

Untersuchungen zur asymmetrischen, Iridium-katalysierten Hydrierung  
konjugierter Diene und Anwendungen in der Naturstoffsynthese

**Inauguraldissertation**

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

**Andreas Schumacher**

aus Hofstetten-Flüh SO, Schweiz

Basel 2012

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag von

Prof. Dr. Andreas Pfaltz

Prof. Dr. Karl Gademann

Basel, den 21. Februar 2012

Prof. Dr. Martin Spiess

Dekan

Für Noa Luca, Melanie und meine Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Pfaltz im Zeitraum von Juli 2008 bis Januar 2012 am Departement Chemie der Universität Basel angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

*Enantioselective Synthesis of cis-1,2-Disubstituted Cyclopentanes and Cyclohexanes by Suzuki-Miyaura Cross-Coupling and Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation*

Schumacher, A.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13502–13509.

*Catalytic Enantioselective Total Synthesis of (+)-Torrubiellone C*

Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Schmid, F.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4368–4370.

*A Unified Approach for the Stereoselective Total Synthesis of Pyridone Alkaloids and Their Neuritogenic Activity*

Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Shaw, T.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222–4226.

## Danksagung

Meinem geschätzten akademischen Lehrer und Doktorvater Prof. Dr. Andreas Pfaltz möchte ich für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die hervorragende Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie das mir von ihm entgegengebrachte Vertrauen herzlich danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. Karl Gademann für die Übernahme des Koreferats, die hervorragende und erfolgreiche Zusammenarbeit in der Synthese von Militarinon D und Torrubiellon C und das mir von ihm entgegengebrachte Vertrauen herzlich bedanken.

Bei Prof. Dr. Catherine Housecroft möchte ich mich herzlichst für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes bedanken.

Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Pfaltz bedanke ich mich für die Unterstützung und das motivierende Arbeitsklima. Denise Rageot danke ich herzlich für die Bereitstellung der P,O-Ir-Komplexe. Mein besonderer Dank gilt denjenigen, die während meiner Zeit als Doktorand mit mir das Labor 202 geteilt haben: Dr. Fabiola Barrios-Landeros, Maurizio Bernasconi, Esther Hörmann, Dr. Pablo Mauleon, Christian Neuhaus, Larissa Pauli, Robin Scheil, Marcus Schrems, Rino Schwenk, Dr. René Tannert, Dr. Stephen Thomas und Dave Woodmansee.

Meinen Masterstudenten und Praktikanten Rino Schwenk, Larissa Pauli, Elias Kaufmann und David Bossert bin ich zu grossem Dank verpflichtet. Durch ihren Einsatz wurde die Durchführung vieler interessanter Projekte ermöglicht.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Gademann, insbesondere Dr. Henning Jacob Jessen, Fabian Schmid und Travis Shaw möchte ich für die beispielhafte und erfolgreiche Zusammenarbeit in der Synthese von Militarinon D und Torrubiellon C herzlich danken.

Michael Richter aus der Arbeitsgruppe Kalesse danke ich herzlich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit in der Synthese eines Bausteins zur Totalsynthese von Codinaeopsin.

PD Dr. Daniel Häussinger möchte ich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit in der Strukturklärung eines instabilen Ir-Komplexes mittels NMR-Spektroskopie danken. Dr. Markus Neuburger und Dr. Silvia Schaffner danke ich für die Messung und Bearbeitung der Röntgenstrukturanalysen. Dr. Sigmund Gunzenhauser danke ich für die Einführung und die

Wartung des ESI-MS. Dr. Heinz Nadig danke ich für die Aufnahme von Massenspektren und seine hilfreichen Diskussionsbeiträge sowie für die Unterstützung beim ESI-MS. Walter Kirsch danke ich für die Bestimmung der Elementaranalysen. Dr. Fabiola Barrios-Landeros, Ivana Fleischer, Björn Gschwend und Jaroslav Padevet danke ich für die Unterstützung bei NMR-Messungen. Jaroslav danke ich im speziellen auch für die Hilfe bei diversen Computerproblemen. Björn danke ich im Besonderen für die hervorragende Zusammenarbeit in der Synthese diastereomerer SimplePHOX Komplexe. Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Werkstatt für die Unterstützung bei zahlreichen technischen Problemen.

Für die Korrektur dieses Manuskripts danke ich Dr. Matthias Maywald, Dr. Ivana Fleischer Jaroslav Padevet und Dr. Marcus Schrems, die hierzu einen grossen Teil ihrer Freizeit aufgebracht haben.

Für die Korrektur von englischen Texten, die ich während meiner Zeit als Doktorand schrieb, danke ich Dr. Anthony Weatherwax, Dr. Fabiola Barrios-Landeros, Dr. Stephen Thomas und Dr. Eileen Jackson.

Für die hilfreichen Diskussionen, Ratschläge und die Unterstützung in der täglichen Laborarbeit möchte ich besonders Dr. Marcus Schrems, Dr. Matthias Maywald, Dr. Pablo Mauleon, Dr. René Tannert, Dr. Michaël Parmentier und Jaroslav Padevet danken.

Ein grosses Dankeschön geht auch an diejenigen Personen, welche mich während meinem Studium in meinem privaten Umfeld unterstützt haben. Besonders möchte ich meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg danken. Meiner Frau Melanie Schumacher-Freudiger danke ich für ihre stetige Unterstützung, das Verständnis, die Geduld und Liebe, die sie mir während meinem Studium entgegengebracht hat. Ich danke auch meinem Sohn Noa Luca Schumacher für die vielen schönen Stunden, Tage und Monate, welche wir bereits zusammen in unserer kleinen Familie verbringen durften. Du bist unser Sonnenschein! Wir freuen uns auch bereits auf dein Geschwisterchen, welches ende Juli unsere Familie bereichern wird.

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

<b>Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>Ziel dieser Arbeit</b> .....	<b>6</b>
Literaturverzeichnis .....	8
<b>1 Asymmetrische, Iridium-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene</b> .....	<b>13</b>
1.1 Einleitung .....	13
1.1.1 Konjugierte Diene als Substrate in der asymmetrischen Hydrierung .....	13
1.1.2 Biosynthese von Desoxypolyketiden .....	14
1.1.3 Synthesemethoden zu acyclischen Desoxypolyketiden .....	15
1.1.4 Ziel dieser Arbeit .....	17
1.2 Stereoselektive Synthese konjugierter Diene .....	18
1.3 Asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene mit P,N-Liganden .....	20
1.3.1 Standardsubstrate für konjugierte Diene im Screening .....	20
1.3.2 Ir-Hydrid-Allyl-Komplex .....	23
1.4 Neue Liganden für die asymmetrische, Iridium katalysierte Hydrierung terminaler, konjugierter Diene .....	31
1.4.1 Burgess-Ligand als Leitstruktur .....	31
1.4.2 P,N-Liganden mit sterisch anspruchsvollen Substituenten am Oxazolinring .....	32
1.4.3 7-gliedrige-Iridiacyclen mit Phosphor-Liganden .....	36
1.4.3.1 Phosphinit und Phosphit-Liganden .....	36
1.4.3.2 Phosphan-Liganden .....	45
1.4.3.3 P,O-Liganden .....	51
1.4.4 N-Heterocyclische Carbene .....	52
1.4.4.1 6-gliedrige NHC/Pyridin Ir-Komplexe .....	53
1.4.4.2 7-gliedrige NHC/Pyridin Ir-Komplexe .....	64
1.5 Weitere Testsubstrate für konjugierte Diene .....	74
1.5.1 Derivatisierung des Allylalkohols durch die Einführung von Schutzgruppen .....	74
1.5.1.1 Acetat .....	75
1.5.1.2 Silylether .....	81
1.5.1.3 Ether .....	83
1.5.2 Weinrebamid .....	87
1.5.3 Neue Modellssubstrate für konjugierte Dienoate .....	88
1.6 Enantioselektive Monohydrierung und anschliessende diastereoselektive Hydrierung .....	91
1.7 Postulierter Mechanismus in der Hydrierung konjugierter Diene .....	98
1.8 Zusammenfassung und Ausblick .....	101
1.9 Literaturverzeichnis .....	103
<b>2 Stereoselektive, Ir-katalysierte Synthese eines Hexahydrofluorenons</b> .....	<b>109</b>
2.1 Einleitung .....	109

2.2	Chemoselektive <i>O</i> -Demethylierung zur Darstellung des enantiomerenangereicherten Alkohols .....	116
2.3	Synthese der Carbonsäure 2-14a .....	119
2.3.1	Epimerisierung zur <i>trans</i> -Carbonsäure .....	123
2.4	Intramolekulare Friedel-Crafts-Cyclisierung zu Hexahydrofluorenon 2-13a .....	126
2.5	Zusammenfassung .....	127
2.6	Literaturverzeichnis .....	129
<b>3</b>	<b>Stereoselektive Totalsynthese von Militarion D .....</b>	<b>133</b>
3.1	Einleitung .....	133
3.2	Synthese von Militarion D .....	137
3.2.1	Stereoselektive Synthese der Substrate ( <i>R</i> )-3-19 und ( <i>S</i> )-3-19 .....	137
3.2.2	Diastereoselektive Hydrierung der $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester .....	139
3.2.3	Diastereoselektive Hydrierung des Allylalkohols .....	144
3.2.4	Optimierung der diastereoselektiven Hydrierung und Herstellung des Synthesebausteins 3-11 .....	148
3.2.5	Synthese des $\beta$ -Ketophosphonat-Bausteins 3-31 und Kupplung mit Aldehyd 3-11 zu Militarion D .....	151
3.3	Zusammenfassung .....	153
3.4	Literaturverzeichnis .....	154
<b>4</b>	<b>Katalytische, enantioselective Totalsynthese von (+)-Torrubiellon C .....</b>	<b>159</b>
4.1	Einleitung .....	159
4.2	Synthese von (+)-Torrubiellon C .....	162
4.2.1	Synthese von ( <i>E</i> )-Methyl-2-(hydroxymethyl)but-2-enoat und dessen silylgeschützten Analoga .....	162
4.2.2	Hydrierung von ( <i>E</i> )-Methyl-2-(hydroxymethyl)but-2-enoat und dessen silylgeschützten Analoga .....	163
4.2.3	Weitere Syntheseschritte .....	170
4.3	Zusammenfassung .....	171
4.4	Literaturverzeichnis .....	172
<b>5</b>	<b>Diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung in der Totalsynthese von Codinaeopsin .....</b>	<b>177</b>
5.1	Einleitung .....	177
5.2	Diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung des <i>Z</i> -Isomers .....	179
5.3	Zusammenfassung .....	182
5.4	Literaturverzeichnis .....	183
<b>6</b>	<b>Optimierung der Synthese eines Ir-MesPHOX-Komplexes und Identifizierung des Nebenproduktes der Komplex-synthese .....</b>	<b>187</b>
6.1	Einleitung .....	187
6.2	Optimierung der Synthese des MesPHOX-Ir-Komplexes .....	189
6.3	Hydrierung verschiedener Testsubstrate mit MesPHOX-Ir-Komplex 6-06 .....	193
6.4	Struktur und mechanistische Überlegungen zur Bildung des labilen [Ir-C,N,P-( $\eta^3$ -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> )]BAR <sub>F</sub> Komplexes 6-11 .....	195
6.5	Zusammenfassung .....	202



6.6	Literaturverzeichnis.....	204
<b>7</b>	<b>Synthese diastereomerer SimplePHOX-Liganden.....</b>	<b>207</b>
7.1	Einleitung.....	207
7.2	Synthese und Anwendung der neuen SimplePHOX-Liganden.....	208
7.2.1	Selektiver Zugang zu den Ir-Komplexen ( <i>S,S</i> )-7-09.....	208
7.2.2	Mitsunobu-Reaktion zur Inversion des stereogenen Zentrums.....	210
7.2.3	Anwendung und Vergleich der diastereomeren SimplePHOX-Liganden in der asymmetrische Hydrierung von Standardsubstraten.....	211
7.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	214
7.4	Literaturverzeichnis.....	214
<b>8</b>	<b>Darstellung eines MenthylPHOX-Ir-Komplexes und dessen Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung.....</b>	<b>217</b>
8.1	Einleitung.....	217
8.2	Synthese des MenthylPHOX-Ir-Komplexes.....	218
8.3	Zusammenfassung.....	221
8.4	Literaturverzeichnis.....	222
<b>9</b>	<b>Ir-Komplexe mit monodentaten Liganden.....</b>	<b>225</b>
9.1	Einleitung.....	225
9.2	Synthese eines Phosphinit/Tetrahydroquinolin Ir-Komplexes.....	226
9.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	228
9.4	Literaturverzeichnis.....	229
<b>10.</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>233</b>
10.1	Working techniques, solvents and reagents.....	233
10.2	Analytical methods.....	233
10.3	General hydrogenation procedures.....	235
10.4	Experimental procedures and analytical data for chapter 1.....	236
10.5	Experimental procedures and analytical data for chapter 2.....	318
10.6	Experimental procedures and analytical data for chapter 3.....	337
10.7	Experimental procedures and analytical data for chapter 4.....	339
10.8	Experimental procedures and analytical data for chapter 5.....	343
10.9	Experimental procedures and analytical data for chapter 6.....	344
10.10	Experimental procedures and analytical data for chapter 7.....	346
10.11	Experimental procedures and analytical data for chapter 8.....	357
10.12	Experimental procedures and analytical data for chapter 9.....	359
10.13	References.....	361
10.14	Crystallographic data.....	363
	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>370</b>
	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>375</b>
	<b>Summary.....</b>	<b>383</b>





# **Einleitung**



## Einleitung

Die experimentelle Basis für die asymmetrische Synthese wurde bereits 1848 von Louis Pasteur durch die Entdeckung und Trennung von zwei nicht deckungsgleichen Formen des Natrium-Ammonium-Salzes der Weinsäure gelegt.<sup>[1]</sup> Die asymmetrische Synthese wurde allerdings erst 1904 in einer Veröffentlichung von Willy Marckwald definiert:

*„Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Stoffe, [...], optisch aktive Substanzen erzeugen.“*<sup>[2]</sup>

Es dauerte weitere 60 Jahre, bis mittels verbesserter und verlässlicher experimenteller Methoden (GC, HPLC und später NMR) die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse in asymmetrischen Synthesen genau bestimmt werden konnten.<sup>[3]</sup> Zuvor wurde für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit nahezu ausschliesslich die Polarimetrie verwendet. Da der maximale Drehwert einer Verbindung  $[\alpha]_{\max}$  oft nicht bekannt ist und nicht immer ein linearer Bezug zum *ee*-Wert besteht, ergibt dieser oft ein verfälschtes Bild der tatsächlichen Enantiomerenreinheit.

Für die Synthese eines enantiomerenreinen Zielmoleküls wird heute meist eine der drei folgenden methodischen Ansätze verwendet:

- *Chiral Pool* Synthese
- Chirale Auxiliare
- Enantioselektive Katalyse

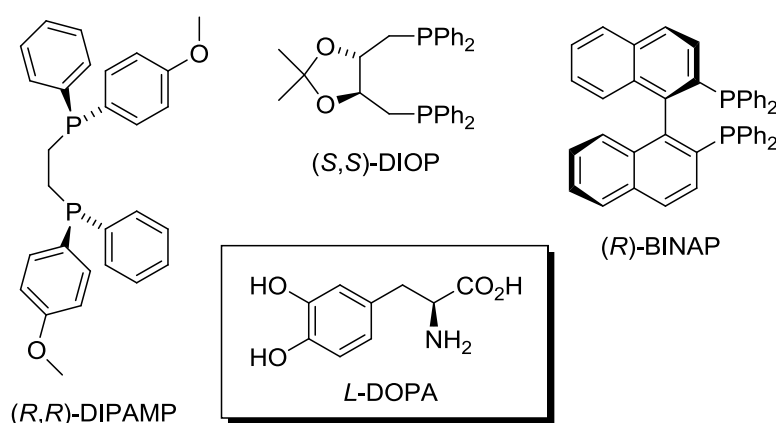
Der Begriff *Chiral Pool* steht für Substanzen, welche in ihrer enantiomerenreinen Form aus natürlichen Quellen erhalten werden können.<sup>[4]</sup> Dieser Zugang zu enantiomerenreinen Bausteinen ist somit auf bestimmte Verbindungen begrenzt und in vielen Fällen auch zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass in der Natur oft nur eines der beiden Enantiomere vorkommt.

Chirale Auxiliare bilden eine alternative Methode und werden kovalent an das Substrat angebunden.<sup>[5]</sup> Dadurch wird eine substratgesteuerte Diastereoselektivität erhalten. Der Nachteil dieser Methode ist, dass das meist teure Auxiliar in stöchiometrischen Mengen verwendet und am Ende wieder abgespalten werden muss.

Die eleganteste Methode in der asymmetrischen Synthese eines Zielmoleküls bildet jedoch die enantioselective Katalyse. Diese erlaubt es, neue stereogene Zentren in hoher Selektivität zu erzeugen.<sup>[6]</sup> Die Verwendung eines Katalysators ermöglicht die Synthese einer gewünschten Verbindung, indem er eine Reaktion beschleunigt, ohne dabei verbraucht zu werden.<sup>[7]</sup> Zudem werden Reaktionen ermöglicht, welche ohne Verwendung eines Katalysators nicht durchführbar wären.

Heute steht eine Vielzahl von unterschiedlichsten Katalysatoren für die asymmetrische Katalyse zur Verfügung. Eine der bedeutendsten ist die durch Metallkomplexe katalysierte enantioselective Hydrierung von Doppelbindungen,<sup>[8]</sup> welche durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie an William S. Knowles<sup>[9]</sup> und Ryoji Noyori<sup>[10]</sup> im Jahr 2001 gewürdigt wurde.

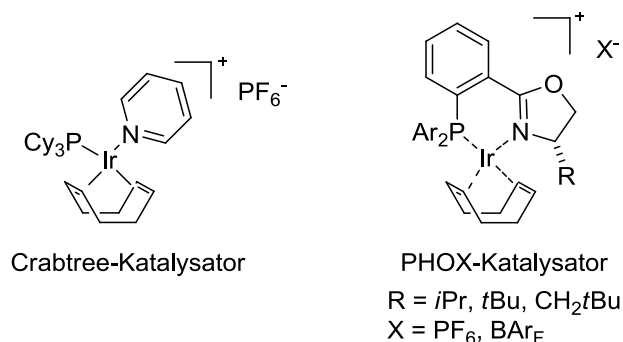
Vor mehr als vierzig Jahren führte die Entwicklung chiraler Rhodium-Diphosphan-Komplexe von Knowles und Sabacky<sup>[11]</sup> sowie Horner *et al.*<sup>[12]</sup> zum Durchbruch der homogenen, asymmetrischen Hydrierung. Wenig später entwickelte Kagan *et al.* den C<sub>2</sub>-symmetrischen DIOP-Liganden, bei dem erstmals die stereogenen Zentren im Kohlenstoffrückgrat und nicht mehr am metallgebundenen Phosphor lagen.<sup>[13]</sup> In der Folge gelang es der Gruppe Knowles unter Verwendung des Rh-DIPAMP-Katalysators das Anti-Parkinson-Mittel L-DOPA in einer industriell nutzbaren Route mit einem *ee*-Wert von bis zu 96% herzustellen.<sup>[14]</sup> Mit dem C<sub>2</sub>-symmetrischen BINAP-Liganden mit axialer Chiralität trugen Noyori *et al.* zu einer Fortentwicklung und Vergrößerung des Anwendungsbereiches der homogenen, enantioselectiven Hydrierung bei.<sup>[15]</sup>



Alle diese Katalysatorsysteme ermöglichen zwar gute Ergebnisse bei der enantioselectiven Hydrierung funktionalisierter Olefine,<sup>[16]</sup> allerdings konnten entsprechende unfunctionalisierte Alkene mit solchen Rh- oder Ru-Katalysatoren nicht oder nicht mit ausreichender Enantio-

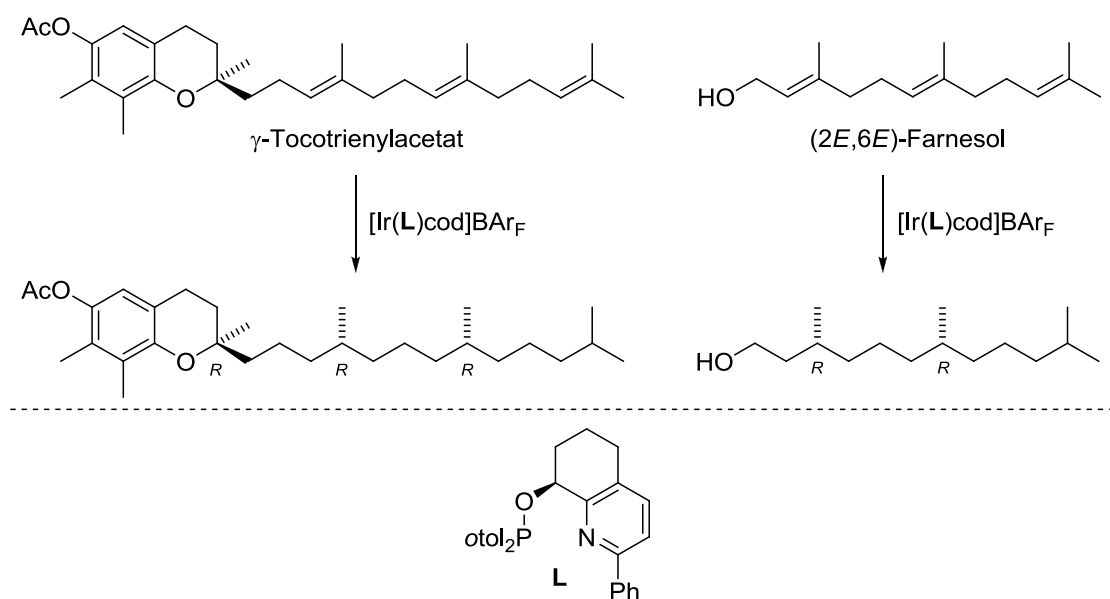
selektivität reduziert werden.<sup>[17]</sup> Die Forschung auf diesem Gebiet wurde von Kagan *et al.* weiterverfolgt. Mit Hilfe chiraler Titanocen-Komplexe konnten terminale, unfunktionalisierte Olefine mit geringen Enantiomerenüberschüssen ( $ee = 14\%$ ) hydriert werden.<sup>[18]</sup> Dieses Konzept wurde später von anderen Gruppen wieder aufgegriffen und so konnten hohe Enantiomerenüberschüsse in der Hydrierung von unfunktionalierten Olefinen mit Titanocen-Komplexen erhalten werden.<sup>[19]</sup> Allerdings fanden diese Katalysatorsysteme aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit, den nötigen hohen Katalysatorbeladungen, der langen Reaktionszeiten und den hohen Drücken in der Hydrierung keine nennenswerte Anwendung.

Pfaltz und Mitarbeiter erkannten, dass chirale Varianten des in der Hydrierung von unfunktionalierten Olefinen sehr aktiven Crabtree-Katalysators<sup>[20]</sup> eingesetzt werden können.<sup>[21]</sup> So konnten unter Verwendung der chiralen PHOX-Liganden bei tiefer Katalysatorbeladung und milden Reaktionsbedingungen unfunktionalierte Olefine erstmals mit sehr hohen Enantioselectivitäten hydriert werden.<sup>[21]</sup>



Durch die Entwicklung neuer chiraler P,N-Liganden konnte in der Folge die Effizienz und der Anwendungsbereich noch deutlich erweitert werden.<sup>[22]</sup>

Das Potential solcher Ir-Komplexe in der asymmetrischen Hydrierung unfunktionalisierter Olefine konnte in der stereoselektiven Hydrierung von  $\gamma$ -Tocotrienylacetat, einem Vorläufer des Vitamin E, eindrucksvoll demonstriert werden.<sup>[23]</sup>



Das gewünschte  $(R,R,R)$ -Isomer von  $\gamma$ -Tocopherylacetat konnte in hoher Enantio- und Diastereomerenreinheit erhalten werden.<sup>[23]</sup> Ein weiteres Beispiel, in welchem mehrere Doppelbindungen in einem Reaktionsschritt stereoselektiv hydriert wurden, bildet die enantio- und diastereoselektive Hydrierung verschiedener Farnesol-Derivate.<sup>[24]</sup>

Diese Ergebnisse verdeutlichten die Möglichkeiten, welche durch die Ir-katalysierte Hydrierung geboten werden. Dennoch gibt es eine Vielzahl von Herausforderungen, die es zu bewältigen gilt. Dazu gehört unter anderem der Wunsch nach einfacher zugänglichen und billigeren Katalysatoren sowie die Umsetzung von einigen schwierigen Substraten, z. B. konjugierten Dienen.

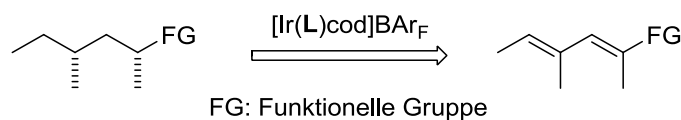
## Ziel dieser Arbeit

Das primäre Ziel der hier vorliegenden Arbeit war die Weiterentwicklung der enantio- und diastereoselektiven Hydrierung von Systemen mit mehreren Doppelbindungen zur Einführung multipler stereogener Zentren.

Ausgehend von Arbeiten von Burgess *et al.* zur asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung konjugierter Diene mit Carben/Oxazolin-Liganden sollten auf diesem Gebiet Untersuchungen mit den in der Arbeitsgruppe Pfaltz etablierten P,N-Liganden durchgeführt werden.<sup>[25]</sup> Die Hydrierung dieser Verbindungen ist vielversprechend, da sie den selektiven Aufbau von mehreren Stereozentren in einem Reaktionsschritt ermöglicht. Dadurch können die Voraus-



setzungen für einen eleganten und schnellen Zugang zu den wichtigen und in der Naturstoffsynthese anwendbaren Desoxypolyketidbausteinen geschaffen werden.



Im Rahmen dieser Arbeit sollten hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten in der Hydrierung von solchen Dienen erzielt sowie ein besseres mechanistisches Verständnis erlangt werden. Dies sollte an funktionalisierten Modellsubstraten erfolgen, da diese besser in Totalsynthesen eingesetzt werden können.

Die Verwendung von tetrasubstituierten Olefinen als Substrate in der asymmetrischen Hydrierung bildet eine weitere Möglichkeit zur Einführung multipler stereogener Zentren. Diese Methode erlaubt die selektive Einführung vicinaler Stereozentren und wurde in der Gruppe Pfaltz mit Ir-Katalysatoren weiterentwickelt.<sup>[26]</sup> Ausgehend von diesen Arbeiten und meiner Masterarbeit<sup>[27]</sup> sollte eine Anwendung für diese Methode gefunden und an einem Beispiel durchgeführt werden.

Im zweiten Teil der hier vorliegenden Arbeit sollte für die Anwendung in der Totalsynthese von Naturstoffen die Hydrierung von Substraten zur Synthese von Desoxypolyketidbausteinen durchgeführt werden. Die aus einer Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen stammenden Verbindungen sind herausfordernde und funktionalisierte Substrate, welche in der enantio- und diastereoselektiven Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzt werden sollten.

Die Entwicklung von effektiveren, selektiveren und einfacher zugänglichen Katalysatoren ist eine weitere wichtige Herausforderung auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung unfunctionalisierter Olefine. Daher war ein zusätzlicher Schwerpunkt der Arbeit die Herstellung neuer Iridiumkomplexe, beziehungsweise die Optimierung der entsprechenden Synthesen sowie die anschließende Untersuchung der katalytischen Eigenschaften der erhaltenen Katalysatoren in der Hydrierung.

## Literaturverzeichnis

- [1] Pasteur, L.; *C. R. Acad. Sci. Paris* **1848**, *26*, 535–538.
- [2] Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349–354.
- [3] Kagan, H. B.; Gopalaiah, K. *New. J. Chem.* **2011**, *35*, 1933–1937.
- [4] (a) Seebach, D.; Kalinowski, H.-O. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1976**, *24*, 415–418; (b) Blaser, H.-U.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.
- [5] Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899–1930.
- [6] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [7] *Catalysis from A-Z* (Hrsg. Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Schlögl, R.; Wong, C.-H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [8] *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg. de Vries, J. G.; Elsevier, C. J.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [9] Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- [10] Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2108–2022.
- [11] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
- [12] Horner, L.; Siegel, H.; Bueche, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [13] Dang, T. P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481.
- [14] (a) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952; (b) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.
- [15] (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934; (b) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187–208; (c) Noyori, R. *Science* **1990**, *248*, 1194–1199; (d) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350.
- [16] Brown, J. M. *Hydrogenation of Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds; Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y.), Springer, Berlin, **1999**; Vol. I, Kapitel 5.1.
- [17] Halterman, R. L. *Hydrogenation of Non-Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds; Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y.), Springer, Berlin, **1999**; Vol. I, Kapitel 5.2.
- [18] Cesarotti, E.; Ugo, R.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 779–780.
- [19] (a) Halterman, R. L.; Vollhardt, K. P. C.; Welker, M. E.; Bliser, D.; Boese, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8105–8107; (b) Halterman; R. L.; Vollhardt, K. P. C. *Organometallics* **1988**, *7*, 883–892; (c) Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1993**, *115*, 12569–12570; (d) Troutman, M. V.; Appella, D. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916–4917; (e) Paquette, L. A.; Sivik, M. R.; Bzowej, E. I.; Stanton, K. J. *Organometallics* **1995**, *14*, 4865–4878; (f) Paquette, L. A.; McKinney, J. A.; McLaughlin, M. L.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5599–5602; (g) Waymouth, R.; Pino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4911–4914; (h) Cesarotti, E.; Ugo, R.; Vittiglio, R. *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 63–69.
- [20] Crabtree, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331–337.
- [21] (a) Schnider, P.; Dissertation, Universität Basel, **1996**; (b) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897–2899.
- [22] (a) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hilgraf, R.; Hörmann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Schönleber, M.; Smidt, S. P.; Wüstenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33–43; (b) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411.
- [23] Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642–644.
- [24] Wang, A.; Wüstenberg, B.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2298–2300.
- [25] Zhou, J.; W. Ogle, J.; Fan, Y.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162–7170.
- [26] (a) Schrems, M. G.; E. Neumann, Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274–8276; (b) Schrems, M. G. *Dissertation*, Universität Basel **2009**.
- [27] Schumacher, A. *Masterarbeit*, Universität Basel **2008**.





# Kapitel 1

## Asymmetrische, Iridium-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene

*Dieses Kapitel befasst sich mit der Suche nach geeigneten Liganden für die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung von konjugierten Dienen. Nebst der Neuentwicklung von Ligandsystemen wurden diverse Substrate eingesetzt, wodurch einige interessante Entdeckungen auf diesem Gebiet gemacht werden konnten.*



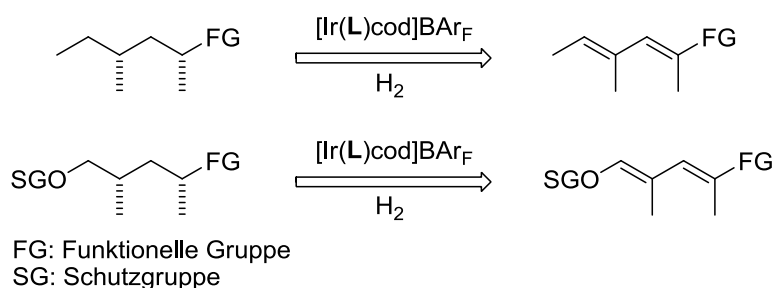
# 1 Asymmetrische, Iridium-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene

## 1.1 Einleitung

### 1.1.1 Konjugierte Diene als Substrate in der asymmetrischen Hydrierung

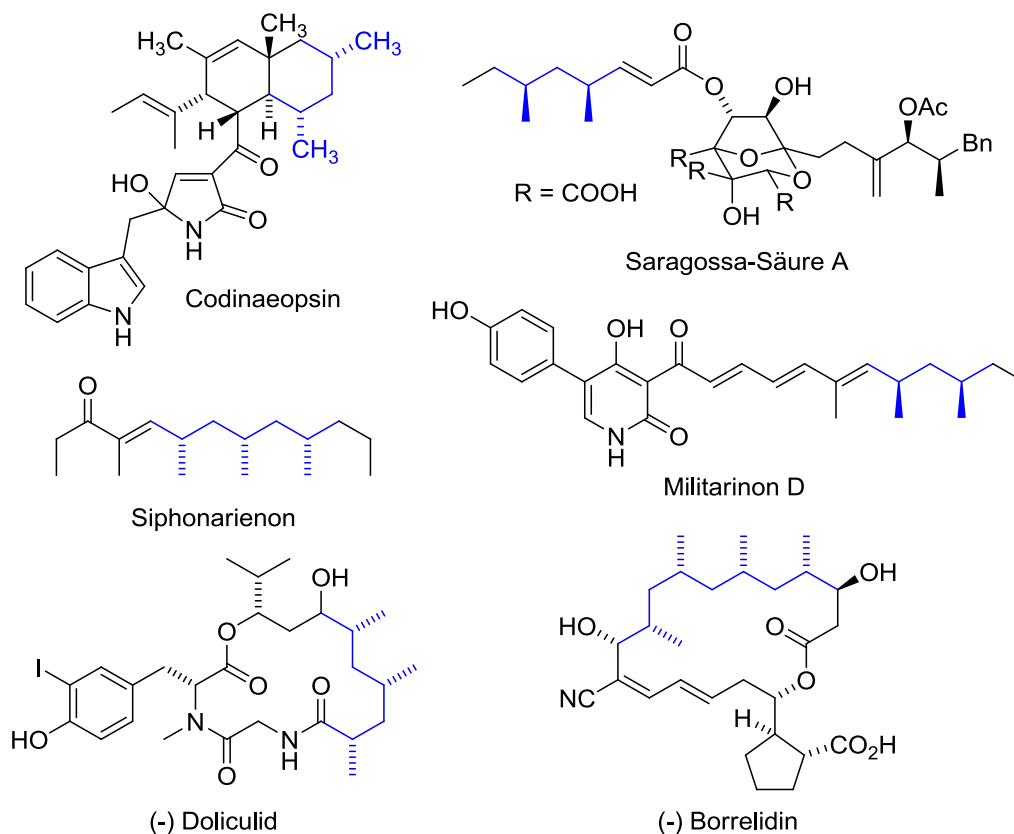
Konjugierte Diene bilden interessante Substratmotive für die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung. So können, ähnlich wie bei der eingangs beschriebenen Hydrierung von  $\gamma$ -Tocotrienylacetat,<sup>[1]</sup> zwei stereogene Zentren in einem Reaktionsschritt gebildet werden. Weitere Substrate, welche durch eine asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung die selektive und simultane Ausbildung von zwei stereogenen Zentren ermöglichen, sind tetrasubstituierte Olefine (siehe Kapitel 2).<sup>[2]</sup>

Auch für die Naturstoffsynthese sind konjugierte Diene interessante Ausgangsstoffe, so können im Falle der in Schema 1.1.1.1 dargestellten 1,3-konjugierten Diene Desoxypolyketide als interessante Strukturmotive stereoselektiv erhalten werden. Die grösste Herausforderung dieser Substrate bildet ihre, im Gegensatz zu Polyenen mit isolierten Doppelbindungen, sehr grosse Empfindlichkeit im Bezug auf die Stereoselektivität, da während der Hydrierung eine Isomerisierung der Doppelbindung sehr leicht möglich ist. Wie in der Hydrierung von Polyenen könnte eine Substratkontrolle die Diastereoselektivität signifikant beeinflussen. Wenn diese Probleme gelöst werden, könnten über konjugierte Diene einfach und effizient relevante Strukturen für die Naturstoffsynthese aufgebaut werden.



**Schema 1.1.1.1** Stereoselektive Synthese von Desoxypolyketiden.

Die meisten desoxypolyketidartigen Naturstoffe enthalten nur eine einzelne Desoxypolyketideinheit. Daneben gibt es nur eine kleine Anzahl an Naturstoffen, welche zwei oder drei solche aneinanderhängende Einheiten enthalten (Schema 1.1.2.3).<sup>[3]</sup>



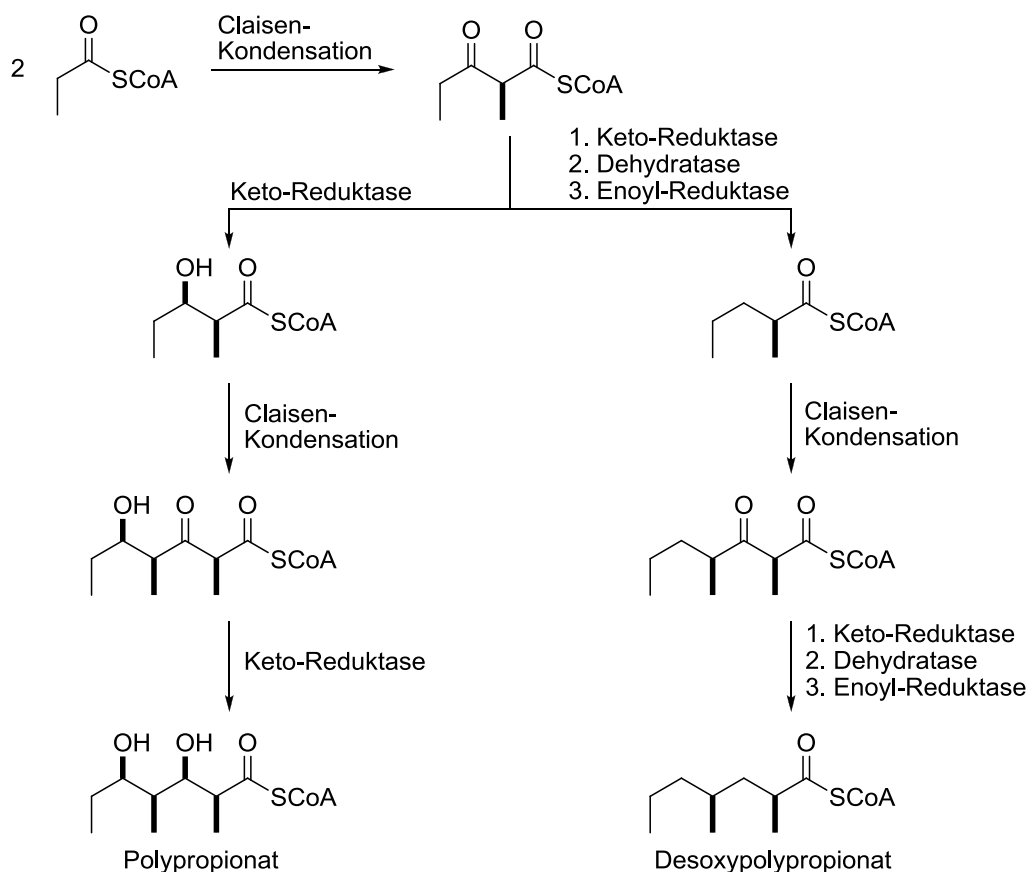
**Schema 1.1.1.2** Representative Beispiele von Naturstoffen mit einer, zwei oder drei benachbarten Desoxypropionat-Einheiten.<sup>[3]</sup>

Bis auf wenige Ausnahmefälle weisen die natürlich vorkommenden Desoxypolyketide ausschliesslich eine durchgehende *syn*-Konfiguration der alternierenden Methylgruppen auf.<sup>[3a]</sup>

## 1.1.2 Biosynthese von Desoxypolyketiden

Desoxypolyketide werden in der Natur von Bakterien, Pilzen und Pflanzen synthetisiert.<sup>[4]</sup> Die Biosynthese der Polyketide (Polypropionate) verläuft über die Polymerisation von Propionyl-CoA-Bausteinen über eine Claisen-Kondensation, gefolgt von einer Reduktion der Keto-Gruppe. Dieser Bauplan resultiert in Molekülbausteinen mit einer kontinuierlichen Methyl-Hydroxy-Methyl-Iteration. Abhängig von der in der Biosynthese eingesetzten Synthasen kann das erhaltene Keton nach der Reduktion zur Hydroxylgruppe durch eine Dehydratase Wasser eliminieren. Die nachfolgende Einwirkung einer Enoyl-Reduktase bildet den Methyl-2-methylpentanoat-Synthesebaustein, welcher nach einer zweiten Iteration zum Desoxypolypropionat umgesetzt wird (Schema 1.1.2.1).<sup>[4]</sup>

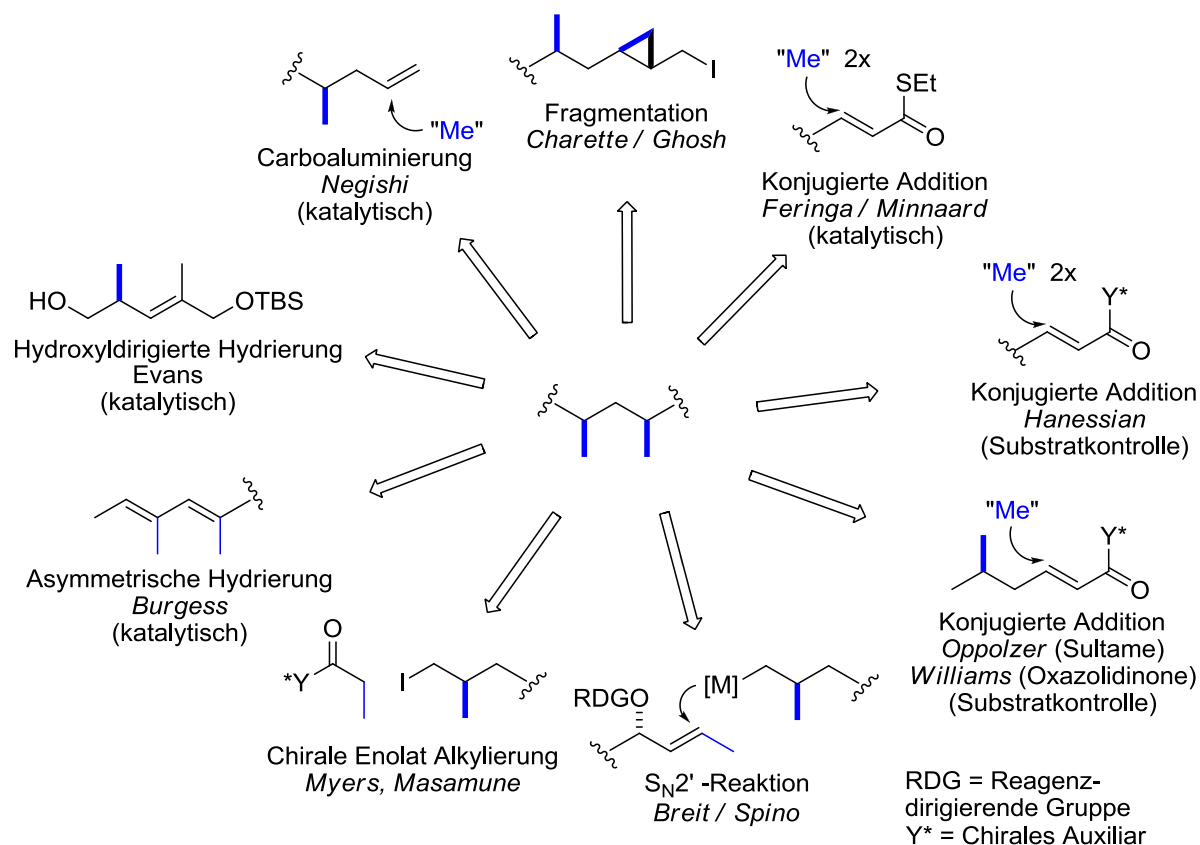




**Schema 1.1.2.1** Biosynthese von Polypropionat- und Desoxypolypropionat-Bausteinen.<sup>[4]</sup>

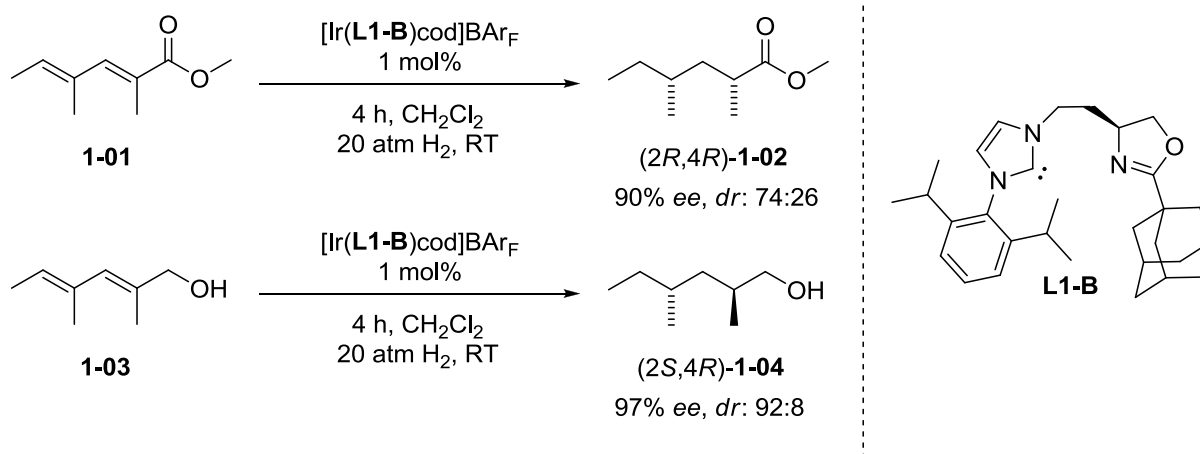
### 1.1.3 Synthesemethoden zu acyclischen Desoxypolyketiden

In den vergangenen drei Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Synthesemethoden zur Konstruktion von Desoxypolyketiden entwickelt.<sup>[3a]</sup> Die Triebkraft für diese Entwicklung liegt in der Tatsache begründet, dass solche Desoxypolyketideinheiten in vielen Naturstoffen vorhanden sind. Die meisten dieser Methoden basieren auf der selektiven, iterativen Einführung von Methyl-Substituenten in *syn*-oder *anti*-Konfiguration und können in katalytische und nicht-katalytische Strategien unterteilt werden. Alle diese Strategien sind zur Übersicht in Schema 1.1.3.1 dargestellt.



**Schema 1.1.3.1** Desoxypolyketidsynthesen in der Übersicht.

Zu den stöchiometrischen Strategien gehören die chirale Enolat-Alkylierung nach Myers<sup>[5]</sup> und Masamune,<sup>[6]</sup> die substratkontrollierte konjugierte Addition nach Hanessian,<sup>[7]</sup> sowie die mittels Organocupraten initiierte konjugierte Addition nach Oppolzer<sup>[8a]</sup> und Williams<sup>[8b,c]</sup> und der  $S_N2'$  Austausch eines über Menthon erhaltenen Allylcarbonates nach Spino und Allan.<sup>[9]</sup> Des Weiteren wird eine solche  $S_N2'$  Reaktion auch von Breit und Herber verwendet.<sup>[10]</sup> Hierbei ist die dirigierende Gruppe allerdings eine im enantiomerenreinen Substrat enthaltene Estergruppe und die C-Methyl Gruppe wird über ein Organocuprat eingeführt. Schliesslich können solche Desoxypolyketid-Einheiten auch über eine Fragmentierung nach Ghosh<sup>[11]</sup> erhalten werden. Zu den katalytischen Methoden gehören die Zr-katalysierte asymmetrische Carboaluminierung von Alkenen nach Negishi,<sup>[12]</sup> die konjugierte Addition von Methyl-Grignard Reagenzien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Thioester nach Feringa,<sup>[13]</sup> die hydroxyldirigierte Hydrierung nach Evans<sup>[14]</sup> sowie die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung nach Burgess.<sup>[15]</sup> Diese erfolgt unter Verwendung des *N*-heterocyclischen Carben-(NHC)/Oxazolin-Liganden **L1-B** und ist in Schema 1.1.3.2 ausführlich dargestellt.



**Schema 1.1.3.2** Hydrierung von konjugierten Dienen nach Burgess *et al.*<sup>[15]</sup>

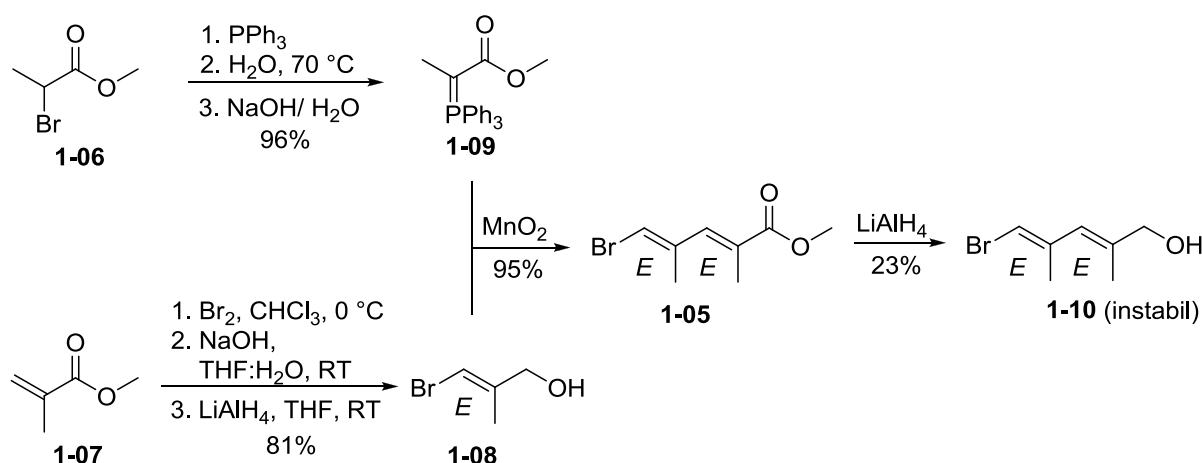
Gegenüber den anderen katalytischen Methoden in diesem Bereich liegen die Vorteile der katalytischen Hydrierung mit homogenen, asymmetrischen Katalysatoren in der grösseren Sicherheit der Reagenzien, den tiefen Katalysatorbeladungen, der höheren Effizienz und der deutlich besseren Atomökonomie.

### 1.1.4 Ziel dieser Arbeit

Die asymmetrische Hydrierung konjugierter Diene als Methode zur stereoselektiven Herstellung von Desoxypolyketiden ist eine effiziente und atomökonomische Strategie.<sup>[16]</sup> Die von Burgess *et al.* publizierte,<sup>[15]</sup> geringe Diastereoselektivität für das in der Natur vorkommende *syn*-Desoxypolyketid (dr: 74:26, ee: 90%) birgt jedoch viel Potenzial für eine Verbesserung. Auch die hierfür verwendeten, synthetisch aufwendigen NHC/Oxazolin-Liganden erscheinen suboptimal. Es sollte zusätzlich der Frage nachgegangen werden, ob die Stereoselektivität in der Synthese solcher Desoxypolyketide durch eine Ir-katalysierte Hydrierung unter Verwendung eines P,N-Liganden aus der Gruppe Pfaltz erhöht werden kann.

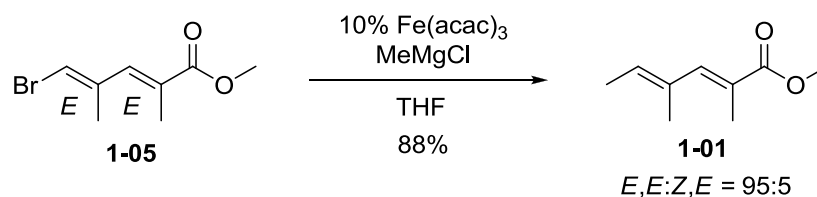
## 1.2 Stereoselektive Synthese konjugierter Diene

Zu Beginn dieses Projektes sollten zuerst *E,E*-konfigurierte, konjugierte Diene als Modellsubstrate hergestellt werden. Diese sollten idealerweise als Ausgangsmaterial für verschiedene Naturstoffe dienen können. Damit eine möglichst grosse Variabilität bestehen bleibt, sollte ein 1,3-Dimethylbuta-1,3-dien-Baustein, welcher von zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen flankiert ist, entwickelt werden. Diese Anforderungen erfüllt Bromdienester **1-05**, welcher nach einer Syntheseroute von Nicolaou *et al.* erhalten werden konnte.<sup>[17]</sup> Als Ausgangsmaterialien wurden Methyl-2-brompropanat **1-06** und Methylmethacrylat **1-07** verwendet. In wenigen Reaktionsschritten konnten die Verbindungen **1-08** und **1-09** hergestellt werden, welche zur MnO<sub>2</sub>-Oxidation/Wittig Olefinierung zum Dienoat **1-05** benötigt wurden (Schema 1.2.1). Durch eine Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> konnte der Allylkohol **1-10** erhalten werden, welcher sich allerdings als instabil erwies und sich bereits bei 0 °C innert weniger Stunden zersetzte.



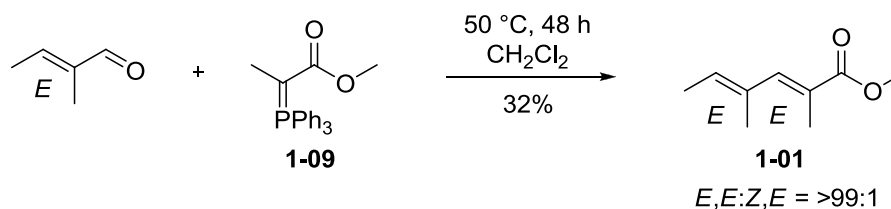
**Schema 1.2.1** Synthese zu variablen *E,E*-konfigurierten, konjugierten Dienen.

Zum direkten Vergleich mit den von Burgess *et al.* publizierten Daten<sup>[15]</sup> sollte nun ausgehend von Bromdienoat **1-05** das Dienoat **1-01** hergestellt werden. Nach einem Protokoll von Cahiez und Avedissian sollte die Methylgruppe Fe-katalysiert selektiv eingeführt werden.<sup>[18]</sup> Mit dieser Methode konnte allerdings nur eine ungenügende Stereoselektivität in einem Verhältnis von 95:5 zugunsten des *E,E*-konfigurierten Dienoats erhalten werden (Schema 1.2.2).



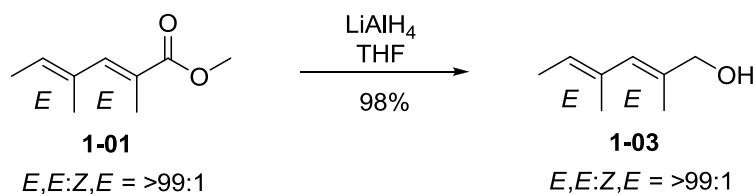
**Schema 1.2.2** Fe-katalysierte Synthese von Dienoat **1-01**.

Aufgrund der nicht ausreichenden Stereoselektivität in der Synthese des konjugierten Diens **1-01** ausgehend von Bromdienoat **1-05** musste ein alternativer Syntheseweg gewählt werden. Hierzu wurde auf die von Burgess *et al.* verwendete Route zurückgegriffen.<sup>[19]</sup> Ausgehend von (*E*)-2-Methylbut-2-enal und dem Wittig-Reagenz **1-09** konnte das *E,E*-konfigurierte Dienoat in Ausbeuten von bis zu 70% erhalten werden (Schema 1.2.3).



**Schema 1.2.3** Synthese des *E,E*-konfigurierten Dienoat **1-01**.<sup>[19]</sup>

Dienoat **1-01** ist das Ausgangsmaterial für weitere, in dieser Arbeit verwendete Modellsubstrate, insbesondere die vom Alkohol **1-03** abgeleiteten Derivate. Die Synthese des Alkohols **1-03** ist in Schema 1.2.4 dargestellt.



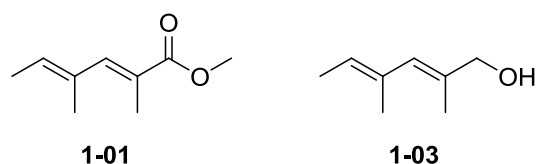
**Schema 1.2.4** Synthese des *E,E*-konfigurierten Dienoat **1-03**.<sup>[15]</sup>

Schliesslich konnte hier keine allgemeine und flexible Strategie für die Synthese beliebiger konjugierter Diene entwickelt werden. Dennoch wurden zwei relevante und als Ausgangsmaterial in der Naturstoffsynthese einsetzbare (siehe Kapitel 3 und 5) Verbindungen hergestellt.

## 1.3 Asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene mit P,N-Liganden

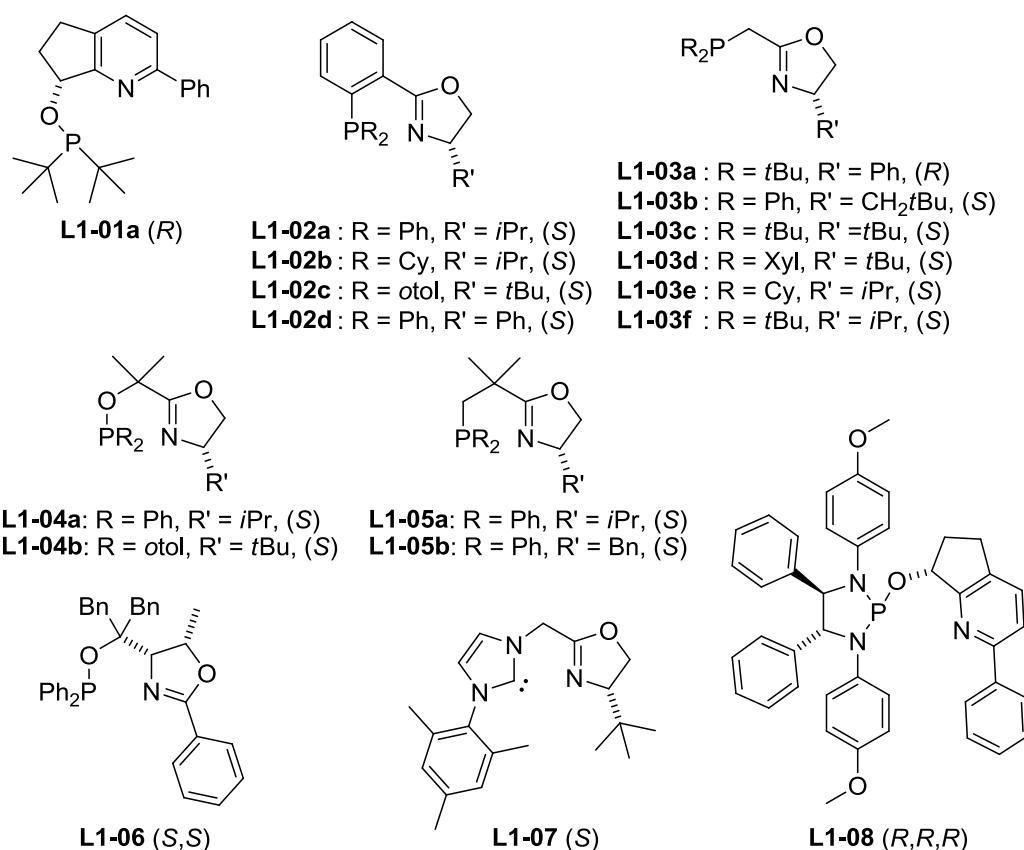
### 1.3.1 Standardsubstrate für konjugierte Diene im Screening

Als Standardsubstrate für die Ir-katalysierte, asymmetrische Hydrierung konjugierter Diene wurden die bereits von Burgess *et al.* verwendeten Verbindungen **1-01** und **1-03** eingesetzt (Schema 1.3.1.1).<sup>[15]</sup>



**Schema 1.3.1.1** Standardsubstrate für die Ir-katalysierte, asymmetrische Hydrierung konjugierter Diene.

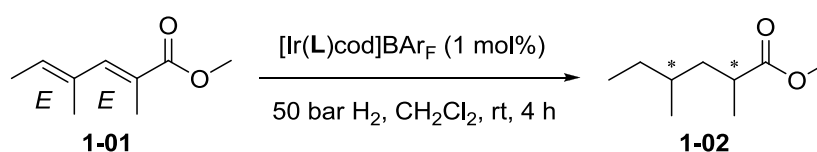
Für ein Screening mit den in der Gruppe Pfaltz entwickelten Liganden wurden die in Abbildung 1.3.1.1 dargestellten P,N- und C,N-Liganden verwendet.



**Abbildung 1.3.1.1** Liganden **L1-01** bis **L1-08**.

In der Hydrierung des Dienoats **1-01** konnte nur mit dem NHC/Oxazolin-Liganden **L1-07** ein geringer Umsatz von 11% (*dr*: 82:18) erhalten werden. Alle anderen getesteten P,N-Liganden ergaben keinen Umsatz (Tabelle 1.3.1.1). Auch unter Verwendung anderer Lösungsmittel wie Toluol, Methanol, *tert*-Butylmethyl-ether oder Trifluorethanol konnte kein Umsatz erhalten werden. Eine Erhöhung der Parameter Wasserstoffdruck (bis zu 100 bar), Temperatur (bis zu 100 °C), sowie der Reaktionszeit (bis zu 14 h) brachte ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg.

**Tabelle 1.3.1.1** Ergebnisse in der Hydrierung des Dienoats **1-01**.



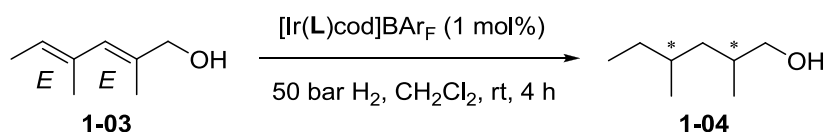
Ligand L	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>b)</sup>
<b>L1-01a</b> ( <i>R</i> )	0	n.b.
<b>L1-02a</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-02b</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-02c</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-02d</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-03a</b> ( <i>R</i> )	0	n.b.
<b>L1-03b</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-03c</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-03d</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-03e</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-03f</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-04a</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-05a</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-05b</b> ( <i>S</i> )	0	n.b.
<b>L1-06</b> ( <i>S,S</i> )	0	n.b.
<b>L1-07</b> ( <i>S</i> )	11	82:18
<b>L1-08</b> ( <i>R,R,R</i> )	0	n.b.

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase, b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Im Gegensatz dazu konnte der Allylalkohol **1-03** teilweise gut bis sehr gut umgesetzt werden. Allerdings wurden dabei viele Nebenprodukte erhalten. Manche Allylalkohole reagieren sehr empfindlich auf Säure, was auf eine Zersetzung des Substrates unter den durch die Ir-Hydride verursachten aciden Reaktionsbedingungen schliessen lässt. Die Stärke dieser Acidität ist ab-

hängig vom Liganden und in der Regel für P,N-Liganden grösser als für Carben,N-Liganden.<sup>[20]</sup> Die erhaltenen Ergebnisse in der Ir-katalysierten Hydrierung der Verbindung **1-03** mit einigen Liganden aus Abbildung 1.3.1.1 sind in Tabelle 1.3.1.2 dargestellt. Das Diastereomerenverhältnis wurde hier nicht bestimmt, da in keinem Fall ein vollständiger Umsatz zum gewünschten Produkt erhalten wurde.

**Tabelle 1.3.1.2** Ergebnisse in der Hydrierung des Allylalkohols **1-03**.



Ligand L	Umsatz <sup>a)</sup>	Produkt [%] <sup>a)</sup>	Nebenprodukte [%] <sup>a)</sup>
<b>L1-01a</b> (R)	91	54	37
<b>L1-02b</b> (S)	82	26	56
<b>L1-02c</b> (S)	70	28	42
<b>L1-03c</b> (S)	84	2	82
<b>L1-03d</b> (S)	>99	6	93
<b>L1-04a</b> (S)	79	6	73
<b>L1-04b</b> (S)	90	41	49
<b>L1-06</b> (S,S)	7	2	5
<b>L1-07</b> (S)	94	2	92
<b>L1-08</b> (R,R,R)	32	6	26

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase.

In Anbetracht der veröffentlichten Arbeiten von Burgess *et al.* über die unterschiedlich starke Acidität der Ir-Hydride von P,N- und Carben,N-Liganden in der Hydrierung konnten hier interessante Beobachtungen gemacht werden. Tabelle 1.3.1.2 zeigt zwei P,N-Liganden (**L1-01a** und **L1-04b**), die deutlich bessere Ergebnisse liefern als der Carben,N-Ligand (**L1-07**). Entweder sind **L1-01a** und **L1-04b** weniger acide als **L1-07** oder es spielen noch andere Effekte eine Rolle. Es konnte somit gezeigt werden, dass für die Ir-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene P,N-Liganden besser sein können als Carben,N-Liganden.

Dieses erste Screening ergab zusätzlich zwei wichtige Erkenntnisse: Erstens scheinen P,N-Liganden im Gegensatz zu den Carben,N-Liganden in der Hydrierung des konjugierten Dienoats **1-01** inaktiv zu sein, und zweitens ist der Allylalkohol **1-03** säurelabil.

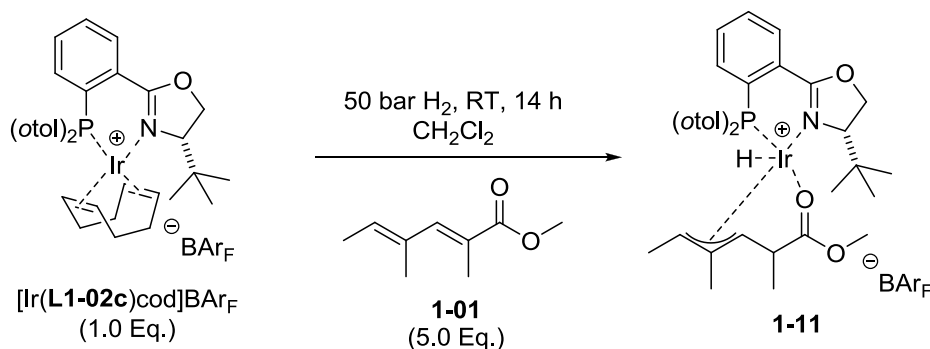
Der zweite Punkt dieser neuen Erkenntnisse kann durch die Einführung von Schutzgruppen am Alkohol in Verbindung **1-03** einfach gelöst werden und wird auch zu einem späteren



Zeitpunkt in Kapitel 1.5.1 der vorliegenden Arbeit ausführlich beschrieben. Ersterer sollte durch eine genauere Untersuchung des Reaktionsverlaufes ergründet werden.

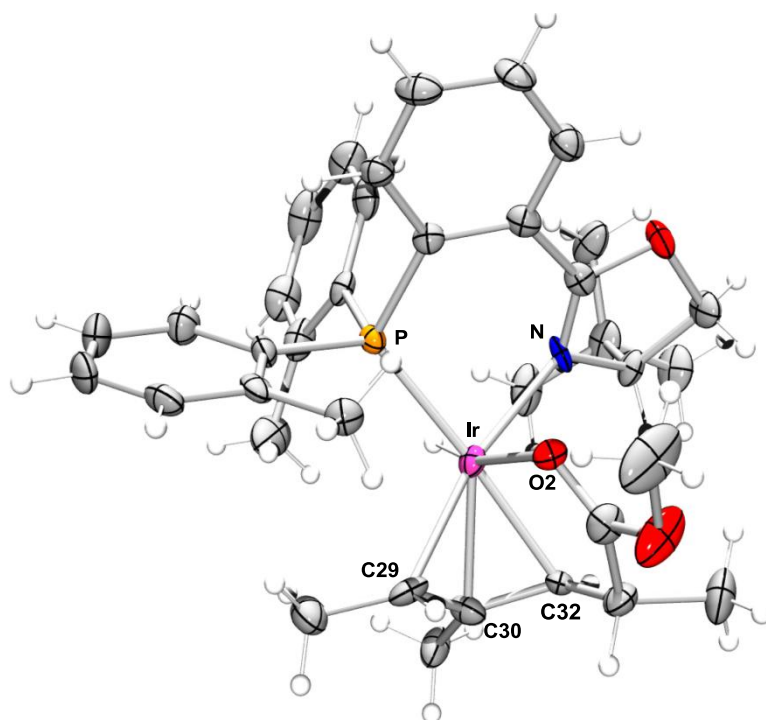
### 1.3.2 Ir-Hydrid-Allyl-Komplex

Die Tatsache, dass mit keinem der verwendeten P,N-Liganden in der Hydrierung des Dienoats **1-01** ein Umsatz erzielt werden konnte, sollte genauer untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde die Reaktion mit einer stöchiometrischen Menge an Ir-Komplex **L1-02c** durchgeführt (Schema 1.3.2.1). Da mit keinem der verwendeten Ir-Komplexe mit P,N-Liganden jemals ein Umsatz in der Hydrierung des Dienoats **1-01** beobachtet werden konnte, wurde vermutet, dass sich ein inaktiver Komplex bildet und die entstandene Ir-Spezies sehr stabil sein sollte. Deshalb wurde versucht, diese nach Aufarbeitung der Reaktion zu isolieren. Die Reaktionslösung wurde nach erfolgter Reaktionszeit eingeeengt und das überschüssige Substrat über Kieselgel in *tert*-Butylmethyl-ether filtriert. Der Ir-Komplex wurde anschliessend mit Dichlormethan vom Kieselgel gewaschen und konnte als schwach gelblicher Feststoff isoliert werden.



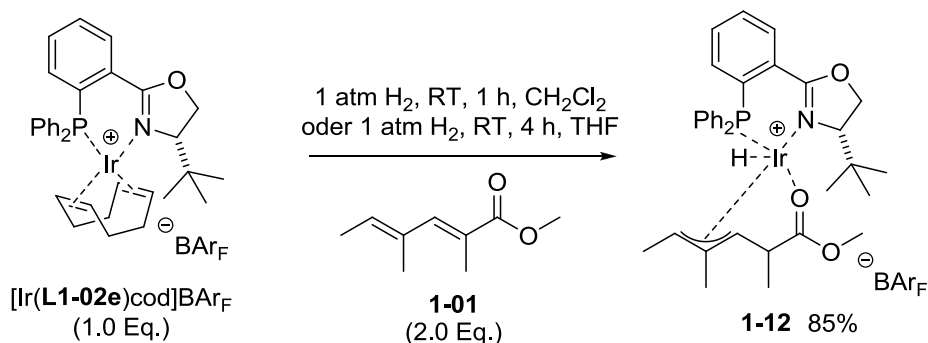
**Schema 1.3.2.1** Synthese des Ir-Hydrid-Allyl-Komplex **1-11**.

Der isolierte Ir-Hydrid-Allyl-Komplex **1-11** wurde vollständig charakterisiert und es konnten Kristalle erhalten werden, welche für die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse geeignet waren (Abbildung 1.3.2.1),



**Abbildung 1.3.2.1** Kristallstruktur des Ir-Hydrid-Allyl-Komplexes **1-11**.

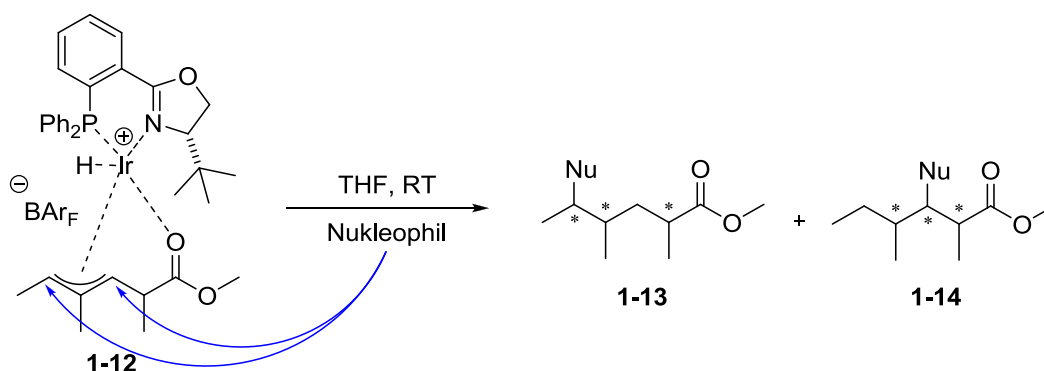
Die C-C Bindungslängen C29-C30 und C30-C32 betragen 1.43, respektive 1.44 Ångström. Aufgrund der in etwa gleich langen Bindungslängen ist eine Allylverknüpfung zwischen dem Substrat und dem Metallzentrum in Komplex **1-11** anzunehmen. Der Ir-Hydrid-Komplex **1-11** erwies sich als sehr stabil und durch dessen Isolierung konnte gezeigt werden, weshalb mit den von Pfaltz *et al.* entwickelten P,N-Liganden kein Umsatz für das Dienoat **1-01** erhalten werden konnte. Dieses Experiment wurde mehrmals wiederholt und auch mit dem Liganden **L1-02e** konnte der entsprechende Ir-Hydrid-Allyl-Komplex **1-12** mit hohen Ausbeuten isoliert werden (Schema 1.3.2.2). Dadurch konnte gezeigt werden, dass diese Reaktion auch bei tieferem Wasserstoffdruck von 1 Atmosphäre und in THF als Lösungsmittel durchgeführt werden kann. Komplex **1-12** konnte in bis zu 90% Ausbeute hergestellt werden. Bei Verwendung des Liganden **L1-09a** (siehe Schema 1.3.2.4) wurde kein Ir-Hydrid-Allylkomplex erhalten, worauf später in diesem Kapitel noch genauer eingegangen wird (Schema 1.3.2.4).



**Schema 1.3.2.2** Synthese des Ir-Hydrid-Allyl-Komplexes **1-12**.

Es wurden weitere Untersuchungen mit dem isolierten Ir-Hydrid-Allyl-Komplex unternommen. Für diesen Zweck wurde eine grössere Menge des Komplexes **1-12** hergestellt. Ziel war es, das ans Ir-Zentrum gebundene Substrat am Allylsystem nukleophil anzugreifen, so dass die Koordination zum Metallzentrum nur noch schwach, über den Carbonyl-Sauerstoff, vorhanden ist. In der Folge sollte dann das Produkt dieser Reaktion abgespalten werden. In einer späteren, katalytischen Version dieser Reaktion würde dann die freie Stelle durch ein weiteres Äquivalent des Substrats besetzt werden, wodurch der Zyklus geschlossen würde. Auf diese Weise könnten über eine Hydrierung, gekoppelt mit einer allylischen Substitutionsreaktion drei stereogene Zentren in einem Schritt eingebaut werden.

Durch einen regio- und stereoselektiven Angriff des Nucleophils an **1-12** sollte eines der Regioisomere **1-13** bzw. **1-14** bevorzugt erhalten werden (Schema 1.3.2.3).

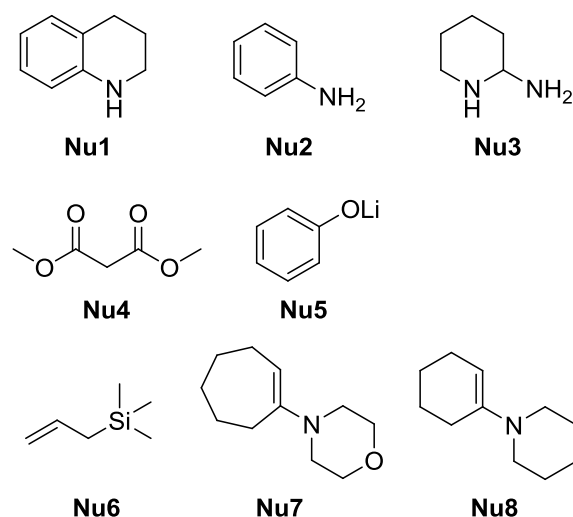


**Schema 1.3.2.3** Asymmetrische allylische Substitution an **1-12**.

Die Testreaktionen wurden jeweils mit 1.0 Äquivalent Ir-Komplex **1-12** und 2.0 Äquivalenten des entsprechenden Nucleophils durchgeführt. Die dabei verwendeten Nucleophile sind in Abbildung 1.3.2.2 dargestellt.

Die Nucleophile **Nu1** bis **Nu4** wurden mit einer Base, üblicherweise 2.2 Äquivalenten  $\text{Et}_3\text{N}$ , aktiviert. Durch die Zugabe einer Base zur Reaktionslösung zersetzte sich allerdings der

Ir-Hydrid-Allyl-Komplex **1-12**. Dies konnte optisch durch den Farbumschlag von gelb über dunkelbraun bis schwarz innerhalb von wenigen Minuten beobachtet werden. Eine Zersetzung des Ir-Hydrid-Allylkomplexes **1-12** zu einem ähnlichen Zerfallsmuster wurde im ESI-MS auch bei der Zugabe von Et<sub>3</sub>N zum Komplex beobachtet.



**Abbildung 1.3.2.2** Verwendete Nucleophile.

ESI-MS Messungen bestätigten die Zersetzung von **1-12**. Die Massen der möglichen Produkte konnten allerdings nicht beobachtet werden. Bei Verwendung des Lithium-Salzes **Nu5** wurde im ESI-MS zum Teil ein Massenverlust von  $m/z = 14$  beobachtet. Es wird vermutet, dass hier eine Verseifung des Methylesters am Substrat stattfindet. Ein vollständiger Massenverlust von  $m/z = 14$  wird beobachtet, wenn Komplex **1-12** in THF mit LiOH umgesetzt wird.

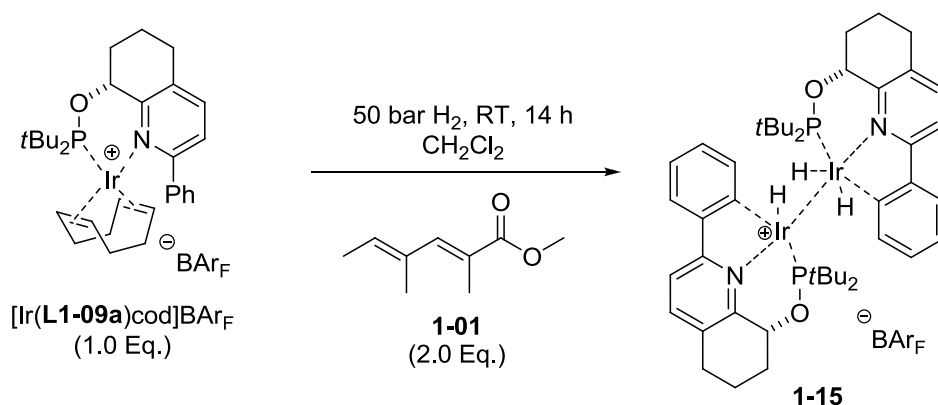
In der Folge wurden Nucleophile eingesetzt, welche unter neutralen bis aciden Bedingungen verwendet werden können. Dazu gehören die Nucleophile **Nu6** bis **Nu8**. Diese Nucleophile eignen sich aufgrund der C=C-Doppelbindung nicht für eine katalytische Anwendung unter Hydrierbedingungen. Sie sollen aber in diesem Experiment zeigen, inwiefern eine Reaktivität von **1-12** mit Nucleophilen besteht. Über die  $\pi$ -Nucleophilität in der C-C-Bindungsbildung wurde von Mayr *et al.* berichtet.<sup>[21]</sup> Dabei steigt die Nucleophilität von **Nu6** über **Nu7** zu **Nu8** stark an. Auch hier konnte unter den in Schema 1.3.2.3 dargestellten Bedingungen kein Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet werden. Im ESI-MS konnte jeweils die Masse des Kations von Ir-Hydrid-Allyl-Komplex **1-12** nachgewiesen werden. Alle erhaltenen Resultate sind in Tabelle 1.3.2.1 dargestellt.

**Tabelle 1.3.2.1** Screening verschiedener Nucleophile an **1-12**.

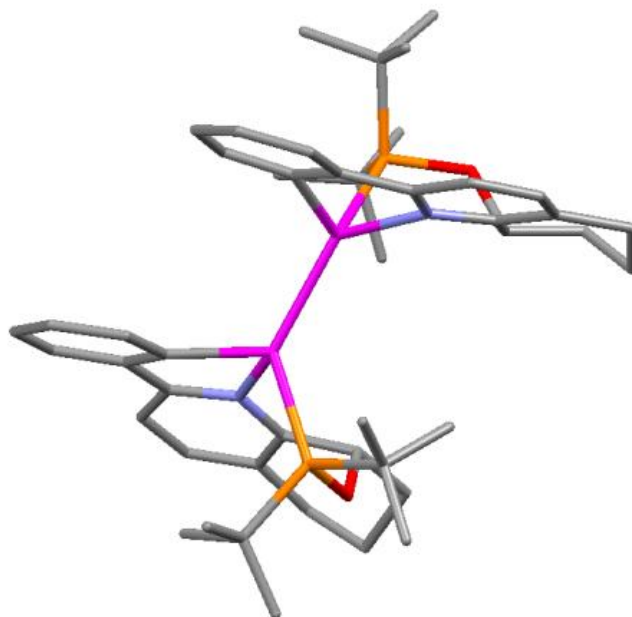
	Nucleophil	Base	Umsatz
<b>1</b>	Nu1	Et <sub>3</sub> N	- <sup>a)</sup>
<b>2</b>	Nu2	Et <sub>3</sub> N	- <sup>a)</sup>
<b>3</b>	Nu3	Et <sub>3</sub> N	- <sup>a)</sup>
<b>4</b>	Nu4	Et <sub>3</sub> N	- <sup>a)</sup>
<b>5</b>	Nu5	-	- <sup>a)</sup>
<b>6</b>	Nu2	LDA	- <sup>a)</sup>
<b>7</b>	Nu6	-	-
<b>8</b>	Nu7	-	-
<b>9</b>	Nu8	-	-

a) Ir-Hydrid-Allyl-Komplex wurde vollständig zersetzt. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

Ausgehend von [Ir(**L1-09a**)cod]BAR<sub>F</sub> konnte der gewünschte Ir-Hydrid-Allyl-Komplex nicht isoliert werden. Allerdings wurde unter den zuvor genannten Reaktionsbedingungen eine neue Ir-Spezies gebildet (Schema 1.3.2.4).

**Schema 1.3.2.4** Versuch zur Synthese eines weiteren Ir-Hydrid-Allyl-Komplexes.

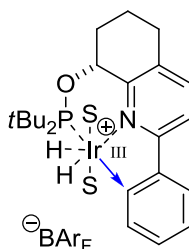
Es konnte unter anderem durch Röntgenstrukturanalyse gezeigt werden, dass es sich dabei um den dinuklearen Ir-Hydrid-Komplex **1-15** handelt (Abb. 1.3.2.3). Dieser Komplex wurde auch dann isoliert, wenn nur [Ir(**L1-09a**)cod]BAR<sub>F</sub> ohne Substrat unter den zuvor genannten Bedingungen umgesetzt wurde.



**Abbildung 1.3.2.3** Kristallstruktur des dinuklearen Ir-Hydrid-Komplex **1-15**.

Es stellte sich nun die Frage, weshalb sich in diesem speziellen Fall mit  $[\text{Ir}(\mathbf{L1-09a})\text{cod}]\text{BAr}_\text{F}$  nicht der Ir-Hydrid-Allyl-Komplex mit dem Substrat gebildet hat, sondern eine Inaktivierung des Katalysators durch die Ausbildung eines dinuklearen Systems stattgefunden hat. In der Gruppe Pfaltz wurde schon mehrfach die Insertion von Iridium in die C-H-Bindung eines Aromaten am P,N-Liganden beobachtet.<sup>[22]</sup> Dies wird insbesondere dann begünstigt, wenn dadurch ein stabiler 5- oder 6-Ring mit dem Iridium gebildet werden kann.

Auch im Falle des hier verwendeten Liganden ist eine solche Iridium-Insertion in die C,H-Bindung des Aromaten möglich (Schema 1.3.2.5).

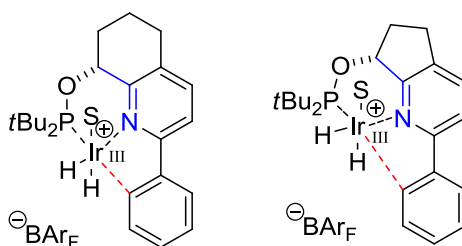


**Schema 1.3.2.5** Insertion von Iridium in die C-H-Bindung des Phenylrings.

Es wird vermutet, dass diese Insertion des Iridiums in eine C,H-Bindung des Aromaten eine Konkurrenzreaktion in der Hydrierung von Olefinen ist. Wobei in den meisten Fällen die Koordination und subsequence Hydrierung der Doppelbindung schneller abläuft als die Insertion von Iridium. Ausgehend von diesen Überlegungen wird vermutet, dass die

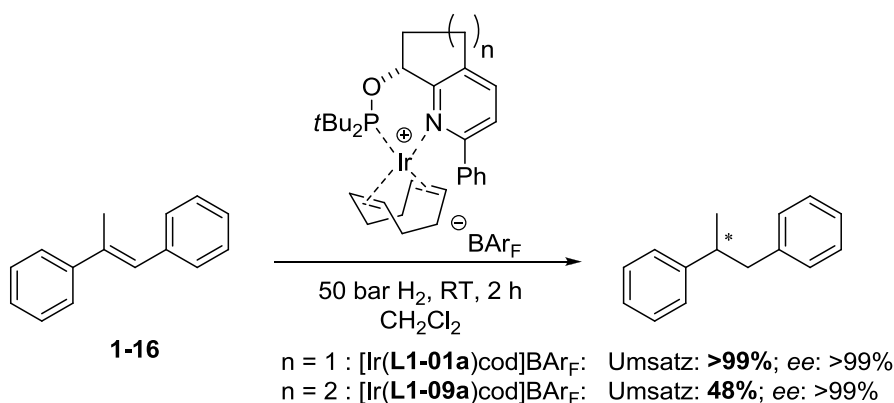
Koordination des Dienoats **1-01** und die anschliessende Ausbildung des Ir-Hydrid-Allyl-Komplexes langsamer ist als die intramolekulare C-H-Insertion. Letztere sollte jedoch umso mehr begünstigt werden, je kleiner die Distanz zwischen Iridium und der möglichen, zu insertierenden C-H-Bindung am Aromaten wird.

Daher wird vermutet, dass die Grösse des Ringes am Pyridin einen entscheidenden Faktor spielt. Je grösser dieser Ring ist, desto kleiner wird der Winkel zwischen N=C-C (blau in Schema. 1.3.2.6), wodurch das Iridium näher am Phenylsubstituenten des Pyridins liegt.



**Schema 1.3.2.6** Einfluss der Ringgrösse am Pyridin.

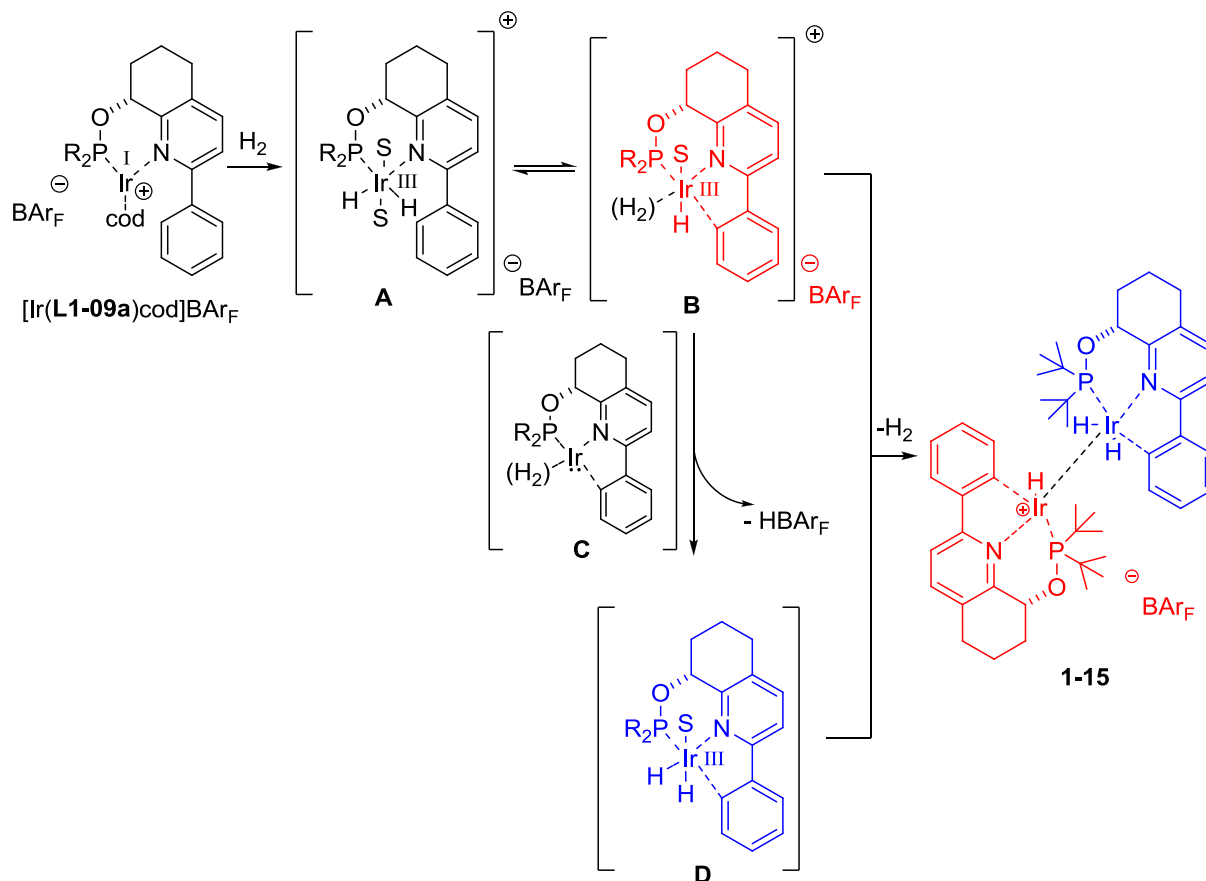
Diese Überlegungen decken sich mit den Beobachtungen in der Hydrierung von Olefinen, wie dem *trans*- $\alpha$ -Methylstilben **1-16**, mit solchen Ir-Komplexen (Schema 1.3.2.7). Hierbei wurde mit dem Liganden **L1-01a** vollständiger Umsatz und ein *ee*-Wert von >99% erhalten, wobei mit Ligand **L1-09a** unter den gleichen Reaktionsbedingungen nur 48% Umsatz und ein *ee*-Wert von >99% beobachtet wurde.



**Schema 1.3.2.7** Ir-katalysierte Hydrierung von *trans*- $\alpha$ -Methylstilben **1-16**.

Der vermutete Mechanismus zur Bildung des dinuklearen Ir-Komplexes **1-15** ist in Schema 1.3.2.8 dargestellt. Nach Aktivierung des Präkatalysators  $[\text{Ir}(\text{L1-09a})\text{cod}]\text{BAr}_F$  mit Wasserstoff bildet sich der Ir-Dihydrid-Komplex **A**. Dieser liegt im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Iridium-C-H-insertierten Komplex **B** vor.

Es ist eher unwahrscheinlich, dass hier ein Ir(V)-Komplex vorliegt. Es wird vermutet, dass durch Eliminierung von  $\text{HBAr}_F$  ein neutraler Ir-Komplex **D** entsteht, welcher zusammen mit einem Equivalent **B** unter Abspaltung von Wasserstoff den dinuklearen Komplex **1-15** bildet.



**Schema 1.3.2.8** Vermuteter Mechanismus zur Bildung von **1-15**.

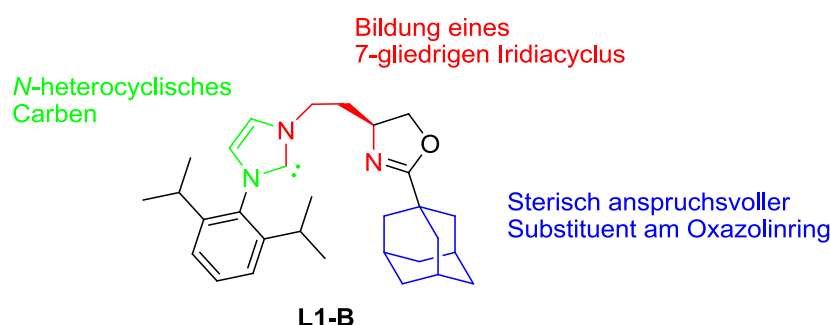
An dieser Stelle wurden keine weiteren Experimente in dieser Richtung durchgeführt. Es wurde beschlossen nach neuen Liganden – in erster Linie P,N-Liganden – zu suchen, welche in der Lage sind das Dienoat **1-01** vollständig und stereoselektiv zu reduzieren.



## 1.4 Neue Liganden für die asymmetrische, Iridium katalysierte Hydrierung terminaler, konjugierter Diene

### 1.4.1 Burgess-Ligand als Leitstruktur

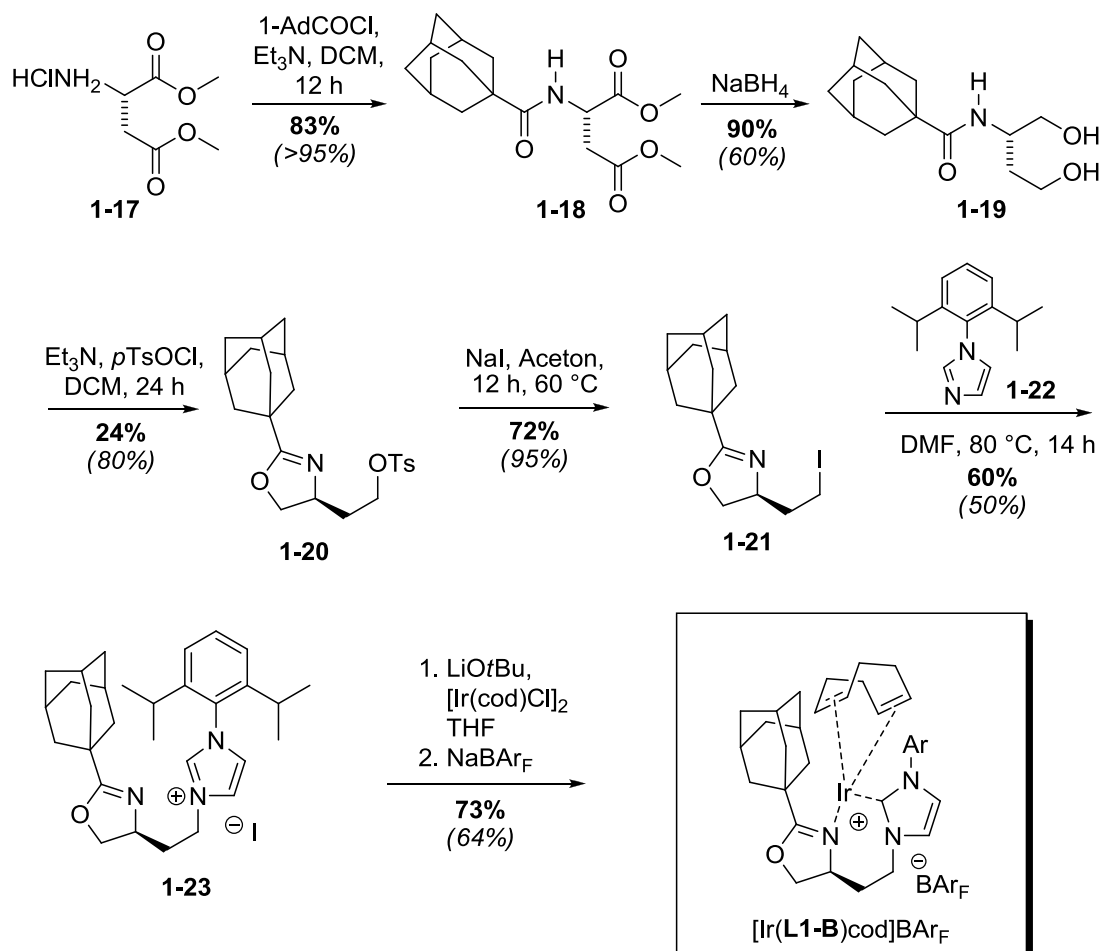
Mit dem Ziel, neue Ligandstrukturen für die stereoselektive Hydrierung des konjugierten Dienoats **1-01** zu entwickeln, wurde der Ligand **L1-B** von Burgess genauer analysiert. Der Grund, weshalb mit diesem Liganden im Gegensatz zu den getesteten P,N-Liganden vollständiger Umsatz in der Hydrierung des Dienoats **1-01** erhalten wurde, kann mehrere Ursprünge haben. In Schema 1.4.1.1 sind die signifikanten Unterschiede zu den in der Gruppe Pfaltz etablierten P,N-Liganden farblich dargestellt. Es sind folgende: das *N*-heterocyclische Carben anstelle eines Phosphorliganden, der gebildete 7-gliedrige Iridiacyclus und der sterisch anspruchsvolle Substituent am Oxazolinring.



**Schema 1.4.1.1** Ligand **L1-B** als Leitstruktur im Liganden-Design.

Es wurde vermutet, dass einer dieser Unterschiede, oder eine Kombination davon, für die hohe Aktivität in der Hydrierung des konjugierten Dienoats **1-01** verantwortlich ist. In der Folge sollten diese drei Positionen im Liganden auf ihren Einfluss in der Hydrierung von Substrat **1-01** untersucht werden. Zunächst sollte das Augenmerk auf den sterisch anspruchsvollen Substituenten am Oxazolinring gelegt werden.

Bevor allerdings direkte Vergleiche der Ergebnisse in der Ir-katalysierten Hydrierung zu dem von Burgess *et al.* entwickelten NHC/Oxazolin-Ir-Komplex  $[\text{Ir}(\mathbf{L1-B})\text{cod}]\text{BAr}_\text{F}$  gemacht werden konnten, wurde dieser nach dessen Vorschrift hergestellt (Schema 1.4.1.2).<sup>[23]</sup> Nach dieser Methode konnte der Ir-Komplex  $[\text{Ir}(\mathbf{L1-B})\text{cod}]\text{BAr}_\text{F}$  mit einer Gesamtausbeute von 6% erhalten werden.

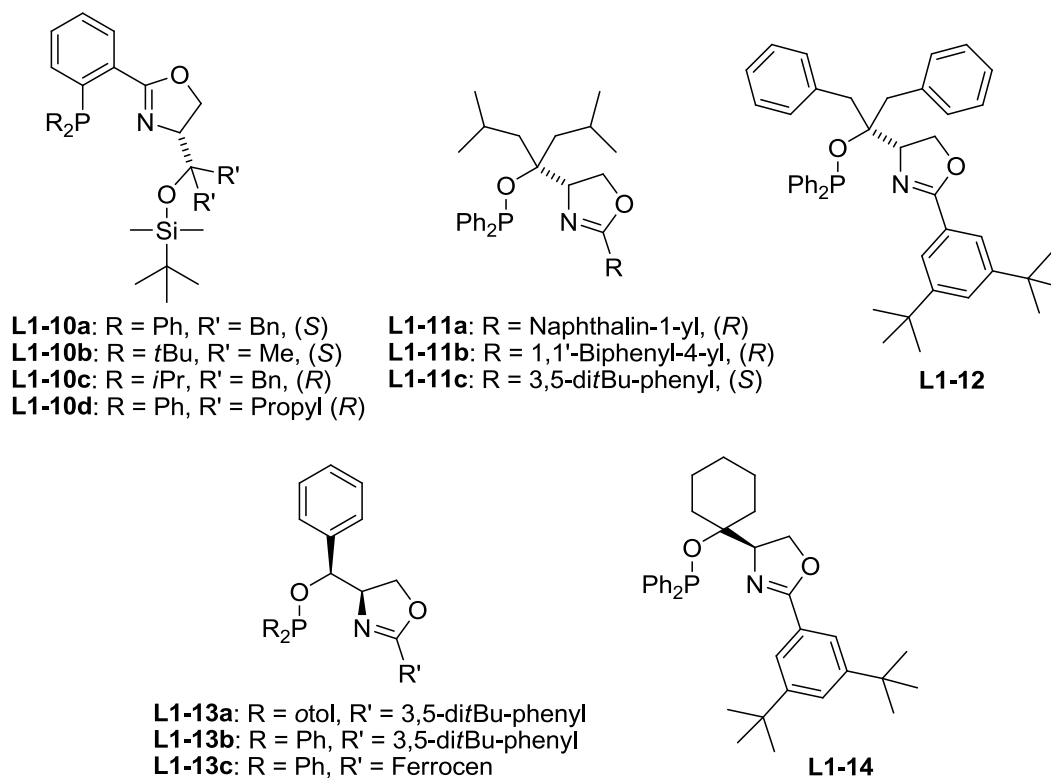


**Schema 1.4.1.2** Synthese des Ir-Komplexes [Ir(L1-B)cod]BAR<sub>F</sub> nach Burgess *et al.*<sup>[23]</sup>

Das Enantiomer des Liganden **L1-B** wurde von Michael Richter (Universität Hannover) hergestellt und im Austausch zum Liganden **L1-B** erhalten.

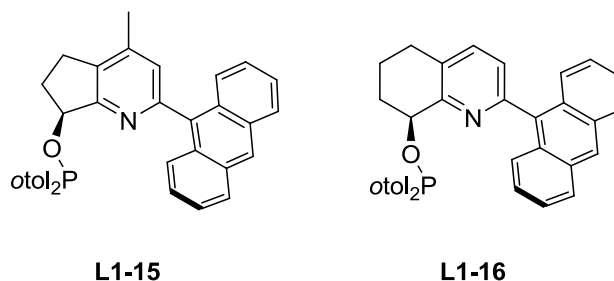
## 1.4.2 P,N-Liganden mit sterisch anspruchsvollen Substituenten am Oxazolinring

In der Gruppe Pfaltz wurden einige P,N-Liganden mit sterisch anspruchsvollen Substituenten am Oxazolinring entwickelt.<sup>[24]</sup> Eine Auswahl davon ist in Schema 1.4.2.1 dargestellt. Diese 6-gliedrigen-Iridacyclen mit den Liganden **L1-10** bis **L1-14** sind sehr stabil und waren in kleinen Mengen in der Gruppe vorhanden. Dadurch konnte eine rasche Prüfung des Einflusses dieser Position im Liganden in der Hydrierung des Substrats **1-01** durchgeführt werden.



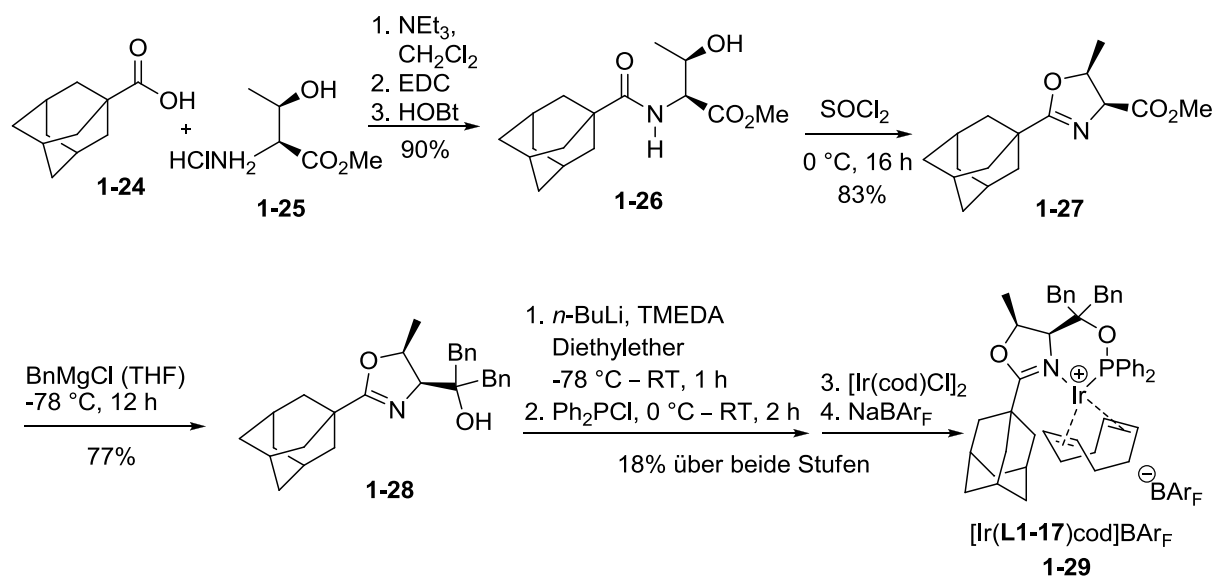
**Schema 1.4.2.1** P,N-Liganden mit sterisch anspruchsvollen Substituenten am Oxazolinring.

Es konnte mit keinem der in Schema 1.4.2.1 dargestellten Liganden Umsatz in der Hydrierung von Verbindung **1-01** erhalten werden. Wiederum konnte durch eine Erhöhung der Parameter H<sub>2</sub>-Druck, Temperatur oder Reaktionszeit kein Umsatz erhalten werden. Des weiteren wurden auch die neu entwickelten, Pyridin-basierten P,N-Liganden **L1-15** und **L1-16** getestet, welche ihrerseits durch die sterisch anspruchsvolle Anthracen-Gruppe substituiert sind (Schema 1.4.2.2).<sup>[25]</sup> Wie bereits zuvor konnten auch hier keine Umsätze in der Hydrierung des Dienoats **1-01** erhalten werden.



**Schema 1.4.2.2** Pyridin-basierte P,N-Liganden mit sterisch anspruchsvollem Anthracen-Substituenten.<sup>[25]</sup>

Zu diesem Zeitpunkt war in der Gruppe Pfaltz kein Ligand mit einer Adamantylgruppe am Oxazolinring bekannt. Um wirklich sicher zu gehen, dass eine sterisch anspruchsvolle Gruppe, wie der Adamantyl-Rest am Oxazolinring in **L1-B**, nicht alleine für die Aktivität verantwortlich ist, sollte der ThrePHOX Ligand **L1-17** hergestellt werden (Schema 1.4.2.3). Die Synthese wurde in Analogie zu der literaturbekannten Vorschrift durchgeführt.<sup>[26]</sup> Über die beiden letzten Syntheseschritte wurde eine geringe Ausbeute von 18% erhalten.



### Schema 1.4.2.3 Synthese des Adamantyl-substituierten ThrePHOX Ir-Komplexes.<sup>[26]</sup>

Zur Charakterisierung wurde der Ir-Komplex **1-29** neben dem Dien **1-01** mit den in Tabelle 1.4.2.1 dargestellten Substraten getestet. Das konjugierte Dien **1-01** konnte auch mit dem speziell hierfür konzipierten Adamantyl-substituierten ThrePHOX Ir-Komplex in der Hydrierung nicht umgesetzt werden. Durch die Vergrößerung des sterischen Anspruchs am Oxazolinring des ThrePHOX Liganden wurde auch dessen Aktivität in der Anwendung mit anderen Standardsubstraten verringert. So wurde für die Substrate **1-S1** bis **1-S3** nur je knappe 20% Umsatz erhalten und auch für das cyclische Substrat **1-S4** wurde ein geringer Umsatz von 30% gemessen. Die erhaltenen Resultate zeigen ebenso, dass der Adamantylsubstituent einen signifikanten Einfluss auf die Selektivität ausübt. So wurden für diese Substrate teils wesentlich geringere Enantiomerenüberschüsse gemessen als mit anderen ThrePHOX-Liganden.<sup>[26]</sup>

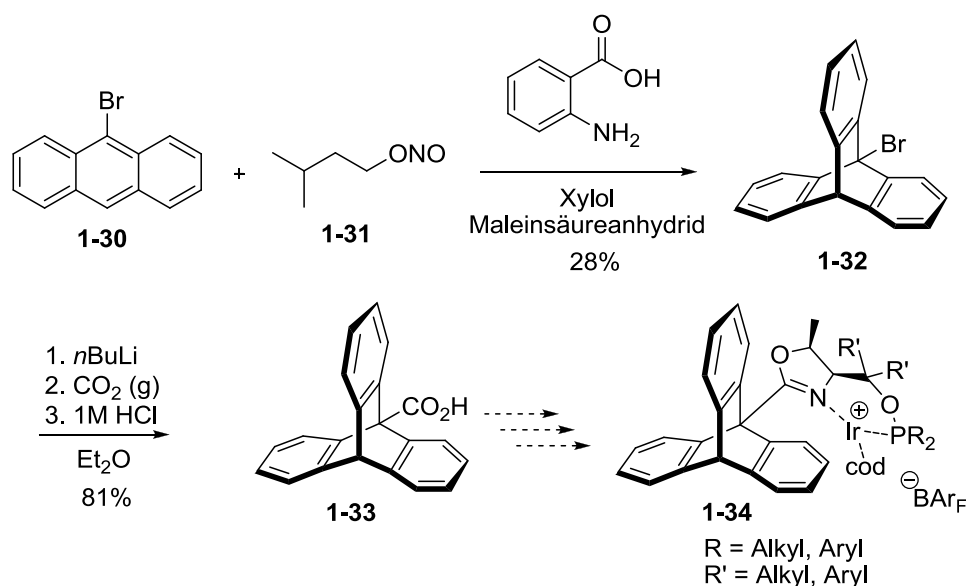
**Tabelle 1.4.2.1** Dienoat und Standardsubstrate in der Hydrierung mit **1-29**.

Substrat  $\xrightarrow[50 \text{ bar H}_2, \text{ RT, 2 h}]{\mathbf{1-29}}$  Hydrierprodukt

Substrat	Kat-Beladung [mol%]	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>b)</sup>
	0.5-2.0	0	n.b.
	1.0	21	96
	1.0	19	63
	1.0	22	84
	1.0	30	19

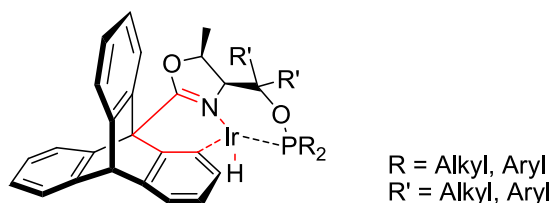
a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase, b) Bestimmt mittels GC-Säule oder HPLC mit chiraler stationärer Phase.

Die Synthese des entsprechenden Komplexes mit Triptycenen sollte einen noch sterisch anspruchsvolleren Substituenten am Oxazolinring ermöglichen und wurde von David Bossert, einem Praktikanten in der Gruppe Pfaltz, begonnen (Schema 1.4.2.4).<sup>[27]</sup>

**Schema 1.4.2.4** Synthese eines Triptycenen-ThrePHOX-Ir-Komplexes.<sup>[27]</sup>

Diese Arbeiten wurden aufgrund der zuvor gezeigten Ergebnisse mit dem Adamantyl-Derivat des ThrePHOX-Ir-Komplexes in der Hydrierung und den daraus gewonnenen Erkenntnissen nicht weitergeführt. Einen weiteren Grund für den Abbruch dieser Bemühungen lieferten Beobachtungen aus der Hydrierung mit anderen Ir-Komplexen, welche Arylsubstituenten am Liganden aufweisen. Diese zeigten, dass eine Insertion von Iridium in ein Aryl-Kohlenstoffatom am Liganden stattfinden kann.<sup>[22]</sup> Ein weiteres Beispiel für dieses Szenario wurde bereits in Kapitel 1.3.2 dieser Arbeit vorgestellt.

Aufgrund der räumlichen Anordnung bei einem ThrePHOX-Ir-Komplex mit Triptycen-Substituent könnte auch hier das Iridium in die C-H Bindung eines Aryl-Kohlenstoffatoms insertieren und ein 6-Ring-Chelat ausbilden (rot in Schema 1.4.2.5).



**Schema 1.4.2.5** Vermutete C-H-Ir-insertion in den Triptycen-Liganden.

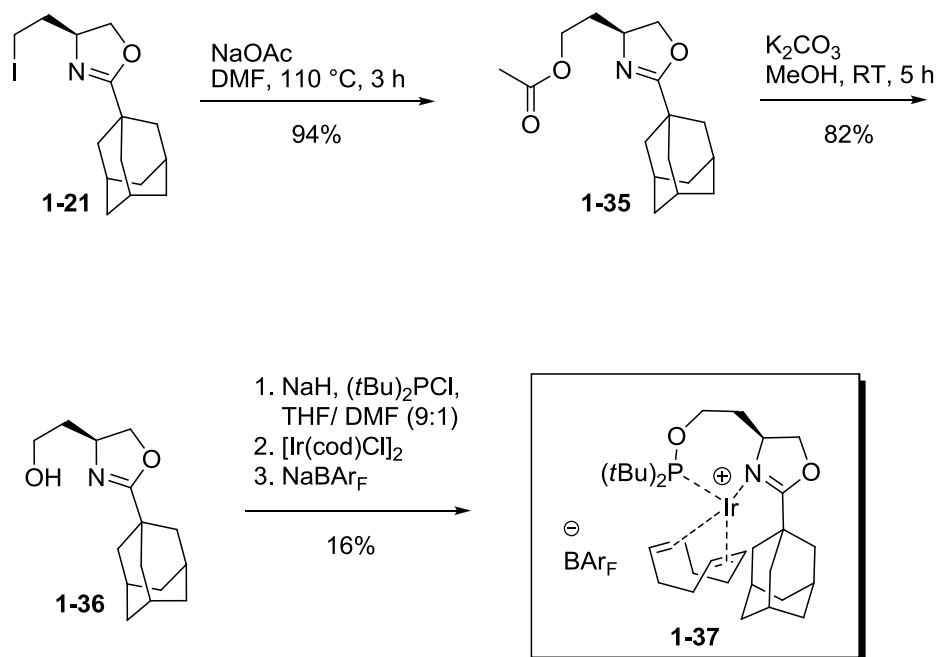
In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint es, dass andere oder zusätzliche Faktoren im Liganden **L1-B** von Burgess *et al.* von signifikanter Bedeutung sind. Ein weiterer Unterschied des Ir-NHC-Oxazolin-Komplexes von Burgess zu den Ir-P,N-Komplexen der Gruppe Pfaltz bildet der 7-gliedrige Iridiazzyklus. Dieser Aspekt wurde im folgenden Kapitel unter zusätzlicher Variation des Substituenten am Oxazolinring näher untersucht.

### 1.4.3 7-gliedrige-Iridiacyclen mit Phosphor-Liganden

#### 1.4.3.1 Phosphinit und Phosphit-Liganden

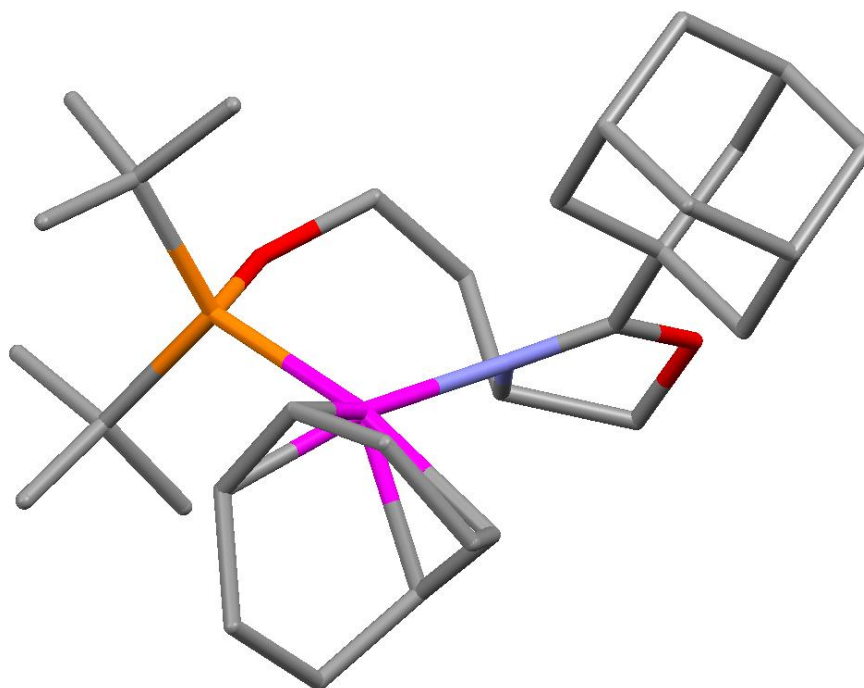
Ein erstes Kontrollexperiment wurde mit dem Phosphinit/Oxazolin-Ir-Komplex **1-37** durchgeführt. Dieser neue Ir-Komplex wurde ausgehend von Verbindung **1-21**, welche aus der Synthese des Liganden von Burgess *et al.* vorhanden war, hergestellt. Die Synthese ist in Schema 1.4.3.1.1 dargestellt und zeigt grosse Ähnlichkeit dieses neuen Liganden zur Leitstruktur. Dieser neue Phosphinit/Oxazolin-Ir-Komplex **1-37** sollte uns die grundlegende Frage

beantworten, ob ein Carben-Ligand zur erfolgreichen Ir-katalysierten Hydrierung von konjugierten Dienen notwendig ist.



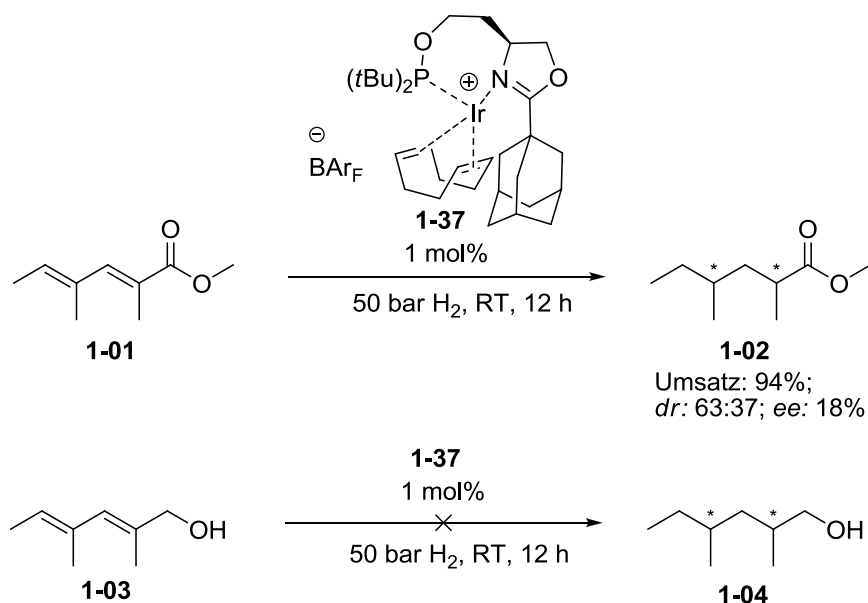
**Schema 1.4.3.1.1** Synthese des 7-gliedrigen Phosphinit,N-Ir-Komplexes **1-37**.

Von Komplex **1-37** konnten Kristalle erhalten werden, welche zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren (Abbildung 1.4.3.1.1).



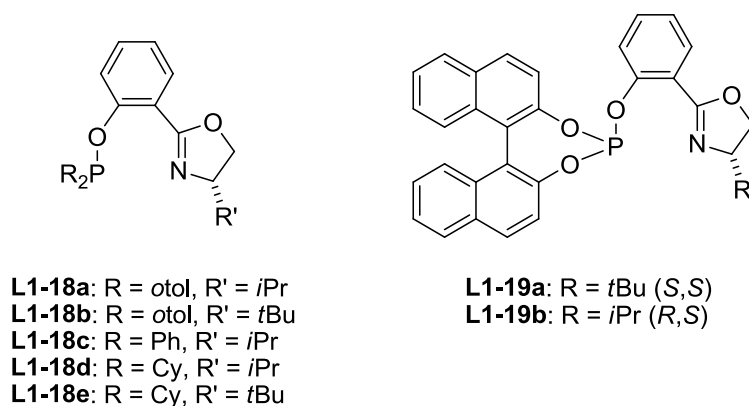
**Abbildung 1.4.3.1.1** Kristallstruktur des Ir-Komplexes **1-37**.

Mit diesem Ir-Komplex konnte in der Hydrierung des konjugierten Dienens **1-01** erstmals mit einem P,N-Liganden ein Umsatz (94%) zum gewünschten Produkt **1-02** erhalten werden. Obwohl die Selektivität im Fall des Dienoats **1-01** sehr gering war und der Allylalkohol **1-03** nicht zum gewünschten Produkt umgesetzt, sondern zersetzt wurde, lieferten diese Ergebnisse erste wichtige Hinweise auf die zwingend notwendigen strukturellen Voraussetzungen für erfolgreiche Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung von konjugierten Dienen.



**Schema 1.4.3.1.2** Ir-Komplex **1-37** in der Hydrierung der Substrate **1-01** und **1-03**.

In Folge wurden noch weitere 7-gliedrige Iridacyclen mit Phosphor am Liganden hergestellt, wobei auf die Arbeiten von Clément Mazet zurückgegriffen werden konnte.<sup>[28]</sup> Einige dieser Ir-Komplexe waren noch in der Gruppe Pfaltz vorhanden und konnten nach einer chromatographischen Reinigung verwendet werden (Abbildung 1.4.3.1.2).

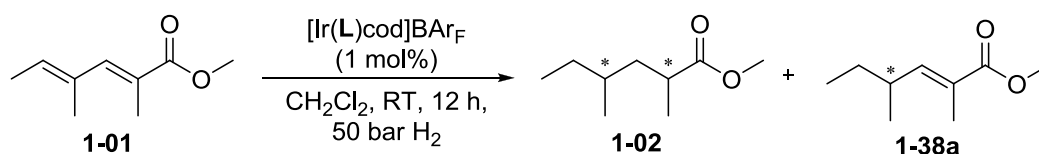


**Abbildung 1.4.3.1.2** P,N-Liganden zur Bildung von 7-gliedrigen Iridacyclen.



Ein erstes Screening in der Ir-katalysierten Hydrierung mit den in Abbildung 1.4.3.1.2 dargestellten Liganden zeigte bezüglich des Umsatzes eine starke Abhängigkeit vom Substituenten am Oxazolinring (Tabelle 1.4.3.1.1, Einträge 1-7).

**Tabelle 1.4.3.1.1** Asymmetrische Hydrierung von Dienoat **1-01** mit 7-gliedrigen Iridiacyclen.



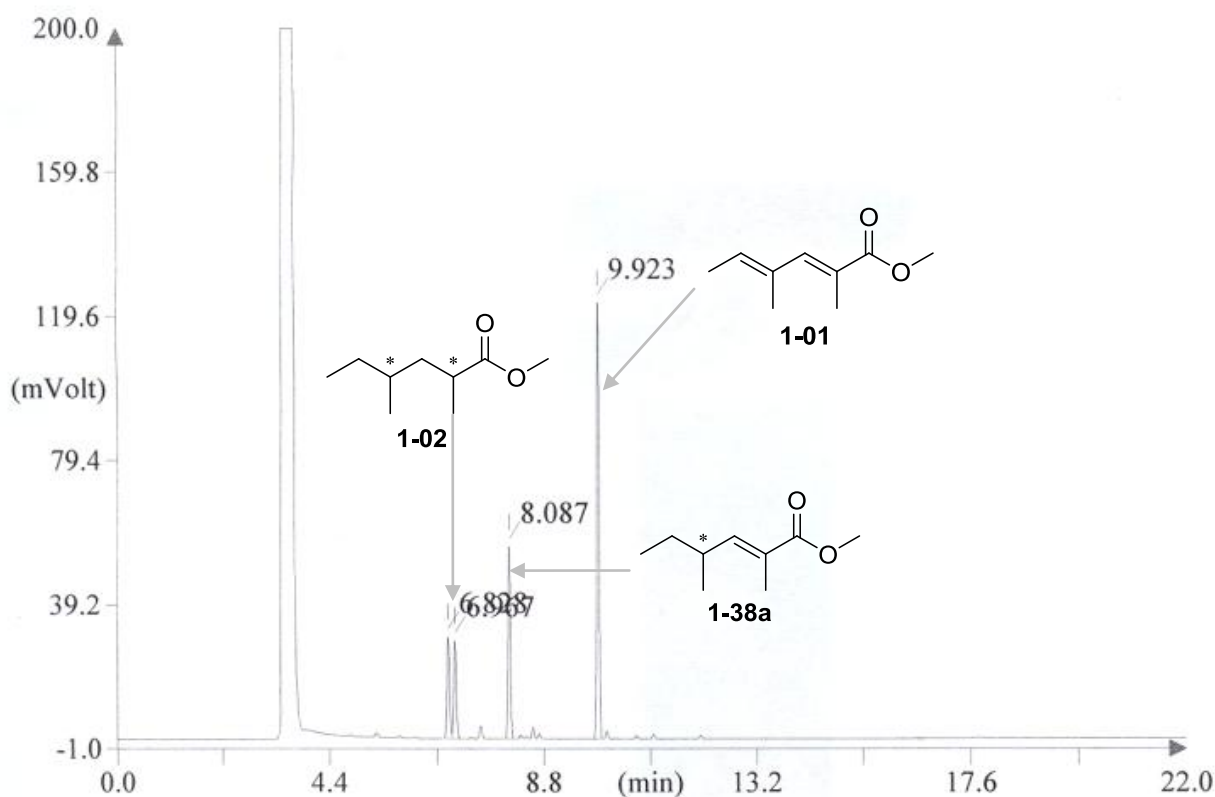
	Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	Umsatz 1-02:1-38a [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> 1-38a	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn/anti</i>	<i>dr</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn:anti</i>
1	L1-18a	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
2	L1-18b	43	21:22	62	87/73	52:48
3	L1-18c	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
4	L1-18d	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
5	L1-18e	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
6	L1-19a	25	18:7	2	7/5	27:73
7	L1-19b	0	0	n.b.	n.b.	n.b.

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Bei einer Katalysatorbeladung von 1 mol% (0.5 mol% bezüglich der zu hydrierenden Doppelbindungen) konnte nach 12 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur und 50 bar Wasserstoffdruck nur mit den Ir-Komplexen der Liganden **L1-18b** und **L1-19a** ein teilweiser Umsatz beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um Ir-Komplexe von Liganden mit einer *t*Bu-Gruppe am Oxazolin. Alle Komplexe mit einer *i*Pr-Gruppe am Oxazolin sowie jener mit Ligand **L1-18e** ergaben keinen Umsatz unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen. Die Inaktivität von **L1-18e** könnte durch die Alkyl-Substituenten am Phosphoratom bedingt sein. Die erhaltenen Umsätze lagen bei 25% für **L1-19a**, respektive 43% für **L1-18b**. Dabei wurde aufgrund des unvollständigen Umsatzes mittels GC und GC-MS eine stufenweise Reduktion der konjugierten Doppelbindungen beobachtet (Abbildung 1.4.3.1.3).

Es wurde vermutet, dass zunächst selektiv die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Doppelbindung in Dienoat **1-01** reduziert wird, bevor in einem zweiten Katalysezyklus der Hydrierung die  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Doppelbindung des nun chiralen Substrates hydriert wird. Zur eindeutigen Bestimmung des Nebenproduktes (**1-38**) wurden die beiden möglichen Olefine (**1-38a** und **1-38b**) über eine alternative Route racemisch hergestellt. Diese Arbeiten werden, zusammen mit einem postulierten Mechanismus der Ir-katalysierten Hydrierung des Dienoats **1-01**, in

Kapitel 1.7 besprochen. Es kann hier aber vorweggenommen werden, dass es sich beim Nebenprodukt eindeutig um den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **1-38a** handelt.

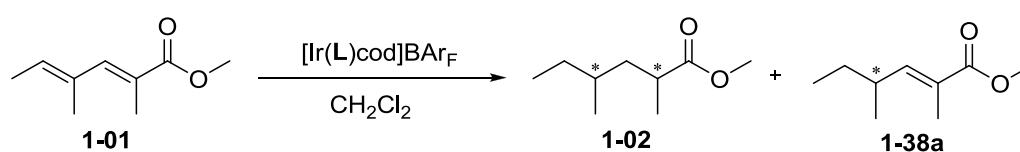


**Abbildung 1.4.3.1.3** Gaschromatogramm von Eintrag 2 aus Tabelle 1.4.3.1.1.

Des Weiteren wurde bei erhöhter Temperatur und Katalysator-Beladung das Verhalten der Ir-Komplexe **L1-18b** und **L1-19a** untersucht. Mit einer Katalysatorbeladung von 2 mol%  $[\text{Ir}(\text{L1-18b})\text{cod}]\text{BAR}_\text{F}$  und 60 °C konnte bei einer Reaktionszeit von 12 h erstmals vollständiger Umsatz des konjugierten Diens **1-01** mit einem P,N-Liganden zum gewünschten Produkt **1-02** beobachtet werden. Unter den gleichen Bedingungen wurde mit dem Liganden **L1-19a** vollständiger Umsatz des Substrates zu einem Gemisch an Produkt (**1-02**) und Nebenprodukt (**1-38**) im Verhältnis von 2:1 beobachtet (Tabelle 1.4.3.1.2, Eintrag 4). Bei weiteren Versuchen durch Variation der Parameter Temperatur, Reaktionszeit und Druck unter Verwendung des Iridiumkomplexes mit dem Liganden **L1-18b** konnte kein vollständiger Umsatz erhalten werden (Tabelle 1.4.3.1.2, Einträge 5-9). Während mit dem Liganden **L1-18b** durchgehend Enantiomerenüberschüsse von mehr als 60% für das Nebenprodukt **1-38a** erhalten wurden, ergab Ligand **L1-19a** in beiden Fällen (Tabelle 1.4.3.1.1, Eintrag 6 und Tabelle 1.4.3.1.2, Eintrag 4) beinahe racemisches Nebenprodukt. Auch die mit dem Katalysator  $[\text{Ir}(\text{L1-19a})\text{cod}]\text{BAR}_\text{F}$  generierten Enantiomerenüberschüsse der beiden Diastereo-

mere lagen bei niedrigen Werten von 7% bzw. 9%. Die in der Ir-katalysierten Hydrierung erhaltenen Enantiomerenüberschüsse der *syn*- und *anti*-Produkte **1-02** mit dem Liganden **L1-18b** sind stark temperatur- und druckabhängig (siehe Tabelle 1.4.3.1.2). Der beste *ee*-Wert von 92% für das *syn*-Produkt und einem entsprechenden *ee*-Wert von 66% für das *anti*-Produkt wurde bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 100 bar erhalten (Tabelle 1.4.3.1.2, Eintrag 7).

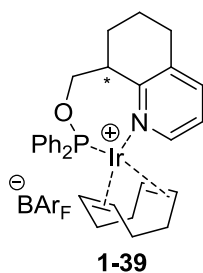
**Tabelle 1.4.3.1.2** Optimierung der Reaktionsbedingungen in der asymmetrischen Hydrierung von Dienoat **1-01** mit 7-gliedrigen Iridiacyklen.



	Ligand	Kat.-Bel. [mol%]	T [°C]	t [h]	p [bar]	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	Umsatz 1-02:1-38a [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> 1-38a	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn/anti</i>	<i>dr</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn:anti</i>
1	L1-18b	1.0	60	12	50	43	23:20	n.b.	n.b.	48:52
2	L1-18b	2.0	60	12	50	>99	>99:-	-	71/34	48:52
3	L1-19a	1.0	60	12	50	97	68:29	n.b.	n.b.	22:78
4	L1-19a	2.0	60	12	50	>99	67:33	6	7/9	25:75
5	L1-18b	2.0	25	4	50	54	31:23	65	90/76	57:43
6	L1-18b	2.0	25	12	50	58	34:24	n.b.	n.b.	57:43
7	L1-18b	2.0	25	12	100	90	76:14	63	92/66	60:40
8	L1-18b	2.0	40	4	50	49	26:23	60	82/62	50:50
9	L1-18b	2.0	60	4	50	87	65:22	n.b.	n.b.	50:50

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

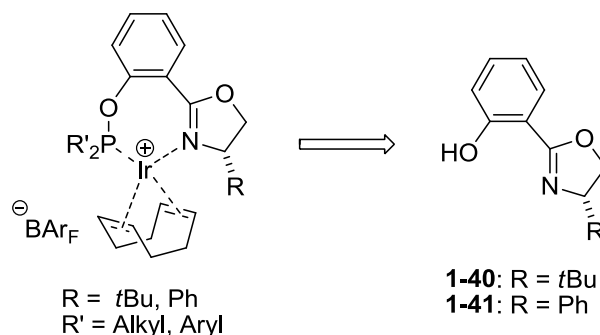
Ein weiterer Ir-Komplex, der einen 7-gliedrigen-Iridiacyklus bildet, wurde bereits von Stefan Kaiser in der Gruppe Pfaltz hergestellt (Abbildung 1.4.3.1.4) und nun in der Hydrierung von Substrat **1-01** getestet.<sup>[29]</sup>



**Abbildung 1.4.3.1.4** Ir-Phosphinit-Pyridin-Komplex **1-39**.<sup>[29]</sup>

Bei Raumtemperatur, 50 bar H<sub>2</sub>-Druck und einer Katalysator-Beladung von 2 mol% wurde auch nach 12 h Reaktionszeit mit Ir-Komplex **1-39** kein Umsatz in der Hydrierung des Dienoats **1-01** erhalten. Basierend auf den bisherigen Beobachtungen wird vermutet, dass dieser Ir-Komplex aufgrund des fehlenden sterischen Anspruchs am Pyridinring bevorzugt ein Ir-Hydrid-Allyl-System mit dem Substrat ausbilden kann und deshalb in der Hydrierung inaktiv ist.

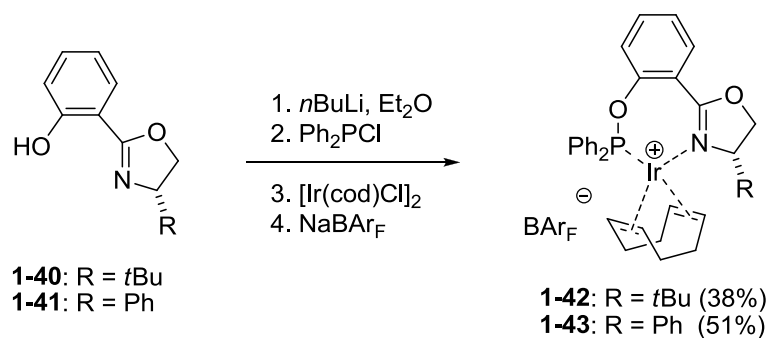
Ausgehend von den in Schema 1.4.3.1.3 dargestellten Phenolen, welche ursprünglich von Clément Mazet (R = *t*Bu) und Constanze Müller (R = Ph) hergestellt wurden, sollten nun weitere Ir-Komplexe mit dieser Ligandenklasse durch Variation der Phosphingruppe hergestellt und in der asymmetrischen Hydrierung von Substrat **1-01** getestet werden.



#### Schema 1.4.3.1.3 Weitere 7-gliedrige Iridacyclen mit P,N-Liganden.

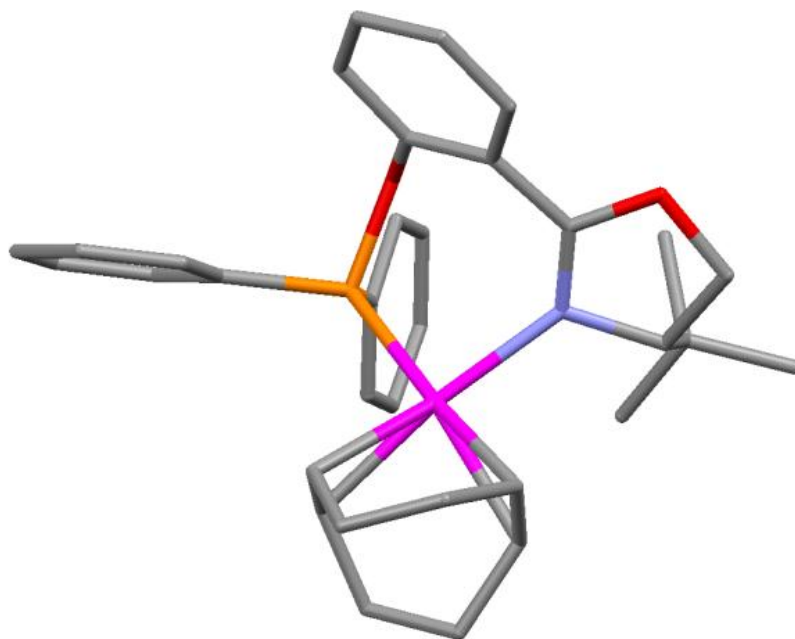
Zuvor erwies sich der mit *otol* substituierte Phosphor-Ligand **L1-18b** als der einzig aktive. Trotzdem wurde zunächst mehrmals versucht, mit *tert*-Butyl einen Alkyl-Substituenten am Phosphoratom anzubringen. Allerdings konnte ein solcher Ir-Komplex nicht isoliert werden. Nach Zugabe von NaBAr<sub>F</sub> verfärbte sich die Lösung von weinrot hin zu dunkelbraun, wobei sich der Komplex zersetzte. Die Instabilität dieses Ir-Komplexes mit *t*Bu-Substituenten am Phosphoratom wurde bereits von Clément Mazet beobachtet.<sup>[28]</sup>

Die Instabilität, als auch die Inaktivität solcher P-Alkyl-substituierten Ir-Komplexe in der Hydrierung des konjugierten Diens **1-01**, waren ausschlaggebend in der Entscheidung, keine weiteren Alkyl-substituierten Phosphorverbindungen an solche Phenole anzubringen. In der Folge wurden ausgehend vom entsprechenden Phenol **1-40** bzw. **1-41** die Ir-Komplexe **1-42** und **1-43** hergestellt und in 38%, respektive 51% Ausbeute erhalten (Schema 1.4.3.1.4).



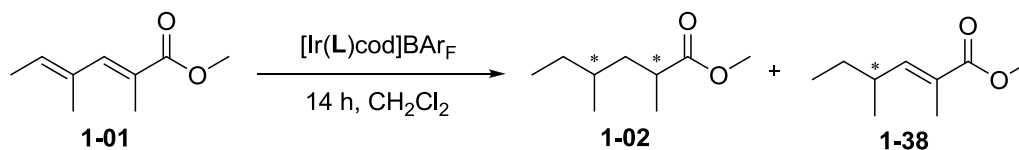
**Schema 1.4.3.1.4** Synthese der Ir-Komplexe **1-42** und **1-43**.

Die erhaltene Kristallstruktur von Ir-Komplex **1-42** ist in Abbildung 1.3.4.1.5 dargestellt. Der gemessene R-Faktor der Kristallstruktur beträgt 2.44%.



**Abbildung 1.3.4.1.5** Kristallstruktur von Ir-Komplex **1-42**.

Die in Tabelle 1.4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse aus der Hydrierung des Dienoats **1-01** mit den neuen 7-gliedrigen Iridiazuklen **1-42** und **1-43** mit Phosphinit-Liganden ergaben sowohl bei 100 bar  $\text{H}_2$ -Druck und Raumtemperatur, als auch bei 50 bar  $\text{H}_2$ -Druck und 60 °C geringe Umsätze. Wird jedoch die Katalysatorbeladung von 2 mol% auf 4 mol% verdoppelt, kann bei 50 bar  $\text{H}_2$ -Druck und 60 °C vollständiger Umsatz erreicht werden.

**Tabelle 1.4.3.1.3** Neue 7-gliedrige Phosphinit Iridiazyklen in der Hydrierung von **1-01**.

	Ir-Komplex	T [°C]	p [bar]	Kat.-Bel. [mol%]	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	Umsatz 1-02:1-38a [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn/anti</i>	<i>dr</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn:anti</i>
<b>1</b>	<b>1-42</b>	25	100	2.0	20	10:10	1/21	26:74
<b>2</b>	<b>1-42</b>	25	100	4.0	24	12:12	<b>27</b> /14	28:72
<b>3</b>	<b>1-42</b>	60	50	2.0	28	19:9	1/8	34:66
<b>4</b>	<b>1-42</b>	60	50	4.0	>99	<b>86</b> :14	14/6	33:67
<b>5</b>	<b>1-43</b>	25	100	2.0	8	5:3	n.b.	n.b.
<b>6</b>	<b>1-43</b>	60	50	2.0	7	3:4	n.b.	n.b.

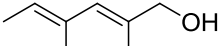
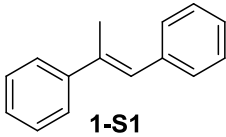
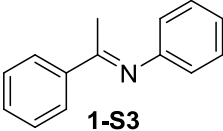
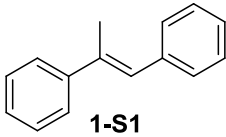
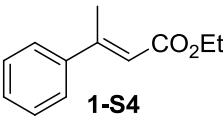
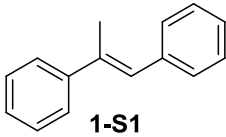
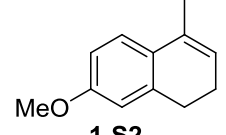
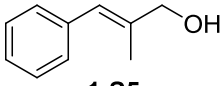
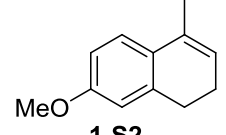
a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Bei vollständigem Umsatz des konjugierten Diens konnte das gewünschte Produkt **1-02** zu 86% erhalten werden. Die Selektivitäten, welche mit diesen neuen 7-gliedrigen Iridiazyklen mit Phosphinit-Liganden erreicht werden konnten, sind moderat bis gering. Insbesondere die Enantiomerenüberschüsse lagen kaum über einem Wert von 20%. An dieser Stelle wurde entschieden, keine weiteren Derivate dieser 7-gliedrigen Iridiazyklen mit Phosphinit-Liganden herzustellen. Zusammenfassend konnte Folgendes festgestellt werden: Es wurde eine negative Korrelation zwischen dem Enantiomerenüberschuss (*ee*) und dem Diastereomerenverhältnis (*dr*) beobachtet. So wurde beim besten Ergebnis bezüglich des Enantiomerenüberschusses (92%) ein *dr* von 60:40 erhalten. Beim besten Ergebnis bezüglich des Diastereomerenverhältnis von 25:75 wurde hingegen ein *ee*-Wert von nur 7% beobachtet. Dies lässt eine starke Substratkontrolle im zweiten Hydrierzyclus vermuten.

Die neuen 7-gliedrigen Iridiacyklen mit Phosphinit-Liganden wurden in der Folge in der Hydrierung des konjugierten Dien-Allylalkohols **1-03** und mit einigen weiteren Standardsubstraten **1-S1** bis **1-S5** getestet (Tabelle 1.4.3.1.4). Ersterer konnte mit diesen neuen Ir-Komplexen kaum umgesetzt werden und ergab hauptsächlich mehrere, nicht identifizierte Nebenprodukte. Die verwendeten Standardsubstrate wurden hingegen meist vollständig umgesetzt. Allerdings waren hierbei die Selektivitäten sehr gering. So wurde das beste Resultat bezüglich des Enantiomerenüberschusses für den Allylalkohol **1-S5** mit einem *ee*-Wert von 48% und einem Umsatz von 43% unter Verwendung des Ir-Komplexes **1-42** erhalten.

**Tabelle 1.4.3.1.4** Weitere Substrate in der Hydrierung mit neuen 7-gliedrigen Iridiacyclen mit Phosphinit-Liganden.

Ir-Katalysator  
 2 mol%  
 Substrat  $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$  Hydrierprodukt  
 2 h, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 50 bar H<sub>2</sub>, RT

Substrat	Ir-Katalysator	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>a)</sup>	
	<b>1-43</b>	8	n.b.	
<b>1-03</b>	<b>1-42</b>	14	n.b.	
	<b>1-43</b>	>99	4 (R)	
<b>1-S1</b>	<b>1-42</b>	>99	9 (R)	
	<b>1-43</b>	>99	26 (S)	
<b>1-S2</b>	<b>1-42</b>	>99	27 (S)	
	<b>1-43</b>	>99	35 (R)	<b>1-S4</b>
<b>1-S3</b>	<b>1-42</b>	74	<2 (R)	
	<b>1-43</b>	>99 <sup>b)</sup>	n.b.	
<b>1-S4</b>	<b>1-42</b>	>99	32 (R)	<b>1-S5</b>
	<b>1-43</b>	>99 <sup>b)</sup>	n.b.	
<b>1-S5</b>	<b>1-42</b>	43	<b>48</b> (-)	

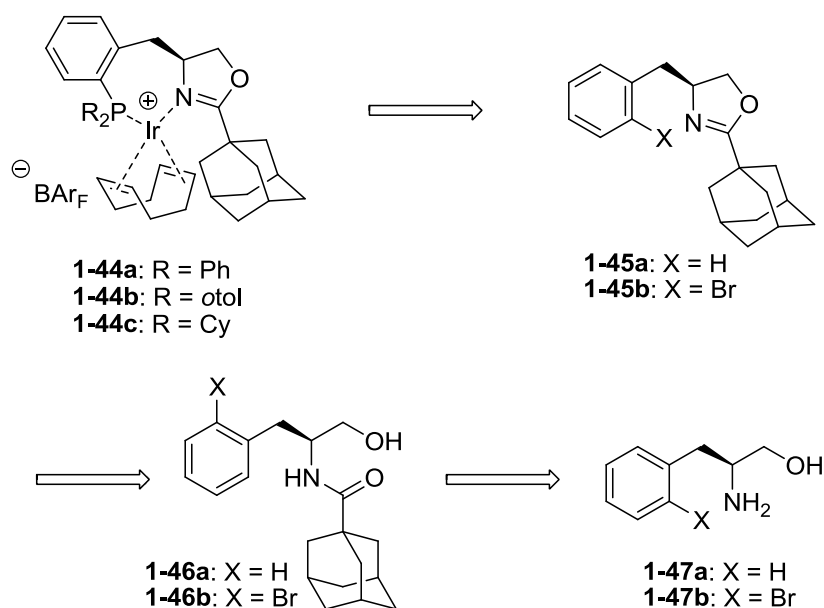
a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase, b) Vollständige Zersetzung des Substrates.

Mit einem in der Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzten Phosphinit-Liganden konnte unter optimierten Reaktionsbedingungen erstmals vollständiger Umsatz zum gewünschten Desoxy-poliketid **1-02** erhalten werden. Die im Ligandenscreening erhaltenen Stereoselektivitäten waren jedoch gering. Weitere Untersuchungen zur asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung von konjugierten Dienen wurden mit 7-gliedrigen Iridiazyklen mit Phosphin-, N- und P,O-Liganden durchgeführt.

### 1.4.3.2 Phosphan-Liganden

Die bisher erhobene Daten in der Hydrierung des konjugierten Dienoats **1-01** mit Liganden, welche einen 7-gliedrigen Iridiazzyklus bilden, zeigten, dass die Aktivität solcher Katalysatoren in grossem Masse von den elektronischen Eigenschaften des Phosphoratoms abhängt. So wurde bei genügend sterischem Anspruch am Oxazolinring meist nur mit jenen Liganden hoher Umsatz generiert, bei denen elektronenschiebende Alkyl-Substituenten am Phosphoratom implementiert waren. Damit der Elektronenreichtum am Phosphoratom des Liganden

noch weiter erhöht werden kann, sollten neue Phosphanliganden entwickelt werden, welche mit Iridium einen 7-gliedrigen Zyklus ausbilden können. Zur Einführung von sterisch anspruchsvollen Gruppen wie z.B. Adamantyl am Oxazolinring des Ligandengerüsts sollte die in Schema 1.4.3.2.1. dargestellte Synthesestrategie gewählt werden. Hierzu lassen sich zwei mögliche Syntheserouten in Betracht ziehen. Die aufwändigere, aber billigere Variante zu den Ir-Komplexen **1-44** ausgehend von **1-45a** verläuft über drei Schritte. Nach selektiver *ortho*-Lithiierung in **1-45a** gefolgt von einem Lithium-Iod Austausch sollte  $R_2P\text{Cl}$  eingeführt werden und der so erhaltene Ligand ohne Aufarbeitung direkt zum Ir-Komplex umgesetzt werden. Oxazolin **1-45a** sollte über eine Cyclisierungsreaktion via **1-46a** erhalten werden und Verbindung **1-46a** sollte ausgehend von günstigem Phenylalaninol **1-47a** zugänglich sein. Die zweite, teurere Variante erschliesst den Zugang zu den Ir-Komplexen **1-44** über Oxazolin **1-45b**. In dieses sollte analog zur ersten Variante  $R_2P\text{Cl}$  eingeführt werden und der so erhaltene Ligand ohne Aufarbeitung direkt zum Ir-Komplex umgesetzt werden. Oxazolin **1-45b** sollte über eine Cyclisierungsreaktion in **1-46b** erhalten werden und Verbindung **1-46b** sollte ausgehend von L-2-Bromphenylalaninol **1-47b** zugänglich sein.

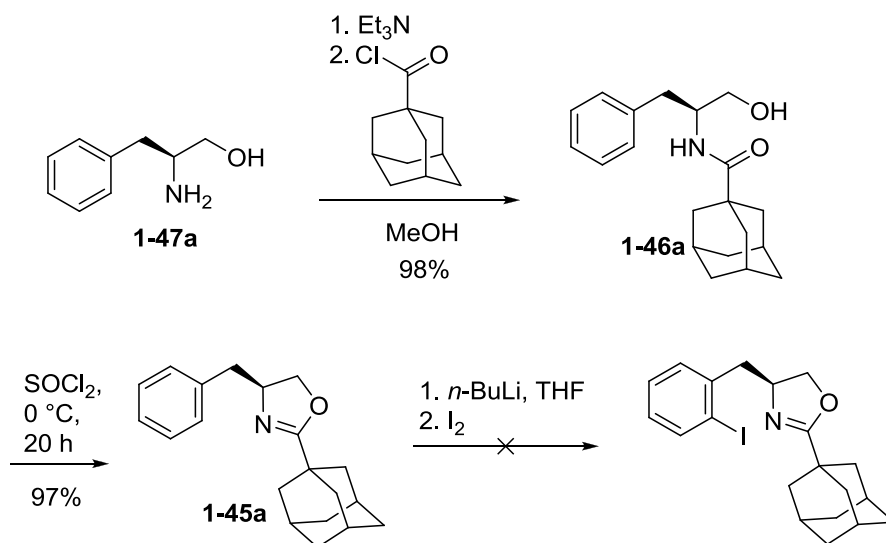


**Schema 1.4.3.2.1** Retrosynthetische Analyse zu den Ir-Komplexen **1-44**.

Die erste Möglichkeit ausgehend von günstigem Phenylalaninol wurde zuerst untersucht. Oxazolin **1-45a** konnte in zwei Syntheseschritten aus Phenylalaninol **1-47a** mit 95% Ausbeute erhalten werden. Die darauffolgende selektive *ortho*-Lithiierung konnte leider auch nach mehreren Versuchen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Eine Lithiierung fand zwar statt,



jedoch verlief diese nicht selektiv und es wurden Gemische der unterschiedlich substituierten Produkte isoliert (Schema 1.4.3.2.2).

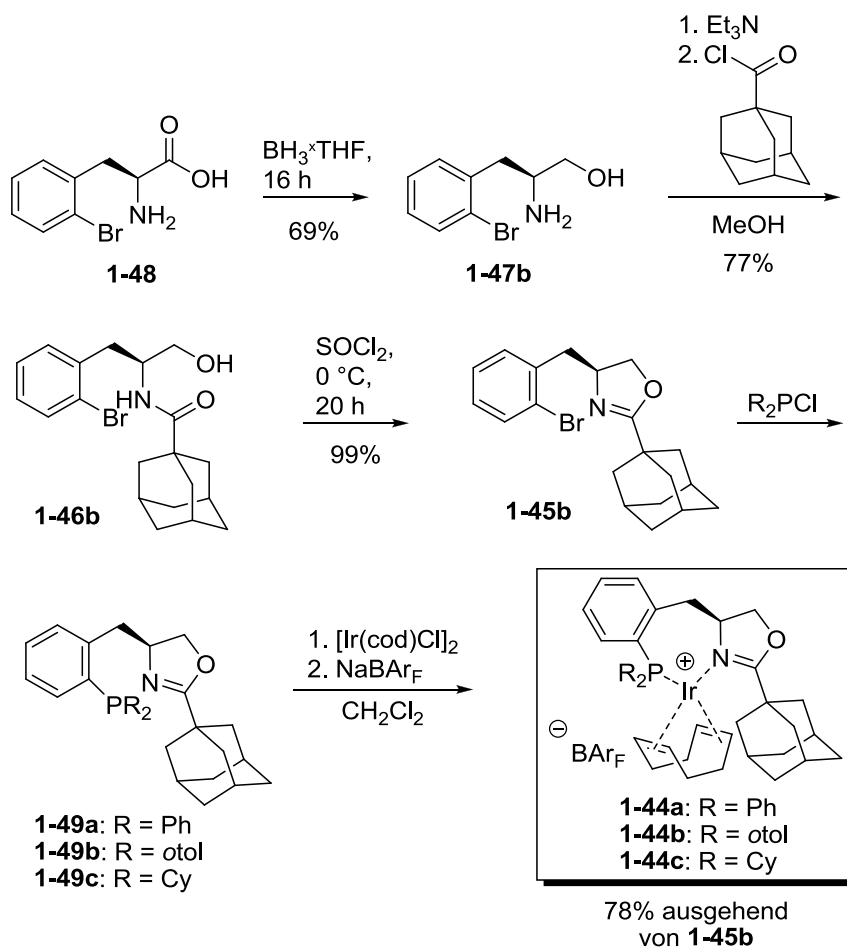


**Schema 1.4.3.2.2** Erste Versuche zur Ligandsynthese ausgehend von günstigem Phenylalaninol.

Diese ersten Versuche zeigten, dass der Zugang zu dieser Ligandenklasse über den zweiten Weg besser geeignet sein sollte. Ausgehend von käuflichem D- oder L-2-Bromphenylalanin sollten beide Enantiomere dieser neuen Ir-Komplexe einfach und effektiv zugänglich sein.

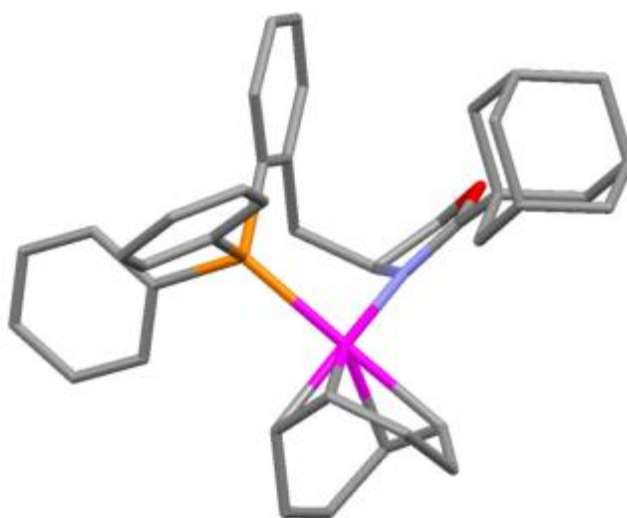
Beginnend mit L-Bromphenylalanin **1-48** wurde Ir-Phosphin-Komplex **1-44a** in 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41% hergestellt (Schema 1.4.3.2.3). Die schlechteste Ausbeute in dieser Synthesesequenz wurde in der Reduktion des L-Bromphenylalanin **1-48** zum L-Bromphenylalaninol **1-47a** mittels BH<sub>3</sub>×THF erhalten. Dieses Reagenz wurde verwendet, da eine gewöhnliche Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> zu einer Dehalogenierung führte, wodurch schliesslich Phenylalaninol isoliert wurde. Auch der zweite Reaktionsschritt verlief nicht mit den gewohnt hohen Ausbeuten wie zuvor mit Phenylalaninol. Die drei letzten Syntheseschritte konnten mit einer hohen Gesamtausbeute von 78% durchgeführt werden.

Dieser neue Ir-Komplex **1-44a** beinhaltet nun zwei wichtige Merkmale im Liganden, welche basierend auf dem Liganden **L1-B** von Burgess *et al.* als entscheidend in der asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung konjugierter Diene ausgemacht wurden. Neben einem 7-gliedrigen Iridiazzyklus fungiert hier Adamantyl als sterisch anspruchsvoller Substituent am Oxazolinring.



**Schema 1.4.3.2.3** Synthese der Ir-Komplexe **1-44a** bis **1-44c**.

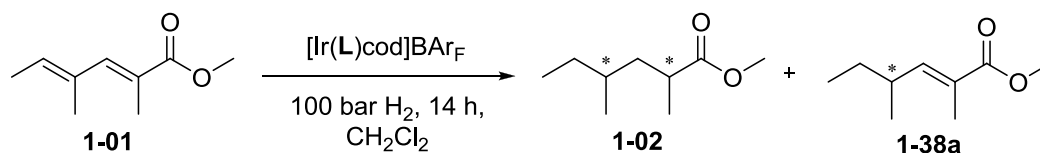
Des Weiteren wurden die Ir-Komplexe **1-44b** und **1-44c** in Analogie zu **1-44a** hergestellt. Es konnten Kristalle der Verbindung **1-44a** erhalten werden, welche zur Messung einer Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Die optimierte Kristallstruktur von **1-44a** ist in Abbildung 1.4.3.2.1 dargestellt und besitzt einen R-Faktor von 2.18%.



**Abbildung 1.4.3.2.1** Kristallstruktur von Ir-Komplex **1-44a**.

Diese drei neuen 7-gliedrigen Iridacyclen wurden in der Hydrierung des konjugierten Diens **1-01** eingesetzt (Tabelle 1.4.3.2.1).

**Tabelle 1.4.3.2.1** Neue 7-gliedrige Phosphan-Iridiazyklen in der Hydrierung von **1-01**.



	Ir-Komplex	T [°C]	Kat.-Bel. [mol%]	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	Umsatz 1-02:1-38a [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn:anti</i>	<i>dr</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn:anti</i>
1	<b>1-44a</b>	25	2.0	14	4:10	n.b.	n.b.
2	<b>1-44a</b>	60	2.0	14	6:8	n.b.	n.b.
3	<b>1-44a</b>	25	4.0	75 <sup>c)</sup>	58:5	95/28	76:24
4	<b>1-44a<sup>d)</sup></b>	25	4.0	13	4:9	n.b.	n.b.
5	<b>1-44b</b>	25	2.0	7	5:2	n.b.	n.b.
6	<b>1-44c</b>	25	2.0	32	11:21	89/25	78:22
7	<b>1-44c</b>	25	4.0	86	68:18	97/40	79:21

a) Umsatz wurde mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase bestimmt; b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; c) Es wurden 12% nicht identifizierter Nebenprodukte erhalten; d) 10M Substratlösung.

Unter Standardbedingungen wurde in der Hydrierung ein Umsatz von nur 14% zu einem Gemisch von Produkt **1-02** (4%) und Zwischenprodukt **1-38a** (10%) erhalten (Eintrag 1, Tabelle 1.4.3.2.1). Die Hydrierung wurde unter den gleichen Bedingungen nochmals wiederholt, wodurch das Resultat bestätigt wurde. Ein weiterer Versuch wurde bei erhöhter Temperatur (60 °C) und 100 bar Wasserstoffdruck durchgeführt. Auch hierbei erhielt man nur einen Umsatz von 14% zu einem Gemisch von Verbindung **1-02** (6%) und Zwischenprodukt **1-38a** (8%).

Tabelle 1.4.3.2.1 zeigt grosse Unterschiede in der Aktivität der Katalysatoren **1-44a** bis **1-44c**. Dabei ist ein deutlicher Trend zu erkennen: Je elektronenreicher der Phosphorligand ist, desto höher ist dessen Aktivität. Dies stimmt mit der Anfangs gemachten Vermutung bezüglich des Einflusses der  $\sigma$ -Donor-Eigenschaften des Phosphorliganden überein. Bei einer Katalysatorbeladung von 4 mol% (2 mol% pro Doppelbindungsequivalent) konnte ein Umsatz von bis zu 86% mit Ir-Katalysator **1-44c** erhalten werden. Dabei wurden ein Enantiomerenüberschuss von 97% und eine Diastereoselektivität von 79:21 erhalten. Diese Ligandklasse scheint vielversprechend bezüglich der Selektivität in der Hydrierung des konjugierten Diens **1-01**. Die Variation durch unterschiedliche elektronenschiebende Substituenten am Phosphor ist allerdings beschränkt. Weitere Vielfalt könnte durch Substitution des Phenylrings im Iridia-

cyclus durch elektronenschiebende Gruppen geschaffen werden. Möglicherweise kann bei der richtigen Wahl eines solchen Substituenten auf den Adamantyl-Ring am Oxazolin verzichtet werden, wodurch ausgehend von chiralen Aminosäuren solche Liganden kostengünstiger zugänglich wären. Diese Ligandklasse wurde bereits von Hou *et al.* in der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen eingesetzt.<sup>[30]</sup> Über die von Hou und Mitarbeitern berichtete Syntheseroute könnte auch der sterische Anspruch im Rückgrat des Liganden erhöht werden.<sup>[31]</sup>

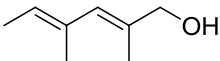
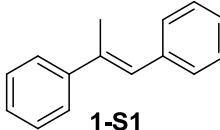
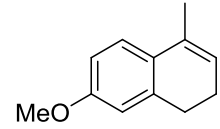
Allylkohol **1-03** und einige Standardsubstrate (**1-S1–1-S5**) wurden in der Hydrierung mit den neuen 7-gliedrigen Iridacyclen mit Phosphan-Liganden eingesetzt (Tabelle 1.4.3.2.2). Das beste Resultat in dieser Serie wurde mit Ir-Komplex **1-44c** in der Hydrierung des Substrates **1-S4** erhalten. Bei vollständigem Umsatz konnte für den  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **1-S4** ein *ee*-Wert von 93% gemessen werden. Diese Ergebnisse und jene von Hou *et al.* zeigen, dass diese Liganden insbesondere für die Hydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen gut geeignet sind.

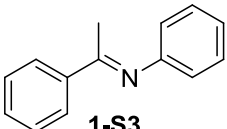
**Tabelle 1.4.3.2.2** Weitere Substrate in der Hydrierung mit neuen 7-gliedrigen Iridacyclen mit Phosphan-Liganden.

Ir-Katalysator  
2 mol%

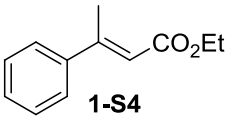
Substrat  $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$  Hydrierprodukt

2 h, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
50 bar H<sub>2</sub>, RT

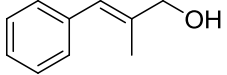
	Substrat	Ir-Katalysator	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>a)</sup>	
	<b>1-03</b>	<b>1-44a</b>	11	n.b.	
	<b>1-03</b>	<b>1-44c</b>	15	n.b.	
	<b>1-S1</b>	<b>1-44c</b>	>99	85	( <i>S</i> )
	<b>1-S1</b>	<b>1-44b</b>	67	13	( <i>R</i> )
	<b>1-S2</b>	<b>1-44c</b>	>99	71	( <i>S</i> )
	<b>1-S2</b>	<b>1-44c</b>	<2	<2	( <i>R</i> )
	<b>1-S4</b>	<b>1-44c</b>	>99	93	( <i>S</i> )
	<b>1-S5</b>	<b>1-44c</b>	21	69	(+)



**1-S3**



**1-S4**



**1-S5**

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Es konnte gezeigt werden, dass die Elektronendichte auf dem Phosphoratom im Liganden einen grossen Einfluss auf die Aktivität, als auch auf die Selektivität haben kann. In der Hydrierung mit diesen neuen 7-gliedrigen Phosphin/Oxazolin-Iridacyclen mussten aber dennoch hohe Katalysatorbeladungen verwendet werden, um hohe Umsätze zu erhalten.

### 1.4.3.3 P,O-Liganden

Eine ganz andere Ligandklasse, welche 7-gliedrige Iridacyclen ausbildet, wurde in Zusammenarbeit mit Solvias von Denise Rageot aus der Gruppe Pfaltz entwickelt.<sup>[32]</sup>

P,O-Liganden sind insbesondere interessant, da sie via Carbonyl-Sauerstoff zum Übergangsmetall koordinieren.<sup>[32]</sup> Da diese, von Denise Rageot hergestellten, neuen P,O-Liganden mit Iridium einen 7-gliedrigen Ring ausbilden, erschienen uns diese Komplexe als mögliche Katalysatoren für die selektive Hydrierung von konjugierten Dienen. Für das Screening des Standardsubstrat **1-01** wurden die in Abbildung 1.4.3.3.1 dargestellten Ir-Komplexe **1-50** bis **1-57** verwendet.

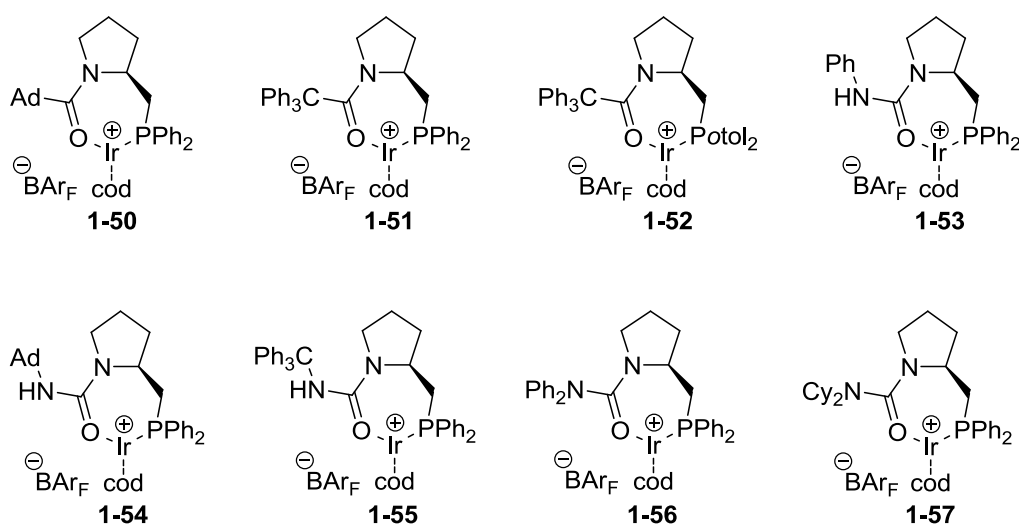
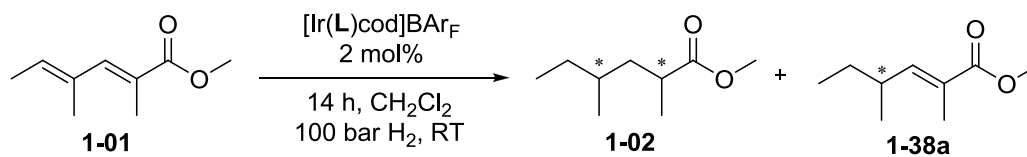


Abbildung 1.4.3.3.1 Ir-P,O-Komplexe **1-50** bis **1-57**.<sup>[32]</sup>

Diese Ir-Komplexe zeigten eine hohe Aktivität in der Hydrierung des konjugierten Diens **1-01**. Mit den Komplexen **1-50**, **1-52** und **1-57** konnte das Testsubstrat vollständig umgesetzt werden (Tabelle 1.4.3.3.1). Dies ist das erste Mal, dass Dienoat **1-01** in der asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung mit einem anderen Liganden als jenem von Burgess *et al.* (**L1-B**) und einer Katalysatorbeladung von 2 mol% vollständig zum gewünschten Produkt umgesetzt werden konnte.

**Tabelle 1.4.3.3.1** Asymmetrische Hydrierung von Dienoat **1-01** mit Ir-P,O-Komplexen.

	Ir-Komplex	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	Umsatz 1-02:1-38a [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> 1-38a	<i>ee</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn/anti</i>	<i>dr</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn:anti</i>
1	1-50	>99	100:0	-	28/20	43:57
2	1-51	>99	100:0	-	84/26	60:40
3	1-52	97	77:20	61	78/45	45:55
4	1-53	55	29:26	25	5/5	34:66
5	1-54	81	43:38	38	20/5	40:60
6	1-55	95	35:60	76	80/4	64:36
7	1-56	82	56:26	53	51/1	34:66
8	1-57	>99	100:0	-	89/41	60:40

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Das durchgeführte Screening der Ir-P,O-Komplexe **1-50** bis **1-57** in der Hydrierung des Dienoat **1-01** zeigte bezüglich der Selektivität das bekannte Schema. So konnten teils hohe Enantiomerenüberschüsse für das *syn*-Produkt erhalten werden, jedoch waren die Diastereoselektivitäten durchwegs niedrig.

Der sterische Anspruch des Substituenten am Oxazolin, als auch die Iridiacyclusgrösse wurden bereits untersucht und als signifikant in der Hydrierung konjugierter Diene identifiziert. Es wurde deshalb vermutet, dass die Struktur der Phosphingruppe im Liganden ein Grund für diese tiefen Diastereoselektivitäten sein könnte. Das Carben in der Leitstruktur (**L1-B**) bildet den dritten grossen Unterschied im Vergleich zu den in der Gruppe Pfaltz etablierten P,N-Liganden. Der Einfluss dieses Teilstücks des Liganden sollte im folgenden Abschnitt der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden. Hierzu sollten neue bidentate Carben-Liganden hergestellt werden.

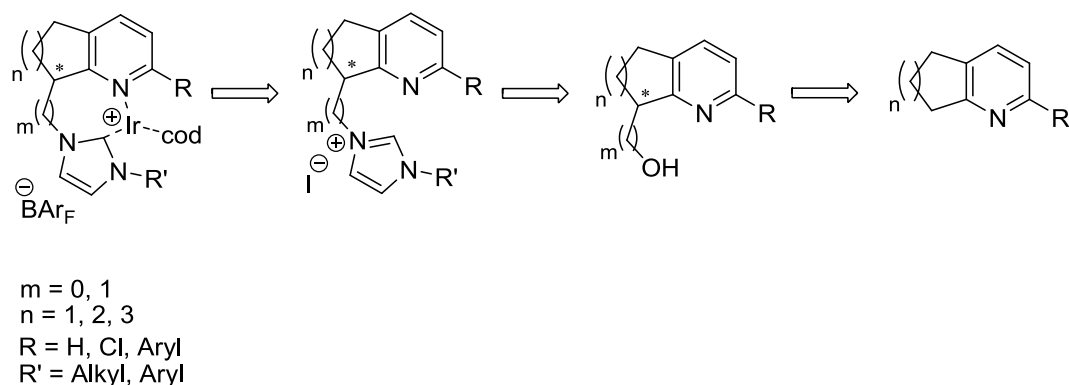
## 1.4.4 N-Heterocyclische Carbene

Die Entwicklung von chiralen Carben-Liganden für die asymmetrische Katalyse begann 1996 durch die Pionierarbeiten von Enders.<sup>[33]</sup> Es dauerte allerdings weitere 5 Jahre, bis der erste,

effiziente NHC-Katalysator von Burgess *et al.* publiziert wurde.<sup>[23]</sup> Seither hat sich dieses Gebiet rasant entwickelt und es gibt eine Vielzahl an Beispielen für chirale *N*-heterocyclische Carben-Liganden.<sup>[34]</sup>

Beim bislang einzigen literaturbekannten Liganden, welcher im Stande ist, solche konjugierten Systeme in der Ir-katalysierten Hydrierung quantitativ umzusetzen, handelt es sich um den NHC/Oxazolin-Liganden von Burgess *et al.*<sup>[15]</sup> Auf der Suche nach neuen NHC-basierten Ligandstrukturen stiessen wir auf die vielversprechende Kombination von NHC und Pyridin-Liganden in einem bidentaten System. Die analogen, in der Arbeitsgruppe Pfaltz entwickelten Phosphinit/Pyridin-Liganden erwiesen sich bereits in der stereoselektiven, Ir-katalysierten Hydrierung von multiplen Doppelbindungen, wie z.B. in der Seitenkette von Tocopherol, als ausgezeichnete Systeme.<sup>[1]</sup>

Diese neuen Liganden sind in Schema 1.4.4.1 dargestellt und sollten in den vier Positionen *m*, *n*, *R* und *R'* variabel sein.



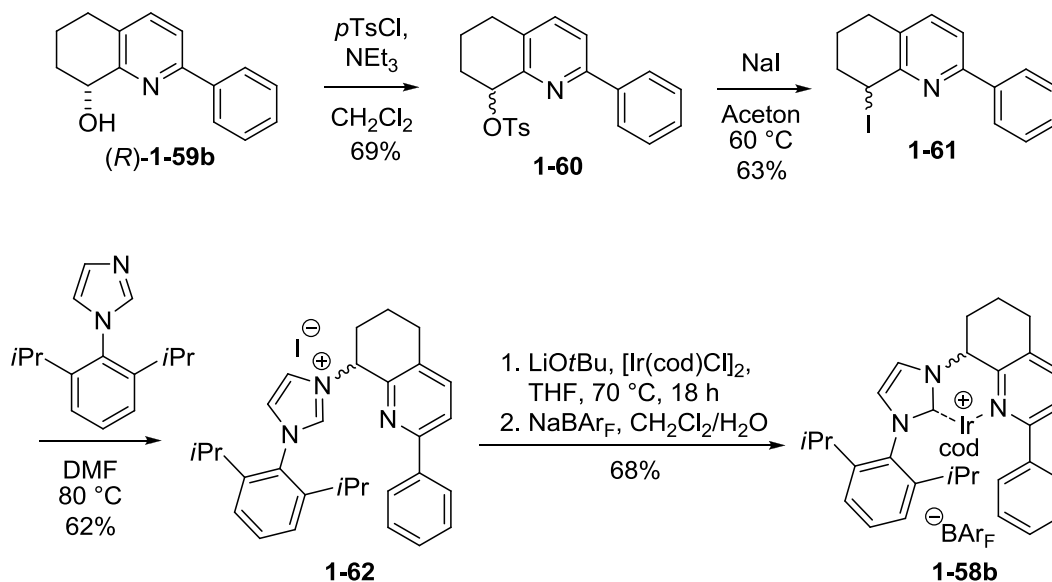
**Schema 1.4.4.1** Neue chirale NHC/Pyridin-Ir-Komplexe für die asymmetrische Hydrierung.

Es sollte versucht werden eine möglichst einheitliche Syntheseroute zu den 6- bzw. 7-gliedrigen Iridacyclen zu entwickeln. Die verfolgten Ansätze sind in den beiden folgenden Unterkapiteln beschrieben.

#### 1.4.4.1 6-gliedrige NHC/Pyridin Ir-Komplexe

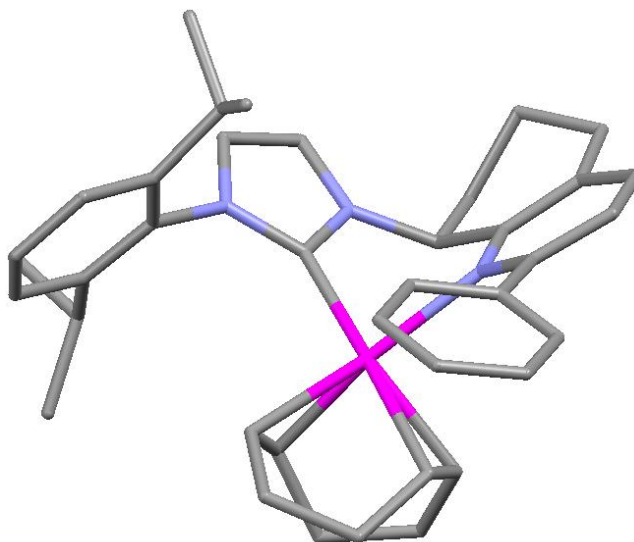
Ein erster Ansatz zur Synthese dieser neuen NHC/Pyridin-Liganden wurde in Analogie zu der von Burgess *et al.* entwickelten Syntheseroute zu **L1-B** durchgeführt. So sollte die Synthese des Ir-Komplexes **1-58b** ausgehend vom enantiomerenreinen Alkohol (*R*)-**1-59b** durchgeführt

werden (Schema 1.4.4.1.1). Allerdings findet bereits in der ersten Stufe der Synthese eine Racemisierung statt. Dennoch konnte gezeigt werden, dass solche Ligandsysteme über diese Syntheseroute gut zugänglich sind.



**Schema 1.4.4.1.1** Syntheseroute zum NHC/Pyridin Ir-Komplex **1-58b**.

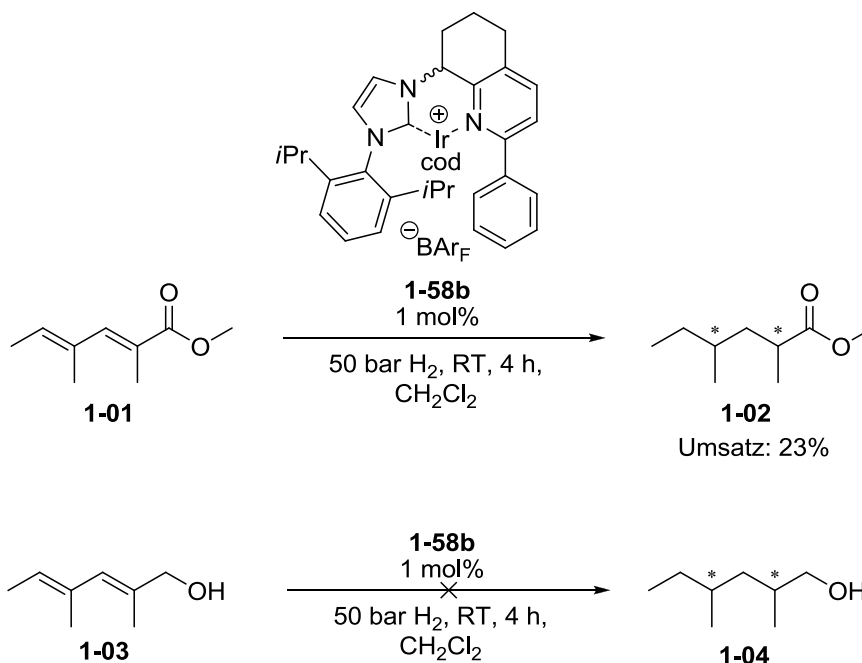
Obwohl der Ir-Komplex **1-58b** über diese Syntheseroute nur in racemischer Form erhalten wurde, konnten erste Experimente mit diesem neuen Katalysator wichtige Erkenntnisse liefern. Zudem konnten Kristalle des Ir-Komplexes **1-58b** erhalten werden, welche zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Die erhaltene Kristallstruktur mit einem R-Faktor von 2.41% ist in Abbildung 1.4.4.1.1 dargestellt.



**Abbildung 1.4.4.1.1** Kristallstruktur von **1-58b**.



Zur Ermittlung der Aktivität dieses neuen 6-gliedrigen NHC-Ir-Komplexes **1-58b** wurde dieser in der Hydrierung der Testsubstrate **1-01** und **1-03** eingesetzt (Schema 1.4.4.1.2). Interessanterweise konnte mit dem 6-gliedrigen NHC-Ir-Komplex **1-58b** in der Hydrierung des konjugierten Diens **1-01** im Gegensatz zu den 6-gliedrigen P,N-Ir-Komplexen unter den gleichen Reaktionsbedingungen (50 bar H<sub>2</sub>, 1 mol% Katalysator-Beladung, RT, 4 h) ein Umsatz (23%) erhalten werden.

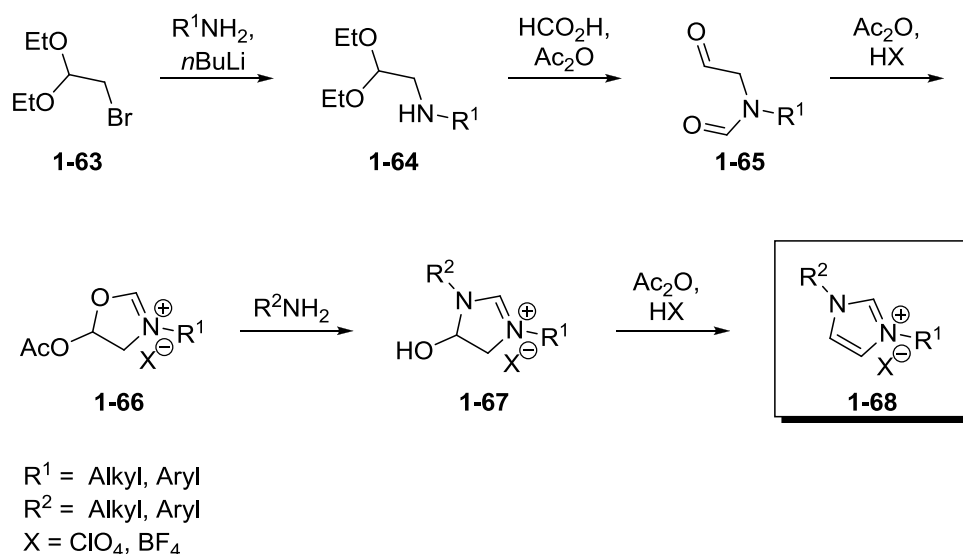


**Schema 1.4.4.1.2** Ir-Komplex **1-58** in der Hydrierung von **1-01** und **1-03**.

Bereits im ersten Screening des Dienoats **1-01** konnte gezeigt werden, dass 6-gliedrige Ir-Komplexe mit einem NHC/Oxazolin-System schwach aktiv sind (Tabelle 1.3.1.1). Aufgrund dieser Beobachtungen und durch die Arbeiten von Burgess *et al.* wurde vermutet, dass für den 7-gliedrigen NHC/Pyridin-Ir-Komplex eine noch weitaus höhere Aktivität als für die 6-Ring-Analoga in der Hydrierung des Dienoats **1-01** erhalten werden könnte.<sup>[15,23]</sup>

Eine weitere Beobachtung wurde in der Hydrierung des Allylalkohols **1-03** gemacht. Obwohl in der Hydrierung kein Umsatz erzielt wurde, konnte das Substrat **1-03** aus der Reaktionsmischung reisoliert werden. Dies war unter Verwendung der P,N-Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung nicht möglich, da unter den aciden Reaktionsbedingungen durch die Ir-Hydrate der Allylalkohol **1-03** zersetzt wurde.<sup>[20]</sup> Die Selektivität dieser neuen 6-gliedrigen NHC/Pyridin-Ir-Komplexe sollte in der Anwendung mit den enantiomerenreinen Katalysatoren bestimmt werden. Zu diesem Zweck wurde nach einem alternativen Syntheseweg zu diesen neuen NHC/Pyridin-Liganden gesucht. Eine Interessante Route zu solchen unsym-

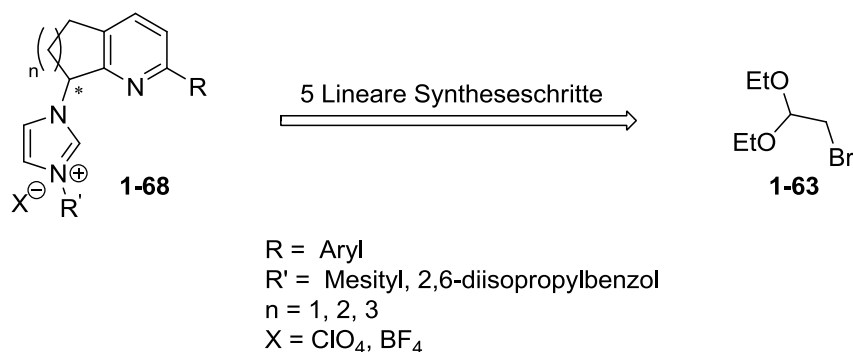
metrisch substituierten NHC-Verbindungen (**1-68**) wurde von Fürstner und Mitarbeitern vorgeschlagen (Schema 1.4.4.1.3).<sup>[34]</sup>



**Schema 1.4.4.1.3** Synthese von unsymmetrisch substituierten NHC-Verbindungen.<sup>[34]</sup>

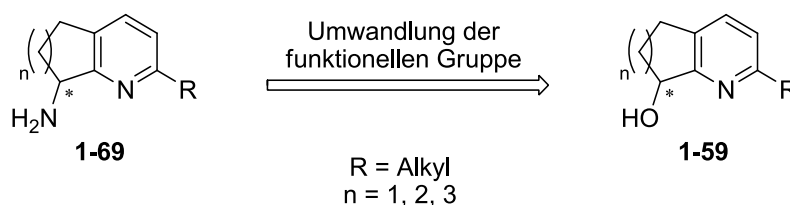
Diese führt ausgehend von Bromoacetaldehyd-Diethylacetal **1-63** über eine *N*-Alkylierung zum Amin **1-64**. Eine *N*-Formylierung unter gleichzeitiger Abspaltung des Diethylacetals ergibt das Formamid **1-65**. Nach Umsetzung zum Oxazolium-Salz **1-66** wird durch die Einführung des zweiten, enantiomerenreinenamins das Imidazolium-Salz **1-67** gebildet, welches unter sauren Bedingungen zum gewünschten Imidazolium-Salz **1-68** umgesetzt wird. Über diese Syntheseroute sollten auch die 6-gliedrigen NHC-Ir-Komplexe ausgehend vom entsprechenden primären Amin enantiomerenrein zugänglich sein.

Durch die Variation der drei Variablen Ringgröße, Pyridinsubstituent  $R$  und Imidazolsubstituent  $R'$  wäre über diese Syntheseroute eine grosse Bandbreite dieser neuen Liganden **1-68** zugänglich (Schema 1.4.4.1.4).



**Schema 1.4.4.1.4** Retrosynthese der neuen Liganden **1-68** nach Fürstner *et al.*<sup>[34]</sup>

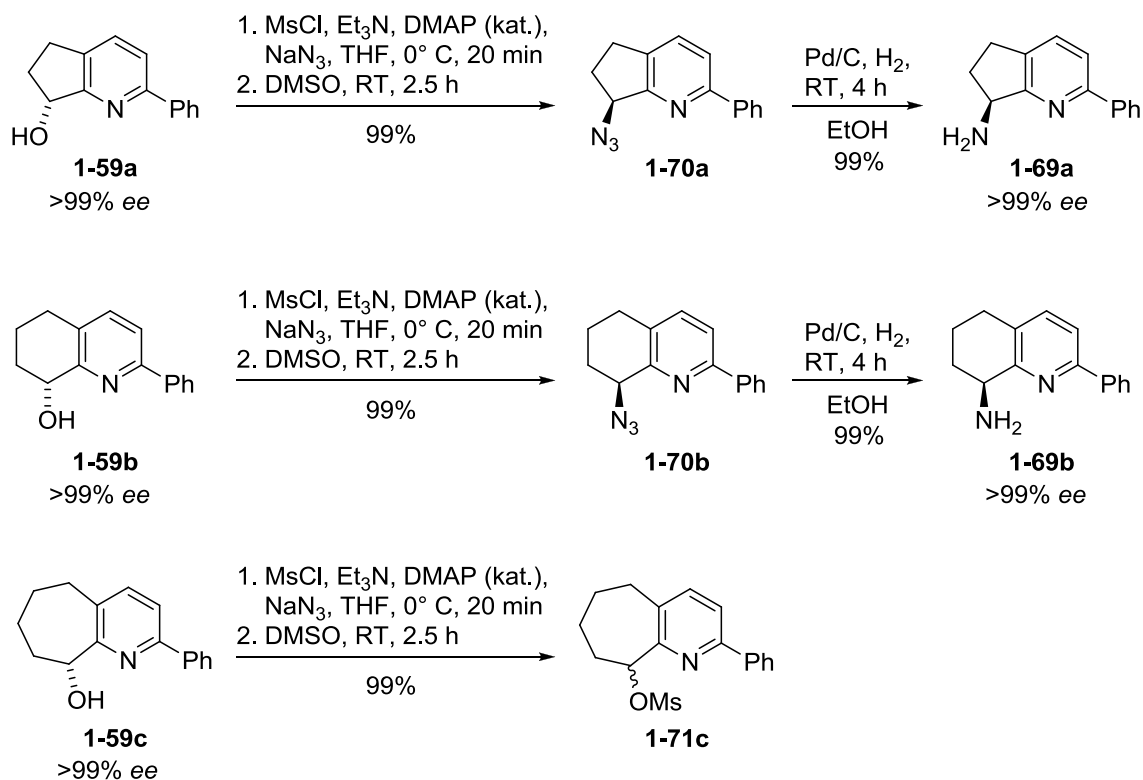
Zur erfolgreichen Synthese von Verbindungen des Typs **1-68** musste nun ein einfacher Zugang zu den chiralen Aminen **1-69** geschaffen werden. Da die Synthese der entsprechenden enantiomerenreinen Alkohole **1-59** im Multigramm-Massstab in der Gruppe Pfaltz bereits optimiert wurde,<sup>[36]</sup> sollten die Amine **1-69** ausgehend von diesen hergestellt werden (Schema 1.4.4.1.5).



**Schema 1.4.4.1.5** Retrosynthetische Analyse zur Herstellung der Amine **1-69**.<sup>[35,36]</sup>

Über eine racemisierungsfreie Umwandlung des chiralen Alkohols zum Amin in Verbindung **1-59** (R = H) wurde bereits von Uenishi *et al.* berichtet.<sup>[37]</sup> Diese Methode wurde aus Sicherheitsgründen leicht modifiziert und für unsere chiralen Alkohole **1-59** (R = Ph) angewandt. Dieser Sicherheitsaspekt betrifft die von Uenishi und Mitarbeitern berichtete Verwendung von Dichlormethan/DMSO (2:1) als Lösungsmittelgemisch in Kombination mit einem Überschuss an Natriumazid als Reagenz.<sup>[37]</sup> Eine solche Kombination von Azid und einem Polyhalogenmethan kann zur Bildung von Diazidomethan führen. Dieses ist sehr explosiv und kann, insbesondere beim Verdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, zu Explosionen führen.<sup>[38]</sup> Als Alternative wurde deshalb THF anstelle von Dichlormethan als Lösungsmittel gewählt. Die Umsetzung der chiralen Alkohole **1-59a** bis **1-59c** über diese modifizierte Methode mit THF ist in Schema 1.4.4.1.6 dargestellt.

Dabei wird der jeweilige Pyridinyl-Alkohol **1-59** in Anwesenheit eines Überschusses an  $\text{NaN}_3$  mesyliert. Das erhaltene Mesylat reagiert sofort unter Inversion mit  $\text{NaN}_3$  und kann dadurch nicht mehr mit den vorliegenden Chlorid-Ionen reagieren, was zu einer Racemisierung am stereogenen Zentrum führen würde.



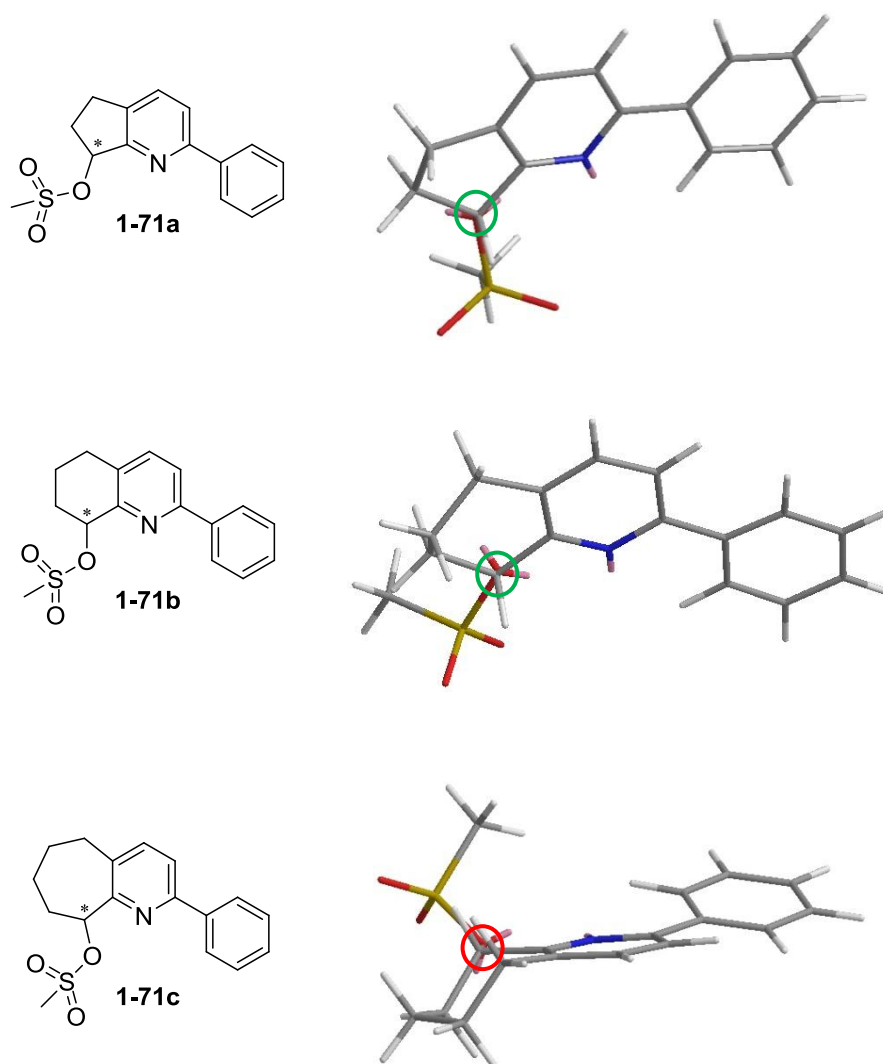
**Schema 1.4.4.1.6** Synthese der Amine **1-69** nach Uenishi.<sup>[37]</sup>

Die Synthese von **1-69a** und **1-69b** ausgehend vom entsprechenden enantiomerenreinen Pyridinyl-Alkohol **1-59a** oder **1-59b** verlief in zwei Stufen mit jeweils quantitativem Umsatz für beide Enantiomere der Alkohole **1-59a** oder **1-59b**.

Die Enantiomerenreinheit der Amine **1-69a** und **1-69b** wurde auf einer chiralen HPLC-Säule überprüft. Diese Messung ergab in beiden Fällen einen *ee*-Wert von >99%, wodurch eine Racemisierung am stereogenen Zentrum in der Reaktionssequenz ausgeschlossen werden konnte. Erstaunlicherweise konnten auf diese Weise beide Enantiomere des Tetrahydrocycloheptapyridinol **1-59c** nicht zum Azid umgesetzt werden (Schema 1.4.4.1.6). Stattdessen wurde das Mesylat **1-71c** isoliert. Eine plausible Erklärung für diese Beobachtung liefert die Betrachtung der 3D-Modelle der entsprechenden Mesylate **1-71a** bis **1-71c**. Die in Abbildung 1.4.4.1.2 dargestellten Modelle zeigen die in *ChemDraw-3D* mit dem MM2-Kraftfeld<sup>[39]</sup> berechnete energetisch stabilste, räumliche Anordnung der Mesylate **1-71a** bis **1-71c**.

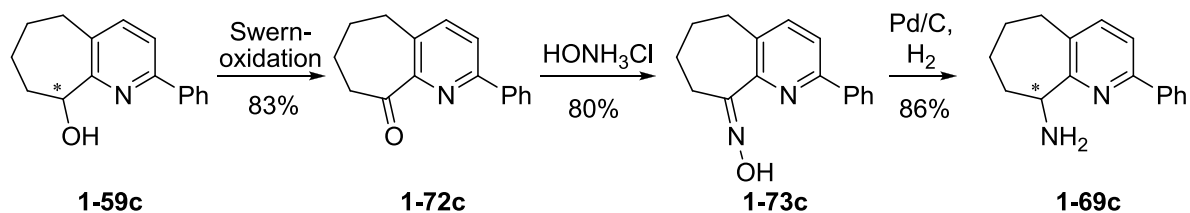
Die dreidimensionale Struktur zeigt eine Ansicht auf das Kohlenstoffatom der C-O-Bindung (durch einen Kreis markiert) in einem Winkel von ca. 180°. Dies entspricht dem Angriffswinkel des Nucleophils N<sub>3</sub><sup>-</sup> in der S<sub>N</sub>2-Reaktion zum entsprechenden Azid. Daraus ist ersichtlich, dass in Mesylat **1-71c** ein Angriff des Nucleophils aus diesem Winkel durch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe des 7-Rings verhindert ist. Bei Mesylat **1-71a** und **1-71b** ist hingegen in einem

Winkel von  $180^\circ$  zur C-O-Bindung genügend Platz für einen Angriff des Nucleophils vorhanden.



**Abbildung 1.4.4.1.2** 3D-Darstellung der Mesylate **1-71a** bis **1-71c**.

Zur Herstellung des Amins **1-69c** musste deshalb eine alternative Syntheseroute gewählt werden. Der racemische Alkohol **1-59** wurde zum Keton **1-72c** oxidiert und anschliessend zum Oxim **1-73c** umgewandelt. Das gewünschte Amin **1-69c** konnte durch eine Reduktion des Oxims **1-73c** mit Pd/C und Wasserstoff erhalten werden (Schema 1.4.4.1.7). Anschliessend wurden die Enantiomere von **1-69c** auf einer semipräparativen HPLC-Säule getrennt.



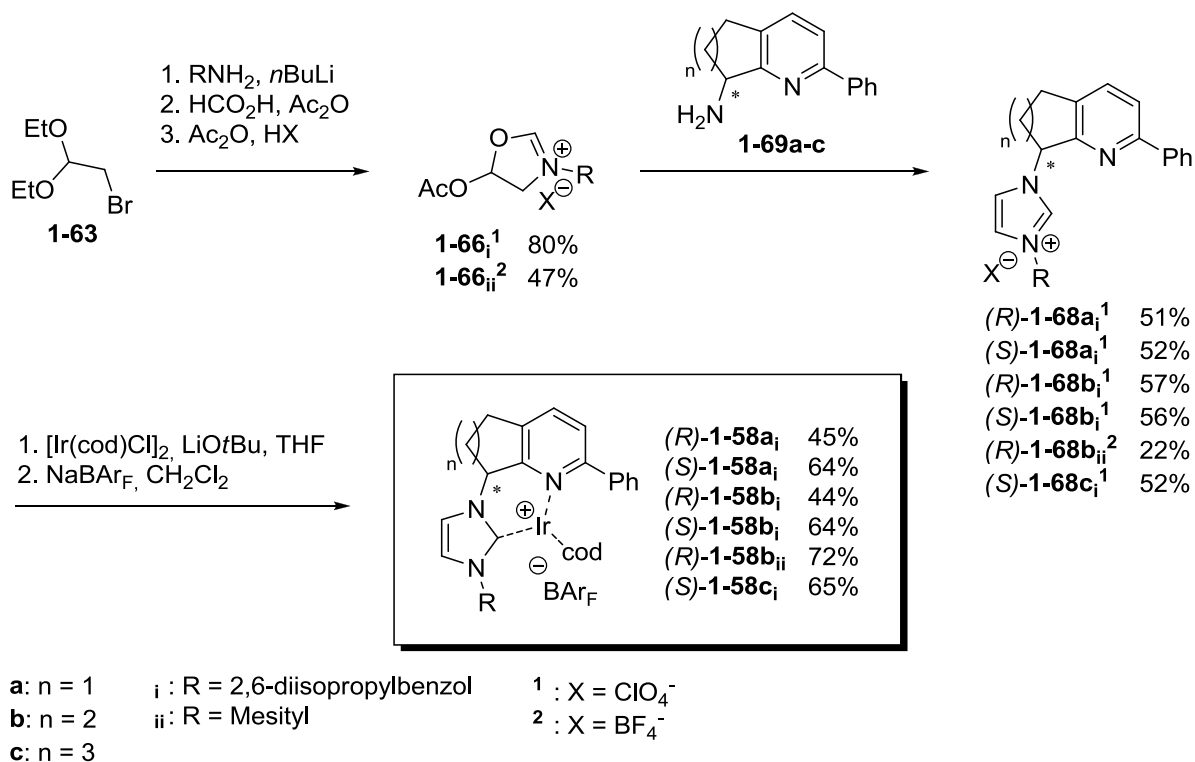
**Schema 1.4.4.1.7** Alternative Syntheseroute zum Amin **1-69c**.

Schliesslich konnte die Synthese von Verbindung **1-66** ausgehend von Bromoacetaldehyd Diethylacetal **1-63** nach einer Synthesevorschrift von Fürstner *et al.* durchgeführt werden.<sup>[35]</sup>

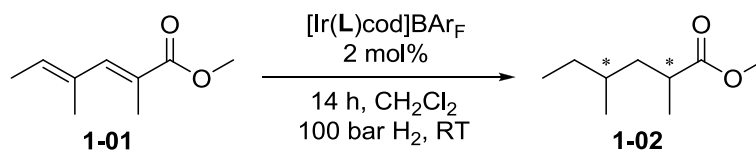
Das Perchlorat-Salz **1-66<sub>i</sub><sup>1</sup>** konnte mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Das Tetrafluorborat-Salz **1-66<sub>ii</sub><sup>2</sup>** wurde ebenfalls hergestellt. Allerdings konnte hier nur eine Ausbeute von 47% erhalten werden.

Diese Salze wurden in einem nächsten Schritt mit den chiralen Aminen **1-69a** bis **1-69c** umgesetzt. Ausgehend vom Perchlorat-Salz **1-66<sub>i</sub><sup>1</sup>** wurden Ausbeuten von 51–57% des Liganden **1-68** erhalten. Das Tetrafluorborat-Salz **1-66<sub>ii</sub><sup>2</sup>** ergab in der Umsetzung mit Amin **1-69b** eine Ausbeute von nur 22%. Da das Tetrafluorborat-Salz **1-66<sub>ii</sub><sup>2</sup>** im Unterschied zum Perchlorat-Salz **1-66<sub>i</sub><sup>1</sup>** im Substituenten R eine Mesityl-Gruppe besitzt, kann die jeweils schlechtere Ausbeute nicht eindeutig auf das Gegenion zurückgeführt werden.

Die Komplexierung und der Gegenionenaustausch zu den Ir-Komplexen **1-58** ergab moderate bis gute Ausbeuten von 44–72%. Mit dem Tetrafluorborat-Salz des Liganden konnte in der Komplexierung eine wesentlich höhere Ausbeute (72%) erhalten werden. Allerdings muss hier wiederum der Unterschied im Substituenten R zu den Perchlorat-Salzen beachtet werden, welcher aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs sicherlich einen entscheidenden Einfluss auf die Komplexierung hat.


**Schema 1.4.4.1.8** Synthese der NHC/Pyridin-Ir-Komplexe **1-58**.

Die neuen Ir-Komplexe **1-58** wurden zunächst in der Hydrierung des konjugierten Dienoats **1-01** getestet, jener Substratklasse, für welche die Entwicklung dieser neuen NHC/Pyridin-Liganden vorangetrieben wurde. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1.4.4.1.1 dargestellt. Das Substrat **1-01** konnte mit diesen neuen Ir-Katalysatoren unter den angegebenen Bedingungen kaum umgesetzt werden. Auch die erhaltene Diastereoselektivität war nur gering.

**Tabelle 1.4.4.1.1** Hydrierung von Dienoat **1-01** mit NHC/Pyridin-Komplexen.


	Ir-Komplex	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> [%] <sup>b)</sup> <i>syn:anti</i>
1	( <i>S</i> )- <b>1-58<sub>a<sub>i</sub></sub></b>	0	n.b.
2	( <i>R</i> )- <b>1-58<sub>b<sub>i</sub></sub></b>	23	33:66
3	( <i>R</i> )- <b>1-58<sub>b<sub>ii</sub></sub></b>	5	n.b.
4	( <i>S</i> )- <b>1-58<sub>c<sub>i</sub></sub></b>	19	62:38

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Für den entsprechenden Allylkohol **1-03** konnte nur mit dem Ir-Komplex (*S*)-**1-58c<sub>i</sub>** ein Umsatz von 43% zum gewünschten Produkt **1-04** beobachtet werden. Das gemessene Diastereomerenverhältnis betrug hierbei 66:34. Im Gegensatz zu den in der Gruppe Pfaltz etablierten P,N-Liganden wurde unter Verwendung der NHC/Pyridin-Liganden keine Zersetzung des Substrates **1-03** beobachtet.

Zur besseren Charakterisierung wurden diese neuen Ir-Komplexe **1-58** auch in der Hydrierung anderer, in der Gruppe Pfaltz verwendeter, Standardsubstrate eingesetzt. Die eingesetzten Substrate **1-S1** bis **1-S8** sind in Abbildung 1.4.4.1.3 dargestellt.

Im Gegensatz zu den konjugierten Dienen erwiesen sich die 6-Ring NHC/Pyridin-Ir-Komplexe als sehr aktiv in der Hydrierung der Standardsubstrate **1-S1** bis **1-S8** (Tabelle 1.4.4.1.2). Eine Ausnahme bildet das Imin **1-S3**. Der Substituent R am *N*-heterocyclischen Carben zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität als auch einen geringen Effekt bezüglich der Selektivität in der Hydrierung der verwendeten Testsubstrate. Ir-Katalysator **1-58b<sub>ii</sub>** mit einem Mesityl-Substituenten R am NHC lieferte durchgehend schlechtere Umsätze und meist einen geringeren Enantiomerenüberschuss. 2,6-Diisopropylbenzol schien, wie bereits im Fall des Liganden **L1-B** von Burgess *et al.*, ein guter Substituent in dieser Position R zu sein.

Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse in der asymmetrischen Hydrierung mit den Ir-Komplexen **1-58a<sub>i</sub>** und **1-58b<sub>i</sub>** sind meist sehr hoch und für die Substrate **1-S1**, **1-S2**, **1-S6** und **1-S7** sogar >91%. Verglichen mit allen getesteten, unterschiedlich substituierten Phosphiniten der Ligandklasse **1-74** wurden für das Substrat **1-S2** mit den Komplexen **1-58a<sub>i</sub>**–**1-58c<sub>i</sub>** höhere Selektivitäten erhalten. Die chirale Induktion dieser Carben-Liganden ist wie bei jenem von Burgess *et al.* (**L1-B**) sehr gross.<sup>[23]</sup> Dies ist sicherlich auf den bidentaten Liganden zurückzuführen, welcher die interne Rotation des chiralen Substituenten um die C-N-Achse blockiert. Solche NHC/Pyridin-Liganden **1-58** bilden auch gerade daher eine interessante Neuentwicklung, da in der asymmetrischen Katalyse mit Carben-Liganden eine hohe chirale Induktion oft nicht erreicht wird.<sup>[32]</sup>

Zum Vergleich mit den Phosphinit/Pyridin-Ir-Komplexen sind die entsprechenden Ergebnisse in der Hydrierung der Substrate **1-S1** bis **1-S8** mit den Komplexen **1-74** und **1-75** in Tabelle 1.4.4.1.2 dargestellt. Hier sind auch die für das jeweilige Substrat besten, je erzielten Ergebnisse bezüglich des Enantiomerenüberschusses mit solchen Phosphinit/Pyridin Ir-Komplexen gekennzeichnet. Dieser Vergleich zeigt, dass die NHC/Pyridin Ir-Komplexe meist ähnlich gute und in einigen Fällen sogar bessere Selektivitäten liefern.



Tabelle 1.4.4.1.2 Hydrierung der Substrate 1-S1 bis 1-S8 mit NHC/Pyridin-Komplexen.<sup>a),b)</sup>

Iridium Katalysator  
1 mol%

Substrat  $\xrightarrow{\hspace{10em}}$  Produkt

50 bar H<sub>2</sub>, RT, 4 h  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)

R = 2,6-Diisopropylbenzol  
R' = Mesityl

	(S)-1-58a <sub>i</sub>	(S)-1-58b <sub>i</sub>	(R)-1-58b <sub>i</sub>	(R)-1-58b <sub>ii</sub>	(S)-1-58c <sub>i</sub>	1-74	1-75
<b>1-S1</b>	U: >99% ee: 93% (S)	U: 99% ee: 95% (S)	U: 96% ee: 97% (R)	U: 80% ee: 97% (R)	U: 40% ee: 72% (S)	U: >99% ee: >99% <sup>d)</sup>	U: 20% ee: >99% <sup>d)</sup>
<b>1-S2</b>	U: >99% ee: 95% (R)	U: >99% ee: 95% (R)	U: >99% ee: 96% (S)	U: 68% ee: 78% (S)	U: >99% ee: 96% (R)	U: >99% ee: 92% <sup>d)</sup>	U: >99% ee: 87%
<b>1-S3</b>	U: 9% ee: 33% (R)	U: 8% ee: 24% (R)	U: 8% ee: 29% (S)	n.b.	U: 9% ee: 28% (R)	U: 26% ee: 0%	U: >99% ee: 67%
<b>1-S4</b>	U: 98% ee: 21% (S)	U: 96% ee: 36% (S)	U: >99% ee: 36% (R)	U: 97% ee: 33% (R)	U: 98% ee: 67% (S)	U: 98% ee: >99% <sup>d)</sup>	U: 18% ee: 43%
<b>1-S5</b>	U: 86% ee: 93% (R)	U: >99% ee: 86% (R)	U: >99% ee: 88% (S)	U: 44% ee: 91% (S)	U: >99% ee: 88% (R)	U: >99% ee: 96%	U: >99% ee: 90%
<b>1-S6</b>	U: >99% ee: 92% (R)	U: >99% ee: 91% (R)	U: >99% ee: 94% (S)	n.b.	U: >99% ee: 94% (R)	U: >99% ee: 57%	U: >99% ee: 95%
<b>1-S7</b>	U: >99% ee: 97% (S)	U: >99% ee: 94% (S)	U: >99% ee: 97% (R)	n.b.	U: >99% ee: 71% (S)	U: >99% ee: >99% <sup>d)</sup>	U: >99% ee: >99% <sup>d)</sup>
<b>1-S8<sup>c)</sup></b>	U: >99% ee: 63% (R)	U: >99% ee: 38% (R)	U: >99% ee: 45% (S)	n.b.	U: >99% ee: 37% (S)	U: >99% ee: 74%	U: 20% ee: 78%

a) Enantiomerenüberschüsse (*ee*) wurden mittels HPLC auf einer Säule mit chiraler stationärer Phase bestimmt; b) Umsätze (U) wurden auf einer GC-Säule mit achiraler stationärer Phase bestimmt; c) 1 bar H<sub>2</sub>; d) Höchster, je mit einem Phosphinit-Pyridinsystem erreichter Enantiomerenüberschuss in der Ir-katalysierten Hydrierung dieses Substrates.

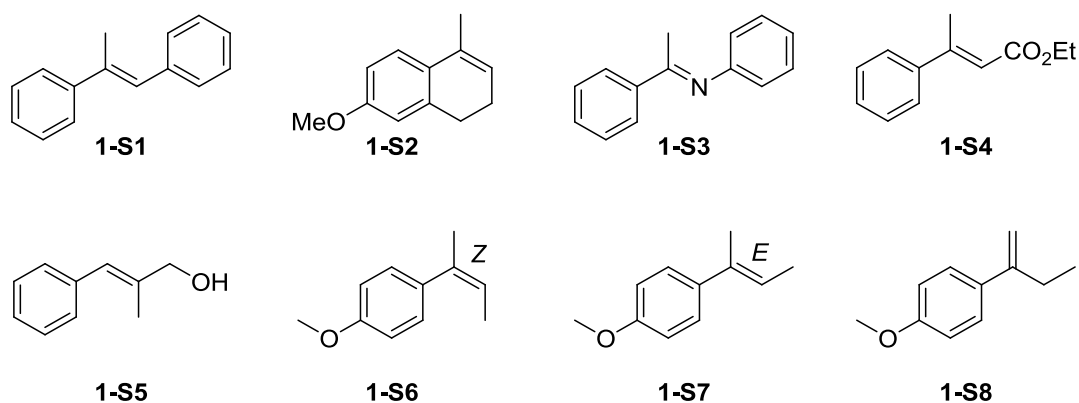


Abbildung 1.4.4.1.3 Verwendete Substrate in der Hydrierung mit den Ir-Komplexen 1-58.

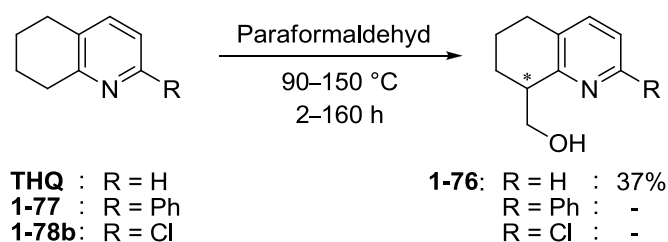
Der zusätzliche Vorteil dieser neuen Ir-Komplexe **1-58** liegt in der Tatsache, dass die während der Hydrierung gebildeten Ir-Hydride weniger sauer sind als jene von P,N-Ir-Komplexen.<sup>[20]</sup> Dadurch können mit den Katalysatoren **1-58** auch säurelabile Substrate erfolgreich hydriert werden.

Zur Erreichung des ursprünglich angestrebten Ziels, der selektiven Hydrierung von konjugierter Diene, sollten nun die 7-gliedrigen NHC/Pyridin Ir-Komplexe hergestellt werden.

#### 1.4.4.2 7-gliedrige NHC/Pyridin Ir-Komplexe

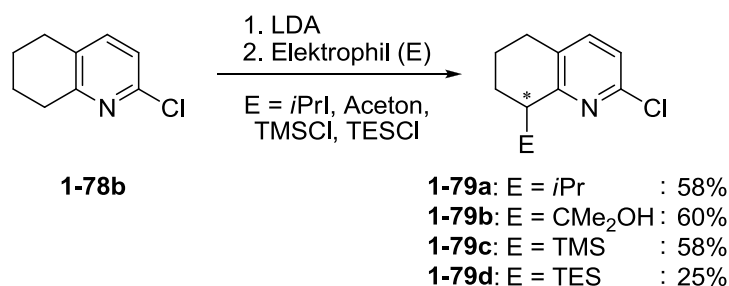
Crabb *et al.* berichteten über eine einfache Syntheseroute zu **1-76**.<sup>[40]</sup> Dabei wird Tetrahydroquinolin (THQ) zusammen mit Paraformaldehyd während 60–100 h bei 90 °C gerührt. Die Zielverbindung **1-76** kann so in 35–40% Ausbeute (Literaturwerte) erhalten werden. Die Reaktion ist bei erhöhter Temperatur (130 °C) bereits nach 4 h vollständig, allerdings wird unter diesen Bedingungen das disubstituierte Produkt gebildet.<sup>[40]</sup>

Jedoch können über diesen Syntheseweg ausgehend von den Verbindungen **1-77** und **1-78b** die gewünschten Produkte nicht erhalten werden. Auch unter drastischeren Reaktionsbedingungen (Mikrowelle, 150 °C, 2 h) konnte kein Umsatz zum jeweiligen gewünschten Produkt beobachtet werden (Schema 1.4.4.2.1).

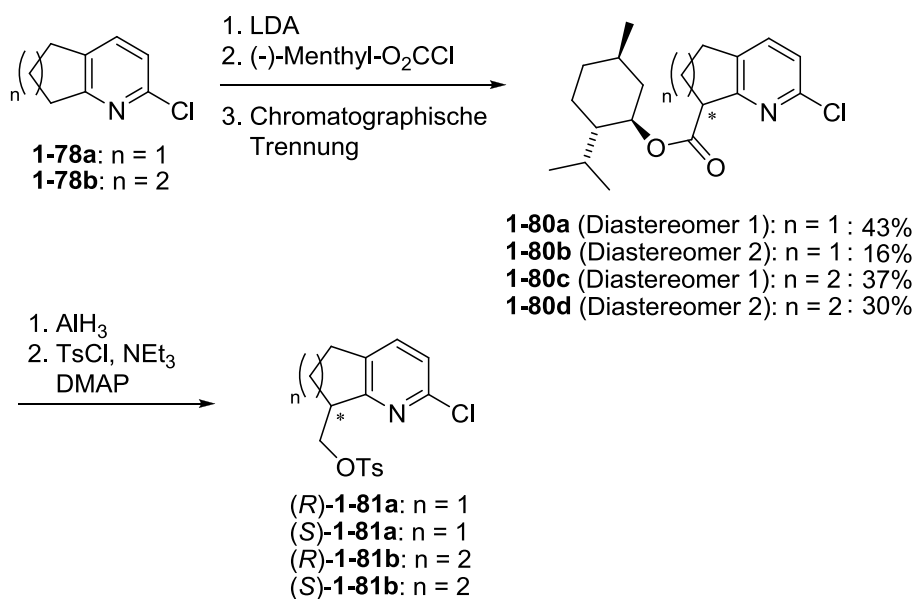


**Schema 1.4.4.2.1** THQ-Derivate in der Synthese mit Paraformaldehyd.

Da über diese Syntheseroute die am Pyridinring substituierten Verbindungen nicht umgesetzt werden konnten, sollte ein anderer Syntheseweg gefunden werden. Katsuki *et al.* konnten zeigen, dass die Umsetzung von Verbindung **1-78b** mit LDA und anschließender Zugabe eines Elektrophils E das gewünschte monosubstituierte Produkt in mässigen bis guten Ausbeuten liefert (Schema 1.4.4.2.2).<sup>[39]</sup>

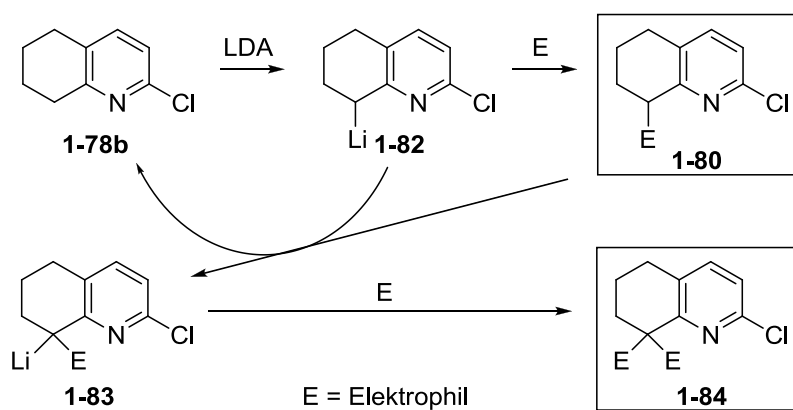

**Schema 1.4.4.2.2** Synthese nach Katsuki *et al.*<sup>[39a]</sup>

Insbesondere die Umsetzung der Substrate **1-78a** und **1-78b** mit (–)-Menthylchloroformat und die anschließende chromatographische Trennung der Diastereomere über Kieselgel erschien uns als sehr interessant (Schema 1.4.4.2.3).<sup>[39b]</sup> Die Standardvorschrift von Katsuki *et al.* beschrieb im zweiten Reaktionsschritt die Zugabe des Elektrophils zum Reaktionsgemisch bei –78 °C.<sup>[42]</sup>


**Schema 1.4.4.2.3** Synthese nach Katsuki *et al.*<sup>[39b]</sup>

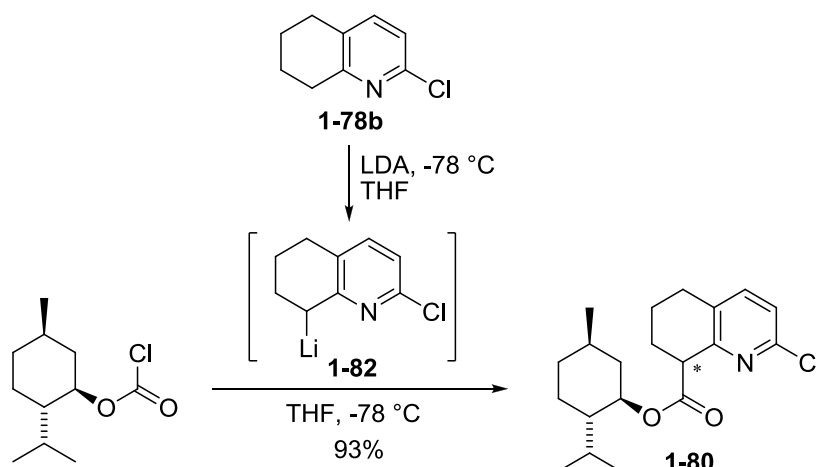
So wurden mehrere Versuche unternommen, nach der Vorschrift von Katsuki *et al.* die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden. LDA wurde für jeden Ansatz frisch hergestellt und es wurde jeweils ein geringer Überschuss an (–)-Menthylchloroformat verwendet. Jedoch erhielt man unter diesen, in der Literatur angegebenen, Bedingungen immer das disubstituierte Produkt. Bereits 1976 berichteten Hill *et al.* über die Bildung von Diester in der Synthese von THQ-Derivaten mit *n*BuLi und entsprechenden Elektrophilen.<sup>[43]</sup> Das acidere Proton in  $\alpha$ -Position zum (–)-Menthyl-Ester im monosubstituierten Produkt **1-80** wird

gegenüber jenem in Verbindung **1-78b** bevorzugt lithiiert. Dadurch kann ein zweites Molekül des (-)-Menthylchloroformat in **1-83** angreifen und das disubstituierte Produkt **1-84** bilden (Schema 1.4.4.2.4).



**Schema 1.4.4.2.4** Postulierter Mechanismus in der Synthese von Verbindung **1-84**.

Daher sollte in einem weiteren Versuch zur Synthese von **1-80** das Lithiumsalz zum Elektrophil hinzugegeben werden. Dies ist entgegen der allgemeinen Synthesevorschrift von Katsuki *et al.*, sollte aber nur das gewünschte monosubstituierte Produkt bilden.<sup>[41]</sup> Schema 1.4.4.2.5 zeigt, dass über diesen Syntheseweg das gewünschte Produkt **1-80** mit einer Ausbeute von 93% erhalten werden konnte.

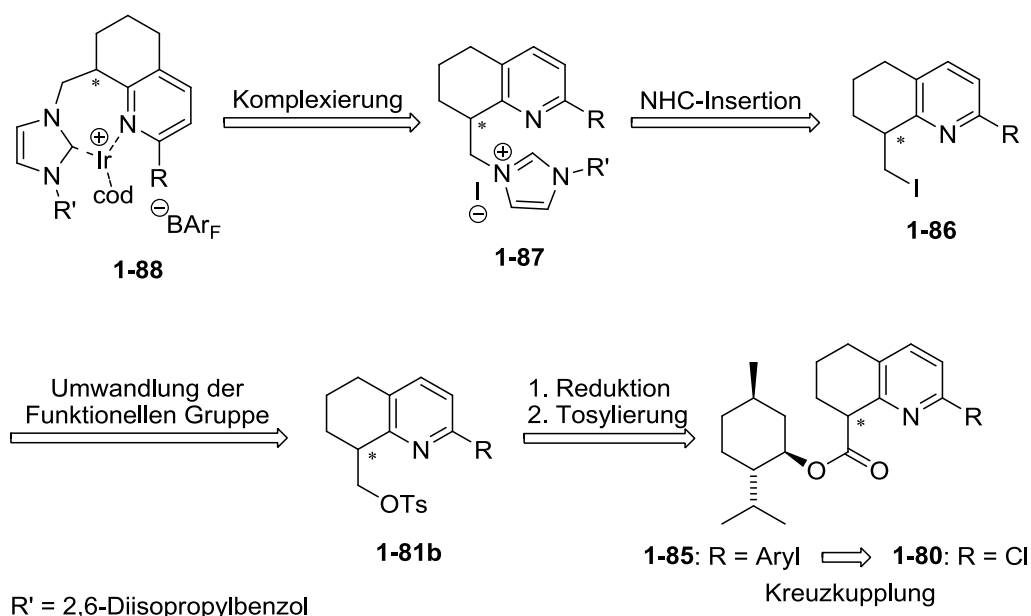


**Schema 1.4.4.2.5** Optimierte Syntheseroute zu Verbindung **1-80**.

In einem nächsten Schritt sollten nun die Diastereomere chromatographisch getrennt werden. Laut Katsuki *et al.* ist dies nur für kleine Mengen (ca. 0.1 mmol) mittels einer Dünnschichtchromatographie möglich.<sup>[39b]</sup> Bei grösseren Mengen (ca. 10.0 mmol) konnte durch eine

säulenchromatographische Trennung nur eine Anreicherung der Diastereomere mit einem *de*-Wert von 85–93% erhalten werden. Jedoch konnte Katsuki *et al.* nach Umsetzung zum Tosylat durch eine Umkristallisation enantiomerenreines Produkt erhalten.<sup>[39b]</sup>

Da jegliche Angaben zu den verwendeten Lösungsmitteln fehlen, musste zunächst ein geeignetes Laufmittelgemisch gefunden werden. Ein Lösungsmittelgemisch von 5 : 20 : 1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : *n*Hexan : EtOAc) erwies sich als am geeignetsten für die Trennung mittels einer Dünnschichtchromatographie. Weitere Versuche zur Trennung grösserer Substanzmengen wurden mittels MPLC unternommen. Dadurch konnten bei einer Beladung der Säule von 200 mg der diastereomeren Verbindung **1-80** und einem Laufmittelgemisch von 5 : 100 : 1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : *n*Hexan : EtOAc) das polarere Diastereomer **1-80c** mit einem *de*-Wert von >99% (HPLC) und einer Ausbeute von 23% erhalten werden. Die beiden Diastereomere überlagerten sich aufgrund des *tailing* auf der Säule dermassen, dass die restlichen 77% nur als leicht angereicherte Mischung des weniger polaren Diastereomers isoliert werden konnten. Die Trennung der Diastereomere musste schliesslich auf einer präoperativen HPLC-Säule durchgeführt werden. Laut Katsuki *et al.* sollte die Trennung der Diastereomere **1-80a** und **1-80b** des 5-Ring Analoga mittels Säulenchromatographie wesentlich einfacher sein.<sup>[39b]</sup> Die geplante Syntheseroute zu neuen NHC/Pyridin Ir-Komplexen ausgehend von Verbindung **1-80** ist in Schema 1.4.4.2.6 dargestellt.

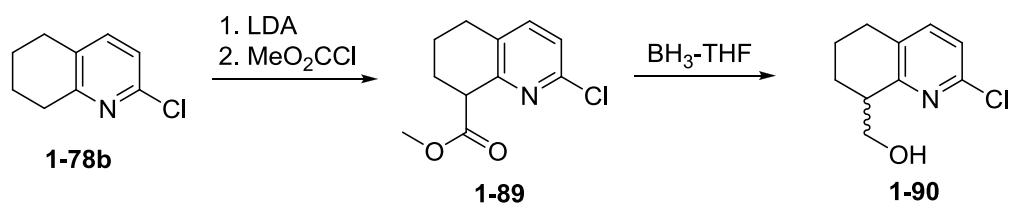


**Schema 1.4.4.2.6** Syntheseplan zum Ir-Komplex **1-88**.

Nach der chromatographischen Trennung der Diastereomere **1-80** sollten durch eine Kreuzkupplungsreaktion verschiedene Aryl-Substituenten in am Pyridinring eingeführt werden.

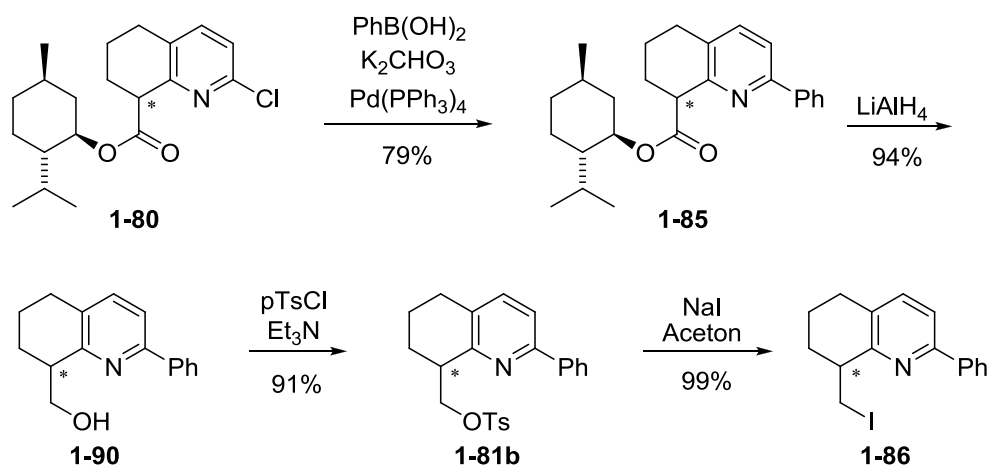
Anschliessende Reduktion des Esters und Umsetzung des Alkohols mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid sollte das entsprechende Tosylat **1-81b** ergeben. Nach Umsetzung zum Iodid **1-86** sollte in einem weiteren Reaktionsschritt mit dem entsprechenden Imidazol das Iodsalz **1-87** hergestellt werden. Die Komplexierung mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  und anschliessendem Anionenaustausch sollte schliesslich zum gewünschten Ir-Komplex **1-88** führen.

Eine alternative Syntheseroute führt über eine enzymatisch-kinetische Racematspaltung des Alkohols **1-90**. Dabei wurde ausgehend vom THQ-Derivat **1-78b** der Methyl-Ester **1-89** hergestellt. Nach Reduktion mit  $\text{BH}_3 \times \text{THF}$  konnte der primäre Alkohol **1-90** erhalten werden. Dieser Ansatz wurde aufgrund der im folgenden Teil aufgeführten Ergebnisse nicht weiter untersucht.



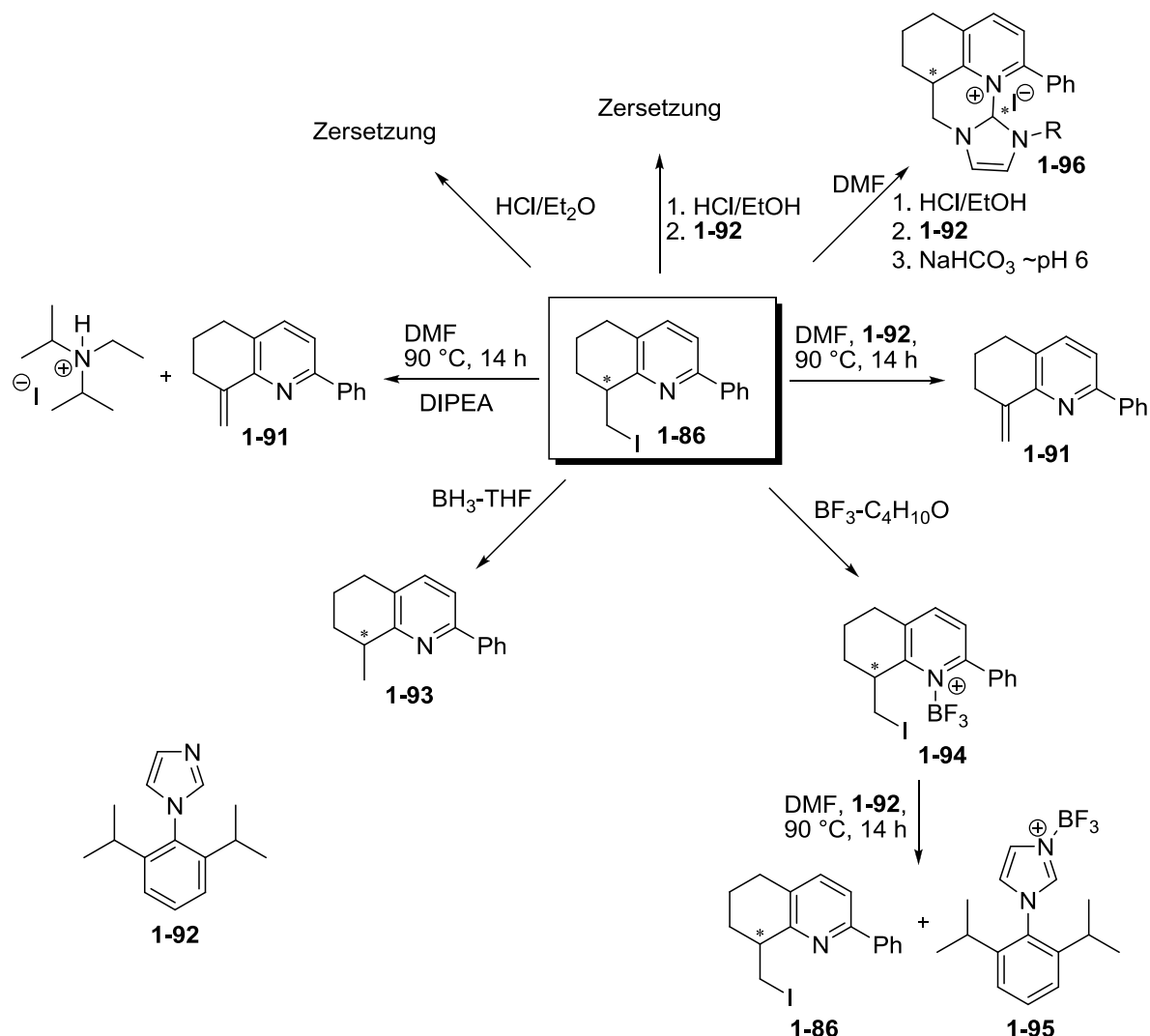
#### Schema 1.4.4.2.7 Alternative Syntheseroute über Alkohol **1-90**.

Nach der Trennung der Diastereomere **1-80** auf einer präparativen HPLC-Säule wurde eine Suzuki-Reaktion nach Hu *et al.* durchgeführt, wobei Ausbeuten von bis zu 79% erhalten wurden.<sup>[44]</sup> Im Anschluss zur Reduktion des Menthyl-Esters **1-85** durch  $\text{LiAlH}_4$  (94%) wurde der Alkohol zum Tosylat **1-81b** umgesetzt (91%). Ausgehend von Tosylat **1-81b** konnte die Jodverbindung **1-86** quantitativ erhalten werden (Schema 1.4.4.2.8).



#### Schema 1.4.4.2.8 Synthese zu den enantiomerenreinen Verbindungen **1-86**.

Im Schlüsselschritt zu Verbindung **1-87** erwies sich diese Syntheseroute jedoch als problematisch. So konnten über diese Route die Zielverbindung **1-88** nicht erhalten werden. Die unternommenen Versuche sind in Schema 1.4.4.2.9 dargestellt. Keiner dieser Versuche führte zum gewünschten Produkt.



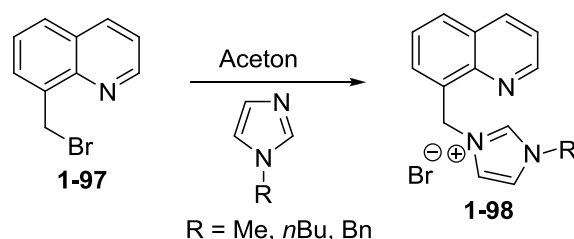
**Schema 1.4.4.2.9** Versuche zur nukleophilen Substitution ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) von **1-86** mit Imidazol **1-92**.

Unter den Standardbedingungen zur Synthese solcher NHC-Salze in DMF wurde anstelle des gewünschten Produktes die Bildung des exocyclischen Olefins **1-91** beobachtet. Die Bildung des Olefins **1-91** verläuft aufgrund der Deprotonierung des aciden Protons am stereogenen Zentrum in **1-86** durch das Imidazol **1-92**, wobei Iod als Abgangsgruppe fungiert.

Zunächst wurde vermutet, dass das Pyridin **1-86** reaktiver sei als das Imidazol **1-92** und somit ein Dimer ausbildet. Durch die Schützung des Pyridins **1-86** mittels  $\text{BF}_3$  und die anschließende Umsetzung der Verbindung **1-94** unter den Standard-Reaktionsbedingungen konnte diese Annahme widerlegt werden. Nach Isolation der beiden Verbindungen aus der Reaktion konnte die Übertragung der  $\text{BF}_3$ -Schutzgruppe von Verbindung **1-94** auf das

Imidazol **1-92** festgestellt werden. Um diese Nebenreaktion zur Verbindung **1-95** zu unterbinden, wurden einige Versuche unternommen die Reaktion unter sauren Bedingungen durchzuführen. Dabei wurde die Instabilität des Startmaterials unter zu stark sauren Reaktionsbedingungen beobachtet. So zersetzte sich Verbindung **1-86** schon nach kurzer Zeit in einer Lösung von HCl in Diethylether oder Ethanol. Wenn nun aber eine sofortige Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> bis zu einem pH von ca. 6 (pH-Papier) folgte, bildete sich erstaunlicherweise die Verbindung **1-96**.

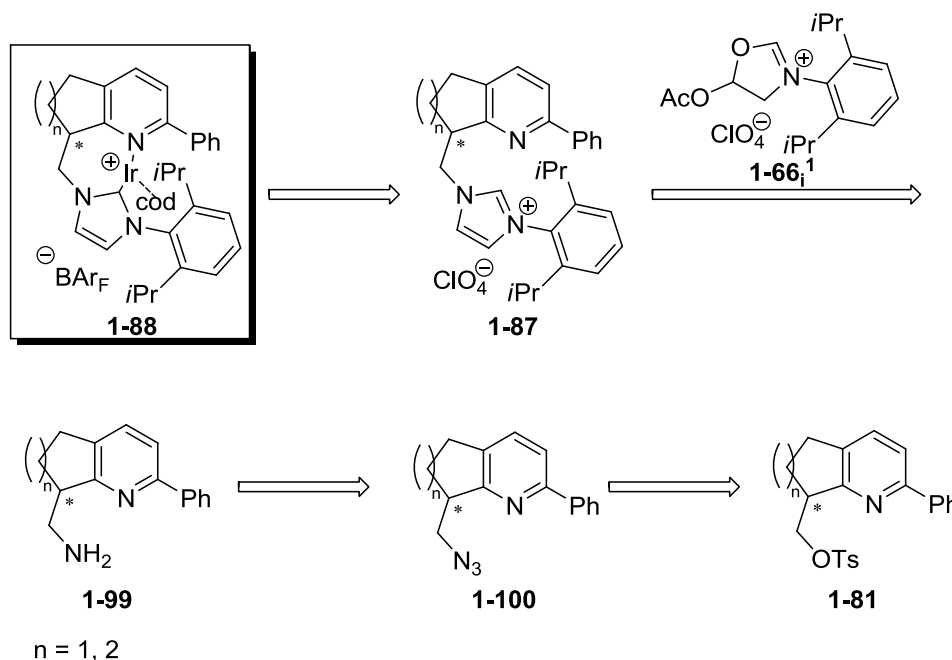
Xue *et al.* berichteten über eine ähnliche Synthese zu der NHC-Verbindung **1-98** (Schema 1.4.4.2.10).<sup>[45]</sup> In diesem Fall ist in Verbindung **1-97** aufgrund des quaternären Kohlenstoffatoms kein acides Proton in  $\beta$ -Stellung zum Brom vorhanden, wodurch eine Eliminierung nicht stattfinden kann.



**Schema 1.4.4.2.10** NHC-Ligand Synthese nach Xue *et al.*<sup>[45]</sup>

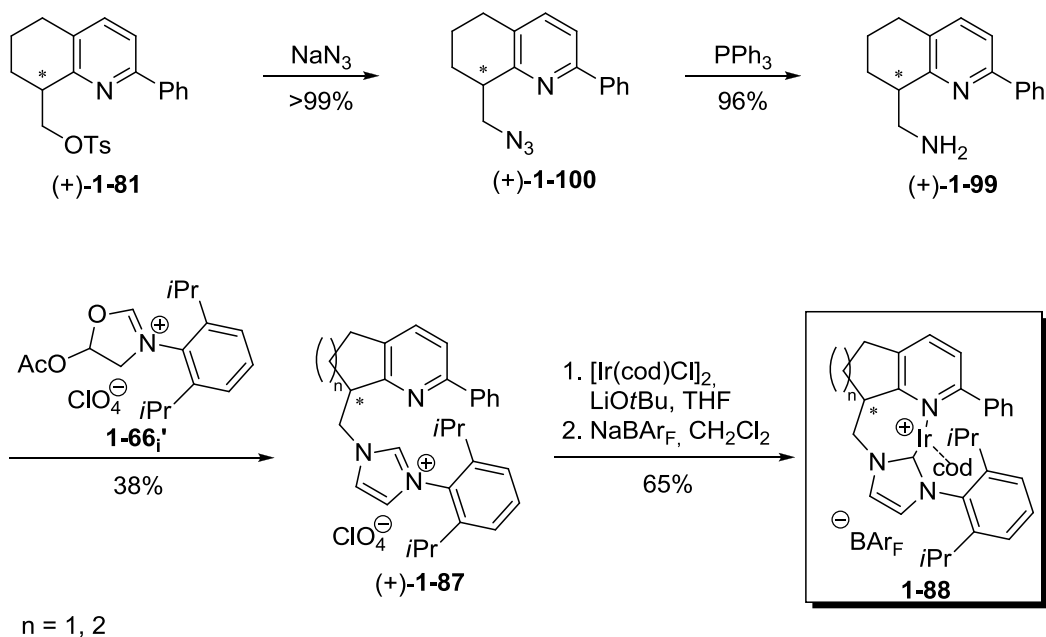
Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde beschlossen, eine neue Synthesestrategie zu diesen 7-gliedrigen NHC-Iridacyclen zu entwickeln. Hierbei wurde die im vorherigen Kapitel dieser Arbeit bereits vorgestellte Methode von Fürstner und Mitarbeitern zur Synthese der 6-gliedrigen NHC-Iridacyclen erfolgreich auf die 7-gliedrigen-Komplexe übertragen.<sup>[35]</sup> Der Synthesepfad ist in Schema 1.4.4.2.11 ausgehend vom enantiomerenreinen Tosylat **1-81** dargestellt.





**Schema 1.4.4.2.11** Syntheseroute nach der Methode von Fürstner *et al.*<sup>[35]</sup>

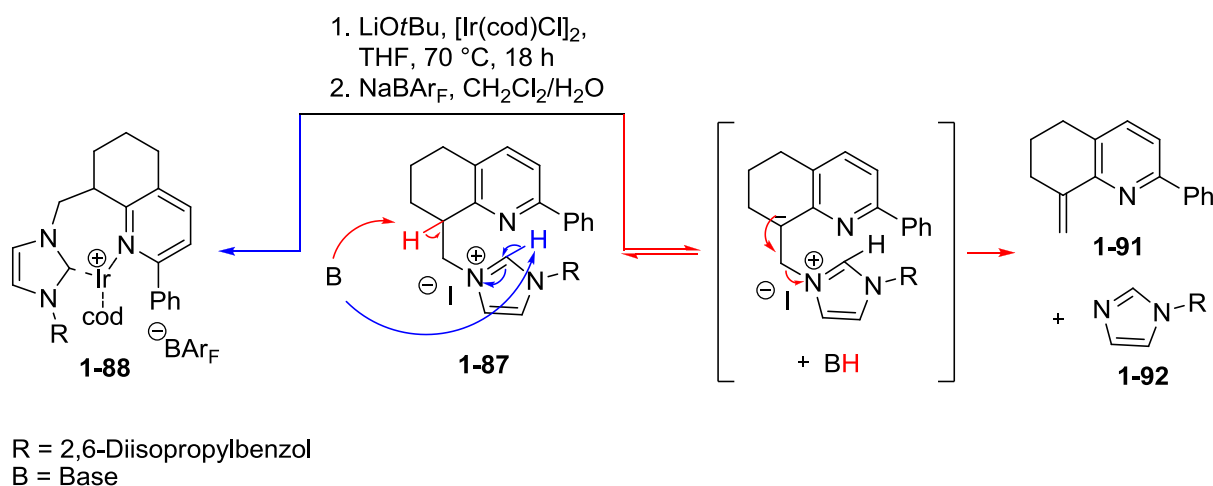
Die Synthese des Amins (+)-**1-99** verlief ohne Probleme in einer Gesamtausbeute von 95% ausgehend von (+)-**1-81** (Schema 1.4.4.2.12). Die Bildung des Perchloratsalzes (+)-**1-87** konnte mit einer Ausbeute von 38% durchgeführt werden. Der Ir-Komplex **1-88** konnte schliesslich mit einer Ausbeute von 65% erhalten werden. Allerdings handelt es sich beim isolierten Produkt um die racemische Verbindung **1-88**.



**Schema 1.4.4.2.12** Synthese des Ir-Komplex **1-88**.

Messungen am Polarimeter aller Zwischenprodukte und des Produktes in der Synthese des Liganden (+)-**1-87** zeigten eine optische Aktivität. Deshalb wurde eine vollständige Racemisierung auf einer dieser Stufen ausgeschlossen.

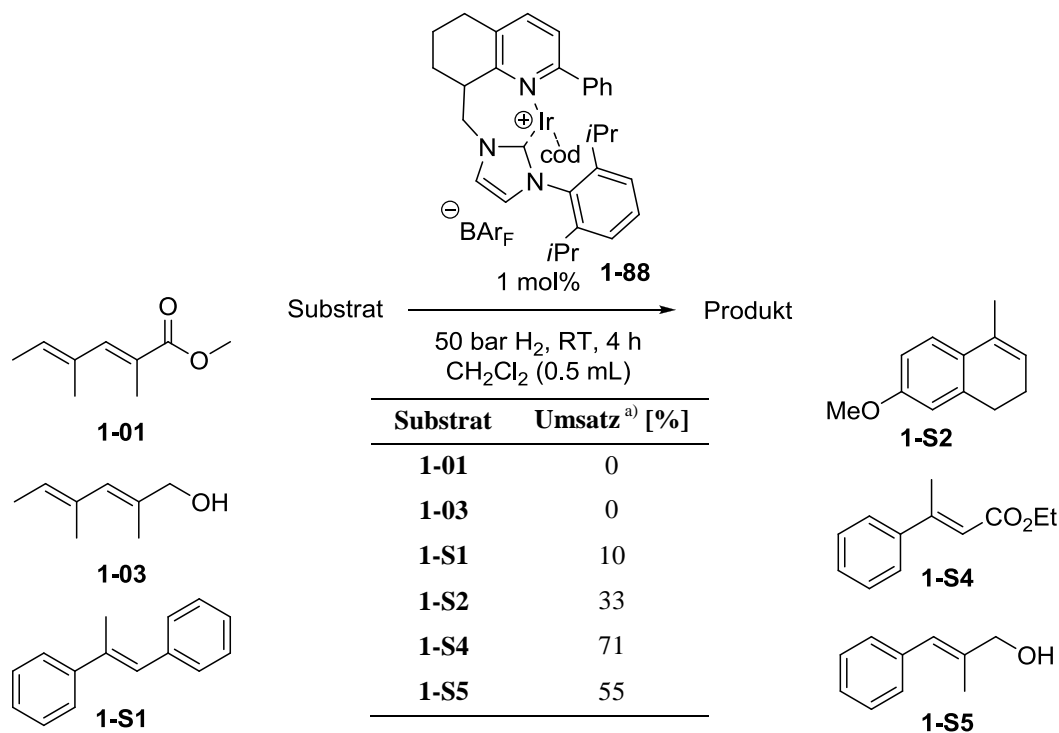
Es scheint, als ob diese in der Komplexbildung mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  aufgetreten ist. Da nach Standardbedingungen eine Base bei erhöhter Temperatur (70 °C) und langer Reaktionszeit (18 h) verwendet wird, kann die Eliminierung ( $\text{E1}_{\text{cb}}$ ) des Imidazols eine unerwünschte Nebenreaktion sein (Schema 1.4.4.2.13). Wie auch Iod, ist das Imidazoliumsalz eine gute Abgangsgruppe. Die beiden Mechanismen (rot und blau) scheinen folglich als mögliche Reaktionswege unter basischen Bedingungen. Nach erfolgter Deprotonierung in der Benzylposition kann das Anion entweder reprotoniert werden, und schliesslich den Komplex **1-88** bilden, oder Imidazol eliminiert werden.



**Schema 1.4.4.2.13** Postulierter Mechanismus in der Komplexbildung des Liganden **1-87**.

Obwohl der neue 7-gliedrige Iridacyclus **1-88** nur als Racemat isoliert werden konnte, wurden einige Substrate in der Hydrierung mit diesem Katalysator getestet um die katalytischen Eigenschaften des Komplexes besser einschätzen zu können. Insbesondere konjugierte Diene wurden eingesetzt, um das Potential dieser neuen Liganden für diese besondere Anwendung zu bestimmen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1.4.4.2.1 dargestellt.

Erstaunlicherweise konnte weder das Dienoat **1-01**, noch der Allylalkohol **1-03** mit dem 7-gliedrigen Iridacyclus **1-88** umgesetzt werden. Diese Beobachtung korreliert nicht mit den von uns gemachten Annahmen für ein optimales Ligandensystem zur Hydrierung konjugierter Diene.

**Tabelle 1.4.4.2.1** Ergebnisse der Hydrierungen mit dem racemischen Ir-Katalysator **1-88**.

a) Umsatz auf GC-Säule mit achiraler stationärer Phase bestimmt.

Auch für die anderen getesteten Standardsubstrate **1-S1**, **1-S2**, **1-S4** und **1-S5** wurden mit dem Ir-Katalysator **1-88** nur geringe bis mässige Umsätze erhalten. Aufgrund dieser geringen Aktivität dieses Ir-Komplexes, der aufwändigen Synthese und des noch nicht gelösten Problems der Stereokontrolle in der Komplexierung des Liganden **1-87** wurde entschieden, keine weiteren Untersuchungen in dieser Richtung zu unternehmen.

In diesem Unterkapitel wurden alle wichtigen und interessanten Parameter der Leitstruktur **L1-B** – der sterisch anspruchsvolle Substituent am Oxazolinring, der 7-gliedrige Iridiacyclus und der Carbenligand – systematisch variiert und deren Einflüsse untersucht. Dafür wurde eine Reihe von neuen Ir-Katalysatoren hergestellt. Trotzdem konnte das gesetzte Ziel, konjugierte Diene mit hoher Selektivität zu hydrieren, nicht in einer zufriedenstellenden Weise erreicht werden. Diesbezüglich muss am Burgess-Komplex eine weitere, noch nicht identifizierte Komponente vorhanden sein, die für die Hydrierung konjugierter Diene wichtig ist. Im Folgenden sollte eine andere Strategie untersucht werden, bei der nicht mehr der Katalysator, sondern das Substrat im Vordergrund stand.

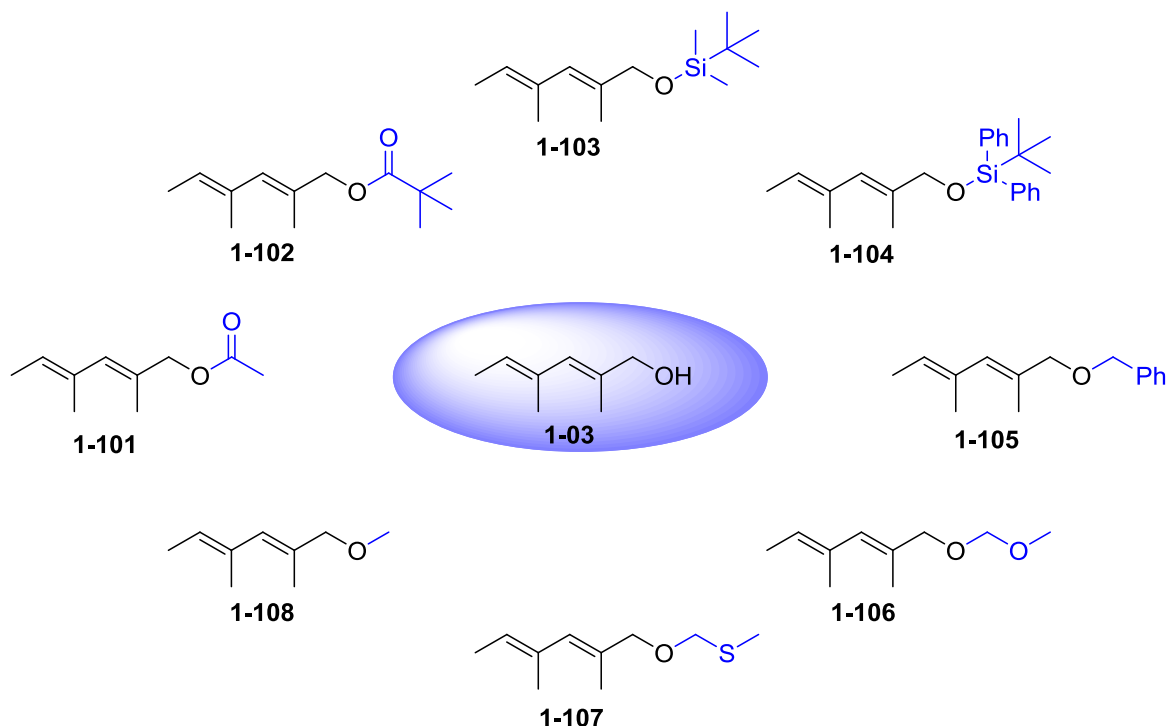
## 1.5 Weitere Testsubstrate für konjugierte Diene

Nach systematischer Variation des Katalysators sollte nun das Substrat variiert werden. Durch die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe am Allylalkohol **1-03** könnte eine säurekatalysierte Abspaltung verhindert und gute Ergebnisse mit P,N-Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung erzielt werden. Ebenso sind in manchen Naturstoffsynthesen Schutzgruppen notwendig. Es sollte deshalb untersucht werden, welche Schutzgruppe für diese Substratklasse die beste ist und in einer möglichen Anwendung verwendet werden sollte. Dabei sollten sowohl die Alkohole als auch die Carbonsäuren variiert werden.

### 1.5.1 Derivatisierung des Allylalkohols durch die Einführung von Schutzgruppen

Die zur Derivatisierung des Allylalkohols **1-03** zu verwendenden Schutzgruppen müssen zwei grundlegende Eigenschaften aufweisen. Einerseits sollte eine gewisse Säurestabilität vorhanden sein, damit keine Abspaltung der Schutzgruppe unter den durch die Ir-Hydride verursachten sauren Reaktionsbedingungen in der Hydrierung stattfindet. Andererseits sollte die Schutzgruppe auch unter Hydrierbedingungen stabil sein.

Des Weiteren dürfen die Reaktionsbedingungen zur Einführung der Schutzgruppe nicht sauer sein, da ansonsten bereits in diesem Reaktionsschritt der säurelabile Allylalkohol **1-03** zersetzt wird. Die in diesem Kapitel der vorliegenden Arbeit eingesetzten, durch Schutzgruppen am Allylalkohol **1-03** modifizierten konjugierten Diene sind in Schema 1.5.1.1 dargestellt.

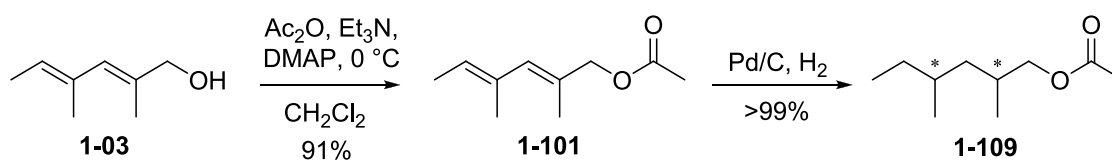


**Schema 1.5.1.1** Konjugierte Diene für die Ir-katalysierten Hydrierung.

Zunächst sollte durch Acetylierung des Allylalkohols **1-03** das Acetat **1-101** hergestellt werden. Diese Schutzgruppe ist preiswert und nach der Hydrierung einfach abzuspalten.

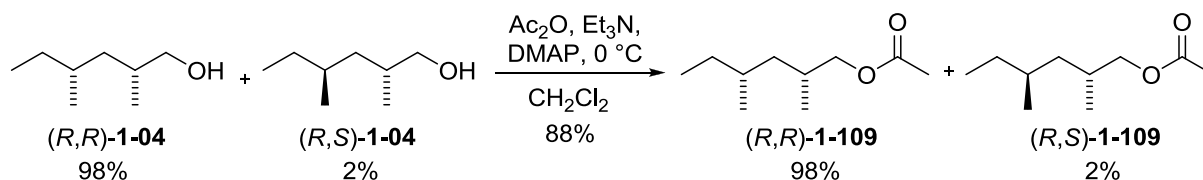
### 1.5.1.1 Acetat

Das in Schema 1.5.1.1.1 dargestellte Substrat **1-101** wurde zunächst mit Pd/C als Katalysator hydriert und das erhaltene Racemat **1-109** auf einer GC-Säule mit chiraler stationärer Phase getrennt. Es konnte eine gute Trennung der vier Isomere des Acetats **1-109** erreicht werden.



**Schema 1.5.1.1.1** Synthese von Acetat **1-101**.

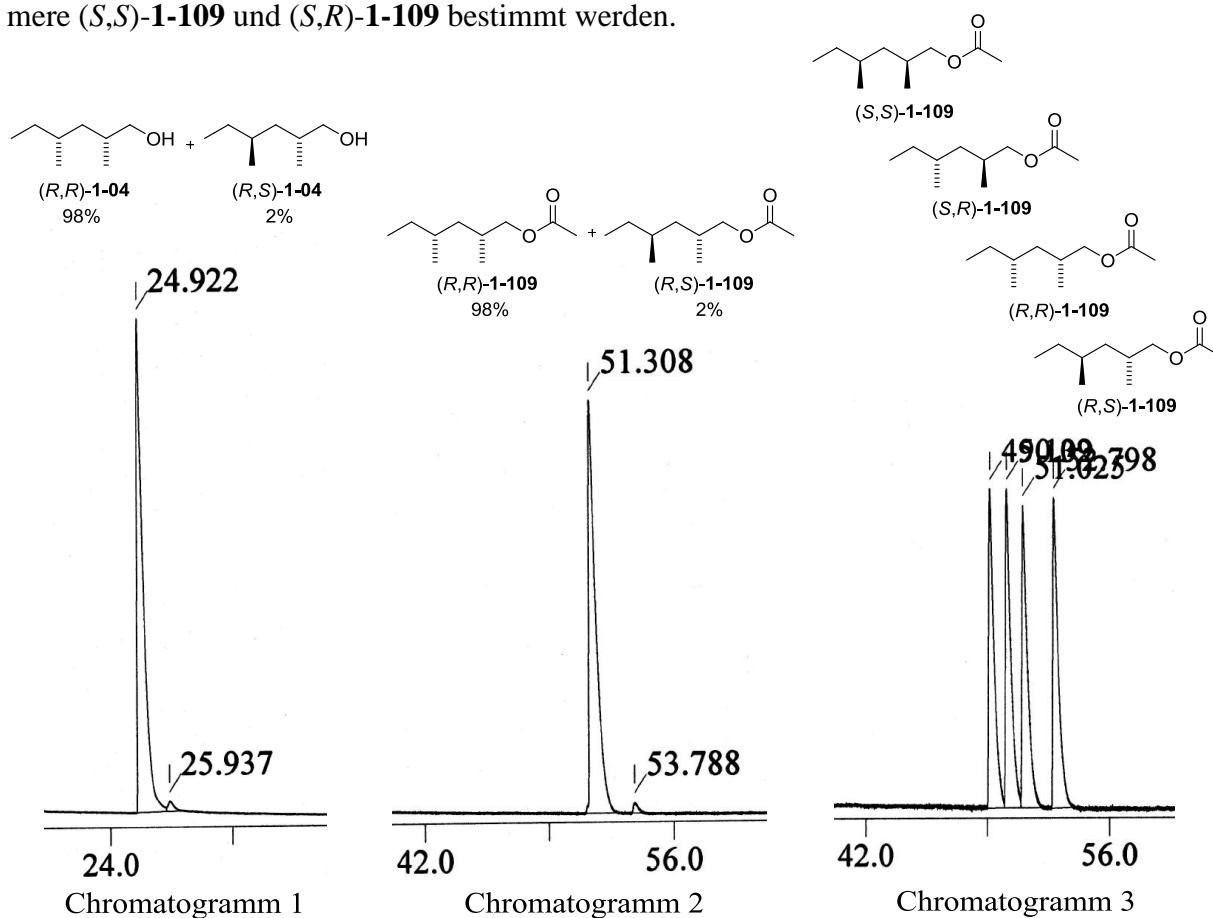
Ausgehend vom enantiomerenangereicherten gesättigten Alkohol (*R,R*)-**1-04** (94% *ee*), welcher aus einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Gademann vorhanden war, konnte das Acetat (*R,R*)-**1-109** als Vergleichssubstanz hergestellt werden (Schema 1.5.1.1.2).<sup>[46]</sup>



**Schema 1.5.1.1.2** Synthese des Acetat-Diastereomergemisches  $(R,R)$ -1-109/ $(R,S)$ -1-109.

Aufgrund der Tatsache, dass in der Synthese von  $(R,R)$ -1-04 ausgehend von enantiomerenreinem Startmaterial 2% des anderen Diastereomers gebildet wurden (Chromatogramm 1), konnten schliesslich alle vier Isomere des Acetats zugeordnet werden.

In Abbildung 1.5.1.1 sind diverse Gaschromatogramme dargestellt: Chromatogramm 1 zeigt das Diastereomergemisch  $(R,R)$ -1-104/ $(R,S)$ -1-104, Chromatogramm 2 zeigt das Diastereomergemisch  $(R,R)$ -1-109/ $(R,S)$ -1-109 und in Chromatogramm 3 sind alle Isomere der racemischen Verbindung 1-109 dargestellt. Dadurch konnten bereits die Isomere  $(R,R)$ -1-109 und  $(R,S)$ -1-109 zugeordnet werden. Anhand von Gaschromatogrammen aus der asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung von 1-101 konnten die Diastereomerenverhältnisse bestimmt, mit den chiralen Gaschromatogrammen verglichen und somit die jeweiligen Enantiomere  $(S,S)$ -1-109 und  $(S,R)$ -1-109 bestimmt werden.



**Abbildung 1.5.1.1.1** Gaschromatogramme 1–3.

Die in der Ir-katalysierten Hydrierung der neuen Derivate verwendeten Liganden sind in Abbildung 1.5.1.1.2 dargestellt.

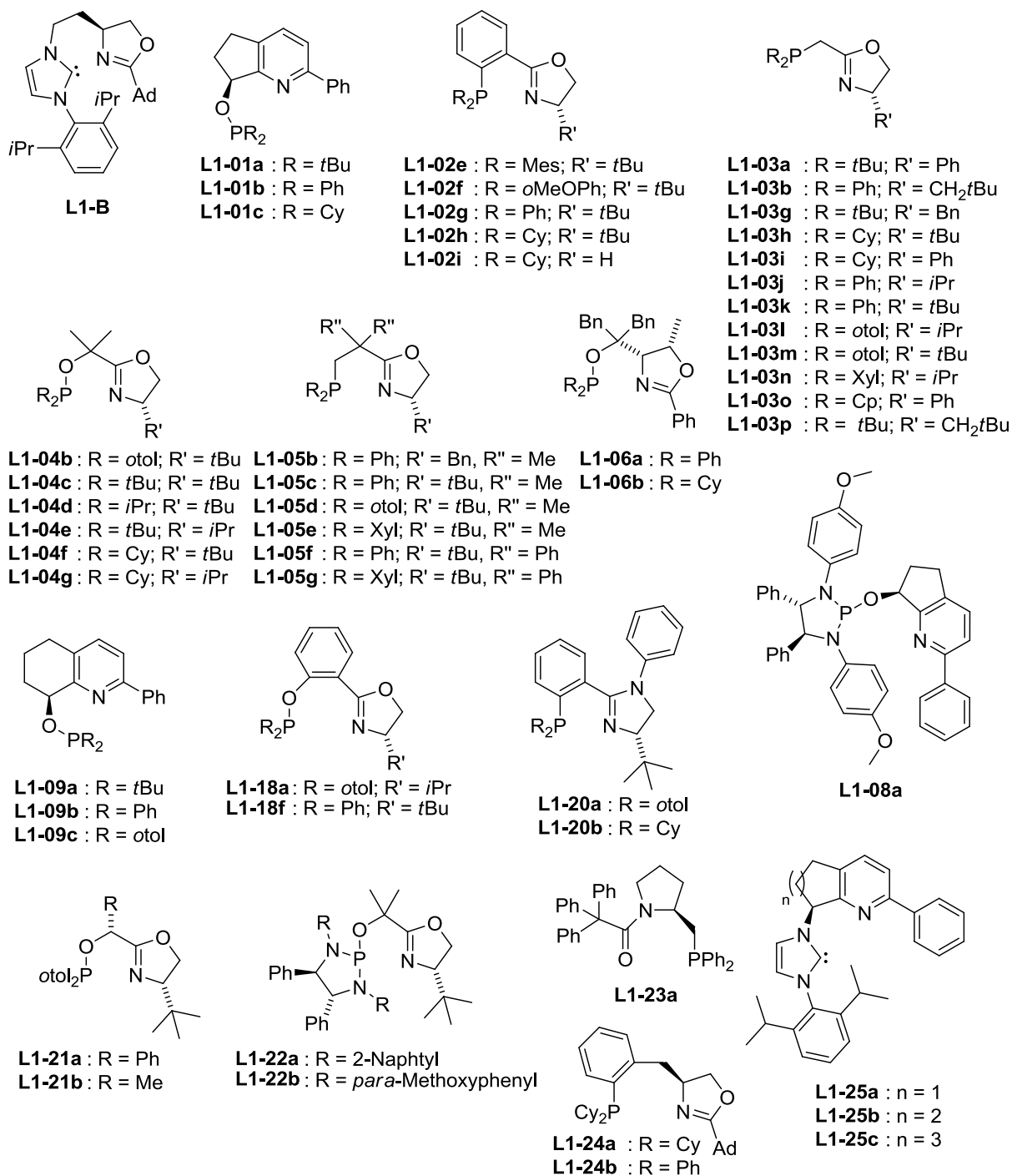
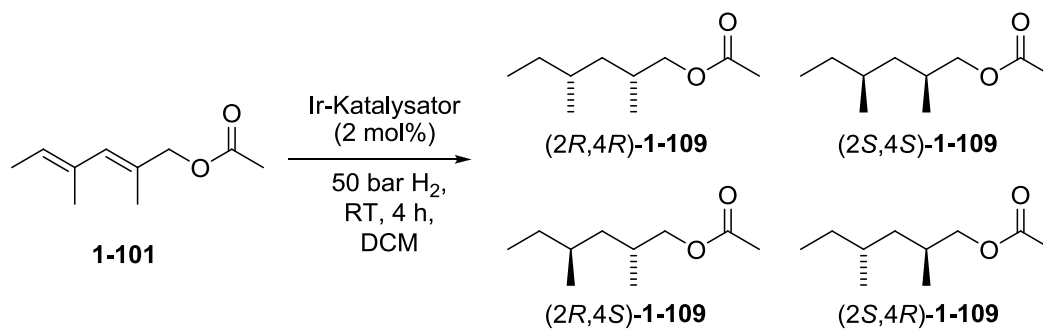


Abbildung 1.5.1.1.2 Verwendete Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung.

In der folgenden Tabelle 1.5.1.1.1 sind die in der Hydrierung des Acetats **1-101** erhaltenen Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 1.5.1.1.1 Ergebnisse aus der Hydrierung des Acetats **1-101**.



Ligand	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) [%] <sup>a)</sup>		<i>dr</i> ( <i>syn:anti</i> ) <sup>a)</sup>
L1-B <sup>b,c)</sup> ( <i>S</i> )	>99	78	( <i>S,S</i> )	88	( <i>R,S</i> ) 58:42
L1-B <sup>b,c)</sup> ( <i>R</i> )	>99	81	( <i>R,R</i> )	72	( <i>S,R</i> ) 63:37
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99	<b>97</b>	( <i>S,S</i> )	<b>95</b>	( <i>R,S</i> ) 55:45
L1-01b ( <i>S</i> )	>99	<b>92</b>	( <i>S,S</i> )	70	( <i>R,S</i> ) <b>76:24</b>
L1-02e ( <i>S</i> )	>99	11	( <i>R,R</i> )	93	( <i>S,R</i> ) 64:36
L1-02f ( <i>S</i> )	32	77	( <i>S,S</i> )	31	( <i>S,R</i> ) 66:34
L1-02g ( <i>S</i> )	>99	57	( <i>R,R</i> )	46	( <i>S,R</i> ) 29:71
L1-02h ( <i>S</i> )	>99	93	( <i>R,R</i> )	32	( <i>S,R</i> ) 57:43
<b>L1-03a</b> ( <i>S</i> )	>99	65	( <i>S,S</i> )	54	( <i>S,R</i> ) <b>16:84</b>
L1-03b ( <i>S</i> )	29	30	( <i>S,S</i> )	11	( <i>R,S</i> ) 27:73
L1-03g ( <i>S</i> )	95	75	( <i>R,R</i> )	35	( <i>R,S</i> ) 29:71
L1-03h ( <i>S</i> )	88	73	( <i>R,R</i> )	14	( <i>S,R</i> ) 31:69
L1-03i ( <i>R</i> )	88	72	( <i>S,S</i> )	4	( <i>R,S</i> ) 32:68
L1-03j ( <i>S</i> )	35	33	( <i>S,S</i> )	25	( <i>R,S</i> ) 20:80
L1-03k ( <i>S</i> )	85	45	( <i>S,S</i> )	30	( <i>S,R</i> ) 37:63
L1-03l ( <i>S</i> )	78	18	( <i>R,R</i> )	26	( <i>R,S</i> ) 24:76
L1-03m ( <i>S</i> )	81	47	( <i>R,R</i> )	6	( <i>S,R</i> ) 31:69
L1-04b ( <i>S</i> )	>99	97	( <i>R,R</i> )	74	( <i>S,R</i> ) 68:32
L1-04c ( <i>S</i> )	>99	92	( <i>R,R</i> )	91	( <i>S,R</i> ) 58:42
L1-04d ( <i>S</i> )	>99	42	( <i>R,R</i> )	34	( <i>S,R</i> ) 67:33
L1-04e ( <i>S</i> )	>99	71	( <i>R,R</i> )	53	( <i>S,R</i> ) 57:43
L1-04f ( <i>S</i> )	>99	17	( <i>R,R</i> )	5	( <i>S,R</i> ) 74:26
L1-04g ( <i>S</i> )	>99	87	( <i>R,R</i> )	14	( <i>R,S</i> ) 55:45
L1-05b ( <i>S</i> )	>99	41	( <i>S,S</i> )	21	( <i>R,S</i> ) 52:48
L1-05c ( <i>S</i> )	>99	88	( <i>S,S</i> )	60	( <i>R,S</i> ) 50:50
L1-05d ( <i>S</i> )	>99	94	( <i>S,S</i> )	42	( <i>R,S</i> ) 69:31
L1-05e ( <i>S</i> )	>99	82	( <i>R,R</i> )	55	( <i>S,R</i> ) 50:50
L1-05f ( <i>S</i> )	>99	33	( <i>R,R</i> )	87	( <i>R,S</i> ) 52:48
L1-05g ( <i>S</i> )	>99	81	( <i>R,R</i> )	85	( <i>R,S</i> ) 45:55
L1-06a ( <i>S,S</i> )	69 <sup>d)</sup>	80	( <i>S,S</i> )	27	( <i>S,R</i> ) 69:31
L1-06b ( <i>S,S</i> )	>99	73	( <i>R,R</i> )	43	( <i>S,R</i> ) 40:60
<b>L1-09c</b> ( <i>R</i> )	>99	51	( <i>S,S</i> )	90	( <i>S,R</i> ) 75:25



<b>L1-18a</b> ( <i>S</i> )	>99	3	( <i>S,S</i> )	38	( <i>S,R</i> )	43:57
<b>L1-18f</b> ( <i>S</i> )	>99	26	( <i>S,S</i> )	9	( <i>S,R</i> )	55:45
<b>L1-20a</b> ( <i>S</i> )	>99	57	( <i>R,R</i> )	73	( <i>S,R</i> )	29:71
<b>L1-20b</b> ( <i>S</i> )	>99	71	( <i>R,R</i> )	15	( <i>S,R</i> )	37:63
<b>L1-21a</b> ( <i>S,R</i> )	>99	32	( <i>R,R</i> )	60	( <i>S,R</i> )	73:27
<b>L1-21b</b> ( <i>S,R</i> )	>99	93	( <i>R,R</i> )	65	( <i>S,R</i> )	63:37
<b>L1-23a</b> ( <i>S</i> )	>99	76	( <i>R,R</i> )	65	( <i>R,S</i> )	63:37
<b>L1-24a</b> ( <i>S</i> )	>99	57	( <i>R,R</i> )	7	( <i>S,R</i> )	62:38
<b>L1-25a</b> ( <i>S</i> )	>99	92	( <i>S,S</i> )	1	( <i>S,R</i> )	50:50

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) 2 h Reaktionszeit; c) 1 mol% Katalysatorbeladung; d) Viele Nebenprodukte.

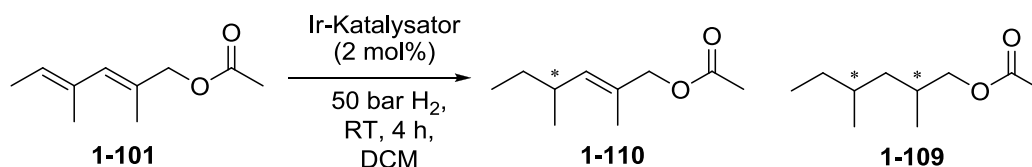
Das beste Ergebnis bezüglich Diastereoselektivität mit einem *dr* von 16:84 (*syn* : *anti*) wurde mit dem Phosphinomethyloxazolin-Liganden **L1-03a** erhalten. Allerdings war in diesem Fall der Enantiomerenüberschuss nur moderat (65% *ee* (*syn*); 54% *ee* (*anti*)). Bezogen auf die Enantioselektivität konnte mit dem Dihydropentapyridin-Phosphinit-Liganden **L1-01a** das beste Resultat erzielt werden (97% *ee* (*syn*); 95% *ee* (*anti*)). In diesem Fall ist allerdings das Diastereomerenverhältnis mit 55:45 (*syn* : *anti*) entsprechend gering.

Das ausführliche Screening des Acetats **1-101** zeigte, dass hier hohe Enantioselektivitäten erhalten werden können, aber im Allgemeinen meist eine niedrige Diastereoselektivität beobachtet wird. Diese scheint auch umso geringer, je höher die Enantiomerenüberschüsse ausgefallen sind. So wurde beispielsweise im Vergleich des Liganden **L1-01b** zum Liganden **L1-01a** ein geringerer *ee*-Wert von 92% für das *syn*-Produkt gemessen. Dieses wurde dann aber in einem höheren Verhältnis von 76:24 erhalten.

In der Hydrierung mit den Tetrahydrochinolin-Phosphinit-Liganden **L1-09a** und **L1-09b** wurde anstelle des gewünschten Produktes grösstenteils die  $\gamma,\delta$ -monohydrierte Verbindung **1-110** erhalten. Auch mit den Liganden **L1-22a**, **L1-22b** und (*S,S*)-**L1-21b** wurde dieses Zwischenprodukt beobachtet.

Der diastereomere Ligand (*S,R*)-**L1-21b** hingegen führte ausschliesslich zum vollständig gesättigten Acetat.

**Tabelle 1.5.1.1.2** Weitere Ergebnisse aus der Hydrierung des Acetat **1-101**.



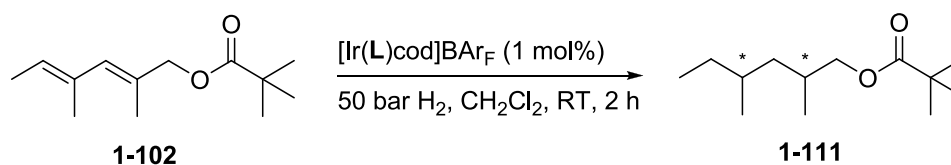
Ligand	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	1-110 [%] <sup>a)</sup>	1-109 [%] <sup>a)</sup>
L1-09a (S)	>99	92	7
L1-09a <sup>b)</sup> (S)	>99	89	10
L1-09a <sup>b,c)</sup> (S)	87	78	9
L1-09b (S)	>99	53	46
L1-21b (S,S)	>99	69	30
L1-22a (S,R,R)	>99	80	19
L1-22b (S,R,R)	97	51	46

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) 2 h Reaktionszeit; c) 1 mol% Katalysatorbeladung.

Diese interessante, selektive Monohydrierung im konjugierten Dien wurde weiter verfolgt. Eine ausführliche Diskussion dieser Arbeiten ist in Kapitel 1.6 aufgeführt.

Es wurde vermutet, dass eine sterisch anspruchsvollere Schutzgruppe einen positiven Effekt auf die Selektivität in der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung haben könnte. Folglich wurde in einem nächsten Schritt das Acetat durch die Pivaloyl-Schutzgruppe ersetzt. Der Pivaloyl geschützte Allylalkohol **1-102** wurde in der Hydrierung mit einer Auswahl der bereits zuvor für das Acetat verwendeten Liganden getestet (Tabelle 1.5.1.1.1). Auch hier wurde zunächst das Racemat der vier Isomere hergestellt und auf einer GC-Säule mit einer chiralen stationären Phase getrennt.

**Tabelle 1.5.1.1.3** Asymmetrische Hydrierung des Pivaloyl-geschützten Allylalkohol **1-102**.



Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>a)</sup> syn	ee [%] <sup>a)</sup> anti	dr (syn:anti) <sup>a)</sup>
L1-01a (S)	>99	93	92	52:48
L1-02e (S)	0	-	-	-
L1-03a (S)	96	44	82	73:27
L1-04b (S)	55	35	33	45:55
L1-25c (R)	>99	89	58	67:33

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Die Ergebnisse in Tabelle 1.5.1.1.3 zeigen, dass die sterisch anspruchsvollere Pivaloyl-Schutzgruppe keine erhöhte Selektivität in der Ir-katalysierten Hydrierung bewirkt. Im Gegenteil: Mit Ligand **L1-01a** wurde eine leicht schlechtere Selektivität beobachtet und mit Ligand **L1-02e** wurde kein Umsatz erzielt. Ligand **La-04b** ergab einen Umsatz von nur 55% bei wesentlich niedrigeren Enantiomerenüberschüssen und einem tieferen Diastereomerenverhältnis. Auch die Liganden **L1-03a** und **L1-25c** ergaben im Vergleich zum Acetat **1-101** in der Ir-katalysierten Hydrierung des Substrates **1-102** schlechtere Ergebnisse. Anders als erwartet zeigte der sterische Anspruch in dieser Position am Substrat eine Verschlechterung der Selektivität als auch der Aktivität bei den untersuchten Liganden.

### 1.5.1.2 Silylether

Silylether gehören zu den am meisten verwendeten Schutzgruppen für Alkohole.<sup>[47]</sup> Dies kommt daher, dass die Reaktivität für das Einführen und Abspalten dieser Schutzgruppen durch die Wahl der Substituenten am Siliziumatom moduliert werden kann. Speziell in mehrfach funktionalisierten Verbindungen sind die elektronischen und sterischen Eigenschaften einer Schutzgruppe für dessen selektive Einführung oder Abspaltung von grosser Wichtigkeit. Auf diese Parameter kann durch die Wahl der entsprechenden Silylschutzgruppen eingegangen werden.

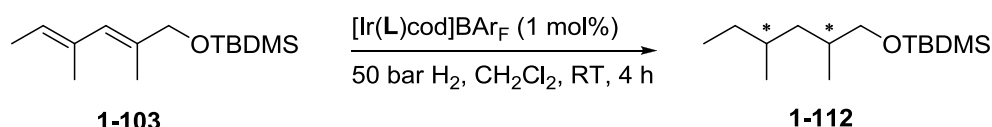
Die weit verbreitete und leicht abspaltbare Trimethylsilyl-(TMS)-Gruppe als Vertreter der Silylschutzgruppen kann aufgrund ihrer Säurelabilität hier nicht eingesetzt werden. Deshalb wurde zunächst *tert*-Butyldimethylsilyl-(TBDMS) am Allylalkohol **1-03** eingeführt und anschliessend in der Ir-katalysierten Hydrierung mit vier unterschiedlichen Ligandklassen (**L1-01** bis **L1-04**) getestet (Tabelle 1.5.1.2.1).

Substrat **1-103** konnte mit all diesen getesteten 6-gliedrigen Iridiazyklen vollständig zum gewünschten Produkt **1-112** umgesetzt werden. Die Isomere konnten auf keiner der zur Verfügung stehenden GC-Säule mit chiraler stationärer Phase getrennt werden, allerdings gelang die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse.

Ligand **L1-03a** als Vertreter der Fünfring-Chelat-Komplexe ergab mit einem *dr* von 14:86 für das *anti*-Produkt das beste Ergebnis (Tabelle 1.5.1.2.1).

Da die erhaltenen Diastereomerenverhältnisse niedriger sind, als jene, die Burgess *et al.* mit dem Liganden **L1-B** für den freien Alkohol **1-03** bei einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 97% *ee* erhalten hat (*dr*: 92:8 (*anti:syn*)), wurde beschlossen keine Entschützung und anschließende Derivatisierung zum Acetat durchzuführen um die *ee*-Werte zu bestimmen.

**Tabelle 1.5.1.2.1** Ir-katalysierte Hydrierung des TBDMS-geschützten Allylalkohols **1-103**.

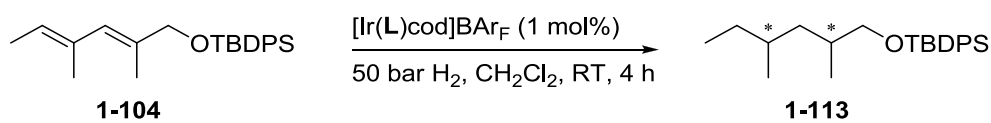


Ligand <sup>a)</sup>	Umsatz [%] <sup>b)</sup>	<i>dr</i> ( <i>syn:anti</i> ) <sup>c)</sup>
<b>L1-01a</b> ( <i>R</i> )	>99	64:36
<b>L1-02c</b> ( <i>S</i> )	>99	48:52
<b>L1-03a</b> ( <i>R</i> )	>99	<b>14:86</b>
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	>99	58:42

a) Die verwendeten Liganden sind in Abbildung 1.3.1.1 und 1.5.1.1.2 dargestellt; b) Umsatz wurde mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase bestimmt; c) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Durch die Einführung der *tert*-Butyldiphenylsilyl-(TBDPS)-Gruppe sollte eine weitere, sterisch noch anspruchsvollere Schutzgruppe eingeführt werden, welche aufgrund der chromophoren Phenylgruppen die Trennung der Isomere auf einer chiralen HPLC-Säule ermöglichen könnte.

Aufgrund der Erkenntnisse aus der Hydrierung des TBDMS-geschützten Allylalkohols **1-103** wurden bevorzugt Fünfring-Chelat Ir-Komplexe mit den Liganden **L1-03** getestet. Das erhaltene Hydrierprodukt **1-113** konnte auf keiner der zur Verfügung stehenden chiralen HPLC-Säulen getrennt werden. Die Verbindung wurde kaum von der stationären Phase zurückgehalten, so dass die injizierte Verbindung bereits mit der Totzeit der mobilen Phase eluierte. Zwar konnten nicht alle Isomere auf den zur Verfügung stehenden GC-Säulen getrennt werden, aber die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse gelang wiederum.

**Tabelle 1.5.1.2.2** Ir-katalysierte Hydrierung des TBDPS-geschützten Allylalkohols **1-104**.


Ligand <sup>a)</sup>	Umsatz [%] <sup>b)</sup>	<i>dr</i> ( <i>syn:anti</i> ) <sup>c)</sup>
<b>L1-01a</b> ( <i>R</i> )	>99	62:38
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99	62:38
<b>L1-02c</b> ( <i>S</i> )	>99	45:55
<b>L1-03a</b> ( <i>R</i> )	>99	19:81
<b>L1-03b</b> ( <i>S</i> )	>99	27:73
<b>L1-03d</b> ( <i>S</i> )	>99	29:71
<b>L1-03e</b> ( <i>S</i> )	>99	18:82
<b>L1-03f</b> ( <i>S</i> )	>99	19:81
<b>L1-03h</b> ( <i>S</i> )	>99	17:83
<b>L1-03j</b> ( <i>S</i> )	>99	15:85
<b>L1-03k</b> ( <i>S</i> )	>99	27:73
<b>L1-03m</b> ( <i>S</i> )	>99	42:58
<b>L1-03n</b> ( <i>S</i> )	>99	18:82
<b>L1-03o</b> ( <i>S</i> )	>99	23:77
<b>L1-03p</b> ( <i>S</i> )	>99	<b>13:87</b>
<b>L1-04a</b> ( <i>S</i> )	>99	36:64
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	>99	57:43

a) Die verwendeten Liganden sind in Abbildungen 1.3.1.1 und 1.5.1.1.2 dargestellt; b) Umsatz wurde mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase bestimmt; c) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

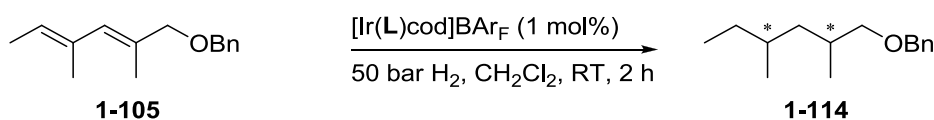
Die beste Selektivität in der Ir-katalysierten Hydrierung des TBDPS-geschützten Allylalkohols **1-104** wurde mit dem Liganden **L1-03p** erhalten. Allerdings blieb das Diastereomerenverhältnis mit 13:87 wiederum deutlich unter dem Ergebnis von Burgess *et al.* für den ungeschützten Allylalkohol **1-103**. Auch hier wurde aufgrund dieser Tatsachen auf eine aufwändige Derivatisierungen zur Bestimmung der *ee*-Werte verzichtet.

### 1.5.1.3 Ether

Ether gehören zu den am häufigsten verwendeten Schutzgruppen in der organischen Chemie und variieren vom einfachsten und zugleich stabilsten Methylether hin zum Benzylether, der aufgrund der einfacheren Abspaltung eine grössere Anwendung findet.

Es wurden Benzylether **1-105**, Methoxymethyl-(MOM) Ether **1-106**, Methyl-Thio-Methyl-(MTM)-Ether **1-107** und Methylether **1-108** in der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung getestet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1.5.1.3.1 bis 1.5.1.3.4 und die verwendeten Liganden in Abbildungen 1.3.1.1 und 1.5.1.1.2 dargestellt. Der Benzylether **1-105** konnte in den meisten Fällen vollständig umgesetzt werden. Allerdings wurden oft Nebenprodukte erhalten, welche vermutlich aus der Abspaltung der Benzylschutzgruppe und der anschliessenden Zersetzung des säurelabilen Allylalkohols **1-03** unter den durch die Ir-Hydride bedingten sauren Hydrierbedingungen hervorgingen.

**Tabelle 1.5.1.3.1** Hydrierung des Benzylether **1-105**.



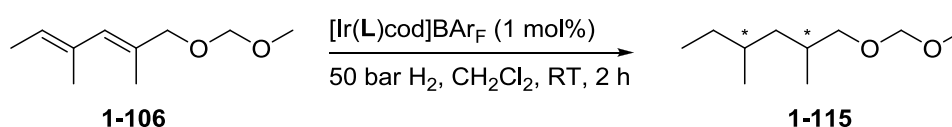
Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<b>1-114</b> [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> ( <i>syn:anti</i> ) <sup>a)</sup>
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99	25	86:14
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0 <sup>c)</sup>	n.b.
<b>L1-01a</b> ( <i>R</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0 <sup>c)</sup>	n.b.
<b>L1-02h</b> ( <i>S</i> )	21	2	33:67
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	26	3	43:57
<b>L1-09c</b> ( <i>S</i> )	>99	75	70:30
<b>L1-25a</b> ( <i>S</i> )	>99	74	71:29
<b>L1-25b</b> ( <i>S</i> )	86	37	68:32
<b>L1-25b</b> ( <i>R</i> )	62	17	57:43
<b>L1-25c</b> ( <i>R</i> )	25	3	31:69

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) vollständige Zersetzung c) 4 h, 2 mol% Kat.

Auch die erhaltenen Diastereomerenüberschüsse waren gering und lagen im Rahmen der bereits bei anderen Substraten beobachteten Werte. Interessanterweise erwies sich die Benzylschutzgruppe in einigen Fällen in der Ir-katalysierten Hydrierung als stabile Schutzgruppe und wurde nicht oder nur teilweise abgespalten. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Abspaltung der Benzylschutzgruppe in den meisten Fällen ein langsamerer Prozess als die Hydrierung ist, da der gesättigte Alkohol erhalten wurde. So wurde bei 2 h Reaktionszeit noch eine Ausbeute von 25% der geschützten Verbindung **1-114** bei vollständigem Umsatz erhalten, wohingegen bei Verdoppelung der Reaktionszeit eine vollständige Entschützung beobachtet werden konnte.

Der Methoxymethyl-(MOM)-Ether **1-106** als auch der Methylthiomethyl-(MTM)-Ether **1-107** konnten in der Hydrierung mit den verwendeten Ir-Katalysatoren nicht umgesetzt werden. Die MOM-Schutzgruppe scheint unter den sauren Reaktionsbedingungen in der Hydrierung nicht stabil zu sein. So wurde bei allen eingesetzten Liganden eine Abspaltung der Schutzgruppe in **1-106** und eine Zersetzung des freien Allylalkohols beobachtet (Tabelle 1.5.1.3.2).

**Tabelle 1.5.1.3.2** Asymmetrische Hydrierung des MOM-geschützten Allylalkohols **1-106**.

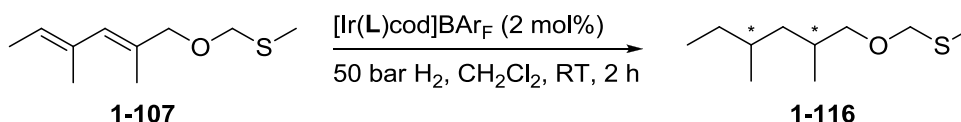


Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	1-115 [%] <sup>a)</sup>
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0
<b>L1-02e</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0
<b>L1-03a</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0
<b>L1-06a</b> ( <i>S,S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0
<b>L1-09c</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0
<b>L1-20a</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0
<b>L1-25a</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	0

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) Abspaltung der Schutzgruppe und Zersetzung.

Im Gegensatz dazu konnte MTM-Ether **1-107** nach der Hydrierung aus dem Reaktionsgemisch reisoliert werden. Mit den hier verwendeten Ir-Komplexen wurde keine Umsetzung des Substrates beobachtet (Tabelle 1.5.1.3.3). Es wird vermutet, dass Verbindung **1-107** über das Schwefelatom an den Ir-Katalysator koordiniert und so den Katalysator deaktiviert.

**Tabelle 1.5.1.3.3** Asymmetrische Hydrierung des MTM-Ether **1-107**.



Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	0
<b>L1-02i</b> (achiral)	0
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	0

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Obwohl ein Methylether nur unter harschen Reaktionsbedingungen abgespalten werden kann,<sup>[48]</sup> wurde ein Methylrest als Schutzgruppe am Allylkohol eingeführt. Die in der Hydrierung erhaltenen Resultate sind in Tabelle 1.5.1.3.4 dargestellt. Bereits in anderen Fällen in der hier vorliegenden Arbeit erwies sich der Methylether als optimale Schutzgruppe für einen Allylkohol in der asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung (Kapitel 2).

**Tabelle 1.5.1.3.4** Asymmetrische Hydrierung des Methylethers **1-108**.

Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup> <i>syn</i>	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup> <i>anti</i>	<i>dr</i> ( <i>syn:anti</i> ) <sup>a)</sup>
<b>L1-B</b> ( <i>S</i> )	>99	82	68	<b>11:89</b>
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99	96	94	37:63
<b>L1-02e</b> ( <i>S</i> )	>99	92	84	60:40
<b>L1-03a</b> ( <i>S</i> )	>99	54	18	42:58
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	>99	95	94	81:19
<b>L1-06a</b> ( <i>S,S</i> )	5	12	91	15:85
<b>L1-06b</b> ( <i>S,S</i> )	5	15	18	62:38
<b>L1-09a</b> ( <i>S</i> )	95 <sup>b)</sup>	99	92	43:57
<b>L1-09b</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>c)</sup>	87	63	73:27
<b>L1-09c</b> ( <i>S</i> )	>99	<b>97</b>	85	<b>81:19</b>
<b>L1-20a</b> ( <i>S</i> )	15	42	97	26:74
<b>L1-24a</b> ( <i>S</i> )	>99	51	49	43:57
<b>L1-24b</b> ( <i>S</i> )	>99	15	25	50:50
<b>L1-25a</b> ( <i>S</i> )	>99	79	59	17:83
<b>L1-25b</b> ( <i>S</i> )	>99	90	91	14:86
<b>L1-25b</b> ( <i>R</i> )	>99	<b>96</b>	95	<b>88:12</b>
<b>L1-25c</b> ( <i>R</i> )	>99	83	52	29:71

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) davon 51% Produkt; c) davon 64% Produkt.

Mit Substrat **1-108** konnten die besten Resultate für die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung konjugierter Dien-Derivate erhalten werden. Erstmals konnten hohe Enantio- und Diastereomerenüberschüsse gemessen werden. Das beste Ergebnis mit einem *dr* von 88:12 (*syn* : *anti*) und Enantiomerenüberschüssen von 96% (*syn*) und 95% (*anti*) wurde mit dem Liganden **L1-25b** (*R*) erhalten. Ein ähnliches Resultat ergab auch der Ligand **L1-09c** (*S*). Hierbei handelt es sich um das Phosphinit-Analogon zum NHC-Liganden **L1-25b**. Erstaunlicherweise wird hier mit dem Enantiomer des Liganden ebenfalls das *syn*-Produkt bevorzugt gebildet.

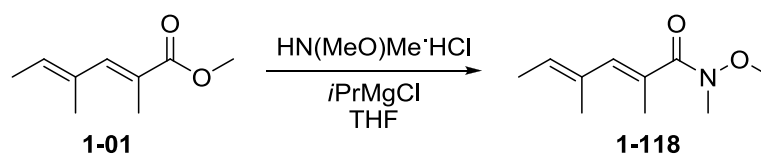


Ein noch besseres Diastereomerenverhältnis von 11:89 (*syn* : *anti*) wurde mit dem Liganden **L1-B** von Burgess *et al.* erhalten. Jedoch sind die Enantiomerenüberschüsse in diesem Fall mit einem *ee*-Wert von 82% für das *syn*-Produkt und einem *ee*-Wert von 68% für das im Überschuss erhaltene *anti*-Produkt deutlich geringer.

Zwar sind die Selektivitäten mit dem Liganden **L1-B** von Burgess *et al.* und ohne die Einführung einer Schutzgruppe noch immer höher (*ee*: 97%; *dr*: 8:92 (*syn* : *anti*)), aber unter Verwendung von Schutzgruppen für den säurelabilen Allylkohol **1-03** konnten in der Ir-katalysierten Hydrierung dieser Substrate mit Liganden der Gruppe Pfaltz erstmals vollständige Umsätze und hohe Selektivitäten erhalten werden.

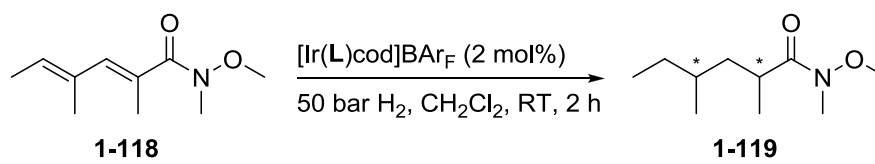
## 1.5.2 Weinrebamid

Ein interessantes Derivat der Carbonsäure bildet das Weinrebamid. Dieses kann im Anschluss an die Hydrierung durch eine Reduktion einfach zur entsprechenden Carbonylverbindung (Aldehyd oder Keton) umgesetzt werden. Ausgehend vom Dienoat wurde das Weinrebamid **1-118** hergestellt (Schema 1.5.2.1).<sup>[49]</sup>



**Schema 1.5.2.1** Synthese des Weinrebamid **1-118**.<sup>[49]</sup>

Die Ergebnisse in der Hydrierung sind in Tabelle 1.5.2.1 dargestellt. Wie bereits beim Dienoat **1-01** konnte kein Umsatz erhalten werden. Es wird vermutet, dass auch hier das Substrat über den Carbonyl-Sauerstoff und ein  $\eta^3$ -Allyl System irreversibel an das Metallzentrum koordiniert.

**Tabelle 1.5.2.1** Hydrierung des Weinrebamids **1-118**.

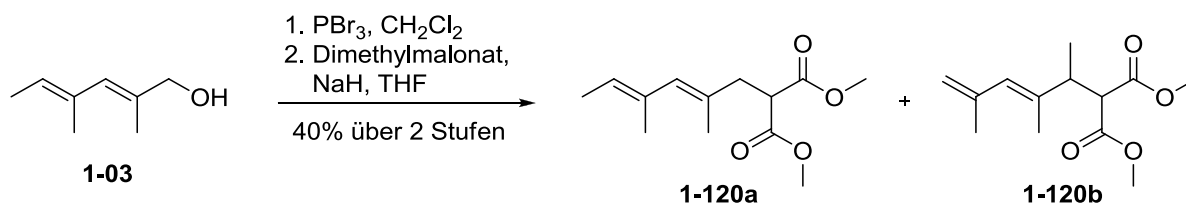
Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	0
<b>L1-02g</b> ( <i>S</i> )	0
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	0
<b>L1-09c</b> ( <i>R</i> )	0

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Da weder mit dem Ester **1-01** noch dem Weinrebamid **1-118** Umsatz erhalten werden konnte, sollte die funktionelle Gruppe in einem grösseren Abstand zum konjugierten Dien installiert werden. Ausserdem sollte der Einfluss des Methylsubstituenten in  $\alpha$ -Position zur Carbonylverbindung untersucht werden.

### 1.5.3 Neue Modellssubstrate für konjugierte Dienoate

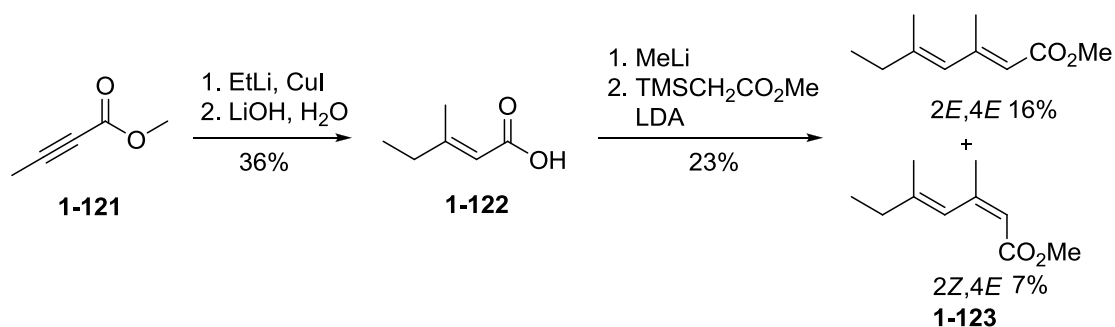
Die *E/Z*-selektive Synthese neuer Modellssubstrate für konjugierte Diene ist aufwendig und bietet nur wenig Spielraum für Variationen. Etablierte Synthesemethoden hierfür sind die Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion sowie die Negishi Kreuzkupplung.<sup>[50,51]</sup> Andere Syntheserouten beinhalten meist eine Trennung der *E/Z*-Isomere im letzten Schritt.<sup>[52]</sup> Ein erstes neues Modellssubstrat sollte die Carbonylgruppe in einem definierten Abstand zum konjugierten Dien tragen. Dieser Abstand zum Dien soll jenem der Carbonylgruppe des Acetates **1-101** entsprechen. Durch den dabei im Vergleich erfolgten Austausch des Sauerstoffatoms durch ein Kohlenstoffatom in dieser Position wurde eine bessere Diastereoselektivität im zweiten Schritt der Hydrierung erhofft. Ausgehend vom Allylalkohol **1-03** sollte das Dicarboxylat **1-120a** selektiv erhalten werden.<sup>[52]</sup> Allerdings wurde dabei auch das Konstitutionsisomer **1-120b** im Verhältnis 1 : 1 gebildet. (Schema 1.5.3.1)



**Schema 1.5.3.1** Synthese der Dicarboxylate **1-120a** und **1-120b**.<sup>[52]</sup>

In der Folge wurde versucht, durch die Variation einiger Reaktionsparameter eine selektivere Synthese für **1-120a** zu erhalten. Unglücklicherweise konnte dieses Ziel nicht erreicht werden. Versuche zur Trennung der beiden Konstitutionsisomere durch Destillation, chirale HPLC oder über selektive Reaktion am terminalen Olefin (Metathese) scheiterten. Auch nach der Krapcho-Decarboxylierung konnten die beiden erhaltenen Konstitutionsisomere nicht getrennt werden.<sup>[53]</sup>

Ein weiterer kritischer Punkt im bisherigen Modellsubstrat schien die Methylgruppe in  $\alpha$ -Position der Carbonylgruppe zu sein. In der Literatur sind nur wenige Beispiele für die enantioselektive Hydrierung von  $\alpha$ -methylsubstituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern bekannt.<sup>[25]</sup> Deshalb sollten die Dienoate  $(2E,4E)$ -**1-123** und  $(2Z,4E)$ -**1-123** hergestellt werden. Die Synthese zur Säure **1-122** verläuft  $E$ -selektiv in zwei Reaktionsschritten nach einer Vorschrift von Oppolzer *et al.*<sup>[54]</sup> In zwei weiteren Schritten wird ein Gemisch der beiden Stereoisomere **1-123** erhalten.<sup>[55]</sup> Die beiden Dienoate konnten via Flash-Säulenchromatographie problemlos getrennt werden (Schema 1.5.3.2).



**Schema 1.5.3.2** Synthese der  $E/E$ - und  $Z/E$ -Isomere **1-123**.

Die beiden neuen Substrate  $(2E,4E)$ -**1-123** und  $(2Z,4E)$ -**1-123** wurden in der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung mit einigen der in Abbildung 1.5.1.1.1 dargestellten chiralen Liganden umgesetzt. Im Gegensatz zu vorherigen Versuchen konnten diese neuen Substrate mit den meisten der getesteten Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung umgesetzt werden. Tabelle 1.5.3.1 zeigt die dabei erhaltenen Resultate. Auch bei diesem Substrat wurden monohydrierte Produkte erhalten. Allerdings wurde hier keine selektive Monohydrierung beobachtet. Mit dem PHOX Liganden **L1-02g** und dem ThrePHOX Liganden **L1-06b** konnte

kein Umsatz erhalten werden. Der Ligand **L1-09a** mit einem elektronenreichen, di-*tert*butyl-substituierten Phosphoratom ergab einen guten Umsatz von 80% (davon 27% monohydrierte Produkte) und die höchste, jemals erreichte Diastereoselektivität (81:19) in der Hydrierung eines konjugierten Dienoates. Der erhaltene Enantiomerenüberschuss für das *syn*-Produkt beträgt 85%. Sehr gute Resultate wurden mit den beiden enantiomeren Liganden **L1-01a** (*S*) und (*R*) erhalten. Bei jeweils vollständigem Umsatz wurden 98% des gewünschten Produktes mit einem Diastereomerenverhältnis von 74:26, respektive 76:24 zu Gunsten des *syn*-Produktes mit einem Enantiomerenüberschuss von jeweils 93% erhalten.

Die Ligandklasse **L1-04** ergab nur geringe Umsätze mit schlechter Selektivität. Vollständige Umsätze zum gewünschten Produkt wurden mit den Liganden **L1-20b**, **L1-25a** und **L1-25b** als auch mit dem Liganden **L1-B** von Burgess *et al.* erhalten. Allerdings sind hier die Selektivitäten gering. Mit dem Liganden **L1-B** wurde ein Diastereomerenverhältnis von 68:32 zu Gunsten des *syn*-Produktes gemessen, wobei dieses mit einem *ee*-Wert von nur 40% erhalten wurde.

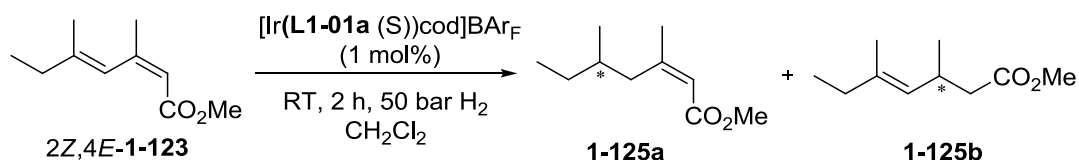
**Tabelle 1.5.3.1** Hydrierung des Dienoat (*2E,4E*)-**1-123**.

$$\text{2E,4E-1-123} \xrightarrow[\text{RT, 2 h, 50 bar H}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2]{[\text{Ir(L)cod}]\text{BARF (1 mol\%)}]} \text{1-124}$$

Ligand	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	1-124 <sup>a)</sup> [%]	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> ( <i>syn:anti</i> ) <sup>a)</sup>
<b>L1-B</b> ( <i>S</i> )	>99	>99	40	89	68:32
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99	98	<b>93</b>	63	74:26
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	25 <sup>b)</sup>	<1	n.b.	n.b.	n.b.
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	0 <sup>c)</sup>	0	n.b.	n.b.	n.b.
<b>L1-01a</b> ( <i>R</i> )	>99	98	<b>93</b>	72	76:24
<b>L1-01c</b> ( <i>S</i> )	11	<1	n.b.	n.b.	n.b.
<b>L1-02g</b> ( <i>S</i> )	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
<b>L1-04b</b> ( <i>S</i> )	26	10	46	30	74:26
<b>L1-04c</b> ( <i>S</i> )	19	5	46	52	68:32
<b>L1-06b</b> ( <i>S,S</i> )	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
<b>L1-09a</b> ( <i>S</i> )	80	53	85	8	<b>81:19</b>
<b>L1-09c</b> ( <i>S</i> )	49	6	37	64	40:60
<b>L1-20b</b> ( <i>S</i> )	>99	>99	37	85	55:45
<b>L1-25a</b> ( <i>R</i> )	>99	>99	21	48	38:62
<b>L1-25b</b> ( <i>S</i> )	>99	>99	34	62	38:62

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) PC als Lösungsmittel; c) THF als Lösungsmittel

Wurde anstelle des *2E,4E* konfigurierten Dienoates **1-123** das *2Z,4E*-konfigurierte Dienoat in der Hydrierung mit dem zuvor besten Liganden **L1-01a** (*S*) in der Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzt, wurde bei vollständigem Umsatz weniger als 1% an Produkt erhalten. Hingegen wurden im GC-MS zwei Signale mit der Masse der jeweils monohydrierten Produkte detektiert.

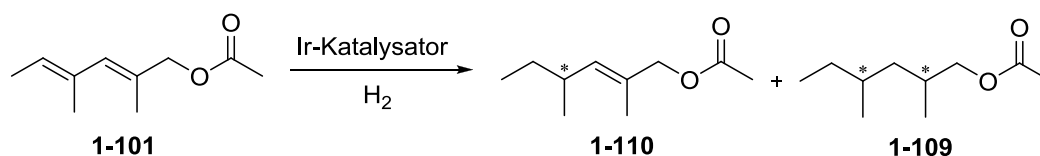


**Schema 1.5.3.3** Hydrierung des *2Z,4E*-konfigurierten Dienoats **1-123**.

Eine solche, jedoch selektive Monohydrierung wurde in der Ir-katalysierten Hydrierung mit einigen Liganden bereits beim Acetat **1-101** beobachtet. Genauere Untersuchungen zu dieser Monohydrierung werden im folgenden Unterkapitel besprochen.

## 1.6 Enantioselektive Monohydrierung und anschliessende diastereoselektive Hydrierung

Wie bereits in Kapitel 1.5.1.1 erwähnt, wurde mit bestimmten Ir-Komplexen in der Hydrierung des konjugierten Diens **1-101** in hohem Anteil selektiv das 4,5-monohydrierte Produkt **1-110** erhalten (Schema 1.6.1). Dies ist eine interessante Beobachtung, da eine selektive Monohydrierung eines Diensystems in der Ir-katalysierten Hydrierung eine grosse Herausforderung ist.



**Schema 1.6.1** Ir-katalysierte Hydrierung von Acetat **1-101**.

Diese Reaktion sollte nun optimiert werden, so dass das 2,3-ungesättigte Acetat **1-110** selektiv und in hohen Enantiomerenüberschüssen hergestellt werden kann. Dadurch würde eine elegante Synthese zu solchen, beispielsweise in der asymmetrischen allylischen

Alkylierung verwendbaren Substraten möglich. Des Weiteren kann das isolierte, 2,3-unge-sättigte Acetat **1-110** in einer zweiten, diastereoselektiven Hydrierung mit einem geeigneten Ir-Komplex zum vollständig gesättigten Produkt umgesetzt werden. Es wurde gehofft, dass dadurch höhere Diastereoselektivitäten in **1-109** erreicht werden können, da über eine solche zweistufige Synthese der optimale Katalysator für die diastereoselektive Hydrierung des 2,3-ungesättigten Acetats **1-110** eingesetzt werden kann.

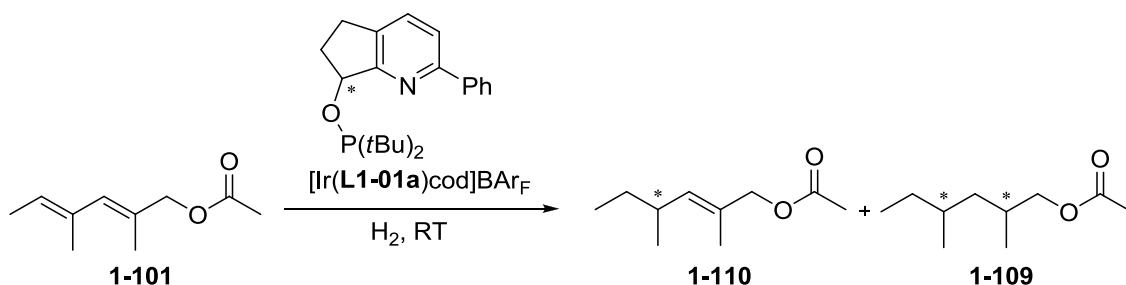
Zu den Ir-Katalysatoren, welche in der Hydrierung des konjugierten Diens **1-101** in hohem Anteil das 4,5-monohydrierte Produkt **1-110** ergeben, gehören auch jene der Ligandklasse **L1-09**. Diese scheinen jedoch in der Hydrierung weniger selektiv als ihre 5-Ring Analoga der Ligandklasse **L1-01** zu sein. Deshalb sollte der selektivste Ligand dieser Ligandklasse, **L1-01a**, in der enantioselektiven Monohydrierung eingesetzt werden. Mit dem Liganden **L1-01a** wurde jedoch das Acetat **1-101** bei 50 bar Wasserstoffdruck in Dichlormethan vollständig zum gesättigten Produkt **1-109** umgesetzt. Bei einem geringeren Druck von nur 1 bar H<sub>2</sub> konnte nach einer Reaktionszeit von 18 h auch mit diesem Liganden das 4,5-monohydrierte Produkt mehrheitlich erhalten werden. Allerdings wurden anteilig nicht bestimmte Nebenprodukte als auch teils die vollständig hydrierte Verbindung detektiert.

Ein Ansatz zur Optimierung dieser selektiven Monohydrierung wurde von den Ergebnissen aus der Ir-katalysierten Hydrierung mit dem Liganden **L1-01a** bei 50 und 1 bar Wasserstoffdruck abgeleitet. Diese zeigten, dass bei einer Reaktion bei tiefem Druck in Dichlormethan die Umsetzung der 2,3-ungesättigten Doppelbindung viel langsamer abläuft (Tabelle 1.6.1). Um die Reaktion noch weiter zu verlangsamen, wurde entschieden, andere Lösungsmittel, welche stärker an das Ir-Zentrum koordinieren können, zu verwenden.

Hierzu wurden verschiedene Lösungsmittel, aber auch Lösungsmittelgemische verwendet (Tabelle 1.6.1). Zunächst wurde THF, welches bekanntlich über das Sauerstoffatom gut an das Metallzentrum binden kann, verwendet. Bei einem Wasserstoffdruck von 1 bar konnten nur 12% des Substrates umgesetzt werden. Allerdings verlief die Hydrierung selektiv zur monohydrierten Verbindung. Eine Erhöhung des Druckes auf 50 bar und eine Verringerung der Reaktionszeit auf zwei Stunden brachte nur eine geringe Verbesserung des Umsatzes auf 28%. Auch unter diesen Reaktionsbedingungen wurde ausschliesslich das monohydrierte Produkt erhalten. In der Hoffnung höhere Umsätze zu generieren, wurden in der Folge Lösungsmittelgemische von Dichlormethan und THF verwendet. Diese Massnahme erwies sich als erfolgreich, so dass bei einem Gemisch von 9:1 (Dichlormethan:THF) ein Umsatz von 88% erhalten werden konnte. Der gemessene *ee*-Wert unter diesen Reaktionsbedingungen

beträgt >99%. Eine weitere Verringerung des Anteils an Tetrahydrofuran im Lösungsmittelgemisch ergab keine höheren Umsätze.

**Tabelle 1.6.1** Lösungsmittelscreening in der selektiven Monohydrierung von **1-101**.



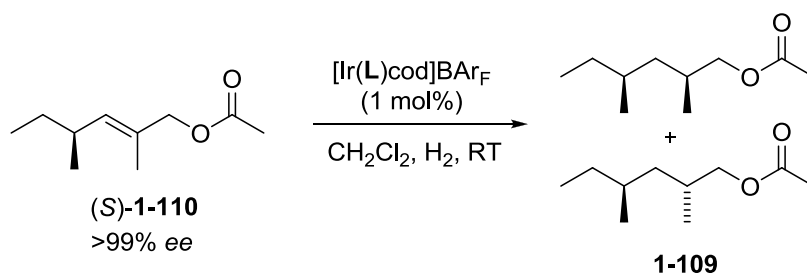
Lösungsmittel	Kat.Bel. [mol%]	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	1-109 [%]	1-110 [%]	<i>p</i> [bar]	<i>t</i> [h]	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2 ( <i>S</i> )	>99 <sup>b)</sup>	23	69	1	18	n.b.
THF	2 ( <i>S</i> )	12	4	<1	1	18	n.b.
THF	2 ( <i>S</i> )	28	1	22	50	2	n.b.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (1:1)	2 ( <i>S</i> )	23	4	5	1	18	n.b.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (1:4)	2 ( <i>S</i> )	38	1	32	50	2	n.b.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (1:1)	2 ( <i>S</i> )	63	3	54	50	2	n.b.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (1:1)	2 ( <i>S</i> )	66	1	50	50	6	n.b.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (9:1)	2 ( <i>S</i> )	88	12	72	50	2	>99 ( <i>S</i> )
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (9:1)	2 ( <i>R</i> )	88	12	72	50	2	>99 ( <i>R</i> )
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (20:1)	2 ( <i>S</i> )	87	11	72	50	2	n.b.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :THF (20:1)	2 ( <i>R</i> )	87	11	72	50	2	n.b.
PC <sup>c)</sup>	2 ( <i>S</i> )	67 <sup>b)</sup>	9	5	1	18	n.b.
PC	2 ( <i>S</i> )	83	<1	71	50	2	n.b.
PC	2 ( <i>S</i> )	>99	6	92	100	2	>99 ( <i>S</i> )
PC	1 ( <i>S</i> )	>99	5	92	100	2	>99 ( <i>S</i> )
PC	0.4 ( <i>S</i> )	93	4	79	100	2	>99 ( <i>S</i> )
PC	1 ( <i>S</i> )	>99	59	36	100	15	n.b.

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) Viele Nebenprodukte; c) PC = Propylencarbonat.

Propylencarbonat (PC) ist ein interessantes Lösungsmittel für die Hydrierung mit homogenen Ir-Katalysatoren. Börner und Mitarbeiter berichteten kürzlich über die Vorzüge dieses Lösungsmittels in der Ir-katalysierten Hydrierung.<sup>[56]</sup> In der Hydrierung von unpolaren Verbindungen, welche in Propylencarbonat nicht löslich sind, kann das Produkt durch Extraktion mit *n*-Hexan vom Katalysator abgetrennt werden. Dadurch besteht die Möglichkeit den Katalysator zu recyceln und für weitere Hydrierungen zu verwenden. In Propylencarbonat (PC) konnten unter denselben Reaktionsbedingungen ähnlich gute Umsätze erzielt werden. Aufgrund der einfachen Abtrennung des Katalysators nach der Hydrierung (Extraktion mit

*n*-Hexan) und der darauf basierenden Wiederverwendbarkeit des Katalysators wurde PC als Lösungsmittel für die weitere Optimierung gewählt. Bei einem Wasserstoffdruck von 100 bar konnte nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden vollständiger und selektiver Umsatz zum 4,5-monohydrierten Produkt erhalten werden. Der Anteil an vollständig hydriertem Produkt war hierbei, wie auch unter den zuvor genannten Reaktionsbedingungen, sehr gering. Wurde jedoch die Reaktionszeit auf 15 h erhöht, so wurde vermehrt das vollständig hydrierte Produkt isoliert und das 4,5-monohydrierte Produkt nur noch zu 36% erhalten. Die Katalysatorbeladung wurde auf bis zu 0.4 mol% reduziert, wodurch der Umsatz nur geringfügig um 7%-Punkte auf 93% sank. Verbindung (*S*)-**1-110** wurde unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen in einem grösseren Massstab (1.0 mmol Substrat) mehrmals hergestellt und für ein Screening mit unterschiedlichen Liganden in der Ir-katalysierten, diastereoselektiven Hydrierung verwendet. Die daraus erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1.6.2 dargestellt.

**Tabelle 1.6.2** Diastereoselektive Hydrierung der Verbindung (*S*)-**1-110**.



Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>p</i> [bar]	<i>t</i> [h]	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup>		<i>dr</i> <sup>a)</sup> ( <i>syn:anti</i> )
				<i>syn</i>	<i>anti</i>	
<b>L1-B</b> ( <i>S</i> )	>99	50	2	81	86	40:60
<b>L1-01a</b> ( <i>S</i> )	>99	50	2	97	95	55:45
<b>L1-01a</b> ( <i>R</i> )	>99	50	2	91	93	43:57
<b>L1-02g</b> ( <i>S</i> )	18	1	2	95	92	55:45
<b>L1-02g</b> ( <i>S</i> )	>99	50	2	<b>97</b>	93	<b>64:36</b>
<b>L1-02i</b> (achiral)	>99	50	2	91	92	42:58
<b>L1-03a</b> ( <i>R</i> )	>99	50	2	96	93	55:45
<b>L1-04c</b> ( <i>S</i> )	29	50	2	93	>99	40:60
<b>L1-06b</b> ( <i>S,S</i> )	>99	50	2	90	93	48:52
<b>L1-20a</b> ( <i>S</i> )	73	1	2	74	84	31:69
<b>L1-20a</b> ( <i>S</i> )	>99	50	2	90	96	45:55
<b>L1-21b</b> ( <i>S,R</i> )	85	50	2	90	97	43:57
<b>L1-21b</b> ( <i>S,S</i> )	58	50	2	93	>99	37:63
<b>L1-22b</b> ( <i>S,R,R</i> )	>99	50	2	67	79	37:63
<b>L1-25b</b> ( <i>S</i> )	70	50	2	95	84	62:38

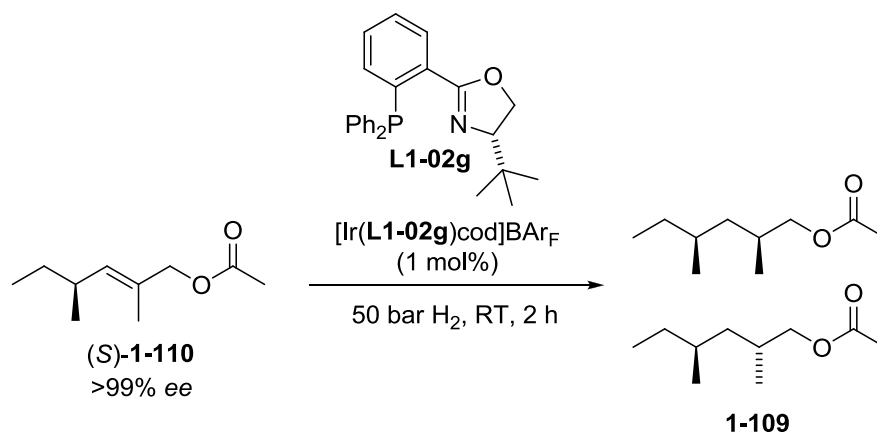
a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.



Es konnte im weiteren Verlauf dieser Arbeit gezeigt werden, dass solche  $\beta$ -Methallyl-Systeme in der diastereoselektiven, Ir-katalysierten Hydrierung problematisch sind (Kapitel 3). So konnten in diesem Fall auch durch stufenweise Reduktion der Doppelbindungen in (*S*)-**1-110** mit unterschiedlichen Ir-Katalysatoren keine hohen Diastereomerenüberschüsse erhalten werden (Tabelle 1.6.2). Zudem wurde in der Hydrierung dieses enantiomerenreinen Substrates eine anteilige, je nach Ligand unterschiedlich starke Racemisierung am stereogenen Zentrum des Substrats beobachtet.

Auch die Verwendung anderer Lösungsmittel in der Hydrierung ergab keine signifikante Verbesserung in der Diastereoselektivität (Tabelle 1.6.3). Hierfür wurde der zuvor selektivste Ligand **L1-02g** in fünf weiteren Lösungsmitteln eingesetzt.

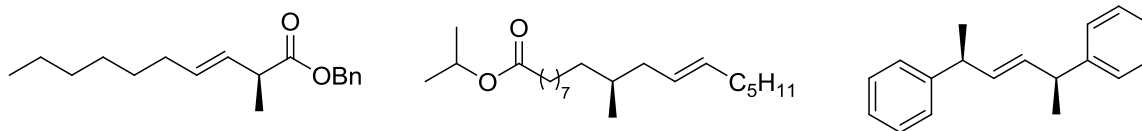
**Tabelle 1.6.3** Lösungsmittelscreening in der diastereoselektiven Hydrierung von (*S*)-**1-110**.



Lösungsmittel	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>a)</sup> <i>syn</i>	ee [%] <sup>a)</sup> <i>anti</i>	<i>dr (syn:anti)</i> <sup>a)</sup>
PC <sup>b)</sup>	10	99	99	64:36
THF	17	96	95	58:42
MTBE	9	>97	>97	66:34
EtOH	9	>99	>99	75:25
Trifluorethanol	29	98	99	67:33

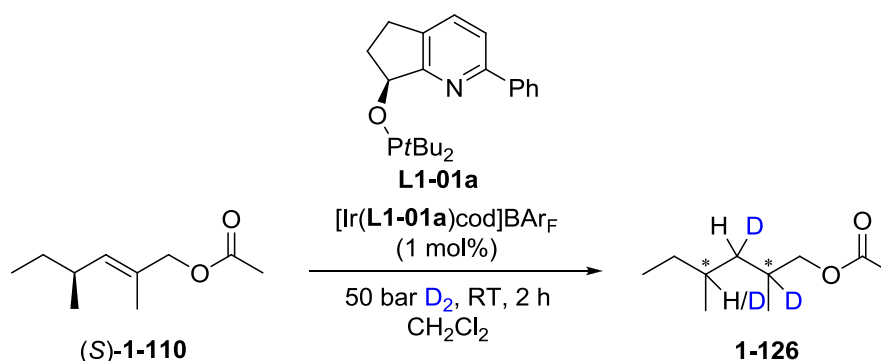
a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) PC = Propylencarbonat.

Die Möglichkeit einer Racemisierung bei einer Übergangsmetallkatalysierten Hydrierung eines enantiomerenangereicherten Substrats durch die Isomerisierung der Doppelbindung ist literaturbekannt (Abbildung 1.6.1).<sup>[57]</sup>



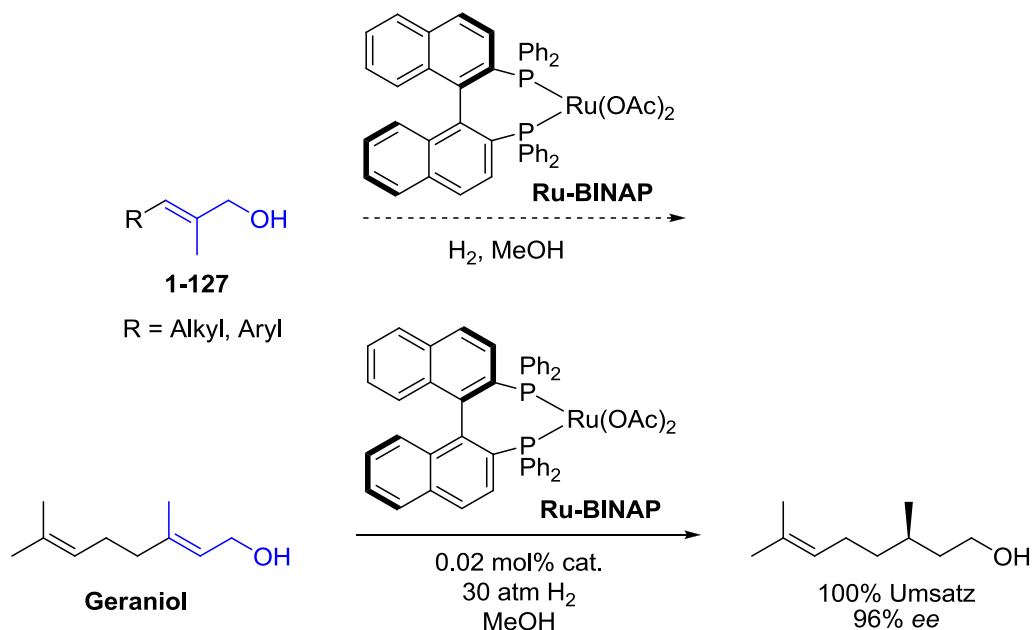
**Abbildung 1.6.1** Beispiele für Olefine, welche in der übergangsmetallkatalysierten Hydrierung isomerisieren und racemisieren.<sup>[57]</sup>

Die Vermutung, dass auch in unserem Fall eine solche Isomerisierung der Doppelbindung zur Racemisierung führen kann, liegt deshalb nahe und könnte somit die Erklärung für die durchgehend geringen Diastereoselektivitäten geben. Um eine solche Isomerisierung unter den Hydrierbedingungen nachzuweisen, sollte das Substrat (*S*)-**1-110** mit Deuterium umgesetzt werden (Schema 1.6.2). Findet eine Isomerisierung statt, so sollte im Produkt ein Deuteriumatom am stereogenen Zentrum, welches bereits im Substrat vorhanden war, in Verbindung **1-126** beobachtet werden.



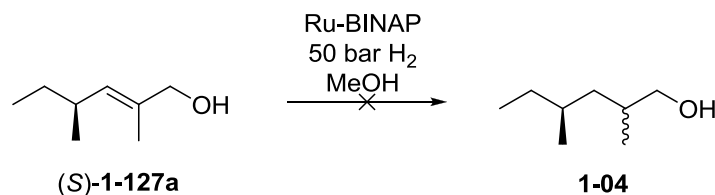
**Schema 1.6.2** Deuteriumexperiment mit Substrat **1-110**.

Die zur Analyse gemessenen <sup>2</sup>H-NMR Experimente zeigten nur zwei Deuteriumsignale. Dieses Ergebnis zeigt, dass eine Isomerisierung der Doppelbindung und die dadurch verursachte Racemisierung unter Verwendung des Liganden **L1-01a** nicht stattfinden. Es konnte keine weitere Erklärung für die erhaltenen, geringen Diastereomerenüberschüsse in der Hydrierung des Substrats (*S*)-**1-110** respektive des konjugierten Diens **1-01** gefunden werden. Allerdings ist erwiesen, dass solche Verbindungen mit einem  $\beta$ -Methallyl-System im Allgemeinen schwierige Substrate in der stereoselektiven Hydrierung darstellen. So wurde in der Literatur beispielsweise nie über die enantioselective Hydrierung eines  $\beta$ -Methallyl-Alkohols (**1-126**) mit dem BINAP-Ru-Katalysator von Noyori berichtet. Hingegen ist die ausgezeichnete Selektivität dieses Katalysators in der Hydrierung von Substraten mit einem Substitutionsmuster wie in Geraniol ( $\gamma$ -Methallyl-System) wohlbekannt (Schema 1.6.3).<sup>[58]</sup>



**Schema 1.6.3** BINAP-Ru-Katalysator von Noyori in der Hydrierung von Allylalkoholen.

Die diastereoselektive Hydrierung des 4,5-monohydrierten Substrates sollte deshalb mit dem Ru-BINAP-Katalysator von Noyori durchgeführt werden. Nach der Entschützung des 4,5-monohydrierten Acetats (*S*)-**1-110** wurde die Ru-BINAP-katalysierte Hydrierung in MeOH bei 50 bar Wasserstoffdruck durchgeführt (Schema 1.6.4).



**Schema 1.6.4** Versuchte Hydrierung des  $\beta$ -Methallylalkohols (*S*)-**1-122a** mit dem Ru-BINAP-Komplex.

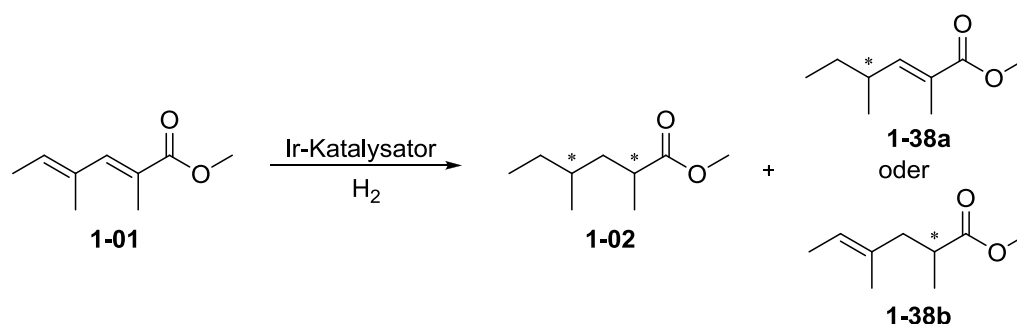
Zur Analyse der Reaktion musste der Alkohol **1-04** wiederum zum Acetat **1-109** umgesetzt werden. Die Analyse auf einer GC-Säule mit chiraler stationärer Phase zeigte keinen Umsatz in der Hydrierung des Allylalkohols (*S*)-**1-127a** mit dem Ru-BINAP Katalysator.

Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist ausgehend von einem konjugierten Dien selektiv ein monohydriertes Produkt zu erhalten. Die diastereoselektive Hydrierung ergab keine guten Ergebnisse, allerdings könnte dies bei anderen Substraten anders sein. Ausserdem könnte eine Synthesestrategie via dieser Methode in Verbindung mit einer Folgereaktion wie zum Beispiel einer Kupplung neue Möglichkeiten eröffnen. Eine asymmetrische allylische

Substitutionsreaktion wäre eine weitere Alternative zur Umsetzung der erhaltenen Verbindung **1-110**.

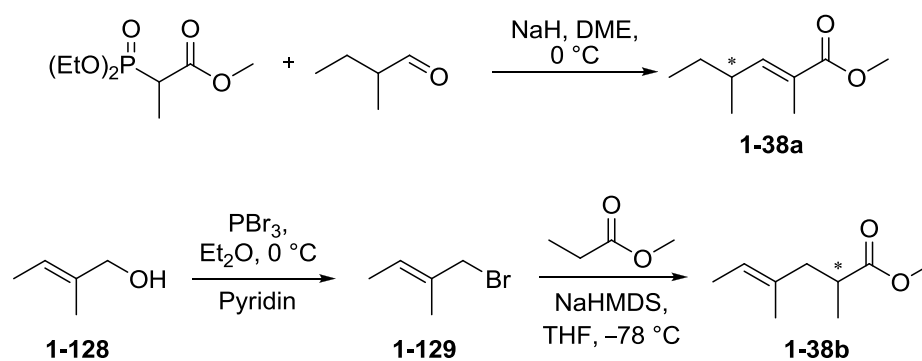
## 1.7 Postulierter Mechanismus in der Hydrierung konjugierter Diene

In der Hydrierung des konjugierten Dienoats **1-01** wurde jeweils ein Zwischenprodukt isoliert, welches entweder dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten- (**1-38a**) oder dem  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Methylester (**1-38b**) entspricht (Schema 1.7.1).

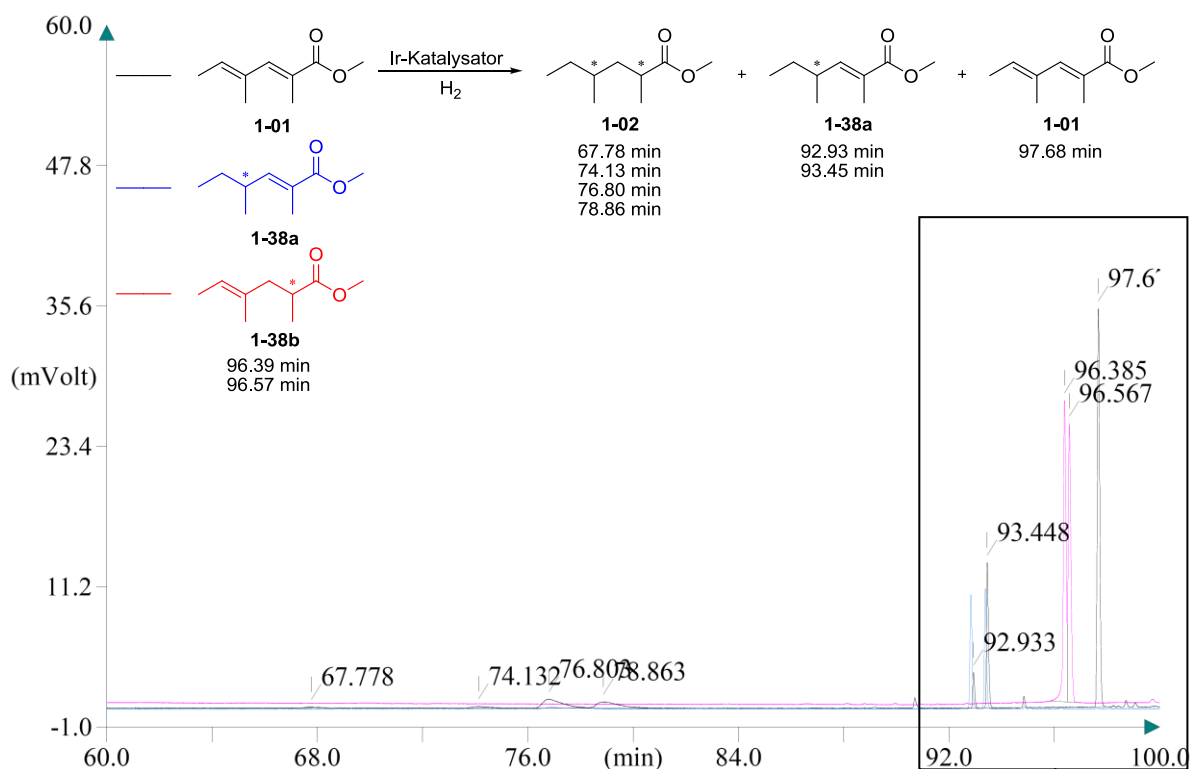


**Schema 1.7.1** Ir-katalysierte Hydrierung des Dienoats **1-01**.

Zur Identifizierung dieses Zwischenproduktes wurden diese beiden möglichen Verbindungen **1-38a** und **1-38b** als Racemate hergestellt und auf einer GC-Säule mit chiraler stationärer Phase getrennt (Schema 1.7.2).<sup>[53,54]</sup>



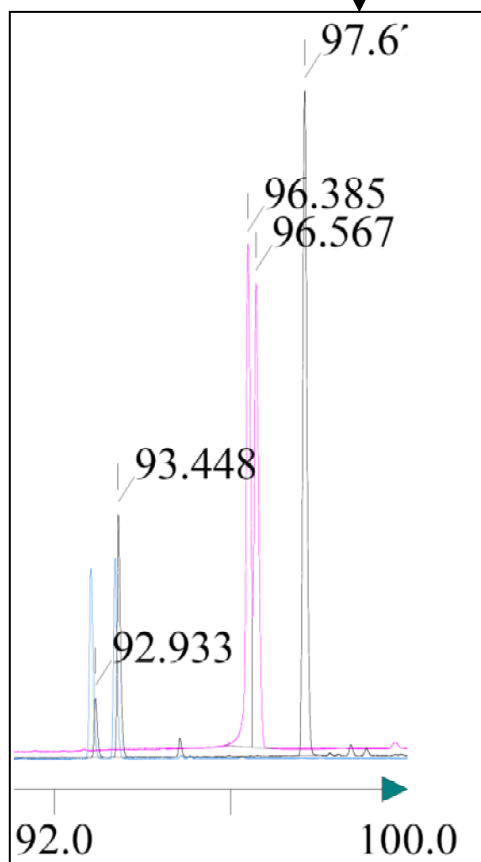
**Schema 1.7.2** Synthese der Racemate **1-38a** und **1-38b**.<sup>[59,60]</sup>

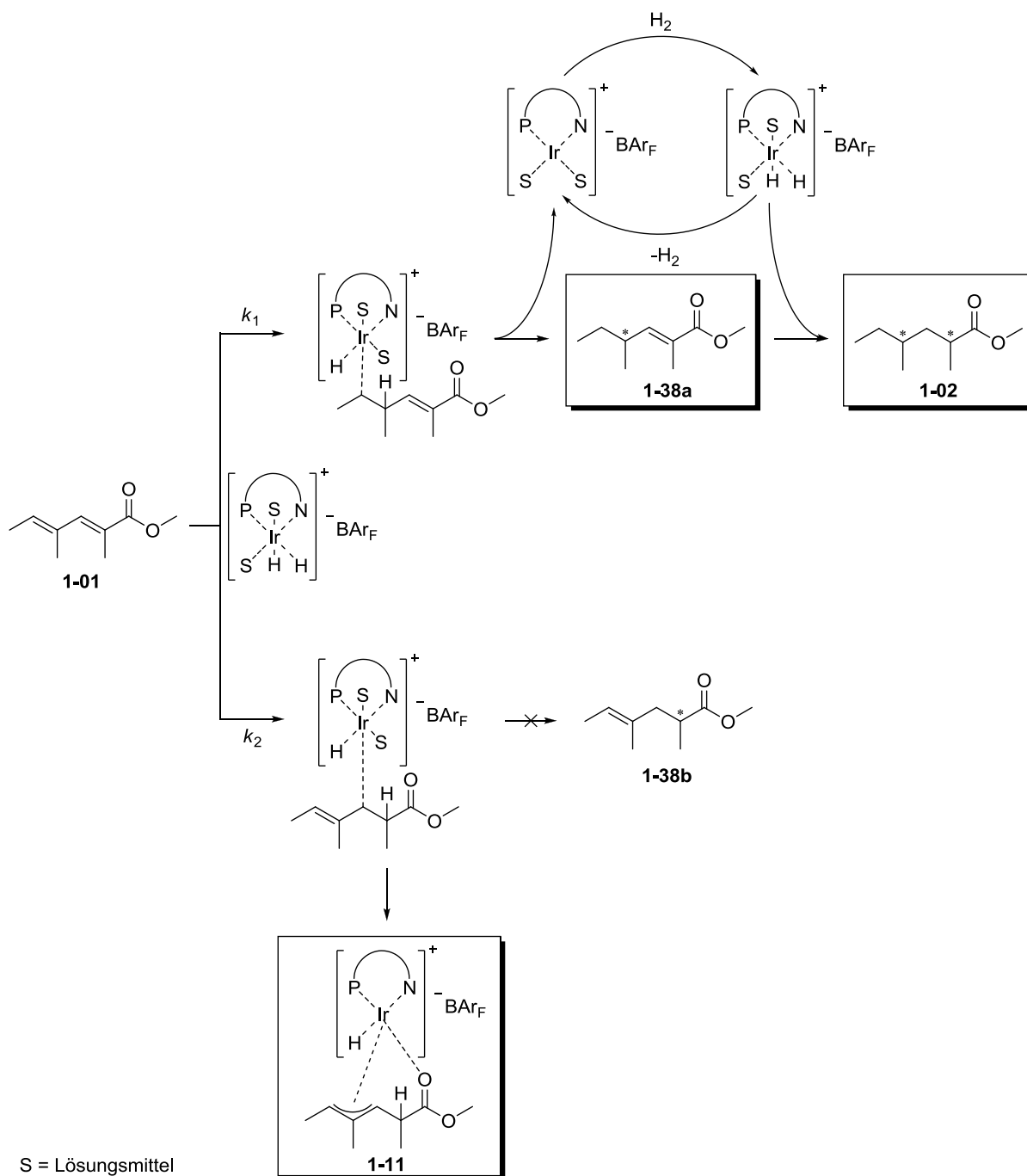


**Abbildung 1.7.1** Überlagerung der Gaschromatogramme von der Hydrierung des Substrats **1-01** (schwarz), des Racemats **1-38a** (blau) und des Racemats **1-38b** (rot).

Die Retentionszeiten der beiden Verbindungen unter dem verwendeten Temperaturprogramm unterschieden sich um ca. drei Minuten. Dadurch konnten die beiden Verbindungen eindeutig voneinander unterschieden werden. Ein Vergleich mit einer Probe aus der Hydrierung des Dienoats **1-01** zeigte, dass selektiv der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **1-38a** gebildet wird (Abbildung 1.7.1).

Durch diese gewonnenen Erkenntnisse konnte ein möglicher Reaktionsverlauf in der Hydrierung des Dienoats postuliert werden (Schema 1.7.3).





**Schema 1.7.3** Postulierter Mechanismus in der asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung des konjugierten Dienoats **1-01**.

Nach Aktivierung des Präkatalysators kann das Iridium entweder an die  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Doppelbindung ( $k_1$ ) oder an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Doppelbindung ( $k_2$ ) koordinieren. Im zweiten Fall kann der Iridiumkomplex mit dem Substrat ein Allylsystem bilden, welches durch Koordination des Sauerstoffs der Estergruppe noch zusätzlich stabilisiert wird. Dieser stabile Ir-Hydrid-Allyl Komplex (**1-11**) ist jedoch unreaktiv, wodurch kontinuierlich der Katalysator in der Reaktion konsumiert und somit der Zyklus abgebrochen wird. Findet allerdings zu-

nächst eine Koordination an der  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Doppelbindung ( $k_1$ ) statt, wird die Verbindung **1-38a** als Zwischenprodukt freigesetzt, welches in einem zweiten Zyklus zum gewünschten Produkt **1-02** reduziert wird.

Mit den 6-Ring-Chelat P,N-Ir-Komplexen scheint die Koordination über den Reaktionsweg  $k_2$  wesentlich schneller abzulaufen. Dies erklärt auch, weshalb mit keinem dieser Ir-Komplexe Umsatz in der Hydrierung des konjugierten Dienoats erhalten wurde.

Im Gegensatz dazu gibt es einige P,N-Ir-Komplexe, welche den Reaktionsweg  $k_1$  bevorzugen. Das wichtigste Merkmal dieser Ir-Komplexe ist ein 7-Ring Chelat, welches Ligand und Iridium ausbilden. Die aktivsten dieser Komplexe besitzen auch einen elektronenreichen Phosphor-Donor. Dieses Merkmal spricht auch wieder für die NHC-Liganden, welche im Vergleich zu den Phosphor-Liganden deutlich bessere  $\sigma$ -Donor-Liganden sind.

Da es sich hier um einen speziellen Fall, das Dienoat **1-01**, handelt, kann die Reaktivität für andere konjugierte Diene bezüglich der verwendeten Liganden unterschiedlich ausfallen und sollte daher im Einzelnen genauer untersucht werden.

## 1.8 Zusammenfassung und Ausblick

Die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene sollte untersucht werden. Ein weiterer Aspekt war die spätere Anwendung in der Naturstoffsynthese.

Die Synthese von zwei Modellverbindungen (Ester und Alkohol), welche durch eine stereoselektive Hydrierung zum entsprechenden Desoxypolyketid umgesetzt werden können, wurde durchgeführt. Die Hydrierung unter Verwendung chiraler P,N-Liganden erwies sich jedoch schwieriger als erwartet. Der Ester wurde nicht umgesetzt, denn er bildete jeweils zusammen mit dem verwendeten Ir-Katalysator einen stabilen Ir-Hydrid-Allyl-Komplex.

Der Allylalkohol erwies sich als zu säurelabil unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen und wurde in grossen Anteilen zersetzt. Daher sollten zur Hydrierung des Dienoats neue Liganden hergestellt werden. Hierfür wurde zunächst der von Burgess *et al.* entwickelte Carben/Oxazolin-Ligand analysiert. Es konnten drei wichtige strukturelle Kriterien ermittelt werden, die dann systematisch untersucht wurden:

- *Sterisch anspruchsvolle Reste am Oxazolinring*: Diese zeigten kombiniert mit 7-gliedrigen Iridiacyclen einen sehr grossen Einfluss bezüglich des Umsatzes. Bei den

entsprechenden 6-gliedrigen Verbindungen konnten jedoch wiederum keine Umsätze erhalten werden.

- *7-Gliedrige Iridiacyclen*: Diese erwiesen sich als aktiv und hoch enantioselektiv in Kombination mit einem sterisch anspruchsvollen Substituenten am Oxazolinring. Allerdings sind diese Katalysatoren ohne diesen sterischen Anspruch wenig aktiv. Mit einem elektronenreichen P-Liganden konnte die Aktivität geringfügig erhöht werden.
- *Carben/Pyridin-Liganden*: Diese sind wenig aktiv in der Hydrierung der Modellsubstrate für konjugierte Diene. Auch die dabei erhaltene Selektivität ist niedrig. In der Hydrierung von anderen Olefinen erwiesen sich diese neuen Katalysatoren jedoch als sehr aktiv und selektiv.

Durch die Entwicklung neuer Liganden konnte die Hydrierung konjugierter Diene mit P,N-Liganden nicht zufriedenstellend gelöst werden. Deshalb sollten in einem alternativen Ansatz weitere Derivate von konjugierten Dienen hergestellt und in der Hydrierung eingesetzt werden. Es wurden Schutzgruppen bei Alkohol und Säure eingeführt und weitere konjugierte Diene mit anderen Substitutionsmustern hergestellt. Einige dieser neuen Substrate konnten mit sehr hohen Enantioselektivitäten umgesetzt werden. Die erhaltenen Diastereoselektivitäten waren für alle Substrate gering.

Während diesen Arbeiten wurde eine regio- und enantioselektive Monohydrierung eines Derivates beobachtet. Diese Reaktion wurde optimiert und die dadurch erhaltenen Produkte wurden in einer diastereoselektiven Hydrierung mit unterschiedlichen Katalysatoren weiter eingesetzt. Die schlechten Diastereoselektivitäten konnten dadurch aber nicht verbessert werden.

Basierend auf den während dieser Arbeit gesammelten Ergebnissen wurde schliesslich ein Mechanismus für die Ir-katalysierte Hydrierung des Dienoats postuliert.

Es konnte gezeigt werden, dass die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung von konjugierten Dienen mit P,N-Liganden möglich ist und in einigen Fällen sehr gute Enantioselektivitäten erhalten werden können. Viel Potential verbirgt sich weiterhin in der Kontrolle der Diastereoselektivität, wodurch eine Anwendung dieser Methode in der Naturstoffsynthese noch attraktiver werden könnte.



## 1.9 Literaturverzeichnis

- [1] Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642–644.
- [2] (a) Schrems, M. G.; E. Neumann, Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274–8276; (b) Schrems, M. G. *Dissertation*, Universität Basel **2009**.
- [3] (a) Hanessian, S.; Giroux, S.; Mascitti, V. *Synthesis* **2006**, *7*, 1057–1076; (b) Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Shaw, T.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222–4226; (c) Richter, M. Universität Hannover, unveröffentlichte Arbeiten.
- [4] (a) Khosla, C.; Gokhale, R. S.; Jacobsen, J. R. and Cane, D. E. *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 219–253; (b) Khosla, C. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577–2590. (c) Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557–2575. (d) Birch, A. J. *Science* **1967**, *156*, 202–206.
- [5] Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Kopecky, D. *Synlett* **1997**, 457–459.
- [6] (a) Abiko, A.; Moriya, O.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 793–795; (b) Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081–1084.
- [7] Hanessian, S.; Yang, Y.; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raepfel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784–13792;
- [8] (a) Oppolzer, W.; Maretti, R.; Bernardelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4713–4716; (b) Williams, D. R.; Kissel, W. S.; Li, J. J.; Mullins, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3723–3727. (c) Williams, D. R.; Nold, A. L.; Mullins, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374–5382.
- [9] Spino, C.; Allan, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 177–184.
- [10] (a) Breit, B.; Herber, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3790–3792; (b) Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 525–527; (c) Breit, B.; Herber, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5267–5269.
- [11] Ghosh, A. K.; Liu, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 635–638.
- [12] Novak, T.; Tan, Z.; Liang, B.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838–2839.
- [13] Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752–2756.
- [14] Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6005–6008.
- [15] Zhou, J.; W. Ogle, J.; Fan, Y.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162–7170.
- [16] Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259–281

- [17] Nicolaou, K. C.; Fylaktakidou, K. C.; Monenschein, H.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Mitchell, H. J.; Wie, H.; Guntupalli, P.; Hepworth, D.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433–15442.
- [18] Cahiez, G.; Avedissian, H. *Synthesis* **1998**, *8*, 1199–1205.
- [19] Patel, P.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc.* **1991**, 1941–1945.
- [20] Zhu, Y.; Fan, Y.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6249–6253.
- [21] Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [22] Eine solche Insertion von Iridium in ein Aryl-Kohlenstoffatom am Liganden wurde unter anderem bereits von Frederik Menges (Dissertation, Universität Basel **2004**, S.35) und Steve Nanchen (Dissertation, Universität Basel **2005**, S.58) beobachtet.
- [23] (a) Hou, D.-R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206–215; (b) Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878–8879; (c) Die Ausbeuten von Burgess *et al.* sind im Schema 1.4.1.2 in den Klammern dargestellt.
- [24] (a) Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Keenan, M.; Schmees, N.; Pfaltz, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 16–22; (b) Blankenstein, J.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4445–4447; (c) McIntyre, S.; Hörmann, E.; Menges, F.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 282–288.
- [25] Woodmansee, D. H.; Müller, M.-A.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 72–78.
- [26] Menges, F.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40–44.
- [27] Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549–1549.
- [28] Mazet, C. Universität Basel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [29] Kaiser, S.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194–5197.
- [30] Lu, W.-J.; Chen, Y.-W.; Hou, X.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133–10136.
- [31] Wu, W.-Q.; Peng, Q.; Dong, D.; Wu, Y.; Hou, X.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9717–9725.
- [32] Rageot, D.; Woodmansee, D. H.; Pugin, B.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9598–9601.
- [33] (a) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217–1221, (b) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899–1902.
- [34] Glorius, F.; Gade, L. H.; Bellemin-Laponnaz, S.; *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2007**, S.117–157.

- [35] Fürstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2006**, 2176–2178.
- [36] Maywald, M.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2009**, 21, 3654–3660.
- [37] Uenishi, J.; Hamada, M. *Synthesis* **2002**, 5, 625–630.
- [38] Conrow, R. E.; Dean, W. D. *Org. Proc. Res. & Dev.* **2008**, 12, 1285–1286.
- [39] Burkert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*, ACS, Washington, D.C., USA, **1982**.
- [40] Crabb, T. A.; Turner, C. H. *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1980**, 1778–1782.
- [41] (a) Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2661–2664; (b) Ito, K.; Tabuchi, S.; Katsuki, T. *Synlett*, **1992**, 575–576.
- [42] Ito, K.; Yoshitake, M.; Katsuki, T. *Heterocycles*, **1996**, 42, 305–317.
- [43] Crossley, R.; Curran, A. C. W.; Hill, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1976**, 977–982.
- [44] Xie, Y.; Huang, H.; Mo, W.; Fan, X.; Shen, Zhiqiang; Shen, Zhenlu; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1425–1432.
- [45] Sun, J.-F.; Chen, F.; Dougan, B. A.; Xu, H.-J.; Cheng, Y.; Li, Y.-Z.; Chen, X.-T.; Xue, Z.-L. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2096–2105.
- [46] Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Shaw, T.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4222–4226.
- [47] van Look, G.; Simchen, G.; Heberle, J. *Silylating Agents*, Fluka Chemie AG, **1995**.
- [48] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc. **1999**.
- [49] Nahm, S.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818.
- [50] (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61–63; (b) Wadsworth, W. S. Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738.
- [51] King, A. O.; Okukado, N.; E.-I. Negishi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 683–684.
- [52] Flachsbarth, B.; Fritzsche, M.; Weldon, P. J.; Schulz, S. *Chem. Biodiv.* **2009**, 6, 1–37.
- [53] Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3, 215–217.
- [54] Oppolzer, W.; Barras, J.-P. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1666–1675.
- [55] Koseki, K.; Takahashi, Y.; Shimazaki, K.; Ebata, T.; Chuman, T.; Mori, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, 56, 1728–1731.
- [56] Bayardon, J.; Holz, J.; Schäffner, B.; Andrushko, V.; Verevkin, S.; Preetz, A.; Börner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5971–5974.
- [57] Teichert, J. F.; den Hartog, T.; Hanstein, M.; Smit, C.; ter Horst, B.; Hernandez-Olmos, V.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *ACS Catal.* **2011**, 1, 309–315.

- [58] Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708–710.
- [59] (a) Ter Wiel, M. K. J.; Feringa, B. L. *Synthesis*, **2005**, *11*, 1789–1796; (b) Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sa, M. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983–9989.
- [60] (a) Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *19*, 4371–4374; (b) White, J. D.; Johnson A. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347–3358.

## Kapitel 2

### Stereoselektive, Ir-katalysierte Synthese eines Hexahydrofluorenon

*In diesem Kapitel wird über die enantio- und diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung von cyclischen, tetrasubstituierten Olefinen berichtet. Diese Arbeit basiert auf meiner Masterarbeit, welche in der Gruppe Pfaltz durchgeführt wurde und zeigt eine Anwendung dieser Methode in der Synthese eines Hexahydrofluorenon.*



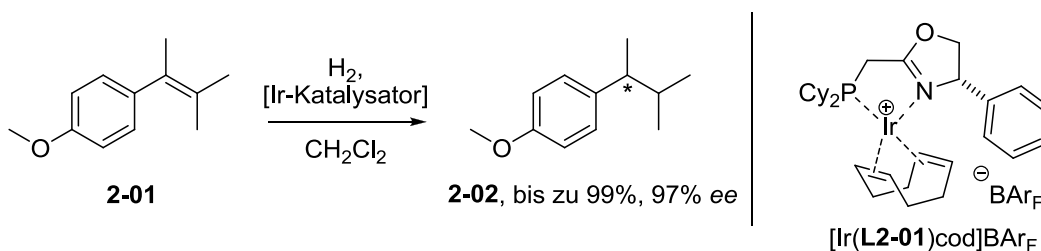
## 2 Stereoselektive, Ir-katalysierte Synthese eines Hexahydrofluorenon

### 2.1 Einleitung

Die asymmetrische Hydrierung von prochiralen Olefinen ist eine der effizientesten und verlässlichsten Methoden zum enantioselektiven Aufbau von stereogenen Zentren. Während Rhodium- und Ruthenium-Diphosphankomplexe eine breite Verwendung in der enantioselektiven Hydrierung von funktionalisierten Olefinen, welche über einen Heteroatom-Substituenten an den Katalysator binden, gefunden haben,<sup>[1]</sup> erwiesen sich Iridiumkomplexe, insbesondere jene mit chiralen P,N-Liganden, als ausgezeichnete Katalysatoren für die Hydrierung von Olefinen, die keine koordinierende Gruppe besitzen.<sup>[2]</sup>

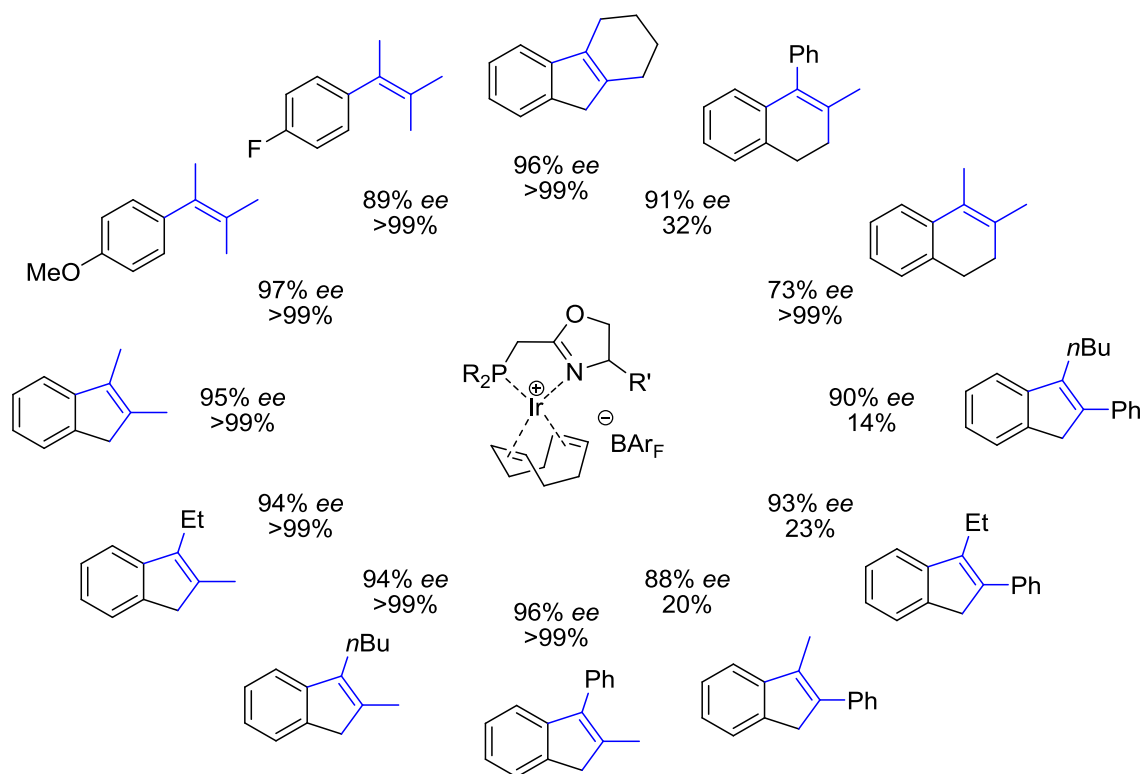
Ein für lange Zeit unerreichtes Ziel blieb die Ir-katalysierte enantio- und diastereoselektive Hydrierung von tetrasubstituierten, unfunctionalisierten Alkenen. Auf diese Weise können zwei benachbarte stereogene Zentren enantio- und diastereoselektiv in einem Schritt eingeführt werden. Erste Erfolge auf diesem Gebiet wurden von Buchwald *et al.* im Jahr 1999 veröffentlicht.<sup>[3]</sup> Der dabei verwendete Zirkonocenkomplex erzielte zwar hohe Enantioselectivitäten bei der Hydrierung tetrasubstituierter Arylalkene, die erforderlichen hohen Katalysatorbeladungen und langen Reaktionszeiten sowie die hohe Empfindlichkeit des Katalysators verhinderten jedoch eine breite Anwendung.

In den ersten Arbeiten der Gruppe Pfaltz auf dem Gebiet der Ir-katalysierten, asymmetrischen Hydrierung tetrasubstituierter Olefine wurde das Alken **2-01** als Testsubstrat verwendet, wobei sich 2-(Phosphanylmethyl)oxazoline als die effizientesten Liganden erwiesen (Schema 2.1.1). Bei vollständigem Umsatz wurde für dieses Substrat die höchste Selektivität mit dem Biscyclohexylsubstituierten Phosphanylmethyloxazolin-Liganden **L2-01** erhalten.<sup>[4a]</sup>



**Schema 2.1.1** Enantioselektive Hydrierung des tetrasubstituierten Olefins **2-01**.<sup>[4]</sup>

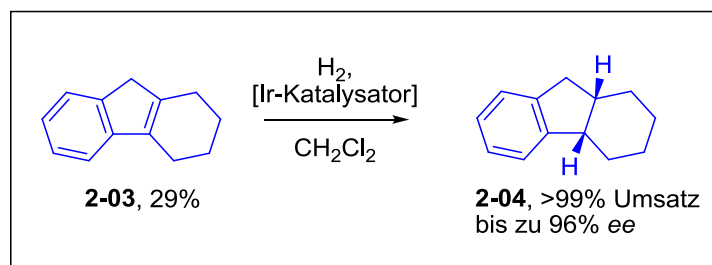
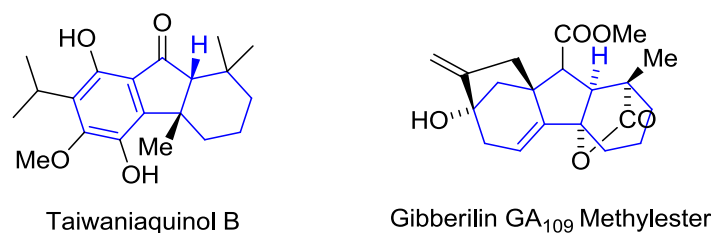
Weitere Studien von Marcus Schrems und Eva Neumann in der Gruppe Pfaltz zeigten, dass eine breite Auswahl an tetrasubstituierten Olefinen mit Komplexen dieser Ligandklasse in der Ir-katalysierten Hydrierung quantitativ und in hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten umgesetzt werden kann (Schema 2.1.2).<sup>[4a]</sup>



**Schema 2.1.2** Beispiele zur enantioselectiven Hydrierung tetrasubstituierter Olefine.<sup>[4a]</sup>

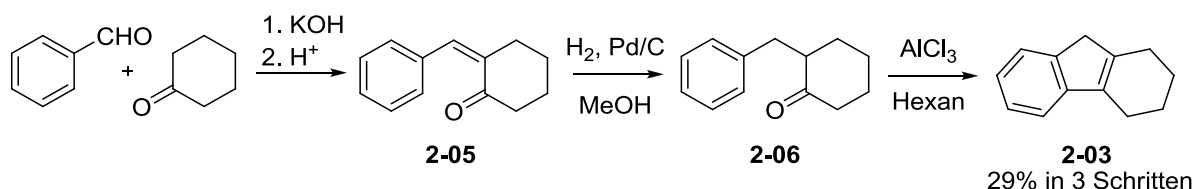
Im Zusammenhang mit den Arbeiten auf diesem Gebiet wurde die Hydrierung von tetrasubstituierten Olefinen in tricyclischen Systemen untersucht. Im Rahmen seiner Doktorarbeit konnte Marcus Schrems bereits zeigen, dass ausgehend von einem tricyclischen Olefin wie **2-03** das Hexahydrofluoren-Motif **2-04**, ein zentrales Kohlenstoffgerüst in vielen Naturstoffen wie zum Beispiel Taiwaniaquinol B,<sup>[5a]</sup> durch eine enantio- und diastereoselektive Hydrierung in einem Reaktionsschritt zugänglich ist (Schema 2.1.3).<sup>[4b]</sup>





**Schema 2.1.3** Asymmetrische Hydrierung von Tetrahydrofluoren **2-03**.<sup>[4b]</sup>

Entscheidend für die Anwendungsmöglichkeiten dieser Syntheseroute ist allerdings die Darstellung der Ausgangsverbindung **2-03**. Diese wurde gemäß einer von Colonge und Sibeud veröffentlichten Vorschrift durchgeführt.<sup>[6]</sup> Den Schlüsselschritt dieser Methode bildet eine intramolekulare Friedel-Crafts-artige Cyclisierungsreaktion von 2-Benzylcyclohexanon **2-06** (Schema 2.1.4).

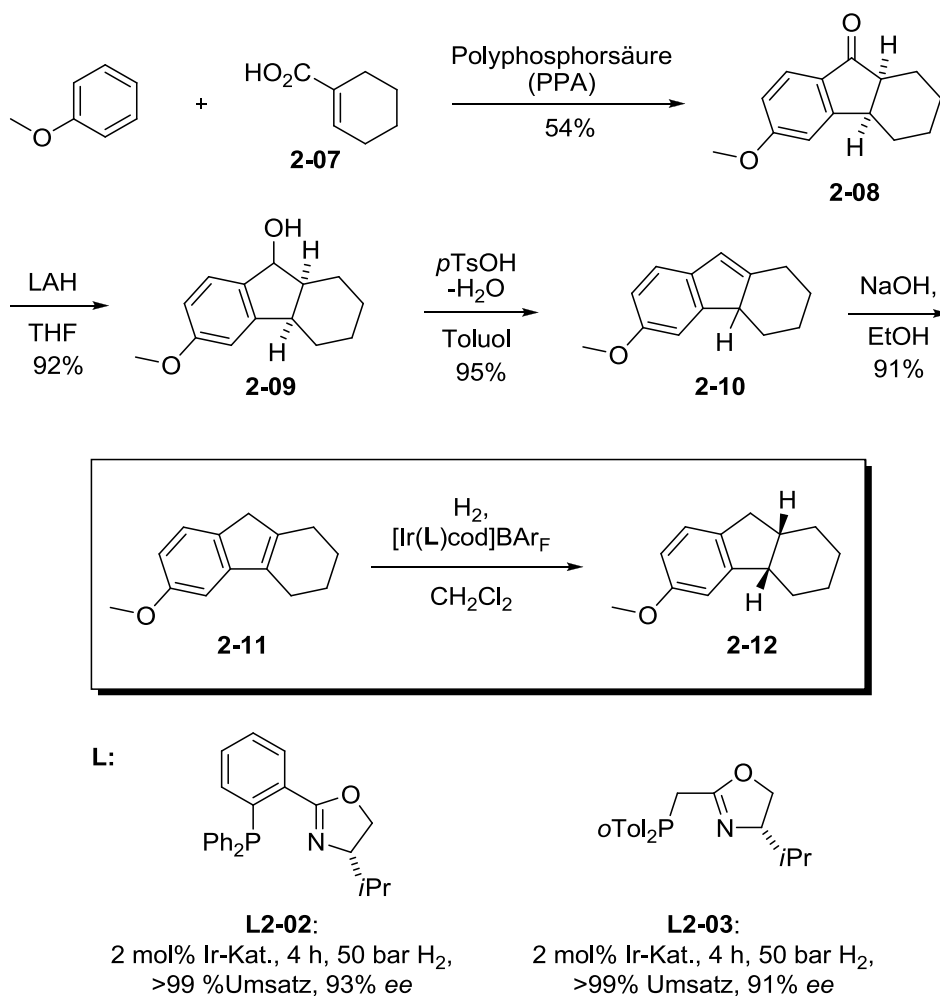


**Schema 2.1.4** Synthese von Tetrahydrofluoren **2-03**.<sup>[6]</sup>

Diese Methode ist jedoch auf völlig unfunctionalisierte Verbindungen beschränkt, da es sonst in der AlCl<sub>3</sub>-vermittelten Zyklisierung zu Nebenreaktionen kommt.

Eine alternative Route für einen generellen Zugang zu dieser Klasse von tricyclischen Olefinen wurde von House *et al.* beschrieben und in der Arbeitsgruppe Pfaltz von Marcus Schrems untersucht.<sup>[4b,7]</sup> Diese startet von Tetrahydrofluoren **2-08**, welches über eine Reduktion-Eliminierung-Isomerisierung-Sequenz zum entsprechenden tetrasubstituierten Olefin **2-11** mit einer Gesamtausbeute von 80% umgesetzt werden kann (Schema 2.1.3). Verbindung **2-11** wurde anschliessend in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung eingesetzt. Mit dem Liganden **L2-02** konnte das gewünschte Produkt **2-12** quantitativ und mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% erhalten werden. Banwell und

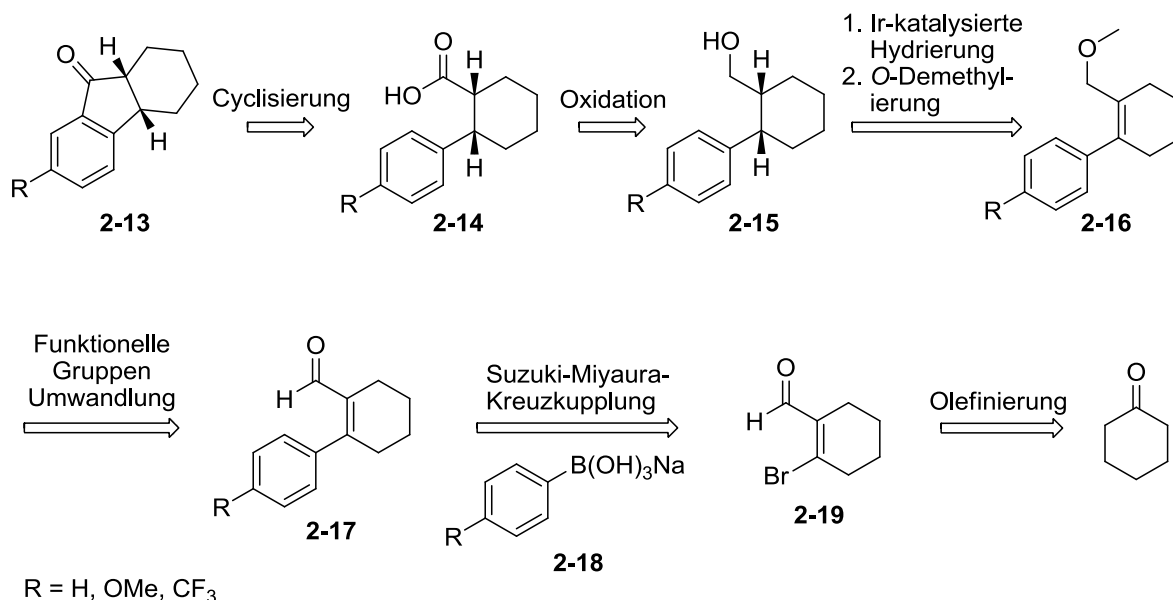
Mitarbeiter konnten zeigen, dass das methoxysubstituierte Derivat **2-12** als Vorstufe in der Totalsynthese von Gibberilinen verwendet werden kann (Schema 2.1.3 und 2.1.5).<sup>[5b]</sup>



**Schema 2.1.5** Generelle Syntheseroute zu Hexahydrofluoren **2-12**.<sup>[4b,7]</sup>

Obwohl nun eine zuverlässige Methode zur stereoselektiven Synthese dieser funktionalisierten, tricyclischen tetrasubstituierten Olefine gefunden wurde, ist der Umweg über die Dehydrierung und die anschließende Isomerisierung nur für eine kleine Bandbreite von Substraten wie Indene oder Dihydronaphthaline anwendbar. In vielen anderen Fällen ergibt die Eliminierung von Wasser vom tertiären Alkohol eine Mischung von isomeren Verbindungen. Da bereits kleinste Mengen eines unerwünschten Doppelbindungsisomers zu einer signifikanten Abnahme der Enantioselektivität führen können, sollte ein alternativer und noch allgemeinerer Zugang zu enantiomerenangereicherten tricyclischen Synthesebausteinen dieser Art gefunden werden.

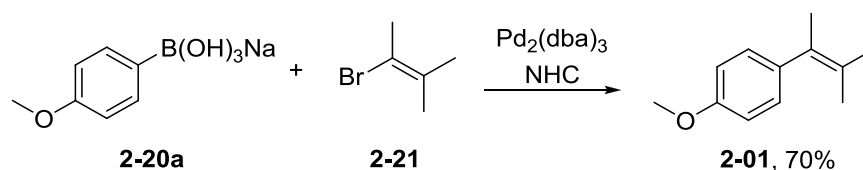
In meiner Masterarbeit entwickelte ich eine Route zu Verbindungen des Typs **2-15**, die als Ausgangsmaterial zur Synthese von Hexahydrofluorenon **2-13** dienen können.<sup>[8a]</sup> Die retrosynthetische Analyse ist in Schema 2.1.6 ausgehend von Cyclohexanon dargestellt.



**Schema 2.1.6** Retrosynthetische Analyse zu Hexahydrofluorenon **2-13**.

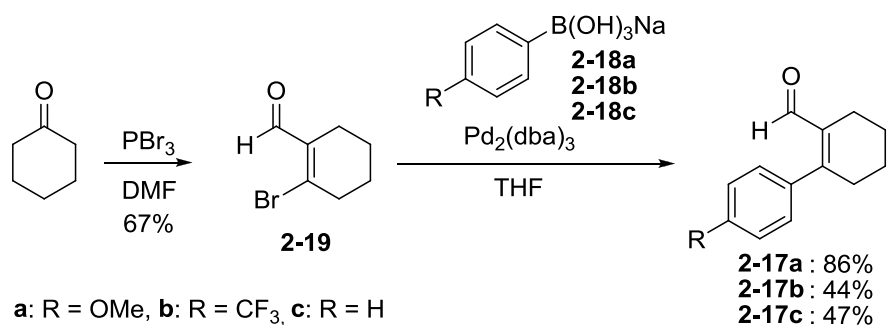
Diese Route erlaubt die Einführung unterschiedlicher Substituenten R am Aromaten und wäre, durch das Wegfallen eines Isomerisierungsschrittes wie im zuvor beschriebenen Ansatz, allgemeiner anwendbar. Einen der Schlüsselschritte in der Synthese von Verbindungen des Typs **2-15** bildet eine phosphanfreie Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktion.

Eine phosphanfreie Variante dieser Kreuzkupplung wurde angestrebt, da kleinste Verunreinigungen von Phosphorverbindungen als Inhibitoren in der Ir-katalysierten Hydrierung wirken könnten. Eine solche Strategie wurde in der Gruppe Pfaltz bereits in der Synthese von anderen tetrasubstituierten Olefinen verwendet.<sup>[4]</sup> So wurden *N*-heterocyclische Carbene (NHC) anstelle von Phosphorverbindungen als Liganden verwendet. Durch eine Methode nach Trudell und Nolan<sup>[9]</sup> mit einem Pd/NHC-System kann das tetrasubstituierte Olefin **2-01** in Ausbeuten von 70% isoliert werden (Schema 2.1.7).<sup>[4]</sup>



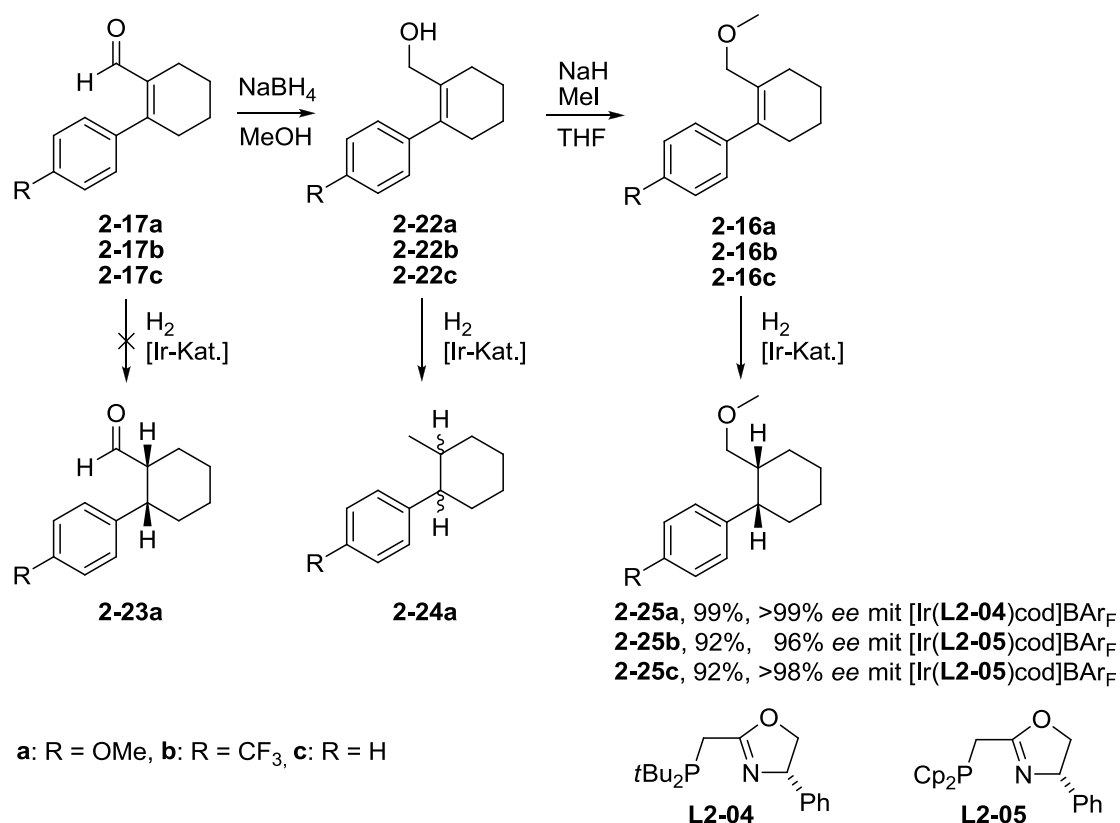
**Schema 2.1.7** Synthese von **2-01** via Pd-katalysierter Kreuzkupplungsreaktion.<sup>[4,9]</sup>

Diese Methode wurde in meiner Masterarbeit zur Synthese verschiedener cyclischer, tetrasubstituierter Olefine angewandt.<sup>[8a]</sup> Nach einigen Optimierungsschritten in der Synthese solcher Derivate konnte gezeigt werden, dass zur Umsetzung der Reaktanden unter gewissen Reaktionsbedingungen kein zusätzlicher Ligand notwendig ist.<sup>[8]</sup> Die Bedingungen zur Synthese der cyclischen, tetrasubstituierten Olefine **2-17** sind in Schema 2.1.8 dargestellt.



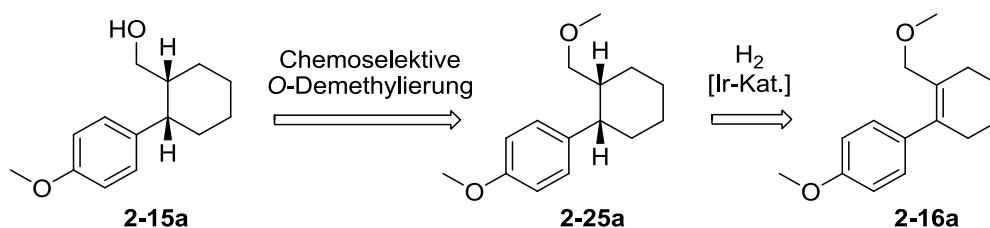
**Schema 2.1.8** Synthese der cyclischen, tetrasubstituierten Olefine **2-17**.<sup>[8]</sup>

Den nächsten Schlüsselschritt im dargestellten Synthesepfad (Schema 2.1.5) bildet die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung. Eine direkte Umsetzung des Aldehyds **2-17a** scheiterte. Auch der entsprechende Allylalkohol **2-22a** erwies sich als ungeeignet für die Ir-katalysierte Hydrierung mit chiralen P,N-Liganden. So zeigten detaillierte Untersuchungen während meiner Masterarbeit, dass unter den Reaktionsbedingungen durch die aciden Ir-Hydride der Alkohol abgespalten wird.<sup>[8a]</sup> Die Verbindung **2-24a** wurde als Racemat isoliert und vollständig charakterisiert. Daher musste der säurelabile Allylalkohol durch die Einführung einer Schutzgruppe geschützt werden. Verschiedene Schutzgruppen wurden in der Folge getestet.<sup>[8a]</sup> Dabei ergaben die Methylether-Derivate **2-16a-c** die besten Ergebnisse in der Hydrierung (>92% Ausbeute, >96% *ee*). Hierfür erwiesen sich die Phosphinomethyl-oxazolin-Ir-Komplexe als die einzigen aktiven Katalysatoren für diese Substrate. Die besten Ergebnisse in der Hydrierung der Verbindungen **2-16a** bis **2-16c** wurden mit den Liganden **L2-04** und **L2-05** dieser Ligandklasse erhalten (Schema 2.1.9).



**Schema 2.1.9** Enantioselective Hydrierung der Cyclohexene **2-16**, **2-17** und **2-22**.<sup>[8]</sup>

Diese Erkenntnisse führten dazu, dass die Verbindung **2-15a** nicht direkt ausgehend vom Allylalkohol **2-22** sondern über einen Umweg, den Methylether **2-16a**, hergestellt werden sollte (Schema 2.1.10). Für die Synthese eines Hexahydrofluorenon **2-13** ausgehend von Methylether **2-16** wurde aufgrund der Ergebnisse in der asymmetrischen Hydrierung das methoxysubstituierte Derivat **2-16a** gewählt.



**Schema 2.1.10** Hydrierung des Methylether **2-16a** und anschliessende chemoselektive *O*-Demethylierung in **2-25a**.

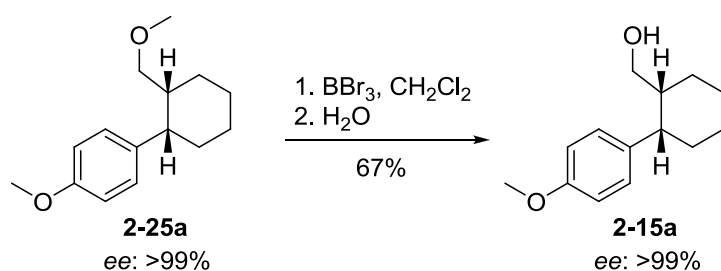
Nach einer chemoselektiven *O*-Demethylierung zum Alkohol **2-15a** sollte die Carbonsäure **2-14a** durch Oxidation in zwei Reaktionsschritten erhalten werden. Schliesslich sollte die Zielverbindung **2-13a** durch eine Friedel-Crafts Ringschlussreaktion hergestellt werden (Schema 2.1.5).

## 2.2 Chemoselektive *O*-Demethylierung zur Darstellung des enantiomerenangereicherten Alkohols

Da in der Ir-katalysierten Hydrierung mit dem Methylether **2-16a** die beste Selektivität erhalten wurde, sollte nach einer geeigneten Methode gesucht werden, die es erlaubte den Alkylmethylether nach der Hydrierung in Verbindung **2-25a** gezielt abzuspalten, dabei aber die Methoxyphenylgruppe intakt zu lassen.

Die in der Literatur beschriebenen Methoden zur *O*-Demethylierung von Methylether verwenden meist  $\text{Me}_3\text{SiI}$  oder  $\text{BBr}_3$ .<sup>[10]</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden beide Lewisäuren nach Vorschriften von Eisenbraun *et al.* angewandt.<sup>[11]</sup> Die erhöhte Reaktivität von Bortribromid gegenüber Silyltrimethyliodid in der Sauerstoff-Demethylierung ist literaturbekannt.<sup>[11]</sup> So wurde erhofft, dass durch das weniger reaktive  $\text{Me}_3\text{SiI}$  chemoselektiv der Alkylmethylether gespalten wird. Unter Verwendung von Silyltrimethyliodid wurde allerdings nicht die gewünschte Umsetzung zum Zielprodukt **2-15a** beobachtet. Auch nach 48-stündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnte ausschliesslich das Ausgangsmaterial **2-25a** nachgewiesen werden.

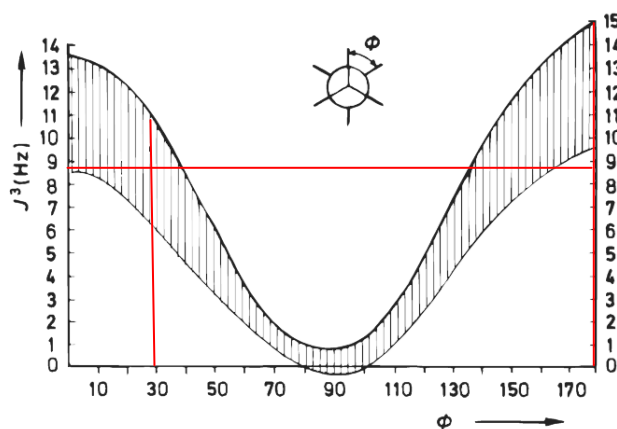
Eine chemoselektive *O*-Demethylierung des Methylethers durch die stärkere Lewisäure  $\text{BBr}_3$  wird aufgrund der erhöhten Reaktivität im Vergleich zu  $\text{Me}_3\text{SiI}$  als problematisch erachtet. Auch in der Literatur ist nach unserem Wissen kein ähnlicher Fall der chemoselektiven *O*-Demethylierung mit  $\text{BBr}_3$  bekannt. Deshalb wurde die Reaktion bei tieferer Temperatur durchgeführt und mittels GC-Messungen verfolgt. Es wurden zunächst 0.37 Äquivalente  $\text{BBr}_3$  verwendet. Da die Reaktion bei etwa 66% Umsatz stoppte, wurden in einem weiteren Experiment 1.10 Äquivalente  $\text{BBr}_3$  benutzt, was zu einer vollständigen Umsetzung führte. In beiden Fällen konnte eine chemoselektive *O*-Demethylierung des Alkylmethylethers in **2-25a** beobachtet werden (Schema 2.2.1).



**Schema 2.2.1** Chemoselektive *O*-Demethylierung zu **2-15a**.

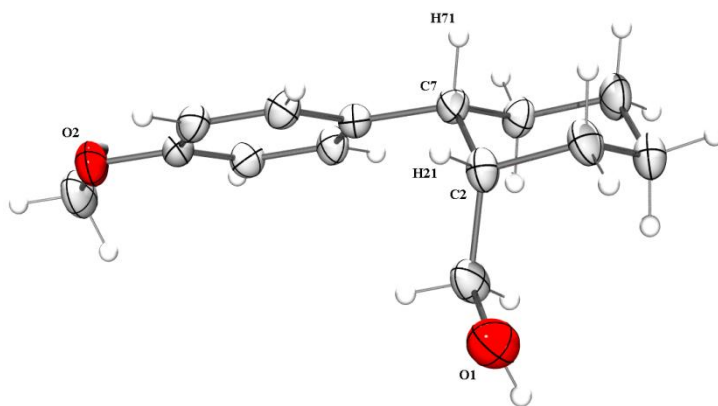
Diese Ergebnisse zeigten die Notwendigkeit eines Überschusses an  $\text{BBr}_3$  zur vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials **2-25a** in der chemoselektiven Sauerstoff-Demethylierung. Entgegen den ursprünglichen Erwartungen erfolgt auch unter Verwendung eines Überschusses an  $\text{BBr}_3$  nur die Spaltung des Dialkylethers. Alkohol **2-15a** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Die vicinalen  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten  $^3J_{\text{HH}}$  zeigen eine starke Abhängigkeit vom Diederwinkel.<sup>[12]</sup> Bedingt durch die Sesselgeometrie des Cyclohexans wird für die *cis*-Verbindung ein Winkel von  $30^\circ$  und für die *trans*-Verbindung ein Winkel von  $180^\circ$  erwartet (vertikale, rote Linien). Dadurch ergeben sich bei Betrachtung der Karplus-Beziehung in Abbildung 2.2.1 zwei Erwartungsintervalle für die Kopplungskonstante. Die beobachtete  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungsfrequenz im  $^1\text{H}$ -NMR beträgt 8.8 Hz (horizontale, rote Linie). Dieser Wert liegt im Intervall des *cis*- nicht aber im Intervall des *trans*-Erwartungswertes. Somit kann anhand der vicinalen  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten  $^3J_{\text{HH}}$  auf die *cis*-Verbindung geschlossen werden.



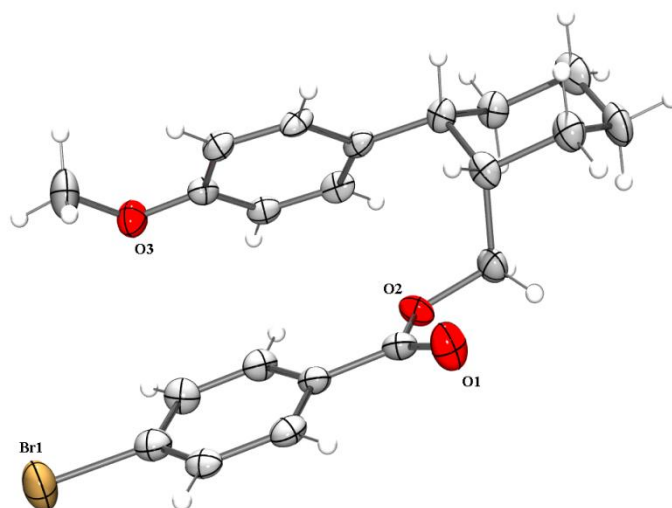
**Abbildung 2.2.1:** Abhängigkeit der vicinalen  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen vom Diederwinkel.<sup>[12]</sup>

Nach einer Umkristallisation aus *n*-Pentan wurden Kristalle erhalten, welche zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Die erhaltene Kristallstruktur ist in Abbildung 2.2.2 dargestellt.



**Abbildung 2.2.2:** Kristallstruktur von Verbindung **2-15a**.

Wie zu erwarten, ist die *cis*-Konfiguration der Substituenten am Cyclohexanring ersichtlich. Der *para*-Methoxyphenylsubstituent befindet sich in der äquatorialen Position, während der Methylalkohol-Substituent eine axiale Position einnimmt. Der Diederwinkel zwischen C2, H21 und H71 entspricht  $25.25^\circ$ , was die relative *cis*-Konfiguration bestätigt. Die absolute Konfiguration konnte durch das Einführen eines Schweratoms mittels Veresterung des Alkohols zum *para*-Brombenzoesester **2-26** bestimmt werden. Die Kristallstruktur in Abbildung 2.2.3 zeigt das (1*S*,2*R*)-Isomer von (2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexyl)methyl-4-bromobenzoat **2-26**.



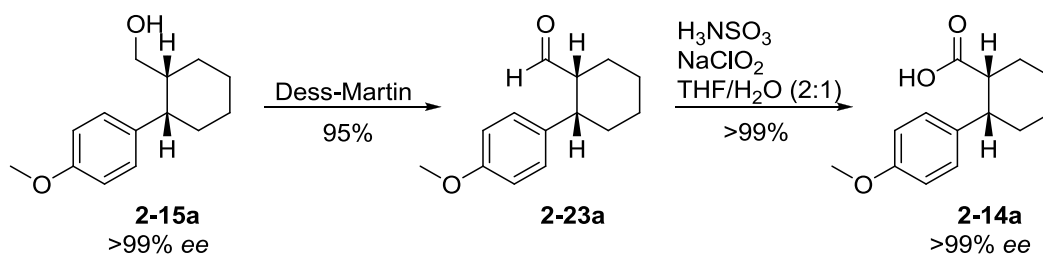
**Abbildung 2.2.3:** Kristallstruktur von Verbindung **2-26**.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von  $>99\%$  in **2-15a** erfolgte durch die von Liu beschriebene Trennungsmethode auf einer chiralen HPLC-Säule.<sup>[13]</sup>



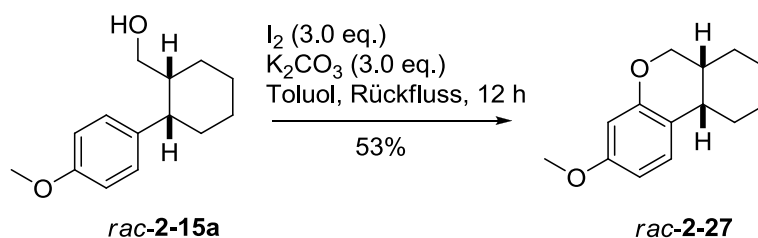
## 2.3 Synthese der Carbonsäure 2-14a

Die Herstellung der Carbonsäure **2-14a** erfolgte in zwei Oxidationsschritten. Zunächst wurde der Alkohol mit Dess-Martin-Periodinan<sup>[14]</sup> zum Aldehyd **2-23a** oxidiert (Schema 2.3.1). Solche  $\alpha$ -chirale Aldehyde sind sehr racemisierungsanfällig. Unter den gewählten, milden Reaktionsbedingungen konnte jedoch eine Racemisierung von **2-23a** vermieden werden. Die anschließende Oxidation zur Säure wurde mit Natriumchlorit und Amidosulfonsäure durchgeführt.<sup>[15]</sup> Über diesen zweistufigen Prozess konnte die Zielverbindung **2-14a** in einer Gesamtausbeute von 95% erhalten werden.



**Schema 2.3.1** Synthese der Carbonsäure **2-15a**.

In der Folge wurde versucht, die Carbonsäure **2-14a** über eine alternative Syntheseroute zu erhalten. Nach einer Vorschrift von Gogoi *et al.*<sup>[16]</sup> sollte unter Verwendung von Iod und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  durch Erhitzen in Toluol der Aldehyd **2-23a** zugänglich sein. Überraschenderweise wurde der Alkohol **2-15a** unter diesen Reaktionsbedingungen zum *O*-Heterocyclus **2-27** in 53% Ausbeute umgesetzt (Schema 2.3.2).

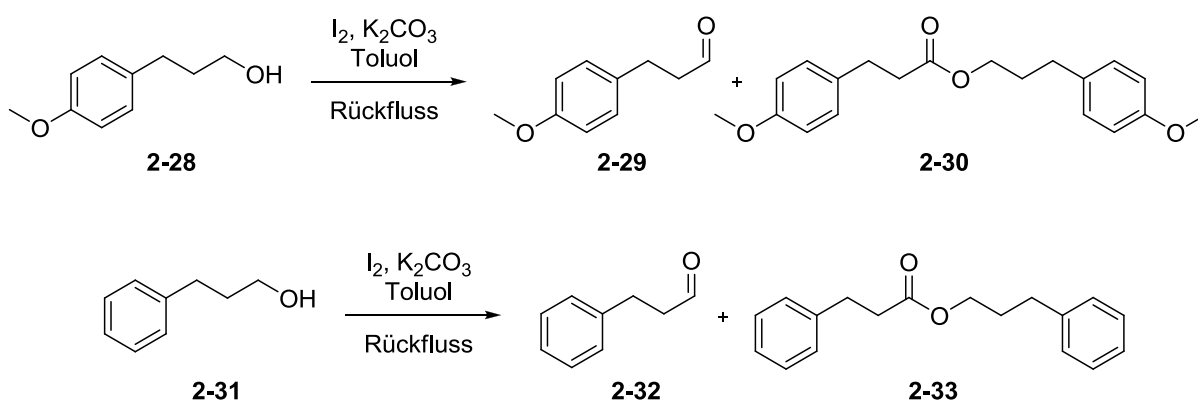


**Schema 2.3.2** Synthese des *O*-Heterocyclus **2-27**.

Die erhaltene Verbindung hat dieselbe Masse wie **2-23a**, allerdings fehlt das Aldehyd-Proton und es gibt weitere signifikante Unterschiede im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum dieser beiden Verbindungen. So wurden im aromatischen Bereich des Spektrums nur noch drei, anstelle der vier Protonensignale für den Aldehyd detektiert. Auch die neu gebildete  $\text{CH}_2$ -Gruppe in

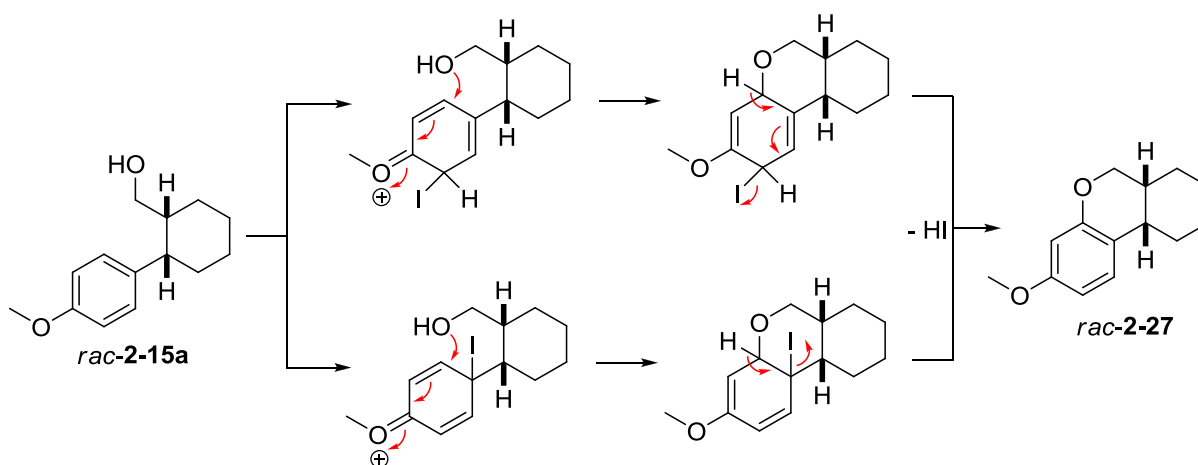
Verbindung **2-27** ist aufgrund der chemischen Verschiebung ihrer Protonen bei 4.16 und 4.02 ppm charakteristisch. Zusätzliche NMR-Experimente ( $^{13}\text{C}$ -DEPT und 2D) sicherten die vermutete Struktur von **2-27** weiter ab.

Weitere Untersuchungen auf einen grösseren Anwendungsbereich dieser Reaktion mit den Alkoholen **2-28** und **2-31** wurden durchgeführt. Dabei wurden jeweils Gemische des Aldehyd **2-29** respektive **2-32** und des entsprechenden Ester **2-30** beziehungsweise **3-33** erhalten (Schema 2.3.3). Diese Ergebnisse liessen uns vermuten, dass sich diese spezielle Cyclisierungsreaktion unter den Reaktionsbedingungen auf die Verbindung **2-15a** beschränkt.



**Schema 2.3.3** Untersuchungen zum Anwendungsbereich der *O*-Heterocyclisierung.

Es wurde zunächst vermutet, dass hier eine *ortho*- oder *para*-Iodierung mit anschliessender intramolekularer Addition der Hydroxygruppe zum Oxonium-Zwischenprodukt stattfindet, welches gefolgt von HI-Eliminierung den *O*-Heterocyclus **2-27** bildet (Schema 2.3.4).

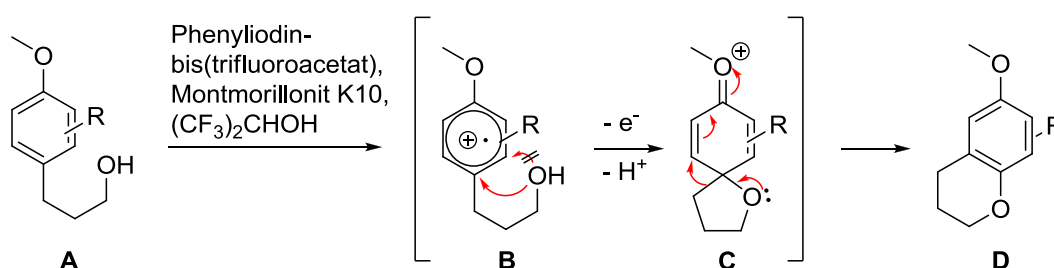


**Schema 2.3.4** Vermuteter Mechanismus in der Synthese von *rac*-**2-27**.

Gegen einen solchen Mechanismus spricht, dass die Iodierung von Aromaten normalerweise unter viel drastischeren Bedingungen als den hier verwendeten stattfindet.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurde dann in der Literatur ein anderer Präzedenzfall aus der Arbeitsgruppe Kita gefunden. Dieser verläuft unter Verwendung von verwandten Reagenzien und ähnlicher Substrate über einen radikalischen Mechanismus (Schema 2.3.5).<sup>[17]</sup>

Dabei wird ausgehend von Übergangszustand **B** bevorzugt der 5-Ring in **C** gebildet. Die bevorzugte Bildung des 5-Rings gegenüber dem 6-Ring ist kinetisch bedingt. Die so erhaltene Spiro-Verbindung **C** bildet dann nach Umlagerung das Zielprodukt **D** mit den beiden Sauerstoffatomen in *para*-Stellung zueinander.



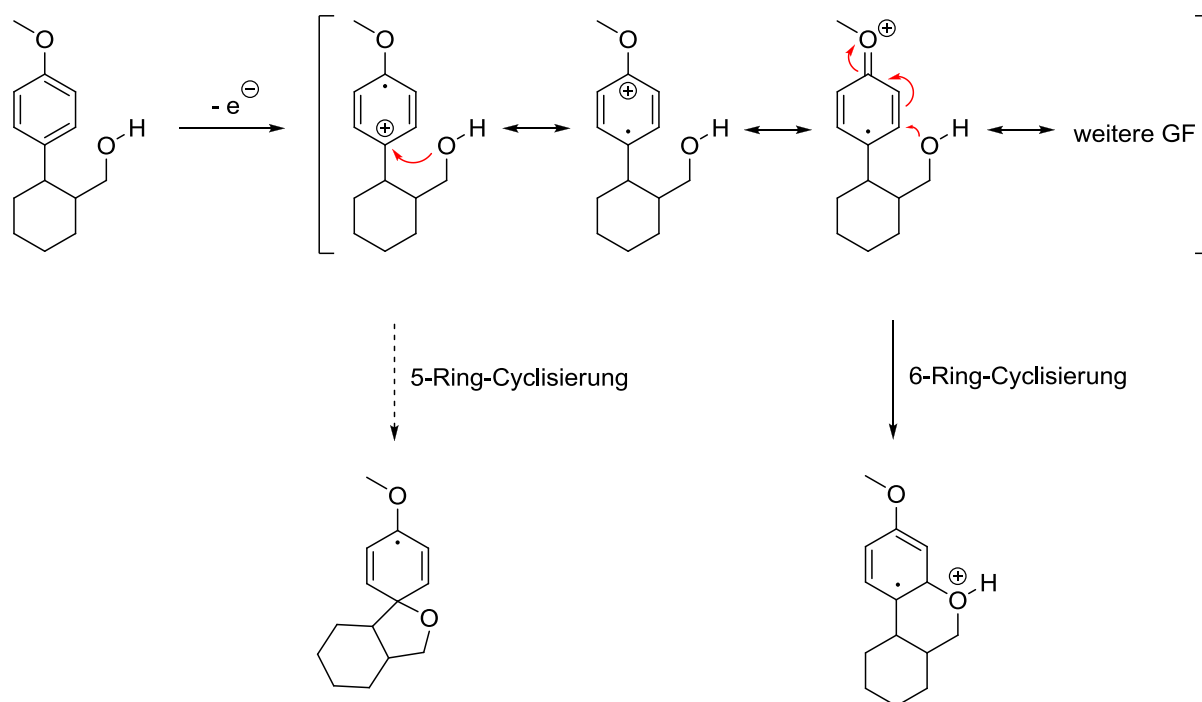
**Schema 2.3.5** Mechanismus nach Kita *et al.*<sup>[17]</sup>

Auch in unserem Fall könnte ein radikalischer Mechanismus in Analogie zu jenem von Kita *et al.* stattfinden. Im Unterschied dazu findet in unserem Fall keine Umlagerung statt.

Es gibt zwei wesentliche Unterschiede in der Reaktion verglichen zu den Arbeiten von Kita. Erstens sind dies die Bedingungen und zweitens das Substrat. Kita *et al.* haben ein polares, protisches Lösungsmittel verwendet. Wir haben Toluol, ein unpolares, aprotisches Lösungsmittel, benutzt. Des Weiteren wurde unsere Reaktion im basischen durchgeführt, wohingegen Kita *et al.* unter sauren Bedingungen gearbeitet haben. All diese Unterschiede können grosse Effekte auf die Reaktion, insbesondere auf die Zwischenstufen haben und damit einen anderen Verlauf der Reaktion bedingen.

Es wird vermutet, dass unter anderem auch aufgrund des Sechsrings an der Seitenkette in unserem speziellen Fall bevorzugt die 6-Ring-Cyclisierung stattfindet (Schema 2.3.6). Dieser 6-Ring an der Seitenkette bringt zusätzliche Spannung ins Molekül und könnte dadurch die Bildung einer ohnehin gespannten 5-Ring-Spiroverbindung verhindern. Spiroverbindungen, bei denen wie in unserem Fall auch noch die Aromatizität aufgehoben ist, sind schon unter normalen Umständen nicht die energetisch günstigsten. Ein Mechanismus in Analogie zu Kita *et al.*, ohne die Bildung einer 5-Ring-Spiroverbindung und anschliessender Umlagerung, wäre

also denkbar. Die vielen kleinen Zusatzeffekte machen eine Diskussion allerdings schwierig und ohne Zusatzexperimente kann keine eindeutige Aussage gemacht werden.

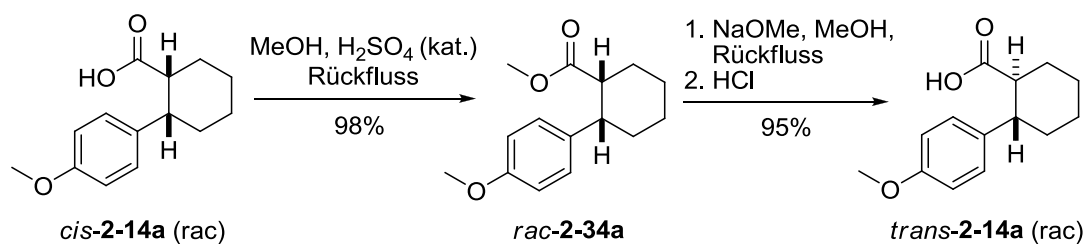


**Schema 2.3.6** Möglicher Mechanismus in Anlehnung an Kita *et al.*<sup>[17]</sup>

Aufgrund der vorhandenen Daten kann hier kein eindeutiger Mechanismus vorgeschlagen werden. Zur Unterscheidung zwischen den beiden vorgeschlagenen Mechanismen könnte ein Elektronenspinresonanz (ESR) Experiment durchgeführt werden. Da es sich hier aber nur um ein Nebenprodukt gehandelt hat, wurde entschieden sich auf die Optimierung der eigentlichen Synthese zu fokussieren.

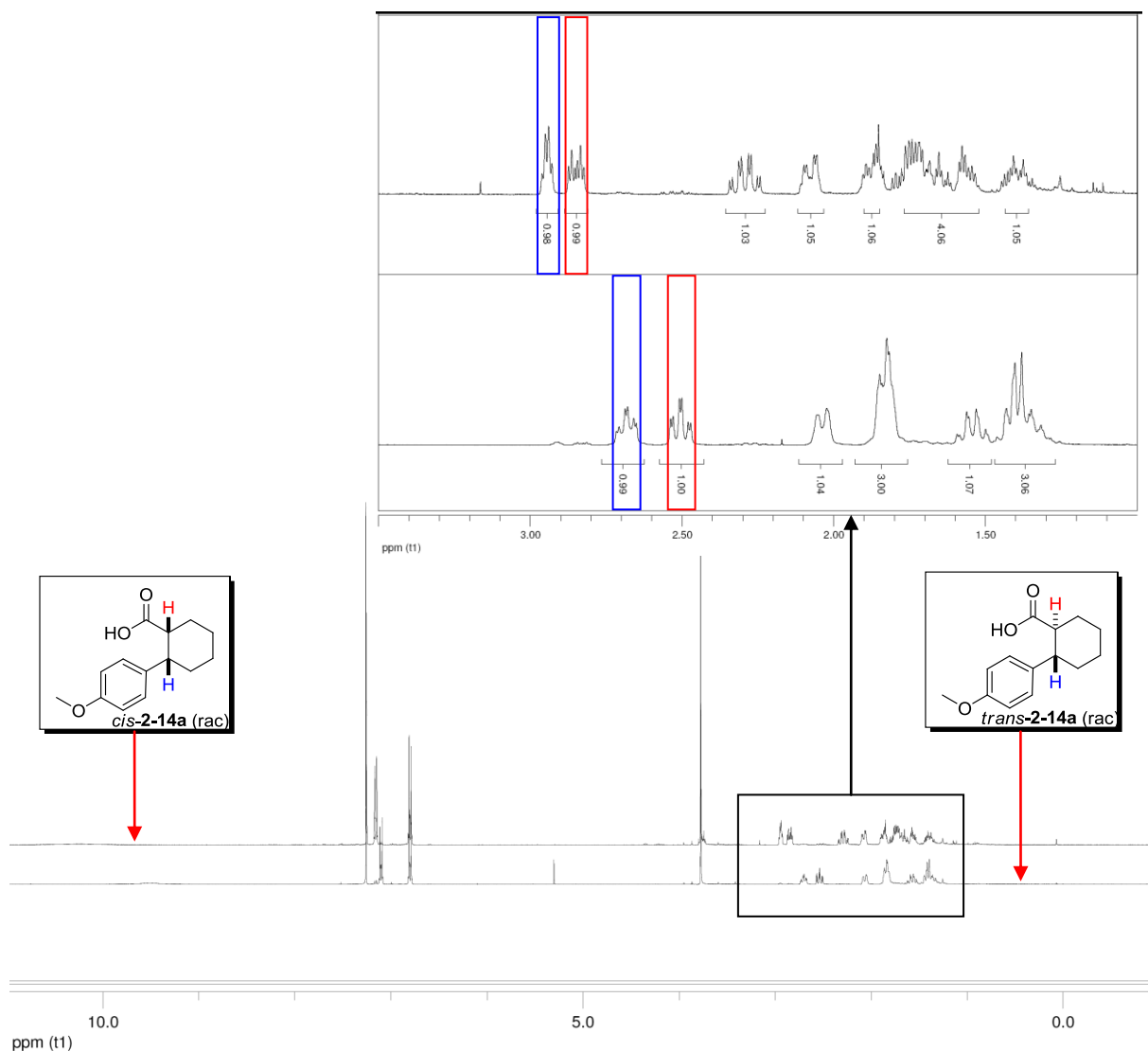
### 2.3.1 Epimerisierung zur *trans*-Carbonsäure

Durch die Epimerisierung der *cis*- zur *trans*-Carbonsäure **2-14a** sollte ein Zugang zum *trans*-Hexahydrofluoren **2-13a** geschaffen werden. Eine solche Epimerisierung sollte möglich sein, da in der *trans*-Verbindung die beiden sterisch anspruchsvollen Substituenten – der Phenylring und die Carbonsäure – jeweils in der äquatorialen Achse liegen und diese somit energetisch günstiger und gegenüber dem *cis*-Produkt bevorzugt ist. Die Durchführbarkeit der Epimerisierung des Esters **2-34a** sollte zunächst an den racemischen Verbindungen demonstriert werden (Schema 2.3.1.1). Nach Veresterung der Carbonsäure wurde der Methylester *cis*-**2-34a** (rac) in Gegenwart von NaOMe in siedendem MeOH für vier Stunden gerührt. Anschliessende saure Aufarbeitung ergab die *trans*-konfigurierte Carbonsäure *trans*-**2-14a** (rac) in einer Gesamtausbeute von 95%.



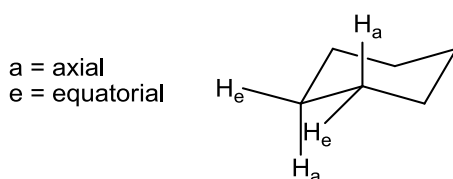
**Schema 2.3.1.1** Epimerisierung der Carbonsäure **2-14a**.

Die Überlagerung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der *cis*- und der *trans*-Carbonsäure *cis*-**2-14a** (rac) und *trans*-**2-14a** (rac) ist in Abbildung 2.3.1.1 dargestellt. Die chemischen Verschiebungen der Protonen in der Nähe der stereogenen Zentren dieser beiden diastereomeren Verbindungen können darin deutlich unterschieden werden.



**Abbildung 2.3.1.1**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der *cis*- und der *trans*-Carbonsäuren.

Auch bezüglich ihrer Kopplungskonstanten unterscheiden sich die beiden Diastereomere, womit man sie über die Karplus-Beziehung gut auseinanderhalten kann. Der darin beschriebene Einfluss des Diederwinkels auf die vicinale Kopplungskonstante  $^3J_{HH}$  ist insbesondere bei Cycloalkanen sehr ausgeprägt. Die bevorzugte Konformation in einem Cyclohexanring ist die Sesselform mit H-Atomen in axialer (a) und equatorialer (e) Stellung (Schema 2.3.1.2).<sup>[12b]</sup>

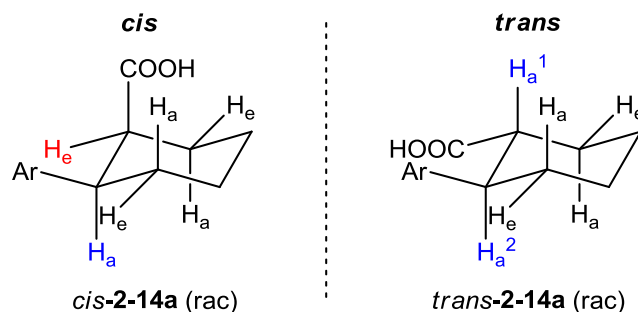


**Abbildung 2.3.1.2** Sesselform von Cyclohexan.

Im Fall von Cyclohexan kann man somit zwischen drei verschiedenen Kopplungen unterscheiden (siehe auch Abbildung 2.2.1):

- ${}^3J_{aa}$  mit mit einem Diederwinkel von  $\approx 180^\circ$   $\rightarrow$   ${}^3J_{aa} \approx 8$  Hz
- ${}^3J_{ae}$  mit mit einem Diederwinkel von  $\approx 60^\circ$   $\rightarrow$   ${}^3J_{ae} \approx 2-4$  Hz
- ${}^3J_{ee}$  mit mit einem Diederwinkel von  $\approx 60^\circ$   $\rightarrow$   ${}^3J_{ee} \approx 2-4$  Hz

Für die Substrate *cis*-**2-14a** (rac) und *trans*-**2-14a** (rac) sollten deshalb die Kopplungskonstanten vorausgesagt werden und aufgrund der unterschiedlichen Kopplungsmuster die *cis*- und *trans*-Produkte zugeordnet werden können (Schema 2.3.1.3).



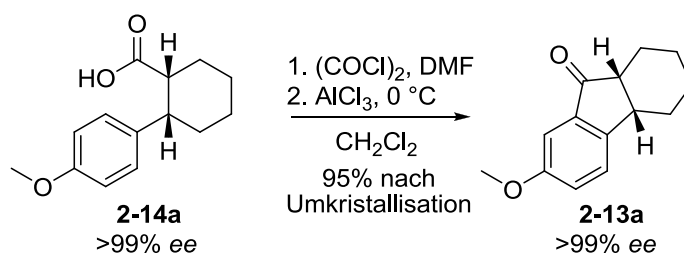
**Abbildung 2.3.1.3** Darstellung zur Veranschaulichung der Karplus-Beziehungen in *cis*- und *trans*-**2-14a** (rac).

Für die *cis*-konfigurierte Verbindung *cis*-**2-14a** (rac) ergibt diese Analyse für  $H_e$  (rot) und  $H_a$  (blau) jeweils zweimal eine kleine vicinale Kopplungskonstante  ${}^3J_{ae} \approx 2-4$  Hz und einmal eine grosse vicinale Kopplungskonstante  ${}^3J_{aa} \approx 8$  Hz. Entsprechende Werte konnten im Spektrum von *cis*-**2-14a** (rac) gemessen werden. Das jeweilige Kopplungsmuster in Abbildung 2.3.1 sollte ein Triplet vom Dublett zeigen, wobei dies für  $H_a$  aufgrund der zu geringen Auflösung nicht ersichtlich ist. Für die *trans*-konfigurierte Verbindung *trans*-**2-14a** (rac) ergibt diese Analyse für  $H_a^1$  und  $H_a^2$  (blau) jeweils zweimal eine grosse vicinale Kopplungskonstante  ${}^3J_{aa} \approx 8$  Hz und einmal eine kleine vicinale Kopplungskonstante  ${}^3J_{ae} \approx 2-4$  Hz. Entsprechende Werte konnten auch hier im Spektrum von *trans*-**2-14a** (rac) gemessen werden. Das jeweilige Kopplungsmuster in Abbildung 2.3.1.1 zeigt für die *trans*-Verbindung jeweils ein Triplet vom Dublett.

Die gemessenen Werte stimmen mit den vorausgesagten Kopplungsmustern überein, wodurch die erfolgreiche Epimerisierung zur *trans*-Carbonsäure bestätigt werden kann.

## 2.4 Intramolekulare Friedel-Crafts-Cyclisierung zu Hexahydrofluorenon 2-13a

Eine intramolekulare Friedel-Crafts-Cyclisierung der Verbindung **2-14a** sollte schliesslich Hexahydrofluorenon **2-13a** ergeben. Unter den in Schema 2.4.1 dargestellten Reaktionsbedingungen konnte ausgehend vom *cis*-Substrat das Hexahydrofluorenon **2-13a** nach Umkristallisation in 95% Ausbeute isoliert werden.<sup>[18]</sup>



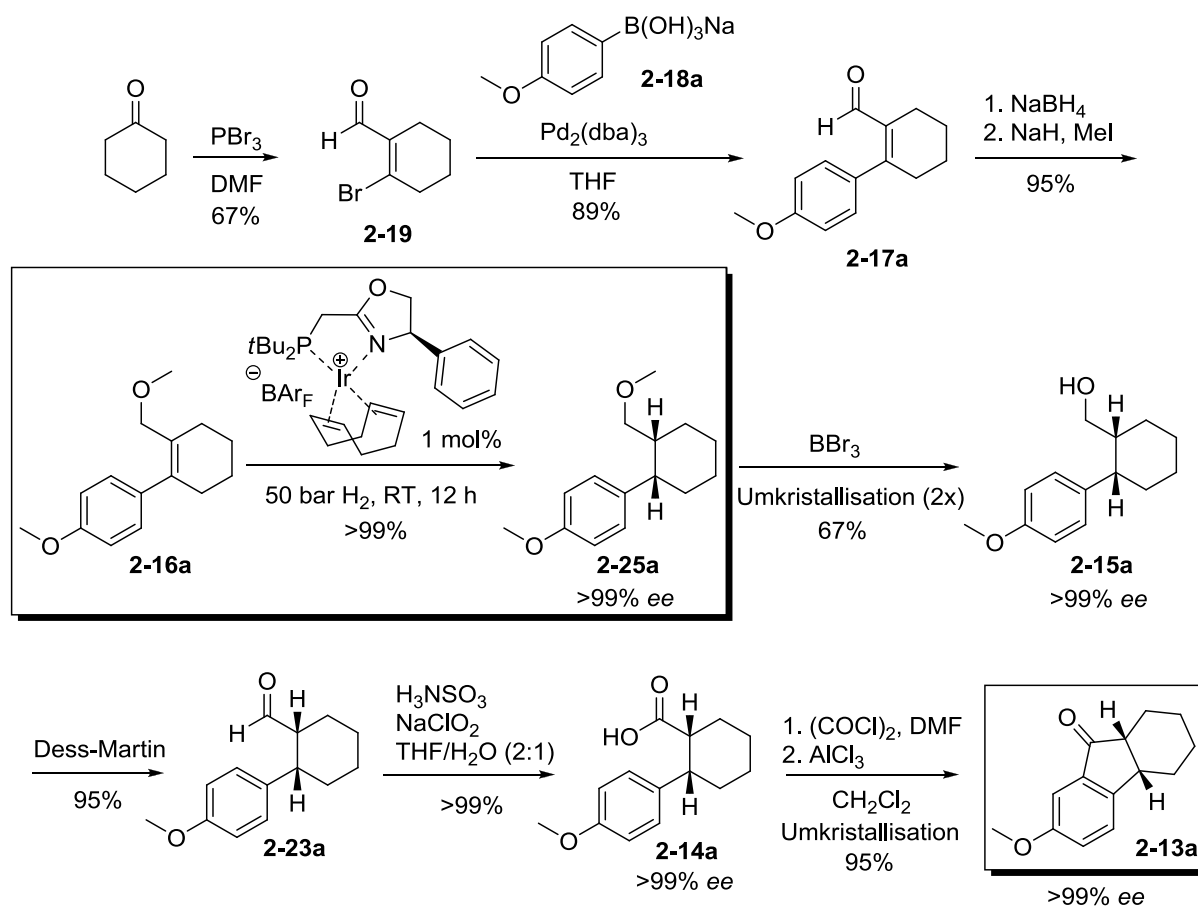
**Schema 2.4.1** Friedel-Crafts-Cyclisierung zu Hexahydrofluorenon **2-13a**.

Bedauerlicherweise ist jedoch das *trans*-Hexahydrofluorenon über diese intramolekulare Friedel-Crafts-Cyclisierungsreaktion unter denselben Reaktionsbedingungen und auch nach Erhitzen zum Rückfluss nicht zugänglich. Allerdings wurde nach Erhitzen des Reaktionsgemisches das *cis*-konfigurierte Hexahydrofluorenon in ca. 10% Ausbeute isoliert. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Da in der Literatur eine erfolgreiche Umsetzung mit ähnlichen, *trans*-konfigurierten Substanzen in Kohlenstoffdisulfid (CS<sub>2</sub>) bekannt ist, wird vermutet, dass aufgrund des gewählten Reaktionslösungsmittels der Ringschluss nicht erfolgte.<sup>[19]</sup> Da jedoch heutzutage das Arbeiten mit CS<sub>2</sub> aus Sicherheitsgründen (sehr toxisch und leichtflüchtig) in Universitätslaboratorien problematisch ist, wurde darauf verzichtet.



## 2.5 Zusammenfassung

Weiterführende Arbeiten auf dem Forschungsgebiet der Ir-katalysierten, asymmetrischen Hydrierung von tetrasubstituierten, cyclischen Olefinen wurden durchgeführt.<sup>[8a]</sup> Dabei wurde die in meiner Masterarbeit ausgearbeitete Methodologie in der stereoselektiven Synthese von Hexahydrofluorenon **2-13a** angewandt. Die vollständige und optimierte Syntheseroute ausgehend von Cyclohexanon ist in Schema 2.5.1 zusammenfassend dargestellt.



**Schema 2.5.1** Synthese von Hexahydrofluorenon **2-13a**.

Es konnte gezeigt werden, dass die Hydrierung von tetrasubstituierten Olefinen auch bei komplexen Substraten in der Naturstoffsynthese eine gute Möglichkeit zum Aufbau der Stereozentren ist. Das hier gewählte Modells substrat der Tetrahydrofluorenone bildet eine für viele Verbindungen wichtige Kernstruktur und, wie in der Einleitung beschrieben, sind bisherige stereoselektive Synthesemethoden nur sehr beschränkt anwendbar. Von den über eine Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung zugänglichen cyclischen, tetrasubstituierten Substraten erwies sich nur der Methylether **2-16a** als geeignet für die asymmetrische, Ir-katalysierte

Hydrierung. In diesem Fall wurden allerdings hervorragende Enantiomerenüberschüsse von >99% für das *cis*-Produkt erhalten. Damit ergab sich das Problem der chemoselektiven Entschützung, welches gelöst werden konnte. Mittels Röntgenstrukturanalyse konnte die absolute Konfiguration in Alkohol **2-15a** bestimmt werden. Schliesslich konnte die Oxidation zur Säure **2-14a** ohne Racemisierung und die anschliessende Friedel-Crafts Ringschlussreaktion zum gewünschten Endprodukt in hoher Selektivität mit 34% Gesamtausbeute und 9 Schritten in der längsten linearen Sequenz durchgeführt werden.

Verglichen mit bisherigen Synthesen<sup>[5]</sup> von Hexahydrofluorenonen sind über die hier vorgestellte Route eine höhere Stereokontrolle und eine grössere Variabilität der Substituenten möglich. Am Beispiel der Hydrierung eines solchen komplexeren Substrates konnte gezeigt werden, dass die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung eine effiziente Methode zum Aufbau von Naturstoffen darstellen kann.

## 2.6 Literaturverzeichnis

- [1] (a) Brown, J. M. *Hydrogenation of Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds in Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y. Eds.; Springer: Berlin, **1999**; Vol. I, Kapitel 5.1, S. 121–182. (b) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; (c) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112; (d) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *114*, 1998–2007.
- [2] For reviews see: (a) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411; (b) Church, T. L.; Andersson, P. G. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252*, 513–531; (c) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272–3296.
- [3] Troutman, M. V.; Appella, D. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916–4917.
- [4] (a) Schrems, M. G.; E. Neumann, Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274–8276; (b) Dissertation, Schrems, M. G. *Universität Basel* **2009**
- [5] (a) Lin, W.-H.; Fang, J.-M.; Cheng, Y.-S. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 871–873; (b) Banwell, M. G.; Phillis, A. T.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5341–5344.
- [6] (a) Colonge, J.; Sibeud, J. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1952**, 786–789; (b) Colonge, J.; Sibeud, J. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1953**, 75–78.
- [7] House, H. O.; Bare, T. M.; Hanners, W. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2209–2217.
- [8] (a) Masterarbeit, Schumacher, A. *Universität Basel* **2008**; (b) Schumacher, A.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13502–13509.
- [9] Zhang, C.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805.
- [10] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., New York, Weinheim, 3<sup>rd</sup> Edition, S. 25.
- [11] Vickery, E.; Pahler, L.; Eisenbraun, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444–4446.
- [12] (a) Hesse, M.; Meyer, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, Thieme **1984**; (b) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2870–2871.
- [13] Masterarbeit, Liu, W. *Universität Basel* **2007**.
- [14] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [15] Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [16] Gogoi, P.; Konwar, D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3473–3475.
- [17] Hata, K.; Hamamoto, H.; Shiozaki, Y.; Cämmerer, S. B.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4052–4060.

- [18] Horwell, D. C.; Howson, W.; Nolan, W. P.; Ratcliffe, G. S.; Rees, D. C.; Willems H. M. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 203–216.
- [19] Sprague, P. W.; Heikes, J. E. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 726–728.

## Kapitel 3

### Stereoselektive Totalsynthese von Militarion D

*Kapitel 3 befasst sich mit der in Zusammenarbeit mit der Gruppe Gademann durchgeführten diastereoselektiven, Ir-katalysierten Hydrierung eines  $\alpha,\beta$  ungesättigten Esters. Das dadurch in hoher Diastereoselektivität zugängliche Desoxypolyketid wurde im Anschluss von Henning Jessen in der Gruppe Gademann in der Totalsynthese von Militarion D eingesetzt.*

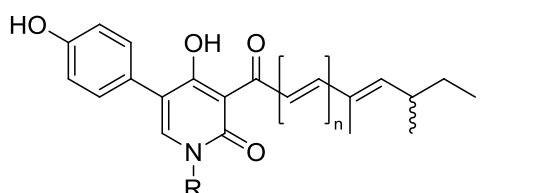


### 3 Stereoselektive Totalsynthese von Militarion D

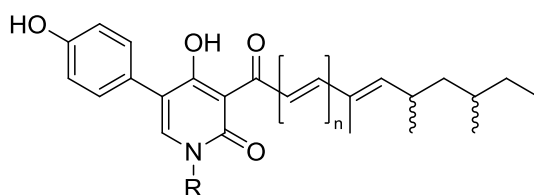
#### 3.1 Einleitung

Die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen gewinnt immer mehr an Bedeutung. Hierzu greift man unter anderem auf Verbindungen wie z. B. Ritalin (Methylphenidat) und Adderall (Mischung verschiedener Amphetamin Salze) zurück, die für ihre gedächtnisleistungsfördernde Wirkung bekannt sind.<sup>[1]</sup> Diese Substanzen werden derzeit ausserdem auch hauptsächlich bei der Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADS/ADHS) eingesetzt.<sup>[2]</sup>

Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen bildet die traditionelle Medizin eine wichtige Quelle an Ressourcen. Beispielsweise werden in China seit Jahrhunderten entomopathogene Pilze, d. h. Insekten befallende Pilze wie *Cordyceps* und dessen Extrakte zur Stärkung des Immunsystems und zur Förderung der kognitiven Fähigkeiten eingesetzt.<sup>[3]</sup> Viele dieser Pilze enthalten Pyridonalkaloide wie zum Beispiel Pretenellin B (**3-01**), Tenellin (**3-02**) und Bassianin (**3-04**).<sup>[4]</sup> Vor einigen Jahren konnten Hamburger und Mitarbeiter weitere Vertreter dieser Naturstoffklasse aus den Pilzen *Paecilomyces farinosus* und *Paecilomyces militaris* isolieren: Die Farinosone A (**3-05**) und B (**3-06**), sowie das Militarion D (**3-09**).<sup>[5,6]</sup>



- R = H; n = 1: Pretenellin B (**3-01**)
- R = OH; n = 1: Tenellin (**3-02**)
- R = H; n = 2: Prebassianin B (**3-03**), nicht bekannt
- R = OH; n = 2: Bassianin (**3-04**)
- R = H; n = 3: Farinoson A (**3-05**)
- R = OH; n = 3: Farinoson B (**3-06**)

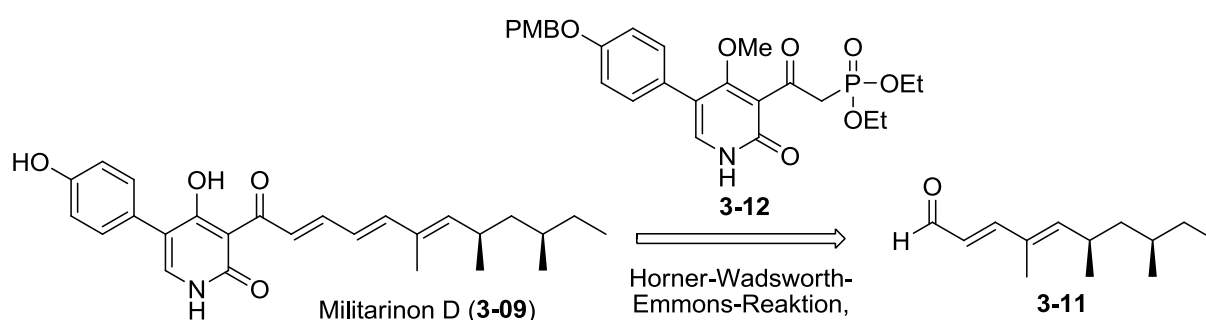


- R = H; n = 1: (**3-07**), nicht bekannt
- R = OH; n = 1: (**3-08**), nicht bekannt
- R = H; n = 2: Militarion D (**3-09**)
- R = OH; n = 2: (**3-10**), nicht bekannt

Abbildung 3.1.1 Pyridonalkaloide **3-01** bis **3-10**.

Die Induktion und Förderung des Wachstums von Nervenzellfortsätzen durch Farinoson A (**3-05**) konnte in einem entsprechenden Zellmodell nachgewiesen werden.<sup>[5a]</sup> Diese Beobachtung liegt im Einklang mit den vermuteten positiven Effekten dieses Naturstoffes in Bezug auf die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen. Es ist jedoch nachwievor offen, ob eine solche Aktivität generell für diese Naturstoffklasse der Pyridonalkaloide gilt. Um dieser Frage nachzugehen, wäre ein einheitlicher Ansatz zur stereoselektiven Totalsynthese von Pyridonalkaloiden wünschenswert. Bis heute fehlte ein solcher Zugang zu dieser Naturstoffklasse, welcher ebenso die Herstellung von noch nicht isolierten, aber wahrscheinlichen Intermediaten, z. B. der Pyridone **3-03**, **3-07**, **3-08** oder **3-10** ermöglichen, und dadurch auch die Zuordnung der bis dato unbekanntenen absoluten Konfiguration dieser Pyridonalkaloide realisierbar machen würde.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Karl Gademann hat einen solchen einheitlichen Ansatz zur Synthese von Pyridonalkaloiden ausgearbeitet (Abbildung 3.1.1). Die Anwendbarkeit dieses Ansatzes sollte nun unter anderem am Beispiel des eingangs erwähnten Militarion D **3-09** demonstriert werden. Zur Erschliessung dieses Naturstoffs müssen die stereogenen Zentren des Desoxypolyketidbausteins in hoher Enantio- und Diastereoselektivität eingebaut werden. Dieser Baustein, Aldehyd **3-11**, sollte dann über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) mit dem  $\beta$ -Ketophosphonat **3-12** zum gewünschten Produkt umgesetzt werden (Schema 3.1.1). Für die stereoselektive Herstellung der Seitenkette **3-11** von Militarion D **3-09** sollte deshalb in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Gademann eine Synthesestrategie mit einer Ir-katalysierten, diastereoselektiven Hydrierung mit einem P,N-Liganden aus der Gruppe Pfaltz ausgearbeitet werden.

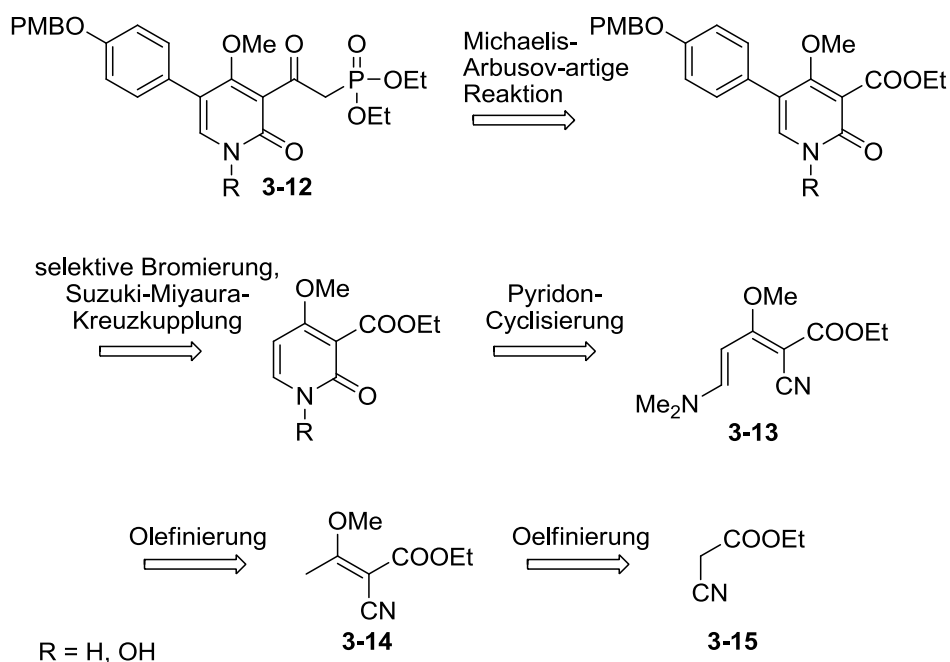


**Schema 3.1.1** Synthese von Militarion D nach einem einheitlichen Ansatz zur Synthese von Pyridonalkaloiden.

Die Herstellung des  $\beta$ -Ketophosphonat **3-12** wurde in der Gruppe Gademann geplant und ausgeführt (Schema 3.1.2). Über eine Michaelis-Arbusov-artige Reaktion sollte ausgehend



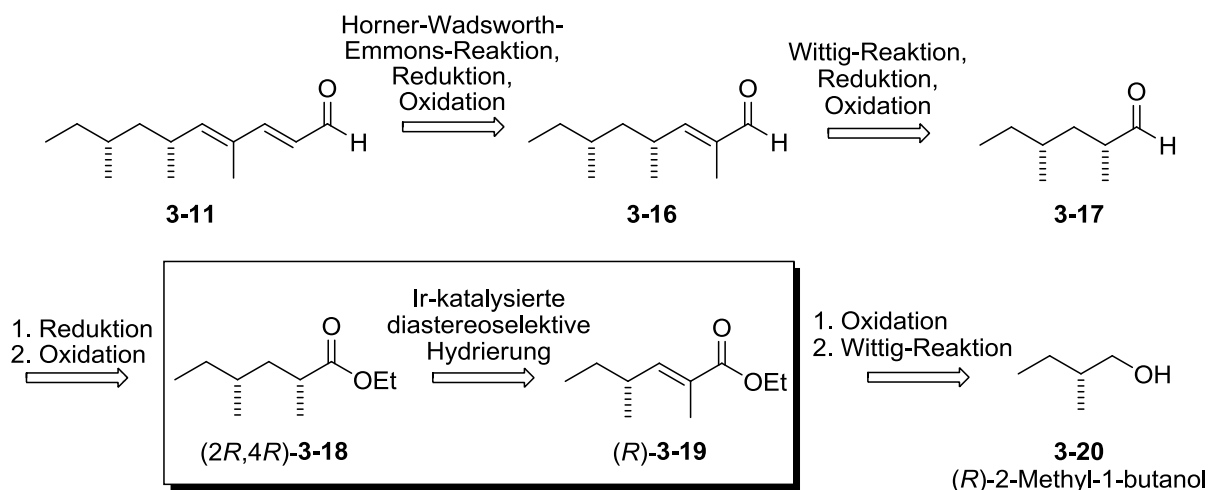
vom entsprechenden Pyridon das  $\beta$ -Ketophosphonat **3-12** erhalten werden. Dieses sollte beginnend von Dienoat **3-13** durch eine Cyclisierung und anschließende selektive Bromierung, gefolgt von einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung hergestellt werden. Das Dienoat **3-13** sollte nach einer Olefinierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **3-14** zugänglich sein, welcher ebenfalls durch eine Olefinierung ausgehend von Ester **3-15** erhalten werden sollte.



**Schema 3.1.2** Einheitlicher Ansatz zur Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonaten.

Die Synthese der Seitenkette **3-11** mit den beiden stereogenen Zentren des Militarion D ist in Schema 3.1.3 dargestellt. Diese sollte über eine HWE-Reaktion-Reduktion-Oxidation-Sequenz ausgehend vom  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **3-16** zugänglich sein, welcher über eine Wittig-Reaktion-Reduktion-Oxidation-Sequenz von Aldehyd **3-17** erhalten werden sollte.

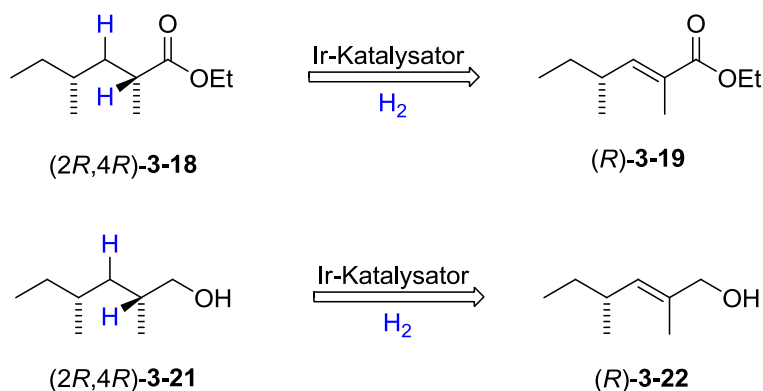
Durch Reduktion und Oxidation des Hydrierprodukts ( $2R,4R$ )-**3-18**, welches ausgehend vom enantiomerenangereicherten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester ( $R$ )-**3-19** über eine Ir-katalysierten diastereoselektiven Hydrierung erhalten wurde, sollte der Aldehyd **3-17** hergestellt werden. Eine Oxidation von ( $R$ )-2-Methyl-1-butanol **3-20** zum Aldehyd und anschließende Wittig-Reaktion sollte den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester ( $R$ )-**3-19** zugänglich machen.



**Schema 3.1.3** Synthesestrategie zu **3-11** über eine Iridium-katalysierte, diastereoselektive Hydrierung.

Die Ir-katalysierte asymmetrische Hydrierung in der Synthese von Desoxypolyketiden wurde erstmals 2007 von Burgess *et al.*<sup>[7]</sup> angewendet (siehe auch Kapitel 1, Einleitung). Alternative, literaturbekannte Methoden zur Synthese des Desoxypolyketidbausteins wurden unter anderem von den Gruppen Myers,<sup>[8a]</sup> Breit,<sup>[8b]</sup> Feringa/Minnaard<sup>[8c]</sup> und Negishi<sup>[8d]</sup> publiziert. Die iterative stereoselektive Enolat-Alkylierung nach Myers *et al.* bietet eine verlässliche, vergleichsweise allerdings aufwendige, Methode ausgehend von einem chiralen Auxiliar zur Generierung der *syn*-Konfiguration in guter Selektivität. Alle anderen erwähnten Forschungsgruppen veröffentlichten Arbeiten über katalytische Systeme zur Herstellung von Desoxypolyketiden. Diese gewinnen zunehmend an Wichtigkeit, sind allerdings aufgrund der hohen Katalysatorbeladung, der Stereoselektivität oder der allgemeinen Effizienz noch verbesserungsfähig. Insbesondere die Atomökonomie einer solchen katalytischen Methode zur Herstellung von Desoxypolyketiden ist ein wichtiger Aspekt, welcher für die Anwendung einer asymmetrischen Hydrierung spricht. Durch das in dieser Arbeit durchgeführte Katalysatorenscreening für die diastereoselektive Hydrierung der Substrate **3-19** und **3-22** sollten Liganden ermittelt werden, welche im Vergleich zu den Arbeiten von Burgess *et al.* zu einer Erhöhung der Diastereoselektivität im Desoxypolyketid führen.

Die Iridium-katalysierte, diastereoselektive Hydrierung als Schlüsselschritt auf Stufe des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters (*R*)-**3-19** oder des Allylalkohols (*R*)-**3-22** als Alternative ist in Schema 3.1.4 dargestellt.



**Schema 3.1.4** Schlüsselschritt in der stereoselektiven Synthese von Militarion D.

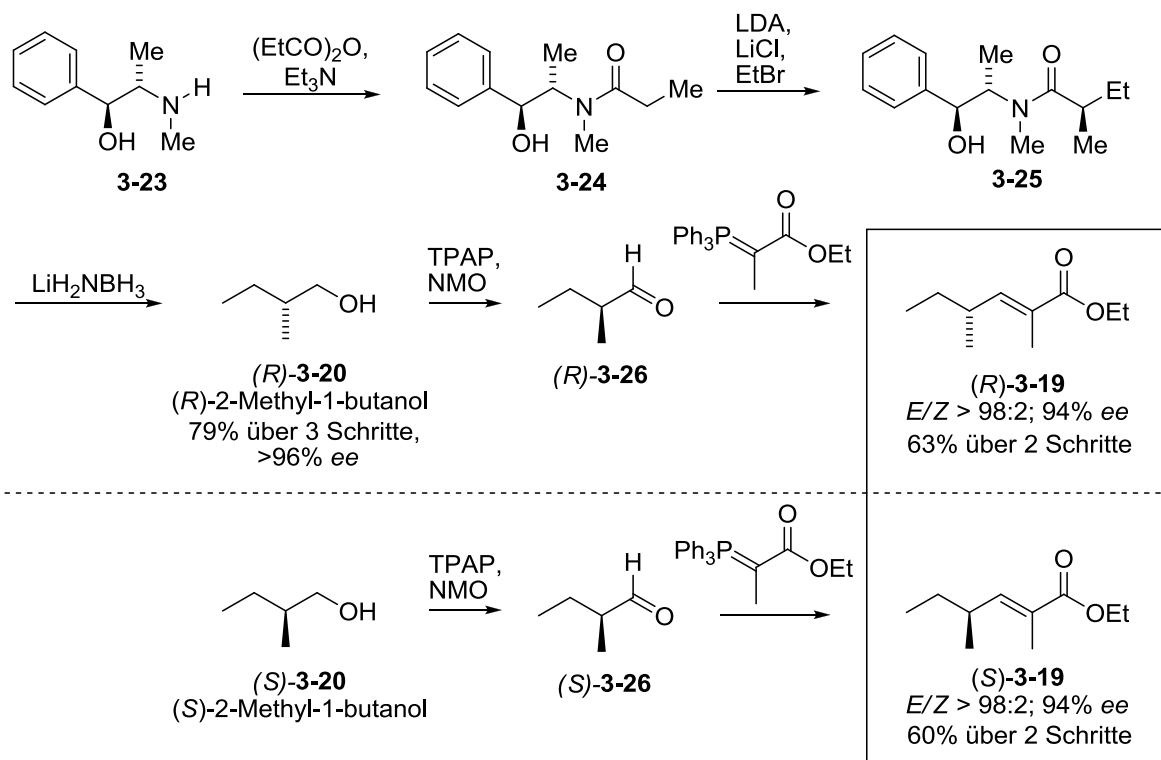
Ausgehend von dem dadurch diastereoselektiv zugänglichen Synthesebaustein (2*R*,4*R*)-**3-21** oder dessen Vorläufer (2*R*,4*R*)-**3-18** sollte der Synthesebaustein **3-11** hergestellt und Militarion D nach dem in der Gruppe Gademann entwickelten einheitlichen Synthesepfad für Pyridonalkaloide synthetisiert werden.<sup>[9]</sup>

## 3.2 Synthese von Militarion D

### 3.2.1 Stereoselektive Synthese der Substrate (*R*)-**3-19** und (*S*)-**3-19**

Die Synthese der enantiomerenangereicherten Substrate (*R*)-**3-19** und (*S*)-**3-19** in Schema 3.2.1.1 wurde ausgehend von (*R*)-2-Methyl-1-butanol ((*R*)-**3-20**), respektive (*S*)-2-Methyl-1-butanol ((*S*)-**3-20**) von Henning J. Jessen aus der Forschungsgruppe Gademann durchgeführt.<sup>[9]</sup> Letzteres ist kommerziell erhältlich, wohingegen das stereogene Zentrum des *R*-konfigurierten Alkohols **3-20** durch stereoselektive Enolat-Alkylierung nach Myers *et al.* in hohen Enantiomerenüberschüssen (>98:2) erzeugt wurde.<sup>[8a]</sup>

Die Synthese der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester (*R*)-**3-19** und (*S*)-**3-19** wurde nach einem literaturbekanntem Protokoll von Burgess *et al.*<sup>[7]</sup> durchgeführt. Nach Oxidation zum Aldehyd mit TPAP/NMO konnte der erhaltene Aldehyd (*R*)-**3-26**, beziehungsweise (*S*)-**3-26** mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% vollständig *E*-selektiv zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ethylester (*R*)-**3-19**, respektive (*S*)-**3-19** umgesetzt werden.

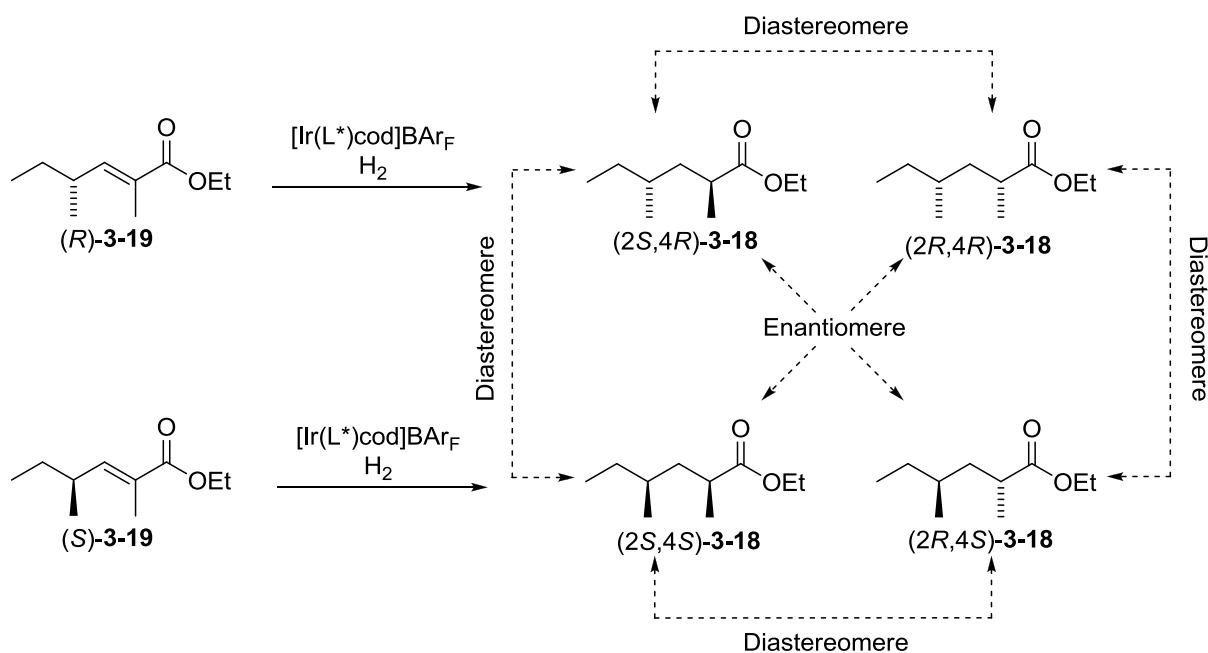


**Schema 3.2.1.1** Synthese der Substrate (R)-3-19 und (S)-3-19.<sup>[7,8a]</sup>

Die Doppelbindungsgeometrie im  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf die asymmetrische Hydrierung im folgenden Reaktionsschritt. Die *E*- und *Z*-Isomere eines Olefins werden in der Hydrierung aufgrund der unterschiedlichen Koordination an das Metallzentrum in verschiedene Enantiomere überführt.<sup>[10]</sup> Deshalb würde bereits eine kleine Menge des *Z*-Isomers in unserem Fall die Diastereoselektivität negativ beeinflussen. Auch eine gründliche Aufarbeitung der Reaktion ist von grosser Wichtigkeit, da bereits kleinste Mengen an phosphorhaltigen Verunreinigungen die Katalyse durch eine Bindung an das Metallzentrum unterbinden können.

### 3.2.2 Diastereoselektive Hydrierung der $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester

Die nachfolgende Hydrierung der enantiomerenangereicherten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester (*R*)-**3-19** und (*S*)-**3-19** mit einem chiralen, enantiomerenreinen Ir-Katalysator stellt einen klassischen Fall der doppelten Stereodifferenzierung dar (Schema 3.2.2.1).<sup>[11]</sup>



**Schema 3.2.2.1** Doppelte Stereodifferenzierung in der Hydrierung eines chiralen Olefins mit einem chiralen Ir-Katalysator.

Dabei wird der Reaktionsverlauf sowohl durch den Einfluss des Substrats (Substratkontrolle) als auch durch den Einfluss des Ir-Komplexes (Katalysatorkontrolle) beeinflusst. Dadurch können *matched*- und *mismatched*-Szenarien in der asymmetrischen Hydrierung solcher Substrate eintreffen. Ein *matched*-Szenario wird beobachtet, wenn die Substrat- als auch die Katalysatorkontrolle im gleichen Sinn wirken. Ist die Wirkung dieser beiden gegensätzlich, so spricht man von einem *mismatched*-Szenario.

Im unserem Fall liegt das Olefin mit einem *ee*-Wert von 94% vor. Bei der doppelten Stereodifferenzierung kann nun das Mindermengenenantiomer bevorzugt oder langsamer reagieren, was eine An- bzw. Abreicherung der Enantiomeren in den beiden Diastereomerenpaaren zur Folge haben kann. Reagiert beispielsweise das Mindermengenenantiomer (*S*)-**3-19** *matched* zu (*2R,4S*)-**3-18**, würde daraus folgen, dass das (*2R,4R*)-**3-18** einen *ee*-Wert von über 94% hätte und das (*2S,4R*)-**3-18** einen deutlich niedrigeren.

Das Screening für die Iridium-katalysierte diastereoselektive Hydrierung der enantiomerenangereicherten Substrate (*R*)-**3-19** und (*S*)-**3-19** wurde mit den in Abbildung 3.2.2.1 dargestellten chiralen Liganden **L3-01** bis **L3-10** durchgeführt. Solche  $\alpha$ -substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester als auch die entsprechenden Allylkohole sind bekannt als schwierige Substrate für die Übergangsmetallkatalysierte Hydrierung.<sup>[12]</sup> Die Gruppe Pfaltz konnte jedoch kürzlich zeigen, dass mit dem Liganden **L3-03c** sehr gute Resultate (>99% Umsatz; 96% *ee*) in der Ir-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von  $\alpha$ -Methyl-substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern erreicht werden können.<sup>[12]</sup>

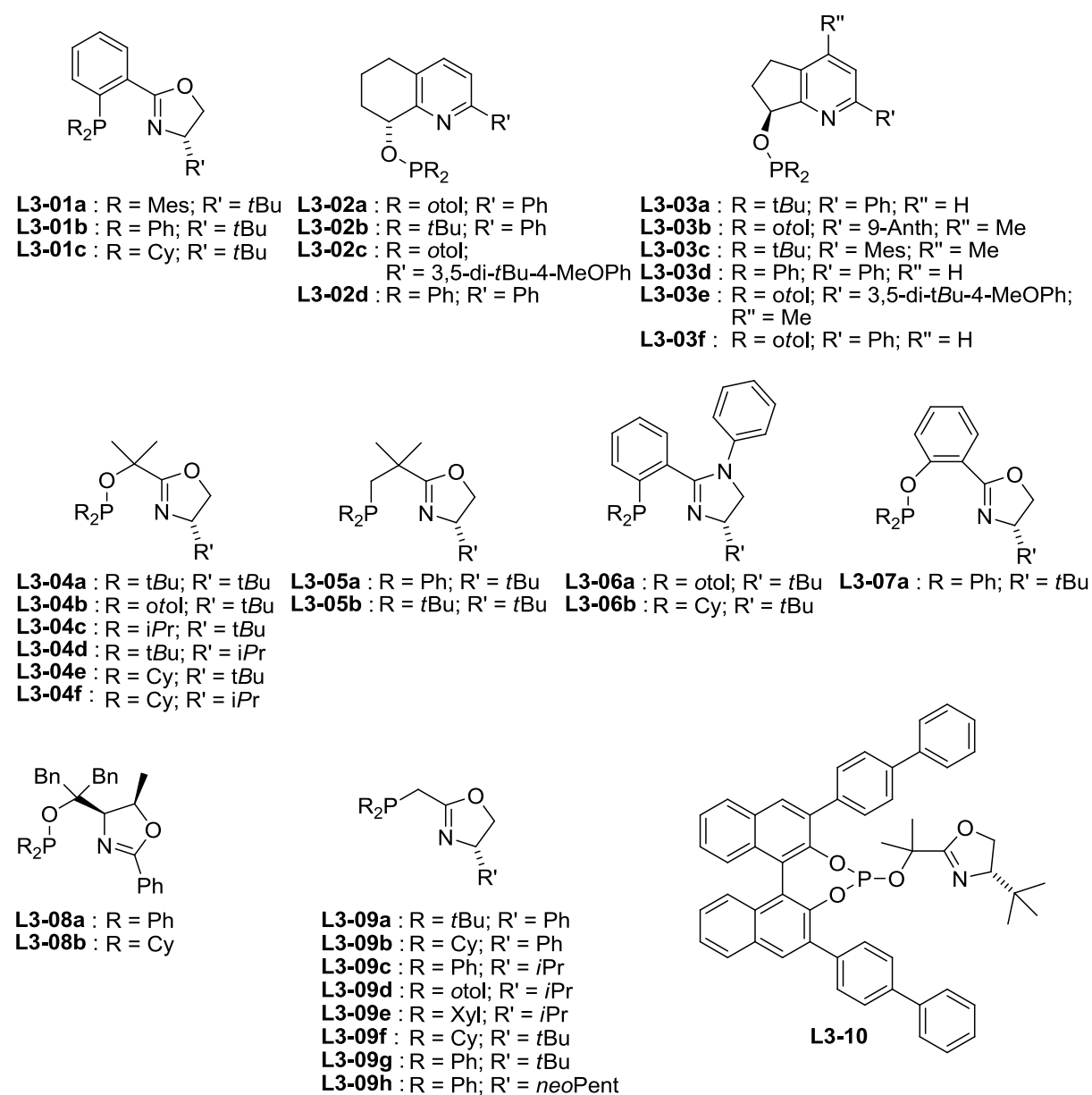
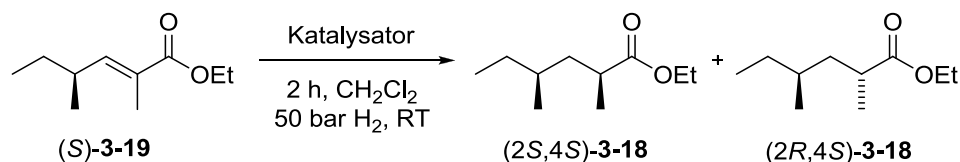


Abbildung 3.2.2.1 In dieser Studie verwendete Liganden.

Zunächst sollte nun das Ausmass der Substratkontrolle in der Hydrierung des enantiomerenangereicherten Substrats (*S*)-**3-19** durch die Verwendung von achiralen Katalysatoren untersucht werden. Hierzu wurde das Olefin unter Verwendung von Pd/C als auch durch den Crabtree-BAr<sub>F</sub>-Katalysator hydriert (Tabelle 3.2.2.1).<sup>[13]</sup>

In einem ersten Schritt wurde das ausgehend von kommerziell erhältlichem (*S*)-2-Methyl-1-butanol hergestellte Substrat (*S*)-**3-19** in der Iridium-katalysierten Hydrierung getestet. Dieses ist einfacher zugänglich und die Ergebnisse in der asymmetrischen Hydrierung liefern wertvolle Hinweise für das Diastereomer (*R*)-**3-19**.

**Tabelle 3.2.2.1** Ergebnisse in der diastereoselektiven Hydrierung von (*S*)-**3-19**.

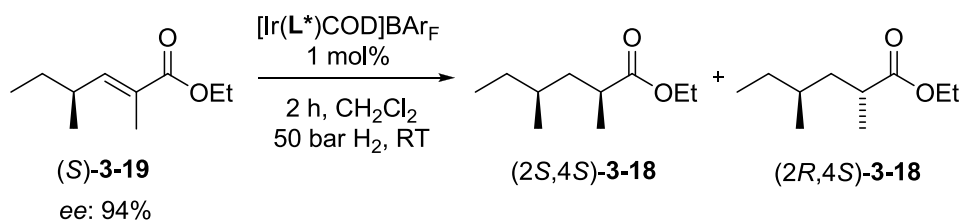


Katalysator	Kat.-Bel.	<i>ee</i> [%] (( <i>S</i> )- <b>3-19</b> ) <sup>a)</sup>	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>a)</sup> ( <i>syn/anti</i> )	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup>
Pd/C	10 mol%	94	>99	53 : 47	91 ( <i>syn</i> )
Crabtree-BAr <sub>F</sub>	1 mol%	89	>99	48 : 52	90 ( <i>anti</i> )

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Die Ergebnisse in Tabelle 3.2.2.1 zeigen, dass der Substrateffekt in diesem Fall nur einen geringen Einfluss auf die Stereoselektivität hat. Bei genauerer Betrachtung der in Tabelle 3.2.2.2 dargestellten Resultate wird allerdings deutlich, dass der Substrateffekt je nach verwendetem Liganden unterschiedlich signifikant sein kann. Für den Liganden **L3-03a** und das entsprechende Enantiomer *ent*-**L3-03a** wurde in der Ir-katalysierten Hydrierung jeweils ein Diastereomerenverhältnis von 86:14 bei unverändertem Enantiomerenüberschuss des jeweiligen Hauptdiastereomers von 94% erhalten. Im Vergleich dazu sind die Resultate für die Liganden **L3-05a** und *ent*-**L3-05a** nicht deckungsgleich. Für den ersteren wurde ein für das *anti*-Produkt bevorzugtes Diastereomerenverhältnis von 71:29 erhalten und für das entsprechende Enantiomer des Liganden wurde unter den gleichen Bedingungen das *syn*-Produkt mit einem *dr* von 59:41 detektiert.

In der diastereoselektiven Hydrierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester (*S*)-**3-19** wurde mit dem zuvor erwähnten Iridiumkomplex des Liganden *ent*-**L3-03c** bei einem Umsatz von 66% ein moderater Diastereomerenüberschuss des *anti*-Produktes (*2R,4S*)-**3-18** von 83:17 erhalten (Tabelle 3.2.2.2).

**Tabelle 3.2.2.2** Ergebnisse in der diastereoselektiven Hydrierung von (*S*)-**3-19**.


Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>a)</sup> ( <i>syn/anti</i> )	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup>
<b>L3-01a</b>	66	39 : 61	94 ( <i>anti</i> )
<b>L3-02a</b>	14	44 : 56	95 ( <i>anti</i> )
<b>L3-02b</b>	16	57 : 43	62 ( <i>syn</i> )
<b>L3-03a</b>	63	86 : 14	94 ( <i>syn</i> )
<i>ent</i> - <b>L3-03a</b> <sup>b)</sup>	97	14 : 86	94 ( <i>anti</i> )
<i>ent</i> - <b>L3-03c</b>	66	17 : 83	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-04a</b>	>99	9 : 91	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-04b</b>	>99	48 : 52	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-04c</b>	>99	14 : 86	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-04d</b>	72	15 : 85	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-04e</b>	>99	19 : 81	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-04f</b>	>99	20 : 80	92 ( <i>anti</i> )
<b>L3-05a</b>	>99	29 : 71	94 ( <i>anti</i> )
<i>ent</i> - <b>L3-05a</b>	>99	59 : 41	95 ( <i>syn</i> )
<b>L3-05b</b>	>99	9 : 91	93 ( <i>anti</i> )

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) 2 mol% Katalysatorbeladung.

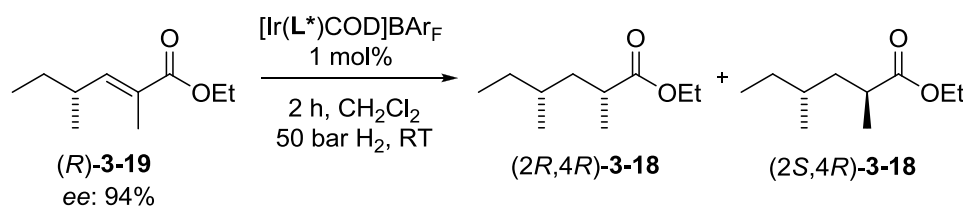
Mit den verwendeten Liganden wurde für das Substrat (*S*)-**3-19** meist das *anti*-Produkt bevorzugt gebildet. Dieses Resultat war insofern erfreulich, da ausgehend von denselben Ir-Katalysatoren in der Hydrierung des anderen Enantiomers des Substrates das entsprechende *syn*-Produkt bevorzugt gebildet werden sollte. Die besten Resultate wurden mit dem *Simple*PHOX-Liganden **L3-04a** (*dr* (*syn/anti*): 9:91) und dem *Neo*PHOX-Liganden **L3-05b** (*dr* (*syn/anti*): 9:91) erhalten. In beiden Fällen wurde das Ausgangsmaterial vollständig umgesetzt. Alle anderen getesteten Ir-Komplexe führten zu geringerer Selektivität in der diastereoselektiven Hydrierung von (*S*)-**3-19**. Mit Ausnahme von Ligand **L3-02b** wurde in der Ir-katalysierten Hydrierung keine grosse Veränderung des Enantiomerenüberschusses im Hauptdiastereomer des Produktes beobachtet. Ein Sinken des *ee*-Wertes ist nur möglich, wenn das bereits vorhandene Stereozentrum isomerisiert. Da es sich hier um die Allylposition handelt und für Iridium das sogenannte *Allyl-scrambling* bekannt ist, könnte dies hier stattgefunden haben.<sup>[10b]</sup>

Das Substrat (*R*)-**3-19** wurde im Anschluss mit den für (*S*)-**3-19** am besten geeigneten Liganden und einer Auswahl an zusätzlichen Ligandklassen in der Ir-katalysierten diastereoselektiven Hydrierung getestet (Tabelle 3.2.2.3).



Dabei erwiesen sich wiederum **L3-04a** und **L3-05b** als geeignetste Liganden in der diastereoselektiven Hydrierung des Substrates (*R*)-**3-19**. Alle weiteren eingesetzten Liganden zeigten eine geringe Selektivität oder bildeten bevorzugt das nicht erwünschte *anti*-Isomer. Erstaunlicherweise wurde auch unter Verwendung des Substrates (*R*)-**3-19** in der Hydrierung mit den meisten Liganden das *anti*-Produkt bevorzugt gebildet. Auch die Liganden **L3-04a** und **L3-05b** ergaben hier im Vergleich zum Substrat (*S*)-**3-19** ein geringeres *syn/anti*-Verhältnis. Nach den zuvor genannten Überlegungen wird vermutet, dass unter Verwendung der Liganden **L3-04a** und **L3-05b** der Einfluss der Substratkontrolle verstärkt wird und somit die geringere Selektivität für das *syn*-Produkt mit diesen Liganden erklärt werden kann. So reagiert unter Verwendung des Liganden **L3-05b** das Mindermengenenantiomer mit sehr hoher Selektivität *matched* zum *anti*-Produkt, wodurch das Diastereomerenverhältnis sinkt, jedoch der Enantiomerenüberschuss im *syn*-Produkt auf 99% ansteigt.

**Tabelle 3.2.2.3** Ergebnisse in der diastereoselektiven Hydrierung von (*R*)-**3-19**.



Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>a)</sup> ( <i>syn/anti</i> )	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup>
<b>L3-01b</b>	>99	16 : 84	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-01c</b>	>99	55 : 45	95 ( <i>syn</i> )
<b>L3-03d</b>	29	26 : 74	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-04a</b>	94	81 : 19	99 ( <i>syn</i> )
<b>L3-05b</b>	>99	87 : 13	99 ( <i>syn</i> )
<b>L3-06a</b>	>99	13 : 87	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-06b</b>	96	27 : 73	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-08a</b>	>99	38 : 62	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-08b</b>	>99	45 : 55	94 ( <i>anti</i> )
<b>L3-09a</b>	>99	14 : 86	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-09b</b>	44	30 : 70	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-09c</b>	11	19 : 81	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-09d</b>	>99	25 : 75	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-09e</b>	58	21 : 79	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-09f</b>	80	59 : 41	96 ( <i>syn</i> )
<b>L3-09g</b>	80	35 : 65	93 ( <i>anti</i> )
<b>L3-09h</b>	10	55 : 45	95 ( <i>syn</i> )
<b>L3-10</b>	4	59 : 41	95 ( <i>syn</i> )

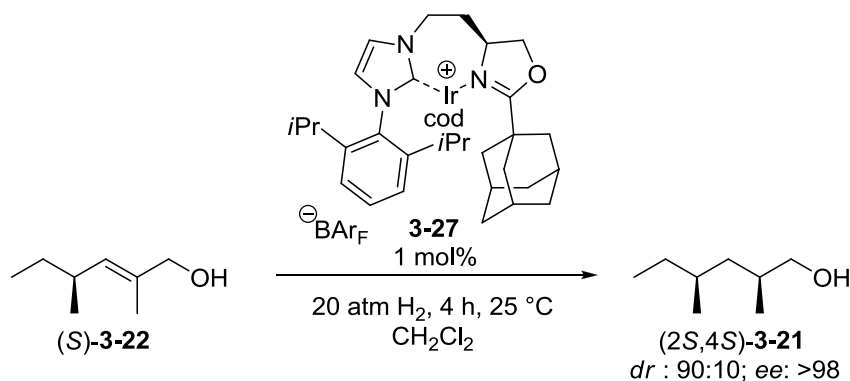
a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Durch das Liganden-Screening unter Standardbedingungen konnte der NeoPHOX-Ligand **L3-05b** (*dr* (*syn/anti*): 87:13) als selektivster Ligand in der Ir-katalysierten diastereo-

selektiven Hydrierung des enantiomerenangereicherten Substrates (*R*)-**3-19** gefunden werden. Eine ausführliche Optimierung der Reaktionsparameter wurde durchgeführt und ist in Abschnitt 3.2.4 der vorliegenden Arbeit dargestellt.

### 3.2.3 Diastereoselektive Hydrierung des Allylkohols

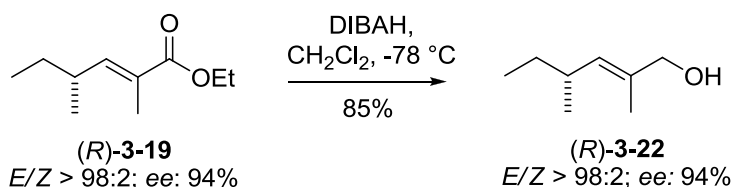
Nach der diastereoselektiven Hydrierung des Esters (*R*)-**3-19** ist eine Reduktion zum Alkohol **3-21** die Folgestufe in der Synthese von Militarion D. Obwohl eine solche Reduktion meist mit hohen Ausbeuten verläuft, sollte die Ir-katalysierte diastereoselektive Hydrierung auch auf der Stufe des Allylkohols (*R*)-**3-22** durchgeführt und mit den Resultaten für den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ethylester (*R*)-**3-19** verglichen werden. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen, konnte Burgess *et al.* denselben Allylkohol mit dem NHC-Oxazolin-Ir-Komplex **3-27** bei vollständigem Umsatz und mit einem *dr* von 90:10 zum *syn*-Produkt (*2S,4S*)-**3-21** reduzieren (Schema 3.2.3.1).<sup>[7]</sup>



**Schema 3.2.3.1** Ir-Komplex **3-27** in der asymmetrischen Hydrierung des (*S*)-Allylkohols (*S*)-**3-22**.<sup>[7]</sup>

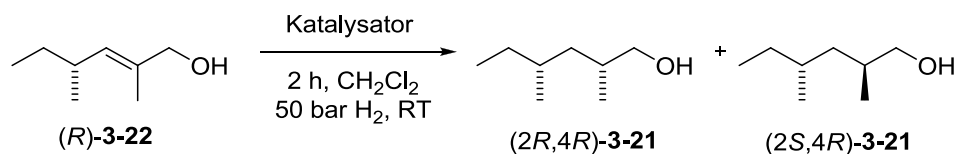
Allylkohol (*R*)-**3-22** wurde durch eine Reduktion des Esters (*R*)-**3-19** mit DIBAH mit einer Ausbeute von 85% erhalten (Schema 3.2.3.2).

Die Ergebnisse der Ir-katalysierten diastereoselektiven Hydrierung von Allylkohol (*R*)-**3-22** sind in Tabelle 3.2.3.2 dargestellt. Aus Erfahrungswerten in der Gruppe Pfaltz ist bekannt, dass Alkohole und im speziellen Allylkohole schwierige Substrate in der Ir-katalysierten Hydrierung mit P,N-Liganden darstellen.


**Schema 3.2.3.2** Reduktion zum Allylalkohol (*R*)-3-22.

Die Hydrierung des Allylalkohols (*R*)-3-22 unter den gewählten Reaktionsbedingungen war in den meisten Fällen unvollständig. So konnte nur mit den Liganden **L3-01a**, **L3-03d**, *ent*-**L3-03d**, **L3-03f**, **L3-06a** und **L3-09d-e** vollständiger Umsatz erhalten werden. Das beste Resultat wurde mit dem Liganden **L3-03d** erzielt und ergab bevorzugt das *anti*-Produkt in einem Diastereomerenverhältnis von 90:10.

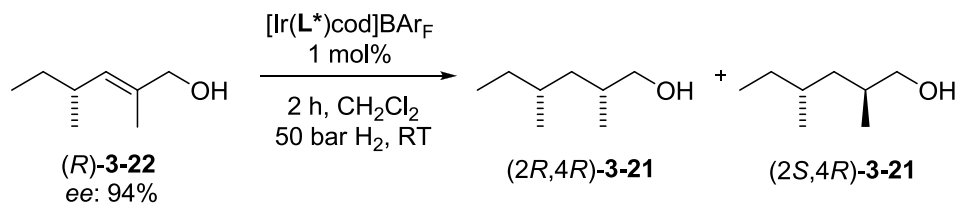
Auf der Stufe des Allylalkohols (*R*)-3-22 können ebenfalls *matched/mismatched*-Szenarien auftreten (Tabelle 3.2.3.1). Wiederum scheint die Ausprägung der Substratkontrolle vom jeweiligen Liganden abhängig zu sein (Tabelle 3.2.3.2).

**Tabelle 3.2.3.1** Ergebnisse in der diastereoselektiven Hydrierung von (*R*)-3-22.


Katalysator	Kat.-Bel.	ee [%] (( <i>S</i> )-3-22) <sup>a)</sup>	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>a)</sup> ( <i>syn/anti</i> )
<b>Pd/C</b>	10 mol%	89	>99	50 : 50
<b>Crabtree-BAr<sub>F</sub></b>	1 mol%	89	>99	49 : 51

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

So wurde beispielsweise mit dem Enantiomer des Liganden **L3-03d** nur ein geringes Diastereomerenverhältnis von 72:28 (*syn/anti*) erhalten. Leider konnten für den Alkohol **3-21** keine Bedingungen auf einer GC-Säule mit chiraler stationärer Phase zur Trennung der 4 Isomere gefunden werden. Deshalb konnte hier der *ee*-Wert der *syn*- und *anti*-Produkte **3-21** nicht bestimmt werden.

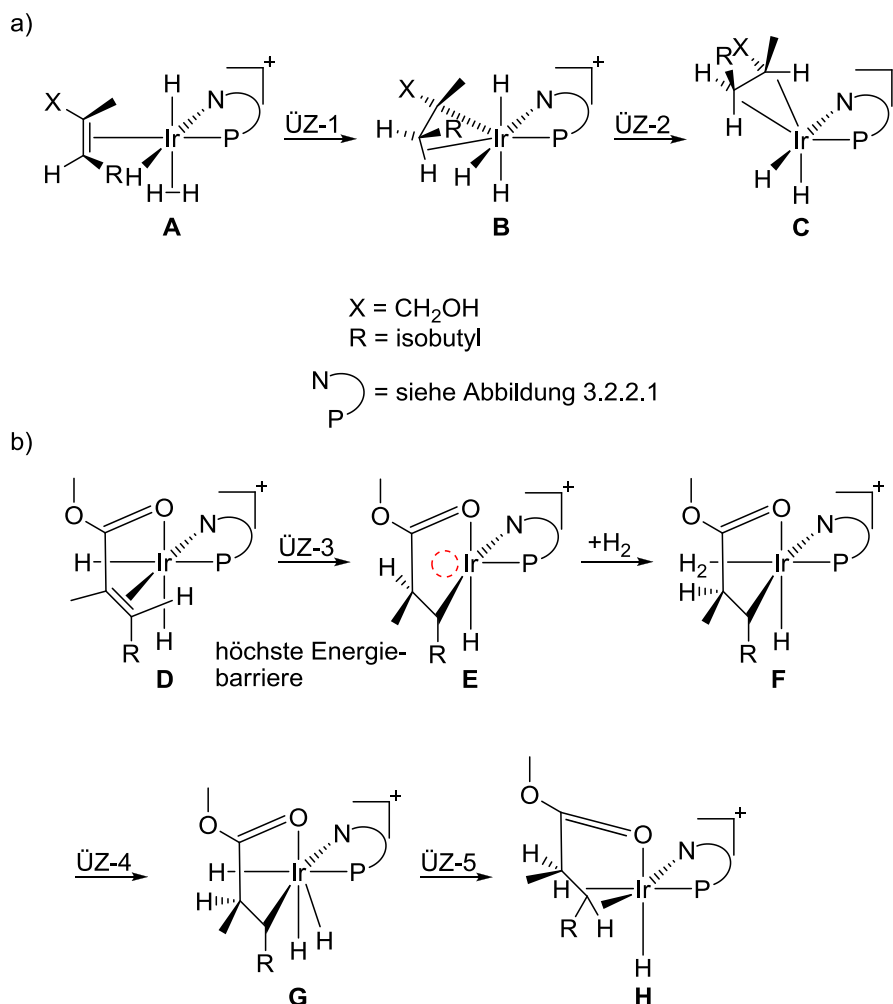
**Tabelle 3.2.3.2** Diastereoselektive Hydrierung des (*R*)-konfigurierten Allylalkohols (*R*)-**3-22**.


Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>a)</sup> ( <i>syn/anti</i> )
L3-01a	56	78 : 22
L3-01a <sup>b)</sup>	>99	82 : 18
L3-01b	48	42 : 58
L3-02a	39	84 : 16
L3-02c	15	31 : 69
L3-02d	41	86 : 14
<i>ent</i> -L3-02d	50	10 : 90
<i>ent</i> -L3-03a	8	58 : 42
<i>ent</i> -L3-03b	5	23 : 77
L3-03d	>99	10 : 90
<i>ent</i> -L3-03d	83	72 : 28
<i>ent</i> -L3-03d <sup>c)</sup>	0	-
<i>ent</i> -L3-03d <sup>d)</sup>	>99	71 : 29
<i>ent</i> -L3-03d <sup>e)</sup>	46	62 : 38
<i>ent</i> -L3-03d <sup>f)</sup>	>99	68 : 32
<i>ent</i> -L3-03e	54	52 : 48
L3-03f	>99	13 : 87
L3-04a	1	48 : 52
L3-04b	30	46 : 54
L3-05b	5	42 : 58
L3-06a	>99	54 : 46
L3-06b	15	42 : 58
L3-07a	0	-
L3-08a	41	76 : 24
L3-08b	3	63 : 37
L3-09a	55	50 : 50
L3-09b	4	46 : 54
L3-09c	30	54 : 46
L3-09d	>99	48 : 52
L3-09e	>99	50 : 50
L3-09f	2	52 : 48
L3-09g	10	50 : 50
L3-09h	25	42 : 58
L3-10	0	-

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) 2 mol% Katalysatorbeladung, 0 °C, 12 h, c) 1 bar H<sub>2</sub>, d) 100 bar H<sub>2</sub>, e) -5 °C, 12 h, f) 40 °C.

Unter Verwendung des gleichen Enantiomers des Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung des Allylalkohols (*R*)-**3-22** wurde im Vergleich zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester (*R*)-**3-19** bei einigen Liganden (beispielsweise **L3-04a**, **L3-05b**, **L3-06a**, **L3-08a** und andere) eine Umkehr

der Stereoselektivität beobachtet. Dieses Phänomen wurde bereits von Burgess *et al.* erkannt und über zwei unterschiedliche, auf DFT-Berechnungen basierenden Reaktionsmechanismen für seinen Ir-NHC-Oxazolin-Komplex **3-27** erklärt.<sup>[7]</sup>



**Schema 3.2.3.3** Erklärung der unterschiedlichen Stereoselektivität in Analogie zu den von Burgess *et al.* postulierten Reaktionsmechanismen in der Hydrierung von Allylalkoholen und deren Ester-Derivaten.<sup>[7]</sup>

Ausgehend von den zuvor aufgezeigten Resultaten in der Hydrierung der Substrate **3-19** und **3-22** wird vermutet, dass unter Verwendung von Ir-P,N-Komplexen dieselben Reaktionsmechanismen bevorzugt beschriftet werden. In Schema 3.2.3.3 sind die von Burgess *et al.* berechneten Reaktionsmechanismen, übertragen auf Ir-P,N-Komplexe dargestellt. In Schema 3.2.3.3a ist der postulierte Reaktionsmechanismus von **A** nach **C** für den Allylalkohol **3-22** dargestellt. Dieser wurde bereits für Substrate wie Stilben und Styrol als energetisch günstigste Variante berechnet.<sup>[14]</sup> Würden beide Substrate, **3-19** und **3-22**, nach diesem Mechanismus reagieren, wäre die Stereoselektivität für beide Substrate dieselbe. Da

dies jedoch nicht der Fall ist, wird vermutet, dass der Mechanismus für den Ester **3-19** mit der Bildung des Komplexes **D** beginnt (Schema 3.2.3.3b), bei welchem der Carbonyl-Sauerstoff sowie das Olefin an das Metallzentrum gebunden ist. Bei diesem Komplex liegen sowohl das Olefin als auch ein Hydrid-Ligand *trans* zum N- und P-Atom des Liganden. Diese *trans*-Effekte bewirken in diesem Fall eine Destabilisierung in **D** relativ zu **A**. Dadurch wird allerdings die Energiebarriere für den nächsten Reaktionsschritt gesenkt. Dieser nächste Schritt (ÜZ-3), die migratorische Insertion, soll nach Berechnungen von Burgess in seinem N,C-Ligandensystem die höchste Energiebarriere im ganzen Prozess aufweisen. Somit wird eine Koordinationsstelle in **E** vakant, welche sofort durch ein Wasserstoffmolekül gefüllt wird. Die Wasserstoffmolekül- und Hydrid-Liganden im entstehenden Komplex **F** können leicht austauschen, wodurch **G** gebildet werden kann. In diesem Ir<sup>V</sup>-Intermediat ist ein Hydrid *trans* zum Carbonyl-Sauerstoff welches durch eine reduktive Eliminierung Komplex **H** bildet und die Reduktion beendet. Über diesen alternativen Mechanismus **D-H** wird schliesslich die umgekehrte Stereoselektivität im Produkt erhalten.<sup>[7]</sup>

Zur Koordination von Estern in der Iridium katalysierten Hydrierung von C=C-Doppelbindungen gibt es auch andere Theorien in der Literatur, welche vermuten, dass diese nicht koordinieren.<sup>[15]</sup> Auch gibt es Berichte, wonach Allylalkohole an das Ir-Zentrum koordinieren können.<sup>[16]</sup> Darauf soll aber hier nicht weiter eingegangen werden. In diesem speziellen Fall stimmen die experimentellen Daten mit dem Burgess Modell überein.

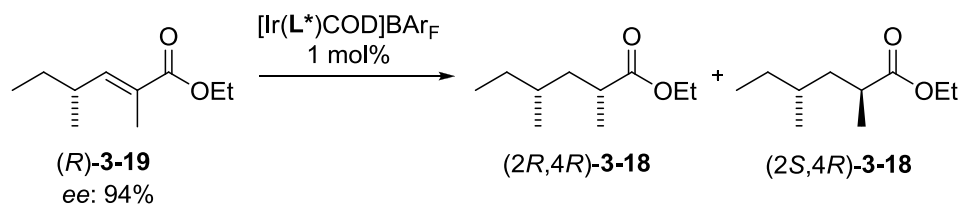
Hinsichtlich der schlechteren *syn*-Selektivität und des geringeren Umsatzes in der Ir-katalysierten diastereoselektiven Hydrierung des Allylalkohols **3-22** mit den in dieser Arbeit verwendeten Liganden und Reaktionsbedingungen im Vergleich zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **3-19** wurde entschieden die Reaktionsoptimierung auf Stufe des Esters durchzuführen.

### 3.2.4 Optimierung der diastereoselektiven Hydrierung und Herstellung des Synthesebausteins 3-11

Mit dem Ziel die Selektivität in der diastereoselektiven Hydrierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester (*R*)-**3-19** zu erhöhen wurden die Parameter Lösungsmittel, Temperatur, Reaktionszeit und Druck optimiert (Tabelle 3.2.4.1). Zudem sollte jedoch die Erhöhung des Enantiomerenüberschusses im *syn*-Produkt auf 99% beibehalten werden.

In diesem Optimierungsprozess wurden die zuvor unter Standardbedingungen evaluierten besten Liganden für das Substrat **3-19**, der *Simple*PHOX-Ligand **L3-04a** (*dr* (*syn/anti*): 81:19) und der *Neo*PHOX-Ligand **L3-05b** (*dr* (*syn/anti*): 87:13), verwendet.

**Tabelle 3.2.4.1** Optimierung der diastereoselektiven Hydrierung des Ester (*R*)-**3-19**.



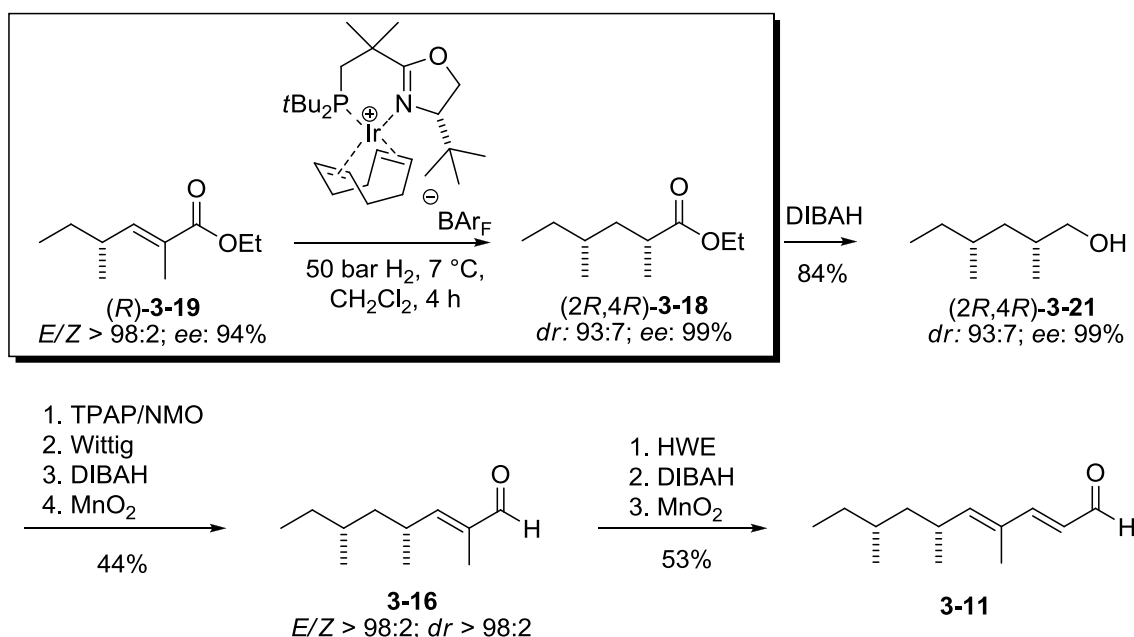
Ligand	LM	T [°C]	t [h]	P [bar]	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>a)</sup> ( <i>syn/anti</i> )
<b>L3-05b</b>	THF	RT	2	50	6	43 : 57
<b>L3-05b</b>	DCE	RT	2	50	95	83 : 17
<b>L3-05b</b>	DCM	7	4	50	66	88 : 12
<b>L3-05b<sup>b)</sup></b>	DCM	7	4	50	>99	93 <sup>c)</sup> : 7
<b>L3-04a</b>	DCM	7	4	50	79	83 : 17
<b>L3-05b</b>	DCM	RT	2	100	>99	89 : 11
<b>L3-05b</b>	DCM	40	2	50	>99	87 : 13
<b>L3-04a</b>	DCM	RT	2	100	>99	86 : 14
<b>L3-04a</b>	DCM	40	2	50	>99	85 : 15
<b>L3-05b</b>	DCM	5	4	100	>99	91 <sup>c)</sup> : 9
<b>L3-05b<sup>b)</sup></b>	DCM	5	4	100	>99	92 <sup>c)</sup> : 8
<b>L3-04a</b>	DCM	5	4	100	81	84 : 16

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) 2 mol% Katalysatorbeladung, c) *ee*: 99%.

Auch unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen wurden mit dem *Neo*PHOX-Ligand **L3-05b** stets bessere Resultate als mit dem *Simple*PHOX-Ligand **L3-04a** erhalten. Deshalb wurde im Verlauf der Optimierung der Fokus im speziellen auf den *Neo*PHOX-Liganden gelegt. Die Verwendung eines anderen Lösungsmittels, wie THF oder DCE, bewirkte in beiden Fällen eine Verschlechterung der Aktivität wie auch der Selektivität. Dies ist insbesondere für THF als Lösungsmittel wenig überraschend, da dieses stark koordinierende Lösungsmittel den Katalysezyklus signifikant verlangsamt. Die Selektivität in der Ir-katalysierten Hydrierung des Esters (*R*)-**3-19** mit den Liganden **L3-05b** und **L3-04a** nimmt bei Erhöhung der Temperatur ab. Im Unterschied zum Allylalkohol (*R*)-**3-22** (Ligand **L3-03d** in Tabelle 3.2.3.2) verläuft die Reaktion des Esters (*R*)-**3-19** bei tieferer Temperatur selektiver, sie sorgt allerdings auch für eine wesentlich geringere Aktivität des Ir-Katalysators. Dadurch mussten die Experimente bei Temperaturen um 0 °C bei erhöhtem Druck und/oder längerer Reaktionszeit durchgeführt werden um bei gleichbleibender Katalysatorbeladung vollständigen Umsatz zu erhalten. Das beste Resultat für das *syn*-

Produkt mit einem Diastereomerenverhältnis von 93:7 und einem *ee* von 99% konnte bei 7 °C, einer Katalysatorbeladung von 2 mol%, einem Wasserstoffdruck von 50 bar in Dichlormethan und einer Reaktionszeit von 4 h erhalten werden.

Die folgende Sequenz zur gewünschten Zielverbindung wurde von Henning J. Jessen aus der Arbeitsgruppe Gademann durchgeführt. Zur Herstellung des Synthesebausteins **3-11** wurde das Hydrierprodukt (2*R*,4*R*)-**3-18** zunächst zum Alkohol (2*R*,4*R*)-**3-21** reduziert und anschließend mit Flash-Chromatographie an Kieselgel auf ein *dr* von >98:2 angereichert (Schema 3.2.4.1).



**Schema 3.2.4.1** Herstellung des Synthesebausteins **3-11**.

Nach Oxidation mit TPAP/NMO zum Aldehyd, gefolgt von der Umsetzung mit dem Wittigreagens Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat bei 35 °C wurde der erhaltene Ethylester im Anschluss zum Allylalkohol reduziert und mit MnO<sub>2</sub> zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **3-16** oxidiert.

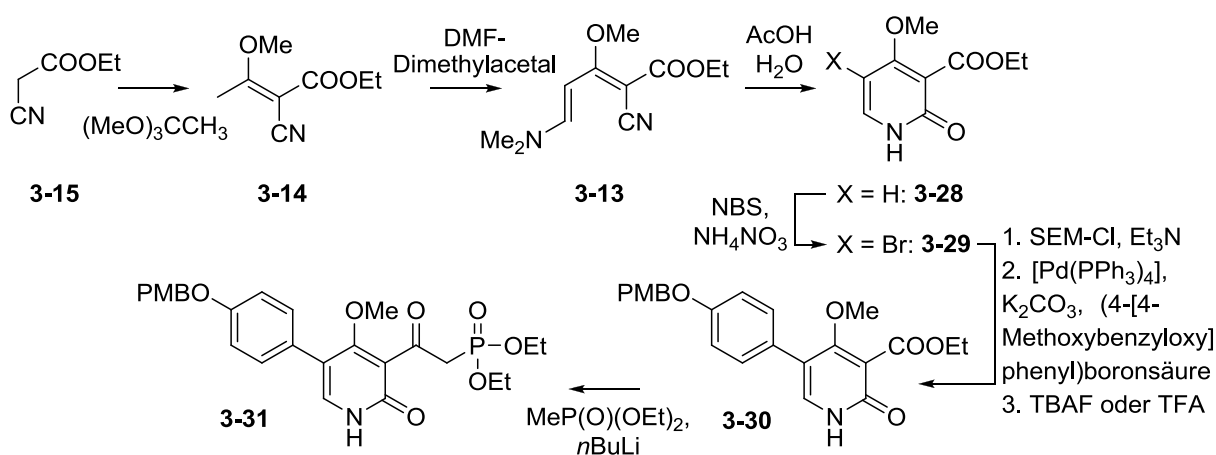
Eine weitere Kettenverlängerung in Verbindung **3-16** mit dem HWE-Reagens Methyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat zum *E*-konfigurierten ungesättigten Aldehyd **3-11** wurde unter Masamune-Roush-Bedingungen in Acetonitril bei 0 °C durchgeführt. Ausgehend von (*R*)-2-Methyl-1-butanol konnte der Synthesebaustein **3-11** in elf linearen Reaktionsschritten mit einer Gesamtausbeute von 12% in hoher Selektivität erhalten werden.<sup>[9]</sup>



### 3.2.5 Synthese des $\beta$ -Ketophosphonat-Bausteins 3-31 und Kupplung mit Aldehyd 3-11 zu Militarion D

Die Synthese des Pyridon-Bausteins von Militarion D wurde ebenfalls von Henning J. Jessen aus der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Karl Gademann durchgeführt (Schema 3.2.5.1).

Ausgehend von Ethylcyanacetat **3-15** konnte der Pyridonring **3-28** im 10-g-Massstab mit einer Gesamtausbeute von 41% über drei Stufen erhalten werden.<sup>[17]</sup> Durch selektive Bromierung des Pyridonrings mit NBS konnte das Brompyridon **3-29** nach Umkristallisation in Toluol/Ethylacetat in 90% Ausbeute erhalten werden. Eine direkte Kreuzkupplung von **3-29** wurde beabsichtigt, war jedoch trotz Verwendung verschiedener Kupplungspartner, Katalysatoren, Lösungsmittel, Temperaturen und Additive nicht erfolgreich. Es wird vermutet, dass das Pyridon den Katalysator durch Komplexbildung inaktiviert. Deshalb wurde versucht diese durch die Blockierung der Amidgruppe mittels verschiedener Schutzgruppen zu unterbinden.

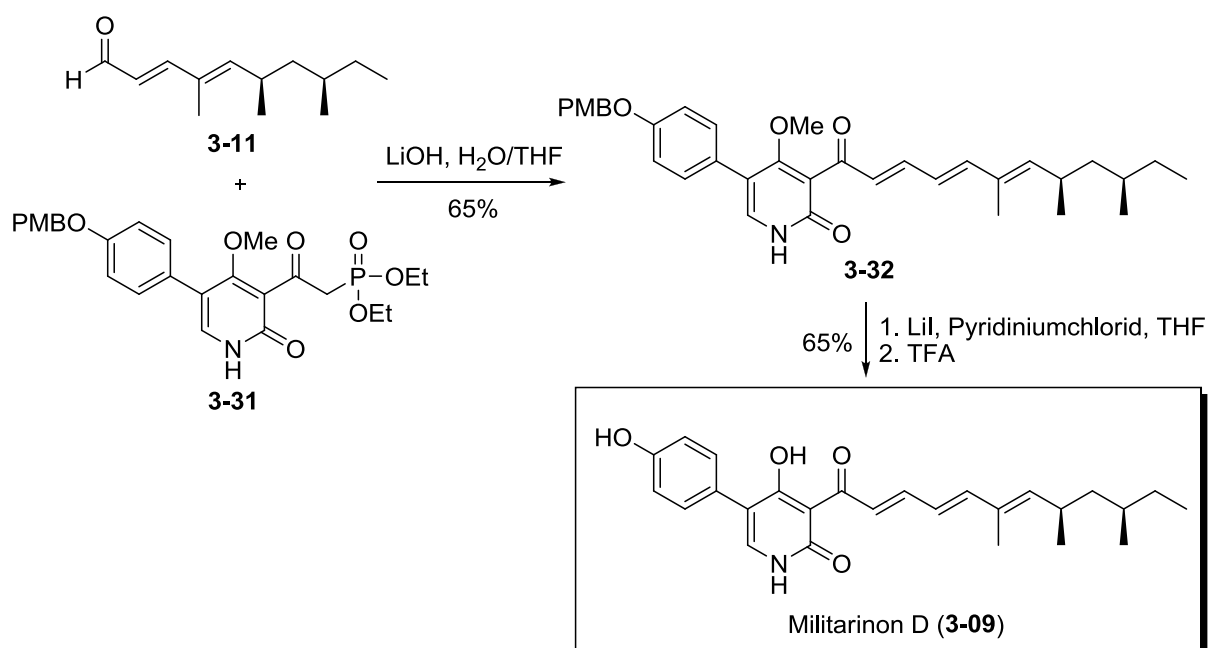


**Schema 3.2.5.1** Herstellung des Synthesebausteins **3-31**.<sup>[17-19]</sup>

Tatsächlich konnte nun Umsatz in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung<sup>[18]</sup> erhalten werden. Dabei stellte sich die (2-Trimethylsilylethoxy)methyl-Gruppe (SEM) als am besten geeignete Schutzgruppe heraus. Bei der Einführung der SEM-Gruppe wurden allerdings Gemische (ca. 1:1) aufgrund von Problemen bezüglich der N- und O-Selektivität<sup>[19]</sup> erhalten. Dieses Gemisch konnte jedoch ohne Trennung in einer Kreuzkupplung mit (4-[4-Methoxybenzyloxy]phenyl)boronsäure eingesetzt werden und ergab so das *para*-Methoxybenzylgeschützte Pyridon in 95% Ausbeute. Nach Abspaltung der SEM-Gruppe mit TBAF konnte

das Phenylpyridon **3-30** erhalten werden. Das  $\beta$ -Ketophosphonat **3-31** wurde durch Umsetzung des Phenylpyridon **3-30** mit lithiiertem Methylphosphonat in quantitativen Ausbeuten isoliert.

Henning J. Jessen konnte nun ausgehend vom  $\beta$ -Ketophosphonat **3-31** und dem Aldehyd **3-11** den entsprechend geschützten Naturstoff Militarion D herstellen (Schema 3.2.5.2). Generell erhält man in der Kupplung mit Diethylphosphonat **3-31** gute *E/Z*-Verhältnisse. Allerdings sind solche Phosphonate anfällig auf zahlreiche Nebenreaktionen, welche durch eine Optimierung der Reaktionsparameter beinahe vollständig unterdrückt werden konnten. In einem entgastem THF/Wasser-Gemisch (5:1) und unter Lichtausschluss wurde unter Verwendung von zwei Äquivalenten LiOH ein Aldehyd/Phosphonat-Gemisch im Verhältnis von 1.2:1.0 eingesetzt. Die Verbindung **3-32** konnte nach einer Reaktionsdauer von zwei Tagen in 65% Ausbeute und einem *E/Z*-Verhältnis von ca. 15:1 isoliert werden.



Schema 3.2.5.2 Synthese von Militarion D.<sup>[9]</sup>

Die nachfolgende Abspaltung der beiden Schutzgruppen in Verbindung **3-32** erwies sich als problematisch. Die Bedingungen mussten so gewählt werden, dass das Polyensystem nicht isomerisieren kann. So konnte beispielsweise der Methylether durch einfaches Erhitzen der Verbindung in Gegenwart von Natriumchlorid abgespalten werden, jedoch wurde dabei anteilige Isomerisierung des Polyensystems beobachtet. Die geringste Isomerisierung wurde unter Verwendung von frisch kristallisiertem LiI und Pyridiniumchlorid in entgastem THF unter Mikrowellenbestrahlung beobachtet. Die Isomere konnten danach via semipräparativer

HPLC bei abgeschaltetem UV-Detektor getrennt werden, da sonst wiederum Gemische der Isomere erhalten wurden. Schliesslich wurde die PMB-Gruppe abgespalten und der synthetisch hergestellte Naturstoff Militarion D **3-09** konnte in einer Ausbeute von 65% über zwei Reaktionsschritte mit einem *E/Z*-Verhältnis von >25:1 erstmals isoliert werden.

Die Gesamtausbeute der Synthese beträgt 5% und hat eine Gesamtlänge von 22 Stufen mit 11 Schritten als längste lineare Einheit.

### 3.3 Zusammenfassung

Die stereoselektive Totalsynthese von Militarion D **3-09** konnte in Zusammenarbeit mit H. J. Jessen, T. Shaw und Prof. K. Gademann an der Universität Basel realisiert werden.<sup>[9]</sup>

Der Schlüsselschritt zur Einführung des Stereozentrums war die Ir-katalysierte, diastereoselektive Hydrierung in der Synthese des Aldehydbausteins **3-11**. Dies ermöglicht einen schnellen und selektiven synthetischen Zugang zu solchen Desoxypolyketidbausteinen.

Das Screening mit den P,N-Liganden aus der Gruppe Pfaltz in der Ir-katalysierten diastereoselektiven Hydrierung zeigte, dass sich für dieses Substrat (**3-19**) ein *NeoPHOX*-Ligand am besten eignet. Versuche zur Substrat- und Katalysatorkontrolle wurden durchgeführt. Die Ergebnisse liessen auf eine vom jeweiligen Liganden abhängige unterschiedlich signifikante Substratkontrolle schliessen, welche sich im Falle des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters als grösser erwies. Es wird vermutet, dass dies mit unterschiedlichen Mechanismen in der Hydrierung der beiden Substrate zusammenhängt. Diese konnten auch Aufschlüsse zur Ursache der unterschiedlichen Stereoselektivität in der Hydrierung dieser Substrate mit demselben Enantiomer des Liganden liefern.

Schliesslich konnte Verbindung (2*R*,4*R*)-**3-18** über eine Ir-katalysierte Hydrierung mit einem *dr* von 93:7 und einem *ee*-Wert von 99% erhalten werden. Dieser Baustein wurde dann von der Gruppe Gademann in der Totalsynthese von Militarion D **3-09** eingesetzt. Mit dieser Strategie sind alle 4 möglichen Stereoisomere der Seitenkette zugänglich. Zusätzlich kann dank der Suzuki-Miyaura Reaktion auch der Aromat einfach variiert werden. Somit ist eine Vielzahl von verwandten Verbindungen zugänglich, die als Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen neurodegenerative Erkrankungen dienen können.

### 3.4 Literaturverzeichnis

- [1] Übersichtsartikel: a) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 539–549; b) Tohda, C.; Kuboyama, T.; Komatsu, K. *Neurosignals* **2005**, *14*, 34–45.
- [2] a) Harris, J.; Kessler, R. C.; Gazzaniga, M.; Campbell, P.; Farah, M. J. *Nature* **2008**, *456*, 702–705; b) Farah, M. J.; Illes, J.; Cook-Deegan, R.; Gardner, H.; Kandel, E.; King, P.; Parens, E.; Sahakian, B.; Wolpe, P. R. *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, *5*, 421–425.
- [3] a) Ng, T. B.; Wang, H. X. *J. Pharm. Pharmacol.* **2005**, *57*, 1509–1519; b) Chiba, T.; Yamada, M.; Torii, K.; Suzuki, M.; Sasabe, J.; Ito, M.; Terashita, K.; Aiso, S. *J. Receptor Ligand Channel Res.* **2010**, *3*, 97–104; c) Hwang, I. K.; Lim, S. S.; Yoo, K.-Y.; Lee, Y. S.; Kim, H. G.; Kang, I.-J.; Kwon, H. J.; Park, J.; Choi, S. Y.; Won, M.-H.; *Planta Med.* **2008**, *74*, 114–119; d) Ji, D. B.; Ye, J.; Wang, Y. H.; Zhao, J.; Cai, S. Q. *Phytother. Res.* **2009**, *23*, 116–122.
- [4] a) El Basyouni, S. H.; Brewer, D.; Vining, L. C.; *Can. J. Bot.* **1968**, *46*, 441–448; b) McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Wat, C.-K.; Vining, L. C.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 281–282; c) Halo, L. M.; Heneghan, M. N.; Yakasai, A. A.; Song, Z.; Williams, K.; Bailey, A. M.; Cox, R. J.; Lazarus, C. M.; Simpson, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17988–17996; d) Jeffs, L. B.; Khachatourians, G. G. *Toxicol.* **1997**, *35*, 1351–1356; e) Williams, D. R.; Sit, S.-Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2846–2851.
- [5] a) Cheng, Y.; Schneider, B.; Riese, U.; Schubert, B.; Li, Z.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1854–1858; b) Cheng, Y.; Schneider, B.; Riese, U.; Schubert, B.; Li, Z.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 436–438; c) Schmidt, K.; Riese, U.; Li, Z.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378–383; d) Schmidt, K.; Günther, W.; Stoyanova, S.; Schubert, B.; Li, Z.; Hamburger, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 197–199.
- [6] Übersichtsartikel: Jessen, H. J.; Gademann, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168–1185.
- [7] Zhou, J.; W. Ogle, J.; Fan, Y.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162–7170.
- [8] a) Myers, A. G.; Yang, B.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D.; Gleason, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511; b) Reiss, T.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6345–6348; c) Des Mazery, R.; Pullez, M.; Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966–9967; d) Negishi, E.; Tan, Z.; Liang, B.; Novak, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5782–5787.

- [9] Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Shaw, T.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222–4226.
- [10] (a) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897–2899; (b) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411.
- [11] Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 1–30.
- [12] Woodmansee, D. H.; Müller, M.-A.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 72–78.
- [13] Wüstenberg, B.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 174–178.
- [14] Fan, Y.; Cui, X.; Burgess, K.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16688–16689.
- [15] Hedberg, C.; Källström, K.; Brandt, P.; Hansen, L. K.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2995–3001.
- [16] Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6005–6008.
- [17] Kasum, B.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1455–1467.
- [18] Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [19] Breugst, M.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15380–15389.



## Kapitel 4

### Katalytische, enantioselektive Totalsynthese von (+)-Torrubiellon C

*Dieses Kapitel berichtet ebenfalls über eine Zusammenarbeit mit der Gruppe Gademann. Die enantioselektive Ir-katalysierte Hydrierung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters führte in hoher Selektivität zum chiralen Synthesebaustein für die Totalsynthese von (+)-Torrubiellon C. Die Substratsynthese als auch die Totalsynthese wurden von Henning Jessen und Fabian Schmid der Gruppe Gademann durchgeführt.*



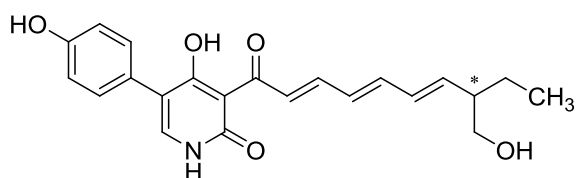


## 4 Katalytische, enantioselective Totalsynthese von (+)-Torrubiellon C

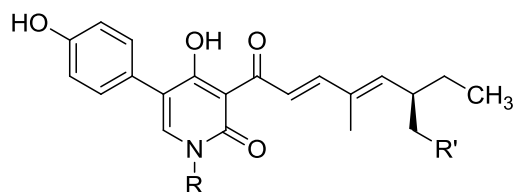
### 4.1 Einleitung

Pilze, welche selektiv Insekten infizieren und diese letztendlich töten, steuern ihr Wirtsinsekt physisch durch eine Variation von Interaktionen, wovon bei einigen postuliert wird, dass diese durch bestimmte, niedermolekulare Signalmoleküle herbeigeführt werden.<sup>[1]</sup> Dazu gehören auch 5-Phenyl-2-pyridon-polyene<sup>[2]</sup>, welche in etlichen entomopathogenen Pilzen auf der ganzen Welt gefunden wurden. Die ökologische Wirkungsweise dieser Verbindungen ist noch heute unklar, was angesichts des allgegenwärtigen Vorkommens überrascht. Dennoch scheint eine allgemeine cytotoxische oder insektizide Wirkungsweise als wenig wahrscheinlich.<sup>[2]</sup> Eine mögliche Hypothese beinhaltet, dass solche Pyridonpolyene bei der Kontrolle des Wirtsinsektes durch den Produzenten beteiligt sind.

Zusätzlich zu diesem bislang noch wenig erforschten biologischen Phänomen verlangt das Strukturproblem, welches mit diesen Pyridonpolyenen verbunden ist, oftmals eine Totalsynthese zur Bestimmung der absoluten Konfiguration. Im speziellen Fall betrifft dieses Strukturproblem die Konfiguration des stereogenen Zentrums in der Seitenkette von Torrubiellon C (**4-01**).



Torrubiellon C (**4-01**)



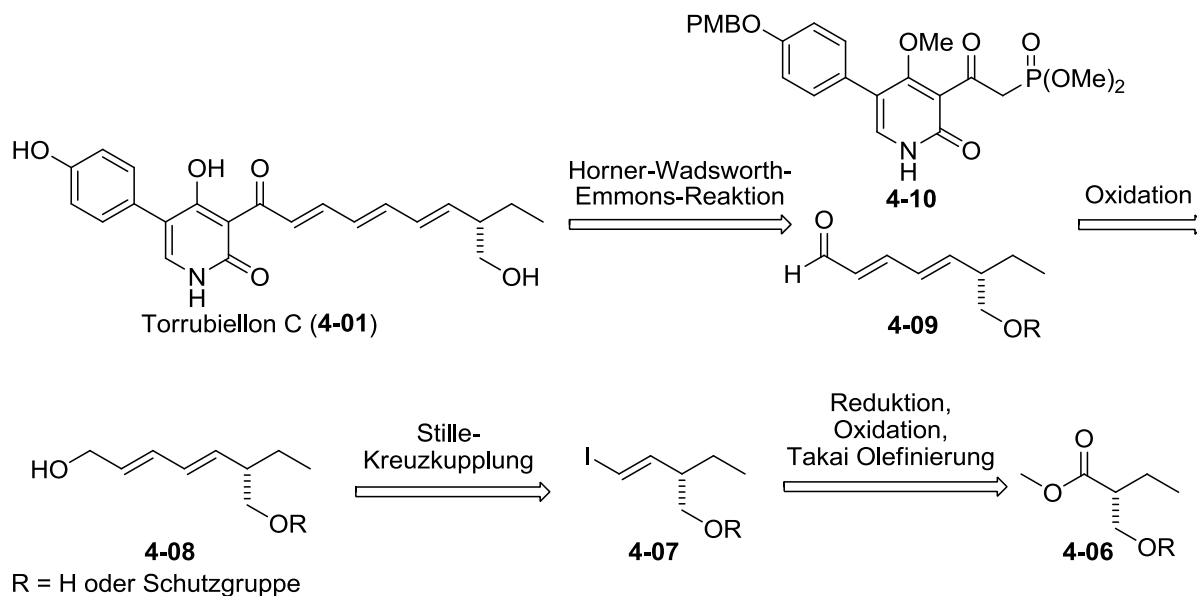
- R = R' = H: Pretenellin B (**4-02**)  
 R = OH, R' = H: Tenellin (**4-03**)  
 R = H, R' = OH: Pyridovericin (**4-04**)  
 R = R' = OH: 15-Hydroxy-Tenellin (**4-05**)

**Schema 4.1.1** Torrubiellon C **4-01** und einige weitere 5-Phenyl-2-pyridone **4-02** bis **4-05**.

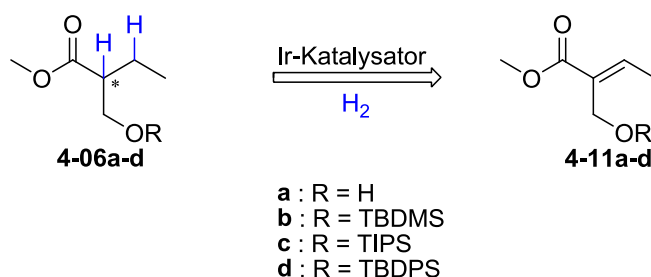
Die Gruppe Gademann war daran interessiert, ob das in einem kürzlich veröffentlichten Bericht beschriebene Torrubiellon C,<sup>[3]</sup> welches aus Spinnen im *Nam Nao* Nationalpark (Thailand) isoliert wurde, die gleiche absolute Konfiguration besitzt, wie die anderen strukturell ähnlichen Verbindungen **4-02** bis **4-05**, die ebenfalls animalischen Ursprungs sind. So wurde beispielsweise Verbindung **4-04** vom kleinen Maulbeerrüsselkäfer (*Baris deplanata*) isoliert.<sup>[4]</sup> Die Homochiralität von Verbindungen, die in Pilzen gefunden werden, welche verschiedenartige Insekten-Spezies befallen, könnte auf eine gemeinsame evolutionäre Abstammung der Klasse dieser Verbindungen hinweisen.

Wie zuvor beschrieben, ist die Desoxypolyketid-Seitenkette die grösste synthetische Herausforderung bei dieser Molekülklasse. Viele Syntheserouten zur Darstellung von Desoxypolyketiden sind entwickelt worden,<sup>[5]</sup> wobei die oft dargestellte sprunghafte Aufstellung von Methylgruppen in einer Alkylkette die strukturelle Besonderheit dieser Verbindungen ausmacht. Einige Mitglieder der 5-Phenyl-2-pyridon-Familie (**4-02** und **4-03**) zeigen dieses Muster, welches bereits in den Studien zur Totalsynthese der Pyridinalkaloide behandelt wurde (siehe auch Kapitel 3).<sup>[6]</sup> Im Gegensatz dazu bildet die Hydroxymethylgruppe in Torrubiellon C **4-01** eine andere synthetische Problemstellung, da hier ein Stereozentrum erzeugt werden muss, welches als Substituenten eine Hydroxymethyl- und eine Ethylgruppe trägt.<sup>[7]</sup> Ausserdem wurde in der Literatur nur über wenige synthetische Zugänge zu ähnlichen Strukturen, wie zum Beispiel Pyridovericin **4-04**, mit geringen Enantiomerenüberschüssen und niedrigen Ausbeuten berichtet.<sup>[7c,8]</sup>

Da die neuritogene Wirkung (Förderung des Nervenzellwachstums) von Pyridonalkaloiden<sup>[6,9]</sup> kürzlich nachgewiesen werden konnte, und keine biologische Aktivität für Torrubiellon C **4-01**<sup>[3]</sup> zugewiesen wurde, war die Arbeitsgruppe Gademann daran interessiert, diese Verbindung für weitere biologische Untersuchungen zu synthetisieren. Die retrosynthetische Analyse der Gruppe Gademann ist in Schema 4.1.2 dargestellt.


**Schema 4.1.2** Retrosynthetische Analyse zu Torrubiellon C.

Da die Synthese ausgehend von enantiomerenreinen Startmaterialien, chiralen Auxiliaren oder enzymatischen Reaktionen bekannt ist,<sup>[7]</sup> sollte im Rahmen dieser Arbeiten gezeigt werden, dass auch eine Route mittels katalytischer enantioselektiver Synthese möglich ist. In Zusammenarbeit mit der Gruppe Pfaltz wurde zur Synthese des enantiomerenangereicherten Bausteins **4-06** eine Ir-katalysierte, enantioselektive Hydrierung beabsichtigt. Mögliche Vorläufer für die enantioselektive Hydrierung zur gewünschten Verbindung **4-06** bilden das (*E*)-Methyl-2-(hydroxymethyl)but-2-enoat **4-11a** oder die mit einer entsprechenden Schutzgruppe ausgestattete Analoga **4-11b** bis **4-11d** (Schema 4.1.3).


**Schema 4.1.3** Schlüsselschritt in der katalytischen, enantioselektiven Synthese von Torrubiellon C **4-01**.

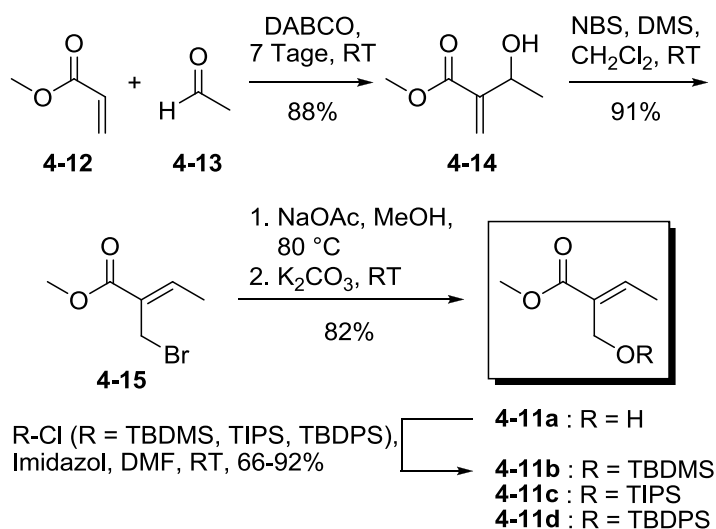
Über die erfolgreiche Verwendung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern als Substrate in der Ir-katalysierten Hydrierung wurde von Pfaltz *et al.* und anderen bereits berichtet.<sup>[5d,5g,6]</sup> Als geeignete Schutzgruppen für Allylalkohole in der Ir-katalysierten Hydrierung haben sich

Silylgruppen erwiesen. Davon ausgeschlossen ist die Trimethylsilyl-Schutzgruppe, da diese unter den Reaktionsbedingungen aufgrund der aciden Ir-Hydride abgespalten wird.<sup>[13]</sup>

## 4.2 Synthese von (+)-Torrubiellon C

### 4.2.1 Synthese von (*E*)-Methyl-2-(hydroxymethyl)but-2-enoat und dessen silylgeschützten Analoga

Die Synthese von (*E*)-Methyl-2-(hydroxymethyl)but-2-enoat **4-11a** und dessen silylgeschützten Analoga **4-11b** bis **4-11d** ist literaturbekannt und wurde von Fabian Schmid im Rahmen seiner Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Karl Gademann durchgeführt.<sup>[10]</sup> Über eine Baylis-Hillman Reaktion ausgehend von Methylacrylat **4-12**, Acetaldehyd **4-13** und einer katalytischen Menge an DABCO (1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octan) konnte Methyl-3-hydroxyl-2-methylenbutanoat **4-14** in einer Ausbeute von 88% erhalten werden. Anschliessende Umsetzung mit NBS-Dimethylsulfid ergab das Allylbromid **4-15** als reines *Z*-Isomer in 91% Ausbeute. Die Zuordnung der *Z*-Konfiguration wurde basierend auf den chemischen Verschiebungen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ausgeführt. Die Resonanz der allylischen Methylgruppe im *Z*-Isomer erscheint bei  $\delta = 23.9$  ppm, verglichen mit jener des *E*-Isomers welche bei  $\delta = 36.8$  ppm detektiert wird.<sup>[11]</sup> Schliesslich wurde das Allylbromid **4-15** mit einem Überschuss an Natriumacetat in Methanol bei 80 °C umgesetzt (Schema 4.2.1.1).



Schema 4.2.1.1 Synthese der Substrate **4-11a** bis **4-11d**.

Nach Zugabe von  $K_2CO_3$  erfolgte die Acetatspaltung. Die Zielverbindung (*E*)-Methyl-2-(hydroxymethyl)but-2-enoat **4-11a** konnte in einer Ausbeute von 82% isoliert werden. In einem weiteren Reaktionsschritt konnten die Silylschutzgruppen zur Bildung der Derivate **4-11b** bis **4-11d** mit Ausbeuten von 66–92% eingeführt werden.

## 4.2.2 Hydrierung von (*E*)-Methyl-2-(hydroxymethyl)but-2-enoat und dessen silylgeschützten Analoga

Zur Hydrierung der Substrate **4-11a** bis **4-11d** sollten die in Abbildung 4.2.2.1 dargestellten chiralen Liganden **L4-01**–**L4-08** eingesetzt werden. In einem ersten Screening sollten aus den acht dargestellten Ligandklassen **L4-01** bis **L4-08** mögliche Liganden identifiziert werden, die zur enantioselektiven Synthese von Verbindungen **4-06a** bis **4-06d** geeignet sind. Anschliessend sollten die Reaktionsbedingungen optimiert werden, so dass die bestmögliche Selektivität erreicht werden kann.

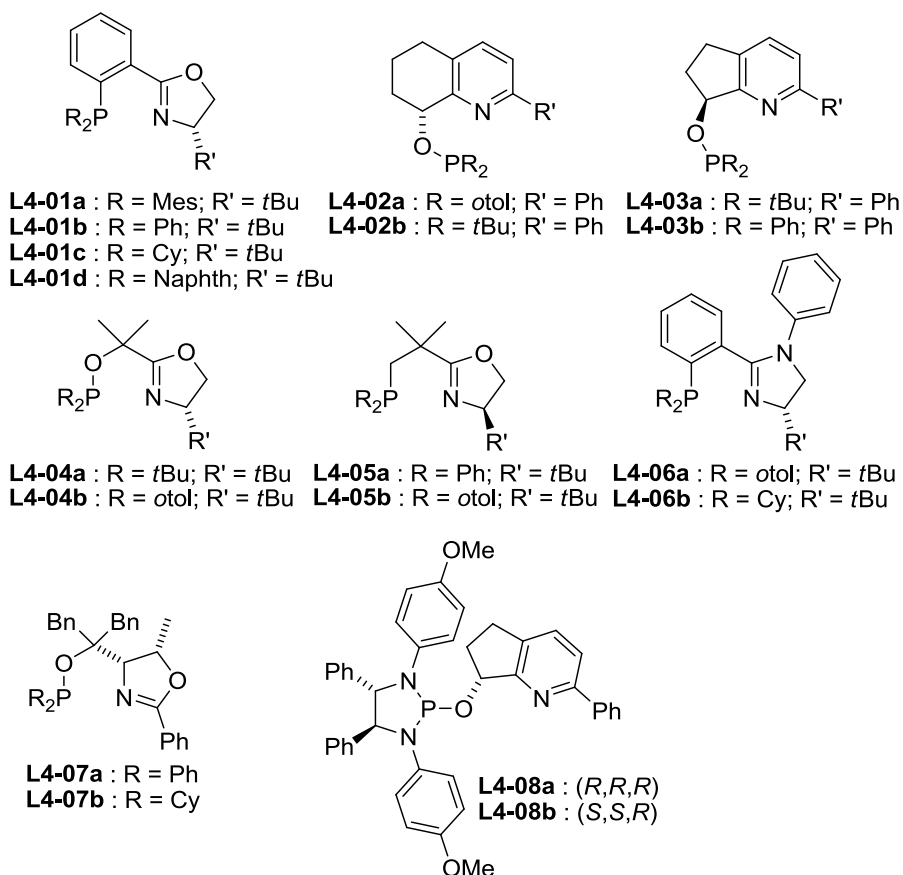
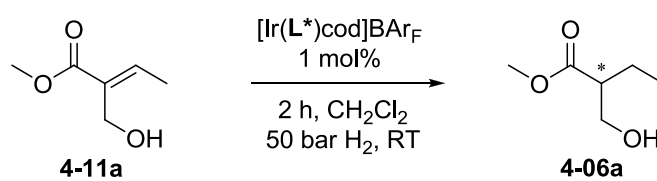


Abbildung 4.2.2.1 In dieser Studie verwendete Liganden.

Zunächst wurde das Substrat **4-11a** mit der ungeschützten Alkoholfunktionalität in der Ir-katalysierten Hydrierung mit den in Abbildung 4.2.2.1 dargestellten chiralen Liganden **L4-01** bis **L4-08** eingesetzt. Unter den Standard-Reaktionsbedingungen konnte mit keinem der getesteten Liganden Umsatz zum gewünschten Produkt erhalten werden (Tabelle 4.2.2.1). Es konnten allerdings auch mit dem Ru-BINAP Katalysator von Noyori *et al.* nur Spuren von Produkt in der Hydrierung des Olefins **4-11a** erhalten werden, wobei die erzielte Selektivität mit einem Enantiomerenüberschuss von 11% für das (*R*)-Enantiomer sehr gering war.

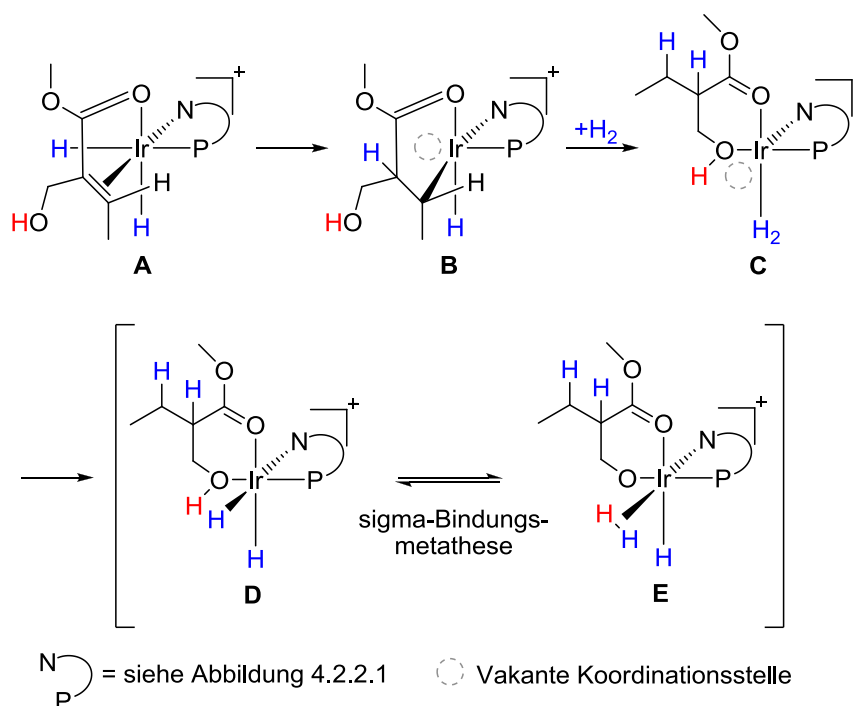
**Tabelle 4.2.2.1** Ergebnisse in der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von **4-11a**.



Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>a)</sup>
<b>L4-01a</b>	0	-
<b>L4-02a</b>	0	-
<b>L4-03b</b>	0	-
<b>L4-04b</b>	0	-
<b>L4-05b</b>	0	-
<b>L4-06a</b>	0	-
<b>L4-07b</b>	0	-
<b>L4-08a</b>	0	-
<b>Ru-BINAP<sup>b)</sup></b>	<1	11 (+/ <i>R</i> )

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase; b) Methanol als Lösungsmittel.

Es wird vermutet, dass der Ir-Katalysator durch die bidentate Koordination des Carbonylsauerstoffatoms und des Alkohols in Substrat **4-11a** deaktiviert wird. In Analogie zu dem von Burgess *et al.* berechneten Reaktionsmechanismus für ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Ester-Derivat wurde ein möglicher Mechanismus postuliert.<sup>[12]</sup> Die wesentlichen Schritte sind in Schema 4.2.2.1 dargestellt, wo gezeigt wird, dass nicht das Substrat **4-11a**, sondern das Produkt in der Hydrierung irreversibel an den Ir-Katalysator bindet und diesen somit deaktiviert.

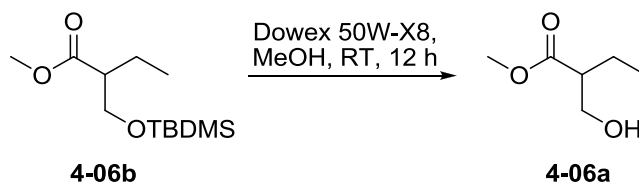


**Schema 4.2.2.1** Postulierter Mechanismus in der Ir-katalysierten Hydrierung von **4-11a**.

Der postulierte Mechanismus für das Substrat **4-11a** beginnt in Analogie zu Burgess *et al.*<sup>[12]</sup> mit der Bildung des Komplexes **A**, bei welchem der Carbonyl-Sauerstoff sowie das Olefin an das Metallzentrum gebunden ist. Im nächsten Schritt, der migratorischen Insertion, wird eine Koordinationsstelle in **B** vakant, in welche, nach reduktiver Eliminierung, die Hydroxygruppe des reduzierten Substrats koordinieren kann, wobei ein Sechsring-Chelat (**C**) gebildet wird. Die freien Koordinationsstellen werden anschliessend durch Wasserstoffatome gefüllt, wodurch ein inaktiver Ir<sup>III</sup>-Komplex **D** entsteht, der durch  $\sigma$ -Bindungsmetathese im Gleichgewicht mit Ir<sup>III</sup>-Komplex **E** vorliegt.

Diese Inaktivierung des Katalysators sollte durch die Einführung einer Schutzgruppe am Alkohol unterbindbar sein. Als Schutzgruppen wurden die Silylgruppen TBDMS, TBDPS und TIPS gewählt.

Die Hydrierung des TBDMS geschützten Substrats **4-11b** ergab mit den meisten Ir-Katalysatoren vollständigen Umsatz zum gewünschten Produkt. Die Trennung der Enantiomere der silylgeschützten Alkohole durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase erwies sich in diesem Fall als äusserst schwierig.<sup>[13]</sup> So konnte mit den in der Gruppe Pfaltz vorhandenen chiralen GC-Säulen<sup>[14]</sup> keine Basislinientrennung erhalten werden. Eine Trennung der Enantiomere des freien Alkohols **4-06a** war allerdings möglich, weshalb jeder Katalyseansatz nach Filtration des Katalysators über Kieselgel mit Dowex 50W-X8 entschützt wurde (Schema 4.2.2.2).<sup>[15]</sup>

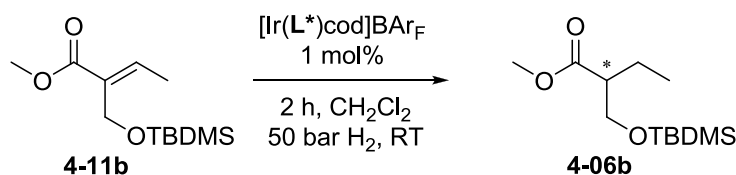


**Schema 4.2.2.2** Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe mittels Dowex 50W-X8.

Dowex 50W-X8 konnte durch Filtration über Celite entfernt und der freie Alkohol im Anschluss mittels Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase analysiert werden. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 4.2.2.2 dargestellt.

Das beste Resultat in der asymmetrischen Hydrierung des Substrates **4-11b** wurde mit dem *Neo*PHOX Liganden **L4-05b** erzielt. Unter nicht optimierten Reaktionsbedingungen wurde das (*S*)-Enantiomer **4-06b** mit einem Enantiomerenüberschuss von 85% erhalten.

**Tabelle 4.2.2.2** Ergebnisse in der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von **4-11b**.

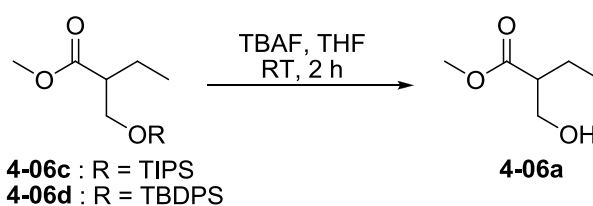


Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>a)</sup>
<b>L4-01a</b>	>99	81 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-01b</b>	>99	74 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-01c</b>	>99	62 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-01d</b>	>99	79 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-02a</b>	>99	59 (-/ <i>S</i> )
<b>ent-L4-02b</b>	30	52 (-/ <i>S</i> )
<b>L4-03a</b>	21	<2 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-03b</b>	>99	82 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-04a</b>	>99	36 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-04b</b>	>99	71 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-05a</b>	>99	79 (-/ <i>S</i> )
<b>L4-05b</b>	>99	<b>85 (-/<i>S</i>)</b>
<b>L4-06a</b>	>99	83 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-06b</b>	>99	70 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-07a</b>	>99	49 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-07b</b>	>99	72 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-08a</b>	>99	79 (-/ <i>S</i> )

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.



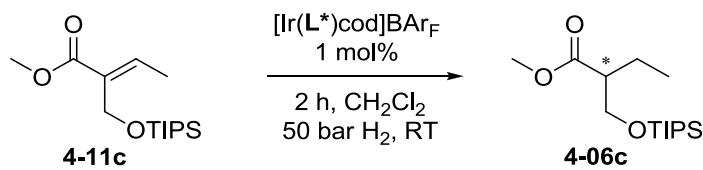
Für den TIPS geschützten Alkohol **4-11c** wurde nun von jeder der zuvor getesteten Ligandklassen nur noch jener Katalysator getestet, welcher in Substrat **4-11b** den höheren Enantiomerenüberschuss ergab (Tabelle 4.2.2.3). Für Substrat **4-11c** konnte mit dem Liganden **L4-03b** ein Enantiomerenüberschuss von 87% des (*R*)-Enantiomers **4-06c** erzielt werden. Auch für dieses Substrat musste zur Analyse der Enantiomerenüberschüsse die Schutzgruppe abgespalten werden. Hierfür wurde nach Abtrennung des Katalysators durch Filtration über Kieselgel TBAF in THF zugegeben und die Reaktionslösung wurde nach 2 Stunden bei Raumtemperatur erneut über Kieselgel filtriert (Schema 4.2.2.3).



**Schema 4.2.2.3** Abspaltung der Silylschutzgruppe mittels TBAF in THF

Zur Bestimmung der optimalen Reaktionsparameter für den bisher besten Liganden **L4-03b** in der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung des Substrates **4-11c** wurden zunächst die Einflüsse des Wasserstoffdrucks und der Temperatur untersucht (Tabelle 4.2.2.3).

Eine Erhöhung oder Reduktion des Standard-Reaktionswasserstoffdruckes von 50 bar um je 25 bar zeigte keine signifikante Druckabhängigkeit der Selektivität oder der Aktivität. Die Veränderung der Reaktionstemperatur zeugte von einem wesentlichen Einfluss dieses Parameters auf die Selektivität der Hydrierung. So konnte bei einer tieferen Temperatur von 0 °C ein höherer Enantiomerenüberschuss von 89% erreicht werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C bewirkte den gegenteiligen Effekt und die Selektivität wurde geringer. In beiden Fällen wurde vollständiger Umsatz zum gewünschten Produkt erhalten.

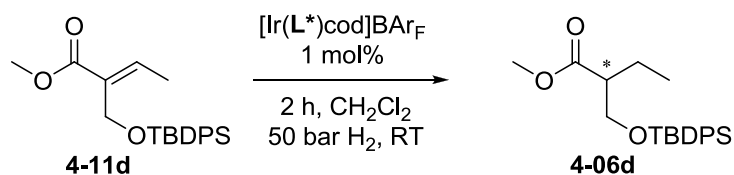
**Tabelle 4.2.2.3** Ergebnisse in der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von **4-11c**.

Ligand	p [bar]	T [°C]	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>a)</sup>
<b>L4-01a</b>	50	RT	>99	72 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-02a</b>	50	RT	>99	67 (-/ <i>S</i> )
<b>L4-03b</b>	50	RT	>99	87 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-03b</b>	25	RT	>99	86 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-03b</b>	75	RT	>99	87 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-03b</b>	50	40	>99	86 (-/ <i>S</i> )
<b>L4-03b</b>	50	0	>99	<b>89 (+/<i>R</i>)</b>
<b>L4-03b</b>	50	RT	>99	86 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-03b</b>	50	40	>99	85 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-04b</b>	50	RT	>99	69 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-05b</b>	50	RT	>99	76 (-/ <i>S</i> )
<b>L4-06a</b>	50	RT	>99	80 (+/ <i>R</i> )
<b>L4-08a</b>	50	RT	>99	86 (-/ <i>S</i> )
<b>L4-08b</b>	50	RT	>99	83 (-/ <i>S</i> )

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Schliesslich wurde der TBDPS geschützte Alkohol **4-11d** getestet (Tabelle 4.2.2.4). Dabei erwies sich unter den getesteten Bedingungen wiederum **L4-03b** als bester Ligand. Mit diesem konnte ein *ee*-Wert von 88% für das (*R*)-Enantiomer **4-06d** erhalten werden. Die Veränderungen des Wasserstoffdruckes und der Temperatur in der asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung des Substrates **4-11d** mit dem Liganden **L4-03b** führten zu den gleichen Tendenzen bezüglich Selektivität und Aktivität wie bei Substrat **4-11c** bereits beobachtet wurde.

Zusätzlich wurde mit Substrat **4-11d** eine Hydrierung bei -20 °C durchgeführt. Diese Änderung der Reaktionsbedingungen bewirkte keine Verbesserung der Selektivität, allerdings wurde ein geringerer Umsatz von nur 94% erhalten. Eine Reduktion der Katalysatorbeladung von 1 mol% auf 0.5 mol% hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Selektivität. Allerdings wurde bei tiefen Temperaturen kein vollständiger Umsatz mit einer Katalysatorbeladung von 0.5 mol% erzielt. Daher fiel der Umsatz bei 0 °C auf 86% und bei -20 °C auf 67%.

**Tabelle 4.2.2.4** Ergebnisse in der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von **4-11d**.

Ligand	Kat. Bel.	[M]	p [bar]	T [°C]	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>a)</sup>
<b>L4-01a</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	57 (+/R)
<b>L4-02a</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	76 (-/S)
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	88 (+/R)
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.4	50	RT	>99	86 (+/R)
<b>L4-03b</b>	0.5 mol%	0.2	50	RT	>99	87 (+/R)
<b>ent-L4-03b</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	84 (-/S)
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.2	25	RT	>99	86 (+/R)
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.2	75	RT	>99	87 (+/R)
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.2	50	40	>99	85 (+/R)
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.2	50	0	>99	<b>90 (+/R)</b>
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.4	50	0	>99	89 (+/R)
<b>L4-03b</b>	0.5 mol%	0.2	50	0	86	90 (+/R)
<b>L4-03b</b>	0.25 mol%	0.2	50	0	<5	n.b.
<b>ent-L4-03b</b>	1 mol%	0.2	50	0	>99	87 (-/S)
<b>L4-03b</b>	1 mol%	0.2	50	-20	94	89 (+/R)
<b>L4-03b</b>	0.5 mol%	0.2	50	-20	67	89 (+/R)
<b>L4-03b</b>	0.25 mol%	0.2	50	-20	<5	n.b.
<b>L4-03b</b>	0.10 mol%	0.2	50	-20	-	-
<b>L4-04b</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	72 (+/R)
<b>L4-05b</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	73 (-/S)
<b>L4-06a</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	76 (+/R)
<b>L4-07a</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	40 (+/R)
<b>L4-08a</b>	1 mol%	0.2	50	RT	>99	86 (-/S)

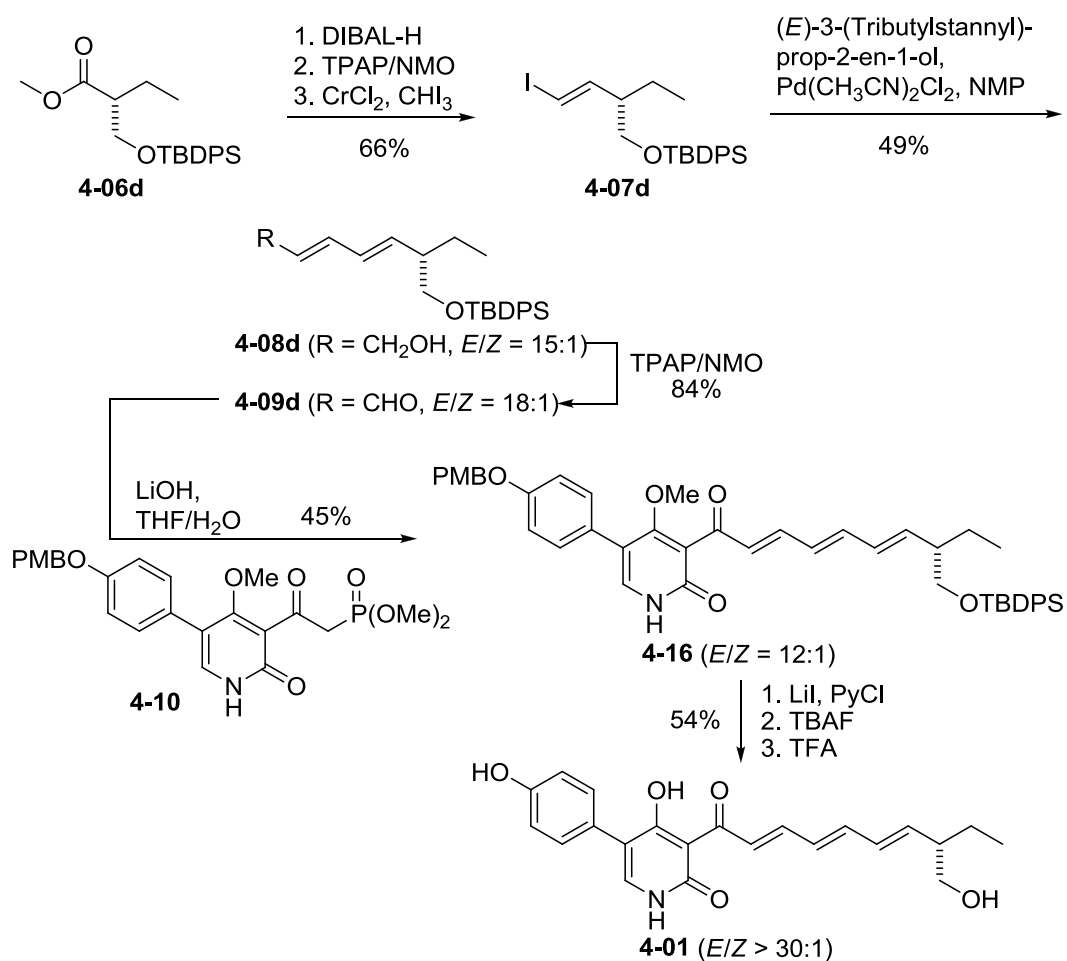
a) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase.

Es konnte beobachtet werden, dass eine geringere Konzentration der Reaktionslösung zu besseren Ergebnissen führt. Mit einer 0.4 M Lösung des Substrats wurde im Vergleich zu einer 0.2 M Lösung in der Ir-katalysierten Hydrierung mit Ligand **L4-03b** eine geringere Selektivität erreicht. Zusätzlich wurde Trifluoroethanol als Lösungsmittel getestet. Bei Raumtemperatur und einer Katalysatorbeladung von 1 mol% bei einem Wasserstoffdruck von 50 bar konnte in 2 h ein Umsatz von nur 7% mit einem Enantiomerenüberschuss von 84% erhalten werden.

Es konnte gezeigt werden, dass bei optimalen Reaktionsbedingungen (0 °C, 0.5 mol% Katalysatorbeladung, 50 bar H<sub>2</sub> in einer 0.2 M Lösung des Substrates **4-11d** in Dichlormethan) ein vollständiger Umsatz zu **4-06d** mit einem *ee*-Wert von 90% erreicht werden kann. Unter diesen optimierten Bedingungen wurde das Substrat **4-11d** drei Mal in einem 1 mmol-Ansatz (368.5 mg Substrat) umgesetzt. Bei jeweils vollständigem Umsatz konnten zwei Mal ein Enantiomerenüberschuss von 89% und einmal 90% detektiert werden.

### 4.2.3 Weitere Syntheseschritte

Im Folgenden konnte die Zielverbindung (+)-Torrubiellon C **4-01** ausgehend vom Ester **4-06d** durch Henning Jacob Jessen aus der Forschungsgruppe von Prof. Karl Gademann in neun linearen Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von 7% hergestellt werden (Schema 4.2.3.1).



Schema 4.2.3.1 Synthese des Zielmoleküls **4-01**.

Die Schwierigkeit in der Synthese solcher Verbindungen liegt in der Tendenz zur Isomerisierung der Seitenkette. Unter optimierten Reaktionsbedingungen und unter Ausschluss von Licht konnte dies jedoch teilweise unterdrückt werden. Trotzdem wurde in geringem Ausmass eine Isomerisierung einer der Doppelbindungen während der Entschützung des Methylethers in **4-16** beobachtet. Auf dieser Stufe und nach der Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe war eine Trennung der Isomere nicht möglich. Das Enantiomer der natürlich vorkommenden Verbindung **4-01** konnte nach Abspaltung des *para*-Methoxybenzylethers durch Umkristallisation in einer Mischung von MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentan von 1:4:16 erhalten werden.

### 4.3 Zusammenfassung

Die katalytische, enantioselektive Totalsynthese von (+)-Torrubiellon C **4-01** konnte in Zusammenarbeit mit H. J. Jessen, F. Schmid und Prof. K. Gademann realisiert werden.<sup>[16]</sup> Der Schlüsselschritt dieser Synthese, die Ir-katalysierte, enantioselektive Hydrierung des silylgeschützten Esters **4-11d**, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit behandelt. Da der freie Allylalkohol **4-11a** in der Ir-katalysierten Hydrierung nicht umgesetzt werden konnte, musste eine Schutzgruppe eingeführt werden. Die Verwendung einer Schutzgruppe für den freien Allylalkohol erwies sich als Notwendigkeit in der Totalsynthese von Torrubiellon C. Somit bildet die Installation einer Schutzgruppe im Substrat für die Ir-katalysierte Hydrierung keinen Umweg im Synthesepfad zum Zielprodukt. Es wurden drei verschiedene Silylschutzgruppen getestet, wobei mit der TBDPS-Gruppe die besten Ergebnisse erhalten werden konnten. Es wurde eine Vielzahl an unterschiedlichen Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzt. Ein Katalysator- und Substrat-Screening zeigte, dass sich Katalysator **L4-03b** in Kombination mit Substrat **4-11d** für die enantioselektive Hydrierung besonders gut eignet. Dabei wurden optimierte Bedingungen gefunden, die es erlaubten, **4-11d** mit hohen Enantiomerenüberschüssen (90%) und quantitativ in das gewünschte Produkt **4-06d** zu überführen.

Mit dieser Synthese konnte genug Material für weitere biologische Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden und die absolute Konfiguration des Naturstoffes sicher bestimmt werden. Hierbei konnte wiederum gezeigt werden, dass auch bei komplexeren Substraten die Ir-katalysierte Hydrierung erfolgreich mit hohem Umsatz und Stereoselektivität angewendet werden kann.

## 4.4 Literaturverzeichnis

- [1] Reviews: (a) Rohlf, M.; Churchill, A. C. L. *Fungal Genet. Biol.* **2011**, *48*, 23–34. (b) Molnar, I.; Gibson, D. M.; Krasnoff, S. B. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1241–1275. (c) Roy, H. E.; Steinkraus, D. C.; Eilenberg, J.; Hajek, A. E.; Pell, J. K. *Annu. Rev. Entomol.* **2006**, *61*, 331–357.
- [2] Review: Jessen, H. J.; Gademann, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168–1185.
- [3] Isaka, M.; Chinthanom, P.; Supothina, S.; Tobwor, P.; Hywel-Jones, N. L. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 2057–2060.
- [4] Takahashi, S.; Kakinuma, N.; Uchida, K.; Hashimoto, R.; Yanagisawa, T.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 596–598.
- [5] (a) Banfi, L.; Guanti, G. *Synthesis* **1993**, 1029–1056. (b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511. (c) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30. (d) Zhou, J.; Burgess, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1129–1131. (e) Des Mazery, R.; Pullez, M.; Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966–9967. (f) Negishi, E.; Tan, Z.; Liang, B.; Novak, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5782–5787. (g) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411. (h) Rein, C.; Demel, P.; Outten, R. A.; Netscher, T.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8670–8673.
- [6] Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Shaw, T.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222–4226.
- [7] (a) Senanayake, C. H.; Larsen, R. D.; Bill, T. J.; Liu, J.; Corley, E. G.; Reider, P. J. *Synlett* **1994**, 199–200. (b) Loubinoux, B.; Viriot-Chauveau, C.; Sinnes, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2145–2148. (c) Zhang, Q.; Rivkin, A.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5774–5781. (d) Xie, X.-G.; Wu, X.-W.; Lee, H.-K.; Peng, X.-S.; Wong, H. N. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6933–6941. (e) Katsumata, A.; Setsu, F.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 677. (f) Wullschlegel, C. W.; Gertsch, J.; Altmann, K.-H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1120–1123. (g) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodriguez, M.; Tamayo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 449–456. (h) Yadav, J. S.; Nanda, S.; Bashkar Rao, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3223–3234. (i) Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747–2756.

- [8] Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Conte, A.; Irlapati, N. R.; Marquez, R.; Pritchard, G. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2125–2127.
- [9] (a) Cheng, Y.; Schneider, B.; Riese, U.; Schubert, B.; Li, Z.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1854–1858. (b) Jessen, H. J.; Barbaras, D.; Hamburger, M.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3446–3449.
- [10] Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151–2161.
- [11] (a) Goldberg, O.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1904–1910.; (b) Löffler, A.; Pratt, R. J.; Rüesch, H. P.; Dreiding, A. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 383–403.
- [12] Zhou, J.; W. Ogle, J.; Fan, Y.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162–7170.
- [13] a) Zhu, Y.; Fan, Y.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6249–6253; b) Maywald, M., unveröffentlichte Arbeiten, Universität Basel. c) Kapitel 1, Dissertation Schumacher, A. Universität Basel **2012**.
- [14] Verwendete chirale GC-Säulen: Lipodex A ( $\alpha$ -Cyclodextrin), Lipodex C ( $\beta$ -Cyclodextrin-perpentyl), Lipodex E ( $\gamma$ -Cyclodextrin), Chiraldex ( $\gamma$ -Cyclodextrin-trifluoroacetyl G-TA), Chiraldex ( $\gamma$ -Cyclodextrin-6-Methyl-2,3-pentyl PS086), Brechbühler ( $\beta$ -Cyclodextrin-dimethyltertbutylsilyl OV1701), Brechbühler ( $\beta$ -Cyclodextrin-diethyltertbutylsilyl SE54), Hydrodex ( $\beta$ -3P), Varian Chrompack (CP-sil 88)
- [15] Corey, E. J.; Ponder, J. W.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 137–140.
- [16] Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Schmid, F.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4368–4370.







## Kapitel 5

### Diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung in der Totalsynthese von Codinaeopsin

*Dieses Kapitel entstand im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Michael Richter von der Gruppe Kalesse aus Hannover und befasst sich mit der diastereoselektiven, Ir-katalysierten Hydrierung zur Herstellung eines Desoxypolyketidbausteins für die Totalsynthese von Codinaeopsin.*

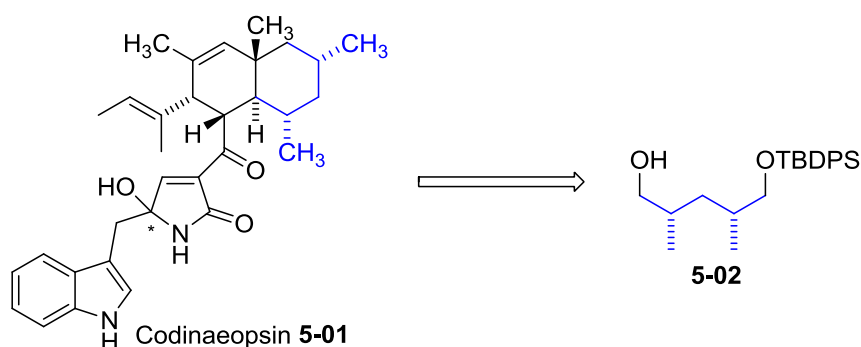


## 5 Diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung in der Totalsynthese von Codinaeopsin

### 5.1 Einleitung

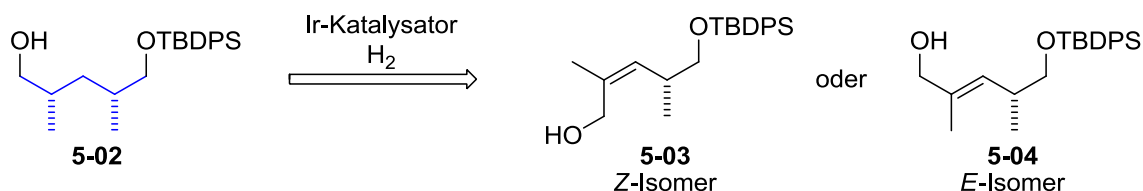
In einer Arbeit von J. Clardy *et al.* wurde im Jahr 2008 über die Strukturaufklärung des kurz zuvor isolierten Naturstoffes Codinaeopsin (**5-01**) (Schema 5.1.1) berichtet.<sup>[1]</sup> Dieser Metabolit konnte aus dem aus Costa Rica stammenden endophytischen, d. h. eines im Innern eines Vegetationskörpers einer Pflanze lebenden Pilz *Vochysia guatemalensis* isoliert werden und erwies sich aktiv gegen den Parasiten *Plasmodium falciparum* ( $IC_{50} = 2.3 \mu\text{g/mL}$  bzw.  $4.7 \mu\text{M}$ ), dem Erreger für *Malaria tropica*, der schwersten Verlaufsform dieser Krankheit beim Menschen.

Die Totalsynthese von Codinaeopsin stellt ein erstrebenswertes Ziel dar, da auf diese Weise der bisher unbekannte Wirkungsmechanismus aufgeklärt werden könnte. Darüber hinaus wäre es möglich, Derivate von **5-01** darzustellen.



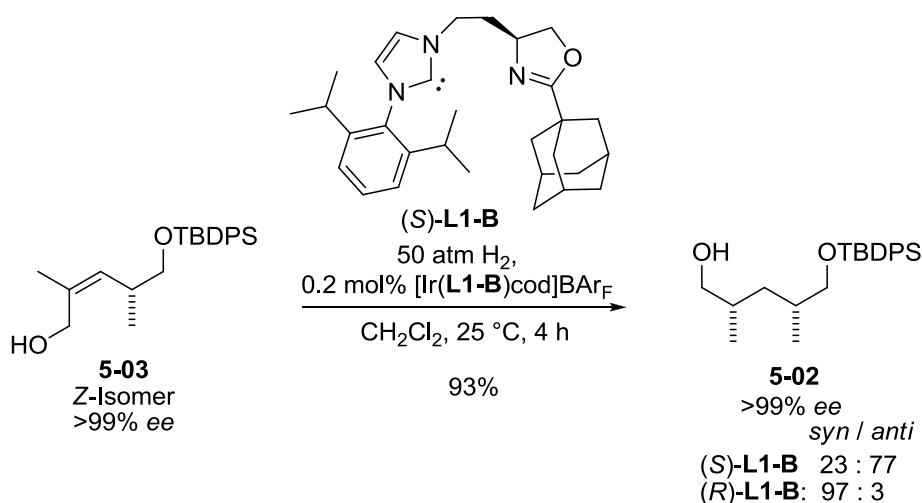
**Schema 5.1.1** Synthese von Codinaeopsin **5-01** ausgehend von Desoxypolyketidaustein **5-02**.

Die von Michael Richter aus der Gruppe Kalesse gewählte Syntheseroute zu Codinaeopsin **5-01** führt über das *syn*-konfigurierte interne Desoxypolyketid **5-02** welches über eine diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung des Substrates **5-03** oder **5-04** zugänglich wäre (Schema 5.1.2).


**Schema 5.1.2** Retrosynthese des Desoxypolyketids **5-02**.

Burgess *et al.* berichteten bereits über die diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung der Substrate **5-03** und **5-04**.<sup>[2]</sup> Dabei wurde mit dem Liganden **L1-B** in der Hydrierung des Z-Substrates **5-03** ein *dr*-Wert von 97:3 erhalten (Schema 5.1.3).

Bei der Überprüfung dieser Resultate in unserem Labor, als auch im Labor des Arbeitskreises um Prof. C. Kalesse wurden sowohl im <sup>1</sup>H-NMR als auch in der HPLC-Messung ein nicht identifiziertes Nebenprodukt detektiert.

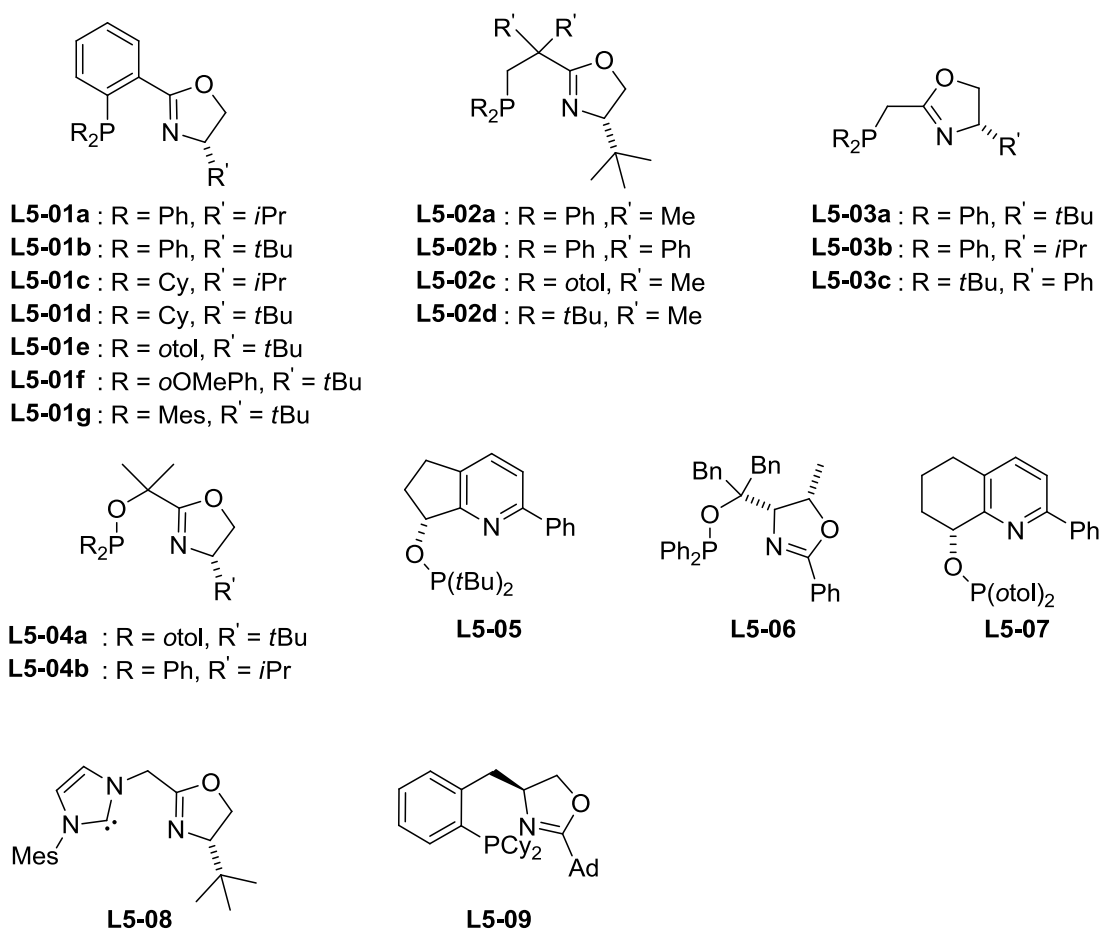

**Schema 5.1.3** Hydrierung von **5-03** mit den Ir-Komplexen (*S*)- und (*R*)-**L1-B**.<sup>[2]</sup>

Ein grosser Nachteil dieser Methode stellt die Synthese der Ir-Komplexe (*S*)- und (*R*)-**L1-B** dar, welche über insgesamt acht Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von <14% führt.

Mit dem Ziel, einen einfacher zugänglichen Ir-Komplex mit ähnlicher oder besserer Selektivität in der Hydrierung der Allylalkohole **5-03** oder **5-04** zu erhalten, sollte im Rahmen einer Kooperation ein Ir-Katalysatorscreening mit den im Arbeitskreis Pfaltz vorhandenen Liganden durchgeführt werden.

## 5.2 Diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung des *Z*-Isomers

Erste Versuche zeigten, dass der *E*-Allylalkohol **5-04** in der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung mit den verwendeten Katalysatoren aus nicht geklärten Gründen kaum umgesetzt wird. Deshalb wurde das Ir-Katalysator Screening nur für den *Z*-Allylalkohol **5-03** durchgeführt. Die für dieses Screening verwendeten Liganden **L5-01** bis **L5-09** sind in Abbildung 5.2.1 aufgeführt.



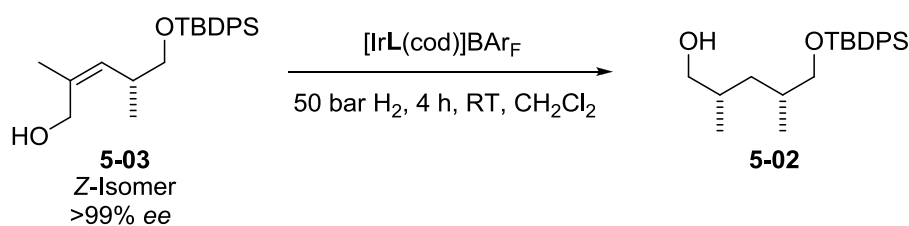
**Abbildung 5.2.1** Im Screening verwendete Liganden **L5-01** bis **L5-09**.

Die mit den in Schema 5.2.1 aufgelisteten Liganden erhaltenen Resultate sind in Tabelle 5.2.1 dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Ir-Katalysatoren mit den PHOX-Liganden **L5-01a** bis **L5-01g** und dem NeoPHOX-Ligand **L5-02b** den Allylalkohol **5-03** am selektivsten umsetzen. Wie bereits in der Hydrierung mit dem Liganden **L1-B** wurde auch hier mit den meisten Liganden das nicht identifizierte Nebenprodukt in variablen, jedoch geringen Mengen beobachtet. Besonders bemerkenswert ist, dass einzig mit den Liganden

**L5-01f** und **L5-01g** kein Nebenprodukt detektiert wurde. Auch das erhaltene Diastereomerenverhältnis mit diesen Liganden von 94:6 bzw. 96:4 (*syn:anti*) bei vollständigem Umsatz war sehr vielversprechend.

Aus diesem Grund wurden im Anschluss Optimierungsversuche mit den Liganden **L5-01f** und **L5-01g** durchgeführt.

**Tabelle 5.2.1** Ir-katalysierte Hydrierung des Allylkohols **5-03**.

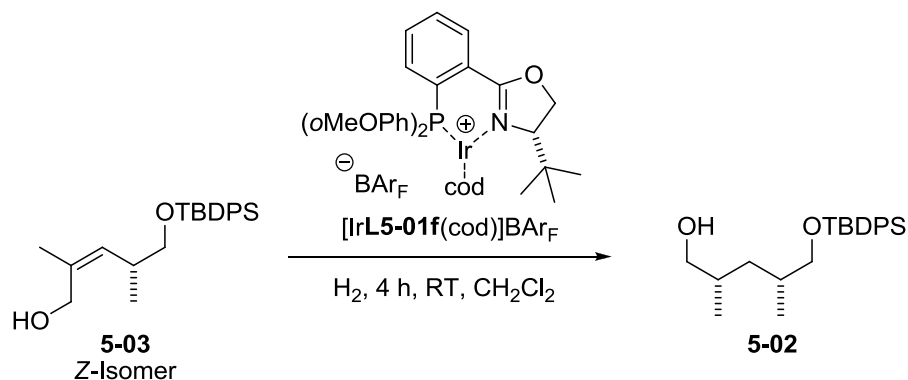


Ligand	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	<i>dr</i> <sup>b)</sup> ( <i>syn:anti</i> )
<b>L5-01a</b> ( <i>S</i> )	57 <sup>c)</sup>	80:20
<b>L5-01b</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>c)</sup>	87:13
<b>L5-01c</b> ( <i>S</i> )	47 <sup>c)</sup>	87:13
<b>L5-01d</b> ( <i>S</i> )	30 <sup>c)</sup>	89:11
<b>L5-01e</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>c)</sup>	95:5
<b>L5-01f</b> ( <i>S</i> )	>99	<b>94:6</b>
<b>L5-01g</b> ( <i>S</i> )	>99	<b>96:4</b>
<b>L5-02a</b> ( <i>S</i> )	57 <sup>c)</sup>	86:14
<b>L5-02b</b> ( <i>S</i> )	91 <sup>c)</sup>	<b>96:4</b>
<b>L5-02c</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>c)</sup>	92:8
<b>L5-02d</b> ( <i>S</i> )	74 <sup>c)</sup>	57:43
<b>L5-03a</b> ( <i>S</i> )	6 <sup>c)</sup>	n.b.
<b>L5-03b</b> ( <i>S</i> )	8 <sup>c)</sup>	n.b.
<b>L5-03c</b> ( <i>R</i> )	<1 <sup>c)</sup>	n.b.
<b>L5-04a</b> ( <i>S</i> )	67 <sup>c)</sup>	89:11
<b>L5-04b</b> ( <i>S</i> )	24 <sup>c)</sup>	86:14
<b>L5-05</b> ( <i>R</i> )	7 <sup>c)</sup>	n.b.
<b>L5-05</b> ( <i>S</i> )	11 <sup>c)</sup>	n.b.
<b>L5-06</b> ( <i>S,S</i> )	0	n.b.
<b>L5-07</b> ( <i>R</i> )	86 <sup>c)</sup>	83:17
<b>L5-08</b> ( <i>S</i> )	>99 <sup>c)</sup>	83:17
<b>L5-09</b> ( <i>S</i> )	14 <sup>c)</sup>	n.b.

a) Bestimmt auf einer GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels HPLC auf einer chiralen Säule; c) Nicht identifizierte Nebenprodukte wurden erhalten.

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden bei den beiden erfolgreichsten Ir-Komplexen die Parameter Katalysatorbeladung, Wasserstoffdruck, Konzentration und Temperatur verändert. Es stellte sich heraus, dass der Ir-Katalysator mit dem Liganden **L5-01f** nahezu unempfindlich gegenüber den Veränderungen dieser Parameter ist (Tabelle 5.2.2).

**Tabelle 5.2.2** Optimierungsversuche der Ir-katalysierte Hydrierung mit Ligand **L5-01f**.



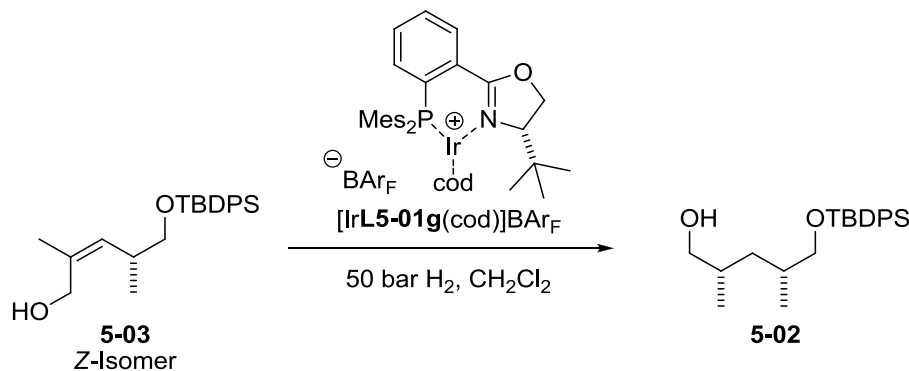
Eintrag	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	Kat.-Bel. [mol%]	p [bar]	Ed.-Konz. [M]	<i>dr</i> <sup>b)</sup> ( <i>syn:anti</i> )
1	82	0.8	50	0.2	93:7
2	52	0.6	50	0.2	93:7
3	31	0.4	50	0.2	94:6
4	6	0.2	50	0.2	94:6
5	>99	1	100	0.2	92:8
6	>99	1	90	0.2	93:7
7	>99	1	75	0.2	93:7
8	>99	1	25	0.2	92:8
9	>99	1	50	0.5	93:7
10	>99	1	50	1.0	93:7
11	>99	1	50	1.5	93:7
12	>99	1	50	2.0	93:7
13	>99 <sup>b)</sup>	2	50	0.2	94:6
14	>99 <sup>c)</sup>	1	50	0.2	93:7

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels HPLC auf einer chiralen Säule; b) 0 °C; c) 40 °C.

Diese Parameter wurden auch in der Hydrierung mit dem Liganden **L5-01g** (Tabelle 5.2.3) untersucht. Bei diesem konnte eine Temperaturabhängigkeit beobachtet werden, wodurch bei tieferen Temperaturen eine noch bessere Diastereoselektivität erhalten werden konnte. Dabei wird allerdings die Reaktionsgeschwindigkeit verringert, wodurch längere Reaktionszeiten angesetzt werden mussten, um vollständigen Umsatz zu erhalten.

Das beste Ergebnis mit einem Diastereomerenverhältnis von 99:1 (*syn/anti*) wurde bei einem Wasserstoffdruck von 50 bar und  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhalten (Tabelle 5.2.3, Eintrag 9).

**Tabelle 5.2.3** Optimierungsversuche der Ir-katalysierte Hydrierung mit Ligand **L5-01g**.



Eintrag	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	Kat.-Bel. [mol%]	T [ $^{\circ}\text{C}$ ]	t [h]	<i>dr</i> <sup>b)</sup> ( <i>syn:anti</i> )
1	>99	1.0	RT	4	96:4
2	>99	2.0	RT	4	96:4
3	97	1.0	0	4	98:2
4	>99	2.0	0	4	98:2
5	>99	1.0	0	60	98:2
6	>99	0.5	0	60	98:2
7	56	0.2	0	60	n.b.
8	91	1.0	$-20$	4	n.b.
9	>99	2.0	$-20$	4	<b>99:1</b>

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels HPLC auf einer chiralen Säule.

Auch bei einer längeren Reaktionszeit und tieferen Temperaturen wurde mit dem Liganden **L5-01g** kein Nebenprodukt beobachtet. Die erhaltene Diastereoselektivität von 99:1 ist sehr gut und eine Verwendung dieses Bausteins in der Totalsynthese ist möglich.

### 5.3 Zusammenfassung

Für die diastereoselektive, Ir-katalysierte Synthese des Desoxypolyketids **5-02** konnte mit dem Liganden **L5-01g** eine höhere Selektivität als mit dem von Burgess *et al.* veröffentlichten Liganden **L1-B** erhalten werden. Bei Vergleichsmessungen mit beiden Enantiomeren des Burgess-Liganden, als auch mit den meisten anderen getesteten Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung des Substrates **5-03**, wurde die Bildung eines nicht identifizierten



Nebenproduktes in unterschiedlichen Mengen beobachtet. Dies war nicht der Fall unter Verwendung des Liganden **L5-01g**. Auch die Herstellung des PHOX-Liganden **L5-01g** ist im Vergleich zum Burgess-Liganden wesentlich einfacher und effektiver.

Somit konnte erfolgreich ein Ir-Komplex mit P,N-Ligand für die diastereoselektive Synthese des wichtigen Polyketidbausteins **5-02** identifiziert werden. Der dabei verwendete Ligand **L5-01g** ist einfacher zugänglich als bisherige Systeme und erleichtert dadurch ein *upscaling* der Reaktion. Der Kooperationspartner Michael Richter aus der Gruppe Kalesse beabsichtigt, diesen Baustein jetzt in der Totalsynthese des Naturstoffes **5-01** einzusetzen.

## 5.4 Literaturverzeichnis

- [1] Kontnik, R.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4149–4151.
- [2] Zhou, J.; Burgess, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1129–1131.



## Kapitel 6

### Optimierung der Synthese eines Ir-MesPHOX-Komplexes und Identifizierung des Nebenproduktes der Komplexsynthese

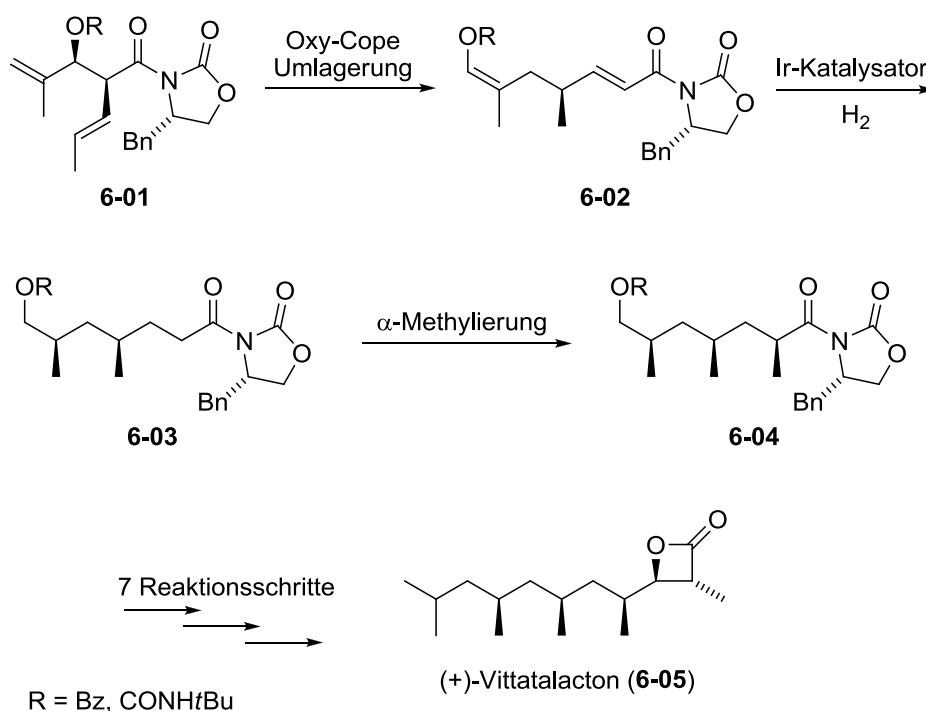
*In diesem Kapitel wird über die Optimierung der Komplexierung des MesPHOX Liganden mit einer Iridiumquelle berichtet. Dieser neue Ir-Komplex wurde erstmals in Zusammenarbeit mit der Gruppe Schneider aus Leipzig hergestellt. Die Komplexierung mittels der Standardmethode aus der Gruppe Pfaltz führte zu einem instabilen Gemisch zweier Ir-Spezies. Durch diese Arbeiten konnte ein Zugang zum gewünschten Ir-Komplex ohne die Bildung des instabilen Nebenproduktes gefunden werden. Zusätzlich wurde das Nebenprodukt identifiziert und charakterisiert.*



## 6 Optimierung der Synthese eines Ir-MesPHOX-Komplexes und Identifizierung des Nebenproduktes der Komplexsynthese

### 6.1 Einleitung

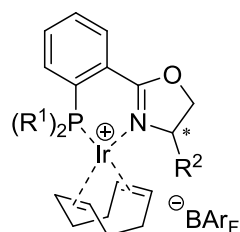
Die Arbeitsgruppe Schneider an der Universität Leipzig entwickelte eine elegante Synthese zu Tridesoxypropionat **6-04**. Ausgehend vom Evans-Auxiliar **6-01** wurde nach einer [3.3]-sigmatropen Oxy-Cope Umlagerung das Dien **6-02** erhalten, welches über eine Ir-katalysierte, diastereoselektive Hydrierung selektiv zum *syn*-Produkt **6-03** umgesetzt wurde. Eine  $\alpha$ -Methylierung mit hoher Diastereokontrolle führte schliesslich zum Tridesoxypropionat **6-04**. Ausgehend von diesem konnte in sieben weiteren, linearen Syntheseschritten der Naturstoff (+)-Vittatalacton (**6-05**) erhalten werden (Schema 6.1.1).<sup>[1a]</sup>



**Schema 6.1.1** Synthese zu (+)-Vittatalacton **6-05**.<sup>[1a]</sup>

Kationische 1,5-Cyclooctadien Iridium(I)komplexe mit chiralen P,N-Liganden sind oft die Katalysatorvorläufer der Wahl für die homogene Hydrierung von unfunktionierten Olefinen. Es gibt eine Auswahl solcher Ir-Komplexe, welche sich bewährt haben.<sup>[2]</sup>

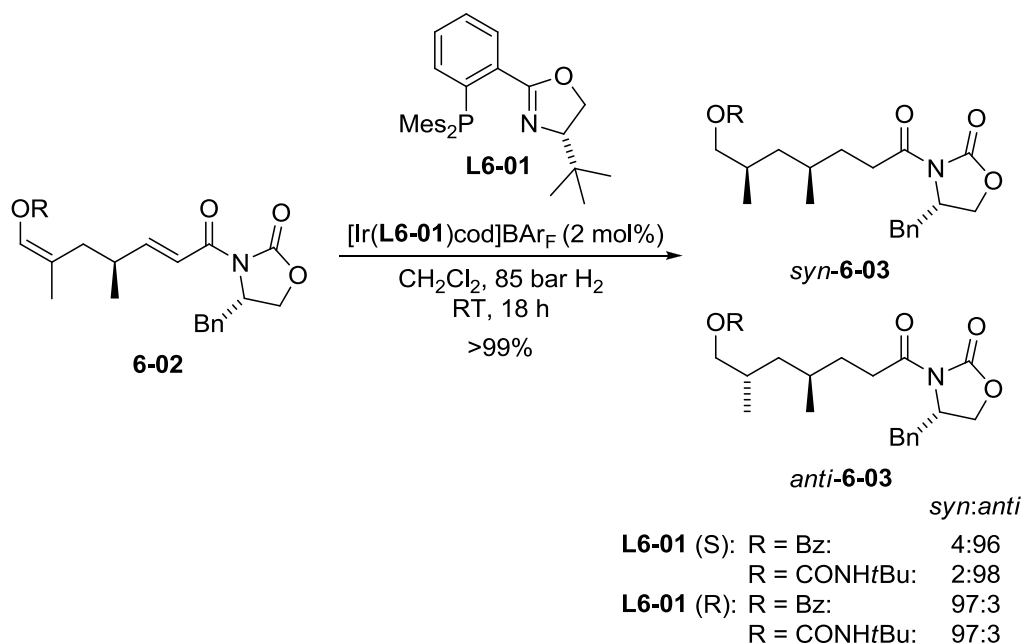
Hierzu gehören auch die in Schema 6.1.2 dargestellten Phenyloxazolin-(PHOX)-Liganden, die ersten in der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzten P,N-Liganden.<sup>[3]</sup>



R<sup>1</sup> = Alkyl, Aryl; R<sup>2</sup> = *i*Pr, *t*Bu, Ph

**Schema 6.1.2** Ir-PHOX-BAr<sub>F</sub>-Komplexe.

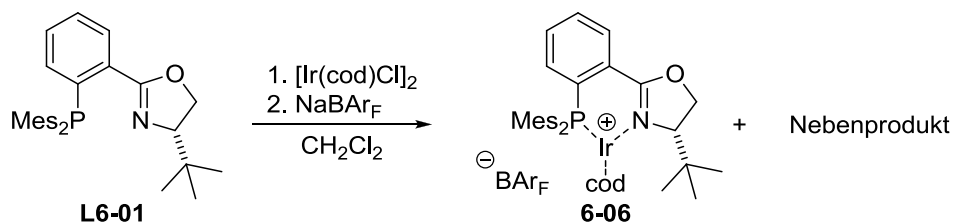
Für die Hydrierung von Verbindung **6-02** konnte im Screening der MesPHOX-Ligand **L6-01** als bester Ligand identifiziert werden. Die für diesen Liganden erhaltenen Resultate sind in Schema 6.1.3 dargestellt. Die Synthese des chiralen PHOX-Liganden **L6-01** wurde erstmals von Helmchen *et al.* im Jahr **1998** veröffentlicht.<sup>[4]</sup> Allerdings war dieser Ligand noch nie zuvor mit Iridium komplexiert oder in der Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzt worden.



**Schema 6.1.3** Diastereoselektive Hydrierung von Dien **6-02**.<sup>[1a]</sup>

Die Standardvorschrift zur Herstellung dieser kationischen 1,5-Cyclooctadien-Iridium(I)-komplexe verwendet [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> als Iridium-Quelle. Allerdings konnte Ir-PHOX-Komplex **6-06** nach der in Schema 6.1.4 dargestellten Standardsynthesemethode laut <sup>31</sup>P-NMR immer

nur als variierendes, sich im Lauf der Zeit veränderndes Gemisch von mindestens zwei Spezies isoliert werden.



**Schema 6.1.4** Standardmethode zur Komplexierung des MesPHOX-Liganden mit Iridium.

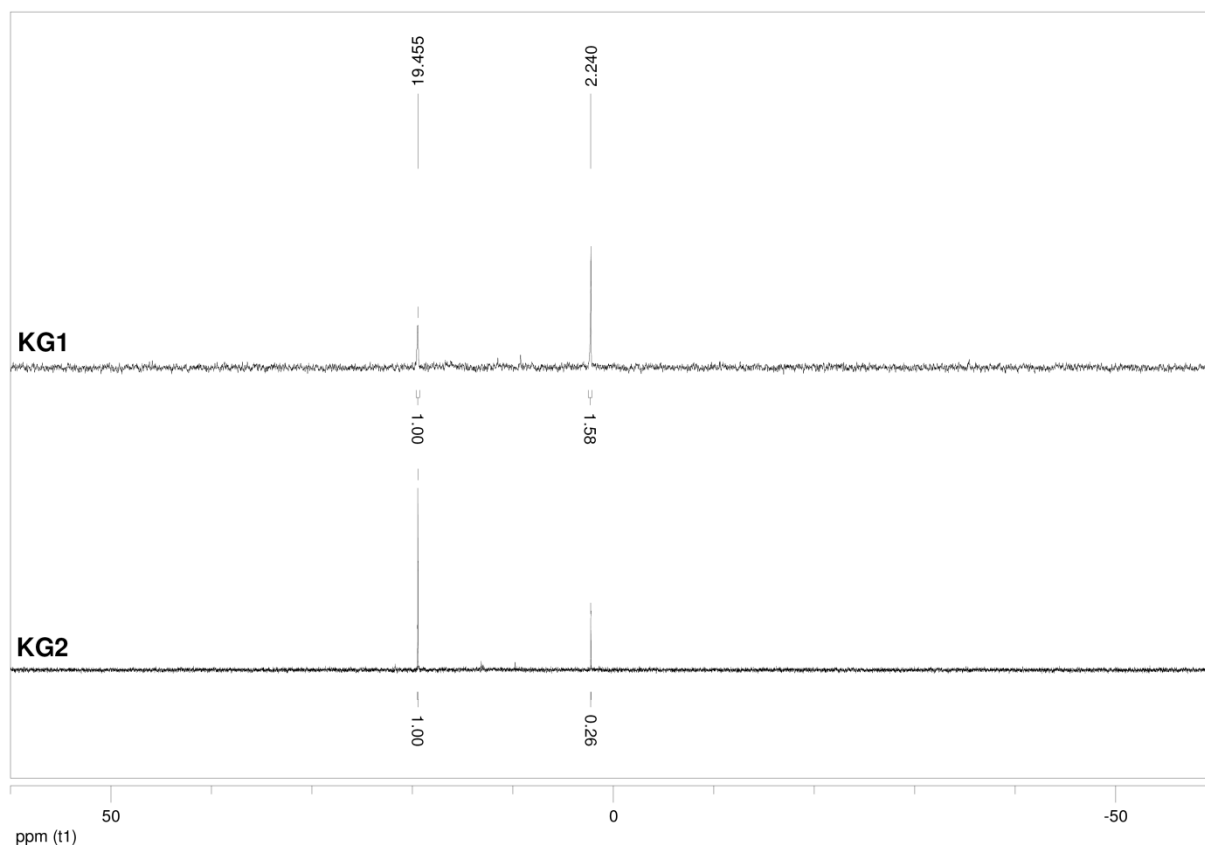
Das Ziel in dieser Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Schneider war, nach Möglichkeiten zu suchen, um den gewünschten Ir-Komplex **6-06** rein und in hoher Ausbeute darzustellen. Dabei sollte das im Phosphor-NMR-Spektrum detektierte Nebenprodukt identifiziert und charakterisiert werden, damit dessen Auswirkungen auf die Reaktion abgeschätzt und die Ursachen für dessen Auftreten besser verstanden werden können.

## 6.2 Optimierung der Synthese des MesPHOX-Ir-Komplexes

Ein Komplexierungsversuch zur Synthese von Ir-Komplex **6-06** nach der zuvor beschriebenen Methode, die bereits in der Arbeitsgruppe Schneider von C. Weise angewandt wurde, zeigte im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum ein Komplexbgemisch (**KG1**) zweier Komplexe im Verhältnis von 1.0 (19.5 ppm) : 1.6 (2.2 ppm). Dasselbe Verhältnis dieser beiden Signale wurde auch beobachtet, wenn die Komplexierung bei 0 °C, anstelle von Raumtemperatur durchgeführt wurde. Auch unter Verwendung von besonders getrockneten und entgasten Lösungsmitteln (*Freeze-Pump-Thaw*) in der Komplexierungsreaktion wurden stets zwei Signale im  $^{31}\text{P}$ -NMR beobachtet.

Abbildung 6.2.1 zeigt das Phosphor-NMR Spektrum des Ir-Komplex-Gemisches **KG1**, welches aus dem von der Gruppe Schneider zugesandten Liganden **L6-01** frisch hergestellt wurde im Vergleich mit dem Ir-Komplexbgemisch **KG2**, welches ebenfalls von der Arbeitsgruppe Schneider erhalten wurde. Dieser Vergleich zeigt, dass sich das Verhältnis der beiden Komplexbgemische mit der Zeit zu verändern scheint, was sehr wahrscheinlich auf die Instabilität der Ir-Komplexe im Gemisch zurückzuführen ist.

Die Verhältnisse der Signale im Phosphor-NMR des Produktgemisches **KG2** entsprachen unmittelbar nach der Herstellung ungefähr dem Verhältnis in **KG1**.<sup>[1b]</sup> Eine erneute Messung einer bereits länger gelagerten Charge des Gemisches **KG2** in Leipzig zeigte eine ähnliche Verschiebung der Verhältnisse der Signale. Somit konnte gezeigt werden, dass die Synthese des Ir-MesPhox-Komplexes **6-06** nach der Standard-Synthesemethode mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  ein nicht stabiles Gemisch von mindestens zwei Ir-Komplexen bildet, welches sich im Verlauf der Zeit weiter umwandelt.



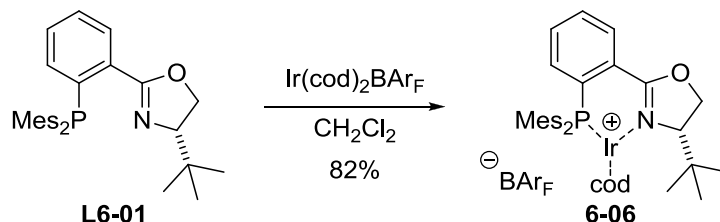
**Abbildung 6.2.1**  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren der erhaltenen Ir-Komplex-Gemische aus den Versuchen **KG1** und **KG2**.

Ein  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum des Chlorid-Komplexes im Verlauf der Synthese zeigte, dass schon vor dem Gegenionenaustausch mit  $\text{NaBAR}_\text{F}$  die beiden Komplexe gebildet werden.

Deshalb wurde vermutet, dass Chloride in der Komplexbildung die Ausbildung des Nebenproduktes verursachen oder begünstigen. Zur Kontrolle dieser Vermutung wurde in einem nächsten Experiment  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  zusammen mit  $\text{NaBAR}_\text{F}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und für 30 min gerührt, bevor der Ligand **L6-01** zugegeben wurde. Auf diese Weise konnte der gewünschte Ir-MesPHOX Komplex **6-06** ohne die Bildung eines Nebenproduktes in 36% Ausbeute isoliert werden. Um eine bessere Ausbeute zu erhalten, wurde  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BAR}_\text{F}$ <sup>[5]</sup> als alternative

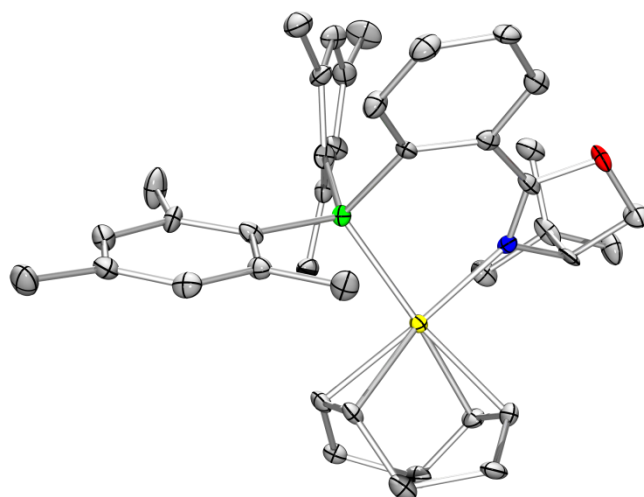


Iridiumquelle eingesetzt, da auf diese Weise auch die Chlorid-Komplex-Zwischenstufe umgangen werden kann (Schema 6.2.1). Der Iridium-Komplex **6-06** konnte auf diese Weise in 82% Ausbeute erhalten werden.



**Schema 6.2.1** Komplexierung von **L6-01** mit  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BAR}_F$  als Iridiumquelle.

Mehrere Versuche zur Kristallisation des erhaltenen Ir-Komplexes wurden unternommen. Es konnten keine Kristalle dieses  $\text{BAR}_F$ -Salzes erhalten werden. Als Alternative zu  $\text{BAR}_F$  als Gegenion zur Züchtung von Kristallen wurde in der Synthese des Ir-Komplexes  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{PF}_6$  verwendet.<sup>[6]</sup> Der dadurch erhaltene Ir- $\text{PF}_6$ -Komplex wurde durch Umkristallisation in einem Dichlormethan/*n*-Hexan-Gemisch gereinigt und es konnten Kristalle erhalten werden, welche zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Die gemessene Kristallstruktur ist in Abbildung 6.2.2 dargestellt. Es handelt sich hierbei um den gewünschten MesPHOX-Iridium-Komplex.

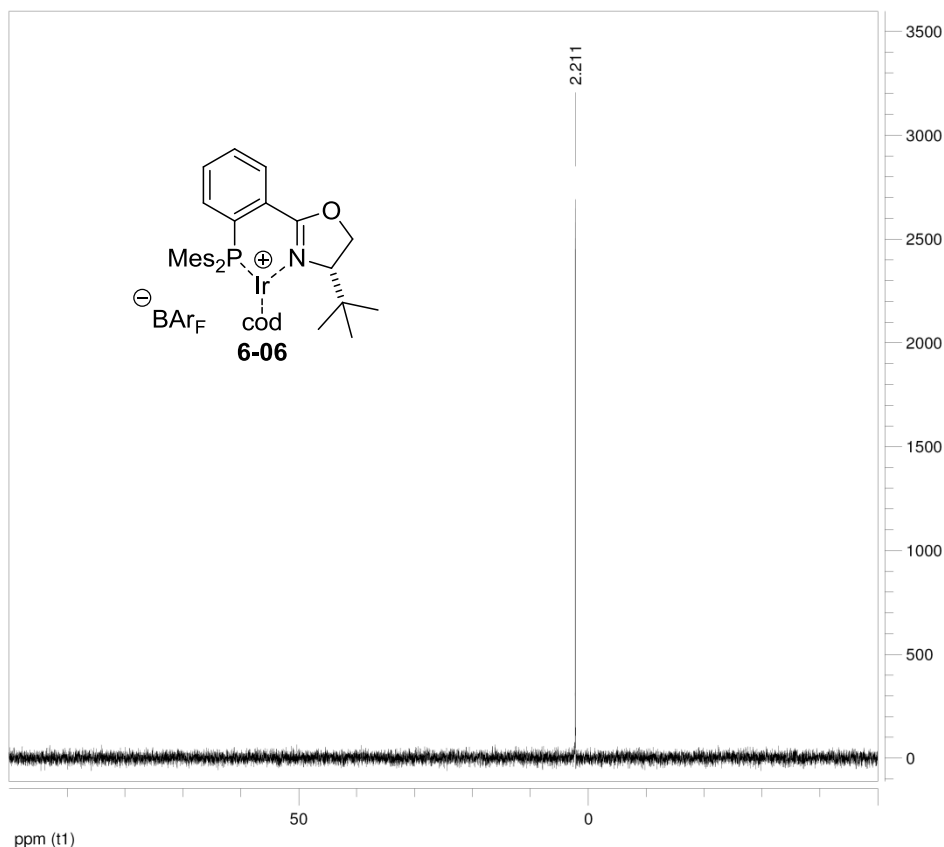


**Abbildung 6.2.2** Kristallstruktur des MesPHOX-Ir- $\text{PF}_6$  Komplex.

Auffällig ist die Deformation im nach hinten gerichteten Mesitylring und der darin vom Phenyloxazolin-System weggerichteten Methylgruppen. Diese Beobachtung gibt jedoch keine

Rückschlüsse auf die allfällige Reaktivität oder Selektivität dieses Ir-Komplexes in der asymmetrischen Hydrierung.

Das  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum des reinen Ir-MesPHOX Komplexes **6-06** ist in Abbildung 6.2.3 dargestellt und zeigt, dass das Phosphor-Signal des gewünschten Ir-Komplexes im NMR Spektrum eine chemische Verschiebung von 2.2 ppm aufweist.



**Abbildung 6.2.3** Phosphor-NMR-Signal des Ir-MesPHOX Komplex **6-06**.

Der auf diese Weise hergestellte Ir-Komplex **6-06** ist luft- und feuchtigkeitsstabil und kann ausserhalb einer Inertatmosphäre gehandhabt werden. Zur längerfristigen Aufbewahrung empfiehlt sich dennoch eine Lagerung unter Argonatmosphäre im Kühlschrank. Durch die Komplexierung mit  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BARF}$  als Iridiumquelle konnte somit die Nebenreaktion umgangen werden. Diese Erkenntnis könnte eine wichtige Information für die Herstellung von anderen, sich während der Komplexierung zersetzenden, Ir-Komplexe darstellen.

### 6.3 Hydrierung verschiedener Testsubstrate mit MesPHOX-Ir-Komplex 6-06

Der Einfluss des Nebenproduktes auf die Katalyse sollte untersucht werden. Deshalb wurden die Ir-Komplexgemische **KG1**, **KG2** und der reine Komplex **6-06** in der Hydrierung verschiedener Testsubstrate eingesetzt (Tabelle 6.3.1). Mit dem Ir-MesPHOX-Komplex konnten für einige Substrate bessere Selektivitäten erhalten werden als mit den Komplexgemischen.

**Tabelle 6.3.1** Hydrierungen verschiedener Testsubstrate durch **KG1**, **KG2** und **6-06**.

Substrat **S** → Hydrierprodukt  
 2 mol%, 50 bar H<sub>2</sub>  
 2 h, RT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

	Substrat	Komplex	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>b),c)</sup>
1		<b>KG1</b>	96	76 ( <i>R</i> )
2		<b>KG2</b>	>99	81 ( <i>R</i> )
3		<b>6-06</b>	>99	78 ( <i>R</i> )
5		<b>KG1</b>	99	58 ( <i>S</i> )
6		<b>KG2</b>	22	52 ( <i>S</i> )
7		<b>6-06</b>	33	72 ( <i>S</i> )
8		<b>KG2</b>	98	16 ( <i>S</i> )
9		<b>6-06</b>	96	39 ( <i>S</i> )
10		<b>KG2</b>	>99	38 ( <i>R</i> )
11		<b>6-06</b>	63 <sup>d)</sup>	47 ( <i>R</i> )
12		<b>KG1</b>	27	97 ( <i>R</i> )
13		<b>KG2</b>	71	96 ( <i>R</i> )
14		<b>6-06</b>	90	97 ( <i>R</i> )
15		<b>KG1</b>	55	69 (–)
16		<b>KG2</b>	83	80 (–)
17		<b>6-06</b>	86	78 (–)
18		<b>KG2</b>	94	90 ( <i>R</i> )
19		<b>6-06</b>	96	91 ( <i>R</i> )
20		<b>KG2</b>	98	96 ( <i>S</i> )
21		<b>6-06</b>	99	97 ( <i>S</i> )

a) Umsatz wurde mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase bestimmt; b) Bestimmt mittels HPLC auf einer chiralen Säule; c) Bestimmt mittels GC-Säule mit einer chiralen stationären Phase; d) 18% Produkt detektiert.

So wurde für das *Z*-Isomer **6-S2** eine deutlich höhere Selektivität, aber eine geringere Aktivität detektiert. Hingegen wurde für das *E*-Isomer **6-S1** kein signifikanter Einfluss des Nebenproduktes beobachtet. Ebenso ist bei  $\alpha$ -Methylstilben **6-S5** eine höhere Aktivität bei gleichbleibender Selektivität zu sehen, während beim Imin **6-S4** die Aktivität deutlich geringer ist, aber die Selektivität höher. Es kann klar erkannt werden, dass das Nebenprodukt sowohl Aktivität als auch Selektivität beeinflusst. Diese Einflüsse sind jedoch stark substratabhängig. MesPHOX-Ligand **L6-01** wurde zuvor noch nicht in der Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzt. Um einen direkten Vergleich mit den bisherigen, in der Gruppe Pfaltz entwickelten und in der Hydrierung verwendeten Ir-PHOX-Komplexen mit einem *t*Bu-Rest am Oxazolin zu erhalten, wurden in Tabelle 6.3.2 die literaturbekannten Ergebnisse für die Ir-Komplexe **6-07** bis **6-10** für einige Substrate dargestellt.<sup>[2,7]</sup>

**Tabelle 6.3.2** Ir-katalysierte Hydrierung mit R/*t*Bu-PHOX Ir-Komplexen.<sup>[2,7]</sup>

Eintrag	Substrat	Komplex	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>b),c)</sup>
1		<b>6-06</b>	>99	78 ( <i>R</i> )
2		<b>6-07</b>	99	61 ( <i>R</i> )
3 <sup>d)</sup>	<b>6-S1</b> E-Isomer	<b>6-08</b>	56	55 ( <i>R</i> )
4		<b>6-09</b>	>99	61 ( <i>R</i> )
5		<b>6-06</b>	33	72 ( <i>S</i> )
6	<b>6-S2</b> Z-Isomer	<b>6-07</b>	97	42 ( <i>S</i> )
7		<b>6-06</b>	96	39 ( <i>S</i> )
8		<b>6-07</b>	>99	1 ( <i>S</i> )
9	<b>6-S3</b>	<b>6-08</b>	>99	1 ( <i>S</i> )
10		<b>6-06</b>	90	97 ( <i>R</i> )
11		<b>6-07</b>	99	97 ( <i>R</i> )
12 <sup>d)</sup>		<b>6-08</b>	74	89 ( <i>R</i> )
13	<b>6-S5</b>	<b>6-09</b>	>99	99 ( <i>R</i> )
14		<b>6-10</b>	85	91 ( <i>R</i> )
15		<b>6-06</b>	86	78 (–)
16		<b>6-07</b>	>99	96 (n.b.)
17 <sup>d)</sup>	<b>6-S6</b>	<b>6-08</b>	65	81 (n.b.)
18		<b>6-06</b>	96	91 ( <i>R</i> )
19		<b>6-07</b>	96	84 ( <i>R</i> )
20 <sup>d)</sup>		<b>6-08</b>	66	75 ( <i>R</i> )
21	<b>6-S7</b>	<b>6-09</b>	96	79 ( <i>R</i> )
22		<b>6-10</b>	>99	79 ( <i>R</i> )

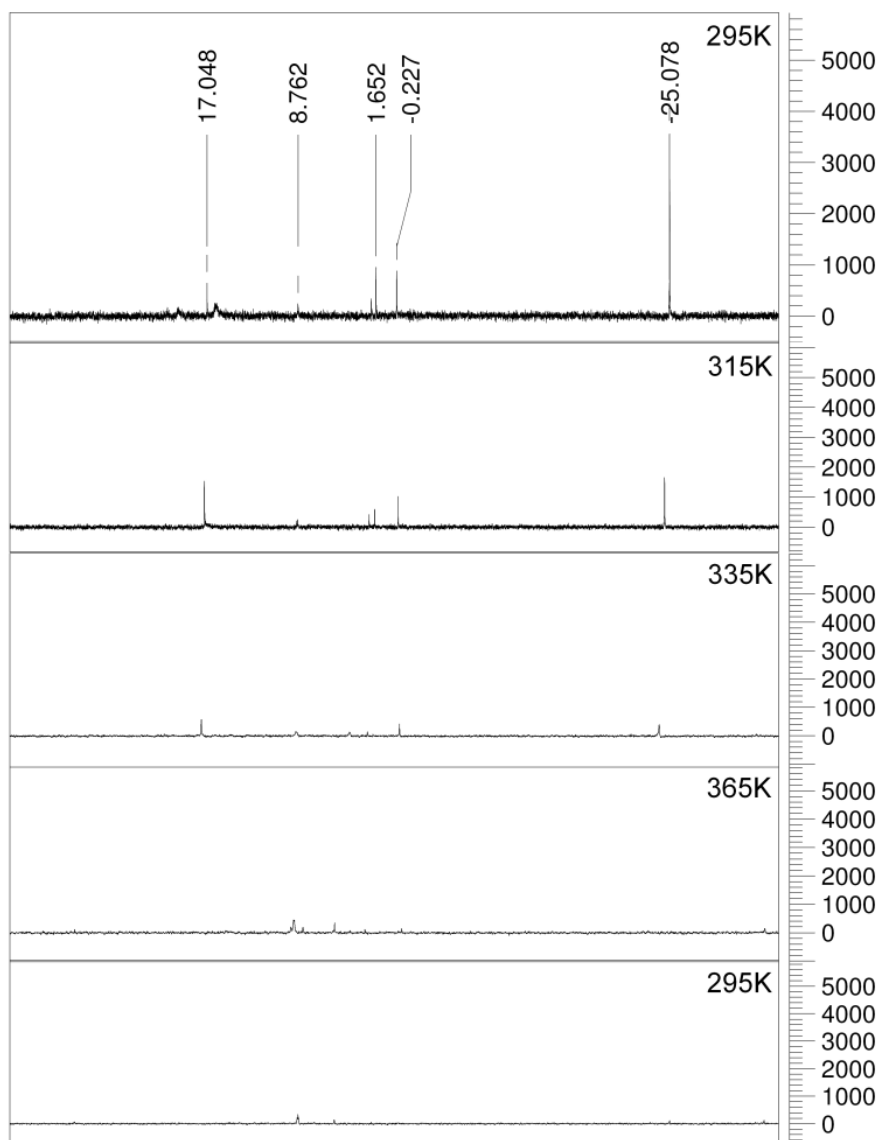
a) Umsatz wurde mittels GC bestimmt; b) Bestimmt mittels HPLC auf einer chiralen Säule; c) Bestimmt mittels GC auf einer chiralen Säule; d) PF<sub>6</sub><sup>–</sup> als Gegenion.

Dieser Vergleich zeigt, dass mit dem reinen MesPHOX-Ir-Komplex **6-06** in den meisten Fällen eine geringfügig höhere Enantioselektivität erhalten werden konnte. Einen sehr hohen Enantiomerenüberschuss erhielt man auch für das cyclische, trisubstituierte Substrat **6-S8** (99% Umsatz, 97% *ee*). Die Schneider-Gruppe beobachtete für den MesPHOX-Liganden verglichen mit allen anderen getesteten PHOX-Liganden eine Selektivitätsumkehr in der Ir-katalysierten Hydrierung von Verbindung **6-02**.<sup>[1]</sup> Diese wurde auch mit dem reinen Ir-Komplex **6-06** beobachtet. Für die getesteten Standardsubstrate in der Gruppe Pfaltz konnte eine solche Selektivitätsumkehr nicht beobachtet werden.

## 6.4 Struktur und mechanistische Überlegungen zur Bildung des labilen $[\text{Ir-C,N,P-(}\eta^3\text{-C}_8\text{H}_{13}\text{)]BAr}_F$ Komplexes 6-11

Zur Erlangung eines besseren Verständnisses des aufgetretenen Problems bei der Komplexsynthese sollte zusätzlich die Struktur des Nebenproduktes aufgeklärt werden. Bis anhin ist unklar, weshalb die Verbindung mit einem  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signal bei 19.5 ppm in der Komplexierung mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , nicht aber unter Verwendung von  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BAr}_F$  auftritt.

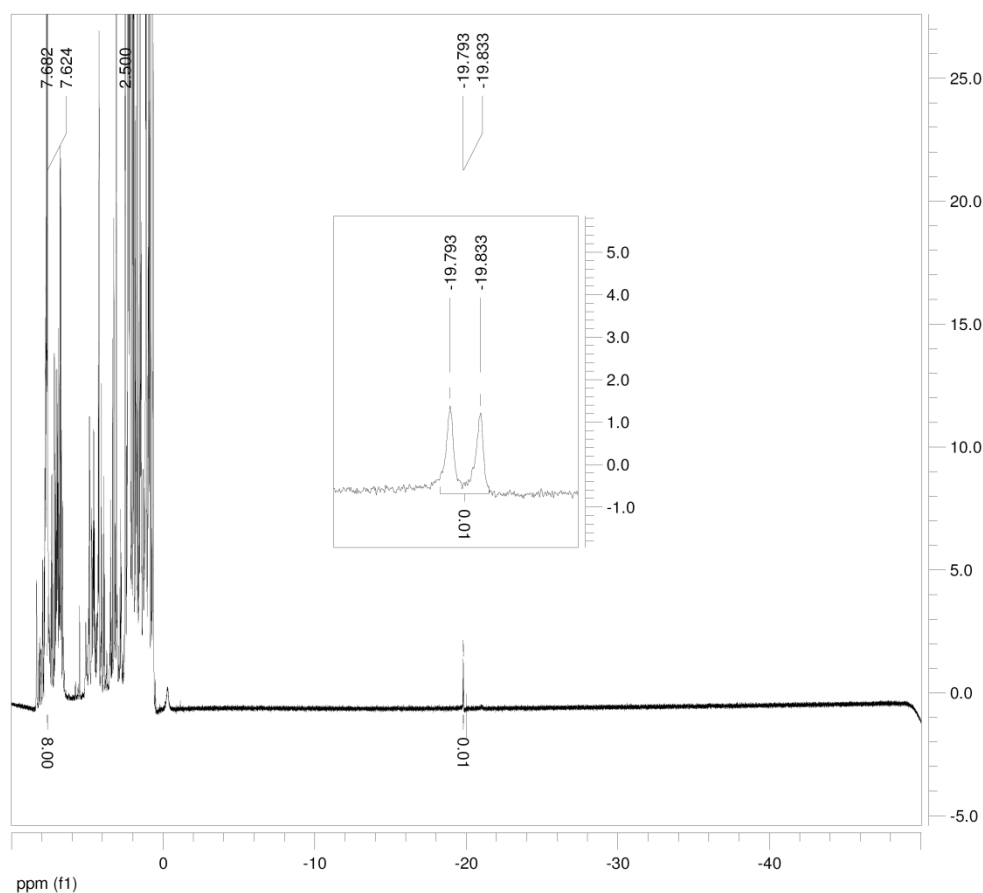
Erste Vermutungen zur Identität des Nebenproduktes liessen auf ein Rotamer schliessen. Die durchgeführten Hochtemperatur NMR Experimente des Ir-Komplex-Gemisches in DMSO bei 295 K, 315 K, 335 K, 365 K und wieder zurück zu 295 K zeigten eine Zersetzung beider Signale. (Abbildung 6.4.1) Weitere Signale bei 8.8, -0.2 und -25.1 ppm wurden detektiert. Beim letzteren handelt es sich um das  $^{31}\text{P}$ -Signal des freien, nicht koordinierten Liganden **L6-01**. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde keine reversible Reaktion beobachtet. Somit handelt es sich nicht um Rotamere, die sich ineinander umwandeln, und deren Gleichgewicht nach Abkühlen auf Raumtemperatur eingefroren wird.



**Abbildung 6.4.1**  $^{31}\text{P}$ -Hochtemperatur-NMR-Experimente.

Auch konnte ein Ir-Hydrid Signal bei  $-18.2$  ppm (in  $\text{CDCl}_3$ ) beobachtet werden. Allerdings war dieses Signal nur schwach und diese dritte Spezies deshalb nur in geringen Mengen (ca. 1%) im Komplexgemisch vorhanden (Abbildung 6.4.2). Zur Strukturermittlung des Nebenproduktes sollte ein Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren des reinen MesPHOX-Komplexes **6-06** und des Reaktionsgemisches durchgeführt werden um weitere signifikante Unterschiede zu finden.

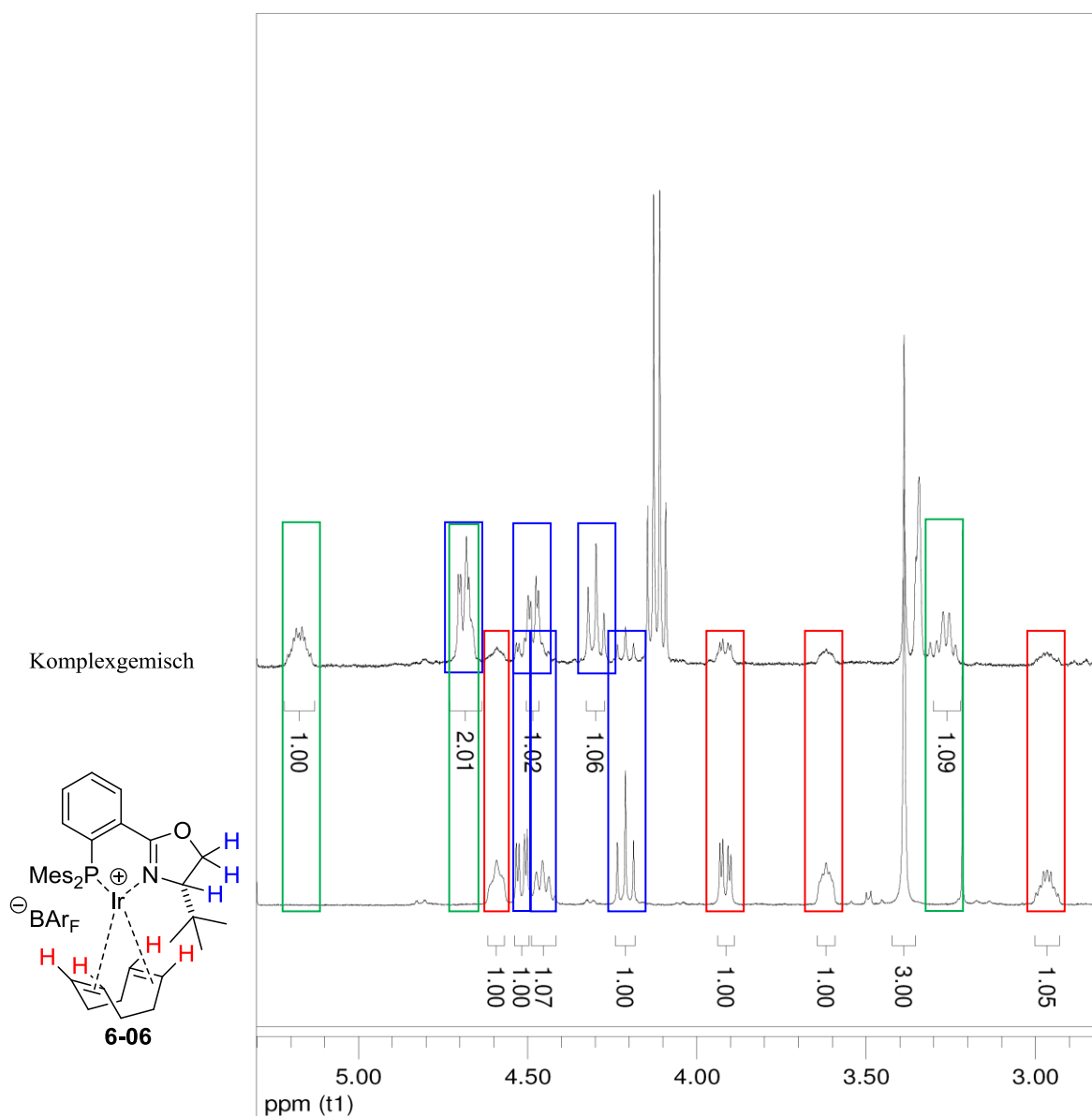
Dieser zeigte einerseits eine Verschiebung aller Signale im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum. Andererseits fehlen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die vier typischen Protonensignale der C=C-Doppelbindungen des Cyclooctadiens.



**Abbildung 6.4.2** Ir-Hydrid Signal im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum relativ zum *ortho*- $\text{BAr}_\text{F}$ -Signal (8H) integriert.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des reinen MesPHOX-Komplexes **6-06** und eine Mischung beider Komplexe (mit einem Überschuss an Nebenprodukt) im Bereich von 2.8 – 5.5 ppm ist in Abbildung 6.4.3 dargestellt. Bei der Mischfraktion handelt sich hierbei um jene Fraktion, welche nach einer Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 2 : 1) laut  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum im Verhältnis zum Nebenprodukt am wenigsten des gewünschten Ir-MesPHOX-Komplex **6-06** enthielt (Verhältnis von ca. 2 : 1). Im ausgewählten Abschnitt dieses  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums (Abb. 6.4.3) sind nur 6 Protonen anstelle der 7 Protonen für den reinen Ir-Komplex **6-06** gemessen worden.

Diese 7 Protonen im Spektrum des reinen Komplexes **6-06** entsprechen den Signalen des Oxazolins (3H, blau) und jenen der *CH*-Protonen des Cyclooctadiens (4H, rot). Im oberen Spektrum in Abbildung 6.4.3 (der Mischung beider Komplexe) sind die 3 Protonen des Oxazolins im Bereich von 4 – 5 ppm eindeutig zu erkennen (blau). Von dem von Cyclooctadien abgeleiteten Liganden sind allerdings nur drei *CH*-Protonen (grün) und mit deutlich anderen chemischen Verschiebungen im Vergleich zu Ir-Komplex **6-06** ersichtlich. Diese drei neuen Signale (grün) liessen vermuten, dass ein Allylsystem vorliegen könnte.

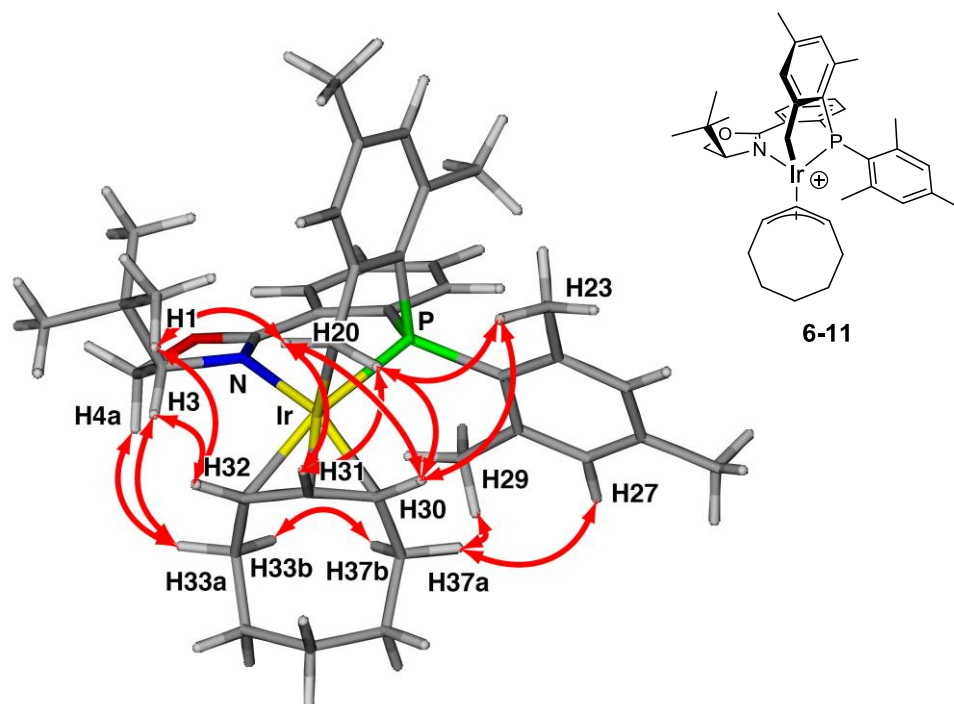


**Abbildung 6.4.3** Überlagerter Ausschnitt zweier <sup>1</sup>H-NMR-Spektren im Vergleich.

Zur weiteren Bestätigung der Struktur des Ir-Allyl-Komplexes **D** wurde durch PD Dr. Daniel Häussinger dessen 3D-Struktur mittels *ab initio* Methoden durch *Gaussian 09*,<sup>[10]</sup> basierend auf der Topologie, welche aus den zweidimensionalen NOESY NMR-Experimenten erhalten wurde, berechnet. Das erhaltene Modell ist in Abbildung 6.4.4 dargestellt.

Aufgrund der drei HC-Signale 3.29/43.0, 4.89/103.9 und 5.44/84.9 ppm wurde ein allylischer Charakter des η<sup>3</sup>-koordinierenden Achtrings zum Iridium hergeleitet. Die Messung und Betrachtung der NOE-Kontakte wurde von PD Dr. Daniel Häussinger durchgeführt. Diese Daten erlauben eine stereospezifische Zuordnung aller Protonen in C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>.





**Abbildung 6.4.4** Modell des durch B3LYP und 6-31G\*\* / LANL2DZ Basissätze berechneten Ir-Komplex **6-11**.

Die in Abbildung 6.4.4 rot eingezeichneten NOEs sind relevant für die Bestimmung der Koordination des Cyclooctenylringes und deshalb in Tabelle 6.4.1 aufgelistet.

**Tabelle 6.4.1** Ausgewählte NOE-Beziehungen und Distanzen in Verbindung **6-11**.

Eintrag	Am NOE beteiligte Protonen	Distanz in Å in der berechneten Struktur	Intensität des NOE
1	H33b - H37b	2.0	stark
2	H3 - H32	2.4	stark
3	H20 - H31	2.4	stark
4	H3 - H33a	2.6	stark
5	H29 - H37b	2.7	mittel
6	H20 - H30	3.0	mittel
7	H29 - H37a	3.0	schwach
8	H4a - H33a	3.2	mittel
9	H1 - H32	3.3	mittel
10	H23 - H30	3.4	mittel
11	H27 - H37a	3.8	schwach
12	H29 - H33b	3.8	schwach

Mit Ausnahme von Eintrag 7 in Tabelle 6.4.1 wurde eine gute Korrelation der Intensität der gemessenen NOEs mit der Proton - Proton Distanz in der berechneten Struktur beobachtet.

H32 zeigte ausgeprägte NOE Korrelationen zur *tert*-Butyl-Gruppe (H1) und zu H3 am Oxazolin, während H30 eindeutige Kontakte zu einer Mesityl-Gruppe (H23) und den zwei Protonen der insertierten Methylengruppe (H20) aufwies. Die zentrale CH-Gruppe (H31) des  $\eta^3$ -koordinierenden Allylsystems zeichnete sich durch starke NOE Interaktionen mit beiden H20-Protonen aus und ist über skalare Kopplungen in COSY und HMBC Experimenten mit den direkten Nachbarn H30 und H32 verbunden.

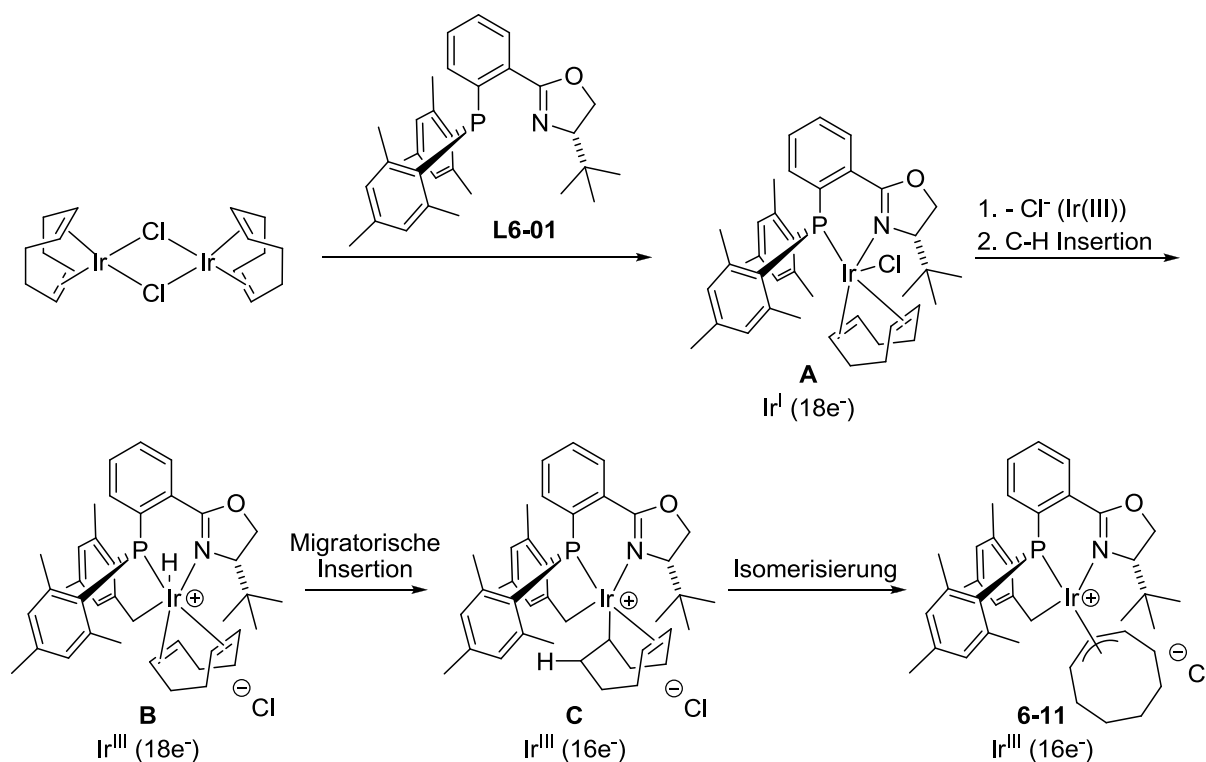
Die Protonen H37 und H33 der zum Allylsystem angrenzenden, diastereotopen CH<sub>2</sub>-Gruppen wiesen eine ungewöhnliche Verschiebung auf. In beiden Methylgruppen erfuhr jeweils jenes Proton, welches zum Iridium gerichtet war, eine starke Hochfeldverschiebung. So wurde für diese Protonen eine chemische Verschiebung von -1.33 (H33b) und 0.51 ppm (H37b) beobachtet. Im Gegensatz dazu lagen Resonanzen der Protonen, welche vom Iridiumzentrum weggerichtet sind, bei üblichen Verschiebungen von 2.62 (H33a) und 1.21 ppm (H37a). Die NOE Kontakte zwischen diesen vier CH<sub>2</sub> Protonen und NOEs zum P,N-Liganden ermöglichten die genaue Bestimmung des Koordinationspolyeders um das Iridiumzentrum. Aus den gemessenen Daten liess sich somit auf eine verzerrte pentagonale-pyramidale Anordnung schliessen. Die insertierte Methylgruppe C20 nahm dabei die apikale Position ein und die N,P-Atome und die drei Allyl-Kohlenstoffatome bildeten die äquatoriale Ebene.

Wie erwartet lag C32 in *trans*-Position zum Phosphor und zeigte eine grosse  $^2J_{PC}$  Kopplungskonstante von ca. 35 Hz, wohingegen C30 in der *cis*-Anordnung eine geringere  $^2J_{PC}$  Kopplungskonstante von ca. 5 Hz aufwies.<sup>[8b]</sup> Interessanterweise wurde kein Signal eines Liganden erhalten, der *trans* zur insertierten Methylgruppe C20 liegt. Es wurde vermutet, dass eine schwache Koordination des Lösungsmittels (THF-d<sub>8</sub>) den Komplex stabilisierte. Es wurde beobachtet, dass dasselbe Komplexgemisch in dem Lösungsmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wesentlich instabiler war und bereits nach wenigen Stunden eine vollständige Zersetzung der Ir-Komplexe stattgefunden hatte. Ein solch schwach koordinierendes Lösungsmittel würde auch den schwachen NOE in Eintrag 7 erklären, da das Lösungsmittelmolekül die Methylgruppe C29 vom Proton H37a wegrücken sollte, wodurch die NOE-Intensität verringert würde.

Des Weiteren sind die beiden Protonen der Methylengruppen des Cyclooctenylrings in der Nähe des Iridiums nahe am Metallzentrum (H33b: 2.86 Å, H37b: 2.93 Å), jedoch sind die berechneten Distanzen zu lang für eine agostische Wechselwirkung und auch die chemischen Verschiebungen dieser Protonen liegen nicht im typischen Bereich für solche agostische Wasserstoffatome. Diese Befunde liegen auch im Einklang mit der Vermutung eines

koordinierenden Lösungsmittelmoleküls, da dieses solche agostische Wechselwirkungen unterbinden kann.

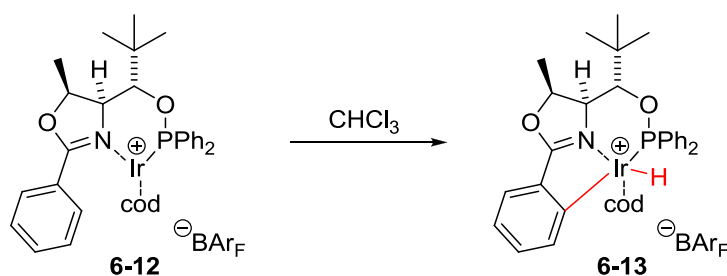
Aufgrund der erhobenen Daten wurde der in Schema 6.4.1 dargestellte Mechanismus für die Bildung des labilen Nebenproduktes **6-11** in der Komplexierungsreaktion von **L6-01** mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  postuliert: Das Ir-Hydrid Signal (Abbildung 6.4.1) weist auf eine C-H-Insertion des Iridium-Atoms in **A** in den Liganden hin (**B**). Da dieses Signal jedoch nur schwach ist und so auf einen geringen Anteil dieser Ir-Hydrid-Spezies **B** hinweist, wird eine migratorische Insertion zu Verbindung **C** als Folgereaktion angenommen. Nach Isomerisierung der Doppelbindung in **C** könnte der Ir-Allyl-Komplex **6-11** gebildet werden. Der postulierte Reaktionsverlauf zu Ir-Komplex **6-11** wird auch durch ähnliche, literaturbekannte Ir-Komplexe gestützt.<sup>[8]</sup>



**Schema 6.4.1** Vermuteter Mechanismus zur Bildung des Nebenproduktes **6-11**.

Eine ähnliche C-H-Insertion am Liganden wurde bereits von Frederik Menges aus der Gruppe Pfaltz bei einem ThrePHOX-Iridiumkomplex **6-12** beobachtet.<sup>[9]</sup> In der Komplexierung mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  wurden im  $^{31}\text{P}$ -NMR zwei Signale im Verhältnis 1 : 2 (Ir(I) : Ir(III)) beobachtet. Im Gegensatz zum MesPHOX-Iridiumkomplex wandelte sich jener innerhalb von 2 h in

Chloroform komplett in den stabilen Iridium(III)-Hydridkomplex um. Hier findet also keine migratorische Insertion und anschließende Isomerisierung statt (Schema 6.4.2).<sup>[9]</sup>



**Schema 6.4.2** C-H-Insertion im ThrePHOX-Iridiumkomplex **6-12**.<sup>[9]</sup>

In der Annahme, dass die Umsetzung von **A** nach **6-11** vollständig abläuft, wurde der Ligand mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  in Dichlormethan für 72 h gerührt. Das aufgenommene  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum der Reaktionslösung nach 72 h bei Raumtemperatur zeigte keines der beiden erwarteten Signale bei 19.5 ppm, respektive 2 ppm. Der Chlorid-Komplex scheint ebenfalls nach erfolgter C-H-Ir-Insertion in Dichlormethan nicht stabil zu sein. Das NMR Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  zeigte folglich mehrere Signale der Zersetzungsprodukte und jenen des freien Liganden bei -24 ppm.

## 6.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Zusammenarbeit mit der Gruppe Schneider wurde die Synthese eines Ir-Komplexes mit MesPHOX-Liganden optimiert. Eine Standardmethode mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  als Ir-Quelle ergab jeweils Komplexgemische zweier Ir-Spezies. Diese Gemische erwiesen sich als instabil in Lösung und konnten nicht chromatographisch getrennt werden. Es konnte gezeigt werden, dass ausgehend von  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BAR}_F$  die Bildung des Nebenproduktes verhindert werden und der gewünschte Ir-Komplex in bis zu 82% Ausbeute isoliert werden kann. Die Struktur wurde durch Kristallstrukturanalyse definitiv bestätigt. Schliesslich wurden der reine Ir-Komplex und die Komplexgemische in der asymmetrischen Hydrierung einiger Testsubstrate eingesetzt und verglichen. Das Nebenprodukt in den Komplexgemischen zeigte substratabhängig deutliche Einflüsse auf die Aktivität und die Selektivität in der Katalyse. Der neue MesPHOX-Ir-Komplex **6-06** erwies sich im Vergleich zu anderen PHOX-Ir-Komplexen

als guter und für einige Substrate als überlegener Katalysator in der asymmetrischen Hydrierung.

Das Nebenprodukt konnte angereichert werden und es wurden damit mehrere NMR-Experimente durchgeführt. Ein Ir-Hydrid-Signal und das charakteristische Allylsystem im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnten zugeordnet werden, wodurch als Nebenreaktion in der Komplexierungsreaktion mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  eine Ir-C-H Insertion, gefolgt von einer migratorischen Insertion und anschliessender Isomerisierung postuliert wurde. Dieser instabile  $[\text{Ir}(\text{C,N,P})(\eta^3\text{-C}_8\text{H}_{13})]\text{BAr}_\text{F}$  Komplex **6-11** konnte mittels 2D-NMR Experimenten durch Daniel Häussinger vollständig charakterisiert werden.

Die erhaltenen Ergebnisse erbrachten wertvolle Einblicke in die Nebenreaktionen bei der Darstellung des Iridium-MesPHOX-Komplexes, welche auch für die Herstellung anderer Ir-Komplexe von Bedeutung sein können.

## 6.6 Literaturverzeichnis

- [1] (a) Weise, C. F.; Pischl, M.; Pfaltz, A.; Schneider, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3248–3250; (b) Persönliche Kommunikation mit Christian Weise, Universität Leipzig, **2010**.
- [2] (a) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402–1411. (b) Källström, K.; Munslow, I.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3194–3200; (c) Xie, J.-B.; Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Zhang, Q.-Q.; Zhou, Q.-L. *Chem. Asian J.* **2010**, 6, 899–908.
- [3] (a) Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 566–568.; (b) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2897–2899.
- [4] Sagasser, I.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 261–264.
- [5] Herstellung von Ir(cod)<sub>2</sub>BAR<sub>F</sub> aus [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> siehe: Semeniuchenko, V.; Khilya, V.; Groth, U. *Synlett*, **2009**, 2, 271–275.
- [6] Herstellung von Ir(cod)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>: Green, M.; Kuc, T. A.; Taylor, S. H. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 2334–2337.
- [7] (a) Blackmond, D. G.; Lightfoot, A.; Pfaltz, A.; Rosner, T.; Schnider, P.; Zimmermann, N. *Chirality*, **2000**, 12, 442–449; (b) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336–345.
- [8] (a) Flood, T. C.; Iimura, M.; Perotti, J. M.; Rheingold, A. L.; Concolino, T. E. *Chem. Commun.* **2000**, 1681–1682. (b) Martín, M.; Sola, E.; Torres, O.; Plou, P.; Oro, L. A. *Organometallics* **2003**, 22, 5406–5417. (c) Fabbian, M.; Marsich, N.; Farnetti, E. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 2881–2888.
- [9] Menges, F. *Dissertation*, Universität Basel **2004**.
- [10] M. J. Frisch *et. al.*, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc. Wallingford CT, **2009**.



# Kapitel 7

## Synthese diastereomerer SimplePHOX-Liganden

*Im folgenden Kapitel wird über die Synthese von diastereomeren SimplePHOX Liganden berichtet. Dieses Projekt entstand in Zusammenarbeit mit Björn Gschwend aus der Gruppe Pfaltz und sollte einen einfachen und günstigen Zugang zu neuen chiralen Liganden für die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung ermöglichen.*

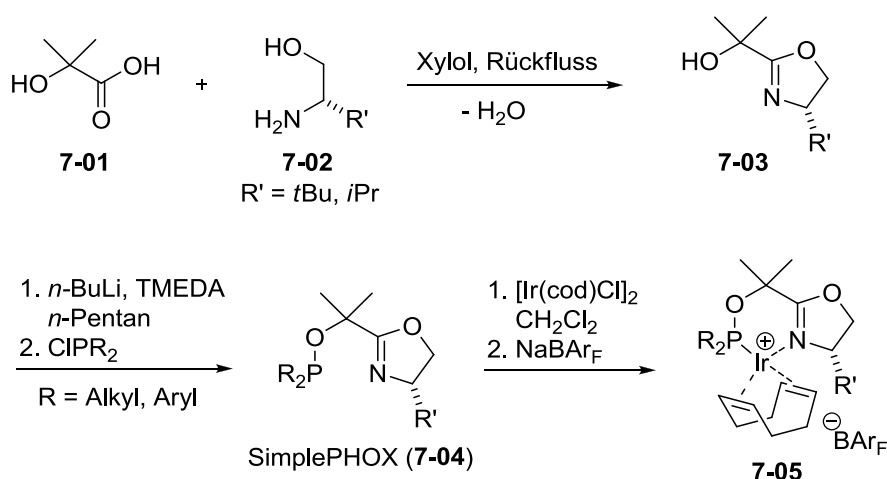




## 7 Synthese diastereomerer SimplePHOX-Liganden

### 7.1 Einleitung

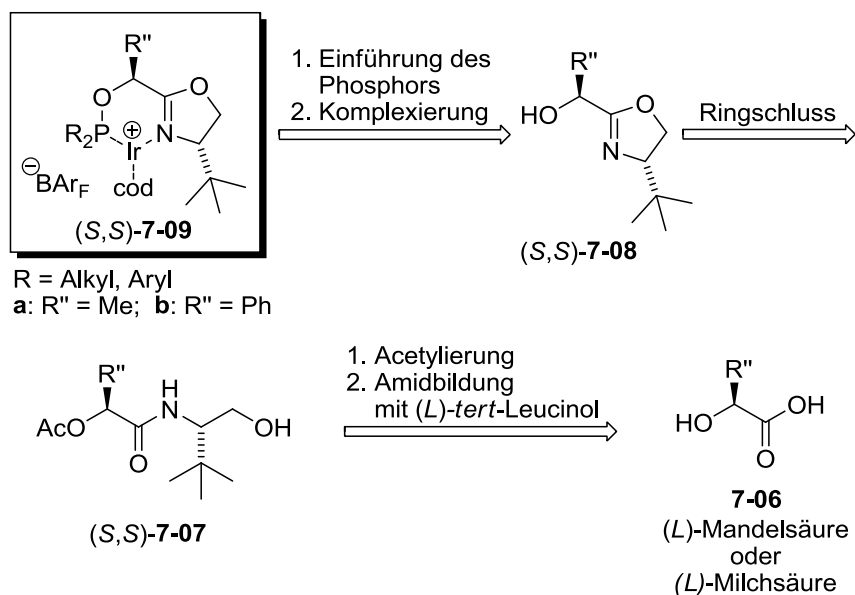
Die Entwicklung neuer, selektiver Liganden für die Ir-katalysierte asymmetrische Hydrierung führt oft zu immer komplexeren und aufwändigeren Strukturen. Für eine mögliche wirtschaftliche Anwendung sollten Ligandensysteme entwickelt werden, welche von günstigen Ausgangsmaterialien in wenigen, ertragreichen Reaktionsschritten zugänglich sind. Ein Schritt in diese Richtung wurde in der Gruppe Pfaltz mit der Herstellung der sogenannten SimplePHOX-Liganden **7-04** unternommen (Schema 7.1.1).<sup>[1]</sup>



**Schema 7.1.1** Synthese der SimplePHOX-Ir-Komplexe **7-05**.<sup>[1]</sup>

Eine Variation des sehr erfolgreichen SimplePHOX Modells durch den Einsatz von chiralen Säuren sollte untersucht werden. Zur Demonstration wird dabei auf die einfach aus dem *chiral pool* erhältlichen Säuren Mandel- und Milchsäure zurückgegriffen.

Ein selektive Route zum Oxazolin (*S,S*)-**7-08** ist in Schema 7.1.2 dargestellt und sollte einen schnellen Zugang zu den Ir-Komplexen (*S,S*)-**7-09** für dessen Anwendungen in der asymmetrischen Hydrierung ermöglichen.



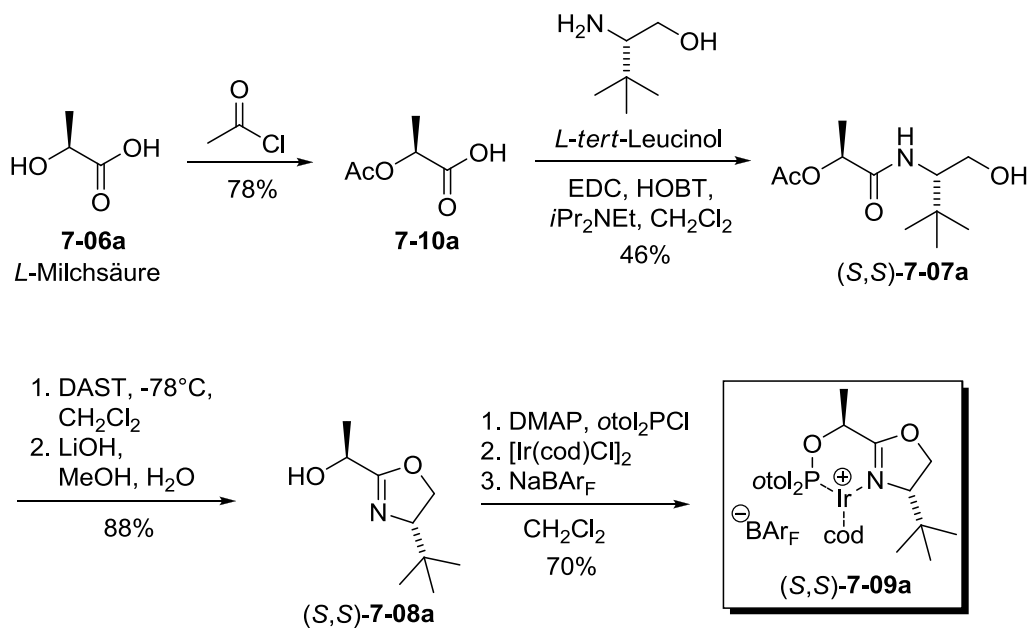
**Schema 7.1.2** Selektiver Zugang zum Ir-Komplex (*S,S*)-7-09.

In Zusammenarbeit mit Björn Gschwend aus der Gruppe Pfaltz wurde das vorliegende Konzept ausgearbeitet und durchgeführt.

## 7.2 Synthese und Anwendung der neuen SimplePHOX-Liganden

### 7.2.1 Selektiver Zugang zu den Ir-Komplexen (*S,S*)-7-09

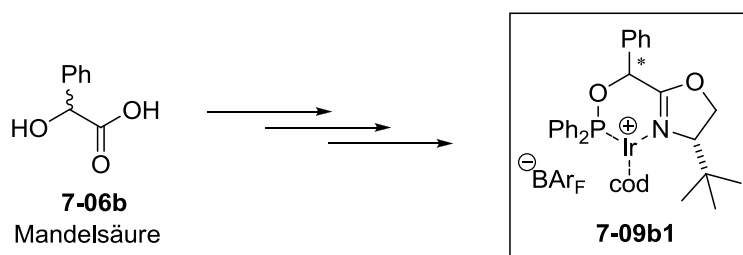
Die Syntheseroute zu diesen diastereomeren Liganden wurde ausgehend von Mandelsäure von Bolm *et al.* kurz nach Veröffentlichung der SimplePHOX-Liganden im Jahr 2004 publiziert.<sup>[2]</sup> In Analogie zu dieser Methode wurde ausgehend von enantiomerenreiner Milchsäure das Oxazolin (*S,S*)-7-08a dargestellt (Schema 7.2.1.1). Hierbei wurde zuerst die günstige, natürlich vorkommende L-Milchsäure verwendet.



**Schema 7.2.1.1** Synthese der neuen SimplePHOX Ir-Komplexe (S,S)-7-09a.<sup>[2]</sup>

Die Ausbeute der EDC-Kupplung ist sehr niedrig und sollte noch optimiert werden. Als günstigere Alternative könnte hier eine Kondensation wie beim SimplePHOX-Liganden angewandt werden.

Mit günstiger *L*- und *D*-Mandelsäure als Ausgangsmaterial konnte Björn Gschwend die mit Phenyl am Phosphor substituierten Ir-Komplexe (S,S) 7-09b1 und (R,S)-7-09b1 in Gesamtausbeuten von ca. 50% erhalten (Schema 7.2.1.2).

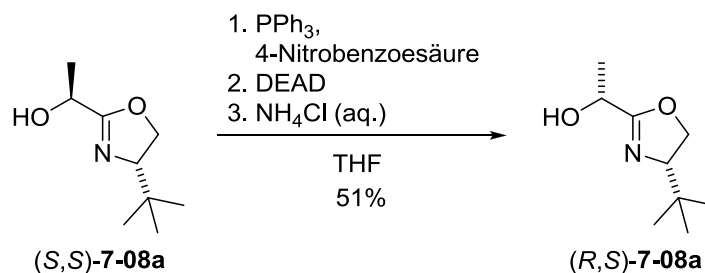


**Schema 7.2.1.2** Synthese der neuen SimplePHOX Ir-Komplexe 7-09b1.<sup>[2]</sup>

Zusätzlich wurde der mit *otol*-substituierte Ir-Komplex (R,S)-7-09b2 mit einer Ausbeute von 60% synthetisiert. Nun sollte das diastereomere Oxazolin (R,S)-7-08a hergestellt werden. Der einfachste Ansatz im Labormassstab hierzu ist eine Mitsunobu-Reaktion.<sup>[3]</sup> Zum direkten Vergleich mit den SimplePHOX Ir-Komplexen wurden hier nur Ir-Komplexe mit Phenyl- oder *otol*-Substituenten hergestellt.

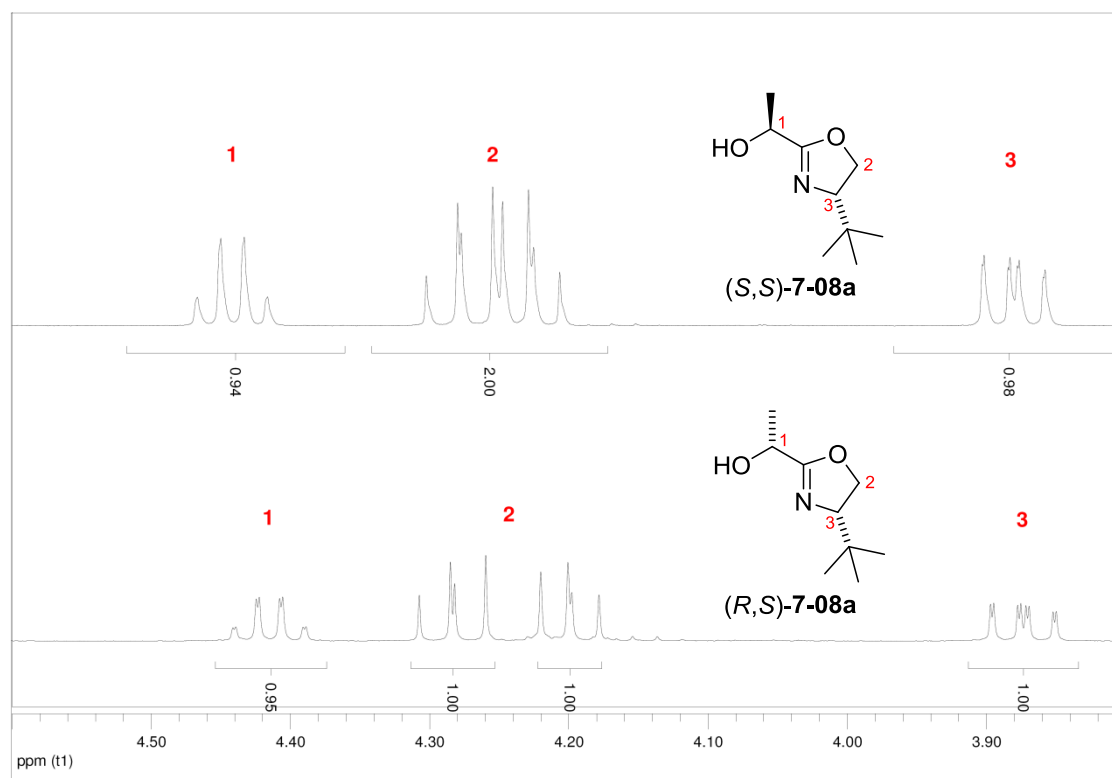
## 7.2.2 Mitsunobu-Reaktion zur Inversion des stereogenen Zentrums

Die Mitsunobu-Reaktion wurde wie in Schema 7.2.2.1 beschrieben durchgeführt und nicht weiter optimiert. Wegen der moderaten Ausbeute (51%) konnte nicht ausgeschlossen werden, dass das Edukt nicht vollständig in das Enantiomer (*R,S*)-**7-08a** umgewandelt worden war und nun als Diastereomergemisch vorlag.



**Schema 7.2.2.1** Inversion des stereogenen Zentrums durch eine Mitsunobu Reaktion.

Zur Überprüfung wurden die gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindung (*S,S*)-**7-08a** und des Produktes aus der Mitsunobu Reaktion ((*R,S*)-**7-08a**) überlagert (Abbildung 7.2.2.1).



**Abbildung 7.2.2.1** Überlagerung der beiden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Verbindung (*S,S*)-**7-08a** und des Produktes aus der Mitsunobu Reaktion ((*R,S*)-**7-08a**) im Bereich von 4.60–3.80 ppm.

Signifikante Unterschiede in der chemischen Verschiebung des Protons am Kohlenstoff **1**, als auch der Protonen an der  $CH_2$ -Gruppe **2** der beiden Diastereomere **7-08a** konnten beobachtet werden. Dieser Vergleich zeigt, dass obwohl nur 51% der diastereomeren Verbindung (*R,S*)-**7-08a** isoliert werden konnten, eine vollständige Inversion im stereogenen Zentrum stattgefunden hat.

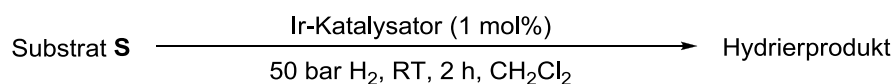
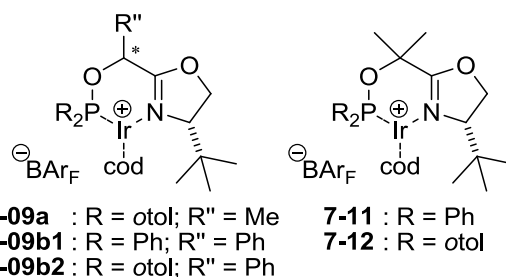
Der sekundäre Alkohol (*R,S*)-**7-08a** wurde mit  $otol_2PCl$  analog zu der in Schema 7.2.1.1 dargestellten Syntheseroute zum entsprechenden Ir-Komplex (*R,S*)-**7-09a** umgesetzt.

### 7.2.3 Anwendung und Vergleich der diastereomeren SimplePHOX-Liganden in der asymmetrische Hydrierung von Standardsubstraten

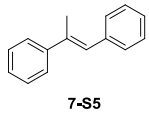
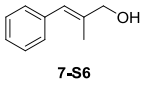
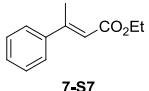
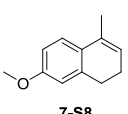
Die neuen Ir-Komplexe **7-09a**, **7-09b1** und **7-09b2** wurden in der asymmetrischen Hydrierung der Substrate **7-S1** bis **7-S8** eingesetzt. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 7.2.3.1 dargestellt und wurden mit den Literaturwerten der Ir-Katalysatoren **7-11** und **7-12** verglichen.<sup>[1]</sup>

Hierbei konnten *match/mismatch*-Effekte der diastereomeren Ir-Katalysatoren **7-09b1** in der Hydrierung der Testsubstrate beobachtet werden. So wurde mit dem (*S,S*)-Isomer jeweils ein geringerer Enantiomerenüberschuss erhalten. Für das Substrat **7-S1** wurde mit diesem Katalysator sogar racemisches Produkt erhalten. Diese *match/mismatch*-Effekte wurden auch für die Diastereomere des Ir-Katalysators **7-09a** beobachtet. Hier ist dieser Effekt jedoch nur schwach ausgeprägt, was vermutlich auf die wesentlich weniger sterisch anspruchsvolle Methyl-Gruppe als Substituent in Position  $R''$  zurückzuführen ist.

Verglichen mit den SimplePHOX Liganden konnten mit den diastereomeren Liganden in der diastereoselektiven Hydrierung ähnlich gute und zum Teil bessere Selektivitäten erreicht werden.

**Tabelle 7.2.3.1** Hydrierung einiger Testsubstrate mit den neuen SimplePHOX Katalysatoren und Vergleichswerte aus der Hydrierung mit den Katalysatoren 7-11 und 7-12.<sup>[1]</sup>


Eintrag	Substrat	Komplex	Umsatz [%] <sup>(a)</sup>	ee [%] <sup>(b)</sup>
1		<b>7-09a</b> ( <i>S,S</i> )	>99	90 ( <i>R</i> )
2		<b>7-09a</b> ( <i>R,S</i> )	>99	92 ( <i>R</i> )
3		<b>7-09b1</b> ( <i>S,S</i> )	>99	rac
4		<b>7-09b1</b> ( <i>R,S</i> )	>99	93 ( <i>R</i> )
5		<b>7-09b2</b> ( <i>R,S</i> )	>99	<b>94</b> ( <i>R</i> )
6		<b>7-11</b> ( <i>S</i> )	>99	90 ( <i>R</i> )
7		<b>7-12</b> ( <i>S</i> )	>99	91 ( <i>R</i> )
8		<b>7-09a</b> ( <i>S,S</i> )	>99	80 ( <i>S</i> )
9		<b>7-09a</b> ( <i>R,S</i> )	>99	76 ( <i>S</i> )
10		<b>7-09b1</b> ( <i>S,S</i> )	>99	59 ( <i>S</i> )
11		<b>7-09b1</b> ( <i>R,S</i> )	>99	<b>90</b> ( <i>S</i> )
12		<b>7-09b2</b> ( <i>R,S</i> )	>99	81 ( <i>S</i> )
13		<b>7-11</b> ( <i>S</i> )	>99	78 ( <i>S</i> )
14		<b>7-12</b> ( <i>S</i> )	>99	66 ( <i>S</i> )
15 <sup>(c)</sup>		<b>7-09a</b> ( <i>S,S</i> )	>99	71 ( <i>S</i> )
16 <sup>(c)</sup>		<b>7-09a</b> ( <i>R,S</i> )	>99	88 ( <i>S</i> )
17 <sup>(c)</sup>		<b>7-09b1</b> ( <i>S,S</i> )	98	51 ( <i>S</i> )
18 <sup>(c)</sup>		<b>7-09b1</b> ( <i>R,S</i> )	>99	75 ( <i>S</i> )
19 <sup>(c)</sup>		<b>7-09b2</b> ( <i>R,S</i> )	>99	<b>90</b> ( <i>S</i> )
20 <sup>(c)</sup>		<b>7-11</b> ( <i>S</i> )	>99	78 ( <i>S</i> )
21 <sup>(c)</sup>		<b>7-12</b> ( <i>S</i> )	>99	76 ( <i>S</i> )
22		<b>7-09a</b> ( <i>S,S</i> )	>99	61 ( <i>R</i> )
23		<b>7-09a</b> ( <i>R,S</i> )	>99	29 ( <i>R</i> )
24		<b>7-09b1</b> ( <i>S,S</i> )	>99	52 ( <i>R</i> )
25		<b>7-09b1</b> ( <i>R,S</i> )	>99	<b>68</b> ( <i>R</i> )
26		<b>7-09b2</b> ( <i>R,S</i> )	>99	49 ( <i>R</i> )

Eintrag	Substrat	Komplex	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>b)</sup>
27	 7-S5	7-09a ( <i>S,S</i> )	>99	95 ( <i>R</i> )
28		7-09a ( <i>R,S</i> )	>99	99 ( <i>R</i> )
29		7-09b1 ( <i>S,S</i> )	68	45 ( <i>R</i> )
30		7-09b1 ( <i>R,S</i> )	>99	97 ( <i>R</i> )
31		7-09b2 ( <i>R,S</i> )	>99	99 ( <i>R</i> )
32		7-11 ( <i>S</i> )	>99	96 ( <i>R</i> )
33	7-12 ( <i>S</i> )	>99	98 ( <i>R</i> )	
34	 7-S6	7-09a ( <i>S,S</i> )	>99	81 (–)
35		7-09a ( <i>R,S</i> )	>99	88 (–)
36		7-09b1 ( <i>S,S</i> )	>99	44 (–)
37		7-09b1 ( <i>R,S</i> )	>99	94 (–)
38		7-09b2 ( <i>R,S</i> )	>99	89 (–)
39		7-11 ( <i>S</i> )	>99	93 (–)
40		7-12 ( <i>S</i> )	>99	97 (–)
41		7-09a ( <i>S,S</i> )	>99	93 ( <i>R</i> )
42	7-09a ( <i>R,S</i> )	>99	94 ( <i>R</i> )	
43	 7-S7	7-09b1 ( <i>S,S</i> )	40	47 ( <i>R</i> )
44		7-09b1 ( <i>R,S</i> )	94	72 ( <i>R</i> )
45		7-09b2 ( <i>R,S</i> )	96	93 ( <i>R</i> )
46		7-11 ( <i>S</i> )	>99	85 ( <i>R</i> )
47		7-12 ( <i>S</i> )	>99	94 ( <i>R</i> )
48	 7-S8	7-09a ( <i>S,S</i> )	>99	89 ( <i>S</i> )
49		7-09a ( <i>R,S</i> )	>99	76 ( <i>S</i> )
50		7-09b1 ( <i>S,S</i> )	79	48 ( <i>S</i> )
51		7-09b1 ( <i>R,S</i> )	95	78 ( <i>S</i> )
52		7-09b2 ( <i>R,S</i> )	>99	77 ( <i>S</i> )
53		7-11 ( <i>S</i> )	>99	85 ( <i>S</i> )
54		7-12 ( <i>S</i> )	>99	95 ( <i>S</i> )

a) Umsatz wurde mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase bestimmt; b) Bestimmt mittels HPLC oder GC auf einer chiralen Säule; c) 1 bar H<sub>2</sub>.

Für die Substrate **7-S5** bis **7-S8** werden in der Hydrierung mit den neuen Ir-Katalysatoren im Vergleich zu den SimplePHOX-Komplexen gleich hohe oder geringere Enantiomerenüberschüsse erhalten. In der Hydrierung der unfunctionalisierten Substrate **7-S1** bis **7-S3** sind die neuen Ir-Katalysatoren jedoch deutlich besser und sollten in Zukunft standardmässig bei solchen Substraten verwendet werden.

### 7.3 Zusammenfassung und Ausblick

Es konnten einige diastereomere SimplePHOX-Liganden hergestellt und in der asymmetrischen Hydrierung von Standard-Testsubstraten eingesetzt werden. Die erhaltenen Ergebnisse sind mit jenen der SimplePHOX-Liganden vergleichbar. Eine (*R,S*)-Konfiguration im Liganden stellte sich als *match*-Situation heraus. Der Effekt des *mismatch*-Szenario für die (*S,S*)-Konfiguration im Liganden ist mit der sterisch anspruchsvolleren Phenylgruppe viel stärker ausgeprägt.

Im Allgemeinen ist die Synthese dieser neuen Liganden ähnlich zu jener der SimplePHOX-Liganden, jedoch durch die Schützung und Entschützung etwas aufwändiger. Ausserdem ist eine weitere Verbesserung und Vereinfachung der Synthese für mögliche industrielle Anwendungen nötig. Darüber hinaus wäre eine systematische Variation der chiralen Säure interessant.

### 7.4 Literaturverzeichnis

- [1] Smidt, S. P.; Menges, F.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023–2026.
- [2] Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffers, I. *Synthesis* **2004**, *13*, 2173–2180.
- [3] (a) Mitsunobu, O.; Yamada, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380–2382; (b) Übersichtsartikel: Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1–28.



### Darstellung eines MenthylPHOX-Ir-Komplexes und dessen Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung

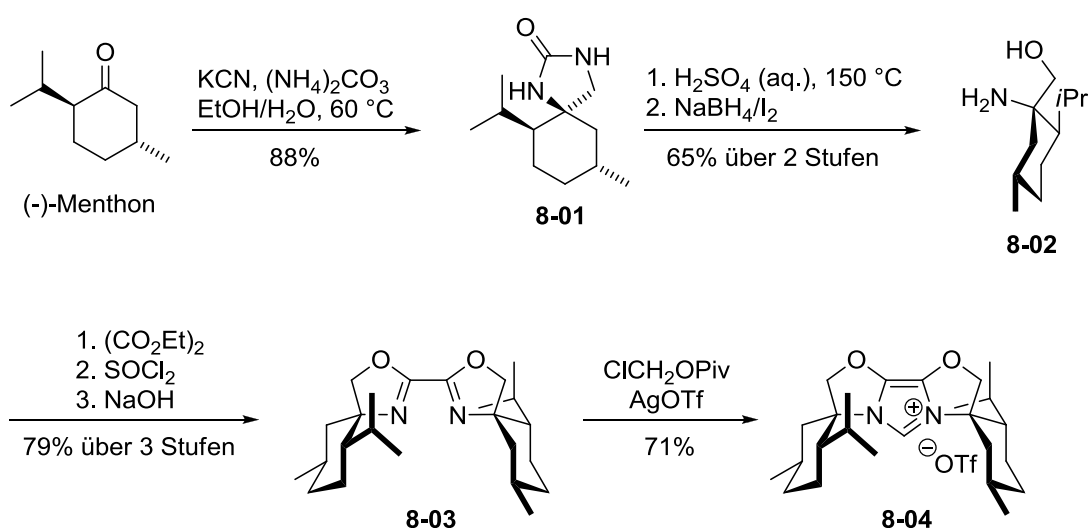
*Dieses Kapitel befasst sich mit der in Zusammenarbeit mit der Gruppe Glorius aus Münster durchgeführten Synthese von neuen Spiro-PHOX Ir-Komplexen. Der von Claudia Lohre aus dem Arbeitskreis Glorius hergestellte MenthylPHOX Ligand wurde komplexiert und im Anschluss in der asymmetrischen Hydrierung der Standardsubstrate der Gruppe Pfaltz getestet.*



## 8 Darstellung eines MenthylPHOX-Ir-Komplexes und dessen Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung

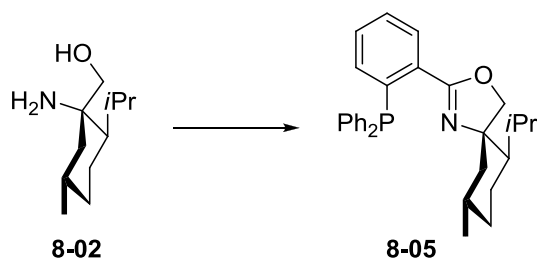
### 8.1 Einleitung

Glorius *et al.* berichteten kürzlich über den NHC-Liganden **8-04**, welcher ausgehend vom sterisch anspruchsvollen, chiralen Aminoalkohol **8-02** hergestellt wurde.<sup>[1]</sup> Der Startpunkt der Synthese dieses Aminoalkohols bildet das enantiomerenreine (–)-Menthon (Schema 8.1.1).



**Schema 8.1.1** Synthese des NHC Liganden **8-04**.<sup>[1]</sup>

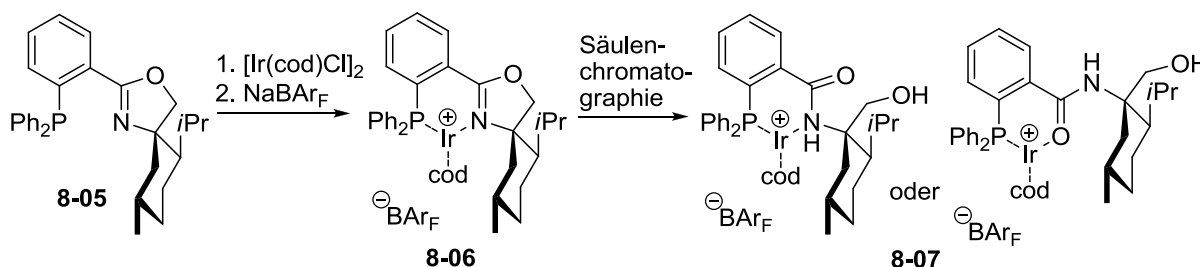
Die Gruppe Glorius erkannte das Potential des Aminoalkohols **8-02** für die Synthese von neuen PHOX-Liganden für die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung. MenthylPHOX **8-05** wurde von Claudia Lohre aus der Gruppe Glorius hergestellt und im Zuge einer Kooperation für die Komplexierung mit Iridium und das anschließende Substratscreening an die Arbeitsgruppe Pfaltz übergeben.



**Schema 8.1.2** Synthese des Liganden **8-05**.<sup>[2]</sup>

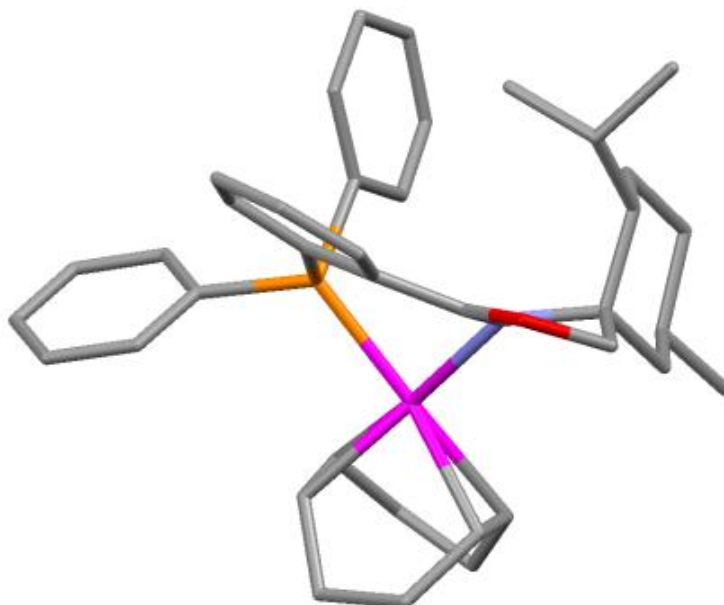
## 8.2 Synthese des MenthylPHOX-Ir-Komplexes

Ein erster Ansatz zur Komplexierung von Ligand **8-05** nach Standardvorschrift mit  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  als Iridiumquelle ergab einen reinen Ir-Komplex in 25% Ausbeute. Allerdings wich die Masse des Komplex-Kations ( $m/z = 774$ ) um +18 Masseneinheiten von der Masse des Zielkomplex-Kations ( $m/z = 756$ ) ab. Nach weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass dieser Massenunterschied erst nach Säulenchromatographie auf Kieselgel auftrat. Es wird daher vermutet, dass der Oxazolinring auf der stationären, leicht aciden Phase während der Säulenchromatographie geöffnet wird (Schema 8.2.1).



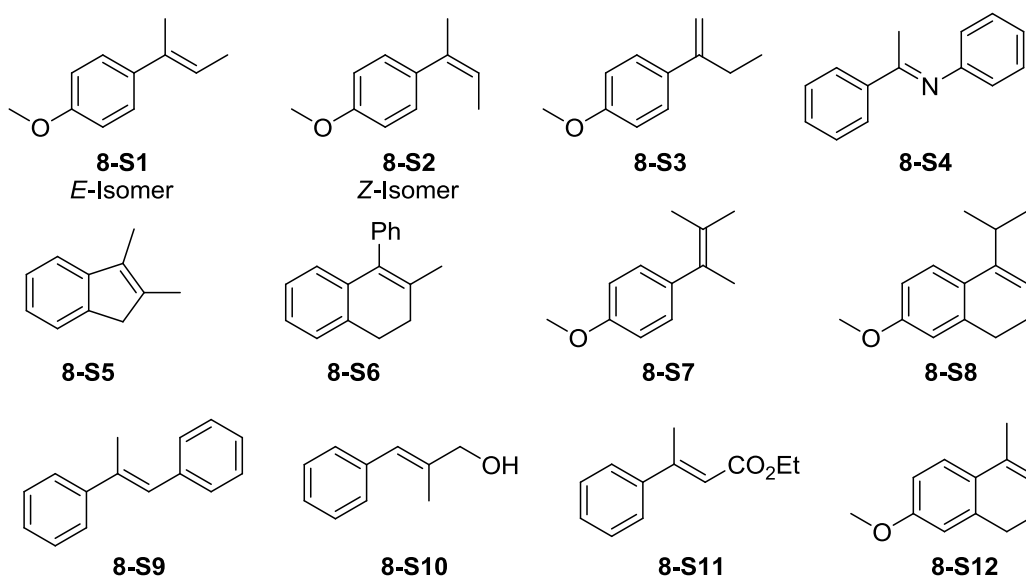
**Schema 8.2.1** Synthese des MenthylPHOX-Ir-Komplex **8-05** und postulierte Ringöffnung.

Dieser vermutete Iridiumkomplex **8-07** erwies sich als sehr instabil und konnte deshalb nicht weiter charakterisiert werden. Es stellte sich nun die Frage, ob der MenthylPHOX Ligand **8-05** prinzipiell säurelabil ist, oder ob diese Instabilität erst aufgrund der Koordination zum Iridium zum Tragen kommt. Untersuchungen zum Liganden **8-05** zeigten, dass der Oxazolinring in Gegenwart von Kieselgel in Dichlormethan stabil ist. Folglich sollte eine alternative Reinigungsmethode gefunden werden. Der gewünschte MenthylPHOX-Ir-Komplex **8-06** konnte durch Umkristallisation in einem trockenen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan Gemisch in 81% Ausbeute erhalten und vollständig charakterisiert werden. Die erhaltenen Kristalle waren zur Röntgenstrukturanalyse geeignet und es konnte eine Kristallstruktur mit einem R-Faktor von 4.73% erhalten werden (Abbildung 8.2.1). In dieser ist ersichtlich, dass der Menthyl-Substituent vom Ir-Zentrum weggerichtet und auf der gegenüberliegenden Seite des Oxazolinrings liegt.



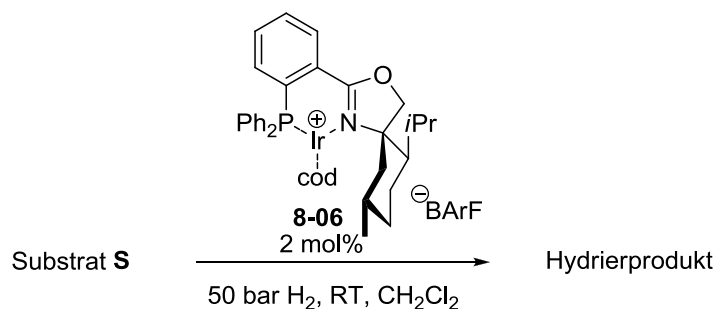
**Abbildung 8.2.1** Kristallstruktur des MenthylPHOX-Ir-Komplex **8-06**.

Die bisherigen Beobachtungen zeigten auch, dass der Ir-Komplex **8-06** sehr säurelabil ist. Dies könnte dazu führen, dass der Ir-Katalysator unter den aciden Hydrierbedingungen schneller zersetzt wird. Ir-Komplex **8-06** wurde in der asymmetrischen Hydrierung von 12 Testsubstraten eingesetzt (Abbildung 8.2.2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8.2.1 dargestellt und zeigen nur geringfügige Selektivität in der Hydrierung der Testsubstrate mit Ir-Komplex **8-06**. Das beste Ergebnis wurde in der Hydrierung des terminalen Olefins **S3** mit 45% *ee* bei einem Umsatz von 89% erhalten.



**Abbildung 8.2.2** Verwendete Substrate in der Hydrierung mit Ir-Komplex **8-06**.

**Tabelle 8.2.1** Ergebnisse in der Hydrierung mit MenthylPHOX-IrKomplex **8-06**.

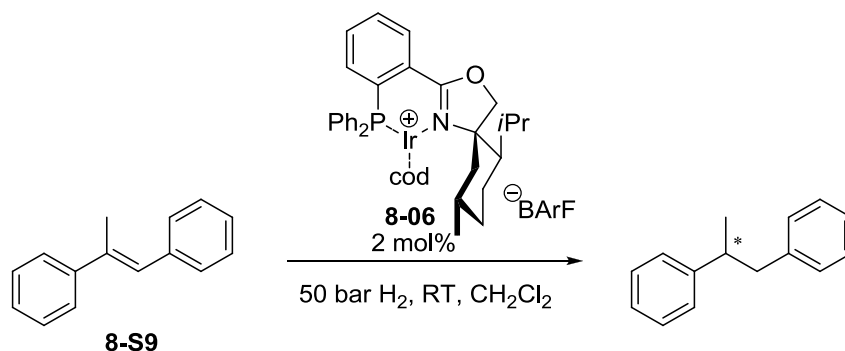


Substrat	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>b)</sup>
<b>8-S1</b>	93	5
<b>8-S2</b>	73	3
<b>8-S3<sup>c)</sup></b>	89	45
<b>8-S4</b>	95	7
<b>8-S5</b>	32	9
<b>8-S6</b>	4	n.b.
<b>8-S7</b>	34	13
<b>8-S8</b>	74	<1
<b>8-S9</b>	79	10
<b>8-S10</b>	6	6
<b>8-S11</b>	94	3
<b>8-S12</b>	68	<2

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels GC-Säule mit chiraler stationärer Phase oder chiraler HPLC; c) 1 bar Wasserstoffdruck.

Diese schlechten Umsätze könnten auf die Säurelabilität des Ir-Komplexes zurückzuführen sein. Es wurde beobachtet, dass sich der Ir-Komplex **8-06** in einer CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung bei Raumtemperatur über Nacht zersetzt. Im Verlauf der Untersuchungen wurde der MenthylPHOX-Ir-Komplex **8-06** mehrmals hergestellt und es wurden Ausbeuten zwischen 40% und 81% erhalten.

Die Hydrierung von *trans*- $\alpha$ -Methylstilben **8-S9** wurde nochmals mit Zusätzen (basischem Aluminiumoxid und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und in anderen Lösungsmitteln durchgeführt (Tabelle 8.2.2).

**Tabelle 8.2.2** Hydrierung von *trans*- $\alpha$ -Methylstilben **8-S9** mit Ir-Komplex **8-06**.

Lösungsmittel	Zusatz	Umsatz [%] <sup>a)</sup>	ee [%] <sup>b)</sup>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	79	10
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Alox (basisch)	41	13
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	55	11
MTBE	-	0	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	-	62	7

a) Bestimmt mittels GC-Säule mit achiraler stationärer Phase; b) Bestimmt mittels chiraler HPLC.

Die in Tabelle 8.2.2 dargestellten Resultate zeigen keine Erhöhung des Umsatzes oder der Enantioselektivität. Die Untersuchungen zum Menthyl-PHOX-Ir-Komplex wurden an dieser Stelle eingestellt.

### 8.3 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass der säurelabile MenthylPHOX-Ir-Komplex unter Ausschluss einer säulenchromatographischen Trennung auf Kieselgel durch eine Umkristallisation hergestellt werden kann. Es handelt sich hier jedoch um einen sehr labilen Ir-Komplex, der sich bereits über Nacht in Dichlormethan als Lösungsmittel zersetzt. Dennoch konnten einige Substrate mit diesem neuen Liganden in der Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzt werden. Die erhaltenen Selektivitäten waren allerdings sehr gering und die Umsätze unvollständig, was wiederum auf die Instabilität des MenthylPHOX-Ir-Komplex zurückgeführt werden könnte.

## 8.4 Literaturverzeichnis

- [1] Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (24), 8344–8345.
- [2] Lohre, C. Arbeitskreis Glorius, Universität Münster, unveröffentlichte Ergebnisse.



# Kapitel 9

## Ir-Komplexe mit monodentaten Liganden

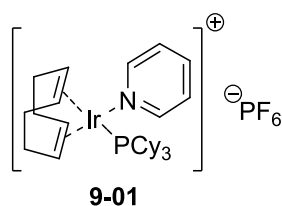
*In diesem Kapitel wird über einleitende Untersuchungen zur Herstellung von Bis-monodentaten Ir-Komplexe mit Phosphinit- und Tetrahydroquinolin-Liganden berichtet.*



## 9 Ir-Komplexe mit monodentaten Liganden

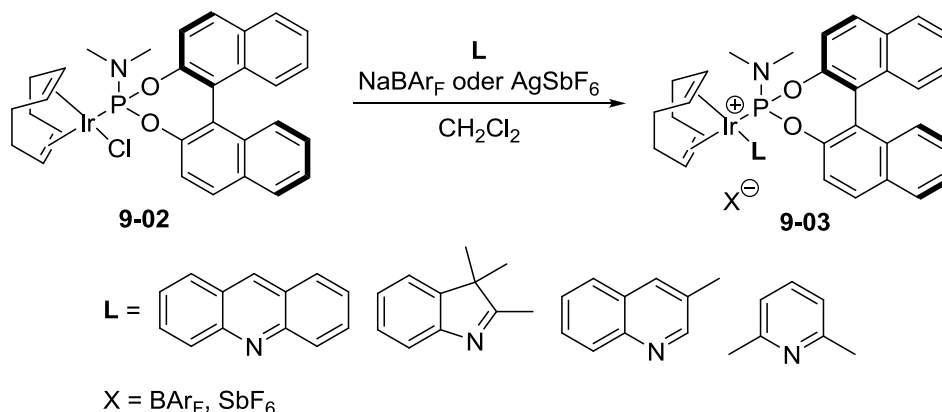
### 9.1 Einleitung

Der erste, hoch aktive Ir-Komplex für die katalytische Hydrierung von Olefinen wurde von Crabtree *et al.* entwickelt.<sup>[1]</sup> Dieser ist in Abbildung 9.1.1 dargestellt und enthält mit einem Phosphin und einem Pyridin zwei monodentate Liganden.



**Abbildung 9.1.1** Crabtree-Ir-Komplex **9-01**.<sup>[1]</sup>

Monodentate Phosphoramidite sind exzellente Liganden für die Rh-katalysierte, asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Olefine.<sup>[2]</sup> Durch die einfachere Synthese solcher monodentaten Liganden sind diese meist billiger und besser zugänglich als bidentate Liganden. Dies ist wiederum ein grosser Vorteil bei einer möglichen industriellen Anwendung. Die Verwendung von monodentaten Liganden ist bei Phosphorliganden einfach, jedoch bei Iridium mit P- und N- Liganden schwierig und kann zu komplexen Gemischen führen.<sup>[3]</sup> Es ist bekannt, dass mit Phosphinen als P-Liganden die entsprechenden N-Liganden verhältnismässig frei gewählt werden können.<sup>[4]</sup> Allerdings sind P-chirale Phosphinliganden schwer herzustellen. Darüber hinaus berichteten Faller *et al.* über die Herstellung von Ir-Komplexen (**9-03**) mit monodentaten Phosphoramiditen und sterisch anspruchsvollen N-Liganden.<sup>[5]</sup>

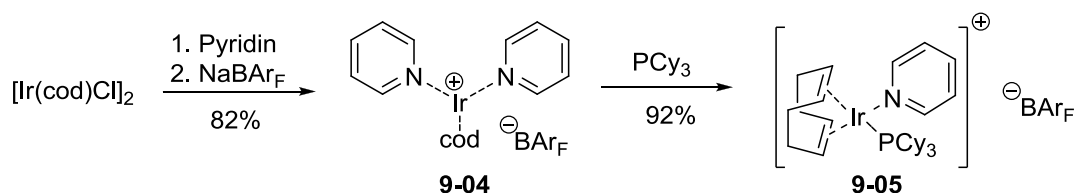


**Schema 9.1.1** Weiter Ir-Komplexe mit monodentaten Liganden.<sup>[5]</sup>

Ausgehend von den dazwischenliegenden Oxidationsstufen des Phosphors (Phosphinite und Phosphonite) sollten Crabtree-analoge Ir-Komplexe mit monodentaten Liganden hergestellt werden. Entsprechende enantiomerenreine Phosphorverbindungen wären synthetisch leichter zugänglich und billiger als analoge Phosphine.

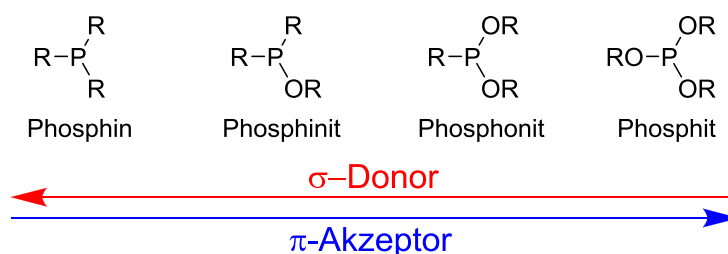
## 9.2 Synthese eines Phosphinit/Tetrahydroquinolin Ir-Komplexes

Die Synthese eines Phosphinit/Tetrahydroquinolin Ir-Komplexes sollte analog zur Synthese des Crabtree-BAr<sub>F</sub> Komplexes **9-05** nach einer Vorschrift von Bettina Wüstenberg hergestellt werden (Schema 9.2.1).<sup>[6]</sup>



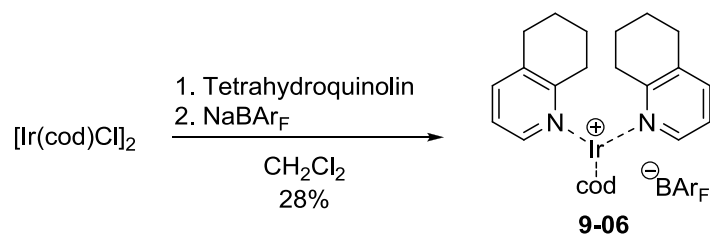
**Schema 9.2.1** Synthese des Crabtree-BAr<sub>F</sub> Komplexes **9-05**.<sup>[6]</sup>

Allerdings war zu diesem Zeitpunkt nicht klar, ob ein Phosphinit-Ligand mit seinen elektronischen Eigenschaften im Bis(tetrahydroquinolin)-Komplex **9-06** nur einen Tetrahydroquinolin-Ligand substituiert oder ob gleich beide N-Liganden ausgetauscht werden. Der Trend der Elektronendonator und -akzeptor Eigenschaften der unterschiedlichen Oxidationsstufen der Phosphor-Liganden ist in Abbildung 9.2.1 dargestellt.<sup>[7]</sup>



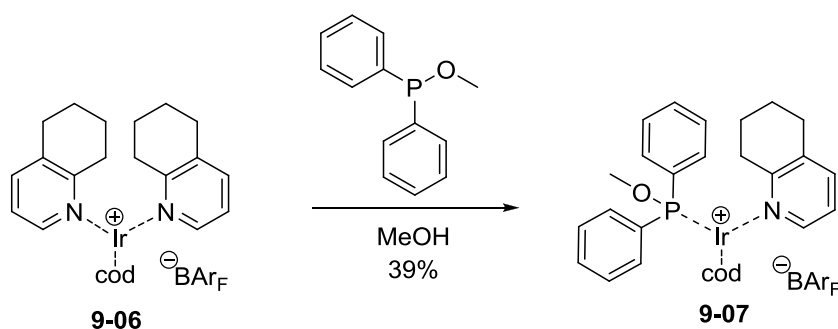
**Abbildung 9.2.1** Elektronische Eigenschaften der unterschiedlichen Oxidationsstufen der Phosphor-Liganden.<sup>[7]</sup>

Ausgehend von [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, Tetrahydroquinolin und NaBAr<sub>F</sub> wurde der Bis(tetrahydroquinolin)-Komplex **9-06** hergestellt (Schema 9.2.2).<sup>[6]</sup>



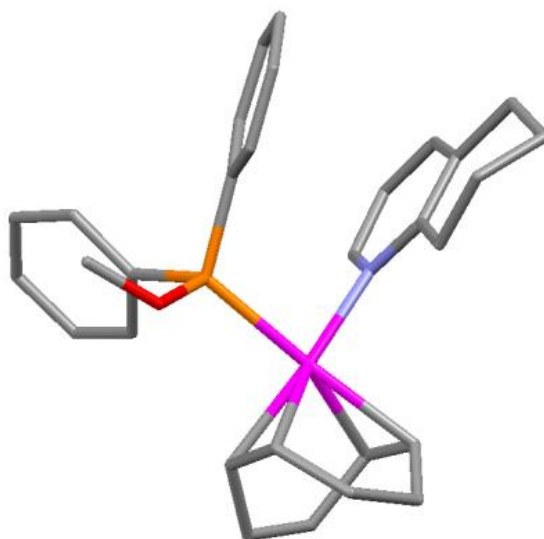
**Schema 9.2.2** Synthese des Bis(tetrahydroquinolin)-Komplexes **9-06**.

Zur Prüfung der Anwendbarkeit dieser Syntheseroute für die Herstellung neuer bis-monodentaten Ir-Komplexen wurde das günstig erhältliche Methoxydiphenylphosphin gewählt (Schema 9.2.3).<sup>[6]</sup>



**Schema 9.2.3** Synthese des bismonodentaten Ir-Komplexes **9-07**.

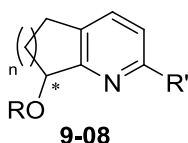
Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der ölige Rückstand in wenig Diethylether gelöst und mit *n*-Pentan überschichtet. Es konnten Kristalle erhalten werden, welche zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Die Kristallstruktur ist in Abbildung 9.2.2 dargestellt. Die gemessenen Bindungslängen in Ångström betragen 2.09 (Ir-N) und 2.28 (Ir-P).



**Abbildung 9.2.1** Kristallstruktur des bismonodentaten Ir-Komplexes **9-07**.

### 9.3 Zusammenfassung und Ausblick

Die erfolgreiche Synthese eines monodentaten Ir-Komplexes konnte durchgeführt werden. In einem nächsten Schritt sollten solche Komplexe in der Katalyse eingesetzt werden. Falls eine hohe Aktivität festgestellt werden kann, sollten weitere, chirale Derivat dieser Ir-Komplexe hergestellt und getestet werden. Chiralität kann hierbei einerseits durch das Phosphinit, aber auch am N-Liganden unter Verwendung eines geschützten Hydroquinolinol **9-08** eingeführt werden. Des Weiteren sollte eine systematische Untersuchung der anderen Oxidationsstufen des Phosphors wie Phosphite, Phosphoramidite, Phosphonite und Phosphine durchgeführt werden. Bei einer Kombination von Phosphinit und Hydroquinolinol **9-08** würde zudem eine grosse Ähnlichkeit zu den erfolgreichen Phosphinit/Pyridin-Liganden bestehen, was eine weitere Untersuchung durchaus interessant machen dürfte, da die Synthesen der entsprechenden bidentaten Liganden aufwendig sind.



n = 1, 2  
R = Alkyl, Aryl, TBDMS, TBDPS, TIPS  
R' = H, Phenyl

**Abbildung 9.3.1** Geschütztes Hydroquinolinol **9-08**.

Aufgrund der deutlichen Vorteile von monodentaten gegenüber bidentaten Komplexen könnten diese auch für industrielle Anwendungen sehr attraktiv sein.

## 9.4 Literaturverzeichnis

- [1] (a) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205–215; (b) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Fillebeen-Kahn, T.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 183–195.
- [2] Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; De Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267–1277.
- [3] Maywald, M. Unveröffentlichte Arbeiten, Universität Basel.
- [4] (a) Xu, Y.; Mingos, D. M. P.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **2008**, 199–201; (b) Xu, Y.; Celik, M. A.; Thompson, A. L.; Cai, H.; Yurtsever, M.; Odell, B.; Green, J. C.; Mingos, D. M. P.; Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 582–585.
- [5] Faller, J. W.; Milheiro, S. C.; Parr, J. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4945–4955.
- [6] Wüstenberg, B.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 174–178.
- [7] Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.





# Kapitel 10



## Experimenteller Teil

*Das nachfolgende Kapitel ist in englischer Sprache abgefasst.*



## 10. Experimenteller Teil

### 10.1 Working techniques, solvents and reagents

The synthesis of air- and moisture-sensitive compounds were carried out under an inert atmosphere in a glovebox (MBraun Labmaster 130, N<sub>2</sub>) or using dried glassware under argon and standard Schlenk techniques.

Column chromatographic purifications were performed on Merck silica gel 60 (particle size: 40-63 nm). The eluents were of technical grade and distilled prior to use.

Solvents (acetonitrile, dichloromethane, diethyl ether, pentane and tetrahydrofurane) were dried and degassed using a solvent purification system (PureSolv, Innovative Technology Inc.). Other solvents were purchased dry in septum sealed bottles over molecular sieves from Fluka or Sigma-Aldrich. Deuterated solvents were purchased from Cambridge Isotope Laboratories, Inc. and stored over activated molecular sieves and used as received or degassed by three freeze-pump-thaw cycles and stored under argon and over molecular sieves in a Young tube.

Commercially available reagents were purchased from ABCR, Acros, Alfa Aesar, Fluka, Sigma-Aldrich, Strem or TCI Europe and used as received.

### 10.2 Analytical methods

**Elemental Analysis (EA):** Elemental analyses were performed by Mr. W. Kirsch at the Department of Chemistry at the University of Basel on a Leco CHN-900. The data are indicated in mass percent.

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

**NMR Spectroscopy:** NMR spectra were recorded on a Bruker Advance 400 (400 MHz) or a Bruker Advance 500 (500 MHz) NMR spectrometer. The chemical shifts  $\delta$  are given in ppm and referenced to the residual solvent peaks:

CHCl<sub>3</sub>: 7.26 ppm (<sup>1</sup>H-NMR); 77.0 ppm (<sup>13</sup>C-NMR),  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5.32 ppm (<sup>1</sup>H-NMR); 53.1 ppm (<sup>13</sup>C-NMR),  
C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O: 5.58 ppm, 1.73 ppm (<sup>1</sup>H-NMR); 67.6 ppm, 25.4 ppm (<sup>13</sup>C-NMR),  
<sup>19</sup>F-NMR spectra are calibrated to CFCl<sub>3</sub> (0.0 ppm). <sup>31</sup>P-NMR spectra are calibrated to 85% phosphoric acid (δ = 0) as external standard. The assignment of <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-signals in the NMR-spectra were made by DEPT and 2D correlation experiments. Multiplets are assigned with s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quin (quintet), sept (septet), m (multiplet) and br (broad).

**Mass Spectrometry (MS):** Mass spectra were recorded by Dr. H. Nadig at the Department of Chemistry at the University of Basel. Electron impact ionization (EI) was measured on a VG70-250 spectrometer. Fast atom bombardment (FAB) was measured on a MAR 312 spectrometer. 3-nitrobenzyl alcohol was used as matrix in FAB. Electorn spray ionization (ESI) was measured on an open source Finnigan MAT LCQ. An open source GC-MS (5890 Series II) was used for volatile compounds (GC-columns: Macherey-Nagel OPTIMA1 Me<sub>2</sub>Si 25 m × 0.2 mm, 0.35 μm, 20 psi, split ca. 20:1, carrier gas: 1 mL/min helium, 5971 series mass selective detector (EI); Machery-Nagel OPTIMA5 5% PhMeSi 25 m × 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 ratios (*m/z*) with the relative intensity in brackets.

**Infrared Spectroscopy (IR):** Infrared spectra were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S (Fourier Transformation spectrometer with ATR/Golden Gate Technology. The absorption bands are given in wave numbers ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]). The peak intensity is assigned with s (strong), m (medium) and w (weak).

**Thin Layer Chromatography (TLC):** TLC plates were purchased from Macherey-Nagel (Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>, 0.2 mm silica with fluorescence indicator, 40 × 80 mm).

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

**Gas Chromatography (GC):** Gas chromatography was performed on Carlo Erba HRGC Mega2 Series 800 instruments. Achiral separations were measured on columns from Macherey-Nagel: Optima 5-Amine (30 m × 0.25 mm × 0.50 μm) and Restek Rtx-1701 (30 m × 0.25 mm × 0.50 μm). Columns which were used for separations of chiral compounds are indicated in the respective analytical data.

**High-Performance Liquid Chromatography (HPLC):** For analytical HPLC analysis a Shimadzu system 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 was used. Chiral columns Chiracel AS-H, OD-H, OB-H, OJ, IC and Chiralpak AD-H from Daicel Chemical Industries Ltd. were used. Separations by semipreparative HPLC were performed on a Shimadzu system with SIL-10Aadvp autosampler, CTO-10Asvp column oven, LC-10Atvp pump system, FCV-10Alvp degasser and SPDM10Avp diode array detector. Daicel Chiracel AD or OD (2 × 25 cm) columns were used in this case.

### 10.3 General hydrogenation procedures

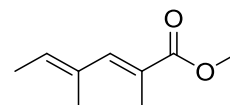
**General hydrogenation procedure with Pd/C:** A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with Pd/C (5 mol%), 0.2 mmol of the corresponding substrate and 1.0 mL of ethyl acetate. The hydrogenation vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed at 50 bar H<sub>2</sub> pressure and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After release of H<sub>2</sub> the solution was passed through a Chromafil O-20/15 organic stable syringe filter (0.2 μm pore size), and the filtrate was concentrated and analyzed.

**General procedure for the asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation:** A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was taken into a glove box. The glass insert was charged with the appropriate catalyst (0.002 mmol) and 0.5 mL of a 0.2M degassed substrate solution freshly prepared from the corresponding substrate and dichloromethane (stirred over basic

alumina and filtered). 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 H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed under the appropriate H<sub>2</sub> pressure (see tables) and the mixture was stirred for 2 – 16 hours (see tables) at the appropriate pressure and temperature (see tables). After release of H<sub>2</sub> the solution was concentrated in a stream of nitrogen, diluted with 0.5 mL of *n*-hexane/MTBE (4:1) and filtered over a plug of silica gel in a pasteur pipette. The solvent was removed and the residue was analyzed directly for conversion (GC) and *ee* (GC or HPLC).

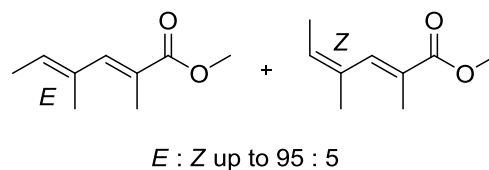
## 10.4 Experimental procedures and analytical data for chapter 1

### (2*E*,4*E*)-Methyl 2,4-dimethylhexa-2,4-dienoate (**1-01**)<sup>[1a]</sup>



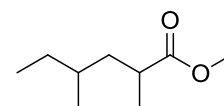
A solution of tiglic aldehyde (1.90 g, 22.6 mmol, 1.00 eq.) and 1-(methoxycarbonyl) ethylidene-(triphenyl)phosphorane **1-09** (8.00 g, 23.0 mmol, 1.02 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) was heated to reflux under argon for 48 h. The mixture was evaporated to dryness under reduced pressure to leave a residue, which was then triturated in *n*-hexane. The precipitated triphenylphosphine oxide was filtered off, and the filtrate was then evaporated to leave an oil, which was bulb-to-bulb distilled (70 °C, 0.5 × 10<sup>-1</sup> torr) to give the desired dienoate **1-01** (1.09 g, 7.1 mmol, 32%) as a liquid.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154.21 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.12 (s, 1H, CH), 5.71 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.74 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 169.7 (COOCH<sub>3</sub>), 143.2 (CH), 133.1 (C), 131.1 (CH), 124.5 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>); GC-MS (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R</sub> = 5.9 min), *m/z* (%) = 154 (M<sup>+</sup>, 30), 139 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 123 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sup>+</sup>, 20), 95 (C<sub>7</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>, 45), 79 (55), 67 (41), 55 (38), 41 (45); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2986w, 2950w, 1713s, 1435m, 1372w, 1357w, 1256s, 1190m, 1111s, 1081m, 1018w, 901w, 828w, 742s; R<sub>f</sub> = 0.57 (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/ EtOAc 4:1).

**Methyl 2,4-dimethylhexa-2,4-dienoate (1-01)**<sup>[1b]</sup>

To a solution of **1-05** (55 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq.) and Fe(acac)<sub>3</sub> (9 mg, 0.025 mmol, 0.10 eq.) in THF (1 mL) was added dropwise a 3M solution of MeMgCl in THF (0.1 mL, 0.30 mmol, 1.20 eq.) at room temperature. Stirring was continued for 15 minutes, then the reaction mixture was hydrolyzed at 0 °C with saturated NH<sub>4</sub>Cl-solution (aq). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), water (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by bulb-to-bulb distillation (70 °C, 0.5 × 10<sup>-1</sup> torr). The desired compound was isolated as a colorless liquid (34 mg, 0.22 mmol, 88%).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154.21 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.15 (s, 1H, CH, *Z*), 7.12 (s, 1H, CH, *E*), 5.71 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH, *E*), 5.48 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH, *Z*), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *Z*), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *E*), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *E*), 1.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *E*), 1.82 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, CH<sub>3</sub>, *Z*), 1.81 (m, 3H, CH<sub>3</sub>, *Z*), 1.74 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>, *E*), 1.54 (m, 3H, CH<sub>3</sub>, *Z*); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 169.7 (COOCH<sub>3</sub>, *E*), 143.2 (CH, *E*), 133.1 (C, *E*), 131.1 (CH, *E*), 124.5 (C, *E*), 51.8 (CH<sub>3</sub>, *E*), 15.9 (CH<sub>3</sub>, *E*), 14.0 (CH<sub>3</sub>, *E*), 13.9 (CH<sub>3</sub>, *E*); GC-MS (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R</sub> = 5.9 min), *m/z* (%) = 154 (M<sup>+</sup>, 30), 139 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 123 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sup>+</sup>, 20), 95 (C<sub>7</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>, 45), 79 (55), 67 (41), 55 (38), 41 (45); R<sub>f</sub> = 0.57 (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/ EtOAc 4:1).

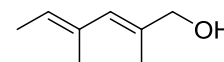
**Methyl 2,4-dimethylhexanoate (1-02)**<sup>[2]</sup>

Synthesis according to the general hydrogenation procedure for Pd/C (see chapter 10.3).

**Elemental Analysis** for C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (158.13 g/mol); calc.: C, 70.10; H, 9.15; found: C, 69.49; H, 9.00; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 3.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.52 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 1.70 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 1.49 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 1.40-1.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.17-1.09 (m, 1H, CH), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) both diastereomers: 177.8/177.6 ( $\text{COOCH}_3$ ), 51.5/51.4 (CH), 41.1/40.6 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3/37.2 (CH), 32.3/32.1 (CH), 29.5/29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0/18.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0/17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 11.2/11.1 ( $\text{CH}_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0,  $t_{\text{R}} = 3.8$  min),  $m/z$  (%) = 158 ( $\text{M}^+$ , 1), 129 (6), 101 (26), 88 (100), 69 (25), 57 (50), 55 (26), 41 (54);  $R_f = 0.57$  ( $\text{SiO}_2$ , cyclohexane/ EtOAc 4:1); **GC** (chiral,  $\gamma$ -Cyclodextrin trifluoroacetyl G-TA, 25 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25  $\mu\text{m}$ , 20 kPa  $\text{H}_2$ , 52  $^\circ\text{C}$ , 85 min, 10 K/min, 160  $^\circ\text{C}$ , 9 min):  $t_{\text{R}(\text{E})}$ : 97.6 min,  $t_{\text{R}(\text{iso-1})}$ : 66.8 min,  $t_{\text{R}(\text{iso-2})}$ : 72.9 min,  $t_{\text{R}(\text{iso-3})}$ : 76.4 min,  $t_{\text{R}(\text{iso-4})}$ : 78.2 min.

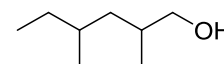
**(2E,4E)-2,4-Dimethylhexa-2,4-dien-1-ol (1-03)**<sup>[2]</sup>



To a solution of  $\text{LiAlH}_4$  (5.20 mL, 1M in THF, 2.00 eq.) **1-01** (400 mg, 2.59 mmol, 1.00 eq.) in THF (2 mL) was added dropwise at 0  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. Then the mixture was diluted with THF (10 mL) and quenched with water (0.5 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . Then  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was added and stirring was continued for 30 minutes. The mixture was filtered and washed with MTBE. The filtrate was reduced under vacuum and the residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 2.5  $\times$  15 cm, cyclohexane : EtOAc; 10 : 1) The title compound **1-03** was isolated as a colorless liquid (321 mg, 2.54 mmol, 98%).

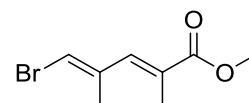
$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$  (126.20 g/mol);  $^1\text{H}$ -NMR (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 5.86 (s, 1H, CH), 5.40 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH), 4.00 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 133.8 (C), 133.0 (C), 129.5 (CH), 124.5 (CH), 69.5 ( $\text{CH}_2$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0,  $t_{\text{R}} = 4.9$  min),  $m/z$  (%) = 126 ( $\text{M}^+$ , 26), 111 (24), 97 (27), 93 (27), 83 (25), 77 (34), 69 (38), 55 (100), 43 (95); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3317 $_{\text{m}(\text{br})}$ , 2913 $_{\text{m}}$ , 2858 $_{\text{m}}$ , 1435 $_{\text{m}}$ , 1373 $_{\text{m}}$ , 1220 $_{\text{w}}$ , 1192 $_{\text{w}}$ , 1065 $_{\text{m}}$ , 1005 $_{\text{s}}$ , 873 $_{\text{m}}$ , 830 $_{\text{m}}$ , 666 $_{\text{s}}$ ;  $R_f = 0.20$  ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ EtOAc 4:1).



**2,4-Dimethylhexan-1-ol (1-04)**<sup>[2]</sup>

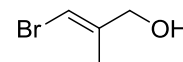
Synthesis according to the general hydrogenation procedure for Pd/C (see chapter 10.3).

$C_8H_{18}O$  (130.23 g/mol);  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 3.56-3.45 (m, 1H, CH), 3.44-3.34 (m, 1H, CH), 1.76-1.65 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.47-1.25 (m, 3H,  $CH_2$ ), 1.22-1.01 (m, 2H,  $CH_2$ ), 0.94-0.82 (m, 9H,  $CH_3$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) both diastereomers: 69.1 ( $CH_2$ ), 68.4 ( $CH_2$ ), 40.6 ( $CH_2$ ), 40.2 ( $CH_2$ ), 33.7 (CH), 33.5 (CH), 32.0 (CH), 31.9 (CH), 30.9 ( $CH_2$ ), 29.4 ( $CH_2$ ), 20.2 ( $CH_3$ ), 19.3 ( $CH_3$ ), 17.7 ( $CH_3$ ), 16.8 ( $CH_3$ ), 11.9 ( $CH_3$ ), 11.6 ( $CH_3$ ); GC-MS (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0,  $t_R$  = 3.6 min),  $m/z$  (%) = 130 ( $M^+$ , 1), 83 (41), 70 (59), 57 (100), 55 (67), 41 (78); IR ( $\nu$  [ $cm^{-1}$ ]) = 3600-3000s (br), 2960s, 1463s, 1379s, 1214w, 1121w, 1036s, 986m, 967w, 940w, 899w, 861w, 769w;  $R_f$  = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/ EtOAc 4:1).

**(2E,4E)-Methyl 5-bromo-2,4-dimethylpenta-2,4-dienoate (1-05)**<sup>[3]</sup>

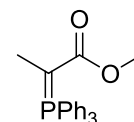
Under argon  $MnO_2$  was added to a solution of allylic alcohol **1-08** (1.09 g, 7.21 mmol, 1.00 eq.) and Methyl (triphenylphosphoranylidene)propionate **1-09** (3.01 g, 8.66 mmol, 1.2 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (180 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 h. Then the mixture was filtered over celite and washed with  $CH_2Cl_2$  (3  $\times$  20 mL). The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5  $\times$  16 cm, cyclohexane : EtOAc; 20 : 1) and bulb-to-bulb distillation (90 °C,  $0.5 \times 10^{-1}$  torr). The desired compound **1-05** was isolated as a colorless liquid (1.50 g, 6.85 mmol, 95%).

$C_8H_{11}BrO_2$  (219.08 g/mol);  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.03 (s, 1H, CH), 6.33 (s, 1H, CH), 3.76 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.98 (s, 6H,  $CH_3$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 168.7 ( $COOCH_3$ ), 138.6 (CH), 137.9 (CH), 128.1 (C), 111.3 (CH), 52.1 ( $CH_3$ ), 19.7 ( $CH_3$ ), 14.2 ( $CH_3$ ); GC-MS (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0,  $t_R$  = 7.6 min),  $m/z$  (%) = 220 ( $M^+$ , 6), 218 ( $M^+$ , 6), 139 ( $C_8H_{11}O_2^+$ , 100), 96 (21), 79 ( $Br^+$ , 38), 77 ( $Br^+$ , 35), 51 (21), 43 (19);  $R_f$  = 0.23 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/ EtOAc 2:1).

**(E)-3-Bromo-2-methylprop-2-en-1-ol (1-08)**<sup>[4-6]</sup>

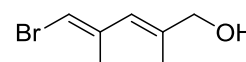
In a 250 mL three neck round bottom flask bromine (15.9 mL, 0.31 mol, 1.10 eq.) was added slowly dropwise at to a solution of methyl methacrylate (30.0 mL, 0.28 mol, 1.00 eq.) in chloroform (210 mL). The reaction mixture was stirred for 8 h and then quenched upon adding aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -solution at 0 °C. The reaction was extracted with chloroform ( $3 \times 50$  mL) and the combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was evaporated. The crude yellow liquid was used in the next step without further purification. Then the crude product was dissolved in THF (280 mL) and NaOH (45.2 g, 1.13 mol, 4.00 eq.) in water (280 mL) was added at room temperature. The two phases were stirred vigorously for 43 h at room temperature. The reaction mixture was then acidified with 1N HCl and extracted with MTBE ( $3 \times 50$  mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was evaporated. The crude yellow solid was recrystallized to give colorless crystals (20.3 g, 0.12 mol, 44%). The recrystallized product (5.50 g, 33.3 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (20 mL) and added slowly from the dropping funnel to a solution of  $\text{LiAlH}_4$  (50 mL, 1M in THF). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. Then the reaction was diluted with 100 mL THF and treated with 10 mL of a 15% aqueous NaOH-solution at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 11 h. Subsequently  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was added and the reaction was stirred for additional 30 min. The reaction mixture was extracted with MTBE ( $3 \times 50$  mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $2.5 \times 15$  cm, cyclohexane : EtOAc; 10 : 1) to give the alcohol **1-08** as a colorless liquid. (4.08 g, 27.0 mmol, 81%).

$\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$  (151.00 g/mol);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 6.25 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CHBr}$ ), 4.10 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.83 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 141.1 (C), 104.2 (CH), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0,  $t_R = 3.5$  min),  $m/z$  (%) = 152 ( $\text{M}^+$ , 5), 135 (5), 71 ( $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$ , 100), 53 (34), 43 (62), 41 (60); **IR** ( $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) = 3400-2700m (br), 1653m, 1627w, 1445m, 1332m, 1268s, 638w, 619w;  $R_f$  0.32 (EtOAc:*n*Hex, 2:1).

**Methyl (triphenylphosphoranylidene)propionate (1-09)<sup>[6]</sup>**

In a 250 mL round bottom flask a mixture of triphenylphosphine (21.1 g, 80.6 mmol, 1.00 eq.) and methyl bromopropionate (10.0 mL, 89.6 mmol, 1.11 eq.) in water (90 mL) was stirred for 18 h at 70 °C. The mixture was cooled to room temperature, then a solution of NaOH (7.16 g, 179 mmol) in water (210 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 5 min at room temperature, and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added to dissolve the solid that precipitated. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The solid residue was triturated with hexane and filtered. The resulting solid was dried in vacuo to give the ylide **1-09** (27.0 g, 77.5 mmol, 96%) as a yellow solid.

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>P (348.47 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.89-7.26 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 3.61 (s), 3.13 (s), 1.61 (d, J<sub>PC</sub> = 13.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 19.7 (s).

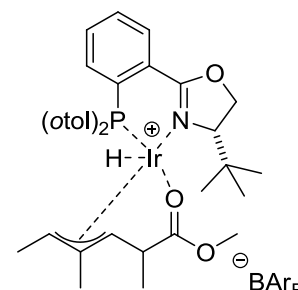
**(2E,4E)-5-Bromo-2,4-dimethylpenta-2,4-dien-1-ol (1-10)**

To a solution of LiAlH<sub>4</sub> (5.85 mL, 1M in THF, 1.30 eq.) in THF (10 mL) **1-05** (1.00 g, 4.56 mmol, 1.00 eq.) in THF (10 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. Then the mixture was diluted with THF (10 mL) and quenched with water (0.5 mL) at 0 °C. Then Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was added and stirring was continued for 30 minutes. The mixture was filtered and washed with MTBE. The filtrate was reduced under vacuum and the residue was purified by bulb-to-bulb (120 °C, 0.5 × 10<sup>-1</sup> torr) distillation since the desired product decomposes on TLC and silica-gel column. The title compound **1-10** was isolated as a green liquid (200 mg, 1.05 mmol, 23%) which was unstable and decomposed within hours.

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>BrO (191.07 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 6.05 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 5.86 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 4.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (dd, J = 0.5, 1.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.78-1.76 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 138.3 (C), 137.5

(C), 124.9 (CH), 106.1 (CH), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>); **GC-MS** (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R</sub> = 7.8 min), *m/z* (%) = 191 (M<sup>+</sup>, 8), 189 (M<sup>+</sup>, 8), 111 (64), 95 (17), 77 (41), 55 (56), 43 (100).

### Ir-Hydrid-Allyl Komplex (1-11)

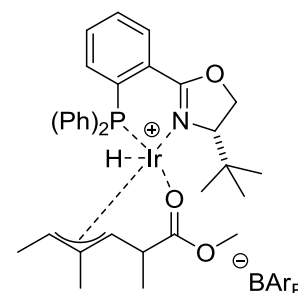


A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with the iridium complex (100 mg, 0.06 mmol, 1.00 eq.) and the dienolate **1-01** (49 mg, 0.32 mmol, 5.00 eq.) in dichloromethane (2 mL). The hydrogenation vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed at 50 bar H<sub>2</sub> pressure and the mixture was stirred for 14 hours at room temperature. After release of H<sub>2</sub> the solvent was removed and the residue was purified by flash-chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 15 cm, MTBE (100%) and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%)). The title compound was isolated as a colorless solid (83 mg, 0.05 mmol, 84%).

**Elemental Analysis** for C<sub>68</sub>H<sub>58</sub>BF<sub>24</sub>IrNO<sub>3</sub>P (1627.16 g/mol); calc.: C 50.19%, H 3.59%, N 0.86%; found: C 49.75%, H 3.47%, N 0.66%; **<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm), 8.19 (dd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, HC<sub>Ar</sub>), 7.71 (br, 8H, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 7.57 (m<sub>c</sub>, 2H, HC<sub>Ar</sub>), 7.52 (s, 4H, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, HC<sub>Ar</sub>), 7.33-7.39 (m, 3H, HC<sub>Ar</sub>), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, HC<sub>Ar</sub>), 7.03-7.10 (m, 2H, HC<sub>Ar</sub>), 7.02 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 11.6 Hz, 1H, HC<sub>Ar</sub>), 6.49 (dd, *J* = 8.0, 11.3 Hz, 1H, HC<sub>Ar</sub>), 4.48 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH), 4.04 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (d, 1H, CH), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H, CH), 1.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), -31.15 (d, *J*<sub>PH</sub> = 22.7 Hz, 1H, IrH); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 192.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 9.3 Hz, COOMe), 165.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 2.2 Hz, OCN), 161.9 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>BC</sub> = 49.8 Hz, C<sub>Ar</sub>), 142.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 12.5 Hz, C<sub>Ar</sub>), 142.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 12.6 Hz, C<sub>Ar</sub>), 135.0 (br, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 134.2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.6 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 134.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 8.0 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 134.0 (HC<sub>Ar</sub>), 132.9 (d,

$^2J_{CP} = 12.3$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 132.8 ( $HC_{Ar}$ ), 132.7 (d,  $^3J_{CP} = 8.8$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 132.5 (d,  $^3J_{CP} = 6.6$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 132.3 (d,  $^3J_{CP} = 2.3$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 132.2 ( $HC_{Ar}$ ), 131.7 (d,  $^3J_{CP} = 2.2$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 131.1 (d,  $^1J_{CP} = 40.0$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 130.8 (d,  $^1J_{CP} = 56.3$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 129.9 (d,  $^2J_{CP} = 11.2$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 129.1 (qq,  $^2J_{CF} = 31.4$  Hz,  $^3J_{BC} = 2.8$  Hz, 8C,  $HC_{Ar}$ ), 126.9 (d,  $^2J_{CP} = 9.6$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 126.8 (d,  $^2J_{CP} = 8.6$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 124.8 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz, 8C,  $BAr_F$  CF), 122.9 (d,  $^1J_{CP} = 53.4$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 117.7 (sept,  $^3J_{CF} = 4.0$  Hz, 4C,  $BAr_F$   $HC_{Ar}$ ), 111.1 (d,  $^2J_{CP} = 0.6$  Hz,  $CH_3$ ), 86.6 (CH), 69.5 ( $CH_2$ ), 64.9 (d,  $^2J_{CP} = 33.9$  Hz, CH), 54.8 ( $OCH_3$ ), 42.0 (CH), 40.5 (d,  $^3J_{CP} = 7.4$  Hz, CH), 35.5 ( $^tBu$  quart. C), 25.8 (3C,  $^tBu$   $CH_3$ ), 23.2 (d,  $^3J_{CP} = 7.4$  Hz,  $CH_3$ ), 23.1 ( $CH_3$ ), 20.9 (d,  $^3J_{CP} = 8.1$  Hz,  $CH_3$ ), 20.0 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ );  $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (161.9 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) -2.5 (d,  $^2J_{PH} = 4.2$  Hz);  $^{19}F\{^1H\}$ -NMR (376.0 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) -62.9 (s); +ESI-MS ( $CH_2Cl_2$ , m/e): 763.9 ( $[M-BAr_F]^+$ , 100%), 606.3 ( $[M-Substrat-BAr_F]^+$ , 6%); IR ( $\nu$  [ $cm^{-1}$ ]) = 2970w, 1643m, 1609m, 1481w, 1459w, 1450w, 1352m, 1273s, 1248w, 1161m, 1121s, 887m, 839m, 756m, 716m, 681m, 669m, 569w;  $[\alpha]_D^{20}$ : +116.1 (c = 1.00,  $CHCl_3$ ).

### Ir-Hydrid-Allyl Komplex (1-12)

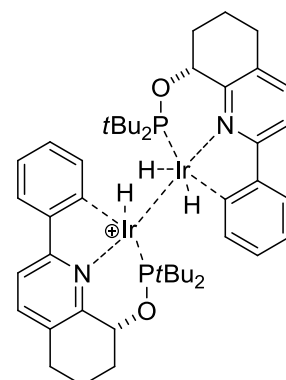


A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with the iridium complex (100 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq.) and the Dienoate **1-01** (20 mg, 0.13 mmol, 2.00 eq.) in dichloromethane or THF (1 mL). The hydrogenation vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with  $H_2$ . The autoclave was sealed at 1 bar  $H_2$  pressure and the mixture was stirred for 4 hours at room temperature. After release of  $H_2$  the solvent was removed and the residue was purified by flash-chromatography ( $SiO_2$ ,  $2.5 \times 15$  cm, MTBE (100%) and then  $CH_2Cl_2$  (100%)). The title compound was isolated as a colorless solid (88 mg, 0.06 mmol, 85%).

**Elemental Analysis** for  $C_{66}H_{54}BF_{24}IrNO_3P$  (1599.10 g/mol); calc.: C 49.57%, H 3.40%, N 0.88%; found: C 49.61%, H 3.45%, N 0.89%; **m.p.**: 136-138 °C;  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm), 8.23 (dd,  $J = 4.8, 6.7$  Hz, 1H,  $HC_{Ar}$ ), 7.73 (br, 8H,  $BAr_F$   $HC_{Ar}$ ), 7.61

( $m_c$ , 2H,  $HC_{Ar}$ ), 7.56 (s, 4H,  $BAr_F HC_{Ar}$ ), 7.54-7.52 (m, 6H,  $HC_{Ar}$ ), 7.30-7.17 (m, 5H,  $HC_{Ar}$ ), 4.61 (dd,  $J = 3.5, 9.6$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 7.03-7.10 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $CH$ ), 4.14 (dd,  $J = 3.4, 9.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.10 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H,  $CH$ ), 3.43 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.51-2.44 (m, 1H,  $CH$ ), 2.43 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.04 (q,  $J = 5.9$  Hz, 1H,  $CH$ ), 1.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 0.65 (s, 9H,  $CH_3$ ), 0.64 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $CH_3$ ),  $-30.60$  (d,  $J_{PH} = 20.5$  Hz, 1H,  $IrH$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 193.9 (d,  $^3J_{CP} = 9.6$  Hz,  $COOMe$ ), 165.4 (d,  $^3J_{CP} = 2.6$  Hz,  $OCN$ ), 162.3 (q,  $^1J_{BC} = 49.9$  Hz,  $BAr_F BC_{Ar}$ ), 136.0 (d,  $^3J_{CP} = 1.5$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 135.4 (br, 4C,  $BAr_F HC_{Ar}$ ), 133.8 (d,  $^2J_{CP} = 11.8$  Hz, 2C,  $HC_{Ar}$ ), 133.7 (d,  $^3J_{CP} = 6.2$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 133.1 (d,  $^2J_{CP} = 11.7$  Hz, 2C,  $HC_{Ar}$ ), 132.7 (d,  $^3J_{CP} = 7.5$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 132.5 (d,  $^4J_{CP} = 1.8$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 132.2 (d,  $^3J_{CP} = 2.4$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 132.1 ( $C_{Ar}$ ), 131.7 (d,  $^3J_{CP} = 2.4$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 131.5 ( $C_{Ar}$ ), 130.7 ( $C_{Ar}$ ), 130.1 ( $C_{Ar}$ ), 130.0 ( $C_{Ar}$ ), 129.5 (d,  $^3J_{CP} = 5.4$  Hz, 2C,  $HC_{Ar}$ ), 129.4 (d,  $^3J_{CP} = 5.5$  Hz, 2C,  $HC_{Ar}$ ), 129.5 (qq,  $^2J_{CF} = 31.4$  Hz,  $^3J_{BC} = 2.9$  Hz, 8C,  $BAr_F HC_{Ar}$ ), 125.2 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz, 8C,  $BAr_F CF$ ), 118.1 (sept,  $^3J_{CF} = 3.9$  Hz, 4C,  $BAr_F HC_{Ar}$ ), 114.1 (C), 86.5 (d,  $^3J_{CP} = 2.5$  Hz, CH), 69.9 ( $CH_2$ ), 67.8 (d,  $^2J_{CP} = 32.7$  Hz, CH), 55.1 ( $OCH_3$ ), 42.1 (CH), 41.0 (d,  $^3J_{CP} = 3.7$  Hz, CH), 36.0 ( $^tBu$  quart. C), 26.3 (3C,  $^tBu CH_3$ ), 24.1 ( $CH_3$ ), 20.4 ( $CH_3$ ), 16.2 ( $CH_3$ );  $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (161.9 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 11.7 (s);  $^{19}F\{^1H\}$ -NMR (376.0 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm)  $-63.2$  (s); +ESI-MS ( $CH_2Cl_2$ , m/e): 736.1 ( $[M-BAr_F]^+$ , 100%), 576.1 ( $[M-Substrat-BAr_F]^+$ , 24%); IR ( $\nu$  [ $cm^{-1}$ ]) = 2972w, 1646m, 1609w, 1464w, 1437w, 1377w, 1351s, 1273s, 1158m, 1120s, 1102s, 1051w, 967w, 934w, 885m, 838m, 744w, 716m, 682s, 668s;  $[\alpha]_D^{20}$ : +143.8 ( $c = 0.88$ ,  $CHCl_3$ ).

### Ir-Hydrid Komplex (1-15)

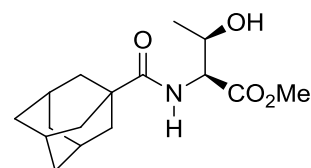


A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with the iridium complex (76 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq.) and the Dienoate **1-01** (15.5 mg, 0.10 mmol, 2.00 eq.) (in a second attempt without the Dienoate **1-01**) in dichloromethane (1 mL). The hydrogenation

vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed at 50 bar H<sub>2</sub> pressure and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After release of H<sub>2</sub> the solvent was removed and the residue was purified by flash-chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 15 cm, MTBE (100%) and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%)). The title compound was isolated as a colorless solid (61 mg, 0.03 mmol, 64%).

C<sub>78</sub>H<sub>78</sub>BF<sub>24</sub>Ir<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub> (1988.62 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K): δ (ppm), 7.83-7.76 (m, 4H, HC<sub>Ar</sub>), 7.76-7.72 (m, 10H, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>, HC<sub>Ar</sub>), 7.57 (s<sub>br</sub>, 4H, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, HC<sub>Ar</sub>), 7.20 (t, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, HC<sub>Ar</sub>), 6.98 (t, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, HC<sub>Ar</sub>), 5.74 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH), 2.98-2.83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.31-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00-1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -6.05 (s, 1H, IrH), -14.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, IrH), -14.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, IrH); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K): δ (ppm) 166.2, 162.3 (q, BAr<sub>F</sub>), 152.6, 150.7, 146.3, 142.0, 139.7, 135.4 (s<sub>br</sub>, BAr<sub>F</sub>), 133.1, 129.8, 129.6 (qq, BAr<sub>F</sub>), 125.2 (q, BAr<sub>F</sub>), 124.7, 124.3, 119.5, 118.0 (sept, BAr<sub>F</sub>), 81.9, 81.8, 73.0, 49.6, 45.0, 44.7, 40.1, 39.9, 32.2, 30.6, 30.6, 29.4, 29.3, 29.1, 27.3, 26.9, 26.9, 23.2, 20.3, 14.5; <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 140.1 (s), 139.9 (s); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376.0 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K): δ (ppm) -62.8 (s); Crystal structure is available.

### (2*S*,3*R*)-Methyl 2-(adamantylcarboxamido)-3-hydroxybutanoate (1-26)

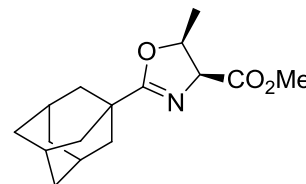


Adamantane-1-carboxylic acid (5.84 g, 32.4 mmol, 1.10 eq.) and L-threoninemethylesterhydrochloride (5.00 g, 29.5 mmol, 1.00 eq.) were suspended in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). Triethylamine (9.03 mL, 65.0 mmol, 2.20 eq.) was added at 0 °C and stirred for 15 minutes before EDC (N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide-hydrochloride (8.47 g, 44.3 mmol, 1.50 eq.) was added. After 10 minutes HOBt (1-hydroxy-benzotriazole (3.99 g, 29.5 mmol, 1.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 14 h at room temperature. Upon completion water was added and the organic layer was washed with aqueous 1M HCl solution (50 mL) and aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with ether (3 × 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent in vacuo afforded the crude

product as a colorless solid. Recrystallization from *n*-hexane and ethyl acetate afforded the title compound as colorless crystals (7.81 g, 26.5 mmol, 90%)

**Elemental Analysis** for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (295.37 g/mol); calc.: C, 65.06; H, 8.53; found: C, 65.07; H, 8.50; **m.p.**: 126-127 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NHCH), 4.60 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H, NHCH), 4.39-4.29 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 1H, OH), 2.05 (s, 3H, CH), 1.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.67 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 178.6 (O-C=O), 171.8 (N-C=O), 68.1 (CHCH<sub>3</sub>), 56.8 (NHCH), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 40.8 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH), 19.9 (CHCH<sub>3</sub>); **MS** (FAB) *m/z* (%) 296 (M<sup>+</sup>, 100), 135 (85), 91 (11); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3418w, 3353w, 2890m, 2851w, 1744s, 1614s, 1534s, 1450w, 1428w, 1405w, 1376w, 1355w, 1332w, 1309w, 1252w, 1210m, 1146m, 1106m, 1084m, 1002w, 937w, 889w, 865w; **R<sub>f</sub>** 0.18 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 1:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -4 (c 1.07, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

#### (4*S*,5*S*)-Methyl 2-adamantyl-5-methyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (1-27)



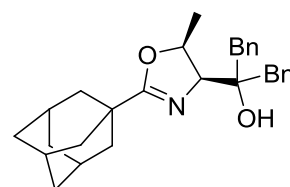
An oven-dried 25 mL Schlenk flask under argon was charged with thionylchloride (4.01 mL, 55.0 mmol, 5.50 eq.) and cooled to 0 °C. To the stirred thionylchloride amidoalcohol **1-26** (2.95 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 16 h. Then thionylchloride was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and slowly dropped to an aqueous solution of sodium carbonate. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the crude product as a colorless oil. Purification of the residue by column chromatography (silica gel, h×d: 15 cm×6.5 cm, hexane:ethyl acetate, 1:1) afforded the desired product as a colorless oil (2.30 g, 8.30 mmol, 83%).

**Elemental Analysis** for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (277.36 g/mol); calc.: C, 69.29; H, 8.36; N, 5.05; found: C, 68.39; H, 8.27; N, 5.15; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 4.80 (qd, *J* = 6.3, 10.1 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, NCH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.04-1.98 (m,



3H, CH), 1.96-1.86 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.77-1.67 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 176.2 (C=O), 170.6 (C=N), 76.8 (CHCH<sub>3</sub>), 71.0 (NCH), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (C), 27.6 (CH), 16.0 (CHCH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 277 (M<sup>+</sup>, 15), 218 (100), 135 (93), 79 (17); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2929m, 2904s, 2850m, 1751m, 1735m, 1649s, 1450m, 1435w, 1383w, 1361w, 1344w, 1303w, 1272w, 1261w, 1228m, 1195m, 1172s, 1138w, 1101w, 1051s, 1000w, 984w, 915w, 896w; *R<sub>f</sub>* 0.30 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 1:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +35 (*c* 1.22, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

**2-((4*S*,5*S*)-2-Adamantyl-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1,3-diphenylpropan-2-ol  
(1-28)**

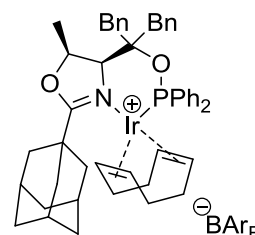


An oven-dried 50 mL Schlenk flask under argon was charged with oxazoline ester **1-27** (600 mg, 2.16 mmol, 1.00 eq.) in THF (10 mL) and cooled to -78 °C. Under vigorous stirring benzylmagnesiumchloride solution (3.25 mL, 2M in THF, 3.00 eq.) was added dropwise over 15 minutes. The reaction was warmed slowly to room temperature over 2 h and stirred for another 12 h. The mixture was poured over a cold NH<sub>4</sub>Cl solution (20 mL) and the aqueous phase was extracted with ether (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the crude product as yellow, viscous oil. The (716 mg, 1.67 mmol, 77%).

**Elemental Analysis** for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub> (429.59 g/mol); calc.: C, 81.08; H, 8.21; found: C, 80.96; H, 8.24; **m.p.**: 147-148 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.34-7.20 (m, 10 H, H<sub>Ar</sub>), 4.57 (qd, *J* = 6.9, 9.2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NCH), 3.07 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.65 (d, *J* = 13.67 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.12 (s, 1H, OH), 2.07-2.00 (m, 3H, CH), 1.98-1.88 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.69 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 173.9 (N=CO), 137.4 (C<sub>Ar</sub>), 137.3 (C<sub>Ar</sub>), 131.0 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 126.4 (C<sub>Ar</sub>), 126.3 (C<sub>Ar</sub>), 78.3 (NCH), 75.9 (COH), 71.1 (OCHCH<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (C), 28.0 (CH), 16.6 (CHCH<sub>3</sub>); MS (FAB) *m/z* (%) 430 (M<sup>+</sup>, 100), 338 (16), 218 (15), 135 (63), 91 (50); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3484w,

2903s, 2852m, 1645s, 1602w, 1494m, 1452m, 1393m, 1348s, 1279w, 1243w, 1226w, 1178w, 1075w, 1056s, 1026m, 1005w, 924w, 866m, 852s, 785m, 756s, 712s, 699s;  $R_f$  0.35 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 10:1);  $[\alpha]_D^{20}$  +51 (c 1.13,  $\text{CHCl}_3$ , >99% *ee*).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(4*S*,5*S*)-2-adamantyl-4-(2-(diphenylphosphinoxy)-1,3-diphenylpropan-2-yl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (**1-29**)**



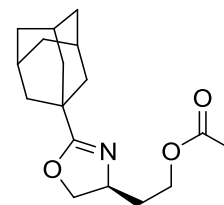
An oven-dried 50 mL Schlenk flask under argon was charged with TMEDA (0.08 mL, 0.51 mmol, 2.20 eq.) and oxazoline alcohol **1-28** (100 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq.) and dissolved in diethylether (2 mL) and cooled to  $-78$  °C. Under vigorous stirring *n*-BuLi (0.20 mL, 1.6M in hexane, 0.30 eq.) was added dropwise and stirring was continued for 1 h at room temperature. The yellow reaction mixture was cooled to 0 °C and  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  (0.05 mL, 0.26 mmol, 1.10 eq.) was added slowly. The orange mixture was stirred for 2 h at room temperature before the solvent was evaporated under high vacuum. The residue was filtered over silica gel (pentane : diethyl ether (15 : 1)). Removal of the solvent *in vacuo* afforded the ligand as a white foam. (90 mg, 0.15 mmol, 63%)

$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (48 mg, 0.07 mmol, 0.50 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) and the ligand (90 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was heated at 40 °C for 1 h. Upon cooling to room temperature  $\text{NaBAr}_F$  (152 mg, 0.17 mmol, 1.20 eq.) was added and stirred for another 30 min. at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica gel, hxd: 17 cm×2.5 cm, MTBE (100%), then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100%)) which afforded the desired product **1-29** as an orange solid (76 mg, 0.04 mmol, 18% over two steps).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{81}\text{H}_{68}\text{BF}_2\text{IrNO}_2\text{P}$  (1777.38 g/mol); calc.: C, 54.74; H, 3.86; found: C, 55.04; H, 3.85; **m.p.**: 104-106 °C;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.02 (dd,  $J = 7.8, 12.1$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.73 (br, 8H,  $\text{BAr}_F \text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 7.67 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (br, 4H,  $\text{BAr}_F \text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 7.48-7.36 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.34-7.21 (m, 6H,

$H_{Ar}$ ), 7.17 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.08-7.03 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.63 (dd,  $J = 8.0, 11.5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 5.45 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, NCH), 5.05 (dq,  $J = 7.4$  Hz, 1H, OCHCH<sub>3</sub>), 5.03 (br, 1H, CH), 4.40-4.33 (m, 1H, CH), 3.94 (br, 1H, CH), 3.18 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>) 2.95 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.91 (dd,  $J = 6.0, 15.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.58-2.48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (dd,  $J = 7.8, 15.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (d,  $J = 11.8$  Hz, 3H, CH), 2.27-2.21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.19-2.07 (m, 10H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.89-1.68 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 148.1 (N=CO), 162.3 (q,  $J_{CB} = 49$  Hz, Ar<sub>F</sub>-*i*-C), due to the complexity of the aromatic region the  $C_{Ar}$  and  $HC_{Ar}$  were listed without consideration of coupling: 136.3 ( $C_{Ar}$ ), 135.9 ( $HC_{Ar}$ ), 135.6-135.2 (br, Ar<sub>F</sub>-*o*-C and divers  $HC_{Ar}$ ), 134.3 ( $C_{Ar}$ ), 134.2 ( $HC_{Ar}$ ), 134.0 ( $C_{Ar}$ ), 132.0-131.0 divers  $C_{Ar}$  and  $HC_{Ar}$ , 129.5 (qq,  $J_{CF} = 32$  Hz,  $J_{CB} = 6$  Hz, Ar<sub>F</sub>-*m*-C), 129.0-128.0 divers  $C_{Ar}$  and  $HC_{Ar}$ , 125.1 (q,  $J_{CF} = 272$  Hz, Ar<sub>F</sub>-CF), 118.0 (sept,  $J_{CF} = 4$  Hz, Ar<sub>F</sub>-*p*-CH), 100.9 (d,  $J_{CP} = 11$  Hz, COD-CH), 90.8 (d,  $J_{CP} = 16$  Hz, COD-CH), 88.4 (d,  $J_{CP} = 9$  Hz, OC=N), 80.3 (OCHCH<sub>3</sub>), 73.5 (d,  $J_{CP} = 4$  Hz, NCH), 69.2 (COD-CH), 65.9 (COD-CH), 43.1 (d,  $J_{CP} = 6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (Ad-CH<sub>2</sub>), 37.5 (d,  $J_{CP} = 3$  Hz, COD-CH<sub>2</sub>), 37.2 (COD-CH<sub>2</sub>), 36.4 (Ad-CH<sub>2</sub>), 34.1 (COD-CH<sub>2</sub>), 31.2 (COD-CH<sub>2</sub>), 28.7 (Ad-C), 28.2 (Ad-CH), 16.5 (CHCH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (376.5 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) -63.2 (s, CF<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (162.0 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 101.5 (s); MS (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 914 ([M-BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3483w, 2905m, 2851w, 1647m, 1601w, 1493w, 1452w, 1393w, 1381w, 1346m, 1279w, 1227w, 1178w, 1074w, 1057m, 1026w, 1007w, 924w, 866w, 853w, 785m, 756m, 712s, 698s, 669w, 608w;  $R_f$  0.95 (silica gel, dichlormethane);  $[\alpha]_D^{20} +38$  (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee).

### (S)-2-(2-Adamantyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)ethyl acetate (**1-35**)

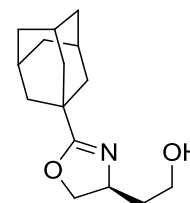


A mixture of iodide **1-20** (370 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq.) and sodium acetate (300 mg, 3.66 mmol, 3.55 eq.) in DMF (10 mL) was stirred at 110 °C for 3 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue placed in water (10 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The organic phases were washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product **1-35** was isolated as

a colorless oil and used in the next step without further purification (283 mg, 0.97 mmol, 94%).

**Elemental Analysis** for  $C_{17}H_{25}NO_3$  (291.39 g/mol), calc.: C, 70.07; H, 8.65, N, 4.81; found: C, 69.13; H, 8.41, N, 4.85;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 4.28 (m, 4H,  $CH_2$ ), 3.88 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 7.2 Hz, 1H, CH), 2.04 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.03-1.98 (m<sub>br</sub>, 3H, CH), 1.97-1.90 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.87 (s<sub>br</sub>, 6H,  $CH_2$ ), 1.84-1.74 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.71 (s<sub>br</sub>, 6H,  $CH_2$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 173.8 (C=O), 171.0 (OC=N), 71.8 ( $CH_2$ ), 63.1 (CH), 61.7 ( $CH_2$ ), 39.6 ( $CH_2$ ), 36.5 ( $CH_2$ ), 35.2 (C), 34.8 ( $CH_2$ ), 27.9 (CH), 21.0 ( $CH_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV,  $Me_2Si$ , 100/2/10-270/10/0,  $t_R = 17.8$  min),  $m/z$  (%) = 291 ( $M^+$ , 2), 231 ( $C_{15}H_{22}NO^+$ , 16), 204 ( $C_{13}H_{18}NO^+$ , 7), 135 ( $C_{10}H_{15}^+$ , 100), 107 (5), 93 (12), 79 (17), 43 ( $C_2H_3O^+$ , 56); **IR** ( $\nu[cm^{-1}]$ ) = 2905s, 2851m, 1740s, 1651s, 1474w, 1454m, 1366m, 1346w, 1231s, 1184w, 1103w, 1045w, 984w, 968w, 914w, 814w, 633m, 606m;  **$R_f$**  = 0.36 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 1:1).

### (S)-2-(2-Adamantyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)ethanol (**1-36**)

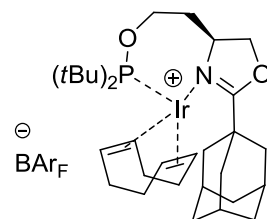


A mixture of acetate **1-35** (280 mg, 0.96 mmol, 1.00 eq.) and potassium carbonate (146 mg, 1.06 mmol, 1.10 eq.) in methanol (20 mL) was stirred at 20 °C for 5 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and 1 N HCl was added until a pH = 7 was reached. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography ( $SiO_2$ ,  $2.0 \times 10$  cm, cyclohexane : EtOAc; 10 : 1 to 1 : 1 to 0 : 1). The title compound **1-36** was isolated as a colorless solid (197 mg, 0.79 mmol, 82%).

**Elemental Analysis** for  $C_{15}H_{23}NO_2$  (249.35 g/mol), calc.: C, 72.25; H, 9.30; found: C, 71.94; H, 9.09; **m.p.**: 80-81 °C;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 4.34 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.23-4.15 (m, 1H, CH), 4.02 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 3.93-3.87 (m, 1H,  $CH_2$ ), 3.80 (t,  $^3J_{HH} = 8.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.00 (s<sub>br</sub>, 3H, CH), 1.87-1.67 (m, 12H, Ad, 2H,  $CH_2$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 174.0 (OCN), 72.6 ( $CH_2$ ), 66.0 (CH),

62.0 (CH), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (C), 27.9 (CH); **GC-MS** (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R</sub> = 17.5 min), *m/z* (%) 250 (M<sup>+</sup>, 1), 221 (1), 180 (100), 135 (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub><sup>+</sup>, 60), 107 (10), 93 (22), 79 (36), 67 (14), 41 (45); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3225m, 2909s, 2851s, 1651s, 1474w, 1454w, 1431w, 1358w, 1331m, 1285w, 1256w, 1231m, 1184w, 1103w, 1072s, 1061s, 1045w, 1014w, 980m, 959m, 949m, 922w, 814w, 717m, 702m, 679m, 644w; **R<sub>f</sub>** = 0.10 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 1:1) [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -44.4 (c = 1.03, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-2-adamantyl-4-(2-(di-*tert*-butylphosphinoxy)ethyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (1-37)**



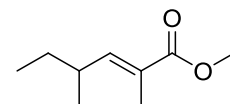
A 50 mL Schlenk tube with a magnetic stirrer and a ground glass stopper were dried in an oven over night. The glassware was assembled hot and cooled down under vacuum. The flask was backfilled with argon and the alcohol (50.4 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) was added. The Schlenk flask was evacuated again and backfilled with argon. The glass stopper was exchanged with a rubber septum and 0.9 mL of THF (dry, degassed) and 0.1 mL of DMF (dry, degassed) were added. To this solution was added the chlorophosphine (40.7 mg, 0.23 mmol, 1.11 eq). The septum was removed and NaH (washed with pentane, 14.4 mg, 0.60 mmol, 3.00 eq) was added. A bubbler was put on top of the Schlenk flask and the mixture was stirred for 13 h at room temperature. A slight stream of argon was maintained during this time. The reaction progress was checked by <sup>31</sup>P-NMR by addition of 0.3 mL of the reaction mixture to 0.2 mL of C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> in a NMR tube sealed with a rubber septum (argon atmosphere). The NMR showed full conversion of the *t*Bu<sub>2</sub>PCl and the sample was injected back into 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*<sup>®</sup> (h×d, 3 cm×2 cm). Vacuum was applied (from the connection Schlenk flask/Schlenk line). When the final vacuum was reached (10<sup>-1</sup> 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*<sup>®</sup> plug, the reaction flask was rinsed 3 times with 2 mL

of toluene and the *Celite*<sup>®</sup> plug was rinsed with another 5 mL of toluene (a slight underpressure is 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 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. To a two necked round bottom flask (50 mL) equipped with a refluxcondenser, and a bubbler with connection to a Schlenk line and a magnetic stirrer [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (67.9 mg, 0.10 mmol, 0.50 eq) was added. Vacuum was applied and the system was backfilled with argon. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added and the mixture was stirred until all [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> was dissolved. Then the ligand-solution was added and the reaction flask was rinsed 3 times with 0.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the mixture was heated to reflux for one hour. The reaction progress was checked by <sup>31</sup>P-NMR by addition of 0.3 mL of the reaction mixture to 0.2 mL of CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in a NMR tube. The NMR showed full conversion of the ligand and the sample was injected back into the reaction mixture. NaBAr<sub>F</sub> (269 mg, 0.30 mmol, 1.50 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 (50 mL) containing a mixture of 1 g silica gel and 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The reaction flask was rinsed with 3×2 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> the solvent was removed on a rotary evaporator and the product coated on silica was dried at 10<sup>-1</sup> mbar for 30 min. This material was then loaded on a silica gel column (h×d, 18 cm×2.5 cm, diethyl ether) and the column was eluted with diethyl ether until the product started to elute from the column. Then the eluent was changed to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and iridium complex was eluted from the column. Hexane was added to the fraction containing the iridium complex and the solvent was slowly concentrated on a rotary evaporator. During this process the complex started to crystallize. When the solvent was concentrated to 15 mL, the mother liquor was decanted and the residue was washed with 5 mL of hexane and dried under vacuum (10<sup>-1</sup> mbar) for one hour. The product was obtained as an orange solid (50.0 mg, 0.03 mmol, 16% (based on the alcohol)).

**Elemental Analysis** for C<sub>63</sub>H<sub>64</sub>BF<sub>24</sub>IrNO<sub>2</sub>P (1557.15 g/mol); calc.: C, 48.60; H, 4.14, N, 0.90; found: C, 48.32; H, 4.08, N, 0.80; m.p.: 113-115 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.73 (s<sub>br</sub>, 8H, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 7.57 (s<sub>br</sub>, 4H, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 5.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 4.88-4.82 (m, 1H, CH), 4.24-4.06 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 3.21 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.50-1.97 (m, 14H), 1.90-1.65 (m, 9H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.48 (d, *J*<sub>PH</sub> = 13.1 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.28 (d, *J*<sub>PH</sub> = 13.9 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125.8 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 295 K): δ (ppm) 181.6 (NCO), 162.3 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>BC</sub> = 49.8 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> C<sub>Ar</sub>), 135.3 (br, 8C, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 129.4 (qq, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 31.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>BC</sub> = 3.6 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 125.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> =

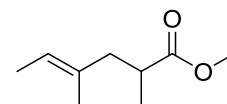
272 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 118.0 (sept, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.0 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> HC<sub>Ar</sub>), 91.6 (CH<sub>CO</sub>D), 82.4 (CH<sub>2</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>), 72.1 (CH<sub>CO</sub>D), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 65.9 (CH<sub>CO</sub>D), 58.5 (CH<sub>CO</sub>D), 42.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 19.9 Hz, C), 42.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 20.8 Hz, C), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2,CO</sub>D), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (C), 31.3 (CH<sub>2,CO</sub>D), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH), 26.1 (CH<sub>2,CO</sub>D), 24.7 (CH<sub>2,CO</sub>D); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ = 144 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 4.2 Hz.); +ESI-MS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 694 ([M-BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); IR (ν̄ [cm<sup>-1</sup>]) 2925m, 2881m, 2858w, 2834m, 1604m, 1509s, 1454m, 1446m, 1289m, 1241s, 1174m, 1086s, 1036m, 953w, 829m, 631w, 609w; R<sub>f</sub> 0.84 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +83.4 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee).

**(E)-Methyl 2,4-dimethylhex-2-enoate (1-38a)**<sup>[8]</sup>



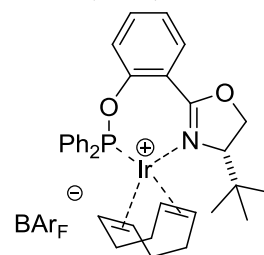
Wittig-Horner reagent (2.14 g, 9.59 mmol, 1.00 eq.) was added at 0 °C to a suspension of NaH (564 mg, 9.59 mmol, 2.45 eq.) in DME (50 mL) with the evolution of hydrogen gas. After stirring this mixture for 1 h at room temperature, a solution of aldehyde (785 mg, 9.11 mmol, 0.95 eq.) in DME (25 mL) was added. Immediately, the suspension became a clear solution, while a sticky material precipitated. Stirring was continued for 1 h at room temperature. To the reaction mixture was then added a sat. aq solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL), followed by extraction with MTBE (3 × 50 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated on a rotary evaporator. The residue was distilled by bulb-to-bulb distillation at room temperature (2.4 × 10<sup>-1</sup> mbar) to afford the desired product as a colorless oil (1.23 g, 7.87 mmol, 82%). E/Z-ratio of 2.6:1. The desired E-isomer was separated by flash-column chromatography (silica gel, h × d: 18 cm × 2.5 cm, hexane:ethyl acetate, 20:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 5.66 (dq, J = 10.0, 1.4 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.00 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 1.89 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38-1.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 168.9 (CO), 148.2 (C=CH), 126.2 (C), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 34.9 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH), 12.6 (CH<sub>3</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.29 (silica gel, n-hexane:EtOAc, 10:1);

**(E)-Methyl 2,4-dimethylhex-4-enoate (1-38b)**<sup>[9]</sup>

Methyl propionate (41 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (5 mL) and cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . NaHMDS (130 mg, 0.71 mmol, 1.50 eq.) was added over a period of 15 minutes and the solution is stirred for one hour. The bromine **1-129** (70 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq.) was added slowly at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the solution was stirred for 14 h at room temperature. After addition of sat NaHCO<sub>3</sub> solution the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL), washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> solution, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the organic solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 15 cm, cyclohexane : EtOAc; 10 : 1). to obtain the desired product **1-38b** (25 mg, 0.16 mmol, 34%).

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (156.22 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 2.67-2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41-1.39 (m, 1H, CH), 1.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 206.0, 171.1, 162.2, 52.4, 52.3, 34.7, 26.9, 12.9, 7.7.

**(η<sup>4</sup>-1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-4-tert-butyl-2-(2-(diphenylphosphinoxy)phenyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (1-42)**<sup>[7]</sup>

A 10 mL Schlenk flask under argon was charged with Phenol **1-40** (110 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and degassed Et<sub>2</sub>O (4 mL) was added. At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and vigorous stirring *n*-BuLi (0.35 mL, 1.6M in *n*-hexane, 1.10 eq.) was added dropwise. After 10 minutes at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction was warmed slowly to 0 °C. The color of the solution changed from colorless to yellow and finally to pink. Ph<sub>2</sub>PCl (143 mg, 0.65 mmol, 1.30 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed slowly to room temperature and stirred for 14 h. A colorless precipitate was formed. Upon control-experiment (<sup>31</sup>P-NMR) the reaction mixture was filtered over a Chromafil<sup>®</sup> O-20/15 MS filter under an argon atmosphere. The solvent was removed under vacuum and the residue was resolved in degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A 50 mL 2-neck flask with a



reflux condenser equipped with a two-tap Schlenk adaptor connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold was charged with  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (168 mg, 0.25 mmol, 0.50 eq.) and degassed  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). The ligand-solution was slowly added dropwise. The mixture was refluxed for 1 h. Then  $\text{NaBAr}_F$  (532 mg, 0.60 mmol, 1.20 eq.) was added and stirred for 30 minutes. Silica gel was added to the solution and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with MTBE first and then with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . To the fraction *n*-hexane was added and the solvent was slowly reduced *in vacuo*. Upon crystallization the mother liquor was decanted off and the crystals were washed with *n*-hexane ( $3 \times 5$  mL). The orange crystals were dried under high vacuum (299 mg, 0.19 mmol, 38%).

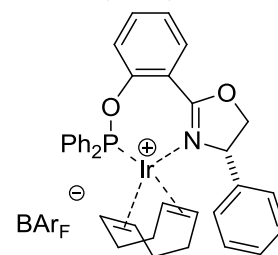
Chemical shift for reaction control:

Ligand:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) 111.9 (s)

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{65}\text{H}_{50}\text{BF}_{24}\text{IrNO}_2\text{P}$  (1567.06 g/mol); calc.: C, 49.82; H, 3.22; N, 0.89; found: C, 49.73; H, 3.35; N, 1.02; **m.p.**: 172-174 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (500.1 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.99 (dd,  $J = 8.1, 10.7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.85 (d,  $J = 7.82$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (s<sub>br</sub>, 8H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ ), 7.74-7.67 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (s<sub>br</sub>, 4H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ ), 7.58-7.00 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.44-7.38 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.02 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 10.0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.28-5.22 (m, 1H, COD-CH), 5.04-4.96 (m, 1H, COD-CH), 4.62-4.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.13 (dd,  $J = 5.8, 9.8$  Hz, 1H, CH), 3.70 (m, 1H, COD-CH), 2.99 (m, 1H, COD-CH), 2.61-2.51 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 2.50-2.41 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 2.41-2.33 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 2.32-2.22 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 2.12-2.04 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 1.97-1.88 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 1.81-1.70 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.47 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 0.80 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 167.5 (N=CO), 161.4 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 49.9$  Hz, 4C,  $\text{BAr}_F$  quart. C *ipso* to B), 149.2 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 5.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.4 (br, 8C;  $\text{BAr}_F$  *ortho* CH), 133.8 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 1.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.6 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 2.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.5 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 1.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 11.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 13.1$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 1.8$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 64$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 49$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 11.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (qq,  $^2J_{\text{FC}} = 31.4$  Hz,  $^3J_{\text{BC}} = 2.7$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_F$  C *ipso* to  $\text{CF}_3$ ), 128.0 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 10.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.2 (d,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.2 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 272$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_F$   $\text{CF}_3$ ), 119.4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 3.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.1 (sept,  $^3J_{\text{FC}} = 3.4$  Hz, 4C,  $\text{BAr}_F$  *para* CH), 100.6 (d,  $J = 12.5$  Hz, COD-CH), 96.4 (d,  $J = 14.2$  Hz, COD-CH), 77.2 (CH), 69.7 ( $\text{CH}_2$ ), 66.4 (COD-CH), 62.4 (COD-CH), 36.0 (d,  $J = 3.8$  Hz, COD- $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 32.0 (d,  $J = 1.8$  Hz, COD- $\text{CH}_2$ ), 27.9 (COD- $\text{CH}_2$ ),

25.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.7 (COD-CH<sub>2</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ (ppm) 132.4 (s); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ (ppm) –63.1 (s); MS (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 704 ([M–BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); IR (ν̃ [cm<sup>-1</sup>]) 2974w, 1622w, 1610w, 1494w, 1439w, 1386w, 1351s, 1272s, 1224w, 1159m, 1121s, 1106s, 1089s, 962w, 931w, 883m, 838m, 771m, 745w, 725w, 716m, 681m; R<sub>f</sub> 0.85 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +25.5 (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee).

**(η<sup>4</sup>-1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-2-(2-(diphenylphosphinoxy)phenyl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (1-43)<sup>[7]</sup>**



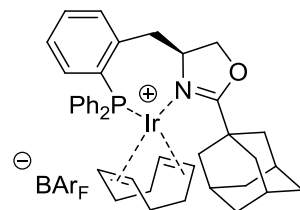
A 10 mL Schlenk flask under argon was charged with Phenol **1-41** (100 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) and degassed Et<sub>2</sub>O (4 mL) was added. At –78 °C and vigorous stirring *n*-BuLi (0.29 mL, 1.6M in *n*-hexane, 1.10 eq.) was added dropwise. After 10 minutes at –78 °C, the reaction was warmed slowly to 0 °C. The color of the solution changed from colorless to yellow and finally to pink. Ph<sub>2</sub>PCl (120 mg, 0.54 mmol, 1.30 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed slowly to room temperature and stirred for 14 h. A colorless precipitate was formed. Upon control-experiment (<sup>31</sup>P-NMR) the reaction mixture was filtered over a Chromafil<sup>®</sup> O-20/15 MS filter under an argon atmosphere. The solvent was removed under vacuum and the residue was resolved in degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A 50 mL 2-neck flask with a reflux condenser equipped with a two-tap Schlenk adaptor connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold was charged with [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (140 mg, 0.21 mmol, 0.50 eq.) and degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). The ligand-solution was slowly added dropwise. The mixture was refluxed for 1 h. Then NaBAr<sub>F</sub> (445 mg, 0.50 mmol, 1.20 eq.) was added and stirred for 30 minutes. Silica gel was added to the solution and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with MTBE first and then with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. To the fraction *n*-hexane was added and the solvent was slowly reduced *in vacuo*. Upon crystallization the mother liquor was decanted off and the crystals were washed with *n*-hexane (3 × 5 mL). The orange crystals were dried under high vacuum (341 mg, 0.21 mmol, 51%).

Chemical shift for reaction control:

Ligand:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) 113.0 (s)

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{67}\text{H}_{46}\text{BF}_{24}\text{IrNO}_2\text{P}$  (1587.04 g/mol); calc.: C, 50.71; H, 2.92; N, 0.88; found: C, 50.76; H, 2.92; N, 0.76; **m.p.**: 74–75 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (400.1 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.73 (m<sub>c</sub>, 8H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ ), 7.71–7.61 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (s<sub>br</sub>, 4H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ ), 7.53–7.43 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.42–7.36 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.21–7.15 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.01–6.81 (m, 7H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.52–5.34 (m, 3H, COD-CH/CH<sub>2</sub>), 5.05–4.93 (m, 1H, COD-CH), 4.54 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, 1H, CH), 3.03–2.96 (m, 1H, COD-CH), 2.79 (m<sub>c</sub>, 1H, COD-CH), 2.52–2.15 (m, 4H, COD-CH<sub>2</sub>), 2.08–1.97 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.96–1.85 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.83–1.71 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.54–1.44 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 161.3 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 49.9$  Hz,  $\text{BAr}_F\text{ BC}_{\text{Ar}}$ ), 134.4 (br, 4C,  $\text{BAr}_F\text{ HC}_{\text{Ar}}$ ), 132.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.9$  Hz,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.0$  Hz,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 131.8, 131.7, 130.9, 130.2, 129.5, 128.4 (qq,  $^2J_{\text{CF}} = 31.6$  Hz,  $^3J_{\text{BC}} = 2.8$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_F\text{ HC}_{\text{Ar}}$ ), 125.8, 125.7, 124.2 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 272$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_F\text{ CF}$ ), 117.0 (sept,  $^3J_{\text{CF}} = 3.9$  Hz, 4C,  $\text{BAr}_F\text{ HC}_{\text{Ar}}$ ), 100.0, 76.1, 70.7, 48.6, 26.3;  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) 131.8 (s);  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) –63.1 (s); **MS** (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , m/e): 724 ( $[\text{M}-\text{BAr}_F]^+$ , 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2975w, 2925w, 1612w, 1598w, 1543w, 1492w, 1436w, 1386w, 1352s, 1273s, 1117s<sub>br</sub>, 998w, 933w, 882m, 838m, 818w, 771w, 712m, 693m, 682s, 668; **R<sub>f</sub>** 0.85 (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +40.3$  (c 0.94,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-2-adamantyl-4-(2-(diphenylphosphino)benzyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (1-44a)**

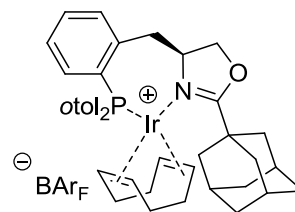


A 50 mL 2-neck flask with a reflux condenser equipped with a two-tap Schlenk adaptor connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold was charged with  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (27 mg, 0.21 mmol, 0.50 eq.) and degassed  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). **1-49a** (39 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), added dropwise to the reaction mixture and refluxed for 1 h. Upon cooling to room temperature  $\text{NaBAr}_F$  (86 mg, 0.10 mmol, 1.20 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. Silica gel was added to the solution and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography eluting

with MTBE first and then with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Upon crystallization the mother liquor was decanted off and the crystals were washed with *n*-hexane ( $3 \times 1$  mL). The orange crystals were dried under high vacuum (103 mg, 0.06 mmol, 78%).

**Elemental Analysis** for.  $\text{C}_{72}\text{H}_{58}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$  (1643.20 g/mol); calc.: C, 52.63; H, 3.56; N, 0.85; found: C, 52.73; H, 3.68; N, 1.02; **m.p.:** 187-188 °C;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.75-7.71 (m, 8H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ ), 7.71-7.64 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.60-7.54 (s<sub>br</sub>, 4H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ , m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.54-7.47 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.47-7.33 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.32-7.24 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.60-4.44 (m, 3H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.73 (dd,  $J = 5.5, 14.9$  Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.41 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.02 (s<sub>br</sub>, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.81 (s<sub>br</sub>, 6H), 1.77 (s<sub>br</sub>, 3H) 1.70-1.58 (m, 4H), 1.34-1.21 (m, 1H);  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 178.8 (NCO), 162.3 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 49.9$  Hz, 4C,  $\text{BAr}_F$  quart. C *ipso* to B), 137.8 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 12.8$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 135.3 (s<sub>br</sub>, 8C;  $\text{BAr}_F$  *ortho* CH), 135.0 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 10.4$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 132.7 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 8.0$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 132.4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 3.8$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 131.7 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 48.1$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 129.9 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 10.4$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 129.7 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 10.0$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (qq,  $^2J_{\text{FC}} = 31.8$  Hz,  $^3J_{\text{BC}} = 1.8$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_F$  C *ipso* to  $\text{CF}_3$ ), 129.0 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 7.0$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 49.9$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 125.1 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 273$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_F$   $\text{CF}_3$ ), 118.0 (sept,  $^3J_{\text{FC}} = 4.1$  Hz, 4C,  $\text{BAr}_F$  *para* CH), 93.2 (d,  $J = 8.8$  Hz, CH), 85.2 (d,  $J = 17.1$  Hz, CH), 71.6 ( $\text{CH}_2$ ), 70.6 (CH), 65.3 (CH), 65.6 (CH), 39.9 (Ad- $\text{CH}_2$ ), 39.1 (d,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 36.5 (Ad- $\text{CH}_2$ ), 35.0 (d,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 (Ad-CH), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 12.9 (s);  **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -62.6 (s); **MS** (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , m/e): 780 ( $[\text{M}-\text{BAr}_F]^+$ , 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2916w, 2912w, 2854w, 1597w, 1480w, 1468w, 1453w, 1436w, 1353s, 1273s, 1239w, 1159m, 1117s, 1094s, 1018w, 885m, 839m, 745w, 712m, 696m, 682s, 668s;  **$R_f$**  0.74 (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$[\alpha]_D^{20}$**  -36.5 (*c* 1.03,  $\text{CHCl}_3$ , >99% *ee*).

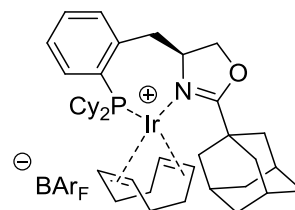
**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-2-adamantyl-4-(2-(dio-tolylphosphino)benzyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (1-44b)**



A 10 mL Schlenk flask under argon was charged with bromide **1-45b** (50 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) and degassed THF (1.5 mL) was added. At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and vigorous stirring *n*-BuLi (0.10 mL, 1.6M in *n*-hexane, 1.10 eq.) was added dropwise. After 10 minutes at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , *o*tol<sub>2</sub>PCl (39.6 mg, 0.15 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, then warmed slowly to room temperature and stirred for 14 h. Upon control-experiment (<sup>31</sup>P-NMR) the solvent was removed under vacuum. The residue was filtered over dry silica gel (3 × 2 cm) under argon in a Schlenk-tube with a frit. The silica plug was then eluted with dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 4 mL). After removal of the solvent under vacuum a colorless foam was obtained. A 25 mL 2-neck flask with a reflux condenser equipped with a two-tap Schlenk adaptor connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold was charged with [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (45 mg, 0.07 mmol, 0.50 eq.) and degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). The colorless foam was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), added dropwise to the reaction mixture and refluxed for 1 h. Upon cooling to room temperature NaBAR<sub>F</sub> (142 mg, 0.16 mmol, 1.20 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. Silica gel was added to the solution and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with MTBE first and then with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Upon crystallization the mother liquor was decanted off and the crystals were washed with *n*-hexane (3 × 1 mL). The orange crystals were dried under high vacuum (13 mg, 3.59 μmol, 6%).

C<sub>75</sub>H<sub>62</sub>BF<sub>24</sub>IrNOP (1672.45 g/mol); **m.p.**: 183-186 °C; not enough material for measuring a interpretable <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR. Due to the weak results in hydrogenation the catalyst was not resynthesized. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 13.6 (s); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -63.1 (s); **MS** (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 808 ([M-BAR<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2919w, 2909w, 2874w, 1596w, 1482w, 1469w, 1451w, 1436w, 1355s, 1271s, 1156m, 1112s, 1095s, 1021w, 888m, 841m, 739w, 707m, 699m; **R<sub>f</sub>** 0.83 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-2-adamantyl-4-(2-(dicyclohexylphosphino)benzyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (**1-44c**)**

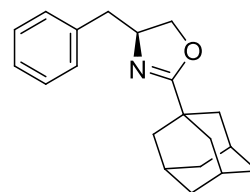


A 10 mL Schlenk flask under argon was charged with bromide **1-45c** (50 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) and degassed THF (1.5 mL) was added. At  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and vigorous stirring *n*-BuLi (0.10 mL, 1.6M in *n*-hexane, 1.10 eq.) was added dropwise. After 10 minutes at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{Cy}_2\text{PCl}$  (34.2 mg, 0.15 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h, then warmed slowly to room temperature and stirred for 14 h. Upon control-experiment ( $^{31}\text{P}$ -NMR) the solvent was removed under vacuum. The residue was filtered over dry silica gel ( $3 \times 2\text{ cm}$ ) under argon in a Schlenk-tube with a frit. The silica plug was then eluted with dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 4\text{ mL}$ ). After removal of the solvent under vacuum a colorless foam was obtained. A 25 mL 2-neck flask with a reflux condenser equipped with a two-tap Schlenk adaptor connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold was charged with  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (45 mg, 0.07 mmol, 0.50 eq.) and degassed  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). The colorless foam was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), added dropwise to the reaction mixture and refluxed for 1 h. Upon cooling to room temperature  $\text{NaBAr}_\text{F}$  (142 mg, 0.16 mmol, 1.20 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. Silica gel was added to the solution and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with MTBE first and then with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Upon crystallization the mother liquor was decanted off and the crystals were washed with *n*-hexane ( $3 \times 1\text{ mL}$ ). The orange crystals were dried under high vacuum (101 mg, 0.06 mmol, 46%).

**Elemental Analysis** for.  $\text{C}_{72}\text{H}_{70}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$  (1655.30 g/mol); calc.: C, 52.24; H, 4.26; N, 0.85; found: C, 52.21; H, 4.33; N, 0.90; **m.p.**: 170-171  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.73 (s<sub>br</sub>, 8H,  $\text{BAr}_\text{F-H}$ ), 7.56 (s<sub>br</sub>, 4H,  $\text{BAr}_\text{F-H}$ ), 7.48-7.35 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.27-7.20 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.92 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 4.81 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 4.50 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 4.44 (dd,  $J = 8.5, 10.4\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.34 (dd,  $J = 4.2, 14.7\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (t,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82-3.71 (m, 2H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.74 (dd,  $J = 1.1, 14.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.53 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.44-2.10 (m, 5H), 2.02-1.22 (m, 36H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.71-0.57 (m, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 177.5 (NCO), 161.3 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 49.7\text{ Hz}$ , 4C,  $\text{BAr}_\text{F}$  quart. C *ipso* to B), 137.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.4\text{ Hz}$ ,  $C_{\text{Ar}}$ ), 134.4 (s<sub>br</sub>, 8C;  $\text{BAr}_\text{F}$  *ortho* CH), 132.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 7.9\text{ Hz}$ ,  $C_{\text{Ar}}$ ), 130.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 1.5\text{ Hz}$ ,  $C_{\text{Ar}}$ ), 130.5 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.0\text{ Hz}$ ,  $C_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (qq,  $^2J_{\text{FC}} =$

31.6 Hz,  $^3J_{BC} = 2.9$  Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> *C ipso* to CF<sub>3</sub>), 128.2 (d,  $J_{PC} = 3.1$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 127.7 (d,  $J_{PC} = 6.1$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 124.2 (q,  $^1J_{FC} = 273$  Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 118.0 (sept,  $^3J_{FC} = 3.8$  Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> *para* CH), 88.7, 82.6, 72.0, 68.2, 66.9, 66.0, 58.0, 48.6, 38.1, 36.7, 36.4, 35.8, 35.3, 35.0, 34.8, 34.6, 31.7, 30.7, 30.0, 28.2, 27.7, 27.1, 27.0, 26.8, 26.2, 26.3, 26.0, 25.5;  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  (ppm) 9.1 (s);  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  (ppm) -63.1 (s); MS (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 792 ([M-BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2936m, 2858w, 1597m, 1454w, 1353s, 1272s, 1159m, 1118s, 1082m, 1060w, 997w, 974w, 929w, 885m, 839m, 756w, 744w, 711m, 682s, 667s; *R*<sub>f</sub> 0.75 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -69.3$  (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

#### (S)-4-Benzyl-2-adamantyl-4,5-dihydrooxazole (1-45a)

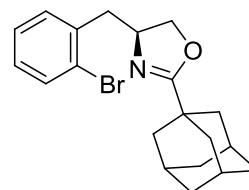


An oven-dried 25 mL Schlenk flask under argon was charged with amidoalcohol **1-46a** (1.60 g, 5.10 mmol, 1.00 eq.) and cooled to 0 °C. To the stirred amidoalcohol precooled thionylchloride (3.00 mL, 40.8 mmol, 8.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 h. Then thionylchloride was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and slowly dropped to an aqueous solution of sodium carbonate. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the crude product as a colorless oil. Purification of the residue by column chromatography (silica gel, h×d: 15 cm×6.5 cm, hexane:ethyl acetate, 1:1) afforded the desired product as a colorless viscous oil (1.46 g, 4.96 mmol, 97%).

**Elemental Analysis** for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO (295.42 g/mol); calc.: C, 81.31; H, 8.53; found: C, 79.67; H, 8.56;  $^1\text{H}$ -NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.32-7.25 (m, 2 H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.23-7.17 (m, 3 H, *H*<sub>Ar</sub>), 4.38-4.29 (m, 1H, NCH), 4.08 (dd, *J* = 8.5, 9.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.92 (dd, *J* = 6.9, 8.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.09 (dd, *J* = 4.5, 13.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.03-1.97 (m, 3H, CH), 1.90-1.81 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.74-1.68 (m, 6H, CH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 173.7 (N=CO), 137.9 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (HC<sub>Ar</sub>), 128.4 (HC<sub>Ar</sub>), 126.4 (HC<sub>Ar</sub>), 71.0 (OCH<sub>2</sub>), 66.7 (NCH), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 35.1

(C), 27.9 (CH); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 296 ( $M^+$ , 100), 204 (11), 135 (23), 91 (15); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2903m, 2849w, 1704w, 1652s, 1451m, 1344w, 1270w, 1229m, 1100w, 1056m, 1031m, 985m, 967s, 920w, 811w, 751w, 700s, 681w;  $R_f$  0.61 (silica gel, ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{20}$   $-4.6$  ( $c$  1.18,  $\text{CHCl}_3$ ,  $>99\%$   $ee$ ).

**(S)-4-(2-Bromobenzyl)-2-adamantyl-4,5-dihydrooxazole (1-45b)**



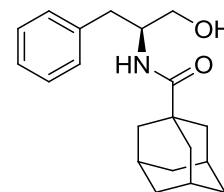
An oven-dried 25 mL Schlenk flask under argon was charged with amidoalcohol **1-46b** (840 mg, 2.14 mmol, 1.00 eq.) and cooled to 0 °C. To the stirred amidoalcohol precooled thionylchloride (3.00 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 h. Then thionylchloride was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and slowly dropped to an aqueous solution of sodium carbonate. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the crude product as a colorless oil. Purification of the residue by column chromatography (silica gel, hxd: 15 cm $\times$ 6.5 cm, hexane:ethyl acetate, 1:1) afforded the desired product as a colorless solid (799 mg, 2.07 mmol, 97%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}$  (374.31 g/mol); calc.: C, 64.17; H, 6.46; N, 3.74; found: C, 64.00; H, 6.46; N, 3.86; **m.p.**: 61-62 °C;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31-7.25 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.10 (ddd,  $J = 2.4, 6.7$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.38 (tdd,  $J = 6.9, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 4.13 (dd,  $J = 7.0, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (dd,  $J = 7.0, 8.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.04 (dd,  $J = 6.6, 13.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 (dd,  $J = 7.1, 13.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.99 ( $s_{\text{br}}$ , 3H,  $\text{CH}$ ), 1.91-1.82 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.78-1.68 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 172.8 (C), 137.6 (C), 132.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 131.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 124.4 ( $\text{BrC}_{\text{Ar}}$ ), 70.7 ( $\text{CH}_2$ ), 65.1 (CH), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 (C), 27.8 (CH); **MS** (FAB)  $m/z$  (%) 376 ( $M^+$ , 89), 374 ( $M^+$ , 100), 204 (17), 154 (16), 135 (31), 91 (9); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2930m, 2900s, 2883s, 2851m, 2844m, 1703w, 1657s, 1652s, 1635w, 1466w, 1449w, 1436w, 1342w, 1310w, 1265w, 1227m, 1057s, 1017s, 987m,



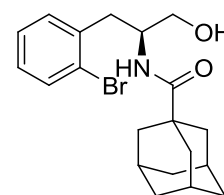
968s, 918s, 814w, 759s, 737m, 656s;  $R_f$  0.34 (silica gel, *n*-hexane:EtOAc, 4:1);  $[\alpha]_D^{20}$  -20.1 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

**(S)-N-(1-Hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)adamantylcarboxamide (1-46a)**



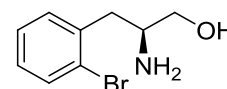
Adamantane-1-carbonyl chloride (1.45 g, 7.27 mmol, 1.10 eq.) and (S)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (1.00 g, 6.61 mmol, 1.00 eq.) were suspended in MeOH (15 mL). Triethylamine (2.80 mL, 19.8 mmol, 3.00 eq.) was added at 0 °C and stirred for 3 h at this temperature. Upon completion MeOH was removed in vacuo to afford a white solid. The residue was dissolved in EtOAc/H<sub>2</sub>O (50/20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent in vacuo afforded the crude product as a colorless solid. Filtration over silica gel with ethyl acetate afforded the title compound as colorless solid (2.06 g, 6.57 mmol, >99%).

**Elemental Analysis** for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (313.43 g/mol); calc.: C, 76.64; H, 8.68; N, 4.47; found: C, 76.53; H, 8.66; N, 4.25; **m.p.**: 107-109 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.34-7.18 (m, 5 H, *H*<sub>Ar</sub>), 5.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CNH), 4.18-4.08 (m, 1H, NCH), 3.68 (dd, *J* = 3.4, 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (dd, *J* = 5.5, 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.44-3.04 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 2.91 (dd, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.82 (dd, *J* = 7.8, 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.99 (s<sub>br</sub>, 3H, CH), 1.73 (s<sub>br</sub>, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (dd, *J* = 11.8, 16.8 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 179.0 (N=CO), 137.6 (*C*<sub>Ar</sub>), 129.2 (*HC*<sub>Ar</sub>), 128.6 (*HC*<sub>Ar</sub>), 126.7 (*HC*<sub>Ar</sub>), 64.9 (HOCH<sub>2</sub>), 52.8 (NCH), 40.6 (*C*), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (ArCH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH); **MS** (FAB) *m/z* (%) 314 (M<sup>+</sup>, 100), 135 (59), 91 (13); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3271w, 2902s, 2850m, 2360w, 1730m, 1616s, 1539s, 1447m, 1347m, 1289m, 1237w, 1125w, 1102w, 1078m, 1045s, 1024m, 980m, 748s, 702s;  $R_f$  0.41 (silica gel, ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{20}$  -23 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

**(S)-N-(1-(2-Bromophenyl)-3-hydroxypropan-2-yl)adamantylcarboxamide (1-46b)**

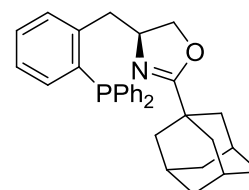
L-Bromphenylalaninol **1-47b** (1.15 g, 5.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and triethylamine (1.15 g, 5.00 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise at room temperature. Adamantane-1-carbonyl chloride (1.09 g, 5.50 mmol, 1.10 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 90 min. Upon cooling to room temperature the reaction was extracted with water/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 20$  mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. Removal of the solvent in vacuo afforded the crude product as a colorless solid. Filtration over silica gel with ethyl acetate afforded the title compound as colorless solid (1.51 g, 3.85 mmol, 77%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2$  (392.33 g/mol); calc.: C, 61.23; H, 6.68; N, 3.57; found: C, 61.31; H, 6.67; N, 3.65; **m.p.**: 148-150 °C;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.28 (dd,  $J = 0.8, 4.9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.15-7.08 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.87 (dd,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 4.15 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.68 (ddd,  $J = 3.5, 5.7, 11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (td,  $J = 5.7, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.07-2.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , 1H,  $\text{OH}$ ), 1.98 (s<sub>br</sub>, 3H,  $\text{CH}$ ), 1.75-1.63 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 178.2 (C), 137.4 (C), 132.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 124.3 ( $\text{BrC}_{\text{Ar}}$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 52.1 (CH), 40.1 (C), 37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 (CH); **MS** (FAB)  $m/z$  (%) 394 ( $\text{M}^+$ , 95), 392 ( $\text{M}^+$ , 100), 2252 (16), 135 (99), 91 (12), 79 (12); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3288m, 2902m, 2889m, 2848m, 1621s, 1544s, 1468m, 1436m, 1362w, 1343w, 1330m, 1315w, 1288m, 1265w, 1248w, 1189w, 1127w, 1095w, 1078w, 1043s, 1030s, 1016s, 980w, 942w, 923w, 905w, 871w, 817w, 746s, 719m, 676w, 658m;  **$R_f$**  0.42 (silica gel, EtOAc);  **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$**   $-35.5$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ , >99% *ee*).

**L-Bromophenylalaninol (1-47b)**

To a cooled solution (0 °C) of L-bromophenylalanin (4.00 g, 16.5 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous THF (100 mL) was added under argon a 1M BH<sub>3</sub>·THF solution (50 mL, 49.6 mmol, 3.00 eq.) in several portions. The mixture was stirred over night at reflux, and then, sodium hydroxide (10 g) in water (100 mL) was added and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Evaporation of the solvent afforded the crude compound as a white solid (3.58 g, 15.6 mmol, 94%).

**Elemental Analysis** for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrNO (230.10 g/mol); calc.: C, 46.98; H, 5.26; N, 6.09; found: C, 46.85; H, 5.22; N, 6.08; **m.p.**: 132-133 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.30-7.23 (m, 2H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.11 (ddd, *J* = 2.8, 6.3, 8.2 Hz, 1H, *H*<sub>Ar</sub>), 3.58 (dd, *J* = 3.8, 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.34 (dd, *J* = 7.2, 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (m, 1H, CH), 2.91 (dd, *J* = 5.5, 13.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.67 (dd, *J* = 8.2, 13.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 138.1 (C), 132.5 (HC<sub>Ar</sub>), 131.1 (HC<sub>Ar</sub>), 127.7 (HC<sub>Ar</sub>), 127.0 (HC<sub>Ar</sub>), 124.4 (BrC<sub>Ar</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH), 40.6 (CH<sub>2</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 232 (M<sup>+</sup>, 94), 230 (M<sup>+</sup>, 100), 137 (20), 136 (28), 77 (15), 60 (20); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3349m, 3292m, 3050w<sub>br</sub>, 2925w, 2910w, 2879m, 2815m, 2786m, 2779m, 2739m, 2713m, 2703m, 2603w, 1583m, 1463m, 1441m, 1434m, 1382w, 1363w, 1341w, 1298w, 1267w, 1229w, 1179w, 1120m, 1060s, 1041s, 1020s, 987s, 972s, 948s, 907m, 879m, 861m, 856m, 828m, 818m, 806w, 756s, 721s, 658s; **R<sub>f</sub>** 0.06 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 9:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -14.2 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

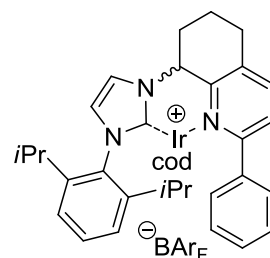
**(S)-2-Adamantyl-4-(2-(diphenylphosphino)benzyl)-4,5-dihydrooxazole (1-49a)**

A 10 mL Schlenk flask under argon was charged with bromide **1-45b** (50 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) and degassed THF (1.5 mL) was added. At -78 °C and vigorous stirring *n*-BuLi (0.10 mL, 1.6M in *n*-hexane, 1.10 eq.) was added dropwise. After 10 minutes at -78 °C,

Ph<sub>2</sub>PCl (32 mg, 0.15 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, then warmed slowly to room temperature and stirred for 3 h. Upon control-experiment (<sup>31</sup>P-NMR) the solvent was removed under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (silica gel, h×d: 15 cm×2.5 cm, hexane:ethyl acetate, 10:1). Pure **1-49a** was obtained as colorless solid (8 mg, 0.02 mmol, 12%).

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.37-7.21 (m, 12H, H<sub>Ar</sub>), 7.16-7.11 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.92-6.87 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.34 (tdd, *J* = 7.1, 9.2 Hz, 1H, NH), 4.05 (dd, *J* = 7.5, 8.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (dd, *J* = 7.5, 8.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (dd, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (dd, *J* = 7.3, 14.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s<sub>br</sub>, 3H, CH), 1.90-1.80 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.77-1.66 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 173.4 (C), 142.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 25.7 Hz, C), 137.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.4 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 137.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.4 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 136.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.7 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 134.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 7.1 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 134.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.8 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 134.0 (HC<sub>Ar</sub>), 130.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.1 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 129.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 14.7 Hz, C<sub>Ar</sub>), 129.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 14.5 Hz, C<sub>Ar</sub>), 128.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 1.4 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 128.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 1.5 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 127.0 (HC<sub>Ar</sub>), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.7 Hz, NCH), 39.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 19.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (C<sub>quart</sub>), 27.7 (CH); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -15.0 (s).

(η<sup>4</sup>-1,5-Cyclooctadiene)-{8-(3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (**1-58b**)

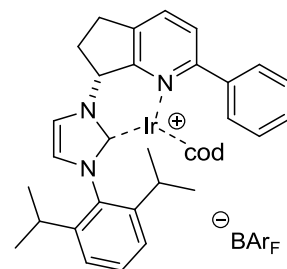


A solution of iodide **1-61** (46.0 mg, 13.7 μmol, 1.00 eq.) in DMF (0.5 mL) was added in one portion to 1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazole (39.0 mg, 17.1 μmol, 1.25 eq.) in DMF (0.5 mL) under argon at room temperature in a Young-tube. The reaction mixture was stirred and warmed to 80 °C for 19 h. Then the reaction was cooled to room temperature and diethylether was added. Upon cooling crystals were formed and the mother liquor was decanted off. These crystals of the desired compound **1-62** (12.0 mg, 2.13 μmol, 16%) were used without further purification in the next step.

To a suspension of **1-62** (10.0 mg, 18.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) and  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.00 mg, 8.90  $\mu\text{mol}$ , 0.50 eq.) in THF (1 mL) was added LiOtBu (0.05 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 20 h at 70  $^\circ\text{C}$  under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and  $\text{NaBAR}_\text{F}$  (24 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $2.5 \times 15$  cm, MTBE, then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). The desired compound was isolated as an orange solid (19 mg, 11.9  $\mu\text{mol}$ , 66%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{70}\text{H}_{57}\text{BF}_{24}\text{IrN}_3$  (1599.20 g/mol); calc.: C, 52.57; H, 3.59; N, 2.63; found: C, 52.80; H, 3.70; N, 2.73; **m.p.**: 88-90  $^\circ\text{C}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.74-7.68 (m, 8H,  $\text{BAR}_\text{F-H}$ ), 7.66-7.60 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.51 (sbr, 4H,  $\text{BAR}_\text{F-H}$ ), (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, NCH), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, NCH), 6.34 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH), 3.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, COD-CH), 3.60-3.52 (m, 1H, COD-CH), 3.49 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, COD-CH), 2.94-2.84 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.76-2.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CHiPr}$ ), 2.31 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CHiPr}$ ), 2.13-1.96 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ , COD-CH), 2.96-2.73 (m, 4H, COD- $\text{CH}_2$ ), 1.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34-1.24 (m, 2H, COD- $\text{CH}_2$ ), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06-0.92 (m, 2H, COD- $\text{CH}_2$ ), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 172.1 (NCN), 161.7 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 50.0$  Hz, 4C,  $\text{BAR}_\text{F}$  quart. C *ipso* to B), 160.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 150.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 140.4 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.8 (sbr, 8C;  $\text{BAR}_\text{F}$  *ortho* CH), 134.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.5 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (qq,  $^2J_{\text{FC}} = 31.5$  Hz,  $^3J_{\text{BC}} = 3.1$  Hz, 8C,  $\text{BAR}_\text{F}$  C *ipso* to  $\text{CF}_3$ ), 126.3 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 125.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{NHC}}$ ), 124.5 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 272$  Hz, 8C,  $\text{BAR}_\text{F}$   $\text{CF}_3$ ), 124.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 123.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 117.5 (sept,  $^3J_{\text{FC}} = 3.2$  Hz, 4C,  $\text{BAR}_\text{F}$  *para* CH), 116.1 ( $\text{CH}_{\text{NHC}}$ ), 88.3 (COD-CH), 77.3 (COD-CH), 61.2 (COD-CH), 60.7 (COD-CH), 58.6 (CH), 36.2 (COD- $\text{CH}_2$ ), 33.5 (COD- $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CHiPr}$ ), 28.5 ( $\text{CHiPr}$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.9 (COD- $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 (COD- $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ );  **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -62.7 (s); **MS** (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , m/e): 736 ( $[\text{M}-\text{BAR}_\text{F}]^+$ , 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2073w, 2939w, 2879w, 1468w, 1352m, 1271s, 1114s, 943w, 885m, 839m, 761w, 712s, 682s, 668s;  **$R_f$**  0.81 (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(R)-7-(3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((R)-1-58a<sub>i</sub>)**

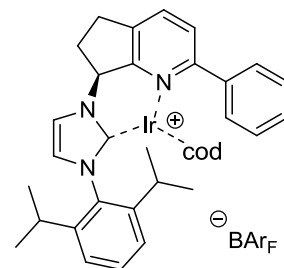


To a suspension of (*R*)-**1-68a<sub>i</sub>**<sup>1</sup> (270 mg, 0.52 mmol, 1.00 eq.) and [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (174 mg, 0.26 mmol, 0.50 eq.) in THF (10 mL) was added LiOtBu (0.78 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 20 h at 70 °C under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and NaBAR<sub>F</sub> (596 mg, 0.67 mmol, 1.30 eq.) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 15 cm, MTBE, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). The desired compound was isolated as an orange solid (373 mg, 0.24 mmol, 46%).

**Elemental Analysis** for C<sub>69</sub>H<sub>55</sub>BF<sub>24</sub>IrN<sub>3</sub> (1585.18 g/mol); calc.: C, 52.28; H, 3.50; N, 2.65; found: C, 52.53; H, 3.49; N, 2.59; **m.p.**: 85-87 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.75-7.65 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.72 (s<sub>br</sub>, 8H, BAR<sub>F</sub>-H), 7.65-7.48 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (s<sub>br</sub>, 4H, BAR<sub>F</sub>-H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH), 3.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, COD-CH), 3.47-3.38 (m, 2H, COD-CH), 3.17-3.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.03-2.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.87 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.56 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.22 (m, 2H, CH, COD-CH), 2.03-1.67 (m, 5H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13-1.00 (m, 2H, COD-CH<sub>2</sub>), 0.94-0.84 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 173.7 (C<sub>Ar</sub>), 161.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>BC</sub> = 49.7 Hz, 4C, BAR<sub>F</sub> quart. C *ipso* to B), 160.1 (C<sub>Ar</sub>), 157.5 (C<sub>Ar</sub>), 145.8 (C<sub>Ar</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>), 135.7 (HC<sub>Ar</sub>), 134.4 (s<sub>br</sub>, 8C; BAR<sub>F</sub> *ortho* CH), 134.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (HC<sub>Ar</sub>), 130.6 (HC<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 128.5 (qq, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 31.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BC</sub> = 2.7 Hz, 8C, BAR<sub>F</sub> C *ipso* to CF<sub>3</sub>), 127.6 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 126.2 (HC<sub>Ar</sub>), 125.5 (HC<sub>Ar</sub>), 124.3 (HC<sub>Ar</sub>), 124.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 272 Hz, 8C, BAR<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 123.5 (HC<sub>Ar</sub>), 117.2 (sept, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 3.8 Hz, 4C, BAR<sub>F</sub> *para* CH), 116.2 (HC<sub>Ar</sub>), 88.4 (COD-CH), 77.7 (COD-CH), 64.5 (CHN), 63.0 (COD-CH), 60.5 (COD-CH), 35.6 (COD-CH<sub>2</sub>), 32.5 (COD-CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 28.4 (COD-CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (COD-CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>); **<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (376

MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) –63.1 (s); **MS** (FAB)  $m/z$  (%) 722 (M<sup>+</sup>, 100), 610 (26), 568 (10); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2981w, 2880w, 1652m, 1460w, 1352m, 1273s, 1114s, 885m, 839m, 682s, 668s; **R<sub>f</sub>** 0.8 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $[\alpha]_D^{20} = +35.3$  (*c* 0.75, CHCl<sub>3</sub>).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-7-(3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((S)-1-58a<sub>i</sub>)**

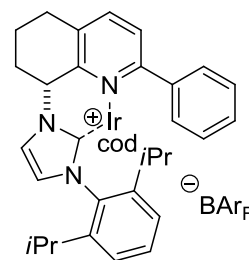


To a suspension of (S)-1-68a<sub>i</sub><sup>1</sup> (32 mg, 0.06 mmol, 1.00 eq.) and [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (21 mg, 0.03 mmol, 0.50 eq.) in THF (2 mL) was added LiOtBu (0.10 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 20 h at 70 °C under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and NaBARF (82 mg, 0.09 mmol, 1.50 eq.) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 15 cm, MTBE, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). The desired compound was isolated as an orange solid (62 mg, 0.04 mmol, 64%).

**Elemental Analysis** for C<sub>69</sub>H<sub>55</sub>BF<sub>24</sub>IrN<sub>3</sub> (1585.18 g/mol); calc.: C, 52.28; H, 3.50; N, 2.65; found: C, 52.53; H, 3.60; N, 2.64; **m.p.**: 85-87 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.75-7.65 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.72 (s<sub>br</sub>, 8H, BARF-H), 7.65-7.48 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (s<sub>br</sub>, 4H, BARF-H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH), 3.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, COD-CH), 3.47-3.38 (m, 2H, COD-CH), 3.17-3.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.03-2.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.87 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.56 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.22 (m, 2H, CH, COD-CH), 2.03-1.67 (m, 5H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13-1.00 (m, 2H, COD-CH<sub>2</sub>), 0.94-0.84 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 173.7 (C<sub>Ar</sub>), 161.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>BC</sub> = 49.7 Hz, 4C, BARF quart. C *ipso* to B), 160.1 (C<sub>Ar</sub>), 157.5 (C<sub>Ar</sub>), 145.8 (C<sub>Ar</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>), 135.7 (HC<sub>Ar</sub>), 134.4 (s<sub>br</sub>, 8C; BARF *ortho* CH), 134.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (HC<sub>Ar</sub>), 130.6 (HC<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 128.5 (qq, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 31.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BC</sub> = 2.7 Hz, 8C, BARF C

*ipso* to CF<sub>3</sub>), 127.6 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 126.2 (HC<sub>Ar</sub>), 125.5 (HC<sub>Ar</sub>), 124.3 (HC<sub>Ar</sub>), 124.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 272 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 123.5 (HC<sub>Ar</sub>), 117.2 (sept, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 3.8 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> *para* CH), 116.2 (HC<sub>Ar</sub>), 88.4 (COD-CH), 77.7 (COD-CH), 64.5 (CHN), 63.0 (COD-CH), 60.5 (COD-CH), 35.6 (COD-CH<sub>2</sub>), 32.5 (COD-CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 28.4 (COD-CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (COD-CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) –63.1 (s); **MS** (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 722 ([M–BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2968w, 2934w, 2880w, 1609w, 1458w, 1352s, 1273s, 1117s, 885m, 839m, 712m, 681s, 669s; **R<sub>f</sub>** 0.8 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –65.8 (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(R)-8-(3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((R)-1-58b<sub>i</sub>)**



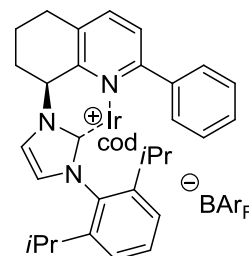
To a suspension of (*R*)-**1-58b<sub>i</sub>**<sup>1</sup> (25 mg, 0.04 mmol, 1.00 eq.) and [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (16 mg, 0.02 mmol, 0.50 eq.) in THF (1 mL) was added LiOtBu (0.07 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 20 h at 70 °C under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and NaBAr<sub>F</sub> (62 mg, 0.07 mmol, 1.50 eq.) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 15 cm, MTBE, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). The desired compound was isolated as an orange solid (33 mg, 0.02 mmol, 44%).

**Elemental Analysis** for C<sub>70</sub>H<sub>57</sub>BF<sub>24</sub>IrN<sub>3</sub> (1599.21 g/mol); calc.: C, 52.57; H, 3.59; N, 2.63; found: C, 52.87; H, 3.68; N, 2.80; **m.p.**: 83-85 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.74-7.69 (s<sub>br</sub>, 8H, BAr<sub>F</sub>-H), 7.66-7.55 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.51 (s<sub>br</sub>, 2H, BAr<sub>F</sub>-H), 7.49-7.44 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.38 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.33-7.29 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH), 3.98-3.91 (m, 1H, CH), 3.60-3.53 (m, 1H, CH), 3.51-3.46 (m, 1H, CH), 2.92-2.86 (m, 2H, CH), 2.76-2.63 (m, 2H, CH), 2.41 (td, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H, CH), 2.31 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H, CH), 2.11-1.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.96-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31-1.26 (m, 1H, CH),



1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04-0.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 172.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 161.7 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 49.7$  Hz, 4C,  $\text{BAR}_{\text{F}}$  quart. *C ipso* to B), 159.9 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 150.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 140.4 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 138.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.8 (sbr, 8C;  $\text{BAR}_{\text{F}}$  *ortho* CH), 134.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.6 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (qq,  $^2J_{\text{FC}} = 31.4$  Hz,  $^3J_{\text{BC}} = 2.9$  Hz, 8C,  $\text{BAR}_{\text{F}}$  *C ipso* to  $\text{CF}_3$ ), 126.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 125.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 125.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 124.5 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 272$  Hz, 8C,  $\text{BAR}_{\text{F}}$   $\text{CF}_3$ ), 124.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 123.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 117.5 (sept,  $^3J_{\text{FC}} = 4.0$  Hz, 4C,  $\text{BAR}_{\text{F}}$  *para* CH), 116.1 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 88.3 (COD-CH), 77.2 (COD-CH), 61.2 (COD-CH), 60.7 (COD-CH), 58.6 (NCH), 36.2 (COD- $\text{CH}_2$ ), 33.5 (COD- $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 (CH), 28.4 (CH), 26.9 (2C,  $\text{CH}_3$ ), 26.6 (COD- $\text{CH}_2$ ), 25.3 (COD- $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  $-62.7$  (s); MS (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , m/e): 736 ( $[\text{M}-\text{BAR}_{\text{F}}]^+$ , 100%); IR ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2980w, 2882w, 1467w, 1352s, 1271s, 1115s, 885m, 839m, 744m, 681s, 666s;  $R_f$  0.82 (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.8$  (c 0.62,  $\text{CHCl}_3$ ).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-8-(3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((S)-1-58b<sub>i</sub>)**

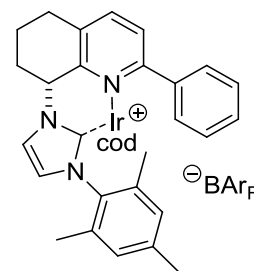


To a suspension of (*S*)-**1-58b<sub>i</sub>**<sup>1</sup> (170 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq.) and  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (107 mg, 0.16 mmol, 0.50 eq.) in THF (10 mL) was added LiOtBu (0.48 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 20 h at 70 °C under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and  $\text{NaBAR}_{\text{F}}$  (365 mg, 0.41 mmol, 1.30 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $2.5 \times 15$  cm, MTBE, then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). The desired compound was isolated as an orange solid (364 mg, 0.23 mmol, 72%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{70}\text{H}_{57}\text{BF}_4\text{IrN}_3$  (1599.21 g/mol); calc.: C, 52.57; H, 3.59; N, 2.63; found: C, 52.67; H, 3.62; N, 2.61; **m.p.**: 83-85 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.03 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.74-7.69 (sbr, 8H,  $\text{BAR}_{\text{F}}\text{-H}$ ), 7.66-7.55 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.51

(s<sub>br</sub>, 2H, BAr<sub>F</sub>-H), 7.49-7.44 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.38 (dd,  $J = 1.2, 7.8$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.33-7.29 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.94 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.33 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH), 3.98-3.91 (m, 1H, CH), 3.60-3.53 (m, 1H, CH), 3.51-3.46 (m, 1H, CH), 2.92-2.86 (m, 2H, CH), 2.76-2.63 (m, 2H, CH), 2.41 (td,  $J = 6.8, 13.4$  Hz, 1H, CH), 2.31 (td,  $J = 6.8, 13.6$  Hz, 1H, CH), 2.11-1.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.96-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31-1.26 (m, 1H, CH), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.04-0.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 172.1 (C<sub>Ar</sub>), 161.7 (q, <sup>1</sup>J<sub>BC</sub> = 49.7 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> quart. C *ipso* to B), 159.9 (HC<sub>Ar</sub>), 150.9 (C<sub>Ar</sub>), 146.6 (C<sub>Ar</sub>), 145.3 (C<sub>Ar</sub>), 140.4 (HC<sub>Ar</sub>), 138.9 (C<sub>Ar</sub>), 134.8 (s<sub>br</sub>, 8C; BAr<sub>F</sub> *ortho* CH), 134.4 (C<sub>Ar</sub>), 134.1 (C<sub>Ar</sub>), 131.6 (HC<sub>Ar</sub>), 131.2 (HC<sub>Ar</sub>), 129.3 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 128.9 (qq, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 31.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BC</sub> = 2.9 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> C *ipso* to CF<sub>3</sub>), 126.3 (HC<sub>Ar</sub>), 125.8 (HC<sub>Ar</sub>), 125.3 (HC<sub>Ar</sub>), 124.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 272 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 124.3 (HC<sub>Ar</sub>), 123.7 (HC<sub>Ar</sub>), 117.5 (sept, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 4.0 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> *para* CH), 116.1 (HC<sub>Ar</sub>), 88.3 (COD-CH), 77.2 (COD-CH), 61.2 (COD-CH), 60.7 (COD-CH), 58.6 (NCH), 36.2 (COD-CH<sub>2</sub>), 33.5 (COD-CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH), 28.4 (CH), 26.9 (2C, CH<sub>3</sub>), 26.6 (COD-CH<sub>2</sub>), 25.3 (COD-CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) -62.7 (s); MS (FAB)  $m/z$  (%) 736 (M<sup>+</sup>, 100), 624 (26), 582 (10); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2980w, 2882w, 1467w, 1352s, 1271s, 1115s, 885m, 839m, 744m, 681s, 666s; R<sub>f</sub> 0.82 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -41.0 (c 0.81, CHCl<sub>3</sub>).

( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(R)-8-(3-(mesityl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((R)-1-58b<sub>ii</sub>)



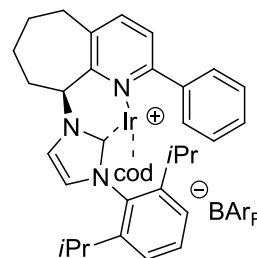
A suspension of **1-66<sub>ii</sub>**<sup>2</sup> (58 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq.) in toluene (2 mL) was reacted with the amine (*R*)-**1-69b** (39 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq.) for 6 hours, during which course the separation of a brown oil was observed. Stirring was discontinued, the toluene phase was removed with a pipette and the residue was triturated with Et<sub>2</sub>O (3 x 1 mL). Toluene (2 mL) was added to the remainder before HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O (28 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq.) was introduced. The mixture was stirred at 80 °C overnight (18 h) before the solvent was evaporated and the residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) (if a precipitate appears at that point, it is filtered off prior to further

processing).  $\text{NH}_3$  (0.06 mL, 7 M in MeOH, 2.50 eq.) was then added to the clear solution and the precipitate of  $\text{NH}_4\text{ClO}_4$  was filtered off through a small plug of celite. Evaporation of the filtrate, and precipitation and washing of the final product with  $\text{Et}_2\text{O}$  provided the corresponding imidazolium salt (*R*)-**1-66b<sub>ii</sub>**<sup>2</sup> as an analytically pure, brown powder (18 mg, 0.04 mmol, 22%).

To a suspension of (*R*)-**1-66b<sub>ii</sub>**<sup>2</sup> (18 mg, 0.04 mmol, 1.00 eq.) and  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (13 mg, 0.02 mmol, 0.50 eq.) in THF (2 mL) was added  $\text{LiOtBu}$  (0.06 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 20 h at 70 °C under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and  $\text{NaBAr}_\text{F}$  (40 mg, 0.04 mmol, 1.20 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 2.5 × 15 cm, MTBE, then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). The desired compound was isolated as an orange solid (42 mg, 0.03 mmol, 72%).

$\text{C}_{67}\text{H}_{51}\text{BF}_{24}\text{IrN}_3$  (1557.13 g/mol; **m.p.**: 83-86 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (s<sub>br</sub>, 8H,  $\text{BAr}_\text{F}$ -H), 7.67-7.61 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (q,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.51 (s<sub>br</sub>, 4H,  $\text{BAr}_\text{F}$ -H), 7.43 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.04 (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.87 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.34 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H, CH), 3.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CH), 3.68-3.55 (m, 2H, CH), 2.90 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75-2.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.20-2.00 (m, 4H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97-1.79 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91-0.80 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 172.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 161.7 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 49.7$  Hz, 4C,  $\text{BAr}_\text{F}$  quart. *C ipso* to B), 159.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 151.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 140.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 140.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 138.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 135.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 134.8 (s<sub>br</sub>, 8C;  $\text{BAr}_\text{F}$  *ortho* CH), 134.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 134.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 131.6 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (qq,  $^2J_{\text{FC}} = 31.5$  Hz,  $^3J_{\text{BC}} = 2.9$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_\text{F}$  *C ipso* to  $\text{CF}_3$ ), 125.9 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 125.4 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 124.5 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 272$  Hz, 8C,  $\text{BAr}_\text{F}$   $\text{CF}_3$ ), 123.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 117.5 (sept,  $^3J_{\text{FC}} = 4.0$  Hz, 4C,  $\text{BAr}_\text{F}$  *para* CH), 117.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 88.0 (COD-CH), 77.8 (COD-CH), 62.0 (COD-CH), 60.3 (COD-CH), 58.9 (CH), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ); **<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -62.7 (s); **MS** (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , m/e): 694 ( $[\text{M}-\text{BAr}_\text{F}]^+$ , 100%); **R<sub>f</sub>** 0.8 (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.6$  (c 0.51,  $\text{CHCl}_3$ ).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-9-(3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)-2-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((S)-1-58c<sub>i</sub>)**

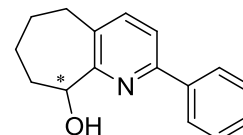


A suspension of **1-66<sub>i</sub><sup>1</sup>** (54.0 mg, 0.14 mmol, 1.10 eq.) in toluene (3 mL) was reacted with the amine (**S**)-**1-69c** (30 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) for 6 hours, during which course the separation of a brown oil was observed. Stirring was discontinued, the toluene phase was removed with a pipette and the residue was triturated with Et<sub>2</sub>O (3 x 1 mL). Toluene (2 mL) was added to the remainder before 70% aq. HClO<sub>4</sub> (0.1 mL) was introduced. The mixture was stirred at 80 °C overnight (18 h) before the solvent was evaporated and the residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) (if a precipitate appears at that point, it is filtered off prior to further processing). NH<sub>3</sub> (0.04 mL, 7 M in MeOH, 2.50 eq.) was then added to the clear solution and the precipitate of NH<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> was filtered off through a small plug of celite. Evaporation of the filtrate, and precipitation and washing of the final product with Et<sub>2</sub>O provided the corresponding imidazolium salt (**S**)-**1-66c<sub>i</sub><sup>1</sup>** as an analytically pure, white powder (36 mg, 0.08 mmol, 63%). To a suspension of (**S**)-**1-66c<sub>i</sub><sup>1</sup>** (24 mg, 0.04 mmol, 1.00 eq.) and [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (15 mg, 0.02 mmol, 0.50 eq.) in THF (2 mL) was added LiOtBu (0.07 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 16 h at 70 °C under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and NaBARF (51 mg, 0.06 mmol, 1.30 eq.) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added and the reaction was stirred for 1 h at 40 °C. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 x 15 cm, MTBE, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). The desired compound was isolated as an orange solid (46 mg, 0.03 mmol, 65%).

**Elemental Analysis** for C<sub>71</sub>H<sub>59</sub>BF<sub>24</sub>IrN<sub>3</sub> (1613.24 g/mol); calc.: C, 52.86; H, 3.69; N, 2.60; found: C, 53.57; H, 3.96; N, 2.67; **m.p.**: 86-88 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.11-8.05 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.74-7.69 (m<sub>br</sub>, 8H, BARF-H), 7.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.64-7.57 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.56 (s<sub>br</sub>, 2H, BARF-H), 7.54-7.50 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.44 (dd,  $J = 1.3, 7.8$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.39 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.31 (dd,  $J = 1.4, 7.8$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.60 (dd,  $J = 3.6, 10.9$  Hz, 1H, CH), 3.50 (m<sub>c</sub>, 1H, COD-CH), 3.34-3.39 (m, 2H, CH), 3.19-2.97 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.50-2.38 (m, 2H, COD-CH,

CH), 2.30-2.21 (m, 1H, CH), 2.20-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.99-1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.85-1.61 (m, 5H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07-1.98 (m, 2H, COD-CH<sub>2</sub>), 0.96 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85-0.77 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 171.3 (C<sub>Ar</sub>), 161.1 (q, <sup>1</sup>J<sub>BC</sub> = 49.7 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> quart. C *ipso* to B), 159.1 (C<sub>Ar</sub>), 155.9 (C<sub>Ar</sub>), 145.9 (HC<sub>Ar</sub>), 144.9 (C<sub>Ar</sub>), 144.8 (C<sub>Ar</sub>), 139.8 (HC<sub>Ar</sub>), 139.3 (C<sub>Ar</sub>), 134.5 (s<sub>br</sub>, 8C; BAr<sub>F</sub> *ortho* CH), 133.4 (C<sub>Ar</sub>), 133.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (HC<sub>Ar</sub>), 130.7 (HC<sub>Ar</sub>), 129.2 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 128.4 (qq, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 31.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BC</sub> = 2.9 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> C *ipso* to CF<sub>3</sub>), 126.6 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 126.1 (HC<sub>Ar</sub>), 124.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 272 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 124.1 (HC<sub>Ar</sub>), 123.6 (HC<sub>Ar</sub>), 119.8 (HC<sub>Ar</sub>), 117.1 (sept, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 4.0 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> *para* CH), 88.1 (COD-CH), 80.7 (COD-CH), 64.9 (COD-CH), 60.7 (COD-CH), 57.4 (NCH), 35.4 (COD-CH<sub>2</sub>), 32.1 (COD-CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH), 26.3 (COD-CH<sub>2</sub>), 25.5 (COD-CH<sub>2</sub>), 24.8 (2C, CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) -63.1 (s); MS (FAB), m/z(%): 750 (100%), 638 (34), 408 (8), 222 (16); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2969w, 2929w, 2875w, 1352m, 1274s, 1119s, 886w, 839m, 744w, 712m, 682s, 668s; R<sub>f</sub> 0.54 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -110.6 (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>).

## 2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ol (1-59c)<sup>[10]</sup>

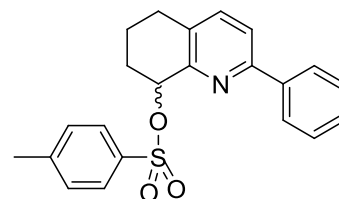


2-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine 1-oxide (470 mg, 1.96 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in Ac<sub>2</sub>O (5 mL, 49.1 mmol, 25.0 eq.) and stirred for 1 h at 140 °C. The brown reaction mixture was cooled to room temperature, neutralized with aq. NaOH-solution (20%) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic layer were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (15 mL) and a solution of NaOH (10%, 7.5 mL) in methanol was added. Upon completion water was added and the reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting brown oil was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 15 cm, Cyclohexane : EtOAc, 10 : 1). The title compound **1-59c** was obtained as a colorless solid (388 mg, 1.63 mmol, 83%). The enantiomers were separated

via semi-preparative HPLC, Daicel Chiralcel OD (2 cm × 25 cm), *n*-hexane : *i*-propanol (99 : 1), 6 mL/min., 20 °C,  $t_R = 71.3$  min. (–),  $t_R = 95.5$  min. (+)

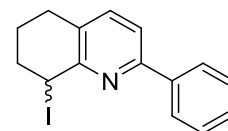
**Elemental Analysis** for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO (239.31 g/mol); calc.: C, 80.30; H, 7.16; N, 5.85; found: C, 80.37; H, 7.31; N, 5.65; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.01 (m<sub>c</sub>, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.58 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.54 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.48 (m<sub>c</sub>, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.42 (m<sub>c</sub>, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6.35 (s, 1H, OH), 4.84 (dd, 1H,  $J = 2.2$  Hz, 11.2 Hz, CH(OH)), 2.82 (m<sub>c</sub>, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.75 (m<sub>c</sub>, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.28 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>CH(OH)), 2.11 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.01 (m<sub>c</sub>, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87 (dq, 1H,  $J = 3.1$  Hz, 13.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.49 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>CH(OH)), 1.28 (m<sub>c</sub>, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 160.7 ( $C_{Ar}$ ), 152.1 ( $C_{Ar}$ ), 138.9 ( $HC_{Ar}$ ), 134.7 ( $C_{Ar}$ ), 131.0 ( $C_{Ar}$ ), 129.2 ( $HC_{Ar}$ ), 128.9 ( $HC_{Ar}$ ), 126.8 ( $HC_{Ar}$ ), 119.0 ( $HC_{Ar}$ ), 72.4 (CH(OH)), 36.5 (CH<sub>2</sub>CH(OH)), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>); **MS** (+ FAB, NBA)  $m/z$  (%) = 239 (M<sup>+</sup>, 4), 210 (9), 149 (100); **R<sub>f</sub>** 0.4 (silica gel, Cyclohexane : EtOAc, 10 : 1).

### 2-Phenyl-8-tosyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (1-60)



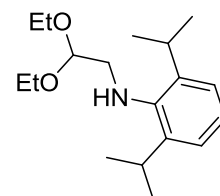
2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (169 mg, 0.75 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and NEt<sub>3</sub> (0.63 mL, 4.50 mmol, 6.00 eq.) and cooled to 0° C. Then *p*-TsCl (429 mg, 2.25 mmol, 3.00 eq.) was added to the solution in one portion and the reaction was stirred for 20 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with aq. hydrochloric acid (1M), saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to afford the crude tosylate. The residue was recrystallized (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *n*-hexanes) to give the desired product as a colourless solid (93 mg, 0.25 mmol, 33%).

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S (379.47 g/mol); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta = 7.90$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.72-7.68 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.59 (s,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.41-7.35 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 7.28-7.24 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 4.10-4.85 (m, 1H, CH) 2.94-2.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.79-2.69 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.64-2.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, CH<sub>3</sub>), 2.16-2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.95-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane/ EtOAc 1:1).

**8-Iodo-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (1-61)**

To a solution of **1-60** in acetone (2 mL) at 25 °C was added NaI (371 mg, 2.48 mmol, 10.0 eq.) in one portion. The reaction mixture was heated to 60 °C for 2 h. Upon completion the reaction was diluted with water (2 mL) and extracted with MTBE. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude oil was purified via filtration through a silica plug using *n*-hexane/ EtOAc 10:1 as the eluent to give the desired product as a yellow oil (50 mg, 0.15 mmol, 63%).

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>IN (335.18 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ = 8.03 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.52-7.36 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.00-5.95 (m, 1H, CH), 3.02-2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.52-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.06-1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 335 (M<sup>+</sup>, 0), 209 (100), 181 (22), 139 (10), 115 (14), 77 (17); R<sub>f</sub> = 0.64 (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane/ EtOAc 1:1).

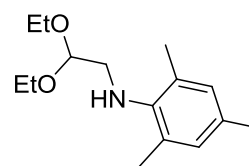
***N*-(2,2-Diethoxyethyl)-2,6-diisopropylaniline (1-64)<sup>[11]</sup>**

*n*-BuLi (1.6 M in hexane, 17.2 mL, 27.5 mmol, 1.10 eq.) was added to a solution of 2,6-diisopropylaniline (4.72 mL, 25 mmol, 90%, 1.00 eq.) in THF (30 mL) at 0 °C. Once the addition was complete, the mixture was stirred for 30 min at ambient temperature before bromoacetaldehyde diethylacetal (4.27 mL, 27.5 mmol, 1.10 eq.) was added. After stirring overnight, the solution was poured into a mixture of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>O (50 mL, 1/1). The layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 50 mL), the combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was evaporated. Distillation of the residue afforded the title compound as an orange oil (8.25 g, 23.7 mmol, 95%); bp: 140 °C / 1.0 mbar.

C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> (293.44 g/mol); calc.: C, 68.65; H, 8.07; N, 4.00; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.11-1.02 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH), 3.76 (tt, *J* = 5.2, 7.0 Hz,

2H), 3.58 (qd,  $J = 7.0, 9.3$  Hz, 2H), 3.37 (m, 1H, NH), 3.31 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 2H, CH), 3.01 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 142.9, 142.2, 123.6, 123.5, 102.2, 62.7, 53.8, 27.5, 24.2, 15.4; MS (EI)  $m/z$  (%) 293 (M<sup>+</sup>, 33), 190 (55), 160 (19), 103 (100), 75 (31), 47 (15); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2962w, 2869w, 1739s, 1620m, 1445s, 1372w, 1247, 1226m, 1124m, 1060m, 941w, 858m, 803m, 754m;  $R_f$  0.63 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1).

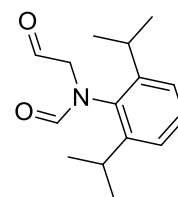
***N*-(2,2-Diethoxyethyl)-2,4,6-trimethylaniline (1-64<sub>ii</sub>)**<sup>[11]</sup>



*n*-BuLi (1.6 M in hexane, 24.5 mL, 39.1 mmol, 1.10 eq.) was added to a solution of 2,4,6-trimethylaniline (5.00 mL, 35.6 mmol, 98%, 1.00 eq.) in THF (50 mL) at 0°C. Once the addition was complete, the mixture was stirred for 30 min at ambient temperature before bromoacetaldehyde diethylacetal (5.90 mL, 39.1 mmol, 1.10 eq.) was added. After stirring overnight, the solution was poured into a mixture of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>O (80 mL, 1/1). The layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 50 mL), the combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was evaporated. Distillation of the residue afforded the title compound as a orange oil (8.13 g, 32.3 mmol, 91%); bp: 140 °C / 1.1 mbar.

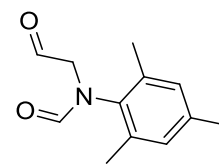
C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (251.36 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 6.81 (s, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.59 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, CH), 3.78-3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62-3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



***N*-(2,6-Diisopropylphenyl)-*N*-(2-oxoethyl)formamide (**1-65<sub>i</sub>**)<sup>[11]</sup>**

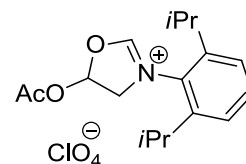
A mixture of acetic anhydride (3.52 mL, 37.5 mmol; 1.85 eq.) and formic acid (3.67 mL, 93.7 mmol, 4.60 eq.) was stirred for 2 h at ambient temperature before the mixture was slowly added to a solution of **1-64<sub>i</sub>** (6.00 g, 20.4 mmol, 1.00 eq.) in THF (80 mL) at 0 °C via dropping funnel. The resulting mixture was stirred for 5 h at ambient temperature before the reaction was quenched with aq. NaOH (10%, 100 mL). The layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and the combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the solvents, formic acid (50 mL) was added to the remainder at 0 °C and the resulting mixture was kept at ambient temperature for 2.5 h before all volatile materials were distilled off. The residue was dissolved in *tert*-butyl methyl ether (150 mL) and the organic layer was washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL) and brine (100 mL) before being dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. Kugelrohr distillation of the residue followed by crystallization of the resulting material from EtOH (10 mL) gave the desired product as a colorless solid (4.41 g, 17.83 mmol, 87%).

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (247.33 g/mol); calc.: C, 68.65; H, 8.07; N, 4.00; m.p.: 83-84 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.11-1.02 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH), 3.76 (tt, *J* = 5.2, 7.0 Hz, 2H), 3.58 (qd, *J* = 7.0, 9.3 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H, NH), 3.31 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH), 3.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 195.8, 163.9, 147.4, 135.0, 130.0, 124.6, 57.7, 28.3, 24.6, 24.0; **MS** (EI) *m/z* (%) 247 (M<sup>+</sup>, 23), 214 (100), 204 (14), 176 (14), 160 (14), 148 (12), 132 (13), 91 (11), 43 (13); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3072w, 2966w, 2870w, 2811w, 2715w, 1741m, 1659s, 1589m, 1466s, 1454m, 1381w, 1327w, 1286m, 1204m, 1057w, 1042m, 933w, 869s, 812m; **R<sub>f</sub>** 0.51 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1).

***N*-Mesityl-*N*-(2-oxoethyl)formamide (**1-65<sub>ii</sub>**)<sup>[11]</sup>**

A mixture of acetic anhydride (4.50 mL, 47.8 mmol; 2.00 eq.) and formic acid (4.60 mL, 119 mmol, 5.00 eq.) was stirred for 2 h at ambient temperature before the mixture was slowly added to a solution of **1-64<sub>ii</sub>** (6.00 g, 23.9 mmol, 1.00 eq.) in THF (80 mL) at 0 °C via dropping funnel. The resulting mixture was stirred for 5 h at ambient temperature before the reaction was quenched with aq. NaOH (10%, 100 mL). The layers were separated, the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and the combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the solvents, formic acid (50 mL) was added to the remainder at 0°C and the resulting mixture was kept at ambient temperature for 2.5 h before all volatile materials were distilled off. The residue was dissolved in *tert*-butyl methyl ether (150 mL) and the organic layer was washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL) and brine (100 mL) before being dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. Kugelrohr distillation of the residue followed by crystallization of the resulting material from EtOH (10 mL) gave the desired product as a colorless solid (3.27 g, 15.9 mmol, 67%).

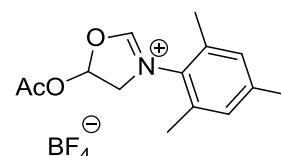
C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.25 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 9.73 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.94 (s, 2H, *H<sub>Ar</sub>*), 4.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**1-(2,6-Diisopropylphenyl)-3-acetoxyoxazolinium perchlorate (**1-66<sub>i</sub>**)<sup>[11]</sup>**

*N*-aryl-*N*-(2-oxoethyl)formamide **1-65<sub>i</sub>** (4.40 g, 17.8 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in acetic anhydride (18 mL) and HClO<sub>4</sub> (1.80 mL, 70 % w/w in water, 1.15 eq.) was slowly added at ambient temperature. A small increase of the temperature can be detected during the addition. The mixture was stirred overnight before Et<sub>2</sub>O (50 mL) was introduced to precipitate the title compound. The solvent was removed using a pipette and the remaining solid was washed with Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) to afford **1-66<sub>i</sub>**<sup>1</sup> as a colorless solid (6.73 g, 17.3 mmol, 97%).

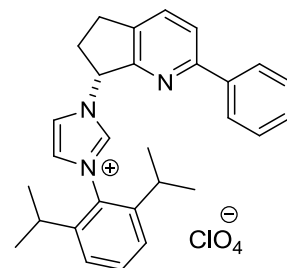
$C_{17}H_{24}ClNO_7$  (389.83 g/mol); calc.: C, 68.65; H, 8.07; N, 4.00;  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CD_3CN$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.94 (m<sub>c</sub>, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.61 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH), 7.44 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 7.0, 3.1$  Hz, 1H), 4.69 (ddd,  $J = 14.5, 7.0, 1.9$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.28 (ddd,  $J = 14.5, 3.1, 1.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.95-2.75 (m, 2H,  $CH(CH_3)_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.26 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CD_3CN$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 169.0 (CO), 168.0 ( $C_{Ar}$ ), 146.7 ( $C_{Ar}$ ), 146.5 ( $C_{Ar}$ ), 133.5 (OCN), 127.4 ( $HC_{Ar}$ ), 126.4 ( $HC_{Ar}$ ), 126.3 ( $HC_{Ar}$ ), 100.9 (CH), 58.7 ( $CH_2$ ), 29.4 ( $CH(CH_3)_2$ ), 29.3 ( $CH(CH_3)_2$ ), 24.7 ( $CH_3$ ), 24.6 ( $CH_3$ ), 24.4 ( $CH_3$ ), 24.1 ( $CH_3$ ), 20.7 ( $CH_3$ ); MS (FAB)  $m/z$  (%) 290 ( $M^+$ , 100), 248 (53), 220 (4).

### 1-(Mesityl)-3-acetoxoxazolinium tetrafluoroborate (**1-66<sub>ii</sub>**)<sup>2</sup>[11]



*N*-aryl-*N*-(2-oxoethyl)formamide **1-65<sub>ii</sub>** (1.03 g, 5.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in acetic anhydride (5 mL) and  $HClO_4$  (0.79 mL, 70 % w/w in water, 1.15 eq.) was slowly added at ambient temperature. A small increase of the temperature can be detected during the addition. The mixture was stirred overnight before  $Et_2O$  (25 mL) was introduced to precipitate the title compound. The solvent was removed using a pipette and the remaining solid was washed with  $Et_2O$  (3 x 12 mL) to afford **1-66<sub>ii</sub>**<sup>2</sup> as a colorless solid (0.95 g, 2.83 mmol, 57%).

**Elemental Analysis** for  $C_{14}H_{18}BF_4NO_3$  (335.13 g/mol); calc.: C, 50.18; H, 5.41; N, 4.18; found: C, 49.29; H, 5.40; N, 4.12;  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CD_3CN$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.85 (m<sub>c</sub>, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.35 (dd,  $J = 7.1, 3.2$  Hz, 1H, OCH), 7.12 (s<sub>br</sub>, 2H,  $H_{Ar}$ ), 4.70 (ddd,  $J = 14.4, 7.1, 1.9$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.30 (ddd,  $J = 14.4, 3.1, 1.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.34 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.28 (s, 6H,  $CH_3$ ), 2.22 (s, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CD_3CN$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 169.1 (CO), 168.1 ( $C_{Ar}$ ), 143.2 ( $C_{Ar}$ ), 135.9 (2C,  $C_{Ar}$ ), 132.0 ( $C_{Ar}$ ), 131.0 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 100.9 (OCH), 56.2 ( $CH_2$ ), 21.1 ( $CH_3$ ), 20.7 ( $CH_3$ ), 17.6 (2C,  $CH_3$ );  $^{19}F\{^1H\}$ -NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) –151.0 (s); IR ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3112w, 3038w, 1775m, 1634s, 1460w, 1429w, 1390w, 1379w, 1362w, 1310w, 1286w, 1243w, 1224w, 1178s, 1098m, 1008s, 938s, 913m, 844s, 741s, 666w;  $^{19}F\{^1H\}$ -NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) –151.0 (s); MS (FAB)  $m/z$  (%) 266 ( $M^+ \cdot H_2O$ , 100), 248 ( $M^+$ , 38), 206 (39), 178 (35), 148 (24), 135 (22).

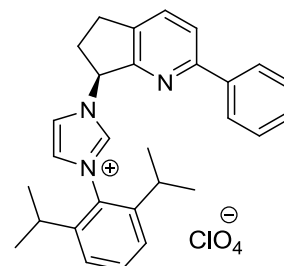
**(R)-3-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-yl)-1H-imidazol-3-ium perchlorate ((R)-1-68a<sub>i</sub>)<sup>1</sup>**<sup>[11]</sup>

A suspension of **1-66<sub>i</sub>**<sup>1</sup> (1.11 g, 2.85 mmol, 1.00 eq.) in toluene (40 mL) was reacted with the amine **(R)-1-69a** (600 mg, 2.85 mmol, 1.00 eq.) for 6 hours, during which course the separation of a second brown phase was observed. Stirring was discontinued, the toluene phase was removed with a pipette and the residue was triturated with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). Toluene (20 mL) was added to the remainder before 70% aq. HClO<sub>4</sub> (0.5 mL, 2.00 eq.) was introduced. The mixture was stirred at 80 °C overnight (18 h) before the solvent was evaporated and the residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) (if a precipitate appears at that point, it is filtered off prior to further processing). NH<sub>3</sub> (0.9 mL, 7 M in MeOH, 2.50 eq.) was then added to the clear solution and the precipitate of NH<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> was filtered off through a small plug of celite. Evaporation of the filtrate, and precipitation and washing of the final product with Et<sub>2</sub>O provided the corresponding imidazolium salt **(R)-1-68a<sub>i</sub>**<sup>1</sup> as an analytically pure, white powder (360 mg, 1.16 mmol, 41%).

**Elemental Analysis** for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (522.04 g/mol); calc.: C, 66.72; H, 6.18; N, 8.05; found: C, 62.04; H, 5.75; N, 7.30; **m.p.**: 253-256 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 9.06 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.91-7.86 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.79-7.70 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.53 (dd, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.46-7.39 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.33-7.28 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.28-7.26 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHN), 3.42-3.32 (m, 1H, CH), 3.30-3.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (qd, *J* = 8.8, 13.4 Hz, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H, CH), 2.39 (tdd, *J* = 24.3 Hz, *J* = 6.7, 6.7, 13.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 157.5 (C<sub>Ar</sub>), 156.9 (C<sub>Ar</sub>), 145.3 (C<sub>Ar</sub>), 145.1 (C<sub>Ar</sub>), 138.2 (C<sub>Ar</sub>), 136.6 (HC<sub>Ar</sub>), 135.3 (C<sub>Ar</sub>), 134.5 (HC<sub>Ar</sub>), 131.7 (HC<sub>Ar</sub>), 129.8 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (HC<sub>Ar</sub>), 128.5 (HC<sub>Ar</sub>, 2C), 126.4 (HC<sub>Ar</sub>, 2C), 124.8 (HC<sub>Ar</sub>), 124.5 (HC<sub>Ar</sub>), 124.3 (HC<sub>Ar</sub>), 121.9 (HC<sub>Ar</sub>), 120.9 (HC<sub>Ar</sub>), 64.8 (NCH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>); **MS (FAB) *m/z*** (%) 422 (M<sup>+</sup>, 100), 229 (14), 194 (15); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3132w, 2968w, 1538w, 1458m, 1184m,

1070s, 837w, 812m, 776w, 666m, 622s;  $R_f$  0.01 (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{20} = -80.2$  ( $c$  0.65,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*S*)-3-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]pyridin-7-yl)-1H-imidazol-3-ium perchlorate ((*S*)-**1-68a<sub>i</sub>**)<sup>1</sup>**<sup>[11]</sup>

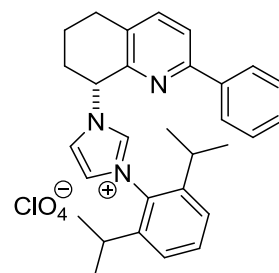


A suspension of **1-66<sub>i</sub>**<sup>1</sup> (102 mg, 0.26 mmol, 1.10 eq.) in toluene (2 mL) was reacted with the amine (*S*)-**1-69a** (50 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq.) for 6 hours, during which course the separation of a second brown phase was observed. Stirring was discontinued, the toluene phase was removed with a pipette and the residue was triturated with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 2 mL). Toluene (2 mL) was added to the remainder before 70% aq.  $\text{HClO}_4$  (0.1 mL, 1.00 eq.) was introduced. The mixture was stirred at 80 °C overnight (18 h) before the solvent was evaporated and the residue was taken up in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) (if a precipitate appears at that point, it is filtered off prior to further processing).  $\text{NH}_3$  (0.09 mL, 7 M in MeOH, 2.50 eq.) was then added to the clear solution and the precipitate of  $\text{NH}_4\text{ClO}_4$  was filtered off through a small plug of celite. Evaporation of the filtrate, and precipitation and washing of the final product with  $\text{Et}_2\text{O}$  provided the corresponding imidazolium salt (*S*)-**1-68a<sub>i</sub>**<sup>1</sup> as an analytically pure, brown powder (64 mg, 0.12 mmol, 52%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$  (522.04 g/mol); calc.: C, 66.72; H, 6.18; N, 8.05; found: C, 66.70; H, 6.37; N, 7.77; **m.p.**: 254-256 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 9.06 (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.91-7.86 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.79-7.70 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (dd, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.46-7.39 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.33-7.28 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.26 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.38 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{CHN}$ ), 3.42-3.32 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.30-3.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.54 (qd,  $J = 8.7, 8.7, 8.8, 13.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.39 (tdd,  $J = 6.7, 6.7, 13.6, 24.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 157.5 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 156.9 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 145.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 145.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 138.2 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 136.6 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 135.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 134.5 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 131.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 126.4 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 124.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 124.5 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 124.3

(HC<sub>Ar</sub>), 121.9 (HC<sub>Ar</sub>), 120.9 (HC<sub>Ar</sub>), 64.8 (NCH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3132w, 2968w, 1538w, 1458m, 1184m, 1070s, 837w, 812m, 776w, 666m, 622s; *R<sub>f</sub>* 0.01 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $[\alpha]_D^{20} = +66.2$  (*c* 0.43, CHCl<sub>3</sub>).

**(*R*)-3-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-1H-imidazol-3-ium perchlorate ((*R*)-1-68b<sub>i</sub><sup>1</sup>)<sup>[11]</sup>**

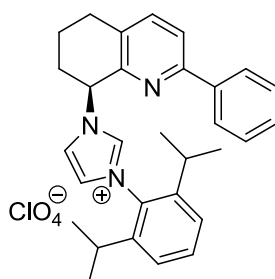


A suspension of **1-66<sub>i</sub><sup>1</sup>** (73 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq.) in toluene (1.5 mL) was reacted with the amine (*R*)-**1-69b** (50 mg, 0.22 mmol, 1.20 eq.) for 4 hours, during which course the separation of a second phase was observed. Stirring was discontinued, the toluene phase was removed with a pipette and the residue was triturated with Et<sub>2</sub>O (3 x 2 mL). Toluene (2 mL) was added to the remainder before 70% aq. HClO<sub>4</sub> (1 eq.) was introduced. The mixture was stirred at 80 °C overnight before the solvent was evaporated and the residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) (if a precipitate appears at that point, it is filtered off prior to further processing). NH<sub>3</sub> (0.07 mL, 7 M in MeOH, 2.50 eq.) was then added to the clear solution and the precipitate of NH<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> was filtered off through a small plug of celite. Evaporation of the filtrate, and precipitation and washing of the final product with Et<sub>2</sub>O provided the corresponding imidazolium salt (*R*)-**1-68b<sub>i</sub><sup>1</sup>** as an analytically pure, white powder (57 mg, 0.11 mmol, 57%).

**Elemental Analysis** for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (536.06 g/mol); calc.: C, 67.22; H, 6.39; N, 7.84; found: C, 66.70; H, 6.37; N, 7.77; **m.p.**: 254-256 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.98 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.80-7.76 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.66-7.57 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.54-7.48 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.41-7.38 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.30-7.26 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.24-7.22 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.66 (dd, *J* = 5.7, 10.0 Hz, 1H, CHN), 3.06 (dt, *J* = 6.9, 13.6 Hz, 1H, CH), 2.96-2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.45-2.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (dt, *J* = 6.9, 13.6 Hz, 1H, CH), 2.18-2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 155.4 (C<sub>Ar</sub>), 150.3 (C<sub>Ar</sub>), 145.7 (C<sub>Ar</sub>), 145.2 (C<sub>Ar</sub>), 138.7 (C<sub>Ar</sub>), 138.5 (C<sub>Ar</sub>), 137.6 (C<sub>Ar</sub>), 132.2 (C<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>),

130.1 ( $C_{Ar}$ ), 129.0 ( $C_{Ar}$ ), 128.7 ( $C_{Ar}$ , 2C), 126.5 ( $C_{Ar}$ , 2C), 124.7 ( $C_{Ar}$ ), 124.5 ( $C_{Ar}$ ), 124.2 ( $C_{Ar}$ ), 122.6 ( $C_{Ar}$ ), 120.6 ( $C_{Ar}$ ), 61.7 (NCH), 31.1 ( $CH_2$ ), 28.7 ( $CH_3$ ), 28.6 ( $CH_3$ ), 27.7 ( $CH_2$ ), 24.3 ( $CH_3$ ), 24.2 ( $CH_3$ ), 24.1 (CH), 23.7 (CH), 20.4 ( $CH_2$ ); **MS** (+ESI,  $CH_2Cl_2$ , m/e): 436 ( $[M-ClO_4]^+$ , 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3131w, 3084w, 3056w, 2966w, 2929w, 2874w, 1635w, 1593w, 1558w, 1464m, 1391w, 1369w, 1111s, 1075s, 1014w, 932w, 874w, 808w, 779w, 770w, 686w, 622s;  $R_f$  0.00 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -131.0$  ( $c$  1.04,  $CHCl_3$ ).

**(S)-3-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-1H-imidazol-3-ium perchlorate ((S)-1-68b<sub>i</sub><sup>1</sup>)<sup>[11]</sup>**

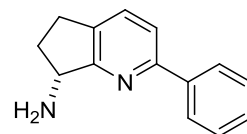


A suspension of **1-66<sub>i</sub><sup>1</sup>** (1.22 g, 3.12 mmol, 1.00 eq.) in toluene (40 mL) was reacted with the amine **(S)-1-69b** (700 mg, 3.12 mmol, 1.00 eq.) for 6 hours, during which course the separation of a second phase was observed. Stirring was discontinued, the toluene phase was removed with a pipette and the residue was triturated with  $Et_2O$  (3 x 10 mL). Toluene (25 mL) was added to the remainder before 70% aq.  $HClO_4$  (0.27 mL, 1.00 eq.) was introduced. The mixture was stirred at 80 °C overnight before the solvent was evaporated and the residue was taken up in  $CH_2Cl_2$  (40 mL) (if a precipitate appears at that point, it is filtered off prior to further processing).  $NH_3$  (1.10 mL, 7 M in MeOH, 2.50 eq.) was then added to the clear solution and the precipitate of  $NH_4ClO_4$  was filtered off through a small plug of celite. Evaporation of the filtrate, and crystallization of the final product with DCM/ $Et_2O$  provided the corresponding imidazolium salt **(S)-1-68b<sub>i</sub><sup>1</sup>** as an analytically pure, white powder (1.08 g, 2.02 mmol, 65%).

**Elemental Analysis** for  $C_{30}H_{34}ClN_3O_4$  (536.06 g/mol); calc.: C, 67.22; H, 6.39; N, 7.84; found: C, 66.70; H, 6.37; N, 7.77; **m.p.**: 251-254 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.98 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.80-7.76 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.66-7.57 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 7.54-7.48 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.41-7.38 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.30-7.26 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.24-7.22 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6.66 (dd,  $J = 5.7, 10.0$  Hz, 1H, CHN), 3.06 (dt,  $J = 6.9, 13.6$  Hz, 1H, CH), 2.96-2.85 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.45-

2.33 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.27 (dt,  $J = 6.9, 13.6$  Hz, 1H,  $CH$ ), 2.18-2.09 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 155.4 ( $C_{Ar}$ ), 150.3 ( $C_{Ar}$ ), 145.7 ( $C_{Ar}$ ), 145.2 ( $C_{Ar}$ ), 138.7 ( $C_{Ar}$ ), 138.5 ( $C_{Ar}$ ), 137.6 ( $C_{Ar}$ ), 132.2 ( $C_{Ar}$ ), 131.9 ( $C_{Ar}$ ), 130.1 ( $C_{Ar}$ ), 129.0 ( $C_{Ar}$ ), 128.7 ( $C_{Ar}$ , 2C), 126.5 ( $C_{Ar}$ , 2C), 124.7 ( $C_{Ar}$ ), 124.5 ( $C_{Ar}$ ), 124.2 ( $C_{Ar}$ ), 122.6 ( $C_{Ar}$ ), 120.6 ( $C_{Ar}$ ), 61.7 (NCH), 31.1 ( $CH_2$ ), 28.7 ( $CH_3$ ), 28.6 ( $CH_3$ ), 27.7 ( $CH_2$ ), 24.3 ( $CH_3$ ), 24.2 ( $CH_3$ ), 24.1 ( $CH$ ), 23.7 ( $CH$ ), 20.4 ( $CH_2$ ); MS (+ESI,  $CH_2Cl_2$ , m/e): 436 ( $[M-ClO_4]^+$ , 100%); IR ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3131w, 3084w, 3056w, 2966w, 2929w, 2874w, 1635w, 1593w, 1558w, 1464m, 1391w, 1369w, 1111s, 1075s, 1014w, 932w, 874w, 808w, 779w, 770w, 686w, 622s;  $R_f$  0.00 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +156.3$  ( $c$  1.19,  $CHCl_3$ ).

**(*R*)-2-Phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-amine ((*R*)-1-69a)**<sup>[12]</sup>



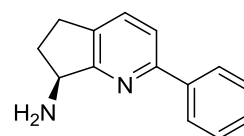
A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with Pd/C (75 mg, 2.2 mol%) and (*R*)-1-70a (743 mg, 3.14 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (5 mL). The hydrogenation vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with  $H_2$ . The autoclave was sealed at 50 bar  $H_2$  pressure and the mixture was stirred for 6 hours at room temperature. After release of  $H_2$  the solution was passed through a Chromafil O-20/15 organic stable syringe filter (0.2  $\mu m$  pore size), and the filtrate was concentrated and analyzed for conversion (GC). The desired product was obtained as a colorless oil (660 mg, 3.14 mmol, >99%). The free amine is unstable (decomposition to a brown oil) and should be used in the next step immediately.

$C_{14}H_{14}N_2$  (210.27 g/mol); calc.: C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32;  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.99 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.55 (dd,  $J = 7.9, 19.1$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.46 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.39 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 4.38 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $CH$ ), 2.96 (ddd,  $J = 3.1, 8.9, 16.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.85 (dt,  $J = 8.4, 16.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.61 (dtd,  $J = 3.1, 7.8, 12.7$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.06 ( $s_{br}$ , 2H,  $NH_2$ ), 1.80 (ddd,  $J = 8.7, 8.7, 12.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 166.6 ( $C_{Ar}$ ), 156.3 ( $C_{Ar}$ ), 139.7 ( $C_{Ar}$ ), 134.3 ( $C_{Ar}$ ), 133.2 ( $HC_{Ar}$ ), 128.7 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 128.5 ( $HC_{Ar}$ ), 126.8 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 119.6 ( $HC_{Ar}$ ), 56.8 ( $CH$ ), 34.2 ( $CH_2$ ), 27.5



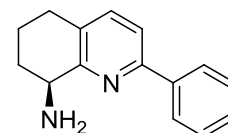
(CH<sub>2</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 210 (M<sup>+</sup>, 100), 195 (35), 182 (26), 169 (13), 155 (7); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3362w, 3051w, 2948w, 2854w, 2864w, 1570m, 1442s, 1430s, 1222w, 1151w, 1103w, 1074w, 1025w, 832s, 763s, 749s, 691s; **R<sub>f</sub>** 0.0 (silica gel, EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = -56.5$  (*c* 1.16, CHCl<sub>3</sub>); **HPLC** (Daicel Chiracel OD-H, (2.6×250 mm), heptane/*i*PrOH 95 : 5, 0.8 mL/min, 40 °C; *t<sub>R</sub>* = 9.6 (*R*), *t<sub>R</sub>* = 11.3 (*S*)).

**(S)-2-Phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-7-amine ((S)-1-69a)**<sup>[12]</sup>



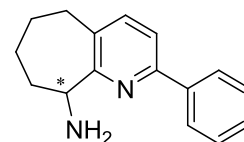
A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with Pd/C (50 mg, 7 mol%) and (*S*)-**1-70a** (150 mg, 0.63 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (3 mL). The hydrogenation vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed at 50 bar H<sub>2</sub> pressure and the mixture was stirred for 6 hours at room temperature. After release of H<sub>2</sub> the solution was passed through a Chromafil O-20/15 organic stable syringe filter (0.2 μm pore size), and the filtrate was concentrated and analyzed for conversion (GC). The desired product was obtained as a colorless oil (133 mg, 0.63 mmol, >99%). The free amine is unstable (decomposition to a brown oil) and should be used in the next step immediately.

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (210.27 g/mol); calc.: C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32; found: C, 76.87; H, 6.70; N, 12.25; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.99 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, *H<sub>Ar</sub>*), 7.55 (dd, *J* = 7.9, 19.1 Hz, 2H, *H<sub>Ar</sub>*), 7.46 (m<sub>c</sub>, 2H, *H<sub>Ar</sub>*), 7.39 (m<sub>c</sub>, 1H, *H<sub>Ar</sub>*), 4.38 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, *CH*), 2.96 (ddd, *J* = 8.9, 16.1 Hz, 3.1 Hz, 1H, *CH<sub>2</sub>*), 2.85 (dt, *J* = 8.4, 16.4 Hz, 1H, *CH<sub>2</sub>*), 2.61 (dtd, *J* = 3.1, 7.8, 12.7 Hz, 1H, *CH<sub>2</sub>*), 2.06 (s<sub>br</sub>, 2H, *NH<sub>2</sub>*), 1.80 (ddd, *J* = 8.7, 12.8 Hz, 8.7 Hz, 2H, *H<sub>Ar</sub>*); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 166.6 (*C<sub>Ar</sub>*), 156.3 (*C<sub>Ar</sub>*), 139.7 (*C<sub>Ar</sub>*), 134.3 (*C<sub>Ar</sub>*), 133.2 (*HC<sub>Ar</sub>*), 128.7 (2C, *HC<sub>Ar</sub>*), 128.5 (*HC<sub>Ar</sub>*), 126.8 (2C, *HC<sub>Ar</sub>*), 119.6 (*HC<sub>Ar</sub>*), 56.8 (*CH*), 34.2 (*CH<sub>2</sub>*), 27.5 (*CH<sub>2</sub>*); **MS** (EI) *m/z* (%) 210 (M<sup>+</sup>, 100), 195 (35), 182 (26), 169 (13), 155 (7); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3362w, 3051w, 2948w, 2854w, 2864w, 1570m, 1442s, 1430s, 1222w, 1151w, 1103w, 1074w, 1025w, 832s, 763s, 749s, 691s; **R<sub>f</sub>** 0.0 (silica gel, EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = +54.4$  (*c* 1.18, CHCl<sub>3</sub>); **HPLC** (Daicel Chiracel OD-H, (2.6×250 mm), heptane/*i*PrOH 95 : 5, 0.8 mL/min, 40 °C; *t<sub>R</sub>* = 9.6 (*R*), *t<sub>R</sub>* = 11.3 (*S*)).

**(S)-2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amine ((S)-1-69b)**<sup>[12]</sup>

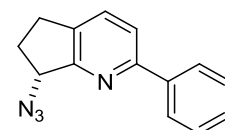
A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with Pd/C (50 mg, 7 mol%) and (S)-1-70b (150 mg, 0.63 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (3 mL). The hydrogenation vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed at 50 bar H<sub>2</sub> pressure and the mixture was stirred for 6 hours at room temperature. After release of H<sub>2</sub> the solution was passed through a Chromafil O-20/15 organic stable syringe filter (0.2 μm pore size), and the filtrate was concentrated and analyzed for conversion (GC). The desired product was obtained as a colorless oil (133 mg, 0.63 mmol, >99%). The free amine is unstable (decomposition to a brown oil) and should be used in the next step immediately.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (224.30 g/mol); calc.: C, 80.32; H, 7.19; N, 12.49; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.03-7.99 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.49-7.42 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.41-7.36 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.05 (dd, *J* = 5.7, 8.7 Hz, 1H, CH), 2.91-2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32-2.23 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.08-1.92 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.89-1.79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 159.3 (C<sub>Ar</sub>), 154.5 (C<sub>Ar</sub>), 139.5 (C<sub>Ar</sub>), 137.5 (HC<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (HC<sub>Ar</sub>, 2C), 128.5 (HC<sub>Ar</sub>), 126.7 (HC<sub>Ar</sub>), 118.4 (HC<sub>Ar</sub>), 51.8 (CH), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>); GC-MS (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R</sub> = 13.1 min), *m/z* (%) = 224 (M<sup>+</sup>, 224), 207 (62), 195 (100), 169 (68), 154 (9), 128 (10), 115 (16), 77 (14), 51 (12); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3066w, 3032w, 2921w, 2911w, 2859w, 1588m, 1559m, 1456s, 1447s, 1429m, 1366w, 1298w, 1254w, 1074w, 1025w, 920w, 853m, 761s, 693s; *R*<sub>f</sub> 0.02 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +119 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

**2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-amine (1-69c)**

A solution of **1-73** (105 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq.) in methanol (1 mL) and aq. 25% NH<sub>3</sub>-solution (0.2 mL) was charged with Pd/C (10%, 14 mg, 0.01 mmol, 0.03 eq.) and stirred under hydrogen atmosphere (30 bar) for 2 h. The catalyst was removed by filtration over a Chromafil O-20/15 organic stable syringe filter (0.2 μm pore size), and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by bulb-to-bulb distillation (0.1 mbar, 160 °C) to obtain the title compound **1-69c** (92 mg, 0.39 mmol, 93%) as colorless oil. The enantiomers were separated by semiprep HPLC.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (238.33 g/mol); calc.: C, 80.63; H, 7.61; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.08-8.04 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.54-7.50 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.48-7.42 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.41-7.35 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.24 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, CH), 2.83-2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15-2.01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>), 2.00-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 162.6 (C), 152.9 (C), 139.4 (C), 137.6 (H<sub>C<sub>Ar</sub></sub>), 135.0 (C), 128.6 (2C, H<sub>C<sub>Ar</sub></sub>), 128.5 (H<sub>C<sub>Ar</sub></sub>), 126.6 (H<sub>C<sub>Ar</sub></sub>), 117.8 (H<sub>C<sub>Ar</sub></sub>), 56.0 (CH), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>); **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 238 (M<sup>+</sup>, 100), 223 (65), 208 (19), 195 (38), 169 (28), 169 (6), 115 (9); **R<sub>f</sub>** 0.03 (silica gel, Cyclohexane : EtOAc, 4 : 1); **HPLC** (Daicel Chiracel OD, (2.6×250 mm), heptane/*i*PrOH 95 : 5, 0.8 mL/min, 40 °C; *t<sub>R</sub>* = 13.2 (*R*,(-)), *t<sub>R</sub>* = 20.2 (*S*,(+)). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = (*S*) = +24.1 (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>).

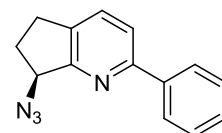
**(*R*)-7-Azido-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine ((*R*)-1-70a)**<sup>[12]</sup>

To a suspension of Alcohol (*R*)-**1-59a** (665 mg, 3.15 mmol, 1.00 eq.), DMAP (77 mg, 0.63 mmol, 0.20 eq.) and sodium azide (4.09 g, 63.0 mmol, 20.0 eq.) dissolved in THF (30 mL) was added triethylamine (2.20 mL, 15.7 mmol, 5.00 eq.) dropwise at 0 °C. Then mesityl chloride (0.49 mL, 6.30 mmol, 2.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C. To the yellow suspension was added DMSO (30 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 2.5 h. Upon completion water was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic

layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. Purification of the residue by column chromatography (silica gel,  $h \times d$ : 15 cm  $\times$  2.5 cm, cyclohexane : ethyl acetate, 10 : 1) afforded the desired product as a colorless oil (743 mg, 3.14 mmol, 99%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$  (236.27 g/mol); calc.: C, 71.17; H, 5.12; N, 23.71;  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.05-8.00 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.65 (s, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.38 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.00 (dd,  $J = 4.9, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_3$ ), 3.08 (ddd,  $J = 5.9, 8.6, 16.4$  Hz, 1H, CH), 2.91 (ddd,  $J = 5.5, 8.5, 16.4$  Hz, 1H, CH), 2.51 (dtd,  $J = 5.9, 8.0, 8.2, 13.7$  Hz, 1H, CH), 2.51 (tdd,  $J = 5.2, 5.2, 8.6, 13.7$  Hz, 1H, CH);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 161.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 156.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 139.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 134.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 133.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 126.9 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 120.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 64.6 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 236 ( $\text{M}^+$ , 31), 207 (21), 194 (100), 180 (12), 115 (6); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3059w, 3028w, 2972w, 2943w, 2851w, 2089s, 1587m, 1568m, 1456m, 1443s, 1433s, 1400w, 1321m, 1248m, 1227m, 1153w, 835m, 768s, 690s;  $R_f$  0.37 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 4:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.1$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-7-Azido-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine ((S)-1-70a)**<sup>[12]</sup>

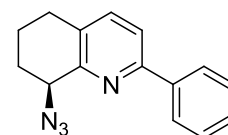


To a suspension of Alcohol (S)-1-59a (150 mg, 0.71 mmol, 1.00 eq.), DMAP (18 mg, 0.14 mmol, 0.20 eq.) and sodium azide (93 mg, 1.42 mmol, 2.00 eq.) dissolved in THF (5 mL) was added triethylamine (0.50 mL, 3.55 mmol, 5.00 eq.) dropwise at 0 °C. Then mesityl chloride (0.11 mL, 1.42 mmol, 2.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C. To the yellow suspension was added DMSO (2.5 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 2.5 h. Upon completion water was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3  $\times$  20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. Purification of the residue by column chromatography (silica gel,  $h \times d$ : 15 cm  $\times$  2.0 cm, cyclohexane : ethyl acetate, 10 : 1) afforded the desired product as a colorless oil (167 mg, 0.71 mmol, 99%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$  (236.27 g/mol); calc.: C, 71.17; H, 5.12; N, 23.71; found: C, 71.41; H, 5.42; N, 22.75;  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.05-8.00 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.65 (s, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.38 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.00 (dd,  $J = 4.9, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_3$ ),

3.08 (ddd,  $J = 5.9, 8.6, 16.4$  Hz, 1H, CH), 2.91 (ddd,  $J = 5.5, 8.5, 16.4$  Hz, 1H, CH), 2.51 (dtd,  $J = 5.9, 8.0, 8.2, 13.7$  Hz, 1H, CH), 2.51 (tdd,  $J = 5.2, 5.2, 8.6, 13.7$  Hz, 1H, CH);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 161.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 156.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 139.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 134.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 133.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 126.9 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 120.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 64.6 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ); MS (EI)  $m/z$  (%) 236 ( $\text{M}^+$ , 31), 207 (21), 194 (100), 180 (12), 115 (6); IR ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3059w, 3028w, 2972w, 2943w, 2851w, 2089s, 1587m, 1568m, 1456m, 1443s, 1433s, 1400w, 1321m, 1248m, 1227m, 1153w, 835m, 768s, 690s;  $R_f$  0.37 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 4:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.8$  ( $c$  1.08,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-8-Azido-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline ((S)-1-70b)**<sup>[12]</sup>

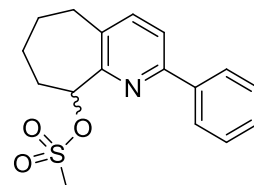


To a suspension of Alcohol (*S*)-**1-59b** (770 mg, 3.42 mmol, 1.00 eq.), DMAP (84 mg, 0.68 mmol, 0.20 eq.) and sodium azide (4.44 g, 68.4 mmol, 20.0 eq.) dissolved in THF (30 mL) was added triethylamine (2.38 mL, 17.1 mmol, 5.00 eq.) dropwise at 0 °C. Then mesityl chloride (0.53 mL, 6.84 mmol, 2.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C. To the yellow suspension was added DMSO (30 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 2.5 h. Upon completion water was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. Purification of the residue by column chromatography (silica gel,  $h \times d$ : 15 cm × 2.5 cm, cyclohexane : ethyl acetate, 10 : 1) afforded the desired product as a colorless oil (847 mg, 3.38 mmol, 99%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4$  (250.30 g/mol); calc.: C, 71.98; H, 5.64; N, 22.38; found: C, 72.02; H, 5.76; N, 22.39;  $^1\text{H}$ -NMR (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.06-8.02 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.54-7.44 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.43-7.36 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.81 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H, CH), 2.89-2.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05-2.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.99-1.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.87-1.78 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 155.0 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 153.9 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 139.0 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 138.1 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 126.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ , 2C), 119.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 60.3 (CH), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ); MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%) = 250 ( $\text{M}^+$ , 35), 221 (17), 208 (100), 194 (42), 167 (9), 139 (5), 115 (7); IR ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3061w, 3042w, 2931w, 2873w, 2090s, 1592w, 1560m, 1461s, 1450m, 1429w,

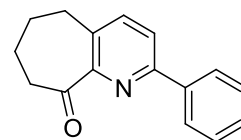
1340w, 1287w, 1260m, 1193w, 841w, 766m, 693m;  $R_f$  0.31 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = +50.5$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl methanesulfonate (1-71c)



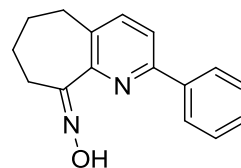
Alcohol (*S*)-**1-59c** (135 mg, 0.56 mmol, 1.00 eq.), DMAP (14 mg, 0.11 mmol, 0.20 eq.) and  $\text{NaN}_3$  (73 mg, 1.13 mmol, 2.00 eq.) were dissolved in THF (5 mL) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.40 mL, 2.82 mmol, 5.00 eq.) was added at 0 °C. Then  $\text{MsCl}$  (0.09 mL, 1.13 mmol, 2.00 eq.) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C before DMSO (2.5 mL) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2.5 h. After the addition of water (10 mL) the reaction mixture was extracted with EtOAc ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude title compound **1-70c** was obtained as a yellow oil (154 mg, 0.49 mmol, 86%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  (317.40 g/mol); calc.: C, 80.30; H, 7.16; N, 5.85; found: C, 80.37; H, 7.31; N, 5.65;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.03-7.99 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.62 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.54 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.44 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.43-7.38 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.98 (dd, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 7.2 Hz,  $\text{CHO}$ ), 3.16 (m<sub>c</sub>, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.89 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.71 (m<sub>c</sub>, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47-2.38 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31-2.18 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.04-1.88 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.61-1.50 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 156.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 153.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 139.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 138.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 136.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 126.6 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 120.0 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 88.0 ( $\text{CH}(\text{OH})$ ), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ); **MS** (EI, 70 eV)  $m/z$  (%) = 317 ( $\text{M}^+$ , 8), 238 (17), 221 (100), 206 (33), 193 (26), 167 (8), 149 (22), 115 (7); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3061w, 3026w, 2930m, 2854w, 1736w, 1589w, 1562w, 1460m, 1443m, 1352s, 1244w, 1173s, 1151m, 1103w, 964m, 926s, 893s, 839s, 758s, 694s;  $R_f$  0.17 (silica gel, Cyclohexane : EtOAc, 4 : 1);  $[\alpha]_D^{20} = +18.4$  ( $c$  0.93,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2-Phenyl-7,8-dihydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9(6H)-one (1-72)**

To a solution of oxalyl chloride (117 mg, 0.08 mL, 0.92 mmol, 1.10 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was added slowly a solution of DMSO (157 mg, 0.15 mL, 2.00 mmol, 2.40 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 15 min, a solution of **1-59c** (200 mg, 0.84 mmol, 1.00 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added slowly. After stirring for additional 20 min, triethylamine (423 mg, 0.58 mL, 4.18 mmol, 5.00 eq.) was added to the reaction mixture. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $2.5 \times 15$  cm, Cyclohexane : EtOAc, 4 : 1). The desired compound was isolated as a colorless solid (165 mg, 0.70 mmol, 83%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$  (237.30 g/mol); calc.: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90; found: C, 80.99; H, 6.42; N, 5.91; **m.p.**: 81-82  $^\circ\text{C}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.06-8.01 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.49-7.36 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2.95-2.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.96-1.88 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 205.4 (CO), 156.0 (C), 155.2 (C), 138.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 (C), 134.0 (C), 129.1 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 122.2 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ); **MS** (EI, 70 eV)  $m/z$  (%) = 237 ( $\text{M}^+$ , 100), 208 (50), 194 (12), 181 (45), 168 (17), 141 (8), 115 (11); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3059w, 3032w, 2934m, 2862w, 1693s, 1585m, 1556w, 1456s, 1445s, 1342w, 1302m, 1261w, 1223w, 1205w, 1165m, 1111s, 1090m, 1043w, 964w, 845s, 777m, 754s, 694s;  **$R_f$**  0.09 (silica gel, Cyclohexane : EtOAc, 4 : 1).

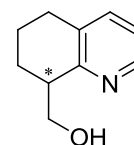
**(E)-2-Phenyl-7,8-dihydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9(6H)-one oxime (1-73)**

A mixture of **1-72** (150 mg, 0.63 mmol, 1.00 eq.), hydroxylamine hydrochloride (88 mg, 1.26 mmol, 2.00 eq.) and sodium acetate (182 mg, 2.21 mmol, 3.50 eq.) in methanol (7 mL) and water (2 mL) was stirred at room temperature for 48 h. The white precipitate was filtered

and washed with methanol : water (3:1, 7 mL) and *n*-pentane (5 mL) to obtain the title compound as a colorless solid (127 mg, 0.50 mmol, 80%).

**Elemental Analysis** for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (252.31 g/mol); calc.: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10; found: C, 76.05; H, 6.40; N, 10.95; **m.p.**: 186-187 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 9.20 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 8.03 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.45 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.38 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 2.86-2.77 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 168.8 (C<sub>Ar</sub>), 155.6 (C<sub>Ar</sub>), 153.8 (C<sub>Ar</sub>), 139.1 (C<sub>Ar</sub>), 137.8 (HC<sub>Ar</sub>), 133.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (HC<sub>Ar</sub>), 128.6 (HC<sub>Ar</sub>), 127.0 (HC<sub>Ar</sub>), 120.5 (HC<sub>Ar</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>); **MS** (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 252 (M<sup>+</sup>, 100), 235 (65), 220 (19), 206 (38), 193 (28), 169 (6), 115 (9); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3109w, 3045w, 2982br, 2924w, 2858w, 1578w, 1560m, 1437m, 1312w, 1263w, 1167w, 1126w, 1024w, 989s, 957s, 843s, 831m, 761s, 700s; **R<sub>f</sub>** 0.03 (silica gel, Cyclohexane : EtOAc, 4 : 1).

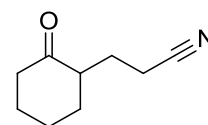
#### (5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-8-yl)methanol (1-76)<sup>[13]</sup>



Paraformaldehyde (20.3 g, 676 mmol, 3.00 eq.) was dissolved in Tetrahydroquinoline (30.0 g, 225 mmol, 1.00 eq.) and heated at 95 °C for 160 h. To the brown solution was then added aq. HCl-solution (1 M). The reaction mixture was filtered and basified with aq. NaOH-solution (1 M). The mixture was extracted with dichloromethane, washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by bulb-to-bulb distillation (100 °C, 2.0 mbar). The desired product was isolated as a colorless oil (17.3, 106 mmol, 47%).

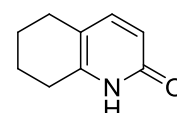
C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO (163.22 g/mol); calc.: C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.32-8.28 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.42-7.38 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.11-7.05 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.96 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 3.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08-2.98 (m, 1H, CH), 2.79-2.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.01-1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>).



**3-(2-Oxocyclohexyl)propanenitrile (1-78-1)**<sup>[14]</sup>

To a solution of 1-cyclohexenylpyrrolidine (23.5 g, 156 mmol, 1.00 eq.) in dry dioxane (90 mL) was added acrylnitril (10.8 g, 203 mmol, 1.30 eq.). The reaction mixture was refluxed at 110 °C for 18 h. Then water (10 mL) was added and the solution was refluxed for another hour. The solvent was removed on a rotary evaporator and the residue was dissolved in diethyl ether (100 mL) and extracted with 1M HCl solution (3 × 50 mL). The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude brown oil was purified by Kugelrohr-distillation (1.4 mbar, 140 °C) to give the desired product as a colourless oil (21.69 g, 144 mmol, 92%).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO (151.21 g/mol); **DC**: R<sub>f</sub> = 0.48 (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane/ EtOAc 1:1); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ = 2.54-2.27 (m, 5H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.18-2.02 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.95-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.32 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 48.8 (CH), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 15.2 (CH<sub>2</sub>).

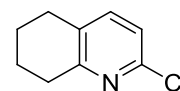
**5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2(1H)-one (1-78-2)**<sup>[15]</sup>

To cold (0 °C) 96% sulfuric acid (150 mL) was added dropwise the keto nitrile **1-78-1** (21.69 g, 143 mmol, 1.00 eq.) over a period of 40 minutes. After the addition was complete the yellowish reaction mixture was stirred for another 80 minutes at 0 °C and then allowed to warm to room temperature. The now reddish solution was stirred for 16 h. The reaction mixture was poured over ice. The resulting aqueous solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then neutralized with ammonia. A white solid precipitated which was removed by extraction with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After drying with MgSO<sub>4</sub> and removing the solvent the residue was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and pentane. The desired compound **1-78-2** was isolated as a colorless solid (12.9 g, 86.5 mmol, 60%).

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO (149.19 g/mol); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ = 13.19 (s, 1H, NH), 7.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 2.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (d,

$J = 5.9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 1.81-1.69 (m, 4H,  $CH_2$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 165.0 (CO), 143.7 ( $C_{Ar}$ ), 143.1 ( $C_{quart}$ ), 116.7 ( $C_{Ar}$ ), 114.4 ( $C_{quart}$ ), 26.7 ( $CH_2$ ), 26.0 ( $CH_2$ ), 22.5 ( $CH_2$ ), 21.5 ( $CH_2$ ).

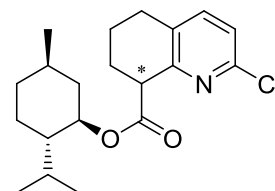
### 2-Chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (1-78b)<sup>[16]</sup>



A mixture of  $POCl_3$  (23.0 mL, 249 mmol, 2.90 eq.) and **1-78-2** (12.9 g, 86.5 mmol, 1.00 eq.) was refluxed at 115 °C (oil bath) under argon for 18 h. The reaction mixture was cooled and poured into cold 2N NaOH (aq.) and extracted with  $CH_2Cl_2$ . The organic layer was dried over  $MgSO_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 5.5 × 15 cm,  $CH_2Cl_2$ ). The desired compound **1-78** was isolated as yellow oil (13.5 g, 80.5 mmol, 93%).

$C_9H_{10}ClN$  (167.64 g/mol); **DC**:  $R_f = 0.38$  ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ );  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta = 7.30$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 2.88 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.72 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 1.91-1.74 (m, 4H,  $CH_2$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 158.2 ( $C_{Ar}$ ), 147.7 (CCl), 139.5 ( $HC_{Ar}$ ), 131.0 ( $C_{Ar}$ ), 121.2 ( $HC_{Ar}$ ), 32.2 ( $CH_2$ ), 28.1 ( $CH_2$ ), 22.7 ( $CH_2$ ), 22.4 ( $CH_2$ ); **MS** (EI, 70 eV,  $Me_2Si$ , 100/2/10-270/10/0,  $t_R = 9.2$  min),  $m/z$  (%) = 167 ( $M^+$ , 52), 139 (72), 132 (63), 117 (20), 104 (43), 89 (13), 77 (76), 63 (61), 51 (100), 41 (25).

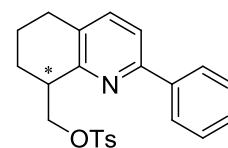
### (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl 2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-8-carboxylate (1-80c/d)<sup>[12]</sup>



Diisopropylamine (3.70 mL, 26.0 mmol, 1.30 eq.) was dissolved in THF (15 mL) and cooled to -78 °C. Then *n*-BuLi (12.6 mL, 1.6 M in hexane, 20.2 mmol, 1.01 eq.) was added dropwise and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 h. At -78 °C the LDA-solution was added dropwise to a solution of compound **1-78b** (3.35 g, 20.0 mmol, 1.00 eq.) in THF (20 mL). The red reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred for 10 minutes.

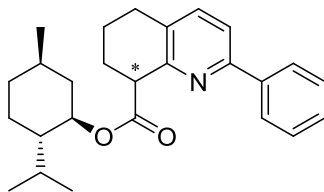
The dark violet solution was then cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and was added dropwise to a solution of methyl chloroformate (4.72 mL, 21.0 mmol, 1.05 eq.) in THF (40 mL). After complete addition the clear orange solution was warmed to room temperature and stirred for 1 h. Then the reaction was quenched with aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 25$  mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel,  $2 \times 15$  cm, cyclo hexane/ EtOAc 10:1). The desired compound was isolated as a colorless oil (6.51 g, 18.6 mmol, 93%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$  (349.89 g/mol); calc.: C, 68.65; H, 8.07; N, 4.00; found: C, 68.58; H, 8.20; N, 4.29;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.74 (dt,  $J = 4.3, 10.9$  Hz, 1H, OCOH), 3.88 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CHCOOR}$ ), 2.86-2.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.23-2.13 (m, 1H, CH), 2.13-2.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.03-1.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.82-1.71 (m, 1H, CH), 1.67 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.11-0.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88-0.79 (m, 1H, CH);  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 173.2 (CO), 154.6 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 148.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 139.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 122.5 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 74.8 (CH), 48.3 (CH), 47.0 (CH), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 (CH), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 (CH), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 349 ( $\text{M}^+$ , 7), 211 (100), 166 (52), 130 (10), 97 (16), 83 (87), 69 (29), 55 (30), 41 (12); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2951m, 2928m, 2868m, 1724s, 1578m, 1566m, 1443s, 1431m, 1367w, 1313w, 1263m, 1238m, 1171s, 1148m, 1136m, 1105m, 1078w, 1011w, 989w, 814w;  **$R_f$**  0.30 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 10:1); **HPLC**: Daicel Chiracel OD (0.46 cm  $\times$  25 cm), *n*-heptan : *i*-propanol (99 : 1), 0.5 mL/ min,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t_{\text{R}(1)} = 11.8$  min,  $t_{\text{R}(2)} = 15.1$  min; Daicel Chiracel IC (0.46 cm  $\times$  25 cm), *n*-heptan : *i*-propanol (99 : 1), 0.5 mL/ min,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t_{\text{R}(1)} = 23.8$  min,  $t_{\text{R}(2)} = 35.6$  min;  **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** :  $t_{\text{R}(1)} = -64.3$  (*c* 1.13,  $\text{CHCl}_3$ );  $t_{\text{R}(2)} = -2.2$  (*c* 1.04,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (1-81b)**

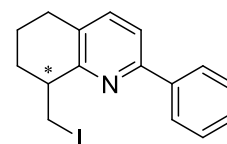
2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (218 mg, 0.91 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) and  $\text{NEt}_3$  (0.80 mL, 5.47 mmol, 6.00 eq.) and cooled to  $0^\circ\text{C}$ . Then *p*-TsCl (521 mg, 2.73 mmol, 3.00 eq.) was added to the solution in one portion and the reaction was stirred for 20 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with aq. hydrochloric acid (1M), saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$  and brine. The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to afford the crude tosylate. The residue was recrystallized ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , n-hexanes) to give the desired product as a colourless solid (325 mg, 0.83 mmol, 91%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  (393.50 g/mol); m.p.: 113-115  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.86-7.80 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.44-7.36 (m, 5H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.69 (dd,  $J = 3.5, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (dd,  $J = 7.5, 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.28-3.18 (m, 1H, CH), 2.84-2.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.15-2.05 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.98-1.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.66 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 154.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 154.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 (2C,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 118.1 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 73.5 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 40.6 (CH), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_2$ ); MS (EI)  $m/z$  (%) 393 ( $\text{M}^+$ , 18), 238 (100), 221 (83), 208 (25), 193 (22), 115 (5), 91 (9); IR ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3053w, 3028w, 2939m, 2920m, 2870m, 1589m, 1560m, 1454s, 1356s, 1308m, 1177s, 1095m, 1020m, 933s, 818s, 779s, 760s, 700s, 680s;  $R_f$  0.42 (silica gel, cyclohexane : EtOAc; 2 : 1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.7$  ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl 2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-8-carboxylate (1-85)**

A solution of **1-80c/d** (100 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq.) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.9 mg, 3 mol%) in ethylene glycol dimethyl ether (0.5 mL) was treated with PhB(OH)<sub>3</sub>Na (69.4 mg, 0.43 mmol, 1.50 eq.) in a degassed mixture of EtOH/H<sub>2</sub>O (1 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 12 h under an argon atmosphere. Then the reaction was quenched by adding sat. aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 × 15 cm, cyclohexane/ EtOAc 10:1). The desired compound **1-85** was isolated as a colorless oil (88 mg, 0.23 mmol, 79%).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> (391.55 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.00-7.95 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.47-7.33 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 4.81-4.69 (m, 1H, CH), 4.03-3.96 (m, 1H, CH), 2.93-2.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26-1.56 (m, 9H, alkyl), 1.49 (s<sub>br</sub>, 1H, CH), 1.38-1.24 (m, 1H, CH), 1.12-0.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.80 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.64 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 174.1, 158.6, 154.4, 153.8, 139.2, 130.6, 128.6, 128.4, 126.9, 126.7, 118.5, 118.3, 74.3, 49.2, 46.9, 40.9, 34.3, 31.4, 28.2, 27.3, 25.8, 23.3, 22.0, 20.7; *R*<sub>f</sub> 0.30 (silica gel, cyclo-hexane/ EtOAc 10:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -8.3 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>).

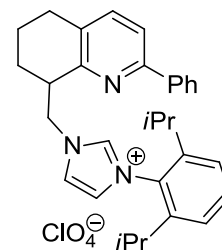
**8-(Iodomethyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (1-86)**

NaI (1.50 g, 10.0 mmol, 10.0 eq.) was added in one portion to a solution of **1-81b** (394 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) in acetone at room temperature. The reaction mixture was heated to 60 °C for 14 h. Upon completion the reaction was diluted with water and extracted with methyl *tert.* butyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over

MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in *vacuo* to afford the crude product. The crude oil was purified via filtration through a silica plug using 10% EtOAc/hexane as the eluent to give the desired product as a colorless oil (348 mg, 0.99 mmol, 99%).

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>IN (349.21 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.04 -7.99 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55-7.37 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 3.97 (dd, *J* = 9.4 Hz, 3.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (dd, *J* = 9.4 Hz, 8.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.16-3.06 (m, 1H, CH), 2.84-2.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.24-2.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.01-1.74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 156.7 (C<sub>Ar</sub>), 154.5 (C<sub>Ar</sub>), 139.4 (C<sub>Ar</sub>), 137.5 (HC<sub>Ar</sub>), 131.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 126.7 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 118.2 (HC<sub>Ar</sub>), 42.5 (CH), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>2</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 349 (M<sup>+</sup>, 33), 208 (100), 193 (25), 115 (9), 91 (16); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3057w, 3028w, 2922m, 2858w, 1589m, 1560m, 1458s, 1447s, 1427m, 1408w, 1387w, 1242w, 1167m, 1128w, 1024w, 903w, 866w, 827m, 775m, 758s, 721w, 690s, 669w; *R*<sub>f</sub> 0.62 (silica gel, cyclohexane : EtOAc; 2 : 1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +17.3 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>).

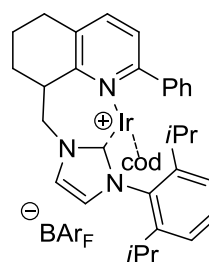
### 3-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-((2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium perchlorate (1-87)



A suspension of **1-66<sub>i</sub>**<sup>1</sup> (94 mg, 0.24 mmol, 1.20 eq.) in toluene (2 mL) was reacted with the amine **1-99** (48 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq.) for 6 hours, during which course the separation of a second phase was observed. Stirring was discontinued, the toluene phase was removed with a pipette and the residue was triturated with Et<sub>2</sub>O (3 x 1 mL). Toluene (2 mL) was added to the remainder before 70% aq. HClO<sub>4</sub> (0.05 mL, 1.00 eq.) was introduced. The mixture was stirred at 80 °C overnight before the solvent was evaporated and the residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) (if a precipitate appears at that point, it is filtered off prior to further processing). NH<sub>3</sub> (0.07 mL, 7 M in MeOH, 2.50 eq.) was then added to the clear solution and the precipitate of NH<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> was filtered off through a small plug of celite. Evaporation of the filtrate and crystallization of the final product with DCM/Et<sub>2</sub>O provided the corresponding imidazolium salt **1-87** as an analytically pure, white powder (32 mg, 0.08 mmol, 38%).

**Elemental Analysis** for  $C_{31}H_{36}ClN_3O_4$  (550.09 g/mol); calc.: C, 67.69; H, 6.60; N, 7.64; found: C, 60.20; H, 5.86; N, 6.65; **m.p.**: 206-207 °C;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.97 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ), 8.01-7.96 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.62-7.57 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.53-7.37 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ), 7.28-7.23 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.11-7.08 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 5.41 (dd,  $J = 4.7, 13.7$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 5.11 (dd,  $J = 4.9, 13.7$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 3.58-3.50 (m, 1H,  $CH$ ), 2.88-2.68 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.41-2.32 (m, 1H,  $CH_2$ ), 2.22-2.10 (m, 2H,  $CH$ ), 2.08-1.98 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.92-1.80 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.61-1.49 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.09 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.08 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 154.3 ( $C_{Ar}$ ), 154.2 ( $C_{Ar}$ ), 145.3 ( $C_{Ar}$ ), 145.2 ( $C_{Ar}$ ), 138.6 ( $C_{Ar}$ ), 138.5 ( $HC_{Ar}$ ), 137.8 ( $C_{Ar}$ ), 132.3 ( $C_{Ar}$ ), 131.9 ( $HC_{Ar}$ ), 129.8 ( $C_{Ar}$ ), 129.1 ( $HC_{Ar}$ ), 128.9 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 126.4 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 124.6 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 124.2 ( $HC_{Ar}$ ), 124.0 ( $HC_{Ar}$ ), 118.9 ( $HC_{Ar}$ ), 53.1 ( $CH_2$ ), 42.0 ( $CH$ ), 28.7 (2C,  $CH_3$ ), 28.4 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_2$ ), 24.2 ( $CH$ ), 24.1 (2C,  $CH_3$ ), 24.0 ( $CH$ ), 21.1 ( $CH_2$ ); **MS** (+ESI,  $CH_2Cl_2$ , m/e): 450 ( $[M-ClO_4]^+$ , 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3128w, 3060w, 2959w, 2928w, 2864w, 1589w, 1561w, 1546w, 1459m, 1449w, 1388w, 1366w, 1314w, 1253w, 1189m, 1075s, 1066s, 1058s, 1022m, 999m, 971m, 930m, 916m, 994m, 669m, 622s;  **$R_f$**  0.00 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +6.0$  (c 0.88,  $CHCl_3$ ).

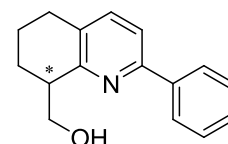
**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{8-((3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydro-carbene-1-yl)methyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (1-88)**



To a suspension of **1-87** (38 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq.) and  $[Ir(cod)Cl]_2$  (23.2 mg, 0.03 mmol, 0.50 eq.) in THF (2 mL) was added LiOtBu (0.10 mL, 1M in hexane, 1.50 eq.) at room temperature. The orange suspension turned dark brown and was stirred for 20 h at 70 °C under argon. Upon cooling the volatiles were removed in vacuo and NaBARF (74 mg, 0.83 mmol, 1.20 eq.) dissolved in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated on a rotavap and the residue was purified by column chromatography ( $SiO_2$ ,  $2.5 \times 15$  cm, MTBE, then  $CH_2Cl_2$ ). The desired compound was isolated as an orange solid (73 mg, 0.04 mmol, 65%).

**Elemental Analysis** for  $C_{71}H_{59}BF_{24}IrN_3$  (1613.24 g/mol); calc.: C, 52.86; H, 3.69; N, 2.60; found: C, 52.76; H, 3.60; N, 2.71; **m.p.**: 129-130 °C;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.05 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.71 (m<sub>c</sub>, 8H,  $BAr_F-H$ ), 7.62 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.58-7.50 (m, 5H,  $BAr_F-H, H_{Ar}$ ), 7.50-7.40 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 7.21 (dd,  $J = 1.3, 7.8$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.07 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.00 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, NCH), 1.98-6.85 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, NCH), 5.80 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 4.85 (dd,  $J = 8.0, 13.8$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.20 (dd,  $J = 10.6, 13.8$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3.97-3.88 (m<sub>c</sub>, 2H, CH), 3.57 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.98-2.74 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.44-1.70 (m, 10H,  $CH_2$ ), 1.64-1.44 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.36 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.36 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.13-1.00 (m, 2H, CH), 1.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 0.69 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 0.63 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 171.9 ( $C_{Ar}$ ), 161.7 (q,  $^1J_{BC} = 49.7$  Hz, 4C,  $BAr_F$  quart. C *ipso* to B), 157.7 ( $C_{Ar}$ ), 155.8 ( $C_{Ar}$ ), 146.5 ( $C_{Ar}$ ), 146.3 ( $C_{Ar}$ ), 140.1 ( $HC_{Ar}$ , C), 138.1 ( $C_{Ar}$ ), 135.3 ( $C_{Ar}$ ), 134.8 (s<sub>br</sub>, 8C;  $BAr_F$  *ortho* CH), 134.5 ( $C_{Ar}$ ), 131.2 ( $HC_{Ar}$ ), 130.9 ( $HC_{Ar}$ ), 128.8 (qq,  $^2J_{FC} = 31.4$  Hz,  $^3J_{BC} = 2.9$  Hz, 8C,  $BAr_F$  C *ipso* to  $CF_3$ ), 128.4 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 127.4 (2C,  $HC_{Ar}$ ), 126.2 ( $HC_{Ar}$ ), 124.5 (q,  $^1J_{FC} = 272$  Hz, 8C,  $BAr_F$   $CF_3$ ), 124.2 ( $HC_{Ar}$ ), 124.0 ( $HC_{Ar}$ ), 122.4 ( $HC_{Ar}$ ), 117.5 (sept,  $^3J_{FC} = 4.0$  Hz, 4C,  $BAr_F$  *para* CH), 83.4 (COD-CH), 78.7 (COD-CH), 59.8 (COD-CH), 58.3 (COD-CH), 55.1 ( $CH_2$ ), 49.5 (CH), 39.9 ( $CH_3$ ), 32.9 ( $CH_2$ ), 31.5 ( $CH_2$ ), 30.8 ( $CH_2$ ), 29.0 (CH), 28.5 (CH), 27.3 ( $CH_3$ ), 27.1 ( $CH_2$ ), 26.8 ( $CH_2$ ), 26.6 ( $CH_2$ ), 21.3 ( $CH_3$ ), 20.7 ( $CH_3$ ), 16.9 ( $CH_2$ );  **$^{19}F\{^1H\}$ -NMR** (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) -62.6 (s); **MS** (+ESI,  $CH_2Cl_2$ , m/e): 750 ( $[M-BAr_F]^+$ , 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 2971w, 2936w, 2888w, 2876w, 1609w, 1466w, 1353s, 1273s, 1161m, 1118s, 930w, 885m, 839m, 772s, 700m, 682s, 669s;  **$R_f$**  0.95 (silica gel,  $CH_2Cl_2$ );  $[\alpha]_D^{20} = -1.3$  (c 0.50,  $CHCl_3$ ).

### (2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)methanol (**1-90**)



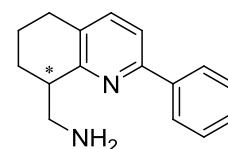
To a solution of **1-85** (943 mg, 2.41 mmol, 1.00 eq.) in THF (15 mL) was added dropwise at 0 °C a suspension of  $LiAlH_4$  (4.8 mL, 1.0 M in THF). The color of the solution changed from colorless to yellow immediately. After 30 min. the reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 h. Then the reaction was quenched by adding aqueous saturated  $Na_2SO_4$  solution, acidified with 1M HCl solution and extracted with  $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 3$  mL). The organic layer was washed with 1M HCl for two additional times. The combined aqueous layers were



basified with 1M NaOH and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 × 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated. The pure compound was used without further purification in the next step. The desired compound **1-90** was isolated as a colorless oil (542 mg, 2.27 mmol, 94%).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO (239.31 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.90-7.85 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55-7.38 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.25 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 3.91-3.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.11 (tt, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H, CH), 2.85-2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05-1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.85-1.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 160.0 (C<sub>Ar</sub>), 154.0 (C<sub>Ar</sub>), 139.0 (C<sub>Ar</sub>), 138.1 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (HC<sub>Ar</sub>), 128.8 (HC<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 126.7 (2C, HC<sub>Ar</sub>), 118.5 (HC<sub>Ar</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>OH), 41.9 (CH), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 239 (M<sup>+</sup>, 14), 222 (25), 209 (100), 194 (34), 183 (7), 128 (5), 115 (4), 77 (5); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3348m<sub>br</sub>, 3061w, 3030w, 2926s, 2860m, 1587m, 1564m, 1587s, 1431m, 1254w, 1057m, 1011w, 854w, 827w, 760w, 696m, 652m; *R*<sub>f</sub> 0.10 (silica gel, cyclohexane : EtOAc; 10 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +18.1 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>).

### (2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)methanamine (1-99)

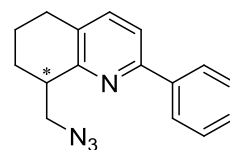


Azide **1-100** (180 mg, 0.68 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (4 mL) and PPh<sub>3</sub> (357 mg, 1.36 mmol, 2.00 eq.) was added in one portion at ambient temperature and then stirred for 1 h. Water (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred over night at room temperature. Upon completion the reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted with water. The organic layer was then extracted with aq. HCl (1M, 3 × 10 mL). The aqueous layer was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) and then basified with aq. NaOH (1M) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to afford the desired product as a colorless solid (155 mg, 0.65 mmol, 96%).

**Elemental Analysis** for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> (264.33g/mol); calc.: C, 72.70; H, 6.10; N, 21.20; found: C, 79.78; H, 7.53; N, 11.54; **m.p.**: 64-65 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.01-7.97 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.51-7.35 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 3.24 (dd, *J* = 5.8, 12.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.12 (dd, *J* = 6.0, 12.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.99-2.90 (m, 1H, CH), 2.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.09-

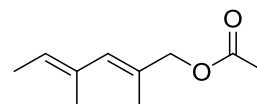
2.01 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.98-1.89 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.84-1.74 (m, 2H,  $CH_2$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 158.7 ( $C_{Ar}$ ), 154.2 ( $C_{Ar}$ ), 139.7 ( $C_{Ar}$ ), 137.4 ( $HC_{Ar}$ ), 131.2 ( $C_{Ar}$ ), 128.6 ( $HC_{Ar}$ , 2C), 128.4 ( $HC_{Ar}$ ), 126.6 ( $HC_{Ar}$ , 2C), 117.7 ( $HC_{Ar}$ ), 47.1 ( $NH_2CH_2$ ), 44.3 (CH), 28.9 ( $CH_2$ ), 27.1 ( $CH_2$ ), 20.9 ( $CH_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 238 ( $M^+$ , 5), 209 (100), 194 (17); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3355w, 3280w, 3063w, 3031w, 2931m, 2896w, 2861w, 2834w, 1586m, 1562m, 1455s, 1447m, 1428m, 1391w, 1255w, 1131w, 1074w, 944m, 852s, 838s, 733s;  $R_f$  0.00 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +4.5$  ( $c$  1.04,  $CHCl_3$ ).

### 8-(Azidomethyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (1-100)



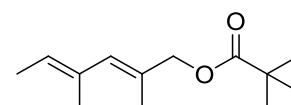
Tosylate **1-81b** (288 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in DMF (3 mL) and  $NaN_3$  (238 mg, 3.66 mmol, 1.50 eq.) was added in one portion at ambient temperature and then heated at 100 °C for 3 h. Upon completion the reaction mixture was diluted with EtOAc and extracted with water and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and evaporated to afford the crude brown oil. Column chromatography ( $SiO_2$ ,  $2.5 \times 15$  cm, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1) of the residue afforded the desired compound **1-100** in quantitative yield (193 mg, 0.73 mmol, >99%).

**Elemental Analysis** for  $C_{16}H_{16}N_4$  (264.33g/mol); calc.: C, 72.70; H, 6.10; N, 21.20; found: C, 71.73; H, 6.38; N, 19.06;  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.02-7.98 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.55-7.50 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.49-7.43 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 7.43-7.36 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 4.04 (dd,  $J = 3.8, 12.0$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 3.86 (dd,  $J = 8.1, 12.0$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 3.24-3.15 (m, 1H, CH), 2.85-2.79 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.18-2.09 (m, 1H,  $CH_2$ ), 2.02-1.72 (m, 3H,  $CH_2$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 155.9 ( $C_{Ar}$ ), 154.4 ( $C_{Ar}$ ), 139.4 ( $C_{Ar}$ ), 137.7 ( $HC_{Ar}$ ), 131.5 ( $C_{Ar}$ ), 128.6 ( $HC_{Ar}$ , 2C), 128.6 ( $HC_{Ar}$ ), 126.7 ( $HC_{Ar}$ , 2C), 118.2 ( $HC_{Ar}$ ), 55.5 ( $N_3CH_2$ ), 41.4 (CH), 28.8 ( $CH_2$ ), 26.8 ( $CH_2$ ), 20.7 ( $CH_2$ ); **MS** (FAB)  $m/z$  (%) 265 ( $M^+$ , 100), 236 (18), 228 (32), 208 (37), 155 (5), 91 (8), 72 (7); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3062w, 3022w, 2934m, 2863w, 2097s, 1680w, 1590w, 1560w, 1460s, 1391w, 1290w, 1217w, 1155w, 1025w, 826w, 756m, 694w;  $R_f$  0.46 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +8.4$  ( $c$  1.17,  $CHCl_3$ ).

**(2E,4E)-2,4-Dimethylhexa-2,4-dienyl acetate (1-101)**

To a solution of **1-03** (270 mg, 2.14 mmol, 1.00 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) at 0 °C was added  $\text{NEt}_3$  (1.05 mL, 7.49 mmol, 3.50 eq.),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.61 mL, 6.42 mmol, 3.00 eq.) and DMAP (1.3 mg, 0.5 mol%). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Upon completion  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and water was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silica gel,  $2.5 \times 15$  cm, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1). The desired compound **1-101** was isolated as colorless oil (328 mg, 1.95 mmol, 91%).

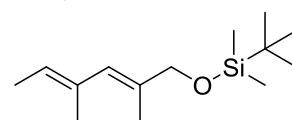
**Elemental Analysis** for.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (168.23 g/mol); calc.: C, 71.39; H, 9.59; found: C, 71.46; H, 9.36;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 5.91 (s, 1H, CH), 5.44 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>), 1.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>);  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 171.0 (CO), 132.9 (CH), 132.7 (C), 128.9 (C), 125.5 (CH), 71.0 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 168 ( $\text{M}^+$ , 15), 126 (72), 93 (100), 43 (67); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2982w, 2935w, 1736s, 1441w, 1369m, 1227s, 1040s, 986w, 908w, 879w, 841w;  $R_f$  0.54 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 2:1).

**(2E,4E)-2,4-Dimethylhexa-2,4-dienyl pivalate (1-102)**

To a solution of **1-03** (210 mg, 1.66 mmol, 1.00 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) at 0 °C was added  $\text{NEt}_3$  (0.82 mL, 5.81 mmol, 3.50 eq.), pyvalic anhydride (1.02 mL, 4.98 mmol, 3.00 eq.) and DMAP (1.0 mg, 0.5 mol%). The reaction mixture was stirred for 93 h at room temperature. Upon completion  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and water was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silica gel,  $2.5 \times 15$  cm, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1). Residual pyvalic acid can be removed under high vacuum. The desired compound **1-102** was isolated as colorless oil (143 mg, 0.68 mmol, 41%).

**Elemental Analysis** for.  $C_{13}H_{22}O_2$  (210.31 g/mol); calc.: C, 74.24; H, 10.54; found: C, 73.15; H, 10.54;  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 5.88 (s, 1H, CH), 5.43 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 178.3 (CO), 132.8 (C), 132.0 (CH), 129.2 (C), 125.3 (CH), 70.6 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 85 (67), 57 (100), 41 (36); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 2972w, 2934w, 2916w, 2872w, 1811w, 1726s, 1479w, 1458w, 1396w, 1364w, 1281s, 1144s, 1030w, 1003w, 976w, 953w, 939w, 874w, 770;  $R_f$  0.56 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 4:1).

***tert*-Butyl((2*E*,4*E*)-2,4-dimethylhexa-2,4-dienyloxy)dimethylsilan (1-103)**

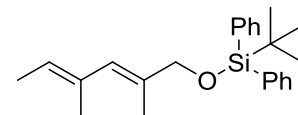


To a solution of ((2*E*,4*E*)-2,4-dimethylhexa-2,4-diene-1-ol **1-03** (130 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq.), imidazole (84.2 mg, 1.24 mmol, 1.20 eq.) and DMAP (12.0 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.) in  $DMF_{abs.}$  (1.0 mL) was added *tert*-butyl-dimethylsilylchloride (621 mg, 4.12 mmol, 4.00 eq.) in  $DMF_{abs.}$  (2.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred over night at room temperature. Then the mixture was quenched with  $NaHCO_3$  (5 mL) and a white solid precipitated which was removed by filtration. The aqueous layer was extracted with MTBE (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with  $NaHCO_3$  (5 mL), water (5 mL) and brine (5 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography ( $SiO_2$ , 1.5 × 10 cm, cyclohexane : EtOAc; 10 : 1). The title compound **1-103** was isolated as a colorless oil (166 mg, 0.69 mmol, 67%).

**Elemental Analysis** for  $C_{14}H_{28}OSi$  (240.46 g/mol); calc.: C 69.93%, H 11.74%; found: C 69.67%, H 11.49%;  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.39 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH) 5.88 (s, 1H, CH);  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) -5.4 (2C, CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (C), 26.0 (3C, CH<sub>3</sub>), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 123.9 (CH), 128.1 (CH), 133.2 (C), 133.6 (C); **GC-MS** (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0,  $t_R = 9.3$  min),  $m/z$  (%) = 240 ( $M^+$ , 1), 183 ( $C_{10}H_{19}OSi^+$ , 17), 109 ( $C_8H_{13}^+$ ,

10), 75 (100), 67 (9), 41 (13), **IR** ( $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) = 2955m, 2928m, 2885w, 2856m, 1472w, 1256w, 1109w, 1074w, 835m, 775w, 633m, 526s; **R<sub>f</sub>** = 0.57 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/ EtOAc 10:1).

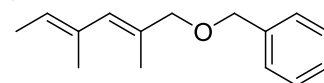
***tert*-Butyl((*2E,4E*)-2,4-dimethylhexa-2,4-dienyloxy)diphenylsilane (1-104)**



To a solution of allylic alcohol **1-03** (210 mg, 1.66 mmol, 1.00 eq.) and imidazole (119 mg, 1.75 mmol, 1.05 eq.) in dry DMF (2 mL) under argon atmosphere was added dropwise TBDPSCl at 0 °C (0.46 mL, 1.75 mmol, 1.05 eq.) and the solution was stirred at RT for 2 h. The reaction was quenched by adding water (3 mL) and pentane (10 mL). The aqueous layer was extracted with pentane (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15 × 2.5 cm, 20 : 1 n-hexane : EtOAc) to afford the desired product **1-104** as a colorless oil (480 mg, 1.31 mmol, 79%).

**Elemental Analysis** for. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>OSi (364.60 g/mol); calc.: C, 79.06; H, 8.85; found: C, 78.75; H, 9.10; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.72-7.67 (m, 4H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.46-7.35 (m, 6H, *H*<sub>Ar</sub>), 5.97 (s, 1H, *CH*), 5.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, *CH*), 4.09 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 1.76 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 1.74 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9H, C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 135.6 (*C*<sub>Ar</sub>), 133.9 (*C*<sub>Ar</sub>), 133.3 (*C*), 133.2 (*C*), 129.5 (*C*<sub>Ar</sub>), 128.0 (*CH*), 127.6 (*C*<sub>Ar</sub>), 123.9 (*CH*), 69.4 (*CH*<sub>2</sub>), 26.9 (C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.6 (*CH*<sub>3</sub>), 15.1 (*CH*<sub>3</sub>), 13.7 (*CH*<sub>3</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 364 (*M*<sup>+</sup>, <1), 307 (25), 229 (8), 199 (100); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2930m, 2855m, 1472w, 1428m, 1391w, 1379w, 1363w, 1191w, 1111s, 820m, 741m, 701s, 690m; **R<sub>f</sub>** 0.61 (silica gel, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1).

**((*2E,4E*)-2,4-Dimethylhexa-2,4-dienyloxy)methylbenzene (1-105)**

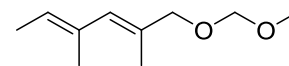


To a solution of **1-03** (200 mg, 1.58 mmol, 1.00 eq.) in THF (8 mL) and DMF (2 mL) was added NaH (127 mg, 60% in mineral oil, 2.00 eq.) and benzyl bromide (0.28 mL, 2.38 mmol, 1.50 eq.) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h

under argon and quenched with water (5 mL) upon completion. Then the mixture was extracted with EtOAc (10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 2.5 × 16 cm, cyclohexane : EtOAc; 20 : 1). The benzyl ether **1-105** was isolated as a colorless liquid. (342 g, 1.58 mmol, >99%)

**Elemental Analysis** for. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O (216.32 g/mol); calc.: C, 83.28; H, 9.32; found: C, 81.47; H, 9.36; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.39-7.30 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 5.91 (s, 1H, CH), 5.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 138.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C), 131.7 (CH), 131.2 (C), 128.3 (HC<sub>Ar</sub>), 127.7 (HC<sub>Ar</sub>), 127.5 (HC<sub>Ar</sub>), 124.8 (CH), 77.0 (CH<sub>2</sub>), 71.5 (CH<sub>2</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 215 (M<sup>+</sup>, 12), 125 (23), 97 (13), 91 (100), 55 (23); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3405w, 2977w, 2938w, 2879w, 1717s, 1452m, 1374m, 1313w, 1271m, 1204w, 1174w, 1069s, 1053s, 828m, 744m, 711s, 697s; **R<sub>f</sub>** 0.59 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 10:1).

**(2E,4E)-1-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhexa-2,4-diene (1-106)**

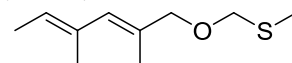


To a solution of **1-03** (200 mg, 1.58 mmol, 1.00 eq.) in THF (5 mL) at room temperature was added NaH (114 mg, 4.75 mmol, 3.00 eq.). After 15 minutes MeI (0.18 mL, 1.91 mmol, 1.50 eq.) was added dropwise and stirred for 12 h. Upon completion NH<sub>4</sub>Cl and water was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.0 × 13 cm, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1). The desired compound **1-106** was isolated as colorless oil (178 mg, 1.05 mmol, 66%).

**Elemental Analysis** for. C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (170.25 g/mol); calc.: C, 70.55; H, 10.66; found: C, 71.11; H, 10.41; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 5.90 (s, 1H, CH), 5.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 133.0 (C), 131.8 (CH), 130.6 (C), 124.8 (CH), 95.3 (CH<sub>2</sub>), 74.0 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 170 (M<sup>+</sup>, 9),

125 (10), 109 (31), 95 (23), 79 (14), 67 (20), 55 (39), 45 (100), 43 (36); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2926w, 2881w, 2858w, 1441w, 1375w, 1213w, 1150s, 1101m, 1038s, 945w, 918m, 874m, 779w, 627w; **R<sub>f</sub>** 0.47 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 4:1).

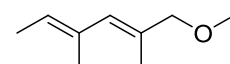
**(((2*E*,4*E*)-2,4-Dimethylhexa-2,4-dienyloxy)methyl)(methyl)sulfane (1-107)**



To a magnetically stirred suspension of sodium hydride (64 mg, 60% suspension in mineral oil, 1.58 mmol, 2.00 eq.) in 2 mL of dimethoxyethane was added alcohol **1-03** (100 mg, 0.79 mmol, 1.00 eq.) at 0 °C under argon. To this reaction mixture was added sodium iodide (119 mg, 0.79 mmol, 1.00 eq.) and then chloromethyl methyl sulfide (0.07 mL, 0.79 mmol, 1.00 eq.). After 1 h at 0 °C the reaction mixture was warmed to room temperature over a 4-hr period, poured into 5 mL of water, and extracted with MTBE. The combined organic extracts were washed with brine, then dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography  $\text{SiO}_2$ ,  $1.5 \times 18$  cm, pentane : MTBE; 4 : 1) to afford the title compound **1-107** as a yellow liquid (134 mg, 0.72 mmol, 91%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{OS}$  (186.31 g/mol); calc.: C, 64.47; H, 9.74; found: C, 65.98; H, 9.90; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 5.90 (s, 1H, CH), 5.43 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, CH), 4.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.99 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 1.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.68 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 133.0 (C), 132.4 (CH), 130.3 (C), 125.0 (CH), 74.4 ( $\text{CH}_2$ ), 73.9 ( $\text{CH}_2$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0,  $t_R$  = 4.9 min),  $m/z$  (%) = 186 ( $\text{M}^+$ , 1), 171 (10), 138 (14), 125 (62), 109 (56), 93 (54), 81 (42), 67 (100), 61 (90), 55 (62), 43 (65); **R<sub>f</sub>** = 0.63 ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ EtOAc 4:1).

**(2*E*,4*E*)-1-Methoxy-2,4-dimethylhexa-2,4-diene (1-108)**

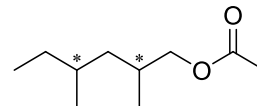


To a solution of **1-03** (200 mg, 1.58 mmol, 1.00 eq.) in THF (5 mL) at room temperature was added NaH (114 mg, 4.75 mmol, 3.00 eq.). After 15 minutes MeI (0.12 mL, 1.90 mmol, 1.20 eq.) was added dropwise and stirred for 2 h. Upon completion  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and water was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with MTBE

(3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.0 × 13 cm, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1). The desired compound **1-108** was isolated as colorless oil (178 mg, 1.27 mmol, 80%).

**Elemental Analysis** for. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O (140.22 g/mol); calc.: C, 77.09; H, 11.50; found: C, 77.17; H, 11.45; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 5.87 (s, 1H, CH), 5.42 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>), 1.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 133.0 (C), 131.5 (CH), 131.1 (C), 124.7 (CH), 79.3 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (OCH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 140 (M<sup>+</sup>, 58), 125 (100), 109 (23), 93 (90), 77 (60), 67 (48), 55 (52), 43 (42), 41 (60); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2978w, 2918m, 2858w, 2814w, 1448w, 1377w, 1352, 1188w, 1092s, 1053w, 1030w, 966w, 918w, 874w, 644s; **R<sub>f</sub>** 0.50 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 4:1).

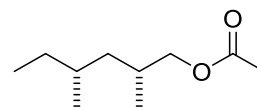
### 2,4-Dimethylhexyl acetate (1-109)



Synthesis according to the general hydrogenation procedure for Pd/C (see chapter 10.3).

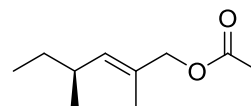
C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (172.26 g/mol); calc.: C, 69.72; H, 11.70; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 3.94 (ddd, *J* = 14.6, 10.7, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (ddd, *J* = 10.7, 8.4, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92-1.82 (m, 1H, CH), 1.48-1.38 (m, 1H, CH), 1.38-1.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21-1.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.82 (m, 9H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) both diastereomers 171.3 (CO), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH), 30.0 (CH), 29.9 (CH), 29.1 (CH), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 11.4 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 172 (M<sup>+</sup>, 18), 126 (67), 95 (100), 43 (67); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2959m, 2916w, 2876w, 1740s, 1464w, 1375w, 1366w, 1236s, 1036w, 984w, 827w, 631s, 604s; **R<sub>f</sub>** 0.52 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 2:1).



**(2*R*,4*R*)-2,4-Dimethylhexyl acetate ((*R,R*)-1-109)**

To a solution of the alcohol (*R,R*)-**1-03** (20 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) at 0 °C was added NEt<sub>3</sub> (0.08 mL, 0.54 mmol, 3.50 eq.), Ac<sub>2</sub>O (0.05 mL, 0.46 mmol, 3.00 eq.) and DMAP (0.5 mg). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Upon completion NH<sub>4</sub>Cl and water was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 2.5 × 15 cm, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1). The desired compound (*R,R*)-**1-109** was isolated as colorless oil (23 mg, 0.14 mmol, 88%).

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (172.26 g/mol); calc.: C, 69.72; H, 11.70; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 3.94 (ddd, *J* = 14.6, 10.7, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (ddd, *J* = 10.7, 8.4, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92-1.82 (m, 1H, CH), 1.48-1.38 (m, 1H, CH), 1.38-1.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21-1.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.82 (m, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 171.3 (CO), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH), 29.7 (CH), 29.1 (CH), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 172 (M<sup>+</sup>, 18), 126 (67), 95 (100), 43 (67); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2959m, 2916w, 2876w, 1740s, 1464w, 1375w, 1366w, 1236s, 1036w, 984w, 827w, 631s, 604s; GC (chiral,  $\gamma$ -Cyclodextrin trifluoroacetyl G-TA, 25 m×0.25 mm×0.25  $\mu$ m, 60 kPa H<sub>2</sub>, 50 °C, 40 min., 1 °C/min., 70 °C, 0 min., 10 °C/min., 160 °C, 1 min.): t<sub>R(unges.)</sub> : 64.5 min, t<sub>R(*R,R*)</sub>: 51.3 min, t<sub>R(*R,S*)</sub>: 53.8 min; *R<sub>f</sub>* 0.52 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 2:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = (S) = -7.2 (*c* 0.34, CHCl<sub>3</sub>).

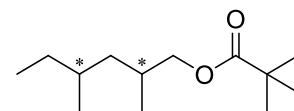
**(*S,E*)-2,4-Dimethylhex-2-enyl acetate (1-110)**

A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was charged with the Ir-Catalyst ([Ir((*S*)-**L1-01a**)cod]BARF) (5.3 mg, 0.5 mol%) and diene **1-101** (118 mg, 0.70 mmol, 1.00 eq.) and dissolved in propylene carbonate (0.5 mL). The hydrogenation vessel was sealed and attached to a high pressure hydrogen line and purged with H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed at 100 bar H<sub>2</sub> pressure and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After release of H<sub>2</sub> the

solution was extracted with *n*-hexane (3 × 1 mL). The *n*-hexane layers were combined and concentrated. The residue (118 mg, 0.69 mmol, 99%) was analyzed without further purification.

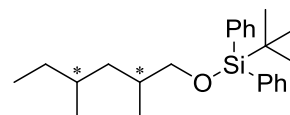
C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (170.25 g/mol); calc.: C, 70.55; H, 10.66; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 5.21 (dq, *J* = 9.6, 1.1 Hz 1H, CH), 4.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.07 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>), 1.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38-1.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 171.0 (CO), 136.1 (CH), 128.6 (C), 70.4 (OCH<sub>2</sub>), 33.9 (CH), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 170 (M<sup>+</sup>, 1), 128 (2), 110 (24), 95 (57), 81 (14), 67 (30), 55 (24), 43 (100); GC (chiral, γ-Cyclodextrin trifluoroacetyl G-TA, 25 m×0.25 mm×0.25 μm, 60 kPa H<sub>2</sub>, 50 °C, 40 min., 1 °C/min., 70 °C, 0 min., 10 °C/min., 160 °C, 1 min.): t<sub>R(R)</sub>: 49.4 min., t<sub>R(S)</sub>: 49.9 min.; *R*<sub>f</sub> 0.53 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = (S) = +13.0 (c 0.91, CHCl<sub>3</sub>).

### 2,4-Dimethylhexyl pivalate (1-111)



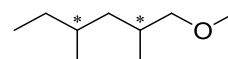
Synthesis according to the general hydrogenation procedure for Pd/C (see chapter 10.3).

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (214.34 g/mol); calc.: C, 72.84; H, 12.23; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) overlay of both diastereomers 3.96-3.87 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.86-3.78 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 1.93-1.81 (m, 1H, CH), 1.48-1.27 (m, 3H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.20 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17-1.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.81 (m, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) overlay of both diastereomers 178.7 and 178.6 (CO), 69.7 and 69.1 (CH<sub>2</sub>), 40.7 and 40.4 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (C), 31.5 and 30.2 (CH), 30.1 and 29.2 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (2C, CH), 19.7 and 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.7 and 16.7 (CH<sub>3</sub>), 11.4 and 11.1 (CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 157 (1), 143 (1), 129 (1), 112 (7), 103 (9), 85 (12), 70 (21), 57 (100), 41 (50); *R*<sub>f</sub> 0.57 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 4:1).

**tert-Butyl(2,4-dimethylhexyloxy)diphenylsilane (1-113)**

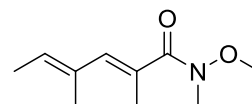
Synthesis according to the general hydrogenation procedure for Pd/C (see chapter 10.3).

**Elemental Analysis** for.  $C_{24}H_{36}OSi$  (368.63 g/mol); calc.: C, 78.20; H, 9.84; found: C, 78.09; H, 9.81;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.70-7.64 (m, 4H,  $H_{Ar}$ ), 7.45-7.34 (m, 6H,  $H_{Ar}$ ), 3.50 (ddd,  $J = 5.6, 7.4, 9.5$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3.41 (ddd,  $J = 2.9, 6.6, 9.7$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 1.80-1.68 (m, 1H,  $CH$ ), 1.42-0.96 (m, 5H,  $CH, CH_2$ ), 1.06 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.91 (dd,  $J = 6.6, 15.8$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 0.88-0.79 (m, 6H,  $CH_3$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 135.6 ( $C_{Ar}$ ), 134.1 ( $C_{Ar}$ ), 129.4 ( $C_{Ar}$ ), 127.5 ( $C_{Ar}$ ), 69.6 ( $CH_2$ ), 68.9 ( $CH_2$ ), 40.6 ( $CH_2$ ), 40.3 ( $CH_2$ ), 33.3 ( $CH_3$ ), 33.2 ( $CH_3$ ), 31.6 ( $CH_3$ ), 31.5 ( $CH_3$ ), 30.3 ( $CH_2$ ), 29.2 ( $CH_2$ ), 26.9 ( $C(CH_3)_3$ ), 19.7 ( $CH$ ), 19.3 ( $C(CH_3)_3$ ), 19.0 ( $CH$ ), 17.8 ( $CH$ ), 16.7 ( $CH$ ), 11.4 ( $CH_3$ ), 11.1 ( $CH_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, rtx5mx, 60/3/3-140/0/40-250/5/0,  $t_R = 35.6$  min, 35.7 min)  $m/z$  (%) 311 ( $M^+tBu$ , 100), 199 (97), 181 (13), 135 (14), 111 (74), 69 (61); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 2957s, 2923s, 2855s, 1472m, 1427m, 1388w, 1375w, 1361w, 1112s, 1007w, 823w, 700s;  **$R_f$**  0.62 (silica gel, cyclohexane : EtOAc, 10 : 1).

**1-Methoxy-2,4-dimethylhexane (1-117)**

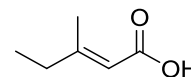
Synthesis according to the general hydrogenation procedure for Pd/C (see chapter 10.3).

$C_9H_{20}O$  (144.25 g/mol); calc.: C, 74.93; H, 13.97;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) overlay of both diastereomers 3.33 and 3.32 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.26-3.18 (m, 1H,  $CH_2$ ), 3.16-3.06 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.85-1.74 (m, 1H,  $CH$ ), 1.45-1.25 (m, 3H,  $CH, CH_2$ ), 1.20-1.01 (m, 2H,  $CH_2$ ), 0.91-0.82 (m, 9H,  $CH_3$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) overlay of both diastereomers 79.3 and 78.7 ( $OCH_2$ ), 58.8 and 58.7 ( $OCH_3$ ), 41.1 and 40.7 ( $CH_2$ ), 31.6 and 31.5 ( $CH$ ), 30.7 (2C,  $CH$ ), 30.4 and 30.0 ( $CH_2$ ), 19.8 and 18.8 ( $CH_3$ ), 17.8 and 16.8 ( $CH_3$ ), 11.4 and 11.2 ( $CH_3$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 112 (15), 97 (3), 83 (25), 70 (100), 57 (69), 55 (55), 45 (78), 41 (72);  **$R_f$**  0.50 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 4:1).

**(2E,4E)-N-Methoxy-N,2,4-trimethylhexa-2,4-dienamide (1-118)**<sup>[17]</sup>

To a stirred solution of ester **1-01** (617 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.) and hydroxylamine hydrochloride (1.17 g, 12.00 mmol, 3.00 eq.) in anhydrous THF (40 mL) was added *i*PrMgCl (8.00 mL, 2 M solution in THF, 4.00 eq.) at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  and allowed to stir for 1h. Then the cooling bath was removed and the clear yellowish solution was stirred for another hour at room temperature. The reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) and water (5 mL) and washed with EtOAc ( $2 \times 15\text{ mL}$ ). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $2.5 \times 16\text{ cm}$ , cyclohexane : EtOAc; 4 : 1) to give the amide **1-118** as a colorless liquid. (471 mg, 2.57 mmol, 64%). Starting material was recovered: (143 mg, 0.93 mmol, 23%).

**Elemental Analysis** for.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (183.25 g/mol); calc.: C, 65.54; H, 9.35; N, 7.64; found: C, 65.52; H, 9.33; N, 7.48;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 6.21 (s, 1H, CH), 5.57 (q,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.70 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>);  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 173.5 (CO), 135.9 (CH), 132.5 (C), 128.8 (C), 128.0 (CH), 60.9 (CH<sub>3</sub>), 33.8 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>); **GC-MS** (EI, 70 eV,  $\text{Me}_2\text{Si}$ , 100/2/10-270/10/0,  $t_{\text{R}} = 5.9\text{ min}$ ),  $m/z$  (%) = 183 ( $\text{M}^+$ , 3), 123 (100), 95 (81), 77 (16), 67 (70), 55 (43), 41 (27); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2973w, 2934w, 2859w, 1646s, 1440m, 1409m, 1367s, 1200w, 1075w, 1002m, 880w, 839w, 735w;  **$R_f$**  0.10 (silica gel, cyclohexane:EtOAc, 4:1).

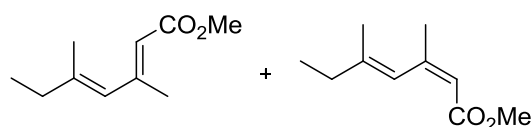
**(E)-3-Methylpent-2-enoic acid (1-122)**<sup>[18]</sup>

At  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  yellow and turbid EtLi in  $\text{Bu}_2\text{O}$  (1.7M, 44.5 mL, 75.6 mmol, 1.48 eq.) was added dropwise over 20 min to a grey suspension of CuI (14.4 g, 75.6 mmol, 1.48 eq.) in THF (240 mL). Stirring of the black reaction mixture at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min followed by slow addition of a solution of methyl 2-butynoate (5.00 mL, 51.0 mmol, 1.00 eq.) in THF (20 mL) over 30 min using a dropping funnel at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , stirring was continued at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for another 2 h. Then MeOH (4 mL) was added and the black reaction mixture was warmed to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 2 h. After addition of sat. aq.  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  solution (10 mL) the cold reaction mixture was

filtered through *Celite* and the flask was washed with diethylether (3 × 20 mL). The black organic layer was then extracted with 25% aq. NH<sub>3</sub> solution (6 × 20 mL). The colorless organic phase was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed in *vacuo*. (product is volatile!) Since Bu<sub>2</sub>O could not be separated from the product, the hydrolysis was performed directly by adding water (H<sub>2</sub>O) and LiOH (3.00 g, 125 mmol, 2.46 eq.) to the residue. The reaction mixture was stirred over night (12 h) at room temperature. The mixture was acidified with aq. HCl (10 mL, 2M) and extracted with dichloromethane (3 × 20 mL). The solvent was removed in *vacuo*. The colorless solid was recrystallized in diethylether to give 1.98 g of the title compound as colorless crystals (17.2 mmol, 36%).

**Elemental Analysis** for C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (114.14 g/mol); calc.: C, 63.14; H, 8.83; found: C, 63.18; H, 8.68; **m.p.**: 41-42 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 11.32 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 5.71-5.68 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.20 (dq, *J* = 7.4 Hz, 1.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 164.8 (CO), 113.8 (CH), 100.0 (C), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 114 (M<sup>+</sup>, 100), 83 (82), 43 (55); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3300-2400<sub>m<sub>br</sub></sub>, 2971<sub>m</sub>, 2938<sub>w</sub>, 2881<sub>w</sub>, 1683<sub>s</sub>, 1634<sub>s</sub>, 1448<sub>w</sub>, 1417<sub>m</sub>, 1378<sub>m</sub>, 1379<sub>m</sub>, 1310<sub>m</sub>, 1231<sub>s</sub>, 1162<sub>m</sub>, 921<sub>s</sub>, 873<sub>s</sub>, 810<sub>m</sub>, 703<sub>s</sub>; **R<sub>f</sub>** 0.46 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 2:1).

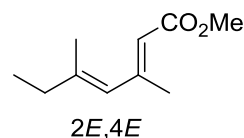
**(2E,4E)- and (2Z,4E)-Methyl 3,5-dimethylhepta-2,4-dienoate (1-123)**<sup>[18]</sup>



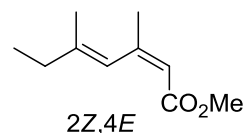
To a solution of **1-122** (1.64 g, 14.4 mmol, 1.00 eq.) in diethylether (20 mL) was added dropwise MeLi (18.0 mL, 28.7 mmol, 1.6M in Et<sub>2</sub>O, 2.00 eq.) at 0 °C under argon. After stirring for 0.5 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with a saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with diethylether. The extract was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under atmospheric pressure due to the volatility of the product to give crude intermediate.

An LDA solution was prepared from diisopropylamine (2.37 mL, 16.8 mmol, 1.17 eq.) and *n*-BuLi (10.5 mL, 16.8 mmol, 1.6M in hexanes, 1.17 eq.) in THF (20 mL) at -78 °C. To this was added TMSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (3.22 mL, 19.6 mmol, 1.36 eq.) at -78 °C. After stirring for 10 minutes at -78 °C, a solution of crude intermediate in THF was added and the reaction

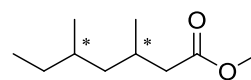
mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and extracted with diethylether ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ). The extract was washed with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a mixture of isomers **2E,4E-1-123** and **2Z,4E-1-123** (540 mg, 3.21 mmol, 23%). The isomers were separated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $5.0 \times 31 \text{ cm}$ , pentane/  $\text{Et}_2\text{O}$  80:1, (1.80 L), then pentane/  $\text{Et}_2\text{O}$  40:1) under atmospheric pressure to give both isomers as pure compounds **2E,4E-1-123** (380 mg, 2.26 mmol, 16%) and **2Z,4E-1-123** (160 mg, 0.95 mmol, 7%).



**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (168.23 g/mol); calc.: C, 71.39; H, 9.59; found: C, 71.26; H, 9.53;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 5.71 (s<sub>br</sub>, 1H, CH), 5.66 (s<sub>br</sub>, 1H, CH), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.23 (d,  $J = 1.0 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.09 (q,  $J = 7.1, 7.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.82 (d,  $J = 0.8 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 167.5 (C), 154.8 (C), 143.9 (C), 126.8 (CH), 116.9 (CH), 50.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, rtx5mx, 60/3/3-140/0/40-250/5/0,  $t_R = 18.4 \text{ min}$ )  $m/z$  (%) 168 ( $\text{M}^+$ , 3), 153 (12), 139 (100), 109 (23), 93 (25), 79 (14), 67 (17); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2963w, 2946w, 1714s, 1623m, 1422m, 1374w, 1331w, 1275w, 1231s, 1189w, 1148s, 1038w, 885m, 669w;  **$R_f$**  0.17 (silica gel, pentane/  $\text{Et}_2\text{O}$  80:1).

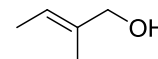


**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (168.23 g/mol); calc.: C, 71.39; H, 9.59; found: C, 71.26; H, 9.53;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 6.46 (s<sub>br</sub>, 1H, CH), 5.66 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.13 (q,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 7.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.02 (d,  $J = 1.1 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.73 (d,  $J = 1.1 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.08 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 166.6 (C), 154.1 (C), 143.9 (C), 122.4 (CH), 116.7 (CH), 50.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, rtx5mx, 60/3/3-140/0/40-250/5/0,  $t_R = 16.3 \text{ min}$ )  $m/z$  (%) 168 ( $\text{M}^+$ , 3), 153 (11), 139 (100), 109 (22), 93 (24), 79 (13), 67 (15); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2963w, 2946w, 1714s, 1623m, 1422m, 1374w, 1331w, 1275w, 1231s, 1189w, 1148s, 1038w, 885m, 669w;  **$R_f$**  0.10 (silica gel, pentane/  $\text{Et}_2\text{O}$  80:1).

**Methyl 3,5-dimethylheptanoate (1-124)**

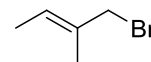
Synthesis according to the general hydrogenation procedure for Pd/C (see chapter 10.3).

**Elemental Analysis** for  $C_{10}H_{20}O_2$  (172.26 g/mol); calc.: C, 69.72; H, 11.70; found: C, 69.69; H, 11.57;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 3.66 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.35-2.22 (m, 1H,  $CH$ ), 2.15-1.98 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.42-0.95 (m, 5H,  $CH_2$ ,  $CH_2$ ,  $CH$ ), 0.94-0.88 (m, 3H,  $CH_3$ ), 0.88-0.82 (m, 6H,  $CH_3$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) both diastereomers were observed in the  $^{13}C$ -NMR 173.8 (CO), 51.3 ( $OCH_3$ ), 44.1 and 44.0 ( $CH_2$ ), 42.4 and 41.6 ( $CH_2$ ), 31.7 and 31.6 ( $CH$ ), 30.1 and 29.0 ( $CH_2$ ), 27.9 and 27.8 ( $CH$ ), 20.4 and 19.5 ( $CH_3$ ), 19.4 and 18.8 ( $CH_3$ ), 11.4 and 11.1 ( $CH_3$ ); **GC-MS** (EI, 70 eV, rtx5mx, 60/3/3-140/0/40-250/5/0,  $t_R$  = 13.0 min, 13.2 min)  $m/z$  (%) 157 ( $M^+-CH_3$ , 1), 141 (3), 115 (14), 101 (45), 83 (17), 74 (100), 69 (21), 57 (21), 55 (18), 43 (20), 41 (20); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 2955m, 2903m, 2874w, 1738s, 1455m, 1435m, 1380w, 1294w, 1254m, 1225m, 1172m, 1125m, 1006w, 916w, 740m;  **$R_f$**  0.07 (silica gel, pentane/  $Et_2O$  80:1).

**(E)-2-Methylbut-2-en-1-ol (1-128)**<sup>[19]</sup>

Commercially available tiglic acid (2.00 g, 20.0 mmol, 1.00 eq.) is carefully added portion wise to a suspension of  $LiAlH_4$  (1.48 g, 40.0 mmol, 2.00 eq.) in  $Et_2O$  (18 mL) at 0 °C and stirred for two hours. The reaction is stopped by careful addition of aqueous, sat.  $Na_2SO_4$  solution until a white precipitate appears and no further generation of gas is observed. After filtration the organic solvent is removed and the crude product is purified by distillation (b.p.: 130 °C) to yield the title compound **1-128** (1.72 g, 20 mmol, >99%).

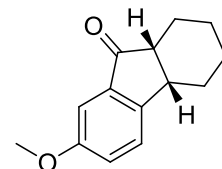
$C_5H_{10}O$  (86.13 g/mol);  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 5.49 (dq,  $J$  = 6.7, 1.3 Hz, 1H,  $CH$ ), 3.99 (s, 2H,  $CH_2$ ), 1.66 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.62 (dd,  $J$  = 1.0, 6.7 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.40 ( $s_{br}$ , 1H,  $OH$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 135.5 (C), 120.6 (CH), 69.0 ( $CH_2$ ), 13.3 ( $CH_3$ ), 13.1 ( $CH_3$ );  **$R_f$**  0.3 (silica gel, cyclo hexane/  $EtOAc$  2:1).

**(E)-1-Bromo-2-methylbut-2-ene (1-129)**<sup>[19]</sup>

To a solution of  $\text{PBr}_3$  (0.41 mg, 4.17 mmol, 1.15 eq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) at  $0^\circ\text{C}$  allylic alcohol **1-128** (900 mg, 10.5 mmol, 2.8 eq.) was added dropwise as a solution in pyridine (0.29 g, 3.67 mmol, 1.00 eq.). The reaction mixture was diluted with hexane after five minutes. After addition of sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution pH 7 is obtained and the aqueous layer was extracted with MTBE ( $3 \times 20$  mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The title compound is purified by distillation to yield the bromide **1-129** (719 mg, 4.82 mmol, 46%).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{Br}$  (149.03 g/mol);  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 5.69 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H, CH), 3.98 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 132.6 (C), 125.8 (CH), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ );  $R_f$  0.7 (silica gel, cyclo hexane/ EtOAc 1:1).

## 10.5 Experimental procedures and analytical data for chapter 2

**(4aS,9aR)-7-Methoxy-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluoren-9(9aH)-one (2-13a)**<sup>[20]</sup>

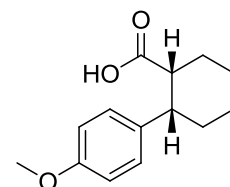
Carboxylic acid (1*R*,2*S*)-**2-14a** (234 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and cooled to  $0^\circ\text{C}$ . Oxalyl chloride (0.09 mL, 1.00 mmol, 1.00 eq.) followed by DMF (5  $\mu\text{l}$ ) was added dropwise. After stirring for 30 minutes at  $0^\circ\text{C}$  the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was added dropwise to a suspension of  $\text{AlCl}_3$  (333 mg, 2.50 mmol, 2.50 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at  $0^\circ\text{C}$  a mixture of ice and water was added (5 g). The mixture was acidified with 1M aqueous HCl solution (ca. 2.5 mL) and diluted with *tert*-butyl methyl ether (10 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether ( $3 \times 10$  mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL),



dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the title compound (4*aS*,9*aR*)-**2-13a** as colorless crystals (0.21 g, 1.00 mmol, >99%, >99% *ee*).

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (216.28 g/mol); calc.: C, 77.75; H, 7.46; found: C, 77.72; H, 7.51; 95-97 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.16 (dd, *J* = 2.6, 8.3 Hz, 1H, *H*<sub>Ar</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33 (dt, 1H, *J* = 6.6, 8.9 Hz, CH), 2.78 (dt, 1H, *J* = 5.3, 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.13-2.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81-1.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.33 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 208.0 (C=O), 159.3 (C<sub>Ar</sub>), 151.3 (C<sub>Ar</sub>), 136.8 (C<sub>Ar</sub>), 125.7 (HC<sub>Ar</sub>), 123.2 (HC<sub>Ar</sub>), 105.5 (HC<sub>Ar</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 49.0 (CH), 38.1 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 216 (M<sup>+</sup>, 100), 198 (11), 187 (34), 173 (42), 145 (20), 115 (31), 91 (16), 77 (23); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3064w, 2918s, 2847m, 1709s, 1609w, 1488s, 1440m, 1432m, 1321s, 1257s, 1195w, 1020s, 894s, 832s, 810s, 758s; **GC** (chiral, Hydrodex-β-3P, Macherey-Nagel, 25 m×0.25 mm×0.25 μm, 60 kPa H<sub>2</sub>, 100 °C, 20 min, 1.0 K/min, 180 °C, 20 min): *t*<sub>R(-)major</sub> : 104.8 min, *t*<sub>R(+)*minor*</sub> : 106.3 min; *R*<sub>f</sub> 0.33 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -55.6 (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>, >99% *ee*).

**(1*R*,2*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanecarboxylic acid (2-14a)**<sup>[21]</sup>

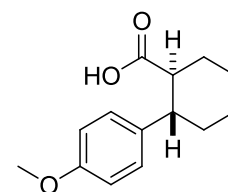


Aldehyde (1*R*,2*S*)-**2-23a** (0.70 g, 3.21 mmol, 1.00 eq.) and H<sub>3</sub>NSO<sub>3</sub> (0.58 g, 5.93 mmol, 1.85 eq.) were dissolved in THF/H<sub>2</sub>O (45 mL, 2:1) and stirred for 5 minutes at room temperature. Sodium chlorite (0.53 g, 5.80 mmol, 1.81 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. The reaction mixture was then basified with aqueous NaOH solution (1M) and diluted with *tert*-butyl methyl ether (20 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the title compound (1*R*,2*S*) **2 14a** as colorless crystals (0.75 g, 3.21 mmol, >99%, >99% *ee*).

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (234.29 g/mol); calc.: C, 71.77; H, 7.74; found: C, 71.69; H, 7.75; **m.p.**: 104–106 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.17 (d, *J* = 8.5

Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.95 (dt, 1H,  $J = 4.3$  Hz, 8.5 Hz, CH), 2.85 (dt, 1H,  $J = 4.1$ , 11.6 Hz, CH), 2.35-2.24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.11-2.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.92-1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.81-1.51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.45-1.36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 179.1 (COOH), 157.9 ( $C_{Ar}$ ), 136.1 ( $C_{Ar}$ ), 128.6 ( $HC_{Ar}$ ), 113.5 ( $HC_{Ar}$ ), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 45.9 (CH), 43.3 (CH), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>); MS (EI)  $m/z$  (%) 234 (M<sup>+</sup>, 65), 174 (14), 147 (100), 134 (17), 121 (53), 91 (26), 77 (15), 65 (10), 41 (10); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2931m, 2860w, 1698s, 1610m, 1511s, 1451m, 1439m, 1343w, 1247s, 1239s, 1216s, 1198s, 1177s, 1128w, 1113w, 1033s, 1001w, 937m, 825s, 811m, 751m;  $R_f$  0.33 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} -84.7$  ( $c$  1.15, CHCl<sub>3</sub>). No conditions could be found to determine the *ee* of the carboxylic acid **2-14a**.

### 2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanecarboxylic acid (*rac*-**2-14a**)

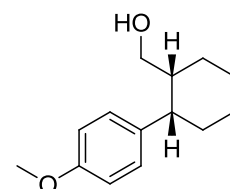


Ester *cis*-**2-34a** (*rac*) (103 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in a 1M solution of sodium methanolate in methanol (4 mL) and stirred for 4 h at 80 °C. Upon completion, water was added. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (10 mL) and acidified with a 1M HCl solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the title compound *trans*-**2-14a** (*rac*) as colorless crystals (95 mg, 0.41 mmol, 97%). The purity of the diastereomers was confirmed by the <sup>1</sup>H-NMR spectra of *cis*-**2-14a** (*rac*) and *trans*-**2-14a** (*rac*).

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (234.29 g/mol); calc.: C, 71.77; H, 7.74; found: C, 71.55; H, 7.69; **m.p.**: 173–174 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.70 (dt, 1H,  $J = 3.4$ , 11.5 Hz, CH), 2.54 (dt, 1H,  $J = 3.5$ , 11.7 Hz, CH), 2.11-2.03 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.79 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.51 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.32 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 180.2 (COOH), 158.0 ( $C_{Ar}$ ), 136.7 ( $C_{Ar}$ ), 128.1 ( $HC_{Ar}$ ), 113.7 ( $HC_{Ar}$ ), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 50.0 (CH), 45.2 (CH), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>); MS (EI)

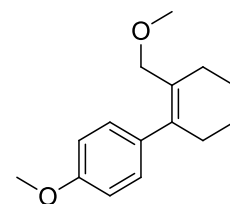
$m/z$  (%) 234 ( $M^+$ , 72), 174 (15), 147 (100), 134 (16), 121 (51), 91 (24), 77 (14); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2935w, 2849w, 1697s, 1609w, 1510m, 1443w, 1246s, 1204m, 1178w, 1198s, 1119w, 1032m, 932m, 833s, 692m;  $R_f$  0.33 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

**((1*R*,2*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexyl)methanol (2-15a)**<sup>[22]</sup>



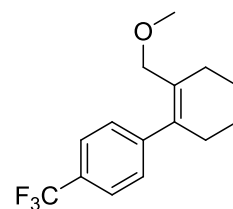
Methyl ether (1*S*,2*R*)-**2-25a** (100 mg, 0.43 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). The solution was degassed (*Freeze-Pump-Thaw*) and cooled to  $-78$  °C. Boron tribromide (0.45 mL, 1M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.00 eq.) was added dropwise to the solution. After addition the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Water (1 mL) was then added and the mixture was stirred vigorously for 30 minutes at room temperature. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the title compound (1*R*,2*S*)-**2-15a** as a colorless solid (92.1 mg, 0.42 mmol, 99%, >99% *ee*)

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (220.31 g/mol); calc.: C, 76.33; H, 9.15; found: C, 76.37; H, 9.09; **m.p.**: 71-72 °C;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90 (dt,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.12-2.08 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 1.96 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 157.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 137.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 113.7 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.7 ( $\text{CH}$ ), 43.2 ( $\text{CH}$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 220 ( $M^+$ , 67), 147 (76), 134 (26), 121 (100), 91 (26), 77 (17); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3443m, 3393m, 2918s, 2887m, 2851m, 2835m, 2361w, 1612m, 1582m, 1512s, 1460s, 1439m, 1288m, 1240s, 1177s, 1107w, 1016s, 955m, 837s, 812s, 750m, 650m;  $R_f$  0.42 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1); **HPLC** Daicel Chiralcel OD-H (0.46 cm×25 cm), *n*-heptane : *i*-propanol (80 : 20), 0.5 mL/ min, 20 °C,  $t_{\text{R}(-)\text{major}}$ : 9.9 min,  $t_{\text{R}(+)\text{minor}}$ :15.0 min.;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-56.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , >99% *ee*).

**1-Methoxy-4-(2-(methoxymethyl)cyclohex-1-enyl)benzene (2-16a)**

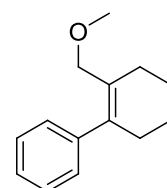
Alcohol **2-22a** (600 mg, 2.75 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (8 mL) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 331 mg, 8.26 mmol, 3.00 eq.) was added at room temperature (25 °C). After stirring for 15 minutes, iodomethane (326 mg, 2.29 mmol, 1.20 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 2 h at room temperature. Upon completion the reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> filtered and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was chromatographed (silica gel, h×d: 10 cm×3 cm, hexane:ethyl acetate, 20:1) and the title compound **2-16a** was obtained as a colorless oil (606 mg, 2.61 mmol, 95%).

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O (202.29 g/mol); calc.: C, 83.12; H, 8.97; found: C, 83.42; H, 8.69; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.35-7.29 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.25-7.21 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.16-7.13 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.25-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.75-1.71 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 143.1 (C<sub>Ar</sub>), 137.7 (C=C), 130.3 (C=C), 128.2 (HC<sub>Ar</sub>), 127.9 (HC<sub>Ar</sub>), 126.4 (HC<sub>Ar</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>), 57.7 (CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 202 (M<sup>+</sup>, 80), 170 (64), 141 (100), 129 (80), 115 (76), 111 (53), 91 (97), 77 (45); **IR** (ν̃ [cm<sup>-1</sup>]) 2922s, 2893m, 2855m, 2833m, 2817m, 1599w, 1490m, 1459m, 1447m, 1435m, 1381w, 1357w, 1251w, 1183m, 1135m, 1116m, 1089s, 1065w, 953w, 912w, 819w, 759s, 700s, 651m; **R<sub>f</sub>** 0.46 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

**1-(2-(Methoxymethyl)cyclohex-1-enyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (2-16b)**

This compound was prepared according to the procedure described for **2-16a**, using alcohol **2-22b** (215 mg, 0.84 mmol, 1.00 eq.). The title compound was obtained as a colorless oil (204 mg, 0.80 mmol, 95%).

**Elemental Analysis** for  $C_{15}H_{17}F_3O$  (270.29 g/mol); calc.: C, 66.66; H, 6.34; found: C, 66.73; H, 6.56;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.66 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.20 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.29-2.26 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.30-2.19 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.77-1.73 (m, 4H,  $CH_2$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 146.7 ( $C_{Ar}$ ), 136.5 (C=C), 131.8 (C=C), 128.7 (q,  $^3J_{CF} = 4$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 128.5 ( $HC_{Ar}$ ), 125.3 (q,  $^2J_{CF} = 32$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 124.9 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz,  $CF_3$ ), 73.3 ( $CH_2$ ), 57.9 ( $CH_3$ ), 31.9 ( $CH_2$ ), 27.3 ( $CH_2$ ), 23.0 ( $CH_2$ ), 22.5 ( $CH_2$ );  **$^{19}F\{^1H\}$ -NMR** (376.5 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) -63.5 ( $CF_3$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 270 ( $M^+$ , 75), 241 (34), 225 (11), 209 (34), 169 (100), 159 (57), 141 (24), 111 (60), 45 (68); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 2926m, 2892w, 2857w, 2836w, 2821w, 1615m, 1449w, 1404w, 1322s, 1247w, 1163s, 1119s, 1088s, 1067s, 1020m, 951w, 839m, 825w, 668w, 609m;  **$R_f$**  0.16 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1).

**(2-(Methoxymethyl)cyclohex-1-enyl)benzene (2-16c)**

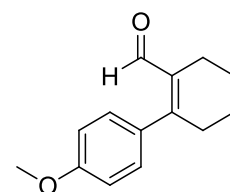
This compound was prepared according to the procedure described for **2-16a**, using alcohol **2-22c** (360 mg, 1.91 mmol, 1.00 eq.). The title compound was obtained as a colorless oil (367 mg, 1.81 mmol, 95%).

**Elemental Analysis** for  $C_{15}H_{20}O_2$  (232.32 g/mol); calc.: C, 77.55; H, 8.68; found: C, 77.49; H, 8.66;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.08 (d,  $^3J_{HH} = 8.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.72 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.20 (s, 3H,  $OCH_3$ ),

2.29-2.26 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.23-2.19 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.75-1.69 (m, 4H,  $CH_2$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 158.2 ( $C_{Ar}$ ), 137.2 ( $C=C$ ), 135.4 ( $C=C$ ), 130.1 ( $C_{Ar}$ ), 129.2 ( $HC_{Ar}$ ), 113.3 ( $HC_{Ar}$ ), 73.6 ( $CH_2$ ), 57.7 ( $OCH_3$ ), 55.2 ( $OCH_3$ ), 32.3 ( $CH_2$ ), 27.4 ( $CH_2$ ), 23.2 ( $CH_2$ ), 22.7 ( $CH_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 232 ( $M^+$ , 100), 201 (70), 172 (43), 159 (34), 121 (57), 91 (24), 77 (27), 45 (45); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 2922m, 2891m, 2856w, 2831m, 2816w, 1607m, 1508s, 1506s, 1458m, 1448m, 1290m, 1242s, 1175m, 1117w, 1086s, 1038m, 951w, 829m, 631w, 602w;  $R_f$  0.16 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1).

**General procedure for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions using vinylbromide 2-17:**<sup>[23]</sup> The appropriate boronate **2-18a** to **2-18c** (25.0 mmol, 1.20 eq.), vinylbromide **2-19** (20.9 mmol, 1.00 eq.), 0.05 mol%  $Pd_2(dba)_3$ , and a mixture of THF/  $H_2O$  (2:1) were added to a test tube with a stirring bar and the system was sealed with a screw cap. After stirring for 2 h at 66 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and saturated  $NaHCO_3$  was added. The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over  $MgSO_4$  and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the brown residue by column chromatography (silica gel, h×d: 11 cm×2 cm, hexane:ethyl acetate, 20:1) gave an orange solid which was purified by sublimation to afford the desired product.

#### 2-(4-Methoxyphenyl)cyclohex-1-enecarbaldehyde (2-17a)

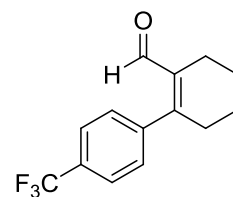


Synthesis according to the general procedure for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions using vinylbromide **2-19** (300 mg, 1.59 mmol, 1.00 eq.) and sodiumboronate **2-18a** (400 mg, 2.07 mmol, 1.30 eq.) gave the title compound as colorless crystals (86%)

**Elemental Analysis** for  $C_{14}H_{16}O_2$  (216.28 g/mol); calc.: C, 77.75; H, 7.46; found: C, 77.67; H, 7.46; **m.p.**: 53-55 °C;  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 9.50 (s, 1H,  $CHO$ ), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.84 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.56-2.50 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.37-2.34 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.82-1.74 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.73-1.66 (m, 2H,  $CH_2$ );

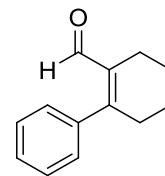
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 194.2 (CHO), 160.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 159.4 (C=C), 136.0 (C=C), 132.0 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 130.6 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 114.0 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 216 ( $\text{M}^+$ , 100), 201 (29), 187 (33), 185 (48), 115 (40), 91 (20), 77 (29); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2934m, 2908m, 2851m, 2835m, 1661s, 1620m, 1599s, 1508s, 1452m, 1445m, 1414w, 1389m, 1364m, 1296m, 1258m, 1236s, 1209m, 1177s, 1026s, 982w, 816s, 716m, 598m;  $R_f$  0.42 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

### 2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)cyclohex-1-enecarbaldehyde (2-17b)



Synthesized according to the general procedure for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions using vinylbromide **2-19** (217 mg, 1.15 mmol, 1.00 eq.) and sodiumboronate **2-18b** (343 mg, 1.38 mmol, 1.50 eq.). The title compound was obtained as a yellow oil (44%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$  (254.25 g/mol); calc.: C, 66.14; H, 5.15; found: C, 66.42; H, 5.37;  $^1\text{H}$ -NMR (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 9.44 (s, 1H, CHO), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2.54-2.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38-2.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.68 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 192.7 (CHO), 157.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143.2 (C=C), 136.6 (C=C), 130.4 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 4$  Hz,  $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 125.6 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 33$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 123.9 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 273$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) -63.8 ( $\text{CF}_3$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 254 ( $\text{M}^+$ , 80), 225 (27), 185 (100), 159 (33), 129 (27), 115 (21), 79 (25), 51 (23); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2935w, 2862w, 2844w, 1669s, 1614m, 1406w, 1323s, 1258w, 1211w, 1165m, 1124s, 1109m, 1068s, 1017m, 841m, 723w, 672m;  $R_f$  0.20 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1).

**2-Phenylcyclohex-1-enecarbaldehyde (2-17c)**

Synthesized according to the previous general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction using vinylbromide **2-19** and sodiumboronate **2-18c**. The title compound was obtained as a yellow oil (47%).

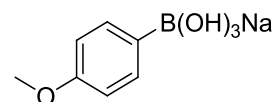
**Elemental Analysis** for  $C_{13}H_{14}O$  (186.25 g/mol); calc.: C, 83.83; H, 7.58; found: C, 83.76; H, 7.75;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 9.48 (s, 1H, CHO), 7.39-7.35 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.25-7.20 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 2.56-2.53 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.35-2.32 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.79-1.68 (m, 4H,  $CH_2$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 193.7 (CHO), 159.3 (C=C), 139.4 ( $C_{Ar}$ ), 135.7 (C=C), 128.7 ( $HC_{Ar}$ ), 128.3 ( $HC_{Ar}$ ), 128.2 ( $HC_{Ar}$ ), 33.9 ( $CH_2$ ), 22.4 ( $CH_2$ ), 22.3 ( $CH_2$ ), 21.5 ( $CH_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 186 ( $M^+$ , 62), 185 (100), 157 (21), 141 (10), 129 (38), 115 (38), 91 (31), 77 (23); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3061w, 3020w, 2931m, 2856w, 2845w, 1664s, 1645m, 1627m, 1589m, 1488m, 1456w, 1443w, 1433w, 1419w, 1392w, 1362w, 1276w, 1236w, 1209s, 1176w, 1164w, 1135m, 1068w, 1001w, 982w, 892w, 819w, 758s, 726m, 701s, 650w, 631s;  **$R_f$**  0.24 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1).

**General procedure for the synthesis of sodium boronates (2-18a to 2-18c):**<sup>[24]</sup> An oven-dried 2-necked round bottom flask equipped with a magnetic stir bar, a pressure-equalizing addition funnel and a reflux condenser equipped with a two-tap Schlenk adaptor connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold were assembled hot and cooled under a stream of argon. The flask was charged with magnesium turnings (1.75 g, 72.0 mmol, 1.14 eq.) in THF (20 mL) and a catalytic amount of iodine under argon. The addition funnel was charged with the appropriate commercial available aryl-bromide (63.2 mmol, 1.00 eq.) in THF (10 mL) under argon. This solution was added dropwise to the reaction flask over 30 min. After stirring for 1 h, the reaction mixture was added to a solution of trimethylboronate (14.1 mL, 125 mmol, 2.00 eq.) in THF (30 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  via cannula under a positive pressure of argon. The reaction was allowed to warm to room temperature, poured into a mixture of ice/1M HCl and extracted with *tert*-butyl methyl ether. The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×15 mL) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over  $MgSO_4$  and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the crude boronic acid



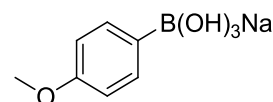
which was dissolved in toluene (200 mL) at 60 °C. The desired product was precipitated by addition of a saturated NaOH solution. The precipitate was collected by filtration and dried *in vacuo*. The sodiumboronates **2-18a** to **2-18c** were obtained as colorless powders.

#### Sodium (4-methoxyphenylboronate) (**2-18a**)<sup>[24]</sup>

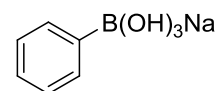


$C_7H_{10}BNaO_4$  (191.95 g/mol); **m.p.**: >250 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.73 (s, 3H,  $CH_3$ ); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  (ppm) 162.3 ( $C_{Ar}$ ), 131.8 ( $HC_{Ar}$ ), 123.9 ( $HC_{Ar}$ ), 110.4 ( $C_{Ar}$ ), 55.3 ( $CH_3$ ); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3634m, 3607s, 3288m, 1593m, 1564w, 1506m, 1448w, 1277s, 1234s, 1178m, 1155m, 1101w, 1030s, 893s, 878s, 835m, 812s, 569s, 545s; **R<sub>f</sub>** 0.12 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

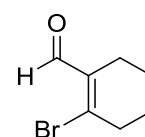
#### Sodium (4-trifluoromethylphenylboronate) (**2-18b**)<sup>[24]</sup>



$C_7H_7BF_3NaO_3$  (229.92 g/mol); **m.p.**: >250 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  (ppm) 131.8 ( $HC_{Ar}$ ), 127.3 (q,  $^2J_{CF} = 32$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 125.4 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz,  $CF_3$ ), 123.9 (q,  $^3J_{CF} = 4$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 110.0 ( $C_{Ar}$ ); **<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (376.5 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  (ppm) -62.9 ( $CF_3$ ); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3647w, 3589m, 3391w, 1325s, 1236w, 1169m, 1121m, 1101m, 1016m, 903s, 881s, 773m, 748m, 692m, 604m, 538s, 521m, 501s; **R<sub>f</sub>** 0.12 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

**Sodium (phenylboronate) (2-18c)**<sup>[24]</sup>

$C_6H_8BNaO_3$  (161.93 g/mol); **m.p.:** >250 °C;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $D_2O$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.57-7.53 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.32-7.26 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.23-7.17 (m, 1H,  $H_{Ar}$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 131.6 ( $HC_{Ar}$ ), 127.7 ( $HC_{Ar}$ ), 126.1 ( $HC_{Ar}$ );  **$R_f$**  0.13 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

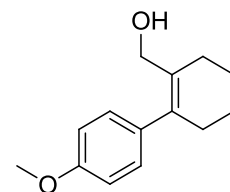
**2-Bromocyclohex-1-enecarbaldehyde (2-19)**<sup>[25]</sup>

An oven-dried 3-neck flask equipped with a magnetic stir bar, a pressure-equalizing addition funnel and a reflux condenser (central neck) equipped with a two-tap Schlenk adaptor connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold were assembled hot and cooled under a stream of argon. The flask was charged with dimethylformamide (24.0 mL, 0.32 mol, 3.00 eq.) in dichloromethane (200 mL) under a positive pressure of argon. The resulting solution was cooled to -10 °C. The addition funnel was charged with phosphorus tribromide (24.0 mL, 0.26 mol, 2.55 eq.) under a positive pressure of argon. The  $PBr_3$  was added dropwise to the solution over 30 min. After stirring for 1 h, the solution was slowly warmed to room temperature. The addition funnel was washed with dichloromethane (10 mL) and charged with cyclohexanone (10.0 g, 0.10 mol, 1.00 eq.) and dichloromethane (100 mL) under a positive pressure of argon. This solution was added dropwise to the reaction mixture. The resulting yellow solution was stirred for 72 h at room temperature. During the reaction the color changed to red. Upon completion (as determined by TLC analysis), the reaction mixture was quenched with ice-water (250 mL) and neutralized with solid  $NaHCO_3$ . The aqueous layer was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×200 mL) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over  $MgSO_4$  and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the orange residue by column chromatography (silica gel, h×d: 15 cm×5 cm, ethyl acetate (1.5%):hexane) afforded the desired product as a colorless oil (12.8 g, 0.67 mol, 67%).

**Elemental Analysis** for  $C_7H_9BrO$  (189.05), calc.: C, 44.47; H, 4.80; found: C, 44.38; H, 4.71;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 9.97 (s, 1H,  $CHO$ ), 2.72-2.70 (m, 2H,  $CH_2$ ),

2.25-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.74-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68-1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 194.0 (CHO), 144.0 (CCHO), 135.0 (CBr), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>); MS (EI) m/z (%) 190 (M<sup>+</sup>, 28), 188 (M<sup>+</sup>, 28), 173 (5), 175 (5), 159 (7), 161 (5), 109 (26), 79 (100); IR (ν̃ [cm<sup>-1</sup>]) 2939m, 2854w, 1674s, 1612m, 1427w, 1380w, 1342w, 1265w, 1204m, 1064m, 802w, 702m, 625m; R<sub>f</sub> 0.38 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1).

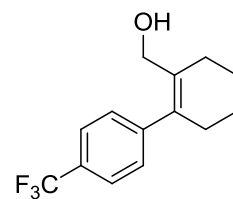
### (2-(4-Methoxyphenyl)cyclohex-1-enyl)methanol (2-22a)



Aldehyde **2-17a** (203 mg, 0.94 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (10 mL) and cooled to 0 °C. NaBH<sub>4</sub> (45.6 mg, 1.21 mmol, 1.30 eq.) was added slowly and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. After addition of water (5 mL) and *tert*-butyl methyl ether (10 mL) the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with 5 mL of *tert*-butyl methyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* and purification by column chromatography (silica gel, h×d: 15 cm×3 cm, hexane:ethyl acetate, 2:1) and drying *in vacuo* gave compound **2-22a** as a colorless solid (203 mg, 0.93 mmol, 99%).

**Elemental Analysis** for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O (188.27 g/mol); calc.: C, 82.94; H, 8.57; found: C, 83.24; H, 8.63; m.p.: 59-61 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.35-7.29 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.25-7.21 (m, 1H, HC<sub>Ar</sub>), 7.16-7.13 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.31-2.24 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.74 (dt, J = 3.2, 6.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 142.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C=C), 132.5 (C=C), 128.3 (HC<sub>Ar</sub>), 128.0 (HC<sub>Ar</sub>), 126.5 (HC<sub>Ar</sub>), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>); MS (EI) m/z (%) 188 (M<sup>+</sup>, 73), 170 (24), 157 (18), 141 (49), 129 (53), 115 (53), 91 (100), 77 (38); IR (ν̃ [cm<sup>-1</sup>]) 3336m, 3054w, 3018w, 2926s, 2856m, 2831m, 1598w, 1490m, 1457w, 1441m, 1434m, 1407w, 1358w, 1323w, 1278w, 1240w, 1177w, 1133w, 1103w, 1067w, 988s, 972m, 911w, 822w, 758s, 700s, 648s, 631s, 613s; R<sub>f</sub> 0.47 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

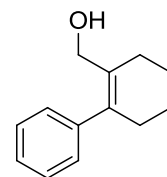
### (2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)cyclohex-1-enyl)methanol (2-22b)



This compound was prepared according to the procedure described for **2-22a**, using aldehyde **2-17b** (220 mg, 0.87 mmol, 1.00 eq.). The title compound was obtained as a colorless oil (216 mg, 0.84 mmol, 97%).

**Elemental Analysis** for  $C_{14}H_{15}F_3O$  (256.26 g/mol); calc.: C, 65.62; H, 5.90; found: C, 65.73; H, 6.14;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.91 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.29-2.26 (m, 4H,  $CH_2$ ), 1.77-1.73 (m, 4H,  $CH_2$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 146.6 ( $C_{Ar}$ ), 135.8 ( $C=C$ ), 133.6 ( $C=C$ ), 128.7 (q,  $^3J_{CF} = 4$  Hz,  $HC_{Ar}$ ), 128.5 ( $HC_{Ar}$ ), 125.1 (q,  $^2J_{CF} = 32$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 124.2 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz,  $CF_3$ ), 63.8 ( $CH_2$ ), 31.9 ( $CH_2$ ), 27.0 ( $CH_2$ ), 23.0 ( $CH_2$ ), 22.5 ( $CH_2$ );  **$^{19}F\{^1H\}$ -NMR** (376.5 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) -63.6 ( $CF_3$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 256 ( $M^+$ , 100), 225 (36), 187 (24), 169 (61), 159 (80), 97 (59), 77 (16); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 3324w, 2929m, 2859w, 2834w, 1615m, 1435w, 1404w, 1322s, 1245w, 1162s, 1120s, 1067s, 1016m, 991m, 975w, 839m, 823m, 702w, 664w, 618m, 607m;  **$R_f$**  0.45 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

### (2-Phenylcyclohex-1-enyl)methanol (**2-22c**)

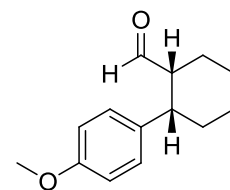


This compound was prepared according to the procedure described for **2-22a**, using aldehyde **2-17c** (380 mg, 2.02 mmol, 1.00 eq.). The title compound was obtained as colorless crystals (377 mg, 2.00 mmol, 99%).

**Elemental Analysis** for  $C_{14}H_{18}O_2$  (218.29 g/mol); calc.: C, 77.03; H, 8.31; found: C, 77.01; H, 8.24; **m.p.**: 61-63 °C;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.95 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.28-2.25 (m, 4H,  $CH_2$ ), 1.75-1.69 (m, 4H,  $CH_2$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 158.2 ( $C_{Ar}$ ), 136.4 ( $C=C$ ), 135.2 ( $C=C$ ), 132.3 ( $C_{Ar}$ ), 129.1 ( $HC_{Ar}$ ), 113.5 ( $HC_{Ar}$ ), 64.1 ( $CH_2$ ), 55.2 ( $OCH_3$ ), 32.3 ( $CH_2$ ), 27.1 ( $CH_2$ ), 23.2 ( $CH_2$ ), 22.7 ( $CH_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 218 ( $M^+$ , 85),

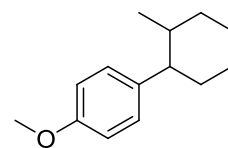
200 (26), 187 (22), 172 (26), 147 (40), 121 (100), 108 (46), 91 (26), 77 (30); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3353m, 3267m, 2925m, 2860m, 2834m, 1607m, 1509s, 1506s, 1441m, 1286m, 1250s, 1231m, 1174s, 1100m, 1033s, 1021m, 1008s, 990s, 972s, 831s, 824s, 815s, 811s, 782w, 675m; **R<sub>f</sub>** 0.42 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

**(1*R*,2*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanecarbaldehyde (2-23a)**<sup>[26]</sup>



Alcohol (1*R*,2*S*)-**2-15a** (1.00 g, 4.54 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). Dess-Martin-periodinane (2.31 g, 5.45 mmol, 1.20 eq.) was added at room temperature and the mixture was stirred for 2 h. A saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (10 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×15 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* and filtration over silica gel (hexane:ethyl acetate, 10:1) afforded the title compound (1*R*,2*S*)-**2-23a** as colorless crystals (0.94 g, 4.31 mmol, 95%, >99% *ee*).

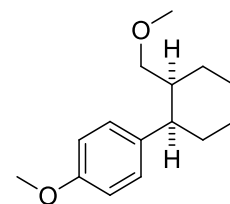
**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (218.13 g/mol); calc.: C, 77.03; H, 8.31; found: C, 76.87; H, 8.37; **m.p.**: 44-45 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 9.59 (s, 1H, *CHO*), 7.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.06-3.03 (m, 1H, *CH*), 2.82-2.77 (m, 1H, *CH*), 2.26-2.18 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.01-1.79 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.49-1.44 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.42-1.39 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 205.9 (*CHO*), 158.0 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 135.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 113.8 ( $\text{HC}_{\text{Ar}}$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 (*CH*), 42.9 (*CH*), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 218 ( $\text{M}^+$ , 75), 147 (94), 134 (38), 121 (100), 108 (45), 91 (57), 77 (34), 65 (33), 41 (31); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2935m, 2856m, 2820w, 2721w, 1713s, 1609m, 1582w, 1512s, 1460w, 1443m, 1394w, 1362w, 1335w, 1310w, 1283w, 1252s, 1234s, 1196w, 1180s, 1113w, 1032s, 1011w, 972w, 820s, 797m, 746w, 712w, 638w, 619w; **R<sub>f</sub>** 0.47 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1); **GC** (chiral,  $\beta$ -Cyclodextrin, DiMeTButSil (OV1701) Brechbühler, 25 m×0.25 mm×0.25  $\mu\text{m}$ , 60 kPa  $\text{H}_2$ , 140 °C, 0 min, 2.0 K/min, 160 °C, 20 min):  $t_{\text{R}(-)\text{major}}$  : 29.9 min,  $t_{\text{R}(+)\text{minor}}$  : 30.8 min;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -135.3 ( $c$  0.62,  $\text{CHCl}_3$ , >99% *ee*).

**1-Methoxy-4-(2-methylcyclohexyl)benzene (2-24a)**

A high pressure steel autoclave (Premex Reactor AG; Lengnau, Switzerland; Model HPM-005) with a dry glass insert and a magnetic stir bar was taken into a glove box. The glass insert was charged with the appropriate Ir-catalyst (0.002 mmol) and 0.5 mL of a 0.2M degassed solution of allylic alcohol **2-22a** in dichloromethane (stirred over basic alumina and filtered). 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 H<sub>2</sub>. The autoclave was sealed under 50 bar H<sub>2</sub> pressure and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After release of H<sub>2</sub> the solution was concentrated in a stream of nitrogen, diluted with 0.5 mL of *n*-hexane/MTBE (4:1) and filtered over a plug of silica gel in a pasteur pipette. The solvent was removed and the residue was analyzed.

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O (204.31 g/mol); calc.: C, 82.30; H, 9.87; found: C, 82.17; H, 9.70; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.08 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, HC<sub>Ar</sub>), 6.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, HC<sub>Ar</sub>), 2.77 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.06 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 1.82 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.63 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>), 0.67 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 157.4 (C<sub>Ar</sub>), 138.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (HC<sub>Ar</sub>), 113.3 (HC<sub>Ar</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 45.6 (CH), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>); **GC-MS** (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R(trans)</sub> = 11.7 min, t<sub>R(cis)</sub> = 12.7 min.),  $m/z$  (%) = 204 (M<sup>+</sup>, 66), 147 (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sup>+</sup>, 100), 134 (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub><sup>+</sup>, 29), 121 (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>+</sup>, 58), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 23), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 14), 41 (22); **IR** ( $\nu$  [cm<sup>-1</sup>]) = 2922s, 2851m, 2833w, 2361w, 2341w, 1610m, 1510s, 1466m, 1443m, 1377w, 1285w, 1244s, 1178m, 1040m, 829m, 804w, 631m, 581w; R<sub>f</sub> = 0.38 (SiO<sub>2</sub>, *n*hexane/ EtOAc 20:1); **GC** (chiral,  $\beta$ -Cyclodextrin, DiMeTButSil (OV1701) Brechbühler, 25 m  $\times$  0.25 mm  $\times$  0.25  $\mu$ m, 75 kPa H<sub>2</sub>, 120 °C, 60 min): t<sub>R(trans1)</sub> = 36.3 min, t<sub>R(trans2)</sub> = 40.8 min, t<sub>R(E)</sub> = 52.0 min, t<sub>R(cis1)</sub> = 55.5 min, t<sub>R(cis2)</sub> = 56.9 min.

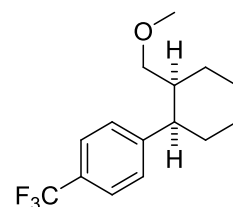
**1-Methoxy-4-((1R,2S)-2-(methoxymethyl)cyclohexyl)benzene (2-25a)**



Synthesis according to the general hydrogenation procedure for the asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation (see chapter 10.3).

**Elemental Analysis** for  $C_{15}H_{22}O_2$  (234.33 g/mol); calc.: C, 76.88; H, 9.46; found: C, 76.85; H, 9.35;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.38 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H, CH), 3.17 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.91-2.88 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.19-2.16 (m, 1H, CH), 1.95-1.92 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.74-1.68 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.55-1.52 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.46-1.42 (m, 2H,  $CH_2$ );  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 157.6 ( $C_{Ar}$ ), 137.2 ( $C_{Ar}$ ), 128.4 ( $HC_{Ar}$ ), 113.4 ( $HC_{Ar}$ ), 70.5 ( $CH_2$ ), 58.6 ( $OCH_3$ ), 55.2 ( $OCH_3$ ), 43.7 (CH), 40.0 (CH), 27.5 ( $CH_2$ ), 26.7 ( $CH_2$ ), 26.2 ( $CH_2$ ), 21.0 ( $CH_2$ ); **MS** (EI)  $m/z$  (%) 234 ( $M^+$ , 100), 201 (70), 172 (43), 159 (34), 121 (57), 91 (24), 77 (27), 45 (45); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]) 2922m, 2891m, 2856w, 2831m, 2816w, 1607m, 1508s, 1506s, 1458m, 1448m, 1290m, 1242s, 1175m, 1117w, 1086s, 1038m, 951w, 829m, 631w, 602w;  **$R_f$**  0.16 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1); **GC** (chiral,  $\beta$ -Cyclodextrin, DiMeTButSil (OV1701) Brechbühler, 25 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25  $\mu$ m, 60 kPa  $H_2$ , 140  $^\circ$ C, 0 min, 2.0 K/min, 160  $^\circ$ C, 20 min):  $t_{R(E)}$ : 26.3 min,  $t_{R(-)minor}$ : 26.8 min,  $t_{R(+)major}$ : 27.2 min;  $[\alpha]_D^{20} +83.6$  (c 1.00,  $CHCl_3$ , >99% ee).

### 1-((1R,2S)-2-(Methoxymethyl)cyclohexyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (2-25b)

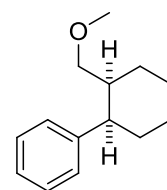


Synthesis according to the general hydrogenation procedure for the asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation (see chapter 10.3).

**Elemental Analysis** for  $C_{15}H_{19}F_3O$  (272.31 g/mol); calc.: C, 66.16; H, 7.03; found: C, 66.39; H, 7.14;  **$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.37 (dd,  $J = 9.4, 9.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3.15 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.97 (m,

1H, CH), 2.87 (dd,  $J = 9.3, 4.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.24-2.20 (m, 1H, CH), 1.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 149.2 (C<sub>Ar</sub>), 125.0 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4 Hz, HC<sub>Ar</sub>), 127.8 (HC<sub>Ar</sub>), 128.1 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 32 Hz, C<sub>Ar</sub>), 124.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 271 Hz, CF<sub>3</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>3</sub>), 44.4 (CH), 31.9 (CH), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) -63.4 (CF<sub>3</sub>); MS (EI)  $m/z$  (%) 272 (M<sup>+</sup>, 1), 240 (62), 225 (11), 212 (37), 171 (32), 159 (48), 141 (24), 81 (26), 71 (41), 45 (100); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2968w, 2927w, 2898w, 2864w, 2811w, 1740w, 1618w, 1450w, 1418w, 1324s, 1242w, 1186w, 1162m, 1112s, 1106s, 1068s, 1015m, 951w, 838m, 824w, 810w, 660w, 611w;  $R_f$  0.16 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1); GC (chiral,  $\beta$ -Cyclodextrin, DiMeTButSil (OV1701) Brechbühler, 25 m  $\times$  0.25 mm  $\times$  0.25  $\mu$ m, 60 kPa H<sub>2</sub>, 140 °C, 0 min, 1.0 K/min, 160 °C, 10 min):  $t_{R(E)}$ : 12.1 min,  $t_{R(+)$ major: 13.2 min,  $t_{R(-)}$ minor: 13.9 min; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +91.0 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>, 96% *ee*).

### (2-(Methoxymethyl)cyclohexyl)benzene (2-25c)



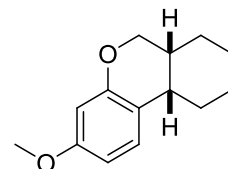
Synthesis according to the general hydrogenation procedure for the asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation (see chapter 10.3).

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O (204.31 g/mol); calc.: C, 82.30; H, 9.87; found: C, 82.82; H, 10.27; <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.33-7.27 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.15 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 3.39 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.96-2.89 (m, 2H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.25-2.18 (m, 1H, CH), 2.04-1.98 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.93-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.58-1.52 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.48-1.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 145.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.1 (HC<sub>Ar</sub>), 127.5 (HC<sub>Ar</sub>), 125.8 (HC<sub>Ar</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>), 58.6 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH), 40.0 (CH), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>); MS (EI)  $m/z$  (%) 204 (M<sup>+</sup>, 6), 172 (65), 157 (6), 144 (30), 129 (35), 115 (28), 104 (66), 91 (100), 77 (20), 45 (79); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2922s, 2853s, 2808w, 1742w, 1602w, 1496w, 1448m, 1395w, 1373w, 1237w, 1196w, 1127m, 1111s, 950w, 912w, 883w, 862w, 836w, 823w, 776w, 745w, 699s, 653w, 632m, 605m;  $R_f$  0.15 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 20:1); GC (chiral,  $\beta$ -Cyclodextrin, DiMeTButSil (OV1701) Brechbühler, 25 m  $\times$  0.25 mm  $\times$  0.25  $\mu$ m, 60 kPa H<sub>2</sub>,



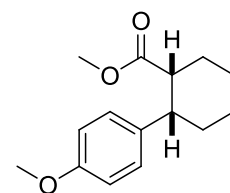
145 °C, 0 min, 0.5 K/min, 155 °C, 0 min):  $t_{R(E)}$  : 10.5 min,  $t_{R(+)\text{major}}$  : 11.1 min,  $t_{R(-)\text{minor}}$  : 11.5 min;  $[\alpha]_D^{20}$  +84.1 (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>, >98% *ee*).

### 3-Methoxy-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-benzo[*c*]chromene (rac-2-27)



Alcohol *rac*-2-15a (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in toluene (2 mL). Iodine (173 mg, 1.36 mmol, 3.00 eq.) and potassium carbonate (188 mg, 1.36 mmol, 3.00 eq.) were added at room temperature. The reaction mixture was heated to reflux for 12 h. To the solution was added 5 mL of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at room temperature. This mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×5 mL). The yellow organic phase was washed with a 5% aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution (3×5 mL), brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by column chromatography (silica gel, h×d: 22 cm×3 cm, hexane:ethyl acetate, 20:1) afforded the title compound *rac*-2-27 as a colorless oil (51 mg, 0.24 mmol, 53%).

**Elemental Analysis** for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (218.12 g/mol); calc.: C, 77.03; H, 8.31; found: C, 76.87; H, 8.37; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 6.66-6.75 (m, 3H, *H*<sub>Ar</sub>), 4.16 (dd, *J* = 10.6, 8.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (dd, *J* = 3.1, 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.91-2.83 (m, 1H, CH), 2.17-2.10 (m, 1H, CH), 1.94-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.84-1.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54-1.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 153.3 (*C*<sub>Ar</sub>), 148.2 (*C*<sub>Ar</sub>), 126.8 (*C*<sub>Ar</sub>), 116.8 (*HC*<sub>Ar</sub>), 113.4 (*HC*<sub>Ar</sub>), 112.8 (*HC*<sub>Ar</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 35.5 (CH), 32.6 (CH), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>); **MS** (EI) *m/z* (%) 218 (M<sup>+</sup>, 100), 203 (6), 175 (6), 161 (39), 147 (9), 137 (12), 115 (12), 91 (23), 77 (21), 65 (19), 41 (34); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2928s, 2856m, 1614w, 1495s, 1464w, 1448w, 1427w, 1267w, 1244w, 1232w, 1209s, 1150w, 1080w, 1067w, 1040w, 806w, 735w; **R<sub>f</sub>** 0.54 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

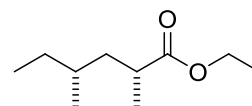
**Methyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclohexanecarboxylate (*cis*-2-34 (*rac*))**

Under an argon atmosphere 2-(4-methoxyphenyl)cyclohexanecarboxylic acid *cis*-2-14a (*rac*) (100 mg, 0.43 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (2.0 mL) and conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.1 mL) was added. The reaction mixture was heated to reflux for 5 h. To the solution was added 2 mL of water and the mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (3×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the title compound *cis*-2-34 (*rac*) as a colorless oil (103 mg, 0.42 mmol, 98%).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (248.32 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*<sub>Ar</sub>), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*<sub>Ar</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.95-2.88 (m, 1H, CH), 2.86-2.79 (m, 1H, CH), 2.35-2.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.06-1.98 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.94-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.68 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.61-1.51 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.34 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 174.6 (COOMe), 157.8 (C<sub>Ar</sub>), 136.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (HC<sub>Ar</sub>), 113.4 (HC<sub>Ar</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 50.9 (OCH<sub>3</sub>), 46.2 (CH), 43.8 (CH), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>); MS (EI) *m/z* (%) 248 (M<sup>+</sup>, 67), 216 (5), 188 (26), 174 (20), 160 (17), 147 (100), 134 (23), 121 (91), 91 (35); *R*<sub>f</sub> 0.51 (silica gel, hexane:ethyl acetate, 2:1).

## 10.6 Experimental procedures and analytical data for chapter 3

### (2*R*,4*R*)-Ethyl 2,4-dimethylhexanoate (*R,R*)-3-18

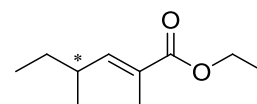


Synthesis according to the general hydrogenation procedure for the asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation (see chapter 10.3).

The  $^1\text{H-NMR}$  matches the known compound.<sup>[29]</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.16 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 2.58-2.46 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.16-1.10 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 9H); **GC** (chiral,  $\gamma$ -Cyclodextrin trifluoroacetyl G-TA, 25 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25  $\mu\text{m}$ , 60 kPa  $\text{H}_2$ , 50  $^\circ\text{C}$ , 5 min, 5 K/min, 100  $^\circ\text{C}$ , 10 K/min, 160  $^\circ\text{C}$ , 2 min):  $t_{\text{R(anti(2*R*,4*S*))}}$ : 13.48 min,  $t_{\text{R(syn(2*R*,4*R*))}}$ : 13.64 min,  $t_{\text{R(anti(2*S*,4*R*))}}$ : 13.80 min,  $t_{\text{R(syn(2*S*,4*S*))}}$ : 14.13 min;  $t_{\text{R(E)}}$ : 16.38 min.

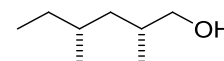
### (*E*)-Ethyl 2,4-dimethylhex-2-enoate (*R*)-3-19 and (*S*)-3-19<sup>[2]</sup>



A suspension of alcohol (*R*)-3-20 (or (*S*)-3-20) (680 mg, 7.71 mmol, 1.00 eq.) and molecular sieves (0.30 nm, powdered, activated, 154 mg) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (21 mL) was cooled to 0  $^\circ\text{C}$ . TPAP (68 mg, 0.19 mmol, 0.025 eq.) and NMO (1.36 g, 11.6 mmol, 1.50 eq.) were added sequentially. The solution was stirred 15 min at 0  $^\circ\text{C}$  and then at RT for 45 min. The reaction mixture was filtered through a short silica column which was rinsed with 3x its volume with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . To the solution of the aldehyde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (obtained from TPAP oxidation) was added the Wittig reagent (10.8 mmol, 3.91 g, 1.40 eq.). The mixture was stirred 16 h at 35  $^\circ\text{C}$ . The solvents were removed *in vacuo*. Diethylether and *n*-pentane (1:2) were added and the precipitate removed by filtration. The solvents were removed *in vacuo* again (bath temperature 20  $^\circ\text{C}$ ) and this process was repeated until precipitation ceased. The mixture was then purified by Flash-chromatography (*n*-pentane/diethylether; 15:1) and the product containing fractions were carefully dried *in vacuo*. The desired compound (*R*)-3-19 ((*S*)-3-19) was isolated as a colorless liquid in 0.83 g (0.79 g) (4.8 mmol (4.6 mmol), 63% (60%)).

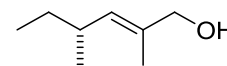
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.53 (dq, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.48-1.25 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7, 148.0, 126.7, 60.5, 35.1, 29.8, 19.8, 14.4, 12.7, 12.1; **HRMS** (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> 171.1385 (M<sup>+</sup>H), found 171.1379; **R<sub>f</sub>** (SiO<sub>2</sub>, pentane/Et<sub>2</sub>O; 20:1) 0.42; **GC** (chiral, γ-Cyclodextrin trifluoroacetyl G-TA, 25 m×0.25 mm×0.25 μm, 20 kPa H<sub>2</sub>, 52 °C, 85 min, 10 K/min, 160 °C, 9 min): t<sub>R(-)</sub>: 94.39 min, t<sub>R(+)</sub>: 94.67 min; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -35 (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>, (*R*)-**3-19**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +35 (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>, (*S*)-**3-19**).

**(2*R*,4*R*)-2,4-Dimethylhexan-1-ol (*R,R*)-**3-21****<sup>[2]</sup>



Synthesis according to the general hydrogenation procedure for the asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation (see chapter 10.3).

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O (130.23 g/mol); **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 3.56-3.45 (m, 1H, CH), 3.44-3.34 (m, 1H, CH), 1.76-1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.25 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.22-1.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.82 (m, 9H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) both diastereomers: 69.1 (CH<sub>2</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH), 33.5 (CH), 32.0 (CH), 31.9 (CH), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 11.9 (CH<sub>3</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>); **GC-MS** (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R</sub> = 3.6 min), *m/z* (%) = 130 (M<sup>+</sup>, 1), 83 (41), 70 (59), 57 (100), 55 (67), 41 (78); **GC** (chiral, γ-Cyclodextrin trifluoroacetyl G-TA, 25 m×0.25 mm×0.25 μm, 60 kPa H<sub>2</sub>, 50 °C, 2 min, 1 K/min, 80 °C, 10 K/min, 160 °C, 0 min): t<sub>R(syn)</sub>: 25.10 min, t<sub>R(anti)</sub>: 25.53 min; **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3600-3000s (br), 2960s, 1463s, 1379s, 1214w, 1121w, 1036s, 986m, 967w, 940w, 899w, 861w, 769w; **R<sub>f</sub>** = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/ EtOAc 4:1).

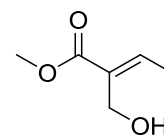
**(*R,E*)-2,4-Dimethylhex-2-en-1-ol ((*R*)-3-22)**

A solution of ester (*R*)-3-19 (1.00 eq.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1M solution) was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . DIBAH (1M in *n*-hexanes, 2.20 eq.) was added slowly. The solution was stirred 15 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was stopped with the dropwise addition of methanol until effervescence ceased. The reaction mixture was diluted 5 times with diethylether and stirred vigorously for 1 h with a saturated solution of Rochelle's salt. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted once with diethylether. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and the solvents carefully removed *in vacuo*. The alcohol (*R*)-3-22 was obtained as a colorless oil (11 mg, 0.08 mmol, 84%, *dr* 12:1).

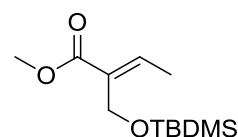
The  $^1\text{H-NMR}$  matches the known compound.<sup>[27,28]</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.16 (quartet of quintets,  $J = 9.9, 1.2$ , 1H), 3.98 (s, 2H), 2.28-2.00 (m, 1H), 1.65 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.40-1.14 (m, 2H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

## 10.7 Experimental procedures and analytical data for chapter 4

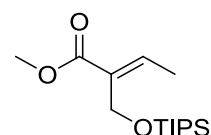
**(*E*)-Methyl 2-(hydroxymethyl)but-2-enoate (4-11a)<sup>[30]</sup>**

Hydroxyester 4-11a was prepared in four steps starting from methyl acrylate according to a literature procedure. All analytical data were found to be in full agreement with the previously published values.<sup>[30]</sup>

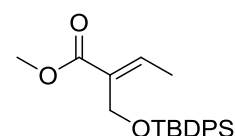
**(E)-Methyl 2-(((tert)-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)but-2-enoate (4-11b)**

A suspension of (*E*)-methyl 2-(hydroxymethyl)but-2-enoate (2.00 g, 15.4 mmol, 1.00 eq.), 1H imidazole (1.57 g, 23.1 mmol, 1.5 eq.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (2.55 g, 16.5 mmol, 1.10 eq.) in dry dichloromethane (45 mL) was stirred at rt under an argon atmosphere and monitored by TLC (SiO<sub>2</sub>, pentane/Et<sub>2</sub>O 12 : 1 v/v). After 14 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (50 mL) and washed with water (2 x 70 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/Et<sub>2</sub>O 12 : 1) gave the product **4-11b** as a colorless oil (2.48 g, 10.1 mmol, 66%).

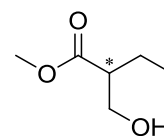
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 167.7, 141.4, 132.6, 57.0, 51.7, 26.0, 18.5, 14.5, -5.2). IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2953, 2858, 1718, 1469, 1436, 1298, 1246, 1037, 836, 776, 727, 662, 627. *R<sub>f</sub>* = 0.34 (SiO<sub>2</sub>, pentane/Et<sub>2</sub>O 12 : 1) HR-MS (ESI) calc. for [C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup> : [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup> 245.1573; found: 245.1567.

**(E)-Methyl 2-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)but-2-enoate (4-11c)**<sup>[31]</sup>

Silyl protected ester **4-11c** was prepared according to literature procedures. All analytical data were found in full agreement with the previously published values.<sup>[31]</sup>

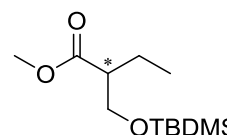
**(E)-Methyl 2-(((tert)-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)but-2-enoate (4-11d)**<sup>[31]</sup>

TBDPS protected hydroxyester **4-11d** was prepared according to literature procedures. All analytical data were in full agreement with the previously published values.<sup>[30]</sup>

**(R)-Methyl 2-(hydroxymethyl)butanoate (4-06a)**<sup>[32]</sup>

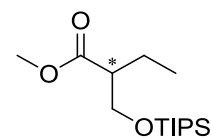
Hydroxyester **4-06a** was prepared according to the general asymmetric hydrogenation procedure (see chapter 10.3). All analytical data were in full agreement with the previously published values.<sup>[32]</sup>

**GC** (chiral,  $\gamma$ -Cyclodextrin, Trifluoroacetyl (Chiraldex), 30 m  $\times$  0.25 mm, 60 kPa H<sub>2</sub>, 50 °C, 10 min, 5 K/min, 120 °C, 10 K/min, 160 °C, 2 min):  $t_R(S)$  = 23.2 min,  $t_R(R)$  = 23.7 min.

**(R)-Methyl 2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)butanoate (4-06b)**<sup>[32]</sup>

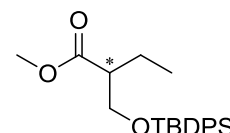
According to the general procedure for the asymmetric hydrogenation (see chapter 10.3), enoate **4-11b** was reduced at room temperature under 50 bar hydrogen pressure in 2 h. The enantiomeric purity for compound **4-06b** was determined by GC analysis of the free alcohol on a chiral column. Removal of the TBDMS protecting group was accomplished by adding Dowex 50W-X8 (10 mg) in MeOH to the reaction mixture after filtration of the catalyst over silica gel in *n*-hexanes/MTBE (4 : 1). After 12 hours at room temperature, the reaction mixture was filtered over Celite in hexane and the free alcohol was analyzed by GC.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.84-3.71 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.53 (ddd,  $J$  = 14.2, 7.2, 4.4 Hz, 1H), 1.73-1.57 (m, 2H), 0.95 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H); **GC** (chiral,  $\gamma$ -Cyclodextrin, Trifluoroacetyl (Chiraldex), 30 m  $\times$  0.25 mm, 60 kPa H<sub>2</sub>, 50 °C, 10 min, 5 K/min, 120 °C, 10 K/min, 160 °C, 2 min):  $t_R(S)$  = 23.2 min,  $t_R(R)$  = 23.7 min.

**(R)-Methyl 2-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)butanoate (4-06c)**<sup>[32]</sup>

According to the general procedure for the asymmetric hydrogenation (see chapter 10.3), enoate **4-11c** was reduced at room temperature under 50 bar hydrogen pressure in 2 h. The enantiomeric purity for compound **4-06c** was determined by analysis of the free alcohol on a chiral GC column. Removal of the TIPS protecting group was accomplished by adding TBAF (1M in THF, 0.2 mL) to the reaction mixture after filtration of the catalyst over silica gel in *n*-hexanes/MTBE (4 : 1). After 2 hours at room temperature, the reaction mixture was filtered over silica gel in hexane/MTBE (4:1) and the free alcohol was analyzed by GC.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.84-3.71 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.53 (ddd, *J* = 14.2, 7.2, 4.4 Hz, 1H), 1.73-1.57 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **GC** (chiral,  $\gamma$ -Cyclodextrin, Trifluoroacetyl (Chiraldex), 30 m  $\times$  0.25 mm, 60 kPa H<sub>2</sub>, 50 °C, 10 min, 5 K/min, 120 °C, 10 K/min, 160 °C, 2 min): *t<sub>R</sub>* (*S*) = 23.2 min, *t<sub>R</sub>* (*R*) = 23.7 min.

**(R)-Methyl 2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)butanoate (4-06d)**

According to the general procedure for the asymmetric hydrogenation (see chapter 10.3), enoate **4-11d** was reduced at room temperature under 50 bar hydrogen pressure in 2 h. The enantiomeric purity for compound **4-06d** was determined by analysis of the free alcohol on a chiral GC column. Removal of the TBDPS protecting group was accomplished by adding TBAF (1M in THF, 0.2 mL) to the reaction mixture after filtration of the catalyst over silica gel in hexane/MTBE (4:1). After 2 hours at room temperature, the reaction mixture was filtered over silica gel in hexane/MTBE (4:1) and the free alcohol was analyzed by GC.

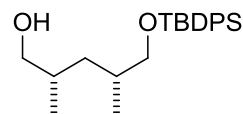
**Elemental Analysis** for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si (370.56 g/mol); calc.: C, 71.31; H, 8.16; found: C, 71.58; H, 8.22; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 3.84 (dd, *J* = 9.8, 7.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (tt, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0, 135.6, 135.5, 133.5, 133.4, 129.7, 129.6, 127.6, 64.5, 51.4, 50.0, 29.7, 21.5, 19.2, 11.7;



**GC-MS** (EI, 70 eV, PhMeSi, 100/2/10-270/10/0,  $t_R = 19.2$  min),  $m/z$  (%) = 370 ( $M^+$ , 1), 313 (100), 283 (65), 213 (96), 183 (48), 153 (28), 135 (14), 105 (21), 77 (14), 41 (17); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 3071, 3049, 2958, 2933, 2856, 1735, 1472, 1462, 1427, 1388, 1362, 1265, 1235, 1197, 1174, 1111, 1105, 1091, 998, 909, 824, 798, 737, 700;  $R_f = 0.67$  (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/EtOAc 10:1); *The free alcohol was injected after removal of the protecting group*:<sup>[32]</sup> **GC** (chiral,  $\gamma$ -Cyclodextrin, Trifluoroacetyl (Chiraldex), 30 m  $\times$  0.25 mm, 60 kPa H<sub>2</sub>, 50 °C, 10 min, 5 K/min, 120 °C, 10 K/min, 160 °C, 2 min):  $t_R$  (*S*) = 23.2 min,  $t_R$  (*R*) = 23.7 min; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.84-3.71 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.53 (ddd,  $J = 14.2, 7.2, 4.4$  Hz, 1H), 1.73-1.57 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

## 10.8 Experimental procedures and analytical data for chapter 5

**(2*S*,4*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol (5-02)**<sup>[2]</sup>

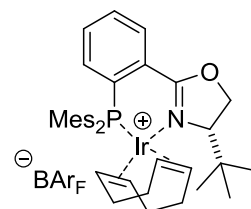


Hydrogenation of **5-03** (>99% ee from GC analysis, *rac*-**5-03** was synthesized according to Burgess *et al.*)<sup>[1]</sup> was carried out with ligand **L5-01g** according to the general procedure and conditions in the table. GC analysis and NMR of the crude product showed full conversion to **5-02**. Chiral HPLC analysis of the crude material showed *syn:anti* ratio to be 99:1.0.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69-7.65 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 3.52 (dd,  $J = 5.8, 10.3$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 4.8, 10.3$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 6.3, 10.0$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 6.3, 10.7$  Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.25 (s<sub>br</sub>, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **HPLC**: Daicel Chiracle IC (0.46  $\times$  25 cm), *n*-heptane : *i*-propanol (99:1), 0.5 mL/min, 25 °C, ( $t_R$ (Edukt) = 14.7 min;  $t_R$  (*syn*) = 15.7 min;  $t_R$  (*anti*) = 17.3 min).

## 10.9 Experimental procedures and analytical data for chapter 6

### ( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-4-tert-butyl-2-[2-(dimesitylphosphino)phenyl]-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (**6-06**)

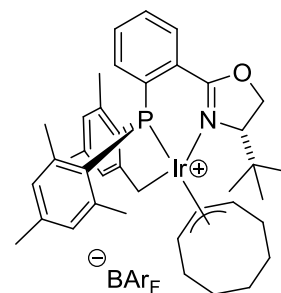


A 10 mL 2-neck-flask under argon was charged with  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BAr}_F$  (127 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq.) and dissolved in degassed  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Then ligand **L6-01** (47 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Silica gel (1 g) was added to the solution and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (15 × 2.5 cm) eluting with MTBE (200 mL) first and then with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL). The orange solid (**6-06**) was dried under high vacuum to yield 134 mg of the desired compound (0.08 mmol, 82%).

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{71}\text{H}_{62}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$  (1635.22 g/mol); calc.: C, 52.15; H, 3.82; N, 0.86; found: C, 52.22; H, 3.93; N, 0.85; **m.p.**: 85-87 °C;  **$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{THF-d}_8$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) 8.26 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 4.4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 10), 7.79 (t,  $J_{\text{BH}} = 2.5$  Hz, 8H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ , 39), 7.79-7.77 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 7), 7.70 (dddd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz,  $^4J_{\text{PH}} = 1.3$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 9), 7.58 (s, 4H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ , 42), 7.56 (dddd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz,  $^5J_{\text{PH}} = 1.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 8), 7.16 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 2.1$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 27), 7.11 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 3.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 18), 7.03 (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 24), 6.75 (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 15), 4.90 (m<sub>c</sub>, 1H, CH (COD), 35), 4.77 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, 1H, 4), 4.65 (dtd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 7.4$  Hz, 1H, CH (COD), 34), 4.44 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.6$  Hz,  $^2J_{\text{HH}} = 9.6$  Hz, 1H, 4), 4.15 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, 1H, 3), 3.65 (m<sub>c</sub>, 1H, CH (COD), 31), 3.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 20), 2.99 (m<sub>c</sub>, 1H, CH (COD), 30), 2.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 29), 2.48-2.42 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  (COD), 32), 2.42-2.36 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  (COD), 36), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 26), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 17), 2.24-2.20 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  (COD), 32), 2.20-2.17 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  (COD), 36), 2.07-1.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  (COD), 33, 37), 1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 23), 1.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 14), 1.53-1.46 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  (COD), 33), 1.42-1.35 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  (COD), 37), 0.74 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 1), (the proton signals at the carbons number 15, 18, 24 and 27 are slightly broadened);  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{THF-d}_8$ ):  $\delta$  (ppm) 20.3 (17), 20.5 (26), 22.8 (23), 25.2 (33), 25.4 (1), 25.9 (14), 28.0 (37), 28.8 (29),

31.8 (20), 33.9 (36), 36.2 (32), 35.2 (2), 69.6 (31), 69.2 (34), 70.8 (4), 74.4 (3), 83.6 (30), 89.9 (35), 116.0 (21), 125.6 (sept,  $^2J_{CF} = 3.9$  Hz, 42), 125.6 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz, 41), 128.6 (11), 130.1 (qq,  $^2J_{BC} = 31.6$  Hz,  $^3J_{CF} = 2.9$  Hz, 39), 131.1 (12), 132.0 (6), 132.3 (9), 132.6 (8), 132.9 (27), 133.0 (18), 133.3 (15), 133.6 (24), 134.1 (10), 135.6 (m, 40), 139.3 (7), 142.4 (25), 143.3 (16), 143.7 (28), 144.2 (13), 144.6 (22), 145.3 (19), 162.9 (q,  $^1J_{BC} = 49.6$  Hz, 38), 166.0 (5);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (242 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  (ppm) 1.9 (s);  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  (ppm) -61.5 (s); MS (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , m/z (%)): 772 ( $[\text{M}-\text{BAr}_F]^+$ , 100%); IR ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2981w, 2927w, 1605w, 1352m, 1272s, 1160m, 1118s, 1095m, 1021w, 970w, 930w, 885m, 852w, 839m, 781w, 744w, 712m, 682s, 668s, 624w, 602w, 560w;  $R_f$  0.79 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{20}$ : -76.0 (c = 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Synthesis of a mixture of ( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-4-tert-butyl-2-[2-(dimesitylphosphino)phenyl]-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (6-06) and the C,H-insertet  $\eta^3$ -compound 6-11.**



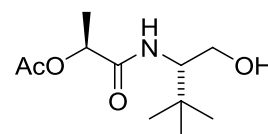
A 10 mL 2-neck-flask under argon was charged with  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (36 mg, 0.05 mmol, 0.50 eq.) and dissolved in degassed  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Then ligand **L6-01** (50 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then  $\text{NaBAr}_F$  (123 mg, 0.14 mmol, 1.30 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. Silica gel (1 g) was added to the solution and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (15  $\times$  2.5 cm) eluting with MTBE (200 mL) first and then with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL). The orange solid was dried under high vacuum to yield 114 mg of a 1.0:1.6 mixture of the compounds **6-06** and **6-11** (0.07 mmol, 66%).

**Analytical data for  $[\text{Ir}(\text{C},\text{N},\text{P})(\eta^3\text{-C}_8\text{H}_{13})]\text{BAr}_F$  (6-11) from the mixture.**  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, THF- $d_8$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) 8.43 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 7), 8.18 (ddd,  $^3J_{\text{PH}} = 11.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 10), 7.76 (dd,  $^3J_{\text{HH}} =$

7.5 Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 9), 7.70 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 8), 7.03 (s, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ , 24 & 27), 6.97 (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 18), 6.81 (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ , 15), 5.44 (m, 1H,  $H_{\text{allyl}}$ , 32), 4.94 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 9.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{oxaz}}$ , *trans*-4), 4.89 (m, 1H,  $H_{\text{allyl}}$ , 31), 4.70 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 9.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{oxaz}}$ , 3), 4.53 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 9.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.2$  Hz, 1H,  $H_{\text{oxaz}}$ , *cis*-4), 3.46 (br, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ir}$ , 20), 3.29 (m<sub>c</sub>, 1H,  $H_{\text{allyl}}$ , 30), 2.62 (m, 1H, COD, 33), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 26), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 14), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 17), 1.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 29), 1.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 23), 1.70 (m, 1H, COD, 34), 1.51 (m, 1H, COD, 35), 1.30 (m, 1H, COD, 36), 1.21 (m, 1H, COD, 37), 1.12 (m, 1H, COD, 35), 1.06 (m, 1H, COD, 36), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 1) 0.96 (m, 1H, COD, 34), 0.51 (m, 1H, COD, 37), -1.33 (m, 1H, COD, 33);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR data from *HMQC* and *HMBC* experiments (600 MHz, THF- $d_8$ :  $\delta$  (ppm) 167.9 (5), 159.6 (19), 142.8 (16), 142.2 (25), 142.1 (22), 142.0 (13), 141.5 (28), 137.3 (10), 134.5 (7), 133.4 (11), 133.0 (9), 132.9 (8), 132.3 (24), 132.1 (27), 132.1 (15), 129.1 (12), 128.1 (6), 125.1 (21), 124.3 (18), 103.9 (31), 84.9 (32), 72.0 (3), 70.8 (4), 43.0 (30), 36.3 (2), 31.6 (37), 27.8 (36), 26.6 (1), 26.4 (29), 26.1 (33), 24.6 (34), 24.6 (35), 23.4 (14), 23.0 (23), 20.7 (26), 20.4 (17), 9.0 (20);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (242 MHz, THF- $d_8$ ):  $\delta$  (ppm) 19.2 (s); **MS** (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $m/z$  (%)): 772 ( $[\text{M}-\text{BAr}_\text{F}]^+$ , 100%).

## 10.10 Experimental procedures and analytical data for chapter 7

### (*S*)-1-((*S*)-1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-ylamino)-1-oxopropan-2-yl-acetate (*S,S*)-7-07a



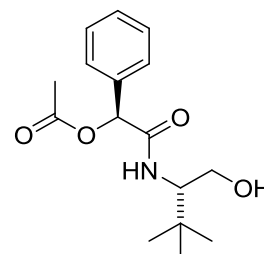
In a heat-gun dried 250 mL flask under an inert atmosphere of argon, L-acetyl lactic acid (2.00 g, 15.2 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) and cooled in an ice bath. The solution was stirred and HOBt (3.03 g, 19.8 mmol, 1.30 eq.) and EDC $\times$ HCl (3.78 g, 19.8 mmol, 1.30 eq.) were added. After 15 min L-*tert*-leucinol (1.88 g, 16.0 mmol, 1.05 eq.) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (10.6 mL, 60.8 mmol, 4.00 eq.) dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) were added to the solution. The reaction mixture was stirred over night at room temperature.

Then the reaction was extracted with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was evaporated. The residue was loaded on Silica gel and purified by column

chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15 × 2.5 cm, *n*hexane : EtOAc, 4 : 1 (500 mL) then 1 : 1 (400 mL) then EtOAc (500 mL)). The title compound (*S,S*)-**7-07a** was isolated as a colorless solid (1.635 g, 7.00 mmol, 46%).

**Elemental Analysis** for. C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (231.29 g/mol); calc.: C, 57.12; H, 9.15; N, 6.06; found: C, 56.77; H, 9.16; N, 6.08; **m.p.**: 47-48 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 6.3 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *NH*), 5.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, *CH*), 3.86-3.76 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 3.61-3.51 (m, 1H, *CH*), 2.43 (s<sub>br</sub>, 1H, *OH*), 2.14 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 0.95 (s, 9H, C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 171.3 (*NCO*), 169.7 (*CO*), 71.0 (*CH*), 62.6 (*CH*<sub>2</sub>), 59.0 (*CH*), 33.7 (*C*), 26.8 (C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.0 (*CH*<sub>3</sub>), 17.9 (*CH*<sub>3</sub>); **MS** (FAB) *m/z* (%) 232 (M<sup>+</sup>, 100), 190 (13), 172 (5), 115 (5), 43 (6); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3266m, 2961m, 2904w, 2888w, 2874w, 1741s, 1659s, 1564m, 1477m, 1466w, 1367s, 1314w, 1228s, 1143m, 1096m, 1083m, 1042s, 1023m, 998m, 943w, 858m, 782w; **R<sub>f</sub>** 0.20 (silica gel, EtOAc, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]_D^{20}$  -38.2 (*c* 1.16, CHCl<sub>3</sub>).

**(*S*)-2-((*S*)-1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-ylamino)-2-oxo-1-phenylethyl-acetate**  
 ((*S,S*)-**7-07b**)<sup>[33]</sup>

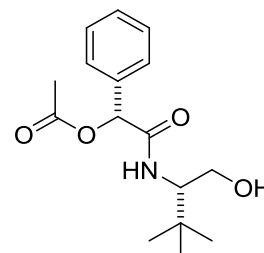


In a heat-gun dried Schlenk-flask under an inert atmosphere of argon, *L-tert*-Leucinol (604 mg, 5.15 mmol, 1.00 eq.) and Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 2.00 eq.) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). The mixture was cooled to 0 °C and a solution of *O*-acetyl-mandelic-acid chloride (1095 mg, 5.15 mmol, 1.00 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) was added dropwise. The resulting reaction mixture was allowed to warm to RT, stirred for 19 h and then washed with aq HCl (1M; 2 × 10 mL). The combined aq phases were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Evaporation of the solvent afforded the crude compound. Pure (*S,S*)-**7-07b** was obtained by recrystallization (1.04 g, 3.55 mmol, 69%).

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (293.36 g/mol); **m.p.**: 92-93 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.50-7.43 (m, 2H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.42-7.34 (m, 3H, *H*<sub>Ar</sub>), 6.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, *NH*), 6.07 (s, 1H,

*CH*), 3.88-3.78 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 3.63-3.55 (m, 1H, *CH*), 2.20 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, *CH*<sub>3</sub>);  $[\alpha]_D^{20} +46$  (*c* 1.03, *CHCl*<sub>3</sub>, >99% *ee*).

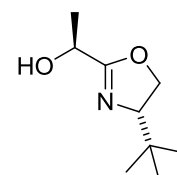
**(*R*)-2-((*S*)-1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-ylamino)-2-oxo-1-phenylethyl-acetate**  
**((*R,S*)-7-07b)<sup>[33]</sup>**



In a heat-gun dried Schlenk-flask under an inert atmosphere of argon, *L-tert*-Leucinol (604 mg, 5.15 mmol, 1.00 eq.) and Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 2.00 eq.) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). The mixture was cooled to 0 °C and a solution of O-acetyl-mandelic-acid chloride (1095 mg, 5.15 mmol, 1.00 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) was added dropwise. The resulting reaction mixture was allowed to warm to RT, stirred for 19 h and then washed with aq HCl (1M; 2 × 10 mL). The combined aq phases were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Evaporation of the solvent afforded the crude compound. Pure (*R,S*)-7-07b was obtained by recrystallization (1.04 g, 3.55 mmol, 69%).

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (293.36 g/mol); **m.p.**: 91-92 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 7.50-7.43 (m, 2H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.42-7.34 (m, 3H, *H*<sub>Ar</sub>), 6.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *NH*), 6.08 (s, 1H, *CH*), 3.88-3.79 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 3.64-3.56 (m, 1H, *CH*), 2.20 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, *CH*<sub>3</sub>).

**(*S*)-1-((*S*)-4-*tert*-Butyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)ethanol** (*S,S*)-7-08a)

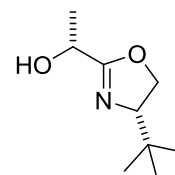


In a heat-gun dried Schlenk-flask under an inert atmosphere of argon, (*S,S*)-7-07a (1.35 g, 5.84 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL). The solution was cooled to -78 °C and diethylaminosulfur trifluoride (DAST) (0.85 mL, 6.42 mmol, 1.10 eq.) was added. After the addition, the reaction was stirred at -78 °C for 2 h. Then K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.21 g, 8.76 mmol,

1.50 eq.) was added in one portion and the reaction was allowed to warm to room temperature. Subsequently, the reaction mixture was poured into sat. aq NaHCO<sub>3</sub> and the organic layer was collected. The combined aq layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Evaporation of the solvent afforded the crude compound (*S,S*)-**7-08a**<sup>Ac</sup> (26.2 mg, 4.41 mmol, 76%). **7-08a**<sup>Ac</sup> (940 mg, 4.41 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (20 mL) and 1M LiOH-solution (12 mL) was added at 0 °C. The solution was stirred at room temperature for 14 h. The reaction was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Evaporation of the solvent afforded the crude compound (*S,S*)-**7-08a** as a colorless oil (663 mg, 3.88 mmol, 88%).

**Elemental Analysis** for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (171.24 g/mol); calc.: C, 63.13; H, 10.01; N, 8.18; found: C, 58.59; H, 9.89; N, 7.69; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K): δ (ppm) 4.44 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHOH), 4.26 (dd, *J* = 9.0, 21.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 19.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (dd, *J* = 7.5, 10.1 Hz, 1H, CH), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 169.8 (NCO), 75.0 (COH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (NCH), 33.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>); **MS** (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, t<sub>R</sub> = 18.0 min), *m/z* (%) = 172 (M<sup>+</sup>, <1), 156 (5), 115 (38), 97 (32), 84 (42), 70 (31), 57 (34), 45 (45), 43 (100); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 3295w, 2955m, 2904w, 2868w, 1665s, 1529w, 1478w, 1448w, 1394w, 1364m, 1337w, 1292w, 1244w, 1208w, 1194w, 1118s, 1079m, 1064w, 1038w, 1012m, 972s, 932w, 888w; **R<sub>f</sub>** 0.26 (silica gel, Et<sub>2</sub>O); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -70.4 (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>).

**(*R*)-1-((*S*)-4-*tert*-Butyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)ethanol ((*R,S*)-**7-08a**)**

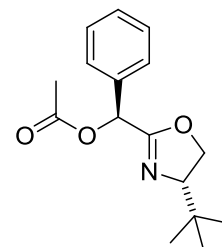


To a stirred, cooled (0 °C) mixture of (*S,S*)-**7-08a** (100 mg, 0.58 mmol, 1.00 eq.), triphenylphosphine (588 mg, 2.24 mmol, 3.80 eq.), and 4-nitrobenzoic acid (386 mg, 2.40 mmol, 4.10 eq.) in THF (6 mL) was added dropwise diethyl azodicarboxylate (DEAD) (0.42 mL, 2.62 mmol, 4.50 eq.), and the mixture was stirred at room temperature for 13 h. The reaction mixture was quenched with sat. aqueous NH<sub>4</sub>Cl-solution (5 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL), washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and

concentrated *in vacuo*. The residue was passed through a short column of silica gel eluting with cyclohexane : EtOAc (1 : 1) to give crude *p*-nitrobenzoate as a yellow oil. The residue was dissolved in THF (2 mL) and the solution was cooled to 0 °C. To the solution was added aqueous solution of LiOH (1M) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) and then washed with water, NH<sub>4</sub>Cl and brine. After drying over MgSO<sub>4</sub>, evaporation of the solvent *in vacuo* followed gave the title compound (*R,S*)-**7-08a** as colorless oil (51 mg, 0.29 mmol, 51%).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (171.24 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K): δ (ppm) 4.41 (dq, *J* = 0.8, 6.7 Hz, 1H, CHOH), 4.28 (dd, *J* = 8.9, 10.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (dd, *J* = 7.8, 8.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (ddd, *J* = 0.9, 7.8, 10.2 Hz, 1H, CH), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K): δ (ppm) 171.9 (NCO), 76.1 (COH), 70.4 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (NCH), 34.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>); MS (EI, 70 eV, Me<sub>2</sub>Si, 100/2/10-270/10/0, *t*<sub>R</sub> = 18.0 min), *m/z* (%) = 172 (M<sup>+</sup>, <1), 156 (5), 115 (38), 97 (32), 84 (42), 70 (31), 57 (34), 45 (45), 43 (100); *R*<sub>f</sub> 0.26 (silica gel, Et<sub>2</sub>O).

(*S*)-((*S*)-4-*tert*-Butyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)(phenyl)methyl acetate ((*S,S*)-**7-08b**<sup>Ac</sup>)<sup>[33]</sup>

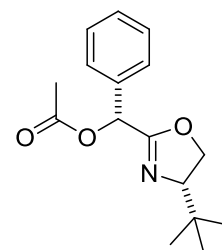


In a heat-gun dried Schlenk-flask under an inert atmosphere of argon, (*S,S*)-**7-07b** (97 mg, 0.33 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). The solution was cooled to -78 °C and diethylaminosulfur trifluoride (DAST) was added. After the addition, the reaction was stirred at -78 °C for 2 h. Then, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added in one portion and the reaction was allowed to warm to room temperature. Subsequently, the reaction mixture was poured into sat. aq NaHCO<sub>3</sub> and the organic layer was collected. The combined aq layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Evaporation of the solvent afforded the crude compound (*S,S*)-**7-08b**<sup>Ac</sup> (26.2 mg, 0.09 mmol, 29%).



$C_{16}H_{21}NO_3$  (275.34 g/mol);  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.52-7.47 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.40-7.32 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 6.30 (s, 1H, CH), 4.20 (dd,  $J = 8.8, 10.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.05 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, CH), 3.88 (dd,  $J = 8.5, 9.8$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.16 (s, 3H,  $CH_3$ ) 0.88 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 169.7 (NCO), 163.4 (CO), 135.5 (C), 128.9 ( $HC_{Ar}$ ), 128.5 ( $HC_{Ar}$ ), 127.5 ( $HC_{Ar}$ ), 75.6 (ArCH), 71.0 (NCtBu), 69.1 ( $CH_2$ ), 33.7 (C), 25.8 ( $CH_3$ ), 21.0 ( $CH_3$ );  $R_f$  0.45 (silica gel, *n*-hexane : EtOAc, 1 : 1).

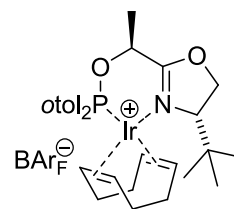
**(*R*)-((*S*)-4-*tert*-Butyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)(phenyl)methyl acetate ((*R,S*)-7-08b<sup>Ac</sup>)<sup>[33]</sup>**



In a heat-gun dried Schlenk-flask under an inert atmosphere of argon, (*R,S*)-7-07b (650 mg, 2.22 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (3 mL). The solution was cooled to  $-78$  °C and diethylaminosulfur trifluoride (DAST, 0.35 mL, 2.44 mmol, 1.10 eq.) was added. After the addition, the reaction was stirred at  $-78$  °C for 2 h. Then,  $K_2CO_3$  was added in one portion and the reaction was allowed to warm to room temperature. Subsequently, the reaction mixture was poured into sat. aq  $NaHCO_3$  and the organic layer was collected. The combined aq layers were extracted with  $CH_2Cl_2$  (10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over  $MgSO_4$  and filtered. Evaporation of the solvent afforded the crude compound (*R,S*)-7-08b<sup>Ac</sup> (495 mg, 1.80 mmol, 81%).

$C_{16}H_{21}NO_3$  (275.34 g/mol);  $^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 7.52-7.47 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.40-7.32 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 6.30 (s, 1H, CH), 4.20 (dd,  $J = 8.8, 10.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.05 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, CH), 3.88 (dd,  $J = 8.5, 9.8$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.16 (s, 3H,  $CH_3$ ) 0.88 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ );  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 169.7 (NCO), 163.4 (CO), 135.5 (C), 128.9 ( $HC_{Ar}$ ), 128.5 ( $HC_{Ar}$ ), 127.5 ( $HC_{Ar}$ ), 75.6 (ArCH), 71.0 (NCtBu), 69.1 ( $CH_2$ ), 33.7 (C), 25.8 ( $CH_3$ ), 21.0 ( $CH_3$ );  $R_f$  0.45 (silica gel, *n*-hexane : EtOAc, 1 : 1).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S,S)-4-tert-butyl-2-((S)-1-(dio-tolylphosphinoxy)ethyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((S,S)-7-09a)**

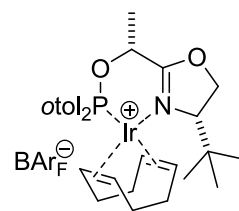


The oxazoline-alcohol (S,S)-7-07a (50 mg, 292  $\mu$ mol, 1.00 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) then DMAP (47 mg, 380  $\mu$ mol, 1.30 eq.) was added followed by *otoI*<sub>2</sub>PCl (91 mg, 365  $\mu$ mol, 1.25 eq.). The reaction mixture was stirred overnight, diluted with additional CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over a plug of dried Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> to remove salts. The ligand solution was then added to a solution containing [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (98 mg, 146  $\mu$ mol, 0.50 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and after 10 minutes NaBAr<sub>F</sub> (259 mg, 380  $\mu$ mol, 1.30 eq.) was added. After stirring for 2 h the solvent was evaporated and the residue purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, first TBME then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the Ir-complex (S,S)-7-09a in 70% yield (316 mg) as orange foam.

**Elemental Analysis** for C<sub>63</sub>H<sub>54</sub>BF<sub>24</sub>IrNO<sub>2</sub>P (1547.07 g/mol); calc.: C, 48.91; H, 3.52; N, 0.91; found: C, 48.90; H, 3.54; N, 0.93; **m.p.**: 187-188 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.31 (s<sub>br</sub>, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.77-7.70 (m, 8H, BAr<sub>F</sub>-H), 7.57 (s, 4H, BAr<sub>F</sub>-H), 7.56-7.49 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.45-7.38 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.37-7.29 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.18-7.09 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.71 (s<sub>br</sub>, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.39 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-CH), 4.90-4.80 (m, 1H, COD-CH), 4.66 (m, 1H, NCH), 4.61 (dd, *J* = 2.9, 9.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.36 (dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.70 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-CH), 2.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.60-2.50 (m, 1H, COD-CH), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43-2.30 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 2.29-1.94 (m, 5H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81-1.68 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 1.61-1.45 (m, 1H, COD-CH<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 170.9 (N=CO), 161.4 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>BC</sub> = 49.8 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> quart. C *ipso* to B), 134.5 (s<sub>br</sub>, 8C; BAr<sub>F</sub> *ortho* CH), 133.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.0 Hz, C<sub>Ar</sub>), 132.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 6.4 Hz, C<sub>Ar</sub>), 132.2 (C<sub>Ar</sub>), 131.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.0 Hz, C<sub>Ar</sub>), 128.9 (qq, <sup>2</sup>*J*<sub>FC</sub> = 31.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>BC</sub> = 3.1 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> C *ipso* to CF<sub>3</sub>), 125.9 (C<sub>Ar</sub>), 125.8 (C<sub>Ar</sub>), 124.3 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>FC</sub> = 272 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 117.2 (sept, <sup>3</sup>*J*<sub>FC</sub> = 4.0 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> *para* CH), 109.3 (COD-CH), 99.3 (COD-CH), 94.2 (d, *J* = 14.3 Hz, NCH), 74.3 (OCH), 71.3 (OCH<sub>2</sub>CH), 69.3 (COD-CH), 62.8 (COD-CH), 36.8 (COD-CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (d, *J* = 3.2 Hz, COD-CH<sub>2</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.4 (COD-CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (COD-CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  (ppm) 115.5 (s); **<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) -63.1 (s); **MS** (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 684 ([M-BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$

[ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2965w, 2891w, 1631w, 1610w, 1593w, 1452w, 1351s, 1271s, 1158s, 1118s, 1061s, 1022w, 1001w, 985w, 968w, 951w, 898m, 885m, 838m, 808w, 745m, 712s, 682s, 667s, 580m;  $R_f$  0.79 (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{20}$   $-35.6$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ).

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(R)-4-tert-butyl-2-((S)-1-(dio-tolylphosphinoxy)ethyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((R,S)-7-09a)**

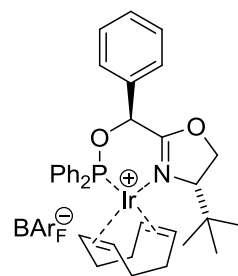


The oxazoline-alcohol (*R,S*)-7-07a (45 mg, 263  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) then DMAP (43 mg, 342  $\mu\text{mol}$ , 1.30 eq.) was added followed by *o*tol<sub>2</sub>PCl (82 mg, 329  $\mu\text{mol}$ , 1.25 eq.). The reaction mixture was stirred overnight, diluted with additional  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and filtered over a plug of dried  $\text{Al}_2\text{O}_3$  to remove salts. The ligand solution was then added to a solution containing  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (88 mg, 137  $\mu\text{mol}$ , 0.50 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) and after 10 minutes  $\text{NaBAR}_F$  (233 mg, 342  $\mu\text{mol}$ , 1.30 eq.) was added. After stirring for 2 h the solvent was evaporated and the residue purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , first TBME then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to give the Ir-complexe (*R,S*)-7-09a in 70% yield (284 mg) as orange foam.

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{63}\text{H}_{54}\text{BF}_{24}\text{IrNO}_2\text{P}$  (1547.07 g/mol); calc.: C, 48.91; H, 3.52; N, 0.91; found: C, 48.89; H, 3.57; N, 1.02; **m.p.:** 170-171 °C;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.34 (s<sub>br</sub>, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.76-7.70 (m, 8H,  $\text{BAR}_F\text{-H}$ ), 7.56 (s, 4H,  $\text{BAR}_F\text{-H}$ ), 7.55-7.49 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.46-7.31 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.10 (s<sub>br</sub>, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.40 (s<sub>br</sub>, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.94 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-CH), 4.69 (dd,  $J = 3.9, 10.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.43 (dd,  $J = 9.9, 9.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (dd,  $J = 3.8, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.49 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-CH), 2.74 (s<sub>br</sub>, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64-2.47 (m, 2H, COD-CH, NHC), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37-2.25 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 2.24-1.94 (m, 5H, COD- $\text{CH}_2$ ), 1.86-1.72 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 1.65 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.62-1.49 (m, 1H, COD- $\text{CH}_2$ ), 0.77 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 170.9 (N=CO), 161.4 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 50.0$  Hz, 4C,  $\text{BAR}_F$  quart. C *ipso* to B), 134.5 (s<sub>br</sub>, 8C;  $\text{BAR}_F$  ortho CH), 133.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 4.0$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 132.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 6.4$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 131.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.0$  Hz,  $C_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (qq,  $^2J_{\text{FC}} = 31.5$  Hz,  $^3J_{\text{BC}} = 3.1$  Hz, 8C,  $\text{BAR}_F$  C *ipso* to  $\text{CF}_3$ ), 125.9 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 125.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 124.3 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 272$  Hz, 8C,  $\text{BAR}_F$   $\text{CF}_3$ ), 117.1 (sept,  $^3J_{\text{FC}} = 4.0$  Hz, 4C,  $\text{BAR}_F$  para CH), 109.3 (COD-CH), 99.9 (COD-CH), 99.8 (d,  $J = 14.3$  Hz, NCH), 73.7 (OCH), 72.0

(OCH<sub>2</sub>CH), 65.2 (COD-CH), 57.7 (COD-CH), 35.8 (COD-CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>3</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (d, *J* = 3.2 Hz, COD-CH<sub>2</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.4 (COD-CH<sub>2</sub>), 22.0 (COD-CH<sub>2</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ (ppm) 115.9 (s); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) – 63.1 (s); MS (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 684 ([M–BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); IR ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2978w, 2890w, 1617w, 1610w, 1454w, 1351s, 1271s, 1161s, 1119s, 1092s, 983w, 969w, 952w, 897m, 883m, 838m, 809w, 745m, 715s, 682s, 666s, 575m; *R*<sub>f</sub> 0.77 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +34.9 (*c* 0.94, CHCl<sub>3</sub>).

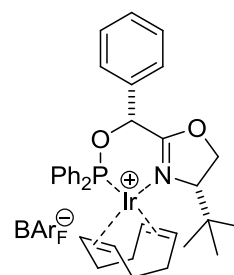
( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-4-*tert*-butyl-2-((S)-(diphenylphosphinoxy)(phenyl)methyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((S,S)-7-09b1)



In a round bottom flask (*S,S*-7-07b<sup>Ac</sup> (27.5 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (1 mL). The solution was cooled to 0 °C and aq LiOH solution (7.2 mg in 1 mL H<sub>2</sub>O) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and allowed to warm to room temperature. The mixture was then extracted with DCM (5 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aq NaCl solution (5 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated to obtain crude oxazoline alcohol. The oxazoline-alcohol was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) then DMAP (16 mg, 1.30 mmol, 1.30 eq.) was added followed by Ph<sub>2</sub>PCl (23  $\mu$ L, 1.25 mmol, 1.25 eq.). The reaction mixture was stirred overnight, diluted with additional CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over a plug of dried Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> to remove salts. The <sup>31</sup>P-NMR showed one predominant signal at 116 ppm in both cases. The ligand solution was then added to a solution containing [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (33.6 mg, 0.05 mmol, 0.50 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and after 10 minutes NaBAr<sub>F</sub> (115 mg, 1.30 mmol, 1.30 eq.) was added. After stirring for 2 h the solvent was evaporated and the residue purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, first TBME then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the Ir-complex (*S,S*-7-09b1) in 51% (81 mg, 0.05 mmol) yield as orange foam.

**Elemental Analysis** for.  $C_{66}H_{52}BF_{24}IrNO_2P$  (1581.09 g/mol); calc.: C, 50.14; H, 3.31; N, 0.89; found: C, 50.04; H, 3.21; N, 0.92; **m.p.:** 129-130 °C;  **$^1H$ -NMR** ( $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$ /ppm = 8.06 (d,  $J_{HH} = 7.4$  Hz, 2H, Ar-CH), 7.85-7.92 (m, 2H, Ar-CH), 7.73 (s, 8H, BAr<sub>F</sub>-CH), 7.55-7.69 (m, 6H, Ar-CH), 7.56 (s, 4H, BAr<sub>F</sub>-CH), 7.32-7.38 (m, 1H, Ar-CH), 7.19-7.23 (m, 2H, Ar-CH), 6.63 (dd,  $J = 8.4, 11.2$  Hz, 2H, Ar-CH), 6.05 (d,  $J_{HP} = 23.6$  Hz, 1H, OCH), 5.31-5.38 (m, 1H, cod-CH), 5.16-5.25 (m, 1H, cod-CH), 4.70 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, OCH<sub>R</sub>H<sub>S</sub>CH), 4.39 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H, OCH<sub>R</sub>H<sub>S</sub>CH), 3.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH), 3.64 (s br, 1H, cod-CH), 2.43-2.70 (m, 5H, cod-CH<sub>2</sub>, cod-CH), 2.16-2.26 (m, 1H, cod-CH<sub>2</sub>), 2.02-2.14 (m, 1H, cod-CH<sub>2</sub>), 1.85-1.93 (m, 1H, cod-CH<sub>2</sub>), 1.63-1.73 (m, 1H, cod-CH<sub>2</sub>), 0.73 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** ( $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$ /ppm = 169.5 (d,  $J_{CP} = 9.1$  Hz, NCO), 161.4 (q,  $J_{BC} = 50.1$  Hz, BAr<sub>F</sub>-C), 133.9 (d,  $J_{CP} = 61.1$  Hz, Ar-C), 134.4 (s br, BAr<sub>F</sub>-CH), 133.3 (s, Ar-C), 132.6 (s br, Ar-CH), 131.9 (d,  $J_{CP} = 14.5$  Hz, Ar-CH), 131.5 (s br, Ar-CH), 131.1 (s, Ar-CH), 130.1 (d,  $J_{CP} = 12.3$  Hz, Ar-CH), 129.7 (d,  $J_{CP} = 69.0$  Hz, Ar-C), 129.2 (s, Ar-CH), 129.0 (d,  $J_{CP} = 11.7$  Hz, Ar-CH), 128.4 (s, Ar-CH), 128.2 (d,  $J_{CP} = 11.4$  Hz, Ar-CH), 128.0-129.0 (m, BAr<sub>F</sub>-C), 124.2 (q,  $J_{CF} = 272$  Hz, BAr<sub>F</sub>-CF<sub>3</sub>), 117.0-117.3 (m, BAr<sub>F</sub>-CH), 99.2 (d,  $J_{CP} = 12.1$  Hz, cod-CH), 98.3 (d,  $J_{CP} = 12.2$  Hz, cod-CH), 76.5 (d,  $J_{CP} = 4.2$  Hz, OCH), 73.9 (s, OCH<sub>2</sub>CH), 71.7 (s, OCH<sub>2</sub>CH), 63.9 (s, cod-CH), 60.7 (s, cod-CH), 35.4 (d,  $J_{CP} = 3.5$  Hz, cod-CH<sub>2</sub>), 33.6 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.3 (s, cod-CH<sub>2</sub>), 28.9 (s, cod-CH<sub>2</sub>), 25.5 (s, cod-CH<sub>2</sub>), 24.5 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  **$^{19}F\{^1H\}$ -NMR** (376 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  (ppm) -63.1 (s);  **$^{31}P\{^1H\}$ -NMR** ( $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$ /ppm = 110.2 (s); **MS** (FAB)  $m/z$  (%) 718 ([M-BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 610 (14), 530 (6); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2968w, 1614w, 1352s, 1270s, 1112s, 1045m, 885s, 838s, 744m, 713m, 693s, 668s;  **$R_f$**  0.87 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $[\alpha]_D^{20} +49.3$  (c 1.11, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee).

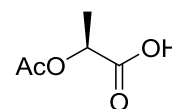
( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(S)-4-tert-butyl-2-((R)-(diphenylphosphinoxy)(phenyl)methyl)-4,5-dihydrooxazole}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate ((S,R)-7-09b1)



In a round bottom flask (*R,S*)-7-07b<sup>Ac</sup> (60.5 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (2 mL). The solution was cooled to 0 °C and aq LiOH solution (14.4 mg in 2 mL H<sub>2</sub>O) was

added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and allowed to warm to room temperature. The mixture was then extracted with DCM (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aq NaCl solution (15 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated to obtain crude oxazoline alcohol. The oxazoline-alcohol (50 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) then DMAP (35 mg, 0.28 mmol, 1.30 eq.) was added followed by *o*-tol<sub>2</sub>PCl (67 mg, 0.27 mmol, 1.25 eq.). The reaction mixture was stirred overnight, diluted with additional CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over a plug of dried Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> to remove salts. The <sup>31</sup>P-NMR showed one predominant signal at 104 ppm. The ligand solution was then added to a solution containing [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (72 mg, 0.11 mmol, 0.50 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and after 10 minutes NaBAR<sub>F</sub> (225 mg, 0.29 mmol, 1.30 eq.) was added. After stirring for 2 h the solvent was evaporated and the residue purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, first TBME then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the Ir-complex (*S,R*)-**7-09b1** in 60% yield as orange foam.

**Elemental Analysis** for C<sub>68</sub>H<sub>56</sub>BF<sub>24</sub>IrNO<sub>2</sub>P (1609.13 g/mol); calc.: C, 50.76; H, 3.51; N, 0.87; found: C, 51.21; H, 4.00; N, 1.08; **m.p.**: 83-85 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.47 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.75-7.69 (m, 8H, BAr<sub>F</sub>-*H*), 7.57-7.50 (m, 1H, *H*<sub>Ar</sub>, 4H, BAr<sub>F</sub>-*H*), 7.49-7.30 (m, 7H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.24-7.19 (m, 2H, *H*<sub>Ar</sub>), 6.52 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*<sub>Ar</sub>), 6.11 (s<sub>br</sub>, 1H, *CH*), 5.29 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-*CH*), 5.00 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-*CH*), 4.54 (dd, *J* = 3.7 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, *CH*<sub>2</sub>), 4.28 (dd, *J* = 9.9, 9.9 Hz, 1H, *CH*), 3.91 (dd, *J* = 3.6, 9.6 Hz, 1H, *CH*), 3.48 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-*CH*), 2.80 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 2.56 (s<sub>br</sub>, 1H, COD-*CH*), 2.62-2.22 (m, 4H, COD-*CH*<sub>2</sub>), 2.20-1.90 (m, 2H, COD-*CH*<sub>2</sub>), 2.07 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 1.85-1.72 (m, 1H, COD-*CH*<sub>2</sub>), 1.61-1.49 (m, 1H, COD-*CH*<sub>2</sub>), 0.81 (s, 9H, C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 172.6 (N=CO), 161.7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>BC</sub> = 49.9 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> quart. *C ipso* to B), 134.8 (s<sub>br</sub>, 8C; BAr<sub>F</sub> *ortho* CH), 133.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 2.0 Hz, *C*<sub>Ar</sub>), 132.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 10.0 Hz, *C*<sub>Ar</sub>), 130.5 (s, *C*<sub>Ar</sub>), 129.1 (s, *C*<sub>Ar</sub>), 128.9 (qq, <sup>2</sup>*J*<sub>FC</sub> = 31.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>BC</sub> = 3.0 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> *C ipso* to CF<sub>3</sub>), 127.9 (m, *C*<sub>Ar</sub>), 126.3 (*C*<sub>Ar</sub>), 124.5 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>FC</sub> = 273 Hz, 8C, BAr<sub>F</sub> CF<sub>3</sub>), 117.5 (sept, <sup>3</sup>*J*<sub>FC</sub> = 4.1 Hz, 4C, BAr<sub>F</sub> *para* CH), 100.5 (d, *J* = 11.5 Hz, COD-*CH*), 77.2 (OCH), 74.1 (OCH<sub>2</sub>CH), 72.8 (OCH<sub>2</sub>CH), 49.5 (s, *CH*), 36.1 (*CH*<sub>2</sub>), 34.1 (COD-*CH*), 32.5 (COD-*CH*), 28.6 (d, *J* = 3.8 Hz, COD-*CH*<sub>2</sub>), 27.0 (C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (d, *J* = 1.8 Hz, COD-*CH*<sub>2</sub>), 25.1 (COD-*CH*<sub>2</sub>), 22.3 (C(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.1 (COD-*CH*<sub>2</sub>); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 116.8 (s); **<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -62.6 (s); **MS** (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *m/e*): 746 ([M-BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]) 2972w, 1609w, 1353s, 1272s, 1117s, 885m, 712m, 682m, 668m; **R<sub>f</sub>** 0.79 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +30.7 (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>).

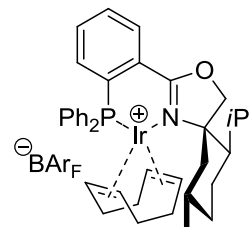
**(S)-2-Acetoxypropanoic acid (7-10a)**<sup>[33]</sup>

In a heat-gun dried 100 mL flask under an inert atmosphere of argon, L-lactic acid (3.10 g, 34.4 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in Acetyl chloride (40 mL, 56.3 mmol, 1.64 eq.). The solution was stirred at room temperature for 3 h. Then the solvent was evaporated (cold trap) and the residue was dried under high vacuum. The crude oil **7-10a** (3.45 mg, 26.1 mmol, 78%) was used in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  (ppm) 10.23 (s<sub>br</sub>, 1H, COOH), 5.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CH), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

## 10.11 Experimental procedures and analytical data for chapter 8

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene{(5*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-6-isopropyl-9-methyl-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-ene}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (8-06a)**



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 stir bar [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (37 mg, 0.06 mmol, 0.50 eq.) was added. Vacuum was applied and the system was backfilled with argon. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added and the mixture was stirred until all [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> was dissolved. Then the ligand **8-05** (50 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq.) (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)) was added, the flask was rinsed 2 times with 0.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the mixture was heated to reflux for one hour.

The reaction progress was checked by <sup>31</sup>P-NMR by addition of 0.3 mL of the reaction mixture to 0.2 mL of CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in a NMR tube. The NMR showed full conversion of the ligand and the sample was injected back into the reaction mixture. NaBAr<sub>F</sub> (117 mg, 0.13 mmol, 1.20 eq.) was added at room temperature as a solid and the mixture was stirred for 60 min. The reaction mixture was poured into a round bottom flask (50 mL) and the solvent was removed on a

rotary evaporator. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and layered with *n*-hexane (30 mL). Upon crystallization the solvent was decanted and the crystals were washed with *n*-hexane (3×2 mL). The product **8-06** was obtained as orange crystals (162mg, 0.10 mmol, 91%).

$^{31}\text{P}$ -NMR Chemical shifts for reaction control:

ligand:  $\delta(\text{CDCl}_3, 162.0 \text{ MHz})$ : -4.9 ppm.

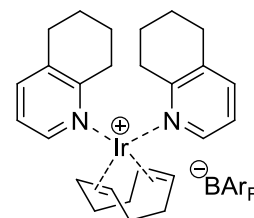
$[\text{Ir}(\text{cod})\text{LCl}]$ :  $\delta(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 162.0 \text{ MHz})$ : 19.7 ppm.

**Elemental Analysis** for  $\text{C}_{70}\text{H}_{58}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$  (1619.18 g/mol); calc.: C, 51.92; H, 3.61; N, 0.87; found: C, 50.87; H, 3.62; N, 0.98; **m.p.**: 105-106 °C;  **$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.20-8.12 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.76-7.71 (m, 8H,  $\text{BAr}_F\text{-}H$ ), 7.71-7.68 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.68-7.60 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.60-7.54 (m, 4H,  $\text{BAr}_F\text{-}H$ ), 7.54-7.44 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.44-7.37 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.05-6.95 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.10 ( $s_{\text{br}}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{COD})$ ), 4.60 (d,  $J = 9.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.51 ( $s_{\text{br}}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{COD})$ ), 4.13 ( $s_{\text{br}}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{COD})$ ), 3.86 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.30 ( $s_{\text{br}}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{COD})$ ), 2.64 ( $s_{\text{br}}$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47-2.33 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.10 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.08-1.11 (m, 12H,  $\text{CH}, \text{CH}_2$ ), 1.07 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.04-0.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.73 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), -0.11 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ );  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 161.3 (q,  $^1J_{\text{BC}} = 49.9 \text{ Hz}$ , 4C,  $\text{BAr}_F$  quart. *C ipso* to B), 135.2 (br, 8C;  $\text{BAr}_F$  *ortho* CH), 132.3-127.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (qq,  $^2J_{\text{FC}} = 31.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{BC}} = 2.6 \text{ Hz}$ , 8C,  $\text{BAr}_F$  *C ipso* to  $\text{CF}_3$ ), 124.2 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 272 \text{ Hz}$ , 8C,  $\text{BAr}_F$   $\text{CF}_3$ ), 117.0 (sept,  $^3J_{\text{FC}} = 3.4 \text{ Hz}$ , 4C,  $\text{BAr}_F$  *para* CH), 82.6 ( $\text{CH}(\text{COD})$ ), 81.6 ( $\text{CH}(\text{COD})$ ), 77.5 ( $\text{CH}_2$ ), 67.7 ( $\text{CH}(\text{COD})$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 (CH), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 (CH), 24.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 22.7 (CH), 21.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 20.3 ( $\text{CCH}_3$ );  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 23.7 (s);  **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -63.1 (s); **MS** (+ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , m/e): 756 ( $[\text{M}-\text{BAr}_F]^+$ , 100%); **IR** ( $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]) 2921w, 2907w, 2891w, 2851w, 1610w, 1457w, 1455w, 1438w, 1352s, 1272s, 1159m, 1115s, 1095s, 1057m, 999w, 886m, 838m, 744m, 712m, 693m, 682s, 668s;  **$R_f$**  0.67 (EtOAc);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +10 (c = 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ).



## 10.12 Experimental procedures and analytical data for chapter 9

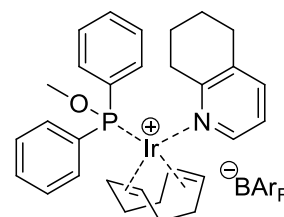
( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{Bis(5,6,7,8-tetrahydroquinoline)}-iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (9-06)<sup>[34]</sup>



[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (200 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (10 mL) under argon atmosphere. Upon dropwise addition of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline (320 mg, 2.40 mmol, 8.00 eq.) at room temperature the red solution turned yellow. After 10 minutes NaBAr<sub>F</sub> (585 mg, 0.66 mmol, 2.20 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature over night (14 h). The solvent was removed and the yellow oil was purified by column chromatography (silica gel, h×d: 15 cm×4.5 cm, MTBE 100%, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100%). The desired product was isolated as a yellow solid (238 mg, 0.17 mmol, 28%).

C<sub>58</sub>H<sub>46</sub>BF<sub>24</sub>IrN<sub>2</sub> (1429.99 g/mol); <sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): δ (ppm) 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H, H<sub>Ar</sub>), 7.71-7.67 (m, 8H, BAr<sub>F</sub>-H), 7.50 (s<sub>br</sub>, 4H, BAr<sub>F</sub>-H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.08 (dd, *J* = 5.8, 7.6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH), 3.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH), 3.59-3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.15-3.05 (m, 2H, CH), 2.81-2.46 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2.30-2.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15-2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94-1.77 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.66-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32-1.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -62.7 (s); MS (+ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/e): 567 ([M-BAr<sub>F</sub>]<sup>+</sup>, 100%); R<sub>f</sub> 0.91 (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-{(5,6,7,8-tetrahydroquinoline)-methoxydiphenylphosphine}-  
iridium(I)-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate (**9-07**)<sup>[34]</sup>**



Compound **9-06** (50 mg, 35.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) was dissolved in methanol (2 mL) and the yellow solution was stirred at room temperature. Methoxydiphenylphosphine (9 mg, 42.0  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq.) was added and the solution turned to dark red immediately. After 30 min methanol was removed from the yellow, turbid solution and the residue was dissolved in DCM (1 mL) and a layer of pentane (3 mL) was added. Crystals of **9-07** (21 mg, 0.14 mmol, 39%) were obtained which were adequate for x-ray.

$\text{C}_{62}\text{H}_{48}\text{BF}_{24}\text{IrNOP}$  (1513.28 g/mol;  $^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 8.00-7.92 (m, 3 H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.76-7.70 (m, 8H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ ), 7.71-7.64 (m, 1 H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.63-7.56 (m, 2 H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (s<sub>br</sub>, 4H,  $\text{BAr}_F\text{-H}$ ), 7.53-7.47 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.37-7.30 (m, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.96 (dd,  $J = 7.5$ , 5.8 Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.91-6.84 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.79 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.42 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.12 (m, 2H,  $\text{CH}$ ), 3.29 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.91-2.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.73-2.64 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.61-2.43 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41-1.98 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71-1.61 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60-1.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.06-0.94 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ );  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (376.5 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) -63.2 (s,  $\text{CF}_3$ );  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta$  (ppm) 102.2 (s); **MS** (+ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , m/e): 650 ( $[\text{M}-\text{BAr}_F]^+$ , 100%);  $R_f$  0.83 (silica gel, dichlormethane).

## 10.13 References

- [1] (a) Patel, P.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc.* **1991**, 1941–1945; (b) Cahiez, G.; Avedissian H., *Synthesis* **1998**, 8, 1199–1205.
- [2] Zhou, J.; W. Ogle, J.; Fan, Y.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7162–7170.
- [3] Nicolaou, K. C.; Fylaktakidou, K. C.; Monenschein, H.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Mitchell, H. J.; Wie, H.; Guntupalli, P.; Hepworth, D.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15433–15442.
- [4] Dzierba, C. D.; Zandi, K. S.; Möllers, T.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4711–4712.
- [5] Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Wei, H.-X.; Weyershausen, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3849–3854.
- [6] Handa, M.; Scheidt, K. A.; Bossart, M.; Zheng, N.; Roush W. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1031–1035.
- [7] (a) Mazet, C. Universität Basel, unveröffentlichte Ergebnisse; Müller, C. *Dissertation*, Universität Basel **2008**.
- [8] (a) Ter Wiel, M. K. J.; Feringa, B. L. *Synthesis*, **2005**, 11, 1789–1796; (b) Fernandes, L.; J. Bortoluzzi, A.; Sa, M. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9983–9989.
- [9] (a) Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, 19, 4371–4374; (b) White J. D.; Johnson A. T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3347–3358.
- [10] Kaiser, S. *Dissertation*, Universität Basel **2005**.
- [11] Fürstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2006**, 2176–2178.
- [12] Uenishi, J.; Hamada, M. *Synthesis* **2002**, 5, 625–630.
- [13] Pham, V. C.; Jossang, A.; Chiaroni, A.; Sévenet, T.; Bodo, B. *Tett. Lett.* **2002**, 43, 7565–7568.
- [14] Stork G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207–222.
- [15] Meyers A. I.; Garcia-Munoz G. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1435–1438.
- [16] Zimmerman, S. C.; Zeng, Z.; Wu, W.; Reichert D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 184–196.
- [17] Sabitha, G.; Gopal, P.; Yadav, J. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 2205–2210.

- [18] Koseki, K.; Takahashi, Y.; Shimazaki, K.; Ebata, T.; Chuman, T.; Mori, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 1728–1731.
- [19] M. Lorenz, M. Kalesse *Org. Lett.* **2008**, *19*, 4371-4374.
- [20] **D. C. Horwell, W. Howson, W. P. Nolan, G. S. Ratcliffe, D. C. Rees, H. M. G. Willems**, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 203-216.
- [21] **A. Gopalsamy, H. Yang, J. W. Ellingboe, J. C. McKew, S. Tam, D. Joseph-McCarthy, W. Zhang, M. Shen, J. D. Clark**, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 2978-2981.
- [22] E. Vickery, L. Pahler, E. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444-4446.
- [23] (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1979**, *36*, 3437-3440; (b) T. Onak, *Organoborane Chemistry*, Academic Pub. New York, **1975**; (c) B. Mikhailov, M. Bubnov, N. Yu, *Organoboron Compounds in Organic Synthesis*, Hanwood Academic Pub. Amsterdam, **1983**; (d) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; (e) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; (f) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11-59; (g) J. Hassan, M. Sevignon, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470; (h) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695; (i) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, *15*, 2419-2440; (j) R. Pathak, K. Vandayar, W. A. L. van Otterlo, J. P. Michael, M. A. Fernandes and C. B. de Koning, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3504-3509; (k) S. S. Moleele, J. P. Michael and C. B. de Koning, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2831-2844; (l) A. N. C. Lötter, R. Pathak, T. S. Sello, M. A. Fernandes, W. A. L. van Otterlo and C. B. de Koning, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2263–2274; (m) K. Samanta, G. K. Kar, A. K. Sarkar *Tet. Let.* **2008**, *49*, 1461-1464.
- [24] 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*, 4071-4074.
- [25] David C. Harrowven, David D. Pascoe, Ian L. Guy *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 425-428.
- [26] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [27] Ley, S. V.; Armstrong, A.; Diez-Martin, D.; Ford, M. J.; Grice, P.; Knight, J. G.; Kolb, H. C.; Madin, A.; Craig, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 667–692.
- [28] Diez-Martin, D.; Grice, P.; Kolb, H. C.; Ley, S. V.; Madin, A. *Synlett* **1990**, 326–328.
- [29] Myers, A.; Yang, B.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D.; Gleason, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.

- [30] Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151-2161; Li, W.; Schlecker, A.; Ma, D. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 5403-5420.
- [31] Gilbert, J. C.; Yin, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5482-5490.
- [32] Senanayake, C. H.; Larsen, R. D.; Bill, T. J.; Liu, J.; Corley, E. G.; Reider, P. J. *Synlett* **1994**, 199-200.
- [33] Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffrers, I. *Synthesis* **2004**, *13*, 2173-2180.
- [34] Wüstenberg, B.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 174-178.

## 10.14 Crystallographic data

Single crystals were usually obtained through crystallization by dissolving the compound in a small quantity of dichloromethane or diethyl ether and carefully adding a layer of *n*-hexane or *n*-pentane. The crystals were mounted with paraffin on a glass fiber goniometer head. This was attached to the KappaCCD diffractometer. The space group was determined 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,<sup>[1]</sup> or the dirax/view/EvalCCD programs from Utrecht University.<sup>[2]</sup> The structure was solved with either SIR92<sup>[3]</sup> or SIR97<sup>[4]</sup> and refined in Crystals.<sup>[5]</sup> The absolute configuration and enantiopurity could be determined by refinement of the flack parameter.<sup>[6]</sup>

- [1] Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods in Enzymology* **1997**, *276*, (Part A), 307-326.
- [2] Duisenberg, A. J. M.; Kroon-Batenburg, L. M. J.; Schreurs, A. M. M. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 220-229.
- [3] Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343-350.
- [4] Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115-119.
- [5] Betteridge, P. W.; Carruthers, J. R.; Cooper, R. I.; Prout, K.; Watkin, D. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 1487.
- [6] Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *J. Appl. Crystallogr.* **2000**, *33*, 1143-1148.

<b>compound</b>	<b>1-11</b>	<b>1-13</b>
formula	$C_{137}H_{118}B_2Cl_2F_{48}Ir_2N_2O_6P_2$	$C_{161}H_{166}B_2F_{48}Ir_4N_4O_4P_4$
formula weight [ $g\text{mol}^{-1}$ ]	3339.27	4047.41
shape	prism	block
color	yellow	orange
temperature [K]	123	123
crystal size [ $\text{mm}^3$ ]	$0.09 \times 0.18 \times 0.26$	$0.16 \times 0.21 \times 0.40$
crystal system	orthorhombic	monoclinic
space group	$P 2_1 2_1 2$	$P 2_1$
a [ $\text{\AA}$ ]	20.095(2)	16.5089(3)
b [ $\text{\AA}$ ]	27.437(3)	24.7569(5)
c [ $\text{\AA}$ ]	12.3807(14)	20.8863(4)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90	90
$\beta$ [ $^\circ$ ]	90	105.3360(10)
$\gamma$ [ $^\circ$ ]	90	90
volume [ $\text{\AA}^3$ ]	1806.5(4)	8232.5(3)
Z	2	2
density (calc.) [ $g\text{cm}^{-3}$ ]	1.625	1.633
$\mu(\text{Mo K}\alpha)$ [ $\text{mm}^{-1}$ ]	2.131	3.369
transmission (min/max)	0.68/0.83	0.49/0.58
$\theta$ range for data collection [ $^\circ$ ]	1.797-27.068	1.521-30.079
radiation ( $\lambda$ [ $\text{\AA}$ ])	$\text{Mo K}\alpha$ (0.71073)	$\text{Mo K}\alpha$ (0.71073)
F(000)	3324	4004
measured reflections	39700	205323
independent reflections	14788 (merging $r=0.029$ )	48117 (merging $r=0.032$ )
observed reflections	12070 ( $I > 2.0\sigma(I)$ )	42507 ( $I > 2.0\sigma(I)$ )
parameters refined	920	2171
R	0.0454	0.0221
$R_w$	0.0436	0.0269
goodness-of-fit on F	1.1424	1.1248

<b>compound</b>	<b>1-37</b>	<b>1-42</b>
formula	$C_{130}H_{138}B_2F_{48}Ir_2N_2O_5P_2$	$C_{65}H_{50}BF_{24}IrNO_2P$
formula weight [ $g\text{mol}^{-1}$ ]	3188.45	1567.07
shape	block	block
color	red	orange
temperature [K]	123	123
crystal size [ $\text{mm}^3$ ]	$0.08 \times 0.15 \times 0.23$	$0.09 \times 0.19 \times 0.23$
crystal system	monoclinic	triclinic
space group	$P 2_1$	$P 1$
a [ $\text{\AA}$ ]	12.7096(7)	13.2921(6)
b [ $\text{\AA}$ ]	12.7460(7)	13.4502(7)
c [ $\text{\AA}$ ]	40.526(2)	18.2478(9)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90	101.864(3)
$\beta$ [ $^\circ$ ]	90.997(3)	96.352(2)
$\gamma$ [ $^\circ$ ]	90	92.604(2)
volume [ $\text{\AA}^3$ ]	6564.1(6)	3165.3(3)
Z	2	2
density (calc.) [ $g\text{cm}^{-3}$ ]	1.613	1.644
$\mu(\text{Mo } K\alpha)$ [ $\text{mm}^{-1}$ ]	2.172	2.250
transmission (min/max)	0.72/0.84	0.65/0.82
$\theta$ range for data collection [ $^\circ$ ]	1.005-30.566	1.545-35.631
radiation ( $\lambda$ [ $\text{\AA}$ ])	$\text{Mo}_{K\alpha}$ (0.71073)	$\text{Mo}_{K\alpha}$ (0.71073)
F(000)	3196	1552
measured reflections	55169	235250
independent reflections	32560 (merging $r=0.041$ )	57694 (merging $r=0.036$ )
observed reflections	28302 ( $I > 2.0\sigma(I)$ )	47368 ( $I > 2.0\sigma(I)$ )
parameters refined	1721	1786
R	0.0579	0.0244
$R_w$	0.0658	0.0310
goodness-of-fit on F	1.0141	0.9933

<b>compound</b>	<b>1-44a</b>	<b>1-58b</b>
formula	$C_{73}H_{60}BCl_2F_{24}IrNOP$	$C_{70}H_{57}BF_{24}IrN_3$
formula weight [ $g\text{mol}^{-1}$ ]	1728.15	1599.23
shape	block	needle
color	orange	orange
temperature [K]	123	123
crystal size [ $\text{mm}^3$ ]	$0.06 \times 0.19 \times 0.23$	$0.08 \times 0.13 \times 0.22$
crystal system	monoclinic	monoclinic
space group	$P 2_1$	$P 1 2_1/c 1$
a [ $\text{\AA}$ ]	12.9041(5)	15.0228(4)
b [ $\text{\AA}$ ]	15.2165(7)	13.5802(4)
c [ $\text{\AA}$ ]	18.1579(8)	32.6743(8)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90	90
$\beta$ [ $^\circ$ ]	98.373(2)	96.4710(10)
$\gamma$ [ $^\circ$ ]	90	90
volume [ $\text{\AA}^3$ ]	3527.4(3)	6623.5(3)
Z	2	4
density (calc.) [ $g\text{cm}^{-3}$ ]	1.627	1.604
$\mu(\text{Mo } K\alpha)$ [ $\text{mm}^{-1}$ ]	2.100	2.128
transmission (min/max)	0.67/0.88	0.84/0.84
$\theta$ range for data collection [ $^\circ$ ]	1.754-33.942	1.746-33.163
radiation ( $\lambda$ [ $\text{\AA}$ ])	$\text{Mo}_{K\alpha}$ (0.71073)	$\text{Mo}_{K\alpha}$ (0.71073)
F(000)	1720	3184
measured reflections	122719	188440
independent reflections	28322 (merging $r=0.030$ )	25186 (merging $r=0.030$ )
observed reflections	24923 ( $I > 2.0\sigma(I)$ )	19522 ( $I > 2.0\sigma(I)$ )
parameters refined	938	928
R	0.0218	0.0241
$R_w$	0.0261	0.0280
goodness-of-fit on F	0.9929	1.0912



<b>compound</b>	<b>2-13a</b>	<b>2-26</b>
formula	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> Br <sub>1</sub> O <sub>3</sub>
formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	220.31	403.32
shape	needle	needle
color	colorless	colorless
temperature [K]	173	173
crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.02 × 0.09 × 0.22	0.01 × 0.02 × 0.19
crystal system	monoclinic	orthorhombic
space group	P 2 <sub>1</sub>	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a [Å]	9.9136(9)	6.0400(12)
b [Å]	5.3202(5)	7.1300(14)
c [Å]	11.6845(10)	42.260(9)
α [°]	90	90
β [°]	104.519(5)	90
γ [°]	90	90
volume [Å <sup>3</sup> ]	596.59(9)	1819.9(6)
Z	2	4
density (calc.) [g cm <sup>-3</sup> ]	1.226	1.472
μ(Mo Kα) [mm <sup>-1</sup> ]	0.080	2.276
transmission (min/max)	0.99/1.00	0.96/0.98
θ range for data collection [°]	1.800-27.635	1.928-27.240
radiation (λ [Å])	MoKα (0.71073)	MoKα (0.71073)
F(000)	240	832
measured reflections	11646	14526
independent reflections	1517 (merging r = 0.035)	3922 (merging r = 0.061)
observed reflections	1166 (I > 1.5σ (I))	2491 (I > 2.0σ (I))
parameters refined	145	227
R	0.0382	0.0470
R <sub>w</sub>	0.0548	0.0442
goodness-of-fit on F	1.2329	1.1012

<b>compound</b>	<b>6-06</b>	<b>8-06</b>
formula	C <sub>39</sub> H <sub>50</sub> F <sub>6</sub> IrNOP <sub>2</sub>	C <sub>71</sub> H <sub>60</sub> BCl <sub>2</sub> F <sub>24</sub> IrNOP
formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	916.99	1704.13
shape	block	plate
color	orange	orange
temperature [K]	123	123
crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.02 × 0.07 × 0.11	0.04 × 0.11 × 0.23
crystal system	monoclinic	orthorhombic
space group	P 2 <sub>1</sub>	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a [Å]	10.3977(13)	13.321(2)
b [Å]	12.5372(13)	20.577(4)
c [Å]	13.9708(15)	25.669(4)
α [°]	90.099(8)	90
β [°]	97.275(8)	90
γ [°]	90.069	90
volume [Å <sup>3</sup> ]	1806.5(4)	7037(2)
Z	2	4
density (calc.) [g cm <sup>-3</sup> ]	1.686	1.609
μ(Mo Kα) [mm <sup>-1</sup> ]	3.848	2.104
transmission (min/max)	0.93/0.93	0.79/0.92
θ range for data collection [°]	1.974-30.099	1.722-28.294
radiation (λ [Å])	MoKα (0.71073)	MoKα (0.71073)
F(000)	920	3392
measured reflections	37160	59802
independent reflections	10576 (merging r=0.089)	17458 (merging r=0.080)
observed reflections	7767 (I > 2.0σ (I))	12331 (I > 2.0σ (I))
parameters refined	505	920
R	0.0434	0.0473
R <sub>w</sub>	0.0529	0.0585
goodness-of-fit on F	1.1043	1.1422

---

<b>compound</b>	<b>9-07</b>
formula	C <sub>62</sub> H <sub>48</sub> BF <sub>24</sub> IrNOP
formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	1513.03
shape	block
color	orange
temperature [K]	123
crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.09 × 0.18 × 0.33
crystal system	orthorhombic
space group	P c a 2 <sub>1</sub>
a [Å]	23.9190(11)
b [Å]	17.4581(8)
c [Å]	29.0945(13)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
volume [Å <sup>3</sup> ]	12149.3(10)
Z	8
density (calc.) [g cm <sup>-3</sup> ]	1.654
μ(Mo Kα) [mm <sup>-1</sup> ]	2.341
transmission (min/max)	0.66/0.81
θ range for data collection [°]	1.605-30.537
radiation (λ [Å])	MoKα (0.71073)
F(000)	5983.999
measured reflections	200074
independent reflections	36875 (merging r=0.032)
observed reflections	23319 (I > 2.0σ (I))
parameters refined	1693
R	0.0493
R <sub>w</sub>	0.0871
goodness-of-fit on F	1.1127

---

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström ( $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$ )
Ac	Acetyl
Ad	Adamantyl
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (IR)
Ar	Aryl
BA <sub>rF</sub>	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
°C	Grad Celsius
<i>c</i>	Konzentration
CDCl <sub>3</sub>	Deutero-Chloroform- <i>d</i> <sup>1</sup>
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform
COD	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentyl
Cy	Cyclohexyl
d (NMR)	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIOP	<i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DIPAMP	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(+)-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane
DMAP	Dimethylaminopyridin
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	<a href="#">Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie</a>
GC	Gaschromatographie
hmbc	Heteronuclear multiple bond coherence
hmqc	Heteronuclear multiple quantum coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie

<i>i</i> Pr	Isopropyl
$J_{xy}$	Kopplungskonstante zwischen Kern x und Kern y
K	Kelvin
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamin
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
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl <i>tert.</i> -butylether
MTM	Methylthiomethyl
n.b.	nicht bestimmt
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
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
s (IR)	stark (Signalintensität)
s (NMR)	Singulett
$s_{br}$ (NMR)	verbreitertes Singulett
m.p.	Schmelzpunkt
t (NMR)	Triplett
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>tert.</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
$t_R$	Retentionszeit
$\nu$	Wellenzahl in $\text{cm}^{-1}$
w (IR)	schwach (Signalintensität)





# **Zusammenfassung**

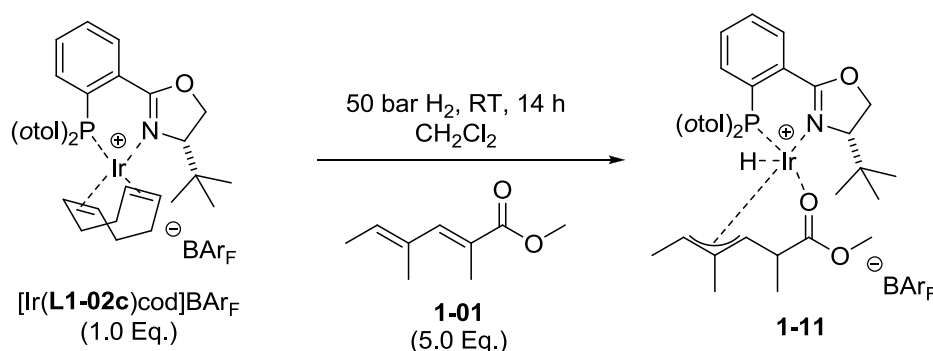




## Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene unter Verwendung der in der Arbeitsgruppe Pfaltz etablierten chiralen P,N-Liganden weiterentwickelt werden. Die Hydrierung solcher Verbindungen ist vielversprechend, da sie den selektiven Aufbau von mehreren Stereozentren in einem Reaktionsschritt ermöglicht. Dadurch könnten die Voraussetzungen für einen eleganten und schnellen Zugang zu den wichtigen und in der Naturstoffsynthese anwendbaren Desoxypolyketidbausteinen geschaffen werden. Weitere Aspekte dieser Arbeit waren die spätere Anwendung dieser Methodologie in der Totalsynthese von Naturstoffen und die Herstellung bzw. Syntheseoptimierung neuer Ir-Komplexe sowie deren Anwendung in der Hydrierung.

Die Hydrierung von konjugierten Dienen unter Verwendung chiraler P,N-Liganden erwies sich jedoch als schwieriger als erwartet. Bei ersten Versuchen mit dem Dienoat-Modellsubstrat **1-01** bildete sich jeweils zusammen mit dem verwendeten Ir-Katalysator ein stabiler Ir-Hydrid-Allyl-Komplex **1-11**. Der von Substrat **1-01** abgeleitete Allylalkohol **1-03** erwies sich als säurelabil und wurde mit den meisten Ir-Komplexen unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen in grossen Anteilen zersetzt.



**Schema 1** Isolierung des Ir-Hydrid-Allyl-Komplexes **1-11**.

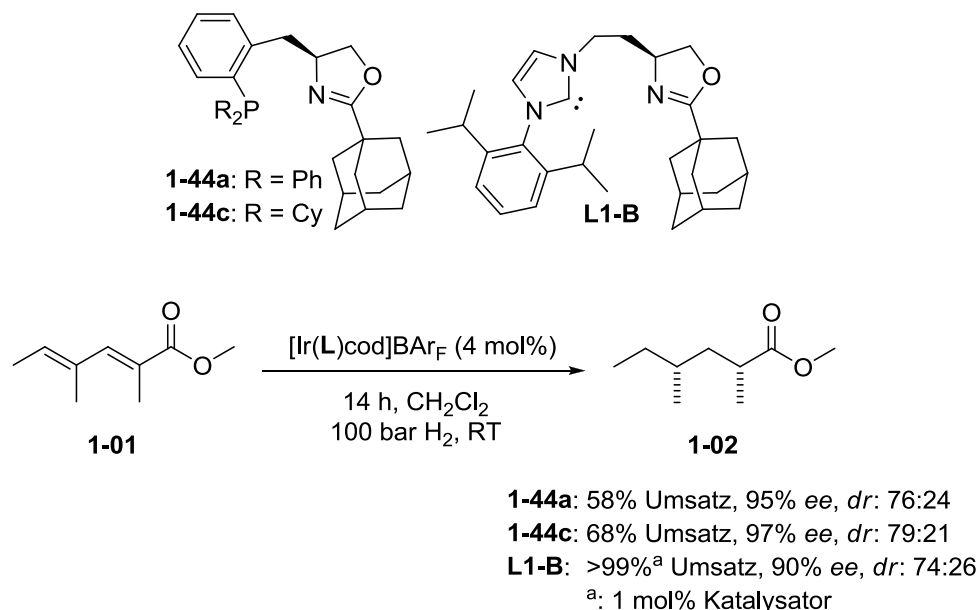
Daraufhin wurden nach einer systematischen Analyse des in der Hydrierung konjugierter Diene erfolgreichen Carben/Oxazolin-Liganden **L1-B** von Burgess *et al.* neue P,N- und Carben/Pyridin-Liganden entwickelt. Es konnten drei wichtige strukturelle Kriterien ermittelt werden:

- *Sterisch anspruchsvolle Reste am Oxazolinring*: Diese zeigten kombiniert mit 7-gliedrigen Iridacyclen einen sehr grossen Einfluss bezüglich des Umsatzes. Bei den

entsprechenden 6-gliedrigen Verbindungen konnten jedoch wiederum keine Umsätze erhalten werden.

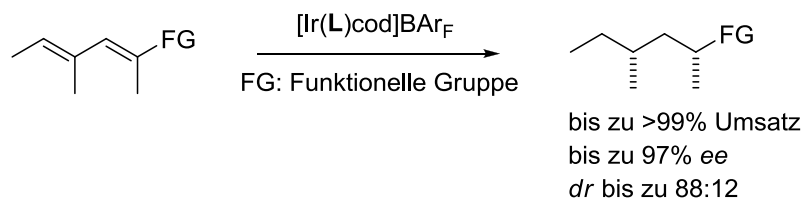
- *7-Gliedrige Iridiacyklen*: Diese erwiesen sich als aktiv und hoch enantioselektiv in Kombination mit einem sterisch anspruchsvollen Substituenten am Oxazolinring. Allerdings sind diese Katalysatoren ohne diesen sterischen Anspruch wenig aktiv. Mit einem elektronenreichen P-Liganden konnte die Aktivität geringfügig erhöht werden.
- *Carben/Pyridin-Liganden*: Diese sind wenig aktiv in der Hydrierung der Modellsubstrate für konjugierte Diene. Auch die dabei erhaltene Selektivität ist niedrig. In der Hydrierung von anderen Olefinen erwiesen sich diese neuen Katalysatoren jedoch als sehr aktiv und selektiv.

Diese neuen Liganden wurden in der Ir-katalysierten Hydrierung konjugierter Diene verwendet. In einigen Fällen konnten dadurch höhere Enantio- und Diastereoselektivitäten erhalten werden als mit dem Liganden **L1-B**. Die besten Resultate sind in Schema 2 dargestellt.



**Schema 2** Asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung des Dienoats **1-01**.

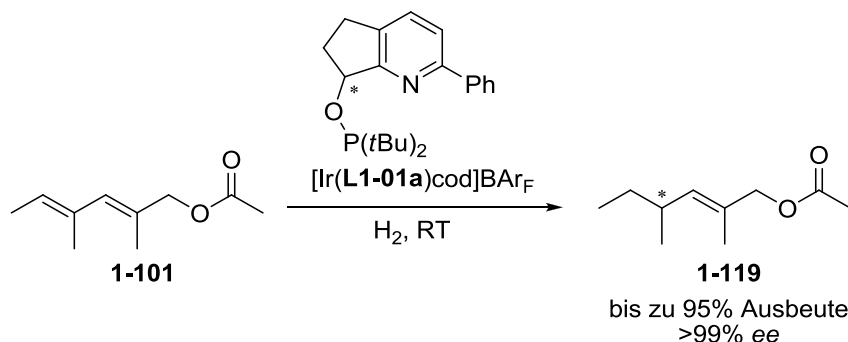
Für eine weitere Optimierung der Methode wurde die Substratbandbreite durch die Variation der funktionellen Gruppe (FG) erhöht (Schema 3). Die Einführung von Schutzgruppen ermöglichte ausserdem die Hydrierung des säurelabilen Allylalkohols. Hierfür wurden Acetat, Pivaloyl, verschiedene Silyl- und einige andere Ether dargestellt.



**Schema 3** Ir-katalysierte Hydrierung prochiraler, konjugierter Diene.

Einige dieser neuen Substrate konnten mit allen in der Gruppe Pfaltz entwickelten P,N-Liganden umgesetzt werden. Dabei wurden zum Teil hohe Enantiomerenüberschüsse (bis zu 97% *ee*) und gute Diastereomerenverhältnisse (*dr* bis zu 88:12) erhalten.

Während diesen Arbeiten wurde eine regio- und enantioselektive Monohydrierung des Acetats **1-101** beobachtet (Schema 4).



**Schema 4** Monohydrierung des Acetats **1-101**.

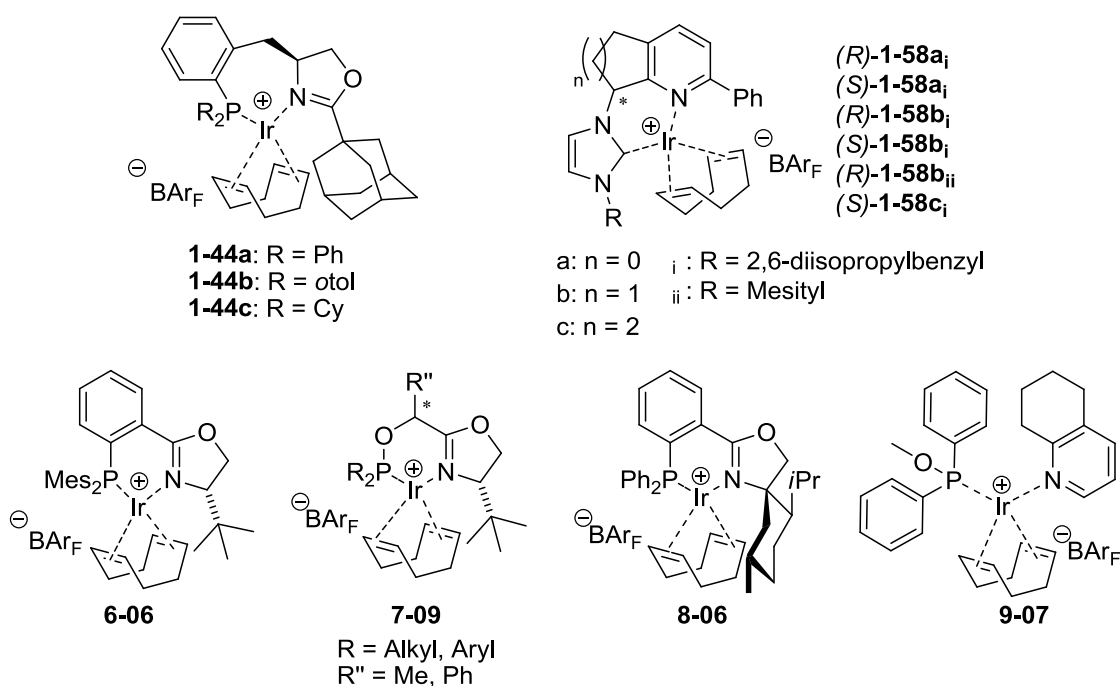
Diese Reaktion wurde optimiert und die dadurch erhaltenen Verbindung **1-119** wurden in einer diastereoselektiven Hydrierung mit unterschiedlichen Katalysatoren weiter eingesetzt. Basierend auf den während dieser Arbeiten gesammelten Ergebnissen wurde schliesslich ein Mechanismus für die Ir-katalysierte Hydrierung des Dienoats **1-01** postuliert (Kapitel 1.7).

Anschließend wurden verschiedene Anwendungsbeispiele für die Ir-katalysierte Hydrierung in der Naturstoffsynthese untersucht. Dabei konnte in Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe Gademann an der Universität Basel die stereoselektive Totalsynthese von Militarion D **3-09** (Kapitel 3) und (+)-Torrubiellon C **4-01** (Kapitel 4) realisiert werden.

In Kooperation mit der Forschungsgruppe Kalesse der Leibniz-Universität in Hannover wurde durch eine diastereoselektive, Ir-katalysierte Hydrierung ein internes Desoxypolyketid mit einer hervorragende Diastereoselektivität (*dr*: 99:1) erhalten (Kapitel 5). Dieses sollte in der Totalsynthese des Naturstoffes Codinaeopsin **5-01** eingesetzt werden.

Hexahydrofluorenone sind wichtige Bausteine in der Synthese von Naturstoffen. Eine Syntheseroute mit einer asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung eines tetrasubstituierten Olefins als Schlüsselschritt wurde entwickelt (Kapitel 2).

Ein weiterer, wichtiger Schwerpunkt der Arbeit war die Herstellung bzw. Syntheseoptimierung neuer chiraler Ir-Komplexe sowohl in Eigenregie als auch in Kooperation (Schema 5). Die Entwicklung neuer, selektiverer, effizienterer, einfacher zugänglicherer und vor allem günstigerer Ir-Komplexe für die katalytische, stereoselektive Hydrierung ist nachwievor eine wichtige Aufgabe.



**Scheme 5** Neue Ir-Komplexe.

Die Ir-Komplexe **1-44** und **1-58** wurden bei der Suche nach neuen Katalysatoren für die stereoselektive Hydrierung konjugierter Diene entwickelt. Während die 7-gliedrigen Iridacyklen **1-44** nur bei dieser speziellen Anwendung gute Resultate ergaben, konnten mit den neuen Carben/Pyridin-Ir-Komplexe **1-58** in der Hydrierung vieler Standardsubstrate gute bis sehr gute Ergebnisse erzielt werden.

Infolge einer Kooperation mit der Gruppe Schneider aus Leipzig wurde die Synthese zum MesPHOX-Ir-Komplex **6-06** optimiert (Kapitel 6). In Zusammenarbeit mit Björn Gschwend wurden diastereomere SimplePHOX Komplexe **7-09** synthetisiert und die Einflüsse des zusätzlichen stereogenen Zentrums auf die Selektivität in der Hydrierung von Olefinen untersucht (Kapitel 7).

Ein weiteres Beispiel für einen Ir-Komplex, der mit Standardmethoden nicht hergestellt werden konnte, bildet der MenthylPHOX-Komplex **8-06**. Der Ligand wurde von der Gruppe Glorius in Münster hergestellt und zur Komplexierung mit Iridium an die Gruppe Pfaltz gesendet. Die Verbindung **8-06** konnte erfolgreich synthetisiert und isoliert werden. Die anschließende Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung von Olefinen ergab allerdings geringe Ausbeuten und Selektivitäten (Kapitel 8).

Monodentate Phosphoramidite sind exzellente Liganden für die Rh-katalysierte, asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Olefine. Durch die einfachere Synthese solcher monodentaten Liganden sind die entsprechenden Komplexe meist billiger und besser zugänglich als bei bidentaten Liganden. Mit der Isolation des Iridium-Komplexes **9-07** konnte gezeigt werden, dass auch solche monodentaten P,N-Ir-Komplexes zugänglich sind (Kapitel 9).





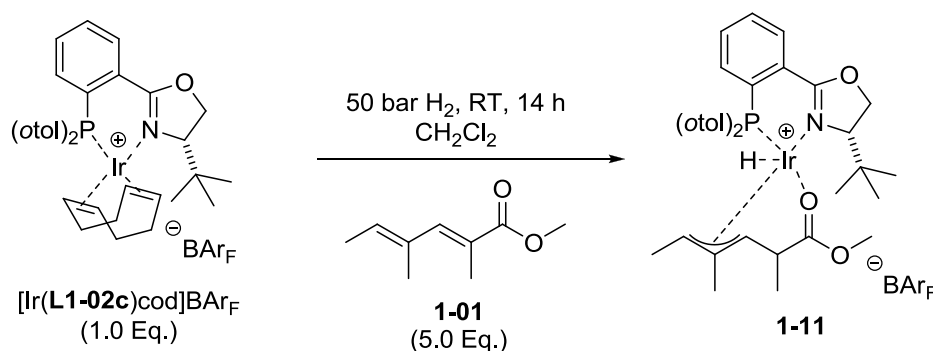
# Summary





## Summary

In the course of this work the asymmetric, Ir-catalyzed hydrogenation of conjugated dienes with chiral P,N-ligands was investigated. The hydrogenation of such compounds is promising, since it allows the selective assembly of multiple stereogenic centers in one step. Thus, an exclusive and fast route to the important deoxypolyketide building blocks for natural products synthesis would be accessible. Further aspects of this work were the application of this methodology in the total synthesis of natural products and the respective optimization of the synthetic procedure of new Ir-complexes and their application in asymmetric hydrogenations. The Ir-catalyzed hydrogenation of conjugated dienes using well-established P,N-ligands from the Pfaltz group turned out to be difficult. First attempts with the dienolate **1-01** showed the formation of stable Ir-hydride-allyl-complex **1-11**. The corresponding allylic alcohol **1-03** proved to be acid-labile and decomposed under the reaction conditions.



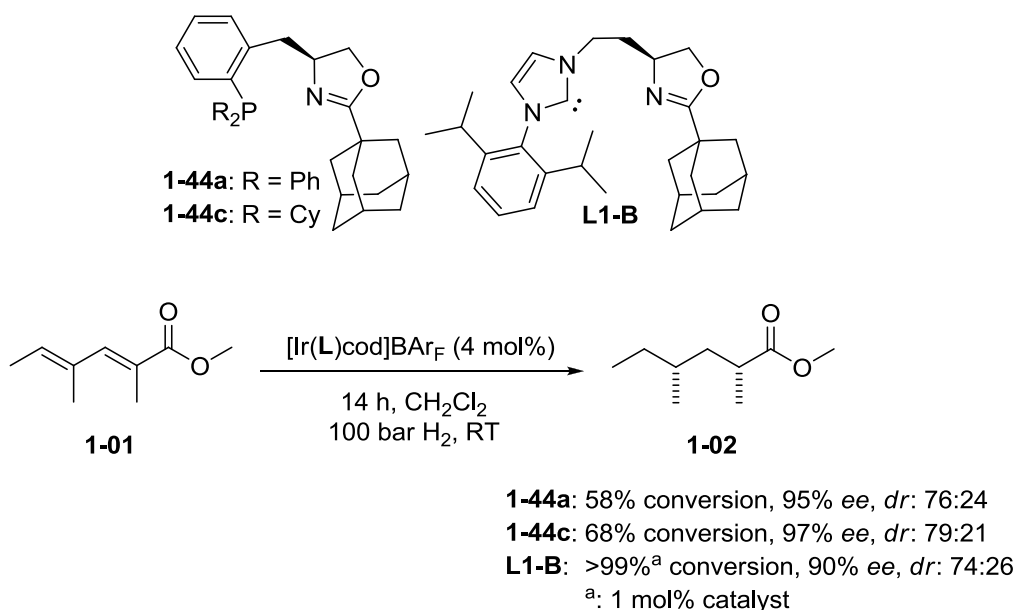
**Scheme 1** Isolation of the Ir-hydride-allyl-complex **1-11**.

Based on a systematic analysis of Burgess' successful carbene/oxazoline-ligand **L1-B** for the Ir-catalyzed hydrogenation of conjugated dienes new P,N- and carbene/pyridine-ligands were designed. Three major structural criteria were identified:

- *Sterically demanding substituents at the oxazolin*: These showed a significant increase in conversion in combination with 7-membered iridiacycles. Whereas 6-membered iridiacycles with steric bulk at the oxazoline gave no conversion.
- *7-membered iridiacycles*: These proved to be active and highly enantioselective in combination with a sterically demanding substituent at the oxazolin. However, without this steric demand no conversion was observed. Also the activity was slightly increased by introduction of a more electron-rich P-ligand.

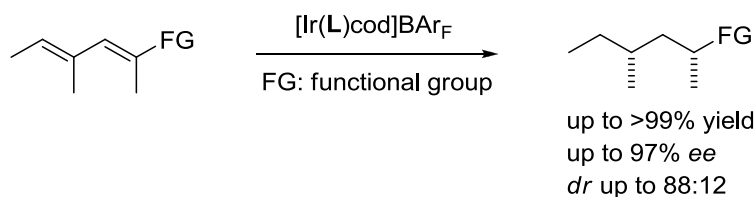
- *Carbene/Pyridine-ligands*: They are barely active and poorly selective in the hydrogenation of model-substrates for conjugated dienes. However, high activity and selectivity was achieved in the hydrogenation of other olefins.

The newly designed ligands were applied in the Ir-catalyzed hydrogenation of conjugated dienes. In comparison with the ligand **L1-B** from Burgess *et al.* higher enantio- and diastereo-selectivities were observed in some cases. The best results are depicted in scheme 2.



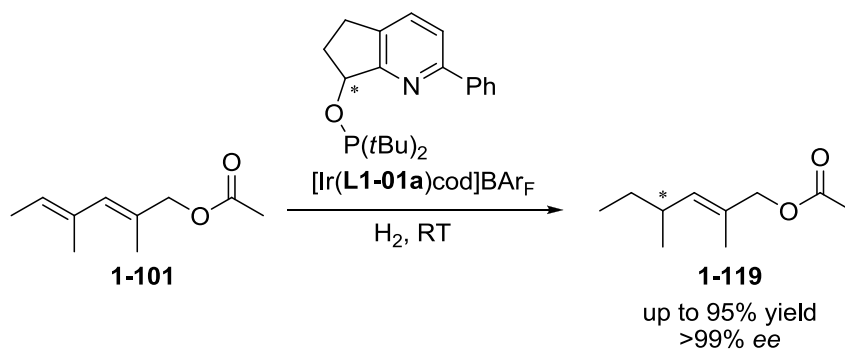
**Scheme 2** Asymmetric, Ir-catalyzed hydrogenation of dienoate **1-01**.

Expansion of the substrate scope by variation of the functional group (FG) allowed for further optimization of this methodology (scheme 3).



**Scheme 3** Ir-catalyzed hydrogenation of prochiral conjugated dienes.

Several of those new substrates were fully converted in the Ir-catalyzed hydrogenation with the established P,N-ligands from the Pfaltz group. High enantioselectivities (up to 97% ee) and good diastereoselectivities (dr up to 88:12) were achieved. During this work a regio- and enantioselective monohydrogenation in acetate **1-101** was observed (scheme 4).



**Schema 4** Monohydrogenation of acetate **1-101**.

This reaction was optimized and the resulting compound **1-119** was used in a diastereoselective hydrogenation with different Ir-catalysts. Based on all the information which was gained through this work a mechanism for the Ir-catalyzed hydrogenation of dienoate **1-01** was proposed (chapter 1.7).

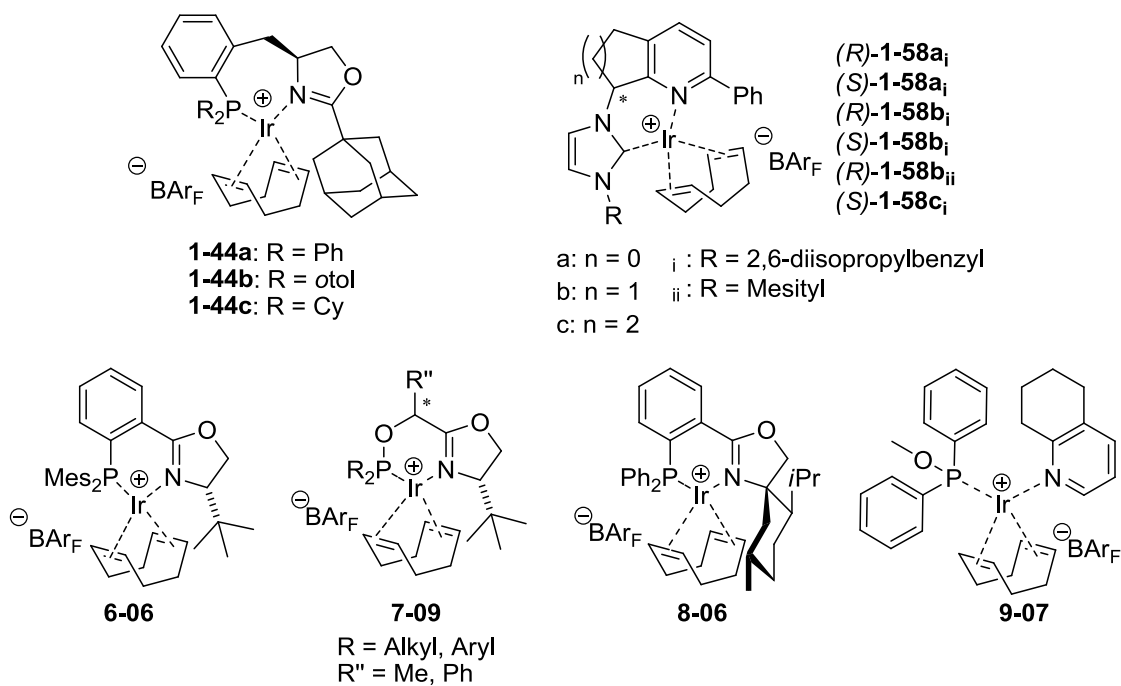
The asymmetric, Ir-catalyzed hydrogenation was then applied in various natural product syntheses. In cooperation with the Gademann-group at the University of Basel the stereoselective total synthesis of Militarione D **3-09** (chapter 3) and (+)-Torrubiellone C **4-01** (chapter 4) was accomplished. An internal deoxypolyketide was assembled with high diastereoselectivity (*dr*: 99:1) and it was subsequently used in the stereoselective total synthesis of Codinaeopsin **5-01** (chapter 5) by the Kalesse-group at the Leibniz-University of Hannover.

Other important building-blocks in the total synthesis of natural products are hexahydrofluorenones. Starting from a tetrasubstituted olefin such compound was obtained in high stereoselectivity by asymmetric, Ir-catalyzed hydrogenation (chapter 2).

Another core area of this work was the synthesis of new chiral Ir-complexes (scheme 5). The development of novel, more selective, more effective, readily accessible and cheaper Ir-catalysts for the stereoselective hydrogenation is still an important task.

The development of Ir-complexes **1-44** and **1-58** is described in chapter 1.4. Especially the novel carbene/pyridine-Ligands gave excellent enantioselectivities in the Ir-catalyzed hydrogenation of trisubstituted olefins.

In cooperation with the Schneider-group at the University of Leipzig the synthesis of MesPHOX-Ir-complex **6-06** was optimized (chapter 6).



**Scheme 5** New Ir-complexes established in the course of this work.

The diastereomeric SimplePHOX-Ir-complexes **7-09** were designed and synthesized in collaboration with Björn Gschwend and they are described in chapter 7. The first synthesis of MenthylPHOX-Ir-complex **8-06** is described in chapter 8. This work was performed in cooperation with the Glorius-group at the University of Münster. Finally an Ir-complex with monodentate ligands (**9-07**) was synthesized (chapter 9).

# Curriculum Vitae

## Andreas Schumacher

Date of Birth: 25. April 1983  
Place of Birth: Binningen BL, Switzerland  
Nationality: Swiss  
Hometown: Hofstetten SO

---

## Education

---

- 07/2008 – 01/2012 **Ph.D. work** Department of Organic Chemistry, University of Basel;  
Advisor: Prof. Dr. Andreas Pfaltz
- Developed methodology for asymmetric hydrogenation of conjugated dienes.
  - Designed and synthesized novel enantiopure ligands for the iridium catalyzed hydrogenation of trisubstituted olefins.
  - Gained extensive experience in separation of enantiomeric compounds with chiral HPLC and GC.
- 09/2006 – 04/2008 **M.Sc. in Chemistry.** Department of Organic Chemistry, University of Basel; Advisor: Prof. Dr. Andreas Pfaltz
- Developed a new methodology for the synthesis and asymmetric hydrogenation of unfunctionalized tetrasubstituted olefins.
- 10/2003 – 08/2006 **B.Sc. in Chemistry.** University of Basel

---

## Industrial Experience

---

- 03/2007 – 08/2007 **Scientific Co-Worker in PRBD-CM Lead Generation at F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Basel;** Advisor: Dr. Christian D. Lerner
- Designed and synthesized novel small molecule analogs of validated lead structures as potential *in vitro* active and selective compounds on a specific receptor.
  - Completed a compound library using “Fluorous Solid Phase Extraction” (F-SPE) methodology for parallel synthesis.
  - Gained experience in working in the Medicinal Chemistry Department.
  - Acquired extensive insight into the industrial drug development process.
- 02/2003 – 04/2003 **Industrial Internship in Oncology Research at Novartis, Basel;** Advisor: Dr. G. Bold
- Gained experience in working in the Oncology Research Department.
  - Synthesized novel small molecule analogs of valid HTS hits.

---

## Administrative Experience

---

- Spokesman for Ph.D. students and Postdocs in the international research training group *GRK 1038 (Catalysis and Catalytic Reactions for Organic Synthesis; CCROS)* (2009-2011).
- Organization of the 4<sup>th</sup> annual *CCROS* Ph.D./Postdoc workshop 2010 in Basel.
- Spokesman for students at the department of chemistry of the University of Basel (2006).
- Activities in the student council at the department of chemistry of the University of Basel as secretary (2003-2004) and chairman (2004-2006).

---

## Publications and Presentations

---

- Synthesis of New NHC-Pyridine Ligands for the Iridium Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Alkenes. *Manuscript in preparation*
- Synthesis, Structure and Considerations on the Mechanism in the Formation of the Labile [Ir-C,N,P-( $\eta^3$ -C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>)]BAr<sub>F</sub> Complex Along the Synthesis of an Iridium PHOX Catalyst. *Manuscript in preparation*
- A. Schumacher, M. G. Schrems, A. Pfaltz *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13502–13509 (VIP).
- H. J. Jessen, A. Schumacher, F. Schmid, A. Pfaltz and K. Gademann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4368–4370.
- H. J. Jessen, A. Schumacher, T. Shaw, A. Pfaltz and K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4222–4226.
- Checked a procedure for *Organic Syntheses*. Preparation of (*S*)-*tert*-ButylPHOX: M. R. Krout, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181.
- A. Schumacher, A. Pfaltz, P,N-Ligands for the Ir-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Conjugated Dienes, *CaRLa (Catalysis Research Laboratory) Winter School 2010*, Heidelberg, Germany and *30<sup>th</sup> Regio Symposium 2010*, Mittelwihr, France.
- A. Schumacher, M. G. Schrems, A. Pfaltz, Enantioselective Synthesis of (*cis*)-1,2-Disubstituted Cyclohexanes and Cyclopentanes by a Combination of Suzuki-Miyaura Cross-Coupling and Iridium Catalyzed Asymmetric Hydrogenation, *16<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry 2009*, Prague, Czechoslovakia.
- A. Schumacher, M. G. Schrems, W. Liu, M. Neuburger, A. Pfaltz, Iridium Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Cyclic, Tetrasubstituted Olefins, *20<sup>th</sup> International Symposium on Chirality 2008*, Geneva, Switzerland.

---

## Miscellaneous

---

- 06/2006      **Short Course: Catalysis in Modern Organic Synthesis**  
Prof. Stephen L. Buchwald, MIT; Prof. Eric N. Jacobsen, Harvard University International Research Training Group “*Catalysis and Catalytic Reactions for Organic Synthesis*”.
- 09/2011      Qualified and participated at the “**Syngenta Workshop for Talented PhD Chemistry Students**” in Stein, Switzerland.

Während meiner Ausbildung an der Universität Basel besuchte ich Vorlesungen und Seminare folgender Dozenten:

Bonrath, W.; Constable, E. C.; Fromm, K. M.; Giese, B.; Hauser, P. C.; Housecroft, C. E.; Huber, Maier, J. P.; Meier, W. P.; Meuwly, M.; Oehme, M.; Oelhafen, P.; Palivan, C.; Pfaltz, A.; Schönenberger, C.; Schwarz, M.; Séquin, U.; Stulz, E.; Vedani, A.; Walser, H.; Wennemers, H.; Wirz, H.-J.; Woggon, W.-D.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre, das ich die Dissertation „*Untersuchungen zur asymmetrischen, Iridium-katalysierten Hydrierung konjugierter Diene und Anwendungen in der Naturstoffsynthese*“ mit der darin angegebenen Hilfe verfasst und bei keiner anderen Universität und keiner anderen Fakultät der Universität Basel eingereicht habe.

Basel, den 26. Januar 2012

Andreas Schumacher