l	>99	84 (+)
6	(<i>S</i>)- 2-03b	>99	63 (+)	17	(<i>S</i>)- 2-03m	>99	56 (+)
7	(<i>S</i>)- 2-03c	>99	30 (+)	18	(<i>R</i>)- 2-03n	>99	80 (–)
8	(<i>S</i>)- 2-03d	>99	78 (+)	19	(<i>S</i>)- 2-03p	>99	70 (+)
9	(<i>S</i>)- 2-03e	>99	78 (+)	20	(<i>S</i>)- 2-03q	>99	66 (+)
10	(<i>S</i>)- 2-03f	>99	73 (+)	21	Buchwald ^[9]	87	93
11	(<i>S</i>)- 2-03g	>99	58 (+)				

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC) p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex.

Dieser mit Komplex **2-03k** erreichte Wert konnte auf bis zu 93% *ee* gesteigert werden, wenn der Wasserstoffdruck auf 5 bar gesenkt wurde (Tabelle 2.6). Die Katalysatorbeladung konnte bei diesem Substrat ohne Einfluss auf den Umsatz oder die Enantioselectivität auf 1 Mol-% gesenkt werden. Nur bei Verwendung noch geringerer Katalysatormengen ging der Enantiomerenüberschuss leicht zurück. So konnten bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis (S/C-Verhältnis) von 1000/1 noch 79% *ee* bei einem nahezu vollständigen Umsatz erzielt werden.

Tendenziell zeigte sich, dass für dieses Inden mit *P*-Phenyl-substituierten Komplexen bessere Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden als mit den *P*-Alkyl-substituierten Komplexen, welche für die Hydrierung des azyklischen Olefins **2-02** besser geeignet waren.

Tabelle 2.6

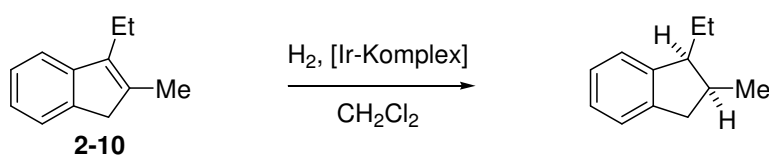


	Komplex	p [bar]	t [h]	Katalysator- beladung [Mol-%]	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 2-03k	50	4	2	>99	86 (+)
2		5	8	2	>99	93 (+)
3		50	4	1	>99	86 (+)
4		50	4	0.5	>99	83 (+)
5		50	4	0.1	94	79 (+)

Bedingungen: s. Gleichung und Tabelle; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC).

Diese Tendenzen wurden auch bei der Hydrierung des Indens **2-10** gefunden, wenngleich die hier erreichten Enantioselektivitäten leicht unter denen lagen, die für Inden **2-09** erhalten wurden (Tabelle 2.7). Auch hier gaben die beiden Simple-PHOX-Komplexe **4-03g** und **4-03h** die besten Enantioselektivitäten mit 92 und 94% *ee*, wobei der letzte Wert bei nur annähernd vollständigem Umsatz erreicht wurde. Unter den Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexen zeigte Komplex **2-03k** die höchste Selektivität und lieferte bei 5 bar Reaktionsdruck einen maximalen Enantiomerenüberschuss von 93% bei vollständigem Umsatz. Verglichen mit Buchwalds Zirkonocen-System, mit welchem für dieses Olefin bei 117 bar und einer Katalysatorbeladung von 8 Mol-% ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 52% erreicht werden konnte,^[9] zeigen verschiedene der hier getesteten Iridium-Komplexe deutlich höhere Aktivität und Selektivität.

Tabelle 2.7

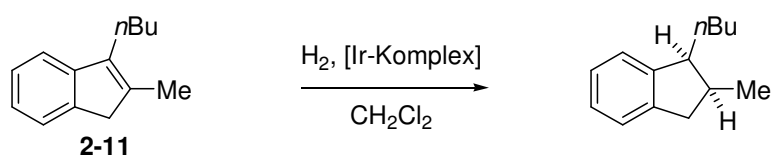


	Komplex	U [%]	ee [%]		Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)-1-03a	>99	76 (+)	13	(<i>S</i>)-2-03i	>99	69 (+)
2	(<i>R,R</i>)-1-12b	>99	86 (+)	14	(<i>S</i>)-2-03j	>99	76 (+)
3	(<i>S</i>)-4-03g	>99	92 (+)	15	(<i>S</i>)-2-03k	>99	84 (+)
4	(<i>S</i>)-4-03h	98	94 (+)	16		>99*	93 (+)
5	(<i>S</i>)-2-03a	>99	79 (+)	17	(<i>S</i>)-2-03l	>99	48 (+)
6	(<i>S</i>)-2-03b	>99	22 (+)	18	(<i>S</i>)-2-03m	>99	81 (+)
7	(<i>S</i>)-2-03c	>99	68 (+)	19	(<i>R</i>)-2-03n	>99	77 (–)
8	(<i>S</i>)-2-03d	>99	74 (+)	20	(<i>S</i>)-2-03p	>99	75 (+)
9	(<i>S</i>)-2-03e	>99	79 (+)	21	(<i>S</i>)-2-03q	>99	51 (+)
10	(<i>S</i>)-2-03f	>99	73 (+)	22	Buchwald ^[9]	95	52

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (GC) p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex; *p: 5 bar; t: 8 h, 2 mol% Ir-Komplex.

Tendenziell höhere Enantioselektivitäten konnten für das *n*-Butyl-substituierte Inden **2-11** erhalten werden, wobei mit den beiden Ir-SimplePHOX-Komplexe **4-03g** und **4-03h** mit 94% ee (U > 99%) bzw. 95% ee (U = 97%) wiederum die besten Resultate erhalten wurden (Tabelle 2.8). Mit einem Enantiomerenüberschuss von 90% zeigte dabei auch der Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplex **2-03k** bei 50 bar eine hohe Selektivität, die auf 94% ee gesteigert werden konnte, wenn die Reaktion bei 5 bar durchgeführt wurde.

Tabelle 2.8

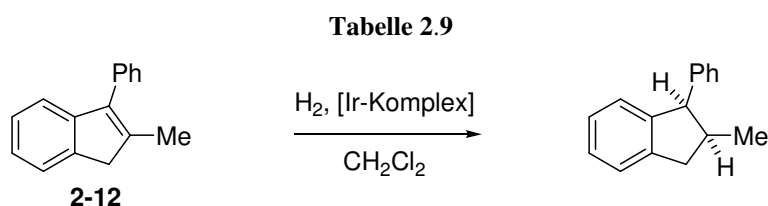


	Komplex	U [%]	ee [%]		Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 1-03a	>99	81 (–)	10	(<i>S</i>)- 2-03i	92	64 (–)
2	(<i>R,R</i>)- 1-12b	>99	88 (–)	11	(<i>S</i>)- 2-03j	>99	77 (–)
3	(<i>S</i>)- 4-03g	>99	94 (–)	12	(<i>S</i>)- 2-03k	>99	90 (–)
4	(<i>S</i>)- 4-03h	97	95 (–)	13		>99*	94 (–)
5	(<i>S</i>)- 2-03a	99	72 (–)	14	(<i>S</i>)- 2-03l	>99	85 (–)
6	(<i>S</i>)- 2-03b	93	67 (–)	15	(<i>S</i>)- 2-03m	22	47 (–)
7	(<i>S</i>)- 2-03c	99	69 (–)	16	(<i>S</i>)- 2-03p	>99	81 (–)
8	(<i>S</i>)- 2-03d	99	69 (–)	Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH ₂ Cl ₂ , U: Umsatz (GC), ee (GC) p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex; *p: 5 bar; t: 8 h, 2 mol% Ir-Komplex.			
9	(<i>S</i>)- 2-03f	79	61 (–)				

Das Phenyl-substituierte Inden **2-12** wurde zunächst aufgrund seines Substitutionsmusters als schwierig zu hydrieren erachtet. Zum einen sind die Substituenten an der Doppelbindung strukturell ähnlich (zwei Arylsubstituenten, eine Methyl- und eine Methylengruppe), zum anderen stellt die Phenylgruppe einen sterisch deutlich anspruchsvolleren Rest dar als beispielsweise der Methylsubstituent in Indan **2-09**. Erstaunlicherweise lieferten jedoch die meisten der getesteten Komplexe gute bis sehr gute Enantiomerenüberschüsse (Tabelle 2.9). Allerdings war die Aktivität vieler Katalysatoren nicht ausreichend, um das Olefin vollständig umzusetzen. So konnten mit dem zuvor bei strukturell ähnlichen Indenen erfolgreich getesteten Ir-SimplePHOX-Komplex **4-03h** zwar ein sehr guter Enantiomerenüberschuss erhalten werden, der erzielte Umsatz waren hier jedoch sehr gering. Mit einem anderen *P*-Alkyl-substituierten SimplePHOX-Komplex (**4-03c**) konnte hingegen bei vollständigem Umsatz ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 96% erhalten werden. Auch der Ir-PHOX-Komplex **1-03a** lieferte bei nahezu vollständigem Umsatz einen beachtlichen Enantiomerenüberschuss von 90%.

Sehr gute Ergebnisse wurden allerdings mit verschiedenen Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexen erhalten, wobei die aktivsten Katalysatoren die höchste Selektivität aufwiesen. So konnten mit Komplex **2-03k** die besten Ergebnisse für diese Komplexklasse erzielt werden,

wobei ein Enantiomerenüberschuss von 95% bei nahezu quantitativem Umsatz erreicht werden konnte.

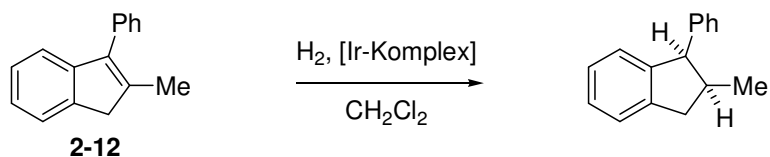


	Komplex	U [%]	ee [%]		Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 1-03a	99	90 (+)	13	(<i>S</i>)- 2-03h	32	82 (+)
2	(<i>S</i>)- 1-03b	11	75 (+)	14	(<i>S</i>)- 2-03i	97	85 (+)
3	(<i>R,R</i>)- 1-12b	14	66 (–)	15	(<i>S</i>)- 2-03j	93	87 (+)
4	(<i>S</i>)- 4-03h	9	96 (+)	16	(<i>S</i>)- 2-03k	99	95 (+)
5	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	96 (+)	17	(<i>S</i>)- 2-03l	22	85 (+)
6	(<i>S</i>)- 2-03a	85	92 (+)	18	(<i>S</i>)- 2-03m	22	71 (+)
7	(<i>S</i>)- 2-03b	13	81 (+)	19	(<i>R</i>)- 2-03n	88	87 (–)
8	(<i>S</i>)- 2-03c	54	80 (+)	20	(<i>S</i>)- 2-03p	99	93 (+)
9	(<i>S</i>)- 2-03d	75	90 (+)	21	(<i>S</i>)- 2-03q	>99	92 (+)
10	(<i>S</i>)- 2-03e	99	91 (+)	22	Buchwald ^[9]	94	78
11	(<i>S</i>)- 2-03f	57	87 (+)	Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH ₂ Cl ₂ , U: Umsatz (GC), ee (GC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex.			
12	(<i>S</i>)- 2-03g	3	78 (+)				

Dieses bereits sehr gute Ergebnis konnte durch Absenkung des Drucks nur unwesentlich verbessert werden. So wurden sowohl bei 10 als auch bei 5 bar Enantiomerenüberschüsse von je 96% erhalten, wobei die Reaktion bei 5 bar einen geringeren Umsatz aufzeigte (Tabelle 2.10).

Bei diesem Olefin konnte die Katalysatorbeladung problemlos gesenkt werden, ohne dass der Enantiomerenüberschuss negativ beeinflusst wurde. So konnte selbst bei einem S/C-Verhältnis von 1000 ein Enantiomerenüberschuss von 95% erhalten werden. Der Umsatz betrug in diesem Fall 84%, was einer für ein unfunktionalisiertes tetrasubstituiertes Olefin beachtlichen Umsatzzahl (TON) von 840 und einer Umsatzfrequenz von 210 h⁻¹ entspricht.

Tabelle 2.10

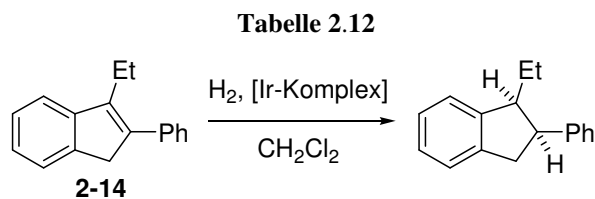
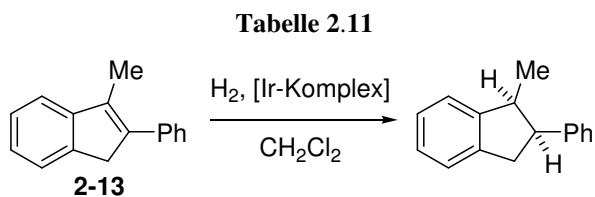


	Komplex	p [bar]	t [h]	Katalysator- beladung [Mol-%]	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 2-03k	50	4	2	99	95 (+)
2		50	4	1	97	95 (+)
3		50	4	0.5	95	95 (+)
4		50	4	0.1	84	95 (+)
5		10	4	2	91	96 (+)
6		5	8	2	78	96 (+)

Bedingungen: s. Gleichung und Tabelle; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC).

2.3.2.2 Hydrierung von Indenen mit großem Substituenten an C2

Deutliche Reaktivitätsunterschiede waren zu beobachten, wenn der Methylsubstituent an C2 des Indens gegen den sterisch anspruchsvolleren Phenylsubstituenten ausgetauscht wurde. Hierbei konnte bei keinem der getesteten Olefine ein vollständiger Umsatz erzielt werden. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse wurden mit dem Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplex **2-03k** erhalten. So wurden mit diesem Komplex für die Indene **2-13**, **2-14** und **2-15** Enantiomerenüberschüsse von 88, 93 und 90% erreicht (Tabellen 2.11 bis 2.13). Interessanterweise war auch bei diesem Olefin keine Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration des Liganden und der absoluten Konfiguration der Produkte erkennbar. So wurde mit dem (*S*)-konfigurierten Komplex **2-03k** das dextrorotatorische Produkt mit einem Enantiomerenüberschuss von 88% erhalten, während der ebenfalls (*S*)-konfigurierte Komplex **2-03j** das levorotatorische Produkt mit 65% *ee* ergab.



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(S)- 2-03a	11	24 (+)
2	(S)- 2-03b	2	13 (+)
3	(S)- 2-03c	11	67 (-)
4	(S)- 2-03d	15	6 (+)
5	(S)- 2-03e	22	29 (+)
6	(S)- 2-03f	3	39 (-)
7	(S)- 2-03i	4	47 (-)
8	(S)- 2-03j	12	65 (-)
9	(S)- 2-03k	20	88 (+)
10	(S)- 2-03m	3	32 (+)
11	(R)- 2-03n	16	83 (-)
12	(S)- 2-03p	42	71 (+)
13	Buchwald	89	99

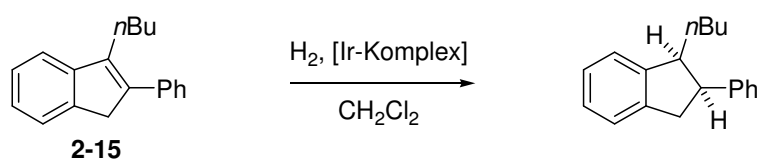
Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex.

	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(S)- 2-03a	12	70 (-)
2	(S)- 2-03b	2	55 (-)
3	(S)- 2-03c	7	19 (+)
4	(S)- 2-03d	11	37 (-)
5	(S)- 2-03e	19	72 (-)
6	(S)- 2-03f	2	48 (-)
7	(S)- 2-03i	4	24 (-)
8	(S)- 2-03j	6	30 (-)
9	(S)- 2-03k	23	93 (-)
10	(S)- 2-03m	3	31 (-)
11	(R)- 2-03n	19	82 (+)
12	(S)- 2-03p	30	84 (-)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex.

Auch wenn Buchwald *et al.* für diese Substratklasse deutlich bessere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielen konnten,^[9] ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich. Es muss vielmehr beachtet werden, dass die von Buchwald *et al.* verwendeten Katalysatorbeladungen deutlich höher waren. So wurden für die Hydrierung von Inden **2-13** 5 Mol-% und für **2-15** sogar 8 Mol-% benötigt. Auch die benötigten Drücke waren mit 70 bzw. 100 bar deutlich höher als die hier verwendeten 50 bar.

Tabelle 2.13

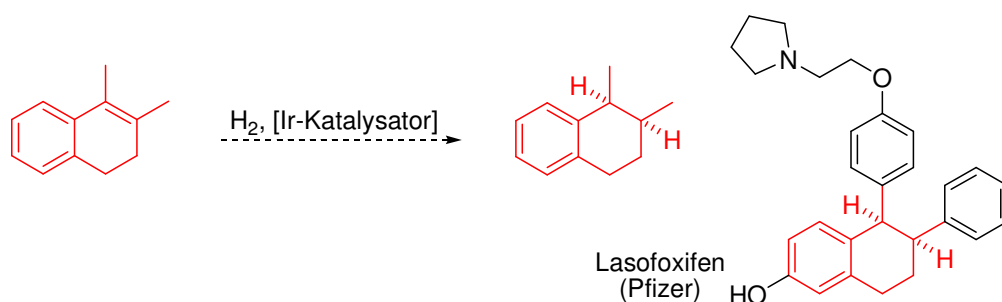


	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 1-03a	30	75 (+)
2	(<i>R,R</i>)- 1-12b	4	8 (-)
3	(<i>S</i>)- 2-03k	14	90 (-)
4	(<i>S</i>)- 2-03p	21	81 (-)
5	Buchwald ^[9]	94	98

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex.

2.3.2.3 Hydrierung von Dihydronaphthalinen

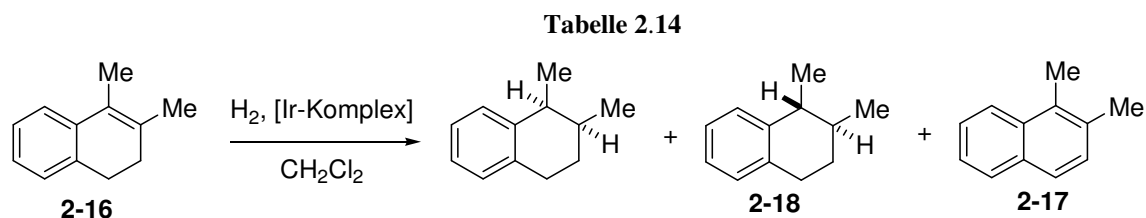
Die Hydrierung tetrasubstituierter Dihydronaphthaline bietet einen eleganten Zugang zu *cis*-substituierten Tetralinen, welche aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften von hohem Interesse sind. So entwickelte Pfizer den Wirkstoff Lasofoxifen, der beispielsweise zur Behandlung und Vorbeugung von Osteoporose eingesetzt werden soll.^[23]



Schema 2.9 Synthese *cis*-substituierter Tetraline durch asymmetrische Hydrierung eines tetrasubstituierten Olefins und Lasofoxifen^[23] als mögliches Anwendungsbeispiel

Bereits Buchwald *et al.* untersuchten die Hydrierung des strukturell einfachsten tetrasubstituierten Dihydronaphthalins **2-16** und konnten dabei einen Enantiomerenüberschuss von 92% erhalten.^[9] Weiterhin berichteten sie von der Bildung des Naphthalins **2-17** als Nebenprodukt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch im Rahmen dieser Arbeit gemacht. So konnten zwar einige Ir-Komplexe das Dihydronaphthalin **2-16** vollständig umsetzen, es

wurden dabei jedoch auch stets kleinere Mengen des Naphthalins **2-17** gebildet (Tabelle 2.14). Eine Ausnahme bildete der Ir-SimplePHOX-Komplex **4-03h** mit dem 34% Naphthalin und 13% des unerwünschten *trans*-Produktes **2-18** gebildet wurden. In den meisten anderen Fällen wurde weniger als 1% des *trans*-Produktes gebildet und der Stoffmengenanteil des Naphthalins am Reaktionsprodukt betrug 2 bis 6%.



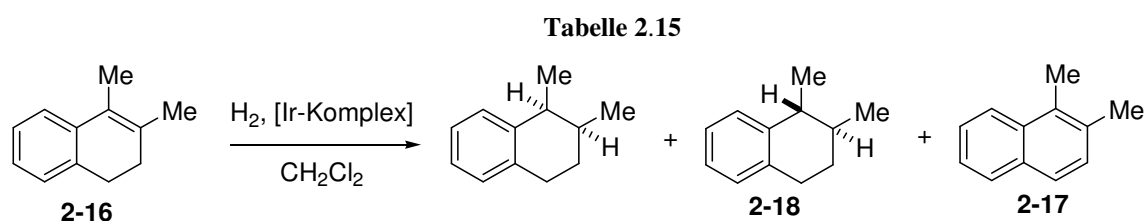
	Komplex	U [%] [*]	<i>ee</i> [%]	2-18 [%]	2-17 [%]
1	(<i>R,R</i>)- 1-12b	46	77 (+)	0.5	4
2	(<i>S</i>)- 4-03h	99	70 (–)	13	34
3	(<i>S</i>)- 2-03a	>99	17 (–)	<0.2	2
4	(<i>S</i>)- 2-03b	97	8 (–)	<0.5	3
5	(<i>S</i>)- 2-03c	>99	36 (+)	<0.2	2
6	(<i>S</i>)- 2-03d	>99	1 (–)	<0.2	2
7	(<i>S</i>)- 2-03e	>99	16 (–)	<0.5	3
8	(<i>S</i>)- 2-03f	>99	9 (–)	1	4
9	(<i>S</i>)- 2-03g	91	9 (–)	1	4
10	(<i>S</i>)- 2-03h	>99	52 (+)	2	6
11	(<i>S</i>)- 2-03i	>99	12 (+)	2	4
12	(<i>S</i>)- 2-03j	93	12 (+)	<0.2	3
13	(<i>S</i>)- 2-03k	>99	65 (–)	<0.2	3
14	(<i>S</i>)- 2-03l	93	47 (–)	<0.2	3
15	(<i>S</i>)- 2-03m	94	39 (+)	<0.2	2
16	(<i>R</i>)- 2-03n	99	42 (+)	<0.2	3
17	(<i>S</i>)- 2-03p	>99	43 (–)	<0.2	3
18	(<i>S</i>)- 2-03q	>99	39 (–)	<0.2	3
19	Buchwald ^[9]	91	92	<1	92

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex; ^{*}im Umsatz ist auch das Naphthalin **2-17** enthalten.

Der höchste Enantiomerenüberschuss von 77% konnte mit dem ThrePHOX-Komplex **1-12b** erhalten werden, wobei der Umsatz hier bei lediglich 46% lag. Auch bei diesem Olefin war keine Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration des Stereozentrums am Oxazolin und der absoluten Konfiguration des Produktes erkennbar.

Der Katalysator mit der höchsten Aktivität und Selektivität war der Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplex **2-03k**, mit dem 65% *ee* erhalten werden konnten. Dieser Wert konnte bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei vollem Umsatz auf 73% *ee* gesteigert werden. Hierbei nahm jedoch die unerwünschte Aromatisierung zum Naphthalin **2-17** zu.

Bei Verminderung der Katalysatorbeladungen wurden zwar auch geringere Enantiomerenüberschüsse erhalten, die Umsätze wurden hiervon jedoch nicht beeinflusst. So konnten TON von bis zu 1000 für dieses Substrat mit Komplex **2-03k** erhalten werden (Tabelle 2.15).



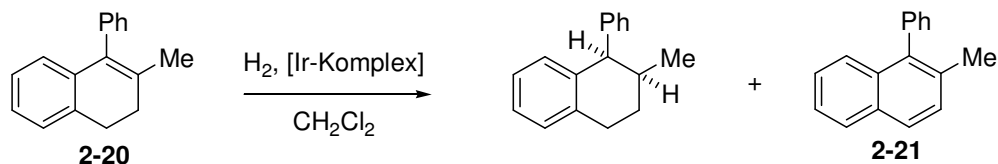
Komplex	p [bar]	t [h]	Katalysator- beladung [Mol-%]	U [%]	<i>ee</i> [%]	trans [%]	19 [%]
1 (<i>S</i>)- 2-03k	50	4	2	>99	65 (-)	<0.2	3
2	50	4	1	>99	63 (-)	<0.2	3
3	50	4	0.5	>99	60 (-)	<0.2	3
4	50	4	0.1	>99	58 (-)	<0.2	3
5	5	8	2	>99	73 (-)	<0.2	11

Bedingungen: s. Gleichung und Tabelle; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC); *im Umsatz ist auch das Naphthalin **2-17** enthalten.

Bei der Hydrierung des sterisch anspruchsvolleren Olefins **2-20** wurde die Bildung des *trans*-Produkts nicht beobachtet, es kam aber auch hier zur Bildung des entsprechenden Naphthalins **2-21** (Tabelle 2.16). Auch wenn in keinem der untersuchten Fälle ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte, waren die erzielten Enantioselektivitäten in einigen Fällen deutlich höher als bei dem zuvor untersuchten Dihydronaphthalin **2-16**. So konnte beispielsweise mit dem Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplex **2-03c** bei 32% Umsatz ein

Enantiomerenüberschuss von 91% erreicht werden. Komplex **2-03e** zeigte die höchste Aktivität und ergab einen Umsatz von 51%, wobei 80% *ee* erhalten wurde.

Tabelle 2.16

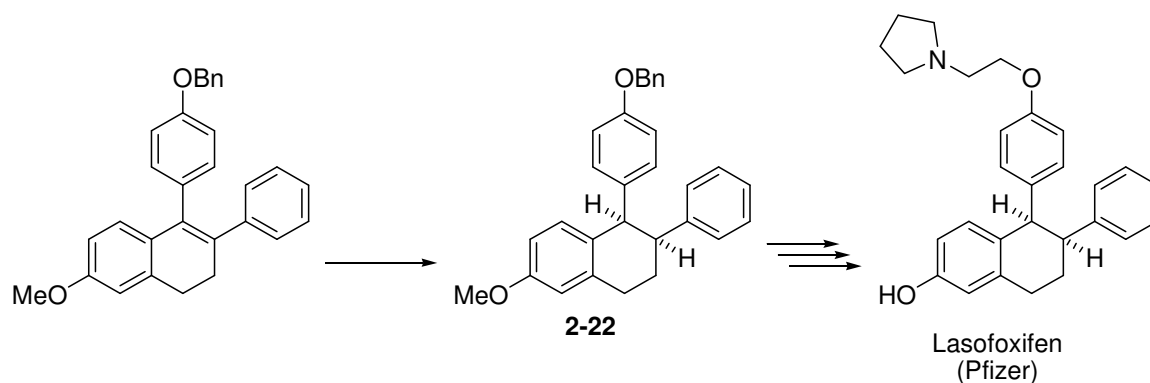


	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]	20 [%]
1	(<i>R,R</i>)- 1-12b	0	n.d.	4
2	(<i>S</i>)- 4-03h	10	38 (-)	5
3	(<i>S</i>)- 2-03a	24	83 (-)	<1
4	(<i>S</i>)- 2-03b	3	58 (-)	<1
5	(<i>S</i>)- 2-03c	32	91 (-)	<1
6	(<i>S</i>)- 2-03d	36	87 (-)	1
7	(<i>S</i>)- 2-03e	51	80 (-)	<1
8	(<i>S</i>)- 2-03f	17	44 (-)	7
9	(<i>S</i>)- 2-03g	3	64 (-)	<1
10	(<i>S</i>)- 2-03h	28	84 (-)	4
11	(<i>S</i>)- 2-03i	50	56 (-)	10
12	(<i>S</i>)- 2-03j	38	59 (-)	7
13	(<i>S</i>)- 2-03k	23	88 (-)	<1
14	(<i>S</i>)- 2-03l	<1	n.d.	<1
15	(<i>S</i>)- 2-03m	3	60 (-)	<1
16	(<i>R</i>)- 2-03n	17	78 (+)	<1
17	(<i>S</i>)- 2-03p	44	84 (-)	<1
18	(<i>S</i>)- 2-03q	45	83 (-)	<1

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex; *im Umsatz ist auch das Naphthalin **2-21** enthalten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die enantioselektive Hydrierung tetrasubstituierter Dihydronaphthaline möglich, aber schwierig ist. Sterisch sehr gehinderte Dihydronaphthaline wie **2-20** konnten zwar mit hohem Enantiomerenüberschuss hydriert werden, die

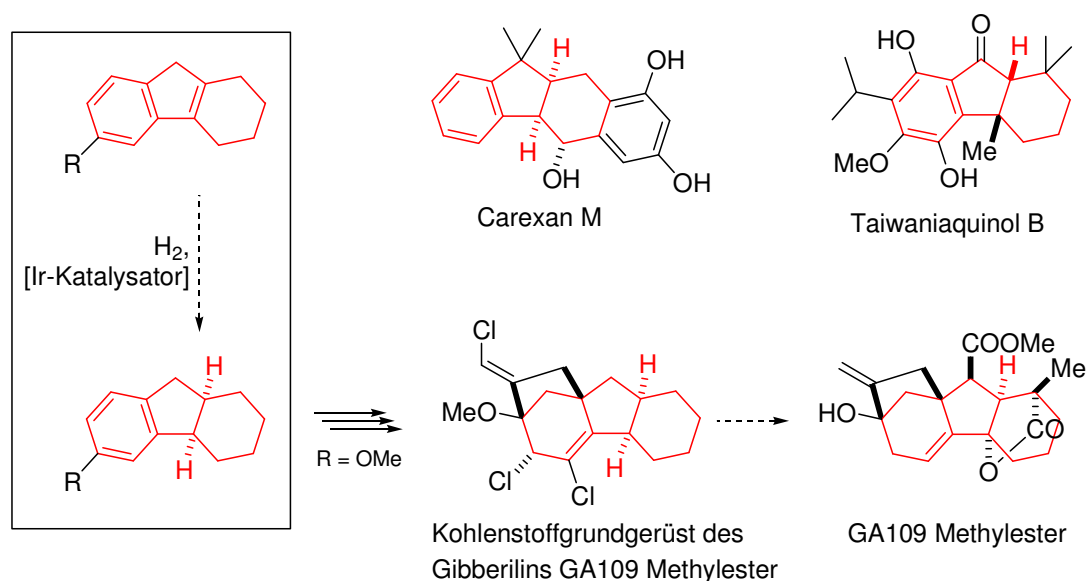
Katalysatoraktivitäten waren in einem solchen Fall jedoch unzureichend. Für ein sterisch noch anspruchsvolleres Dihydronaphthalin wie **2-22**, welches in der Synthese des Racemats von Lasofoxifen verwendet wurde, ist eine noch geringere Katalysatoraktivität nicht auszuschließen (vgl. Schema 2.10).



Schema 2.10 Lasofoxifen-Synthese nach Blizzard *et al.*^[24]

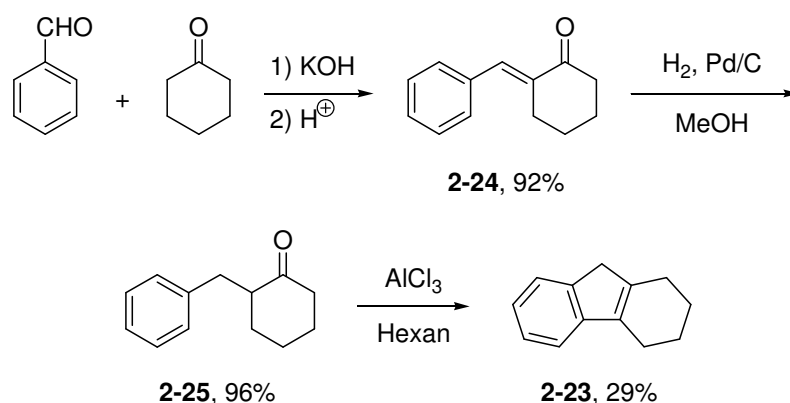
2.3.2.4 Hydrierung von Tetrahydrofluorenen

Die Hydrierung von Tetrahydrofluorenen kann als ein Spezialfall der Hydrierung von Indenen mit kleinem Substituenten an C2 betrachtet werden. Hierdurch werden strukturell sehr interessante Struktur motive zugänglich, die auch in verschiedenen Naturstoffen vorkommen (siehe Schema 2.11).



Schema 2.11 Das Hexahydrofluorenmotiv und davon abgeleitete Kohlenstoffgrundgerüste in Naturstoffen

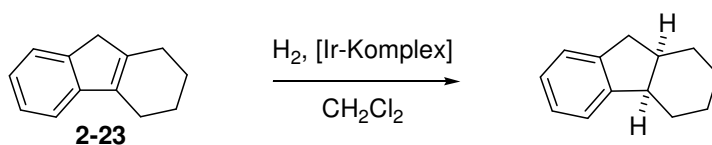
So zeigen einige Vertreter der Carexane wie beispielsweise das Carexan M^[25] ein *cis*-Hexahydrofluorenmotiv auf, welches prinzipiell durch Ir-katalysierte Hydrierung des entsprechenden tetrasubstituierten Olefins zugänglich wäre. Auch Taiwaniaquinol B^[26] besitzt dieses 6-5-6-Ring-Strukturmotiv, wenngleich dieses Molekül ein quartäres Stereozentrum besitzt, und somit nicht direkt durch asymmetrische Hydrierung eines tetrasubstituierten Olefins zugänglich ist. Banwell *et al.* konnten außerdem zeigen, dass das Kohlenstoffgrundgerüst der Gibberiline wie z.B. GA109 Methyl ester, ausgehend von einem Hexahydrofluoren, synthetisiert werden kann.^[27] Da solche *cis*-verknüpften 6-5-6-Ring-Motive durch enantioselective Hydrierung der entsprechenden tetrasubstituierten Olefine zugänglich sein sollten, wurde die enantioselective Hydrierung des strukturell einfachen Olefins **2-23** untersucht. Hierzu wurden Benzaldehyd und Cyclohexanon in einer Aldolkondensation zu (*E*)-2-Benzylidencyclohexanon **2-24** umgesetzt. Dieses wurde anschließend zu 2-Benzylcyclohexanon reduziert und mit AlCl₃ zum Tetrahydrofluoren **2-23** cyclisiert. Die Ausbeute auf der letzten Stufe ist zwar mit 29% gering, jedoch funktioniert die Reaktion zuverlässig im Gramm-Maßstab.^[28]



Schema 2.12 Synthese des Tetrahydrofluorens 2-23 nach Colonge und Sibaud^[28]

In der enantioselectiven Hydrierung konnten für dieses Olefin mit mehreren Komplexen sehr gute Aktivitäten und Enantioselectivitäten erreicht werden (Tabelle 2.17). So wurde mit dem Ir-PHOX-Komplex **1-03a** ein Enantiomerenüberschuss von 94% bei vollem Umsatz erhalten. Auch verschiedene *P*-Aryl-substituierte Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexe, die von Valin oder Phenylalanin abgeleitet waren, lieferten sehr gute Ergebnisse. So konnten mit Komplex **2-03p** 93% *ee* und mit Komplex **2-03q** 91% *ee* bei vollem Umsatz erhalten werden.

Tabelle 2.17



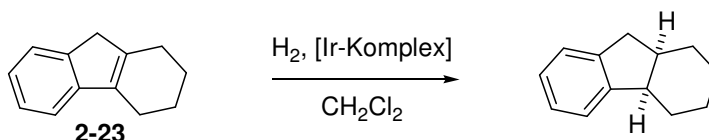
	Komplex	U [%]	ee [%]		Komplex	U [%]	ee [%]
1	(S)- 1-03a	>99	94 (+)	11	(S)- 2-03i	92	5 (+)
2	(S)- 1-03b	>99	27 (+)	12	(S)- 2-03j	98	5 (+)
3	(S)- 2-03a	97	47 (+)	13	(S)- 2-03k	>99	90 (+)
4	(S)- 2-03b	41	54 (+)	14	(S)- 2-03m	39	55 (+)
5	(S)- 2-03c	86	23 (+)	15	(R)- 2-03n	84	79 (-)
6	(S)- 2-03d	>99	80 (+)	16	(S)- 2-03p	>99	93 (+)
7	(S)- 2-03e	>99	86 (+)	17	(S)- 2-03q	>99	91 (+)
8	(S)- 2-03f	72	7 (+)				
9	(S)- 2-03g	36	30 (+)				
10	(S)- 2-03h	81	0				

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (GC), p: 50 bar; t: 4 h, 2 mol% Ir-Komplex.

Während mit dem Ir-PHOX-Komplex bei 5 bar die gleichen Ergebnisse wie zuvor bei 50 bar erhalten wurden, konnte der Enantiomerenüberschuss mit Katalysator **2-03p** bei Reduktion des Drucks gesteigert werden (Tabelle 2.18). So wurden bei 5 bar bis zu 96% ee bei vollem Umsatz erhalten. Auch für dieses Substrat konnte die benötigte Katalysatorbeladung deutlich gesenkt werden. Zwar hatte die Veränderung des S/C-Verhältnisses auch einen Einfluss auf die Enantioselektivität, der Umsatz blieb jedoch unbeeinflusst. So konnte für Olefin **2-23** mit dem Ir-PHOX-Komplex **1-03a** problemlos eine TON von bis zu 1000 erreicht werden.

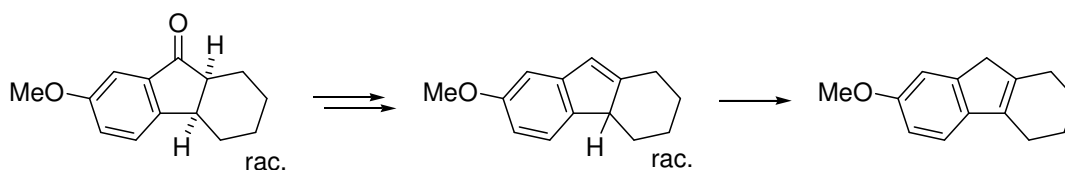
Die Synthese solcher trizyklischen tetrasubstituierten Olefine nach der von Colonge und Sibeud beschriebenen Methode (vgl. Schema 2.12) ist auf völlig unfunctionalisierte Moleküle beschränkt, da es sonst in der AlCl₃-vermittelten Zyklisierung zu Nebenreaktionen kommt. Um einen allgemeinen Zugang zu dieser Substratklasse zu erhalten, wurde eine alternative Darstellungsmethode untersucht, die für ähnliche Olefine bereits von House *et al.* beschrieben wurde.^[29]

Tabelle 2.18



	Komplex	p [bar]	t [h]	Katalysator- beladung [Mol-%]	U [%]	ee [%]
1	(S)-1-03a	50	4	2	>99	94 (+)
2		50	4	1	>99	93 (+)
3		50	4	0.5	>99	93 (+)
4		50	4	0.1	>99	90 (+)
5		5	8	2	>99	94 (+)
6	(S)-2-03p	50	4	2	>99	93 (+)
8		5	8	2	>99	96 (+)

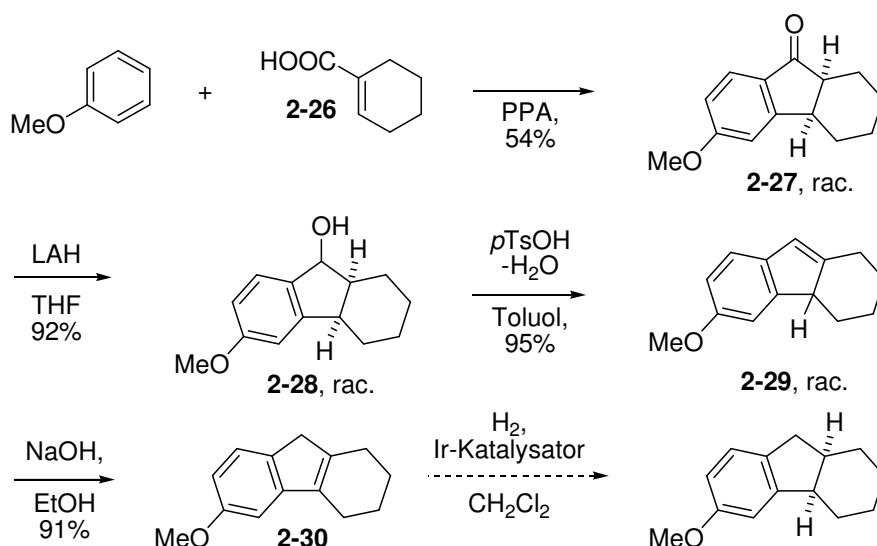
Bedingungen: s. Gleichung und Tabelle; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (GC).



Schema 2.13 Synthese eines trizyklischen tetrasubstituierten Olefins nach House *et al.* [29]

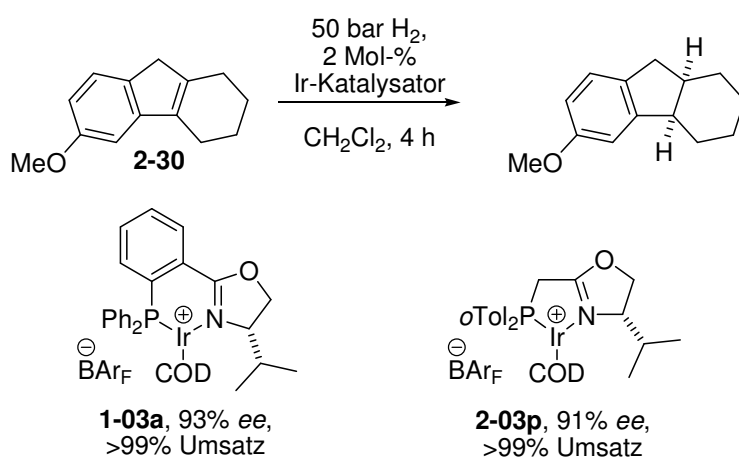
So können derartige trizyklische tetrasubstituierte Olefine durch Isomerisierung trisubstituierter Olefine dargestellt werden. Diese sind, ausgehend von den entsprechenden Hexahydrofluorenonen, leicht durch Reduktion der Carbonylgruppe mit anschließender Dehydratisierung zugänglich.

So wurde zunächst das Hexahydrofluorenon **2-27** nach einer literaturbekannten Methode synthetisiert. Hierzu wurde Anisol mit der ungesättigten Carbonsäure **2-26** in Polyphosphorsäure (PPA) in einer Friedel-Crafts-Nazarov-Reaktion umgesetzt.^[30] Die erzielte Ausbeute von 54% erscheint zwar moderat, da bei dieser Domino-Reaktion jedoch zwei C-C-Bindungen geknüpft werden, ist dieses Ergebnis durchaus akzeptabel. Anschließende Reduktion der Carbonylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) lieferte den Alkohol **2-28** (92%), welcher durch säurekatalysierte Dehydratisierung in das trisubstituierte Olefin **2-29** überführt wurde (95%). Dieses konnte schließlich zum tetrasubstituierten Olefin **2-30** isomerisiert werden (91%).



Schema 2.14 Synthese des tetrasubstituierten Olefins **2-30**

In der enantioselektiven Hydrierung dieses Tetrahydrofluorens konnten ähnliche Enantiomerenüberschüsse wie in der Hydrierung des unsubstituierten Olefins **2-23** erhalten werden. Allerdings war ein Wasserstoffdruck von 50 bar zur vollständigen Umsetzung nötig. So konnte mit dem Ir-PHOX-Komplex **1-03a** ein Enantiomerenüberschuss von 93% erzielt werden. Auch mit dem Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplex **2-03p**, mit welchem in der Hydrierung des unsubstituierten Tetrahydrofluorens **2-23** 93% *ee* bei 50 bar erhalten werden konnten, wurde ein sehr guter Enantiomerenüberschuss von 91% *ee* bei vollständigem Umsatz erzielt.



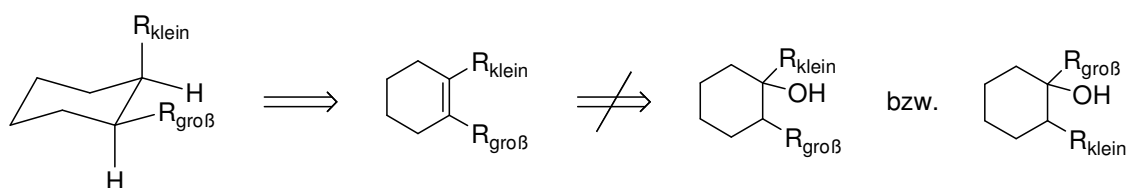
Schema 2.15 Enantioselektive Hydrierung des trizyklischen Olefins **2-30**

Durch die einfache Zugänglichkeit solcher Tetrahydrofluorene und die hohe Effizienz verschiedener Ir-Komplexe in der asymmetrischen Hydrierung dieser Olefine können die

entsprechenden *cis*-verknüpften Trizyklen mit hohen Enantiomerenüberschüssen synthetisiert werden. Daher wurde versucht, diese Methode in der enantioselektiven Totalsynthese eines Naturstoffs einzusetzen. Diese Arbeiten sind in Abschnitt 2.6 beschrieben.

2.3.3 Hydrierung 1,2-disubstituierter Cyclohexene und Cyclopentene

Ein weiteres in biologisch aktiven Substanzen vorkommendes Strukturmotiv ist das Cyclohexanfragment.^[31,32] So können 1,2-disubstituierte Verbindungen mit zueinander *cis* angeordneten Substituenten prinzipiell durch die enantioselektive Hydrierung entsprechender tetrasubstituierter Olefine gewonnen werden. Allerdings ist die Synthese solcher Olefine schwierig, da derartige Verbindungen nicht regioselektiv und isomerenrein wie die zuvor beschriebenen Indene oder Dihydronaphthaline durch Grignard-Addition und anschließende Dehydratisierung erhalten werden können. Vielmehr sind hier alternative Synthesemethoden gefragt.

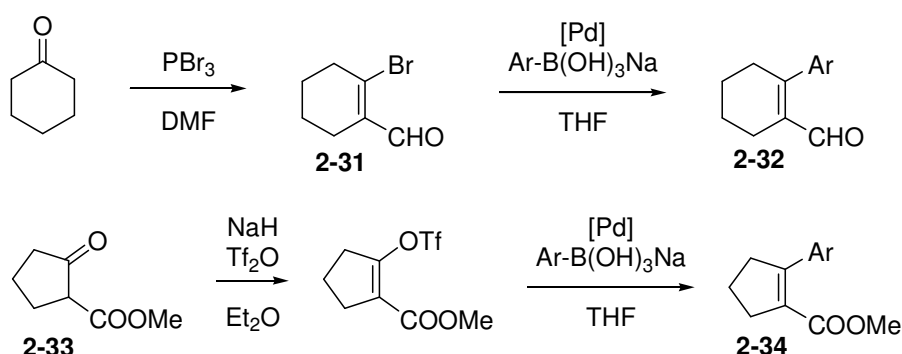


Schema 2.16 Synthese *cis*-substituierter Cyclohexane durch asymmetrische Hydrierung. Die Darstellung der entsprechenden tetrasubstituierten Olefine aus den tertiären Alkoholen ist wegen der Bildung verschiedener Doppelbindungsisomere nicht möglich.

Die Synthese 1,2-disubstituierter Cyclohexene und Cyclopentene sowie deren asymmetrische Hydrierung mit chiralen Iridium-Komplexen wurde im Rahmen ihrer Master-Arbeiten von Wei Liu und Andreas Schumacher untersucht.^[33,34] Hier sollen die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeiten kurz vorgestellt werden.

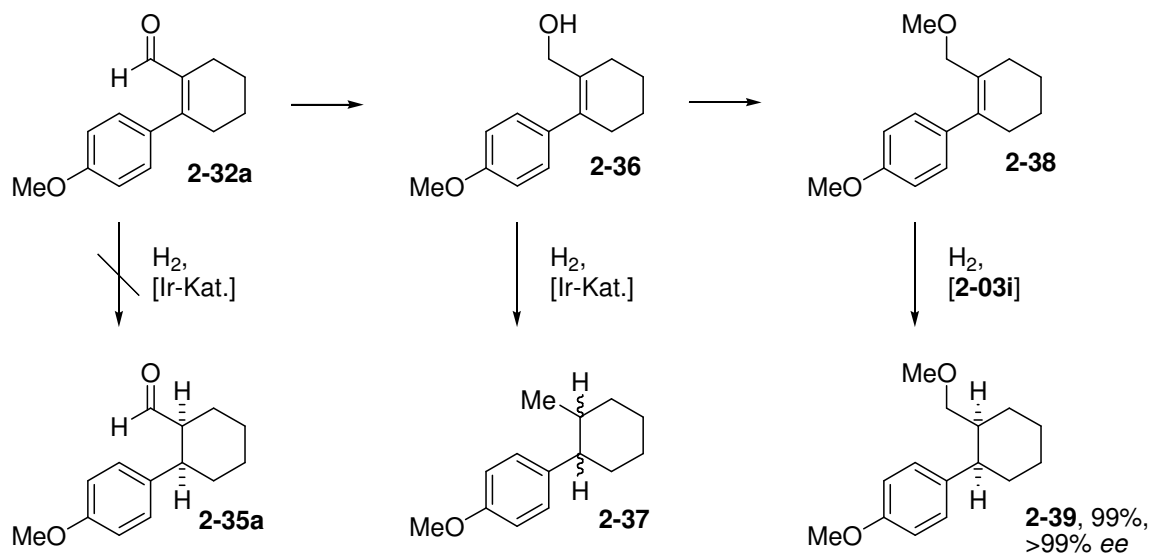
Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zwischen dem einfach zugänglichen Bromcyclohexencarbaldehyd **2-31**^[35] und verschiedenen Aryltrihydroxyboraten^[36] wurde als ein möglicher Zugang zu den entsprechenden tetrasubstituierten Olefinen erwogen. Hierzu wurden zunächst Methoden entwickelt, um die entsprechenden Aryl-substituierten Cyclohexencarbaldehyde **2-32** zu synthetisieren. Die Cyclopentenverbindungen **2-34** wurden über eine ähnliche Route, ausgehend von Methyl-2-oxo-cyclopentancarboxylat (**2-33**), synthetisiert.^[32] Die Aldehyd- bzw. die Estergruppe bot dabei die Möglichkeit, eine Vielzahl weiterer Olefine mit verschiedenen funktionellen Gruppen zu synthetisieren. Im Verlauf

dieser Arbeiten zeigte sich jedoch, dass nur wenige funktionelle Gruppen in der Ir-katalysierten Hydrierung dieser Moleküle toleriert werden.



Schema 2.17 Synthese tetrasubstituierter Cyclohexene und Cyclopentene

So konnte beispielsweise der Aldehyd **2-32a** nicht zum entsprechenden Cyclohexan-Derivat **2-35a** umgesetzt werden. Mit dem Alkohol **2-36** wurde zwar ein vollständiger Umsatz erhalten, allerdings wurde dabei nie das gewünschte Produkt gebildet. Vielmehr kam es hierbei zu einer Eliminierung von Wasser und der nachfolgenden Bildung eines *cis/trans*-Gemisches des entsprechenden Methyl-Aryl-substituierten Cyclohexans (**2-37**).



Schema 2.18 Enantioselektive Hydrierung verschieden funktionalisierter Cyclohexene

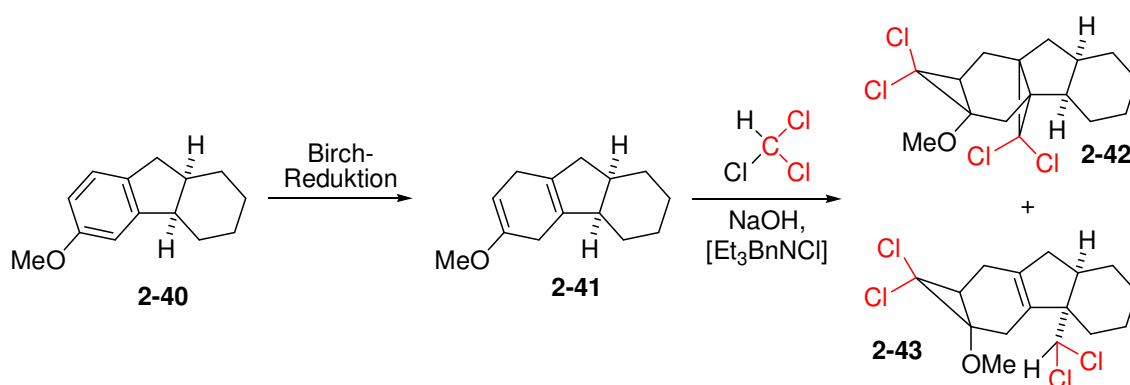
Bei dem Versuch, mit verschiedenen gängigen Schutzgruppen diese Wassereleminierung zu unterbinden, wurde schließlich herausgefunden, dass der Methylether **2-38** nicht nur in das gewünschte Cyclohexan-Derivat **2-39** quantitativ durch enantioselektive Ir-katalysierte Hydrierung überführbar ist, sondern dass mit Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexen wie

beispielsweise **2-03i** auch hervorragende Enantiomerenüberschüsse von über 99% erhalten werden konnten.

Durch Spaltung der aliphatischen Methoxymethyl-Gruppe mit BBr_3 konnte schließlich auch der entsprechende enantiomerenreine Alkohol zugänglich gemacht werden, dessen Absolutkonfiguration durch Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden *p*-Bromobenzoesäureesters aufgeklärt werden konnte.

2.4 Die stereoselektive Insertion von Dichlorcarben

Wie zuvor beschrieben konnten Banwell *et al.* das Kohlenstoffgrundgerüst der Gibberiline ausgehend von dem racemischen Trizyklus **2-40** synthetisieren.^[27] In einem der Reaktionsschritte kam es dabei zu einer interessanten Nebenproduktbildung: Beim Versuch, das Dien **2-41** mit Dichlorcarben umzusetzen, wurde nicht nur das gewünschte Produkt **2-42** erhalten, sondern auch ein Produkt, bei dem es statt zur Dichlorcyclopropanierung der zweiten Doppelbindung zu einer Carbeninsertion in eine allylische C–H-Bindung kam (Verbindung **2-43**).

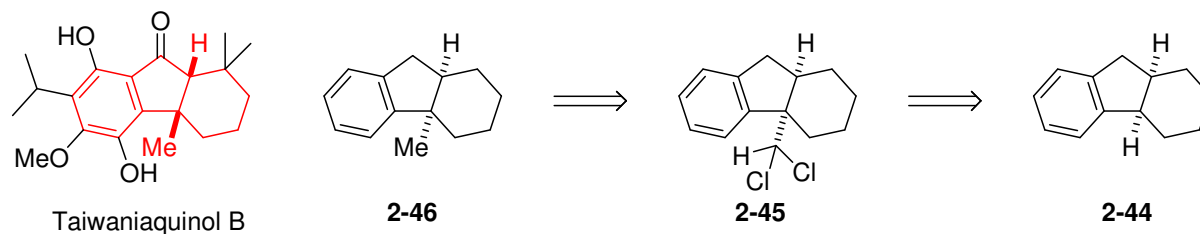


Schema 2.19 Unerwartete Dichlorcarbeninsertion nach Banwell *et al.*^[27]

Die Beschreibung von Banwell *et al.* legt nahe, dass diese Carbeninsertion stereoselektiv in die höhersubstituierte allylische C–H-Bindung erfolgt.

Diese Insertion wäre synthetisch interessant, sofern sie gezielt und selektiv durchführbar wäre, da sie einen Zugang zu quarternären, chiralen Kohlenstoffzentren bieten kann. Im Rahmen dieser Arbeit war es interessant, eine Dichlorcarbeninsertion in die höhersubstituierte benzyllische Position von Hexahydrofluorenen zu untersuchen. Wie zuvor gezeigt, können diese *cis*-verknüpften Trizyklen leicht mit hoher Enantioselectivität dargestellt werden. Durch

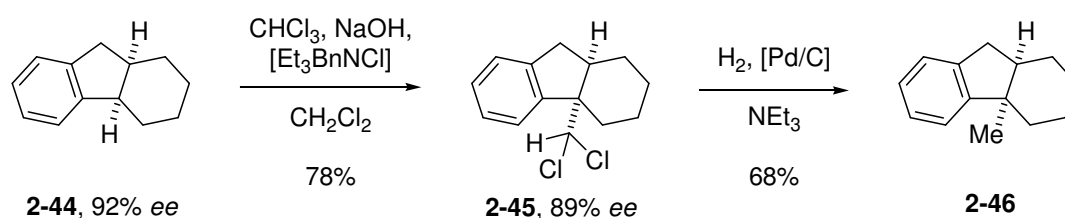
die geplante Insertion wären die wichtigsten Elemente des Kohlenstoffgerüsts der Taiwaniaquinoide (z.B. Taiwaniaquinol B) zugänglich, deren Synthese in jüngerer Zeit das Interesse mehrerer Forschungsgruppen geweckt hat.^[37,38]



Schema 2. 20 Möglicher Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von Taiwaniaquinol B

In einem ersten Versuch wurde das unfunktionalisierte Hexahydrofluoren **2-44** nach Banwells Bedingungen zur Dichlorcyclopropanierung eingesetzt. Die Reaktion verlief sehr langsam, lieferte nach 16 h Reaktionsdauer aber das Insertionsprodukt **2-45** in guten Ausbeuten (78%). Wurde die Reaktion mit einem Hexahydrofluoren mit 92% *ee* durchgeführt, so konnte das Insertionsprodukt mit einem etwas niedrigeren Enantiomerenüberschuss von 89% erhalten werden. Offensichtlich wird der Verlauf der Carbeninsertion durch die Konformation des Moleküls stark beeinflusst. Während in diesem System die Insertion unter Retention der Konfiguration erfolgte, wurde für azyklische Verbindungen mit nur einem Stereozentrum vollständige Racemisierung beobachtet.^[39]

Anschließend konnte die Dichlormethylgruppe durch katalytische Hydrierung mit Pd/C in eine Methylgruppe umgewandelt werden (68%),^[40] wodurch der Trizyklus **2-46** erhalten wurde, dessen analytische Daten mit literaturbekannten Werten übereinstimmten.^[41] Auch wenn diese Verbindung nicht analysenrein erhalten werden konnte, so erschien diese Methode als nützlich zum Aufbau quarternärer benzyliischer Stereozentren in derartigen trizyklischen Ringsystemen.



Schema 2.21 Stereoselektive Dichlorcarbeninsertion und anschließende Hydro-de-halogenierung

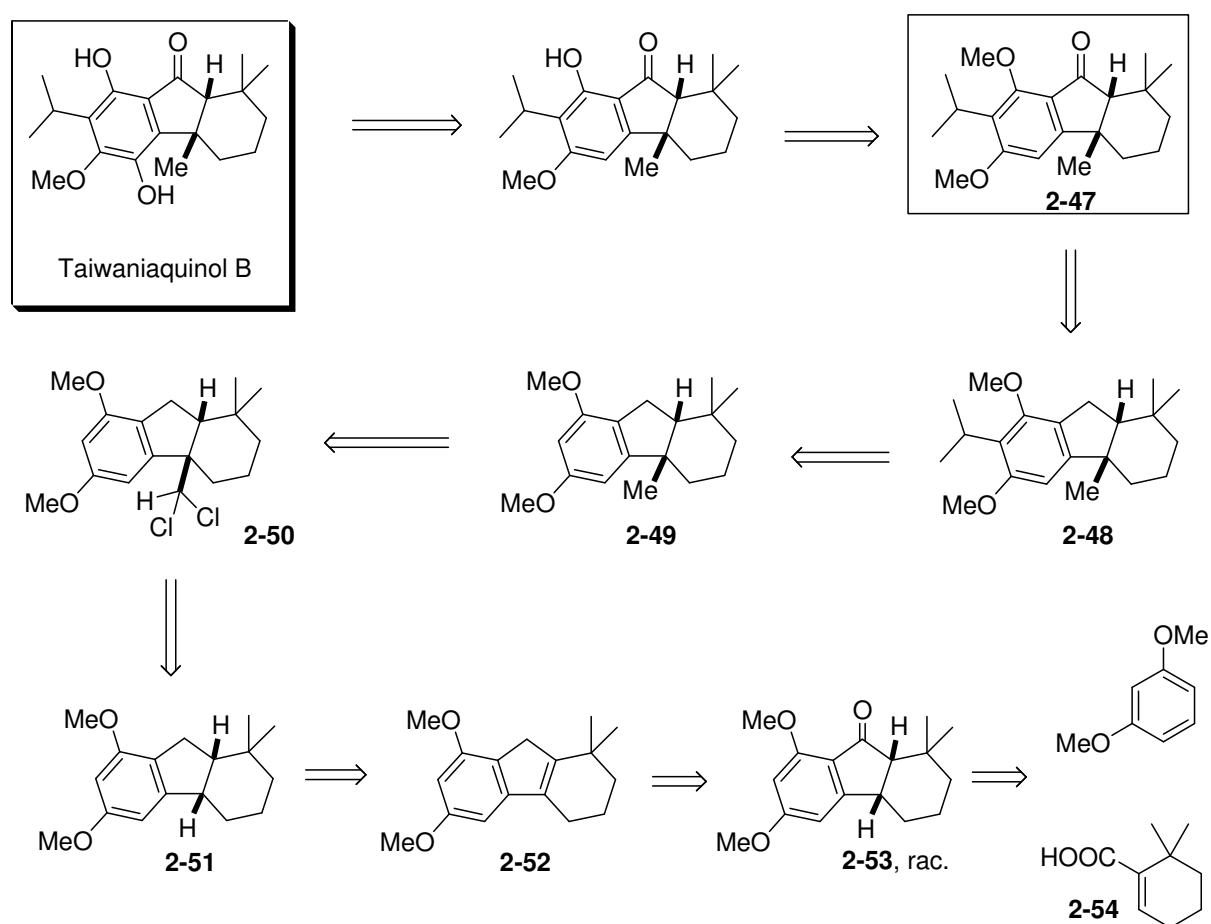
Auch mit dem Methoxy-substituierten Trizyklus **2-40** konnte diese Reaktion mit einer Ausbeute von 64% durchgeführt werden. Um das Potential dieser Transformation in

Verbindung mit der enantioselektiven Hydrierung eines tetrasubstituierten unfunktionierten Olefins zu demonstrieren, sollte diese Methode in der enantioselektiven Totalsynthese von Taiwaniaquinol B zum Einsatz kommen.

2.5 Studien zur enantioselektiven Totalsynthese von Taiwaniaquinol B

2.5.1 Synthese von Taiwaniaquinol B

Die Arbeiten zur Totalsynthese von Taiwaniaquinol B wurden von Christian Neuhaus im Rahmen seiner Master-Arbeit durchgeführt.^[42]

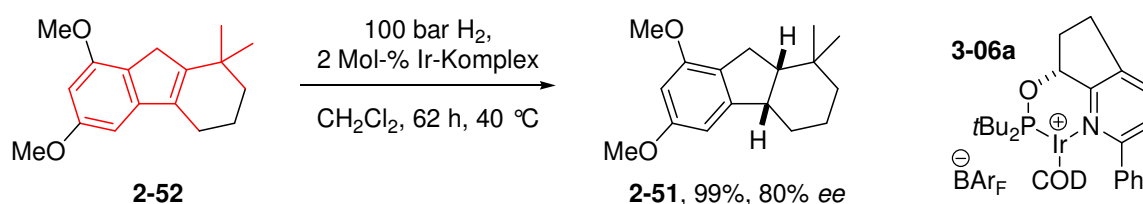


Schema 2.22 Retrosynthese von Taiwaniaquinol B

So sollte Taiwaniaquinol B, ausgehend von dem literaturbekannten Keton **2-47**,^[38] synthetisiert werden. Dieses Keton könnte durch Oxidation der benzyliischen Methylengruppe des Trizyklus **2-48** erhalten werden. Dessen Aufbau sollte durch zwei Schlüsselschritte

erfolgen: durch Dichlorcarbeninsertion zur Erzeugung des quarternären Chiralitätszentrums (**2-50** \Rightarrow **2-51**) und durch enantioselektive Hydrierung eines tetrasubstituierten Olefins (**2-51** \Rightarrow **2-52**) zum Aufbau der *cis*-konfigurierten Stereozentren. Das Olefin **2-52** sollte nach den zuvor etablierten Methoden, ausgehend von Keton **2-53**, dargestellt werden. Die für die Synthese dieses Ketons nötige α,β -ungesättigte Carbonsäure **2-54** ist literaturbekannt und war ausgehend von Mesityloxid und Malonsäuredimethylester in sechs Stufen zugänglich.^[43]

Die Darstellung des tetrasubstituierten Olefins verlief problemlos, allerdings erwies sich die enantioselektive Hydrierung dieses sterisch sehr anspruchsvollen Olefins als schwierig, da die meisten getesteten Katalysatoren keine oder zu geringe Aktivität für dieses Molekül aufwiesen. Im Verlauf der Arbeiten wurde jedoch ein Katalysator gefunden, mit dem dieses Olefin unter optimierten Bedingungen vollständig und mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 80% hydriert werden konnte. Dieses Ergebnis ist sehr beachtlich, da zuvor bei Indenen mit großem Substituenten an C2 nur schlechte Umsätze erreicht werden konnten. Hier würde der große Substituent einer *tert.*-Butylgruppe entsprechen (Schema 2.23, rote Struktur).



Schema 2.23 Enantioselektive Hydrierung des sterisch anspruchsvollen Olefins **2-52**

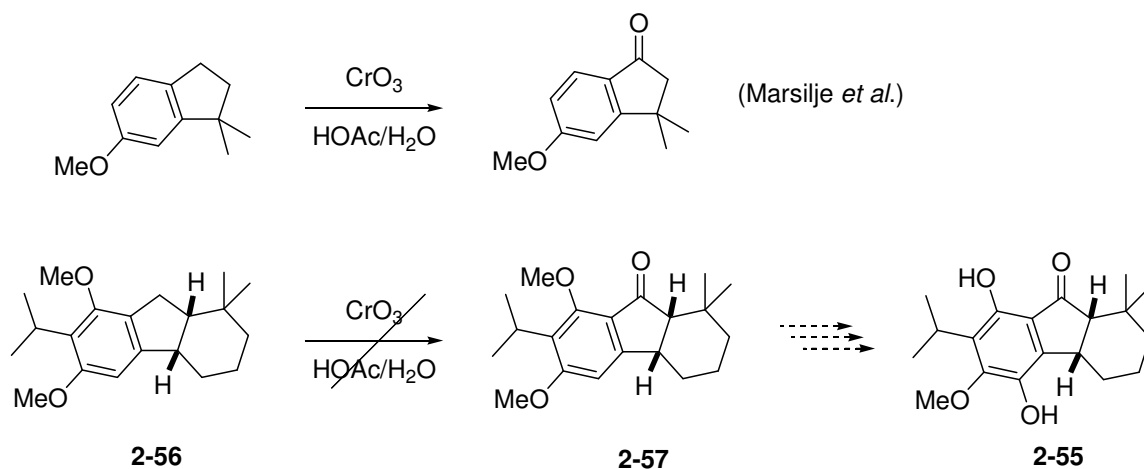
Bei den weiteren Arbeiten stellte sich heraus, dass die Carbeninsertion in die benzyliche C–H-Bindung dieses Substrats nicht funktioniert. Wahrscheinlich reagierte der elektronenreiche aromatische Ring in diesem Fall zuerst mit Dichlorcarben, was zu einer Zersetzung des Moleküls führte.

2.5.2 Synthese eines zu Taiwaniaquinol B strukturell ähnlichen Moleküls

2.5.2.1 Versuch einer benzylichen Oxidation

Alternativ wurde daher versucht, auf die Carbeninsertion zu verzichten und ein zu Taiwaniaquinol B strukturell ähnliches Molekül (**2-55**) zu synthetisieren, welches statt der Methylgruppe in der benzylichen Position ein Wasserstoffatom trägt. Hierzu war die Oxidation der benzylichen CH₂-Gruppe in Trizyklus **2-56** nötig. Obwohl derartige

Transformationen bei ähnlichen Molekülen literaturbekannt sind,^[44] konnte das gewünschte Keton **2-57** nicht erhalten werden.

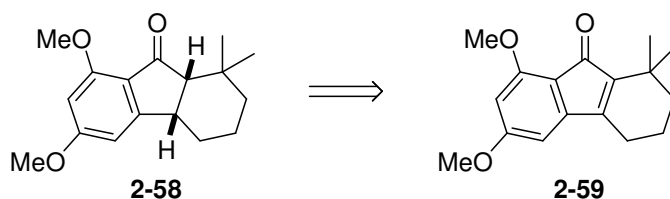


Schema 2.24 Benzyliche Oxidation eines Indans^[44] und versuchte benzyliche Oxidation des Trizyklus **2-56**

Wenngleich keines der beiden Zielmoleküle in dieser Arbeit synthetisiert werden konnte, so wurde gezeigt, dass tetrasubstituierte unfunctionalisierte Olefine wie **2-52** problemlos zugänglich sind. Auch die enantioselektive Hydrierung dieses sterisch sehr anspruchsvollen Olefins, welches mit den meisten getesteten Katalysatoren keinen Umsatz gab, konnte erfolgreich bearbeitet werden. Durch diese Arbeiten konnten weiterhin die Grenzen der Dichlorcarbeninsertion aufgezeigt werden, welche nicht an Systemen mit elektronenreichen Aromaten funktioniert.

2.5.2.2 Enantioselektive Hydrierung eines Tetrahydrofluorenons

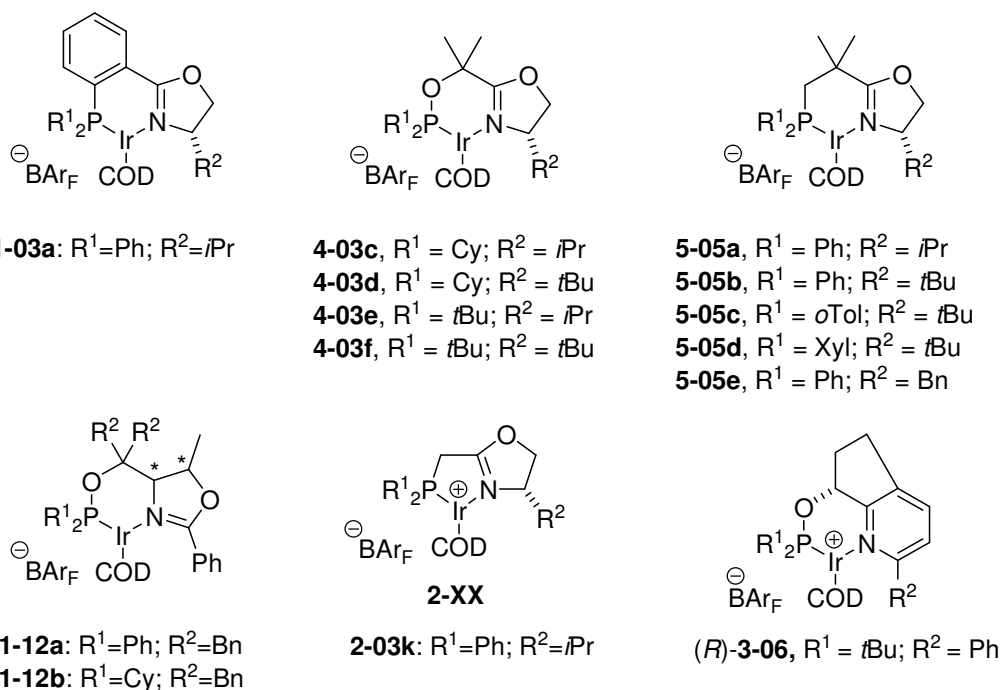
Die Synthese eines *cis*-verknüpften Ketons wie **2-58** kann theoretisch auch durch die enantioselektive Hydrierung des α,β -ungesättigten Ketons **2-59** vorgenommen werden. Beispiele für die Iridium-katalysierte Hydrierung solcher α,β -ungesättigter Ketone waren zum Zeitpunkt dieser Arbeiten jedoch noch nicht bekannt.



Schema 2.25 Alternativer Zugang zu **2-58** durch enantioselektive Hydrierung

So wurde in einem ersten Experiment die Hydrierung des leicht zugänglichen (*E*)-2-Benzylidencyclohexanons **2-24** untersucht, welches zuvor schon bei der Synthese des unfunktionalisierten Tetrahydrofluorenons **2-23** verwendet wurde.

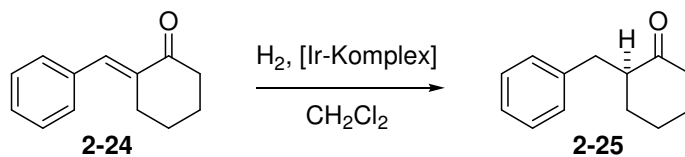
Dabei wurde mit den meisten verwendeten Katalysatoren vollständiger Umsatz zum gewünschten Produkt erhalten, und die erreichten Enantiomerenüberschüsse waren moderat bis gut (Tabelle 2.19). Mit dem Ir-Pyridin-Phosphinit-Komplex **3-06a** konnten sogar bis zu 94% *ee* erhalten werden, wengleich in diesem Fall auch nicht identifizierte Nebenprodukte gebildet wurden. Später wurden Beispiele zur Iridium-katalysierten Hydrierung α,β -ungesättigter Ketone auch von Bolm *et al.* publiziert.^[45]



Schema 2.26 In der Hydrierung α,β -ungesättigter Ketone verwendete Ir-Komplexe

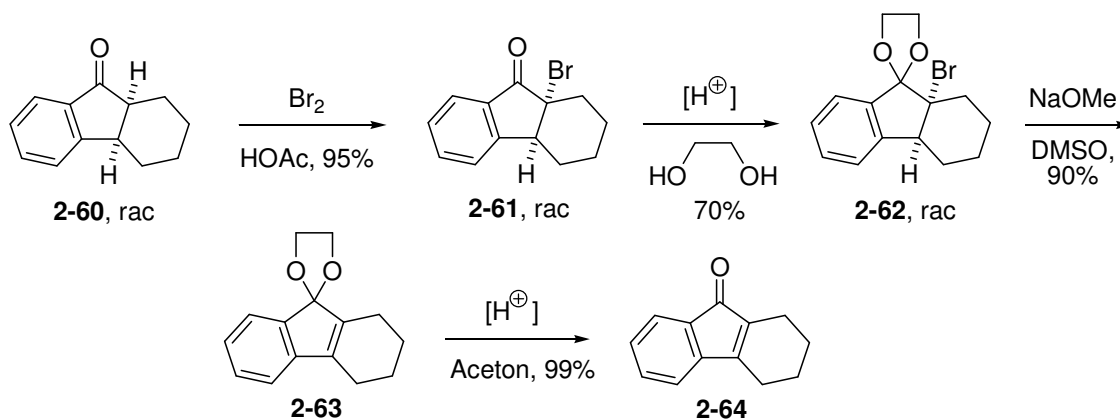
Nach diesen ermutigenden Ergebnissen wurde auch die enantioselektive Hydrierung des α,β -ungesättigten Ketons **2-64** untersucht, welches nach Literaturvorschriften dargestellt wurde.^[46] Hierzu wurde das racemische Hexahydrofluorenon **2-60** zunächst bromiert. Da für die direkte Eliminierung ein Produktgemisch verschiedener Olefinisomere berichtet wurde, musste zunächst das Ketal **2-62** gebildet werden, aus dem die Eliminierung selektiv verläuft. Das Ketal **2-63** wurde anschließend in das Keton **2-64** überführt.

Tabelle 2.19



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 1-03a *	>99	56 (<i>S</i>)
2	(<i>S, S</i>)- 1-12a *	>99	79 (<i>R</i>)
3	(<i>S</i>)- 5-05b *	>99	55 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i>)- 3-06x *	>99 [§]	94 (<i>R</i>)
5	(<i>S</i>)- 5-05e [#]	>99%	80 (<i>S</i>)
6	(<i>S</i>)- 5-05d [#]	>99%	63 (<i>S</i>)
7	(<i>S</i>)- 5-05c [#]	>99%	25 (<i>S</i>)
8	(<i>S</i>)- 5-05a [#]	>99%	63 (<i>S</i>)
9	(<i>S</i>)- 4-03e [#]	>99%	2 (<i>R</i>)
10	(<i>S</i>)- 4-03d [#]	>99%	50 (<i>S</i>)
11	(<i>S</i>)- 4-03f [#]	87	86 (<i>R</i>)
12	(<i>S</i>)- 4-03c [#]	>99%	55 (<i>S</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.09 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC), p: 50 bar, t: 3 h, *2.2 Mol-% Ir-Komplex; [#]1.2 Mol-% Ir-Komplex. [§] neben dem Reaktionsprodukt sind in geringem Maße auch unidentifizierte Nebenprodukte enthalten.



Schema 2.27 Synthese des α,β -ungesättigten Ketons **2-64** nach Parham et al.^[46]

In der Hydrierung dieses α,β -ungesättigten Ketons wurden ausgewählte Ir-Komplexe getestet, wobei mit dem Ir-Pyridin-Phosphinit-Komplex **3-06a** die besten Ergebnisse (79% ee, 95%

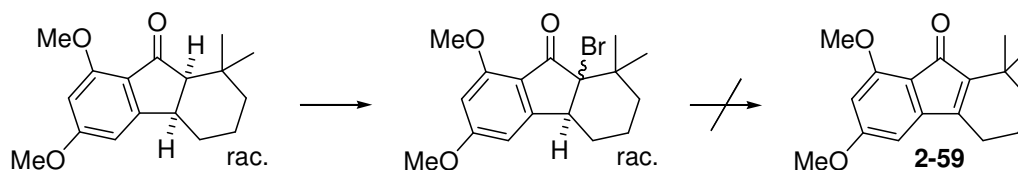
Umsatz, 99% *cis*) erhalten wurden (Tabelle 2.20). Ein hoher Druck und eine lange Reaktionszeit waren dabei notwendig, um akzeptable Umsätze zu erreichen.

Tabelle 2.20

Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
(<i>R</i>)-3-06a *	95%*	79
(<i>S</i>)-2-03k	94%*	74
(<i>S,S</i>)-1-12a	63%*	75
(<i>S</i>)-1-03a	49%*	37

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC), p: 100 bar; t: 14 h, 2 mol% Ir-Komplex, T: 40 °C; * 1% *trans*-Produkt wurde gebildet.

Christian Neuhaus versuchte während seiner Diplomarbeit ebenfalls, ein derartiges α,β -ungesättigtes Keton zu synthetisieren.^[42] Doch bereits die Bromierung verlief nicht selektiv. Im Gegensatz zu der Bromierung von **2-60**, welche ein einziges Diastereomer (nach Literaturangaben: *cis*)^[46] lieferte, erhielt Neuhaus mit verschiedenen Bromierungsmitteln *cis/trans*-Gemische. Die Umsetzung dieser Gemische mit Basen lieferte bestenfalls Spuren des gewünschten Produkts. Daher war auch dieser Ansatz für die Synthese des zu Taiwaniaquinol B strukturell ähnlichen Moleküls nicht anwendbar.



Schema 2.28 Versuch der Synthese des α,β -ungesättigten Ketons **2-59** nach Neuhaus^[42]

2.6 Fazit

Es konnte in diesem Projekt zur Hydrierung tetrasubstituierter Olefine gezeigt werden, dass selbst die unreaktivste Klasse der unfunktionalisierten Olefine mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen hydriert werden kann.^[47]

Hierzu wurden verschiedene Ligandsysteme untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass verschiedene bereits literaturbekannte Komplexe, wie z.B. Ir-SimplePHOX, zu den aktivsten und selektivsten Katalysatoren für verschiedene Substrate gehören. Als eine generell sehr aktive und selektive Komplex-Klasse wurden Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexe identifiziert. Charakteristisch für diese Komplexe ist, dass mit ihnen bei niedrigen Drücken besonders gute Enantioselektivitäten erzielt werden können.

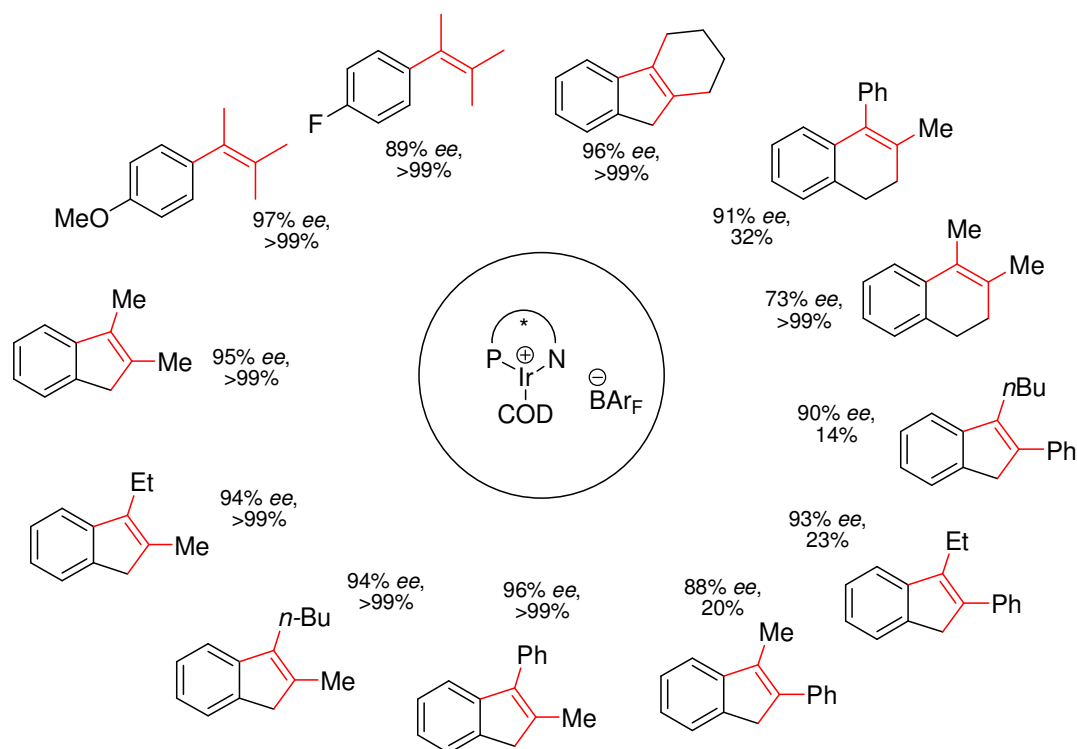
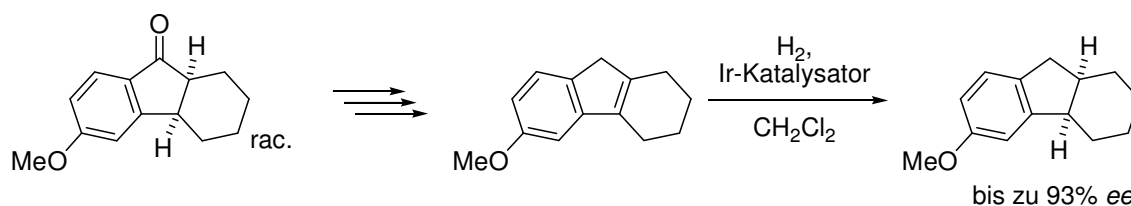


Abbildung 2.7 Beispiele zur enantioselektiven Hydrierung tetrasubstituierter, unfunktionalisierter Olefine

Die hohe Aktivität der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Komplexe konnte durch hohe Umsatzzahlen (TON) von bis zu 1000 belegt werden, wobei diese Werte nicht als das obere Maximum für diese Reaktion betrachtet werden sollten.

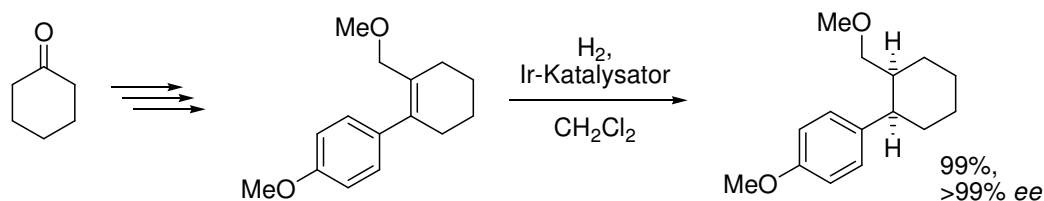
Weiterhin wurden verschiedene Methoden untersucht, strukturell interessante tetrasubstituierte Olefine auf einfache und zuverlässige Weise darzustellen. So konnte gezeigt

werden, dass eine strukturell interessante Klasse trizyklischer Olefine leicht zugänglich ist und problemlos in die entsprechenden *cis*-verknüpften Trizyklen überführt werden kann.



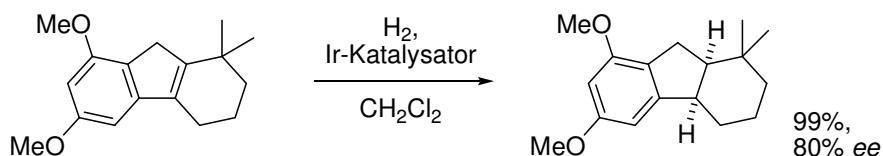
Schema 2.29 Beispiel zur enantioselektiven Synthese *cis*-verknüpfter Trizyklen

W. Liu und in besonderem Maße A. Schumacher konnten im Rahmen ihrer Master-Arbeiten zeigen, dass 1,2-disubstituierte Cyclohexene und Cyclopentene leicht durch Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zugänglich sind. Wenngleich diese Klasse funktionalisierter tetrasubstituierter Olefine nur schwer zu hydrieren war, so konnte doch gezeigt werden, dass einige dieser Olefine mit herausragenden Aktivitäten und Enantioselektivitäten hydriert werden können.



Schema 2.30 Beispiel zur enantioselektiven Synthese 1,2-disubstituierter Cyclohexane

In weiteren Arbeiten wurde herausgefunden, dass Dichlorcarben regio- und stereoselektiv in die höhersubstituierte benzyliche Position von Hexahydrofluorenen insertieren kann. Die resultierende Dichlormethylgruppe konnte anschließend mit Pd/C zur Methylgruppe reduziert werden. Es wurde daher in der Master-Arbeit von Christian Neuhaus versucht, diese Methode in Kombination mit der enantioselektiven Hydrierung eines tetrasubstituierten unfunctionalisierten Olefins in der Totalsynthese von Taiwaniaquinol B einzusetzen. Wenngleich es sich später zeigte, dass die Dichlorcarbeninsertion in dieser Synthese nicht möglich war, konnte das gewünschte tetrasubstituierte Olefin problemlos im Gramm-Maßstab hergestellt und anschließend mit bis zu 80% ee hydriert werden.



Schema 2.31 Enantioselective Hydrierung eines sterisch sehr anspruchsvollen tetrasubstituierten, unfunktionalisierten Olefins

Diese Beispiele zeigen, dass die enantioselective Hydrierung tetrasubstituierter, unfunktionalisierter Olefine ein großes synthetisches Potential besitzt. Die Möglichkeit, durch die Hydrierung geeigneter tetrasubstituierter Olefine zwei benachbarte Stereozentren in einem Schritt erzeugen zu können, macht diese Reaktion besonders interessant.

2.7 Literatur

- [1] A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698.
- [2] X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272.
- [3] R. Schmid, M. Scalone, in: E.N. Jacobsen, H. Yamamoto, A. Pfaltz (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**, Seite 1439.
- [4] R. Kuwano, S. Okuda, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3499.
- [5] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711; A. S. Hussey, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 672.
- [6] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.
- [7] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- [8] A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hörmann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schönleber, S. P. Smidt, B. Wüstenberg, N. Zimmermann, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.
- [9] M. V. Troutman, D. H. Appella, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916.
- [10] E. Neumann, Dissertation, Universität Basel, **2006**.
- [11] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.
- [12] P. Braunstein, M. D. Fryzuk, M. Le Dall, F. Naud, S. J. Rettig, F. Speiser, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 1067.
- [13] F. Speiser, P. Braunstein, *Organometallics* **2004**, *23*, 2613.
- [14] H. Danjo, M. Higuchi, M. Yada, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 603.
- [15] C. Thouzazet, M. Melaimi, L. Ricard, P. Le Floch, *C. R. Chimie* **2004**, *7*, 823.

- [16] M.-C. Ye, B. Li, J. Zhou, X.-L. Sun, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108; G. Guillemot, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8960.
- [17] S. M. McElvain, J. W. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1825.
- [18] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Heterocycles* **2008**, *76*, 771.
- [19] J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4445; F. Menges, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4713; S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023.
- [20] T. Tokuyasu, S. Kunikawa, K. J. McCullough, A. Masuyama, M. Nojima, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 251.
- [21] M. Maywald, S. Roseblade, C. Mazet, A. Pfaltz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [22] A. Wang, A. Pfaltz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [23] K. O. Cameron, P.A.D. Jardine, PCT Int Appl. WO 9621656, **1996**; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 195446.
- [24] für eine Synthese mit Hydrierung eines tetrasubstituierten Olefins mit Pd/C siehe: T. A. Blizzard, J. D. Morgan, II, W. Chan, E. T. Birzin, L.-Y. Pai, E. C. Hayes, C. A. DaSilva, R. T. Mosley, Y. T. Yang, S. P. Rohrer, F. DiNinno, M. L. Hammond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5124.
- [25] A. Fiorentinoa, B. D'Abroscaa, S. Pacificoa, R. Iacovinob, A. Izzoa, P. Uzzoa, A. Russob, B. Di Blasiob, P. Monaco, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7782.
- [26] W.-H. Lin, J.-M. Fang, Y.-S. Cheng, *Phytochemistry* **1995**, *40*, 871.
- [27] M. G. Banwell, A. T. Phillis, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5341.
- [28] J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1952**, *19*, 786; J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1953**, *20*, 75.
- [29] H. O. House, T. M. Bare, W. E. Hanners, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2209.
- [30] M. M. V. Ramana, P. V. Potnis, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1751;
- [31] E. Arkenau, J. Bartholomaeus, WO 2006002883; W. Mederski, B. Cezanne, D. Dorsch, C. Tsaklakidis, J. Gleitz, C. Barnes, DE 10112768.
- [32] M. D. Petersen, S. V. Boye, E. H. Nielsen, J. Willumsen, S. Sinning, O. Wiborg, M. Bols, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4159.
- [33] W. Liu, Master-Arbeit, Universität Basel, **2007**.
- [34] A. Schumacher, Master-Arbeit, Universität Basel, **2008**.
- [35] Z. Arnold, A. Holý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 3059; T. Bekele, S. R. Brunette, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8471.

- [36] A. N. Cammidge, V. H. M. Goddard, H. Gopee, N. L. Harrison, D. L. Hughes, C. J. Schubert, B. M. Sutton, G. L. Watts, A. J. Whitehead, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4017.
- [37] M. Banerjee, R. Mukhopadhyay, B. Achari, A. K. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2787; E. Fillion, D. J. Fishlock, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144; M. Banerjee, R. Mukhopadhyay, B. Achari, A. K. Banerjee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3931; R. M. McFadden, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738; D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044; S. Tang, Y. Xu, J. He, Y. He, J. Zheng, X. Pan, X. She, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1855.
- [38] G. Liang, Y. Xu, I. B. Seiple, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11022.
- [39] V. Franzen, R. Edens, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *729*, 33.
- [40] M. Reinecke, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 299.
- [41] C. J. Barrow, S. T. Bright, J. M. Coxon, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2542; W. F. Bailey, T. Daskapan, S. Rampalli, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1334.
- [42] C. Neuhaus, Master-Arbeit, Universität Basel, **2009**.
- [43] A. Reizelman, M. Scheren, G. H. L. Nefkens, B. Zwanenburg, *Synthesis* **2000**, *13*, 1944; U. Steiner, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1752; N. Fujiwara, M. Kinoshita, H. Akita, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *40*, 64.
- [44] T. H. Marsilje, P. B. Alper, W. Lu, D. Mutnick, P.-Y. Michellys, Y. He, D. S. Karanewsky, D. Chow, A. Gerken, J. Lao, M.-J. Kim, H. M. Seidel, S.-S. Tian, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 5259.
- [45] S.-M. Lu, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920.
- [46] W. E. Parham, L. J. Czuba, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1899.
- [47] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274.

Kapitel 3 ASYMMETRISCHE HYDRIERUNG EINES DIHYDRO-NAPHTHALINS ALS SCHLÜSSELSCHRITT IN DER TOTALSYNTHESE VON (+)- UND (-)-MUTISIANTHOL

3.1 Einleitung

Das phenolische Sesquiterpen Mutisianthol **3-01** wurde 1979 von Bohlmann *et al.* aus den Wurzeln von *Mutisia homoeantha* isoliert.^[1] Die Struktur dieses Indans konnte durch chemische Totalsynthese aufgeklärt werden, wobei gezeigt wurde, dass die beiden Substituenten des Indanrings in *trans*-Konfiguration zueinander stehen (Abbildung 3.1).^[2]

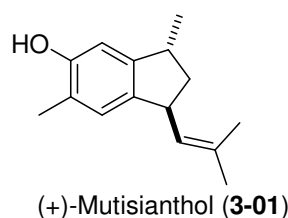
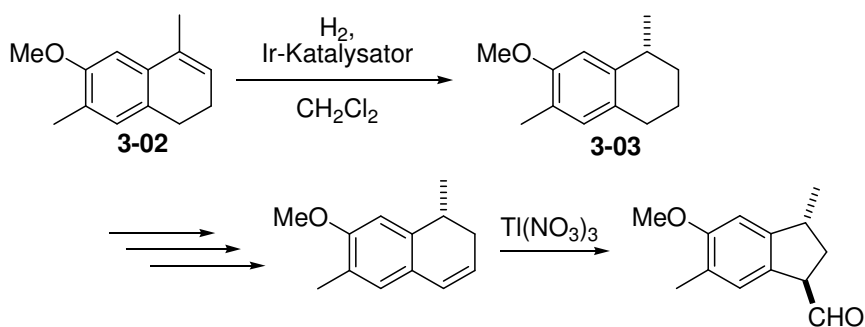


Abbildung 3.1 Struktur des Sesquiterpens Mutisianthol **3-01**

Ein Ansatz, der zur Synthese dieses Moleküls verwendet wurde, ist die Thallium-vermittelte Ringkontraktion von Dihydronaphthalinen (Schema 3.1). Diese Reaktion verläuft diastereospezifisch und kann daher gezielt zum Aufbau von 1,3-*trans*-disubstituierten Indanen aus entsprechend substituierten Dihydronaphthalinen verwendet werden.^[3]



Schema 3.1 Schlüsselschritte in der Totalsynthese von Mutisianthol

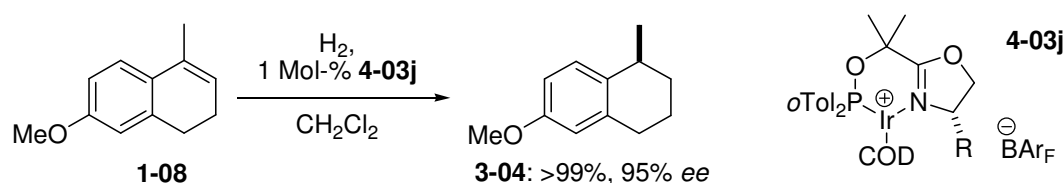
Ferraz und Silva konnten zeigen, dass racemisches Mutisianthol auf diesem Weg synthetisch zugänglich ist.^[4] Um mittels enantioselektiver Totalsynthese die absolute Konfiguration des Naturstoffs (+)-Mutisianthols zu bestimmen, sollte zunächst das Tetrahydronaphthalin **3-03** durch asymmetrische Hydrierung dargestellt werden (Schema 3.1). In dem später folgenden

zweiten Schlüsselschritt sollte die oben beschriebene stereospezifische Ringkontraktion zu dem entsprechenden *trans*-verknüpften Indan führen. Im Rahmen einer Kooperation war geplant geeignete Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung des Dihydronaphthalins **3-02** zu finden. Die weiteren Syntheseschritte sollten von Graziella G. Bianco im Arbeitskreis der Professoren Ferraz und Silva durchgeführt werden.^[5]

3.2 Synthese von Mutisianthol

3.2.1 Hydrierung des Dihydronaphthalins 3-02

Das Dihydronaphthalin **3-02** wurde in vier Schritten (56%), ausgehend von 2-Methylanisol, gemäß Literaturvorschriften erhalten.^[4,6] Da das strukturell ähnliche Dihydronaphthalin **1-08** durch Iridium-katalysierte asymmetrische Hydrierung in vorangegangenen Arbeiten mit einem Enantiomerenüberschuss von 95% in das entsprechende Tetrahydronaphthalin **3-04** überführt werden konnte (Schema 3.2),^[7-9] lag die Vermutung nahe, dass das Tetrahydronaphthalin **3-03** mit ähnlich hoher Enantioselektivität darstellbar sein sollte.



Schema 3.2 Hydrierung des Dihydronaphthalins **1-08**

Erste Untersuchungen zeigten jedoch, dass dies nicht der Fall war. Unter den Bedingungen, mit welchen **1-08** mit Ir-SimplePHOX-Katalysator **4-03j**^[10] problemlos umgesetzt werden konnte, wurden für das Dihydronaphthalin **3-02** nur 68% *ee* erreicht. Weiterhin, und völlig unerwartet, wurden bei dieser Reaktion auch 23% des Naphthalins **3-05** gebildet.

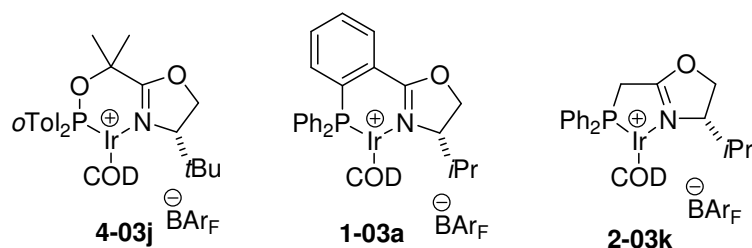
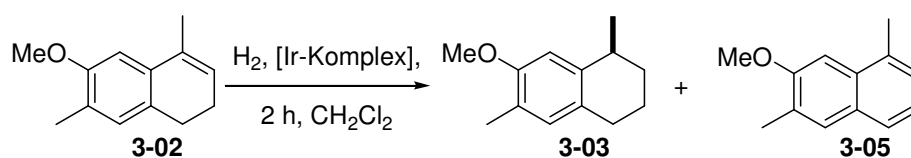


Abbildung 3. 2 Iridium-Komplexe für die Hydrierung des Dihydronaphthalins **3-02** (1. Teil)

Diese Oxidation zum Naphthalin wurde bei Verwendung dieses Katalysators zwar auch bei tetrasubstituierten Dihydronaphthalinen beobachtet,^[11] jedoch nie in der enantioselektiven Hydrierung eines trisubstituierten Dihydronaphthalins. Wenngleich bei Verwendung der anderen getesteten Katalysatoren **2-03k**^[11-13] und **1-03a**^[14] deutlich geringere Mengen an **3-05** erhalten wurden, so waren die mit diesen Katalysatoren erzielten Enantiomerenüberschüsse sehr gering (5 und 34% *ee*). Trotz anfänglich moderater Ergebnisse wurde entschieden, mit dem Ir-SimplePHOX Komplex **4-03j** weitere Untersuchungen durchzuführen und zu versuchen, durch geeignetere Reaktionsbedingungen bessere Enantioselektivitäten zu erhalten und die unerwünschte Bildung des Naphthalins **3-05** zu unterdrücken.

Tabelle 3.1



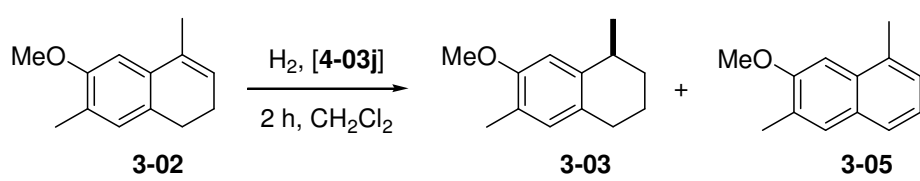
	Komplex	p [bar]	U [%]	3-03:3-05	<i>ee</i> [%]
1	4-03j	50	>99	77:23	68% (<i>S</i>)
2	1-03a	50	>99	97:3	34% (<i>S</i>)
3	2-03k	50	>99	99:1	5% (<i>S</i>)

1 Mol-% Katalysatorbeladung, Substratkonzentration: 0.2 M; U (Umsatz), *ee* und das Stoffmengenverhältnis **3-03:3-05** durch GC (chiral) bestimmt.

Bei diesen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass der Verlauf dieser Reaktion stark von der verwendeten Katalysatorbeladung abhängig ist. So konnte bei Verwendung von 2 Mol-% Katalysator eine Steigerung des Enantiomerenüberschusses von 68% auf 74% beobachtet werden (Tabelle 3.2). Gleichzeitig wurde geringere Mengen an Naphthalin **3-05** gebildet (18% statt 23%). Der entgegengesetzte Trend war bei Verwendung einer geringeren Menge an Katalysator zu beobachten. So wurde bei einer Katalysatorbeladung von 0.5 Mol-% ein Enantiomerenüberschuss von 50% erhalten und außerdem 32% an Naphthalin **3-05** gebildet. Ferner ist bekannt, dass auch die Lösungsmittelqualität einen sehr großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf in der Ir-katalysierten Hydrierung haben kann. Da zuvor bei den Untersuchungen zur Hydrierung tetrasubstituierter Olefine^[11] gute Resultate erzielt werden konnten, wenn das Lösungsmittel (CH₂Cl₂) kurz vor Verwendung mit basischem Aluminiumoxid (Alox) versetzt wurde, wurde diese Vorgehensweise auch in der Hydrierung

von **3-02** getestet. Dazu wurde CH₂Cl₂ kurz vor Gebrauch mit Alox versetzt, wenige Minuten gerührt und filtriert.

Tabelle 3.2



	Katalysatorbeladung	p [bar]	U [%]	3-03:3-05	<i>ee</i>
1	2.0 Mol-%	50	>99	82:18	74% (<i>S</i>)
2	1.0 Mol-%	50	>99	77:23	68% (<i>S</i>)
3	0.5 Mol-%	50	>99	68:32	50% (<i>S</i>)
4 ^a	2.0 Mol-%	50	>99	87:13	80% (<i>S</i>)
5 ^a	1.5 Mol-%	50	>99	83:17	77% (<i>S</i>)
6 ^a	1.0 Mol-%	50	>99	82:18	74% (<i>S</i>)
7 ^a	0.5 Mol-%	50	>99	73:27	58% (<i>S</i>)
8 ^a	2.0 Mol-%	100	>99	91:9	87% (<i>S</i>)

^{a)} CH₂Cl₂ wurde vor Verwendung über basischem Aluminiumoxid gerührt und anschließend filtriert; Substratkonzentration: 0.2 M; U (Umsatz), *ee* und das Stoffmengenverhältnis **3-03:3-05** durch GC (chiral) bestimmt.

Tatsächlich konnte dadurch sowohl eine Verbesserung des Enantiomerenüberschusses als auch eine Verminderung der Naphthalinbildung erreicht werden. So stieg der Enantiomerenüberschuss bei Verwendung von 2 Mol-% Katalysator auf 80% (zuvor 74%) und der Anteil an Naphthalin **3-05** sank von 18% auf 13%.

Da die Aromatisierung zum Naphthalin **3-05** möglicherweise auf eine Konkurrenzreaktion zur Hydrierung zurückzuführen ist, wurde vermutet, dass eine Erhöhung des Wasserstoffdrucks von 50 auf 100 bar die Hydrierreaktion begünstigen sollte. Tatsächlich konnte bei 100 bar der Enantiomerenüberschuss von 80 auf 87% gesteigert und die Bildung des Naphthalins von 13 auf 9% reduziert werden.

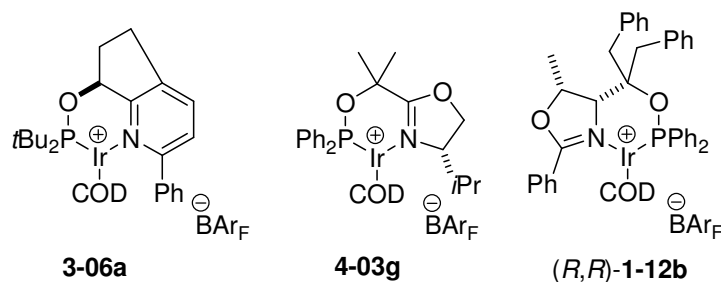
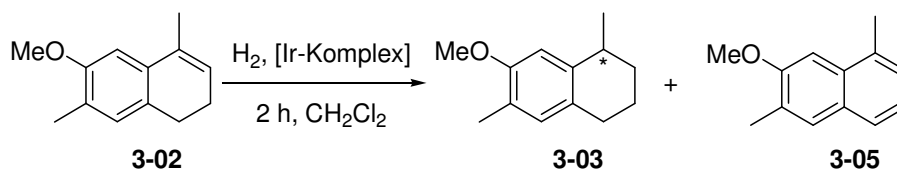


Abbildung 3.3 Iridium-Komplexe für die Hydrierung des Dihydronaphthalins **3-02** (2. Teil)

Unter den so optimierten Bedingungen wurden weitere Katalysatoren getestet, wobei mit den Katalysatoren **3-06a**^[15] und **1-12b**^[16] das (*R*)-konfigurierte Tetrahydronaphthalin als Produkt erhalten wurde. Mit Komplex **3-06a** konnte dabei eine weitere Steigerung des Enantiomerenüberschusses und ein verbessertes **3-03/3-05**-Verhältnis erreicht werden (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3



	Komplex	p [bar]	U [%]	3-03:3-05	<i>ee</i>
1	(<i>S</i>)- 3-06a	100	>99	98:2	92% (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)- 4-03g	100	>99	94:6	82% (<i>S</i>)
3	(<i>R,R</i>)- 1-12	100	>99	99:1	69% (<i>R</i>)

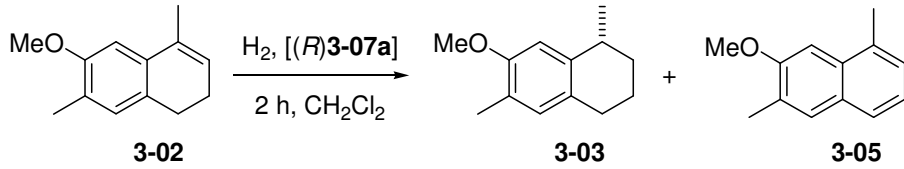
CH₂Cl₂ wurde vor Verwendung über basischem Aluminiumoxid gerührt und anschließend filtriert; 2 Mol-% Katalysatorbeladung, Substratkonzentration: 0.2 M; U (Umsatz), *ee* und das Stoffmengenverhältnis **3-03:3-05** durch GC (chiral) bestimmt.

Selbst bei relativ niedrigen Katalysatorbeladungen wurden mit Komplex **3-06a** gute Ergebnisse erzielt (Tabelle 3.4). Während bei Verwendung von 2 Mol-% Katalysator ein Enantiomerenüberschuss von 92% erhalten und 2% Naphthalin gebildet wurden, konnten bei einer Katalysatorbeladung von 0.5 Mol-% noch 89% *ee* erhalten werden und die Menge an Naphthalin war mit 4% nur leicht höher. Bei noch niedrigerer Katalysatorbeladung (0.1 Mol-%) kam die Reaktion jedoch nahezu zum Erliegen.

Da zuvor mit Katalysator **4-03g** das (*S*)-konfigurierte Tetrahydronaphthalin erhalten wurde, wurde auch Katalysator **3-06a** in einer präparativen Reaktion (Ansatzgröße 3 mmol) eingesetzt, um die Synthese beider enantiomeren Formen von Mutisianthol durchführen zu

können. Dabei wurde schließlich bei einer Katalysatorbeladung von 0.75 Mol-% ein Enantiomerenüberschuss von 90% erreicht. Das Reaktionsprodukt enthielt 3% Naphthalin, welches im nächsten Reaktionsschritt abgetrennt werden konnte.

Tabelle 3.4

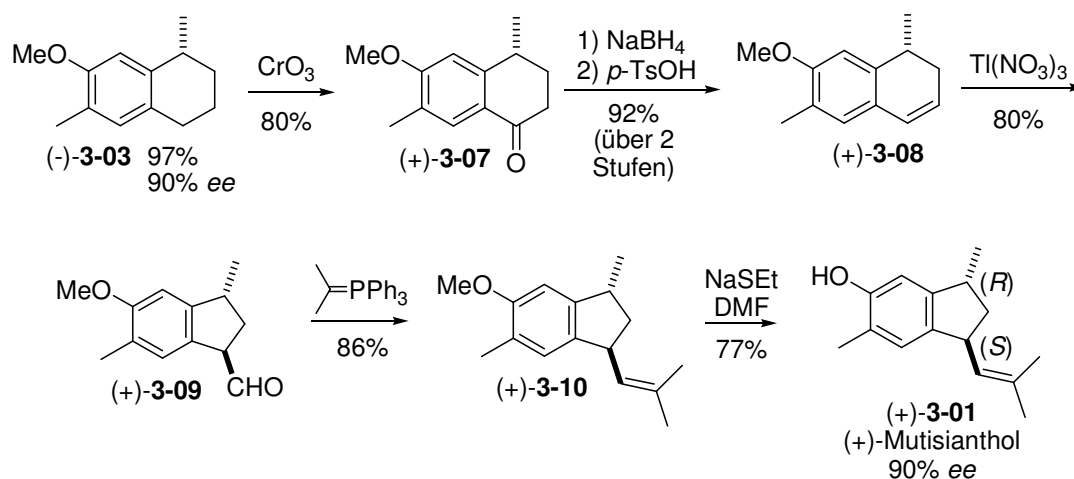


	Katalysatorbeladung	p [bar]	U [%]	3-03:3-05	ee
1	2.0 Mol-%	100	>99	98:2	92% (R)
2	1.5 Mol-%	100	>99	98:2	92% (R)
3	1.0 Mol-%	100	>99	97:3	91% (R)
4*	0.75 Mol-%	100	98*	97:3	90% (R)
5	0.5 Mol-%	100	>99	96:4	89% (R)
6	0.1 Mol-%	100	16	8:8	4% (R)

CH₂Cl₂ wurde vor Verwendung über basischem Aluminiumoxid gerührt und anschließend filtriert; Substratkonzentration: 0.2 M; U (Umsatz), ee und das Stoffmengenverhältnis **3-03:3-05** durch GC (chiral) bestimmt. *Reaktion im präparativen Maßstab, 98% isoliertes Produkt im Verhältnis 97:3 (**3-03:3-05**).

3.2.2 Weitere Syntheseschritte

Im folgenden konnten Ferraz und Silva das Tetrahydronaphthalin **3-03** mit CrO₃^[17] in das literaturbekannte Tetralon **3-07**^[18] überführen.^[19] Durch Vergleich der optischen Drehwerte

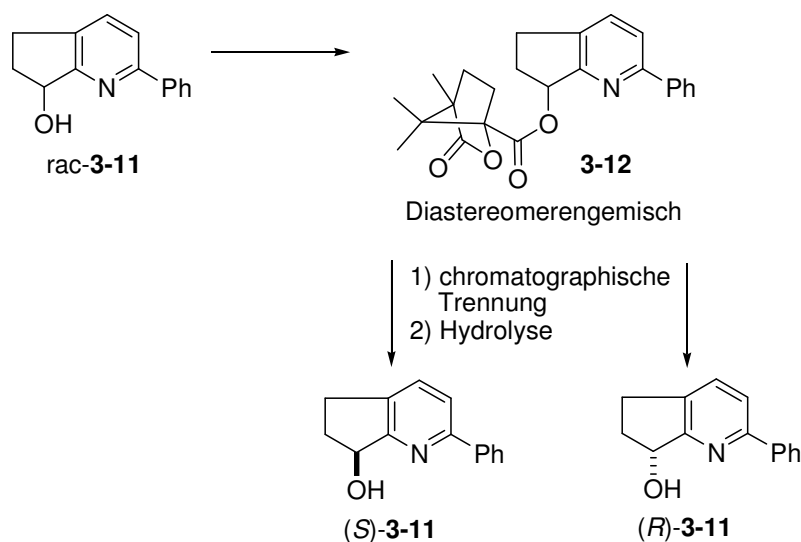


Schema 3.3 Synthese des Zielmoleküls **3-01**

der beiden synthetisierten Tetralone mit den publizierten Werten konnte die absolute Konfiguration des Tetradrahydronaphthalins **3-03** und aller weiteren Produkte zugeordnet werden. Reduktion des Tetralons zum entsprechenden Alkohol und anschließende Wassereliminierung ergaben das Dihydronaphthalin **3-08**. Dieses wurde durch Umsetzung mit $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ in das Indan **3-09** überführt. Das Zielmolekül Mutisianthol wurde schließlich durch nachfolgende Wittig-Reaktion mit anschließender Spaltung des Methylethers erhalten. Die absolute Konfiguration des natürlich vorkommenden (+)-Mutisianthols **3-01** wurde als (1*S*,3*R*) bestimmt.

3.3 Synthese des Iridium-Pyridin-Phosphinit-Komplexes

Zwar konnten mit Komplex **3-06a** die besten Ergebnisse in der Hydrierung von **3-02** erhalten werden, jedoch war die Zugänglichkeit derartiger Pyridin-Phosphinit-Komplexe zur Zeit des Projekts stark eingeschränkt. Dies hatte vor allem zwei Gründe. Zum einen konnten die Pyridylalkohole in enantiomerenreiner Form nur durch semi-präparative HPLC-Trennung erhalten werden. Zum anderen verliefen die Ligand- und Komplexsynthese unter den von S. Kaiser beschriebenen Bedingungen nur mit mäßigen Ausbeuten (48% über 2 Stufen).^[20]

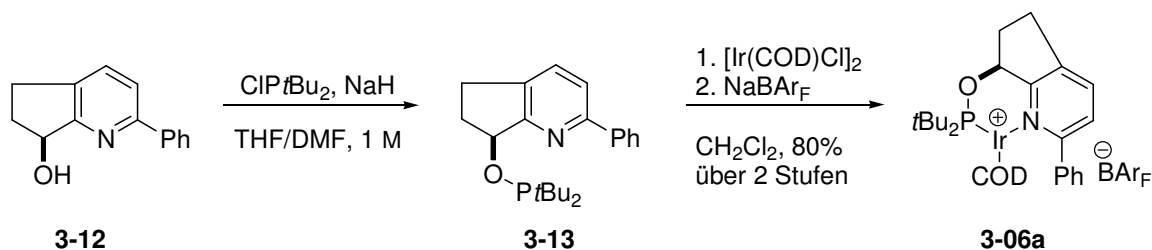


Schema 3.4 Racematspaltung des Pyridylalkohols **3-17** nach Gunzenhauser

Zu Beginn der hier beschriebenen Arbeiten war Katalysator **3-06a** zunächst nicht mehr verfügbar. Zu dieser Zeit entwickelte S. Gunzenhauser jedoch ein Verfahren zur Trennung des Pyridylalkohols **3-11**, bei dem die diastereomeren Camphorsäureester des Pyridylalkohols chromatographisch getrennt und anschließend verseift wurden.^[21] Dadurch waren erstmals

größere Mengen des enantiomerenreinen Pyridylalkols verfügbar. Später entwickelte M. Maywald eine Methode zur chromatographiefreien enzymatischen Racematspaltung, durch die enantiomerenreine Pyridylalkohole problemlos im Multigramm-Maßstab hergestellt werden konnten.^[22]

Da Katalysator **3-06a**, der zunächst nur in kleinem Maßstab von S. Gunzenhauser hergestellt wurde, besonders gute Ergebnisse in der Hydrierung des Dihydronaphthalins **3-02** ergab, war es notwendig, diesen Komplex in größerer Menge zu synthetisieren. Dazu wurde das von S. Kaiser verwendete Protokoll modifiziert, bei der die Ligandsynthese in sehr hoher Verdünnung (0.05 M) durchgeführt wurde und sehr lange Reaktionszeiten (84 h) benötigte.^[20] Wurde alternativ die Synthese in konzentrierterer Lösung (ca. 1 M) mit einem Überschuss an NaH durchgeführt, verlief die Reaktion deutlich schneller ab (18 h) und führte nach der Komplexierung auch zu einer höheren Gesamtausbeute (69% statt 48%). Die Reaktion wurde anschließend so weit optimiert, dass derartige Pyridin-Phosphinit-Komplexe problemlos im 5 g-Maßstab mit Ausbeuten von bis zu 80% dargestellt werden konnten.



Schema 3.5 Synthese des Ir-Pyridin-Phosphinit-Komplexes **3-06a**

Hierzu wurde der Pyridylalkohol in einem THF/DMF-Gemisch (9/1) mit NaH und CIP*t*Bu₂ zum Liganden umgesetzt, wobei eine hohe Konzentration für den Reaktionsverlauf vorteilhaft war. Die Aufarbeitung des so erhaltenen Liganden beschränkte sich im wesentlichen auf die Abtrennung von NaCl und überschüssigem NaH. Hierzu wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und filtriert. Nach einem weiteren Lösungsmittelwechsel zu CH₂Cl₂ konnte die Komplexierung zum Iridium-Komplex unter etablierten Bedingungen erfolgen.

Weitere Komplexe mit P-Alkyl-Substituenten wurden von C. Neuhaus im Rahmen seiner Master-Arbeit nach dieser Methode synthetisiert, wobei die Reaktionsbedingungen nicht weiter optimiert wurden. Teilweise konnte die Gesamtausbeute jedoch deutlich gesteigert werden.^[23]

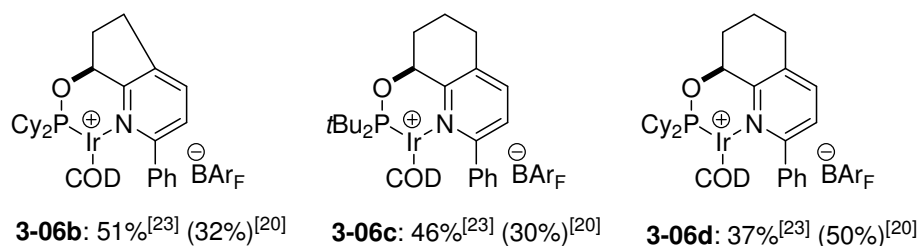


Abbildung 3.4 Weitere Ir-Pyridin-Phosphinit-Komplexe

3.4 Zusammenfassung

Die erste enantioselektive Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Mutisianthol sowie seines Enantiomers (–)-Mutisianthol konnte in Zusammenarbeit mit G. G. Bianco, M. C. Ferraz und L. F. Silva realisiert werden.^[17] Die enantioselektive Hydrierung des Dihydronaphthalins **3-02**, einer von zwei Schlüsselschritten dieser Synthese, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit behandelt. Dabei wurden optimierte Bedingungen gefunden, die es erlaubten, **3-02** mit hohen Enantiomerenüberschüssen in die entsprechende Tetrahydronaphthaline (+)-**3-03** (85%) und (–)-**3-03** (90%) zu überführen und gleichzeitig die Bildung des Nebenprodukts **3-05** zu minimieren. Die in den Testreaktionen erhaltenen Bedingungen konnten problemlos auf die präparative Reaktion (3 mmol-Maßstab) übertragen werden. Die Arbeiten an diesem Naturstoff lieferten wertvolle Erkenntnisse für die Synthese weiterer Naturstoffe, die in Kapitel 6 besprochen werden.

Ein Katalysatorenscreening zeigte, dass sich Katalysator **3-06a** für die enantioselektive Hydrierung von **3-02** besonders gut eignet. Im Verlauf dieses Projekts wurde die Synthese für diesen Katalysator optimiert, was die Herstellung größerer Mengen (5 g-Maßstab) ermöglichte. Die damit erhaltenen Erfahrungen sind Grundlage für die Synthese weiterer *P*-Alkyl-substituierter Phosphinit-Liganden, die im nachfolgenden Kapitel vorgestellt werden.

3.5 Literatur

- [1] F. Bohlmann, C. Zdero, N. Le Van, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 99.
- [2] T.-L. Ho, K.-Y. Lee, C.-K. Chen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3365.
- [3] Reviews zu Ringkontraktionen: a) mit Thallium: L. F. Silva, Jr., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9137. b) mit Iod: L. F. Silva, Jr., *Molecules* **2006**, *11*, 421.
- [4] H. M. C. Ferraz, A. M. Aguilar, L. F. Silva, Jr., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
- [5] G. G. Bianco, Dissertation, Universidade de São Paulo, **2008**.

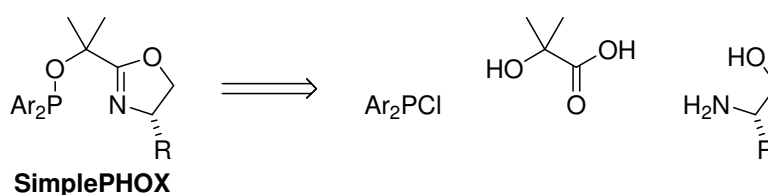
- [6] P. K. Zubaidha, S.P. Chavan, U. S. Racherle, N. R. Ayyangar, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5759.
- [7] A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hörmann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schönleber, S. P. Smidt, B. Wüstenberg, N. Zimmermann, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.
- [8] K. Källström, I. Munslow, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3194.
- [9] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *70*, 1402.
- [10] S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023.
- [11] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274.
- [12] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Heterocycles* **2008**, *76*, 771.
- [13] E. Neumann, Dissertation, Universität Basel, **2006**.
- [14] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- [15] S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194.
- [16] F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40.
- [17] V. C. E. Burnop, G. H. Elliott, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1940**, 727.
- [18] S. P. Chavan, M. Thakkar, U. R. Kalkote, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 643.
- [19] G. G. Bianco, H. M. C. Ferraz, A. M. Costa, L. V. Costa-Lotufo, C. Pessoa, M. O. de Moraes, M. G. Schrems, A. Pfaltz, L. F. Silva, Jr, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2561.
- [20] S. Kaiser, Dissertation, Universität Basel, **2005**.
- [21] S. Gunzenhauser, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [22] M. Maywald, A. Pfaltz, zur Publikation eingereicht.
- [23] C. Neuhaus, Master-Arbeit, Universität Basel, **2009**.

Kapitel 4 NEUE IRIDIUM-SIMPLEPHOX-KOMPLEXE FÜR DIE ASYMMETRISCHE HYDRIERUNG

4.1 Einleitung

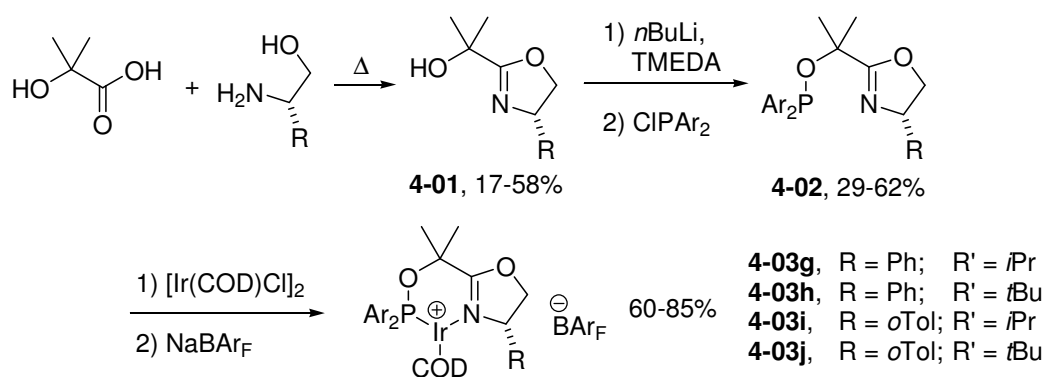
Unter den wichtigen P,N-Liganden für die asymmetrische, Iridium-katalysierte Hydrierung^[1, 4, 6-8] haben die sogenannten SimplePHOX-Liganden^[1-3] eine herausragende Stellung eingenommen. Es handelt sich dabei um modulare Phosphinit-Oxazoline, die aus drei Elementen aufgebaut sind:

- dem Phosphinit-Element, abgeleitet von einem Chlorodiarylphosphan
- dem Liganden-Rückgrat, abgeleitet von α -Hydroxyisobuttersäure
- dem Oxazolin-Element, abgeleitet von einem Aminoalkohol



Schema 4.1 Retrosynthese der SimplePHOX-Liganden

Die Reaktionssequenz für die Synthese von SimplePHOX-Liganden ist kurz und einfach durchzuführen. In einem ersten Reaktionsschritt wird die Hydroxysäure mit dem Aminoalkohol zum Oxazolinylalkohol kondensiert. Die Ausbeuten sind dabei jedoch gering bis moderat. Anschließend wird der Oxazolinylalkohol durch Deprotonierung in das entsprechende Alkoholat überführt, das mit einem Chlorodiarylphosphan umgesetzt wird. Die Ausbeuten liegen dabei in einem Bereich von 29-62%. Die Synthese entsprechender Iridium-Komplexe durch Umsetzung mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und anschließendem Anionentausch mit NaBAr_F verläuft mit moderaten bis guten Ausbeuten. Allerdings erweist sich die chromatographische Reinigung der Zwischenstufen und der Komplexe als problematisch, die zum Teil unter Schutzgas durchgeführt werden muss.



Schema 4.2 Synthese von Ir-SimplePHOX-Komplexen

In der Iridium-katalysierten enantioselektiven Hydrierung zeigten die Ir-SimplePHOX-Komplexe sehr gute Aktivitäten und Selektivitäten. Für unfunctionalisierte Olefine wurden teils hohe bis sehr hohe Enantiomerenüberschüsse erhalten. Auch für funktionalisierte Olefine wie α,β -ungesättigte Ester und Allylalkohole wurden ausgezeichnete Ergebnisse erzielt (Abbildung 4.1). Herausragende Resultate konnten ebenfalls in der Hydrierung unfunctionalisierter, tetrasubstituierter Olefine erhalten werden, wie in Kapitel 2 beschrieben wurde. Obwohl die Synthese dieser Liganden und der entsprechenden Komplexe mehrere Schwachstellen aufweist, machen die exzellenten Umsätze und Enantioselektivitäten, die mit Ir-SimplePHOX-Katalysatoren erhalten werden konnten, diese Ligandenklasse interessant.

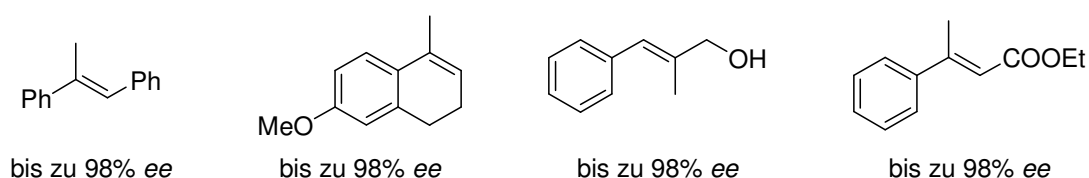


Abbildung 4.1 Ausgewählte Substrate für die enantioselektive Hydrierung mit Ir-SimplePHOX-Komplexen

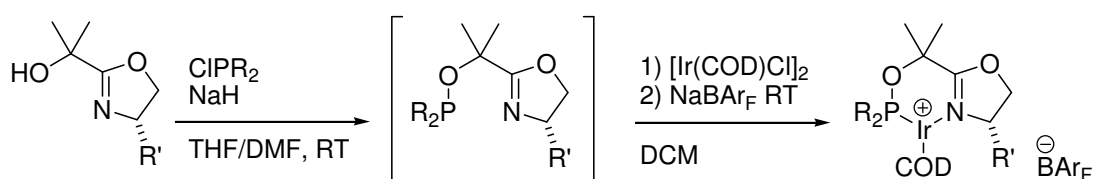
4.2 Neue *P*-Alkyl-substituierte Iridium-SimplePHOX-Komplexe

4.2.1 Komplexsynthese

Bisher wurden nur SimplePHOX-Liganden mit *P*-Aryl-Substituenten synthetisiert, wodurch das Potential dieser Ligand- und Komplexklasse nur eingeschränkt untersucht ist. Studien mit Pyridin-Phosphinit-Liganden zeigten jedoch, dass gerade *P*-Alkyl-Substituenten in vielen Fällen bessere Selektivitäten und Aktivitäten ergeben.^[4,5] Basierend auf den in der Synthese von Pyridin-Phosphiniten gewonnenen Erfahrungen sollten auch *P*-Alkyl-substituierte

Simple-PHOX-Derivate zugänglich sein, die das Anwendungsspektrum der-artiger Liganden und Komplexe erweitern können.

Auf Grund der hohen Oxidationsempfindlichkeit Alkyl-substituierter Phosphorverbindungen wurde eine Isolation der Liganden nicht in Erwägung gezogen. Vielmehr sollten, wie zuvor schon bei der optimierten Synthese der Pyridin-Phosphinit-Liganden (s. Kapitel 3), die neuen SimplePHOX-Liganden ohne weitere Aufreinigung direkt zu den Komplexen umgesetzt werden. Als Bausteine für die Ligandsynthese wurden L-Valinol, L-*tert.*-Leucinol, sowie Chlordi-*iso*-propylphosphan (ClP*i*Pr₂), Chlordicyclohexylphosphan (ClPCy₂) und Chlordi-*tert*-butylphosphan (ClP*t*Bu₂) gewählt.



4-01a, R' = *i*Pr
4-01b, R' = *t*Bu

4-02a, R = *i*Pr; R' = *i*Pr
4-02b, R = *i*Pr; R' = *t*Bu
4-02c, R = Cy; R' = *i*Pr
4-02d, R = Cy; R' = *t*Bu
4-02e, R = *t*Bu; R' = *i*Pr
4-02f, R = *t*Bu; R' = *t*Bu

4-03a, R = *i*Pr; R' = *i*Pr; 57% (2 Schritte)
4-03b, R = *i*Pr; R' = *t*Bu; 33% (2 Schritte)
4-03c, R = Cy; R' = *i*Pr; 34% (2 Schritte)
4-03d, R = Cy; R' = *t*Bu; 27% (2 Schritte)
4-03e, R = *t*Bu; R' = *i*Pr; 51% (2 Schritte)
4-03f, R = *t*Bu; R' = *t*Bu; 38% (2 Schritte)

Schema 4.3 Synthese neuer *P*-Alkyl-substituierter Ir-SimplePHOX-Komplexe

Die Kondensation der Aminoalkohole mit α -Hydroxyisobuttersäure zu den Oxazolinylalkoholen **4-01a** und **4-01b** gelang durch Verwendung etablierter Vorschriften.^[1] Die nachfolgende Umsetzung zu den Liganden **4-02a-4-02f** wurde analog der zuvor erwähnten Pyridin-Phosphinit-Synthese durchgeführt. Hierzu wurden die Alkohole **4-01a**, bzw. **4-01b** sowie die entsprechenden Chlordialkylphosphate in einem Gemisch aus THF und DMF gelöst und anschließend mit NaH umgesetzt. Der Reaktionsverlauf konnte dabei durch ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgt werden. Laut ³¹P-NMR-Spektren wurden die Liganden weitgehend frei von P-haltigen Nebenprodukten gebildet. Die Abtrennung von NaCl und überschüssigem NaH erfolgte nach Wechsel des Lösungsmittels von THF/DMF zu Toluol durch einfache Filtration, wobei sich für kleinere Ansätze ein HPLC-Spritzenfilter als praktikabel erwies. Nach erneutem Wechsel des Lösungsmittels (Toluol → CH₂Cl₂) konnten die so erhaltenen Rohprodukte in die entsprechenden Iridium-Komplexe **4-03a-4-03f** überführt werden. Die Ausbeuten über zwei Schritte sind mit 27-57% vergleichbar mit den Resultaten, die für *P*-Aryl-substituierte SimplePHOX-Derivate erhalten wurden. Wahrscheinlich sind

diese niedrigen Werte auf die verlustreiche Überführung während der Filtration in kleinem Maßstab, sowie die Bildung von Nebenprodukten, die nicht durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie erkannt werden konnten, zurückzuführen.

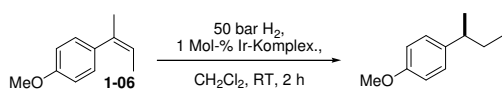
4.2.2 Katalyse

Die *P*-Alkyl-substituierten Ir-SimplePHOX-Komplexe wurden in der enantioselektiven Hydrierung verschiedener unfunktionalisierter und funktionalisierter Olefine sowie eines Imins getestet. Für das Screening wurde ein Substrat/Katalysator-Verhältnis (S/C) von 100 gewählt. Dabei zeigten die Komplexe durchweg hohe Aktivitäten und es konnten gute bis exzellente Enantiomerenüberschüsse erzielt werden.

Tabelle 4.1				Tabelle 4.2			
Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]		Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]	
1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	96 (<i>R</i>)	1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	84 (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)- 4-03b	>99	97 (<i>R</i>)	2	(<i>S</i>)- 4-03b	>99	85 (<i>R</i>)
3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	95 (<i>R</i>)	3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	74 (<i>R</i>)
4	(<i>S</i>)- 4-03d	>99	95 (<i>R</i>)	4	(<i>S</i>)- 4-03d	>99	81 (<i>R</i>)
5	(<i>S</i>)- 4-03e	>99	98 (<i>R</i>)	5	(<i>S</i>)- 4-03e	>99	87 (<i>R</i>)
6	(<i>S</i>)- 4-03f	>99	>99 (<i>R</i>)	6	(<i>S</i>)- 4-03f	>99	88 (<i>R</i>)
7	(<i>S</i>)- 4-03h ^[1]	>99	96 (<i>R</i>)	7	(<i>S</i>)- 4-03j ^[1]	>99	91 (<i>R</i>)
8	(<i>S</i>)- 4-03j ^[1]	>99	98 (<i>R</i>)	8	(<i>S</i>)- 4-03i ^[1]	>99	91 (<i>R</i>)
Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH ₂ Cl ₂ , U: Umsatz (GC), <i>ee</i> (HPLC)				Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH ₂ Cl ₂ , U: Umsatz (GC), <i>ee</i> (HPLC)			

So wurden in der Hydrierung von *trans*- α -Methylstilben mit allen Katalysatoren sehr hohe Enantiomerenüberschüsse ($\geq 95\%$ *ee*) erreicht, wobei mit dem sterisch sehr anspruchsvollen Komplex **4-03f** sogar $>99\%$ *ee* erzielt wurden. Mit den *P*-Aryl-substituierten Derivaten wurden für dieses Substrat Enantiomerenüberschüsse von 85-98% erreicht. Getestet wurden auch die beiden (*E*) und (*Z*)-konfigurierten Arylbutene **1-05** und **1-06**, die zueinander enantiomere Produkte ergeben, wobei in der Regel für das (*Z*)-Olefin schlechtere Enantiomerenüberschüsse erhalten werden.

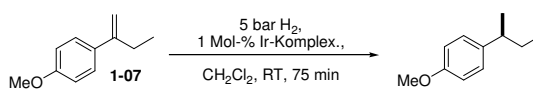
Tabelle 4.3



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	53 (<i>S</i>)
2	(<i>S</i>)- 4-03b	>99	70 (<i>S</i>)
3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	52 (<i>S</i>)
4	(<i>S</i>)- 4-03d	>99	76 (<i>S</i>)
5	(<i>S</i>)- 4-03e	>99	47 (<i>S</i>)
6	(<i>S</i>)- 4-03f	>99	4 (<i>S</i>)
7	(<i>S</i>)- 4-03g ^[1]	>99	89 (<i>S</i>)
8	(<i>S</i>)- 4-03i ^[1]	>99	85 (<i>S</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC)

Tabelle 4.4

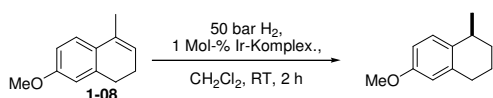


	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	43 (<i>S</i>)
2	(<i>S</i>)- 4-03b	>99	56 (<i>S</i>)
3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	34 (<i>S</i>)
4	(<i>S</i>)- 4-03d	>99	70 (<i>S</i>)
5	(<i>S</i>)- 4-03e	>99	49 (<i>S</i>)
6	(<i>S</i>)- 4-03f	>99	45 (<i>S</i>)
7	(<i>S</i>)- 4-03h ^[1]	>99	78 (<i>S</i>) [#]
8	(<i>S</i>)- 4-03j ^[1]	>99	76 (<i>S</i>) [#]

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC), [#] 1 bar, 2 mL CH₂Cl₂, 30 min

Auch bei den hier verwendeten Katalysatoren konnten für das (*E*)-Alken bessere Enantiomerenüberschüsse (bis zu 88%) erreicht werden als für das entsprechende (*Z*)-Derivat. Interessanterweise wurden mit dem sterisch sehr anspruchsvollen Komplex **4-03f** für das

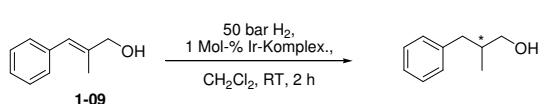
Tabelle 4.5



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	54 (<i>S</i>)
2	(<i>S</i>)- 4-03b	>99	79 (<i>S</i>)
3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	53 (<i>S</i>)
4	(<i>S</i>)- 4-03d	>99	80 (<i>S</i>)
5	(<i>S</i>)- 4-03e	>99	63 (<i>S</i>)
6	(<i>S</i>)- 4-03f	>99	81 (<i>S</i>)
7	(<i>S</i>)- 4-03h ^[1]	>99	85 (<i>S</i>)
8	(<i>S</i>)- 4-03j ^[1]	>99	95 (<i>S</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC)

Tabelle 4.6



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	84 (–)
2	(<i>S</i>)- 4-03b	>99	82 (–)
3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	70 (–)
4	(<i>S</i>)- 4-03d	>99	81 (–)
5	(<i>S</i>)- 4-03e	>99	85 (–)
6	(<i>S</i>)- 4-03f	>99	90 (–)
7	(<i>S</i>)- 4-03j ^[1]	>99	97 (–)
8	(<i>S</i>)- 4-03g ^[1]	>99	95 (–)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC)

(*E*)-Alken beachtliche 88% *ee* erreicht, während für das (*Z*)-Alken mit dem gleichen Katalysator lediglich 4% *ee* erhalten wurden. Zwar wurden für das Dihydronaphthalin **1-08** und den Allylalkohol **1-09** teilweise gute Enantiomerenüberschüsse erreicht, die mit *P*-Aryl-substituierten SimplePHOX-Derivate ergaben jedoch deutlich bessere Enantioselektivitäten (95% *ee* für **1-08**, 97% für **1-09**).

Für den α,β -ungesättigten Ester **1-10** und das *N*-Phenylimin **1-11** konnten teils herausragende Enantioselektivitäten erzielt werden. Insbesondere die *P-tert.*-Butyl-substituierten Ir-SimplePHOX Komplexe **4-03e** und **4-03f** gaben exzellente Enantioselektivitäten von je 97% für den α,β -ungesättigten Ester **1-10**. Für das Imin **1-11** konnten zwar nur maximal 88% *ee* mit Komplex **4-03c** erzielt werden, jedoch stellt dieser Wert den bisher höchsten mit PHOX-artigen Liganden erzielten Enantiomerenüberschuss in der Hydrierung des Imins **1-11** dar. Dieser Wert konnte von A. Baeza durch Optimierung der Reaktionsbedingungen auf bis zu 96% *ee* gesteigert werden.

Tabelle 4.7

	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	86 (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)- 4-03b	>99	84 (<i>R</i>)
3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	91 (<i>R</i>)
4	(<i>S</i>)- 4-03d	>99	88 (<i>R</i>)
5	(<i>S</i>)- 4-03e	>99	97 (<i>R</i>)
6	(<i>S</i>)- 4-03f	>99	97 (<i>R</i>)
7	(<i>S</i>)- 4-03h ^[1]	>99	85 (<i>R</i>)
8	(<i>S</i>)- 4-03j ^[1]	>99	94 (<i>R</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (HPLC oder GC)

Tabelle 4.8

	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S</i>)- 4-03a	>99	85 (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)- 4-03b	98	55 (<i>R</i>)
3	(<i>S</i>)- 4-03c	>99	88 (<i>R</i>)
4	(<i>S</i>)- 4-03d	96	58 (<i>R</i>)
5	(<i>S</i>)- 4-03e	98	77 (<i>R</i>)
6	(<i>S</i>)- 4-03f	79	32 (<i>R</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (HPLC)

4.2.3 Röntgenstrukturanalyse

Von den Komplexen **4-03b**, **4-03e** und **4-03f** konnten Kristalle erhalten werden, die zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Alle Strukturen zeigten eine charakteristische Boot-

Konformation des Chelatring, die zuvor auch bei *P*-Aryl-substituierten SimplePHOX-Komplexen, wie beispielsweise Komplex **4-03g** gefunden wurden.

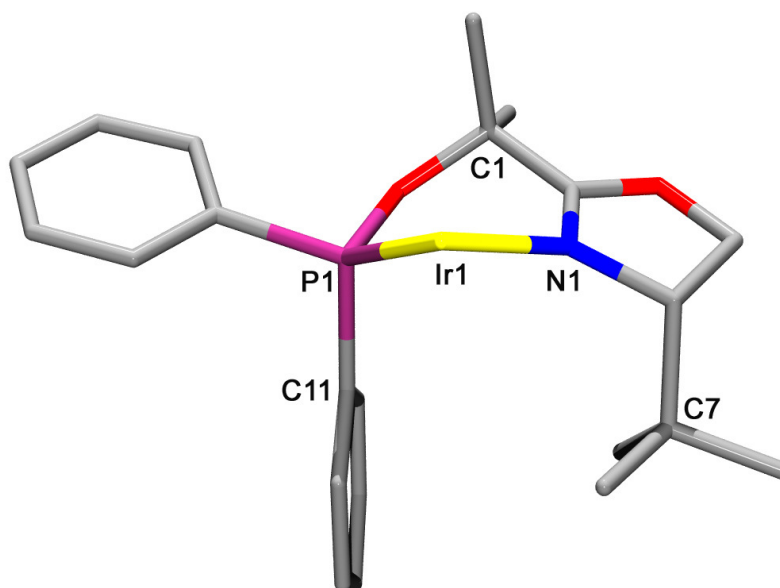


Abbildung 4.2 Röntgenstruktur des Komplexes **4-03g**^[1], COD und BAr_F-Gegenion sowie das zweite Molekül der Elementarzelle aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°], der zweite Datensatz bezieht sich auf das zweite Molekül der Elementarzelle: Ir1–P1 2.264(1)/2.234(1); Ir1–N1 2.090(4)/2.088(4); Ir1–C1 3.419(4)/3.443(5); C7–C11 4.393(7)/4.463(8); P1–Ir1–N1 84.9(1)/85.4(1)

Zwischen den einzelnen Komplexen waren jedoch deutliche Unterschiede zu erkennen. So führten sterisch anspruchsvolle *P*-Substituenten zu einer deutlichen Änderung der Komplexgeometrie. Während beispielsweise die *P*–*Ir*-Bindung in Komplex **4-03g** eine Länge von 2.234(1) bzw. 2.264(1) Å aufwies, wurden bei den Komplexen **4-03e** und **4-03f** mit *P*-*t*Bu-Substituenten deutlich längere *P*–*Ir*-Abstände von 2.3033(8) bzw. 2.3112(8) Å gefunden. Die in den verschiedenen Komplexen gefundenen *Ir*–*N*-Abstände hingegen variierten kaum und lagen zwischen 2.090(4)/2.088(4) Å für Komplex **4-03g** und 2.129(2) Å für Komplex **4-03f**. Die unterschiedlichen *P*–*Ir*-Bindungslängen bewirkten zudem eine Veränderung des Chelat-Bisswinkels (*P*–*Ir*–*N*). So betrug dieser Winkel in Komplex **4-03g** 84.9(1)/85.4(1)°, während für Komplex **4-03b** ein Winkel von 86.1° und für die Komplexe **4-03e** und **4-03f** Winkel von 88.74(7)° und 88.90(8)° gefunden wurde. Weiterhin unterschieden sich die Komplexe deutlich in ihrer bootartigen Konformation. Während die Boot-Struktur für Komplex **4-03g** stark ausgeprägt war, wurden für die *P*-*t*Bu-substituierten Komplexe sehr abgeflachte Boot-Strukturen gefunden. Ein Parameter, der dies belegt, ist der

Abstand zwischen Ir und C1. Während für die Komplexe **4-03g** und **4-03b** mit 3.419(4)/3.443(5) Å bzw. 3.462(4) Å ähnliche Werte gefunden wurden, lagen in den Komplexen **4-03e** und **4-03f** deutlich größere Abstände vor. So wurde für Komplex **4-03e**

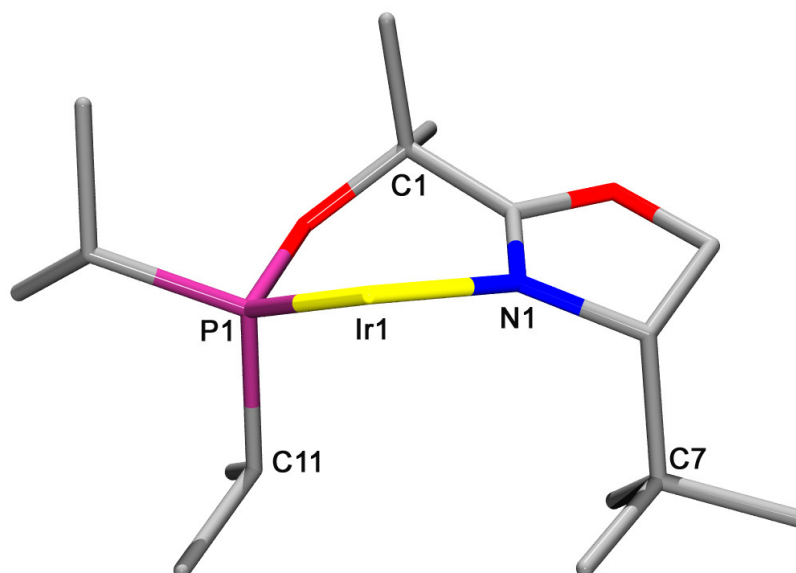


Abbildung 4.3 Röntgenstruktur des Komplexes **4-03b**, COD und BAr_F-Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°]: Ir1–P1 2.2713(9); Ir1–N1 2.116(3); Ir–C1 3.462(4); C7–C11 4.578(6); P1–Ir1–N1 86.09(9)

ein Abstand von 3.587(3) Å und für Komplex **4-03f** ein Abstand von 3.530(3) Å gefunden. Diese Abflachung der Boot-Struktur hatte zur Folge, dass für die Substituenten am Oxazolin

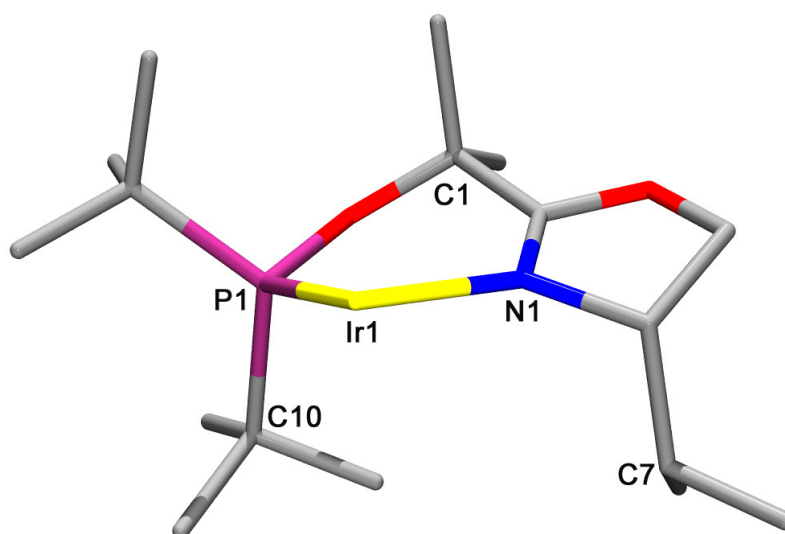


Abbildung 4.4 Röntgenstruktur des Komplexes **4-03e**, COD und BAr_F-Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°]: Ir1–P1 2.3033(8); Ir1–N1 2.107(2); Ir–C1 3.587(3); C7–C10 5.137(5); P1–Ir1–N1 88.74(7)

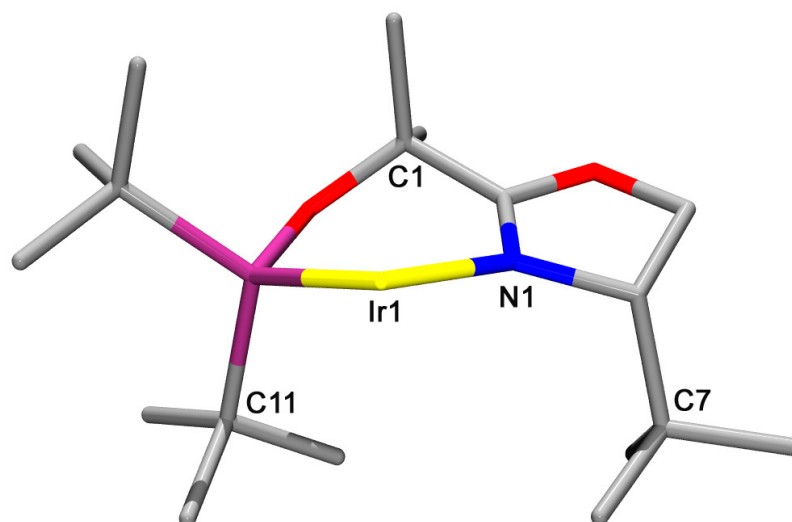


Abbildung 4.5 Röntgenstruktur des Komplexes **4-03f**, COD und BAR_F -Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°]: Ir1–P1 2.3112(8); Ir1–N1 2.129(2); Ir–C1 3.530(3); C7–C11 5.427(5); P1–Ir1–N1 88.90(8)

und am Phosphoratom größere Abstände zueinander gefunden wurden. Während bei den Komplexen **4-03g** und **4-03b** einer der P-Substituenten noch annähernd parallel zu dem Oxazolin-Substituenten standen, wurde bei den Komplexen **4-03e** und **4-03f** eine deutliche Spreizung dieser Substituenten beobachtet. Das Ausmaß dieser Spreizung spiegelte sich in dem Abstand der Substituenten zueinander wider. So wurde für Komplex **4-03g** ein C7–C11-Abstand von 4.393(8)/4.463(8) Å gefunden, während die analoge Distanz bei Komplex **4-03f** 5.427(5) Å (C7–C11) betrug.

Auch wenn diese Strukturen die geometrischen Auswirkungen sterisch anspruchsvoller P-Substituenten eindrucksvoll dokumentieren, lassen sie keine einfachen Rückschlüsse auf mögliche Übergangszustände und erreichbare Enantioselektivitäten zu.

4.3 Zusammenfassung

Es konnten sechs neue Ir-SimplePHOX-Komplexe synthetisiert werden, die zum Teil ausgezeichnete Enantioselektivitäten in der asymmetrischen Hydrierung unfunctionalisierter und functionalisierter Olefine ergaben. So konnte beispielsweise *trans*- α -Methylstilben mit einem Enantiomerenüberschuss von >99% hydriert werden. Durch die einfache Zugänglichkeit dieser Komplexe stehen neue, hochselektive Iridium-Präkatalysatoren für die enantioselektive, asymmetrische Hydrierung zur Verfügung.

4.4 *Literatur*

- [1] S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023.
- [2] S. P. Smidt, Dissertation, Universität Basel, **2003**.
- [3] F. Menges, Dissertation, Universität Basel, **2004**.
- [4] S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194.
- [5] S. Kaiser, Dissertation, Universität Basel, **2005**.
- [6] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *70*, 1402.
- [7] K. Källström, I. Munslow, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3194.
- [8] X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272.

Kapitel 5 NEOPHOX – EINE EINFACH ZUGÄNLICHE LIGANDKLASSE

5.1 Einleitung

Für die Entwicklung asymmetrischer, metallkatalysierter Reaktionen ist die Suche nach geeigneten chiralen Liganden zu einem zentralen Schwerpunkt geworden.^[1] Obwohl intensive Forschungsaktivität auf diesem Gebiet eine Vielzahl an Liganden hervorgebracht hat, aus denen hochaktive und selektive Katalysatoren gebildet werden können, ist nur eine überschaubare Anzahl an Ligandklassen kommerziell erhältlich.^[2] Einer der Gründe ist die oft aufwendige Darstellung enantiomerenreiner Liganden über viele Synthesestufen mit niedriger Gesamtausbeute. Auch die Aufreinigung von Liganden und deren Vorstufen ist oft problematisch, wenn auf aufwendige und teure Reinigungsverfahren wie z.B. Chromatographie nicht verzichtet werden kann. Zudem kann die hohe Oxidationsempfindlichkeit vieler Phosphor-basierter Liganden problematisch sein, welche besondere Handhabung unter Schutzgasatmosphäre erfordert. Bei der Synthese von luftstabilen Ir-Komplexen hat es sich jedoch herausgestellt, dass die Oxidationsempfindlichkeit der Liganden kein großes Problem ist, wenn diese direkt für die Komplexbildung verwendet werden. So konnten bisher zwei Ir-ThrePHOX-Komplexe (**1-12a**, **1-12b**) kommerzialisiert werden.^[3, 4]

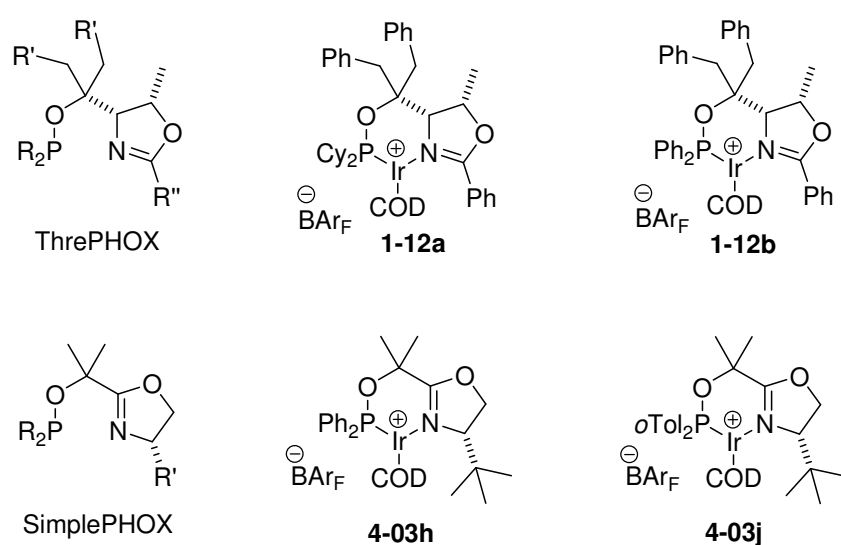


Abbildung 5.1 ThrePHOX- und SimplePHOX-Liganden und Iridium-Komplexe

Gleiches trifft auch auf SimplePHOX-Liganden zu.^[4-6] Während die Liganden relativ rasch oxidieren, sind die entsprechenden Ir-Komplexe wie z.B. **4-03h** und **4-03j** problemlos an Luft handhabbar. Obwohl Ir-SimplePHOX-Komplexe aufgrund der kurzen Synthesesequenz im Labor leicht zugänglich sind, konnten derartige Komplexe auf Grund niedriger Gesamtausbeuten und aufwendiger Reinigungsverfahren, wie z.B. Chromatographie unter Schutzgasatmosphäre, nie im Produktionsmaßstab synthetisiert werden.

Um neben Ir-ThrePHOX-Komplexen (Handelsname: Ubaphox) ein weiteres hochaktives und selektives Katalysatorsystem zur Verfügung zu haben, war es daher wünschenswert, ein Ligandensystem zu entwickeln, das wie SimplePHOX über eine kurze Synthesesequenz zugänglich ist, vergleichbare Ergebnisse in der asymmetrischen Hydrierung liefert, aber gleichzeitig die nötigen Voraussetzungen erfüllt, um in großem Maßstab synthetisiert zu werden.

Schwachstellen in der SimplePHOX-Synthese sind sowohl die Herstellung des Oxazolinylalkohols als auch die Knüpfung der P–O-Bindung (vgl. Kapitel 4). Damit sind bereits zwei Anforderungen an ein bessere Liganden-Synthese gestellt:

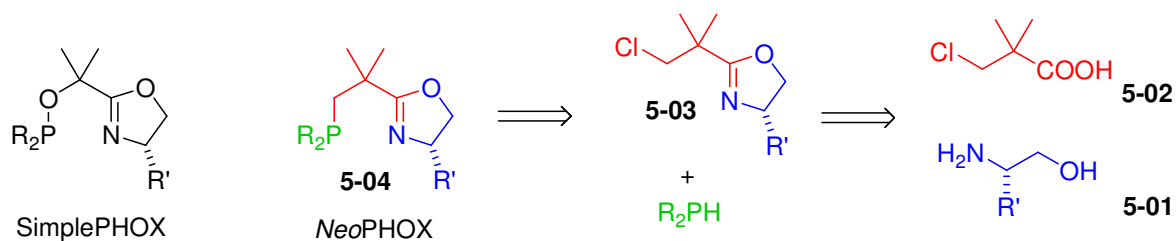
- der chirale und damit in der Regel teure Ligand-Baustein muss in hohen Ausbeuten enantiomerenrein zugänglich sein
- die Einführung der Phosphorgruppe muss problemlos ohne größere Reinigungsprobleme und in hohen Ausbeuten bewerkstelligt werden können

Die Stabilität der Liganden und Komplexe, eine hohe Gesamtausbeute, die Verwendung preislich günstiger Reagenzien und einfacher Reinigungsmethoden, sowie die Verfügbarkeit beider Enantiomere sind weitere wichtige Kriterien.

5.2 *NeoPHOX – neue chirale P,N-Liganden*

5.2.1 Retrosynthetische Überlegungen

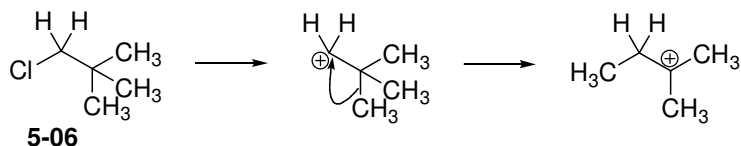
Unter Berücksichtigung einiger dieser Aspekte wurde ein neues Ligandensystem **5-04** entworfen, bei dem die Struktur der SimplePHOX-Liganden weitgehend erhalten, aber die Phosphinit- gegen eine Phosphan-Einheit ausgetauscht wurde.



Schema 5.1 Neue Phosphino-Oxazoline – mögliche Retrosynthese

Andersson und Mitarbeiter wiesen bereits auf die höhere Stabilität der $\text{CH}_2\text{-P}$ -Bindung im Vergleich mit der relativ labilen O-P -Bindung hin,^[7] weshalb für das neue Ligand-System eine höhere Hydrolysestabilität im Vergleich zu SimplePHOX-Liganden zu erwarten war. Für die Ligandensynthese war ein modularer Aufbau wünschenswert, der es erlaubt, sowohl die Substituenten am Oxazolin als auch am Phosphor leicht zu variieren. Daher wäre eine Synthese ausgehend von einem sekundären Phosphan und Oxazolin **5-03** naheliegend. Dieses Oxazolin würde sich von 3-Chlorpivalinsäure **5-02** und dem entsprechenden Aminoalkohol ableiten, welcher durch Reduktion der entsprechenden Aminosäure leicht zugänglich ist.^[10]

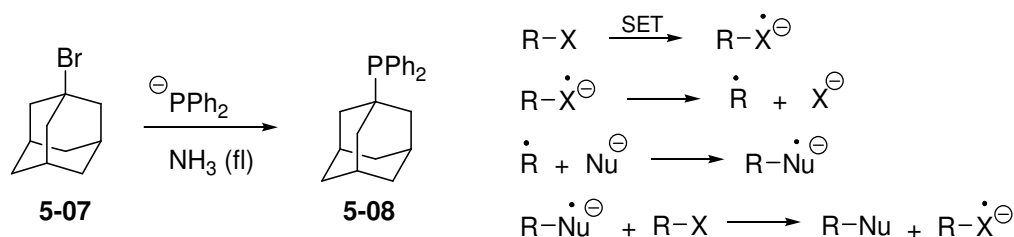
Die Knüpfung der $\text{CH}_2\text{-P}$ -Bindung in diesen Liganden erschien jedoch zunächst nicht einfach. Auch wenn P,N-Liganden wie Phosphinomethyl-Oxazoline (s. Kapitel 2) leicht durch nukleophile Substitution aufgebaut werden konnten,^[8] schien es zunächst fragwürdig, ob die $\text{CH}_2\text{-P}$ -Bindung in **5-04** ebenfalls durch nukleophile Substitution geknüpft werden kann. Problematisch erschien die Neopentyl-Struktur des Oxazolins, an dem die Substitution stattfinden sollte, denn Neopentyl-Systeme gelten in nukleophilen Substitutionen als notorisch unreaktiv:^[9] Einerseits sind sie für eine Substitution nach $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus von der Rückseite zu stark abgeschirmt. Andererseits reagieren Neopentylsysteme wie **5-06** auch nicht nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus, da das entstehende Carbokation oft zum *tert.*-Amylsystem umlagert.^[9]



Schema 5.2 Wagner-Meerwein-Umlagerung eines Neopentyl-Kations

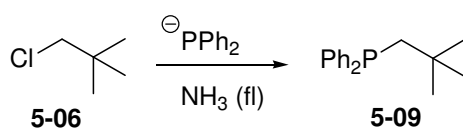
In der Literatur sind aber auch einige Beispiele beschrieben, in denen ausgehend von sterisch sehr gehinderten Systemen entsprechende Substitutionsprodukte erhalten wurden.

So zeigten Rossi *et al.*, dass 1-Bromadamantan (**5-07**) durch Substitutionsreaktion in das entsprechende 1-Adamantylidiphenylphosphan überführbar ist.^[12] Zwar liegt in diesem Fall kein Neopentyl-System vor, aber auch hier ist eine S_N2-Reaktion unmöglich und eine S_N1-Reaktion wurde wegen der zu hohen Ringspannung für ein Carbeniumion ausgeschlossen. Stattdessen wurde ein radikalischer S_{NR}1-Mechanismus postuliert, wie er von Bunnet *et al.* vorgeschlagen wurde.^[13]



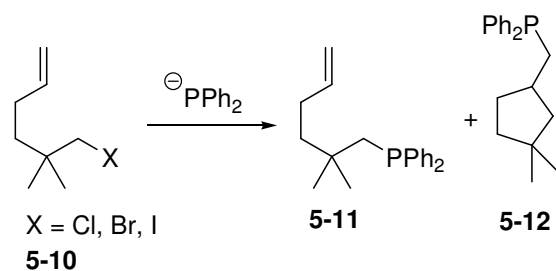
Schema 5.3 Substitution an Adamantylbromid nach Rossi *et al.*

Dabei kommt es in einem ersten Schritt zu einem Eielektronentransfer (SET) auf das Alkylhalogenid. Dieses bildet durch Halogenid-Eliminierung ein Alkylradikal, welches anschließend mit dem Nukleophil (hier PPh₂[−]) zu einem Radikal-Anion reagiert. Dieses überträgt das Radikal wiederum auf ein anderes Alkylhalogenid, welches wie zuvor beschrieben weiterreagiert. In späteren Arbeiten konnten Rossi *et al.* dann zeigen, dass auch Neopentyl-Systeme wie Neopentylchlorid (**5-06**) mit Phosphid-Anionen in einer S_{NR}1-Reaktion umgesetzt werden können.^[14]



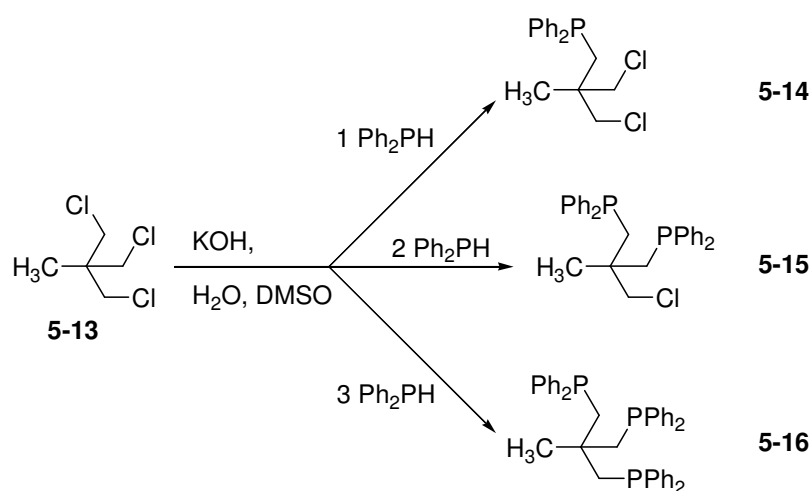
Schema 5.4 Substitution an Neopentylchlorid nach Rossi *et al.*^[14]

Weitere Beispiele für eine derartige Reaktion wurden von Ashby *et al.* berichtet.^[15] Dabei wurde die Reaktion verschiedener Alkalimetalldiphenylphosphide mit ungesättigten, sterisch anspruchsvollen Alkylhalogeniden (**5-10**) untersucht. Für das Alkyljodid konnte anhand des zyklisierten Produkts **5-12** gezeigt werden, dass bei derartigen Reaktionen tatsächlich radikalische Zwischenstufen durchlaufen werden. Allerdings wurde für die entsprechenden Bromide und Chloride eine Reaktion nach S_N2-Mechanismus nicht vollständig ausgeschlossen.



Schema 5.5 Substitution an einem Neopentylsystem bzw. Zyklisierung nach Ashby *et al.*^[15]

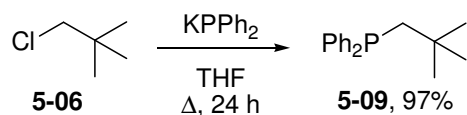
Ein weiteres und synthetisch interessantes Beispiel einer Substitution an einem Neopentyl-artigen System wurde von Huttner *et al.* beschrieben.^[16] Zur Synthese verschiedener Tripod-Liganden wurde 1,1,1-Tris(chlormethyl)ethan (**5-13**) mit Diphenylphosphan und einer Base umgesetzt. Dadurch konnten, je nach Stöchiometrie, alle denkbaren Substitutionsprodukte (**5-14**, **5-15**, **5-16**) gezielt erhalten werden.



Schema 5.6 Synthese von Tripodliganden an einem Neopentyl-artigen System nach Huttner *et al.*^[16]

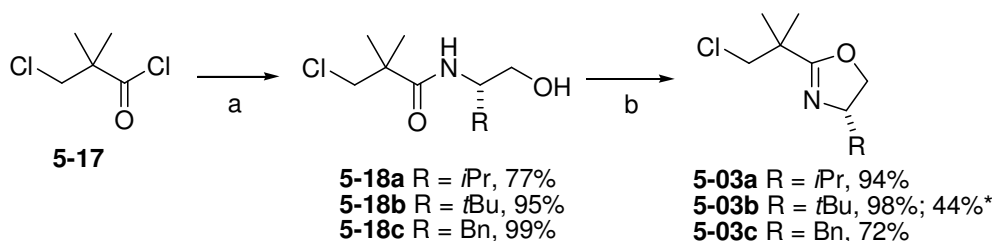
5.2.2 Synthese

Für die im Rahmen dieser Arbeit angestrebte Liganden-Synthese wurde auf Grundlage der zuvor beschriebenen Beispiele zunächst Neopentylchlorid als Testverbindung gewählt. Rossi *et al.* hatten bereits gezeigt, dass eine photochemisch induzierte Reaktion mit KPh_2P möglich ist.^[14] Hier wurde nun alternativ eine thermisch induzierte Variante in THF als Lösungsmittel getestet. Tatsächlich wurde nach längerer Reaktionszeit (24 h) das gewünschte Produkt **5-09** in 97% Ausbeute erhalten. Dieses war sogar stabil genug, um durch Chromatographie gereinigt zu werden.



Schema 5.7 Substitution an Neopentylchlorid (diese Arbeit)

Da die Knüpfung der P–CH₂-Bindung prinzipiell bewerkstelligbar erschien, wurde eine Synthese für die Oxazoline **5-03** ausgearbeitet. Ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Chlorpivaloylchlorid **5-19** und verschiedenen Aminoalkoholen wurden zunächst die Amide **5-20** hergestellt. Diese Reaktionen verliefen mit guten bis sehr guten Ausbeuten (77-99%) und die Produkte wurden in sehr hoher Reinheit als Feststoffe erhalten. Für die Oxazolisynthese wurden die Amide mit Burgess' Reagenz zyklisiert.^[17] Auch hier wurden gute bis sehr gute Ausbeuten (72-98%) erzielt und die Produkte konnten durch einfache Kugelrohrdestillation gereinigt werden. Zwar ist Burgess' Reagenz sehr teuer und daher nicht für Synthesen in industriellem Maßstab geeignet. Für die Synthese im Labormaßstab erwies es sich aber als sehr brauchbar und könnte später durch die Verwendung von Mesylchlorid und Triethylamin ersetzt werden.^[18]



(a) Aminoalkohol, NEt₃, CH₂Cl₂ oder Et₂O, 0 °C → RT;

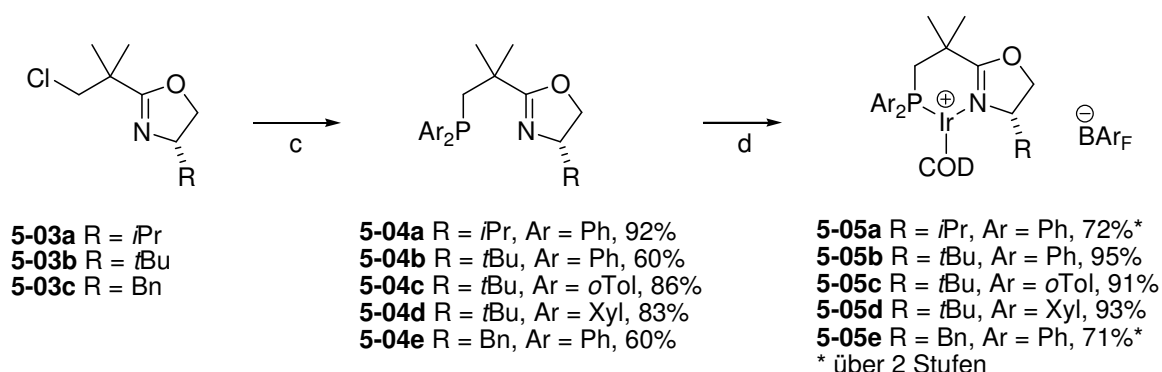
(b) Burgess' Reagenz (1.3 Äq.), THF, RF; *oder MsCl, NEt₃, 0 °C → RT;

Schema 5.8 Synthese der Oxazoline **5-03**

Die anschließende Umsetzung der Oxazoline (**5-03**) mit KPPH₂ verlief gut. Hierzu wurden die Oxazoline mit einer käuflich erhältlichen KPPH₂-Lösung versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgt und zeigte nach nur 6 h Reaktionszeit vollständigen Umsatz. Da über die Oxidationsempfindlichkeit der Liganden zunächst nichts bekannt war, wurden diese ohne weitere Reinigung in der Komplexierung mit [Ir(COD)Cl]₂ eingesetzt. Nach Anionenaustausch mit NaBAR_F wurden die Iridium-Komplexe **5-05** in 71-78% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Erste Untersuchungen in der enantioselektiven Hydrierung zeigten, dass mit Komplex **5-05b** bessere Enantioselektivitäten

erreicht werden konnten, weshalb weitere auf *L-tert.*-Leucin basierende Komplexe hergestellt wurden. Dabei wurden die Substituenten am Phosphor durch die Verwendung von Di-*ortho*-toluylphosphan und Dixylylphosphan variiert. Um diese Phosphane in die entsprechenden Phosphide umzusetzen, wurden sie mit KH als Base versetzt. Dabei zeigte sich, dass es möglich ist, das Oxazolin, das Phosphan und die Base mit THF als Lösungsmittel zu mischen und dieses Gemisch direkt zum Ligand umzusetzen. Durch diese Eintopf-Reaktion wird die präparative Durchführung der Synthese stark vereinfacht. Die Liganden wurden wiederum direkt zum entsprechenden Iridium-Komplex umgesetzt, wobei Ausbeuten von 65% (*o*Tol) und 69% (Xyl) erhalten wurden.

Im Verlauf der Arbeiten stellte sich heraus, dass die Liganden kaum oxidationsempfindlich sind und daher an Luft aufgearbeitet und anschließend in teils sehr guten Ausbeuten (60-92%) isoliert werden konnten. Dabei hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn die Liganden ausgehend von einem Überschuss an Oxazolin hergestellt werden, da überschüssiges Oxazolin vom Liganden durch Kugelrohr-Destillation abgetrennt werden kann. Zuvor ist jedoch eine Filtration über Silikagel zur Abtrennung von in geringem Maße gebildeten Oxidationsprodukten wie OPPh_2H empfehlenswert. Auch die Verwendung eines Überschusses an Phosphan ist möglich, wenn kein ausreichend gutes Vakuum ($p \leq 10^{-1}$ mbar) zur Verfügung steht. Dann muss jedoch ein Lösungsmittel-Gradient bei Filtration über Silikagel zur Abtrennung des Phosphans vom Liganden verwendet werden. Es sei hier darauf hingewiesen, dass die chromatographische Trennung der Liganden und der entsprechenden Oxazoline auf Grund der ähnlichen Molekulpolarität nicht gelang.



(c) KPPH_2 in THF bzw. HPar_2 , KH, THF, RF, 6 h;

(d) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.55 Äq.), 40 °C, 30 min, NaBAr_F , RT, 30 min.

Schema 5.9 Synthese neuer P,N-Liganden und Ir-Komplexe

Von den so erhaltenen Liganden war lediglich das Derivat **5-04b** ein Feststoff. Die anderen Liganden waren zähe Öle, für die keine geeignete Kristallisationsbedingung gefunden wurden. Sie konnten zwar aus aliphatischen Lösungsmitteln bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ausgefällt werden, schmolzen aber wieder bei Raumtemperatur. Dies ist ungünstig, da die Handhabung von zähen Ölen im Vergleich zu kristallinen Feststoffen schwierig ist.

Mit den aufgereinigten Liganden konnten in der Komplexierung mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und nachfolgendem Anionenaustausch mit NaBAr_F sehr gute Ausbeuten erreicht werden (91-95%). Damit ergibt sich beispielsweise für Komplex **5-05c** eine Gesamtausbeute von 73% über vier Stufen. Verglichen mit der Synthese von Ir-Komplexen anderer Ligandensysteme ist die hier beschriebene Synthese herausragend. So beträgt beispielsweise die Gesamtausbeute für den strukturell ähnlichen SimplePHOX-Komplex **4-03j** nur 25%,^[4-6] für Ir-PHOX-Komplexe werden Gesamtausbeuten von maximal nur 40% beschrieben.^[19]

Diesem neuentwickelten Ligandensystem, welches sich von einem Oxazolin mit Neopentylstruktur ableitet, wurde der Name *NeoPHOX* gegeben.

5.2.3 Röntgenstrukturanalyse

Von Komplex **5-05b** konnten Kristalle erhalten werden, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Die Elementarzelle der Struktur enthält zwei voneinander unabhängige Moleküle, die geringe, aber nicht signifikante Unterschiede in ihren Bindungslängen und -winkeln aufweisen. Verglichen mit dem strukturell ähnlichen SimplePHOX-Komplex **4-03h**, dessen Elementarzelle ebenfalls zwei unabhängige, aber strukturell sehr ähnlich Moleküle enthält, kann eine große Übereinstimmung der Strukturen gefunden werden.

Tabelle 5.1 Ausgewählte Bindungslängen und -winkel, Daten der Ir-SimplePHOX-Struktur zum Vergleich.

	5-05b	5-05b		4-03h	4-03h
	(1. Struktur)	(2. Struktur)		(1. Struktur)	(1. Struktur)
Ir–P	2.274(2)	2.287(2)	Ir–P	2.264(1)	2.234(1)
Ir–N	2.093(6)	2.099(6)	Ir–N	2.090(4)	2.088(4)
Ir–C2	3.458	3.444	Ir–C1	3.419(4)	3.443(5)
P–C1	1.850(7)	1.845(7)	P–O	1.609(4)	1.610(4)
P–Ir–N	87.1(2)	86.8(2)	P–Ir–N	84.9(1)	85.4(1)

Unterschiede in der Struktur sind allenfalls um das Phosphoratom erkennbar, da in den *Neo*PHOX-Liganden ein Phosphan- und in den SimplePHOX-Liganden ein Phosphinit-Motiv vorliegt. So ist die P–C-Bindung in *Neo*PHOX-Komplex **5-05b** mit ca. 1.850(7)/ 1.845(7) Å deutlich länger als die entsprechende P–O-Bindung in SimplePHOX-Komplex **4-03h** mit 1.609(4)/ 1.610(4) Å. Die Bindungslängen zwischen Ligand und Iridium-Atom unterscheiden sich jedoch nur unwesentlich. So sind die Ir–P Bindungen, die für den SimplePHOX-Komplex gefunden werden, geringfügig kürzer als die Ir–P-Bindungen des *Neo*PHOX-Komplexes. Die Ir–N-Bindungen beider Komplexe sind jedoch nahezu gleich lang. Der P,N-Bisswinkel der *Neo*PHOX-Komplexe ist mit 87.1(2)/ 86.8(2) ° etwas größer als der entsprechende Winkel des SimplePHOX-Komplexes (84.9(1)/ 85.4(1) °).

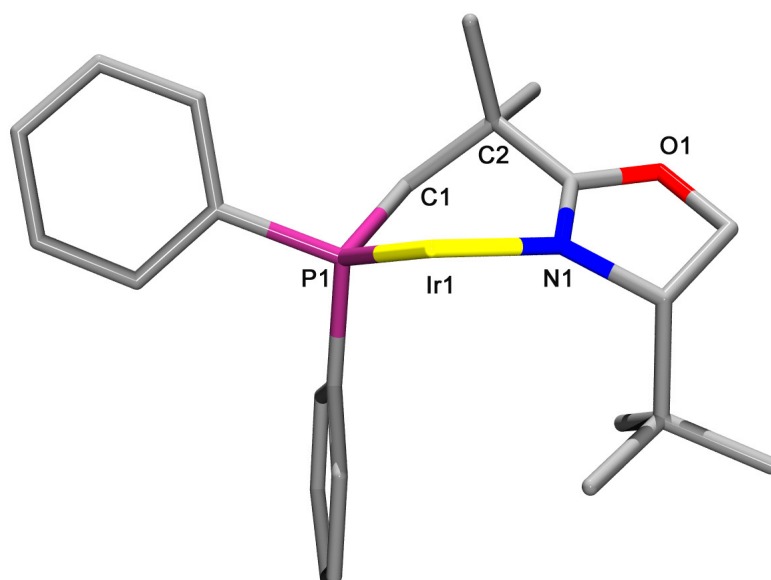


Abbildung 5.2 Struktur des Ir-*Neo*PHOX-Komplexes **5-05b**. Es ist nur eine Struktur der Elementarzelle gezeigt. COD und BAR_F-Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

5.2.4 Katalyse

Die neu synthetisierten Ir-*Neo*PHOX-Komplexe wurden in der asymmetrischen Hydrierung verschiedener unfunktionalisierter und funktionalisierter Olefine sowie eines Imins getestet. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit zu den bereits bekannten Ir-SimplePHOX-Komplexen^[4-6] bestand Grund zur Annahme, dass mit *Neo*PHOX-Komplexen vergleichbare Enantioselektivitäten und Katalysatoraktivitäten erreichbar sind. Tatsächlich zeigten die Ir-*Neo*PHOX-Komplexe hohe Aktivitäten und führten innerhalb von 2 h bei 50 bar und einer Katalysatorbeladungen von 1 Mol-% in aller Regel zu vollständigem

Umsatz. Für das Stilbenderivat **1-04**, für welches mit den Ir-SimplePHOX-Komplexen zuvor Enantioselektivitäten von bis zu 98% *ee* erreicht werden konnten, wurden sehr gute Ergebnisse erzielt. So wurde mit Komplex **5-05d** ebenfalls ein Enantiomerenüberschuss von 98% erhalten. Im direkten Vergleich der *Neo*PHOX-Komplexe **5-05b** und **5-05c** mit den SimplePHOX-Komplexen **4-03h** und **4-03j** (s. Abbildung 5.1) lieferten die Ph₂P-substituierten Komplexen **5-05b** und **4-03h** zwar annähernd identische Enantiomerenüberschüsse (97 bzw. 96% *ee*), bei den analogen *o*Tol₂P-substituierten Komplexen **5-05c** und **4-03j** gab jedoch das SimplePHOX-Derivat einen deutlich höheren Enantiomerenüberschuss (98 vs. 90% *ee*). Als gemeinsamer Trend für *Neo*PHOX- und SimplePHOX-Komplexe ist jedoch erkennbar, dass von *tert.*-Leucin abgeleitete Komplexe in der Regel deutlich höhere Enantioselektivitäten geben.

Tabelle 5.2

	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	5-05a	>99	64 (<i>R</i>)
2	5-05b	>99	97 (<i>R</i>)
3	5-05c	>99	90 (<i>R</i>)
4	5-05d	>99	98 (<i>R</i>)
5	5-05e	>99	80 (<i>R</i>)
6	4-03h	>99	96 (<i>R</i>)
7	4-03j	>99	98 (<i>R</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (HPLC)

Tabelle 5.3

	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	5-05a	>99	85 (<i>R</i>)
2	5-05b	>99	89 (<i>R</i>)
3	5-05c	>99	82 (<i>R</i>)
4	5-05d	>99	86 (<i>R</i>)
5	5-05e	>99	90 (<i>R</i>)
6	4-03h	>99	90 (<i>R</i>)
7	4-03j	>99	91 (<i>R</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (HPLC)

Gute Ergebnisse konnten mit Ir-*Neo*PHOX-Komplexen auch für das (*E*)-Olefin **1-05** und (*Z*)-Olefin **1-06** erhalten werden, wobei für das (*Z*)-Olefin mit dem Xyl₂P-substituierten Komplex **5-05d** überraschenderweise 96% *ee* erhalten wurden, während alle anderen Komplexe deutlich schlechtere Enantiomerenüberschüsse ergaben. Der analoge Ph₂P-substituierte Komplex **5-05b** lieferte lediglich 83% *ee*. Offensichtlich können auch Substituenten, die scheinbar weit vom Iridium entfernt sind, einen großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben.

Für das terminale Olefin konnten mit keinem der *Neo*PHOX-Komplexe gute Ergebnisse erhalten werden, während für das Dihydronaphthalin **1-08**, mit allen von *tert.*-Leucin abgeleiteten Derivaten sehr gute Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden. Dabei konnten die mit SimplePHOX erhaltenen Werte sogar leicht übertroffen werden.

Tabelle 5.4

	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	5-05a	>99	69 (<i>S</i>)
2	5-05b	>99	83 (<i>S</i>)
3	5-05c	>99	76 (<i>S</i>)
4	5-05d	>99	96 (<i>S</i>)
5	5-05e	>99	63 (<i>S</i>)
6	4-03h	>99	78 (<i>S</i>)
7	4-03j	>99	66 (<i>S</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (HPLC)

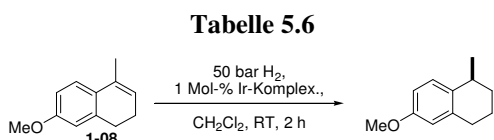
Tabelle 5.5

	Komplex	U [%]	<i>ee</i> [%]
1	5-05a	>99	7 (<i>S</i>)
2	5-05b	>99	12 (<i>S</i>)
3	5-05c	>99	29 (<i>S</i>)
4	5-05d	>99	19 (<i>S</i>)
5	5-05e	>99	66 (<i>S</i>)
6	4-03h	>99	78* (<i>S</i>)
7	4-03j	>99	76* (<i>S</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (HPLC), * 1bar

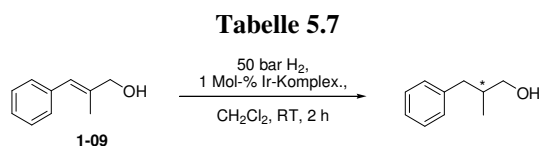
Das durch Hydrierung von **1-08** erhaltene Tetralin-Gerüst wird oft in natürlich vorkommenden Verbindungen vorgefunden (vgl. Kapitel 6). Daher ist das mit den neuen Komplexen erzielte Ergebnis von hoher synthetischer Relevanz und bildet die Grundlage für die im nachfolgenden Kapitel beschriebene asymmetrische Synthese verschiedener Naturstoffe.

Auch für Allylalkohol **1-09** und den α,β -ungesättigten Ester **1-10** wurden sehr gute Enantioselektivitäten erzielt (bis zu 96% *ee* bzw. bis zu 95% *ee*).



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	5-05a	>99	68 (<i>S</i>)
2	5-05b	>99	94 (<i>S</i>)
3	5-05c	>99	96 (<i>S</i>)
4	5-05d	>99	94 (<i>S</i>)
5	5-05e	>99	82 (<i>S</i>)
6	4-03h	>99	85 (<i>S</i>)
7	4-03j	>99	95 (<i>S</i>)

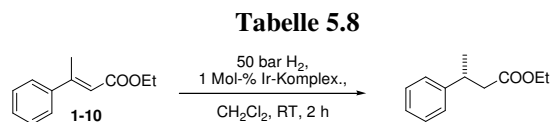
Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC)



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	5-05a	>99	81 (–)
2	5-05b	>99	94 (–)
3	5-05c	>99	96 (–)
4	5-05d	>99	93 (–)
5	5-05e	>99	88 (–)
6	4-03h	>99	93 (–)
7	4-03j	>99	97 (–)

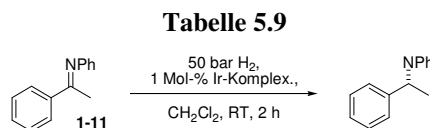
Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC)

Für das Imin **1-11** konnte mit Komplex **5-05a** ein beachtlicher Enantiomerenüberschuss von 84% erzielt werden, der später von A. Baeza durch Optimierung der Reaktionsbedingungen auf bis zu 94% ee gesteigert werden konnte.^[11]



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	5-05a	>99	77 (<i>R</i>)
2	5-05b	>99	95 (<i>R</i>)
3	5-05c	>99	80 (<i>R</i>)
4	5-05d	>99	94 (<i>R</i>)
5	5-05e	>99	85 (<i>R</i>)
6	4-03h	>99	85 (<i>R</i>)
7	4-03j	>99	95 (<i>R</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC oder GC)



	Komplex	U [%]	ee [%]
1	5-05a	>99	84 (<i>R</i>)
2	5-05b	>99	59 (<i>R</i>)
3	5-05c	>99	79 (<i>R</i>)
4	5-05d	>99	63 (<i>R</i>)
5	5-05e	>99	57 (<i>R</i>)
6	4-03h	>99	n.d.
7	4-03j	>99	n.d.

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC)

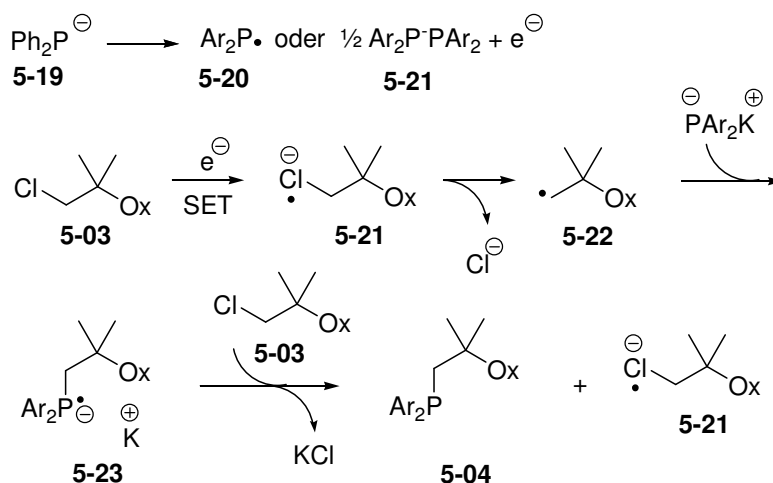
Die Ergebnisse aus der asymmetrischen Hydrierungen zeigen, dass die strukturelle Verwandtschaft der *Neo*PHOX- und SimplePHOX-Liganden nicht automatisch zu identischen Ergebnissen führt. Teilweise können sehr gute Übereinstimmungen gefunden werden, und

teilweise liefern strukturell sehr ähnliche Komplexe deutlich verschiedene Resultate. Ir-*Neo*PHOX-Komplexe gehören jedoch zu den aktivsten und selektivsten Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung unfunctionalisierter Olefine. Ihre leichte Zugänglichkeit macht sie zudem für weitere Anwendungen besonders interessant.

5.2.5 Mechanistische Betrachtungen und Synthese eines *P*-Alkyl-substituierten NeoPHOX-Komplexes

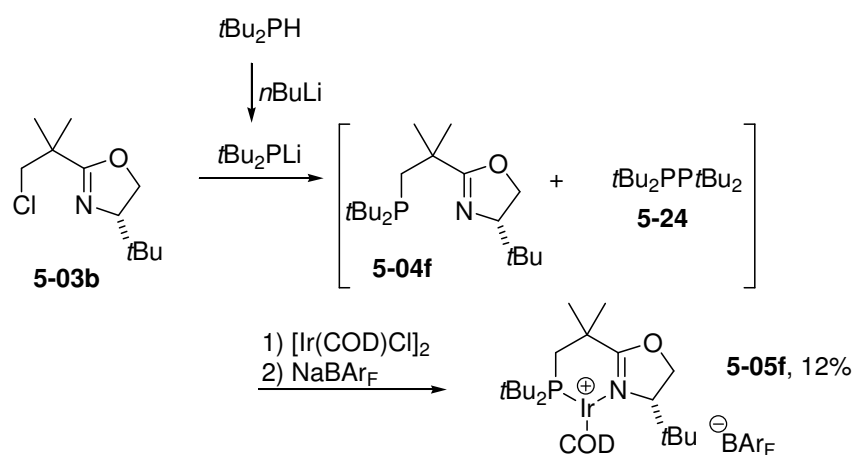
Wie zuvor geschildert, reagieren Neopentyl-Verbindungen in der Regel weder nach einem S_N1- noch nach einem S_N2-Mechanismus. Vielmehr kann hier ein radikalischer S_{RN}1-Mechanismus angenommen werden, wie er beispielsweise von Bunnet *et al.*^[13] und später von Rossi *et al.*^[20] beschrieben wurde. Auch wenn keine weiterführenden mechanistischen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit angestellt wurden, so wiesen einige der erhaltenen Ergebnisse darauf hin, dass die Reaktion zwischen Kaliumdiarylphosphiden und Oxazolinen von Typ **5-03** vermutlich über einen S_{NR}1-Mechanismus abläuft.

Ein plausibles Szenario ist dabei zunächst die Freisetzung eines Elektrons aus einem Phosphid-Anion, wodurch entweder ein Ar₂P-Radikal **5-20** oder das entsprechende Dimer **5-21** entsteht. Dieses Elektron wird auf das Alkylchlorid **5-03** übertragen und bildet das Radikal-Anion **5-21**, welches durch Chlorid-Eliminierung in das Alkylradikal **5-22** übergeht. Durch Reaktion dieses Alkylradikals mit einem Phosphid-Anion wird Radikal-Anion **5-23** gebildet, aus welchem durch Übertragung eines Elektrons auf Oxazolin **5-03** der Ligand **5-04** freigesetzt wird.



Schema 5.10 Postulierter S_{NR}1-Mechanismus zur Bildung von *Neo*PHOX-Liganden

Dieser Radikalmechanismus verhindert offensichtlich auch, dass *P*-Alkyl-substituierte *Neo*PHOX-Derivate gut zugänglich sind. Da sekundäre Alkylphosphane wie Cy_2PH auch als Radikalfänger eingesetzt werden können,^[15] ist die Ligandensynthese ausgehend von Alkyl_2PH und einem Oxazolin unter den Bedingungen, die für die *P*-Aryl-substituierten Liganden beschrieben wurden, nicht möglich. Statt zur Ligandenbildung kommt es dabei zur Bildung von $\text{Alkyl}_2\text{P-PAlkyl}_2$ -Verbindungen wie beispielsweise **5-24**. Erst durch Änderung der Reaktionsbedingungen konnte einer dieser Liganden in sehr geringer Ausbeute hergestellt werden. Hierzu wurde zunächst Di-*tert.*-Butylphosphan mit *n*BuLi deprotoniert. Da die Dimerisierung bei höherer Temperatur eintritt, kann das gebildete Phosphid nicht zusammen mit dem Oxazolin erhitzt werden. Stattdessen wurde es mit Hilfe einer Spritzenpumpe tropfenweise zu einer siedenden Lösung des Oxazolins in THF getropft.



Schema 5.11 Synthese des *P*-Alkyl-substituierten *Neo*PHOX-Komplexes **5-05f**

Hierdurch und durch die Verwendung eines Überschusses an Oxazolin **5-03b** konnte die Konzentration des Phosphids so klein gehalten werden, dass es neben der Dimerisierung auch zur Ligandbildung kam. Da *P*-Alkyl-substituierte Verbindungen sehr oxidationsempfindlich sind, wurde der Ligand **5-04f** direkt in den entsprechenden Iridium-Komplex **5-05f** umgesetzt, welcher in lediglich 12% Ausbeute (basierend auf der Menge des eingesetzten Phosphans) erhalten wurde. In der asymmetrischen Hydrierung konnten mit diesem Komplex keine herausragenden Ergebnisse erhalten werden. Zwar konnten **1-04** und **1-10** mit sehr guten Enantioselektivitäten hydriert werden, allerdings lassen die komplizierte Synthese, die niedrigen Ausbeuten und die ungenügenden Enantioselektivitäten für andere Substrate weitere Untersuchung zu *P*-Alkyl-substituierten *Neo*PHOX-Derivaten wenig aussichtsreich erscheinen.

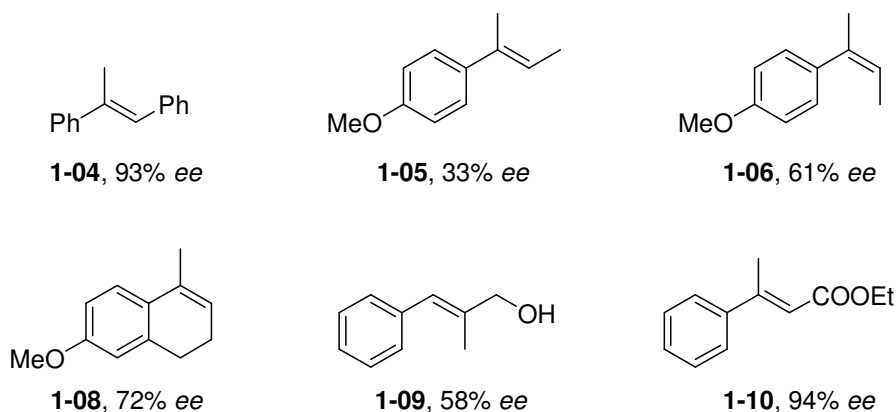


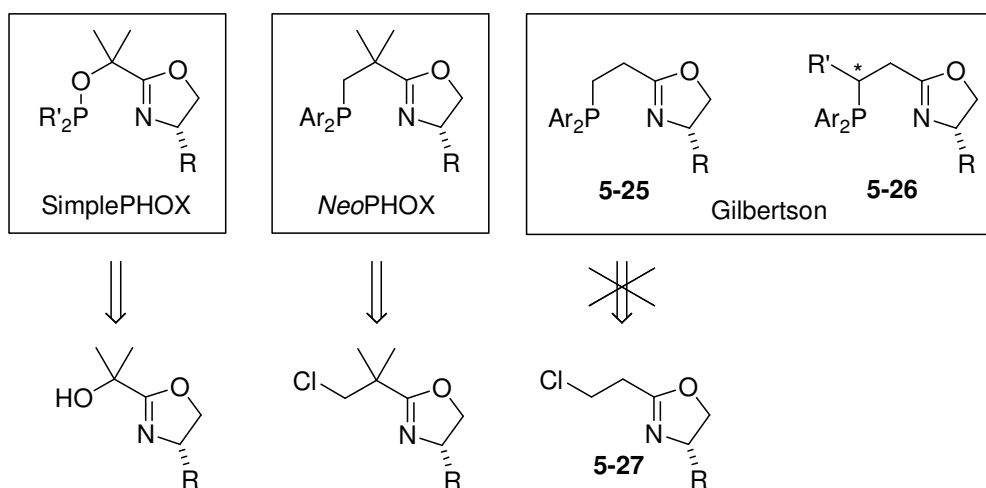
Abbildung 5.3 Enantioselektive Hydrierung mit *NeoPHOX*-Komplex **5-05f**,
für Bedingungen s. Tabellen 5.2-5.8

5.3 Vergleich mit den Liganden von Gilbertson *et al.*

5.3.1 Synthese der Gilbertson-Liganden

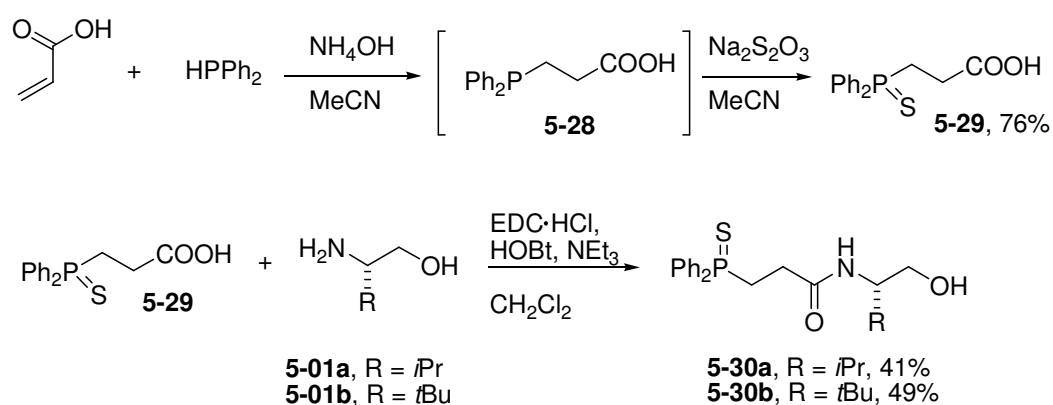
Neben den SimplePHOX-Liganden existiert ein weiteres zu *NeoPHOX* strukturell ähnliches Ligand-System, welches von Gilbertson *et al.* vorgestellt wurde.^[21] Es handelt sich ebenfalls um ein Phosphino-Oxazolin, welches im Gegensatz zu *NeoPHOX* allerdings keine geminalen Substituenten am Ligand-Rückgrat besitzt. Varianten dieser Gilbertson-Liganden wurden aber auch mit einem weiteren Stereozentrum in α -Stellung zum P-Atom publiziert.^[21] Bisher wurden die von Gilbertson *et al.* beschriebenen Liganden nur in der Pd-katalysierten allylischen Substitution getestet. Daher war es interessant, diese Liganden auch in der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung zu untersuchen und mit *NeoPHOX* zu vergleichen.

Der strukturelle Unterschied zwischen dem Gilbertson-Ligand und *NeoPHOX* erfordert unterschiedliche Synthese-Routen. Zwar wäre bei diesem Liganden auch eine Synthese durch S_N2 -Reaktion an einem entsprechenden Chloralkyloxazolin **5-27** denkbar, allerdings erscheint hier eine HCl-Eliminierung wahrscheinlicher. Der Aufbau des entsprechenden Oxazolins **5-27** wurde mehrfach versucht, allerdings wurde stets ein gelbes, polymeres Produkt erhalten.



Schema 5.12 Strukturell ähnliche P,N-Liganden – SimplePHOX, NeoPHOX und das Gilbertson-System

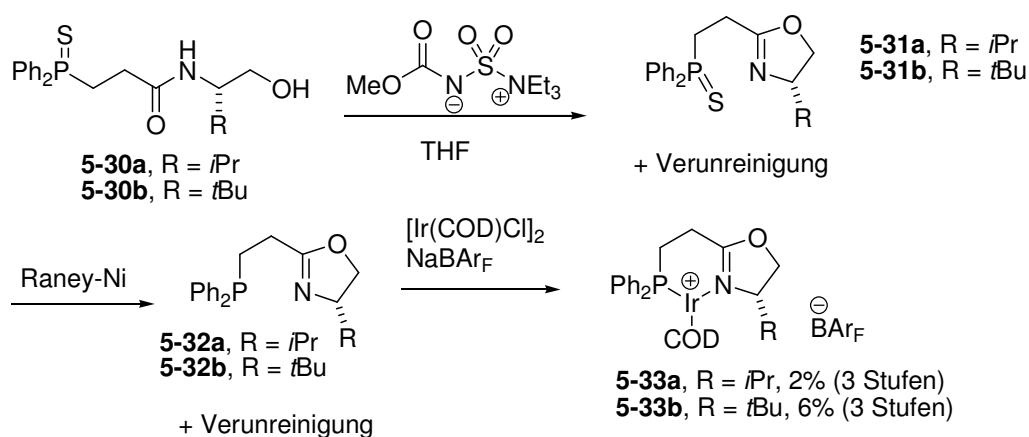
Daher wurde auf die von Gilbertson *et al.* beschriebene Synthese zurückgegriffen.^[21] Für die Vergleichsuntersuchungen wurden zwei Derivate synthetisiert, wobei der von Valin abgeleitete Ligand **5-32a** zuvor schon von Gilbertson *et al.* beschrieben wurde, während der von *tert.*-Leucin abgeleitete Ligand **5-32b** nicht literaturbekannt ist.



Schema 5.13 Synthese des Gilbertson-Systems (I)

Im ersten Schritt wurde eine Hydrophosphinierung von Acrylsäure mit Diphenylphosphan durchgeführt und das entstehende Phosphan **5-28** anschließend mit Natriumthiosulfat geschützt. In Abwandlung zu Gilbertsons Protokoll wurde die Amidsynthese mit Aminoalkoholen durchgeführt. Gilbertson verwendete auf dieser Stufe verschiedene Aminosäuremethylester, die anschließend noch mit LiAlH_4 reduziert werden mussten.^[21] Die Amidbildung unter Verwendung von EDC und HOBT verlief nur sehr schleppend. Die Produkte **5-30** konnten allerdings durch einfache Filtration über Silikagel von den

eingesetzten Edukten **5-29** und **5-01** abgetrennt werden. Die Zyklisierung der Amide mit Burgess' Reagenz^[17] lieferte außer den gewünschten Produkten **5-31** jeweils ein unbekanntes Nebenprodukt, welches nicht abgetrennt werden konnte. Daher wurden diese Gemische zur Entschützung mit Raney-Nickel eingesetzt und die so erhaltenen Liganden **5-32** direkt in die entsprechenden Iridium-Komplexe **5-33** überführt.



Schema 5.14 Synthese des Gilbertson-Systems (II)

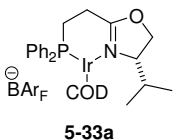
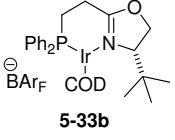
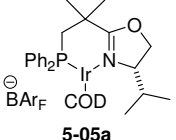
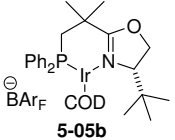
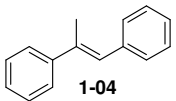
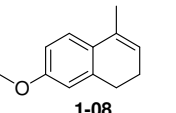
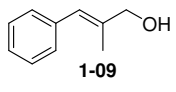
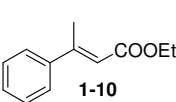
Im Vergleich mit der Synthese von *Neo*PHOX-Liganden, ist diese lineare Route sehr aufwendig und liefert nur sehr geringe Gesamtausbeuten. Bereits aus präparativer Sicht sind *Neo*PHOX-Liganden den von Gilbertson *et al.* beschriebenen Liganden deutlich überlegen.

5.3.2 Katalyse

Die beiden neuen Iridium-Komplexe **5-33a** und **5-33b** wurden in der enantioselektiven Hydrierung ausgewählter Olefine getestet. Dabei wurden Aktivitäten und Selektivitäten erhalten, die teilweise den mit *Neo*PHOX erhaltenen Werten ähnlich sind. Als Tendenz ist erkennbar, dass das Gilbertson-System **5-33a** mit *i*Pr-Rest in manchen Fällen etwas bessere Enantioselektivitäten als das analoge *Neo*PHOX-Derivat **5-05a** ergab, während mit dem *t*Bu-substituierten Ir-*Neo*PHOX-Komplex **5-05b** stets bessere Enantioselektivitäten als mit dem entsprechenden Gilbertson-Derivat **5-33b** erhalten werden konnten. So wurden mit *Neo*PHOX-Komplex **5-05b** 94% *ee* in der Hydrierung des Dihydronaphthalins **1-08** erhalten, während mit Komplex **5-33b** lediglich 71% *ee* erzielt werden konnten. Für den α,β -ungesättigten Ester **1-10** wurden mit *Neo*PHOX-Komplex **5-05b** 95% *ee* bei vollem Umsatz erhalten, während mit Derivat **5-33b** 87% *ee* bei einem Umsatz von 98% erreicht

werden konnte. Auch für *trans*- α -Methylstilben wurde mit **5-05b** ein um 6% höherer Enantiomerenüberschuss als mit **5-33b** erhalten (97% vs. 91%). Diese Ergebnisse zeigen einerseits, dass sterisch anspruchsvolle Oxazolin-Substituenten (z.B. *t*Bu) höhere Enantiomerenüberschüsse in der Hydrierung der hier getesteten Olefine geben, andererseits ist erkennbar, dass auch die geminale Dimethylgruppe zu einer Verbesserung der Katalysatorselektivität beitragen kann.

Tabelle 5.10

	 5-33a	 5-33b	 5-05a	 5-05b
 1-04	<i>ee</i> : 75% (<i>R</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 91% (<i>R</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 64% (<i>R</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 97% (<i>R</i>) U: 100%
 1-08	<i>ee</i> : 48% (<i>S</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 71% (<i>S</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 68% (<i>S</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 94% (<i>S</i>) U: 100%
 1-09	<i>ee</i> : 89% (–) U: 84%	<i>ee</i> : 93% (–) U: 73%	<i>ee</i> : 81% (–) U: 100%	<i>ee</i> : 94% (–) U: 100%
 1-10	<i>ee</i> : 79% [#] (<i>R</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 87% [#] (<i>R</i>) U: 98%	<i>ee</i> : 77% (<i>R</i>) U: 100%	<i>ee</i> : 95% (<i>R</i>) U: 100%

Bedingungen: 0.1 mmol Olefin, 1.0 Mol-% Ir-Komplex, 0.5 mL CH₂Cl₂, 50 bar H₂, 2 h; U: Umsatz (GC), *ee* (HPLC oder GC[#])

5.3.3 Röntgenstrukturanalyse

Von Komplex **5-33b** konnten Kristalle erhalten werden, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Verglichen mit dem analogen *Neo*PHOX-Komplex **5-05b** sind jedoch keine signifikanten Änderungen erkennbar. Als einziger Unterschied ist die stärkere Ausprägung der Boot-Konformation in Komplex **5-33b** nennenswert, welcher sich in einem kürzerem Ir–C2-Abstand bemerkbar macht. Ansonsten sind die Strukturen nahezu deckungsgleich.

Tabelle 5.11 Ausgewählte Bindungslängen und –winkel, Daten der Ir-*Neo*PHOX-Struktur zum Vergleich.

	5-33b	5-05b (1. Struktur)	5-05b (2. Struktur)
Ir–P	2.293(2)	2.274(2)	2.287(2)
Ir–N	2.106(1)	2.093(6)	2.099(6)
Ir–C2	3.340	3.458	3.444
P–Ir–N	87.11(3)	87.1(2)	86.8(2)

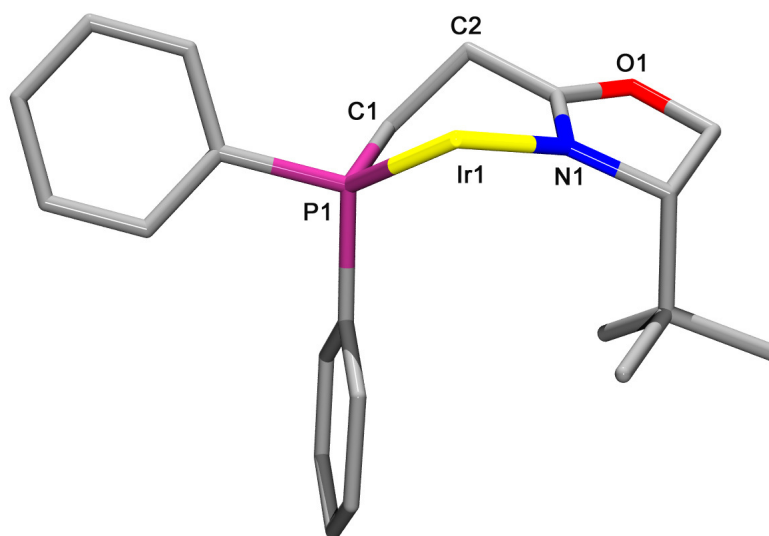


Abbildung 5.4 Struktur des Ir-Komplexes **5-33b**. COD und BAR_{F} -Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

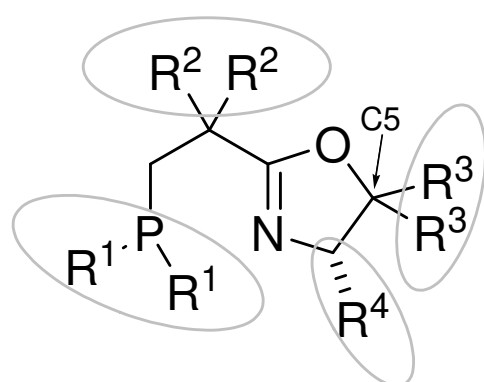
5.4 Optimierung der Ligandstruktur

Gemessen an den eingangs erwähnten Anforderungen, die an ein kommerzialisierbares Ligandensystem gestellt werden, konnten die meisten Kriterien für die Synthese *P*-Aryl-substituierter *Neo*PHOX-Derivate erfüllt werden. So sind sowohl die Liganden als auch die Komplexe in einer hohen Gesamtausbeute zugänglich, ohne dass besonders teure Reagentien eingesetzt werden müssen. Die Zyklisierung der Amide kann anstatt mit dem relativ teuren Burgess' Reagenz auch mit MsCl und NEt_3 durchgeführt werden und die gesamte Synthese wurde so entwickelt, dass eine chromatographische Reinigung der Zwischenstufen oder Komplexe nicht nötig ist. Eine Filtration über Silikagel ist jedoch auf der Stufe der Liganden und Komplexe erforderlich. Die Liganden haben sich als kaum oxidationsempfindlich herausgestellt, wenngleich sie nicht über einen längeren Zeitraum an Luft gelagert werden sollten. Leider konnte bisher nur ein einziger *Neo*PHOX-Ligand als

Feststoff erhalten werden. Die Iridium-Komplexe hingegen sind allesamt kristalline Verbindungen und können über Monate problemlos an Luft gelagert werden, ohne dass es zur Zersetzung kommt. Auch die Verfügbarkeit beider Enantiomere ist prinzipiell gegeben, allerdings ist die Verwendung der D-Form von Aminosäuren mit höheren Kosten verbunden.

Der Vergleich mit dem Gilbertson-System zeigte, dass die geminale Dimethylgruppe am *Neo*PHOX-Rückgrat nicht nur aus synthetischen Gründen wichtig ist. Mit Komplex **5-05b**, der diese geminalen Methylsubstituenten besitzt, konnten höhere Enantioselektivitäten erzielt werden, als mit Komplex **5-33b**, der keine Substituenten in dieser Position trägt.

Durch weitere systematische Variation der Ligandenstruktur sollten die Kostenbasis und die Eigenschaften der *Neo*PHOX-Liganden gezielt verbessert werden. Zu diesem Zweck boten sich Änderungen an verschiedenen Positionen an:



- R¹: fast keine weitere Variationsmöglichkeit, im Wesentlichen auf R¹ = Ar beschränkt
- R²: verschiedene Bausteine sind denkbar, aber nicht kommerziell erhältlich
- R³: C5-Disubstitution ist möglich
- R⁴: weitere Reste durch Verwendung anderer Aminosäuren sind denkbar

Abbildung 5.5 Allgemeine Struktur der *Neo*PHOX-Liganden

So wurden Variationen an R¹ und an R⁴ umfassend untersucht. Allerdings sind weitere Variationen der Phosphor-Substituenten möglich, wie beispielsweise die Verwendung von Bis(1-Naphthyl)phosphan, Bis(2-Naphthyl)phosphan,^[22] oder 5H-Benzo[b]phosphindol^[23]. Ob die Einführung solcher Gruppen aber zu verbesserten Eigenschaften der Liganden führt, ist fraglich. Zudem sind die meisten sekundären Phosphane entweder nicht käuflich oder sehr teuer, was die Kostenbasis der Liganden verschlechtern würde. Im Fall eines von Bis(1-Naphthyl)phosphan abgeleiteten Liganden wäre bei der Synthese entsprechender Iridium-Komplexe zudem zu beachten, dass es zu einer C_{Ar}-H-Aktivierung kommen könnte.^[4]

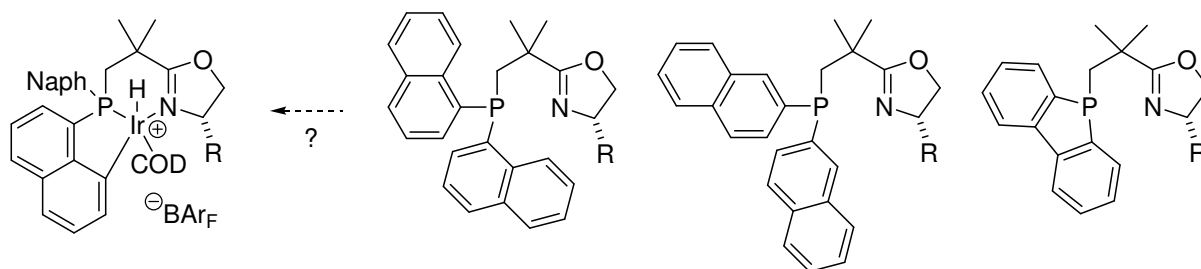


Abbildung 5.6 Weitere Variationsmöglichkeiten am Phosphor

Auch Variationen am Ligandenrückgrat sind möglich. Wie der Vergleich von *Neo*PHOX-Liganden mit den Gilbertson-Liganden zeigte, können die geminalen Substituenten einen positiven Einfluss auf die Selektivität in der enantioselektiven Hydrierung haben. Zwar sind außer 3-Chlorpivaloylchlorid keine weiteren denkbaren Bausteine käuflich erhältlich, aber die Synthese ähnlicher Verbindungen ist literaturbekannt.^[29] So besteht auch die Möglichkeit durch Einführung großer Substituenten am Ligandrückgrat physikalische Eigenschaften der Liganden wie z.B. deren Kristallisierbarkeit zu verbessern.

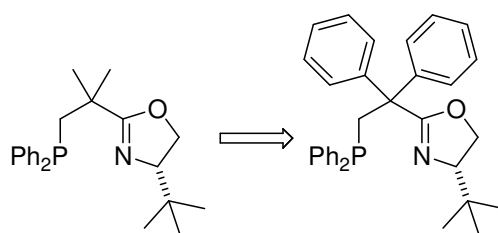


Abbildung 5.7 Weitere Variationsmöglichkeiten am Ligandrückgrat

Ein bedeutender Aspekt ist auch die Verfügbarkeit beider Ligandenantimere, die, wie bereits erwähnt, prinzipiell gegeben ist. Im Fall der ohnehin sehr teuren unnatürlichen Aminosäure *tert.*-Leucin erweist sich der extreme Preisunterschied zwischen L- und D-Form jedoch als großes Problem. Daher wäre eine Ligandstruktur wünschenswert, die sich nicht von *tert.*-Leucin ableitet, mit der aber ähnliche Ergebnisse in der enantioselektiven Hydrierung erhalten werden können.

typische Katalogpreise (Quelle: Aldrich, März 2009)

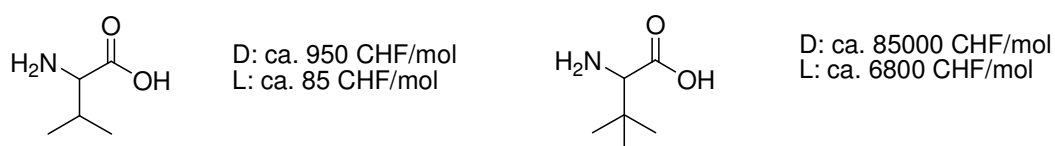


Abbildung 5.8 Preisvergleich der Ligandbausteine Valin und *tert.*-Leucin

Dieses Ziel könnte durch Einführung von Substituenten am C-5 Atom des Oxazolins ermöglicht werden. Entsprechende PHOX-Liganden mit C5-disubstituierten Oxazolinen wurden bereits von R. Stohler in der Iridium-katalysierten Hydrierung getestet.^[24] Ziel dabei war, ausgehend von Valin Liganden zu synthetisieren, die ähnliche Ergebnisse wie von *tert.*-Leucin abgeleitete Liganden liefern. Die Substituenten an C5 sollten durch sterische Wechselwirkung mit der *iPr*-Gruppe dafür sorgen, dass sich der *iPr*-Substituent wie ein *tert.*-Butylsubstituent verhält. Teilweise konnten hier gute Ergebnisse erzielt werden, wengleich kein genereller Trend erkennbar war. Vorteile, die diese Variation bietet, sind eine deutliche Verbesserung der Kostenbasis der Liganden sowie möglicherweise auch die Verbesserung physikalischer Eigenschaften.

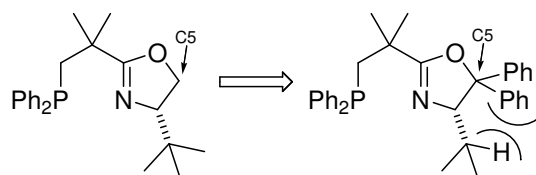
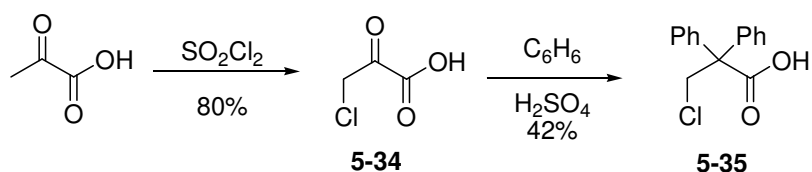


Abbildung 5.9 Weitere Variationsmöglichkeiten am Oxazolin

5.5 *NeoPHOX-Liganden mit Phenylsubstituenten am Ligandrückgrat*

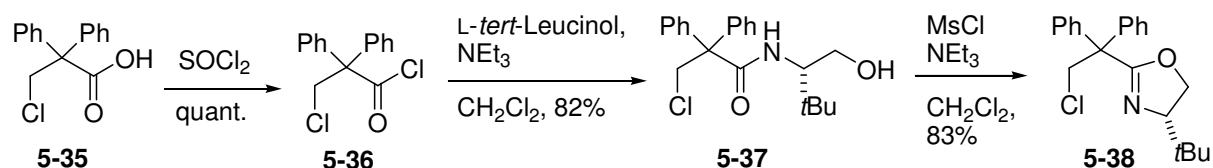
Von den bisher beschriebenen *NeoPHOX*-Liganden ist lediglich ein Vertreter ein Feststoff. Dies schränkt das Anwendungspotential dieser Liganden stark ein, da ölige, bzw. wachsartige Liganden nur schwer zu handhaben sind. Daher war es interessant zu untersuchen, ob durch die Einführung großer Substituenten am Ligandenrückgrat kristalline Liganden erhalten werden können. Zudem zeigte der Vergleich des *NeoPHOX*-Systems mit dem Gilbertson-System, dass die geminalen Substituenten einen positiven Einfluss auf die mit den Liganden erreichbare Enantioselektivität haben können. Ein alternativer Baustein mit geminalen Phenylsubstituenten ist Säure **5-35**, welche ausgehend von Brenztraubensäure in großem Maßstab und in wenigen Schritten synthetisiert werden kann.^[27] Durch die Substitution der Methylgruppen mit zwei Phenylsubstituenten sollten die neuen Liganden schließlich als Feststoffe erhalten werden können.

Zur Synthese von **5-35** wurde Brenztraubensäure mit SO_2Cl_2 chloriert. Die so erhaltene 3-Chlorobrenztraubensäure **5-34** wurde in einer Friedel-Crafts-artigen Reaktion mit Benzol zur Säure **5-35** umgesetzt. Die Synthese dieser Verbindung kann problemlos im 25 g-Maßstab ohne chromatographische Reinigung durchgeführt werden.



Schema 5.15 Synthese der Säure **5-35**

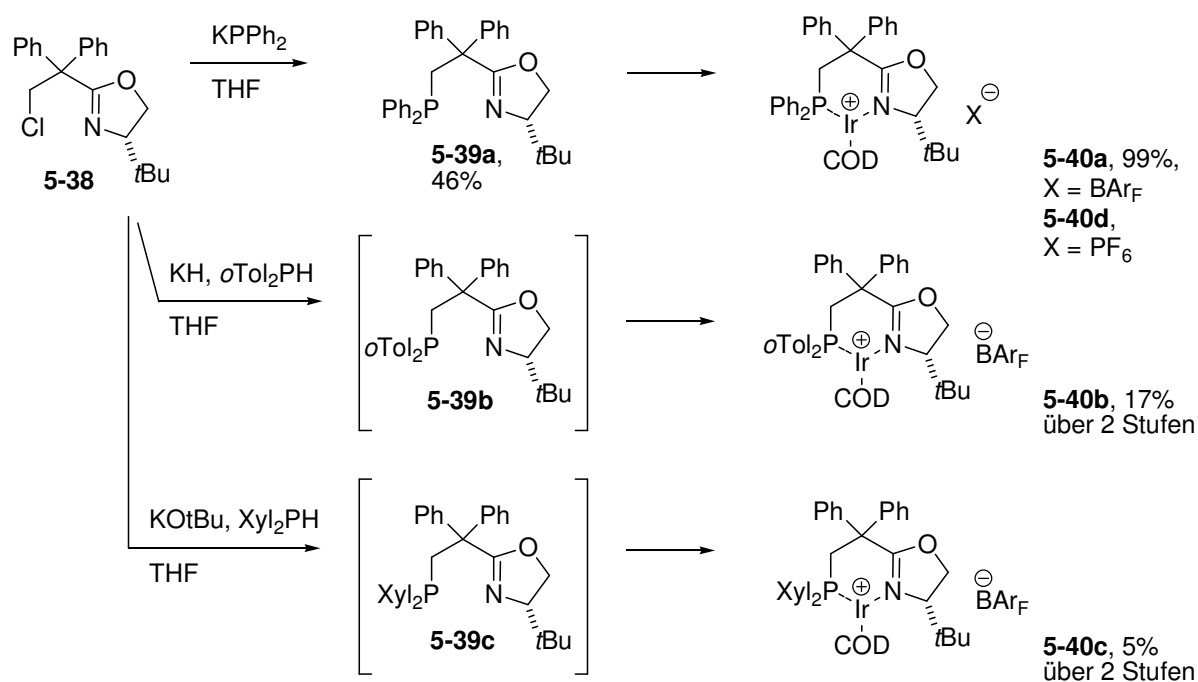
Das Säurechlorid **5-36** wurde anschließend quantitativ durch Chlorierung mit SOCl_2 erhalten^[21] und ohne weitere Reinigung zur Synthese des Amids **5-37** eingesetzt, welches in 82% Ausbeute erhalten werden konnte. Das Amid wurde durch Verwendung von MsCl/NEt_3 zum Oxazolin in 83% Ausbeute zyklisiert.



Schema 5.16 Synthese des Oxazolins **5-38**

Die Umsetzung dieses Oxazolins mit KPPH_2 verlief deutlich langsamer als die zuvor durchgeführte Reaktion mit den Oxazolinen **5-04**. Selbst nachdem die Lösung für 22 h zum Rückfluss erhitzt worden war, zeigte die Reaktionskontrolle mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie noch keinen vollständigen Umsatz. Wahrscheinlich führten die geminalen Phenylgruppen zu einer deutlich stärkeren sterischen Hinderung des Oxazolins und damit zu einer verlangsamten Substitutionsreaktion. Die Reaktion wurde vorzeitig beendet und der Ligand **5-39a** so in nur 46% Ausbeute als kristalliner Feststoff erhalten. Die Komplexbildung mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und der Anionenaustausch mit NaBAR_F verliefen jedoch nahezu quantitativ (99%). Die Synthese anderer Derivate verlief recht unbefriedigend, da die Liganden nicht in Reinform isoliert werden konnten. Einerseits war es nicht möglich die Liganden von nicht umgesetztem Oxazolin durch Chromatographie abzutrennen, andererseits war das Oxazolin zu schwerflüchtig, als dass es durch Vakuum-Destillation entfernt werden konnte. Daher

wurden Gemische aus Ligand und Oxazolin in der Komplexsynthese eingesetzt. Für die Synthese des Xylyl-substituierten Liganden **5-39c** wurde $\text{KO}t\text{Bu}$ statt KH als Base getestet, da Alkoholate in technischem Maßstab besser zu handhaben sind als Hydrid-Basen. Allerdings schien dies einen negativen Einfluss auf die Reaktion zu haben. Die Iridium-Komplexe **5-40b** und **5-40c** wurden in lediglich 17 bzw. 5% Ausbeute erhalten.



Schema 5.17 Synthese neuer *Neo*PHOX-Liganden und Komplexe

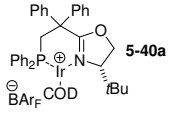
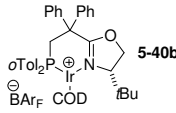
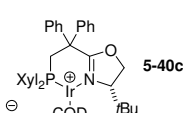
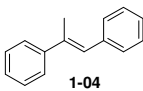
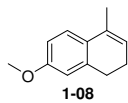
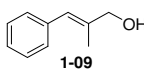
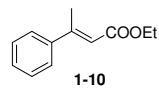
5.5.1 Katalyse

Diese drei neuen Komplexe wurden in der Hydrierung vier verschiedener Olefine getestet, wobei sich alle Komplexe unter den gewählten Bedingungen (S/C: 100, 2 h, 50 bar) als erstaunlich inaktiv und unselektiv herausstellten (Tabelle 5.12). Bereits für das Stilbenderivat **1-04** konnten in keinem Fall vollständige Umsätze erhalten werden und die erreichten Enantioselektivitäten waren sehr gering (1-04%). Nur bei der Hydrierung des Allylkohols **1-09** und des α,β -ungesättigten Esters **1-10** konnten bessere Enantioselektivitäten erreicht werden, wenngleich auch hier jeweils ohne vollständigen Umsatz.

Wieso mit diesen Liganden deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt wurden als mit den zuvor entwickelten *Neo*PHOX-Derivaten, ist nicht ohne weiteres erkennbar. Möglicherweise könnten jedoch strukturelle Unterschiede der Komplexe hier eine große Rolle spielen. Um

dies zu klären, wurde versucht, Kristalle dieser Verbindungen zu erhalten, die zur Röntgenstrukturanalyse geeignet sind.

Tabelle 5.12

	 5-40a	 5-40b	 5-40c
 1-04	21% ee (R) 65% U	5% ee (R) 68% U	5% ee (R) 94% U
 1-08	38% ee (S) 96% U	16% ee (S) 89% U	29% ee (S) 99% U
 1-09	ee: n.d.* ca 35% U	95% ee (-) 87% U	95% ee (-) 43% U
 1-10	82% ee (R) 27% U	79% ee (R) 59% U	88% ee (R) 75% U

Reaktionsbedingungen: 50 bar, 2 h, S/C: 100/1, 0.1 mmol Substrat, 0.5 mL CH₂Cl₂. * ee konnte auf Grund von Nebenprodukten nicht bestimmt werden

5.5.2 Röntgenstrukturanalyse

Da von keinem der Ir-BARF-Komplexe geeignete Kristalle erhalten werden konnten, wurde ausgehend von Ligand **5-39a** ein Ir-PF₆-Komplex (**5-40d**) synthetisiert, dessen Kristalle durch Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden.

Der Iridium-Komplex zeigt die typische Boot-Konformation des gebildeten 6-Ring-Chelats. Wichtige Bindungslängen und Bindungswinkel sind ähnlich zu den für **5-05a** gefundenen Werten. So werden für die Ir–P-Bindung 2.28 Å und für die Ir–N-Bindung 2.11 Å gefunden. Der P–Ir–N-Winkel beträgt 86.5 °. Die Abstände Ir–C-Abstände betragen für die *trans* zum Phosphor-Atom befindlichen COD-Kohlenstoffatome 2.20 bzw. 2.22 Å und 2.14 bzw. 2.15 Å für die *trans* zum Stickstoff-Atom befindlichen Atome. Es fällt allerdings auf, dass das Iridium-Ion im Gegensatz zu allen zuvor betrachteten *Neo*PHOX-Komplexen nicht

quadratisch-planar koordiniert ist. Der COD-Ligand ist zu der von den Atomen P, N und Ir aufgespannten Ebene verdreht.

Dies ist in Abbildung 5.10 verdeutlicht, in der zwei imaginäre C-Atome (C_{im1} und C_{im2}), die den geometrischen Mittelpunkt der jeweiligen C=C-Doppelbindungen bilden, die Olefin-Liganden ersetzen. Es ist deutlich zu sehen, dass beide C-Atome nicht in der P–Ir–N-Ebene liegen. Der so entstehende Diederwinkel ($C_{im1}-C_{im2}-P-N$) beträgt 11.4° .

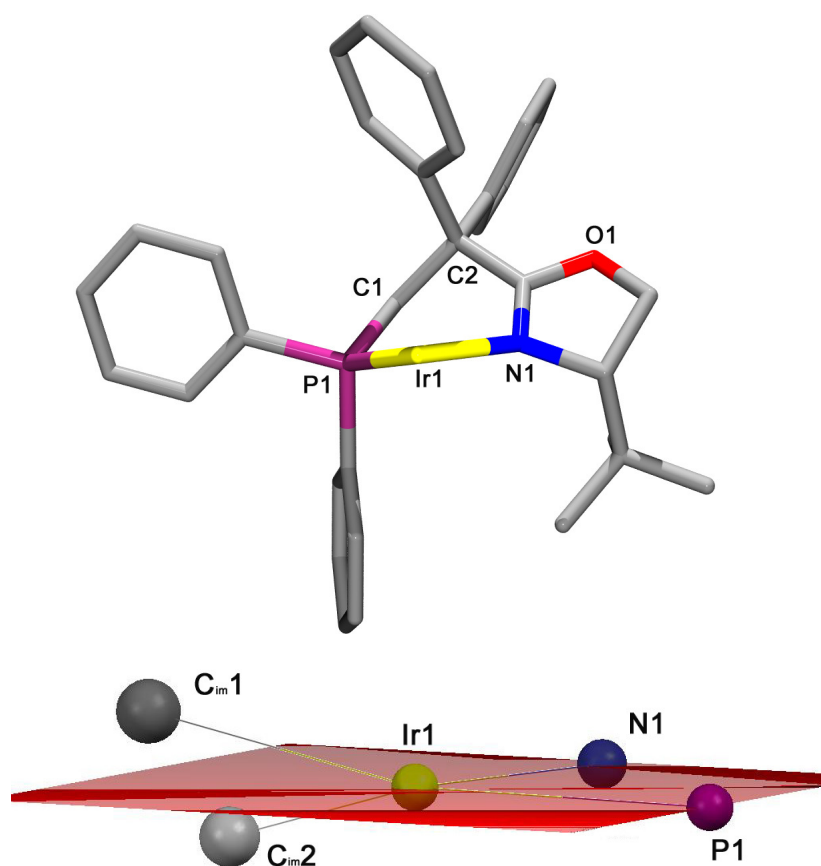


Abbildung 5.10 oben: Struktur des Ir-NeoPHOX-Komplexes **5-40d**. COD und PF_6^- -Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen; unten: von den Atomen Ir1, N1 und P1 aufgespannte Ebene. Die Atome C_{im1} und C_{im2} , die den Mittelpunkt der Doppelbindungen des COD-Liganden bilden liegen außerhalb dieser Ebene.

Diese ungewöhnliche Koordinationsgeometrie könnte auch Auswirkungen auf die Koordination des zu hydrierenden Olefins haben. Somit könnte auch das unterschiedliche Reaktionsverhalten dieser Komplexe erklärt werden. Eine offensichtliche Begründung für die deutlichen Unterschiede in der Hydrierung mit Liganden mit geminalen Phenylgruppen und mit geminalen Methylgruppen lässt sich aus der Röntgenstruktur nicht direkt ableiten.

Tabelle 5.13 Ausgewählte Bindungslängen und –winkel, Daten der Struktur von **5-05b** zum Vergleich.

	5-40d	5-05b (1. Struktur)	5-05b (2. Struktur)
Ir–P	2.279(1)	2.274(2)	2.287(2)
Ir–N	2.112(4)	2.093(6)	2.099(6)
Ir–C2	3.463	3.458	3.444
P–Ir–N	86.45(1)	87.1(2)	86.8(2)

5.5.3 Zusammenfassung

Auch wenn die Synthese der Liganden mit geminalen Phenylsubstituenten nicht optimiert wurde, so wird doch klar, dass auch *Neo*PHOX-Liganden mit alternativen Substituenten am Liganden-Rückgrat gut zugänglich sind. Die Einführung der hier gewählten Phenylgruppe, die zu kristallinen Liganden führen sollte, gelang, hatte aber schlechte Ergebnisse in der enantioselektiven Hydrierung zur Folge. Es zeigte sich weiter, dass die Reinigung der Liganden deutlich erschwert wurde, da unreaktiertes Oxazolin kaum vom Ligand abgetrennt werden kann. Daher konnte nur ein einziger Ligand in Reinform erhalten werden. Diese Ligand-Modifikation erscheint daher nicht sehr praktikabel, auch wenn später in der Pd-katalysierten allylischen Substitution mit Ligand **5-39a** sehr gute Ergebnisse erreicht werden konnten (s. Schema 5.1).

5.6 *Neo*PHOX-Liganden mit Phenylsubstituenten am Oxazolin

5.6.1 Einleitung

Remo Stohler konnte an PHOX-Liganden zeigen, dass die Einführung von Substituenten am C5-Atom eines Oxazolins zu einer strukturellen Veränderung führt, die bewirkt, dass sich ein ein 5,5'-disubstituierter, von Valin abgeleiteter Ligand oft wie ein *t*Butyl-PHOX-Ligand verhält.^[24, 30] Dies ist in Abbildung 5.7 verdeutlicht, in der die Röntgenstruktur eines C5-disubstituierten PHOX-Komplexes gezeigt ist. Die *iso*-Propylgruppe ist dabei so zum Iridium gedreht, wie es für eine *tert.*-Butylgruppe zu erwarten ist.

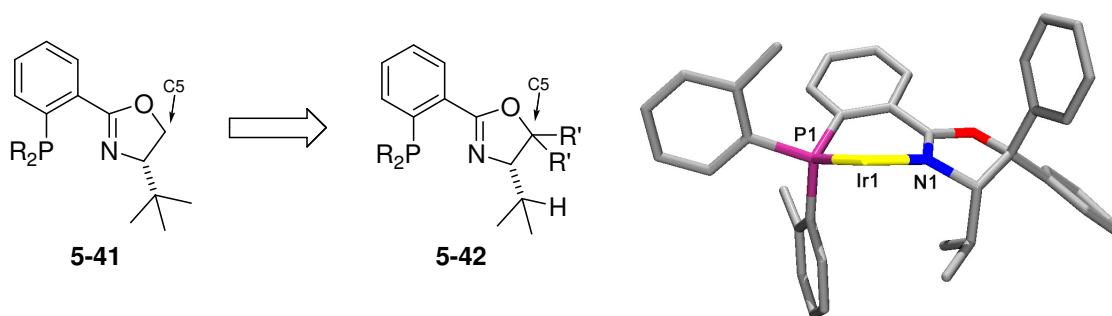
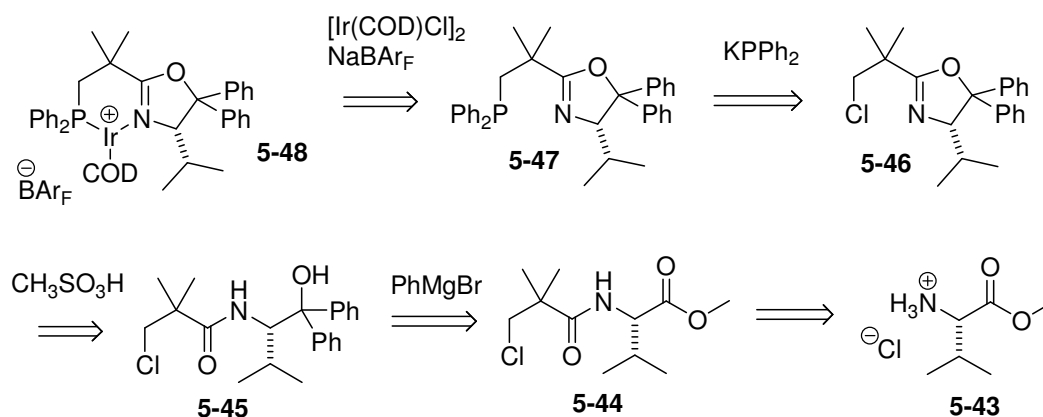


Abbildung 5.11 PHOX-Ligand und 5,5-disubstituierter PHOX-Ligand, sowie die Röntgenstruktur eines entsprechenden Ir-Komplexes.^[24]

Um eine deutlich kostengünstigere Basis für *Neo*PHOX-Systeme zu schaffen, sollte daher untersucht werden, ob C5-disubstituierte *Neo*PHOX-Liganden das ursprünglich entwickelte Ligandmotiv ersetzen können.

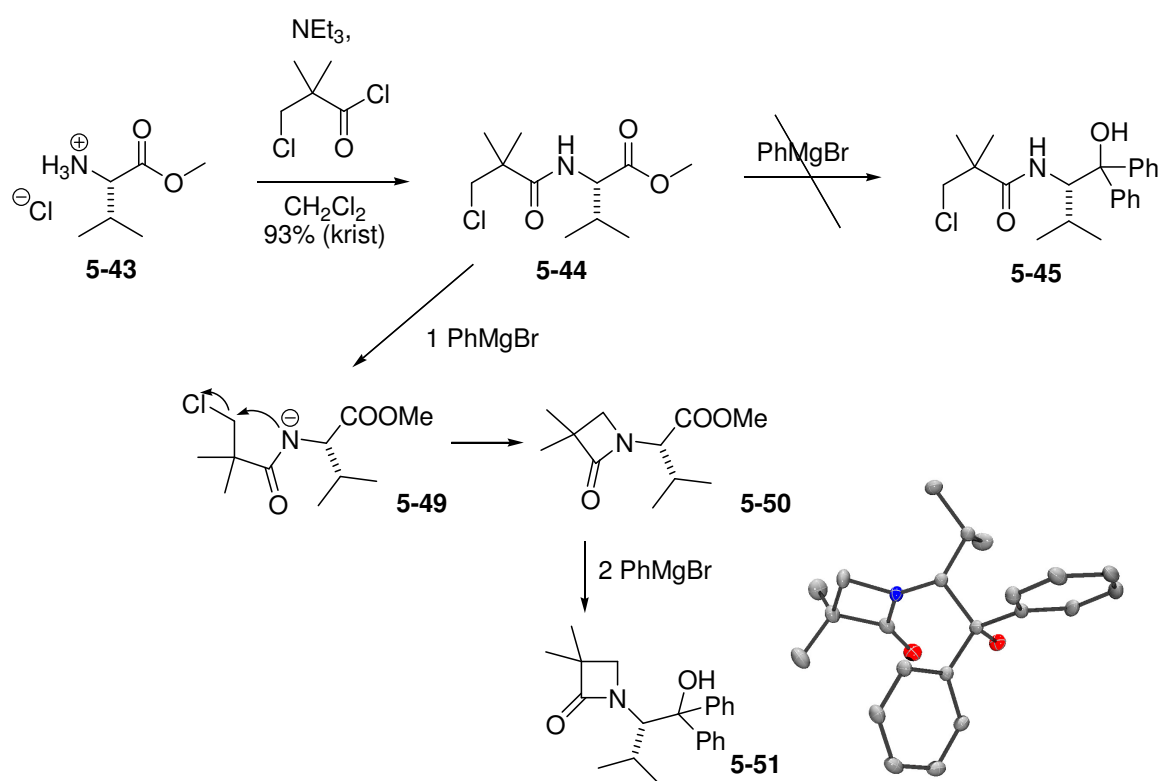
5.6.2 Retrosynthese und erste Synthesestrategie

Basierend auf Stohlers Ergebnissen wurde zunächst die nachfolgend abgebildete Syntheseroute entworfen: Der Komplex und der Ligand sollten analog den zuvor etablierten Synthesen dargestellt und das hierfür notwendige Oxazolin durch Zyklisierung des Amids **5-45** synthetisiert werden. Dieses Amid wäre durch Grignard-Addition den Ester **5-44** zugänglich, welcher durch Umsetzung von L-Valin-Methylester-Hydrochlorid (**5-43**) mit 3-Chlorpivaloylchlorid hergestellt werden könnte.



Schema 5.18 Retrosynthetische Analyse 5,5-disubstituierter *Neo*PHOX-Liganden

Die Synthese des Amids **5-44** ausgehend von **5-43** verlief problemlos und das Produkt konnte durch Umkristallisation gereinigt werden (93%). Die nachfolgende Grignard-Addition verlief ebenfalls selektiv, lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt **5-45**. Es wurde stattdessen das β -Lactam **5-51** (47%) erhalten, welches durch Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei identifiziert werden konnte.

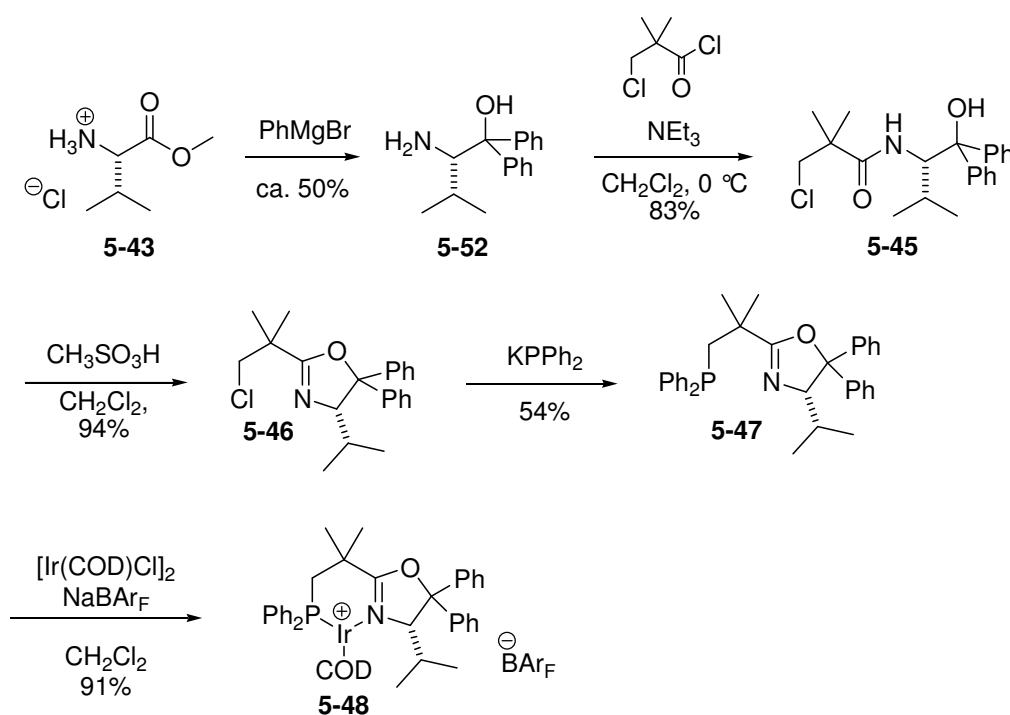


Schema 5. 19 Unerwartete Synthese des β -Lactams **5-51**

Dieses zunächst erstaunliche Ergebnis steht im Einklang mit literaturbekannten Synthesen,^[31] in denen die Darstellung verschiedener β -Lactame ausgehend von 3-Chlorpivaloylamiden berichtet wird. Im hier vorliegenden Fall wird das Amid zunächst mit dem ersten Äquivalent PhMgBr deprotoniert (**5-49**). Durch den Thorpe-Ingold Effekt^[32] liegt der negativ geladene Stickstoff in mit der Chlormethylgruppe in einer Ebene, und es kommt so sehr leicht zu der beobachteten Zyklisierung (**5-50**). Anschließend addieren zwei weitere Äquivalente PhMgBr an die Estergruppe und bilden so das Produkt **5-51**. Damit ist die entworfene Synthese ohne aufwendige Schutzgruppenchemie nicht durchführbar.

5.6.3 Zweite Synthesestrategie

Als Alternative wurde eine Synthese analog zu der bereits entwickelten Route für *NeoPHOX* verfolgt. Hierzu wurde der substituierte Aminoalkohol **5-52** ausgehend von L-Valin-Methylester-Hydrochlorid nach einer literaturbekannten Methode hergestellt.^[33] Dabei wird ein hoher Überschuss an Grignardreagenz benötigt (10 Äquivalente). Der Aminoalkohol konnte in 50% Ausbeute nach Kristallisation erhalten werden. Die niedrige Ausbeute ist auf die aufwendige Kristallisation und die nicht optimierten Synthesebedingungen zurückzuführen.



Schema 5.20 Synthese des 5,5-disubstituierten Ir-*NeoPHOX*-Komplexes **5-48**

Die anschließende Amidbildung zu **5-45** verlief problemlos (83%) und die nachfolgende Zyklisierung mit Methansulfonsäure gelang überraschend gut. Nach Filtration zur Abtrennung eines in geringen Mengen entstandenen Feststoffs konnte das Produkt **5-46** in 94% Ausbeute als Öl erhalten werden. Eine Vakuum-Destillation wurde nicht durchgeführt, erscheint aber aufgrund der gaschromatographischen Eigenschaften des Oxazolins **5-46** als möglich.

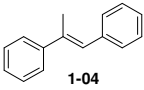
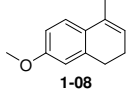
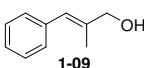
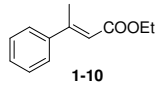
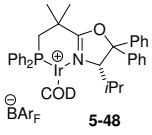
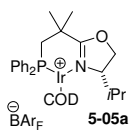
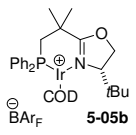
Die Ligandensynthese wurde nach zuvor etabliertem Protokoll durchgeführt, ergab jedoch nur eine Ausbeute von 54%, wobei der Ligand **5-47** nicht als Feststoff erhalten wurde. Die Komplexsynthese mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und NaBAR_F verlief problemlos und ergab Komplex **5-48** als orangenen kristallinen Feststoff in 91% Ausbeute.

5.6.4 Anwendung in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung

Zum Vergleich der Aktivität und Selektivität der etablierten *Neo*PHOX-Derivate mit dem C5-disubstituierten Derivat **5-48**, wurden Hydrierungen mit vier verschiedenen Alkenen durchgeführt. Dazu wurden die Iridium-Präkatalysatoren **5-48**, **5-05a**, sowie **5-05b** unter identischen Bedingungen eingesetzt.

Die Ergebnisse sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen, wobei manche Einträge leicht von den zuvor erhaltenen Resultaten (s. Tabellen Tabelle 5.2, Tabelle 5.6 und Tabelle 5.8) abweichen.

Tabelle 5.14

	 1-04	 1-08	 1-09	 1-10
 5-48	19% <i>ee</i> (<i>R</i>) 93% U	35% <i>ee</i> (<i>S</i>) >99% U	84% <i>ee</i> (-) >99% U*	63% <i>ee</i> (<i>R</i>) 41% U
 5-05a	74% <i>ee</i> (<i>R</i>) >99% U	53% <i>ee</i> (<i>S</i>) 89% U	88% <i>ee</i> (-) >99% U*	85% <i>ee</i> (<i>R</i>) >99% U
 5-05b	97% <i>ee</i> (<i>R</i>) >99% U	92% <i>ee</i> (<i>S</i>) >99% U	83% <i>ee</i> (-) >99% U*	95% <i>ee</i> (<i>R</i>) >99% U

Reaktionsbedingungen: 50 bar, 2 h, S/C: 100/1, 0.1 mmol Substrat, 0.5 mL CH₂Cl₂. *Bildung von Nebenprodukten, Selektivität <100%.

Es ist ersichtlich, dass das C5-disubstituierte Derivat **5-48** in nahezu allen Fällen schlechtere Resultate lieferte als die nicht-substituierten Derivate **5-05a** und **5-05b**. Die leicht höhere Enantioselektivität, die bei der Hydrierung des Allylkohols **1-04** mit **5-48** erreicht wurde, wird durch einen höheren Anteil an nicht-identifiziertem Nebenprodukt relativiert.

Dass die Einführung von Substituenten am C5-Atom einen derartigen Selektivitätsverlust nach sich zieht, ist erstaunlich. Vielmehr wäre zu erwarten gewesen, dass Ergebnisse erreicht werden können, die zumindest zwischen den Werten liegen, die mit Komplex **5-05a** und **5-05b** erhalten wurden. Das Konzept, durch eine C5-Disubstitution am Oxazolin *tert.*-Leucin durch Valin ersetzen zu können, scheint nicht allgemein anwendbar zu sein.

5.6.5 Röntgenstrukturanalyse

Aus einer gesättigten Lösung des Komplexes **5-48** konnten Kristalle erhalten werden, die zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Aus der Struktur ist klar erkennbar, dass die *iso*-Propyl-Gruppe tatsächlich so gedreht ist, dass sie sich wie eine *tert.*-Butyl-Gruppe orientiert. Ansonsten ist die Struktur dieses Komplexes nahezu deckungsgleich mit der Struktur die für von Komplex **5-05b** erhalten wurde. Auch für den COD-Liganden werden keine Auffälligkeiten gefunden. Daher sind die schlechteren Ergebnisse in der asymmetrischen Hydrierung auch in diesem Fall nicht durch Analyse der Röntgenstruktur erklärbar.

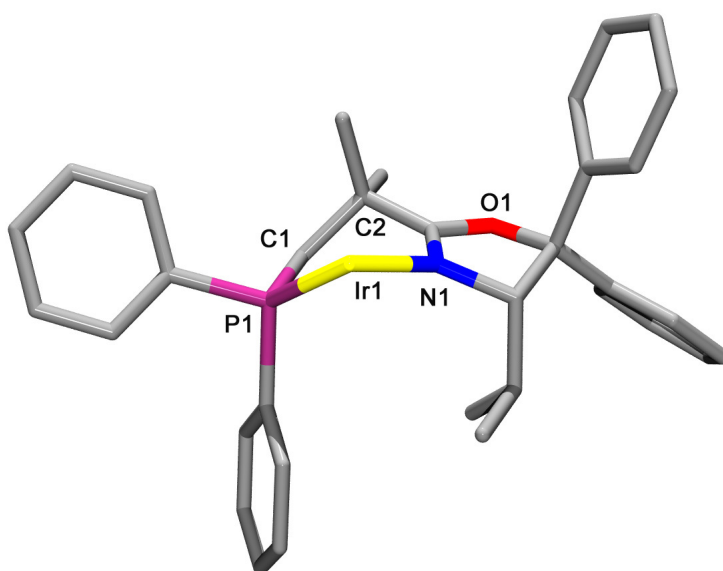


Abbildung 5.12 Struktur des Ir-NeoPHOX-Komplexes **5-48**. COD und BAr_F-Gegenion aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Tabelle 5.15 Ausgewählte Bindungslängen und –winkel, Daten der Struktur von **5-05b** zum Vergleich.

	5-48	5-05b (1. Struktur)	5-05b (2. Struktur)
Ir–P	2.284(5)	2.274(2)	2.287(2)
Ir–N	2.097(2)	2.093(6)	2.099(6)
Ir–C2	3.425	3.458	3.444
P–Ir–N	88.4(1)	87.1(2)	86.78(2)

5.6.6 Fazit

Basierend auf den Beobachtungen von Stohler^[24, 30] wurde ein 5,5'-disubstituiertes *Neo*PHOX-Derivat synthetisiert und in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung ausgewählter Alkene eingesetzt.

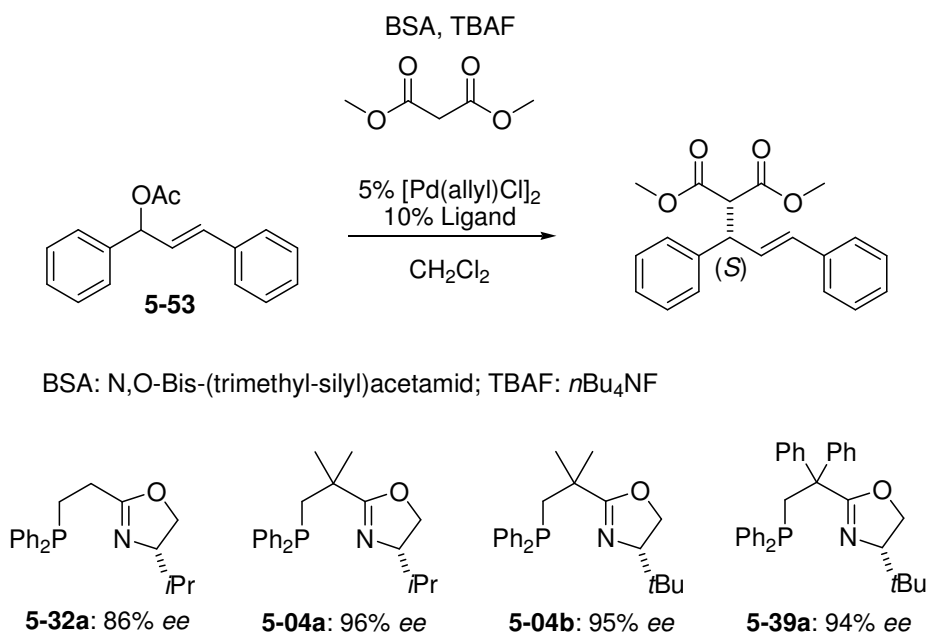
Die Synthese verlief weitgehend problemlos, wurde aber nicht optimiert. Hervorzuheben ist die einfache und sauber verlaufende Zyklisierung des Amids **5-45** zum Oxazolin **5-46** durch Methansulfonsäure. Erstaunlicherweise wurde der Ligand trotz der beiden zusätzlichen Phenylgruppen nicht als kristalliner Feststoff erhalten.

In der asymmetrischen Hydrierung zeigte dieser neue Komplextyp unerwartet schlechte Ergebnisse, welche auch nicht durch Analyse der Röntgenstruktur erklärt werden konnten. In dieser Form ist dieser Ligandtyp mit den bereits entwickelten *Neo*PHOX-Systemen nicht konkurrenzfähig. Daher wurden von weiteren Arbeiten auf dem Gebiet der C5-Substitution abgesehen.

5.7 Weitere Anwendungen

Einige der *Neo*PHOX-Liganden wurden in der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution von (*E*)-1,3-Diphenylallylacetat (**5-53**) eingesetzt, um sie mit den von Gilbertson *et al.* synthetisierten Liganden zu vergleichen.^[21]

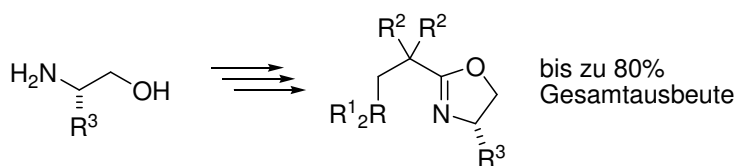
Dabei konnten mit allen getesteten *Neo*PHOX-Derivaten sehr hohe Enantiomerenüberschüsse erhalten werden (94-96%). Auch mit Ligand **5-39a**, der zuvor enttäuschende Resultate in der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung ergab, konnten hervorragende Enantiomerenüberschüsse erhalten werden (94%). Dieses Ergebnis zeigt, dass *Neo*PHOX-Liganden mit geminalen Phenylsubstituenten zwar nicht für die Ir-katalysierte Hydrierung, aber dennoch für andere Reaktionen sehr interessant sein können.



Schema 5.21 *Neo*PHOX-Liganden in der Pd-katalysierten allylischen Substitution

5.8 Zusammenfassung und Ausblick

*Neo*PHOX-Liganden sind eine neue, einfach zugängliche chirale P,N-Liganden. Sie sind in nur drei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichen Reagenzien mit Gesamtausbeuten von bis zu 80% zugänglich.



Schema 5.22

Im Gegensatz zu den strukturell ähnlichen SimplePHOX-Liganden sind sie weitgehend luftstabil und somit sehr einfach zu handhaben. In der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung können für verschiedene Olefinklassen teils hervorragende Enantioselektivitäten erreicht werden.

Auch Anwendungen in anderen metallkatalysierten Reaktionen, wie beispielsweise der Pd-katalysierten allylischen Substitution, sind erfolgsversprechend. Mit diesen Eigenschaften sind *Neo*PHOX-Liganden auch im Hinblick auf eine mögliche Kommerzialisierung interessant.

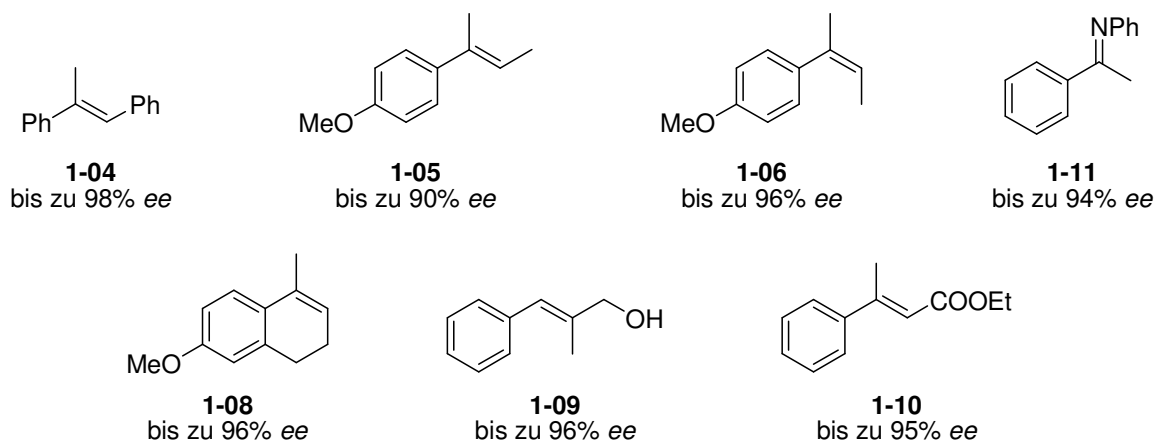
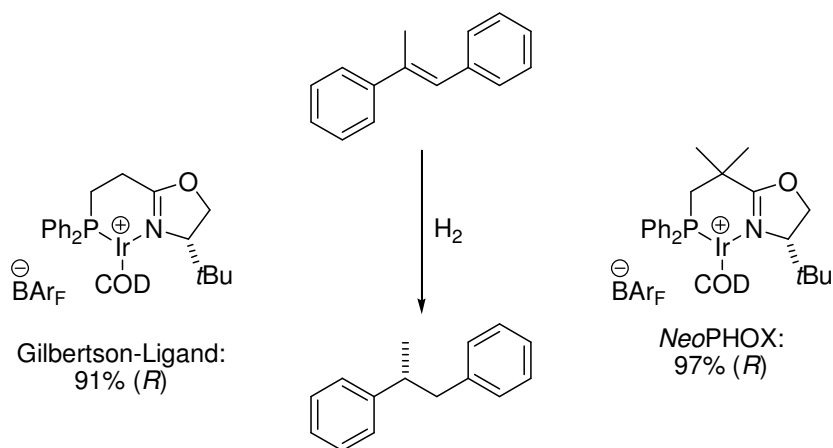


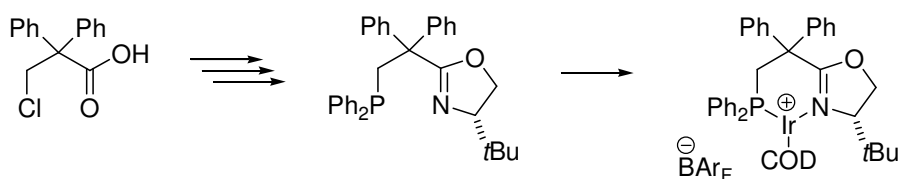
Abbildung 5.13

Darüberhinaus wurde versucht, die Eigenschaften dieser Liganden sowie deren Kostenbasis weiter zu verbessern. Hierzu wurde zunächst der Einfluss der geminalen Substituenten am Ligandenrückgrat untersucht. So wurden Liganden ohne Rückgratsubstituenten synthetisiert (Gilbertson-System) und in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung getestet.



Schema 5.23

Hierbei zeigten sich die *NeoPHOX*-Liganden überlegen, weshalb alternative *NeoPHOX*-Derivate mit geminalen Phenylgruppen synthetisiert wurden. Die nötigen Ligandenbausteine und die davon abgeleiteten Liganden waren leicht zugänglich.



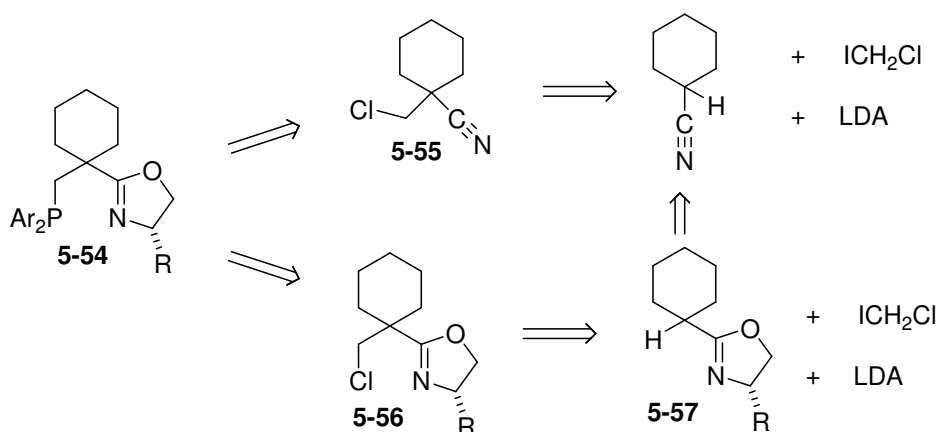
Schema 5.24

Allerdings führten diese geminalen Phenylgruppen zu starken Aktivitäts- und Selektivitätsverlusten in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung. In der Pd-katalysierten allylischen Substitution hingegen konnte auch mit diesem Liganden eine sehr hohe Enantioselektivität erzielt werden.

Um das teure *tert.*-Leucin als Ligandbaustein zu ersetzen, wurden von Valin abgeleitete Liganden mit Substituenten in der C5-Position des Oxazolins entwickelt. Es wurde erhofft, dass sich diese Liganden auf Grund sterischer Wechselwirkungen der *iPr*-Gruppe mit den C5-Substituenten wie von *tert.*-Leucin abgeleitete Liganden verhalten und somit teures *tert.*-Leucin durch günstiges Valin als Baustein ersetzt werden kann. Solche Ligandvariationen wurden bereits für PHOX-Liganden in der Literatur beschrieben. Es konnte zwar durch Röntgenstrukturanalyse des C5-disubstituierten Ir-Komplexes gezeigt werden, dass sich die *iPr*-Gruppe im Festkörper tatsächlich wie eine *tBu*-Gruppe orientiert, in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung wurden jedoch mit dem C5-disubstituierten Liganden deutlich schlechtere Umsätze und Enantioselektivitäten als mit den unsubstituierten *Neo*PHOX-Liganden erhalten.

Auch wenn mit den bisher untersuchten Veränderungen der *Neo*PHOX-Struktur keine Verbesserungen der Ligandeneigenschaften erzielt werden konnten, können weitere Untersuchungen für ein tieferes Verständnis über die Korrelation zwischen Ligandstruktur und deren Einfluss auf die Iridium-katalysierte Hydrierung und andere metallkatalysierte Reaktionen sorgen.

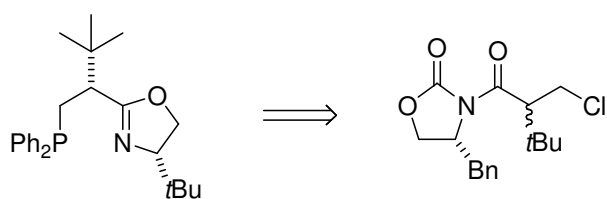
Beispielsweise sind auch Liganden wie **5-54** mit Spiro-Gruppen am Rückgrat interessant, die von Cyclohexannitril abgeleitet werden können. So ist die Synthese des Nitrils **5-55** durch Chlormethylierung von Cyclohexannitril beschrieben.^[28]



Schema 5.25 Alternatives *Neo*PHOX-Rückgrat (I)

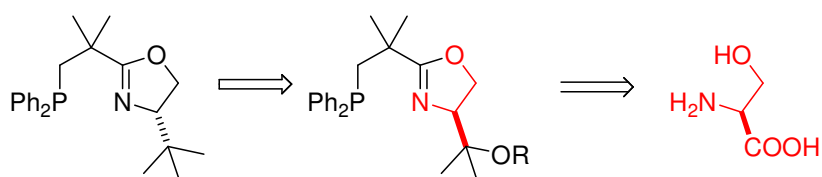
Alternativ wäre auch eine Ligandsynthese ausgehend von Oxazolinen wie **5-57** denkbar, die durch Deprotonierung und anschließende Alkylierung in Oxazoline wie **5-56** überführt werden könnten.

Prinzipiell ist auch die Einführung eines zweiten Stereozentrums am Ligandenrückgrat möglich, um so einen konformationellen Anker in die Ligandenstruktur einzuführen. Dies ist zwar im Hinblick auf eine Kommerzialisierung der Liganden nicht interessant, da die Synthese derartiger Ligandenrückgrate sehr aufwendig wird.^[29] Für ein tieferes Verständnis des Einflusses der Rückgrat-Substituenten erscheint eine Untersuchung hier aber sinnvoll.



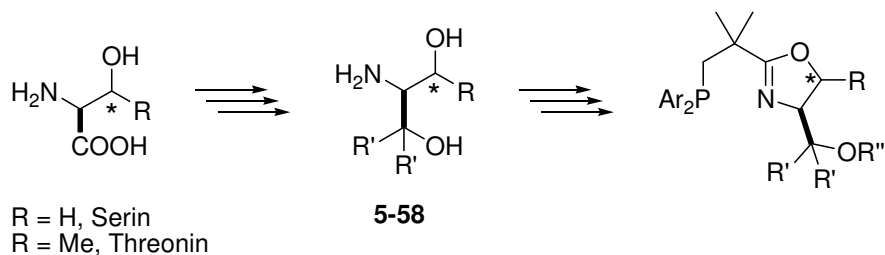
Schema 5.26 Alternatives *Neo*PHOX-Rückgrat (II)

Auch die Synthese der Liganden ausgehend von anderen Aminosäuren ist denkbar. Da allerdings die sterisch anspruchsvolle *tert.*-Butylgruppe in vielen Fällen die höchsten Enantioselektivitäten induzieren konnte, sind vor allem Liganden interessant, die eine mindestens ebenso sterisch anspruchsvolle Gruppe besitzen. Blankenstein^[25] und Franzke^[26] konnten bereits zeigen, dass sich solche Liganden von von Threonin oder Serin ableiten lassen und teils gute Ergebnisse in der Iridium-katalysierten Hydrierung geben.



Schema 5.27

So bieten sich auch für *Neo*PHOX-Liganden sowohl Serin als auch Threonin an, die in beiden enantiomeren Formen erhältlich und nach Literaturvorschrift in Diole des Typs **5-58** überführbar sind.^[34] Durch geeignete Wahl des Substituenten R" sollten somit Liganden zugänglich sein, die mit von *tert.*-Leucin abgeleiteten Liganden vergleichbar sind.



Schema 5.28

Um das Potential der *Neo*PHOX-Ligandklasse umfassender zu untersuchen, sind zudem weitere Anwendungen in anderen Metall-katalysierten Reaktionen notwendig. Hierzu bieten sich gerade solche Reaktionen an, bei denen mit P,N-Liganden wie beispielsweise *t*-Butyl-PHOX hervorragende Ergebnisse erzielt werden konnten.^[35-31]

5.9 Literatur

- [1] "Privileged Ligands": T. P. Yoon and E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691; P,N-Liganden: A. Pfaltz, W. J. Drury III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5723; G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336; M. Peer, J. C. de Jong, M. Kiefer, T. Langer, H. Rieck, H. Schell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7547; chirale Pyridin-Liganden: H.-L. Kwong, H.-L. Yeung, C.-T. Yeung, W.-S. Lee, C.-S. Lee, W.-L. Wong, *Coordination Chemistry Reviews* 2007, 251, 2188; chirale Schwefel-Liganden: M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133; *P*-stereogene Liganden: A. Grabulosa, J. Granella, G. Muller, *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, 251, 25; Ferrocen-Liganden: R. G. Arrayás, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7674; SPO-Liganden: L. Ackermann, *Synthesis*, **2006**, 10, 1557; axial chirale Liganden: M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1801; planar chirale Liganden: G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 853; monodentate Phosphor-Liganden: G. Erre, S. Enthaler, K. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252, 471; A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1267;
- [2] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1240; H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth.*

- Catal.* **2003**, *345*, 103; J.-P. Genet, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908; H.-U. Blaser, M. Thommen, *Chimica Oggi*, **2003**, *21*, 27; siehe auch Ref. [3]
- [3] F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40.
- [4] F. Menges, Dissertation, Universität Basel, **2004**.
- [5] S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023.
- [6] S. P. Smidt, Dissertation, Universität Basel, **2003**.
- [7] C. Hedberg, K. Källström, P. Brandt, L. K. Hansen, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2995.
- [8] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Heterocycles* **2008**, *76*, 771.
- [9] A. Streitwieser Jr., *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 571.
- [10] A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, M. McKennon, DE 4232505.
- [11] A. Baeza, A. Pfaltz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] R. A. Rossi, S. M. Palacios, A. N. Santiago, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4654.
- [13] J. F. Bunnett, J. Kook. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463.
- [14] J. S. Duca, Jr., M. H. Gallego, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2626.
- [15] E. C. Ashby, R. Gurumurthy, R. W. Riddlehuber, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5832.
- [16] A. Muth, O. Walter, G. Huttner, A. Asam, L. Zsolnai, C. Emmerich, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *468*, 149.
- [17] C. Lamberth, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 518.
- [18] M. R. Krout, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181.
- [19] D. G. Blackmond, A. Lightfoot, A. Pfaltz, T. Rosner, P. Schnider, N. Zimmermann, *Chirality* **2000**, *12*, 442.
- [20] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñéñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71.
- [21] S. R. Gilbertson, C. W. T. Chang, *Chem. Commun.* **1997**, 975; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8424.
- [22] C. F. Hobbs, W. S. Knowles, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4422.
- [23] P. Eisenberger, I. Kieltsch, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575.
- [24] R. Stohler, Dissertation, Universität Basel, **2006**.
- [25] J. Blankenstein, Dissertation, Universität Basel, **2001**.
- [26] A. Franzke, Dissertation, Universität Basel, **2006**.
- [27] H. E. Zaugg, B. W. Horrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3004.
- [28] I. A. Cliffe, R. S. Todd, A. C. White, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1757.
- [29] A. Fadel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 531.

- [30] R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, 9, 1431; siehe auch: É. Bélanger, M.-F. Pouliot, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2201.
- [31] C. J. Easton, S. G. Love, P. Wang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 277.
- [32] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080.
- [33] V. Kelsen, P. Pierrat, P. C. Gros, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 10693.
- [34] G. Umbrecht, Dissertation, Universität Basel, **1993**.
- [35] O. Loiseleur, M. Hayashi, N. Schmees, A. Pfaltz, *Synthesis* **1997**, 11, 1338.
- [36] S. Yao, S. Saaby, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2435.
- [37] T. D. Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270.
- [38] C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8966.
- [39] J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6924; J. T. Mohr, T. Nishimata, D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11348; S. C. Marinescu, T. Nishimata, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1039.
- [40] M. J. Cook, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9302.
- [41] J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8108.

Kapitel 6 ASYMMETRISCHE SYNTHESE VON SESQUITERPENEN UND NORSEQUITERPENEN

6.1 Einleitung

Das Tetrahydronaphthalin-Motiv wird in einer Vielzahl von Naturstoffen angetroffen. Viele dieser Moleküle weisen ein Stereozentrum in einer oder in beiden benzylicischen Positionen auf. Beispiele solcher Naturstoffe sind Ergogorgianen^[1], Demethylmethoxycalamenen^[2], Methoxycalamenen^[3], oder Pseudopteroxazol^[4].

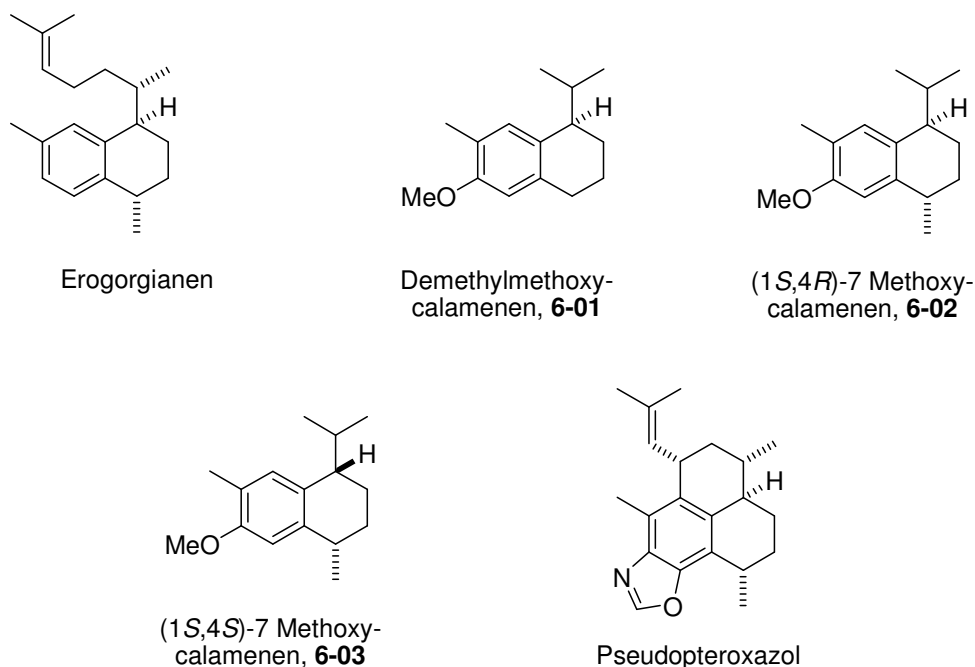


Abbildung 6.1 Das Tetrahydronaphthalin-Motiv in ausgewählten Naturstoffen.

Die Calamenene sind unter derartigen Tetrahydronaphthalinen eine der strukturell einfachsten Substanzklassen, über deren biologische Aktivität bisher allerdings wenig bekannt ist. Es handelt sich dabei um Sesquiterpene, die an beiden benzylicischen Positionen Stereozentren aufweisen, deren relative Konfiguration sowohl *cis* als auch *trans* sein kann. Ein strukturell einfacherer Vertreter der Calamenen-Familie ist das Demethylmethoxycalamenen **6-01**, welches von Bohlmann *et al.* aus der nordamerikanischen Pflanze *Heterotheca Grandiflora* isoliert wurde und ein einziges Stereozentrum besitzt.^[2] Es handelt sich dabei um ein Norsesquiterpen, für das cytotoxische Wirkung nachgewiesen werden konnte.^[6]

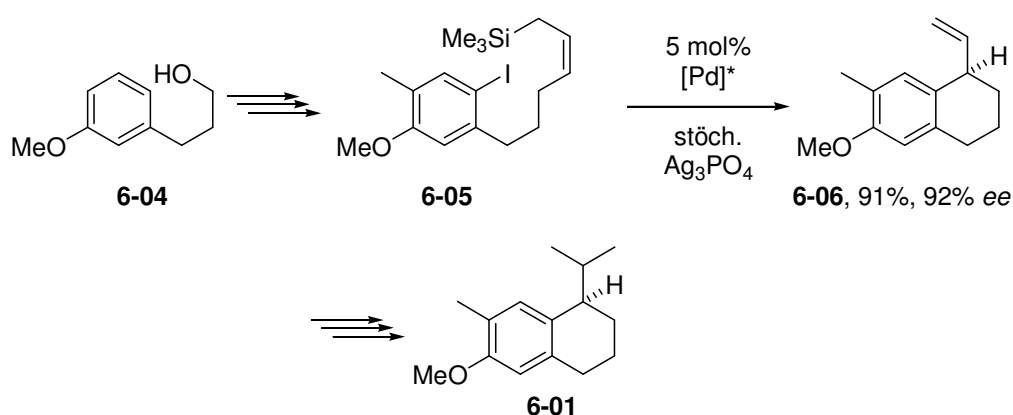
Obwohl die Strukturen natürlich vorkommender Tetrahydronaphthaline mitunter recht einfach anmuten, stellen sie aus synthetischer Sicht oft eine Herausforderung dar. Die Methoden, die zum stereoselektiven Aufbau solcher Moleküle entwickelt wurden, sind vielfältig und oft recht kompliziert. Einige Beispiele solcher Methoden werden nachfolgend an Beispielen zur Synthese von (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen und einiger Calamenenderivate erläutert.

6.2 Literaturbekannte Synthesen chiraler Tetrahydronaphthaline

6.2.1 Totalsynthesen von Demethylmethoxycalamenen und ähnlicher Verbindungen

6.2.1.1 Intramolekulare, enantioselektive Heckreaktion

Tietze und Raschke berichteten erstmals 1995 und 1996 in zwei Publikationen über die Totalsynthese und die biologische Aktivität von (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen (**6-01**).^[5, 6] Durch Röntgenstrukturanalyse eines Intermediats wurde weiterhin die absolute Konfiguration bestimmt. Ausgehend von 3-(3-Methoxyphenyl)propan-1-ol **6-04** konnte das Zielmolekül in 9 Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 12% und einem Enantiomerenüberschuss von 92% erhalten werden.



Schema 6.1 Intramolekulare, enantioselektive Heckreaktion nach Tietze *et al.*^[5,6]

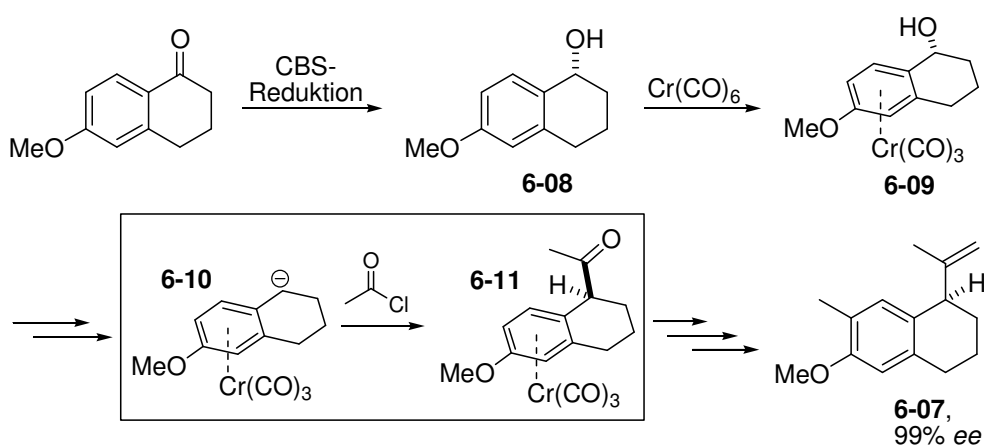
Das Stereozentrum wurde durch eine intramolekulare, enantioselektive Heckreaktion erzeugt, in der das Allylsilan **6-05** mithilfe eines Pd-BINAP-Katalysators und einer stöchiometrischen Menge Silberphosphat zum Vinyl-substituierten Tetrahydronaphthalin **6-06** zyklisiert wurde

(91%, 92% *ee*). Daraus konnte (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen in drei weiteren Stufen erhalten werden. Das Zielmolekül zeigte cytotoxische Wirkung gegen bronchiale Krebszellen.

6.2.1.2 Acylierung eines chiralen Chromtricarbyl-Komplexes

Ein Beispiel für die Synthese des strukturell verwandten Tetrahydronaphthalins **6-07** wurde 2003 von Schmalz *et al.* vorgestellt.^[7] In dieser Publikation wurde die Synthese eines Derivats von Demethylmethoxycalamenen in 7 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 20% und 99% *ee* beschrieben. Das Stereozentrum wurde in dieser Arbeit durch eine stereoselektive Acylierung eines Chromcarbonyl-Komplexes erzeugt.

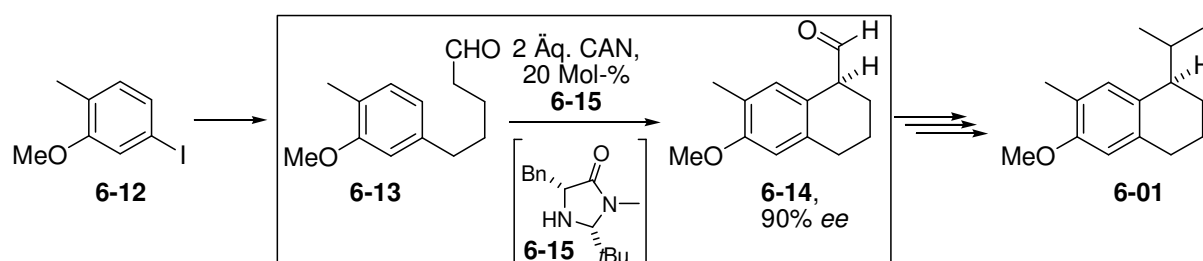
Ausgehend von 6-Methoxytetralon wurde Alkohol **6-08** durch eine Corey-Itsuno-Reduktion erhalten (94% *ee*).^[14] Dieser Alkohol wurde anschließend stereospezifisch zum Chromtricarbylkomplex **6-09** umgesetzt, welcher später in ein intermediär gebildetes benzylisches Carbanion **6-10** überführt wurde. Durch die Chromcarbonylgruppe weist dieses Carbanion planare Chiralität auf. Wegen der sterischen Abschirmung einer Molekülseite durch die Chromcarbonylgruppe findet die Abfangreaktion mit Acetylchlorid von der gegenüberliegenden Seite des Moleküls statt und bildet das *exo*-acetylierte Produkt **6-11**. In drei weiteren Schritten konnte schließlich das Zielmolekül **6-07** erhalten werden (99% *ee*). Offensichtlich wäre (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen **6-01** hieraus durch einfache Hydrierung der terminalen Doppelbindung zugänglich.



Schema 6.2 Acylierung eines chiralen Chromtricarbyl-Komplexes nach Schmalz *et al.*^[7]

6.2.1.3 Enantioselektive intramolekulare Friedel-Crafts-artige α -Arylierung

Die neueste Synthese von (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen stammt von Nicolaou *et al.* und liefert nach fünf Schritten das Zielmolekül in 17% Gesamtausbeute mit ca. 90% *ee*.^[8] Das Stereozentrum wurde hier mit Hilfe eines Organokatalysators erzeugt. Dazu wurde ausgehend von einem Aryliodid **6-12** der Aldehyd **6-13** synthetisiert, der in einer enantioselektiven intramolekularen Friedel-Crafts-artigen α -Arylierung zum entsprechenden Tetrahydronaphthalin **6-14** umgesetzt wurde (56%, 90% *ee*). Als Katalysator diente das von MacMillan *et al.* entwickelte Imidazolidinon **6-15**^[9] und als Oxidationsmittel wurde Cerammoniumnitrat (CAN) verwendet.



Schema 6.3 Enantioselektive intramolekulare Friedel-Crafts-artige α -Arylierung nach Nicolaou *et al.*^[8]

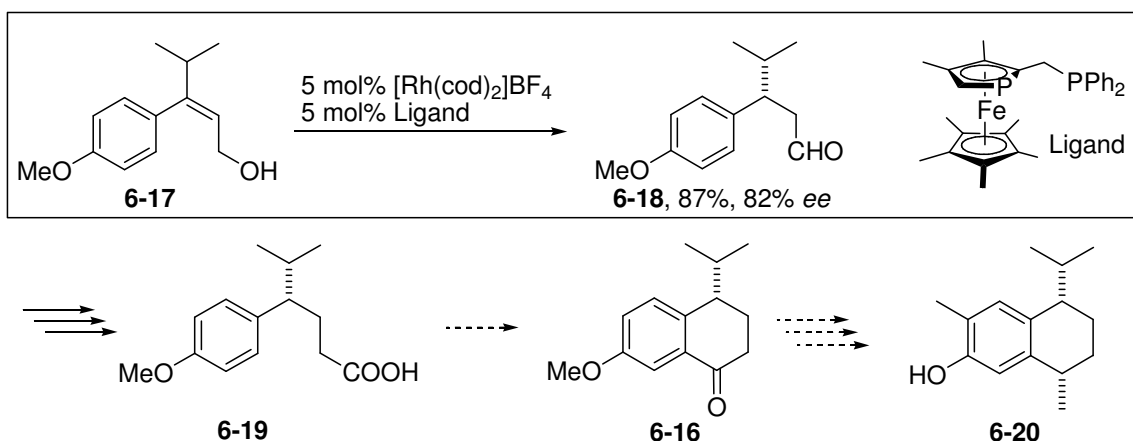
In drei weiteren Schritten konnte aus Aldehyd **6-14** schließlich das Zielmolekül erhalten werden, wobei der Enantiomerenüberschuss des Endproduktes nicht bestimmt wurde.

6.2.2 Synthese ähnlicher Verbindungen

Auch verschiedene Synthesen zu diversen *cis*-Calamenenderivaten durchlaufen eine Stufe, die sich prinzipiell für die Synthese von Demethylmethoxycalamenen eignen würde. So haben diese Synthesen das chirale Tetralon **6-16** (siehe Schema 6.4) als gemeinsame Zwischenstufe, welches über verschiedene Methoden zugänglich ist.

6.2.2.1 Enantioselektive Isomerisierung eines Allylkohols

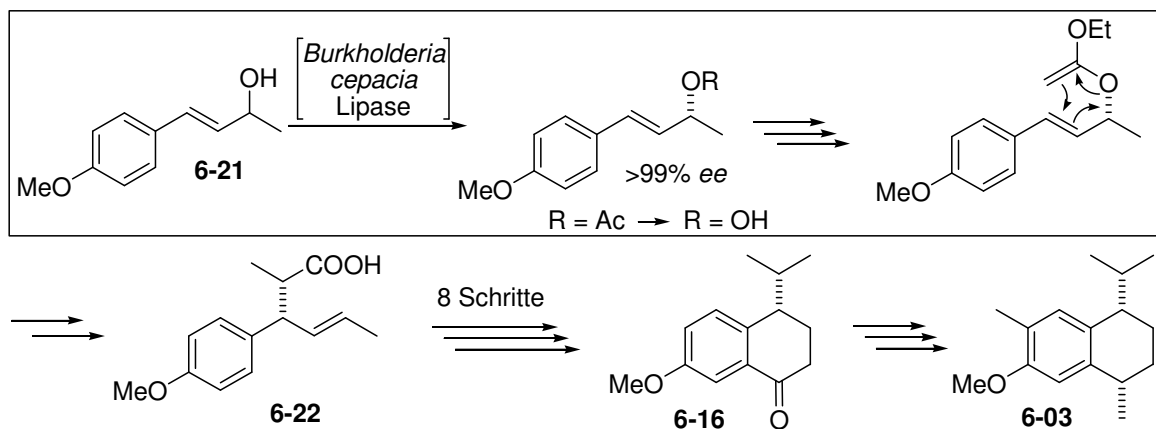
Fu *et al.* konnten zeigen, dass Allylkohol **6-17** durch einen chiralen Rh-Katalysator zum Aldehyd **6-18** mit 82% *ee* isomerisiert werden kann.^[10] In drei weiteren Schritten konnte die Säure **6-19** erhalten werden, die bereits zuvor als Racemat zur Synthese zweier Vertreter der Calamenenfamilie wie beispielsweise **6-20** eingesetzt wurde.



Schema 6.4 Enantioselective Isomerisierung eines Allylalkohols nach Fu *et al.*^[10]

6.2.2.2 Johnson-Claisen-Umlagerung

Ein anderer Ansatz wurde von Gatti *et al.* vorgestellt.^[11] Dieser beruht auf einer enzymatischen Racematspaltung des Allylalkohols **6-21**. Der enantiomerenreine Allylalkohol bildete das Ausgangsmaterial für eine Johnson-Claisen-Umlagerung, mit der das Stereozentrum in der benzylicischen Position von Verbindung **6-22** aufgebaut wurde. In weiteren acht Schritten wurde schließlich das Tetralon **6-16** erhalten, das in vier weiteren Schritten zu (1*S*,4*S*)-*cis*-7-Methoxycalamenen **6-03** umgesetzt wurde.

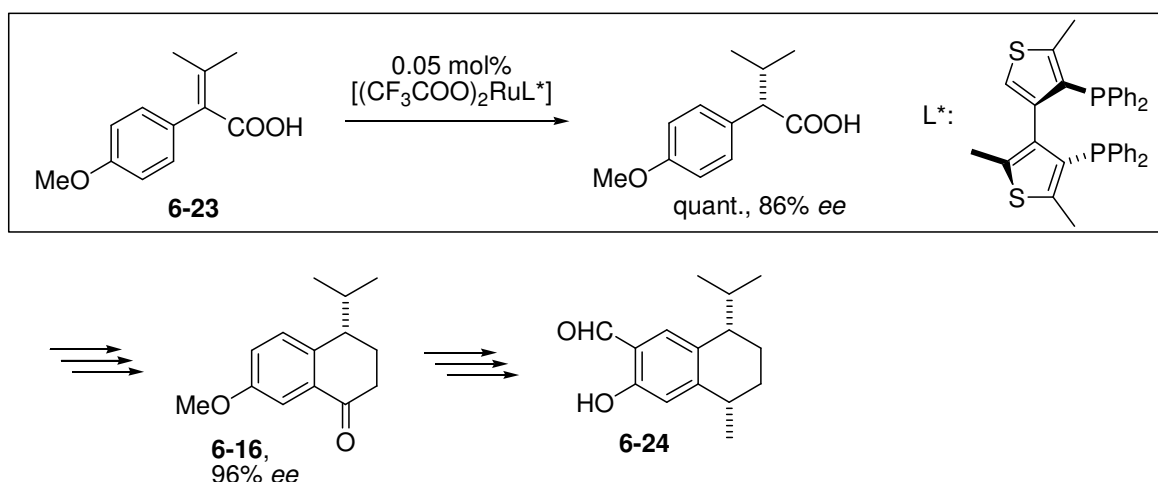


Schema 6.5 Johnson-Claisen-Umlagerung nach Gatti *et al.*^[11]

6.2.2.3 Asymmetrische Hydrierung eines funktionalisierten Olefins

Eine Synthese, die ebenfalls zu Tetralon **6-16** führt, wurde von Benincori *et al.* vorgestellt.^[12] Hier wird das Stereozentrum durch enantioselective Hydrierung des tetrasubstituierten Olefins **6-23** mit einem chiralen Ru-Katalysator aufgebaut. In der Hydrierung konnte ein Enantiomerenüberschuss von 86% erhalten werden, der später durch Kristallisation auf der

Stufe des Tetralons **6-16** auf bis zu 96% *ee* gesteigert wurde. Ausgehend von **6-16** wurde (–)-(*S,S*)-7-Hydroxycalamenal (**6-24**) synthetisiert.



Schema 6.6 Asymmetrische Hydrierung eines funktionalisierten Olefins nach Benincori *et al.*^[12]

6.2.3 Fazit

Wenngleich die hier vorgestellten Methoden zur Synthese chiraler Tetrahydronaphthaline interessant sind, so liefern sie das Zielmolekül auf doch sehr umständliche Art und Weise.

Eine der einfachsten und effizientesten Methoden zur enantioselektiven Synthese natürlich vorkommender Tetrahydronaphthaline hat hingegen bisher kaum Anwendung gefunden, obwohl ein großes Interesse an möglichst einfachen und atomökonomischen Methoden^[13] in der asymmetrischen Synthese besteht:

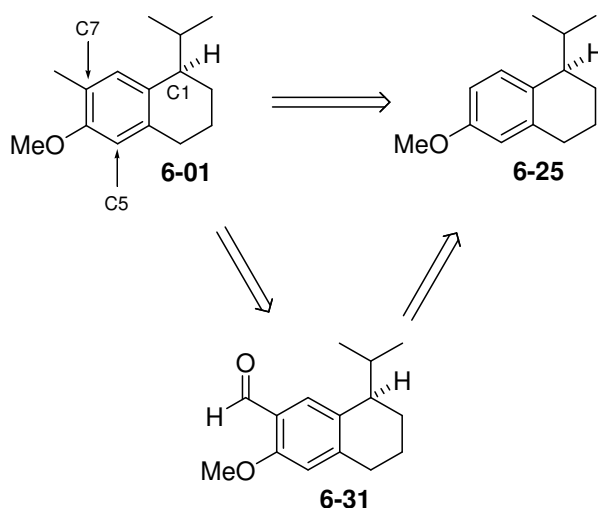
Wie von Pfaltz *et al.*^[15, 23] und im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, sind Tetrahydronaphthaline durch Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung ausgehend von Dihydronaphthalinen zugänglich. Besonders die mit den neu entwickelten *NeoPHOX*-Liganden erhaltenen Ergebnisse machen diese Route attraktiv. Die Einfachheit dieser Methode und ihr hohes synthetisches Potential sollen nachfolgend durch die Synthese der natürlich vorkommenden Verbindungen (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen (**6-01**), (+)-(*1S,4R*)-7-Methoxycalamenen (**6-02**) und (–)-(*1S,4S*)-7-Methoxycalamenen (**6-03**) aufgezeigt werden.

6.3 Synthese von (+)-(R)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen durch enantioselektive Iridium-katalysierte Hydrierung

6.3.1 Retrosynthese

Ziel dieses Projekts war es, die Synthese von 7-Demethyl-2-methoxycalamenen (**6-01**) durch Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung möglichst kurz und effizient zu gestalten. Idealerweise geht die Synthese von 6-Methoxytetralon **6-28** aus, da so keine Veränderungen am Kohlenstoffgrundgerüst nötig sind, und lediglich die Seitenketten des Moleküls gezielt eingefügt werden müssen.

So gibt es mehrere Möglichkeiten, die Methylgruppe an C7 in das Molekül einzuführen. Das Tetrahydronaphthalin **6-25** kann beispielsweise *ortho*-lithiiert und anschließend mit Methyljodid alkyliert werden. Dieser Schritt wurde auch von Schmalz *et al.* verwendet (Schema 6.2),^[7] wobei aber auch von Nebenprodukten in diesem Reaktionsschritt (Alkylierung an C5, zweifache Alkylierung an C5 und C7) berichtet wurde. Da die Chromcarbonylkomplexe, die in Schmalz' Synthese verwendet wurden, kristallin sind, konnten diese Nebenprodukte durch Umkristallisation abgetrennt werden. In der hier geplanten Synthese wäre dies jedoch nicht möglich, da das Produkt ein Öl ist und eine chromatographische Trennung isomerer Demethylmethoxycalamenene nahezu unmöglich erscheint. Eine alternative Route ist der Umweg über den Aldehyd **6-31**.

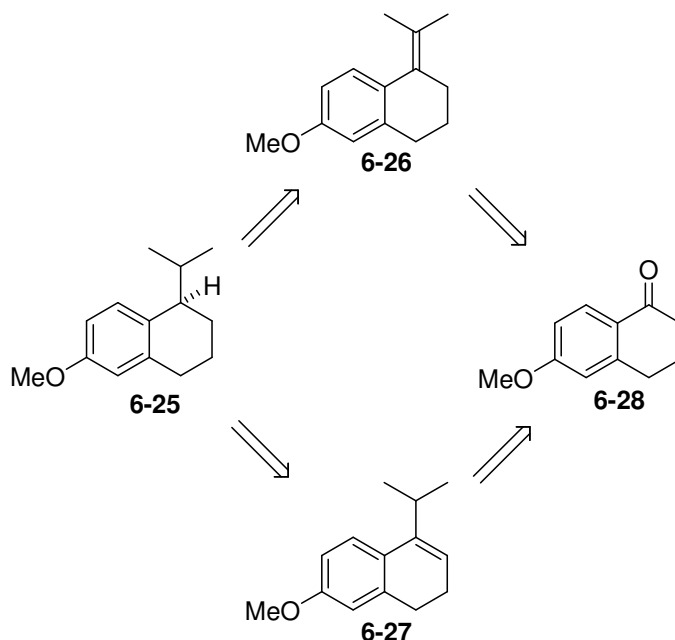


Schema 6.7 Einführung der Methylgruppe an C7

So kann die Aldehydfunktion durch *ortho*-Lithiierung an **6-25** mit anschließendem Abfangen der Aryl-Lithiumspezies durch DMF eingeführt und anschließend zur Methylgruppe hydriert werden. Zwar können auch in diesem Fall die zuvor erwähnten Regioselektivitätsprobleme

auftreten, der Aldehyd könnte jedoch wahrscheinlich besser gereinigt werden als ein unfunktionalisiertes Molekül. Problematisch wäre bei dieser Variante jedoch eine mögliche Racemisierung. Daher wäre die Einführung der Aldehydgruppe durch eine Vilsmeier-Haack-Reaktion zu bevorzugen.

Der Schlüsselschritt der geplanten Synthese ist die enantioselektive Synthese des Tetrahydronaphthalins **6-25**. Dieses soll durch Iridium-katalysierte asymmetrische Hydrierung aus einem entsprechenden Olefin erhalten werden. Dazu kommen sowohl das tetrasubstituierte Olefin **6-26**, als auch das trisubstituierte Olefin **6-27** in Frage. Auch wenn im in Kapitel 2 gezeigt werden konnte, dass tetrasubstituierte, unfunktionalisierte Olefine mit hohem Enantiomerenüberschuss hydriert werden können,^[16] so ist das trisubstituierte Olefin **6-27** für die Synthese doch aus mehreren Gründen besser geeignet.



Schema 6.8 Retrosynthese des Tetralins **6-25**

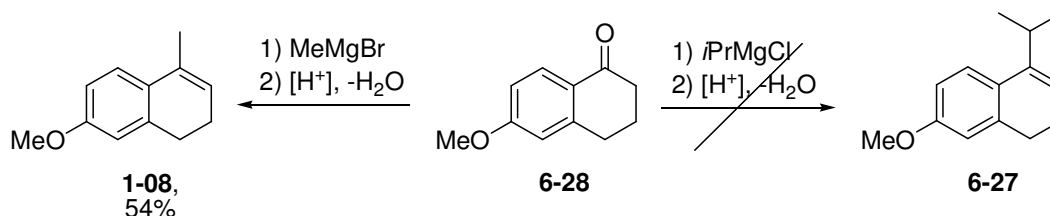
Zum einen gibt es keine besonders praktikable Methode das tetrasubstituierte Olefin **6-26** zu synthetisieren. Zwar wurde im Rahmen dieser Arbeit auch versucht, dieses Olefin durch Wittig-Reaktion aufzubauen, jedoch konnte kein Produkt erhalten werden. Wahrscheinlich sind die Edukte (6-Methoxytetralon, *iso*-Propyltriphenylphosphonium Iodid) für diese Reaktion sterisch zu sehr gehindert bzw. zu unreaktiv. A. Lightfoot hatte dieses Olefin zuvor über eine McMurry-Reaktion synthetisiert, die Reaktionsbedingungen (großer Überschuss an TiCl_3) und die erhaltene Ausbeute (30%) erschienen jedoch zu unpraktikabel für größere Ansätze.^[17]

Ein weiterer Grund, der für eine Synthese ausgehend vom trisubstituierten Olefin **6-27** spricht, ist die höhere Reaktivität trisubstituierter Olefine in der Iridium-katalysierten Hydrierung. Dieses trisubstituierte Olefin sollte durch eine Grignard-Addition an 6-Methoxytetralon (**6-28**) mit anschließender Dehydratisierung erhalten werden.

6.3.2 Synthese

6.3.2.1 Olefinsynthese

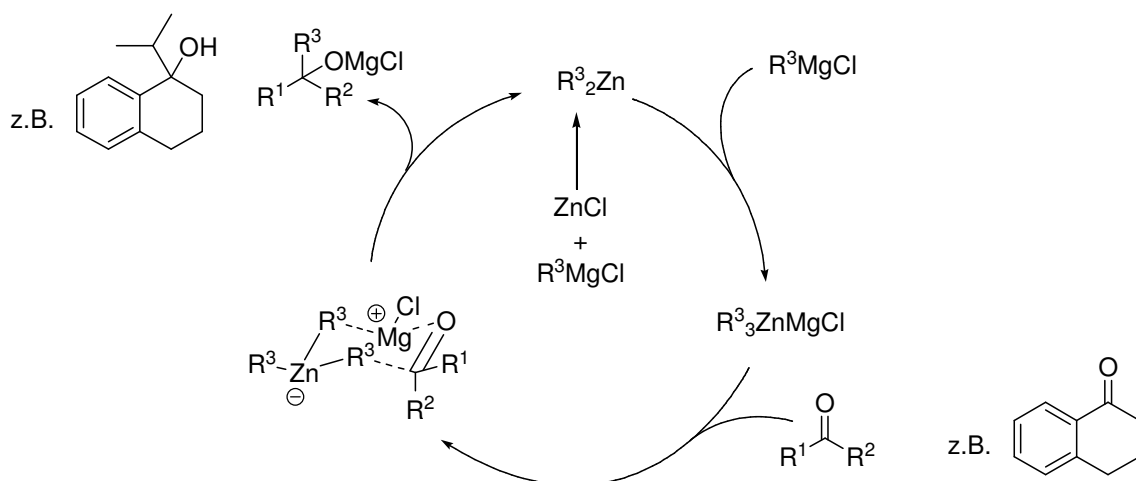
Während die Synthese des Dihydronaphthalins **1-08** problemlos durch Grignard-Addition und nachfolgender Dehydratisierung erfolgen kann, bereitet die Addition von *i*PrMgX (X = Cl, Br, I) an 6-Methoxytetralon Probleme.



Schema 6.9 Olefinsynthese durch Grignard-Addition und Dehydratisierung

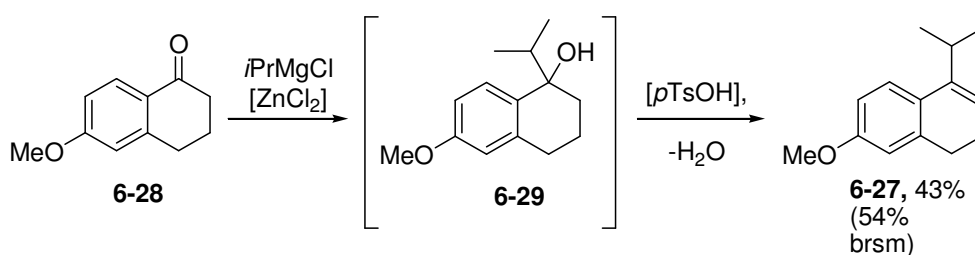
Bei ersten Versuchen konnte das Tetralon nahezu quantitativ wiedergewonnen werden. Auch die Verwendung von *i*PrLi oder die Zugabe von LiCl^[18] brachte keine besseren Ergebnisse. Die stöchiometrische Verwendung von CeCl₃^[19] zur Aktivierung der Carbonylgruppe lieferte zwar Produkt, war aber auf Grund von Emulsionsbildung bereits im kleinen Maßstab nur sehr schwer aufzuarbeiten. Bei der Verwendung von Grignard-Reagenzien wie *i*PrMgCl können statt der gewünschten Addition an die Carbonylgruppe verschiedene Nebenreaktionen auftreten.^[19] Zum einen kann es zum β -Hydrid-Transfer kommen, der den entsprechenden Alkohol liefert. Denkbar ist auch die Bildung des Aldolproduktes, welches im vorliegenden Fall jedoch nicht gefunden wurde. Am wahrscheinlichsten ist es hier zu einer Enolisierung des Tetralons gekommen, wodurch die Reisolierung des Edukts erklärt werden kann.

Ishihara *et al.* beschrieben in einer Publikation dieses Problem an strukturell ähnlichen Ketonen und stellten als Lösung den Einsatz eines ZnCl₂-Katalysators vor.^[20] Der von ihnen vorgeschlagene Mechanismus verläuft dabei über einen Zinkat-Komplex, der mit dem Keton reagiert, allerdings ist dieser Mechanismus rein spekulativ.



Schema 6.10 Mechanismus der ZnCl_2 -katalysierten Grignard-Addition nach Ishihara *et al.*^[20]

Diese ZnCl_2 -katalysierte Grignard-Addition wurde daraufhin auch an 6-Methoxytetralon getestet. Der dabei entstehende Alkohol **6-29** war jedoch nicht von noch vorhandenem Edukt **6-28** zu trennen, weshalb das Reaktionsgemisch direkt für die Dehydratisierung eingesetzt wurde. Das so entstandene Olefin **6-27** konnte dann problemlos durch Filtration über Silikagel von Tetralon **6-28** abgetrennt und anschließend kristallisiert werden. Die Kristallisation ist nötig, um in geringem Maße gebildetes unsubstituiertes Dihydronaphthalin abzutrennen.



Schema 6.11 Synthese des Dihydronaphthalins **6-27**; brsm: based on recovered starting material, (korrigierte Ausbeute)

Anfänglich wurden für diesen Schritt (Grignard-Addition und Dehydratisierung) Ausbeuten von maximal 30% erhalten. Dies konnte auch nicht durch Verwendung größerer Mengen ZnCl_2 gesteigert werden. Auch die Zugabereihenfolge spielt für die Reaktion keine Rolle. Ishihara empfahl, das käufliche, wasserfreie ZnCl_2 durch Heizen bis zur Schmelze im Vakuum zu trocknen.^[21] Tatsächlich konnte die Ausbeute so bei Verwendung von 10 Mol-% ZnCl_2 auf 43% gesteigert werden. Prinzipiell kann das Edukt wiedergewonnen werden, wodurch sich eine korrigierte Ausbeute (brsm) von 54% ergibt. Da 6-Methoxytetralon jedoch ein recht preiswertes Edukt ist, wurde in aller Regel auf die Rückgewinnung verzichtet. Die

trotz der Trocknung des ZnCl_2 erreichte Ausbeute von lediglich 43% zeigt, dass 6-Methoxytetralon ein problematisches Substrat für diese Addition ist. Allerdings kann diese Reaktion sehr zuverlässig im 5 g-Maßstab durchgeführt werden.

6.3.2.2 Enantioselektive Hydrierung

Das so erhaltene Olefin wurde in der Iridium-katalysierten Hydrierung getestet. Dabei kamen Ir-Komplexe zum Einsatz, die auch zuvor schon gute Ergebnisse in der enantioselektiven Hydrierung des strukturell ähnlichen Dihydronaphthalins **1-08** ergeben hatten (vgl. Schema 6.9).^[22-24]

Zunächst wurden die in Abbildung 6.2 gezeigten Katalysatoren verwendet, wobei auch der Temperatureinfluss der Reaktion bei 50 bar untersucht wurde. Es wurde in allen Fällen bei Verwendung von 1 Mol-% Katalysator ein vollständiger Umsatz des Olefins beobachtet. Signifikante Unterschiede waren zwischen den Reaktionen bei 25 und 40 °C nicht erkennbar.

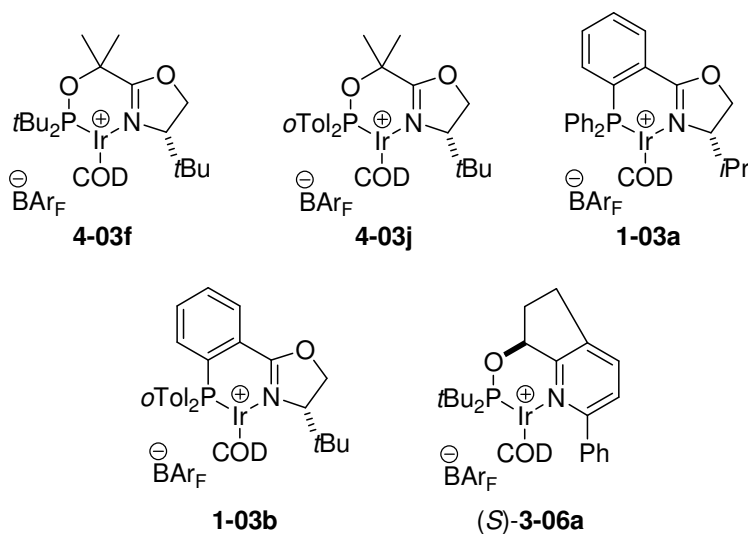
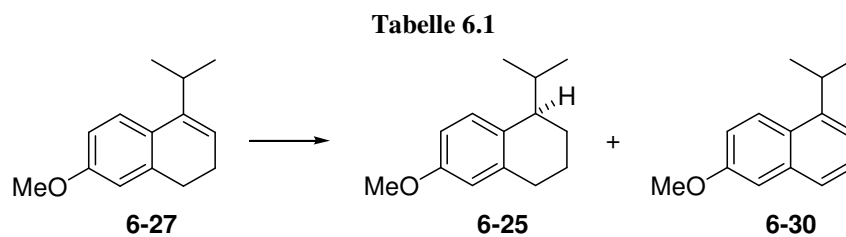


Abbildung 6.2 Iridium-Komplexe für die Hydrierung des Dihydronaphthalins **6-27** (1. Teil)

Nur in einzelnen Fällen konnte ein leicht höherer Enantiomerenüberschuss bei 40 °C erreicht werden. Unter den anfänglich getesteten Katalysatoren ergab der SimplePHOX-Komplex **4-03j**^[23] die besten Resultate mit maximal 87% *ee*. Im Gegensatz zum Pyridin-Phosphinit-Komplex **3-06a**^[24], der neben einem nur moderaten Enantiomerenüberschuss auch viel Naphthalin **6-30** ergab, wurden mit **4-03j** nur geringe Mengen Naphthalin durch eine zuvor schon bei der Synthese von Mutisianthol^[25] beobachteten Oxidationsreaktion gebildet.



	Komplex	p [bar]	T [°C]	t [h]	U [%]	6-25:6-30	ee [%]
1	(<i>S</i>)-4-03f	50	25	2	>99	92:8	81 (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)-4-03j	50	25	2	>99	99:1	86 (<i>R</i>)
3	(<i>S</i>)-4-03j	50	40	2	>99	99:1	87 (<i>R</i>)
4	(<i>S</i>)-1-03a	50	25	2	>99	100:0	30 (<i>R</i>)
5	(<i>S</i>)-1-03a	50	40	2	>99	100:0	29 (<i>R</i>)
6	(<i>S</i>)-1-03b	50	25	2	>99	99:1	70 (<i>R</i>)
7	(<i>S</i>)-1-03b	50	40	2	>99	99:1	75 (<i>R</i>)
8	(<i>S</i>)-3-06a	50	25	2	>99	77:23	67 (<i>R</i>)
9	(<i>S</i>)-3-06a	50	40	2	>99	79:21	71 (<i>R</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 1 Mol-% Ir-Komplex, 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC)

Auch die im Verlauf dieser Arbeiten entwickelten *NeoPHOX*-Komplexe (siehe Kapitel 5) wurden in der Hydrierung von **6-27** getestet. Dabei konnte mit Komplex **5-05c** ein Enantiomerenüberschuss von 90% erzielt werden. Bei Erniedrigung des Drucks auf 5 bar konnte der Enantiomerenüberschuss auf 93% gesteigert werden. Wurde die Reaktion bei etwa 1 bar mit einem mit H₂ gefüllten Ballon durchgeführt, so verlief die Reaktion nicht vollständig und ergab lediglich 53% ee, sowie 27% **6-30**.

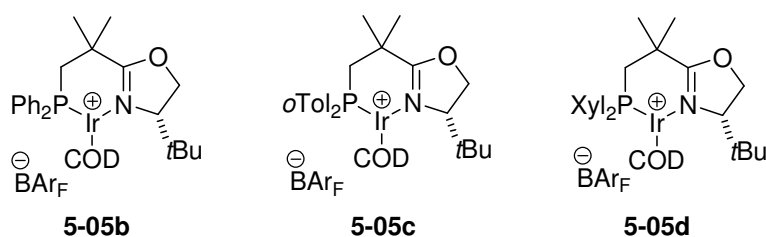
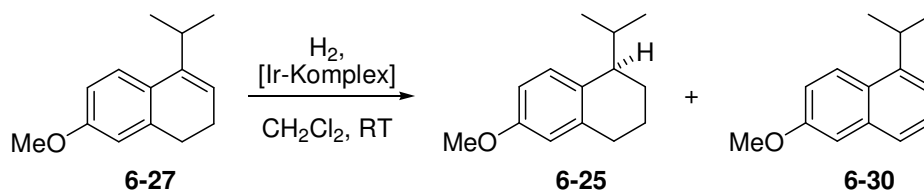


Abbildung 6.3 Iridium-Komplexe für die Hydrierung des Dihydronaphthalins **6-27** (2. Teil)

Die Katalysatorbeladung konnte ohne Beeinträchtigung von Umsatz oder Enantiomerenüberschuss auf 0.45 Mol-% gesenkt werden. Erst bei einer Katalysatorbeladung von 0.23 Mol-% wurde ein geringerer Enantiomerenüberschuss bei Zunahme der Aromatisierung beobachtet.

Tabelle 6.2



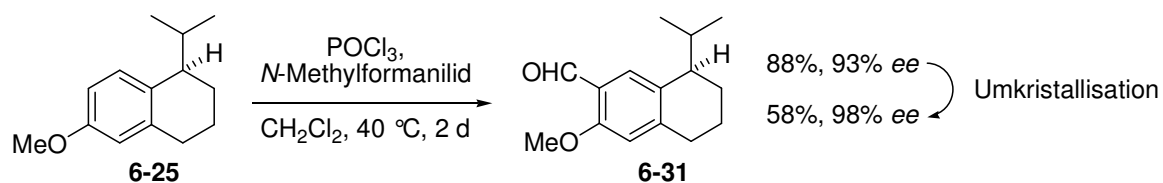
Komplex	p [bar]	t [h]	U [%]	6-25:6-30	ee [%]
1 (S)-5-05b (1 Mol-%)	50	2	>99	98:2	83 (R)
2 (S)-5-05c (1 Mol-%)	50	2	>99	100:0	90 (R)
3 (S)-5-05c (1 Mol-%)	5	2	>99	99:1	93 (R)
4 (S)-5-05c (1 Mol-%)	Ballon	4	92	73:27	53 (R)
5 (S)-5-05c (0.45 Mol-%)	5	3	>99	99:1	93 (R)
6 (S)-5-05c (0.23 Mol-%)	5	3	97	97:3	90 (R)
7 (S)-5-05d (1 Mol-%)	50	2	>99	100:0	83 (R)
8* (S)-5-05c (0.5 Mol-%)	5	4	98	100:0	93 (R)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (HPLC), * präparativer Ansatz mit 1.48 g Olefin, 98% Ausbeute.

Präparativ wurde die Reaktion schließlich bei 5 bar unter Verwendung von 0.5 Mol-% Katalysator im 1.5 g-Maßstab durchgeführt. Die Abtrennung des Produkts vom Katalysator konnte dabei durch Kugelrohrdestillation erfolgen, wodurch das Tetrahydronaphthalin **6-25** in 98% Ausbeute mit 93% ee erhalten wurde.

6.3.2.3 Weitere Syntheseschritte

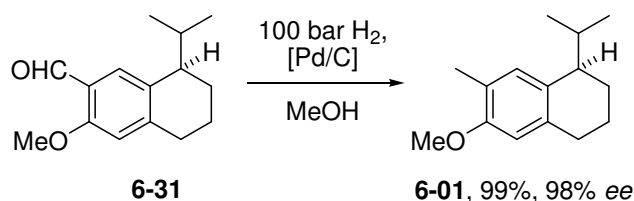
Für die anschließende Vilsmeier-Haack-Reaktion wurde zunächst ein Gemisch aus POCl₃ und DMF eingesetzt.^[26] Nach 50 h Reaktionszeit konnte mittels GC jedoch fast nur Edukt nachgewiesen werden. Die analoge Durchführung der Reaktion mit *N*-Methylformanilid verlief hingegen deutlich schneller.^[27]



Schema 6.12 Synthese des Aldehyds **6-31**

Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte das Produkt **6-31** so in 88% Ausbeute als Öl erhalten werden. Nach Kristallisation aus Hexan wurde der Aldehyd als Feststoff erhalten (58% Rückgewinnung). Wie sich im Nachhinein herausstellte, kam es dabei zu einer Anreicherung des (*R*)-Enantiomers, wodurch das Produkt in 98% *ee* erhalten wurde.

Die nachfolgende Reduktion des Aldehyds zur Methylgruppe wurde nach einer etablierten Methode durchgeführt. Hierzu wurde Aldehyd **6-31** in Methanol mit Pd/C hydriert.^[11] Ein hoher Druck und längere Reaktionszeit (24 h) waren für einen vollständigen Umsatz notwendig. Die Reaktion verläuft quantitativ und lieferte **6-01** in hoher Reinheit mit 98% *ee*.



Schema 6.13 Synthese des Zielmoleküls **6-01**

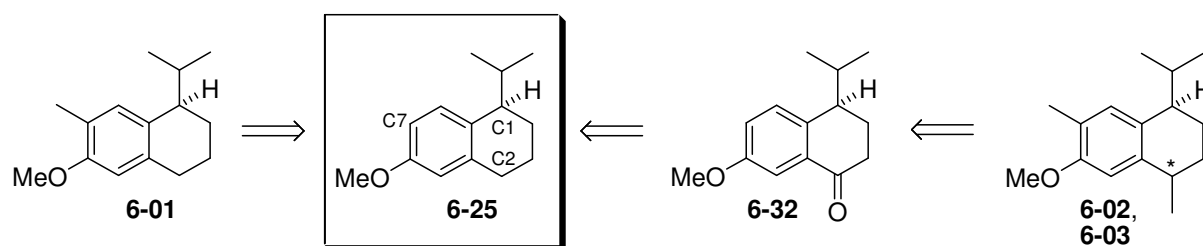
Diese Syntheseroute von (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen ist somit sowohl in der Zahl der benötigten Synthesestufen, als auch bezüglich ihrer Gesamtausbeute den literaturbekannten Herstellungsmethoden^[5-8] deutlich überlegen. In nur vier Schritten konnte das Zielmolekül mit einer Ausbeute von 21% und mit 98% *ee* synthetisiert werden, wobei lediglich der erste Schritt der Synthese, die Grignard-Addition mit anschließender Dehydratisierung, zu einer niedrigen Gesamtausbeute beiträgt. Ohne die Umkristallisation des Aldehyds **6-31** wäre sogar eine Ausbeute von 37% bei einem Enantiomerenüberschuss von 93% *ee* möglich.

6.4 Synthese von (-)-(1*S*,4*S*)-7-Methoxycalamenen und (+)-(1*S*,4*R*)-7-Methoxycalamenen durch enantio- und diastereoselektive Iridium-katalysierte Hydrierung

6.4.1 Retrosynthese

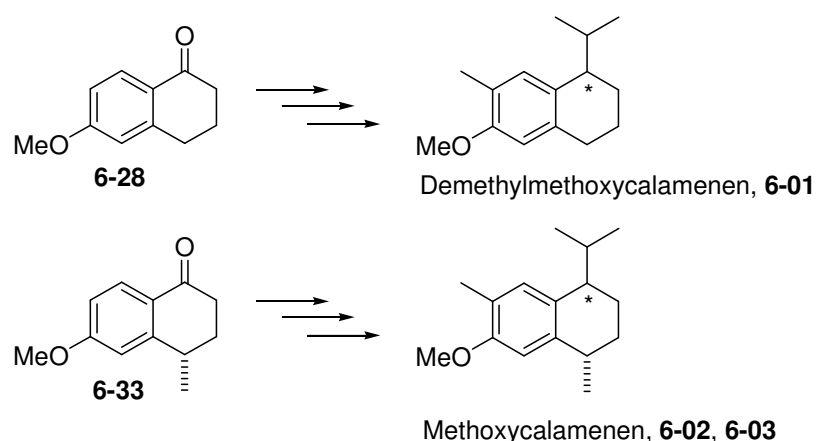
Die *trans*- und *cis*-substituierten Methoxycalamenene **6-02** und **6-03**^[3] sind dem zuvor beschriebenen Demethylmethoxycalamenen **6-01** strukturell sehr ähnlich. Daher sollte zuerst

versucht werden, alle drei Verbindungen aus einem gemeinsamen Vorläufer (**6-25**) zu synthetisieren.



Schema 6.14 Tetralin **6-25** als möglicher gemeinsamer Vorläufer für **6-01**, **6-02** und **6-03**

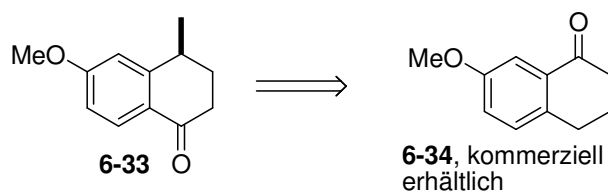
Dazu wurden mehrere Versuche unternommen, **6-25** durch Oxidation in das Tetralon **6-32** zu überführen. Dabei wurde jedoch stets die höher substituierte benzyliche Position C1 oxidiert. Auch Bromierungsversuche führten dabei nicht zum Ziel. Alternativ wurde daher versucht, die unsubstituierte benzyliche Position (C2) zu aktivieren. Dazu wurden eine elektronenziehende Gruppe an C7 eingefügt. So wurden der entsprechende Aldehyd, die Carbonsäure und der Methyl ester synthetisiert. Aber auch hier führten die versuchten Oxidationsreaktionen nicht zum Erfolg. Auch eine Deprotonierung an C2 und anschließendes Abfangen durch ein geeignetes Reagenz wurden versucht, ergaben aber nicht das gewünschte Produkt. Daher wurde der Plan, die beiden Methoxycalamenene **6-02** und **6-03** sowie Demethylmethoxycalamenen **6-01** ausgehend von einem gemeinsamen Vorläufer zu synthetisieren, aufgegeben.



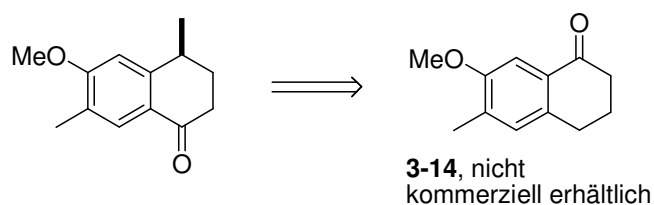
Schema 6.15 Synthese von **6-01**, **6-02** und **6-03** ausgehend von den entsprechenden Tetralonen

So wurde eine alternative Syntheseroute entwickelt, die analog zur Synthese von Demethylmethoxycalamenen verlaufen sollte. Dabei würden, ausgehend von dem substituierten Tetralon **6-33**, die zuvor etablierten Syntheseschritte zur Anwendung kommen. Die Synthese dieses Tetralons kann analog zur Synthese von Mutisianthol (vgl. Kapitel 3) vorgenommen werden.^[25] Prinzipiell wäre es sogar denkbar, das gleiche Ausgangsmaterial zu verwenden. Allerdings sprechen zwei Gründe gegen diese Strategie. Erstens ist 7-Methoxytetralon **6-34** kommerziell erhältlich, während das in der Mutisianthol-Synthese verwendete Tetralon **3-14** ausgehend von 2-Methylanisol synthetisiert werden muss.^[28] Zweitens würde bei Verwendung von Tetralon **3-14** die Vilsmeier-Haack-Reaktion entfallen, wodurch eine kristallisierbare Zwischenstufe verloren gehen würde. Hauptsächlich aus letzterem Grund wurde entschieden, die Synthese ausgehend von 7-Methoxytetralon (**6-34**) in Angriff zu nehmen.

Methoxycalamenen-Synthese



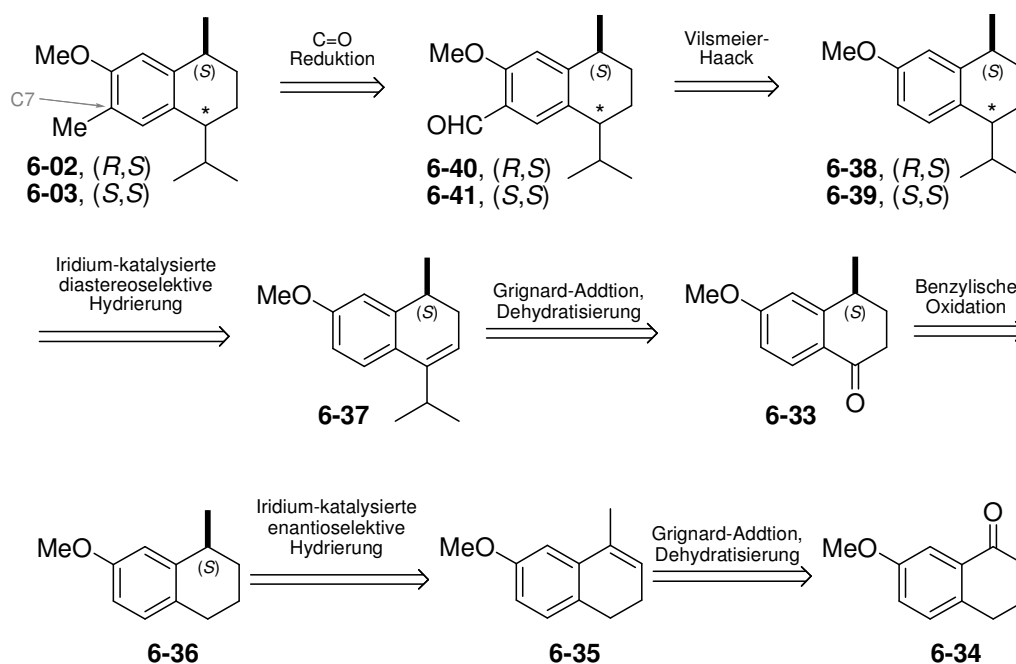
Mutisianthol-Synthese



Schema 6.16

Mit diesen Überlegungen ergibt sich folgende Retrosynthesestrategie für die Synthese von *trans*- und *cis*-Methoxycalamenen:

Die Methylgruppe an C7 (**6-02**, **6-03**) soll ausgehend von einer Aldehydgruppe erhalten werden, welche durch eine Vilsmeier-Haack-Reaktion eingeführt werden kann (**6-02** → **6-40** und **6-03** → **6-41**). Durch eine diastereoselektive, Iridium-katalysierte Hydrierung würde das zweite Stereozentrum eingeführt werden (**6-38**, **6-39**). Das entsprechende Olefin **6-37** sollte wie im Fall der Demethylmethoxycalamenen-Synthese durch die Reaktionssequenz Grignard-Addition/Dehydratisierung aus Tetralon **6-33** zugänglich sein.



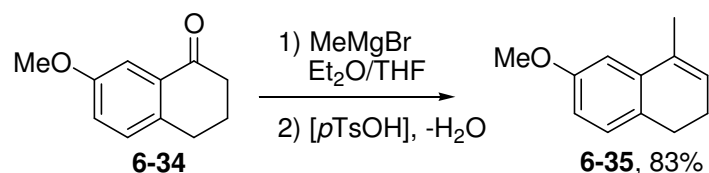
Schema 6.17 Retrosynthese der Methoxycalamenene **6-02** und **6-03**

Dieses Tetralon könnte durch eine benzyliche Oxidation aus Tetrahydronaphthalin **6-36** erhalten werden, wie sie bereits in der Mutisianthol-Synthese beschrieben wurde.^[29] Das Tetralin **6-36** sollte durch eine enantioselective, Iridium-katalysierte Hydrierung des Olefins **6-35** mit möglichst hohem Enantiomerenüberschuss erhalten werden. Dieses Olefin wäre aus dem kommerziell erhältlichen Tetralon **6-34** zugänglich.

6.4.2 Synthese

6.4.2.1 Synthese des Olefins und enantioselective Hydrierung

Die Synthese des Dihydronaphthalins **6-35** durch Umsetzung von 7-Methoxytetralon mit Methylmagnesiumbromid und anschließender Dehydratisierung verlief glatt. Das Olefin konnte in 83% Ausbeute erhalten werden.



Schema 6.18 Synthese des Olefins **6-35**

Für die asymmetrische Hydrierung dieses Olefins wurden verschiedene Ir-*Neo*PHOX-Derivate getestet. Erste Erfahrungen mit einem derartig substituierten Olefin waren bereits aus der Mutisianthol-Synthese (vgl. Kapitel 3) vorhanden, Liganden vom *Neo*PHOX-Typ waren zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht entwickelt und wurden nun in der Hydrierung von **6-35** getestet.

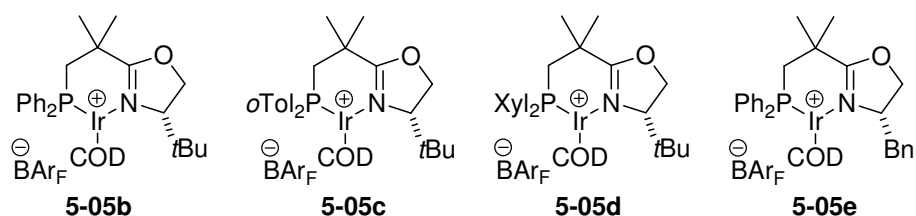
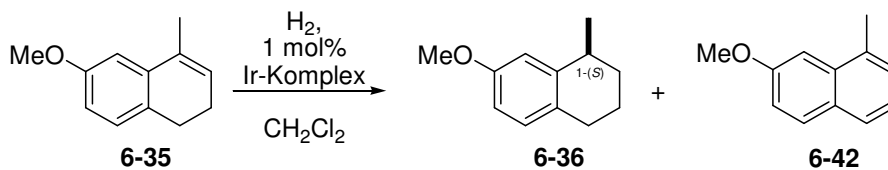


Abbildung 6.4 Iridium-Komplexe für die Hydrierung des Dihydronaphthalins **6-35**

Die vier verwendeten Ir-*Neo*PHOX-Komplexe zeigten dabei bereits in ersten Versuchen mit Katalysatorbeladungen von 1 Mol-% herausragende Ergebnisse. Während in den Studien zur Mutisianthol-Synthese ein hoher Druck und eine relativ hohe Katalysatorbeladung notwendig waren, erwies sich nun ein mittlerer Druckbereich von 20 bis 50 bar als optimal. So konnte mit dem selektivsten Iridium-Komplex **5-05d** bei 100 bar ein Enantiomerenüberschuss von 90% erreicht werden, welcher durch Verminderung des Reaktionsdruck auf 50 bzw. 20 bar auf 92% gesteigert werden konnte. Niedrigere Drücke, wie 10 oder 5 bar lieferten schlechtere Ergebnisse. Auch bei der Hydrierung dieses Olefins kam es zu einer unerwünschten Aromatisierung. Allerdings verlief die Hydrierung mit den meisten Katalysatoren sehr selektiv und so wurden bei Verwendung des Komplexes **5-05d** unter optimalen Bedingungen lediglich 3% an Naphthalin **6-42** erhalten.

Tabelle 6.3



	Komplex	p [bar]	U [%]	6-36:6-42	ee [%]
1	(<i>S</i>)- 5-05b	100	>99	94:6	88 (<i>S</i>)
2	(<i>S</i>)- 5-05c	100	>99	88:12	80 (<i>S</i>)
3	(<i>S</i>)- 5-05d	100	>99	96:4	90 (<i>S</i>)
4	(<i>S</i>)- 5-05e	100	>99	88:12	74 (<i>S</i>)
5	(<i>S</i>)- 5-05b	50	>99	96:4	91 (<i>S</i>)
6	(<i>S</i>)- 5-05c	50	>99	88:12	81 (<i>S</i>)
7	(<i>S</i>)- 5-05d	50	>99	97:3	92 (<i>S</i>)
8	(<i>S</i>)- 5-05e	50	>99	87:13	73 (<i>S</i>)
9	(<i>S</i>)- 5-05b	20	>99	96:4	90 (<i>S</i>)
10	(<i>S</i>)- 5-05d	20	>99	97:3	92 (<i>S</i>)
11	(<i>S</i>)- 5-05b	10	>99	90:10	83 (<i>S</i>)
12	(<i>S</i>)- 5-05d	10	>99	96:4	90 (<i>S</i>)
13	(<i>S</i>)- 5-05b	5	>99	85:15	75 (<i>S</i>)
14	(<i>S</i>)- 5-05d	5	>99	92:8	84 (<i>S</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (GC)

Nachdem mit Komplex **5-05d** die besten Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde untersucht, mit welcher Katalysatorbeladung die Reaktion durchführbar ist. Dabei zeigte sich, dass eine Verminderung der Katalysatorbeladung eine Abnahme des Enantiomerenüberschusses und eine vermehrte Bildung des Naphthalins **6-42** zur Folge hatte. Wurden bei einer Katalysatorbeladung von 1.0 Mol-% noch 92% ee erreicht, so konnten bei 0.8 Mol-% bereits nur noch 89% ee erhalten werden. Gleichzeitig nahm der Anteil an Naphthalin von 4 auf 6% zu. Bei einer Katalysatorbeladung von 0.2 Mol-% wurde gar nur ein Enantiomerenüberschuss von 49% erreicht, wobei hier der Anteil an Naphthalin **6-42** 32% betrug.

Tabelle 6.4

	Katalysatorbeladung [Mol-%]	U [%]	6-36:6-42	<i>ee</i> [%]
1	1.0	>99	96:4	92 (<i>S</i>)
2	0.8	>99	94:6	89 (<i>S</i>)
3	0.6	>99	94:6	87 (<i>S</i>)
4	0.4	>99	80:20	72 (<i>S</i>)
5	0.3	>99	74:26	61 (<i>S</i>)
6	0.2	>99	68:32	49 (<i>S</i>)

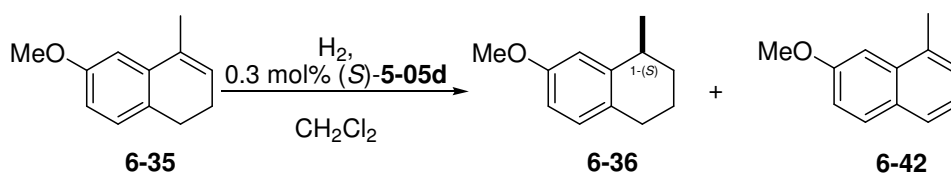
Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), *ee* (GC)

Unter diesen Bedingungen wäre die Synthese der beiden Methoxycalamenene mit einem recht hohen Verbrauch an Katalysator verbunden. Daher wurde untersucht, ob durch Zugabe von Additiven die Katalysatorbeladung vermindert werden, gleichzeitig aber ein Enantiomerenüberschuss von >90% bei geringer Naphthalinbildung erhalten werden kann. Für die Untersuchung wurde eine Katalysatorbeladung von 0.3 Mol-% eingesetzt, bei der zuvor ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 61% erhalten wurde. Dabei wurden 26% an Naphthalin **6-42** gebildet.

In einem ersten Experiment wurde untersucht, ob sich die Zugabe von NaBAR_F als Gegenionquelle positiv auf den Reaktionsverlauf auswirkt. Die hierdurch erhaltenen Ergebnisse unterschieden sich jedoch von den ohne Additiv erhaltenen Ergebnissen nur unwesentlich. Als weiteres Additiv wurde die Zugabe von Cyclohexen als einfach zu hydrierendes Olefins untersucht. Dabei kam es jedoch zu einer Katalysatordeaktivierung. Weiterhin wurden basische Zusätze getestet. Bereits in den vorangegangenen Arbeiten konnten bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn das Lösungsmittel mit aktiviertem Aluminiumoxid versetzt wurde (vgl. Kapitel 2 und 3). Dieses wurde jedoch bisher vor Verwendung des Lösungsmittels stets abfiltriert. Sowohl mit Pottasche als auch mit Cäsiumcarbonat konnte eine deutliche Verminderung des Naphthalinanteils erzielt werden, wobei mit Cs₂CO₃ ein vielversprechender Enantiomerenüberschuss von 87% erzielt werden konnte. Mit Aluminiumoxid als Additiv konnten schließlich die besten Ergebnisse erhalten werden. Das Produkt wurde so mit 92% *ee* erhalten und die Naphthalinbildung wurde weitgehend unterdrückt. Wie bei den zuvor getesteten Carbonaten wurde auch in diesem Fall

kein vollständiger Umsatz erzielt. Interessanterweise ergab die Verwendung von Triethylamin als Additiv das (*R*)-Tetralin als Produkt, während ohne Additiv mit dem verwendeten Katalysator das (*S*)-Enantiomer erhalten wird. Allerdings war der Umsatz bei diesem Experiment sehr gering.

Tabelle 6.5



	Additiv	U [%]	6-36:6-42	ee [%]
1	–	>99	61:39	61 (<i>S</i>)
2	NaBAR _F	>99	76:24	65 (<i>S</i>)
3	Cyclohexen	7	96:4	11 (<i>S</i>)
4	K ₂ CO ₃	91	97:3	60 (<i>S</i>)
5	Cs ₂ CO ₃	21	92:8	87 (<i>S</i>)
6	Alox	71	99:1	92 (<i>S</i>)
7	NEt ₃	6	98:2	14 (<i>R</i>)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂, U: Umsatz (GC), ee (GC).

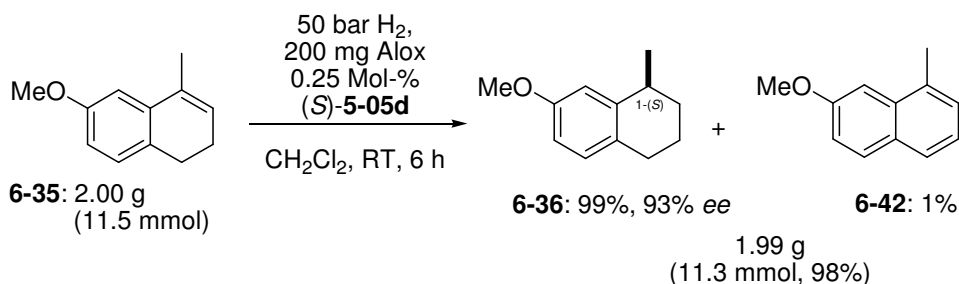
Als weiterer Parameter wurde der Einfluss der Substratkonzentration in dieser Reaktion untersucht. Dabei zeigte sich, dass hohe Substratkonzentrationen in diesem Fall einen sehr positiven Effekt auf den Enantiomerenüberschuss und die unerwünschte Naphthalinbildung haben. Bei Verwendung einer 0.2 M Substratlösung wurde in dieser Studie ein Enantiomerenüberschuss von 91% erreicht. Dabei wurden 4% an Naphthalin **6-42** gebildet. Unter den gleichen Bedingungen wurden sowohl bei Verwendung einer doppelt, als auch einer vierfach so konzentrierten Substratlösung Enantiomerenüberschüsse von je 95% erhalten und zudem nur 1% an Naphthalin **6-42** gebildet. Neben dem geringeren Bedarf an Lösungsmittel, welcher zu einer höheren Raum-Zeit-Ausbeute führt, ergibt die Verwendung konzentrierter Lösungen in diesem Fall auch eine bessere Chemo- und Enantioselektivität.

Tabelle 6.6

Substratkonzentration (mol/L)	U [%]	6-36:6-42	ee [%]	
1	0.2	>99	96:4	91 (S)
2	0.4	>99	99:1	95 (S)
3	0.8	>99	99:1	95 (S)

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, U: Umsatz (GC), ee (GC).

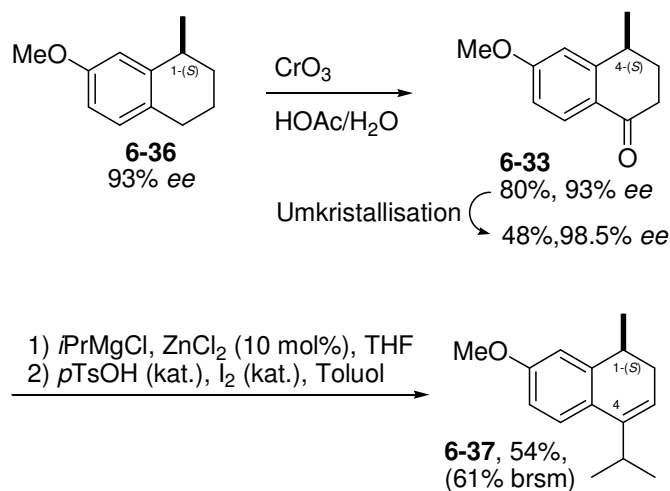
Die präparative Reaktion wurde unter Berücksichtigung der zuvor erhaltenen Ergebnisse im 2 g-Maßstab durchgeführt, wobei das Produkt mit 93% *ee* erhalten wurde. Im Produktgemisch war lediglich 1% an Naphthalin **6-42** enthalten.

Schema 6.19 Präparative Hydrierung des Dihydronaphthalins **6-35**

6.4.2.2 Synthese des Olefins und diastereoselektive Hydrierung

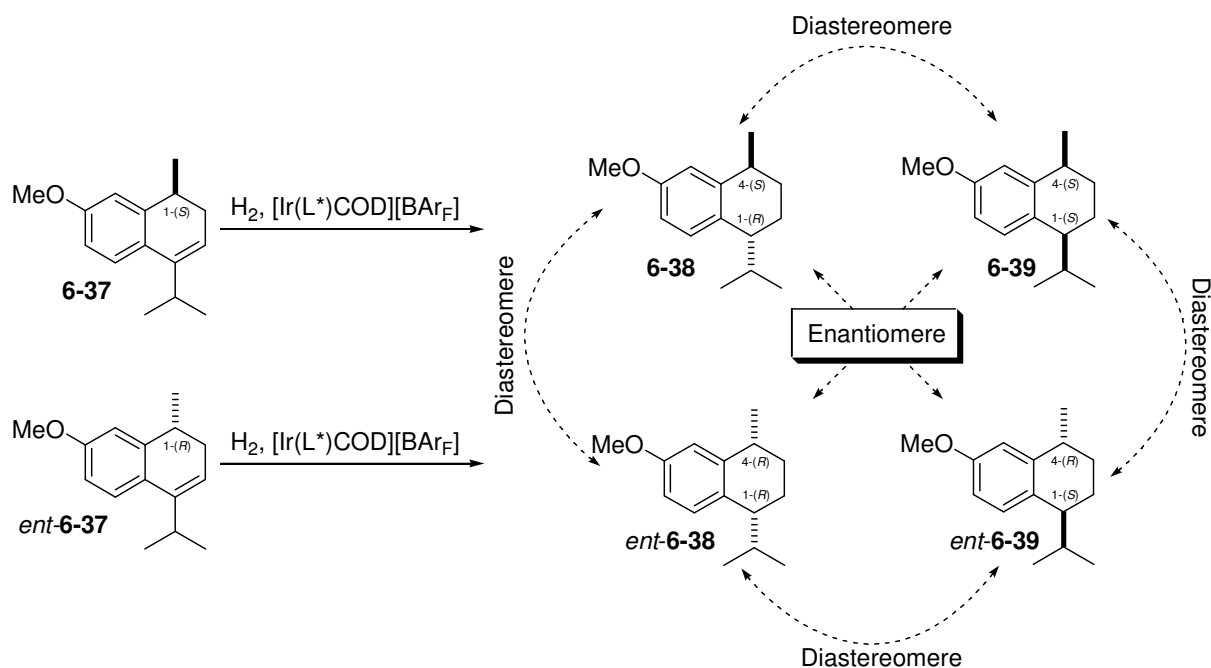
Die benzyliche Oxidation konnte schließlich nach literaturbekannten Methoden durchgeführt werden.^[29] Hierzu wurde CrO₃ in einem Essigsäure/Wasser-Gemisch als Oxidationsmittel verwendet und lieferte Tetralon **6-33** in 80% Ausbeute mit 93% *ee*. Durch Kristallisation konnte der Enantiomerenüberschuss des Tetralons auf bis zu 99% erhöht werden, was allerdings mit einem beträchtlichen Materialverlust verbunden war. Bezogen auf das eingesetzte Tetralin **6-36** wurde Tetralon **6-33** in 48% Ausbeute mit 98.5% *ee* erhalten. Alternative Oxidationsmittel wie KMnO₄^[30], KBrO₃^[31] und DDQ^[32] wurden ebenfalls untersucht. Allerdings konnte nur mit DDQ das gewünschte Produkt erhalten werden, wengleich die Aufarbeitung der Reaktion recht aufwendig war. Die Verwendung von

KMnO₄ führte zu einer unselektiven Oxidation, bei der auch die höher substituierte benzyliche Position oxidiert wurde, während mit KBrO₃ kein Umsatz festgestellt wurde.



Schema 6.20 Synthese des Dihydronaphthalins **6-37**

Die anschließende Synthese des Olefins **6-37** verlief nach der zuvor etablierten Grignard-Addition^[20] mit nachfolgender Dehydratisierung problemlos, allerdings war die Ausbeute auch in diesem Fall recht unbefriedigend (54%, bzw. 61% korrigierte Ausbeute).



Schema 6.21 Ein Fall doppelter Stereodifferenzierung – Hydrierung eines chiralen Olefins mit einem chiralen Katalysator

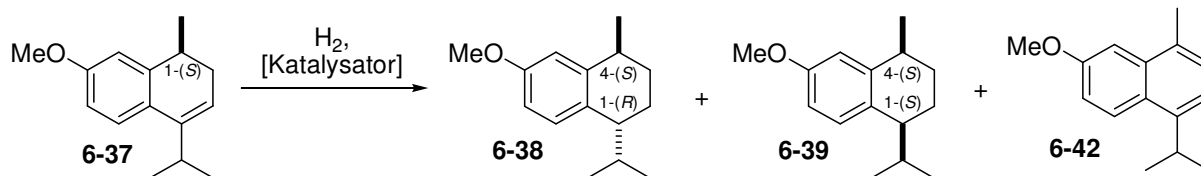
Die nachfolgende Hydrierung, die genutzt werden sollte, um beide möglichen Diastereomere zu erhalten, ist ein klassischer Fall einer doppelten Stereodifferenzierung^[33]: ein

enantiomerenangereichertes Molekül (hier das Olefin **6-37** mit 98.5% *ee*) soll mit einem chiralen enantiomerenreinen Reagenz (dem Iridium-Katalysator) umgesetzt werden. Dabei hängt der Reaktionsverlauf sowohl vom Einfluss des Substrats (Substratkontrolle) als auch vom Einfluss des Katalysators (Katalysatorkontrolle) ab.

Wirken sowohl die Substrat- als auch die Katalysatorkontrolle im gleichen Sinn, so spricht man von dem sogenannten "matched-case", während man im gegensätzlichen Fall vom "mismatched-case" spricht. Für die geplante Synthese des *cis*- und des *trans*- Isomers ist eine Katalysator-kontrollierte Reaktion nötig, wobei eines der Produkte den "matched-case" und das andere den "mismatched-case" darstellt.

Durch die bereits hohe Enantiomerenreinheit des Olefins **6-37** ist weniger der bei der Hydrierung erreichbare Enantiomerenüberschuss als vielmehr der Diastereomerenüberschuss interessant. Während bei Verwendung eines Katalysators mit hinreichend hoher Selektivität bereits aus statistischen Gründen ein Enantiomerenüberschuss von >99% erreicht wird, so ist der Diastereomerenüberschuss sowohl in hohem Maße vom Einfluss des Substrats, als auch von der Katalysatorselektivität abhängig. Das Ausmaß der Substratkontrolle dieser Reaktion wurde durch die Verwendung eines achiralen Katalysators untersucht. Hierzu wurde Olefin **6-37** unter Verwendung des Crabtree-Katalysators^[34] hydriert.

Tabelle 6.7



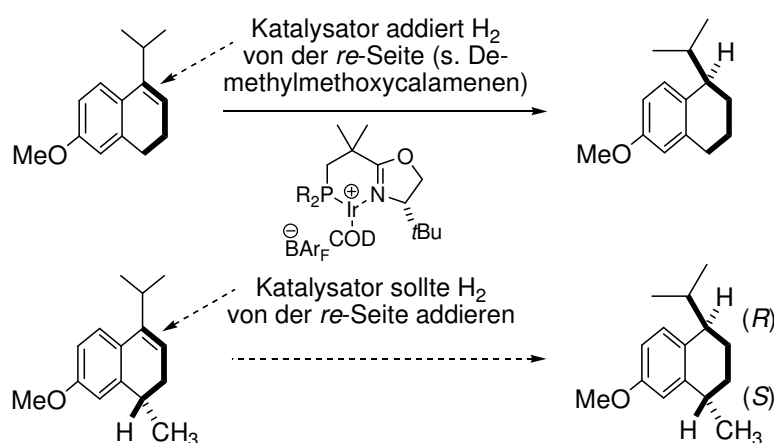
	Katalysator	p [bar]	t [h]	<i>ee</i> (6-37) [%]	U [%]	6-42 [%]	6-38:6-39	<i>ee</i> [%]
1	[Py(PCy ₃)Ir(COD)]PF ₆ , 5 Mol-%, CH ₂ Cl ₂	50	16	98.5	60	1	72:28	6-38 : 91 6-39 : 98
2	Pd/C, EtOAc	5	16	98.5	>99	0	18:82	6-38 : 96 6-39 : 99

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL Lösungsmittel; U: Umsatz (GC), *ee* (GC).

Wenngleich trotz hoher Katalysatorbeladung kein vollständiger Umsatz des Olefins erhalten wurde, so wird deutlich, dass mit einem homogenen Katalysator bevorzugt das *trans*-substituierte Produkt **6-38** gebildet wird. Im vorliegenden Fall wurde ein

Diastereomerenverhältnis von 72:28 (**6-38**:**6-39**) erreicht, wobei das *cis*-Produkt **6-39** mit 98% *ee* und das *trans*-Produkt **6-38** mit nur 91% *ee* erhalten wurde. Das eingesetzte Olefin wies einen Enantiomerenüberschuss von 98.5% auf. Daher ist der relativ niedrige *ee*-Wert, der für das *trans*-Produkt erhalten wurde, erstaunlich und deutet auf eine partielle Racemisierung oder Epimerisierung während der Hydrierung hin.

Alternativ wurde auch die Verwendung eines heterogenen Hydrierkatalysators untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung von Pd/C bevorzugt das *cis*-Produkt **6-39** gebildet wird. Auch hier war der Enantiomerenüberschuss des *cis*-Produkts größer als der des *trans*-Produkts. Zwar könnten beide Zielmoleküle unter Verwendung dieser beiden Katalysatorsysteme hergestellt werden, jedoch sollte es möglich sein, durch Verwendung homochiraler Katalysatoren die Möglichkeiten, die sich durch eine doppelte Stereodifferenzierung bieten zu nutzen, und zumindest für den "matched-case" bessere Ergebnisse zu erhalten.



Schema 6.22

In der Synthese von Demethylmethoxycalamenen (**6-01**) konnte gezeigt werden, dass beispielsweise (*S*)-konfigurierte Ir-*Neo*PHOX-Katalysatoren zu einer Wasserstoffaddition von der *re*-Seite des Olefins führen. Ebenso sollte in dem hier vorliegenden Fall bei Verwendung eines (*S*)-konfigurierten Ir-*Neo*PHOX-Katalysators das entsprechende (1*R*,4*S*)-Tetralin gebildet werden.

Da mit Ir-*Neo*PHOX-Komplexen zuvor bereits hervorragende Ergebnisse in der Hydrierung von Dehydronaphthalinen erhalten wurden, wurde auch bei dieser Synthese der Schwerpunkt auf die Verwendung von Ir-*Neo*PHOX-Komplexen gelegt. Weiterhin wurden noch der Ir-SimplePHOX-Komplex **4-03j** und der Ir-ThrePHOX-Komplex **1-12b** getestet. In einem ersten Screening wurde ein Substrat mit einem Enantiomerenüberschuss von 95.5%

eingesetzt, was sich zwar negativ auf den Diastereomerenüberschuss auswirkte, aber trotzdem die richtige Selektivitätstendenz erkennen lies.

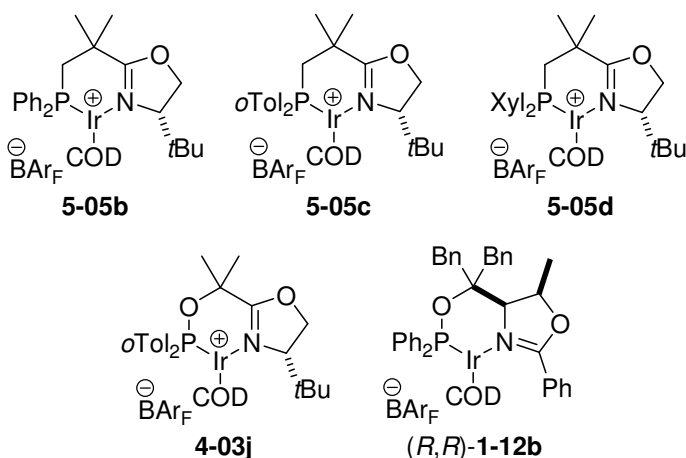
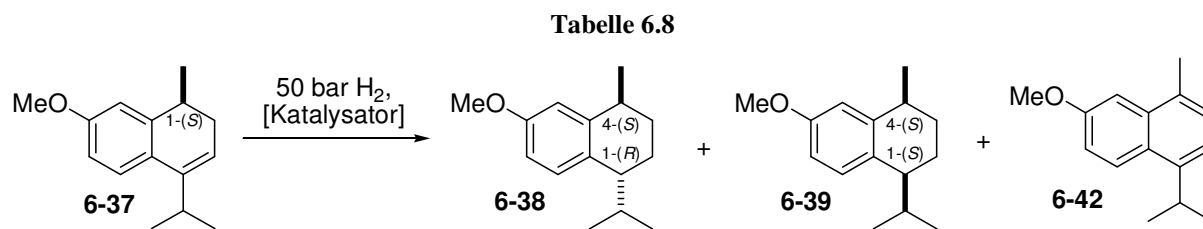


Abbildung 6.5 Iridium-Komplexe für die Hydrierung des Dihydronaphthalins **6-37** (1. Teil)

Dabei zeigte sich, dass mit den *Neo*PHOX-Derivaten **5-05c** und **5-05d** sehr gute Diastereoselektivitäten erreicht werden konnten, wobei auch geringe Mengen an Naphthalin **6-42** gebildet wurden. Der strukturell ähnliche SimplePHOX-Komplex **4-03j** ergab eine deutlich schlechtere Diastereoselektivität und einen hohen Anteil an Naphthalin **6-42**. Die bei dieser Hydrierung erhaltenen Enantiomerenüberschüsse waren, wie erwartet, in allen Fällen sehr hoch (98 bis >99% *ee*).



Katalysator und Beladung	<i>ee</i> (6-37) [%]	U [%]	6-38:6-39	6-42 [%]	<i>ee</i> (6-38) [%]
1 (<i>S</i>)- 5-05b , 2 Mol-%	95.5	>99	87:13	14	99
2 (<i>S</i>)- 5-05c , 2 Mol-%	95.5	>99	93:7	8	99
3 (<i>S</i>)- 5-05d , 2 Mol-%	95.5	>99	94:6	7	>99
4 (<i>S</i>)- 4-03j , 2 Mol-%	95.5	>99	71:29	30	98
5 (<i>R,R</i>)- 1-12b , 2 Mol-%	98.5	>99	81:19	1	99

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂; U: Umsatz (GC), *ee* (GC).

Um das *cis*-Tetralin **6-39** zu synthetisieren, wurde ausgehend von *D-tert.*-Leucin eine Reihe (*R*)-konfigurierter *Neo*PHOX-Komplexe synthetisiert. Wie schon zuvor erläutert, wird mit homogenen Ir-Katalysatoren bevorzugt das *trans*-Produkt gebildet, daher handelt es sich in diesem Hydrierschritt um den "mismatched"-Fall. Tatsächlich konnte mit den (*R*)-konfigurierten Ir-*Neo*PHOX-Komplexen das gewünschte Diastereomer **6-39** als Hauptprodukt erhalten werden. So wurden Diastereomerenverhältnisse von etwa 2:8 (**6-38:6-39**) erreicht. Daneben wurden auch geringe Mengen an Naphthalin **6-42** erhalten (4-10%). Die besten Ergebnisse wurden mit Komplex (*R*)-**5-05b** erzielt. Dieser ergab ein Diastereomerenverhältnis von 14:86 (**6-38:6-39**) bei einem Naphthalinanteil von 7%. Wenngleich in dieser Hydrierung der Reaktionsverlauf im wesentlichen durch Katalysatorkontrolle dominiert wird, so waren die erhaltenen Diastereomerenverhältnisse doch recht unbefriedigend. Da sich die meisten der in der Gruppe Pfaltz entwickelten Katalysatoren von natürlich vorkommenden Aminosäuren, bzw. von der L-Form unnatürlicher Aminosäuren ableiten, hätten diese für ein umfassendes Screening ausgehend von der entsprechenden D-Aminosäure synthetisiert werden müssen. Daher wurden nur zwei weitere Ir-Katalysatoren untersucht, die in beiden enantiomeren Formen verfügbar waren. Diese beiden Pyridin-Phosphinit-Komplexe^[24] lieferten zwar ein gutes Diastereomerenverhältnis von ca. 1:9 (**6-38:6-39**), ergaben jedoch auch größere Mengen an Naphthalin **6-42**. In einem weiteren Test, bei dem die Zugabe von Aluminiumoxid untersucht wurde, konnte die Bildung an Naphthalin **6-42** deutlich unterdrückt werden, was auch gleichzeitig zu einer Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses führte. Allerdings wurde trotz langer Reaktionszeit ein nur unvollständiger Umsatz erhalten.

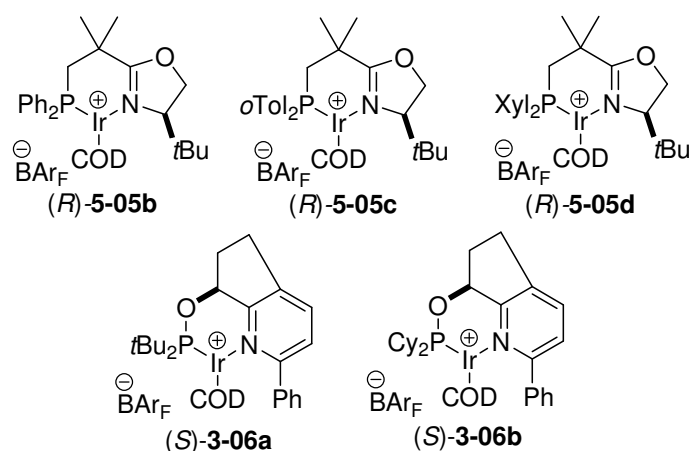
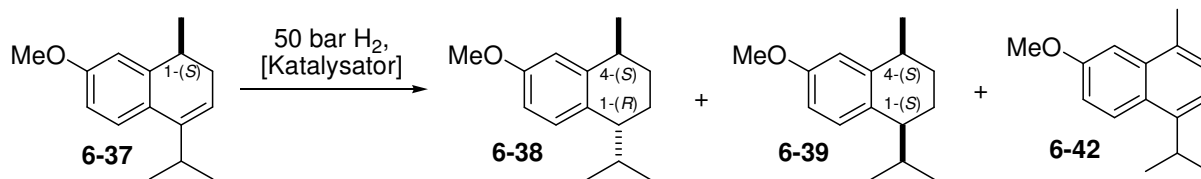


Abbildung 6.6 Iridium-Komplexe für die Hydrierung des Dihydronaphthalins **6-37** (2. Teil)

Tabelle 6.9

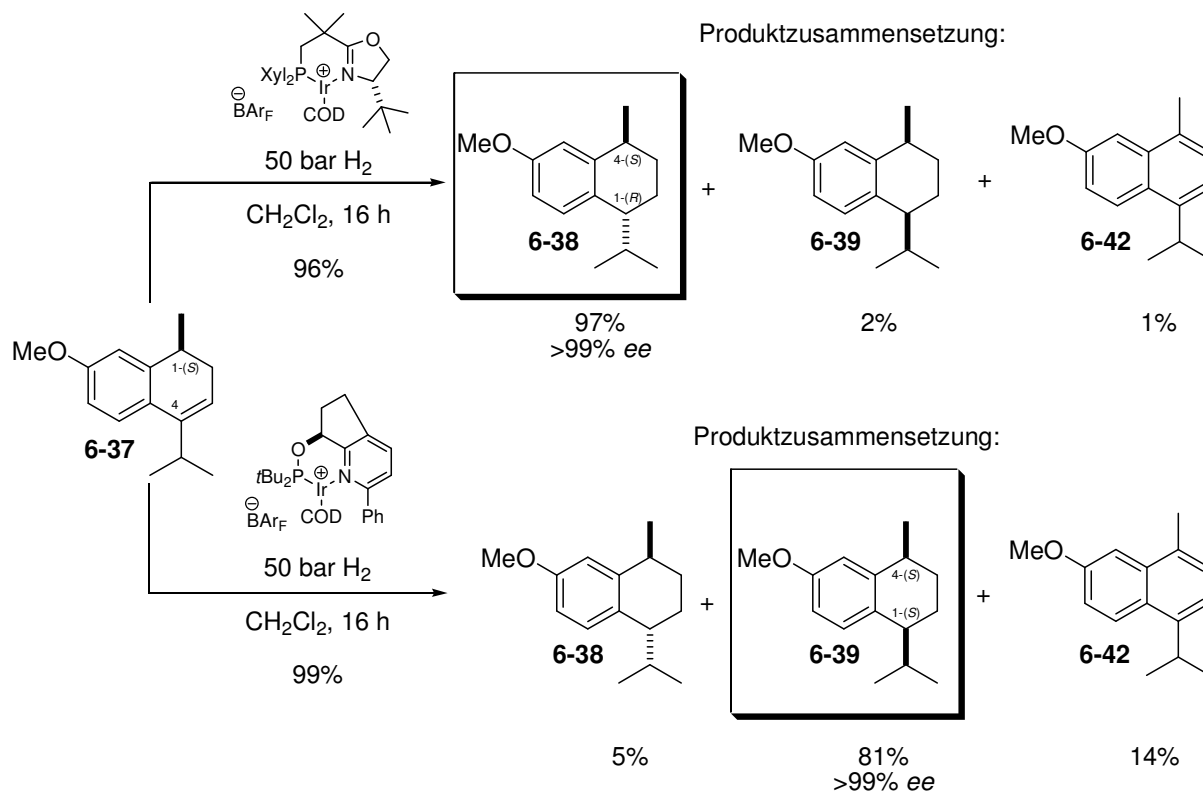


Katalysator und Beladung	<i>ee</i> (6-37) [%]	U [%]	6-38:6-39	6-42 [%]	<i>ee</i> (6-39) [%]
1 (<i>R</i>)- 5-05b , 1 Mol-%	98.5	>99	14:86	7	>99.9
2 (<i>R</i>)- 5-05c , 1 Mol-%	98.5	>99	18:82	10	>99.9
3 (<i>R</i>)- 5-05d , 1 Mol-%	98.5	>99	22:78	4	>99.9
4 (<i>S</i>)- 3-06a 2 Mol-%	98.5	>99	8:92	16	>99.9
5 (<i>S</i>)- 3-06a 2 Mol-%, Alox [#]	98.5	38	4:96	2	>99.9
6 (<i>S</i>)- 3-06b 2 Mol-%	98.5	>99	11:89	12	>99.9

Bedingungen: s. Gleichung; 0.1 mmol Olefin, 0.5 mL CH₂Cl₂; U: Umsatz (GC), *ee* (GC); [#] 5 mg Alox.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die präparativen Synthesen der beiden *trans*- und *cis*-substituierten Tetraline durchgeführt. Das *trans*-Tetralin **6-38** (222 mg) konnte so unter Verwendung des Ir-*Neo*PHOX-Komplexes **5-05d** nahezu enantiomerenrein (>99% *ee*) erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis in dieser Reaktion betrug etwa 97:2 (**6-38:6-39**), wobei lediglich 1% an Naphthalin **6-42** gebildet wurde. Unter Beachtung des Enantiomerenüberschusses des Edukts **6-37** (98.5% *ee*) ergibt sich eine beeindruckende Selektivität für diesen Hydrierschritt.

Für die Synthese des *cis*-substituierten Tetralins **6-39** wurde eine geringere Menge Aluminiumoxid als im Screening verwendet, wodurch zwar ein vollständiger Umsatz erhalten wurde, jedoch konnte die Aromatisierung nicht vollständig unterdrückt werden. Das *cis*-Produkt **6-39** (148 mg) wurde so nahezu enantiomerenrein (>99.9% *ee*) erhalten, wobei das Diastereomerenverhältnis 6:94 (**6-38:6-39**) betrug. Der Anteil an Naphthalin **6-42** war mit 14% jedoch recht hoch.



Schema 6.23 Präparative Hydrierung des Dihydronaphthalins **6-37**

6.4.2.3 Synthese der Zielmoleküle

Die so erhaltenen Produkte **6-38** und **6-39**, wurden nach Abtrennung des Katalysators ohne weitere Trennung in der nachfolgenden Vilsmeier-Haack-Reaktion^[27] eingesetzt. Dabei konnten beide Aldehyde in guten Ausbeuten erhalten werden, wobei im Falle des *cis*-substituierten Tetralins **6-39** beachtet werden muss, dass das eingesetzte Edukt zu 14% aus Naphthalin **6-42** bestand. Aus diesem Grund sind die Ausbeuten für Aldehyd **6-41** etwas geringer als für Aldehyd **6-40**. Zudem kam es hier zu einer teilweisen Epimerisierung, wodurch sich das Diastereomerenverhältnis auf 90:10 für das *cis*-Produkt reduzierte.

Die *trans*-Konfiguration des Aldehyds **6-38** konnte durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden, wengleich die Daten, die bei der Messung erhalten wurden, von sehr schlechter Qualität sind und nicht zur weiteren Diskussion der Struktur herangezogen werden können.

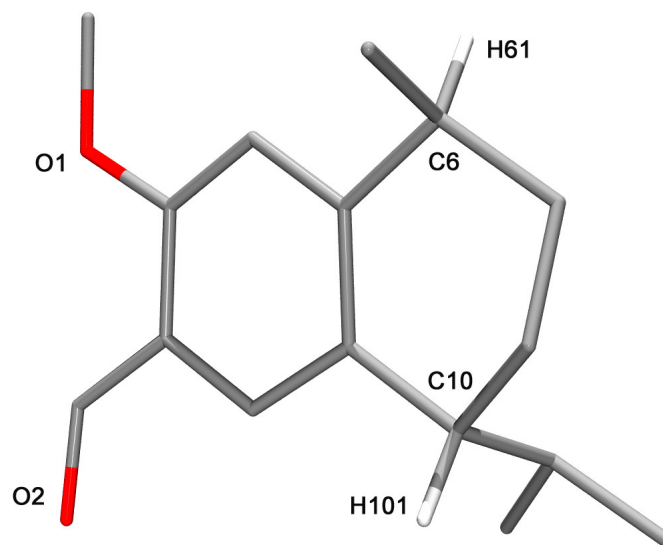
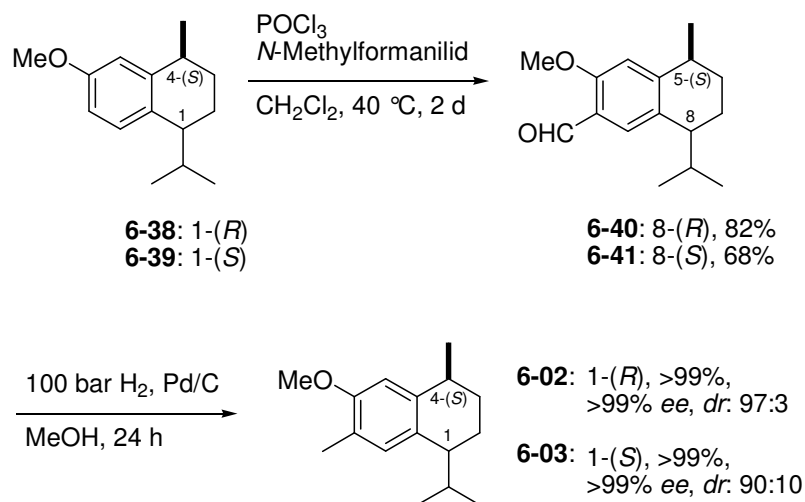


Abbildung 6.7 Struktur des Aldehyds **6-40**

Auch wenn beide Aldehyde als Feststoffe erhalten wurden, war eine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses durch Kristallisation oder durch Bildung des 2,5-Dinitrophenylhydrazons nicht möglich. Da die diastereomeren Aldehyde **6-40** und **6-41** auch durch Chromatographie an Silikagel nicht zu trennen waren, wurden sie schließlich durch Hydrierung der Carbonylgruppe^[11] zu den Zielmolekülen **6-02** und **6-03** umgesetzt. Wie zuvor bei der Synthese von Demethylmethoxycalamenen verlief dieser Reaktionsschritt quantitativ.

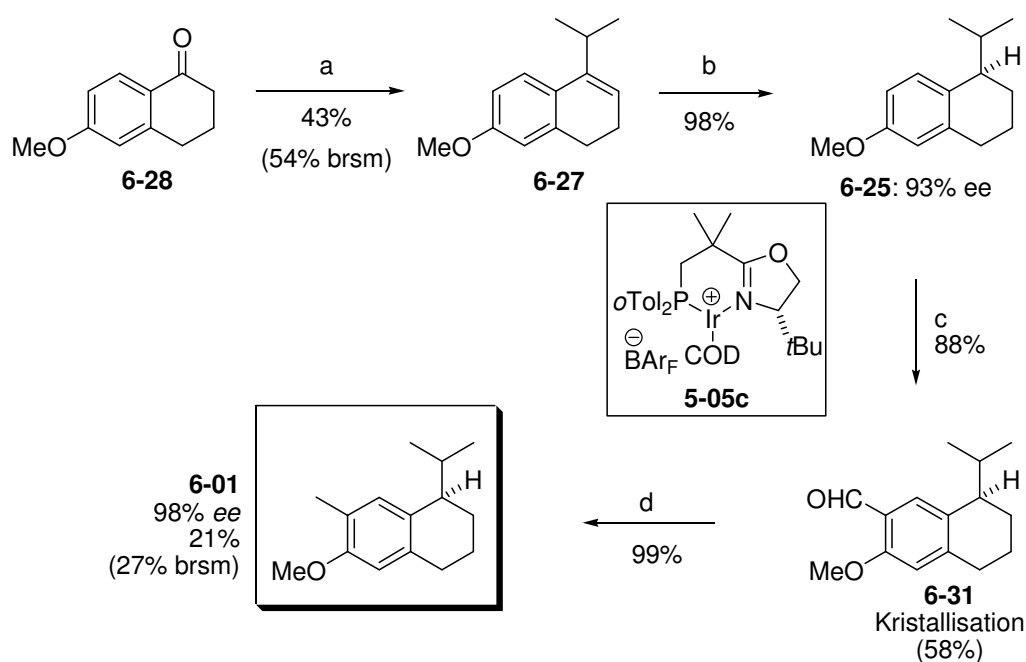


Schema 6.24 Synthese der Zielmoleküle **6-02** und **6-03**

Damit konnten die beiden natürlich vorkommenden Sesquiterpene (+)-(*1S,4R*)-7-Methoxycalamenen (**6-02**) und (-)-(*1S,4S*)-7-Methoxycalamenen (**6-03**) ausgehend von 7-Methoxytetralon in 7 Schritten synthetisiert werden. Die Gesamtausbeute für (+)-(*1S,4R*)-7-Methoxycalamenen betrug 17%, (-)-(*1S,4S*)-7-Methoxycalamenen konnte in 14% erhalten werden.

6.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das hohe Anwendungspotential der enantioselektiven Ir-katalysierten Hydrierung konnte durch die Totalsynthese des Norsesquiterpens (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen und der beiden Sesquiterpene (+)-(*1S,4R*)-7-Methoxycalamenen und (-)-(*1S,4S*)-7-Methoxycalamenen demonstriert werden.



(a) *i*PrMgCl (1.3 Äq.), ZnCl₂ (10 Mol-%), THF, dann *p*TsOH (kat.), I₂ (kat.), Toluol, 110 °C, 16 h; (b) **5-07c** (0.5 Mol-%), H₂ (5 bar), CH₂Cl₂, 4 h; (c) *N*-Methylformanilid, POCl₃, CH₂Cl₂, 40 °C, 48 h; (d) Pd/C (10%), H₂ (100 bar), MeOH, 24 h.

Schema 6.25 Enantioselective Totalsynthese des Norsesquiterpens (+)-(*R*)-7-Demethyl-2-methoxycalamenen

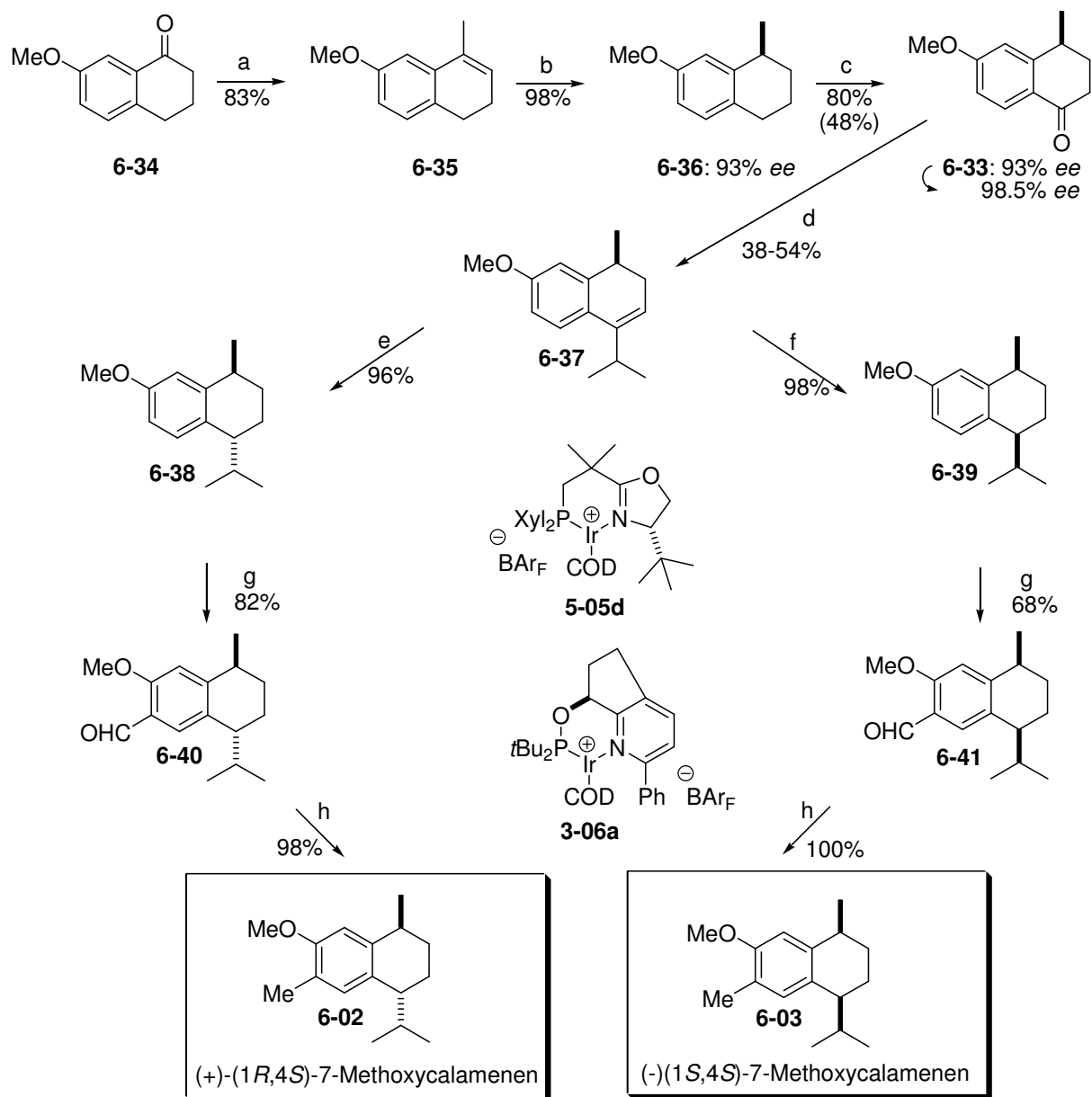
Zunächst wurde Demethylmethoxycalamenen (**6-01**) in vier einfachen Schritten, ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten, dargestellt (Schema 6.25). Schlüsselschritt dieser Synthese war die enantioselective Hydrierung des Olefins **6-27**, die mit Ir-*NeoPHOX*-Komplex **5-05c** durchgeführt wurde. Hierdurch konnte das Tetralin **6-25** mit einem

Enantiomerenüberschuss von 93% bei nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden, wobei die in diesem Schritt benötigte Katalysatorbeladung lediglich 0.5 Mol-% betrug. In der darauffolgenden Vilsmeier-Haack-Reaktion konnte der Enantiomerenüberschuss des Produkts durch Umkristallisation auf 98% gesteigert werden, und das Zielmolekül **6-01** wurde schließlich durch Reduktion der Carbonylgruppe in einer Gesamtausbeute von 21% (98% *ee*) erhalten.

Die hier entwickelte Route ist anderen literaturbekannten Synthesen deutlich überlegen. Sie liefert nicht nur eine deutlich höhere Gesamtausbeute im Vergleich mit den anderen Syntheserouten, sondern es werden auch deutlich weniger Reaktionsschritte benötigt. Auch unter Gesichtspunkten wie der Reinigung der einzelnen Stufen und der benötigten Katalysatorbeladung zur Erzeugung des Stereozentrums ist die hier vorgestellte Route zu bevorzugen.

An dieses Projekt anschließend, konnten die strukturell verwandten Sesquiterpene (+)-(1*S*,4*R*)-7-Methoxycalamenen und (-)-(1*S*,4*S*)-7-Methoxycalamenen dargestellt werden. Schlüsselschritte dieser Synthesen waren die enantioselektive Hydrierung des Olefins **6-35** und die diastereoselektive Hydrierung des Olefins **6-37**. Durch gezielte Optimierung der Hydrierung von **6-35** konnten Reaktionsbedingungen gefunden werden, die es erlaubten, das Tetralin **6-36** unter Verwendung einer geringen Katalysatorbeladung (0.25 Mol-%) mit hoher Enantio- und Chemoselektivität zu erhalten. Hierzu wurde der Ir-*Neo*PHOX-Komplex **5-05d** mit einer geringen Menge an Aluminiumoxid eingesetzt.

Auch in der diastereoselektiven Hydrierung konnten herausragende Ergebnisse mit dem *Neo*PHOX-Komplex **5-05c** erzielt werden. Für das *trans*-substituierte Tetralin **6-38** wurde ein Enantiomerenüberschuss von >99% erreicht, wobei das in dieser Reaktion erhaltene Diastereomerenverhältnis 97:3 für das *trans*-Produkt **6-38** betrug. Für die Synthese des *cis*-Tetralins **6-39** wurden verschiedene (*R*)-konfigurierte *Neo*PHOX-Komplexe ausgehend von *D-tert.*-Leucin hergestellt. Auch wenn diese eine gute Enantio- und Chemoselektivität in der Hydrierung des Olefins **6-37** ergaben, waren die mit ihnen erhaltenen Diastereoselektivitäten unbefriedigend. Mit dem Ir-Pyridin-Phosphinit-Komplex **6-39b** wurde schließlich ein gutes Diastereomerenverhältnis von 94:6 für das *cis*-Produkt erreicht, wengleich die Chemoselektivität in diesem Schritt unbefriedigend war. Es wurden 14% eines unerwünschten Naphthalins gebildet, welches die Gesamtausbeute schmälerte. Durch nachfolgende literaturbekannte Syntheseschritte wurden schließlich die beiden Zielmoleküle **6-02** und **6-03** mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen erhalten.



Schema 6.26 Enantio- und diastereoselektive Totalsynthese der Sesquiterpene (+)-(1*R*,4*S*)-7-Methoxycalamenen und (-)-(1*S*,4*S*)-7-Methoxycalamenen

Basierend auf den hier entwickelten Methoden sollten weitere Naturstoffe zugänglich sein, die Stereozentren in den benzyliischen Positionen aufweisen. Dadurch könnte die Iridium-katalysierte enantioselective Hydrierung als die Methode der Wahl zur Synthese derartiger Verbindungen etabliert werden.

6.6 *Literatur*

- [1] A. D. Rodriguez, C. J. Ramirez, *Nat. Prod.* **2001**, *64*, 100.
- [2] F. Bohlmann, C. Zdero, H. Robinson, R. King, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1675.
- [3] K. Nabeta, K. Katayama, S. Nakagavara, K. Katoh, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 117.
- [4] A. D. Rodriguez, C. Ramirez, I. I. Rodriguez, E. Gonzalez, *Org. Lett* **1999**, *1*, 527; Berichtigung der Struktur durch Totalsynthese von: T. W. Johnson, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, *123*, 4475; J. P. Davidson, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13486; siehe auch: M. Harmata, X. Hong, *Org. Lett* **2005**, *7*, 3581.
- [5] L. F. Tietze, T. Raschke, *Synlett* **1995**, 597.
- [6] L. F. Tietze, T. Raschke, *Liebigs Ann.* **1996**, 1981.
- [7] H. G. Schmalz, O. Kiehl, U. Korell, J. Lex, *Synthesis* **2003**, *12*, 1851.
- [8] K. C. Nicolaou, R. Reingruber, D. Sarlah, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086; Erratum: *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6640.
- [9] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- [10] K. Tanaka, S. Quiao, M. Tobisu, M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9870.
- [11] E. Brenna, C. Dei Negri, C. Fuganti, F. G. Gatti, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 335.
- [12] T. Benincori, S. Bruno, G. Celentano, T. Pilati, A. Ponti, S. Rizzo, M. Sada, F. Sannicolò, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1776.
- [13] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [14] A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315; E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
- [15] P. G. Cozzi, N. Zimmermann, R. Hilgraf, S. Schaffner, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 450.
- [16] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8422.
- [17] A. Lightfoot, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] E. C. Ashby, S. A. Noding, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4371; H. G. Richery, Jr., J. P. DeStephano, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3281; A. Krasovsiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- [19] T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *38*, 4233; T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *39*, 4763; T.

- Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.
- [20] M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.
- [21] K. Ishihara, persönliche Mitteilung.
- [22] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- [23] S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023.
- [24] S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194.
- [25] G. G. Bianco, H. M. C. Ferraz, A. M. Costa, L. V. Costa-Lotufo, C. Pessoa, M. O. de Moraes, M. G. Schrems, A. Pfaltz, L. F. Silva, Jr, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2561.
- [26] A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119; G. Jones, S. P. Stanforth, *Org. React.* **1997**, *49*, 1.
- [27] H. Vollmann, H. Becker, M. Corell, H. Streeck, G. Langbein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *531*, 1.
- [28] P. K. Zubaidha, S.P. Chavan, U. S. Racherle, N. R. Ayyangar, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5759; H. M. C. Ferraz, A. M. Aguilar, L. F. Silva, Jr., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
- [29] V. C. E. Burnop, G. H. Elliott, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1940**, 727.
- [30] N. A. Noureldin, D. Zhao, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8767.
- [31] F. Della Negra, G. Santoni, M. Stivanello, M. Soukup, M. Fachini, WO 2007/072529 A2.
- [32] Hongmee Lee, Ronald G. Harvey, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4587.
- [33] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.
- [34] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.

Kapitel 7 STUDIEN ZUR ASYMMETRISCHEN SYNTHESE VON SUPERAMBROX

7.1 Einleitung

In den 1990er Jahren berichteten Chemiker von Firmenich über die Isolierung des Tetrahydrofurans **7-01**, welchem auf Grund seiner exzellenten Geruchseigenschaften und seiner strukturellen Ähnlichkeit zu dem Geruchstoff Ambrox (**7-02**) der Name Superambrox verliehen wurde.^[1]

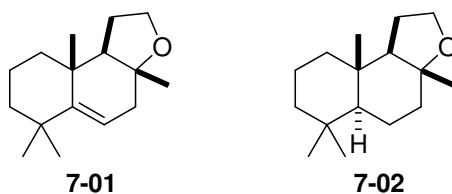
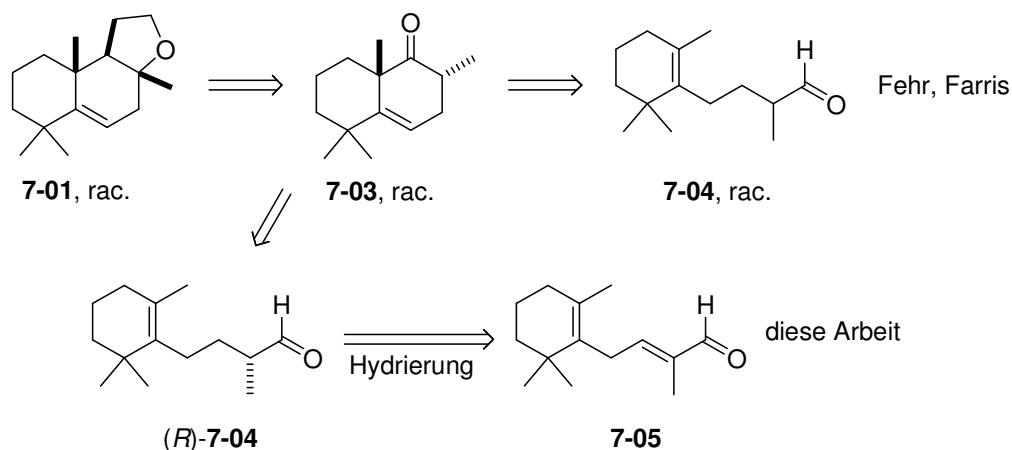


Abbildung 7.1 Superambrox (**7-01**) und Ambrox (**7-02**)

Fehr und Farris beschrieben 2006 die stereoselektive Synthese dieses neuartigen Geruchstoffs ausgehend von racemischem Aldehyd **7-04** (Schema 7.1).^[2]



Schema 7.1 Retrosynthetische Analyse von **7-01**

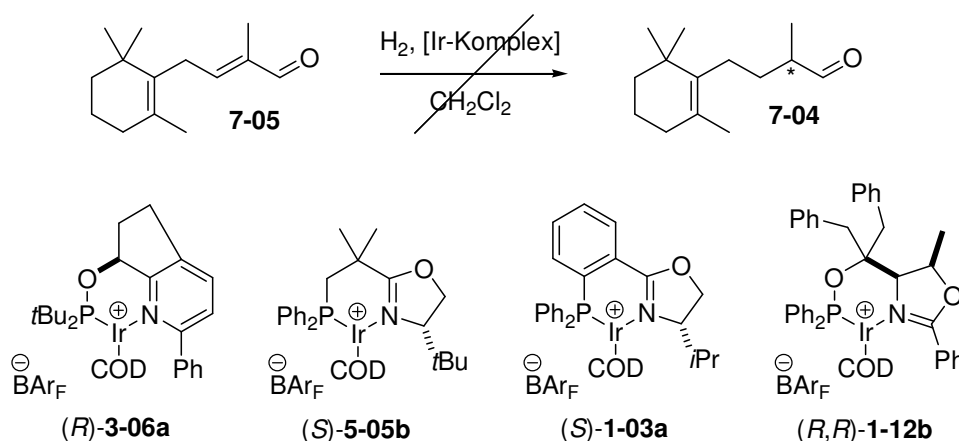
Zur besseren olfaktorischen Bewertung sollte Superambrox in enantiomerenangereicherter Form hergestellt werden. Dabei sollte untersucht werden, ob der chirale Aldehyd **7-04** durch enantioselektive Hydrierung des α,β -ungesättigten Aldehyds **7-05** erhalten werden kann.

7.2 Versuch der Synthese des chiralen Aldehyds durch enantioselektive Hydrierung

Die Ir-katalysierte Hydrierung α,β -ungesättigter Carbonylsysteme ist, von α,β -ungesättigten Carbonsäureestern abgesehen, nicht eingehend untersucht. Bolm *et. al* beschrieben kürzlich jedoch die Hydrierung α,β -ungesättigter Ketone mittels Ir-PHOX-Komplexen,^[3] die auch im Rahmen dieser Arbeit an zwei Beispielen untersucht wurde (s. Kapitel 2). Beispiele für die Hydrierung entsprechender Aldehyde gibt es hingegen nicht. Andreas Schumacher versuchte während seiner Diplomarbeit die tetrasubstituierte C=C-Doppelbindung eines α,β -ungesättigten Aldehyds zu hydrieren, erhielt jedoch mit keinem getesteten Katalysatorsystem das gewünschte Produkt (s. Kapitel 2).^[4]

7.2.1 Untersuchungen zur Ir-katalysierten Hydrierung eines α,β -ungesättigten Aldehyds

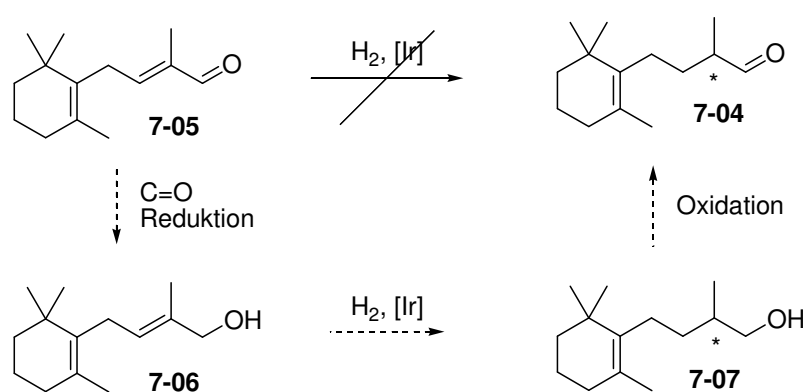
Für eine erste Untersuchung der Hydrierung von **7-05** wurde Ir-Komplex **3-06a** gewählt, mit dem in der Hydrierung eines α,β -ungesättigten Ketons gute Ergebnisse erzielt wurden (s. Kapitel 2). Da prinzipiell die Reduktion der tetrasubstituierten Doppelbindung nicht ausgeschlossen werden kann, wurde die Hydrierung bei verschiedenen Drücken (5, 10 und 20 bar) untersucht.



Schema 7.2 Versuchte enantioselektive Hydrierung des α,β -ungesättigten Aldehyds **7-05**

In allen Fällen wurde nach Beendigung der Reaktion nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Eine weitere Untersuchung, die bei erhöhter Temperatur (40 °C), hohem Druck (100 bar) verlängerter Reaktionszeit und hoher Katalysatobeladung (3 mol%) mit vier verschiedenen

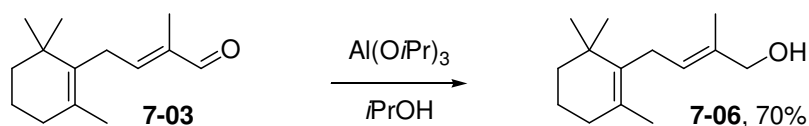
Iridium-Katalysatoren durchgeführt wurde, ergab einen nur teilweisen Umsatz des Edukts unter Bildung einer Vielzahl an Produkten. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die gewünschte Reaktion (**7-05** → **7-04**) nach gängigen Protokollen für die Ir-katalysierte Hydrierung nicht realisierbar ist. Daher wurde eine alternative Route zu **7-04** entworfen, basierend auf der Erfahrung, dass Allylalkohole in der Ir-katalysierten Hydrierung meist sehr gut umgesetzt werden. So könnte der α -chirale Aldehyd **7-04** möglicherweise durch Oxidation des entsprechenden Alkohols **7-07** erhalten werden. Dieser könnte durch Ir-katalysierte enantioselektive Hydrierung des Allylalkohols **7-06** zugänglich sein, welcher durch Reduktion der Carbonylgruppe dargestellt werden könnte.



Schema 7.3 Synthese des Aldehyds **7-04** durch enantioselektive Hydrierung des Allylalkohols **7-06**

7.2.2 Synthese des Allylalkohols

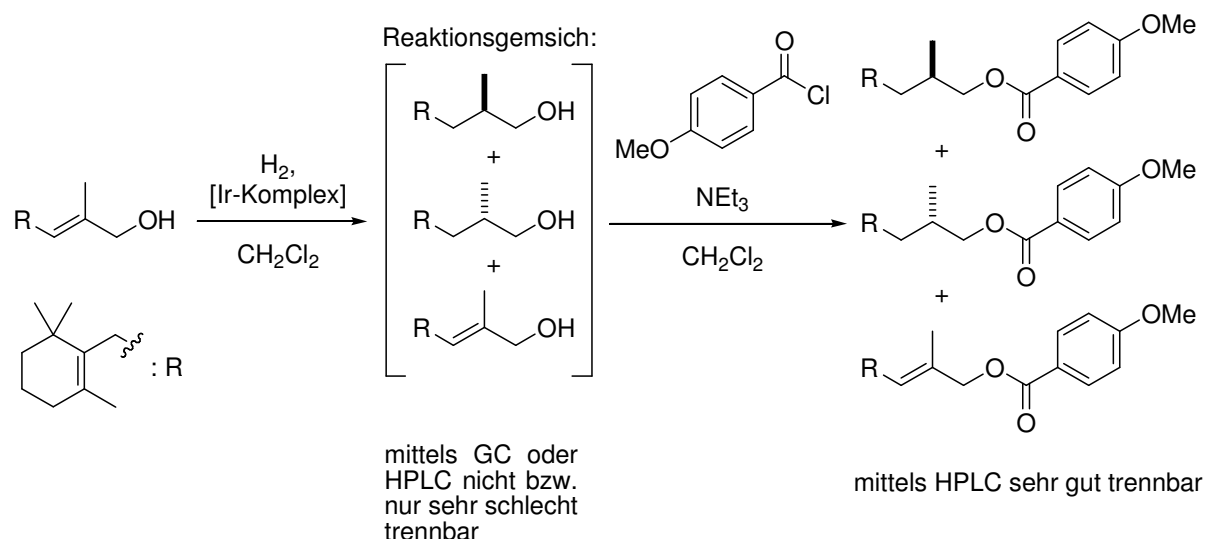
Für die Reduktion des α,β -ungesättigten Aldehyds **7-03** wurde eine Methode benötigt, die einerseits chemoselektiv ist und andererseits nicht zu unerwünschten Isomerisierungen im Kohlenstoffgrundgerüst führt. Hierzu erwies sich eine Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion^[5] als geeignet, die zuvor bereits bei strukturell ähnlichen Systemen erfolgreich angewendet wurde.^[6] Dabei zeigte der Allylalkohol **7-06** eine hohe Säurestabilität (Aufarbeitung mit 30%iger Schwefelsäure), was aufgrund der Azidität von Ir-Hydriden^[7] als eine Voraussetzung für die Ir-katalysierte Hydrierung von Allylalkoholen angesehen werden kann. Der Alkohol konnte so mit einer Ausbeute von 70% erhalten werden.



Schema 7.4 Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion^[5] zur Synthese des Allylkohols 7-06

7.2.3 Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung des Allylkohols und eines α,β -ungesättigten Esters

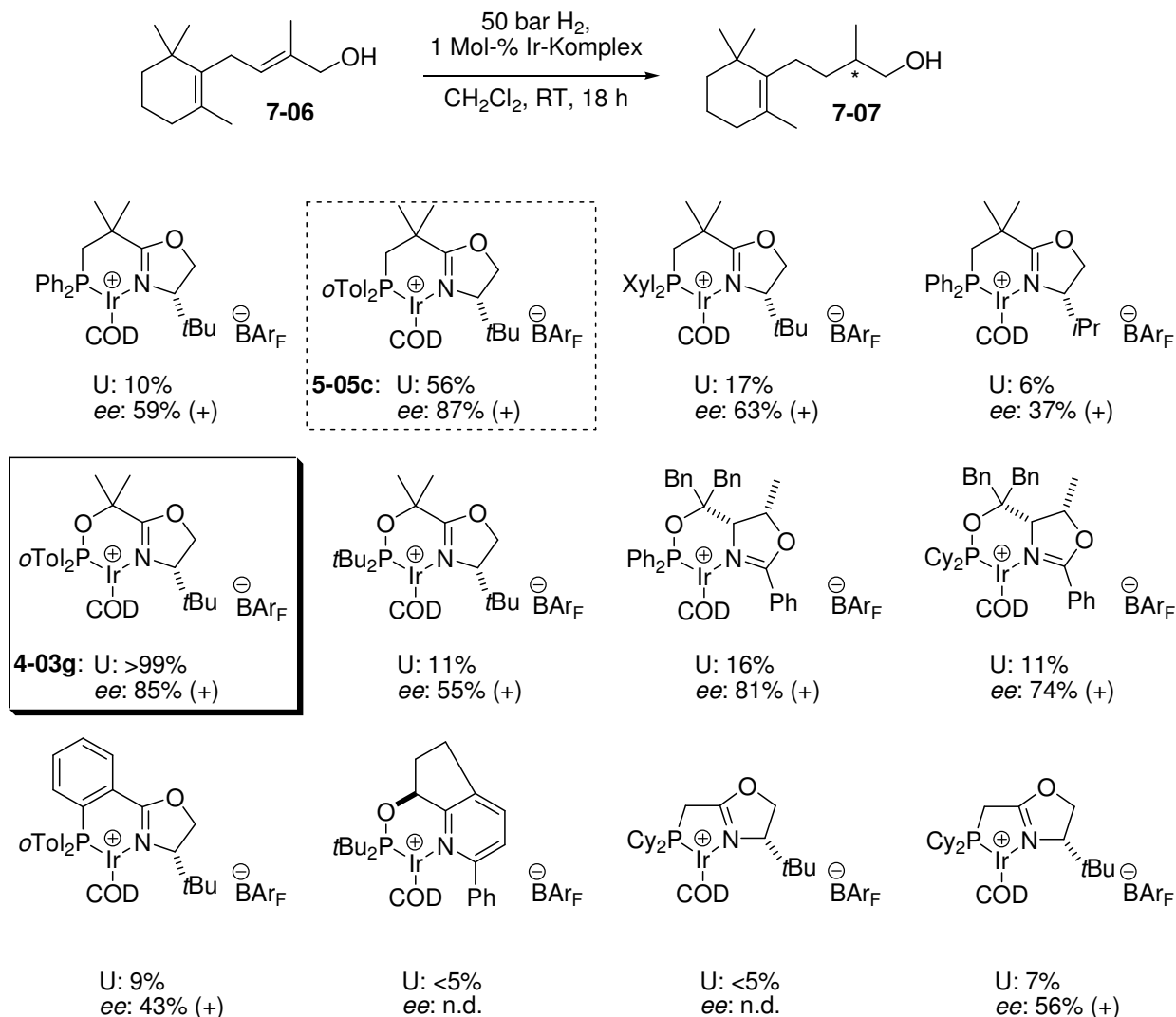
Für das Screening verschiedener Ir-Komplexe wurde nach Vorversuchen eine lange Reaktionsdauer (18 h) und ein Druck von 50 bar gewählt. Die Katalysatorbeladung betrug 1 Mol-% (S/C 100). Da keine Trennbedingungen auf analytischen GC- bzw. HPLC-Säulen ermittelt werden konnten, wurde versucht, den Enantiomerenüberschuss ausgehend von einem Alkohol-Derivat zu bestimmen. Wie nach einigen Versuchen herausgefunden werden konnte, eigneten sich hierzu die Anissäureester der verschiedenen Alkohole (s. Schema 7.5). Zur Analyse der Hydrierungen wurde das Reaktionsgemisch daher direkt mit einer Mischung aus Anissäurechlorid und NEt_3 versetzt. Somit waren keine exakten Aussagen über den Umsatz der Reaktion möglich. Die hier angegebenen Umsätze sind daher als Richtwerte zu betrachten, deren Tendenzen allerdings klar erkennbar sind.



Schema 7.5 Veresterung der Alkohole im Reaktionsgemisch zur Bestimmung der Enantioselektivität

Die verwendeten Ir-Komplexe sowie die bei der Hydrierung erhaltenen Ergebnisse sind in Schema 7.6 dargestellt. Erstaunlicherweise wurde nur mit dem Ir-SimplePHOX-Komplex **4-03h** vollständiger Umsatz erhalten. Dabei wurde ein Enantiomerenüberschuss von 85%

erzielt. Mit dem strukturell ähnlichen Ir-*Neo*PHOX-Komplex **5-05c** wurden 87% *ee* erreicht, allerdings war der Umsatz in diesem Fall nur unvollständig (56%). Alle weiteren Komplexe erzielten nur unzureichende Umsätze bzw. Enantiomerenüberschüsse.



Schema 7.6 Enantioselective Hydrierung des Allylalkohols **7-06**

Diese geringe Reaktivität vieler Komplexe ist erstaunlich, da andere Allylalkohole wie **1-09** von den hier verwendeten Komplexen problemlos innerhalb einer Reaktionszeit von 2 h mit den hier verwendeten Komplexen hydriert werden können. So unterscheiden sich die beiden Allylalkohole zwar stark in ihren Substituenten an C4, besitzen aber beide eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung. Daher erscheint eine eingehendere Untersuchung der Iridium-katalysierten Hydrierung von strukturell ähnlichen Alkyl-substituierten Allylalkoholen interessant.

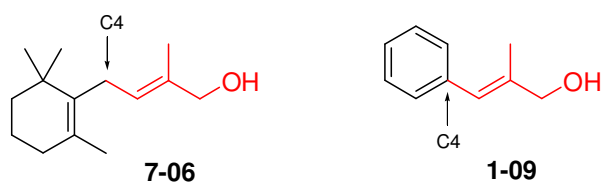
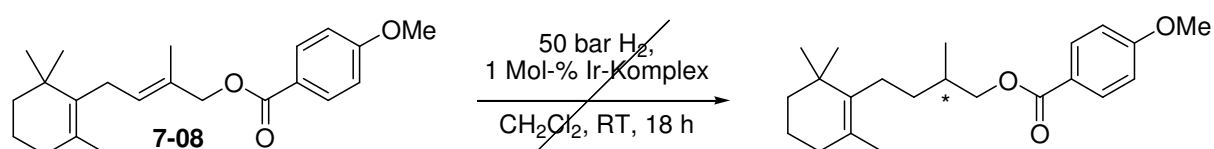


Abbildung 7.2 Vergleich der Allylalkohole 7-06 und 1-09

Als alternatives Substrat wurde der leicht zugängliche α,β -ungesättigte Anissäureester 7-08 (s. o.) in der Hydrierung eingesetzt. Dabei wurden alle zuvor für den Allylalkohol verwendeten Katalysatoren getestet, allerdings wurde in keinem Fall Umsatz beobachtet.



Schema 7.7 Versuchte Hydrierung des Allylestere 7-08

Weitere Untersuchungen zur Oxidation des Alkohols 7-07 wurden nicht unternommen. Der gewünschte Aldehyd könnte jedoch beispielsweise durch eine TPAP-katalysierte Oxidation erhalten werden.^[8]

7.3 Fazit

Es wurde versucht, durch Ir-katalysierte enantioselective Hydrierung eines α,β -ungesättigten Aldehyds (7-03), eines Allylalkohols (7-06) und eines α,β -ungesättigten Esters (7-08) einen einfachen Zugang zum α -chiralen Aldehyd 7-04 zu schaffen, der in der enantioselectiven Synthese des Geruchstoffs Superambrox verwendet werden könnte.

Während weder der Aldehyd noch der Ester zum gewünschten Produkt umgesetzt werden konnten, wurde für die Hydrierung des Allylalkohols 7-06 ein Ir-Komplex gefunden werden, mit dem bei vollständigem Umsatz ein Enantiomerenüberschuss von 85% erzielt wurde. Generell zeigten die eingesetzten Ir-Komplexe jedoch nur eine geringe Reaktivität für diesen Allylalkohol. Weitere Untersuchungen zu ähnlichen Substraten wären wünschenswert.

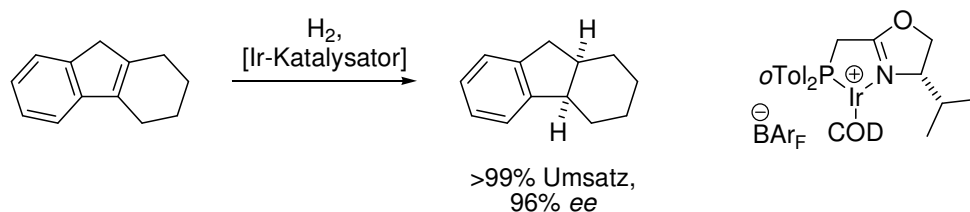
7.4 *Literatur*

- [1] R. L. Snowden, S. Escher (Firmenich), EP 558928, **1993**; *Chem. Abstr.* **1994**, 120, 107408; für eine andere Isolation von Superambrox siehe: M. G. Bolster, B. J. M. Jansen, A. de Groot, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5663.
- [2] C. Fehr, I. Farris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6904.
- [3] S.-M. Lu, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8920.
- [4] A. Schumacher, Master-Arbeit, Universität Basel, **2008**.
- [5] H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221; W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138; A. Verley, *Bull. Soc. Chim.* **1925**, 37, 537.
- [6] W. R. Gramlich, H. Siegel, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 487.
- [7] M. Maywald, S. Roseblade, C. Mazet, A. Pfaltz, unveröffentlichte Ergebnisse; in der vorliegenden Arbeit konnte in der Hydrierung des Allylkohols **7-06** in Spuren auch ein nicht weiter charakterisiertes unfunctionalisiertes Produkt erhalten werden, welches durch eine Säure-katalysierte Dehydratisierung entstanden sein könnte.
- [8] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis*, **1994**, 639.

Kapitel 8 ZUSAMMENFASSUNG

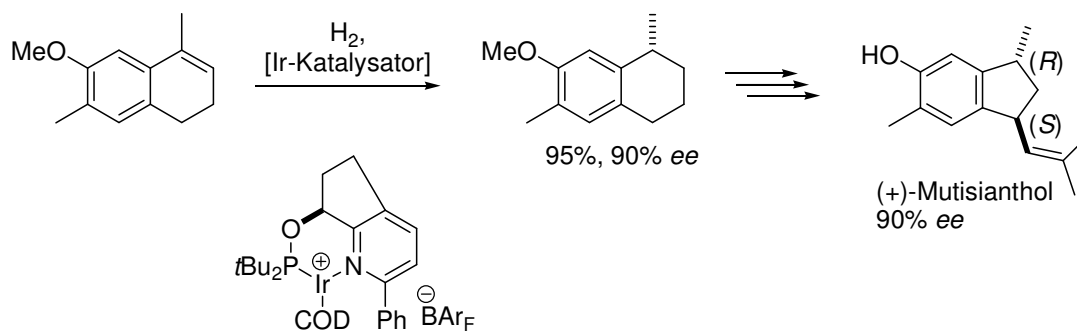
In dieser Arbeit konnten neue Erkenntnisse zur Ir-katalysierten enantioselektiven Hydrierung insbesondere von unfunktionalisierten tetrasubstituierten Olefinen gewonnen werden. Weiterhin wurden neue, einfach zugängliche und effiziente Ir-Katalysatoren entwickelt und in der enantioselektiven Totalsynthese verschiedener Naturstoffe angewendet.

Es konnte anhand verschiedenener Beispiele gezeigt werden, dass tetrasubstituierte unfunktionalisierte Olefine unter Verwendung verschiedener Klassen chiraler Ir-Katalysatoren mit hohen Aktivitäten und Enantioselektivitäten hydriert werden können (Kapitel 2).^[1-3] Bei entsprechend substituierten Olefinen können so zwei Stereozentren in einem einzigen Hydrierschritt geschaffen werden, wobei die Wasserstoffaddition *cis* erfolgt. Für die besonders aktive Klasse der Ir-Phosphinomethyl-Oxazolin-Komplexe wurde eine kurze und effiziente Syntheseroute erarbeitet. Im Rahmen von zwei Master-Arbeiten wurde zudem die Synthese und die enantioselektive Hydrierung 1,2-disubstituierter Cyclohexene und Cyclopentane untersucht. In einer weiteren Mater-Arbeit wurden Studien zu einer enantioselektiven Totalsynthese des Naturstoffs Taiwaniaquinol B unternommen.



Schema 8.1

In einem weiteren Projekt, das in Kooperation mit einer brasilianischen Arbeitsgruppe durchgeführt wurde, konnte der Naturstoff (+)-Mutisianthol durch enantioselektive Totalsynthese dargestellt werden (Kapitel 3).^[4] Ein Schlüsselschritt dieser Synthese ist die asymmetrische Hydrierung eines Dihydronaphthalins, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde. Bei diesen Arbeiten wurde auch die Synthese grösserer Mengen eines chiralen Ir-Komplexes notwendig. Die Effizienz der Synthese dieses Komplexes konnte durch Optimierung der Reaktionsbedingungen deutlich gesteigert werden, so dass diese Klasse an Komplexen problemlos im Gramm-Maßstab hergestellt werden kann.



Schema 8.2

Durch diese Arbeiten zur Komplexsynthese entstand die Idee, weitere zuvor nicht zugängliche Vertreter der Klasse der Ir-Simple-PHOX-Komplexe zu synthetisieren. Die zuvor für eine andere Komplex-Klasse entwickelte Methode konnte problemlos auch in der Synthese der SimplePHOX-Komplexe eingesetzt werden (Kapitel 4). Die so erhaltenen Ir-Komplexe zeigten eine hohe Aktivität und gaben hohe Enantioselektivitäten in der Hydrierung verschiedener Olefinklassen.

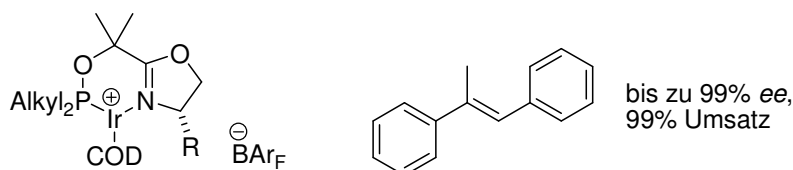


Abbildung 8.1

Ir-SimplePHOX-Komplexe sind aufgrund ihrer hohen Aktivität und Selektivität in der enantioselektiven Hydrierung prinzipiell sehr interessant. Ein grosses Problem stellt jedoch die bei ihrer Synthese erhaltene niedrige Gesamtausbeute und die aufwendige Reinigung dar. Daher wurden Versuche unternommen, eine strukturell ähnliche Klasse an Komplexen zu synthetisieren, die leichter zugänglich sind, mit denen aber genauso gute Ergebnisse in der enantioselektiven Hydrierung erhalten werden können. Der hier verfolgte Syntheseansatz stellte sich als äusserst effizient dar, und die Liganden und deren Ir-Komplexe konnten mit sehr guten Gesamtausbeuten dargestellt werden. In der enantioselektiven Hydrierung verschiedener Olefinklassen wurden mit vielen dieser Komplexe sehr gute Aktivitäten und Enantioselektivitäten erhalten (Kapitel 5).

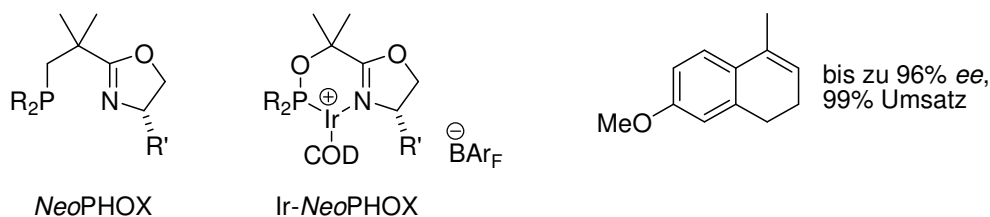


Abbildung 8.2

Da diese neuartigen Komplexe, denen der Name Ir-*NeoPHOX* gegeben wurde, besonders gute Ergebnisse in der enantioselektiven Hydrierung von Dihydronaphthalinen zeigten, wurde versucht, verschiedene Naturstoffe mit Tetralin-Motiv durch enantioselektive Hydrierung darzustellen. Dabei zeigten sich gerade die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Ir-*NeoPHOX*-Komplexe anderen Ir-Katalysatoren deutlich überlegen. Hierdurch konnten das Norsesquiterpen Demethylmethoxyclamenen und die Sesquiterpene *cis*-Methoxyclamenen und *trans*-Methoxyclamenen enantio- und diastereoselektiv hergestellt werden (Kapitel 6). Die Synthesen zeichnen sich durch eine kürzere Stufenzahl und höhere Selektivität im Vergleich mit bisher literaturbekannten Syntheserouten aus.

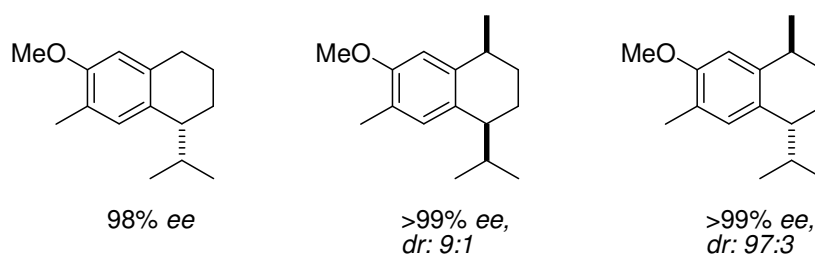
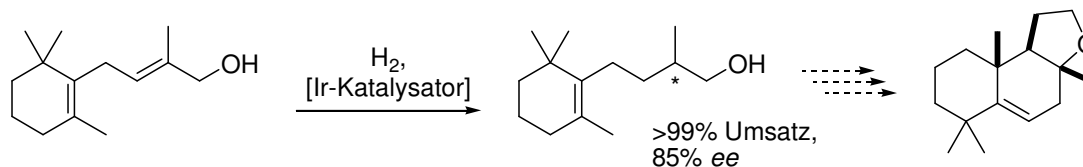


Abbildung 8.3

Weiterhin wurden Versuche unternommen, die Ir-katalysierte enantioselektive Hydrierung als Schlüsselschritt in der Synthese des Geruchstoffs Superambrox anzuwenden. Hierbei konnte eine Möglichkeit aufgezeigt werden, wie ausgehend von einem Allylalkohol das Zielmolekül mit guter Enantioselectivität erhalten werden könnte.



Schema 8.3

In der vorliegenden Arbeit wurde das Anwendungsspektrum der Ir-katalysierten Hydrierung erfolgreich auf tetrasubstituierte Olefine ausgeweitet, eine neue Klasse leicht zugänglicher Komplexe dargestellt sowie die Anwendbarkeit dieser Methodik in der enantio- und diastereoselektiven Totalsynthese demonstriert.

Aufbauend auf den hier erhaltenen Ergebnissen sind weitere Untersuchungen zur diastereoselektiven Hydrierung und neuen Anwendungen in der Totalsynthese von Naturstoffen interessant.

8.1 *Literatur*

- [1] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274.
- [2] M. G. Schrems, A. Wang, A. Pfaltz, *Chimia* **2008**, *62*, 506.
- [3] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Heterocycles* **2008**, *76*, 771.
- [4] G. G. Bianco, H. M. C. Ferraz, A. M. Costa, L. V. Costa-Lotufo, C. Pessoa, M. O. de Moraes, M. G. Schrems, A. Pfaltz, L. F. Silva, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2561.

Kapitel 9 EXPERIMENTELLES

Das nachfolgende Kapitel ist in englischer Sprache abgefasst.

9.1 Analytical techniques

NMR-Spectrometry:

NMR spectra were recorded on Bruker Advance 250 (250 MHz), Bruker Advance 400 (400 MHz) and Bruker Advance DRX 500 (500 MHz) NMR spectrometers, equipped with BBO broadband probeheads.

The chemical shifts δ are given in ppm. Residual solvent peaks were used as references:

7.26 ppm ($^1\text{H-NMR}$) and 77.0 ppm ($^{13}\text{C-NMR}$) for CHCl_3 ,

5.32 ppm ($^1\text{H-NMR}$) and 53.1 ppm ($^{13}\text{C-NMR}$) for CH_2Cl_2 ,

7.16 ppm ($^1\text{H-NMR}$) and 128.06 ppm ($^{13}\text{C-NMR}$) for C_6H_6 ,

85% phosphoric acid (0 ppm) was taken as external standard for $^{31}\text{P-NMR}$ -spectroscopy.

The assignment of the signals in the ^1H - and ^{13}C -spectra were made by 2D-NMR experiments (COSY, HMQC, HMBC and NOESY).

Multiplets were assigned with s (singlet), d (doublet), t (triplet), sept (septet), m (multiplet). The index br stands for broad.

Mass Spectrometry (MS): Mass spectra were recorded by Dr. H. Nadig: Electron ionization (EI) was measured on VG70-250, fast atom bombardment (FAB) was measured on MAR 312, Electron spray ionization (ESI) was measured on Finnigan MAT LCQ. FAB was performed with 3-nitrobenzyl alcohol as matrix. For volatile compounds a GC-MS was used: 5890 Series II Gas Chromatograph, column: Macherey-Nagel OPTIMA1 Me_2Si 25 m x 0.2 mm 0.35 μm , 20 psi, Split ca. 20:1, carrier gas 1 mL/min Helium, 5971 Series Mass selective detector (EI); or : 5890 Series II Gas Chromatograph, column: Macherey-Nagel OPTIMA5 5% PheMeSi 25 m x 0.2 mm 0.35 μm , 20 psi, Split ca. 20:1, carrier gas 1 mL/min Helium, 5970A Series Mass selective detector (EI). The signals are given in mass-to-charge ratio (m/z). The fragment and intensities of the signals are given in brackets.

Infrared Spectrometry (IR): Infrared spectra were measured on a Shimadzu FTIR-8400S Fourier Transform spectrometer with ATR/Golden Gate Technology. Absorption bands are given in wave numbers $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]. The peak intensity is assigned with s (strong), m (medium), and w (weak). The index sh stands for shoulder, br for broad.

Melting Point (M.p.): The melting points were measured on a Büchi 535 melting point apparatus. The values are not corrected.

Optical Rotation ($[\alpha]_D^{20}$): The optical rotations were measured on a Perkin Elmer Polarimeter 341 in a cuvette ($l = 1 \text{ dm}$) at 20°C at 589 nm (sodium lamp). Concentration c is given in g/100 mL.

Thin Layer Chromatography (TLC): TLC plates were obtained from Macherey-Nagel (Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄, 0.2 mm silica with fluorescence indicator, 40×80 mm).

Gas Chromatography (GC): The gas chromatographs in use were Carlo Erba HRGC Mega2 Series 800 (HRGC Mega 2). Achiral separations were performed with Macherey-Nagel Optima 5-Amine (30 m × 0.25 mm × 0.50 μm) and Restek Rtx-1701 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm). For chiral separations β- and γ-cyclodextrine columns (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) were used.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC): For HPLC analysis Shimadzu systems with SCL-10A System Controller, CTO-10AC column oven, LC10-AD pump system, DGU-14A degasser, and SPD-M10A Diode Array- or UV-vis detector were used. Chiral columns Chiracel OD-H, OB-H, OJ, and Chiralpak AD-H from Daicel Chemical Industries Ltd. were used.

Elemental Analysis (EA): Elemental analyses were carried out by Mr. W. Kirsch at the Department of Chemistry at the University of Basel, on Leco CHN-900 (C-, H-, N-detection) and Leco RO-478 (O-detection) analyzers. The data are indicated in mass percent.

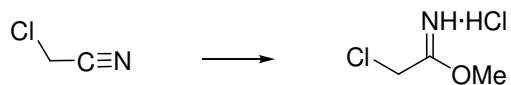
9.2 Working techniques

Sensitive Compounds: Syntheses of air- and moisture-sensitive compounds were carried out under inert atmosphere in a glove-box (MBRAUN labmaster 130, N₂) or using standard Schlenk techniques (Ar).

Solvents: Dichloromethane, diethyl ether, pentane, tetrahydrofurane and acetonitrile were dried and degassed using a solvent purification system. Other solvents were purchased dry at Fluka or Aldrich in septum sealed bottles, kept under inert atmosphere and over molecular sieves. If necessary, solvents were degassed by three freeze-pump-thaw cycles. Deuterated solvents were degassed and stored over activated molecular sieves (4Å).

Column Chromatography: Silica gel was obtained from Merck (silica gel 60, 0.040-0.063 mm).

9.3 Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 2



2-69: methyl 2-chloroacetimidate hydrochloride

A 70 mL Schlenk tube was equipped with a magnetic stir bar and heated in an oven overnight (120 °C). The neck of the Schlenk tube was fitted with a ground glass stopper and the hot tube was connected to a vacuum-argon line. Vacuum was applied until the glassware was cooled down to r.t. and the glassware was flushed with argon. The ground glass stopper was exchanged with a rubber septum and 3.16 mL (3.78 g, 50.0 mmol) chloroacetonitrile 2.23 mL (1.76 g, 55.0 mmol) methanol and 50 mL ether were syringed to the flask. The Schlenk-tube was put in an ice/ sodium chloride cooling bath for at least 15 minutes.

Meanwhile, a 500 mL two-necked round-bottomed flask was charged with 29.2 g (500 mmol) sodium chloride. The central neck of the round-bottomed flask was fitted with a dropping funnel to which was added 32.2 mL (58.8 g, 600 mmol) sulphuric acid. The neck of the dropping funnel and the second neck of the round-bottomed flask were fitted with gas adapters. The gas adapter of the dropping funnel was connected to the vacuum-argon line. The gas adapter of the round-bottomed flask was connected to a T-joint (T1). One arm of the T-joint (T1) was connected via a hose with a stop cock to a gas-inlet frit with a *Quick-fit*-joint. The other arm of the T-joint (T1) was connected via a hose and a stop cock to a second T-joint (T2). One arm of the second T-joint (T2) was connected via a hose to a series of gas wash bottles (G1: empty, G2: water, G3: 10% aqueous sodium hydroxide solution). The other arm of the second T-joint (T2) was connected via a hose and a stop cock to another hose, which later will be connected to the Schlenk tube. All stop cocks were closed, except for the stop cock for the gas inlet frit. Argon was passed through the system for 10 min by opening the valve of the vacuum-argon line to the dropping funnel.

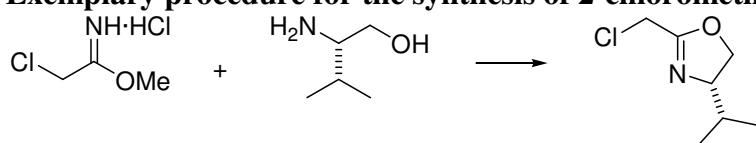
The rubber septum of the Schlenk-tube was exchanged with the gas inlet frit (the frit was not introduced into the solution yet!). The hose from the vacuum-argon line to the Schlenk-tube was exchanged with the hose with stop cock at T-joint (T2). The stop cock between the Schlenk tube and T-joint (T2) was opened and gas starts bubbling through the wash bottles.

The stop cock of the dropping funnel was slowly opened and sulphuric acid was added to the sodium chloride drop wise (ca. 10 drops/ 30 second) and the argon flow was reduced to 2 bubbles per second. The gas inlet frit was introduced into the solution and the HCl/ argon mixture was bubbled into the reaction mixture. After 15 to 20 minutes the reaction mixture became turbid. After one hour the gas inlet frit was pulled out of the solution. The stop cock between T-joint (T1) and T-joint (T2) was opened and the stop cock between the gas inlet frit and T-joint (T1) was closed (thus the HCl gas was directly passed through the gas wash bottles). The stop cock between T-joint (T2) and the Schlenk-tube and the stop cock of the Schlenk-tube were closed. The hose attached to the Schlenk-tube was exchanged with a nitrogen filled balloon. The stop cock of the Schlenk tube was opened and the gas inlet frit with *Quick-fit* joint was quickly exchanged with a ground glass stopper. The argon flow was stopped and the wash bottles remain connected to the round-bottomed flask. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 13 hours (over night) at r.t. resulting in

a suspension of a crystalline colorless solid. The balloon at the Schlenk-tube was removed and a cold trap connected to the vacuum-argon line was attached to the Schlenk-tube. The stop cock of the Schlenk-tube was closed, the cold trap was put under vacuum and put into a dry-ice/ acetone mixture. The solvent in the Schlenk-tube was then removed under static vacuum. When the solvent was removed the Schlenk tube was directly connected to the vacuum-argon line until the pressure was constant (min. 0.1 mbar). The product was obtained as a colorless fluffy solid in 89 to 93% yield (6.40 to 6.68 g) with a melting point of 114-115 °C

Elemental Analysis for C₃H₇Cl₂NO (144.00), calc.: C, 25.02; H, 4.90; N, 9.73; found: C, 25.08; H, 4.82; N, 9.88; **M.p.:** 114-115 °C.

Exemplary procedure for the synthesis of 2-chloromethyl-oxazolines:



2-68a: (*S*)-2-(chloromethyl)-4-*iso*-propyl-4,5-dihydrooxazole

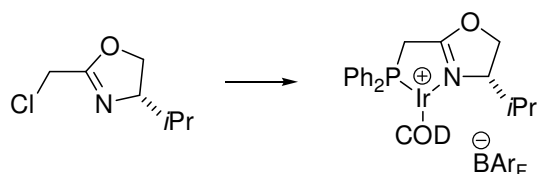
A 100 mL three-necked round-bottomed flask was equipped with a magnetic stir bar and heated in an oven overnight (120 °C). The central neck and one of the outer necks was fitted with ground glass stoppers and the hot glassware was connected via the third neck of the flask to a vacuum-argon line using a gas adapter. Vacuum (0.1 mbar) was applied until the glassware was cooled down to r.t. The glassware was then filled with argon. The stopper on the outer neck was replaced with an internal thermometer (temperature range: +40 to -100 °C) and 3.96 g (27.5 mmol, 1.10 eq) of *methyl 2-chloroacetimidate hydrochloride* were introduced through the central neck while a slight stream of argon was applied. The central neck was closed with a rubber septum and the atmosphere in the flask was exchanged by one vacuum (0.1 mbar)/ argon cycle and the tab to the argon line was closed. An argon filled balloon was connected via the septum to the flask for pressure equilibration. Dry CH₂Cl₂ (50 mL) was added with a syringe through the rubber septum and the resulting suspension was cooled to 0 °C using an ice bath. L-valinol (2.58 g, 25.0 mmol) was dissolved in 10 mL of dry CH₂Cl₂ in a 25 mL beaker and added with a syringe under vigorous stirring to the suspension giving a raise in temperature to 8-10 °C. The Schlenk flask and the syringe were rinsed with 5 mL of CH₂Cl₂ which were added to the reaction mixture. The reaction was allowed to cool to 0 °C and 3.48 mL (25.0 mmol, 1.00 eq) of NEt₃ were added in one portion using a syringe. The reaction mixture was stirred for another 5 min at 0°C and for 13 h without a cooling bath. The resulting violet reaction mixture was filtered through a P4 sintered glass frit into a 100 mL round bottom flask followed by rinsing with 3×10 mL of ethyl acetate. The solvent was removed on a rotavap until a final pressure of 45 mbar (40 °C) was obtained. The residue was triturated with 3×10 mL of ethyl acetate and filtered through a P4 sintered glass frit. The filter was washed with another 5 mL of ethyl acetate. The solvent was collected in a 50 mL flask suitable for Kugelrohr distillation. The solvent was removed on a rotavap until a final pressure of 45 mbar (40 °C) was obtained, leaving 4.0 to 4.1 g of a brown oil. For Kugelrohr distillation a small bulb was put in between the bulb containing the crude material and the collection bulb. The collection bulb was cooled with acetone-wet dry-

ice pellets and the other two bulbs were heated in the Kugelrohr oven to 70 °C while 0.5 mbar of static vacuum were applied (see Note). After the distillation 3.46 g (86%) of a colorless oil were obtained.

Note: Vacuum was applied until a pressure of 0.5 mbar was obtained and the connection to the vacuum line was closed since the product too volatile. The connection was reopened every 5 min to ensure appropriate pressure. The distillation takes approx. 30 min.

Elemental Analysis for C₇H₁₂ClNO (161.63), calc.: C, 52.02; H, 7.48; N, 8.67; found: C, 51.80; H, 7.39; N, 8.64; $[\alpha]_D^{20}$ -102.5 (*c* 1.33, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 4.35 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 9.7 Hz, OCH₂), 4.11 (s, 2H, ClCH₂), 4.06 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 8.3 Hz, OCH₂), 4.00-3.93 (m, 1H, NCH), 1.80-1.73 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 162.3 (C=N), 72.4 (NCH), 71.2 (OCH₂), 36.4 (ClCH₂), 32.4 (CH(CH₃)₂), 18.7 (CH(CH₃)₂), 18.1 (CH(CH₃)₂); **MS** (EI) *m/z* (%) 161 (M⁺, 1), 118 (100), 90 (67), 54 (32), 41 (54); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2960w, 2934w, 2905w, 2874w, 1666s, 1469w, 1429w, 1387w, 1358m, 1306w, 1262w, 1242m, 1155w, 1040w, 1019w, 979s, 944w, 890w, 718w, 668w, 614w.

Other 2-chloromethyl-oxazolines **2-68** were synthesized in a similar fashion. For other examples and analytical data see also: M.-C. Ye, B. Li, J. Zhou, X.-L. Sun, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108; G. Guillemot, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8960.

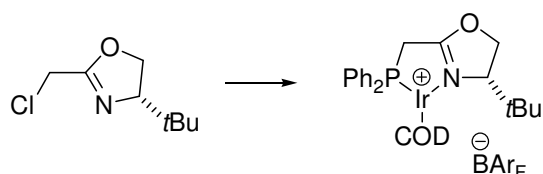


2-03k: (S)-2-((diphenylphosphino)methyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclo-octadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

In a Schlenk-tube 2-(chloromethyl)oxazoline **2-68a** (90.0 mg, 557 μ mol, 1.37 eq) was dissolved in THF (0.7 mL) and cooled down to -78 °C. A KPPH₂-solution (1.0 mL, 0.5M in THF) was added drop wise using a syringe (immediate decolorization), and the syringe was rinsed with 0.5 mL of THF. The cooling bath was removed and the solution was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was dissolved in toluene (2 \times 1 mL) and filtered through a disposable HPLC-filter (CHROMAFIL[®] O-20/15 MS, pore size 20 μ m). The solvent was removed *in vacuo* and the ligand was dissolved in 2 mL of CH₂Cl₂. This solution was added drop wise under stirring to a solution of [Ir(COD)Cl]₂ (170 mg, 253 μ mol, 0.50 eq) in 1 mL of CH₂Cl₂. The resulting solution was refluxed for 45 min and cooled down to room temperature. NaBARF (535 mg, 604 μ mol, 1.20 eq) was added and the mixture was stirred for 30 min. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (40 g; h \times d =

15 cm×2.5 cm, 1st 150 mL of MTBE, 2nd 150 mL of CH₂Cl₂) gave 502 mg of the title compound as an orange solid (340 mmol, 68%).

Elemental Analysis for C₅₉H₄₆BF₂₄IrNOP (1474.97), calc.: C, 48.04; H, 3.14; N, 0.95; found: C, 48.02; H, 3.27; N, 0.83; $[\alpha]_D^{20} +3$ (*c* 0.14, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.80-7.69 (m, 10H, 2×H_{Ar}, 8×H_{ArF-p}), 7.64-7.43 (m, 10H, 6×H_{Ar}, 4×H_{ArF-p}), 7.35-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 5.16-5.09 (m, 1H, COD-CH), 5.02-4.93 (m, 1H, COD-CH), 4.54 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J* = 9.4 Hz, OCH₂), 4.41 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 9.6 Hz, OCH₂), 4.02-3.92 (m, 2H, COD-CH, NCH), 3.67 (dd, 1H, *J* = 11.3 Hz, *J* = 18.5 Hz, PCH₂), 3.42 (ddd, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 18.5 Hz, PCH₂), 3.03-2.96 (m, 1H, COD-CH), 2.52-2.08 (m, 5H, COD-CH₂), 2.01-1.87 (m, 2H, CH(CH₃)₂, COD-CH₂), 1.79-1.68 (m, 1H, COD-CH₂), 1.60-1.50 (m, 1H, COD-CH₂), 0.85 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 0.36 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 182.9 (d, *J* = 19 Hz, C=N), 162.1 (q, *J* = 50 Hz, HC_{ArF-*ipso*}), 135.5 (d, *J* = 13 Hz, HC_{Ar}), 135.2 (HC_{ArF-*o*}), 133.6 (d, *J* = 2 Hz, HC_{Ar}), 132.6 (d, *J* = 2 Hz, HC_{Ar}), 131.7 (d, *J* = 11 Hz, HC_{Ar}), 130.2 (d, *J* = 11 Hz, HC_{Ar}), 130.0 (d, *J* = 11 Hz, HC_{Ar}), 129.2 (qq, *J* = 3 Hz, *J* = 31 Hz, C_{ArF-*m*}), 129.1 (d, *J* = 52 Hz, C_{Ar}), 125.0 (q, *J* = 270 Hz, CF₃), 125.2 (d, *J* = 54 Hz, C_{Ar}), 117.8 (sept, *J* = 4 Hz, HC_{ArF-*p*}), 97.3 (d, *J* = 10 Hz, COD-CH), 91.2 (d, *J* = 14 Hz, COD-CH), 73.5 (OCH₂), 68.5 (NCH), 64.9 (COD-CH), 62.8 (COD-CH), 35.7 (d, *J* = 4 Hz, COD-CH₂), 32.4 (CH(CH₃)₂), 32.3 (COD-CH₂), 31.4 (d, *J* = 33 Hz, PCH₂), 29.6 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 27.6 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 18.5 (CH(CH₃)₂), 13.6 (CH(CH₃)₂); **³¹P{¹H}-NMR** (162.0 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 25.2; **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) 612 ([M-BArF]⁺, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) = 2970w, 2842w, 1603m, 1483w, 1431m, 1357s, 1278s, 1128s, 1005w, 938w, 889m, 742w, 712m, 675m; *R*_f 0.85 (silica gel, CH₂Cl₂).

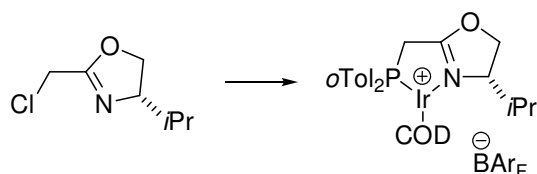


2-031: (*S*)-4-tert-butyl-2-((diphenylphosphino)methyl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

In a Schlenk-tube 2-(chloromethyl)oxazoline **2-68b** (61.8 mg, 352 μ mol, 1.14 eq) was dissolved in THF (0.5 mL) and cooled down to -78 °C. A KPh₂-solution (0.55 mL, 0.5M in THF) was added drop wise using a syringe (immediate decolorization), and the syringe was rinsed with 0.5 mL of THF. The cooling bath was removed and the solution was stirred for 2 h at room temperature.

This solution was added drop wise to a solution of [Ir(COD)Cl]₂ (91.0 mg, 135 μ mol, 0.50 eq) in 0.5 mL of THF, and the syringe was rinsed with 2 mL of THF. The resulting solution was refluxed for 45 min and cooled down to room temperature. NaBArF (287 mg, 324 μ mol, 1.20 eq) was added and the mixture was stirred for 30 min. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (25 g; h×d = 10 cm×2.5 cm, 1st150 mL of MTBE, 2nd 150 mL of CH₂Cl₂) gave 326 mg of the title compound as an orange solid (219 μ mol, 81%).

Elemental Analysis for $C_{60}H_{48}BF_2IrNOP$ (1489.0), calc.: C, 48.40; H, 3.25; N, 1.15; found: C, 48.24; H, 3.14; N, 1.15; $[\alpha]_D^{20} +16$ (c 0.22, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.80-7.69 (m, 10H, $2 \times H_{Ar}$, $8 \times H_{ArF-o}$), 7.65-7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.59-7.43 (m, 9H, $5 \times H_{Ar}$, $4 \times H_{ArF-p}$), 7.31-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 5.19-5.12 (m, 1H, COD-CH), 4.89-4.80 (m, 1H, COD-CH), 4.64 (dd, 1H, $J = 1.7$ Hz, $J = 9.9$ Hz, OCH_2), 4.37 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 9.8$ Hz, OCH_2), 4.21-4.14 (m, 1H, COD-CH), 3.87 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, $J = 18.6$ Hz, PCH_2), 3.66 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, NCH), 3.48 (ddd, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 18.6$ Hz, PCH_2), 2.94-2.86 (m, 1H, COD-CH), 2.58-2.37 (m, 2H, COD- CH_2), 2.33-2.02 (m, 3H, COD- CH_2), 1.98-1.88 (m, 1H, COD- CH_2), 1.74-1.62 (m, 1H, COD- CH_2), 1.57-1.46 (m, 1H, COD- CH_2), 0.73 0.69 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 180.3 (d, $J = 18$ Hz, $C=N$), 162.1 (q, $J = 50$ Hz, $C_{ArF-ipso}$), 135.8 (d, $J = 24$ Hz, HC_{Ar}), 135.2 (m, HC_{ArF-o}), 133.8 (d, $J = 2$ Hz, HC_{Ar}), 132.6 (d, $J = 3$ Hz, HC_{Ar}), 131.6 (d, $J = 14$ Hz, HC_{Ar}), 130.2 (d, $J = 11$ Hz, HC_{Ar}), 130.0 (d, $J = 11$ Hz, HC_{Ar}), 129.2 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 31$ Hz, C_{ArF-m}), 125.0 (d, $J = 56$ Hz, C_{Ar}), 125.0 (q, $J = 270$ Hz, CF_3), 117.8 (sept, $J = 4$ Hz, C_{ArF-p}), 97.4 (d, $J = 9$ Hz, COD-CH), 89.3 (d, $J = 15$ Hz, COD-CH), 75.1 (OCH_2), 71.7 (NCH), 64.1 (COD-CH), 63.2 (COD-CH), 36.6 (d, $J = 5$ Hz, COD- CH_2), 34.9 ($C(CH_3)_3$), 33.1 (COD- CH_2), 31.5 (d, $J = 34$ Hz, PCH_2), 29.3 (d, $J = 2$ Hz, COD- CH_2), 26.2 (d, $J = 3$ Hz, COD- CH_2), 25.1 ($C(CH_3)_3$); **$^{31}P\{^1H\}$ -NMR** (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 28.5 (br s); **$^{19}F\{^1H\}$ -NMR** (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 626 ($[M-BArF]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2969w, 2891s, 2366w, 1601m, 1481w, 1357s, 1279s, 1132s, 997w, 890m, 837m, 747w, 675m; **R_f** 0.91 (silica gel, CH_2Cl_2).



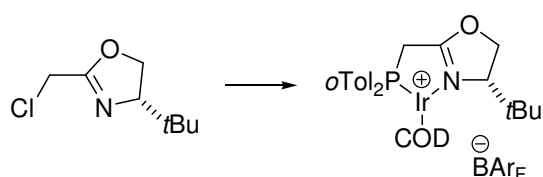
2-03p: (*S*)-2-((di-*o*-tolylphosphino)methyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

In a glove box *o*Tol₂PH (30.0 mg, 140 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in THF (0.5 mL). KO*t*Bu (24.0 mg, 200 μ mol, 1.20 eq) was added resulting in an orange solution which was stirred for 1 h. In a Schlenk-tube 2-(chloromethyl)oxazoline **2-68a** (29.0 mg, 182 μ mol, 1.30 eq) was dissolved in 0.5 mL THF and cooled down to -78 °C. The solution of the deprotonated phosphine was added drop wise using a syringe (immediate decolorization), and the syringe was rinsed with 2 \times 0.5 mL of THF. The cooling bath was removed and the solution was stirred for 1 h at room temperature.

This solution was added drop wise to a solution of [Ir(COD)Cl]₂ (52.0 mg, 77.5 μ mol, 0.55 eq) in 0.5 mL of THF. The resulting solution was refluxed for 45 min and cooled down to room temperature. NaBAr_F (145 mg, 168 μ mol, 1.20 eq) was added and the mixture was stirred for 30 min. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (25 g, h \times d = 10 cm \times 2.5 cm, 1st 100 mL MTBE, 2nd 150 mL CH_2Cl_2) gave 107 mg of the title compound as a yellow solid (71.2 μ mol, 51%).

NMR-analysis was hampered by signal broadening caused by conformational equilibria.

Elemental Analysis for $C_{61}H_{50}BF_{24}IrNOP$ (1503.0), calc.: C, 48.75; H, 3.35; N, 0.93; found: C, 48.66; H, 3.38; N, 0.85; $[\alpha]_D^{20} +45$ (c 0.2, $CHCl_3$); 1H -NMR (500.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 8.31 (dd, 1H, $J = 7.1$ Hz, $J = 16.8$ Hz, H_{Ar}), 7.73 (s, 8H H_{ArF-o}), 7.60 (m, 5H, H_{Ar} , $4 \times H_{ArF-p}$), 7.48-7.39 (m, 4H, H_{Ar}), 7.25-7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.06 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 13.4$ Hz, H_{Ar}), 5.23-5.18 (m, 1H, COD-CH), 4.95-4.89 (m, 1H, COD-CH), 4.61 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, $J = 9.7$ Hz, OCH₂), 4.53 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, OCH₂), 4.09-4.05 (m, 1H, NCH), 3.80-3.76 (m, 1H, COD-CH), 3.68 (dd, 1H, $J = 10.8$ Hz, $J = 18.9$ Hz, PCH₂), 3.61 (ddd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 18.9$ Hz, PCH₂), 2.84 (s, 3H, $C_{Ar}CH_3$), 2.57-2.45 (m, 2H, COD-CH, COD-CH₂), 2.42-2.34 (m, 2H, COD-CH₂), 2.33-2.27 (m, 1H, COD-CH₂), 2.26 (s, 3H, $C_{Ar}CH_3$), 2.21-2.13 (m, 1H, COD-CH₂), 2.05-1.92 (m, 2H, CH(CH₃)₂, COD-CH₂), 1.73 (dt, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 15.1$ Hz, COD-CH₂), 1.56-1.47 (m, 1H, COD-CH₂), 0.91 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.39 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH(CH₃)₂); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 182.3 (d, $J = 21$ Hz, C=N), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, $C_{ArF-ipso}$), 141.6 (d, $J = 2$ Hz), 140.2 (br s), 140.1 (d, $J = 2$ Hz), 140.0 (br s), 134.4 (m, C_{ArF-o}), 133.2 (d, $J = 3$ Hz), 132.8 (d, $J = 7$ Hz), 132.3, 132.2 (d, $J = 1$ Hz), 132.1 (d, $J = 5$ Hz), 128.5 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 31$ Hz, C_{ArF-m}), 126.9 (d, $J = 52$ Hz, C_{Ar}), 126.5, 126.4 (d, $J = 5$ Hz), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, CF₃), 121.1 (d, $J = 53$ Hz, $C_{Ar, ipso}$), 117.1 (sept, $J = 4$ Hz, C_{ArF-p}), 95.1 (d, $J = 10$ Hz, COD-CH), 89.0 (d, $J = 14$ Hz, COD-CH), 72.5 (OCH₂), 67.7 (d, $J = 1$ Hz, NCH), 65.4 (COD-CH), 63.2 (COD-CH), 32.1 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 31.6 (s, CH(CH₃)₂), 29.0 (d, $J = 33$ Hz, PCH₂), 28.5 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 26.6 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 22.3 (d, $J = 4$ Hz), 21.6 (d, $J = 8$ Hz), 17.8 (CH(CH₃)₂), 12.9 (CH(CH₃)₂); $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 19.1 (br s); $^{19}F\{^1H\}$ -NMR (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 640 ($[M-BArF]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2980w, 1601m, 1458w, 1352s, 1271s, 1113s, 1011w, 939w, 885m, 839m, 756w, 744w, 711m, 680m, 669m; R_f 0.94 (silica gel, CH_2Cl_2).



2-03q: (S)-4-tert-butyl-2-((dio-tolylphosphino)methyl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

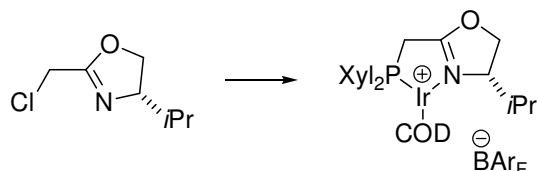
In a glove box $oTol_2PH$ (20.0 mg, 93.4 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in THF (0.5 mL). $KOtBu$ (17.0 mg, 152 μ mol, 1.60 eq) was added resulting in an orange solution which was stirred for 1 h. In a Schlenk-tube 2-(chloromethyl)oxazoline **2-68b** (21.0 mg, 121 μ mol, 1.30 eq) was dissolved in 0.5 mL THF and cooled down to -78 $^{\circ}C$. The solution of the deprotonated phosphine was added drop wise using a syringe (immediate decolorization), and the syringe was rinsed with 2×0.5 mL of THF. The cooling bath was removed and the solution was stirred for 1 h at room temperature.

This solution was added drop wise to a solution of $[Ir(COD)Cl]_2$ (35.0 mg, 52.2 μ mol, 0.55 eq) in 0.5 mL of THF. The resulting solution was refluxed for 45 min and cooled down to room temperature. $NaBArF$ (99.0 mg, 112 μ mol, 1.20 eq) was added and the mixture was

stirred for 30 min. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (25 g; hxd = 10 cmx2.5 cm, 1st 100 mL MTBE, 2nd 150 mL CH₂Cl₂) gave 60 mg of the title compound as a yellow solid (40 μmol, 43%).

NMR-analysis was hampered by signal broadening caused by conformational equilibria.

Elemental Analysis for C₆₄H₅₆BF₂₄IrNOP (1517.05), calc.: C, 49.09; H, 3.45; N, 0.92; found: C, 49.10; H, 3.49; N, 0.72; $[\alpha]_D^{20}$ +55 (c 0.23, CHCl₃); **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 8.29 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.72 (s, 8H, H_{ArF-o}), 7.61 (m, 5H, H_{Ar}, 4xH_{ArF-p}), 7.49-7.36 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21 (br s, 1H, H_{Ar}), 6.92 (br s, 1H, H_{Ar}), 5.25 (br s, 1H, COD-CH), 4.83-4.77 (m, 1H, COD-CH), 4.74 (d, 1H, J = 9.9 Hz, OCH₂), 4.51 (t, 1H, J = 9.2 Hz, OCH₂), 4.04 (s, 1H, COD-CH), 3.88 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, J = 18.9 Hz, PCH₂), 3.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz, NCH), 3.70 (d, 1H, J = 18.9 Hz, PCH₂), 3.01 (br s, 3H, C_{Ar}CH₃), 2.60-2.30 (m, 3H, COD-CH₂), 2.29-2.15 (m, 4H, COD-CH₂, C_{Ar}CH₃), 2.13-2.05 (m, 1H, COD-CH₂), 1.98-1.89 (m, 1H, COD-CH₂), 1.71-1.61 (m, 1H, COD-CH₂), 1.53-1.43 (m, 1H, COD-CH₂), 0.77 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 161.4 (q, J = 50 Hz, C_{ArF-*ipso*}), 141.7 (C_{Ar}), 134.4 (C_{ArF-o}), 133.9 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 132.2 (d, J = 8 Hz, C_{Ar}), 128.5 (qq, J = 3 Hz, J = 31 Hz, C_{ArF-m}), 126.4 (d, J = 15 Hz, C_{Ar}), 124.2 (q, J = 272 Hz, CF₃), 117.1 (sept, J = 4 Hz, C_{ArF-p}), 74.1 (OCH₂), 70.8 (NCH), 64.0 (COD-CH), 36.2 (COD-CH₂), 34.4 (C(CH₃)₃), 32.8 (COD-CH₂), 24.5 (C(CH₃)₃), others not observed; **³¹P{¹H}-NMR** (162.0 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 21.5 (br s); **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) 654 ([M-BArF]⁺, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2970w, 1597m, 1474w, 1358m, 1273s, 1119s, 995w, 887m, 833m, 756w, 671m; **R_f** 0.94 (silica gel, CH₂Cl₂).

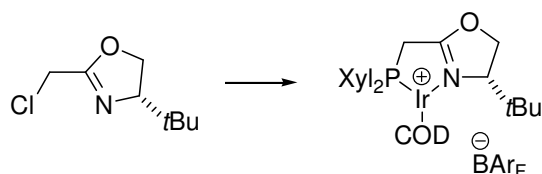


2-03r: (S)-2-((bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino)methyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

In a glove box Xyl₂PH (46.0 mg, 190 μmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (0.5 mL). KO^tBu (27.0 mg, 241 μmol, 1.10 eq) was added resulting in an orange solution which was stirred for 1 h. In a Schlenk-tube 2-(chloromethyl)oxazoline **2-68a** (40.0 mg, 247 μmol, 1.30 eq) was dissolved in 0.5 mL THF and cooled down to -78 °C. The solution of the deprotonated phosphine was added drop wise using a syringe (immediate decolorization), and the syringe was rinsed with 2x0.5 mL of THF. The cooling bath was removed and the solution was stirred for 1 h at room temperature.

This solution was added drop wise to a solution of [Ir(COD)Cl]₂ (70.2 mg, 105 μmol, 0.55 eq) in 0.5 mL of THF. The resulting solution was refluxed for 45 min and cooled down to room temperature. NaBArF (200 mg, 228 μmol, 1.20 eq) was added and the mixture was stirred for 30 min. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (25 g; hxd = 10 cmx2.5 cm, 1st 100 mL MTBE, 2nd 150 mL CH₂Cl₂) gave 155 mg of the title compound as a orange solid (101 μmol, 53%).

Elemental Analysis for $C_{63}H_{54}BF_{24}IrNOP$ (1531.07), calc.: C, 49.42; H, 3.55; N, 0.91; found: C, 49.54; H, 3.68; N, 0.68; $[\alpha]_D^{20} +6$ (c 0.25, $CHCl_3$); 1H -NMR (500.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 7.73 (s, 8H, H_{ArF-o}), 7.56 (s, 4H, H_{ArF-p}), 7.39 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz, H_{Ar}), 7.25 (s, 1H, H_{Ar}), 7.18 (s, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz, H_{Ar}), 5.16-5.11 (m, 1H, COD-CH), 4.97-4.90 (m, 1H, COD-CH), 4.62 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, $J = 9.7$ Hz, OCH₂), 4.51 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, OCH₂), 4.06-3.99 (m, 2H, NCH, COD-CH), 3.68 (dd, 1H, $J = 11.3$ Hz, $J = 18.4$ Hz, PCH₂), 3.49 (ddd, 1H, $J = 1.9$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 18.4$ Hz, PCH₂), 3.05-2.99 (m, 1H, COD-CH), 2.52-2.40 (m, 2H, COD-CH₂), 2.34 (s, 6H, $C_{Ar}CH_3$), 2.33-2.28 (m, 7H, $6 \times C_{Ar}CH_3$, COD-CH₂), 2.20-2.12 (m, 1H, COD-CH₂), 2.03-1.92 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$, COD-CH₂), 1.75 (dt, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 15.1$ Hz, COD-CH₂), 1.60-1.53 (m, 2H, COD-CH₂), 0.90 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.43 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, $CH(CH_3)_2$); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 182.3 (d, $J = 19$ Hz, C=N), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, $C_{ArF-iso}$), 139.4 (d, $J = 12$ Hz, C_{Ar}), 139.3 (d, $J = 12$ Hz, C_{Ar}), 134.5 (C_{ArF-p}), 133.5 (d, $J = 3$ Hz, HC_{Ar}), 132.3 (d, $J = 14$ Hz, HC_{Ar}), 128.5 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 31$ Hz, C_{ArF-m}), 128.4 (d, $J = 11$ Hz, HC_{Ar}), 128.3 (d, $J = 11$ Hz, C_{Ar}), 124.3 (d, $J = 56$ Hz, C_{Ar}), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, CF_3), 117.1 (m, C_{ArF-p}), 95.6 (d, $J = 10$ Hz, COD-CH), 89.3 (d, $J = 14$ Hz, COD-CH), 72.7 (OCH₂), 67.7 (NCH), 63.9 (COD-CH), 62.1 (COD-CH), 35.2 (d, $J = 4$ Hz, COD-CH₂), 31.8 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 31.6 ($CH(CH_3)_2$), 30.5 (d, $J = 33$ Hz, PCH₂), 28.9 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 26.8 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 20.7 (d, $J = 3$ Hz, $C_{Ar}CH_3$), 17.8 ($CH(CH_3)_2$), 12.7 ($CH(CH_3)_2$); $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 21.3; $^{19}F\{^1H\}$ -NMR (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 668 ($[M-BArF]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2962w, 2934w, 1597w, 1350m, 1273s, 1119s, 1010w, 941w, 887m, 841m, 671m; **R_f** 0.82 (silica gel, CH_2Cl_2).



2-03s: (*S*)-2-((bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino)methyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

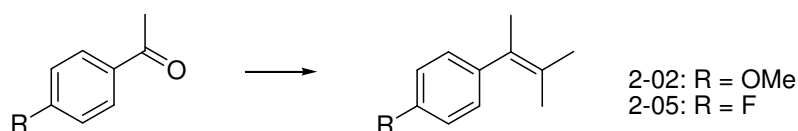
In a glove box Xyl_2PH (72.7 mg, 300 μ mol, 1.00 eq) was dissolved in THF (0.3 mL). $KOtBu$ (37.0 mg, 330 μ mol, 1.10 eq) was added resulting in an orange solution which was stirred for 1 h. In a Schlenk-tube 2-(chloromethyl)oxazoline **2-68b** (72.1 mg, 410 μ mol, 1.37 eq) was dissolved in 0.3 mL THF and cooled down to -78 °C. The solution of the deprotonated phosphine was added drop wise (immediate decolorization), and the equipment was rinsed with 2×0.5 mL of THF. The cooling bath was removed and the solution was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was dissolved in toluene (2×1 mL) and filtered through an HPLC-filter (CHROMAFIL[®] O-20/15 MS, pore size 20 μ m). The solvent was removed *in vacuo*, and the ligand was dissolved in 3 mL of CH_2Cl_2 . This solution was added drop wise under stirring to a solution of $[Ir(COD)Cl]_2$ (100 mg, 150 μ mol, 0.50 eq) in 2 mL of CH_2Cl_2 . The resulting solution was refluxed for 45 min and cooled down to room temperature. $NaBArF$ (320 mg, 360 μ mol, 1.20 eq) was added and the mixture was stirred for 15 min. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (40 g; $h \times d = 15$ cm \times 2.5 cm, 1st 150 mL

of MTBE, 2nd 150 mL of CH₂Cl₂) gave 278 mg of the title compound as an orange solid (180 mmol, 60%).

Elemental Analysis for C₆₄H₅₆BF₂₄IrNOP (1545.1), calc.: C, 49.75; H, 3.65; N, 0.91; found: C, 49.72; H, 3.63; N, 0.81; $[\alpha]_D^{20} +2$ (c 0.24, CHCl₃); **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 7.73 (s, 8H, *H*_{ArF-o}), 7.56 (s, 4H, *H*_{ArF-p}), 7.40 (d, 2H, *J* = 12.8 Hz, *H*_{Ar}), 7.26 (s, 1H, *H*_{Ar}), 7.17 (s, 1H, *H*_{Ar}), 6.94 (d, 2H, *J* = 12.4 Hz, *H*_{Ar}), 5.18-5.13 (m, 1H, COD-CH), 4.86-4.79 (m, 1H, COD-CH), 4.73 (dd, 1H, *J* = 2.1 Hz, *J* = 9.8 Hz, OCH₂), 4.48 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 9.8 Hz, OCH₂), 4.23-4.191 (m, 1H, COD-CH), 3.88 (dd, 1H, *J* = 11.4 Hz, *J* = 18.5 Hz, PCH₂), 3.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, NCH), 3.57 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 18.5 Hz, PCH₂), 2.94-2.89 (m, 1H, COD-CH), 2.58-2.51 (m, 1H, COD-CH₂), 2.50-2.43 (m, 1H, COD-CH₂), 2.39-2.32 (m, 7H, 1×COD-CH₂, 6×Ar-CH₃), 2.31 (s, 6H, Ar-CH₃), 2.26-2.18 (m, 1H, COD-CH₂), 2.13-2.05 (m, 1H, COD-CH₂), 1.97-1.89 (m, 1H, COD-CH₂), 1.73-1.65 (m, 1H, COD-CH₂), 1.56-1.48 (m, 1H, COD-CH₂), 0.74 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 179.6 (d, *J* = 18 Hz, C=N), 161.4 (q, *J* = 50 Hz, C_{ArF-*ipso*}), 139.4 (m, C_{Ar}), 134.5 (C_{ArF-o}), 133.5 (d, *J* = 3 Hz, HC_{Ar}), 132.8 (d, *J* = 14 Hz, HC_{Ar}), 128.5 (qq, *J* = 3 Hz, *J* = 31 Hz, C_{ArF-m}), 128.3 (d, *J* = 11 Hz, HC_{Ar}), 124.3 (q, *J*_{CF} = 272 Hz, CF₃), 123.9 (d, *J* = 56 Hz, C_{Ar}), 117.1 (sept, *J* = 4 Hz, C_{ArF-p}), 95.6 (d, *J* = 10 Hz, COD-CH), 87.7 (d, *J* = 15 Hz, COD-CH), 74.3 (OCH₂), 70.9 (NCH), 63.0 (COD-CH), 62.2 (COD-CH), 36.0 (d, *J* = 5 Hz, COD-CH₂), 34.2 (C(CH₃)₃), 32.5 (COD-CH₂), 30.6 (d, *J* = 34 Hz, PCH₂), 28.6 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 25.5 (d, *J* = 3 Hz, COD-CH₂), 24.3 (C(CH₃)₃), 20.7 (C_{Ar}CH₃), 20.6 (C_{Ar}CH₃); **³¹P{¹H}-NMR** (162.0 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 24.7; **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) 682 ([M-BArF]⁺, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2968w, 1593m, 1354m, 1273s, 1117s, 993w, 885m, 839m, 712w, 681m, 669m, 638m; *R_f* 0.89 (silica gel, CH₂Cl₂).

For a synthetic procedure and analytical data for other Ir-phosphinomethyl-oxazoline-complexes see:

E. Neumann, Dissertation, Universität Basel, 2006.



Exemplary procedure for the synthesis of tetrasubstituted styrenes:

Synthesis of 2-05: A dried Schlenk-flask was charged with NaOtBu (3.84 g, 40 mmol) and a stir bar. The atmosphere was exchanged to argon and DMSO (40 mL) was added followed by *iso*-propyltriphenylphosphonium iodide (17.3 g, 40 mmol) as a solid giving a dark red solution. This mixture was stirred for 15 min.

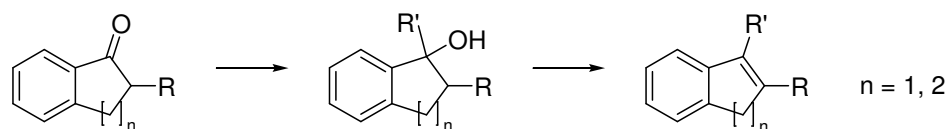
Meanwhile a dried two-necked round bottom flask equipped with a reflux condenser was charged with argon followed by *p*-fluoroacetophenone (1.38 g, 10 mmol) and toluene (40 mL). To this mixture was added drop wise via cannula the solution prepared in the Schlenk-flask. The mixture was refluxed for 18 h, cooled to r.t. and poured into a mixture of

hexanes/methanol/water (80/18/2). The mixture was transferred to a separation funnel and the aqueous phase containing most of the O=PPh_3 was separated. The organic phase was put into a freezer for several hours during which residual O=PPh_3 crystallized. The mother liquor was decanted, washed with brine and concentrated on a rotavap. Purification by flash chromatography on silica gel (hxd: 25 cm×4.5 cm, pentane) gave a colorless oil, which was further purified by Kugelrohr-distillation. The product was obtained as a colorless oil (1.33 g, 8.09 mmol, 81%).

The *p*-methoxy substituted styrene derivative was synthesized in a similar fashion.

See also: M. V. Troutman, D. H. Appella, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916.

Important note: all tetrasubstituted olefins should be stored under argon in a freezer ($-20\text{ }^\circ\text{C}$).



Exemplary procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalenes:

Synthesis of 2-12: A 250 mL three-necked round-bottomed flask was equipped with a magnetic stir bar. The central neck of the reaction flask was fitted with a 50 mL dropping funnel. The flask with the dropping funnel was heated in an oven overnight ($120\text{ }^\circ\text{C}$). One of the remaining necks of the round-bottomed flask and the neck of the dropping funnel were closed with ground-glass stoppers and the hot glassware was connected via the third neck of the flask to a vacuum-argon line using a gas adapter. Vacuum (0.1 mbar) was applied until the glassware was cooled down to r.t. The glassware was then filled with argon. All ground-glass stoppers were replaced by rubber septa. Phenylmagnesium bromide solution (35 mL, 1M solution in THF) was added to the flask using a syringe. 2-Methyl-2,3-dihydroinden-1-one (3.67 g) and 25 mL of THF were added to the dropping funnel. An argon filled balloon was connected to the dropping funnel with a needle and the gas adapter on the round-bottomed flask was replaced by a thermometer (temperature range: $+40$ to $-100\text{ }^\circ\text{C}$). The Grignard-solution was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ using a ice/methanol bath and the ketone solution was added drop wise over 15 minutes (ca. 1 drop/ second). During the addition the temperature was maintained between 0 and $5\text{ }^\circ\text{C}$. After the addition the dropping funnel was rinsed with 5 mL of THF and the cooling bath was removed. The reaction mixture was stirred for 75 min at r.t. and then cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. The septum on top of the dropping funnel was removed and a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL) was carefully added (drop wise over 5 minutes), followed by 100 mL of MTBE, 20 mL water and 10 mL of 1 M aqueous HCl. The mixture was added to a 250 mL separatory funnel and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with MTBE (2×25 mL). The combined organic phases were washed with brine (25 mL) dried with MgSO_4 (700 mg) and filtered into a 500 mL round-bottomed flask. The filter with MgSO_4 was rinsed with 30 mL of MTBE, which was added to the round-bottomed

flask. The solvent was removed on a rotary evaporator (final pressure 20 mbar, 40 °C) and the product was dried on a vacuum pump (1×10^{-1} mbar) leaving 5.43 g of an yellow oil. Pentane (50 mL) and silica gel (10 g) were added to the crude product and the solvent was removed on a rotary evaporator (final pressure 20 mbar, 40 °C). Biphenyl that has been formed in the reaction was removed by filtration over silica gel (first hexanes as eluent until all biphenyl was eluted, then a hexanes/ethyl acetate-mixture (4/1) as eluent until the alcohol and residual ketone was eluted). In a 500 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar the crude product (5.40 g) was dissolved in 50 mL of toluene and 30 mg of *p*TSOH were added. A reflux condenser with a CaCl₂-drying tube was put on top of the flask. The mixture was stirred and heated on an oil bath (130 °C) to reflux for 18 h. The flask was removed from the oil bath and cooled down. MTBE (50 mL) and 25 mL of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ were added. The mixture was added to a 250 mL separatory funnel, extracted and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with MTBE (50 mL). The combined organic phases were washed with brine (25 mL) dried with MgSO₄ (400 mg) and filtered into a 250 mL round-bottomed flask. The filter containing the MgSO₄ was rinsed with 25 mL of MTBE and the solvent was removed on a rotary evaporator (final pressure 20 mbar, 40 °C). After drying at vacuum (1×10^{-1} mbar) the crude product was obtained as a yellow oil (4.80 g). This oil was dissolved in 50 mL of pentane and 10 g of silica gel were added. The solvent was removed on a rotary evaporator (final pressure 20 mbar, 40 °C) and the product was purified by filtration over silica gel (hxd, 15-20 cm×4.5 cm, pentane or pentane/ethyl acetate, 50:1). The product was obtained as a colorless oil (3.21 g, 62%), which was taken up in 25 mL of pentane in a 50 mL round-bottomed flask. An adaptor with a tab was put on top of the flask, the tab was closed and the flask was cooled to -78 °C (dry ice/acetone) and swirled. After a few seconds the product precipitated as a colorless solid. The resulting suspension was kept at -78 °C for 5 minutes. The tab was opened and the adapter was removed. The product was collected by filtration over a sintered glass frit (P4) or by decanting the mother liquor. The crystalline product was transferred to a 50 mL round-bottomed flask. After drying under vacuum (0.1 mbar) the product was obtained as colorless solid in 54-58% yield (2.78 g to 2.99 g) with a m.p. of 58-59 °C.

See also: M. V. Troutman, D. H. Appella, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916.

Important note: all tetrasubstituted olefins should be stored under argon in a freezer (-20 °C).

Note: 2-methyl-2,3-dihydroinden-1-one and 2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one are commercially available, 2-phenyl-2,3-dihydroinden-1-one was synthesized according to literature procedures: N. Campbell, E. Ciganek, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3834; M. V. Troutman, D. H. Appella, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916.

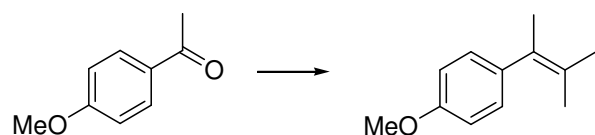
General procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products:

The olefin (50 mg), Pd/C (10% Pd, w/w, 20 mg) and a magnetic stir bar were added into a glass vial. Ethyl acetate (1 mL) was added and the glass vial was put into a steel autoclave.

The autoclave was sealed, and purged with H₂ (three times). Then a pressure of 50 bar was applied and the mixture was stirred for 2-5 h. The pressure was carefully released, and the reaction mixture was filtered over a plug of Celite[®] or silica gel. When small amounts of charcoal were still present in the filtrate, the solution was filtered through a disposable HPLC-syringe filter (CHROMAFIL[®] O-20/15 MS, pore size 20 μm). The solution was concentrated on a rotavap and dried under vacuum (10⁻¹ mbar). The product was obtained as a colorless oil in quantitative yield.

General asymmetric hydrogenation procedure: A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar were taken into a glove box. The glass insert was loaded with the appropriate catalyst (0.002 mmol) and 0.5 ml of a 0.2 M degassed substrate solution freshly prepared from the corresponding substrate and dichloromethane (stirred over basic alumina and filtered prior to use). The hydrogenation vessel was sealed and taken out of the glove box. The autoclave was attached to a high pressure hydrogen line and purged with H₂. The autoclave was sealed under the appropriate H₂ pressure and the mixture was stirred for 3-8 h at the appropriate pressure at room temperature. After release of H₂ the solution was concentrated in a stream of nitrogen, diluted with 5 ml of hexane, passed through a CHROMAFIL[®] O-20/15 organic stable syringe filter (20 μm pore size) or a small plug (h: 0.5 cm) of silica gel in a Pasteur-pipette. The filtrate was directly analyzed for conversion (GC) and enantiomeric excess (GC or HPLC). Concentration of the filtrate on a rotavap and drying under vacuum (10⁻¹ mbar) gave the product as a colorless oil that closely matched the analytical data obtained by hydrogenation with a Pd/C-catalyst.

When no full conversion could be achieved, the mixture of olefin and hydrogenation product was dissolved in 2 mL of CH₂Cl₂ and solid *m*CPBA (excess) was added to epoxidize the residual olefin. After 15 min silica gel was added and the solvent was removed on a rotavap. The mixture coated on silica was put on top of a plug of silica gel and eluted with hexanes. The solvent was removed on a rotavap giving the pure hydrogenation product.

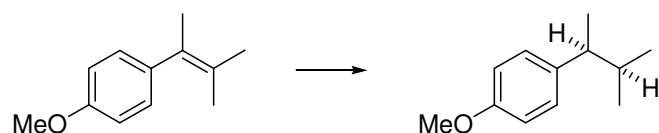


2-02: 1-methoxy-4-(3-methylbut-2-en-2-yl)benzene

The olefin was synthesized according to the general procedure for the synthesis of tetrasubstituted styrenes.

Elemental Analysis for C₁₂H₁₆O (176.25), calc.: C, 81.77; H, 9.15; found: C, 82.04, H, 9.25; **¹H-NMR** (250.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 7.15-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 6.94-6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.02 (m, 3H, CH₃), 1.87 (m, 3H, CH₃), 1.67 (m, 3H, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 157.5 (OC_{Ar}), 137.7 (C=C), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (HC_{Ar}), 126.9 (C=C), 113.3 (HC_{Ar}), 55.2 (OCH₃), 22.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.6 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 176 (M⁺, 100), 161 (82), 145 (18), 133 (12), 115 (18), 91 (26), 77 (13), 65

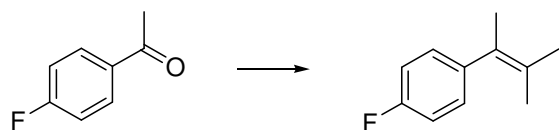
(9), 51 (8), 41 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2991w, 2910m, 2856w, 2833w, 1609m, 1574w, 1510s, 1464w, 1443w, 1371w, 1298w, 1283w, 1244s, 1175w, 1132w, 1105w, 1036w, 831w; **R_f** 0.38 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 60/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 1 K/min, 120 °C, 0 min, 10 K/min, 180 °C, 2 min): t_R: 18.4 min.



1-methoxy-4-(3-methylbutan-2-yl)benzene

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03d** at 5 bar.

Elemental Analysis for C₁₂H₁₈O (178.27), calc.: C, 80.85; H, 10.18; found: C, 80.59; H, 10.02; $[\alpha]_D^{20}$ -28.4 (*c* 1.50, CHCl₃, 96% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.11-7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86-6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.44-2.36 (m, 1H, CH₃CHC_{Ar}), 1.80-1.68 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 1.22 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 0.76 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 157.6 (CH₃OC_{Ar}), 139.1(C_{Ar}), 128.4 (HC_{Ar}), 113.3 (HC_{Ar}), 55.2 (OCH₃), 45.9 (C_{Ar}CHCH₃), 34.5 (OCH₃), 21.0 (CH₃), 20.2 (CH₃), 18.9 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 178 (M⁺, 12), 135 (100), 105 (11), 91 (10), 77 (6); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2958m, 2933w, 2906w, 2872w, 2834w, 1611m, 1583w, 1511s, 1464m, 1441w, 1373w, 1301w, 1286w, 1259s, 1245s, 1177m, 1088s,br, 1038s, 1015s, 866w, 795s; **R_f** 0.29 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 50/1); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm , 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 15 min): t_R: 13.6 min; **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 1 K/min, 120 °C, 0 min, 10 K/min, 180 °C, 2 min): t_{R(+)}: 14.1 min, t_{R(-)}: 14.4 min.

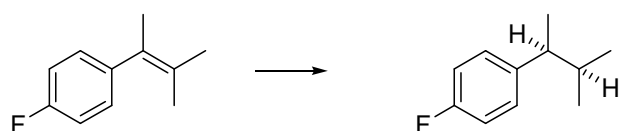


2-05: 1-fluoro-4-(3-methylbut-2-en-2-yl)benzene

The olefin was synthesized according to the general procedure for the synthesis of tetra-substituted styrenes.

Elemental Analysis for C₁₁H₁₃F (164.22), calc.: C, 80.45; H, 7.89; found: C, 80.52; H, 8.28; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.11-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 7.02-6.95 (m, 2H, H_{Ar}), 1.93 (qq, 3H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, CH₃), 1.80 (q, 3H, *J* = 0.9 Hz, CH₃), 1.57 (q, 3H, *J* = 1.5 Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 161.0 (d, *J* = 244 Hz, FC_{Ar}), 141.1 (C=C), 129.8 (d, *J* = 8 Hz, HC_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 127.7 (C=C), 114.7 (d, *J* = 21 Hz, HC_{Ar}), 22.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.5 (CH₃); **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CDCl₃,

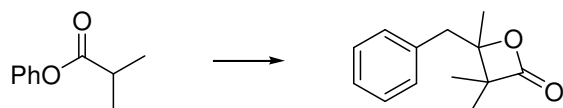
300 K): δ (ppm) -118.7 ; **MS** (EI) m/z (%) 164 (M^+ , 71), 149 (100), 133 (19), 123 (9), 109 (54), 101 (11), 83 (8), 75 (10), 63 (6), 51 (10); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3042w, 2988w, 2914w, 1601w, 1508s, 1448w, 1373w, 1294w, 1221s, 1157w, 1132w, 1092w, 1016w, 835m, 798w; R_f 0.60 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 60/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 60 kPa H_2 , 80 $^\circ\text{C}$, 0 min, 1 K/min, 100 $^\circ\text{C}$, 0 min, 10 K/min, 180 $^\circ\text{C}$, 2 min): t_R : 14.3 min.



1-fluoro-4-(3-methylbutan-2-yl)benzene

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03e** at 5 bar.

Elemental Analysis for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}$ (166.24), calc.: C, 79.48; H, 9.10; found: C, 79.56; H, 9.02; $[\alpha]_D^{20}$ -20.4 (c 1.88, CHCl_3 , 89% *ee*); $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.13-7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99-6.93 (m, 2H, H_{Ar}), 2.41 (qd, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 14.5$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 1.79-1.67 (m, 1H, CH), 1.22 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.93 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 0.74 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 161.1 (d, $J = 243$ Hz, FC_{Ar}), 142.6 (d, $J = 3$ Hz, C_{Ar}), 128.9 (d, $J = 7.6$ Hz, HC_{Ar}), 114.7 (d, $J = 21$ Hz, HC_{Ar}), 46.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 34.5 (CH), 21.0 (CH_3), 20.1 (CH_3), 18.9 (CH_3); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) -119.3 ; **MS** (EI) m/z (%) 166 (M^+ , 13), 123 (100), 109 (11), 103 (21), 77 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2960m, 2872m, 1604m, 1508vs, 1460m, 1418w, 1386w, 1374m, 1366w, 1223s, 1096w, 1014m, 834s, 800w, 655m,br; R_f 0.53 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 60 kPa H_2 , 80 $^\circ\text{C}$, 0 min, 1 K/min, 100 $^\circ\text{C}$, 0 min, 10 K/min, 180 $^\circ\text{C}$, 2 min): $t_{R(+)}$: 9.5 min, $t_{R(-)}$: 10.4 min.

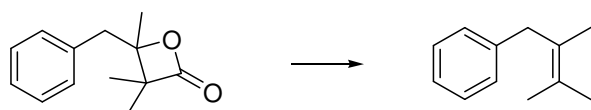


2-06: 4-benzyl-3,3,4-trimethyloxetan-2-one

A dry Schlenk-flask was charged 75 mL of THF and diisopropylamine (3.5 mL, 25 mmol) was added. To this solution, *n*-butyllithium (1.6 M in hexane, 15.6 mL, 25.0 mmol) was added drop wise at 0 $^\circ\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for 30 min. The mixture was cooled down to -78 $^\circ\text{C}$ and a solution of phenyl isobutyrate (3.78 g, 23.0 mmol) in THF (5 mL) was added drop wise by means of a syringe pump over 15 min. After stirring for 30 min at -78 $^\circ\text{C}$, a solution of phenylacetone (2.86 g, 23.0 mmol) in THF (5 mL) was added at -78 $^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred for 3 h at this temperature. The cooling bath was removed and the mixture was stirred over night. The solution was concentrated *in vacuo* and to the residue was added diethyl ether (50 mL) and water (100 mL). The phases were

separated and the aqueous layer was extracted with an additional diethyl ether (25 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed on a rotavap and gave 3.66 g of a colorless oil.

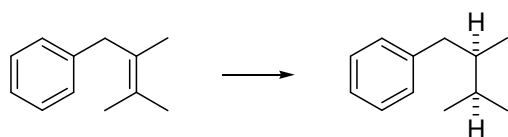
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.26), $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.34-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 3.33 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, CH_2), 2.80 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz, CH_2), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 175.5 ($\text{C}=\text{O}$), 136.1 (C_{Ar}), 130.1 (HC_{Ar}), 128.4 (HC_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 85.1 (C_{quart}), 55.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 42.3 (CH_2), 20.0 (CH_3), 19.3 (CH_3), 18.5 (CH_3).



2-07: (2,3-dimethylbut-2-enyl)benzene

The lactone (3.00 g, 14.7 mmol) was dissolved in 30 mL of hexanes and 5 g of silica gel were added. The mixture was heated to reflux for 2 h and concentrated on a rotavap. The product coated on silica gel was added on top of a silica gel plug and was eluted with pentane. The product was obtained as a colorless oil (2.33 g, 14.7 mmol, 99%).

Elemental Analysis for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}$ (160.26), calc.: C, 89.94; H, 10.06; found: C, 89.74; H, 10.10; $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.36-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 3.44 (s, 2H, CH_2), 1.84 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 141.0 (C_{quart}), 128.4 (HC_{Ar}), 128.2 (HC_{Ar}), 126.4 (C_{quart}), 125.7 (HC_{Ar}), 125.6 (C_{quart}), 40.1 (CH_2), 20.7 (CH_3), 20.6 (CH_3), 18.4 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 160 (M^+ , 61), 145 (100), 130 (12), 117 (30), 105 (9), 91 (35), 65 (12), 41 (24); **GC** (chiral, Hydrodex- β -3P (Macherey-Nagel), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 60 kPa H_2 , 105 $^\circ\text{C}$, 10 min, 10 K/min, 180 $^\circ\text{C}$, 5 min): t_{R} : 10.5 min.

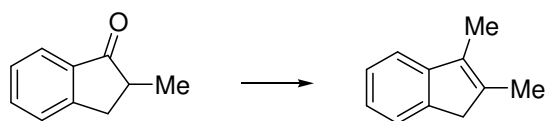


(2,3-dimethylbutyl)benzene

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}$ (162.27); $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.32-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 2.73 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz, $J = 13.3$ Hz, CH), 2.32 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 13.3$ Hz, CH), 1.71-1.58 (m, 2H, CH_2), 0.95 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.92 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.79 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 142.1 (C_{Ar}), 129.1 (HC_{Ar}), 128.1 (HC_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 40.9 (CH), 40.7 (CH_2), 31.6 (CH), 20.4 (CH_3), 17.8 (CH_3), 14.9 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 162 (M^+ , 46), 91 (96), 71 (71), 65

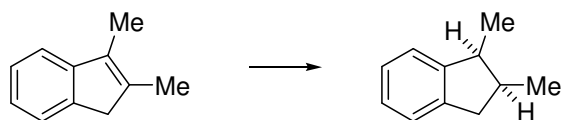
(20), 55 (12), 41 (100); **GC** (chiral, Hydrodex- β -3P, 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m (Macherey-Nagel), 60 kPa H₂, 105 °C, 10 min, 10 K/min, 180 °C, 5 min): t_{R(1)}: 9.0 min, t_{R(2)}: 9.6 min.



2-09: 2,3-dimethyl-1H-indene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalines.

Elemental Analysis for C₁₁H₁₂ (144.21), calc.: C, 91.61; H, 8.39; found: C, 91.63; H, 8.44; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.37 (tdd, 1H, $J = 0.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.3$ Hz, H_{Ar}), 7.30-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13 (dt, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.3$ Hz, H_{Ar}), 3.29-3.26 (m, 2H, CH₂), 2.09-2.07 (m, 3H, C_{Ar}CCH₃), 2.05-2.03 (m, 3H, CH₂CCH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 147.5 (C_{Ar}C), 142.3 (C_{Ar}CH₂), 138.0 (C=C), 132.4 (C=C), 126.0 (HC_{Ar}), 123.5 (HC_{Ar}), 122.9 (HC_{Ar}), 117.9 (HC_{Ar}), 42.4 (CH₂), 13.9 (CH₃CCH₂), 10.1 (C_{Ar}CCH₃); **MS** (EI) m/z (%) 144 (M⁺, 52), 129 (100), 115 (16), 102 (5), 77 (7), 63 (10), 51 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3022m, 3019m, 2958m, 2911s, 1637w, 1606w, 1465s, 1392m, 1228w, 1205w, 1094w, 1016w, 756s, 716s; **R_f** 0.40 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 4 K/min, 140 °C, 0 min, 10 K/min, 180 °C, 2 min): t_R: 8.6 min.

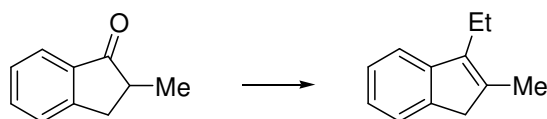


cis-1,2-dimethylindane

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03k** at 50 bar.

Elemental Analysis for C₁₁H₁₄ (146.23), calc.: C, 90.35; H, 9.65; found: C, 90.52; H, 9.78; **[α]_D²⁰** +13.0 (c 2.05, CHCl₃, 86% ee); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.23-7.12 (m, 4H, H_{Ar}), 3.18, (quintet, 1H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH), 0.99 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH₃CHCH₂); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 148.8 (C_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 126.1 (HC_{Ar}), 126.0 (HC_{Ar}), 124.4 (HC_{Ar}), 123.5 (HC_{Ar}), 42.4 (CH₂CHCH₃), 39.4 (CH₂), 37.8 (CHCH₃), 15.1 (CH₂CHCH₃), 14.6 (CH₃); **MS** (EI) m/z (%) 146 (M⁺, 30), 131 (100), 115 (20), 91 (25), 77 (7), 63 (7), 51 (8), 39 (10); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3069w, 3042w, 3019w, 2958vs, 2928s, 2915s, 2870s, 2840s, 1476s, 1460s, 1448s, 1378m, 1327w, 1260w, 1145w, 1019w, 935w, 759s, 749vs, 730s, 726s, 676m; **R_f** 0.40 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm,

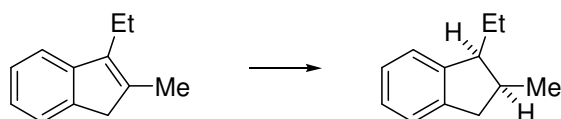
0.25 μm , 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 4 K/min, 140 °C, 0 min, 10 K/min, 180 °C, 2 min):
t_{R(-)}: 5.5 min, t_{R(+)}: 5.8 min.



2-10: 3-ethyl-2-methyl-1H-indene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalines.

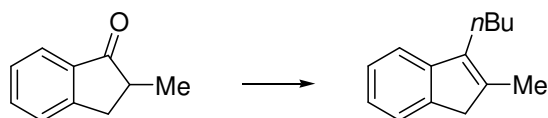
Elemental Analysis for C₁₂H₁₄ (158.24), calc.: C, 91.08; H, 8.92; found: C, 91.05; H, 9.00; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.41-7.36 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 3.27 (s, 2H, CH₂), 2.54 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₃CH₂), 2.07 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH₃CH₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 146.5 (C_{Ar}C), 142.7 (C_{Ar}CH₂), 138.7 (C₂H₅C=C), 137.5 (C=CCH₃), 125.9 (HC_{Ar}), 123.4 (HC_{Ar}), 123.2 (HC_{Ar}), 118.1 (HC_{Ar}), 42.5 (CH₂), 18.4 (CH₂CH₃), 13.7 (CH₃), 13.3 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 158 (M⁺, 64), 143 (100), 129 (53), 115 (16), 71 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3044s, 3016s, 2965s, 2928s, 2875s, 1629m, 1606m, 1461s, 1393s, 1222w, 1058m, 1020m, 935w, 763s, 721s; **R_f** 0.27 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, γ -Cyclodextrin Trifluoroacetyl, Chiradex G-TA, 0.25 mm, 30 m, 60 kPa H₂, 95 °C, 13 min, 10 K/min, 160 °C, 5 min): t_R: 16.5 min.



cis-1-ethyl-2-methylindane

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **4-03h** at 50 bar.

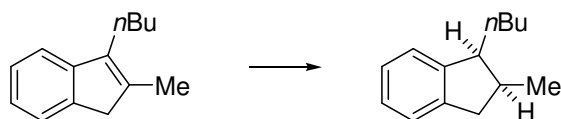
Elemental Analysis for C₁₂H₁₆ (160.26), calc.: C, 89.94; H, 10.06; found: C, 89.98; H, 9.91; **[α]_D²⁰** +1.7 (*c* 1.85, CHCl₃, 94% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.25-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 2.30-2.90 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 147.1 (C_{Ar}), 143.4 (C_{Ar}), 126.0 (HC_{Ar}), 125.7 (HC_{Ar}), 124.5 (HC_{Ar}), 124.2 (HC_{Ar}), 49.6 (CHCH₂), 39.7 (CH₂), 37.3 (CHCH₃), 21.2 (CH₂CH₃), 14.7 (CH₃), 12.3 (CH₂CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 160 (M⁺, 16), 143 (1), 131 (100), 115 (14), 91 (17); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3070w, 3024w, 2955s, 2924s, 2839m, 1605w, 1458s, 1373m, 1335w, 1219w, 1142w, 1080w, 1018w, 933w, 748s, 663m; **R_f** 0.38 (silica gel, hexanes); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm , 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 15 min): t_R: 13, 56 min; **GC** (chiral, γ -Cyclodextrin Trifluoroacetyl, Chiradex G-TA, 0.25 mm, 30 m, 60 kPa H₂, 95 °C, 13 min, 10 K/min, 180 °C, 2 min): t_{R(-)}: 10.9 min, t_{R(+)}: 11.3 min.



2-11: 3-butyl-2-methyl-1H-indene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalines.

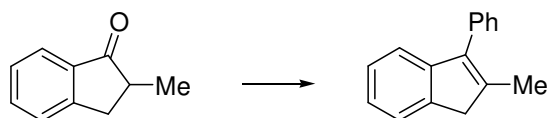
Elemental Analysis for $C_{14}H_{18}$ (186.29), calc.: C, 90.26; H, 9.74; found: C, 90.13; H, 9.82; **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.39-7.36 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14-7.07 (m, 1H, H_{Ar}), 3.27 (s, 2H, $C_{Ar}CH_2$), 2.52 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $C=CCH_2$), 2.07 (s, 3H, $C=CCH_3$), 1.58-1.50 (m, 2H, CCH_2CH_2), 1.43-1.33 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.94 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 146.9 ($C_{Ar}C$), 142.6 ($C_{Ar}CH_2$), 138.1 ($C_4H_9C=C$), 137.3 ($C=CCH_3$), 125.9 (HC_{Ar}), 123.4 (HC_{Ar}), 123.1 (HC_{Ar}), 118.2 (HC_{Ar}), 42.5 (CH_2), 30.9 (*butyl-CH*₂), 25.0 (*butyl-CH*₂), 22.8 (*butyl-CH*₂), 14.0 (CH_3), 14.0 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 186 (M^+ , 56), 143 (100), 129 (49), 128 (50), 115 (17); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3044m, 3016m, 2928s, 2860s, 2361m, 1628m, 1607m, 1461s, 1397m, 1210w, 1156w, 1108w, 1021w, 981w, 933w, 761s, 720s; **R_f** 0.69 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 10/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H_2 , 130 °C, 10 min, 10 K/min, 180 °C, 2 min): t_R : 12.3 min.



cis-1-butyl-2-methylindane

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03k** at 50 bar.

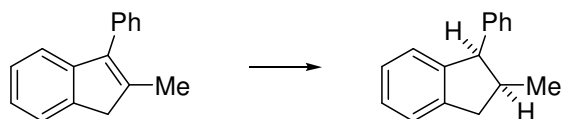
Elemental Analysis for $C_{14}H_{20}$ (188.31), calc.: C, 89.29; H, 10.71; found: C, 89.45; H, 10.65; **$[\alpha]_D^{20}$** -6.4 (*c* 1.39, $CHCl_3$, 90% *ee*); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.22-7.13 (m, 4H, H_{Ar}), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 4H), 0.96-0.91 (m, 6H, $2 \times CH_3$); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 147.2 (C_{Ar}); 143.4 (C_{Ar}), 126.0 (HC_{Ar}), 125.7 (HC_{Ar}), 124.5 (HC_{Ar}), 124.1 (HC_{Ar}), 47.9 (CHC_{Ar}), 39.7 (CH_2), 37.5 ($CHCH_3$), 30.0 (CH_2), 28.1 (CH_2), 23.1 (CH_2), 14.8 (CH_3), 14.1 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 188 (M^+ , 14), 131 (100), 115 (11), 91 (13); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3019w, 2955s, 2924s, 2871m, 2856m, 1475m, 1457m, 1376m, 748m, 737m, 699w; **R_f** 0.41 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H_2 , 130 °C, 10 min, 10 K/min, 180 °C, 2 min): $t_{R(+)}$: 8.5 min, $t_{R(-)}$: 8.8 min.



2-12: 2-methyl-3-phenyl-1H-indene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalines.

Elemental Analysis for $C_{16}H_{14}$ (206.28), calc.: C, 93.16; H, 6.84; found: C, 93.14; H, 6.88; **M.p.:** 58-59 °C; **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.54-7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 7.42-7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.31-7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 3.50 (s, 2H, CH_2), 2.20 (s, 3H, CH_3); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 146.3 (C_{Ar}), 142.4 ($C_{Ar}CH_2$), 140.6 (C_{Ar}), 138.6 (C=C), 135.5 (C=C), 129.1 (HC_{Ar}), 128.4 (HC_{Ar}), 127.0 (HC_{Ar}), 126.1 (HC_{Ar}), 123.9 (HC_{Ar}), 123.4 (HC_{Ar}), 119.2 (HC_{Ar}), 43.1 (CH_2), 14.8 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 206 (M^+ , 100), 191 (61), 178 (6), 165 (15), 128 (16), 101 (7), 91 (13), 77 (5), 51 (7); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3076w, 3020w, 2970w, 2905w, 2851w, 2756w, 1616w, 1595w, 1491m, 1458s, 1435s, 1383m, 1352w, 1317w, 1292w, 1151w, 1072m, 1024m, 989w, 939w, 918w, 858w, 771s, 721s, 700s, 638s; **R_f** 0.29 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H_2 , 120 °C, 0 min, 4 K/min, 180 °C, 10 min): t_R : 18.3 min.

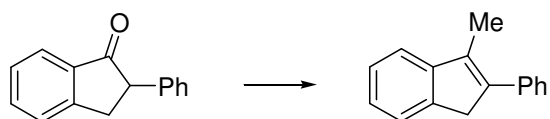


cis-1-phenyl-2-methylindane

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03k** at 50 bar. Residual olefin was oxidized with *m*CPBA and the pure product was obtained after column chromatography (silica gel, hexanes).

Elemental Analysis for $C_{16}H_{16}$ (208.30), calc.: C, 92.26; H, 7.74; found: C, 92.38; H, 7.94; **$[\alpha]_D^{20}$** +56.0 (*c* 1.43, $CHCl_3$, 95% *ee*); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.30-7.10 (m, 7H, H_{Ar}), 7.00-6.97 (m, 2H, H_{Ar}), 4.38 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, CHC_6H_5), 3.06 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 15.4$ Hz, CH_2), 2.89-2.78 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.68 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 15.4$ Hz, CH_2), 0.71 (dd, 3H, $J = 0.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, CH_3); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (125.8 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 146.2 (C_{Ar}), 144.0 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 129.1 (HC_{Ar}), 128.0 (HC_{Ar}), 126.6 (HC_{Ar}), 126.4 (HC_{Ar}), 126.2 (HC_{Ar}), 125.4 (HC_{Ar}), 124.5 (HC_{Ar}), 55.3 (CHC_6H_5), 39.7 (CH_2), 39.5 ($CHCH_3$), 16.8 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 208 (M^+ , 78), 179 (100), 165 (17), 152 (8), 130 (22), 115 (30), 91 (18), 77 (7), 63 (8), 51 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3063w, 3022m, 2955m, 2925m, 2902m, 2869w, 2840w, 1600m, 1493m, 1479m, 1451s, 1376m, 1075m, 1031w, 795m, 750s, 737vs, 720m, 700vs; **R_f** 0.48 (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50/1); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μ m, 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 15 min): t_R :

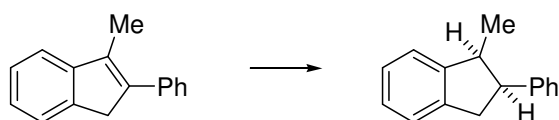
13.6 min; **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 120 °C, 0 min, 4 K/min, 180 °C, 10 min): $t_{R(-)}$: 13.7 min, $t_{R(+)}$: 13.9 min.



2-13: 3-methyl-2-phenyl-1H-indene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalines.

Elemental Analysis for C₁₆H₁₄ (206.28), calc.: C, 93.16; H, 6.84; found: C, 93.04; H, 6.87; **M.p.:** 73-74 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.51-7.21 (m, 9H, H_{Ar}), 3.76 (q, 2H, $J = 2.0$ Hz, CH₂), 2.33 (t, 3H, $J = 2.1$ Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 147.5 (C_{quart}); 142.4 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 137.6 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 128.4 (HC_{Ar}), 128.2 (HC_{Ar}), 126.6 (HC_{Ar}), 126.4 (HC_{Ar}), 124.7 (HC_{Ar}), 123.3 (HC_{Ar}), 119.1 (HC_{Ar}), 41.0 (CH₂), 11.9 (CH₃); **MS** (EI) m/z (%) 206 (M⁺, 100), 191 (62), 165 (13), 152 (4), 128 (15), 101 (6), 91 (12), 63 (5), 51 (7); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3070w, 3046w, 3019w, 2010w, 2902w, 2882w, 2858w, 2835w, 1596w, 1492m, 1457m, 1438w, 1389m, 1373m, 1298w, 1244w, 1207m, 1187w, 1154w, 1133w, 1106w, 1061w, 1030w, 978w, 940w, 918w, 757vs, 717s, 707m, 697s, 650m; **R_f** 0.46 (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50/1); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μ m, 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 7 min): t_R : 25.5 min; **HPLC** (Daicel Chiracel OJ, 0.46 cm \times 25 cm, *n*-heptane/*iso*-propanol = 80/20, 0.5 mL/min, 20 °C): t_R : 14.2 min.

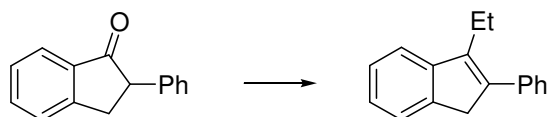


cis-1-methyl-2-phenylindane

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03k** at 50 bar. Residual olefin was oxidized with *m*CPBA and the pure product was obtained after column chromatography (silica gel, hexanes).

Elemental Analysis for C₁₆H₁₆ (208.30), calc.: C, 92.26; H, 7.74; found: C, 92.16; H, 7.90; $[\alpha]_D^{20} +163$ (*c* 1.01, CHCl₃, 88% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.32-7.16 (m, 9H, H_{Ar}), 3.77 (q, 1H, $J = 7.8$ Hz), 3.52 (quintett, 1H, $J = 7.3$ Hz), 3.26 (dq, 2H, $J = 7.8$ Hz, $J = 15.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 148.4 (C_{quart}), 142.6 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 128.2 (HC_{Ar}), 128.1 (HC_{Ar}), 126.5 (HC_{Ar}), 126.4 (HC_{Ar}), 126.1 (HC_{Ar}), 124.3 (HC_{Ar}), 123.7 (HC_{Ar}), 49.4 (CH), 43.7 (CH), 36.3 (CH₂), 16.1 (CH₃); **MS** (EI) m/z (%) 208 (M⁺, 97), 193 (86), 178 (48), 165 (17), 151 (3), 130

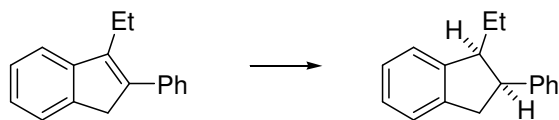
(100), 115 (88), 91 (38), 77 (18), 65 (14), 63 (12), 51 (18); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3062m, 3041m, 3022m, 2958m, 2926m, 2868m, 2844m, 1603m, 1493s, 1476s, 1453s, 1371w, 1325w, 749vs, 700vs; **R_f** 0.46 (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50/1); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm , 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 7 min): **t_R**: 21.9 min; **HPLC** (Daicel Chiracel OJ, 0.46 cm \times 25 cm, *n*-heptane/*iso*-propanol = 80/20, 0.5 mL/min, 20 °C): **t_{R(-)}**: 10.7 min, **t_{R(+)}**: 22.1 min.



2-14: 3-ethyl-2-phenyl-1H-indene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalines.

Elemental Analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}$ (220.31), calc.: C, 92.68; H, 7.32; found: C, 92.76; H, 7.44; **M.p.**: 41 – 42 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.51-7.39(m, 6H, H_{Ar}), 7.36-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 3.75 (s, 2H, CH_2), 2.77 (tq, 2H, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 1.33 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 146.4 (C_{quart}), 142.8 (C_{quart}), 140.8 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 137.6 (C_{quart}), 128.4 (HC_{Ar}), 128.1 (HC_{Ar}), 126.8 (HC_{Ar}), 126.3 (HC_{Ar}), 124.6 (HC_{Ar}), 123.5 (HC_{Ar}), 119.4 (HC_{Ar}), 41.3 (CH_2), 19.4 (CH_2), 13.7 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 220 (M^+ , 100.0), 205 (85), 191 (86), 178 (8), 165 (18), 142 (5), 128 (6), 115 (8), 101 (8), 77 (7), 51 (7); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3077w, 3064w, 3019w, 2965w, 2957w, 2930w, 2871w, 1597w, 1490m, 1458m, 1442m, 1383w, 1372w, 1238w, 1207w, 1151w, 1110w, 1068w, 1051w, 1034w, 1020w, 914w, 858w, 758s, 723s, 694s, 655w; **R_f** 0.46 (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50/1); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm , 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 7 min): **t_R**: 25.6 min; **HPLC** (Daicel Chiracel OJ, 0.46 cm \times 25 cm, *n*-heptane/*iso*-propanol = 80/20, 0.5 mL/min, 20 °C): **t_R**: 12.8 min.

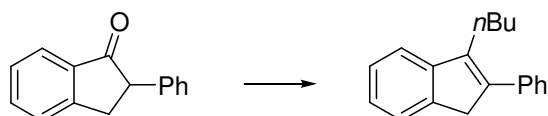


cis-1-ethyl-2-phenylindane

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03k** at 50 bar. Residual olefin was oxidized with *m*CPBA and the pure product was obtained after column chromatography (silica gel, hexanes).

Elemental Analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}$ (222.32), calc.: C, 91.84; H, 8.16; found: C, 91.74; H, 8.20; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -134 (*c* 1.66, CHCl_3 93% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.32-7.19 (m, 9H, H_{Ar}), 3.83 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 15.8$ Hz), 3.32-3.14 (m, 3H), 1.38-1.15 (m, 2H),

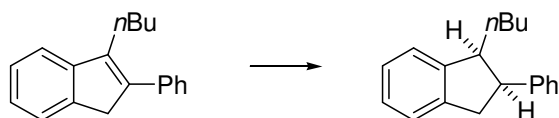
0.84 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 147.1 (C_{Ar}), 143.0 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 128.2 (HC_{Ar}), 128.1 (HC_{Ar}), 126.4 (HC_{Ar}), 126.1 (HC_{Ar}), 125.9 (HC_{Ar}), 124.6 (HC_{Ar}), 124.5 (HC_{Ar}), 51.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 49.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 36.4 (CH_2), 22.5 (CH_2), 12.1 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 222 (M^+ , 47), 193 (100), 178 (22), 165 (9), 144 (5), 131 (13), 115 (63), 91 (26), 77 (8), 65 (7), 51 (7); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3064w, 3022m, 2957m, 2931m, 2872m, 1602w, 1493m, 1474m, 1453m, 1376w, 1329w, 1154w, 1069w, 1031w, 932w, 907w, 759s, 747vs, 728m, 697vs, 650w; R_f 0.37 (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50/1); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm , 30 m, 60 kPa He, 100 $^\circ\text{C}$, 2 min, 7 K/min, 250 $^\circ\text{C}$, 7 min): t_R : 25.6 min; **HPLC** (Daicel Chiracel OJ, 0.46 $\text{cm}\times 25$ cm, *n*-heptane/*iso*-propanol = 80/20, 0.5 mL/min, 20 $^\circ\text{C}$): $t_{R(+)}$: 8.4 min, $t_{R(-)}$: 19.8 min.



2-15: 3-butyl-2-phenyl-1H-indene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalines.

Elemental Analysis for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}$ (248.36), calc.: C, 91.88; H, 8.12; found: C, 91.93; H, 8.25; ^1H -NMR (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.50-7.39 (m, 6H, H_{Ar}), 7.36-7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 3.73 (s, 2H, CCH_2), 2.75-2.71 (m, 2H, *butyl*- CH_2), 1.73-1.65 (m, 2H, *butyl*- CH_2), 1.50-1.41 (m, 2H, *butyl*- CH_2), 0.94 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 146.7 (C_{quart}), 142.8 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 139.6 (C_{quart}), 137.7 (C_{quart}), 128.4 (HC_{Ar}), 128.1 (HC_{Ar}), 126.7 (HC_{Ar}), 126.3 (HC_{Ar}), 124.6 (HC_{Ar}), 123.5 (HC_{Ar}), 119.5 (HC_{Ar}), 41.4 (CH_2), 31.1 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 13.9 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 248 (M^+ , 62), 205 (100), 192 (39), 178 (7), 165 (10), 152 (4), 128 (7), 115 (6), 101 (5), 91 (10), 63 (2), 41 (6); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3054w, 3020w, 2955m, 2926m, 2858m, 1599m, 1492m, 1465s, 1459s, 1442m, 1393m, 1378w, 1245w, 1210w, 1036w, 1022w, 757vs, 718m, 696s; R_f 0.52 (silica gel, hexanes); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm , 30 m, 60 kPa He, 100 $^\circ\text{C}$, 2 min, 7 K/min, 250 $^\circ\text{C}$, 7 min): t_R : 28.2 min; **HPLC**, *Method B*: (Daicel Chiracel OJ, 0.46 $\text{cm}\times 25$ cm, *n*-heptane, 0.5 mL/min, 20 $^\circ\text{C}$): $t_{R(+)}$ and $t_{R(2-15)}$: 17.5 min; (Daicel Chiralpak AD-H, 0.46 $\text{cm}\times 25$ cm, *n*-Heptane, 0.5 mL/min, 39 $^\circ\text{C}$): $t_{R(2-15)}$: 9.6 min.

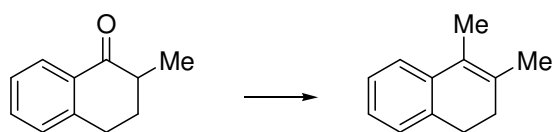


cis-1-butyl-2-phenylindane

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03k** at 50 bar. Residual olefin was oxidized with *m*CPBA and the pure product was obtained after column chromatography (silica gel, hexanes).

Elemental Analysis for C₁₉H₂₂ (250.38), calc.: C, 91.14; H, 8.86; found: C, 91.07; H, 8.98; $[\alpha]_D^{20}$ -11.5 (c 2.50, CHCl₃, 90% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.32-7.16 (m, 9H, *H*_{Ar}), 3.80 (q, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 15.3 Hz), 1.34-1.08 (m, 2H, *butyl-CH*₂), 0.76 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, *CH*₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 147.4 (*C*_{Ar}), 143.0 (*C*_{Ar}), 142.2 (*C*_{Ar}), 128.2 (*HC*_{Ar}), 128.1 (*HC*_{Ar}), 126.4 (*HC*_{Ar}), 126.1 (*HC*_{Ar}), 125.9 (*HC*_{Ar}), 124.5 (*HC*_{Ar}), 124.5 (*HC*_{Ar}), 49.8 (*CH*), 49.1 (*CH*), 36.5 (*CH*₂), 29.7 (*CH*₂), 29.1 (*CH*₂), 22.7 (*CH*₂), 14.0 (*CH*₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 250 (*M*⁺, 37), 193 (100), 178 (16), 117 (14), 115 (43), 91 (20); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3063w, 3021w, 2953w, 2925m, 2870w, 1602w, 1493m, 1475m, 1454m, 1077w, 1032w, 749s, 729w, 698vs; **R_f** 0.56 (silica gel, hexanes); **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μ m, 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 7 min): *t_R*: 25.4 min;

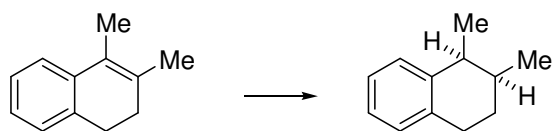
HPLC, Method A: Residual **2-15** was oxidized with *m*CPBA [2] and the pure product was obtained after column chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50/1) for HPLC-analysis: (Daicel Chiracel OJ, 0.46 cm \times 25 cm, *n*-heptane, 0.3 mL/min, 39 °C): *t_{R(+)}*: 14.6 min, *t_{R(-)}*: 19.8 min; **Method B:** direct measurement including **2-15** (Daicel Chiracel OJ, 0.46 cm \times 25 cm, *n*-Heptane, 0.5 mL/min, 20 °C): *t_{R(-)}*: 11.1 min, *t_{R(+)}* and *t_{R(2-15)}*: 17.5 min; (Daicel Chiralpak AD-H, 0.46 cm \times 25 cm, *n*-heptane, 0.5 mL/min, 39 °C): *t_{R(+)}* and *t_{R(-)}*: 7.3 min, *t_{R(2-15)}*: 9.6 min.



2-16: 3,4-dimethyl-1,2-dihydronaphthalene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalenes.

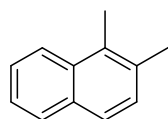
Elemental Analysis for C₁₂H₁₄ (158.24), calc.: C, 91.08; H, 8.92; found: C, 91.08; H, 8.88; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.26-7.18 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.12-7.09 (m, 2H, *H*_{Ar}), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, *C*_{Ar}*CH*₂), 2.23 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, *CH*₂*CH*₂), 2.04 (s, 3H, *CH*₃), 1.93 (s, 3H, *CH*₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 137.2 (*C*_{quart}), 135.3 (*C*_{quart}), 132.3 (*C*_{quart}), 126.9 (*HC*_{Ar}), 126.2 (*HC*_{Ar}), 125.5 (*HC*_{Ar}), 125.0 (*C*_{quart}), 122.4 (*HC*_{Ar}), 30.6 (*CH*₂), 28.4 (*CH*₂), 20.4 (*CH*₃), 14.2 (*CH*₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 158 (*M*⁺, 55), 143 (100), 128 (55), 115 (26), 102 (3), 91 (4), 77 (7), 63 (9), 51 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3569w, 3062m, 2989m, 2924s, 2881m, 2829m, 2362m, 1643w, 1487m, 1446m, 1380w, 1279w, 1227w, 1159w, 1073w, 1036m, 759s, 731m; **R_f** 0.63 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 10/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 4 K/min, 180 °C, 5 min): *t_R*: 11.6 min.



cis-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

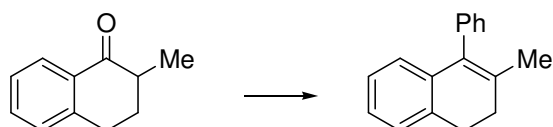
The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03k** at 5 bar.

Elemental Analysis for C₁₂H₁₆ (160.26), calc.: C, 89.94; H, 10.06; found: C, 90.05; H, 9.90; $[\alpha]_D^{20}$ -49.3 (*c* 2.01, CHCl₃ 73% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.16-7.07 (m, 4H, *H*_{Ar}), 2.89-2.78 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.2Hz, CH₃), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.9Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 143.3 (*C*_{Ar}), 135.9 (*C*_{Ar}), 129.0 (*HC*_{Ar}), 128.9 (*HC*_{Ar}), 125.4 (*HC*_{Ar}), 125.4 (*HC*_{Ar}), 37.7 (CH), 32.1 (CH), 29.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 18.4 (CH₃), 17.4 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 160 (M⁺, 46), 145 (100), 128 (17), 117 (64), 104 (10), 91 (27), 77 (12), 65 (9), 51 (11), 41 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2957m, 2920m, 2871m, 1576m, 1488m, 1463m, 1446m, 1414w, 1377m, 1369m, 1340w, 1255w, 1123w, 1068w, 1052, 1038m, 953w, 909w, 787w, 753vs, 725vs; **R_f** 0.38 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 4 K/min, 180 °C, 5 min): *t*_{R(+)}:8.7 min, *t*_{R(-)}: 9.3 min.



2-17: 1,2-dimethylnaphthalene

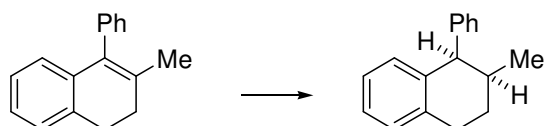
¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 8.01 (d, 1H, *J* = 8.4Hz); 7.77 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, *H*_{Ar}), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, *H*_{Ar}), 7.47 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 8.4 Hz, *H*_{Ar}), 7.39 (ddd, 1H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 7.9 Hz, *H*_{Ar}), 7.28 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, *H*_{Ar}), 2.58 (s, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 133.1 (*C*_{Ar}), 132.7 (*C*_{Ar}), 132.2 (*C*_{Ar}), 131.1 (*C*_{Ar}), 129.0 (*HC*_{Ar}), 128.4 (*HC*_{Ar}), 125.7 (*HC*_{Ar}), 125.6 (*HC*_{Ar}), 124.4 (*HC*_{Ar}), 123.7 (*HC*_{Ar}), 20.8 (CH₃), 14.5 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 156 (M⁺, 88), 141 (100), 128 (14), 115 (24), 102 (3), 89 (4), 77 (9), 63 (10), 51 (9); **R_f** 0.27 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 4 K/min, 180 °C, 5 min): *t*_R: 13.5 min.



2-20: 3-methyl-4-phenyl-1,2-dihydronaphthalene

The olefin was synthesized according to the procedure for the synthesis of tetrasubstituted indenenes and dihydronaphthalenes.

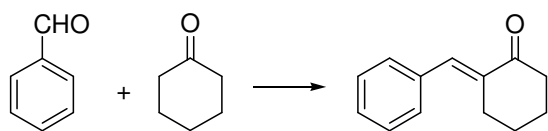
Elemental Analysis for C₁₇H₁₆ (220.31), calc.: C, 92.68; H, 7.32; found: C, 9.44; H, 7.37; **M.p.:** 34-35 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.44-7.40 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.36-7.31 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.20-7.14 (m, 3H, *H*_{Ar}), 7.06 (dt, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, *H*_{Ar}), 7.04-7.00 (m, 1H, *H*_{Ar}), 6.61 (dd, 1H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.6 Hz, *H*_{Ar}), 2.93-2.88 (m, 2H, CH₂), 2.42 (dt, 2H, *J* = 0.7 Hz, *J* = 8.0 Hz, CH₂), 1.76 (s, 3H, CH₃), **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 139.9 (*C*_{quart}), 136.9 (*C*_{quart}), 134.8 (*C*_{quart}), 134.1 (*C*_{quart}), 133.5 (*C*_{quart}), 130.3 (*H**C*_{Ar}), 128.3 (*H**C*_{Ar}), 127.0 (*H**C*_{Ar}), 126.5 (*H**C*_{Ar}), 126.1 (*H**C*_{Ar}), 125.7 (*H**C*_{Ar}), 125.2 (*H**C*_{Ar}), 30.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 21.4 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 220 (*M*⁺, 100), 205 (86), 191 (36), 178 (14), 165 (9), 142 (8), 128 (11), 115 (9), 101 (11), 77 (5), 51 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3059w, 3016w, 2984w, 2924m, 2895w, 2822m, 1598w, 1490m, 1481m, 1441m, 1421m, 1376w, 1330w, 1296w, 1277w, 1228w, 1195w, 1175w, 1102w, 1070m, 1042w, 1020m, 1006m, 936w, 921w, 886w, 864w, 822w, 782s, 765s, 751s, 729s, 701s, 661s; **R_f** 0.19 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 80 kPa H₂, 150 °C, 20 min, 10 K/min, 180 °C, 7 min): *t_R*: 21.6 min.



cis-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **2-03b** at 50 bar. Residual olefin was oxidized with *m*CPBA and the pure product was obtained after column chromatography (silica gel, hexanes).

Elemental Analysis for C₁₇H₁₈ (222.32), calc.: C, 91.84; H, 8.16; found: C, 91.96; H, 8.30; **[α]_D²⁰** -347 (*c* 0.92, CHCl₃ 91% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.26-7.12 (m, 5H, *H*_{Ar}), 7.05 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, *H*_{Ar}), 7.00-6.97 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.94 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, *H*_{Ar}), 4.10 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, CH), 3.03-2.88 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.14 (m, 1H, CHCH₃), 1.74-1.57 (m, 2H, CH₂), 0.81 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 143.3 (*C*_{Ar}), 139.8 (2 lines, *C*_{Ar}), 130.7 (*H**C*_{Ar}), 130.5 (*H**C*_{Ar}), 128.8 (*H**C*_{Ar}), 127.4 (*H**C*_{Ar}), 125.9 (*H**C*_{Ar}), 125.8 (*H**C*_{Ar}), 125.6 (*H**C*_{Ar}), 50.2 (C₆H₅CH), 33.1 (CH₃CH), 29.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 19.5 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 222 (*M*⁺, 68), 193 (11), 179 (100), 165 (29), 144 (18), 129 (14), 115 (18), 91 (18), 77 (8), 51 (8); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3059w, 3022m, 2955m, 2925s, 2870s, 2837w, 1599w, 1492s, 1452s, 1448s, 1433w, 1376w, 767m, 751m, 737s, 703vs; **R_f** 0.51 (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 80 kPa H₂, 150 °C, 20 min, 10 K/min, 180 °C, 7 min): *t_R(+)*: 17.8 min, *t_R(-)*: 18.6 min; *t_R(20)*: 21.5 min.

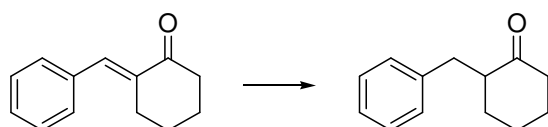


2-24: (*E*)-2-benzylidenecyclohexanone

KOH-pellets (12.0 g, 214 mmol) were dissolved in water (290 mL). To this solution were added benzaldehyde (30 mL, 31.2 g, 295 mmol) and cyclohexanone (30 mL, 28.4 g, 290 mmol) and the mixture was heated to reflux for 2 h. The mixture was cooled to r.t. and ether was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted another 2× with ether. The combined organic phases were washed with a 6% HCl-solution, a sat. NaHCO₃-solution, water and brine. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated on a rotavap. The non-converted starting materials were removed by Kugelrohr-distillation at 150 °C (2 mbar) and the product was obtained at 165-200 °C (2×10⁻¹ mbar). The product was further purified by crystallization from hexanes giving 24.3 g (131 mmol, 61%) of the product as yellow needles. Another 12.7 g (31%) were obtained by concentration of the mother liquor.

See also: J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1952**, 19, 786; J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1953**, 20, 75.

Elemental Analysis for C₁₃H₁₄O (186.10), calc.: C, 83.83; H, 7.58; found: C, 83.56; H, 7.64; **M.p.** 52 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 7.50 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz, *H*_{Ar}), 7.40-7.39 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.32 (ddd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 8.5 Hz, C₆H₅CH=C), 2.85 (dt, 2H, *J* = 2.2 Hz, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 2.54 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂), 1.94 (ddd, 2H, *J* = 3.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 13.1 Hz, CH₂), 1.80-1.74 (m, 2H, CH₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 201.6 (C=O), 136.6 (C=CHPh), 135.5 (C_{Ar}), 135.4 (C=CHPh), 130.2 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 40.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.3 (CH₂); **MS** (EI) *m/z* (%) 186 (M⁺, 56), 129 (63), 117 (32), 102 (28), 91 (23), 77 (21), 67 (30), 51 (49), 42 (33); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3055s, 3024s, 2939m, 2862s, 2835s, 2806s, 1672w, 1593w, 1570m, 1489m, 1435m, 1410s, 1377s, 1313m, 1292m, 1256m, 1236m, 1205m, 1140w, 1080m, 1067m, 1028m, 972m, 939m, 922m, 872m, 858s, 820m, 762m, 721m, 698w, 652m; **R_f** 0.19 (silica gel, hexanes/ ethyl acetate, 10/1) **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm, 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 7 min): *t_R*: 23.4 min; **HPLC** (Daicel Chiracel OJ, 0.46 cm×25 cm, *n*-heptane/*iso*-propanol = 90/10, 0.5 mL/min, 20 °C): *t_R*: 15.8 min.



2-25: 2-benzylcyclohexanone

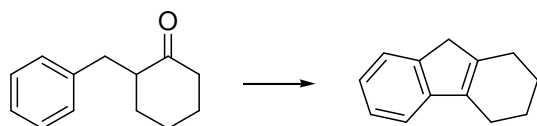
In a 1 l round bottom flask 2-benzylidenecyclohexanone (23.9 g, 129 mmol) was dissolved in 75 mL of warm methanol and 115 mg Pd/C (10% Pd w/w) were added. A vacuum adapter was put on top of the flask and the flask was evacuated until the methanol started to boil. The flask was connected to a ambient pressure hydrogenation line and backfilled with hydrogen. The flask was shaken and the consumption was monitored. When no further consumption of hydrogen was detected, the mixture was shaken for another 30 min. Then the mixture was

filtered over a pad of Celite[®] (hxd = 3×3 cm) and ethyl acetate was used for rinsing. The mixture was concentrated on a rotavap and the crude product was purified by Kugelrohr-distillation (140 °C, 0.1 mbar). The product was obtained as a colorless oil (23.2 g, 123 mmol, 96%).

See also: J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1952**, 19, 786; J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1953**, 20, 75.

For the asymmetric hydrogenation using Ir-catalysts see: General asymmetric hydrogenation procedure. The enantiomeric excess was determined by HPLC on a chiral column and the absolute configuration of the products was assigned according to: K. Mitsunishi, R. Ito, T. Arai, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1721; the conversion was determined by GC.

Elemental Analysis for C₁₃H₁₆O (188.27), calc.: C, 82.94; H, 8.57; found: C, 82.87; H, 8.53; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 7.30-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 3.24 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, J = 13.9 Hz, CHC=O), 2.59-2.51 (m, 1H, CH₂), 2.47-2.29 (m, 3H, CH₂), 2.10-1.99 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.74-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.41-1.31 (m, 1H, CH₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 212.5 (C=O), 140.3 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 52.5 (CHBn), 42.1 (CH₂), 35.4 (CH₂Ph), 33.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 25.0 (CH₂); **MS** (EI) m/z (%) 188 (M⁺, 53), 159 (14), 145 (13), 131 (19), 117 (31); 104 (15); 97 (37); 91 (100); 77 (17); 65 (31); 55 (16); 51 (24); 41 (36); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2932s, 2858s, 1705w, 1605s, 1495s, 1448s, 1312s, 1128s, 1063s, 1030s, 733m, 700m, 631m; **GC** (Restek Rtx-1701, 0.25 mm, 0.25 μm, 30 m, 60 kPa He, 100 °C, 2 min, 7 K/min, 250 °C, 7 min): t_R: 20.8 min; **HPLC** (Daicel Chiracel OJ, 0.46 cm×25 cm, n-heptane/*iso*-propanol = 90/10, 0.5 mL/min, 20 °C): t_{R(R)}: 13.6 min, t_{R(S)}: 14.8 min.



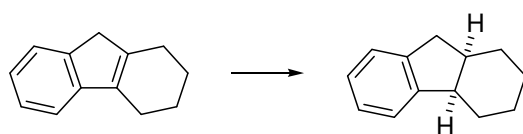
2-23: 1,2,3,4,9-pentahydro-4H-fluorene

A 100 mL sulfination flask with a mechanical stirrer and a reflux condenser was charged with 2-benzylcyclohexanone (11.35 g, 60.3 mmol, 1 eq.) and 60 mL of hexanes. Then aluminiumchloride (25.0 g, 187 mmol, 3.1 eq.) was added as a solid and the mixture was heated to reflux for 4.5 h. The mixture was cooled to r.t. and poured into a mixture of 200 g of ice and 100 mL of a 6% HCl-solution. MTBE (100 mL) and a magnetic stir bar were added and the mixture was stirred for several minutes. The phases were separated using a separation funnel and the aqueous phase was extracted with MTBE. The combined organic phases were washed with a 6% HCl-solution, a sat. NaHCO₃-solution, and brine. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated on a rotavap. The crude product was dissolved in 50 mL of pentane and 20 g of silica gel were added. The solvent was removed on a rotavap, the crude product coated on silica gel was added on top of a silica gel plug (hxd, 15 cm×6 cm) and eluted with pentane. The product containing fractions were combined and concentrated to a volume of approx. 100 mL. The solution was cooled to -78 °C and the product was obtained

as a colorless crystalline solid. Recrystallization from a minimum of pentane in a freezer over night gave 2.93 g (17.2 mmol, 29%) of the desired compound.

See also: J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1952**, *19*, 786; J. Sibeud, J. Cologne, *Bull. Soc. Chem.* **1953**, *20*, 75.

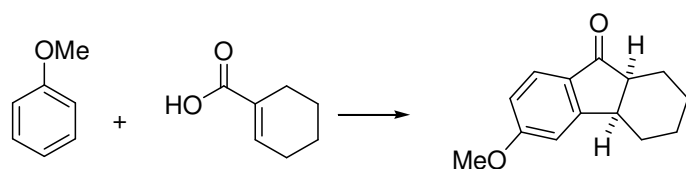
Elemental Analysis for C₁₃H₁₄ (170.25), calc.: C, 91.71; H, 8.29; found: C, 91.76; H, 8.43; **M.p.**: 42-43 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.40-7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19 (ddd, 1H, $J = 0.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.12 (dt, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, H_{Ar}), 3.25 (br s, 2H, C_{Ar}CH₂), 2.46-2.41 (m, 4H, CH₂), 1.83-1.79 (m, 4H, CH₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 146.2 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}C=C), 135.8 (C_{Ar}C=C), 126.0 (HC_{Ar}), 123.6 (HC_{Ar}), 123.3 (HC_{Ar}), 117.4 (HC_{Ar}), 40.7 (C_{Ar}CH₂), 25.9 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.2 (CH₂); **MS** (EI) m/z (%) 170 (M⁺, 75), 155 (10), 141 (100), 128 (26), 115 (31), 102 (4), 89 (5), 76 (6), 63 (10), 51 (7), 41 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3065w, 3040w, 2925m, 2854m, 2830m, 1630m, 1605w, 1466m, 1456m, 1437m, 1386m, 1277m, 1358w, 1334w, 1320w, 1277m, 1253w, 1235w, 1221w, 1189w, 1175w, 1148w, 1132w, 1110w, 1093w, 1061w, 1018m, 987w, 951w, 936w, 919w, 976w, 860w, 850w, 815w, 752s, 716s, 658m; **R_f** 0.28 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 4 K/min, 140 °C, 0 min, 10 K/min, 180 °C, 4 min): t_R: 15.2.



cis-1,2,3,4,4a,9,9a-heptahydro-4aH-fluorene

The racemate was synthesized according to the general procedure for the synthesis of racemic hydrogenation products. The enantiomerically enriched product was obtained according to the general asymmetric hydrogenation procedure using Ir-complex **1-03a** at 50 bar.

Elemental Analysis for C₁₃H₁₆ (172.27), calc.: C, 90.64; H, 9.36; found: C, 90.63; H, 9.49; **[α]_D²⁰** +27.6 (c 1.08, CHCl₃, 93% *ee*); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.24-7.22 (m, 1H_{Ar}), 7.18-7.11 (m, 3H_{Ar}), 3.10 (q, 1H, $J = 5.8$ Hz), 2.85 (dd, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 15.1$ Hz), 2.58 (dd, 1H, $J = 4.5$ Hz, $J = 15.1$ Hz), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.51-1.20 (m, 5H); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 147.0 (C_{Ar}CH), 143.9 (C_{Ar}CH₂), 125.9 (HC_{Ar}), 125.8 (HC_{Ar}), 125.2 (HC_{Ar}), 122.9 (HC_{Ar}), 43.9 (C_{Ar}CH), 39.8 (C_{Ar}CHCH), 37.9 (C_{Ar}CH₂), 27.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 23.8 (CH₂), 22.5 (CH₂); **MS** (EI) m/z (%) 172 (M⁺, 59), 157 (2), 143 (12), 129 (100), 115 (38), 104 (5), 91 (11), 77 (7), 63 (7), 51 (7), 41 (8); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3067w, 3042w, 3016w, 2920vs, 2850m, 2365w, 2360w, 1473m, 1458m, 1447m, 764w, 747w, 733m, 682w; **R_f** 0.38 (silica gel, hexanes); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 4 K/min, 140 °C, 0 min, 10 K/min, 180 °C, 4 min): t_{R(-)}: 11.4 min, t_{R(+)}: 11.6 min.

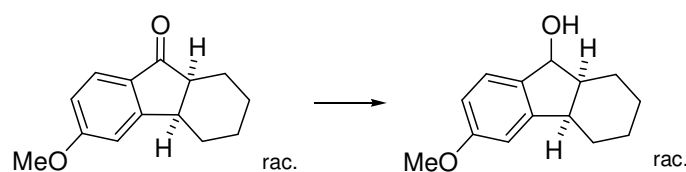


2-27: *cis*-6-methoxy-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluoren-9(9aH)-one

Anisole (2.35 g, 21.8 mmol, 1.25 eq) and polyphosphoric acid (PPA, 65 g) were mechanically stirred at 95 °C (internal thermometer) for 30 min. To this mixture was added 1-cyclohexene carboxylic acid (2.25 g, 17.4 mmol). After 2.5 h the dark-red reaction mixture was cooled to r.t. and a mixture of ice (200 g) and MTBE (50 mL) was added. The mixture was stirred overnight. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (3×80 mL). The combined organic phases were washed with 50 mL of a sat. NaHCO₃-solution. The NaHCO₃-solution was extracted with 20 mL of MTBE and the combined organic phases were washed with 50 mL of brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent a brown crude product (3.78 g) was obtained, which was purified by flash column chromatography (hexanes/ethyl acetate, 10/1, silica gel, hxd: 12 cm×4 cm). The product was obtained as a yellow solid (2.03 g, 9.39 mmol, 54%).

See also: M. G. Banwell, A. T. Phillis, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5341-4; M. M. V. Ramana, P. V. Potnis, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1751-60.

Elemental Analysis for C₁₄H₁₆O₂ (216.28), calc.: C, 77.75; H, 7.46; found: C, 77.52; H, 7.46; **M.p.:** 65-66 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 7.71-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 6.90-6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.36-3.29 (m, 1H, CH), 2.77-2.71 (m, 1H, CH), 2.13-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.70 (m, 1H, CH₂), 1.59-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.44-1.34 (m, 1H, CH₂), 1.31-1.19 (m, 2H, CH₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 206.2 (C=O), 164.9 (C_{Ar}), 161.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 125.6 (HC_{Ar}), 114.5 (HC_{Ar}), 108.7 (HC_{Ar}), 55.6 (OCH₃), 48.4 (CH), 38.7 (CH), 30.9 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.4 (CH₂), 22.2 (CH₂); **MS** (EI) *m/z* (%) 216 (M⁺, 100), 198 (12), 187 (58), 175 (62), 161 (22), 145 (15), 128 (15), 115 (38), 103 (18), 91 (16), 77 (25), 63 (31), 51 (20), 41 (19); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2941m, 2920s, 2870w, 2847m, 1690s, 1587s, 1483m, 1434m, 1321m, 1300m, 1255s, 1147m, 1091m, 1078m, 1018s, 974m, 858s, 825s; **R_f** 0.24 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 10/1).



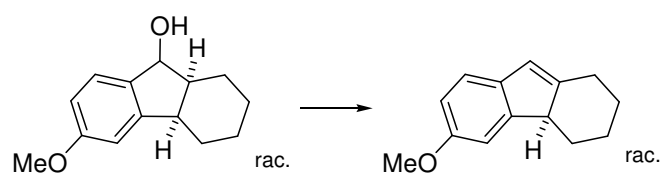
2-28: 6-methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a-heptahydro-9H-fluoren-9-ol

Hexahydrofluorenone **2-27** (531 mg, 2.46 mmol) was dissolved in 3 mL of THF. This solution was added at 0 °C to 2 mL of a 2M solution of LiAlH₄ in THF. The cooling bath was removed, the solution was stirred at room temperature for 2 h and then added to a cold aqueous solution of NaOH (10%). The mixture was stirred for 30 min and 15 mL of MTBE were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (2×15 mL). The combined organic phases were washed with 20 mL of a saturated NH₄Cl-solution. The organic phase was washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was

evaporated leaving a colorless solid. After drying under vacuum 493 mg (2.26 mmol, 92%) of the product were obtained.

For the synthesis of a related molecule see: H. O. House, T M. Bare, W. E. Hanners, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2209.

Elemental Analysis for $C_{14}H_{18}O_2$ (218.29), calc.: C, 77.03; H, 8.31; found: C, 77.04; H, 8.16; **M.p.:** 143-144 °C; **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 6.79-6.74 (m, 2H, H_{Ar}), 5.09 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, OH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.07-3.03 (m, 1H, CH), 2.58 (qd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 11.3$ Hz, CH), 2.15-2.08 (m, 1H, CH_2), 1.81-1.71 (m, 1H, CH_2), 1.67-1.47 (m, 5H, CH_2), 1.31-1.14 (m, 2H, CH_2), 1.04-0.93 (m, 1H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 159.9 (C_{Ar}), 146.0 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 124.6 (HC_{Ar}), 111.6 (HC_{Ar}), 108.8 (HC_{Ar}), 77.4 (CHOH), 55.4 (OCH_3), 46.0 (CH), 40.5 (CH), 26.0 (CH_2), 24.3 (CH_2), 22.1 (CH_2), 21.5 (CH_2); **MS** (EI) m/z (%) 218 (M^+ , 83), 217 (100), 201 (27), 187 (27), 172 (15), 159 (15), 135 (14), 121 (13), 91 (8); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3408m (br), 3356m (br), 2920s, 2853m, 2841m, 1616m, 1583m, 1483m, 1461m, 1423m, 1334m, 1313m, 1298m, 1272m, 1250m, 1225m, 1173m, 1140m, 1105m, 1092m, 1059m, 1030m, 1007m, 935w, 876m, 812m.



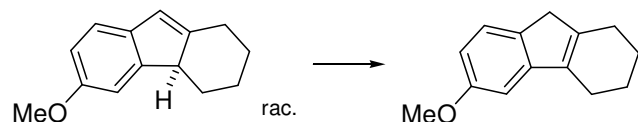
2-29: 6-methoxy-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene

Alcohol **2-28** (500 mg, 2.29 mmol) and 20 mg of *p*TsOH were dissolved in 20 mL of toluene. The mixture was heated to reflux for 5 min, cooled to r.t. and washed with a sat. $NaHCO_3$ -solution. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, hxd, 15 cm \times 3.5 cm, hexanes/ethyl acetate, 20/1). The product was obtained as a yellow oil (438 mg, 2.18 mmol, 95%).

For the synthesis of a related molecule see: H. O. House, T M. Bare, W. E. Hanners, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2209.

Elemental Analysis for $C_{14}H_{16}O$ (200.28), calc.: C, 83.96; H, 8.05; found: C, 83.66; H, 8.13; **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.17 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 6.97 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}), 6.78 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 6.31 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz, $C=CH$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.03 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 12.4$ Hz, CH), 2.76-2.69 (m, 1H, CH_2), 2.52-2.45 (m, 1H, CH_2), 2.34 (ddt, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.02-1.95 (m, 1H, CH_2), 1.90-1.82 (m, 1H, CH_2), 1.55 (tq, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 13.3$ Hz, CH_2), 1.24 (ddq, 1H, $J = 3.7$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 13.1$ Hz, CH_2), 0.94 (dq, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 12.7$ Hz, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 157.0 (C_{quart}), 151.5 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 137.9 (C_{quart}), 121.0 (CH), 120.1 (CH), 111.3 (CH), 109.6 (CH), 55.5 (CH_3O), 50.0 (CH_2CH), 32.6 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.5 (CH_2); **MS** (EI) m/z (%) 200 (M^+ , 100), 185 (9), 172 (68), 157 (20), 141 (18), 128 (39), 115 (44), 89 (6), 77 (9), 63 (10), 51 (9),

41 (6); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2049w, 2992w, 2925s, 2851m, 2831m, 1610m, 1578m, 1470s, 1445m, 1433m, 1288s, 1255s, 1200m, 1137m, 1029m, 852m; **R_f** 0.33 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 20/1).

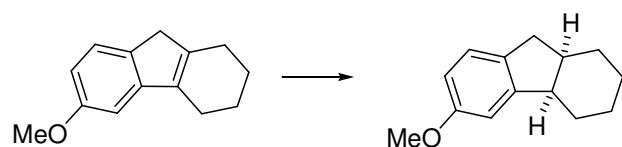


2-30: 6-methoxy-1,2,3,4,9-pentahydro-4H-fluorene

The trisubstituted olefin **2-29** (879 mg, 4.39 mmol) was dissolved in 5 mL of ethanol under Ar-atmosphere and NaOH-pellets (180 mg, 4.50 mmol) were added. The mixture was stirred at r.t. for 3 h and then acidified with a 1M aqueous HCl-solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (2×20 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, hxd: 15 cm×2 cm, pentane/ethyl acetate, 50/1). Collection of the appropriate fractions, concentration to approx. 20 mL and cooling to -20 °C over night in a freezer gave 573 mg (2.86 mmol, 65%) of a colorless solid. Concentration of the mother liquor gave another 230 mg (1.15 mmol, 26%) of a colorless oil that was pure by ¹H-NMR.

For the synthesis of a related molecule see: H. O. House, T M. Bare, W. E. Hanners, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2209.

Elemental Analysis for C₁₄H₁₆O (200.28), calc.: C, 83.96; H, 8.05; found: C, 83.69; H, 8.18; **M.p.:** 40-41 °C (pentane); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.26 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, *H*_{Ar}), 6.77 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, *H*_{Ar}), 6.67 (dd, 1H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.1 Hz, *H*_{Ar}), 3.84 (s, 1H, OCH₃), 3.19 (br s, 2H, ArCH₂), 2.42 (br s, 4H, CH₂), 1.80 (br s, 4H, CH₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 158.9 (*C*_{quart}), 147.7 (*C*_{quart}), 143.0 (*C*_{quart}), 135.7 (*C*_{quart}), 134.7 (*C*_{quart}), 123.517 (*HC*_{Ar}), 108.9 (*HC*_{Ar}), 103.7 (*HC*_{Ar}), 55.5 (OCH₃), 39.9 (ArCH₂), 26.0 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.2 (CH₂); **MS** (EI) *m/z* (%) 200 (*M*⁺, 100), 185 (8), 172 (63), 157 (21), 141 (18), 128 (31), 115 (27), 77 (8), 63 (8), 51 (8), 41 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2930s, 2881m, 2854m, 2831m, 1610s, 1581m, 1471s, 1435s, 1286m, 1209s, 1167s, 1034s; **R_f** 0.16 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 100/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 60 kPa H₂, 125 °C, 0 min, 1 K/min, 152 °C, 0 min, 10 K/min, 180 °C, 10 min): *t_R*: 34.0 min.



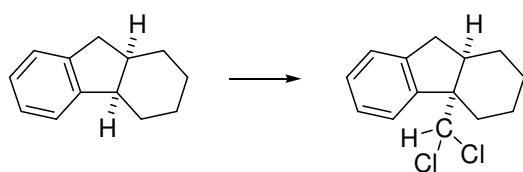
2-70: *cis*-6-methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a-heptahydro-9H-fluorene

The tetrasubstituted olefin (60 mg, 0.3 mmol) was dissolved in 1 mL of ethyl acetate in a glass vial with a stir bar. Pd/C (10% Pd; 10 mg) was added and the vial was put into an autoclave. The autoclave was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with H₂. The autoclave was sealed under 40 bar of H₂ pressure and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. After release of H₂ the solution was filtered over Celite®,

concentrated on a rotavap and dried under vacuum (10^{-1} mbar). The product was obtained as a colorless oil in quantitative yield (60 mg, 0.3 mmol).

For the asymmetric hydrogenation Ir-complex **1-03a** was used according to the general asymmetric hydrogenation procedure.

Elemental Analysis for $C_{14}H_{18}O$ (202.29), calc.: C, 83.12; H, 8.97; O, 7.91, found: C, 82.92; H, 8.94; $[\alpha]_D^{20} +30.7$ (c 1.20, $CHCl_3$, 93% *ee*); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.12 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 6.75 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H_{Ar}), 6.68 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, $J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.07 (q, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH), 2.79 (dd, 1H, $J = 6.5$ Hz, $J = 14.7$ Hz, $C_{Ar}CH_2$), 2.51 (dd, 1H, $J = 4.4$ Hz, $J = 14.7$ Hz, $C_{Ar}CH_2$), 2.48-2.40 (m, 1H, CH), 1.88-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.53 (m, 1H, CH_2), 1.51-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.20 (m, 3H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 158.5 (C_{Ar}), 148.6 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 125.5 (HC_{Ar}), 110.9 (HC_{Ar}), 109.1 (HC_{Ar}), 55.4 (OCH_3), 44.2 (CH), 40.3 (CH), 36.6 ($C_{Ar}CH_2$), 28.0 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.9 (CH_2), 22.6 (CH_2); **MS** (EI) m/z (%) 202 (M^+ , 79), 187 (6), 173 (11), 159 (100), 146 (12), 127 (14), 115 (25), 103 (12), 91 (13), 77 (13), 51 (8), 41 (10); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2920s, 2849m, 1609w, 1585w, 1487s, 1464w, 1448w, 1328w, 1286w, 1272m, 1232w, 1178w, 1032w; **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H_2 , 125 $^\circ C$, 0 min, 1 K/min, 152 $^\circ C$, 0 min, 10 K/min, 180 $^\circ C$, 10 min): $t_{R(-)}$: 24.9 min, $t_{R(+)}$: 25.4 min.

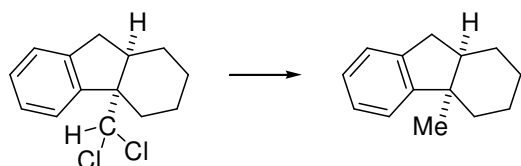


2-45: 4a-(dichloromethyl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-fluorene

Benzyltriethylammonium chloride (13 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq.) and NaOH-pellets (550 mg, 13.67 mmol, 12 eq.) were added to a two-neck round-bottom flask under argon. To this was added at 0 $^\circ C$ a solution of the hexahydrofluorene (196 mg, 1.14 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (0.16 mL) and then chloroform (0.54 mL, 6.84 mmol, 6 eq.). After 10 min stirring at 0 $^\circ C$ the cooling bath was removed and the mixture was stirred at r.t. over night (18 h). Then 5 mL of water and 5 mL of MTBE were added. The aqueous phase was extracted with MTBE (2 \times) and the combined organic phases were washed with a saturated solution of NH_4Cl and then with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed on a rotavap and the crude product was distilled in a Kugelrohr-oven (155 $^\circ C$, 10^{-1} mbar). The product was obtained as a brownish oil (222 mg, 0.87 mmol, 77%).

1H -NMR (250.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.34-7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 5.71 (s, 1H, $CHCl_2$), 3.13 (dd, 1H, $J = 6.1$ Hz, $J = 16.0$ Hz, $PhCH_2$), 2.74-2.65 (m, 1H, $PhCH_2$), 2.44-2.32 (m, 2H, $PhCH_2CH$, CH_2), 2.12-2.00 (m, 1H, CH_2), 1.81-1.63 (m, 2H, CH_2), 1.54-1.46 (m, 1H, CH_2), 1.30-1.21 (m, 1H, CH_2), 1.13-1.02 (m, 1H, CH_2), 1.00-0.88 (m, 1H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 143.4 (C_{Ar}), 142.8 (C_{Ar}), 127.9 (HC_{Ar}), 126.1 (HC_{Ar}), 126.0 (HC_{Ar}), 125.9 (HC_{Ar}), 80.5 ($CHCl_2$), 58.5 ($CCHCl_2$), 42.8

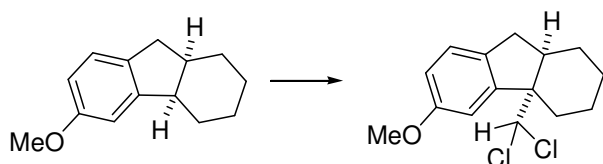
(PhCH₂CH), 36.6 (PhCH₂), 29.8 (CH₂), 24.7 (CH₂), 23.7 (CH₂), 21.3 (CH₂); **MS** (EI) *m/z* (%) 254 (M⁺, 0.5), 171 (100), 141 (15), 129 (40), 115 (17), 91 (9), 55 (6), 41 (5).



2-46: 4a-methyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-fluorene

The dichloromethylhexahydrofluorene (200 mg, 0.787 mmol) was dissolved in 5 mL of methanol and added into a glass insert for a high pressure steel autoclave. Triethylamine (1.3 mL, 0.94 g, 9.33 mmol) and 78 mg Pd/C (10% Pd *w/w*) were added. The autoclave was sealed, purged with H₂ and a pressure of 50 bar was applied. After stirring for 5 h at r.t., the pressure was released and the reaction mixture was filtered through a disposable HPLC-filter (CHROMAFIL[®] O-20/15 MS, pore size 20 μm). The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was taken up in MTBE and washed with a 6% aqueous HCl-solution. The aqueous phase was extracted with MTBE and the combined organic phases were dried over MgSO₄. The solvent was removed on a rotavap and the yellow residue was filtered through a plug of silica gel (0.5 cm×2 cm, eluent: pentane). The product was obtained as a colorless oil (99.6 mg, 535 μmol, 68%). The analytical data of the product closely matched published data.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 7.25-7.12 (m, 4H, H_{Ar}), 2.93 (dd, 1H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 15.4 Hz, PhCH₂), 2.70 (dd, 1H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 15.4 Hz, PhCH₂), 2.15-2.09 (m, 1H, PhCH₂CH), 1.76-1.65 (m, 2H, CH₂), 1.54-1.33 (m, 6H, CH₂), 1.27 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 152.6 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 126.1 (HC_{Ar}), 125.9 (HC_{Ar}), 125.2 (HC_{Ar}), 121.6 (HC_{Ar}), 46.3 (PhCH₂CH), 45.3 (CCH₃), 35.6 (CH₂), 35.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.7 (CH₃), 22.9 (CH₂), 22.2 (CH₂); **MS** (EI), *m/z*: 186 (M⁺, 36), 171 (99), 143 (97), 129 (100), 115 (74), 91 (20), 77 (17), 63 (16), 51 (20), 41 (35); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3066s, 3016s, 2921m, 2849m, 1475s, 1461s, 1447m, 1372s, 1358s, 1317s, 1225s, 1210s, 1020s, 936s, 753m, 727m, 708s, 641m, 628m, 616m.

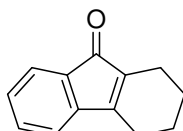


4a-(dichloromethyl)-6-methoxy-1,2,3,4,4a,9,9a-heptahydro-9H-fluorene

Synthesized as described for compound **2-45** from 238 mg (1.18 mmol) of tricycle **2-70**. The product was obtained as a yellow oil (215 mg, 0.75 mmol, 64%).

C₁₅H₁₈Cl₂O (285.21); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 7.14 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.87 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_{Ar}), 6.79 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 5.70 (s, 1H, CHCl₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (dd, 1H, *J* = 6.1 Hz, *J* = 15.5 Hz), 2.69 (dtd, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 10.9 Hz), 2.32 (m, 2H), 2.04 (ddd, 1H, *J* = 4.3 Hz, *J* = 12.6 Hz,

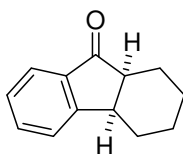
$J = 14.1$ Hz), 1.69 (m, 2H), 1.51 (ddd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 12.1$ Hz), 1.25 (m, 1H), 1.12 (tdd, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 12.2$ Hz, $J = 24.9$ Hz), 0.98 (dddd, 1H, $J = 3.8$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 12.3$ Hz, $J = 13.6$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 158.4$ (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 126.3 (HC_{Ar}), 113.4 (HC_{Ar}), 112.0 (HC_{Ar}), 80.5 (CHCl_2), 58.6 (CCHCl_2), 55.5 (OCH_3), 43.4 (CH_2CH), 35.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2$), 29.8 (CH_2), 24.7 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.4 (CH_2); **MS** (EI), m/z : 286 (M^+ , 6), 284 (M^+ , 9), 201 ($[\text{M}-\text{CHCl}_2]^+$, 100), 159 (20), 115 (13); **R_f** 0.14 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 100/1)



2-64: 1,2,3,4-tetrahydrofluoren-9-one

Synthesized according to: W. E. Parham, L. J. Czuba, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1899.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$, (184.23); **M.p.**: 40 °C, ^1H -NMR (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.35 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_{Ar}), 7.29 (ddd, 1H, $J = 1.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.14 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}), 6.93 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, H_{Ar}), 2.43 (tt, 2H, $J = 2.8$ Hz, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 2.23 (tt, 2H, $J = 2.8$ Hz, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 1.84-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.76-1.69 (m, 2H, CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 197.5 ($\text{C}=\text{O}$), 158.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}=\text{C}$), 144.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}=\text{C}$), 133.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}=\text{O}$), 133.0 (HC_{Ar}), 131.6 ($\text{C}=\text{CCO}$), 128.1 (HC_{Ar}), 121.6 (HC_{Ar}), 118.1 (HC_{Ar}), 22.8 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.6 (CH_2); **MS** (EI) m/z (%) 184 (M^+ , 100), 166 (24), 156 (34), 141 (27), 128 (72), 115 (32), 102 (15), 77 (21), 63 (22), 51 (27); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DETTBuSil (Brebhubler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 90 kPa H_2 , 135 °C, 20 min, 2 K/min, 180 °C, 10 min): $t_{\text{R}(1)}$: 24.8 min.



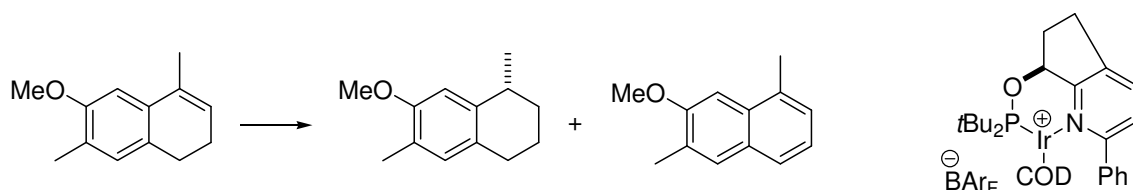
2-60: *cis*-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluoren-9-one

The racemate was synthesized according to: H. O. House, V. Paragamian, R. S. Ro, D. J. Wluka, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1457.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$ (186.25); ^1H -NMR (400.1 MHz, CDCl_3 , 300K): δ (ppm) 7.75 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.57 (dt, 1H, $J = 0.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 7.45 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.36 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 3.39 (td, 1H, $J = 6.6$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 2.76 (dt, 1H, $J = 4.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 2.15-2.06 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$, $\text{C}=\text{OCH}$), 1.80-1.71 (m, 1H, CH_2), 1.61-1.46 (m, 2H, CH_2), 1.44-1.33 (m, 1H, CH_2), 1.28-1.15 (m, 2H, CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 300K): δ (ppm) 207.8 ($\text{C}=\text{O}$), 158.3 (CHC_{Ar}), 135.6 ($\text{C}=\text{OC}_{\text{Ar}}$), 134.2 (HC_{Ar}), 127.2 (HC_{Ar}), 124.9 (HC_{Ar}), 123.9 (HC_{Ar}), 48.5 ($\text{C}=\text{OCH}$), 38.8 ($\text{C}=\text{OCHCH}$), 31.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHCH}_2$), 23.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.5 (CH_2); **MS** (EI) m/z (%) 186 (M^+ , 100), 168 (29), 157 (50), 145 (62), 132 (19), 131 (18), 130 (14), 129 (25), 128 (20), 115 (35); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3070w, 3024w, 2924s, 2854m,

1705vs, 1605m, 1466m, 1327m, 1288m, 1234m, 1211m, 1180m, 1150w, 1072w, 1011w, 972m, 895m, 849w, 825w, 756s, 717w, 656w; **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 90 kPa H₂, 135 °C, 20 min, 2 K/min, 180°C, 10 min): t_{R(1)}: 18.4 min; t_{R(2)}: 18.8 min.

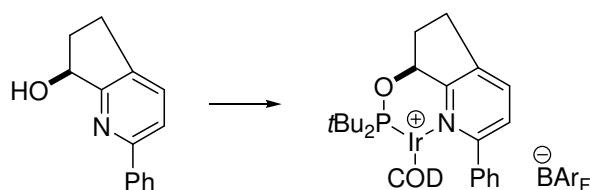
9.4 Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 3



3-02: (*R*)-7-methoxy-1,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

In a glove box an autoclave was loaded with Ir-catalyst **3-06a** (23.0 mg, 15.0 μmol , 0.75 mol%) and then a solution of the dihydronaphthalene (380 mg, 2.02 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) was added. The autoclave was sealed and purged three times with H_2 and a pressure of 50 bar was applied. The reaction was stirred for 3 h at room temperature and the pressure was slowly released. The solvent was removed under reduced pressure. The yellow residue was diluted with pentane (6 mL) and the solution was filtered through a plug of silica gel ($h \times d = 4 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$). The colorless solution was directly used for GC analysis, and showed a conversion of >99%. The product had an enantiomeric excess of 90% *ee* and 3% of 7-methoxy-1,6-dimethylnaphthalene were found (GC). The solvent was removed under reduced pressure to give a mixture of the tetraline and the naphthalene (378 mg, 98%) in a 97:3 ratio (calculated by CG and NMR analyses).

HRMS (ESI) calcd. for $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O} + \text{Na}]^+$ 213.1255; found: 213.1252; $[\alpha]_D^{20} -15.5$ (*c* 1.04, CHCl_3 , 90% *ee*); **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.82 (s, 1H); 6.65 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.28 (d, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 155.8 (C_{Ar}), 140.3 (C_{Ar}), 131.1 (HC_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 124.0 (C_{Ar}), 109.6 (HC_{Ar}), 55.4 (CH_3), 32.6 (CH), 31.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.0 (CH_3), 20.6 (CH_2), 15.7 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 190 (M^+ , 57), 175 (100); **IR** (film) 2928, 2854, 1617, 1508, 1250; **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm , 25 m, 60 kPa H_2 , 120 $^\circ\text{C}$, 1 min, 1 K/min, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}(\text{R})}$: 20.6 min; $t_{\text{R}(\text{S})}$: 21.4 min; $t_{\text{R}(\text{starting material})}$: 23.9 min, $t_{\text{R}(\text{naphthalene})}$: 27.4 min.



3-06a: (*S*)-7-(di-tert-butylphosphinoxy)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate

A 50 mL Schlenk tube with a magnetic stirrer and a ground glass stopper were dried in an oven over night. The glass ware was assembled hot and cooled down under vacuum. The flask was backfilled with argon and the pyridyl alcohol (0.90 g, 4.26 mmol, 1.00 eq) was added. The Schlenk flask was evacuated again and backfilled with argon. The glass stopper was exchanged with a rubber septum and 4 mL of THF (dry, degassed) and 1 mL of DMF (dry, degassed) were added. To this solution was added the chlorophosphine (770 mg, 4.26 mmol, 1.00 eq) followed by 5 mL of THF (dry, degassed). The septum was removed and NaH

(washed with pentane, 250 mg, 10.4 mmol, 2.45 eq) was added. A bubbler was put on top of the Schlenk flask and the mixture was stirred for 14 h at room temperature. A slight stream of argon was maintained during this time. The reaction progress was checked by ^{31}P -NMR-spectroscopy by addition of 0.3 mL of the reaction mixture to 0.2 mL of C_6D_6 in a NMR tube sealed with a rubber septum (argon atmosphere). The NMR showed full conversion of the $t\text{Bu}_2\text{PCl}$ and the sample was transferred to the reaction mixture. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was suspended in 2 mL of toluene (dry, degassed). A sintered Schlenk frit with a rubber septum was put on top of another Schlenk flask with a magnetic stirrer, and the filter was charged with *Celite*[®] (hxd, 3 cm×2 cm). Vacuum was applied (from the connection Schlenk flask/Schlenk line). When the final vacuum was reached (10^{-1} mbar) the connection to the Schlenk line was closed and the frit and the flask were backfilled with argon (from the connection Schlenk frit/Schlenk line). This process was repeated 3 times. Then the crude product was filtered through the *Celite*[®] plug, the reaction flask was rinsed 3 times with 2 mL of toluene and the *Celite*[®] plug was rinsed with another 20 mL of toluene (a slight vacuum was applied at the Schlenk flask). The Schlenk frit was removed and the Schlenk flask closed with a ground glass stopper. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was taken up in 5 mL of CH_2Cl_2 .

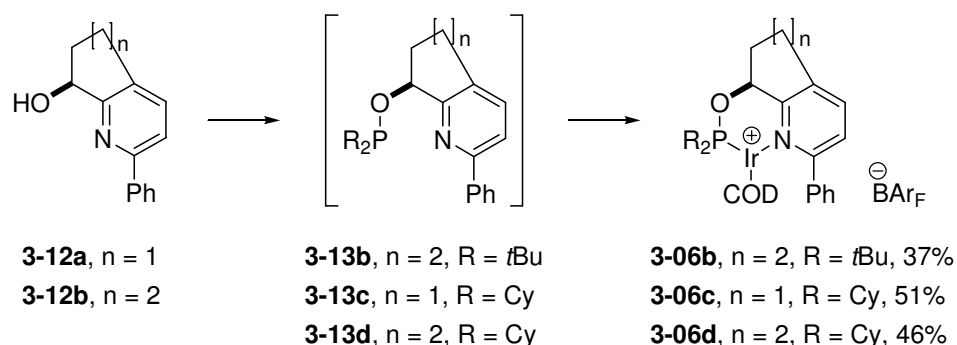
To a two necked round bottom flask (50 mL) equipped with a reflux condenser, and a bubbler with connection to a Schlenk line and a magnetic stirrer $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.43 g, 2.13 mmol, 0.50 eq) was added. Vacuum was applied and the system was backfilled with argon. CH_2Cl_2 (10 mL) was added and the mixture was stirred until all $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ was dissolved. Then the ligand-solution was added and the reaction flask was rinsed 3 times with 1 mL of CH_2Cl_2 and the mixture was heated to reflux for one hour.

The reaction progress was checked by ^{31}P -NMR-spectroscopy by addition of 0.3 mL of the reaction mixture to 0.2 mL of CD_2Cl_2 in a NMR tube. The NMR showed full conversion of the ligand and the sample was injected back into the reaction mixture. NaBAR_F (4.16 g, 4.69 mmol, 1.10 eq) was added at room temperature as a solid and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was poured into a round bottom flask (250 mL) containing a mixture of 10 g silica gel and 40 mL of CH_2Cl_2 . The reaction flask was rinsed with 3×5 mL of CH_2Cl_2 the solvent was removed on a rotary evaporator and the product coated on silica was dried at 10^{-1} mbar for 30 min. This material was then loaded on a silica gel column (hxd, 20 cm×6.5 cm, diethyl ether) and the column was eluted with diethyl ether until the product started to elute from the column (approx. 250 mL). Then the eluent was changed to CH_2Cl_2 (approx. 400 mL) and the iridium complex was eluted from the column. Hexane (approx. 200 mL) was added to the fraction containing the iridium complex and the solvent was slowly concentrated on a rotary evaporator. to approx. 25 mL. During this process the complex started to crystallize. The mother liquor was decanted and the residue was washed with 10 mL of hexane and dried under vacuum (10^{-1} mbar) for one hour. The product was obtained as an orange solid (5.11 g, 3.36 mmol, 79% (based on the pyridyl alcohol).

For full characterization data see: S. Kaiser, Dissertation, Universität Basel, 2005.

Elemental Analysis for $\text{C}_{62}\text{H}_{54}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$ (1519.06 g/mol); calc.: C, 49.02; H, 3.58; N, 0.92; found: C, 49.06; H, 3.46; N, 0.70; $[\alpha]_\text{D}^{20}$ -52 (c 0.08, CHCl_3); **MS** (+ESI) m/z (%) 656

([M–BAR_F]⁺, 100%); ³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 142.8; ¹⁹F{¹H}-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) –63.5.



According to the procedure above the ligands **3-13b**, **3-13c** and **3-13d** were prepared from 100 mg (1.00 eq) of the corresponding pyridyl alcohol, NaH (1.30 eq) and the corresponding chlorophosphine (1.00 eq) in a mixture of 0.1 mL of DMF and 0.9 mL of THF.

3-13b: ³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, C₆D₆): δ (ppm) 154.4;

3-13c: ³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, C₆D₆): δ (ppm) 147.5;

3-13d: ³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, C₆D₆): δ (ppm) 142.8;

The complexes **3-06b**, **3-06c** and **3-06d** were synthesized according to the procedure above using the corresponding crude ligand in 8 mL of CH₂Cl₂, [Ir(COD)Cl]₂ (0.50 eq) in 2 mL of CH₂Cl₂ and NaBAR_F (1.20 eq). The complexes were obtained as orange solids in 37-51% yield.

3-06b: ³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 133.5;

3-06c: ³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 118.3;

3-06d: ³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 112.4.

For full characterization data see: S. Kaiser, Dissertation, Universität Basel, **2005**.

9.5 Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 4

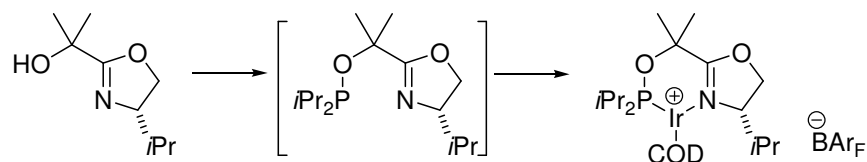
For the synthesis of the oxazolanyl alcohols **4-01a** and **4-01b** see: R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Synlett* **1999**, 1814; L. N. Pridgen, G. J. Miller, *Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1223; J. V. Allen, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 277.

General Procedure for the synthesis of Alkyl₂P-Iridium-SimplePHOX complexes:

In a glove box the chlorophosphine (R₂PCl), NaH and a magnetic stir bar were added to a dry Schlenk tube. Outside the glove box THF (0.9 mL), DMF (0.1 mL) and the oxazolanyl alcohol were added under an argon atmosphere. The mixture was stirred at r.t. over night and the reaction progress was checked by ³¹P-NMR (see table below). The solvent was removed *in vacuo*, the residue was suspended in 2 mL of toluene (dry, degassed) and filtered through a disposable HPLC-syringe filter (CHROMAFIL[®] O-20/15 MS, pore size 20 μm). The reaction flask was rinsed with toluene (2×2 mL). The solvent was removed *in vacuo* and the crude ligand was dissolved in 3 mL of CH₂Cl₂. This solution was added drop wise under stirring to a solution of [Ir(COD)Cl]₂ in CH₂Cl₂ (1 mL). The resulting solution was refluxed for 1 h and cooled down to room temperature. NaBAR_F was added and the mixture was stirred for 30 min. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Filtration over silica gel (40 g; h×d: 15×2.5 cm, 1st: 150 mL of MTBE, 2nd: 150 mL of CH₂Cl₂) gave the iridium complexes as orange solids. The complexes were dissolved in a minimum of ether, filtered through a cotton plug and precipitated by addition of pentane. Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by layering a CH₂Cl₂-solution of the complex (**4-03b**, **4-03e** and **4-03f**) with pentane.

³¹P-NMR-shifts in ppm of starting materials and ligands for reaction control (C₆D₆; 162.0 MHz, 300 K):

	<i>i</i> Pr ₂ PCl	Cy ₂ PCl	<i>t</i> Bu ₂ PCl	4-02a	4-02b	4-02c	4-02d	4-02e	4-02f
δ	130.7	120.2	139.9	124.3	128.8	119.4	119.5	136.1	135.7

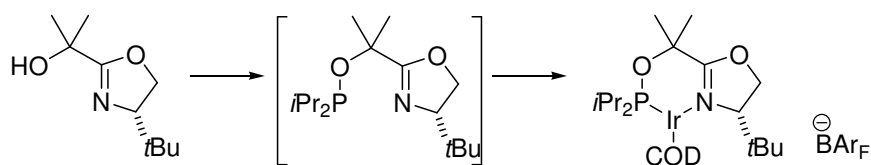


4-03a: (*S*)-2-(2-(diisopropylphosphinoxy)propan-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole-η⁴-(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate

Synthesized according to the general procedure from *i*Pr₂PCl (75.2 mg, 493 μmol, 1.00 eq), NaH (24.0 mg, 1.04 mmol, 2.10 eq), **4-01a** (88.8 mg, 479 μmol, 0.97 eq), [Ir(COD)Cl]₂ (169 mg, 250 μmol, 0.51 eq) and NaBAR_F (500 mg, 564 μmol, 1.14 eq). The complex was obtained in 34% yield (238 mg, 161 μmol) as an orange solid.

Elemental Analysis for C₅₅H₅₄BF₂₄IrNO₂P (1450.99) calc.: C, 45.53; H, 3.75; N, 0.97; found: C, 45.56; H, 3.56; N, 0.92; [α]_D²⁰ +38 (c 0.23, CHCl₃); ¹H-NMR (500.1 MHz, CD₂Cl₂,

300 K): δ (ppm) 7.73 (s, 8H, H_{Ar-o}), 7.58 (s, 4H, H_{Ar-p}), 5.11-5.06 (m, 1H, COD-CH), 4.74-4.69 (m, 1H, COD-CH), 4.62 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, $J = 9.8$ Hz, OCH₂), 4.38 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 9.8$ Hz, OCH₂), 3.98 (m, 2H, NCH, COD-CH), 3.58-3.53 (m, 1H, COD-CH), 2.49-2.31 (m, 5H, PCH(CH₃)₂, 4×COD-CH₂), 2.21-2.11 (m, 2H, COD-CH₂, PCH(CH₃)₂), 2.08-2.01 (m, 1H, COD-CH₂), 1.97-1.91 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.87 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.76-1.68 (m, 2H, COD-CH₂), 1.62 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.35-1.15 (m, 12H, PCH(CH₃)₂), 1.16 (m, 6H, PCH(CH₃)₂), 1.04 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.83 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 175.4 (d, $J = 5$ Hz, C=N), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, C_{Ar, ipso}), 134.5 (HC_{Ar-o}), 128.6 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 31$ Hz, C_{Ar-m}), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, CF₃), 117.2 (sept, $J = 4$ Hz, HC_{Ar-p}), 96.6 (d, $J = 11$ Hz, COD-CH), 93.8 (d, $J = 12$ Hz, COD-CH), 77.6 (d, $J = 6$ Hz, C(CH₃)₂), 70.8 (OCH₂), 69.6 (NCH), 60.9 (COD-CH), 60.3 (COD-CH), 35.6 (d, $J = 3$ Hz, COD-CH₂), 31.7 (CH(CH₃)₂), 31.6 (d, $J = 3$ Hz, C(CH₃)₂), 31.5 (d, $J = 35$ Hz, PCH(CH₃)₂), 31.1 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 29.4 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 28.1 (d, $J = 32$ Hz, PCH(CH₃)₂), 25.5 (d, $J = 6$ Hz, C(CH₃)₂), 25.4 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 19.1 (CH(CH₃)₂), 18.2 (PCH(CH₃)₂), 18.1 (d, $J = 4$ Hz, PCH(CH₃)₂), 17.7 (PCH(CH₃)₂), 15.8 (d, $J = 3$ Hz, PCH(CH₃)₂), 14.4 (CH(CH₃)₂); ³¹P{¹H}-NMR (162.0 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 122.1; ¹⁹F{¹H}-NMR (367.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; MS (+ESI) m/z (%) 588 ([M-BArF]⁺, 100); IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2980w, 2946w, 2888w, 1610m, 1466w, 1354s, 1270s, 1162s, 1114s, 1001m, 958m, 885s, 839s, 744m, 716s, 667s.

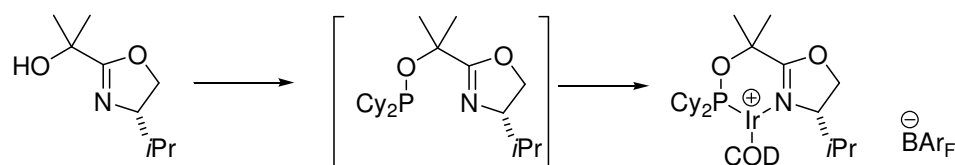


4-03b: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-(diisopropylphosphinoxy)propan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I) -tetrakis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate

Synthesized according to the general procedure from *i*Pr₂P-Cl (73.0 mg, 478 μ mol, 0.95 eq), NaH (24.0 mg, 1.04 mmol, 2.00 eq), **4-01b** (93.2 mg, 503 μ mol, 1.00 eq), [Ir(COD)Cl]₂ (169 mg, 250 μ mol, 0.52 eq) and NaBArF (532 mg, 600 μ mol, 1.26 eq) were used for the complex synthesis. The complex was obtained in 57% yield (415 mg, 283 μ mol) as an orange solid.

Elemental Analysis for C₅₆H₅₆BF₂₄IrNO₂P (1465.01) calc.: C 45.91, H 3.85, N 0.96; found: C 46.00, H 3.57, N 0.95; [α]_D²⁰ +59 (*c* 0.21, CHCl₃); ¹H-NMR (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 7.74 (s, 8H, H_{Ar-o}), 7.58 (s, 4H, H_{Ar-p}), 5.09-5.03 (m, 1H, COD-CH), 4.79-4.73 (m, 1H, COD-CH), 4.72 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 10.1$ Hz, OCH₂), 4.37 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, OCH₂), 4.23 (br s, 1H, COD-CH), 3.87 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, $J = 9.3$ Hz, NCH), 3.64-3.56 (m, 1H, COD-CH), 2.60-2.52 (m, 1H, COD-CH₂), 2.49-2.24 (m, 5H, 2×PCH(CH₃)₂, 3×COD-CH₂), 2.20-2.10 (m, 1H, COD-CH₂), 2.04-1.95 (m, 1H, COD-CH₂), 1.99 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.71-1.62 (m, 2H, COD-CH₂), 1.61 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.37-1.26 (m, 6H, PCH(CH₃)₂), 1.26-1.14 (m, 6H, PCH(CH₃)₂), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 176.5 (d, $J = 4$ Hz, C=N), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, C_{Ar, ipso}), 134.5 (HC_{Ar-o}), 128.6 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 32$ Hz, C_{Ar-m}), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, CF₃),

117.1 (sept, $J = 4$ Hz, $\text{HC}_{\text{Ar-p}}$), 96.7 (d, $J = 11$ Hz, COD-CH), 94.1 (d, $J = 12$ Hz, COD-CH), 77.7 (d, $J = 6$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 72.8 (NCH), 71.9 (OCH₂), 60.5 (COD-CH), 58.7 (COD-CH), 36.7 (d, $J = 3$ Hz, COD-CH₂), 33.8 (d, $J = 33$ Hz, PCH(CH₃)₂), 33.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.8 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 31.6 (d, $J = 4$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.2 (d, $J = 31$ Hz, PCH(CH₃)₂), 28.8 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 25.3 (d, $J = 6$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.1 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 17.9 (d, $J = 4$ Hz, PCH(CH₃)₂), 17.7 (PCH(CH₃)₂), 17.4 (PCH(CH₃)₂), 16.5 (d, $J = 1$ Hz, PCH(CH₃)₂); ³¹P{¹H}-NMR (202.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 122.6; ¹⁹F{¹H}-NMR (367.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; MS (+ESI) m/z (%) 602 ([M-BAr_F]⁺, 100); IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2976w, 2942w, 2841w, 1779w, 1612m, 1473w, 1354s, 1270s, 1165s, 1117s, 1001m, 970m, 955m, 886s, 839s, 759m, 717s, 668s.

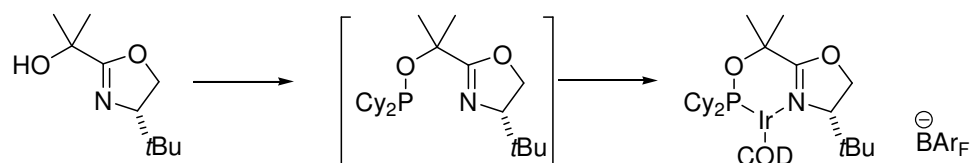


4-03c: (*S*)-2-(2-(dicyclohexylphosphinoxy)propan-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

Following the general procedure 325 mg of the crude ligand were obtained from Cy₂PCl (233 mg, 1.00 mmol, 1.10 eq), NaH (31.2 mg, 1.30 mmol, 1.43 eq) and **4-01a** (155 mg, 910 μmol , 1.00 eq). The crude ligand (162 mg, 440 μmol , 1.00 eq), [Ir(COD)Cl]₂ (148 mg, 220 μmol , 1.00 eq) and NaBAr_F (508 mg, 573 μmol , 1.30 eq) were used for the complex synthesis. The complex was obtained in 34% yield (457 mg, 310 μmol) as an orange solid.

Elemental Analysis for C₆₁H₆₂BF₂₄IrNO₂P, (1531.11) calc.: C, 47.85; H, 4.08; N, 0.91; found: C, 47.70; H, 3.88; N, 0.77; [α]_D²⁰ +38 (c 0.22, CHCl₃); ¹H-NMR (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 7.73 (s, 8H, $H_{\text{Ar-o}}$), 7.57 (s, 4H, $H_{\text{Ar-p}}$), 5.06-5.01 (m, 1H, COD-CH), 4.71-4.65 (m, 1H, COD-CH), 4.62 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, $J = 9.7$ Hz, OCH₂), 4.38 (dd, 1H, $J = 9.7$ Hz, $J = 9.7$ Hz, OCH₂), 3.99-3.93 (m, 2H, NCH, COD-CH), 3.54-3.49 (m, 1H, COD-CH), 2.48-2.37 (m, 2H, COD-CH₂), 2.37-2.28 (m, 2H, COD-CH₂), 2.22-2.11 (m, 2H, PCH, COD-CH₂), 2.08-2.01 (m, 1H, COD-CH₂), 2.00-1.91 (m, 3H, CH(CH₃)₂, 2×Cy-CH₂), 1.90-1.81 (m, 9H, PCH, C(CH₃)₂, 5×Cy-CH₂), 1.77-1.65 (m, 5H, 1×COD-CH₂, 4×Cy-CH₂), 1.61 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45-1.14 (m, 10H, COD-CH₂, 9×Cy-CH₂), 1.05 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.85 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 175.5 (d, $J = 5$ Hz, C=N), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, $C_{\text{Ar, ipso}}$), 134.5 ($\text{HC}_{\text{Ar-o}}$), 128.5 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 32$ Hz, $C_{\text{Ar-m}}$), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, CF₃), 117.1 (sept, $J = 4$ Hz, $\text{HC}_{\text{Ar-p}}$), 95.9 (d, $J = 11$ Hz, COD-CH), 93.2 (d, $J = 12$ Hz, COD-CH), 77.7 (d, $J = 6$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 70.8 (OCH₂), 69.5 (NCH), 60.9 (COD-CH), 60.4 (COD-CH), 41.3 (d, $J = 35$ Hz, PCH), 38.6 (d, $J = 31$ Hz, PCH), 35.6 (d, $J = 3$ Hz, COD-CH₂), 31.7 (CH(CH₃)₂), 31.6 (d, $J = 4$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 31.1 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 29.5 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 28.8 (d, $J = 3$ Hz, Cy-CH₂), 28.6 (d, $J = 1$ Hz, Cy-CH₂), 28.3 (Cy-CH₂), 26.5-26.2 (m, 5×Cy-CH₂), 25.6 (m, 2×Cy-CH₂), 25.5 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 25.4 (d, $J = 6$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.2 (CH(CH₃)₂), 14.4 (CH(CH₃)₂); ³¹P{¹H}-NMR (162.0 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 114.1; ¹⁹F{¹H}-NMR (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; MS (+ESI) m/z (%) 668 ([M-BAr_F]⁺, 100); IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹])

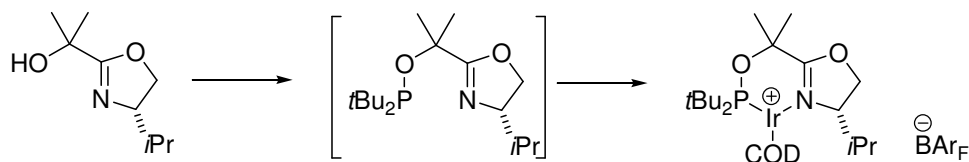
2947w, 2867w, 1610m, 1456w, 1350s, 1269s, 1164m, sh, 1119s, 953m, 886m, 838m, 762m, 714s, 680s, 667s.



4-03d: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-(dicyclohexylphosphinoxy)propan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate

Following the general procedure 340 mg of the crude ligand were obtained from Cy_2PCl (212 mg, 0.91 mmol, 1.02 eq), NaH (33.0 mg, 1.30 mmol, 1.46 eq) and **4-01b** (165 mg, 890 μmol , 1.00 eq). The crude ligand (220 mg, 577 μmol , 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (194 mg, 288 μmol , 0.50 eq) and NaBAr_F (665 mg, 750 μmol , 1.30 eq) were used for the complex synthesis. The complex was obtained in 27% yield (366 mg, 237 μmol) as an orange solid.

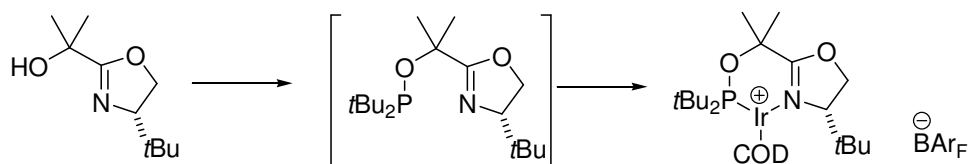
Elemental Analysis for $\text{C}_{62}\text{H}_{64}\text{BF}_{24}\text{IrNO}_2\text{P}$, (1545.14) calc.: C, 48.19; H, 4.17; N, 0.91; found: C, 48.05; H, 3.90; N, 0.68; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +53$ (c 0.27, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (500.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 7.73 (s, 8H, $H_{\text{Ar-o}}$), 7.57 (s, 4H, $H_{\text{Ar-p}}$), 5.01-4.96 (m, 1H, COD-CH), 4.75-4.69 (m, 2H, OCH_2), 4.37 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 9.3$ Hz, OCH_2), 4.22-4.17 (m, 1H, COD-CH), 3.85 (dd, 1H, $J = 3.0$ Hz, $J = 9.3$ Hz, NCH), 3.63-3.58 (m, 1H, COD-CH), 2.53 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 15.4$ Hz, COD- CH_2), 2.47-2.39 (m, 1H, COD- CH_2), 2.34-2.30 (m, 2H, COD- CH_2), 2.22-2.13 (m, 3H, $1\times\text{PCH}$, $\text{Cy-CH}_2/\text{COD-CH}_2$), 2.09-1.96 (m, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $1\times\text{PCH}$, $1\times\text{COD-CH}_2$, $\text{Cy-CH}_2/\text{COD-CH}_2$), 1.91-1.82 (m, 4H, $\text{Cy-CH}_2/\text{COD-CH}_2$), 1.78-1.68 (m, 3H, $\text{Cy-CH}_2/\text{COD-CH}_2$), 1.68-1.60 (m, 2H, $1\times\text{COD-CH}_2$, $1\times\text{Cy-CH}_2$), 1.59 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52-1.37 (m, 3H, $\text{Cy-CH}_2/\text{COD-CH}_2$), 1.37-1.13 (m, 7H, Cy-CH_2), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 176.6 (d, $J = 4$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar, ipso}}$), 134.5 ($\text{HC}_{\text{Ar-o}}$), 128.5 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 32$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, CF_3), 117.1 (sept, $J = 4$ Hz, $\text{HC}_{\text{Ar-p}}$), 96.0 (d, $J = 11$ Hz, COD-CH), 93.7 (d, $J = 12$ Hz, COD-CH), 77.7 (d, $J = 6$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 72.7 (NCH), 72.0 (OCH_2), 60.1 (COD-CH), 58.7 (COD-CH), 44.9 (d, $J = 32$ Hz, PCH), 40.8 (d, $J = 30$ Hz, PCH), 36.5 (d, $J = 3$ Hz, COD- CH_2), 33.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 (d, $J = 2$ Hz, COD- CH_2), 31.6 (d, $J = 4$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.9 (d, $J = 1$ Hz, CH_2), 28.5 (d, $J = 4$ Hz, CH_2), 28.1 (d, $J = 1$ Hz, CH_2), 27.6 (d, $J = 2$ Hz, CH_2), 27.0 (d, $J = 1$ Hz, CH_2), 26.8 (d, $J = 8$ Hz, CH_2), 26.7 (d, $J = 5$ Hz, CH_2), 26.6 (d, $J = 9$ Hz, CH_2), 26.5 (d, $J = 10$ Hz, CH_2), 25.7 (d, $J = 1$ Hz, CH_2), 25.6 (d, $J = 1$ Hz, CH_2), 25.1 (d, $J = 6$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.2 (d, $J = 1$ Hz, COD- CH_2); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 110.7; **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 682 ($[\text{M}-\text{BAr}_\text{F}]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2941w, 2859w, 1609m, 1351s, 1296s, 1159m, sh, 1121s, 1002m, 899m, 885m, 838m, 744m, 715s, 681s, 668s.



4-03e: (*S*)-2-(2-(di-tert-butylphosphinoxy)propan-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate

Following the general procedure 277 mg of the crude ligand were obtained from $t\text{Bu}_2\text{PCl}$ (181 mg, 1.00 mmol, 1.10 eq), NaH (31.2 mg, 1.30 mmol, 1.42 eq) and **4-01a** (155 mg, 910 μmol , 1.00 eq). The crude ligand (124 mg, 393 μmol , 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (145 mg, 216 μmol , 0.55 eq) and NaBAR_F (448 mg, 506 μmol , 1.29 eq) were used for the complex synthesis. The complex was obtained in 51% yield (298 mg, 201 μmol) as an orange solid.

Elemental Analysis for $\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{BF}_{24}\text{IrNO}_2\text{P}$, (1479.04) calc.: C, 46.29; H, 3.95; N, 0.95; found: C, 46.25; H, 3.88; N, 0.83; $[\alpha]_D^{20} +45$ (c 0.11, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (500.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 7.73 (s, 8H, $H_{\text{Ar-o}}$), 7.57 (s, 4H, $H_{\text{Ar-p}}$), 5.01-4.95 (m, 1H, COD-CH), 4.65-4.60 (m, 2H, COD-CH, OCH_2), 4.44 (br s, 1H, COD-CH), 4.34 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, OCH_2), 4.05-3.99 (m, 2H, COD-CH, NCH), 2.46-2.30 (m, 3H, COD- CH_2), 2.25-2.15 (m, 2H, COD- CH_2), 2.07-1.93 (m, 2H, COD- CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.80 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.72-1.62 (m, 5H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $2 \times \text{COD-CH}_2$), 1.32 (s, 9H, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 1.30 (s, 9H, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 174.7 (d, $J = 5$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar, ipso}}$), 134.4 ($\text{HC}_{\text{Ar-o}}$), 128.5 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 31$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, CF_3), 117.1 (sept, $J = 4$ Hz, $\text{HC}_{\text{Ar-p}}$), 93.8 (d, $J = 11$ Hz, COD-CH), 90.2 (d, $J = 12$ Hz, COD-CH), 77.8 (d, $J = 8$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 70.3 (OCH_2), 69.3 (NCH), 61.7 (COD-CH), 60.3 (COD-CH), 43.0 (d, $J = 25$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 40.1 (d, $J = 25$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 35.3 (d, $J = 3$ Hz, COD- CH_2), 31.7 (d, $J = 1$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 31.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.8 (d, $J = 2$ Hz, COD- CH_2), 29.4 (d, $J = 5$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 29.4 (COD- CH_2), 28.4 (d, $J = 4$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (d, $J = 5$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.2 (d, $J = 2$ Hz, COD- CH_2), 19.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 133.1; **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 616 ($[\text{M-BAR}_F]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2979w, 2933w, 2895w, 2843w, 1611m, 1475w, 1353s, 1269s, 1169m,sh, 1122s, 1004m, 886m, 839m, 716s, 681s, 667s.



4-03f: (*S*)-4-tert-butyl-2-(2-(di-tert-butylphosphinoxy)propan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate

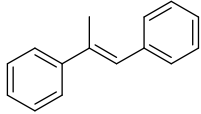
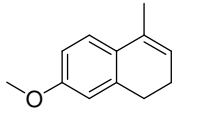
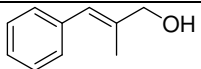
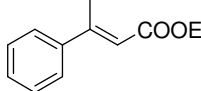
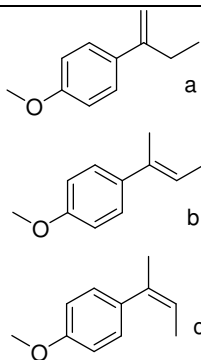
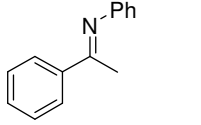
Following the general procedure 268 mg of the crude ligand were obtained from $t\text{Bu}_2\text{PCl}$ (179 mg, 0.99 mmol, 1.10 eq), NaH (28.0 mg, 1.16 mmol, 1.30 eq) and **4-01b** (166 mg, 896 μmol , 1.00 eq). The crude ligand (134 mg, 407 μmol , 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (152 mg,

226 μmol , 0.56 eq) and NaBAr_F (469 mg, 529 μmol , 1.30 eq). The complex was obtained in 38% yield (233 mg, 156 μmol) as an orange solid.

Elemental Analysis for $\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{BF}_{24}\text{IrNO}_2\text{P}$, (1493.07) calc.: C, 46.66; H, 4.05; N, 0.94; found: C, 46.62; H, 4.00; N, 0.84; $[\alpha]_D^{20}$ +81 (c 0.14, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (500.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 7.72 (s, 8H, $H_{\text{Ar-o}}$), 7.56 (s, 4H, $H_{\text{Ar-p}}$), 5.09-5.05 (m, 1H, COD-CH), 4.72 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.9$ Hz, OCH₂), 4.69-4.63 (m, 1H, COD-CH), 4.59-4.56 (m, 1H, COD-CH), 4.33 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, $J = 9.9$ Hz, OCH₂), 3.98 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.2$ Hz, NCH), 3.86-3.80 (m, 1H, COD-CH), 2.53 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 15.7$ Hz, COD-CH₂), 2.47-2.33 (m, 2H, COD-CH₂), 2.27 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J = 15.5$ Hz, COD-CH₂), 2.14 (td, 1H, $J = 9.4$ Hz, $J = 13.9$ Hz, COD-CH₂), 1.93 (td, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 13.3$ Hz, COD-CH₂), 1.84 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.68 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.62-1.45 (m, 2H, 2 \times COD-CH₂), 1.38-1.33 (m, 18H, 2 \times C(CH₃)₃, multiplicity due hindered rotation of the *t*Bu-groups), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100.6 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 176.0 (d, $J = 4$ Hz, C=N), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, $C_{\text{Ar, ipso}}$), 134.4 (HC_{Ar-o}), 128.5 (qq, $J = 31$ Hz, $J = 3$ Hz, $C_{\text{Ar-m}}$), 124.2 (q, $J = 272$ Hz, CF₃), 117.1 (sept, $J = 4$ Hz, HC_{Ar-p}), 94.8 (d, $J = 10$ Hz, COD-CH), 90.4 (d, $J = 13$ Hz, COD-CH), 78.0 (d, $J = 8$ Hz, C(CH₃)₂), 72.1 (OCH₂), 71.6 (NCH), 63.3 (COD-CH), 58.2 (COD-CH), 42.4 (d, $J = 25$ Hz, PC(CH₃)₃), 39.4 (d, $J = 25$ Hz, PC(CH₃)₃), 36.9 (d, $J = 4$ Hz, COD-CH₂), 34.1 (C(CH₃)₃), 32.4 (m, C(CH₃)₂, COD-CH₂), 29.7 (2 \times PC(CH₃)₃), 27.9 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 26.0 (d, $J = 6$ Hz, C(CH₃)₂), 25.1 (C(CH₃)₃), 23.1 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 137.9; **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 630 ([M-BAr_F]⁺, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2979w, 2931w, 2890w, 2840w, 1609m, 1471w, 1353s, 1270s, 1171m, 1121s, 1026m, 1005m, 886m, 839m, 743m, 716s, 681s, 667s.

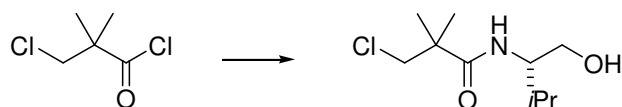
General Asymmetric Hydrogenation Procedure: A glass vial was loaded with the appropriate catalyst (0.001 mmol), a magnetic stir bar and 0.5 ml of a 0.2M substrate solution freshly prepared from the corresponding substrate and CH_2Cl_2 (degassed, dry). The glass vial was put into a high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) which was then sealed. The autoclave was attached to a high pressure hydrogen line and purged with H_2 (3 \times). The autoclave was sealed under the appropriate H_2 pressure (see Table) and the mixture was stirred at the appropriate pressure (see table) at room temperature (see table for reaction times). After release of H_2 the solution was concentrated in a stream of nitrogen, diluted with 5 ml of hexane, passed through a Chromafil O-20/15 organic stable syringe filter (0.2 μm pore size) or a small plug of silica gel (2 mm \times 3 mm in a Pasteur-pipette). The filtrate was directly analyzed for conversion (GC) and *ee* (GC or HPLC).

Analytical information for determination of conversion and enantiomeric excess

Substrate	Conversion	ee
	GC: achiral column, Restek Rtx-1701, 30 m, T-Program: 100 °C, 2 min, 7 °Cmin ⁻¹ -250 °C, 10 min, 60 kPa He Substrate: 21.0 min Product: 18.2 min	HPLC with UV-detector Column: Chiralcel OJ Heptane: <i>i</i> -Propanol: 99:1 0.5 mL min ⁻¹ , 20 °C Substrate: 28 min Product: 14 min (R), 24 min (S)
	GC: achiral column, Restek Rtx-1701, 30 m, T-Program: 100 °C, 2 min, 7 °Cmin ⁻¹ -250 °C, 10 min, 60 kPa He Substrate: 18.0 min Product: 16.7 min	HPLC with UV-detector Column: Chiralcel ODH Heptane: <i>i</i> -Propanol: 99.8:0.2 0.5 mL min ⁻¹ , 20 °C Substrate: 17.7 min Product: 12.6 min (R), 14.8 min (S)
	GC: achiral column, Restek Rtx-1701, 30 m, T-Program: 100 °C, 2 min, 7 °Cmin ⁻¹ -250 °C, 10 min, 60 kPa He Substrate: 15.7 min Product: 14.0 min	HPLC with UV-detector Column: Chiralcel ODH Heptane: <i>i</i> -Propanol: 95:5 0.5 mL min ⁻¹ , 40 °C Substrate: 18.5 min Product: 114.8 min (+), 16.8 min (-)
	GC: achiral column, Restek Rtx-1701, 30 m, T-Program: 100 °C, 2 min, 7 °Cmin ⁻¹ -250 °C, 10 min, 60 kPa He Substrate: 17.2 min Product: 15.0 min	HPLC with UV-detector Column: Chiralcel OBH Heptane: <i>i</i> -Propanol: 99.5:0.5 0.5 mL min ⁻¹ , 20 °C Substrate: 23.6 min Product: 14.8 min (R), 17.3 min (S)
	GC: achiral column, Restek Rtx-1701, 30 m, T-Program: 100 °C, 2 min, 7 °Cmin ⁻¹ -250 °C, 10 min, 60 kPa He Substrate a: 13.0 min Substrate b: 14.2 min Substrate c: 11.8 min Product: 11.9 min	HPLC with UV-detector Column: Chiralcel ODH Heptane 0.5 mL min ⁻¹ , 20 °C Substrates: 17.7 min Product: 12.9 min (S), 14.3 min (R)
	GC: achiral column, Macherey-Nagel Optima 5-Amin, 30 m, T-Program: 100 °C, 8 min, 5 °Cmin ⁻¹ -250 °C, 10 min, 60 kPa He Substrate: 36.0 min Product: 35.3 min	HPLC with UV-detector Column: Chiralcel ODH Heptane: <i>i</i> -Propanol: 99:1 0.5 mL min ⁻¹ , 20 °C Substrate: 23 min Product: 18.8 min (S), 22 min (R)

9.6 Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 5

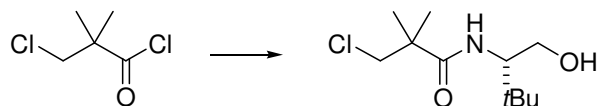
Synthesis of the amides **5-18**:



5-18a: (*S*)-3-chloro-*N*-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,2-dimethylpropanamide

L-Valinol (1.00 g, 9.68 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (4.60 mL, 32.4 mmol, 3.30 eq) were dissolved in 60 mL of diethyl ether. To this mixture a solution of chloropivaloyl chloride (1.50 g, 9.68 mmol, 1.00 eq) in 10 mL of diethyl ether was added drop wise at 0 °C, leading to a precipitation of HCl·NEt₃. After addition of chloropivaloyl chloride the solution was stirred for 75 minutes at room temperature. A saturated NaHCO₃ solution (50 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with 50 mL of diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated on a rotavap leaving a brown oil. Kugelrohr-distillation (150 °C, 9×10⁻² mbar) afforded the title compound as colorless solid. The solid was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and added drop wise to 150 mL of ice-cold pentane. The colorless precipitate was collected by filtration. After drying at 1×10⁻¹ mbar 1.65 g (7.44 mmol, 77%) of the title compound were obtained.

Elemental Analysis for C₁₀H₂₀ClNO₂ (221.72), calc.: C, 54.17; H, 9.09; N, 6.32; found: C, 54.04; H, 8.82; N, 6.22; **M.p.:** 74 °C; [α]_D²⁰ -33.5 (*c* 1.00, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 5.95 (s, 1H, NH), 3.75-3.63 (m, 5H, CH₂Cl, NCH, CH₂OH), 2.54 (s, 1H, OH), 1.97-1.85 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.31 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 175.6 (C=O), 64.0 (CH₂OH), 57.2 (CH), 52.8 (CH₂Cl), 44.4 (C(CH₃)₂), 29.0 (CH(CH₃)₂), 23.5 (C(CH₃)₂), 19.6 (CH(CH₃)₂), 18.8 (CH(CH₃)₂); **MS** (FAB) *m/z* (%) 224 (32), 223 (12), 222 ([M+H]⁺, 100), 204 (8), 190 (9), 136 (8), 91 (26), 89 (8), 77 (10), 69 (8), 55 (14), 41 (10); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3308s, 3250s, 2961s, 2930m, 1620s, 1549s, 1471s, 1446s, 1389s, 1352m, 1315m, 1280m, 1237m, 1165w, 1122w, 1095m, 1034s, 1027s, 975m, 908s, 882m, 832s, 810m, 732s, 674s.

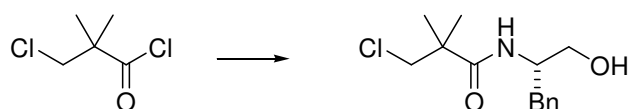


5-18b: (*S*)-3-chloro-*N*-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-2,2-dimethylpropanamide

L-tert.-Leucinol (1.17 g, 10.0 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (3.39 g, 33.0 mmol, 3.30 eq) were dissolved in 60 mL of diethyl ether. To this mixture a solution of chloropivaloyl chloride (1.55 g, 10.0 mmol, 1.00 eq) in 10 mL of diethyl ether was added drop wise at 0 °C, leading to a precipitation of HCl·NEt₃. After addition of chloropivaloyl chloride the solution was stirred for 2 h at room temperature. A saturated NaHCO₃ solution (50 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted 1×with 50 mL and 2×with 25 mL of diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over

MgSO₄ and concentrated on a rotavap leaving a colorless analytically pure solid (2.24 g, 9.50 mmol, 95%).

Elemental Analysis for C₁₁H₂₂ClNO₂ (235.75), calc.: C, 56.04; H, 9.41; N, 5.94; found: C, 56.07; H, 9.26, N, 5.81; **M.p.**: 126-127 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -11.7 (*c* 0.99, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 5.95 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, *NH*), 3.82-3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 2H, CH₂Cl), 3.55-3.61 (m, 1H), 2.38 (dd, 1H, *J* = 5.0 Hz, *J* = 6.1 Hz, *OH*), 1.33 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 175.9 (C=O), 63.3 (CH₂OH), 59.7 (CH), 52.8 (CH₂Cl), 44.5 (C(CH₃)₂), 33.5 (C(CH₃)₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 23.6 (C(CH₃)₂); **MS** (FAB) *m/z* (%) 238 (48), 237 (19), 236 ([M+H]⁺, 100), 204 (9), 178 (7), 137 (10), 119 (7), 93 (10), 91 (27), 83 (12), 77 (10), 65 (6), 57 (12), 55 (16); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3289m, 2952m, 2910w, 2867w, 1622s, 1544s, 1479m, 1447m, 1394w, 1366m, 1348w, 1309w, 1282w, 1244m, 1216w, 1089w, 1053s, 907m, 880m, 733s.

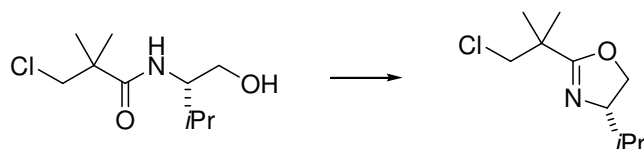


5-18c: (*S*)-3-chloro-*N*-(1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-2,2-dimethylpropanamide

L-Phenylalaninol (2.44 g, 16.1 mmol, 1.00 eq) was suspended in 90 mL of diethyl ether. Triethylamine (7.60 mL, 54.0 mmol, 3.30 eq) dissolved in 20 mL of dichloromethane was added in one portion. To this mixture a solution of chloropivaloyl chloride (2.50 g, 16.1 mmol, 1.00 eq) in 10 mL of diethyl ether was added drop wise at 0 °C, leading to a precipitation of HCl·NEt₃. After addition of the acid chloride the solution was stirred for 75 minutes at room temperature. A saturated NaHCO₃ solution (50 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with 3×50 mL of diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated on a rotavap leaving a brown oil. Kugelrohr-distillation (175 °C, 1×10⁻¹ mbar) afforded the title compound as a yellow oil (4.31 g, 16.0 mmol, 99%), which solidified in the fridge.

Elemental Analysis for C₁₄H₂₀ClNO₂ (269.77), calc.: C, 62.33; H, 7.47; N, 5.19; found: C, 62.07; H, 7.47; N, 5.08; **M.p.** 80 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -12.8 (*c* 0.99, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.33-7.21 (m, 5H, *H*_{Ar}), 5.96 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, *NH*), 4.22-4.15 (m, 1H, *CH*), 3.70-3.51 (m, 4H, CH₂Cl, CH₂OH), 2.96-2.83 (m, 2H, C₆H₅CH₂), 2.69 (s, 1H, *OH*), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 175.3 (C=O), 137.4 (C_{Ar}), 129.2 (HC_{Ar}), 128.66 (HC_{Ar}), 126.74 (HC_{Ar}), 64.1 (CH₂OH), 52.9 (CH), 52.7 (CH₂Cl), 44.2 (C(CH₃)₂), 36.8 (C₆H₅CH₂), 23.3 (CH₃); **MS** (FAB) *m/z* (%) 272 (32), 271 (18), 270 (M⁺, 100), 252 (12), 194 (12), 178 (14), 137 (11), 117 (14), 91 (55), 77 (13), 65 (8), 55 (22), 51 (8), 39 (16); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3368m, 3027w, 2866m, 1733m, 1635s, 1516s, 1496m, 1472m, 1454m, 1391m, 1366m, 1286w, 1242m, 1157w, 1039m, 701s, 632s.

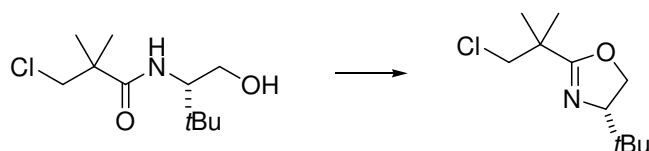
Synthesis of the oxazolines **5-03**:



5-03a: (*S*)-2-(1-chloro-2-methylpropan-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole

Amide **5-18a** (510 mg, 2.30 mmol, 1.00 eq) and *Burgess'* reagent (714 mg, 2.99 mmol, 1.30 eq) were dissolved in 25 mL of THF. The mixture was heated to reflux for 4 h. The solvent was removed on a rotavap and the crude product was extracted with diethyl ether (10×2 mL). After removal of the solvent on a rotavap the crude product was purified by Kugelrohr-distillation (70 °C, 7.6×10^{-2} mbar). The title compound was obtained as a colorless oil (440 mg, 2.16 mmol, 94%).

Elemental Analysis for $C_{10}H_{18}ClNO$ (203.71), calc.: C, 58.96; H, 8.91; N, 6.88; found: C, 58.89; H, 8.72; N, 6.88; $[\alpha]_D^{20}$ -77.4 (c 1.16, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 4.23-4.15 (m, 1H, NCH), 4.01-3.92 (m, 2H, OCH_2), 3.61 (s, 2H, CH_2Cl), 1.79 (qd, 1H, $J = 6.8$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.30 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 0.92 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.86 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 169.7 ($C=N$), 71.7 (NCH), 69.6 (OCH_2), 52.6 (CH_2Cl), 38.8 ($C(CH_3)_2$), 32.2 ($CH(CH_3)_2$), 23.8 ($CH(CH_3)_2$), 18.6 ($C(CH_3)_2$), 17.5 ($C(CH_3)_2$); **MS** (EI) m/z (%) 203 (M^+ , 1), 188 (1), 168 (6), 160 (100), 132 (16), 110 (20), 91 (11), 70 (78), 55 (63), 41 (74); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2957s, 2904m, 2873m, 1732m, 1662s, 1470m, 1442m, 1386m, 1366m, 1351m, 1311w, 1265w, 1242w, 1180w, 1113s, 1045w, 1015w, 981m, 923m, 835w, 754w.

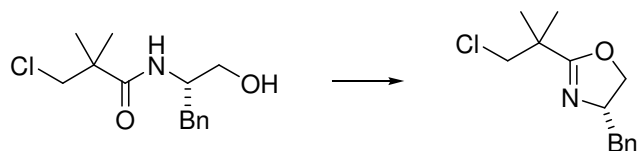


5-03b: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(1-chloro-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole

Amide **5-18b** (4.62 g, 19.6 mmol, 1.00 eq) and *Burgess'* reagent (6.07 mg, 25.5 mmol, 1.30 eq) were dissolved in 200 mL of THF. The mixture was heated to reflux for 4 h. The solvent was removed on a rotavap. To the crude was added diethyl ether (100 mL) to dissolve the soluble components of the reaction mixture. The diethyl ether containing the product was decanted and the solvent was removed on a rotavap. Kugelrohr-distillation (100 °C, 0.15 mbar) gave a colorless oil which was filtered over a plug of silica (hxd: 4.5 cm×3.5 cm) eluting with pentanes/diethyl ether (10/1). The title compound was obtained as a colorless oil (4.18 g, 19.2 mmol, 98%).

Elemental Analysis for $C_{11}H_{20}ClNO$ (217.74), calc.: C, 60.68; H, 9.26; N, 6.43; found: C, 60.86; H, 9.12; N, 6.41; $[\alpha]_D^{20}$ -80.5 (c 1.17, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 4.14 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 10.1$ Hz, NCH), 4.08 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.6$ Hz, OCH_2), 3.83 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 10.1$ Hz, OCH_2), 3.62 (s, 2H, CH_2Cl), 1.30 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 169.7 ($C=N$), 75.5 (NCH), 68.7 (OCH_2), 52.6 (CH_2Cl), 38.8 ($C(CH_3)_2$), 33.7 ($C(CH_3)_3$), 25.7 ($C(CH_3)_3$), 23.9 ($C(CH_3)_2$), 23.8 ($C(CH_3)_2$); **MS** (EI) m/z (%) 217 (M^+ , 1), 202 (4), 182 (2),

160 (100), 132 (15), 110 (36), 91 (45), 70 (79), 55 (72), 41 (97); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2973m, 2953s, 2903m, 2870m, 1778w, 1743m, 1732m, 1663vs, 1477m, 1447m, 1387m, 1364m, 1351m, 1339m, 1177w, 1116s, 980s, 920s, 834m, 755m.

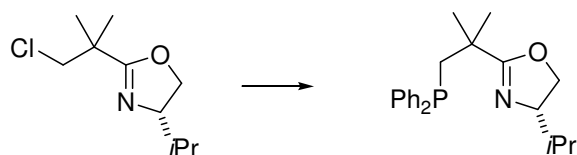


5-03c: (*S*)-4-benzyl-2-(1-chloro-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole

Amide **5-18c** (1.01 g, 3.76 mmol, 1.00 eq) and *Burgess'* reagent (1.21 g, 5.05 mmol, 1.30 eq) were dissolved in 40 mL of THF. The mixture was heated to reflux for 4 h. The solvent was removed on a rotavap and the crude was dissolved in 20 mL of CH_2Cl_2 . After extraction with water (2×20 mL) and brine (20 mL) the organic phase was dried over MgSO_4 . After removal of the solvent on a rotavap the crude product was purified by Kugelrohr-distillation (150 °C, 0.2 mbar). The title compound was obtained as a colorless oil (679 mg, 2.70 mmol, 72%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (251.75); **HRMS** (+ESI-TOF) for $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}+\text{H}]^+$ calc.: 252.1155; found: 252.1152; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29.7 (*c* 1.00, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.27-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 4.39 (dddd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 8.9$ Hz, NCH), 4.16 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, OCH_2), 4.00 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, OCH_2), 3.59 (s, 2H, ClCH_2), 3.09 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, $J = 13.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.65 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 13.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 1.28 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 170.5 ($\text{C}=\text{N}$), 137.7 (C_{Ar}), 129.4 (HC_{Ar}), 128.4 (HC_{Ar}), 126.5 (HC_{Ar}), 71.6 (OCH_2), 67.1 (NCH), 52.5 (ClCH_2), 41.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); **MS** (FAB) m/z (%) 254 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 32), 252 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 160 (17), 117 (16), 91 (25), 55 (15); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2976m, 1718m, 1656s, 1494m, 1453m, 1445m, 1387m, 1349s, 1290m, 1179m, 1115s, 1074m, 980s, 927m, 828m, 751s, 729m.

Synthesis of *Neo*PHOX-ligands **5-04:**

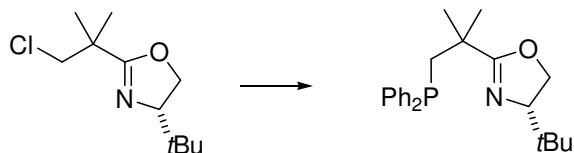


5-04a: (*S*)-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole

A Schlenk tube with a magnetic stir bar was dried in an oven over night, cooled down under vacuum and charged with argon. After another two vacuum/argon cycles oxazoline **5-03a** (392 mg, 1.92 mmol, 1.05 eq) was added followed by 3.65 mL of a 0.5 M solution of KPPH_2 in THF (1.00 eq, 1.83 mmol). The red solution was heated to reflux for 14 h giving a colorless suspension. The solvent was removed *in vacuo* and 25 mL of MTBE and 15 mL of a saturated NH_4Cl solution were added. The phases were separated; the aqueous phase was diluted with 2 mL of water and extracted with 2×25 mL of MTBE. The combined organic phases were

washed with brine (15 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed on a rotavap. After filtration over silica gel (hxd: 11 cm×2.5 cm, pentanes/ethyl acetate, 5/1) the product was obtained as a colorless oil (595 mg, 1.68 mmol, 92%).

Elemental Analysis for C₂₂H₂₈NOP (353.44), calc.: C, 74.76; H, 7.99; N, 3.96; found: C, 74.75; H, 8.03; N, 3.95; [α]_D²⁰ -27.5 (*c* 1.01, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.43-7.48 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 3.68-3.78 (m, 3H, OCH₂, NCH), 2.44 (dq, 2H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 14.3 Hz, PCH₂), 1.64-1.74 (m, 1H, HC(CH₃)₂), 1.34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.30 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, HC(CH₃)₂), 0.80 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, HC(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 171.8 (d, *J* = 3 Hz, C=N), 139.6 (d, *J* = 13 Hz, C_{Ar}), 133.3 (d, *J* = 20 Hz, HC_{Ar}), 132.7 (d, *J* = 19 Hz, HC_{Ar}), 128.3 (d, *J* = 5 Hz, HC_{Ar}), 128.3 (d, *J* = 2 Hz, HC_{Ar}), 128.2 (d, *J* = 4 Hz, HC_{Ar}), 71.6 (NCH), 69.3 (OCH₂), 41.0 (d, *J* = 17 Hz, PCH₂), 36.6 (d, *J* = 17 Hz, C(CH₃)₂), 32.3 (CH(CH₃)₂), 27.7 (d, *J* = 9 Hz, C(CH₃)₂), 27.3 (d, *J* = 10 Hz, C(CH₃)₂), 18.8 (HC(CH₃)₂), 17.5 (HC(CH₃)₂); **³¹P{¹H}-NMR** (162.0 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) -26.2; **MS** (FAB) *m/z* (%) 370 (33), 354 ([M+H]⁺, 100), 284 (11), 276 (27), 227 (52), 208 (37), 199 (13), 185 (17), 121 (13), 41 (11); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3070w, 3053w, 2959m, 2926w, 2899w, 2870w, 1659s, 1585w, 1479m, 1468m, 1433s, 1383w, 1366w, 1346w, 1308w, 1263w, 1204w, 1182w, 1165w, 1142w, 1121w, 1094m, 1026w, 982m, 920w, 818w, 743m, 696s, 631w; **R_f** 0.50 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 4/1).

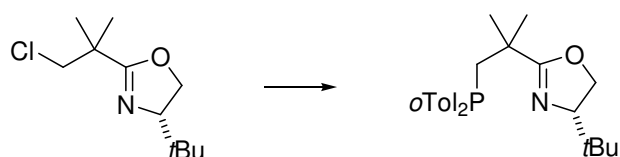


5-04b: (S)-4-tert-butyl-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole

A Schlenk tube with a magnetic stir bar was dried in an oven over night, cooled down under vacuum and charged with argon. After another two vacuum/argon cycles oxazoline **5-03b** (795 mg, 3.65 mmol) was added followed by 7.5 mL of a 0.5 M solution of KPPH₂ in THF (1.03 eq, 3.75 mmol). The red solution was heated to reflux for seven hours. To the pale red solution were added 10 mL of a saturated NH₄Cl-solution. This mixture was extracted with MTBE (3×20 mL), the combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed on a rotavap. The crude product still contained some HPPH₂ and O=PPH₂. After filtration over silica gel (hxd: 16 cm×2.5 cm, pentanes/ethyl acetate, 5/1) the product was obtained as a colorless solid (807 mg, 2.20 mmol, 60%).

Elemental Analysis for C₂₃H₃₀NOP (367.46), calc.: C, 75.18; H, 8.23; N, 3.81; found: C, 75.02; H, 8.18; N, 3.67; **M.p.:** 64 °C; [α]_D²⁰ -33.7 (*c* 1.02, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.44-7.48 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 3.92 (dd, 1H, *J* = 6.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, NCH), 3.73 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, OCH₂), 3.66 (dd, 1H, *J* = 6.6 Hz, *J* = 10.0 Hz, OCH₂), 2.50 (dd, 1H, *J* = 3.9 Hz, *J* = 14.3 Hz, PCH₂), 2.42 (dd, 1H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 14.3 Hz, PCH₂), 1.34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 171.9 (d, *J* = 3 Hz, C=N), 139.8 (d, *J* = 3 Hz, C_{Ar}), 139.7 (d, *J* = 3 Hz, C_{Ar}), 133.2 (HC_{Ar}), 133.0 (HC_{Ar}), 132.8 (HC_{Ar}),

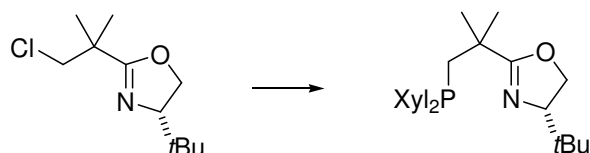
132.6 (HC_{Ar}), 128.3 ($3\times\text{HC}_{\text{Ar}}$), 128.2 ($3\times\text{HC}_{\text{Ar}}$), 75.3 (NCH), 68.3 (OCH_2), 41.0 (d, $J = 17$ Hz, PCH_2), 36.7 (d, $J = 17$ Hz, $\text{PCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (d, $J = 9$ Hz, $\text{PCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 (d, $J = 11$ Hz, $\text{PCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162.0 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) -25.9 ; **MS** (FAB) m/z (%) 384 (26), 368 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 310 (33), 290 (43), 227 (64), 183 (19), 168 (11), 121 (15), 41 (13); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3070w, 3057w, 2966m, 2947m, 2924m, 2897m, 2866m, 1661s, 1585w, 1477m, 1468m, 1433s, 1383w, 1367m, 1350m, 1128s, 974s, 922s, 798m, 733s, 694s; R_f 0.37 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 4/1).



5-04c: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(1-(dio-*o*-tolylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole

A Schlenk tube with a magnetic stir bar was dried in an oven over night, cooled down under vacuum and charged with argon. In a glove box 221 mg *o*Tol₂PH (1.03 mmol) were added, followed by 81.0 mg (2.02 mmol) of KH. Outside the glove box oxazoline **5-03b** (240 mg, 1.10 mmol) and 2 mL of THF were added under inert gas. The red-orange solution was heated to reflux for four hours. A ^{31}P -NMR spectrum in C_6D_6 showed full conversion. The NMR-sample was added to the reaction mixture followed by 4 mL of MTBE and 4 mL of a saturated NH_4Cl -solution. The phases were separated and the aqueous phase was diluted with 2 mL of water. The aqueous phase was then extracted with MTBE (3×4 mL), the combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over Na_2SO_4 . To the organic phase was added silica gel (3 g) and the solvent was removed on a rotavap. After filtration over silica gel ($h\times d$: 11 cm \times 2.5 cm, pentanes/ethyl acetate, 50/1 \rightarrow 25/1) the product was obtained as a colorless oil (352 mg, 0.89 mmol, 86%).

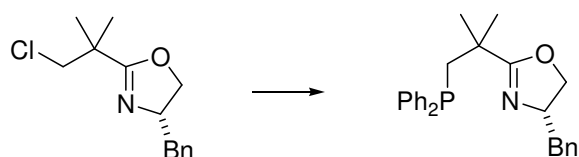
$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NOP}$ (395.52), **HRMS** (+ESI-TOF) for $[\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NOP}+\text{H}]^+$, calc.: 396.2456, found: 396.2455; $[\alpha]_D^{20}$ -28.0 (c 0.61, CHCl_3); ^1H -NMR (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.33-7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.24-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.11-7.21 (m, 6H, H_{Ar}), 3.87-3.92 (dd, 1H, $J = 12.1$ Hz, $J = 13.6$ Hz, OCH_2), 3.60-3.65 (m, 2H, NCH, OCH_2), 2.53 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 2.41 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 2.39 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 14.8$ Hz, PCH_2), 2.34 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 14.5$ Hz, PCH_2), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 171.8 (d, $J = 3$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), 142.4 (d, $J = 28$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 142.0 (d, $J = 27$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 137.40 (d, $J = 27$ Hz, PC_{Ar}), 137.30 (d, $J = 28$ Hz, PC_{Ar}), 132.1 (HC_{Ar}), 131.0 (HC_{Ar}), 130.0 (d, $J = 5$ Hz, HC_{Ar}), 129.9 (d, $J = 5$ Hz, HC_{Ar}), 128.2 (HC_{Ar}), 128.1 (HC_{Ar}), 125.7 (d, $J = 7$ Hz, HC_{Ar}), 75.2 (NCH), 68.2 (OCH_2), 38.3 (d, $J = 18$ Hz, PCH_2), 36.5 (d, $J = 17$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 (d, $J = 9$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.4 (d, $J = 10$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.3 (d, $J = 18$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 21.1 (d, $J = 18$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$); ^{13}P -NMR (162.0 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) -54.0 ; **MS** (+ESI) m/z (%) 396 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3055w, 2957m, 2901w, 2868w, 1661s, 1466m, 1450m, 1383w, 1364m, 1271w, 1196w, 1163w, 1122m, 1095w, 980s, 920m, 746s, 719w; R_f 0.42 (silica, hexanes/ethyl acetate, 10:1).



5-04d: (*S*)-2-(1-(bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4-*tert*-butyl-4,5-dihydrooxazole

A Schlenk tube with a magnetic stir bar was dried in an oven over night, cooled down under vacuum and charged with argon. In a glove box 250 mg Xyl₂PH (1.03 mmol) were added, followed by 81.0 mg (2.02 mmol) of KH. Outside the glove box oxazoline **5-03b** (240 mg, 1.10 mmol) and 2 mL of THF were added under inert gas. The orange solution was heated to reflux for six hours. The solvent was removed *in vacuo* and 10 mL of MTBE followed by 5 mL of a saturated NH₄Cl-solution were added. The phases were separated and the aqueous phase was diluted with 2 mL of water. The aqueous phase was then extracted with MTBE (2×10 mL), the combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. To the organic phase was added silica gel (3 g) and the solvent was removed on a rotavap. After filtration over silica gel (hxd: 11 cm×3.5 cm, pentanes/ethyl acetate, 5/1) the product was obtained as a colorless oil (360 mg, 0.85 mmol, 83%).

Elemental Analysis for C₂₇H₃₈NOP (423.57), calc.: C, 76.56; H, 9.04; N, 3.31; found: C, 76.38; H, 9.05; N, 3.42; $[\alpha]_D^{20}$ -29.0 (*c* 0.95, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.09 (s, 2H, H_{Ar}), 7.07 (s, 2H, H_{Ar}), 6.91 (s, 2H, H_{Ar}), 3.93 (dd, 1H, *J* = 6.8 Hz, *J* = 8.2 Hz, NCH), 3.75 (dd, 1H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 10.0 Hz, OCH₂), 3.67 (dd, 1H, *J* = 6.8 Hz, *J* = 10.0 Hz, OCH₂), 2.42 (ddd, 2H, *J* = 3.7 Hz, *J* = 14.3 Hz, *J* = 33.6 Hz, PCH₂), 2.28 (s, 12H, CH₃C_{Ar}), 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.29 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 172.1 (d, *J* = 3 Hz, C=N), 139.5 (d, *J* = 5 Hz, C_{Ar}), 139.4 (d, *J* = 4 Hz, C_{Ar}), 137.5 (d, *J* = 5 Hz, C_{Ar}), 137.5 (d, *J* = 5 Hz, C_{Ar}), 130.8 (d, *J* = 20 Hz, HC_{Ar}), 130.5 (d, *J* = 20 Hz, HC_{Ar}), 130.0 (d, *J* = 11 Hz, HC_{Ar}), 75.4 (NCH), 68.2 (OCH₂), 40.8 (d, *J* = 17 Hz, PCH₂), 36.7 (d, *J* = 17 Hz, PCH₂C(CH₃)₂), 33.7 (C(CH₃)₃), 27.7 (d, *J* = 10 Hz, PCH₂C(CH₃)₂), 27.2 (d, *J* = 11 Hz, PCH₂C(CH₃)₂), 25.8 (C(CH₃)₂), 21.3 (2×C_{Ar}CH₃); **³¹P{¹H}-NMR** (162.0 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) -26.5; **MS** (EI) *m/z* (%) 423 (M⁺, 3), 408 (5), 366 (33), 318 (26), 283 (100), 241 (7), 149 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3020w, 2955m, 2903m, 2866m, 1661s, 1598m, 1582m, 1478m, 1364m, 1269w, 1196m, 1122s, 11092m, 978s, 918m, 843s, 802w, 725w, 690s, *R_f* 0.62 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 4/1).



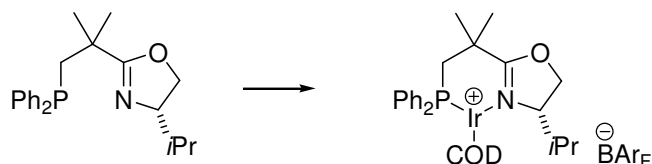
5-04e: (*S*)-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4-benzyl-4,5-dihydrooxazole

A Schlenk tube with a magnetic stir bar was dried in an oven over night, cooled down under vacuum and charged with argon. After another two vacuum/argon cycles oxazoline **5-03c** (184 mg, 0.73 mmol) was added followed by 1.4 mL of a 0.5 M solution of KPPH₂ in THF (0.96 eq, 0.70 mmol). The red solution was heated to reflux for 14 h. To the then pale yellow solution were added 5 mL of a saturated NH₄Cl-solution. This mixture was extracted with

MTBE (3×10 mL), the combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed on a rotavap. After filtration over silica gel (h×d: 16 cm×2.5 cm, pentanes/ethyl acetate, 5/1 → 4/1) the product was obtained as a colorless oil (807 mg, 2.20 mmol, 60%). The product decomposes slowly on silica.

Elemental Analysis for C₂₆H₂₈NOP (401.48), calc.: C, 77.78; H, 7.03; N, 3.49; found: C, 77.57; H, 7.11; N, 3.51; [α]_D²⁰ -16.5 (c 0.92, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.43-7.47 (m, 4H, H_{Ar}), 7.12-7.33 (m, 11H, H_{Ar}), 4.15 (ddt, 1H, *J* = 4.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 8.9 Hz), 3.69 (dd, 2H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 8.2 Hz), 3.03 (dd, 1H, *J* = 4.5 Hz, *J* = 13.7 Hz), 2.47 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 13.7 Hz), 2.41 (dd, 2H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 5.4 Hz), 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 172.5 (d, *J* = 3 Hz, NC=O), 139.4 (d, *J* = 13 Hz, C_{Ar}), 139.3 (d, *J* = 12 Hz, C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 133.1 (d, *J* = 20 Hz, 2×HC_{Ar}), 132.8 (d, *J* = 20 Hz, 2×HC_{Ar}), 129.3 (HC_{Ar}), 128.4 (d, *J* = 14 Hz, 2×HC_{Ar}), 128.3 (HC_{Ar}), 128.3 (d, *J* = 13 Hz, 2×HC_{Ar}), 128.3 (d, *J* = 5 Hz, 4×HC_{Ar}), 126.3 (HC_{Ar}), 71.2 (OCH₂), 66.9 (NCH), 41.4 (CH₂C₆H₅), 40.9 (d, *J* = 17 Hz, PCH₂), 36.4 (d, *J* = 16 Hz, C(CH₃)₂), 27.5 (d, *J* = 9 Hz, C(CH₃)₂), 27.3 (d, *J* = 10 Hz, C(CH₃)₂); **³¹P{¹H}-NMR** (162.0 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) -26.7; **MS** (FAB) *m/z* (%) 418 ([M+OH]⁺, 22), 402 ([M+H]⁺, 100), 324 (29), 310 (51), 284 (17), 227 (81), 165 (8), 91 (43), 41 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3053w, 2966w, 2920w, 1653s, 1472m, 1454m, 1433s, 1200w, 1164w, 1094m, 1068w, 980m, 926w, 743m, 696s; **R_f** 0.40 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 4/1).

Synthesis of NeoPHOX-iridium complexes **5-05**:



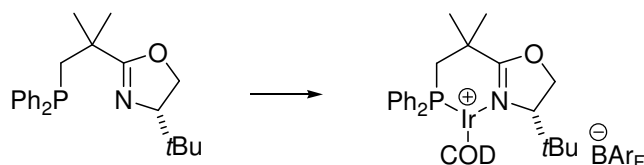
5-05a: (S)-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

To a dry Schlenk tube was added a solution of 211 mg (1.03 mmol, 1.00 eq) oxazoline **5-03a** in 2 mL of THF. To this solution were added drop wise at 0 °C 2.0 mL of a 0.5 M KPPH₂ solution in THF (1.00 mmol, 0.97 eq). The red solution was heated to reflux for 5 h, causing a color change to yellow. The solvent was removed *in vacuo* and to the residue was added toluene (5 mL) and 0.3 mL methanol. The solution was passed through a plug of silica gel (0.7 cm×2.0 cm) followed by 5×2 mL of toluene. The solvent was removed *in vacuo* and 386 mg (1.09 mmol, >100%) of the crude ligand (**5-04a**) were obtained with sufficient purity (judged from the ³¹P-NMR spectrum) for complexation.

To a solution of 208 mg (310 μ mol, 0.53 eq) of [Ir(COD)Cl]₂ in 5 mL of CH₂Cl₂ were added 207 mg (586 μ mol, 1.0 eq) of the crude ligand (**5-04a**, see above). The solution was heated to reflux for 30 min and the solution was cooled to r.t. followed by addition of 675 mg (762 μ mol, 1.30 eq) of NaBAr_F as a solid. After 30 min 20 mL of water were added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2×10 mL). The

combined organic phases were dried over MgSO₄, silica gel (3 g) was added and the solvent was removed on a rotavap. The immobilized complex was put on top of a silica gel column (10 cm×4 cm) and eluted with 300 mL MTBE (discarded) followed by 200 mL CH₂Cl₂ (collected). The solvent was removed on a rotavap and the product was dried under vacuum (1×10⁻¹ mbar). The product was obtained as an orange crystalline solid (644 mg, 425 μmol) in 72% yield.

Elemental Analysis for C₆₂H₅₂BF₂₄IrNOP (1517.05), calc.: C, 49.09; H, 3.45; N, 0.92; found: C, 49.21; H, 3.42; N, 0.74; [α]_D²⁰ -11 (c 0.21, CHCl₃); **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 7.87 (dd, 2H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 11.2 Hz, H_{Ar}), 7.73 (s, 8H, H_{ArF-o}), 7.62-7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 7.57 (s, 4H, H_{ArF-p}), 7.48-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.13-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 4.95 (br s, 1H, COD-CH), 4.89-4.76 (m, 1H, COD-CH), 4.44-4.39 (m, 1H, OCH₂), 4.35 (dd, 1H, *J* = 14.6 Hz, *J* = 5.1 Hz, OCH₂), 4.09-3.99 (m, 1H, NCH), 3.51 (br s, 1H, COD-CH), 2.65-2.47 (m, 5H, COD-CH, COD-CH₂, PCH₂), 2.44-2.33 (m, 2H, COD-CH₂), 2.18 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.17-2.10 (m, 1H, COD-CH₂), 2.06-1.97 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.95-1.86 (m, 1H, COD-CH₂), 1.74-1.60 (m, 1H, COD-CH₂), 1.49 (d, 3H, *J* = 2.7 Hz, C(CH₃)₂), 1.48-1.42 (m, 1H, COD-CH₂), 0.84 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH(CH₃)₂), 0.06 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 178.0 (d, *J* = 4 Hz, C=N), 161.4 (q, *J* = 51 Hz, C_{ArF-i}), 135.1 (d, *J* = 13 Hz, HC_{Ar}), 134.5 (HC_{ArF-o}), 132.2 (d, *J* = 3 Hz, HC_{Ar}), 132.0 (d, *J* = 56 Hz, C_{Ar}), 131.1 (d, *J* = 10 Hz, HC_{Ar}), 130.7 (d, *J* = 3 Hz, HC_{Ar}), 129.2 (d, *J* = 11 Hz, HC_{Ar}), 128.6 (d, *J* = 10 Hz, HC_{Ar}), 128.5 (qq, *J* = 3 Hz, *J* = 32 Hz, C_{ArF-m}), 128.0 (d, *J* = 54 Hz, C_{Ar}), 124.3 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 117.2 (sept, *J* = 4 Hz, HC_{ArF-p}), 92.1 (d, *J* = 11 Hz, COD-CH), 91.5 (d, *J* = 13 Hz, COD-CH), 69.3 (NCH), 69.2 (OCH₂), 63.7 (COD-CH), 61.2 (COD-CH), 38.2 (d, *J* = 3 Hz, C(CH₃)₂), 35.6 (d, *J* = 5 Hz, COD-CH₂), 34.4 (d, *J* = 33 Hz, PCH₂), 33.0 (d, *J* = 6 Hz, C(CH₃)₂), 31.9 (d, *J* = 1 Hz, COD-CH₂), 31.7 (CH(CH₃)₂), 28.1 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 26.3 (d, *J* = 11 Hz, C(CH₃)₂), 26.2 (d, *J* = 1 Hz, COD-CH₂), 18.2 (CH(CH₃)₂), 12.7 (CH(CH₃)₂); **³¹P{¹H}-NMR** (162 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 7.3; **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) 654 ([M-BArF]⁺, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2972w, 2893w, 1604m, 1485w, 1439w, 1350s, 1271s, 1157s, 1119s, 1105s, 1045w, 999w, 960w, 899m, 885m, 837m, 734m, 715s, 694m, 680s, 667s.

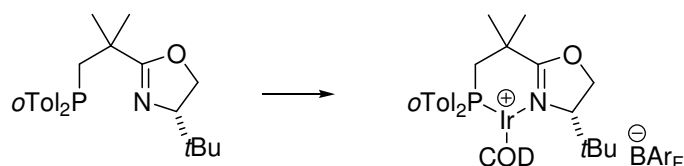


5-05b: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole-η⁴-(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

To a solution of [Ir(COD)Cl]₂ (343 mg, 0.51 mmol, 0.51 eq) in 5 mL of CH₂Cl₂ was added a solution of ligand **5-04b** (376 mg, 1.00 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ under argon atmosphere. The mixture was refluxed for 30 min and then cooled to room temperature. NaBArF (930 mg, 1.05 mmol, 1.05 eq) was added as a solid followed by 2 mL of CH₂Cl₂. The mixture was stirred for 30 min and 5 g of silica gel were added. The solvent was removed *in vacuo* and the

immobilized complex was put on top of a silica gel column (hxd, 10 cm×4 cm). The column was eluted with 300 mL of MTBE (discarded), followed by 300 mL of CH₂Cl₂ (collected). The latter fraction containing the product was concentrated on a rotavap. The concentrated solution was filtered over a glass-wool filter (*Whatman*®) and hexane was added until the mixture became turbid. The solvent was removed on a rotavap and the product crystallized. The product was dried under vacuum. The iridium complex was obtained as a yellow-orange solid (1.45 g, 0.95 mmol) in 95% yield.

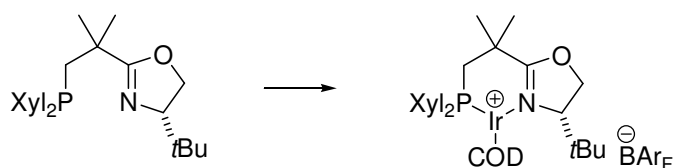
Elemental Analysis for C₆₃H₅₄BF₂₄IrNOP (1531.07), calc.: C, 49.42; H, 3.55; N, 0.91; found: C, 49.47; H, 3.46; N, 0.68; [α]_D²⁰ +17 (*c* 0.21, CHCl₃); **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 7.78-7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74 (s, 8H, H_{Ar,F-o}), 7.53-6.63 (m 3H, H_{Ar}), 7.57 (s, 4H, H_{Ar,F-p}), 7.40-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.06-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 4.82-4.92 (m, 2H, COD-CH), 4.58 (dd, 1H, *J* = 4.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, OCH₂), 4.36 (dd, 1H, *J* = 9.9 Hz, *J* = 10.0 Hz, OCH₂), 3.82 (dd, 1H, *J* = 4.0 Hz, *J* = 9.9 Hz, NCH), 3.69-3.74 (m, 1H, COD-CH), 2.47-2.72 (m, 5H, COD-CH₂, PCH₂, COD-CH), 2.33-2.37 (m, 2H, COD-CH₂), 2.30 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.06-2.14 (m, 1H COD-CH₂), 1.83-1.92 (m, 1H, COD-CH₂), 1.60-1.68 (m, 1H, COD-CH₂), 1.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1.37-1.47 (m, 1H, COD-CH₂), 0.73 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 178.4 (d, *J* = 3 Hz, C=N), 161.4 (q, *J* = 50 Hz, C_{ArF-i}), 134.8 (d, *J* = 12 Hz, HC_{Ar}), 134.5 (HC_{ArF-o}), 132.1 (d, *J* = 2 Hz, HC_{Ar}), 131.8 (d, *J* = 54 Hz, C_{Ar}), 130.9 (d, *J* = 10 Hz, HC_{Ar}), 130.6 (d, *J* = 3 Hz, HC_{Ar}), 129.1 (d, *J* = 11 Hz, HC_{Ar}), 128.6 (d, *J* = 53 Hz, C_{Ar}), 128.6 (d, *J* = 10 Hz, HC_{Ar}), 128.5 (qq, *J* = 3 Hz, *J* = 32 Hz, C_{ArF-m}), 124.3 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 117.1 (sept, *J* = 4 Hz, HC_{ArF-p}), 93.7 (d, *J* = 10 Hz, COD-CH), 91.5 (d, *J* = 13 Hz, COD-CH), 73.6 (NCH), 70.7 (OCH₂), 63.2 (COD-CH), 60.0 (COD-CH), 38.6 (d, *J* = 2 Hz, C(CH₃)₂), 36.2 (d, *J* = 5 Hz, COD-CH₂), 33.3 (s, C(CH₃)₃), 33.1 (d, *J* = 6 Hz, C(CH₃)₂), 32.9 (d, *J* = 33 Hz, PCH₂), 32.2 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 27.8 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 26.7 (d, *J* = 12 Hz, C(CH₃)₂), 25.1 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 24.8 (C(CH₃)₃); **³¹P{¹H}-NMR** (162.0 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 5.9; **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) (668 [M-BAr_F]⁺, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2974w, 2890w, 2840w, 1600m, 1438w, 1351s, 1269s, 1158s, 1119s, 1106s, 897m, 883s, 838s, 745m, 734m.



5-05c: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(1-(dio-tolylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate [Ir(COD)Cl]₂ (205 mg, 0.31 mmol, 0.55 eq) was added as a solid to a solution of ligand **5-04c** (218 mg, 0.55 mmol, 1.00 eq.) in 4 mL of CH₂Cl₂ under argon atmosphere. The mixture was refluxed for 10 min and then cooled to room temperature. NaBAr_F (575 mg, 0.65 mmol, 1.18 eq) was added as a solid followed by 2 mL of CH₂Cl₂. The mixture was stirred for 30 min and 5 g of silica gel were added. The solvent was removed *in vacuo* and the immobilized complex was put on top of a silica gel column (hxd, 16 cm×3 cm). The column

was eluted with 300 mL of MTBE (discarded), followed by 300 mL of CH₂Cl₂ (collected). The latter fraction containing the product was concentrated on a rotavap and the product was dried under vacuum. The iridium complex was obtained as a yellow solid (778 mg, 0.50 mmol) in 91% yield.

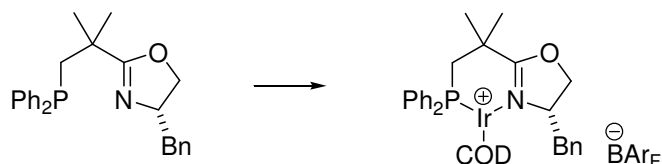
Elemental Analysis for C₆₅H₅₈BF₂₄IrNOP (1559.13), calc.: C, 50.07; H, 3.75; N, 0.90; found: C, 49.99; H, 3.69; N, 0.70; [α]_D²⁰ +4 (*c* 0.20, CHCl₃); NMR-analysis was hampered by signal broadening caused by conformational equilibria: **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 8.57 (dd, 1H, *J* = 6.8 Hz, *J* = 16.5 Hz, H_{Ar}), 7.74 (s, 8H, H_{Ar,F-o}), 7.57 (s, 5H, HC_{Ar,F-p}, H_{Ar}), 7.46-7.49 (m, 2H, HC_{Ar}), 7.36 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, HC_{Ar}), 7.27 (s, 1H, HC_{Ar}), 7.13 (s, 1H, H_{Ar}), 4.75-4.85 (m, 2H, 2×COD-CH), 4.57 (dd, 1H, *J* = 4.3 Hz, *J* = 9.7 Hz, OCH₂), 4.36 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz, OCH₂), 4.07 (s, 1H, COD-CH), 3.94 (dd, 1H, *J* = 4.1 Hz, *J* = 9.9 Hz, NCH), 2.83 (dd, 1H, *J* = 11.4 Hz, *J* = 15.5 Hz), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H, 1×COD-CH), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.26 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.02 (s, 3H, CArCH₃), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.67 (s, 3H, CArCH₃), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.31-1.41 (m, 1H), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 178.3 (br s, C=N), 161.4 (q, *J* = 50 Hz, C_{ArF-i}), 141.7, 140.1, 134.5 (HC_{ArF-o}), 132.4, 132.0, 130.8, 130.3, 128.5 (qq, *J* = 3 Hz, *J* = 32 Hz, C_{ArF-m}), 125.8 (d, *J* = 16.0 Hz), 127.0, 124.3 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 117.1 (m, HC_{ArF-p}), 92.1 (COD-CH), 89.0 (COD-CH), 73.6 (NCH), 70.5 (OCH₂), 64.4 (COD-CH), 60.2 (COD-CH), 39.0, 36.7 (d, *J* = 5 Hz), 35.7 (d, *J* = 28 Hz), 33.5, 32.5 (br s, C(CH₃)₃), 32.2 (br s, PCH₂), 28.1, 27.1, 25.2 (C(CH₃)₃), 24.9, 22.3 (CArCH₃), 21.1 (CArCH₃); **³¹P{¹H}-NMR** (202.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 15.2 (minor, s, br), 8.0 (major, s, br); **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) 696 ([M-BArF⁺], 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2968w, 2935w, 2893w, 1599m, 1454w, 1352s, 1271s, 1161s,sh, 1121s, 1001w, 885m, 839m, 767m, 715s, 680s.



5-05d: : (*S*)-2-(1-(bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4-*tert*-butyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

[Ir(COD)Cl]₂ (196 mg, 0.29 mmol, 0.55 eq) was added as a solid to a solution of ligand **5-04d**: (225 mg, 0.53 mmol) in 4 mL of CH₂Cl₂ under argon atmosphere. The mixture was refluxed for 30 min and then cooled to room temperature. NaBArF (564 mg, 0.64 mmol, 1.20 eq) was added as a solid followed by 2 mL of CH₂Cl₂. The mixture was stirred for 30 min and 5 g of silica gel were added. The solvent was removed *in vacuo* and the immobilized complex was put on top of a silica gel column (hxd, 20 cm×3 cm). The column was eluted with 300 mL of MTBE (discarded), followed by 300 mL of CH₂Cl₂ (collected). The latter fraction containing the product was concentrated on a rotavap and the product was dried under vacuum. The iridium complex was obtained as a yellow solid (780 mg, 0.49 mmol) in 93% yield.

Elemental Analysis for $C_{67}H_{62}BF_{24}IrNOP(1587.18)$, calc.: C, 50.70; H, 3.94; N, 0.88; found: C, 50.75; H, 3.70; N, 0.75; $[\alpha]_D^{20} +10$ (c 0.10, $CHCl_3$); 1H -NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.74 (s, 8H, $H_{Ar,F-o}$), 7.58 (s, 4H, $H_{Ar,F-p}$), 7.40 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz, H_{Ar}), 7.22 (s, 1H, H_{Ar}), 7.05 (s, 1H, H_{Ar}), 6.67 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz, H_{Ar}), 4.76-4.86 (m, 2H, COD-CH), 4.57 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, OCH₂), 4.35 (dd, 1H, $J = 9.9$ Hz, $J = 10.0$ Hz, OCH₂), 3.82 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, $J = 9.9$ Hz, NCH), 3.69-3.74 (m, 1H, COD-CH), 2.58-2.68 (m, 2H, COD-CH₂), 2.48-2.56 (m, 3H, COD-CH, PCH₂), 2.35 (s, 6H, $C_{Ar}CH_3$), 2.31-2.34 (m, 2H, COD-CH₂), 2.28 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.25 (s, 6H, $C_{Ar}CH_3$), 2.05-2.11 (m, 1H, COD-CH₂), 1.83-1.90 (m, 1H, COD-CH₂), 1.58-1.64 (m, 1H, COD-CH₂), 1.54 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.36-1.43 (m, 1H, COD-CH₂), 0.74 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 178.5 (d, $J = 3$ Hz, C=N), 161.4 (q, $J = 50$ Hz, C_{ArF-i}), 138.8 (d, $J = 11$ Hz, C_{Ar}), 138.4 (d, $J = 11$ Hz, C_{Ar}), 134.5 (HC_{ArF-o}), 133.5 (d, $J = 2$ Hz, HC_{Ar}), 132.7 (d, $J = 12$ Hz, HC_{Ar}), 132.3 (d, $J = 3$ Hz, HC_{Ar}), 131.6 (d, $J = 54$ Hz, C_{Ar}), 128.5 (d, $J = 10$ Hz, HC_{Ar}), 128.6 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 31$ Hz, C_{ArF-m}), 128.5 (d, $J = 53$ Hz, C_{Ar}), 124.3 (q, $J = 273$ Hz, CF_3), 117.2 (sept, $J = 4$ Hz, HC_{ArF-p}), 92.8 (d, $J = 11$ Hz, COD-CH), 90.4 (d, $J = 14$ Hz, COD-CH), 73.5 (NCH), 70.7 (OCH₂), 62.9 (COD-CH), 60.3 (COD-CH), 38.6 (d, $J = 2$ Hz, $C(CH_3)_2$), 36.4 (d, $J = 5$ Hz, COD-CH₂), 33.4 ($C(CH_3)_3$), 33.2 (d, $J = 7$ Hz, $C(CH_3)_2$), 32.8 (d, $J = 32$ Hz, PCH₂), 32.3 (COD-CH₂), 27.8 (COD-CH₂), 26.7 (d, $J = 12$ Hz, $C(CH_3)_2$), 25.1 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂), 24.7 ($C(CH_3)_3$), 20.8 ($C_{Ar}CH_3$), 20.7 ($C_{Ar}CH_3$); $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (162.0 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 5.4; $^{19}F\{^1H\}$ -NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) -63.5; **MS** (+ESI) m/z (%) 724 ($[M-BArF^+]$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2966w, 2928w, 2889w, 2841w, 1596m, 1472w, 1353s, 1272s, 1115s, 885s, 839s, 744m, 712s, 691m, 682s, 668s.



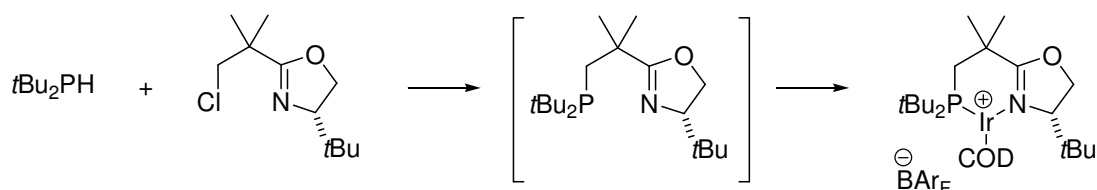
5-05e: (*S*)-4-benzyl-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

To a dry Schlenk tube was added a solution of 246 mg (0.98 mmol, 1.00 eq) oxazoline **5-03c**: in 2 mL of THF. To this solution were added drop wise at 0 °C 2.0 mL of a 0.5 M $KPPH_2$ solution in THF (1.00 mmol, 1.02 eq). The red solution was heated to reflux for 5 h, causing a color change to yellow. The solvent was removed *in vacuo* and to the residue was added toluene (5 mL) and 0.3 mL methanol. The solution was passed through a plug of silica gel (0.7 cm \times 2.0 cm) followed by 5 \times 2 mL of toluene. The solvent was removed *in vacuo* and 409 mg (>100%) of the crude ligand (**5-04e**) were obtained with sufficient purity (judged from the ^{31}P -NMR spectrum) for complexation.

To a solution of 120 mg (179 μ mol, 0.36 eq) of $[Ir(COD)Cl]_2$ in 5 mL of CH_2Cl_2 were added 201 mg (500 μ mol, 1.0 eq) of the crude ligand (**5-04e**, see above). The solution was heated to reflux for 30 min and the solution was cooled to r.t. followed by addition of 576 mg (650 μ mol, 1.3 eq) of $NaBArF$ as a solid. After 30 min 20 mL of water were added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 10 mL). The combined

organic phases were dried over MgSO₄, silica gel (3 g) was added and the solvent was removed on a rotavap. The immobilized complex was put on top of a silica gel column (10 cm×4 cm) and eluted with 300 mL MTBE (discarded) followed by 200 mL CH₂Cl₂ (collected). The solvent was removed on a rotavap and the product was dried under vacuum (1×10⁻¹ mbar). The product was obtained as an orange crystalline solid (553 mg, 353 μmol) in 71% yield.

Elemental Analysis for C₆₆H₅₂BF₂₄IrNOP (1565.09), calc.: C, 50.65; H, 3.35; N, 0.89; found: C, 50.64; H, 3.30; N, 0.74; [α]_D²⁰ +12 (c 0.22, CHCl₃); **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 7.96-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 (s, 8H, H_{Ar,F-o}), 7.64-7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.60-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56 (s, 4H, H_{Ar,F-p}), 7.46 (s, 3H, H_{Ar}), 7.32-7.26 (m, 3H, H_{Ar}), 7.17-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.02-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 5.10-5.00 (m, 2H, 2 COD-CH), 4.43-4.30 (m, 3H, NCH, OCH₂), 3.63 (br s, 1H, COD-CH), 3.45 (dd, 1H, J = 2.9 Hz, J = 13.6 Hz, CH₂C₆H₅), 2.67-2.37 (m, 7H, PCH₂, COD-CH, 2 COD-CH₂), 2.26-2.17 (m, 2H, COD-CH₂, CH₂C₆H₅), 2.18 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.98-1.91 (m, 1H, COD-CH₂), 1.77-1.69 (m, 1H, COD-CH₂), 1.53-1.42 (m, 1H, COD-CH₂), 1.48 (d, J = 2.5 Hz, 3H, C(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (125 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 178.6 (d, J = 4 Hz, C=N), 161.4 (q, J = 51 Hz, C_{ArF-i}), 135.3 (d, J = 13 Hz, HC_{Ar}), 134.5 (HC_{ArF-o}), 134.1 (C_{Ar}), 132.3 (d, J = 2 Hz, HC_{Ar}), 131.8 (d, J = 55 Hz, HC_{Ar}), 131.1 (d, J = 10 Hz, HC_{Ar}), 130.8 (d, J = 3 Hz, HC_{Ar}), 129.3 (d, J = 11 Hz, HC_{Ar}), 128.8 (HC_{Ar}), 128.6 (d, J = 11 Hz, HC_{Ar}), 128.5 (qq, J = 3 Hz, J = 31 Hz, C_{ArF-m}), 128.3 (HC_{Ar}), 127.8 (d, J = 54 Hz, C_{Ar}), 127.4 (HC_{Ar}), 124.3 (q, J = 273 Hz, CF₃), 117.2 (sept, J = 4 Hz, HC_{ArF-p}), 92.0 (d, J = 10 Hz, COD-CH), 90.8 (d, J = 13 Hz, COD-CH), 73.1 (OCH₂), 65.8 (NCH), 63.8 (COD-CH), 62.1 (COD-CH), 42.9 (CH₂Ph), 38.3 (d, J = 3 Hz, C(CH₃)₂), 35.7 (d, J = 5 Hz, COD-CH₂), 34.4 (d, J = 32 Hz, PCH₂), 33.0 (d, J = 7 Hz, C(CH₃)₂), 32.2 (COD-CH₂), 28.0 (COD-CH₂), 26.2 (COD-CH₂), 26.1 (CH₃); **³¹P{¹H}-NMR** (162 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 8.5; **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) 702 ([M-BArF]⁺, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2970w, 2930w, 2843w, 1603m, 1353s, 1271s, 1114s, 885m, 839m, 737m, 713m, 696m, 681s, 668s.



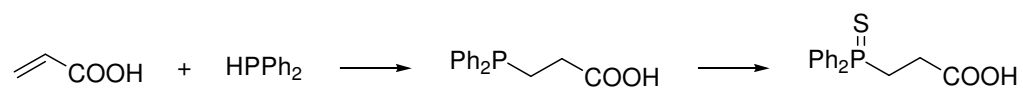
5-05f: (S)-4-*tert*-butyl-2-(1-(di-*tert*-butylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4,5-dihydrooxazole-η⁴-(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

Inside a glove-box di-*tert*-butylphosphine (101.7 mg, 0.70 mmol) was dissolved in 1 mL of THF, the solution was cooled to -78 °C and 1.1 eq *n*BuLi (1.6 M in hexane, ca. 0.44 mL) were added drop wise and the cooling bath was removed and stirred for one hour at room temperature. The chloroxazoline **5-03b** (340 mg, 1.56 mmol, 2.23 eq) was dissolved in 1 mL of THF and heated to reflux. The solution of the lithiated phosphine was cooled to -78 °C and added drop wise via cannula to the oxazoline over 30 min. The solution was refluxed for 5 h. The reaction progress was monitored by ³¹P-NMR spectroscopy.

$^{13}\text{P-NMR}$ (162.0 MHz, C_6D_6 , 300 K): δ (ppm) 13.2 ppm.

$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (118 mg, 1 eq, 0.35 mmol) was dissolved in 2 mL of CH_2Cl_2 half of the previously formed ligand dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 was added. The mixture was refluxed for 30 min, 744 mg (0.84 mmol, 1.20 eq) of NaBAr_F were added at r.t. and stirred for 30 min. The crude product was purified by filtration over a silica gel plug (2.5 cm \times 8 cm) using 120 mL of MTBE followed by 100 mL of CH_2Cl_2 . The product was obtained as a orange solid (62 mg, 41.6 μmol , 12%).

Elemental Analysis for $\text{C}_{59}\text{H}_{62}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$, (1491.09) calc.: C, 47.53; H, 4.19; N, 0.94; found: C, 47.42; H, 4.03; N, 0.78; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +90 ($c = 0.21$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 7.73 (s, 8H, $H_{\text{Ar,F-o}}$), 7.57 (s, 4H, $H_{\text{Ar,F-p}}$), 4.73-4.69 (m, 1H, COD-CH), 4.72-4.61 (m, 2H, OCH_2 , COD-CH), 4.59-4.52 (m, 1H, COD-CH), 4.27 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, $J = 9.1$ Hz, OCH_2), 4.05-3.99 (m, 1H, COD-CH), 3.91 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, $J = 10.0$ Hz, NCH), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 4H, $3\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$, other signal unidentified), 1.49-1.23 (m, 24H, $3\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $18\times\text{P}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$; multiplicity of *t*Bu-groups due to hindered rotation, others unidentified), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): 181.02 (d, $J = 1$ Hz, C=N), 161.5 (q, $J = 51$ Hz, $\text{C}_{\text{ArF-i}}$), 134.6 ($\text{HC}_{\text{ArF-o}}$), 128.6 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 32$ Hz, $\text{C}_{\text{ArF-m}}$), 124.4 (q, $J = 273$ Hz, CF_3), 117.3 (sept, $J = 4$ Hz, $\text{HC}_{\text{ArF-p}}$), 88.0 (d, $J = 9$ Hz, COD-CH), 85.5 (d, $J = 13$ Hz, COD-CH), 71.8 (NCH), 70.8 (OCH_2), 60.8 (COD-CH), 57.0 (COD-CH), 38.7 (d, $J = 10$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 38.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.9 (d, $J = 5$ Hz, COD- CH_2), 35.8 (d, $J = 10$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 34.0 (d, $J = 3$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 (d, $J = 1$ Hz, COD- CH_2), 31.7 (d, $J = 4$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 (br s, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 (d, $J = 1$ Hz, COD- CH_2), 27.7 (d, $J = 10$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.4 (d, $J = 19$ Hz, PCH_2), 23.7 (d, $J = 2$ Hz, COD- CH_2); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (161 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 25.8; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 628 ($[\text{M}-\text{BArF}]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2970w, 2893w, 1589w, 1474w, 1350m, 1273s, 1164s, 1119s, 964w, 887m, 841w, 741w, 710m, 671m.

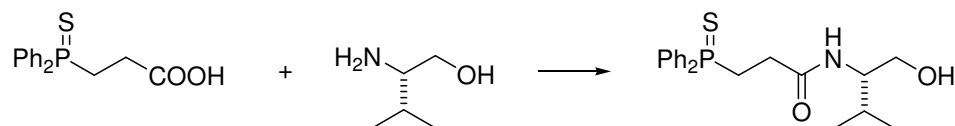


5-29: (2-Carboxylethyl)diphenylphosphine sulfide

To a Schlenk flask equipped with a magnetic stir bar, 4.32 g (24.0 mmol) of $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ and 50 mL of degassed acetonitrile were added. This was followed by 2.1 mL (12 mmol) of diphenylphosphine via syringe. To the resulting solution 0.83 mL (12 mmol) of acrylic acid was added. The mixture was stirred at 21 $^\circ\text{C}$ for 12 h. This solution was then filtered under nitrogen into a 100-mL flask and 2 mL of acetonitrile was used to rinse the solid residue. 10 g (60 mmol, 5 equiv) of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was dissolved in 12 mL of degassed acetonitrile. The solution was then transferred under nitrogen to the flask containing the phosphine acid. The reaction was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 8 h. The reaction was worked up by removal of the solvent on a rotavap. To the white solid was 2 N HCl was added until pH 3 was obtained. The yellow slurry was then extracted with ethyl acetate (3×100 mL). The ethyl

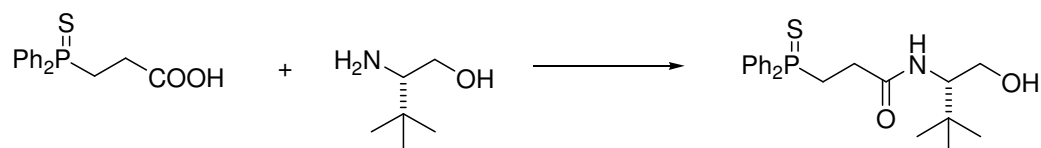
acetate solution was washed with brine and dried over magnesium sulfate. After filtration the solvent volume was reduced on a rotavap. The product was dissolved in 30 mL of ethyl acetate and filtered. The volume was reduced to ca. 10 mL on a rotavap and heated to reflux. Hexane was added (ca. 20 mL) to this solution and heated to reflux. The heat was removed and the solution was allowed to cool to room temperature and crystals started to form. Filtration of the crystals yielded 2.42 g (8.34 mmol) of the title compound (69%); a second crop was obtained by cooling to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight (240 mg, 0.83 mmol, 7%). Total: 2.66 g, 76%.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 10.97$ (br s, 1H, COOH), 7.86-7.80 (m, 4H, H_{Ar}), 7.54-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 2.81-2.67 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); **$^{13}\text{P-NMR}$** (162.0 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 38.9$; **MS** (EI), m/z : 290 (M^+ , 21), 218 (100), 185 (26), 140 (22).



5-30a: (*S*)-3-(diphenylphosphorothioyl)-*N*-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)propanamide (2-Carboxylethyl)diphenylphosphine sulfide (871 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.), HOBt· H_2O (551 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq) and EDC· HCl (690 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq) were dissolved in 10 mL of CH_2Cl_2 and NEt_3 was added (0.84 mL, 2.00 eq.). After 10 min 340 mg of L-valinol (3.30 mmol, 1.10 eq.) were dissolved in 4 mL of CH_2Cl_2 and added. The mixture was stirred for 16 h and then acidified with 5 mL of a 1M HCl -solution. The phases were separated and the aqueous phase was washed with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic phases were washed with 20 mL of a sat. NaHCO_3 -solution and with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed on a rotovap leaving a white foam. An $^{31}\text{P-NMR}$ -spectrum showed a conversion of approx. 50-60%. To the material were added 5 g of silica gel and 30 mL of CH_2Cl_2 with 3 mL of NEt_3 and the solvent was removed on a rotovap. Filtration over 30 g of silica gel with a mixture of ethyl acetate and NEt_3 (100:3) gave after evaporation of the solvent 560 mg (1.49 mmol, 41%) of the desired product as a white foam.

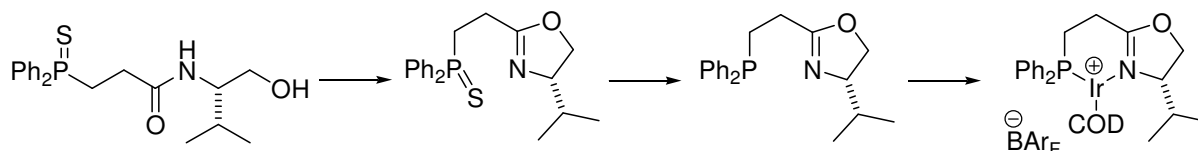
$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 7.89$ -7.80 (m, 4H, H_{Ar}), 7.54-7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 5.86 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 3.67-3.54 (m, 4H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 0.89 (dd, 6H, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3); **$^{13}\text{P-NMR}$** (162.0 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 40.0$; **MS** (FAB), m/z : 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 74), 273 (100), 158 (32), 77 (20), 39 (17).



5-30b: (*S*)-3-(diphenylphosphorothioyl)-*N*-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)propanamide

(2-Carboxylethyl)diphenylphosphine sulfide (871 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.), HOBt·H₂O (551 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq) and EDC (690 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq) were dissolved in 10 mL of CH₂Cl₂ and NEt₃ was added (0.84 mL, 2.00 eq.). After 10 min 387 mg of *L*-tert-leucinol (3.30 mmol, 1.10 eq.) were dissolved in 4 mL of CH₂Cl₂ and added. The mixture was stirred for 16 h and then acidified with 5 mL of a 1M HCl-solution. The phases were separated and the aqueous phase was washed with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic phases were washed with 20 mL of a sat. NaHCO₃-solution and with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed on a rotovap leaving a white foam. An ³¹P-NMR showed a conversion of approx. 50-60%. To the material were added 5 g of silica gel and 30 mL of CH₂Cl₂ with 3 mL of NEt₃ and the solvent was removed on a rotovap. Filtration over 30 g of silica gel with a mixture of ethyl acetate and NEt₃ (100:3) gave after evaporation of the solvent 570 mg (1.47 mmol, 49%) of the desired product as a white solid.

Elemental Analysis for C₂₁H₂₈NO₂PS (389.49), calc.: C, 64.76; H, 7.25; N, 3.60; found: C, 64.90; H, 7.18; N, 3.42; **M.p.:** 129-130 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 7.870-7.81 (m, 4H, H_{Ar}), 7.53-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 5.83 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, NH), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.94-2.76 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.35 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 172.4 (d, *J* = 15 Hz, C=O), 132.5 (d, *J* = 11 Hz, C_{Ar}), 131.7 (m, 2× HC_{Ar}, C_{Ar}), 131.1 (d, *J* = 3 Hz, HC_{Ar}), 131.0 (d, *J* = 3 Hz, HC_{Ar}), 128.8 (HC_{Ar}), 128.7 (HC_{Ar}), 63.1 (CH₂OH), 60.0 (NCH), 33.4 (C(CH₃)₃), 29.5 (CH₂), 27.9 (d, *J* = 58 Hz, PCH₂), 26.9 (C(CH₃)₃); **³¹P-NMR** (162.0 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 40.1; **MS** (FAB), *m/z*: 390 ([M+H]⁺, 58), 273 (100), 172 (28), 55 (11).



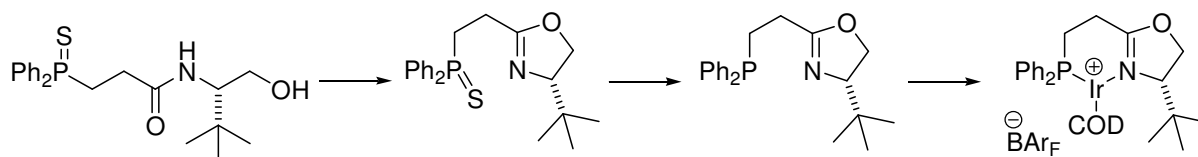
5-33a: (*S*)-2-(2-(diphenylphosphino)ethyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole-η⁴-(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

To 540 mg (1.51 mmol, 1.00 eq) of the amide were added 500 mg (2.10 mmol, 1.39 eq) of Burgess' reagent. The atmosphere was exchanged to argon by two vacuum/argon cycles and 8 mL of THF were added. The mixture was stirred at 70 °C over night. The solvent was removed on a rotovap and the crude product was taken up in 20 mL of ethyl acetate and filtered. Silica gel (2 g) was added and the solvent was removed on a rotovap. Column chromatography on silica gel (40 g, hxd: 25 cm×3 cm, MTBE, TLC: MTBE, R_f: 0.64) gave 337 mg (0.94 mmol, 62%) of a colorless oil. The ¹H-NMR and the ³¹P-NMR showed a significant amount of an unidentified impurity. This mixture was used without further purification for the desulphurization with Raney-Ni:

An aqueous suspension of Raney-Ni was used and most of the water was decanted. Then 5 mL of MeOH (degassed) were added, the mixture was stirred and the solvent was decanted. Then 10 mL of MeOH were added followed by 300 mg of the impure protected ligand. The mixture was stirred for 72 h and the Raney-Ni was removed by filtration through a disposable

HPLC-filter (CHROMAFIL[®] O-20/15 MS, pore size 20 μm). The solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and filtered through a small plug of silica gel under argon eluting with CH_2Cl_2 . The solvent was removed *in vacuo* and the ligand was taken up in CH_2Cl_2 . Complexation with $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ and anion exchange with NaBAr_F gave 45 mg of the desired Ir-complex as an orange solid.

$[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{IrNOP}]^+[\text{C}_{32}\text{H}_{12}\text{BF}_{24}]^-$, (1488.99), **HRMS** (+ESI, m/z) for $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{IrNOP}]^+$: calc.: 626.2164; found: 626.2162; $[\alpha]_\text{D}^{20}$ +21 (c 0.24, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.75-7.68 (m, 10H, H_{Ar} , $H_{\text{Ar,F-o}}$), 7.61-7.40 (m, 10H, H_{Ar} , $H_{\text{Ar,F-p}}$), 7.28-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 5.06-4.99 (m, 1H, COD-CH), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, $J = 4.3\text{Hz}$, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.25 (dd, 1H, $J = 9.7\text{Hz}$, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.87 (dd, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$, $J = 7.8\text{Hz}$), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.65-1.85 (m, 10H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.35 (d, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **$^{13}\text{P-NMR}$** (162.0 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 11.1; **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$** (376.5 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) -63.5; **MS** (+ESI) m/z (%) 626 ($[\text{M}-(\text{BAr}_\text{F})]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2975w, 2934w, 2886w, 2350w, 1632m, 1610m, 1487w, 1437m, 1408w, 1352s, 1271s, 1250m, 1159s, 1115s, 1037w, 1028w, 1000m, 956w, 896m, 885s, 839s, 743s, 715s, 710s, 693s, 681s, 667s.



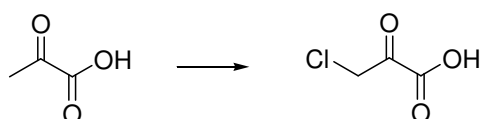
5-33b: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-(diphenylphosphino)ethyl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

To 480 mg (1.23 mmol, 1.00 eq) of the amide were added 440 mg (1.85 mmol, 1.50 eq) of Burgess' reagent. The atmosphere was exchanged to argon by two vacuum/argon cycles and 10 mL of THF were added. The mixture was stirred at 70 $^\circ\text{C}$ over night. The solvent was removed on a rotovap and the crude product was taken up in 20 mL of ethyl acetate and filtered. Silica gel (2 g) was added and the solvent was removed on a rotovap. Column chromatography on silica gel (40 g, hxd: 16 cm \times 3 cm, pentane/ethyl acetate 4/1 \rightarrow 3/1, TLC: hexanes/ethyl acetate: 1/1, R_f : 0.63) gave 310 mg (0.83 mmol, 68%) of a white foam, which was a 4:1 mixture (by $^{31}\text{P-NMR}$) of an unidentified compound and the product. This mixture was used without further purification for the desulphurization with Raney-Ni:

An aqueous suspension of Raney-Ni was used and most of the water was decanted. Then 5 mL of MeOH (degassed) were added, the mixture was stirred and the solvent was decanted. Then 10 mL of MeOH were added followed by 90 mg of the impure protected ligand. The mixture was stirred for 72 h and the Raney-Ni was removed by filtration through a disposable HPLC-filter (CHROMAFIL[®] O-20/15 MS, pore size 20 μm). The solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and filtered through a small plug of silica gel under argon eluting with CH_2Cl_2 . The solvent was removed *in vacuo* and the ligand was taken up in CH_2Cl_2 . Complexation with $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ and anion exchange with NaBAr_F gave

110 mg of the impure Ir-complex as an orange solid. Recrystallization of the complex from CH_2Cl_2 /pentane gave 80 mg of the pure product.

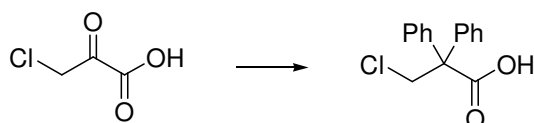
$[\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{IrNOP}]^+[\text{C}_{32}\text{H}_{12}\text{BF}_2\text{O}_4]^-$, (1503.02), **HRMS** (+ESI, m/z) for $[\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{IrNOP}]^+$: calc.: 640.2320; found: 640.2319; **$^1\text{H-NMR}$** (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.75-7.67 (m, 10H, $2\times H_{\text{Ar}}$, $8\times H_{\text{Ar,F-o}}$), 7.60-7.50 (m, 7H, $3\times H_{\text{Ar}}$, $4\times H_{\text{Ar,F-p}}$), 7.46-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.15 (dd, 2H, $J = 7.8$ Hz, $J = 10.5$ Hz, H_{Ar}), 4.96-4.91 (m, 1H, COD-CH), 4.84-4.78 (m, 1H, COD-CH), 4.50 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, OCH₂), 4.29 (dd, 1H, $J = 9.7$ Hz, $J = 9.7$ Hz, OCH₂), 3.80 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, $J = 9.4$ Hz, NCH), 3.74-3.70 (m, 1H, COD-CH), 3.04-2.91 (m, 2H, CH₂), 2.62-2.49 (m, 3H, COD-CH, CH₂, PCH₂), 2.44 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 15.4$ Hz, CH₂), 2.37-2.22 (m, 2H, CH₂), 2.12-1.99 (m, 2H, COD-CH₂, PCH₂), 1.88-1.79 (m, 1H, CH₂), 1.67-1.58 (m, 1H, CH₂), 1.42-1.33 (m, 1H, CH₂), 0.78 (s, 9H, C(CH₃)₃); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (125.8 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 173.6 (d, $J = 4$ Hz, C=N), 161.7 ($C_{\text{ArF-i}}$), 134.6 ($\text{HC}_{\text{ArF-o}}$), 134.3 (d, $J = 12$ Hz, HC_{Ar}), 132.6 (d, $J = 2$ Hz, HC_{Ar}), 131.6 (d, $J = 2$ Hz, HC_{Ar}), 130.8 (d, $J = 53$ Hz, C_{Ar}), 130.8 (d, $J = 10$ Hz, HC_{Ar}), 129.6 (d, $J = 11$ Hz, HC_{Ar}), 129.4 (d, $J = 53$ Hz, C_{Ar}), 129.2 (d, $J = 10$ Hz, HC_{Ar}), 128.9 (qq, $J = 3$ Hz, $J = 32$ Hz, $C_{\text{ArF-m}}$), 124.5 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 117.4 (sept, $J = 4$ Hz, $\text{HC}_{\text{ArF-p}}$), 95.8 (d, $J = 10$ Hz, COD-CH), 91.5 (d, $J = 14$ Hz, COD-CH), 73.2 (NCH), 71.0 (OCH₂), 64.8 (COD-CH), 61.9 (COD-CH), 36.4 (d, $J = 5$ Hz, COD-CH₂), 33.9 (C(CH₃)₃), 32.6 (COD-CH₂), 28.3 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂), 26.5 (d, $J = 1$ Hz, COD-CH₂ or PCH₂CH₂), 25.5 (d, $J = 2$ Hz, COD-CH₂ or PCH₂CH₂), 25.3 (C(CH₃)₃), 18.5 (d, $J = 36$ Hz, PCH₂); **$^{13}\text{P-NMR}$** (162.0 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 11.5; **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (376.5 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) m/z (%) 640 ($[\text{M}-(\text{BArF})]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2978w, 2362w, 1623m, 1610m, 1485w, 1438m, 1408w, 1397w, 1352s, 1271s, 1248m, 1172s, 1158s, 1118s, 1105s, 1098s, 1095s, 1045w, 1033w, 1001m, 969m, 884s, 839s, 743s, 715s, 709s, 694m, 682s, 674m, 667s.



5-34: 3-chloro-2-oxopropanoic acid

The compound was synthesized according to: J. Cragoe, Jr., C. M. Robb, *Organic Syntheses*, **1960**, 40, 54.

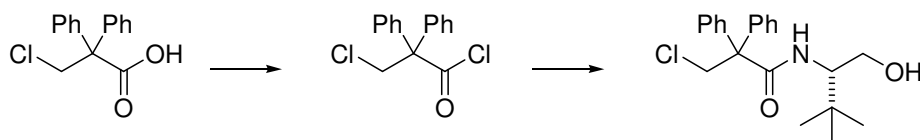
$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 8.32 (br s, 1H, COOH), 4.72 (s, 2H, CH₂Cl); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 186.2 (ClCH₂C=O), 158.9 (COOH), 45.4 (ClCH₂C=O).



5-35: 3-chloro-2,2-diphenylpropanoic acid

The compound was synthesized according to: H. E. Zaugg, B. W. Horrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3004.

M.p.: 209-210 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_3OD , 300 K): δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 10H, H_{Ar}), 4.44 (s, 2H, CH_2Cl); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD , 300 K): δ (ppm) 175.3 (COOH), 142.1 (C_{Ar}), 130.4 (HC_{Ar}), 128.9 (HC_{Ar}), 128.4 (HC_{Ar}), 62.9 (CH_2C), 51.1 (CH_2C); **MS** (EI) m/z (%) 262 (M^+ , 4), 260 (M^+ , 12), 215 (70), 211 (32), 179 (100), 165 (88), 152 (13), 103 (11), 89 (25), 51 (11).

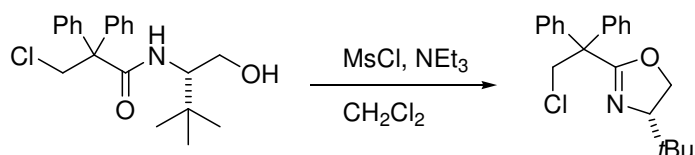


5-37: (*S*)-3-chloro-*N*-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-2,2-diphenylpropanamide

In a 3-neck-round-bottom flask the acid (5.13 g, 19.7 mmol) and thionylchloride (15 mL) were heated to reflux for 4 h. Excess thionylchloride was removed by distillation and 10 mL of dry benzene were added and distilled off.

The aminoalcohol (2.32 g, 19.8 mmol) was dissolved in 75 mL of CH_2Cl_2 and 2.76 mL of NEt_3 (19.8 mmol) were added. The acid chloride was dissolved in 25 mL of CH_2Cl_2 and added drop wise under stirring to the solution of aminoalcohol and NEt_3 at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t. (30 min) and was then heated to reflux for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool to r.t. and the solvent was removed on a rotavap. The product was dissolved in 50 mL of boiling ethyl acetate and the insoluble $\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$ was removed by filtration. The solvent was removed on a rotavap leaving a yellowish oil (6.82 g). The crude product was dissolved in a mixture of 20 mL of ethyl acetate and 100 mL of pentane. Crystallization was initiated by cooling to -78 °C, leaving a colorless solid (5.80 g, 82%).

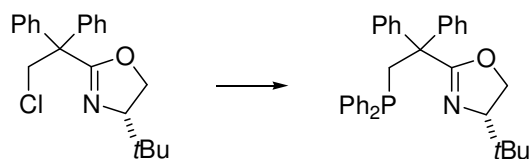
Elemental Analysis for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ (359.89), calc.: C, 70.08; H, 7.28; N, 3.89; found: C, 69.79; H, 7.28; N, 3.80; **M.p.:** 104-105 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -7.3 (c 0.54, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.30-7.46 (m, 10H, H_{Ar}), 5.84 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, NH), 4.48 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, CH_2Cl), 4.41 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, CH_2Cl), 3.84 (m, 2H, NCH , CH_2OH), 3.43 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 11.3$ Hz, CH_2OH), 2.34 (br.s, 1H, OH), 0.75 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 173.0 ($\text{C}=\text{O}$), 140.8 (C_{Ar}), 140.7 (C_{Ar}), 129.1 (HC_{Ar}), 128.9 (HC_{Ar}), 128.6 (HC_{Ar}), 128.6 (HC_{Ar}), 127.8 (HC_{Ar}), 127.7 (HC_{Ar}), 63.4 (OCH_2), 62.5 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 60.5 (NCH), 50.2 (CH_2Cl), 33.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **MS** (FAB) m/z (%) 360 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 215 (43), 180 (24); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3394m, 3316m, 2970m, 1631s, 1598w, 1525s, 1494m, 1475w, 1394w, 1367m, 1342m, 1300w, 1282m, 1274m, 1237m, 1181w, 1113w, 1091m, 1084m, 1050s, 1034w, 1017m, 1002m, 982m, 891w, 769s, 714s, 704s, 699s, 678m, 642m.



5-38: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-chloro-1,1-diphenylethyl)-4,5-dihydrooxazole

In a 3-neck-round-bottom flask the amide (4.00 g, 11.1 mmol) was dissolved in 55 mL of dry CH_2Cl_2 and 3.72 mL (26.6 mmol) of NEt_3 were added. The solution was cooled to 0°C and 1.0 mL of mesylchloride was added drop wise. The solution was allowed to warm up to r.t. and was then heated to reflux for 4 h. The solution was allowed to cool to r.t. an 20 mL of a sat. NaHCO_3 solution were added with stirring for 5 min. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . (2×30 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed on a rotavap and 5 mL of ethyl acetate were added, followed by 100 mL of pentane. The solution was cooled to -78°C and filtered. The colorless filtrate was concentrated leaving 3.14 g (9.18 mmol, 83%) of a colorless oil.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ (341.87); **HRMS** for $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NOCl}+\text{H}]$, calc.: 342.1624; found: 342.1631; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58.6 (c 1.27, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.40-7.28 (m, 10H, H_{Ar}), 4.51 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CH_2Cl), 4.45 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CH_2Cl), 4.15 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 10.1$ Hz, OCH_2), 4.06 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, NCH), 3.91 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 10.1$ Hz, OCH_2), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 167.2 ($\text{OC}=\text{N}$), 140.4 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 129.2 (HC_{Ar}), 129.1 (HC_{Ar}), 127.8 (HC_{Ar}), 127.8 (HC_{Ar}), 75.6 (NCH), 68.7 (OCH_2), 55.7 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 50.8 (ClCH_2), 33.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **MS** (+ESI) m/z (%) 342 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3059w, 3028w, 2954s, 2903m, 2867m, 1652s, 1601w, 1496m, 1478m, 1466w, 1447m, 1393w, 1365m, 1352w, 1331w, 1294w, 1252w, 1217m, 1206m, 1192w, 1172w, 1158w, 1062w, 1035w, 1021w, 1000m, 989w, 963w, 950m, 933w, 763m, 752m, 725s, 697s, 660m; R_f 0.66 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 4/1).



5-39a: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-(diphenylphosphino)-1,1-diphenylethyl)-4,5-dihydrooxazole

A *J-Young-tube*[®] was charged with the oxazoline (427 mg, 1.25 mmol) and the atmosphere was exchanged to argon. A KPPH_2 -solution (2.74 mL, 0.5M in THF) was added and 1.5 mL of dry THF were used for rinsing. The mixture was refluxed for 22 h. The solution was cooled to 0°C and a few drops of water were added until the solution became colorless. Then 10 mL of a saturated NH_4Cl solution were added followed by 20 mL of MTBE. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with 2×10 mL of MTBE. The combined organic phases were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Silica gel was added and the solvent was removed on a rotavap. The compound was purified by a filtration over silica gel (hxd, 11 cm×3 cm) using 200 mL of pentane and then a pentane/ethyl acetate mixture (20/1). The product was obtained as a colorless solid (280 mg, 46%).

Elemental Analysis for $C_{33}H_{34}NOP$ (491.60), calc.: C, 80.62; H, 6.97; N, 2.85; found: C, 80.39; H, 7.09; N, 2.73; **M.p.:** 67-68 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -31.5 (c 0.61, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.27-7.36 (m, 6H, H_{Ar}), 7.14-7.22 (m, 14H, H_{Ar}), 4.16 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 10.0$ Hz, OCH_2), 4.08 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 8.9$ Hz, NCH), 3.95 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 10.0$ Hz, OCH_2), 3.49 (dd, 1H, $J = 4.3$ Hz, $J = 13.8$ Hz, PCH_2), 3.35 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 13.8$ Hz, PCH_2), 0.92 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 169.0 ($OC=N$), (due to the complexity of the aromatic region the C_{Ar} and HC_{Ar} peaks are listed without C-P couplings) 143.5, 143.5, 143.3, 143.2, 140.3, 140.2, 140.2, 140.1, 133.1, 133.0, 132.9, 132.8, 129.1, 129.1, 129.1, 129.1, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 126.7, 126.7, 75.6 (NCH), 68.9 (OCH_2), 54.1 (d, $J = 20$ Hz, $C(C_6H_5)_2$), 43.0 (d, $J = 14$ Hz, PCH_2), 34.0 ($C(CH_3)_3$), 26.0 ($C(CH_3)_3$); **^{13}P -NMR** (162.0 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) -24.2 ; **MS** (+ESI) m/z (%) 492 ($[M+H]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3053m, 2951m, 2902m, 2866m, 1738w, 1652m, 1598w, 1584w, 1495m, 1479m, 1466w, 1445w, 1432m, 1393w, 1364w, 1351w, 1329w, 1297w, 1236w, 1196m, 1157w, 1092w, 1067w, 1044w, 1021m, 1001m, 980m, 953w, 926w, 914w, 902w, 879m, 793m, 741s, 693vs; **R_f** 0.28 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 20/1).

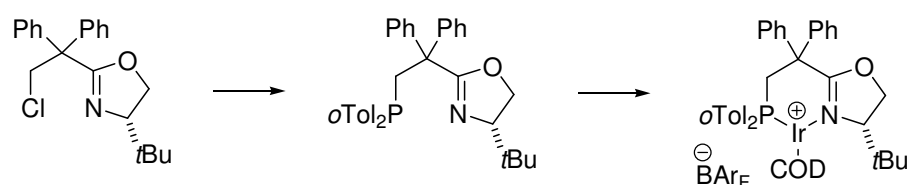


5-40a: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-(diphenylphosphino)-1,1-diphenylethyl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

The ligand (98.3 mg, 200 μ mol) and the iridium precursor (73.8 mg, 110 μ mol) were added in a J.-Young-tube the atmosphere was exchanged to argon and 2 mL of CH_2Cl_2 were added. The solution was heated to 50 °C for 45 min and then cooled to room temperature. $NaBARF$ (213 mg, 240 μ mol) were added and the solution was stirred for 30 min. Silica gel was added and the solvent was removed on a rotovap. The complex was purified by filtration over silica (40 g, hxd, 12 cm \times 3 cm) using 200 mL of MTBE followed by 200 mL of CH_2Cl_2 . The complex was obtained as an orange solid (328 mg, 198 μ mol, 99%).

Elemental Analysis for $C_{73}H_{58}BF_24IrNOP$ (1655.21), calc.: C, 52.97; H, 3.53; N, 0.85; found: C, 53.06; H, 3.54; N, 0.71; $[\alpha]_D^{20}$ $+62$ (c 0.22, $CHCl_3$); **1H -NMR** (500.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 7.96-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74 (s, 8H, $H_{Ar,F-o}$), 7.67-7.55 (m, 10H, $6\times H_{Ar}$, $4\times H_{Ar,F-p}$), 7.63-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.02-6.98 (m, 2H, H_{Ar}), 6.55-6.50 (m, 2H, H_{Ar}), 5.03-4.96 (m, 2H, $COD-CH$), 4.57 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, $J = 10.3$ Hz, OCH_2), 4.45 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, $J = 10.3$ Hz, OCH_2), 4.03 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, $J = 9.4$ Hz, NCH), 3.65 (dd, 1H, $J = 9.9$ Hz, $J = 15.4$ Hz, PCH_2), 3.46-3.37 (m, 2H, PCH_2 , $COD-CH$), 2.59-2.48 (m, 2H, $COD-CH$, $COD-CH_2$), 2.44-2.26 (m, 3H, $COD-CH_2$), 2.17-2.09 (m, 1H, $COD-CH_2$), 1.83-1.75 (m, 1H, $COD-CH_2$), 1.69-1.60 (m, 1H, $COD-CH_2$), 1.41-1.32 (m, 1H, $COD-CH_2$), 0.79 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 176.01 (d, $J = 3$ Hz, $C=N$), 161.43 (q, $J = 50$ Hz, $C_{Ar,F-i}$), (due to the complexity of the aromatic region the C_{Ar} and HC_{Ar} peaks are listed without C-P couplings) 141.5, 141.4, (3

lines), 134.5 ($\text{HC}_{\text{ArF-}o}$), 134.3, 134.2, 132.2, 132.1, 132.0 (2 lines), 131.8, 131.4, 130.8 (2 lines), 129.4, 129.3, 129.1, 128.7, 128.5 (qq, $J = 3 \text{ Hz}$, $J = 31 \text{ Hz}$, $\text{C}_{\text{ArF-}m}$), 128.4 (2 lines), 128.3, 128.2 (2lines), 127.9 (2lines), 127.5, 126.2, 124.3 (q, $J = 273 \text{ Hz}$, CF_3), 117.2 (sept, $J = 4 \text{ Hz}$, $\text{HC}_{\text{ArF-}p}$), 93.5 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, COD-CH), 92.4 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, COD-CH), 74.0 (NCH), 70.7 (OCH_2), 61.9 (COD-CH), 61.4 (COD-CH), 56.5 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, COD- CH_2), 35.5 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, COD- CH_2), 33.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.0 (d, $J = 32 \text{ Hz}$, P CH_2), 30.9 (COD- CH_2), 28.0 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, COD- CH_2), 26.4 (COD- CH_2), 25.7 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, COD- CH_2), 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{P-NMR}$ (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 5.3; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0 ; **MS** (+ESI) m/z (%) 792 ($[\text{M}-(\text{BArF})]^+$, 100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2971w, 1570w, 1482w, 1353s, 1273s, 1159m, 1118s, 1096s, 1052w, 1001w, 958w, 885m, 839m, 744m, 733w, 713m, 695m, 682s, 668m, 619w.



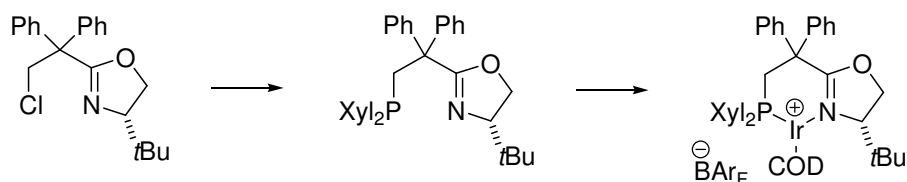
5-40b: (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-(*o*-tolylphosphino)-1,1-diphenylethyl)-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

The ligand was synthesized as described for ligand **5-39a** starting from 376 mg (1.10 mmol) of oxazoline, 214 mg (1.00 mmol) of *o*Tol₂PH and 80.0 mg of KH. The product was obtained as a white solid (292 mg, 17%) which still contained some oxazoline

$^{13}\text{P-NMR}$ (162.0 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) -49.3 .

The complex was synthesized as described for complex **5-40a** starting from 50 mg (126 μmol) of the impure ligand, 42.3 mg (63 μmol) of $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ and 134 mg of NaBARF. The complex was obtained as an orange solid (111 mg, 52%).

Elemental Analysis for $\text{C}_{75}\text{H}_{62}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$ (1683.26), calc.: C, 53.52; H, 3.71; N, 0.83; found: C, 53.62; H, 3.80; N, 0.70; $[\alpha]_D^{20}$ $+54$ (c 0.19, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ analysis was hampered by signal broadening caused by conformational equilibria (400.1 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 8.17 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.73 (s, 8H, $H_{\text{Ar,F-}o}$), 7.56 (s, 4H, $H_{\text{Ar,F-}p}$), 7.51-7.18 (m, 12H, H_{Ar}), 7.07-6.98 (m, 3H, H_{Ar}), 6.94-6.88 (m, 1H, H_{Ar}), 6.81-6.74 (m, 1H, H_{Ar}), 5.22 (br s, 1H, COD-CH), 4.89 (br s, 1H, COD-CH), 4.54 (m, 1H, OCH_2), 4.38 (m, 1H, OCH_2), 4.17 (m, 1H, NCH), 3.70 (dd, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 15.3 \text{ Hz}$, not identified), 3.54 (t, 1H, $J = 13.6 \text{ Hz}$, not identified), 3.27 (br s, 1H, COD-CH), 2.51-2.08 (m, 9H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$, 1 \times COD-CH, rest not identified), 1.87-1.74 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 1.65 (br s, 1H, COD- CH_2), 1.43-1.21 (m, 1H, COD- CH_2), 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ -analysis was severely hampered by signal broadening caused by conformational equilibria; $^{13}\text{P-NMR}$ (162.0 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) 8.5 (major), 1.0 ppm (minor); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376.5 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): δ (ppm) -64.0 ; **MS** (+ESI) m/z (%) 820 ($[\text{M}-(\text{BArF})]^+$, 100).



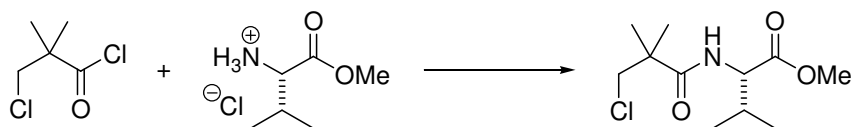
5-40c: (*S*)-2-(2-(bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino)-1,1-diphenylethyl)-4-*tert*-butyl-4,5-dihydrooxazole- η^4 -(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-borate

The ligand was synthesized as described for ligand **5-39a** starting from 376 mg (1.10 mmol) of oxazoline, 242 mg (1.00 mmol) of Xyl₂PH and 224 mg of KO*t*Bu as base. The ligand was obtained as a white solid (86 mg, 5%) which still contained some oxazoline.

¹³P-NMR (162.0 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) -24.3.

The complex was synthesized as described for complex **5-40a** starting from 33 mg (78 μ mol) of ligand, 28.8 mg (42.9 μ mol) of [Ir(COD)Cl]₂ and 82.9 mg of NaBAr_F. The complex was obtained as an orange solid (64 mg, 48%).

Elemental Analysis for C₇₇H₆₆BF₂₄IrNOP (1711.32), calc.: C, 54.04; H, 3.89; N, 0.82; found: C, 54.13; H, 3.76; N, 0.73; [α]_D²⁰ +70 (*c* 0.27, CHCl₃); **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 7.74 (s, 8H, H_{Ar,F-o}), 7.61-7.50 (m, 9H, 5 \times H_{Ar}, 4 \times H_{Ar,F-o}), 7.40 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.03-6.99 (m, 2H, H_{Ar}), 6.94 (s, 1H, H_{Ar}), 6.15 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, H_{Ar}), 5.02-4.89 (m, 2H, COD-CH), 4.56 (dd, 1H, *J* = 3.2 Hz, *J* = 10.3 Hz, OCH₂), 4.43 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 10.3 Hz, OCH₂), 4.05 (dd, 1H, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, NCH), 3.60 (dd, 1H, *J* = 9.9 Hz, *J* = 15.3 Hz, PCH₂), 3.40-3.33 (m, 2H, COD-CH, PCH₂), 2.59-2.34 (m, 10H, 1 \times COD-CH, 3 \times COD-CH₂, 6 \times C_{Ar}CH₃), 2.29 (dd, 1H, *J* = 8.1 Hz, *J* = 15.3 Hz, COD-CH₂), 2.16-2.05 (m, 7H, 1 \times COD-CH₂, 6 \times C_{Ar}CH₃), 1.84-1.75 (m, 1H, COD-CH₂), 1.68-1.58 (m, 1H, COD-CH₂), 1.41-1.32 (m, 1H, COD-CH₂), 0.82 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C{¹H}-NMR** (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): 176.0 (d, *J* = 3 Hz, C=N), (due to the complexity of the aromatic region the C_{Ar} and HC_{Ar} peaks are listed without C-P couplings) 161.4 (q, *J* = 51 Hz, C_{ArF-i}), 141.7, 141.6, 141.6, 139.1, 139.0, 138.0, 137.9, 134.5 (HC_{ArF-o}), 133.4, 133.4, 132.5, 132.5, 132.0, 131.9, 131.6, 131.2, 129.8, 129.7, 129.0, 128.5 (qq, *J* = 3 Hz, *J* = 32 Hz, C_{ArF-m}), 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 126.4, 125.9, 124.3 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 117.2 (sept, *J* = 4 Hz, HC_{ArF-p}), 92.2 (d, *J* = 13 Hz, COD-CH), 91.5 (d, *J* = 11 Hz, COD-CH), 74.0 (NCH), 70.6 (OCH₂), 61.8 (d, *J* = 21 Hz, COD-CH), 56.4 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH), 35.6 (d, *J* = 3 Hz, COD-CH₂), 34.1 (d, *J* = 31 Hz, PCH₂C), 34.0 (PCH₂C), 31.1 (d, *J* = 1 Hz, COD-CH₂), 28.0 (COD-CH₂), 25.6 (d, *J* = 1 Hz, COD-CH₂), 24.8 (C(CH₃)₃), 20.9 (2 \times C_{Ar}CH₃), 20.6 (2 \times C_{Ar}CH₃); **¹³P-NMR** (162.0 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) 5.2 ppm; **¹⁹F{¹H}-NMR** (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ (ppm) -64.0; **MS** (+ESI) *m/z* (%) 848 ([M-(BAr_F)]⁺, 100).



5-44: (*S*)-methyl 2-(3-chloro-2,2-dimethylpropanamido)-3-methylbutanoate

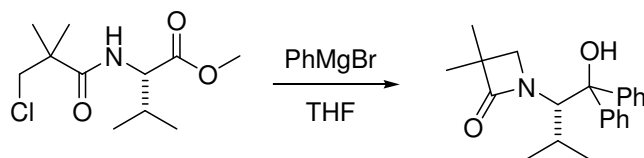
L-Valine methyl ester hydrochloride (8.38 g, 50.0 mmol) was suspended in 75 mL of dry CH₂Cl₂ in a three necked sulphination flask with mechanical stir bar. The solution was cooled to 0 °C and 20.9 mL of NEt₃ (150 mmol) were added under stirring. To this mixture was added a solution of 7.75 g of 3-chloropivaloylchloride (50.0 mmol) in 25 mL of CH₂Cl₂ over 30 min, keeping the temperature between 0 and 10 °C. When the addition was completed, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred until r.t. was reached. The mixture was heated to reflux for 1.5 h (brown color), cooled down and extracted with 50 mL of water, followed by 50 mL of a 1M solution of HCl. The combined aqueous phases were extracted with CH₂Cl₂ (2× 50 mL) and the combined organic phases were washed with 50 mL of a saturated NaHCO₃ solution. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (25 mL) and the combined organic phases were washed with 50 mL of brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed on a rotovap and the crude product was dried on an oil pump until constant pressure was obtained (10⁻¹ mbar). The crude product was obtained as a brown oil (12.44 g) which was taken up in 20 mL of hexane. Active carbon (300 mg) was added, the mixture was refluxed for 5 min and filtered hot. The filter was rinsed with hot hexane (5×20 mL) and the solution was put in a freezer (-20 °C) over night. The mother liquor was decanted. The product was obtained as a colorless solid with some brown material as impurity. This mixture was allowed to warm up to r.t. and the colorless solid melt, while the impurity remained a solid. The liquid was decanted and the flask and the impurity were rinsed with hexane (3×2 mL) and combined with the product. The solvent was removed on a rotovap and dried on an oil pump (10⁻¹ mbar). The product, a slightly yellow liquid, was cooled down in a dry-ice/acetone bath and put again under vacuum to initiate crystallization. Finally, 10.1 g (40.4 mmol, 81%) of an off-white solid were obtained.

The impurity and the mother liquor were combined and the mixture was cooled down in a dry-ice/acetone bath under shaking. The impurity crystallized first and the cold solution was filtered to remove the impurity. The filter was washed with 4 mL of cold hexane and the solution was cooled to -78 °C. The mother liquor was decanted and the crystalline product was dried under vacuum to give 1.47 g (5.88 mmol, 12%) as a second batch. Total yield: give 11.6 g (46.3 mmol, 93%).

For a related synthesis see: Ref.: R. Stohler, Dissertation, Universität Basel, 2006.

Elemental Analysis for C₁₁H₂₀ClNO₃ (249.73), calc.: C, 52.90; H, 8.07; N, 5.61; found: C, 52.98; H, 7.98; N, 5.49; **M.p.:** 37-38 °C; [α]_D²⁰ +9.8 (*c* 1.51, CHCl₃); ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 6.25 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, NH), 4.56 (dd, 1H, *J* = 4.7 Hz, *J* = 8.5 Hz, NHCHCOOCH₃), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.67 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, ClCH₂), 3.54 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, ClCH₂), 2.17 (d sept., 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.31 (d, 6H, *J* = 13.6 Hz, C(CH₃)₂), 0.91 (dd, 6H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 13.7 Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 174.5 (C=O), 172.4 (C=O), 57.0 (NHCH), 52.5 (CH₂Cl), 52.1 (COOCH₃), 44.3 (C(CH₃)₂), 31.3 (CH(CH₃)₂), 23.6 (CH₃), 23.1 (CH₃), 18.9 (CH₃), 17.7 (CH₃); **MS** (FAB), *m/z*:. 250 ([M+H]⁺, 100), 190 (37), 137 (11), 91 (19), 55 (11);

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3315m, 2964m, 2935m, 2876w, 1738s, 1636s, 1592s, 1568m, 1435m, 1391m, 1369m, 1356m, 1319w, 1294w, 1265w, 1202s, 1148s, 1080w, 1041w, 1001m, 972w, 962w, 926m, 912w, 885w, 847w, 810w, 775m, 727s, 671m, 621m.

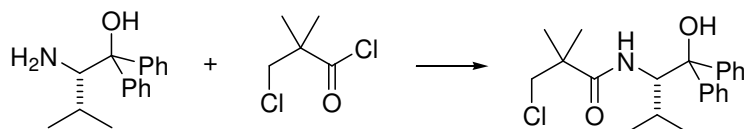


5-51: (*S*)-1-(1-hydroxy-3-methyl-1,1-diphenylbutan-2-yl)-3,3-dimethylazetididin-2-one

To a dry and sulfonation flask equipped with a mechanical stir bar, a reflux condenser, a dropping funnel and a neck closed with a stopper were added 5.00 g (20.0 mmol) of the ester. Vacuum was applied and the flask was backfilled with argon. THF (40 mL) was added under stirring and the solution was cooled to 0 °C. Through the dropping funnel was added a 1M solution of PhMgBr in THF (66 mL, 66.0 mmol, 3.30 eq) over 30 min. The temperature was kept in a range between -5 and 0 °C. After complete addition the cooling bath was removed and the solution was stirred for 30 min. Then the solution was heated to reflux for 2 h. After 2 h approx. 50 mL of THF were distilled off and the solution was cooled to 0 °C. A saturated NH_4Cl solution (10 mL) was added drop wise for quenching followed by 50 mL of MTBE. The mixture was stirred for 10 min and 40 mL of a 1M HCl solution were added. The phases were separated and the aqueous phase was washed with 50 mL of MTBE, then again with 25 mL of MTBE. The combined organic phases were washed with 50 mL of a saturated NaHCO_3 -solution and the aqueous phase was extracted with 25 mL of ethyl acetate. The combined organic phases were washed with 50 mL of brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed on a rotovap. During this process the product started to crystallize. When the solvent was removed, approx. 100 mL of hexane were added and the mixture was heated to reflux. Ethyl acetate was added portion wise to the refluxing mixture until most of the compound was dissolved (approx. 40 mL). The solution was filtered hot and put in a fridge (+5 °C) over night. The mother liquor was decanted and the colorless crystals were rinsed with 6 mL of hexane. A fraction (2.98 g, 7.97 mmol, 40%) was collected with a m.p. of 183-184 °C.

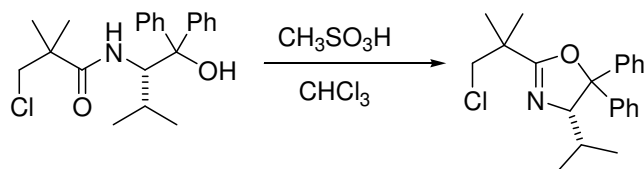
Elemental Analysis for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (337.46), calc.: C, 78.30; H, 8.06; N, 4.15; found: C, 78.15; H, 8.00; N, 3.96; **M.p.:** 183-184 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -94.2 (*c* 1.04, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 7.62-7.59 (m, 4H, H_{Ar}), 7.31-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.15 (ddt, 2H, J = 3.5 Hz, J = 4.6 Hz, J = 6.0 Hz, H_{Ar}), 6.32 (s, 1H, OH), 4.02 (d, 1H, J = 2.7 Hz, NHCH), 3.21 (d, 1H, J = 4.9 Hz, CH_2), 3.00 (d, 1H, J = 4.9 Hz, CH_2), 2.15 (d sept., 1H, J = 2.7 Hz, J = 6.9 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, 1H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.64 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 175.2 (C=O), 147.2 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 128.2 ($2\times\text{HC}_{\text{Ar}}$), 128.0 ($2\times\text{HC}_{\text{Ar}}$), 126.5 ($2\times\text{HC}_{\text{Ar}}$), 125.2 ($2\times\text{HC}_{\text{Ar}}$), 125.0 ($2\times\text{HC}_{\text{Ar}}$), 80.9 ($(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{COH}$), 70.4 (NCH), 58.8 (CH_2), 48.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **MS** (FAB, NBA), *m/z*: 338 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 42), 320 (100), 292 (19), 250 (15), 221 (19), 126 (43), 105 (29), 55 (21); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3256w,

2968w, 2953w, 2925w, 1707s, 1700s, 1448m, 1418m, 1349m, 1333w, 1293w, 1208w, 1187w, 1094w, 1063m, 1019m, 998w, 962w, 987m, 820m, 754s, 747s, 737m, 700s, 687s, 668s, 652s, 635s.



5-45: (*S*)-3-chloro-*N*-(1-hydroxy-3-methyl-1,1-diphenylbutan-2-yl)-2,2-dimethylpropanamide
 The aminoalcohol (1.03 g, 4.03 mmol, 1.00 eq) was dissolved in 10 mL of dry CH₂Cl₂, NEt₃ (0.61 mL, 4.43 mmol, 1.1 eq) was added under stirring and the mixture was cooled to 0 °C. Then 3-chloropivaloyl chloride (625 mg, 4.03 mmol, 1.00 eq) dissolved in 10 mL of dry CH₂Cl₂ was added drop wise under stirring and the cooling bath was removed. The mixture was stirred over night at room temperature and worked up by addition of 10 mL of a 1M HCl solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2×10mL). The combined organic phases were washed with a saturated NaHCO₃ solution (10 mL). The aqueous phase was back extracted with CH₂Cl₂ (2×10mL). combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed on a rotovap leaving a yellow solid. To the crude product were added 10 mL of ethyl acetate and 40 mL of hexanes. The suspension was heated to reflux and more ethyl acetate (12 mL) was added until all solids dissolved. The hot solution was filtered and the filter was rinsed with 20 mL of hot hexanes. The solution was cooled in a freezer (−20 °C) over night. A first batch of product was collected as colorless crystals (830 mg, 2.22 mmol, 50%, m.p.: 182-183 °C). The mother liquor was concentrated and the to the solid 10 mL of hexanes were added. The mixture was heated to reflux. When the mixture was cooled down to r.t. again the mother liquor was decanted and the process repeated by addition of 5 mL of hexanes. The remaining white solid (418 mg, 1.12 mmol, 28%) was pure by ¹H-NMR and had a m.p. of 164-165 °C. The combined yield was 1.25 g (3.34 mmol, 83%).

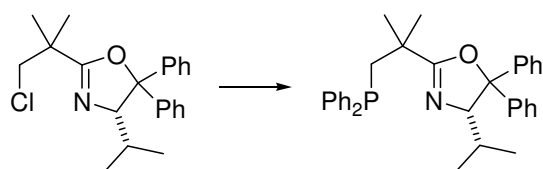
[C₂₂H₂₈ClNO₂], (373.92), **HRMS** (+ESI, *m/z*) for [C₂₂H₂₈ClNO₂+Na]⁺: calc.: 396.1706; found: 396.1708; **M.p.:** 182-183 °C; [α]_D²⁰ −36.0 (*c* 0.95, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K) δ(ppm) 7.59-7.44 (m, 4H, HC_{Ar}), 7.35-7.30 (m, 2H, HC_{Ar}), 7.28-7.19 (m, 3H, HC_{Ar}), 7.18-7.12 (m, 1H, HC_{Ar}), 6.24 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, NH), 4.97 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, NCH), 3.61 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J* = 10.7 Hz, ClCH₂), 3.34 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J* = 10.7 Hz ClCH₂), 2.84 (s, 1H, OH), 1.92 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.12 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.95 (d, 3H, *J* = 0.9 Hz, C(CH₃)₂), 0.93 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, 2×CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K) δ(ppm) 174.3 (C=O), 145.8 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 128.5 (HC_{Ar}), 128.3 (HC_{Ar}), 127.0 (HC_{Ar}), 126.9 (HC_{Ar}), 125.3 (HC_{Ar}), 125.2 (HC_{Ar}), 82.3 (COH), 57.9 (NCH), 52.6 (CH₂Cl), 44.3 (C(CH₃)₂), 28.8 (CH(CH₃)₂), 23.6 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.8 (CH₃), 17.9 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%): 554 (10), 374 ([M+H]⁺, 10), 356 (100), 238 (21), 221 (20), 190 (51), 167 (20), 105 (27), 91 (56), 72 (39), 55 (28); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{−1}]) 3434m, 2964m, 2936w, 2877w, 1631s, 1532s, 1497w, 1480w, 1467w, 1447m, 1391m, 1365m, 1339w, 1323w, 1288w, 1277w, 1239w, 1219w, 1170m, 1145w, 1127m, 1099w, 1064m, 1045w, 1036w, 949w, 918m, 889m, 743s, 727m, 694s, 664m, 642m, 626m.



5-46: (*S*)-2-(1-chloro-2-methylpropan-2-yl)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-4,5-dihydrooxazole

The amide (650 mg, 1.74 mmol) was dissolved in 10 mL of CHCl_3 . Methanesulfonic acid was added carefully and drop wise (0.3 mL). and the mixture heated to reflux. A solid extractor containing 4 g of activated molecular sieves (4 Å) was used to remove water. After 3 h of reflux the mixture was cooled down to 0 °C and 10 mL of a saturated NaHCO_3 -solution were added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2×10 mL), the combined organic phases were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed on a rotovap and the crude product was dried on an oil pump to give 615 mg of a slightly yellow oil (99% yield, pure by $^1\text{H-NMR}$). The oil was dissolved in 5 mL of hexanes, filtered and the filter was rinsed with 10 mL of hexanes. The solvent was removed on a rotovap and the product was dried on an oil pump to give 584 mg (1.64 mmol, 94%) of the product (yellow oil).

$[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}]$, (355.90), **HRMS** (+ESI, m/z) for $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}+\text{H}]^+$: calc.: 356.1781; found: 356.1783; $[\alpha]_D^{20}$ -313.3 (c 0.93, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.46-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.21 (m, 8H, H_{Ar}), 4.61 (d, 1H, J = 4.4 Hz, NCH), 3.76 (d, 1H, J = 10.8 Hz, ClCH_2), 3.68 (d, 1H, J = 10.8 Hz, ClCH_2), 1.78-1.67 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, 3H, J = 6.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.58 (d, 3H, J = 6.6 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 167.7 ($\text{C}=\text{N}$), 145.6 (C_{Ar}), 140.5 (C_{Ar}), 128.2 (HC_{Ar}), 127.7 (2 lines, HC_{Ar}), 127.0 (HC_{Ar}), 126.9 (HC_{Ar}), 126.1 (HC_{Ar}), 92.4 ($\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 79.1 (NCH), 52.3 (ClCH_2), 38.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 30.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 (2 lines, CH_3), 21.8 (CH_3), 16.7 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%): 356 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 221 (13), 173 (37), 105 (20), 77 (12), 91 (16), 55 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3058w, 2957m, 2929m, 2871m, 1668s, 1599w, 1584w, 1492s, 1468s, 1447s, 1386s, 1366m, 1340w, 1335w, 1313w, 1290w, 1228w, 1175m, 1157w, 1139m, 1115s, 1089m, 1060w, 1035m, 1002w, 973s, 956s, 926m, 907w, 754s, 700s, 678w, 625m, 609m.



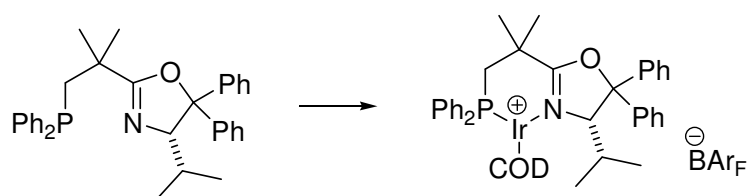
5-47: (*S*)-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-4,5-dihydrooxazole

A dry J.-Young-tube was charged with oxazoline (200 mg, 562 μmol). The tube was sealed and the atmosphere was exchanged with argon (3×). A 0.5 M solution of KPh_2 in THF (1.4 mL, 0.70 mmol, 1.25 eq) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 6 h.

The solution was cooled to 0 °C and a few drops of water were added until the solution became colorless. Then 10 mL of a saturated NH_4Cl solution were added followed by 20 mL of MTBE. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with 2×10 mL of

MTBE. The combined organic phases were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Silica gel was added and the solvent was removed on a rotavap. The compound was purified by a filtration over silica gel (hxd, 11 cm×3 cm, pentane/ethyl acetate, 20/1). The product was obtained as a colorless wax (154 mg, 0.31 mmol, 54%).

[C₃₄H₃₆NOP], (505.63), **HRMS** (+ESI, *m/z*) for [C₃₄H₃₆NOP+H]⁺: calc.: 506.2613; found: 506.2613; [α]_D²⁰ -198 (*c* 0.55, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 7.51-7.40 (m, 6H, H_{Ar}), 7.35-7.19 (m, 14H, H_{Ar}), 4.58 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, NCH), 2.56 (d, 2H, *J* = 3.4 Hz, PCH₂), 1.79-1.70 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.33 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.63 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 170.4 (d, *J* = 4 Hz, C=N), due to the complexity of the aromatic region the C_{Ar} and HC_{Ar} peaks are listed without consideration of C-P couplings, 145.8, 140.9, 140.0 (2 lines), 139.9, 139.8, 133.1, 133.0, 132.9, 132.8, 128.4, 128.3, 128.3, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 127.6, 127.0, 126.9, 126.3, 92.2 (OC(C₆H₅)₂), 79.1 (NCH), 40.4 (d, *J* = 17 Hz, PCH₂), 37.1 (d, *J* = 18 Hz, C(CH₃)₂), 30.2 (CH(CH₃)₂), 27.0 (d, *J* = 10 Hz, C(CH₃)₂), 26.8 (d, *J* = 11 Hz, C(CH₃)₂), 21.8 (CH(CH₃)₂), 17.0 (CH(CH₃)₂); **¹³P-NMR** (162.0 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) -26.9; **MS** (+ESI) *m/z* (%): 506 ([M+H]⁺, 100).

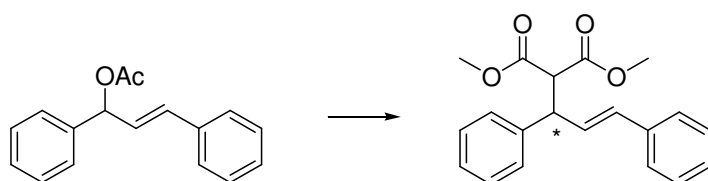


5-48: (*S*)-2-(1-(diphenylphosphino)-2-methylpropan-2-yl)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-4,5-dihydrooxazole-η⁴-(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I)-tetrakis-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-borate

The ligand (120 mg, 237 μmol) and the iridium precursor (87.7 mg, 131 μmol) were added in a J.-Young-tube the atmosphere was exchanged to argon and 2 mL of CH₂Cl₂ were added. The solution was heated to 50 °C for 45 min and then cooled to room temperature. NaBARF (252 mg, 284 μmol) were added and the solution was stirred for 30 min. Silica gel was added and the solvent was removed on a rotavap. The complex was purified by filtration over silica (40 g, hxd, 12 cm×3 cm) using 200 mL of MTBE followed by 200 mL of CH₂Cl₂. The complex was obtained as an orange solid (359 mg, 215 μmol, 91%).

Elemental Analysis for C₇₄H₆₀BF₂₄IrNOP (1669.24), calc.: C, 53.25; H, 3.62; N, 0.84; found: C, 53.22; H, 3.61; N, 0.75; [α]_D²⁰ -52 (*c* 0.29, CHCl₃); **¹H-NMR** (500.1 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 7.86 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 11.1 Hz, H_{Ar}), 7.75 (s, 8H, H_{ArF-o}), 7.60-7.52 (m, 9H, H_{ArF-p}, H_{Ar}), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.42-7.38 (m, 4H, H_{Ar}), 7.37-7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.09-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 4.91-4.86 (m, 1H, COD-CH), 4.71 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, NCH), 4.20-4.15 (m, 1H, COD-CH), 3.68-3.64 (m, 1H, COD-CH), 2.71-2.60 (m, 3H, PCH₂, COD-CH₂), 2.55 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 15.3 Hz, COD-CH₂), 2.45-2.40 (m, 1H, COD-CH), 2.16-2.08 (m, 5H, C(CH₃)₂, 2×COD-CH₂), 1.96-1.82 (m, 5H, C(CH₃)₂, CH(CH₃)₂, COD-CH₂), 1.73 (td, 1H, *J* = 9.1 Hz, *J* = 13.5 Hz, COD-CH₂), 1.66-1.58 (m, 1H, COD-CH₂),

1.37-1.31 (m, 1H, COD-CH₂), 1.10 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH(CH₃)₂), -0.04 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 176.5 (d, *J* = 3 Hz, C=N), 161.4 (q, *J* = 51 Hz, C_{ArF-i}), due to the complexity of the aromatic region the C_{Ar} and HC_{Ar} peaks are listed without consideration of C-P couplings, 142.7, 136.1, 135.2, 135.1, 134.5 (HC_{ArF-o}), 132.2 (3×), 131.8, 131.0, 130.9, 130.7 (2×), 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6 (qq, *J* = 3 Hz, *J* = 32 Hz, C_{ArF-m}), 128.6 (2×), 128.6, 128.4, 128.3, 128.2 (3×), 128.1, 127.9, 125.0, 123.4, 117.1 (sept, *J* = 4 Hz, HC_{ArF-p}), 94.9 (OC(C₆H₅)₂), 94.1 (d, *J* = 10 Hz, COD-CH), 92.0 (d, *J* = 13 Hz, COD-CH), 77.3 (NCH), 63.7 (COD-CH), 60.9 (COD-CH), 38.7 (d, *J* = 2 Hz, C(CH₃)₂), 36.0 (d, *J* = 4 Hz, COD-CH₂), 33.3 (d, *J* = 32 Hz, PCH₂), 32.6 (d, *J* = 7 Hz, C(CH₃)₂), 32.0 (d, *J* = 1 Hz, COD-CH₂), 28.9 (CH(CH₃)₂), 27.8 (d, *J* = 2 Hz, COD-CH₂), 26.7 (d, *J* = 12 Hz, C(CH₃)₂), 25.6 (COD-CH₂), 20.6 (CH(CH₃)₂), 13.9 (CH(CH₃)₂); ¹³P-NMR (162.0 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) 6.4; ¹⁹F{¹H}-NMR (376.5 MHz, CD₂Cl₂, 300 K): δ(ppm) -64.0; MS (+ESI) *m/z* (%) 806 ([M-(BAr_F)]⁺, 100).



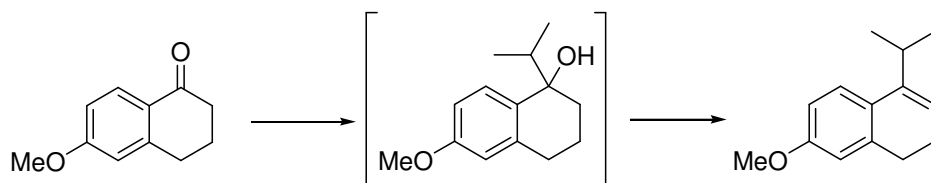
(*E*)-dimethyl 2-(1,3-diphenylallyl)malonate

[Pd(allyl)Cl]₂ (0.5 eq) and ligand (1 eq) were mixed and dissolved in 0.2 mL of DCM and stirred for 30 min. The substrate was added (100 mg, 10 eq) and the mixture was cooled to 0°C. Dimethylmalonate (30 eq), BSA (30 eq) and NBu₄F (10 eq) were dissolved in 1 mL of DCM and added. After 2h the reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution and extracted. The solvent was removed. After purification on silica (10 g, eluent: pentane: ethyl acetate: NEt₃ = 18:1:1) the product was analyzed for enantiomeric excess.

HPLC (Daicel Chiracel AD-H, 0.46 cm×25 cm, *n*-heptane/*iso*-propanol = 97/3, 1.0 mL/min, 20 °C, 254 nm): *t*_{R(1)}: 24.8 min; *t*_{R(2)}: 34.9 min.

See also: S. R. Gilbertson, C. W. T. Chang, *Chem. Commun.* **1997**, 975; For analytical details of the product see: C. Markert, Dissertation, Universität Basel, **2005**.

9.7 Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 6



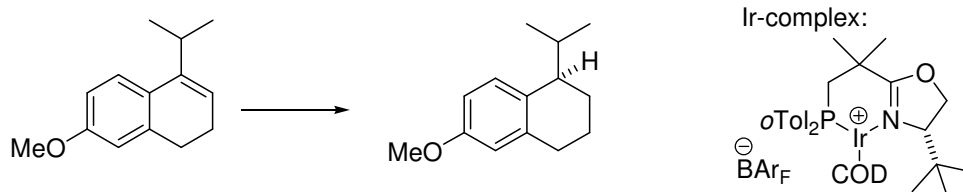
6-27: 4-isopropyl-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalene

A three necked round bottom flask with a magnetic stirrer was dried in an oven over night, cooled under vacuum and charged with argon. A thermometer was added and after another two vacuum/argon cycles a solution of *i*PrMgCl (22 mL, 2 M in THF from Acros Organics, 44.0 mmol, 1.3 eq) was added. To this solution was added dry ZnCl₂ (461 mg, 3.38 mmol, 0.1 eq) as a solid (best results were obtained when commercially available anhydrous ZnCl₂ was further dried by heating under vacuum until it started to melt). The mixture was stirred for one hour and was then cooled to 0 °C. Next, 6-methoxytetralone (5.96 g, 33.8 mmol, 1.00 eq) was added as a solid in several portions, keeping the temperature in a range between 0 and 5 °C. The cooling bath was removed and the mixture was stirred for another two hours at room temperature. The mixture was quenched by careful addition of 6 mL of a saturated NH₄Cl-solution at 0 °C. MTBE (50 mL) was added, followed by 150 mL of a 1 M HCl-solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (2×75 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated on a rotavap. This crude product, which is an inseparable mixture of the tertiary alcohol and the starting material, was taken up in 20 mL of toluene. One crystal of iodine and 75 mg of *p*TsOH were added and the mixture was refluxed overnight. Water was removed by soxhlet extraction with molecular sieves (4 Å). MTBE (40 mL) and a Na₂S₂O₃ solution (0.5 M, 20 mL) were added to the reaction mixture. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with 2×10 mL of MTBE. The combined organic phases were washed with 20 mL of NaHCO₃ and the phases were separated. The aqueous phase was washed with MTBE (2×20 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. Silica gel (15 g) was added to the organic phase and the solvent was removed on a rotavap. The compound adsorbed on silica gel was dried on an oil pump, then put on top of a silica gel column (hxd: 9 cm×5 cm) and eluted with 2 liters of pentane. The solvent was then removed on a rotavap, giving 3.15 g of a colorless oil. Recrystallization from pentane (-20 °C) gave 2.97 g of a colorless solid (14.7 mmol, 43%). By elution with ethyl acetate and subsequent crystallization 1.18 g of starting material could be reisolated. Based on recovered starting material olefin **6-27** was obtained in 54% yield.

For the Grignard-addition see also: M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.

Elemental Analysis for C₁₄H₁₈O, (202.29) calc.: C, 83.12; H, 8.97; found: C, 82.86; H, 8.80; **M.p.:** 38-39 °C (pentanes); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300K): δ(ppm) 7.22 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, *H*_{Ar}); 6.76-6.71 (m, 2H, *H*_{Ar}), 5.75 (dt, 1H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 4.6 Hz, C=CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.89 (d sept., 1H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, *i*Pr-CH), 2.71-2.65 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.19 (m, 2H, CH₂), 1.14 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, *i*Pr-CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 158.0 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 128.1 (C_{quart}), 123.6 (CH),

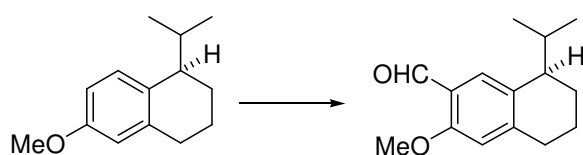
118.9 (CH), 113.7 (CH), 110.8 (CH), 55.2 (OCH₃), 29.1 (CH₂), 28.3 (CH), 23.0 (CH₂), 22.2 (CH₃); **MS** (+EI) *m/z* (%) 202 (M⁺, 49), 187 (14), 159 (100), 144 (34), 128 (21), 115 (26); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2958m, 2929m, 2882m, 2878m, 2871m, 2830m, 1633, 1606s, 1569m, 1493s, 1464m, 1426m, 1379m, 1359w, 1301m, 1276m, 1248vs, 1203w, 1187w, 1165m, 1152m, 1134s, 1103m, 1047s, 1005m, 1022w, 1006, 932w, 904w, 886w, 882w, 868w, 843m, 818s, 683m, 634m, 586m. **R_f** 0.32 (silica gel, hexanes/ethyl acetate 50:1).



6-25: (*R*)-1-isopropyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

Olefin **6-27** (1.48 g, 7.31 mmol), **5-05c** (57.0 mg, 36.5 μmol, 0.50 mol%), a magnetic stir bar and 7.5 mL of dry, degassed CH₂Cl₂ were added into a glass insert. The glass insert was put into a steel autoclave, which was then sealed. The autoclave was purged five times with 10 bar of hydrogen and a final pressure of 5 bar was applied. The mixture was stirred for 4 h, the hydrogen was carefully released and the solvent was removed on a rotavap. The catalyst was separated by Kugelrohr distillation and tetrahydronaphthalene **6-25** was obtained as a colorless oil (1.46 g, 7.15 mmol, 98%). The enantiomeric excess was determined to be 93% by chiral GC.

Elemental Analysis for C₁₄H₂₀O, (204.31) calc.: C, 82.30; H, 9.87; found: C, 82.13; H, 9.75; $[\alpha]_D^{20}$ +64.2 (*c* 1.03, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300K): δ (ppm) 7.13 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, *H*_{Ar}), 6.70 (dd, 1H, *J* = 2.7 Hz, *J* = 8.5 Hz, *H*_{Ar}), 6.61 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, *H*_{Ar}), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.77-2.61 (m, 3H, ArCH), 2.21 (sept, 1H, *J* = 6.7 Hz, *J* = 13.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.95-1.86 (m, 1H, CH₂), 1.83-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.65-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.74 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 157.0 (*C*_{Ar}), 139.2 (*C*_{Ar}), 132.5 (*C*_{Ar}), 129.1 (*H**C*_{Ar}), 113.4 (*H**C*_{Ar}), 111.5 (*H**C*_{Ar}), 55.1 (OCH₃), 42.8 (CH), 31.4 (ArCH₂), 30.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.4 (CH₂), 21.2 (CH₃), 17.4 (CH₃); **MS** (+EI) *m/z* (%) 204 (8), 161 (100), 146 (7), 128 (6), 115 (11), 91 (10), 41 (11); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2953s, 2932s, 2868s, 2833m, 1609m, 1575w, 1500s, 1463m, 1256s, 1463m, 1256s, 1232m, 1155w, 1043m; **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brebhühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μm, 25 m, 60 kPa H₂, 140 °C, 0 min, 2 K/min, 180 °C, 5 min): *t*_{R[(S)-6-25]} = 10.8 min, *t*_{R[(R)-6-25]} = 11.3 min, *t*_{R(6-27)} = 12.5 min, *t*_{R(6-30)} = 15.0 min.



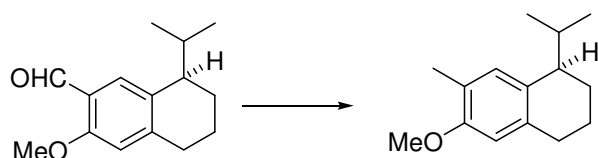
6-31: (*R*)-8-isopropyl-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carbaldehyde

To a dry Schlenk tube was added dry CH₂Cl₂ (6 mL) followed by *N*-methylformanilide (5.9 mL, 6.43 g, 47.6 mmol, 6.65 eq) and POCl₃ (3.0 mL, 5.03 g, 47.6 mmol, 4.58 eq). The

mixture was stirred at RT for 1 h (color change from colorless to yellow) and the tetrahydronaphthalene (1.46 g, 7.15 mmol) dissolved in 3 mL of CH₂Cl₂ was syringed to the solution. The mixture was heated to reflux for 48 h. After cooling to RT the mixture was poured into 20 mL of a 1 M HCl-solution containing 40 g of ice and stirred for 30 min. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with 2×25 mL of CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with 50 mL of brine and dried over MgSO₄. Silica gel (20 g) was added to the organic phase and the solvent was removed on a rotavap. A flash column was prepared from 100 g silica gel (15 cm×4 cm) and a pentane/ethyl acetate mixture (25/1) and the compound adsorbed on silica gel was loaded on top. Elution with a pentane/ethyl acetate mixture (25/1) afforded the product as a yellowish oil (1.47 g, 6.31 mmol, 88%, 93% *ee* by HPLC), which solidified in the fridge.

For crystallization, the product was taken up in 30 mL of hexanes and crystallized at –20 °C in a freezer. The product was separated by decanting the mother liquor. The aldehyde (855 mg, 3.68 mmol) was obtained as a colorless solid in 58% recovery (98% *ee* by HPLC).

Elemental Analysis for C₁₅H₂₀O₂ (232.32): calc.: C, 77.55; H, 8.68; found: C, 77.41; H, 8.68; **M.p.:** 47-48 °C (hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ +76.3 (*c* 1.00, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300K): δ (ppm) 10.39 (s, 1H, CHO), 7.68 (s, 1H, H_{Ar}), 6.65 (s, 1H, H_{Ar}), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.74-2.77 (m, 2H, C_{Ar}CH/CH₂), 2.66 (dd, 1H, *J* = 6.3 Hz, *J* = 12.6 Hz, C_{Ar}CH/CH₂), 2.22-2.32 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.88-1.97 (m, 1H, CH₂), 1.77-1.83 (m, 1H, CH₂), 1.55-1.67 (m, 2H, CH₂), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.72 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 189.8 (CHO), 159.3 (C_{Ar}), 147.6 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 128.3 (HC_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 111.6 (HC_{Ar}), 55.5 (OCH₃), 42.6 (C_{Ar}CH), 31.3 (CH(CH₃)₂), 31.0 (CH₂), 23.0 (CH₂), 21.1 (CH₂), 17.2 (CH(CH₃)₂); **MS** (EI) *m/z* (%) 232 (M⁺, 10), 189 (100), 161 (14), 146 (13), 128 (11), 115 (12), 91 (10), 77 (6), 41 (13); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2953m, 2933m, 2900m, 2892m, 2866m, 2844m, 1680s, 1608s, 1569w, 1493m, 1464m, 1414m, 1394m, 1299m, 1263s, 1205w, 1194w, 1167w, 1156w, 1099m, 1023w, 953w, 839w, 633w; **R_f** 0.29 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 10/1); **HPLC**, AD-H, heptane/*iso*-propanol (99/1), 0.5 mL/min, 20 °C, *t*_{R[(S)-6-31]}:15.9 min, *t*_{R[(R)-6-31]}: 17.9 min.



6-01: (*R*)-1-isopropyl-6-methoxy-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ((*R*)-(+)-7-desmethyl-2-methoxycalamene)

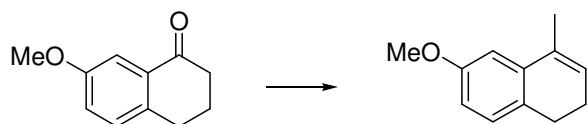
Aldehyde **6-31** (807 mg, 3.47 mmol), Pd/C (10% w/w, 50.0 mg), a magnetic stir bar and 5 mL of MeOH were added into a glass insert. The glass insert was put into a steel autoclave, which was then sealed. The autoclave was purged two times with 50 bar of hydrogen and a final pressure of 100 bar was applied. The mixture was stirred for 24 h, the hydrogen was carefully released. The catalyst was removed by filtration over *Celite*® and the solvent was removed on

a rotavap. (*R*)-(+)-7-demethyl-2-methoxycalamenene was obtained as a colorless oil (752 mg, 3.44 mmol, 99%). The enantiomeric excess was determined to be 98% by chiral GC.

The analytical data of the product closely matched the reported data for the natural product.

For analytical data see also: F. Bohlmann, C. Zdero, H. Robinson, R. King, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1675; L. F. Tietze, T. Raschke, *Liebigs Ann.* **1996**, 1981.

Elemental Analysis for C₁₅H₂₂O (218.33), calc.: C, 82.52; H, 10.16; found: C, 82.65; H, 10.07; [α]_D²⁰ +62.1 (*c* 1.06, CHCl₃) {Lit: [α]_D²⁰ +53.9 (*c* 1.32, CHCl₃) }; ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 6.97 (s, 1H, H_{Ar}), 6.52 (s, 1H, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.60-2.75 (m, 3H, C_{Ar}CH, C_{Ar}CH₂), 2.17-2.28 (m, 4H, C_{Ar}CH₃, CH(CH₃)₂), 1.87-1.95 (m, 1H, CH₂), 1.75-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.54-1.67 (m, 2H, CH₂), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 0.74 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 155.3 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 130.3 (HC_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 110.1 (HC_{Ar}), 55.2 (OCH₃), 42.7 (C_{Ar}CH), 31.4 (CH(CH₃)₂), 30.2 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.7 (CH₂), 21.3 (CH(CH₃)₂), 17.3 (CH(CH₃)₂), 16.0 (C_{Ar}CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 218 (M⁺, 10), 175 (100), 160 (9), 145 (6), 128 (7), 115 (7), 41 (8); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2927s, 2856m, 1616m, 1506s, 1464m, 1405w, 1383w, 1365w, 1319w, 1252s, 1208m, 1155w, 1103s, 1027m, 885m, 837m; **R_f** 0.64 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 20/1), **R_f** 0.23 (silica gel, hexanes). **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DiMe₂BuSil (OV1701) from Brechbühler, 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H₂, 100 °C, 0 min, 2 K/min, 160 °C, 10 min): t_{R[(S)-6-01]}: 29.7 min, t_{R[(R)-6-01]}: 30.6 min.

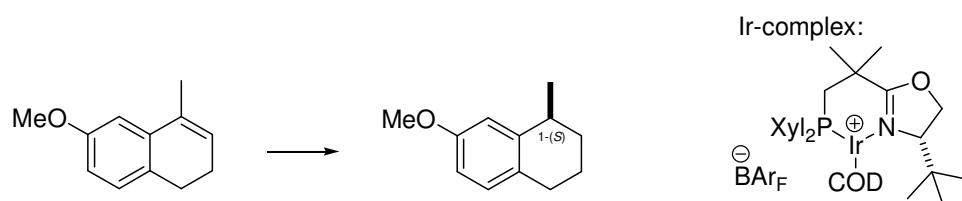


6-35: 6-methoxy-4-methyl-1,2-dihydronaphthalene

An oven dried, argon filled 3-neck-roundbottomed flask, equipped with a magnetic stir bar, a thermometer and a dropping funnel was charged with 31.1 mL of a 3 M solution of methylmagnesium bromide in ether (48.0 mmol, 1.5 eq.) and 20 mL of THF. The solution was cooled to 0 °C and under stirring 11.7 g (66.3 mmol, 1.00 eq) of 7-methoxytetralone dissolved in 50 mL THF were added drop wise over one hour. The dropping funnel was rinsed with 5 mL of THF and the cooling bath was removed. The solution was stirred until r.t. was reached and it was then heated to reflux for one hour. The solution was cooled down to 0 °C and 10 mL of a saturated aqueous NH₄Cl-solution were added drop wise followed by 50 mL of water, 80 mL of a 1 M solution of HCl and 100 mL of MTBE. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (3×50 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed on a rotavap leaving 13.9 g of a colorless oil. The crude product was dissolved in 100 mL of toluene. Under stirring 40 mg of *p*TsOH and one crystal of iodine were added. A solid extraction funnel was placed on top of the flask containing 5 g of activated molecular sieves and a reflux condenser with a septum and balloon was put on top. The mixture was heated to reflux for 14 h. The toluene was removed on a rotavap, the crude product was dissolved in 100 mL of MTBE and extracted with 50 mL of a sat. NaHCO₃-solution and 50 mL of a 0.5 M Na₂S₂O₃-solution. The aqueous phases were combined and extracted 2×

with 50 mL of MTBE. The combined organic phases were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Silica gel (20 g) was added to the solution of the crude product in MTBE and the solvent was removed on a rotavap. The substance coated on silica was further dried on an oil pump (10⁻¹ mbar). A solid extraction apparatus was charged with 40 g of silica gel (hxd: 4 cm×4.5 cm), followed by a layer of sand (1 cm) and the substance coated on silica gel. The solid extraction apparatus was put on top of a round bottom flask containing 200 mL of pentane. A reflux condenser was put on top of the solid extraction apparatus. The pentane was heated to reflux for 5 h, thus eluting the desired product from the silica gel. After removal of the solvent 10.0 g of a colorless, but slightly turbid oil were obtained. The oil was distilled using a Kugelrohr apparatus (10⁻¹ mbar, 125 °C) giving a colorless, clear oil (9.63 g, 55.3 mmol, 83%).

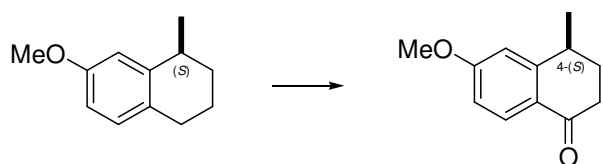
Elemental Analysis for C₁₂H₁₄O (174.24), calc.: C, 82.72; H, 8.10; found: C, 8.54; H, 8.31; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 7.05 (td, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.82 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H_{Ar}), 6.70 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 5.91-5.87 (m, 1H, C=CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (dd, 2H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, CH₂), 2.27-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.05 (q, 3H, *J* = 1.7 Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 158.3 (CH₃OC_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}/C=CH), 132.0 (C_{Ar}/C=CH), 128.5 (C_{Ar}/C=CH), 127.8 (HC_{Ar}/C=CH), 126.1 (HC_{Ar}/C=CH), 110.8 (HC_{Ar}/C=CH), 109.6 (HC_{Ar}/C=CH), 55.3 (OCH₃), 27.4 (CH₂), 23.5 (CH₂), 19.3 (CH); **MS** (EI) *m/z* (%) 174 (M⁺, 100), 159 (97), 144 (35), 128 (20), 115 (22), 91 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 3020w, 2992w, 2930m, 2881w, 2829m, 1603m, 1570m, 1489s, 1421m, 1360w, 1328w, 1300m, 1275s, 1251s, 1217m, 1202m, 1171s, 1061m, 1045s, 870m, 852m, 800m, 700m, 635m; **R_f** 0.58 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 10/1); 0.22 (silica gel, hexane).



6-36: (+)-(-S)-7-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

A glass inlay with a magnetic stir bar was charged with 2.00 g (11.5 mmol) of olefin **6-35**, 200 mg of basic aluminium oxide, 45.6 mg of iridium complex **5-05d** (28.7 μmol, 0.25 mol%) and 10 mL of dry CH₂Cl₂. The glass inlay was put into an autoclave and the autoclave was sealed. After purging the autoclave three times with hydrogen, 50 bar of hydrogen pressure was applied and the reaction mixture was stirred (700 RPM) for 6 hours. After careful release of hydrogen, the volatiles were removed on a rotavap. The product was separated from the catalyst and the aluminium oxide by Kugelrohr-distillation (140 °C, 0.2 mbar). The product (1.99 g, 11.3 mmol) was obtained as a colorless oil in 98% yield. The content of naphthalene **6-42** was 1% and the enantiomeric excess of the product was 93% (determined by chiral GC analysis).

Elemental Analysis for $C_{12}H_{16}O_1$ (176.26), calc.: C, 81.77; H, 9.15; found: C, 81.75; H, 9.05; $[\alpha]_D^{20}$ +22.7 (*c* 1.28, $CHCl_3$, 93% *ee*), **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 6.99 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 6.76 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{Ar}), 6.68 (dd, 1H, $J = 2.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.85-2.93 (m, 1H, CH), 2.68-2.73 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.96 (m, 2H, CH_2), 1.67-1.77 (m, 1H, CH_2), 1.49-1.56 (m, 1H, CH_2), 1.30 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 M Hz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 157.5 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.0 (HC_{Ar}), 113.1 (HC_{Ar}), 111.3 (HC_{Ar}), 55.2 (OCH_3), 32.7 (CH), 31.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 22.8 (CH_3), 20.6 (CH_2); **MS** (EI) *m/z* (%) 176 (M^+ , 82), 161 (100), 148 (27), 134 (70), 115 (30), 91 (33), 77 (20), 65 (12), 51 (14); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2924m, 2833w, 1609s, 1575w, 1501s, 1462m, 1420w, 1373w, 1324w, 1250s, 1234s, 1195w, 1150m, 1130w, 1045s, 869w, 849w, 805w, 700w; **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DEtTButSil (Brechtbühler, SE54), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 60 kPa H_2 , 140 $^\circ C$, 0 min, 2.0 K/min, 160 $^\circ C$, 0 min, 10 K/min, 180 $^\circ C$, 5 min): $t_{R[(R), minor]}$: 6.95 min, $t_{R[(S), mayor]}$: 7.15 min, $t_{R(olefin)}$: 8.70 min, $t_{R(naphthalene)}$: 9.25 min.



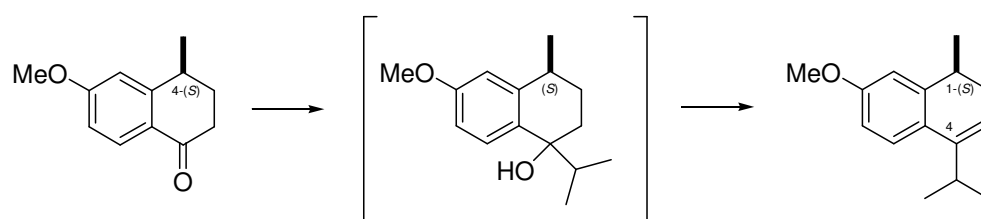
6-33: (–)-(S)-6-methoxy-4-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

Tetrahydronaphthalene **6-36** (1.75 g, 9.93 mmol, 1.00 eq, 93% *ee*) was dissolved in 10 mL of glacial acetic acid and cooled to 10 $^\circ C$. A solution of CrO_3 (1.45 g, 14.9 mmol, 1.50 eq) in a mixture of acetic acid (16 mL) and water (4 mL) was added drop wise over 5 min resulting in a black solution which was stirred for 2 h at r.t. The reaction mixture was then slowly added into an ice-cold solution of 10.6 g of NaOH and 150 mL of water. This mixture was extracted with EtOAc (3 \times 50 mL) and the combined organic phases were washed with a 1 M NaOH solution until the aqueous phase remained basic. The combined aqueous phases were extracted with EtOAc (50 mL, then 25 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed on a rotavap, and the compound was purified by a filtration over silica gel (3 cm \times 10 cm; pentane/ethyl acetate 5/1 \rightarrow 4/1) giving 1.51 g (7.94 mmol, 80%) of the product (93% *ee*).

Recrystallization procedure: The product (1.50 g) was taken up in 100 mL of hot hexane and cooled to 4 $^\circ C$ in a fridge over night. The mother liquor was decanted and 963 mg (97% *ee*) of crystalline product were collected. By repeating this procedure with 50 mL of hexane 724 mg (3.81 mmol, 38%) of crystalline product with an enantiomeric excess of 99% were obtained. The mother liquors were further recrystallized giving another 190 mg (10%) of product with an *ee*-value of 98%. Combined yield: 48%, based on tetrahydronaphthalene **6-36**.

Elemental Analysis for $C_{12}H_{14}O_2$ (190.24) calc.: C, 75.76; H, 7.42; found: C, 75.60; H, 7.38; $[\alpha]_D^{20}$ –24.4 (*c* 1.08, $CHCl_3$, 99% *ee*), **M.p.:** 60-61 $^\circ C$; **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.94 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 6.82 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 6.78 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.08-3.00 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.74 (ddd, 1H, $J = 4.6$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 17.4$ Hz, $HC_{Ar}CH_2$), 2.55 (ddd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 17.4$ Hz,

HC_{Ar}CH₂), 2.22 (tdd, 1H, $J = 4.6$ Hz, $J = 8.9$ Hz, $J = 13.3$ Hz, CH₂), 1.93-1.84 (m, 1H, CH₂), 1.39 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃); ¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 197.2 (C=O), 163.7 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 129.8 (HC_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 112.3 (HC_{Ar}), 111.9 (HC_{Ar}), 55.4 (OCH₃), 36.0 (CH₂), 33.1 (CH), 30.6 (CH₂), 20.6 (CH₃); **MS** (EI) m/z (%) 190 (M⁺, 93), 175 (20), 162 (100), 148 (11), 134 (16), 119 (6), 91 (9); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2966m, 2932m, 2888m, 2867m, 2838s, 1666s, 1487w, 1461m, 1443m, 1419w, 1377w, 1350w, 1330m, 1271m, 1255m, 1239s, 1220m, 1194m, 1160m, 1120m, 1023m, 1014m, 890m, 881m, 853s, 848s, 826m, 723m, 685m, 667m; **R_f** 0.28 (silica gel, hexane/ethyl acetate, 4/1); **HPLC** (chiral, Daicel Chiracel OD-H, 0.46 cm×25 cm, 95/5, heptane/*iso*-propanol, 25 °C, 0.5 mL/min): $t_{R(S), \text{major}}$: 14.3 min, $t_{R(R), \text{minor}}$: 15.8 min.

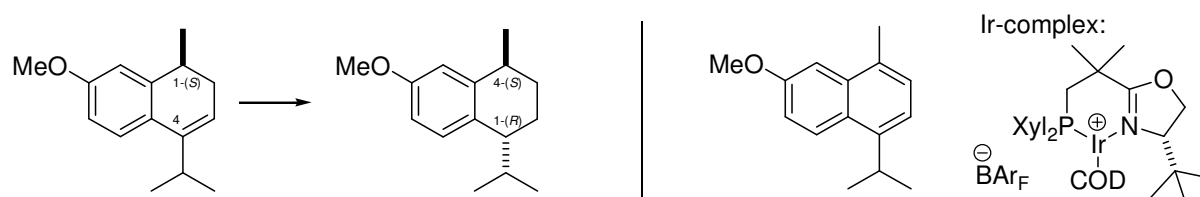


6-37: (-)-(*S*)-4-isopropyl-7-methoxy-1-methyl-1,2-dihydronaphthalene

A Schlenk flask with a magnetic stir bar was dried in an oven over night, cooled down under vacuum and charged with argon. After another two vacuum/argon cycles a solution of *i*PrMgCl (3.42 mL, 2 M in THF from Acros Organics, 6.83 mmol, 1.3 eq) was added. To this solution was added dry ZnCl₂ (72.2 mg, 0.53 mmol, 0.1 eq) as a solid (best results were obtained when commercially available anhydrous ZnCl₂ was further dried by heating under vacuum until it started to melt). The mixture was stirred for one hour and then cooled to 0 °C. Then tetralone **6-33** (977 mg, 5.14 mmol, 1.00 eq, 98.5% *ee*) was added as a solid. The cooling bath was removed and the mixture was stirred for another two hours at room temperature. The mixture was quenched by careful addition of 5 mL of a saturated NH₄Cl-solution at 0 °C. MTBE (10 mL) was added, followed by 5 mL of a 1 M HCl-solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (2×10 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated on a rotavap. This crude product, which was an inseparable mixture of the tertiary alcohol and the starting material, was taken up in 20 mL of toluene. One crystal of iodine and 10 mg of *p*TsOH were added and the mixture was refluxed over night in a soxhlet extractor with molecular sieves (4 Å). Silica gel (5 g) was added to the organic phase and the solvent was removed on a rotavap. The compound coated on silica gel was dried under vacuum (10⁻¹ mbar), put on top of a silica gel column (50 g silica gel, 17 cm×3 cm) and eluted with a mixture of pentane and ethyl acetate (50:1). The solvent was removed on a rotavap giving 602 mg of a colorless solid (2.78 mmol, 54%). By further elution with ethyl acetate starting material (110 mg, 0.58 mmol) could be recovered.

Elemental Analysis for C₁₅H₂₀O (216.32) calc.: C, 83.28; H, 9.32; found: C, 83.09; H, 9.28; $[\alpha]_D^{20}$ -47.1 (*c* 1.09, CHCl₃); **M.p.:** 35-36 °C; ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 7.26 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 6.77 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_{Ar}), 6.73 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 5.67 (ddd, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, C=CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃),

2.91 (d sept, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.79 (ddq, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 7.3$ Hz, CH_3CH), 2.38 (dddd, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 16.6$ Hz, CH_2), 2.04 (dddd, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 16.6$ Hz, CH_2), 1.20 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.16 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.14 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 158.3 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 127.3 ($\text{C}=\text{CH}$), 123.8 (HC_{Ar}), 117.3 (HC_{Ar}), 112.6 ($\text{HC}_{\text{Ar}}/\text{C}=\text{CH}$), 110.2 ($\text{HC}_{\text{Ar}}/\text{C}=\text{CH}$), 55.2 (OCH_3), 32.7 (CH), 30.8 (CH_2), 28.2 (CH), 22.3 (CH_3), 22.1 (CH_3), 19.7 (CH_3); MS (EI) m/z (%) 216 (M^+ , 65), 201 (16), 173 (100), 158 (40), 144 (17), 128 (26), 115 (30); IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2957s, 2923m, 2868m, 2831m, 1606s, 1568s, 1496s, 1464m, 1423m, 1379m, 1317m, 1297m, 1273m, 1260s, 1244s, 1229s, 1164m, 1140s, 1072m, 1047s, 1018w, 1006w, 1000w, 867m, 850m, 815s, 698w, 677m, 639s; R_f 0.56 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 20/1).

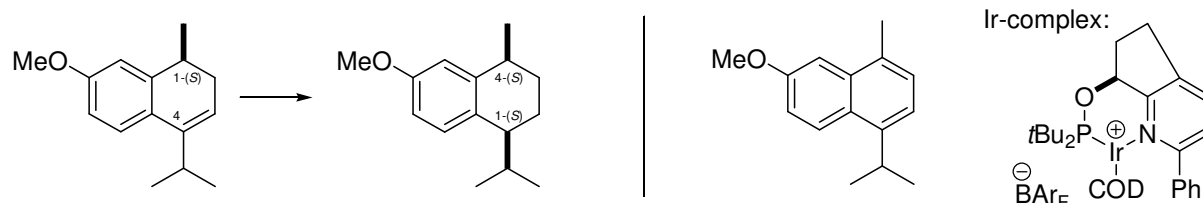


6-38: (+)-(1*R*,4*S*)-1-isopropyl-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

A glass inlay with a magnetic stir bar was charged with 230 mg of olefin **6-37** (1.06 mmol, 98.5% *ee*), 16.0 mg of complex **5-05d** (0.01 mmol, 0.94 mol%), 20 mg of basic aluminium oxide and 1 mL of dry CH_2Cl_2 . The glass inlay was put into an autoclave and the autoclave was sealed. After purging the autoclave three times with hydrogen, 50 bar of hydrogen pressure was applied and the reaction mixture was stirred (700 RPM) for 16 hours. After careful release of hydrogen, the volatiles were removed on a rotavap. The product was taken up in hexane (2 mL) and filtered through a small plug of silica gel (h: 0.5 cm in a Pasteur-pipette). The product was eluted with hexanes (10 mL). The solvent was removed on a rotavap and the product was dried at 10^{-1} mbar leaving 222 mg (1.02 mmol, 96%) of a colorless oil. The content of naphthalene **6-42** was 1%, the enantiomeric excess of the product was >99% and the diastereomeric ratio was 98:2.

Elemental Analysis for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218.33) calc.: C, 82.52; H, 10.16; found: C, 82.44; H, 9.95; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 50.9$ (c 1.05, CHCl_3); ^1H -NMR (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 7.13 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 6.78 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_{Ar}), 6.70 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.78 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.70-2.64 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.20 (dsept., 1H, $J = 5.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.97 (dddd, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 12.7$ Hz, CH_2), 1.83 (dddd, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 13.5$ Hz, CH_2), 1.62-1.54 (m, 1H, CH_2), 1.40-1.33 (m, 1H, CH_2), 1.28 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.99 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.72 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 157.2 (C_{Ar}), 144.3 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 129.0 (HC_{Ar}), 112.2 (HC_{Ar}), 110.8 (HC_{Ar}), 55.1 (OCH_3), 43.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 33.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHCH}_3$), 31.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.6 (CH_2), 22.3 (CH_3), 21.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 17.3 (CH_3); MS (EI) m/z (%) 218 (M^+ , 7), 178 (100), 160 (10), 145 (8), 128 (12), 115 (19), 91 (10), 77 (6), 41 (18); IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2956m, 2930m, 2867m, 2832w, 1610m,

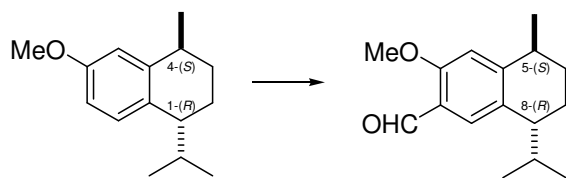
1575w, 1501m, 1464w, 1240m, 1045w; R_f 0.18 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 100/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DiMeTButSil (Brechtbühler, OV1701), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 80 kPa H_2 , 120 °C, 60 min, 10.0 K/min, 160 °C, 14 min): $t_{R[(1S,4R), minor]}$: 62.3 min, $t_{R[(1S,4S), mayor]}$: 62.7 min. $t_{R[(1R,4R), minor]}$: 63.7 min. $t_{R[(1R,4S), minor]}$: 64.6 min, $t_{R(naphthalene\ 6-42)}$: 79.0 min; or 80 kPa H_2 : $t_{R[(1S,4R), minor]}$: 53.7 min, $t_{R[(1S,4S), mayor]}$: 54.4 min. $t_{R[(1R,4R), minor]}$: 55.7 min. $t_{R[(1R,4S), minor]}$: 58.7 min, $t_{R(naphthalene\ 6-42)}$: 74.7 min.



6-39: (-)-(1*S*,4*S*)-1-isopropyl-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

A glass inlay with a magnetic stir bar was charged with 160 mg of olefin **6-37** (0.74 mmol, 98% *ee*), 22 mg of catalyst **3-06a** (14.5 μ mol, 2.0 mol%), 30 mg of basic aluminium oxide and 4 mL of dry CH_2Cl_2 . The glass inlay was put into an autoclave and the autoclave was sealed. After purging the autoclave three times with hydrogen, 50 bar of hydrogen pressure was applied and the reaction mixture was stirred (700 RPM) for 16 h. After careful release of hydrogen, the volatiles were removed on a rotavap. The product was taken up in hexane (2 mL) and filtered through a small plug of silica gel (h: 0.5 cm in a Pasteur-pipette). The product was eluted with hexanes (10 mL). The solvent was removed on a rotavap and the product was dried at 10^{-1} mbar leaving 158 mg (0.72 mmol, 98%) of a colorless oil. The content of naphthalene **6-42** was 14%, the enantiomeric excess of the product was >99% and the diastereomeric ratio (GC) was 6:94 (*trans:cis*).

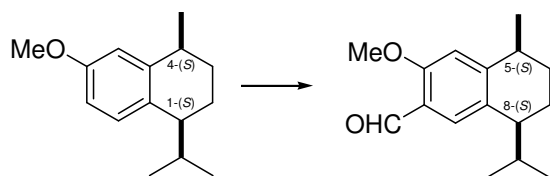
Elemental Analysis for $C_{15}H_{22}O$ (218.33) calc.: C, 82.52; H, 10.16; found: C, 82.92; H, 10.23; $[\alpha]_D^{20}$ -22.0 (*c* 0.55, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 7.13 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H_{Ar}), 6.71 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}), 6.69 (s, 1H, H_{Ar}), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.91-2.83 (m, 1H, $C_{Ar}CH$), 2.61-2.56 (m, 1H, $C_{Ar}CH$), 2.26-2.16 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.87-1.60 (m, 4H, CH_2), 1.27 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.02 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.76 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3); **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) 157.2 (C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 129.0 (HC_{Ar}), 113.3 (HC_{Ar}), 111.3 (HC_{Ar}), 55.1 (OCH_3), 43.0 (CH), 33.1 (CH), 31.1 (CH), 28.6 (CH_2), 23.2 (CH_3), 21.3 (CH_3), 19.6 (CH_2), 17.4 (CH_3); **MS** (EI) m/z (%) 218 (M^+ , 7), 175 (100), 145 (6), 129 (6), 115 (12), 41 (13); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2955s, 2932s, 2866s, 2831m, 1609s, 1574w, 1501s, 1462s, 1427w, 1385w, 1327w, 1265s, 1238s, 1223m, 1157m, 1126w, 1041s, 1003w, 976w, 910w, 868w, 821m, 633s; R_f 0.18 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 100/1); **GC** (chiral, β -Cyclodextrin, DiMeTButSil (Brechtbühler, OV1701), 0.25 mm, 0.25 μ m, 25 m, 80 kPa H_2 , 120 °C, 60 min, 10.0 K/min, 160 °C, 14 min): $t_{R[(1S,4R), minor]}$: 62.3 min, $t_{R[(1S,4S), mayor]}$: 62.7 min. $t_{R[(1R,4R), minor]}$: 63.7 min. $t_{R[(1R,4S), minor]}$: 64.6 min, $t_{R(naphthalene\ 6-42)}$: 79.0 min; or 80 kPa H_2 : $t_{R[(1S,4R), minor]}$: 53.7 min, $t_{R[(1S,4S), mayor]}$: 54.4 min. $t_{R[(1R,4R), minor]}$: 55.7 min. $t_{R[(1R,4S), minor]}$: 58.7 min, $t_{R(naphthalene\ 6-42)}$: 74.7 min.



6-40: (+)-(5*S*,8*R*)-8-isopropyl-3-methoxy-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carbaldehyde

POCl₃ (0.7 mL) and *N*-methylformanilide (1.5 mL) were dissolved in a dry Schlenk-tube under Ar-atmosphere in 1 mL of dry CH₂Cl₂ and stirred for 30 min. To the resulting yellow mixture was added tetrahydronaphthalene **6-38** (400 mg, 1.83 mmol, *d.r.*: 98:2, content of **6-42**: 1%). The mixture was heated to 40 °C for two days, cooled to r.t. and poured into 10 mL of water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted two times with 10 mL of CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with 10 mL of brine and dried over MgSO₄. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed on a rotavap. The crude product coated on silica gel was put on top of a silica gel column (hxd: 16 cm×3 cm) and purified by elution with pentane→pentane/ethyl acetate (100/3). Collection of the appropriate fractions gave 369 mg (1.45 mmol, 82%) of the desired aldehyde as a colorless solid with a *d.r.* of 97:3 as judged by ¹H-NMR. Crystallization from 4 mL of hexane did not improve the diastereomeric ratio.

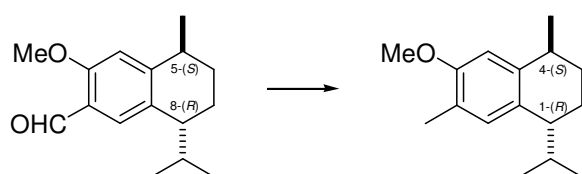
Elemental Analysis for C₁₆H₂₂O₂ (246.34), calc.: C, 78.01; H, 9.00; found: C, 77.90; H, 8.81; **M.p.:** 42-43 °C; [α]_D²⁰ +36.5 (*c* 0.98, CHCl₃); **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 10.40 (s, 1H, CHO), 7.67 (s, 1H, H_{Ar}), 6.81 (s, 1H, H_{Ar}), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 2.88-2.79 (m, 1H, CH), 2.68 (dd, 1H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 12.9 Hz, CH), 2.28-2.19 (m, 1H, CH), 1.98 (dddd, 1H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 12.9 Hz, CH₂), 1.84 (dddd, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 13.7 Hz, CH₂), 1.63-1.54 (m, 1H, CH₂), 1.42-1.33 (m, 1H, CH₂), 1.31 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 0.70 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₃); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 189.8 (CHO), 159.5 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 128.3 (HC_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 109.9 (HC_{Ar}), 55.5 (OCH₃), 42.9 (C_{Ar}CH), 33.9 (C_{Ar}CH), 31.8 (CH(CH₃)₂), 30.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.1 (2 lines, CH₂, CH₃), 17.3 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 246 (M⁺, 9), 203 (100), 175 (15), 160 (11), 145 (8), 128 (13), 115 (15), 91 (7), 77 (5), 43 (14); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2947m, 2931m, 2885m, 2866m, 1670s, 1606s, 1564w, 1492s, 1464s, 1445m, 1411s, 1398s, 1381m, 1365w, 1356w, 1330w, 1302m, 1291m, 1262s, 1257s, 1221w, 1198m, 1178w, 1166m, 1135w, 1122m, 1113w, 1085s, 1049w, 1040s, 1006s, 954m, 919m, 911m, 870s, 825m, 800m, 738s; **R_f** 0.24 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 20/1).



6-41: (-)-(5*S*,8*S*)-8-isopropyl-3-methoxy-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carbaldehyde

POCl₃ (0.3 mL) and *N*-methylformanilide (0.6 mL) were dissolved in a dry Schlenk-tube under Ar-atmosphere in 1 mL of dry CH₂Cl₂ and stirred for 30 min. To the resulting yellow mixture was added the substrate (140 mg of a 5:81:14 mixture of **6-38**, **6-39** and **6-42**, respectively; **6-39**: >99.9% *ee*). The mixture was heated to 40 °C for two days, cooled to r.t. and poured into 10 mL of water. The phases were separated and the aqueous phase was washed two times with 10 mL of CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with 10 mL of brine and dried over MgSO₄. Silica gel (3 g) was added and the solvent was removed on a rotavap. The crude product coated on silica gel was put on top of a silica gel column (h×d: 12 cm×3 cm) and purified by elution with pentane → pentane/ethyl acetate (100/3). Collection of the appropriate fractions gave 85.0 mg (345 μmol, 68%) of the desired aldehyde as a colorless solid.

Elemental Analysis for C₁₆H₂₂O₂ (246.34), calc.: C, 78.01; H, 9.00; found: C, 77.92; H, 8.90; [α]_D²⁰ -47.1 (*c* 1.09, CHCl₃); **M.p.**: 58-59 °C; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 10.39 (s, 1H, CHO), 7.69 (s, 1H, H_{Ar}), 6.72 (s, 1H, H_{Ar}), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 2.88-2.96 (m, 1H, CHCH₃), 2.62 (td, 1H, *J* = 5.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, CHCH(CH₃)₂), 2.25-2.36 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.63-1.87 (m, 4H, CH₂), 1.30 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.73 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ(ppm) 189.8 (C=O), 159.5 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 128.3 (HC_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 111.2 (HC_{Ar}), 55.5 (OCH₃), 42.7 (C_{Ar}CH), 33.9 (C_{Ar}CH), 30.9 (CH(CH₃)₂), 28.3 (CH₂), 23.0 (CH₃), 21.1 (CH₃), 19.0 (CH₂), 17.1 (CH₃); **MS** (EI) *m/z* (%) 246 (M⁺, 14), 203 (100), 175 (15), 160 (11), 128 (14), 115 (15), 41 (15); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) 2955m, 2939m, 2868m, 1671s, 1605s, 1492m, 1464m, 1410m, 1394m, 1373w, 1366w, 1356w, 1298m, 1265s, 1260s, 1205m, 1196m, 1161m, 1151m, 1118w, 1088m, 1035m, 1014m, 996m, 956w, 905m, 879m, 697m, 643m; **R_f** 0.29 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 10/1).



6-02: (1*S*,4*R*)-1-isopropyl-6-methoxy-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;
(+)-(1*S*,4*R*)-7-Methoxycalamenene

Aldehyde **6-40** (150 mg, 0.61 mmol) and palladium on activated charcoal (10% w/w; 30 mg) were suspended in methanol (2 mL) in a glass vial with a magnetic stir bar. The vial was put into an autoclave, the autoclave was sealed, purged with H₂ (3×) and a pressure of 100 bar of hydrogen was applied. After 24 h the pressure was released and the mixture was filtered

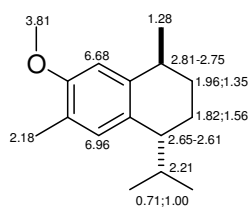
through a syringe filter to remove the catalyst. The filter was rinsed with ethyl acetate (3×4 mL) and the solvent was removed on a rotavap. The product was dried under vacuum (10^{-1} mbar) and 140 mg (0.60 mmol, 98%) of a colorless oil were obtained. HPLC measurement (OD-H, 100% heptane) showed an enantiomeric excess of >99% and a diastereomeric ratio of 97:3 (98:2 by $^1\text{H-NMR}$).

The analytical data of the product closely matched the reported data for the natural product; see also: K. Nabeta, K. Katayama, S. Nakagavara, K. Katoh, *Phytochemistry* **1993**, 32, 117.

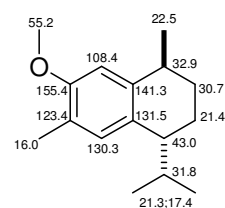
Elemental Analysis for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$ (232.36), calc.: C, 82.70; H, 10.41; found: C, 82.62; H, 10.22; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +53 (*c* 1.26, CHCl_3), {Lit: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +59, (*c* 0.53, CHCl_3)}; $^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 6.96 (s, 1H, H_{Ar}), 6.68 (s, 1H, H_{Ar}), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.81-2.75 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.65-2.61 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.21 (dsept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.18 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 1.96 (dddd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 12.8$ Hz, CH_2), 1.82 (dddd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 13.7$ Hz, CH_2), 1.56 (dddd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 7.9$ Hz, $J = 10.1$ Hz, $J = 13.3$ Hz, CH_2), 1.35 (dddd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 10.1$ Hz, $J = 13.1$ Hz, CH_2), 1.28 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.00 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.71 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 155.4 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 130.3 (HC_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 108.4 (HC_{Ar}), 55.2 (OCH_3), 43.0 (CH), 32.9 (CH), 31.8 (CH), 30.7 (CH_2), 22.5 (CH_3), 21.4 (CH_2), 21.3 (CH_3), 17.4 (CH_3), 16.0 (CH_3); **MS** (EI) *m/z* (%) 232 (M^+ , 8), 189 (100), 174 (8), 159 (7), 128 (6), 115 (6), 91 (4), 41 (11); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2952m, 2867m, 1615w, 1513w, 1499s, 1463m, 1399w, 1365w, 1249s, 1203m, 1125w, 1107m, 1088w, 1052w, 1032w, 885w, 846w; **HPLC** (chiral, Daicel Chiracel OD-H, 0.46 cm×25 cm, heptane, 25 °C, 0.5 mL/min): $t_{\text{R}}[(1\text{R},4\text{S}), \text{major}]$: 10.4 min, $t_{\text{R}}[(1\text{S},4\text{R}), \text{minor}]$: 11.9 min. $t_{\text{R}}[(1\text{R},4\text{R}), \text{minor}]$: 15.2 min. $t_{\text{R}}[(1\text{S},4\text{S}), \text{minor}]$: 32.4 min.

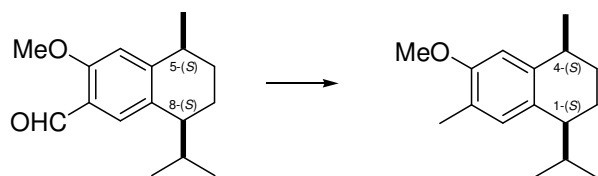
Assignments of chemical shifts:

$^1\text{H-NMR}$



$^{13}\text{C-NMR}$





6-03: (1*S*,4*S*)-1-isopropyl-6-methoxy-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

(-)-(1*S*,4*S*)-7-Methoxycalamenene

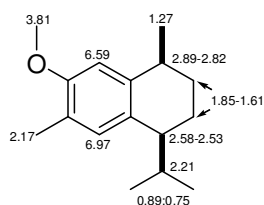
Aldehyde **6-41** (52 mg, 211 μmol) and palladium on activated charcoal (10% w/w; 20 mg) were suspended in methanol (1 mL) in a glass vial with a magnetic stir bar. The vial was put into an autoclave, the autoclave was sealed, purged with H_2 (3 \times) and a pressure of 100 bar of hydrogen was applied. After 24 h the pressure was released and the mixture was filtered through a syringe filter to remove the catalyst. The filter was rinsed with ethyl acetate (4 \times 2 mL) and the solvent was removed on a rotavap. The product was dried under vacuum (10^{-1} mbar) and 49 mg (211 μmol , 100%) of a colorless oil were obtained. HPLC measurement (OD-H, 100% heptane) showed an enantiomeric excess of >99% and a diastereomeric ratio of 90:10 (87:13 by $^1\text{H-NMR}$).

The analytical data of the product closely matched the reported data for the natural product; see also: K. Nabeta, K. Katayama, S. Nakagavara, K. Katoh, *Phytochemistry* **1993**, 32, 117.

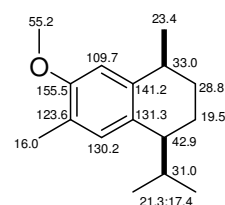
Elemental Analysis for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$ (232.36), calc.: C, 82.70; H, 10.41; found: C, 82.71; H, 10.41; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -24.1 (*c* 1.03, CHCl_3), {Lit: $[\alpha]_{\text{D}}$ -29, (*c* 0.20, CHCl_3)}; $^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 6.97 (s, 1H, H_{Ar}), 6.59 (s, 1H, H_{Ar}), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.89-2.82 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.58-2.53 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}$), 2.21 (dsept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.17 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 1.85-1.61 (m, 4H, $J = 3.3$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 12.8$ Hz, CH_2), 1.27 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.89 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.75 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 155.5 (C_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.2 (HC_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 109.7 (HC_{Ar}), 55.2 (OCH_3), 42.9 (CH), 33.0 (CH), 31.0 (CH), 28.8 (CH_2), 23.4 (CH_3), 21.3 (CH_3), 19.5 (CH_2), 17.4 (CH_3), 16.0 (CH_3); **MS** (EI) *m/z* (%) 232 (M^+ , 9), 189 (100), 174 (9), 159 (8), 128 (6), 115 (6), 91 (4), 41 (5); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 2955s, 2928s, 2866m, 2831w, 1616m, 1578w, 1501s, 1462s, 1400m, 1327w, 1246s, 1196m, 1150m, 1119s, 1092s, 1041m, 883w, 849m, 633s; **HPLC** (chiral, Daicel Chiracel OD-H, 0.46 cm \times 25 cm, heptane, 25 $^\circ\text{C}$, 0.5 mL/min): $t_{\text{R}}[(1*R*,4*S*), \text{minor}]$: 10.4 min, $t_{\text{R}}[(1*S*,4*R*), \text{minor}]$: 11.9 min. $t_{\text{R}}[(1*R*,4*R*), \text{minor}]$: 15.2 min. $t_{\text{R}}[(1*S*,4*S*), \text{major}]$: 32.4 min.

Assignments of chemical shifts:

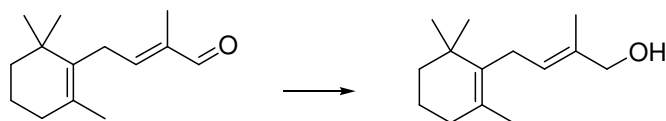
$^1\text{H-NMR}$



$^{13}\text{C-NMR}$



9.8 Experimental Procedures and Analytical Data for Chapter 7



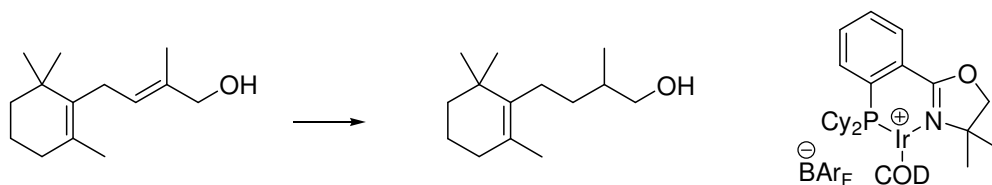
7-06: (*E*)-2-methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)but-2-en-1-ol

In a dry Schlenk tube the aldehyde (0.98 g, 5.0 mmol) was dissolved in 4 mL of dry 2-propanol. To this solution was added 464 mg of $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (2.27 mmol) as a solid and the mixture was heated to reflux (oil bath temperature 95 °C). The temperature of the oil bath was reduced to 80 °C and the reflux condenser was exchanged with a micro distillation apparatus. The acetone that was formed during the reaction was continuously distilled off. Then the 2-propanol was distilled off. To the residue was added a mixture of 5 g of ice and 40 mL of an aqueous H_2SO_4 -solution (30%). The aqueous phase was extracted with MTBE (3×25 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed on a rotavap. The product was purified by chromatography (60 g of silica gel, hxd: 10 cm×3 cm, pentane/ethyl acetate, 7/1 → 6/1). The alcohol was obtained as a slightly yellow oil (699 mg, 3.35 mmol, 71%).

Distillation in a Kugelrohr-oven (130 °C, 0.1 mbar) gave the product as a colorless oil.

For a related synthesis see: W. R. Gramlich, H. Siegel, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 487.

Elemental Analysis for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ (208.34), calc.: C, 80.71; H, 11.61; found: C, 80.58; H, 11.52; $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 5.28-5.24 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 3.99 (s, 2H, CH_2OH), 2.73 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 1.92 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 1.73-1.71 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1.55-1.60 (m, 2H, CCH_2CH_2), 1.53 (s, 3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 1.40-1.43 (m, 2H, CCH_2CH_2), 1.27 (s, 1H, OH), 0.97 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) 136.2 ($\text{C}=\text{C}$), 133.0 ($\text{C}=\text{C}$), 127.9 ($\text{C}=\text{C}$), 127.7 ($\text{HC}=\text{C}$), 69.2 (CH_2OH), 39.7 (CCH_2CH_2), 34.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 32.9 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.0 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 19.7 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 19.5 (CCH_2CH_2), 13.8 ($\text{CH}=\text{CCH}_3$); **MS** (EI) m/z (%) 208 (M^+ , 45), 177 (20), 147 (20), 123 (60), 107 (54), 93 (54), 81 (65), 67 (35), 55 (55), 41 (100); **IR** ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) 3313m(br), 2924s, 2862s, 1454m, 1381m, 1360m, 1202w, 1063w, 1040m, 1011m, 862w, 814w, 631m; **R_f** 0.43 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 4/1).



7-07: 2-methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butan-1-ol

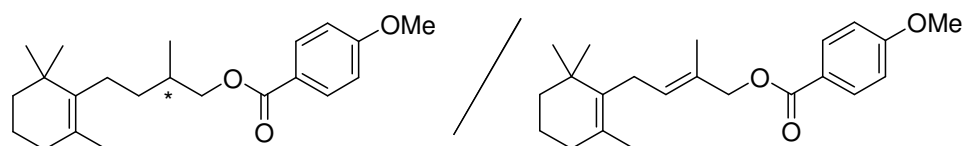
Procedure for the Synthesis of racemic alcohol

The allylic alcohol (50 mg), the achiral Ir-PHOX-complex (30 mg) and a magnetic stir bar were added into a glass vial. CH_2Cl_2 (1 mL) was added and the glass vial was put into a steel autoclave. The autoclave was sealed, and purged with H_2 (three times). Then a pressure of 50 bar was applied and the mixture was stirred for 18 h. The pressure was carefully released, and the reaction mixture was concentrated in a stream of nitrogen. The residue was dissolved

in hexanes and passed through a disposable HPLC-syringe filter (CHROMAFIL® O-20/15 MS, pore size 20 µm). The solution was concentrated on a rotavap and dried under vacuum (10⁻¹ mbar). The product was obtained as a yellowish oil in quantitative yield.

For determination of the optical rotation the chiral Ir-SimplePHOX-complex **3-03j** was used.

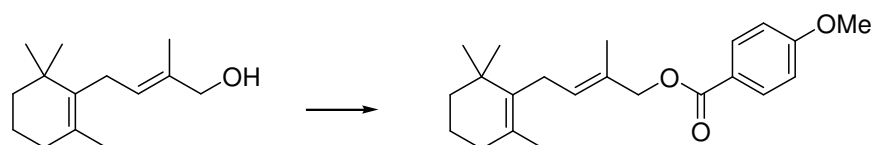
C₁₄H₂₆O (210.36), [α]_D²⁰ +6.0 (*c* 1.04, CHCl₃, 85% *ee*); ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 3.53 (dd, 1H, *J* = 5.7 Hz, *J* = 10.4 Hz), 3.42 (dd, 1H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 10.4 Hz), 2.11-1.86 (m, 4H), 1.68-1.37 (m, 10H), 1.26-1.10 (m, 1H), 0.98 (s, 6H), 0.95 (s, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 137.4 (C=C), 126.7 (C=C), 68.3 (CH₂OH), 39.8 (CCH₂CH₂), 36.8 (CH), 34.9 (C(CH₃)₂), 33.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 28.6 (2×CH₃), 26.1 (C=CCH₂), 19.8 (CH₃), 19.5 (CCH₂CH₂), 16.5 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%) 210 (M⁺, 33), 195 (30), 177 (30), 123 (100), 95 (48), 81 (43), 69 (19), 55 (18), 41 (18).



General procedure for the asymmetric hydrogenation for catalyst screening:

A glass vial was loaded with the appropriate catalyst (0.001 mmol), a magnetic stir bar and 0.5 ml of a 0.2M substrate solution freshly prepared from the corresponding substrate and CH₂Cl₂ (degassed, dry). The glass vial was put into a high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) which was then sealed. The autoclave was attached to a high pressure hydrogen line and purged with H₂ (3×). The autoclave was sealed under a pressure of 50 bar of hydrogen and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. After release of H₂ 0.5 mL of a solution prepared from 0.85 g of *p*-anisoyl chloride, 0.5 g of NEt₃ and 10 mL of dry CH₂Cl₂ was added. The mixture was stirred for 30 min and 0.1 mL of MeOH were added. The solution was concentrated in a stream of nitrogen, suspended with 5 ml of hexane, passed a small plug of silica gel (2 mm×3 mm in a Pasteur-pipette) and concentrated. The residue was dried at high vacuum, dissolved in hexanes and analyzed for *ee* (HPLC, λ : 254 nm).

HPLC (Daicel Chiracel ODH, 0.46 cm×25 cm, *n*-heptane/*iso*-propanol = 99/1, 0.5 mL/min, 40 °C): *t*_{R(-)}: 11.1 min, *t*_{R(starting material)}: 14.0 min, *t*_{R(+)}: 17.0 min, *t*_{R(methyl 4-methoxybenzoate)}: 32 min.



7-08: (*E*)-2-methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)but-2-enyl 4-methoxybenzoate

The allyl alcohol (905 mg, 4.34 mmol, 1.00 eq) was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and NEt₃ (1.1 mL, 7.6 mmol) was added at 0 °C. To this mixture was added a solution of *p*-anisoyl

chloride (840 mg, 4.92 mmol, 1.13eq) in 10 mL of CH₂Cl₂ over 5 min. The cooling bath was removed and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. A saturated solution of NH₄Cl (20 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2× 10 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed on a rotavap and the product was purified by chromatography (silica gel, hxd: 20 cm×3 cm, pentane/ethyl acetate/NEt₃ : 100/5/1). The product was obtained as a colorless oil (780 mg, 2.28 mmol, 52%).

Elemental Analysis for C₂₂H₃₀O₃ (342.47), calc.: C, 77.16; H, 8.83; found: C, 77.19; H, 8.86; **¹H-NMR** (400.1 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 8.02-7.98 (m, 2H, H_{Ar}), 6.93-6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 5.43-5.39 (m, 1H, CH=C), 4.67 (s, 2H, CH₂OC=O), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.78 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH₂CH=C), 1.93 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, C=CCH₂), 1.78-1.77 (m, 3H, CH=CCH₃), 1.61-1.55 (m, 5H, CH₂, C=CCH₃), 1.44-1.41 (m, 2H, CH₂), 0.98 (s, 6H, C(CH₃)₂); **¹³C{¹H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) 166.3 (C=O/C_{Ar}OCH₃), 163.2 (C=O/C_{Ar}OCH₃), 135.9 (C=C_{quart}), 131.6 (CH=C/HC_{Ar}), 131.1 (CH=C/HC_{Ar}), 128.5 (C=C_{quart}/C_{Ar}), 128.2 (C=C_{quart}/C_{Ar}), 123.0 (C=C_{quart}/C_{Ar}), 113.5 (HC_{Ar}), 70.7 (OCH₂), 55.4 (OCH₃), 39.7 (CH₂), 35.0 (C(CH₃)₂), 32.9 (CH₂), 28.3 (C(CH₃)₂), 27.1 (CH₂), 19.7 (CH₃), 19.5 (CH₂), 14.1 (CH₃); **MS** (FAB, NBA) m/z (%) 343 ([M+H]⁺, 6), 191 (69), 175 (24), 135 (100), 121 (20), 109 (17), 95 (47), 77 (18), 69 (19); **R_f** 0.24 (silica gel, hexanes/ethyl acetate, 20/1).

9.9 Crystal structure data

Single crystals were usually obtained through crystallization by dissolving the product in a small quantity of dichloromethane and carefully adding a layer of a non-solvent, such as hexane or pentane. The crystals were mounted with paraffin on a glass fiber goniometer head. This was attached to the KappaCCD diffractometer. Measurements were recorded at 173 K or 123 K. The space group was determined by the systematic extinction by means of the “Collect” data collection software (Nonius BV, 2002). Collect can use either the HKL software (denzo/scalepack/xdisp) for integration^[a], or the dirax/view/EvalCCD programs from Utrecht University.^[b] The structure was solved with either SIR92^[c] or SIR97^[d] and refined in Crystals.^[e] The absolute configuration and enantiopurity could be determined by refinement of the flack parameter.^[f] The refined structures were checked with checkcif.^[g]

[a] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods in Enzymology* **1997**, 276, (Part A), 307.

[b] A. J. M. Duisenberg, L. M. J. Kroon-Batenburg, A. M. M. Schreurs, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 220.

[c] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 343.

[d] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 115.

[e] P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, R. I. Cooper, K. Prout, D. J. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 1487.

[f] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *J. Appl. Crystallogr.* **2000**, 33, 1143.

[g] <http://checkcif.iucr.org/>

Crystal data for **2-03e**:

formula $C_{64}H_{58}B_1Cl_2F_{24}Ir_1N_1O_1P_1$, $M = 1618.03$, $F(000) = 3216$, orange block, size $0.21 \cdot 0.28 \cdot 0.34 \text{ mm}^3$, tetragonal, space group $P 4_3$, $Z = 4$, $a = 13.9121(2) \text{ \AA}$, $b = 13.9121(2) \text{ \AA}$, $c = 34.3528(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 6648.86(18) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.616 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Area diffractometer at 173K using graphite-monochromated $Mo K_{\alpha}$ -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 27.971^\circ$. Minimal/maximal transmission 0.63/0.63, $\mu = 2.222 \text{ mm}^{-1}$. The COLLECT suite has been used for datacollection and integration. From a total of 39051 reflections, 15710 were independent (merging $r = 0.087$). From these, 8443 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 974 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0383$ (observed data), $wR = 0.1564$ (all data), $GOF = 0.9174$. Minimal/maximal residual electron density = $-0.78/0.81 \text{ e \AA}^{-3}$.

Crystal data for **2-03h**:

formula $C_{65.14}H_{66.29}B_{1.14}F_{29.43}Ir_{1.14}N_{1.14}O_{1.14}P_{1.14}$, $M = 1710.05$, $F(000) = 5950$, orange plate, size $0.04 \cdot 0.17 \cdot 0.30 \text{ mm}^3$, orthorhombic, space group $P 2_1 2_1 2_1$, $Z = 7$, $a = 19.3265(2) \text{ \AA}$, $b = 24.6085(2) \text{ \AA}$, $c = 25.7489(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 12246.08(19) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.623 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Area diffractometer at 173K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 27.475^\circ$. Minimal/maximal transmission 0.67/0.91, $\mu = 2.325 \text{ mm}^{-1}$. The COLLECT suite has been used for datacollection and integration. From a total of 96652 reflections, 28066 were independent (merging $r = 0.047$). From these, 19477 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 1658 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0324$ (observed data), $wR = 0.0374$ (all data), $GOF = 1.0573$. Minimal/maximal residual electron density = $-0.90/0.85 \text{ e \AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for **4-03b**:

formula $C_{56}H_{56}B_1F_{24}Ir_1N_1O_2P_1$, $M = 1465.02$, $F(000) = 2912$, orange block, size $0.24 \cdot 0.28 \cdot 0.31 \text{ mm}^3$, orthorhombic, space group $P 2_1 2_1 2_1$, $Z = 4$, $a = 12.49350(10) \text{ \AA}$, $b = 17.7752(2) \text{ \AA}$, $c = 27.2064(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 6041.85(11) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.610 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Area diffractometer at 173K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 27.895^\circ$. Minimal/maximal transmission 0.52/0.57, $\mu = 2.351 \text{ mm}^{-1}$. The COLLECT suite has been used for datacollection and integration. From a total of 43650 reflections, 14428 were independent (merging $r = 0.054$). From these, 10782 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 885 parameters. The structure was solved by direct methods using the program USER DEFINED STRUCTURE SOLUTION. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0286$ (observed data), $wR = 0.0408$ (all data), $GOF = 1.1852$. Minimal/maximal residual electron density = $-0.90/0.69 \text{ e \AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for **4-03e**:

formula $C_{57}H_{58}B_1F_{24}Ir_1N_1O_2P_1$, $M = 1479.05$, $F(000) = 1472$, orange plate, size $0.24 \cdot 0.30 \cdot 0.40 \text{ mm}^3$, monoclinic, space group $P 1 2_1 1$, $Z = 2$, $a = 12.96300(10) \text{ \AA}$, $b = 17.9926(2) \text{ \AA}$, $c = 13.07500(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94.1625(6)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3041.54(5) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.615 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Area diffractometer at 173K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 27.886^\circ$. Minimal/maximal transmission 0.50/0.57, $\mu = 2.336 \text{ mm}^{-1}$. The COLLECT suite has been used for datacollection and integration. From a total of 25872 reflections, 14318 were independent (merging $r = 0.025$). From these, 12717 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 894 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using

the program CRYSTALS. $R = 0.0225$ (observed data), $wR = 0.0330$ (all data), $GOF = 1.0484$. Minimal/maximal residual electron density = $-1.06/1.17 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for 4-03f:

formula $\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{B}_1\text{F}_{24}\text{Ir}_1\text{N}_1\text{O}_2\text{P}_1$, $M = 1493.08$, $F(000) = 2976$, orange plate, size $0.12 \cdot 0.26 \cdot 0.31 \text{ mm}^3$, orthorhombic, space group $P 2_1 2_1 2_1$, $Z = 4$, $a = 13.11080(10) \text{ \AA}$, $b = 17.66320(10) \text{ \AA}$, $c = 26.6108(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 6162.49(7) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.609 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Area diffractometer at 173K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 27.874^\circ$. Minimal/maximal transmission $0.55/0.76$, $\mu = 2.307 \text{ mm}^{-1}$. The COLLECT suite has been used for datacollection and integration. From a total of 14544 reflections, 14508 were independent (merging $r = 0.000$). From these, 13207 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 875 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0265$ (observed data), $wR = 0.0428$ (all data), $GOF = 1.0619$. Minimal/maximal residual electron density = $-0.89/0.60 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for 5-05b:

formula $\text{C}_{63}\text{B}_1\text{F}_{24}\text{Ir}_1\text{N}_1\text{O}_1\text{P}_1$, $M = 1476.66$, $F(000) = 1412$, orange block, size $0.18 \cdot 0.22 \cdot 0.26 \text{ mm}^3$, triclinic, space group $P 1$, $Z = 2$, $a = 12.91470(10) \text{ \AA}$, $b = 12.96990(10) \text{ \AA}$, $c = 23.2634(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 88.4208(3)^\circ$, $\beta = 75.0014(3)^\circ$, $\gamma = 60.7608(3)^\circ$, $V = 3261.69(5) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.503 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Area diffractometer at 173K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 30.030^\circ$. Minimal/maximal transmission $0.11/0.11$, $\mu = 2.179 \text{ mm}^{-1}$. The COLLECT suite has been used for datacollection and integration. From a total of 37023 reflections, 37017 were independent (merging $r = 0.000$). From these, 32528 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 632 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0543$ (observed data), $wR = 0.0719$ (all data), $GOF = 0.6700$. Minimal/maximal residual electron density = $-1.66/4.68 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for 5-33b:

formula $\text{C}_{62}\text{H}_{51}\text{B}_1\text{Cl}_3\text{F}_{24.00}\text{Ir}_1\text{N}_1\text{O}_1\text{P}_1$, $M = 1622.41$, $F(000) = 3208.000$, orange, size $0.11 \cdot 0.20 \cdot 0.31 \text{ mm}^3$, orthorhombic, space group $P 2_1 2_1 2_1$, $Z = 4$, $a = 12.8559(5) \text{ \AA}$, $b = 18.7760(8) \text{ \AA}$, $c = 26.0919(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 6298.1(4) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.711 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Serial diffractometer at 123K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 43.134^\circ$. Minimal/maximal transmission $0.3032/0.3032$, $\mu = 2.387 \text{ mm}^{-1}$. The USER DEFINED DATA COLLECTION

suite has been used for datacollection and integration. From a total of 233186 reflections, 46417 were independent (merging $r = 0.024$). From these, 36520 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 875 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against Fsqd was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0200$ (observed data), $wR = 0.0589$ (all data), $GOF = 0.9865$. Minimal/maximal residual electron density = $-1.76/2.84 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for **5-40d**:

formula $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{F}_6\text{Ir}_1\text{N}_1\text{O}_1\text{P}_2$, $M = 936.98$, $F(000) = 2808$, orange, size $0.19 \cdot 0.22 \cdot 0.30 \text{ mm}^3$, hexagonal, space group $P 6_5$, $Z = 6$, $a = 10.6529(3) \text{ \AA}$, $b = 10.6529(3) \text{ \AA}$, $c = 58.5269(16) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, $V = 5752.0(3) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.623 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Serial diffractometer at 173K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 30.059^\circ$. Minimal/maximal transmission 1.0000/1.0000, $\mu = 3.628 \text{ mm}^{-1}$. The USER DEFINED DATA COLLECTION suite has been used for datacollection and integration. From a total of 37127 reflections, 10323 were independent (merging $r = 0.049$). From these, 9417 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 470 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against Fsqd was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0371$ (observed data), $wR = 0.0796$ (all data), $GOF = 1.1041$. Minimal/maximal residual electron density = $-1.87/1.48 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for **5-51**:

formula $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 674.92$, $F(000) = 728$, colourless needle, size $0.05 \cdot 0.09 \cdot 0.35 \text{ mm}^3$, orthorhombic, space group $P 2_1 2_1 2_1$, $Z = 2$, $a = 8.3336(6) \text{ \AA}$, $b = 10.3107(7) \text{ \AA}$, $c = 21.5652(14) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1853.0(2) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1.210 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. The crystal was measured on a Serial diffractometer at 173K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 31.121^\circ$. Minimal/maximal transmission 0.9848/0.9848, $\mu = 0.077 \text{ mm}^{-1}$. The USER DEFINED DATA COLLECTION suite has been used for datacollection and integration. From a total of 21521 reflections, 3364 were independent (merging $r = 0.031$). From these, 2869 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 226 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0349$ (observed data), $wR = 0.0590$ (all data), $GOF = 1.0231$. Minimal/maximal residual electron density = $-0.22/0.33 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Crystal data for **5-48**:

formula $C_{74}H_{60}B_1F_{24}Ir_1N_1O_1P_1$, $M = 1669.25$, $F(000) = 3328$, orange, size $0.12 \cdot 0.14 \cdot 0.19$ mm³, orthorhombic, space group $P 2_1 2_1 2_1$, $Z = 4$, $a = 14.6732(4)$ Å, $b = 18.3421(6)$ Å, $c = 25.8015(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 6944.1(4)$ Å³, $D_{\text{calc.}} = 1.597$ Mg · m⁻³. The crystal was measured on a Serial diffractometer at 123K using graphite-monochromated Mo K_α -radiation with $\lambda = 0.71073$ Å, $\Theta_{\text{max}} = 29.333^\circ$. Minimal/maximal transmission 0.8142/0.8142, $\mu = 2.056$ mm⁻¹. The USER DEFINED DATA COLLECTION suite has been used for datacollection and integration. From a total of 109127 reflections, 18847 were independent (merging $r = 0.031$). From these, 17006 were considered as observed ($I > 2.0\sigma(I)$) and were used to refine 956 parameters. The structure was solved by direct methods using the program SIR92. Least-squares refinement against F was carried out on all non-hydrogen atoms using the program CRYSTALS. $R = 0.0183$ (observed data), $wR = 0.0197$ (all data), $GOF = 0.9649$. Minimal/maximal residual electron density = $-0.71/0.80$ e Å⁻³. Chebychev polynomial weights were used to complete the refinement. Plots were produced using PLATON.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Marcus Georg Schrems, Mülhauserstr. 110, 4056 Basel, Schweiz

geb. am 23.10.1979 in Groß-Umstadt, ledig

Schulbildung und Zivildienst

18.6.1999 Abitur an der Edith-Stein-Schule, Darmstadt

8/1999-6/2000 Gemeinde Münster, Umweltschutz

Studium

10/2000-9/2005 Chemie-Studium mit Schwerpunkt Reaktionstechnik und Katalyse an der TU München

25.10.2002 Vordiplom

01/2003-4/2003 Auslandssemester an der National University of Singapore
Laotse-Stipendium der TU München und Stipendium des DAAD
(Deutscher Akademischer Austauschdienst)

03/2005-09/2005 Diplomarbeit an der Universität Bergen (Norwegen) als Stipendiat des DAAD unter Anleitung von Prof. W. A. Herrmann und Prof. R. Anwander:
Thema: *Organoaluminiumlanthanoid-Verbindungen*

12.09.05 Diplom

01/2006-10/2009 Assistent am Institut für Organische Chemie, Universität Basel

03.08.2009 Dissertation zum Thema:
Iridium-katalysierte Hydrierung unfunktionalisierter Olefine,
betreut durch Prof. Dr. A. Pfaltz

Basel, den 30. September 2009

Marcus Schrems

Während meiner Ausbildung an der TU München (Deutschland) und der Universität Basel (Schweiz) besuchte ich Vorlesungen und Seminare folgender Dozenten:

W. A. Herrmann, T. Fässler, K. Köhler, F. Köhler, M. Schuster, K. H. Karsch, H. Kessler, T. Bach, A. Bacher, S. Glaser, F. P. Schmidtchen, P. Lemmen, V. Bondybey, W. Domcke, H. J. Neusser, N. Rösch, W. Nitsch, J. A. Lercher, A. Pfaltz, S. L. Buchwald, E. N. Jacobsen, B. M. Trost, M. Kalesse, K. Gademann

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die Dissertation *Iridium-katalysierte Hydrierung unfunktionalisierter Olefine* nur mit der darin angegebenen Hilfe verfasst und bei keiner anderen Universität und keiner anderen Fakultät der Universität Basel eingereicht habe.

Basel, den 30. September 2009

Marcus Schrems