

**Desymmetrisierung von
substituierten Cyclohexa-1,4-dienen mittels
enantioselektiver Monohydrierung**

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

von
Charlotte Elisabeth Laupheimer
aus Laupheim, Deutschland

Basel, 2016

Originaldokument gespeichert auf dem Dokumentenserver der Universität Basel

edoc.unibas.ch

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag von

Prof. Dr. Andreas Pfaltz

Prof. Dr. Karl Gademann

Basel, den 10. November 2015

Prof. Dr. Jörg Schiebler

Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Pfaltz im Zeitraum von April 2012 bis Oktober 2015 am Departement Chemie der Universität Basel angefertigt.

Man liebt das, wofür man sich müht, und man müht sich für das, was man liebt.

Erich Fromm

Danksagung

Meinem hoch geschätzten Doktorvater Prof. Andreas Pfaltz danke ich ganz besonders für die Aufnahme im Arbeitskreis, für die Vergabe des spannenden Themas, für die eingehende Betreuung und die fruchtbaren Diskussionen. Durch das von ihm entgegengebrachte Vertrauen und seine Unterstützung wurde diese Arbeit erst möglich.

Bei Prof. Karl Gademann möchte ich mich herzlich für die Übernahme des Koreferats bedanken. Ebenso danke ich Prof. Dennis Gillingham für die Annahme des Prüfungsvorsitzes.

Dr. Eileen Jackson, Dr. Paolo Tosatti, Dr. Jaroslav Padevet, Dr. Erika Crane, Dr. Hideki Miyatake Onozabal, Isabel Kerschgens und Nicolas Luisier standen mir während meiner Dissertation stets mit Rat und Tat zur Seite. Dafür gilt ihnen mein besonderer Dank.

Dem Arbeitskreis Pfaltz möchte ich für die gemeinsame Zeit, die angenehme Atmosphäre und die wissenschaftlichen Diskussionen danken. Es war eine Freude im Labor 204 gewesen sein zu dürfen, hierfür bedanke ich mich bei: Dr. Eileen Jackson, Dr. Paolo Tosatti, Dr. Jaroslav Padevet, Dr. York Schramm, Dr. Johanna Auth, Dr. Alex Marti und allen anderen die kurzzeitig bei uns waren.

Ich bedanke mich bei meinem Masterstudenten Davide Panighetti und den Studenten Andrea Meier, Vincent Constantin Fäseke, Tobias Sandmeier.

Dr. Markus Neuburger danke ich für die Hilfe bei der Röntgenstrukturanalyse. Oswald Greter war mir stets behilflich beim Anfertigen von hochaufgelösten Massenspektren. Die NMR-Messungen der Mosherverbindungen wurden von Dr. Daniel Häussinger übernommen, vielen Dank hierfür.

Für die das Korrekturlesen dieser Arbeit bin ich Dr. Daniel Bachmann, Nicolas Luisier, Isabel Kerschgens und Sabine Malzkuhn zu grossem Dank verpflichtet.

Gerne erstatte ich an dieser Stelle meinen Dank auch an das Team der Werkstatt, an Markus Ast, Manuel Hermida, Andres Koller und Andreas Sohler. Sie unterstützten mich bei allen Fragen der Labortechnik und sorgten dafür, dass die apparative Ausrüstung immer einsatzfähig war. Zudem waren Markus Hauri und Roy Lips sehr behilflich bei der Bestellung von Chemikalien. Marina Mambelli Johnson unterstützte mich bei allen administrativen Belangen, dafür danke ich ihr sehr.

Ganz besonders bin ich meiner lieben Familie und meinen Freunden zum Dank verpflichtet. Für deren stete und wunderbare Unterstützung möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Finanziell wurde diese Arbeit vom Fonds der Chemischen Industrie (FCI), dem Antelope Programm der Universität Basel, vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) und der Universität Basel unterstützt. Bei diesen Institutionen bedanke ich mich ganz herzlich.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	9
1 Einleitung.....	13
1.1 Chiralität	13
1.2 Asymmetrische Synthese	15
1.2.1 Asymmetrische Hydrierung	17
1.2.2 Die Desymmetrisierung unter reduktiven Bedingungen.....	19
1.3 Ziel dieser Arbeit	25
2 Desymmetrisierung von höher substituierten Cyclohexadienen	26
2.1 Zweifach substituierte Cyclohexadiene	26
2.1.1 Synthese von zweifach substituierter Cyclohexa-1,4-dienen	26
2.1.2 Erste Monohydrierungsversuche	27
2.2 Dreifach substituierte Cyclohexadiene	29
2.2.1 Trimethylcyclohexadien	29
2.2.1.1 Hydrierung mit dem achiralen[Ir(COD)LO]BAR _F	29
2.2.1.1.1 Diastereoselektive Synthese des <i>cis</i> -Trimethylcyclohexens.....	30
2.2.1.1.2 Synthese der Dihydrierungsprodukte.....	34
2.2.1.1.3 Analyse des Gaschromatogramms	34
2.2.1.2 Enantioselektive Monohydrierung.....	35
2.2.1.2.1 Erste Testung von chiralen Iridium-Katalysatoren	37
2.2.1.2.2 Optimierung der Monohydrierung des Trimethylcyclohexadiens	38
2.2.1.2.3 Vergleich verschiedener bicyclischen Pyridin-Phosphinit-Liganden	40
2.2.1.2.4 Einfluss der Substrat-Reinheit	41
2.2.1.2.5 Einfluss des Mesitylens.....	42
2.2.1.2.6 Zusammenfassung der Desymmetrisierung von Trimethylcyclohexadien mittels enantioselektiver Monohydrierung	43
2.2.2 Untersuchung weiterer Substrate	44
2.2.2.1 Synthese der Substrate	44
2.2.2.2 Enantioselektive Monohydrierung von 3,5- Dimethylcyclohexadien-Isomeren	46
2.2.2.2.1 Methylester	46
2.2.2.2.2 Methylether	52
2.2.2.2.3 Alkohol	56
2.2.2.2.4 Zusammenfassung der Desymmetrisierung von 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivaten mittels enantioselektiver Monohydrierung.....	61
2.2.2.3 Enantioselektive Monohydrierung von 2,6- Dimethylcyclohexadien-Isomeren	61
2.2.2.3.1 Methylether	61
2.2.2.3.2 Methylester	65
2.2.3 Zusammenfassung der Desymmetrisierung von dreifach substituierten Cyclohexadienen mittels enantioselektiver Monohydrierung.....	68
2.2.3.1 Einfluss des Substituenten	69

2.2.3.2	Einfluss des Substitutionsmusters	70
2.3	Absolutkonfiguration von 1,3,5-Trimethylcyclohex-1-en	71
2.3.1	Kristallisationsversuche von verschiedenen Hydrazonen	71
2.3.1.1	<i>p</i> -Bromphenylhydrazon des Ketoaldehyds	72
2.3.1.2	<i>p</i> -Bromphenylhydrazon der Ketosäure	73
2.3.1.3	2,4-Dinitrophenylhydrazon des Ketoaldehyds	74
2.3.2	Der 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureester – ein Öl	75
2.3.3	Überführung der Ketosäure in ein Ammoniumsalz	76
2.3.4	Der Wendepunkt – Die Überführung des Trimethylcyclohexens in ein Diol	77
2.3.4.1	Umsetzung des Ketoaldehyds mit einem Grignard-Reagenz	78
2.3.4.2	Reduktion des Ketoaldehyds mit einem geeigneten Reduktionsmittel	78
2.3.4.3	Die zum Durchbruch führende Dihydroxylierung	79
2.3.4.3.1	Mechanismus der Sharpless-Dihydroxylierung	80
2.3.4.3.2	Anwendung der Sharpless-Dihydroxylierung	81
2.3.5	Bestimmung der Absolutkonfiguration der Ozonolyseprodukte	87
2.4	Aufklärung der Relativ- und Absolutkonfiguration der 3,5-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate	88
2.4.1	Diastereoselektive Synthese von 3,5-Dimethylcyclohexenen	88
2.4.2	Auftrennung des erhaltenen Hydrierungsgemisches	90
2.4.2.1	Trennung durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	91
2.4.2.2	Trennung durch Säulenchromatographie mit AgNO ₃ -imprägniertem Kieselgel	92
2.4.3	Überführung des (3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanols in kristallisierbare Verbindungen	93
2.4.3.1	Gescheiterte Synthese eines Brosylats	94
2.4.3.2	Der <i>p</i> -Brombenzoesäureester – ein Öl	95
2.4.3.3	Der Camphansäureester – ein öliger Feststoff	95
2.4.3.4	Die Röntgenkristallstrukturanalyse von den 3,5-Dinitrobenzoesäureester	96
2.4.3.5	Der 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureester – ein Feststoff	97
2.4.4	Der Durchbruch – Die Überführung des Methylesters in das (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-Trimethylcyclohexen	98
2.4.5	Stereokonfiguration von (3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol	100
2.4.6	Absolutkonfiguration des Methylethers	101
2.5	Strukturaufklärung der 2,6-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate	102
2.5.1	Aufklärung der Relativkonfiguration	102
2.5.1.1	Diastereoselektive Synthese von 2,6-Dimethylcyclohexenen	102
2.5.1.2	Aufklärung der Relativkonfiguration der aus der asymmetrischen Monohydrierung erhaltenen 2,6-Dimethylcyclohexen-Derivate	105
2.5.2	Aufklärung der Absolutkonfiguration	107
2.5.2.1	Synthese des (2,6-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanols und Überführung in eine geeignete Verbindung zur Strukturaufklärung	107
2.5.2.1.1	Überführung in den 3,5-Dinitrobenzoesäureester	108
2.5.2.1.2	Die Röntgenkristallstrukturanalyse des 2-Brom-3,5-Dinitrobenzoesäureesters	109
2.5.2.1.3	Derivatisierung des Alkohols zu Mosher-Estern und deren NMR-Analyse	110
2.5.2.1.4	Erneute Analyse der Kristalldaten und Bestimmung der Absolutkonfiguration der 2,6-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate	112

3	Desymmetrisierung von einfach substituierten Cyclohexadienen.....	114
3.1	Synthese.....	114
3.2	Zusammenfassung der Hydrierungsergebnisse.....	115
3.2.1	Einfluss des Substituenten.....	117
3.2.2	Einfluss des Lösungsmittels.....	118
3.3	Bestimmung der Absolutkonfiguration einfach substituierter Cyclohexen-Derivate....	119
3.3.1	Untersuchung des Alkohols sowie des Ethyl- und Methylesters.....	119
3.3.2	Bestimmung der Absolutkonfiguration verschiedener Ether.....	121
3.3.3	Fazit.....	122
4	Einfluss des Substitutionsgrades auf die Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung.....	123
4.1	Konformationen von substituierten Cyclohexadienen.....	123
4.2	Der enantioselektivitätsbestimmende Schritt der Iridium-katalysierten Hydrierung....	124
4.3	Anwendung des qualitativen Selektivitätsmodells auf die Monohydrierung von dreifach substituierten Cyclohexadienen.....	125
4.4	Anwendung des qualitativen Selektivitätsmodells auf die Monohydrierung von einfach substituierten Cyclohexadienen.....	127
4.5	Analyse der Monohydrierungsprodukte der 2,6-Dimethylcyclohexadien-Derivate.....	128
4.6	Schlussfolgerung – der Einfluss des Substitutionsgrades.....	129
5	Synthese von Desoxypropionaten.....	131
5.1	Desoxypropionate und ihr natürliches Vorkommen.....	131
5.2	Stereoselektive Synthese von Desoxypropionaten in der Literatur.....	132
5.3	Anwendung der asymmetrischen Monohydrierung für die Synthese von Desoxypropionaten.....	132
5.3.1	Desoxypropionate und versuchte Synthese des (+)-Vittatalactons.....	133
5.3.1.1	Aufskalierung der Monohydrierung.....	135
5.3.1.2	Ozonolyse und Synthese anderer Desoxypropionate.....	136
5.3.1.2.1	Ketoaldehyd.....	136
5.3.1.2.2	Ketal.....	137
5.3.1.2.3	Ketosäure.....	138
5.3.1.2.4	Ketoalkohol.....	140
5.3.1.3	Wittig-Reaktion.....	141
6	Synthese und Monohydrierung von [4-Methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent- 3-en-1-yl]benzol.....	143
6.1	Synthese des Substrates.....	143
6.2	Charakterisierung der Hydrierungsprodukte.....	144
7	Zusammenfassung.....	148
8	Experimenteller Teil.....	150
8.1	General Hydrogenation Procedures.....	151
8.2	Experimental for chapter 2 and 5.....	154

8.3	Experimental for chapter 3.....	214
8.4	Experimental for chapter 6.....	218
8.5	Crystallographic data	226
9	Anhang: Ergebnisse der Masterarbeit von D. Panighetti	228
9.1.1	Ligandentestung ^[132]	228
9.1.2	Experimental for D. Panighetti's Master's Thesis ^[132]	241
10	Anhang: Hydrierung von Vinylstannanen.....	259
10.1	Experimental for chapter 10.....	264
	Abkürzungsverzeichnis.....	265
	Curriculum Vitae	268
	Eidesstattliche Versicherung	272
	Literaturverzeichnis.....	273

1 Einleitung

1.1 Chiralität

Diese Arbeit befasst sich mit der stereoselektiven Synthese von chemischen Verbindungen, die in deren Summenformel und in ihren physikalischen Eigenschaften wie Dichte, Brechungsindex, Siede- und Gefrierpunkt übereinstimmen, sich aber anhand des spezifischen Drehwerts unterscheiden lassen. Die ihnen zugrunde liegenden räumlichen Molekülstrukturen verhalten sie sich wie Bild und Spiegelbild und können nicht zur Deckung gebracht werden. Es liegt Chiralität vor und man bezeichnet die beiden sich spiegelbildlich verhaltenden Verbindungen als Enantiomere.^[1] Dieses Verhalten kann anhand der von Alanin veranschaulicht werden (Abbildung 1.1). Ein von uns tagtäglich genutztes chirales Objekt sind unsere Hände.

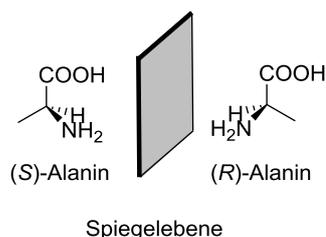


Abbildung 1.1: Räumliche Darstellung der natürlichen Aminosäure Alanin als Beispiel für eine chirale Verbindung. Links der Spiegelebene ist das (*S*)-Enantiomer gezeigt und rechts davon das entsprechende (*R*)-Enantiomer. Sie können nicht miteinander zu Deckung gebracht werden.

Zudem sind die meisten molekularen Bausteine des Lebens chiral (z.B. Aminosäuren, Proteine, DNA und Zucker). In Folge dessen sind auch viele biologische Stoffwechselwege asymmetrisch und die beiden Enantiomere einer chemischen Verbindung werden oft völlig unterschiedlich metabolisiert.^[2]

Eine bekannte chirale Verbindung aus der Geschichte ist sicherlich das Thalidomid. Es wurde in racemischer Form^{a)} in Deutschland unter dem Namen Contergan® als Schlafmittel vertrieben und auch für Schwangere zugelassen.^[3] Nicht bekannt war, dass es sich bei dem (*S*)-Enantiomer um eine teratogene Verbindung handelt und es bei der Einnahme während der Schwangerschaft zur schweren Kindesmissbildung führt.^[4] Es wurde nicht erkannt, dass es im Körper innerhalb weniger Stunden zur Racemisierung bei Einnahme von nur einem der beiden Enantiomere kommt (Schema 1.1).^[5] Dadurch stehen die beiden Enantiomere des Thalidomids unter

a) Unter einem Racemat versteht man ein Gemisch, welches die beiden Enantiomere der entsprechenden Verbindung in äquimolarer Menge enthält.

physiologischen Bedingungen schnell im Gleichgewicht. Aufgrund dessen wirkt sich in diesem besonderen Fall die Gabe des reinen (*R*)-Thalidomids analog aus, wie die des reinen (*S*)-Enantiomers.



Schema 1.1: Racemisierung von Thalidomid *in vivo*.^[5]

Heutzutage werden pharmazeutische Wirkstoffe vor deren Kommerzialisierung auf solches Verhalten hin untersucht. Zudem werden sie meist nur noch als enantiomerenreine Verbindungen auf den Markt gebracht.^[6] Es ist daher von grosser Bedeutung, dass pharmazeutische Wirkstoffe, Agrochemikalien, nutritionelle Produkte und Chemikalien in enantiomerenreiner Form hergestellt werden können. Deswegen müssen Chemiker synthetische Methoden entwickeln, welche einen hoch stereoselektiven Zugang zu chiralen Molekülen bieten und sich besten Falls durch eine hohe Atomökonomie auszeichnen.^[7]

Enantiomerenreine Verbindungen sind vereinfacht gesprochen auf drei verschiedenen Synthesewegen zugänglich. Man kann von natürlich vorkommenden, enantiomerenreinen Verbindungen des chiralen Pools ausgehen und diese chemisch verändern.^[8] Dieses chirale Reservoir, bestehend aus Aminosäuren, Kohlenhydraten, α -Hydroxysäuren, Terpenen und Alkaloiden,^[9] unterliegt der natürlichen Beschränkung und eignet sich nur für eine begrenzte Anzahl an synthetischen Fragestellungen. Alternativ kann man bei bereits synthetisierten racemischen Verbindungen eine Racemattrennung vornehmen. Hierfür existieren viele verschiedene Realisierungsmöglichkeiten. Will man eine Ausbeute von mehr als 50% erreichen, so kann das abgetrennte und unerwünschte Stereoisomer aufwendig reracemisiert und dem Prozess erneut zugeführt werden.^[10] Soll dies vermieden werden, so bietet sich anstatt dessen die asymmetrische Synthese an, die nachfolgend erläutert wird. Ihre wirtschaftliche Bedeutung trägt sicherlich zu ihrer intensiven Erforschung bei. Dies ist gerade auch wegen der zunehmenden Verknappung von Rohstoffen notwendig.

1.2 Asymmetrische Synthese

Wenn von einem achiralen Molekül ausgegangen wird: Wie lässt sich die Enantioselektivität bei der asymmetrischen Synthese chemisch hervorrufen? Die für die enantioselective Synthese notwendige chirale Information kann durch ein chirales Lösungsmittel oder durch Adsorption auf einer chiralen Oberfläche auf das Substrat übertragen werden.^[11] Meistens wird sie jedoch von einem chiralen Reagenz übermittelt, in diesem Fall spricht man von Reagenzkontrolle. Wenn der chirale Hilfsstoff (ein sogenanntes Auxiliar) während der Reaktion durch eine chemische Bindung an das Substrat gebunden wird, dann wird der stereochemische Verlauf durch dieses Auxiliar beeinflusst.^[12] Beispiele hierfür sind das Evans^[13]- und das Oppolzer^[14]-Auxiliar (Abbildung 1.2), welche beispielsweise beide in der Aldol-Reaktion eingesetzt werden. Nachteilig wirken sich bei der Auxiliar-Methode die zusätzlich erforderlichen Syntheseschritte durch Einführung, spätere Abspaltung und Abtrennung des Auxiliars vom Zielmolekül aus. Es werden zusätzlich Abfallprodukte generiert und die Atomökonomie der Synthese ist dadurch niedrig.

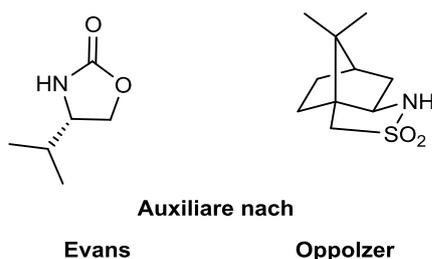


Abbildung 1.2: Beispiele für zwei verschiedene chirale Hilfsstoffe (Auxiliare) nach Evans (links) und Oppolzer (rechts) zur Einführung der chiralen Information bei der asymmetrischen Synthese.

Die chirale Information kann auch durch einen chiralen Katalysator übertragen werden, von dem nur substöchiometrische Mengen benötigt werden.^[11] Als chirale Katalysatoren kommen Enzyme, Antikörper, chirale Organokatalysatoren^[15] oder chirale Metallkomplexe^[16] infrage. Die Verwendung von chiralen Metallkomplexen ist weit verbreitet und es konnten viele Funktionalisierungen und C-C-Verknüpfungen bereits enantioselectiv durchgeführt werden (Tabelle 1.1). Die bekanntesten Reaktionen hierbei sind sicherlich die Hydrierung, die Hydroformylierung, die Isomerisierung und die Epoxidierung, welche alle auch industriell angewendet werden konnten.^{[17],[18]}

Tabelle 1.1: Beispiele für enantioselektive Reaktionen; eine Auswahl wurde aus der Literatur übernommen.^[18]

Transformation	C-C-Verknüpfung
Hydrierung	Hydroformylierung
Isomerisierung	Hydrocyanierung
Reduktion von Ketonen und Iminen	Hydrovinylierung
Hydrosilylierungen	Kreuzkupplungen
Epoxidierungen	Allylische Alkylierung
Dihydroxylierungen	Ringschlussmetathese
Aminohydroxylierung	Cyclopropanierung
C-H-Oxidation	Polymerisation

Tabelle 1.2 zeigt eine Auswahl von Produkten, die industriell mit Hilfe asymmetrischer Synthese hergestellt werden konnten. Hierbei nimmt die asymmetrische Hydrierung aufgrund ihrer häufigen Anwendung eine besondere Stellung ein. Sie zeichnet sich durch Verwendung von Wasserstoff, eines sehr simplen Reagenzes, aus und es entstehen in einem sehr atomökonomischen Prozess keine stöchiometrischen Nebenprodukte. Weitere Vorteile der asymmetrischen Hydrierung sind hohe Enantioselektivitäten, geringe Katalysatorbeladung, quantitative Ausbeuten und milde Reaktionsbedingungen.^[19] Sie soll daher näher im nachfolgenden Abschnitt besprochen werden.

Tabelle 1.2: Eine Auswahl von industriell angewandten asymmetrischen Synthesen.^[18]

Produkt	Reaktion	Katalysator	Firma
Metolachlor	Hydrierung	Ir/Xyliphos	Novartis
L-Menthol	Isomerisierung	Rh/BINAP	Tokasago
Vitamin E	Hydrierung	Ru/BINAP	Tokasago
Carbapenem	Hydrierung	Ru/tolBINAP	Tokasago
Methyldihydrojasmonat	Hydrierung	Ru/Josiphos	Firmenich
Aspartam	Hydrierung	Rh/Eniphos	Enichem/Anic
Glycidol	Epoxierung	Os/Cinchona	PPG-Sipsy
Cilastatin	Cyclopropanierung	Cu	Sumitomo
Cilazapril	Hydrierung	Ru/Biphep	Roche

1.2.1 Asymmetrische Hydrierung

Die Bedeutung der asymmetrischen Hydrierung in der organischen Synthese wurde 2001 durch Vergabe des Nobelpreises an die beiden Pioniere Knowles und Noyori unterstrichen.^{[21],[20]} Der Grundstein für die heutigen Errungenschaften in der asymmetrischen Hydrierung wurde aber schon viel früher von Wilkinson *et al.* in den 1960er Jahren durch Entwicklung des homogenen und hochwirksamen Wilkinson-Katalysators $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ gelegt.^[21] In einer davon unabhängigen Arbeit wurde dieser Katalysator auch von Coffey entdeckt.^[22] Aber erst durch Einführung von chiralen Phosphin-Liganden (DIOP^[23], DIPAMP^[24], DuPHOS^[25], BINAP^[26], etc.) in Kombination mit Rhodium- und Ruthenium-Katalysatoren gelangen auch asymmetrische Hydrierungen mit hohen Enantioselektivitäten.^{[27],[28]} Hiermit konnten Dehydroaminosäuren, Allylalkohole, Enamide, Enolester, α,β -ungesättigte Säuren, Ester und Carbamate hydriert werden. Ein bekanntes Anwendungsbeispiel ist die Synthese des Parkinsonmedikaments L-DOPA nach dem Monsanto-Verfahren, bei der eine Dehydroaminosäure-Vorstufe durch enantioselektive Hydrierung erhalten wurde.^[29] Allerdings ist das Gelingen der Hydrierung bei Verwendung von Rhodium- und Ruthenium-Katalysatoren an das Vorhandensein einer koordinierenden Einheit an der C=C Doppelbindung geknüpft. Hierbei kann es sich um funktionelle Gruppe wie einer Hydroxy- oder Carbonylgruppe handeln.^[30] Hydriert man unfunctionalisierte Olefine mit diesen Katalysatoren so findet man eine geringe Reaktivität und unbefriedigende Enantioselektivitäten vor.^[19]

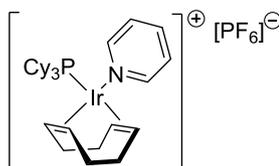
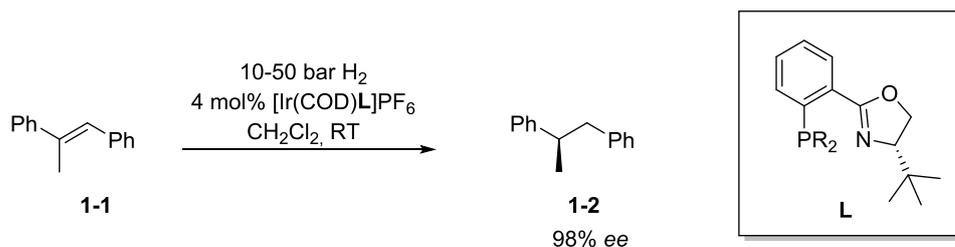


Abbildung 1.3: Crabtree-Katalysator.^[31]

Crabtree und Mitarbeiter entwickelten den achiralen Crabtree-Katalysator mit der Formel $[\text{Ir}(\text{Pyridin})(\text{PCy}_3)(\text{COD})]\text{PF}_6$ (COD = 1,5-Cyclooctadien) und waren erstmals in der Lage unfunctionalisierte tri- und tetrasubstituierte Olefine mit deutlich höherer Aktivität als mit dem wohlbekanntem Wilkinson-Katalysator zu hydrieren.^[31] 1998 konnten Pfaltz und Mitarbeiter ein Pendant des Crabtree-Katalysators für die asymmetrische Synthese etablieren. Sie nutzten ein chirales Phosphinooxazolin (PHOX)^[32] als Ligand anstatt des Tricyclohexylphosphins und des Pyridines. Durch diese Modifikationen konnte das unfunctionalisierte *E*- α -Methylstilben **1-1** mit sehr hohem Enantiomerenüberschuss (bis zu 98% *ee*) bei 10-50 bar hydriert werden.^[33]



Schema 1.2: Hydrierung des Methylstilbens **1-1** mit einem chiralen Iridium-Katalysator.^[33]

Allerdings waren die beobachteten Umsatzzahlen (TON) sehr gering. Um die beobachtete Katalysator-Deaktivierung zu vermeiden, wurden von Pfaltz und Mitarbeitern verschiedene Reaktionsbedingungen intensiv untersucht. Der Durchbruch wurde durch Ersetzen des Hexafluorophosphat-Anions (PF_6^-) mit dem sterisch anspruchsvollen, apolaren und schwach koordinierenden Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat-Anion (BAr_F^-)^[34] erreicht.^[33] Hierdurch liess sich die Katalysatorbeladung auf bis zu 0.02 mol% reduzieren.^[35]

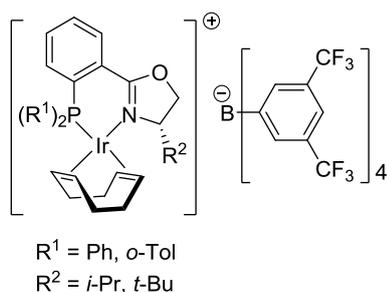


Abbildung 1.4: Das von Pfaltz *et al.* entwickelte chirale Pendant zum Crabtree-Katalysator.^[33]

In kinetischen Studien konnten Pfaltz und seine Mitarbeiter den Anioneneffekt untersuchen. Es zeigte sich, dass das Hexafluorophosphat-Anion viel stärker an den Katalysator koordiniert als das sterisch abgeschirmte BAr_F^- -Anion. Deswegen erfolgt die Olefin-Koordination an Katalysatoren mit BAr_F^- -Anion deutlich schneller als im Falle von PF_6^- . Zudem verliert bei ersteren die Katalysatordeaktivierung durch Bildung von inaktiven Iridium-Trimeren an Bedeutung.^[36] Ferner stellten Wüstenberg und Pfaltz den Crabtree-Katalysator mit BAr_F^- als Gegenion ($[\text{Ir}(\text{Pyridin})(\text{PCy}_3)(\text{COD})]\text{BAr}_F$) her. Sie fanden für diesen eine höhere Katalysatoraktivität sowie eine höhere Stabilität gegen Sauerstoff und Feuchtigkeit als beim eigentlichen Crabtree-Katalysator.^[37]

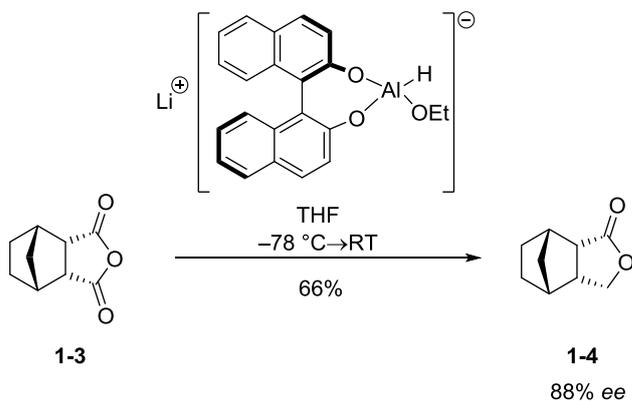
Wegen des Anionen-Effekts wird heute bei der asymmetrischen Hydrierung von unfunctionalisierten Olefinen auf die Verwendung von Iridium-Katalysatoren der Form $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}]\text{BAr}_F$ gesetzt.^[38] Über die letzten Jahre wurde eine grosse Bandbreite an chiralen P,N-, N,C- und P,O-Liganden synthetisiert und in der Hydrierung vieler verschiedener tri- und

tetrasubstituierter Olefine etabliert. An dieser Stelle wird auf Übersichtsartikel und weiterführende Publikationen verwiesen.^{[19],[38],[39],[40]}

1.2.2 Die Desymmetrisierung unter reduktiven Bedingungen

Ein sehr hilfreiches Werkzeug in der enantioselektiven Synthese ist die Desymmetrisierung. Mit ihr können ausgehend von achiralen oder *meso*-Verbindungen mehrere Stereozentren in der Zielverbindung in einem einzigen Symmetrie-brechenden Schritt eingeführt werden.^[41] Hierdurch können auf sehr effizientem und zeitsparendem Weg funktionalisierte chirale Verbindungen hergestellt werden.^[42]

Desymmetrisierungen können auf enzymatische und nicht-enzymatische Art erreicht werden,^[43] wobei hier nur auf nicht-enzymatische Methoden eingegangen wird. Für diese Arbeit waren enantioselektive Reduktionen von symmetrischen Verbindungen von besonderem Interesse; ein Übersichtsartikel zu diesem Thema wurde von Vidal-Ferran *et al.* publiziert.^[44] Beispielsweise konnte das von Noyori entwickelte BINAL-H erfolgreich für die Reduktion eines cyclischen *meso*-Anhydrids zum entsprechenden Lacton eingesetzt werden.^[45]

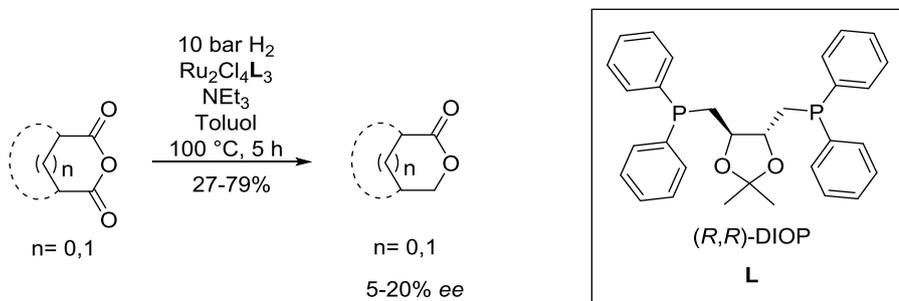


Schema 1.3: Reduktive Desymmetrisierung eines Anhydrids mit dem von Noyori erstmals hergestellten BINAL-H.^[45]

Eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Atomökonomie lässt sich durch Verwendung eines chiralen Katalysators und eines achiralen Reduktionsmittels erreichen. Dadurch kann auf ein chirales Reduktionsmittel in stöchiometrischer Menge verzichtet werden. Die Methode der Wahl ist daher die enantioselektive Hydrierung. Bis heute konnte die Desymmetrisierung durch enantioselektive Monohydrierung allerdings nur selten erfolgreich durchgeführt werden.^[46]

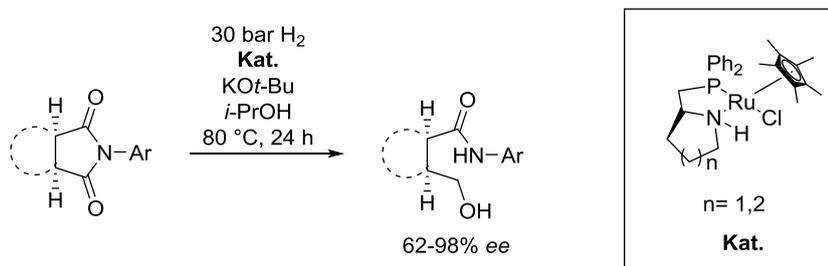
Ein sehr frühes Beispiel stammt von Ikariya *et al.* aus dem Jahr 1981 (Schema 1.4). Sie verwendeten einen Ruthenium-Komplex und (*R,R*)-DIOP als Ligand. Dadurch gelang die Desymmetrisierung cyclischer und bicyclischer Anhydride unter Bildung der entsprechenden Lactone. Es musste Toluol als Lösungsmittel verwendet werden, um eine Reaktionstemperatur

von 100 °C erreichen zu können und einen Ablauf der Reaktion zu gewährleisten.^[47] Die Anwendungsbreite der beschriebenen Reaktion ist deutlich eingeschränkt und die beobachtete Enantioselektivität ist sehr niedrig (5-20% *ee*).



Schema 1.4: Desymmetrisierung von Anhydriden mittels enantioselektiver Monohydrierung.^[47]

Im Jahr 2010 gelang die Herstellung von ω -Hydroxyamiden per enantioselektiver Monohydrierung der entsprechenden cyclischen und bicyclischen Iminen mit chiralen Ruthenium-Katalysatoren (Schema 1.5).^[48] Ikariya und Mitarbeiter konnten je nach Substrat, Enantioselektivitäten zwischen 62-98% *ee* nachweisen. Für das Gelingen der Reaktion ist allerdings das Vorhandensein eines aromatischen Restes am Imid-Stickstoff notwendig.

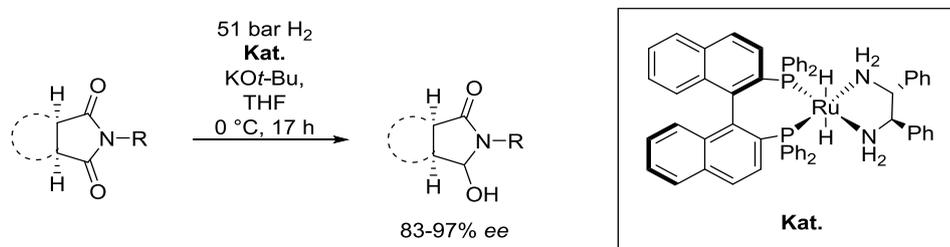


Schema 1.5: Desymmetrisierung von cyclischen Imiden durch Monohydrierung unter Bildung von ω -Hydroxyamiden.^[48]

Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen gelang es Bergens *et al.* bei der Monohydrierung von symmetrischen Imiden, die Chemoselektivität zugunsten der Hydroxylactame zu verschieben und die Bildung von ω -Hydroxyamid weitgehendst zu vermeiden (Schema 1.6).^[49] Sie verwendeten im Unterschied zu Ikariya *et al.* einen Ruthenium-Katalysator, welcher auf BINAP^{a)} beruhte. Zudem ersetzten sie *iso*-Propanol durch Tetrahydrofuran (THF), reduzierten die Reaktionstemperatur auf 0 °C und erhöhten den Druck um 20 bar. So konnten sie sehr hohe Chemoselektivitäten erreichen. Nur bei einem Substrat lag

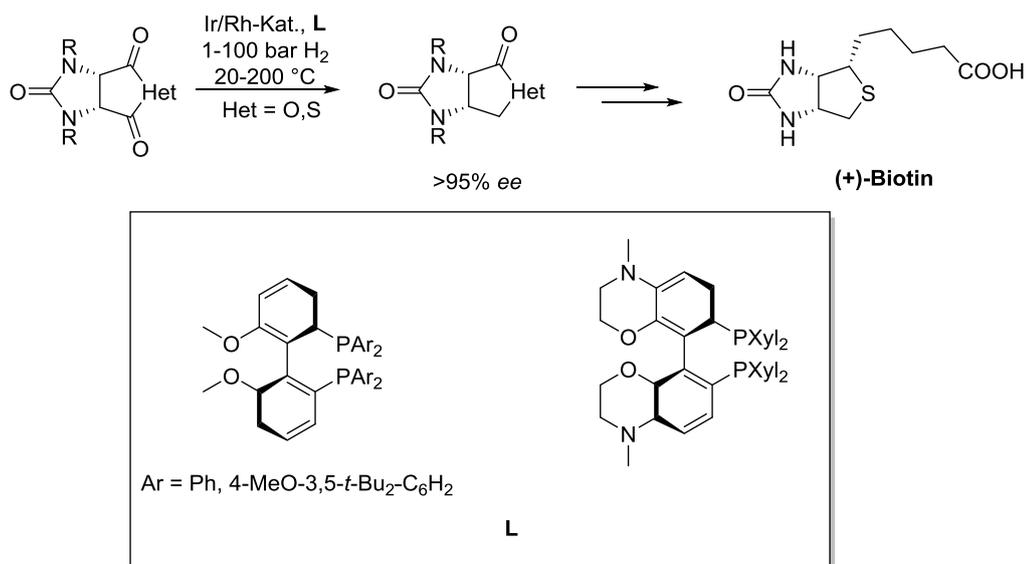
a) Bei BINAP handelt es sich um 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl.

das relative Verhältnis von Hydroxylactam zu unerwünschtem ω -Hydroxyamid bei 70:12.^{a)} Es wurden Enantioselektivitäten im Bereich von 83-97% *ee* erreicht. Mit der Ausnahme von einem Imid handelte es sich bei dem Rest am Stickstoff-Atom stets um einen aromatischen Rest, wodurch die Anwendungsbreite der Reaktion beschränkt ist.



Schema 1.6: Desymmetrisierung von Imiden durch Monohydrierung unter Bildung von Lactamen.^[49]

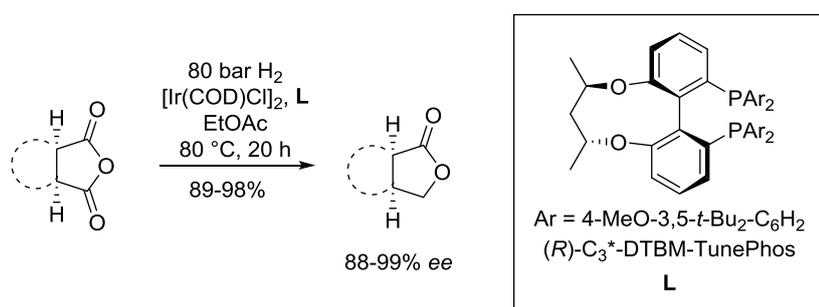
Über die Eignung der Iridium-katalysierten Hydrierung für die Desymmetrisierung von cyclischen *meso*-Anhydriden wurde zwischenzeitlich mehrmals berichtet. 2006 wurde von der DSM und der Solvias im Rahmen ihrer industriellen Synthese des (+)-Biotins ein Patent veröffentlicht, in welchem der Schlüsselschritt – nämlich die enantioselektive Monohydrierung eines *meso*-Anhydrides zu einem chiralen Lacton – mittels Iridium- bzw. Rhodiumkatalysatoren und verschiedenen atropisomeren Liganden mit >95% *ee* realisiert wurde (Schema 1.7).^[50] Sie konnten ebenfalls zeigen, dass unter den gleichen Bedingungen auch ein Thioanhydrid zum entsprechenden Thiolacton umgesetzt werden konnte.^[51]



Schema 1.7: Desymmetrisierung von Anhydriden bzw. Thioanhydriden durch Monohydrierung im Rahmen der industriellen Synthese von (+)-Biotin.^{[50],[51]}

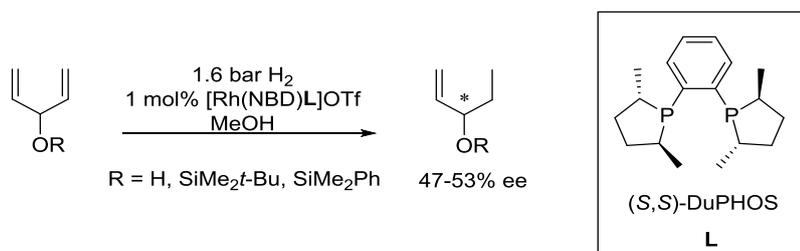
a) Worum es sich bei den restlichen 18% handelt, wurde von Bergens und Mitarbeitern nicht beschrieben.

2013 verwendeten Zhang *et al.*^[52] für die Desymmetrisierung von Anhydriden einen Abkömmling des TunePhos-Liganden (Schema 1.8), welchen sie selbst entwickelt hatten und das grössere 2,4-Pentadiol anstelle von 1,3-Propandiol als Ligandrückgrat diente.^[53] Sie testeten eine Reihe verschiedener Phosphine, bei welchen sie den aromatischen Rest am Phosphor-Atom variierten. Dabei erzielte sie mit dem 3,5-Di-*tert*-Butyl-4-methoxyphenylrest (DTBM) die höchsten Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten. Die Enantioselektivität der Reaktion ist stark substratabhängig. Je nach Substitutionsmuster und Ringgrösse des jeweils als Substrat dienenden Bi- bzw. Tricyclus konnten die entsprechenden δ -Lactone mit 80-99% *ee* hergestellt werden.



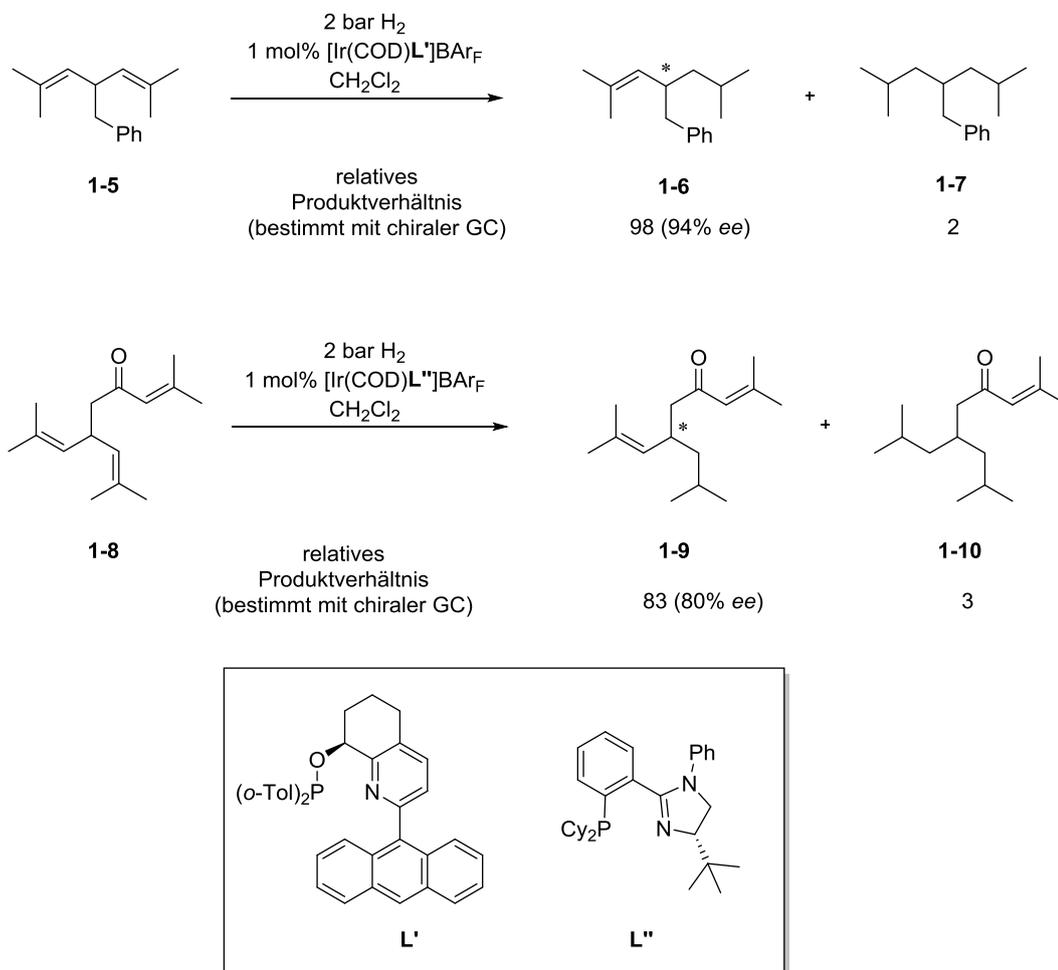
Schema 1.8: Desymmetrisierung eines Anhydrids durch Monohydrierung mit einem chiralen Iridium-Komplex.^[52]

Eine deutlich geringere Aufmerksamkeit wird bis heute der Desymmetrisierung von nicht konjugierten Dienen mittels enantioselektiver Monohydrierung geschenkt. Das einzige Beispiel, das in der Literatur beschrieben wurde, stammt von Nguyen und Brown (Schema 1.9).^[54] Sie untersuchten die Monohydrierung von Penta-1,4-dien-3-ol und dessen verschiedenen Silylderivaten unter dem Einfluss eines kationischen Rhodium-Katalysators mit Norbornadien (NBD), einem P,P-Liganden und Triflat als Gegenion (OTf). Sie testeten verschiedene chirale P,P-Liganden und beobachteten die besten Selektivitäten sowie Ausbeuten mit (*S,S*)-DuPHOS als Ligand. Allerdings konnten von ihnen nur geringe Enantioselektivitäten (47-53% *ee*) erzielt werden.



Schema 1.9: Desymmetrisierung eines Dienes durch Monohydrierung mit einem Rhodium-Katalysator.^[54]

Mit bisher unveröffentlichten Ergebnissen konnte Eileen Jackson aus der Gruppe Pfaltz darlegen, dass sich Iridium-Katalysatoren der Form $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}]\text{BAR}_F$ besser als die zuvor beschriebenen Rhodium-Katalysatoren für die Monohydrierung von symmetrischen 1,4-Dienen eignen (Schema 1.10).^[55]



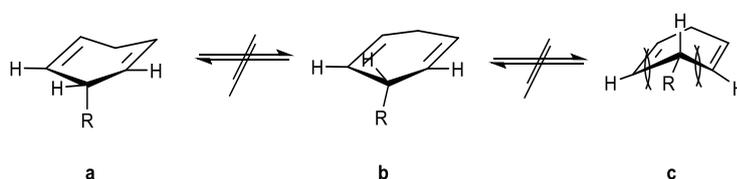
Schema 1.10: Desymmetrisierung von verschiedenen substituierten Hepta-2,5-dienen durch enantioselektive Monohydrierung nach Jackson.^[55]

In optimierten Experimenten konnte ausgehend von dem Dien **1-5** das Olefin **1-6** mit hoher Enantioselektivität (94% ee) hergestellt werden. Das Dihydrierungsprodukt **1-7**^{a)} spielte erstaunlicherweise nur eine untergeordnete Rolle und es wurde eine hohe Chemo­selektivität (**1-6/1-7** bzw. mono/di = 98:2) erreicht. Von Jackson konnte ausserdem nachgewiesen werden, dass sich Iridium-Komplexe auch für die enantio­selektive Monohydrierung des Enons **1-8** eignen. Das Monohydrierungsprodukt **1-9** entstand als Haupt­produkt mit 80% ee (Schema 1.10).

a) Produkte wie das [4-Methyl-2-(2-methylpropyl)pentyl]benzol (**1-7**), bei welchem beide Doppelbindungen vollständig hydriert wurden, werden fortan vereinfacht als Dihydrierungs­produkte bezeichnet.

Hingegen wurde die Desymmetrisierung von cyclischen Dienen mittels enantioselektiver Monohydrierung in der Literatur noch nicht beschrieben. In verschiedenen Übersichtsartikeln wurden lediglich berichtet, dass sich cyclischen Diene durch andere Transformationen desymmetrisieren lassen.^[56] Besondere Aufmerksamkeit fanden hierbei substituierte Cyclohexadiene.^{[57],[58]}

Cyclohexa-1,4-diene weisen eine interessante Struktur auf und zeichnen sich durch eine grosse Rigidität aus. Über das unsubstituierte Cyclohexa-1,4-dien (Schema 1.11, **b**) wurde herausgefunden, dass es bevorzugt in planarer Konformation auftritt.^[59] Im Gegensatz lassen computer-gestützte Studien^[60] und experimentelle NMR-Untersuchungen^[61] (via Kern-Overhauser-Effekt) darauf schliessen, dass 1-substituierte 1,4-Dihydrobenzole eine Boot-Konformation annehmen (Schema 1.11, **a** und **c**).

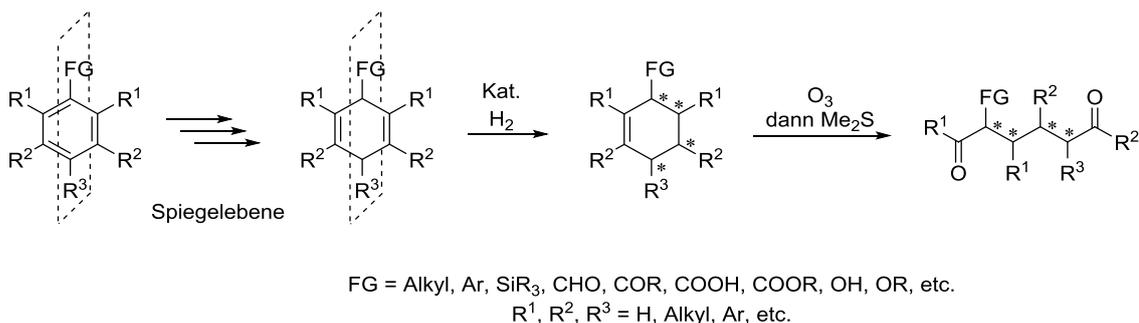


Schema 1.11: Die nicht planare Konformation von 1-substituierten 1,4-Dihydrobenzolen. Der Substituent nimmt bevorzugt die pseudoaxiale Position ein (**a**). Zum Vergleich ist die pseudoäquatoriale Position dargestellt (**c**). Für R = H ist eine planare Konformation (**b**) bevorzugt.^[60]

Empirische Kraftfeld-Berechnungen belegen, dass ein Gleichgewicht zwischen den beiden Boot-Konformeren **a** und **c** ausgeschlossen werden kann.^[60] Es wurde nur ein Energieminimum gefunden, nämlich das für die Boot-Konformation mit dem Substituent R in pseudoaxialer Position (Konformer **a**).^[60] Hierdurch können *peri*-Wechselwirkungen zwischen dem Substituent R und den benachbarten Vinylprotonen vermieden werden, welche bei einem pseudoäquatorial-ständigen Substituent R auftreten würden (Konformer **c**).^[60]

1.3 Ziel dieser Arbeit

Da substituierte Cyclohexa-1,4-diene eine hohe konformative Rigidität aufweisen, könnten sie für die Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung eine noch attraktivere Substratklasse sein, als es die acyclischen und weniger rigiden 1,4-Diene sind. Bis *dato* konnte dies durch keine Beispiele in der Literatur belegt werden. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, diese Hypothese systematisch zu untersuchen.



Schema 1.12: Synthese und Desymmetrisierung von substituierten Cyclohexa-1,4-dienen.

Zunächst sollte ein geeignetes Modellsubstrat gefunden werden, anhand dessen versucht werden konnte, ob sich eine solche Fragestellung mit substituierten Cyclohexa-1,4-dienen bewerkstelligen lassen würde. Aufgrund der Eignung von Iridium-Katalysatoren der Form [Ir(COD)L]BAr_F für die Hydrierung von vollständig Alkyl-substituierten Olefinen^[19] sollten diese als erstes für die Monohydrierung von Cyclohexa-1,4-dienen getestet werden. Falls nötig, sollten auch andere Übergangsmetalle wie Ruthenium oder Rhodium ausprobiert werden.

Nach der Synthese weiterer Substrate sollte die Anwendungsbreite der Methode in Hinblick auf Substituenteneinfluss und Substitutionsmuster betrachtet werden. Zudem sollte versucht werden, in weit sich die verbleibende Doppelbindung für weitere Funktionalisierungen (z.B. Ozonolyse, Epoxidierung, Aminohydroxylierung und Dihydroxylierung) eignet. Mit der vorgestellten Methode könnte ein enantioselektiver und atomökonomischer Zugang zu Produkten mit bis zu vier Stereozentren geschaffen werden.

2 Desymmetrisierung von höher substituierten Cyclohexadienen

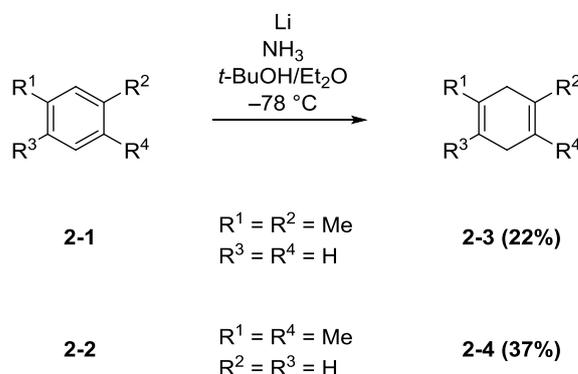
In diesem Kapitel wird die enantioselektive Monohydrierung von symmetrischen, höher substituierten Cyclohexadienen mit Iridium-Komplexen besprochen. Zunächst wurden zweifach substituierte Cyclohexadiene betrachtet (Kapitel 2.1). Anschließend wurden die dreifach substituierten Cyclohexadiene näher untersucht (Kapitel 2.2).

2.1 Zweifach substituierte Cyclohexadiene

Als geeignet für eine erste Untersuchung erschienen symmetrische, zweifach substituierte Cyclohexadiene. Bei geeignetem Substitutionsmuster hätten solche Systeme den Vorteil, dass es bei der Monohydrierung zur Bildung von nur einem Stereozentrum kommen würde. Somit würden von den geformten Cyclohexenen keine *cis*- und *trans*-Stereoisomere sondern nur Enantiomere entstehen (siehe Schema 2.3). Dies würde die chirale Analyse mittels Gaschromatographie (GC) unter Verwendung von Säulen mit chiralen stationären Phasen deutlich erleichtern.

2.1.1 Synthese von zweifach substituierter Cyclohexa-1,4-dienen

Substituierte Cyclohexa-1,4-diene lassen sich beispielsweise mit der bekannten Birch-Reduktion herstellen.^[62] Dazu wurden die kommerziell erhältlichen *m*- und *p*-Xylole unter Verwendung von Lithium reduziert (Schema 2.1).



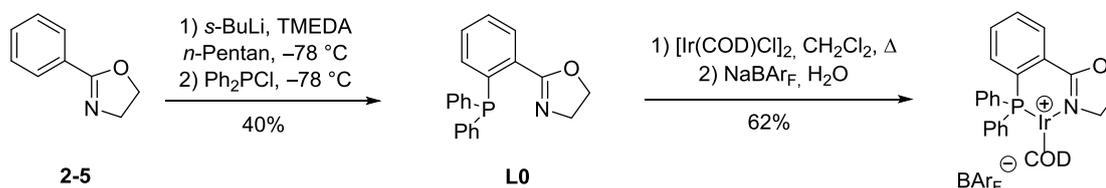
Schema 2.1: Birch-Reduktion von *m*-Xylol und *p*-Xylol.

Die in der Literatur^[63] beschriebenen Birch-Reduktionen der beiden Xylole **2-1** und **2-2** konnte ohne Probleme wiederholt werden. Lediglich die Ausbeute (22%) war bei der Reduktion des *m*-

Xylols **2-1** niedriger als in der Literatur berichtet. Dies lag an der Entstehung eines unerwünschten Regioisomers und Produktverlusten bei der destillativen Reinigung. Beim *p*-Xylol **2-2** kam es nicht zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte, trotzdem war die Ausbeute wegen Flüchtigkeit des Produkts mit 37% sehr niedrig. Mit den beiden Substraten **2-3** und **2-4** in Händen konnte dann mit der Untersuchung der Monohydrierung begonnen werden.

2.1.2 Erste Monohydrierungsversuche

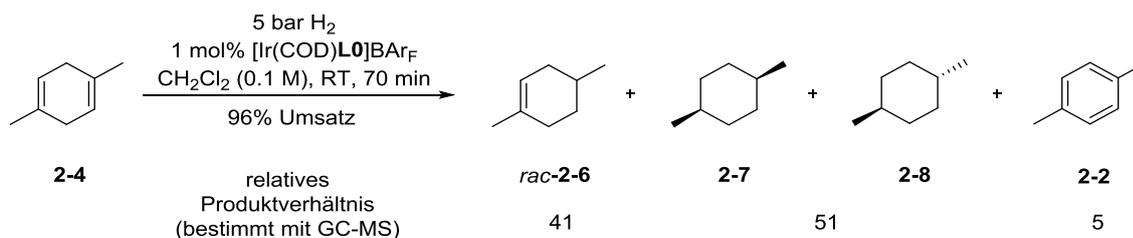
Als ideal für eine erste Testreihe erschien ein etwas weniger aktiver Iridium-Komplex mit einem achiralen PHOX-Liganden **L0** (Schema 2.2). Dieser wurde erstmals von Bettina Wüstenberger hergestellt und im Rahmen dieser Arbeit erneut synthetisiert.^[37]



Schema 2.2: Synthese des Iridium-Komplexes mit dem achiralen PHOX-Liganden **L0** ausgehend von Phenylloxazolin **2-5**.

Die Synthese wurde mit dem kommerziell erhältlichen 2-Phenyl-2-oxazolin **2-5** begonnen, das mit *n*-Butyllithium und *N,N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) in *ortho*-Position lithiiert wurde. Zum Lithiumorganyl wurde Diphenylphosphinchlorid gegeben, woraufhin der Ligand **L0** isoliert wurde. Nach der Reinigung wurde er durch Rühren in Dichlormethan unter Rückfluss mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ komplexiert. Die Komplex-Synthese wurde durch Zugabe von Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat (NaBAR_F) und dem Austausch des Chlorid- durch das BAR_F -Anions abgeschlossen.

Dann wurde 1,4-Dimethylcyclohexa-1,4-dien (**2-4**) mit dem achiralen Iridium-Komplex $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L0}]\text{BAR}_F$ in Dichlormethan bei Raumtemperatur hydriert (Schema 2.3). Der Analyse mittels Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS) zufolge ergab eine Hydrierzeit von 70 min einen Umsatz von 96%; nach nur 30 minütiger Hydrierzeit war der Umsatz deutlich geringer.

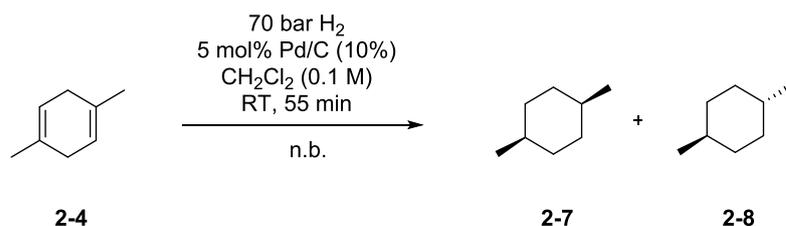


Schema 2.3: Hydrierung von 1,4-Dimethylcyclohexadien **2-4**. Der Umsatz und das relative Produktverhältnis wurden näherungsweise mittels GC-MS bestimmt.

Das Monohydrierungsprodukt *rac*-**2-6** konnte neben den beiden Cyclohexanen **2-7** und **2-8** und etwas Rearomatisierungsprodukt **2-2** gefunden werden. Dieses erfreuliche Resultat zeigte, dass die gewünschte Monohydrierung eines Cyclohexadiens mit Iridium-Komplexen bewerkstelligt werden kann. Das Vorliegen von **2-2** erstaunte nicht, denn es ist bekannt, dass Palladium auf Aktivkohle die Fähigkeit hat, Alicyclen zu den entsprechenden Aromaten zu dehydrieren.^[64]

Zunächst musste eine geeignete Analysemethode für die *ee*-Bestimmung gefunden werden, danach galt es zu untersuchen, welche chiralen Iridium-Komplexe sich für die asymmetrische Monohydrierung eignen. Bei den Hydrierungsprodukten handelte es sich durchwegs um sehr flüchtige Verbindungen, sodass sich die Gaschromatographie als Analysemethode anbot. Für die Trennung chiraler Molekül setzt man Säulen mit chiralen stationären Phasen (z.B. mit modifizierten Cyclodextrinen) ein.^[65] Die von der Gruppe Pfaltz betriebenen Gaschromatographen (GC) arbeiten mit Flammenionisationsdetektoren (FID)^[66]. Es handelt sich also um eine Relativmethode. Wird eine Produktmischung wie diejenige, die durch Hydrierung von 1,4-Dimethylcyclohexadien **2-4** erhalten wird, einer solchen CG-Untersuchung unterzogen, muss jede in der Mischung vorkommende Verbindung als Referenzprobe zur Verfügung stehen. Durch separate Injektion der Referenzproben bei gleichen Trennbedingungen und Vergleich der Retentionszeiten erhält man eine Zuordnung der Peaks des Chromatogramms.

Daher wurde neben dem Substrat **2-4** auch der Aromat **2-2** eingespritzt. Durch Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle wurde eine Referenzprobe der beiden Cyclohexane **2-7** und **2-8** hergestellt (Schema 2.4) und mittels GC analysiert. Trotz Variation des Druckes des Trägergases, der Verwendung von diversen chiralen Säulen sowie verschiedener Probenkonzentrationen gelang es nicht, das Racemat *rac*-**2-6** und eines der beiden Dimethylcyclohexane voneinander zu trennen. Für eine erfolgreiche Trennung im Gaschromatogramm ist meist entscheidend, dass das Temperaturprogramm des Säulenofens an die Proben angepasst werden kann; das war wegen der niedrigen Siedepunkte der Produkte hier nicht möglich.



Schema 2.4: Vollhydrierung von 1,4-Dimethylcyclohexadien **2-4** ohne Bestimmung der Ausbeute.

Entsprechende Hydrierungsexperimente wurden auch mit 1,5-Dimethylcyclohexa-1,4-dien (**2-3**) wiederholt. Auch hier konnte aufgrund des ähnlichen Retentionsverhaltens und des niedrigen Siedepunkts der Produkte keine Trennung zwischen Mono- und Dihydrierungsprodukten mittels GC an chiraler stationärer Phase realisiert werden. Als Konsequenz wurden für die folgenden Untersuchungen Substrate mit einem höheren Substitutionsgrad ausgewählt.

2.2 Dreifach substituierte Cyclohexadiene

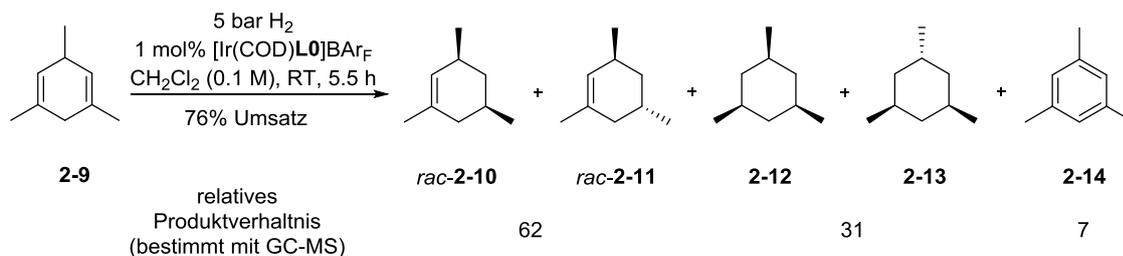
Die Untersuchung von dreifach substituierten Cyclohexadienen begann mit dem 1,3,5-Trimethylcyclohexadien **2-9** (Kapitel 2.2.1). Danach folgte die Synthese weiterer Substrate und die Betrachtung der Anwendungsbreite der asymmetrischen Monohydrierung (Kapitel 2.2.1.1).

2.2.1 Trimethylcyclohexadien

Aufgrund der oben beschriebenen Probleme bei der GC-Analyse an chiraler Phase wählte man das dreifach substituierte 1,3,5-Trimethylcyclohexa-1,4-dien (**2-9**) als neues Modellsubstrat aus. Die Verbindung bot sich aus mehreren Gründen an. Zum einen konnte sie kommerziell erworben werden, dadurch wurde keine Zeit für die Synthese verloren. Zum anderen geht üblicherweise mit höherem Molekulargewicht auch ein höherer Siedepunkt einher, so dass bei der Variation der GC-Trennbedingungen ein grösserer Spielraum zur Verfügung stand. Zudem ist die diastereoselektive Synthese der potentiellen Monohydrierungsprodukte literaturbekannt.

2.2.1.1 Hydrierung mit dem achiralen [Ir(COD)L0]BAR_F

Bevor die asymmetrische Monohydrierung und die Testung geeigneter chiraler Liganden unternommen werden konnte, wurde das 1,3,5-Trimethylcyclohexadien **2-9** mit einem achiralen Katalysator hydriert; daraus wurden dessen Hydrierungsprodukte in racemischer Form erhalten. Für diese Produktmischung konnten geeignete Trennbedingungen für die GC-Analyse an chiraler Phase entwickelt werden. Als geeignet erwies sich die Verwendung des achiralen Iridium-Komplex [Ir(COD)L0]BAR_F in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Die Reaktionszeit wurde von anfänglichen 30 min auf fünfeinhalb Stunden gesteigert, bis ein akzeptabler Umsatz (76%) erreicht wurde (Schema 2.5).

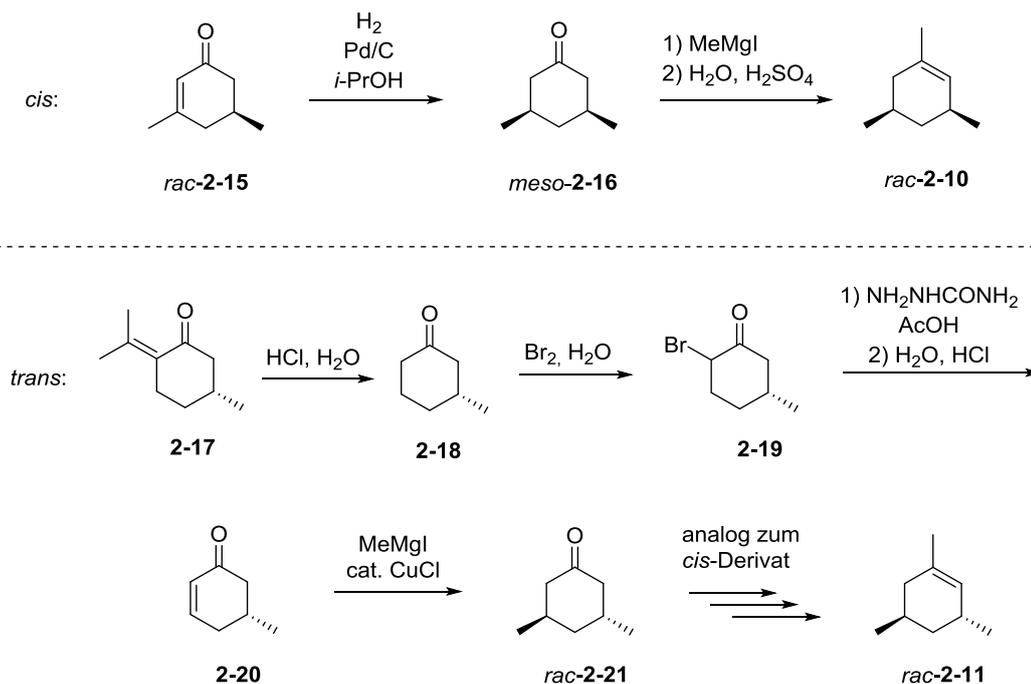


Schema 2.5: Hydrierung von 1,3,5-Trimethylcyclohexadien **2-9**. Der Umsatz und das relative Produktverhältnis wurden näherungsweise mittels GC-MS bestimmt.

Man konnte mit einer Betrachtung mittels GC-MS feststellen, dass sowohl beide diastereomeren Trimethylcyclohexene (*rac*-**2-10** und *rac*-**2-11**) als auch beide diastereomeren Trimethylcyclohexane (**2-12** und **2-13**) vorhanden waren. Zudem wurde Mesitylen (**2-14**) nachgewiesen, wie sich später zeigte, war dieses bereits im Edukt enthalten. Eine genauere Zuordnung der verschiedenen Diastereomere war aufgrund der komplexen Signalüberlagerung im Protonenspektrum nicht möglich; deswegen entschloss man sich zu diesem Zeitpunkt zur diastereoselektiven Synthese des *cis*-Trimethylcyclohexens *rac*-**2-10**. Die Synthese wird im nachfolgenden Abschnitt näher besprochen.

2.2.1.1.1 Diastereoselektive Synthese des *cis*-Trimethylcyclohexens

Krapcho und Bothner-By synthetisierten erstmals das *cis*-1,3,5-Trimethylcyclohex-1-en (*rac*-**2-10**) diastereoselektiv in drei Stufen, wobei sie von 3,5-Dimethylcyclohex-2-enon *rac*-**2-15** ausgingen; experimentelle Details veröffentlichten sie allerdings nicht.^[67] Sie unterzogen das Cyclohexenon *rac*-**2-15** einer Hydrierung. Nach einer Grignard-Reaktion und einer Eliminierung von Wasser erhielten sie das gewünschte Produkt *rac*-**2-10** (Schema 2.6). Die Synthese des *trans*-Isomers *rac*-**2-11**, ausgehend vom kommerziell erhältlichen (+)-Pulegon **2-17**, wäre deutlich zeitaufwendiger gewesen (sieben Stufen; von **2-17** zu *rac*-**2-20**,^[68] und *rac*-**2-20** zu *rac*-**2-21**,^[69] Schema 2.6).



Schema 2.6: Diastereoselektive Synthese des *cis*- und *trans*-Trimethylcyclohexen (**rac-2-10** und **rac-2-11**).

Robinson *et al.* waren die ersten, welche die Hydrierung von **rac-2-15** unter Einfluss von Palladium auf Aktivkohle als Katalysator im alkoholischen Medium untersuchten. Sie beobachteten einen prädominanten *cis*-1,2-Addition an der C=C Doppelbindung von **rac-2-15** unter Bildung des *cis*-Ketons **2-16**. Als Grund für diese Selektivität schlugen die Autoren einen Übergangszustand vor, bei welchem sie von einer sesselartigen Konformation des Rings mit der Methylgruppe am C5-Atom in equatorial Position ausgingen (Abbildung 2.1).^[70]

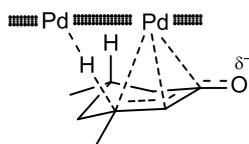
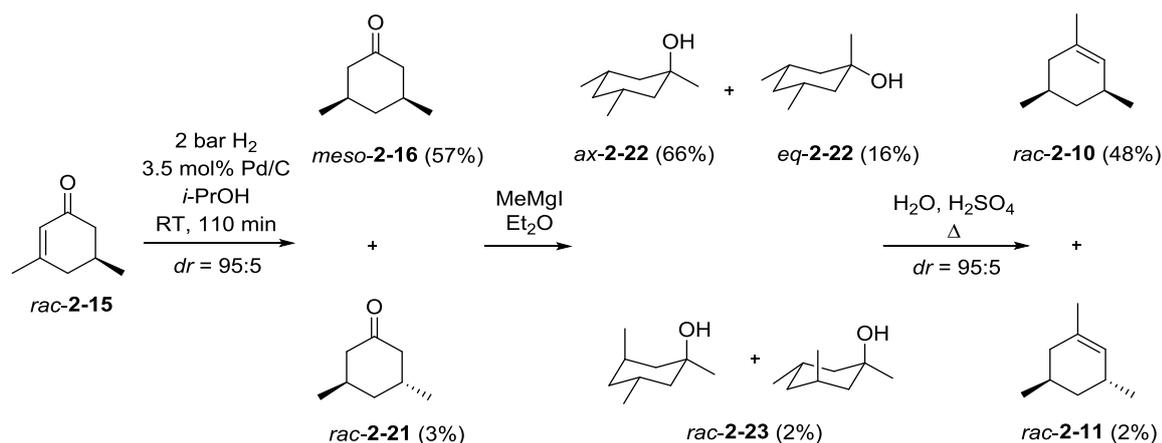


Abbildung 2.1: Postulierter Übergangszustand der Pd-katalysierten Hydrierung von **rac-2-15** zu **2-16**.^[70]

Die von Robinson beschriebene Reduktion von **rac-2-15** wurde für die hier vorgestellten Untersuchungen unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt.^[71] Das 3,5-Dimethylcyclohexan-1-on wurde mit 60% Gesamtausbeute erhalten. Laut GC-MS handelte es sich um ein Gemisch der Isomeren **meso-2-16** und **rac-2-21** mit einem Diastereomerenverhältnis von 95:5 (Schema 2.7).



Schema 2.7: Isolierten Intermediate der diastereoselektiven Synthese des *cis*-Trimethylcyclohexens **rac-2-10**.

Die Zusammensetzung des Stereoisomerengemisches konnte mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestätigt werden. Per ^{13}C -NMR konnte gezeigt werden, dass das *cis*-Stereoisomer **2-16** den Hauptbestandteil der Produktmischung ausmachte. Abbildung 2.2 zeigt die chemischen Verschiebungen von *meso-2-16* und *rac-2-21*, wie sie in der Literatur^[72] angegeben werden; sie werden denen gegenüber gestellt, die bei den hier vorgestellten Synthesen gefunden wurden.

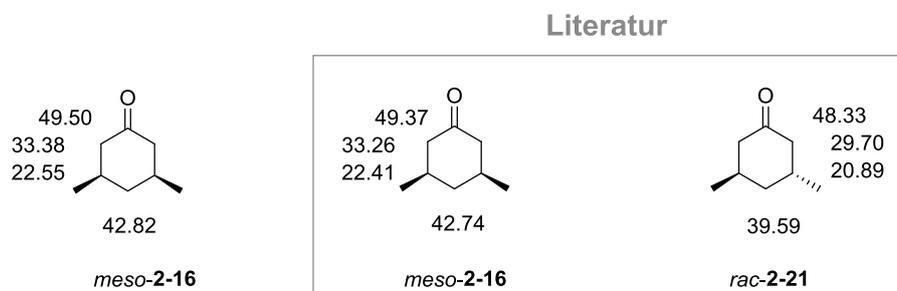


Abbildung 2.2: ^{13}C -NMR Verschiebungen der *cis*- und *trans*-3,5-Dimethylcyclohexanone (**2-16** zu **2-21**) in ppm aus der Literatur (aufgenommen bei 23 MHz).^[72] Die in dieser Arbeit beobachteten chemischen Verschiebungen der *cis*-Verbindung **2-16** sind links dargestellt (aufgenommen bei 101 MHz).

In der Literatur erfolgt die Trennung der beiden Diastereoisomeren *meso-2-16* und *rac-2-21* durch wiederholende Umkristallisation der entsprechenden Oxime^[73] bzw. der Semicarbazone^[68]; das ist ein relativ zweitaufwendiges Verfahren. Stattdessen wurde hier die Synthese zur Zielverbindung **rac-2-10** bei Vorhandensein von **rac-2-11** mit dem akzeptablen Diastereomerenverhältnis von 95:5 durchgeführt. Für diese Wahl gab es zwei Gründe: Erstens stand nach der Hydrierung von **rac-2-15** nur eine begrenzte Menge an Keton zur Verfügung. Zweitens sollte im besten Fall eine Mischung, bestehend aus **rac-2-10** und **rac-2-11**, erhalten

werden, beide Verbindungen könnten gleichzeitig mittels GC charakterisiert und anhand des relativen Verhältnisses von 95:5 unterschieden werden.

Die Mischung der 3,5-Dimethylcyclohexan-1-one wurde mit Methylmagnesiumiodid unter Bildung der Cyclohexanole **2-22** und **2-23** behandelt. Die Durchführung der Reaktion erfolgte entsprechend der Vorgaben in der Literatur.^[74] Die Produkte *ax*-**2-22** und *eq*-**2-22** resultierten aus der Addition des Grignard-Reagenzes an das *cis*-Keton **2-16** und konnten per Säulenchromatographie getrennt werden. Die Trennung war möglich, weil *ax*-**2-22** im Vergleich zu seinem Isomer *eq*-**2-22** wegen seiner axialen Hydroxygruppe eine verminderte Tendenz zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit der stationären Phase aufwies und schneller eluierte. Das entsprechende Verhalten wurde schon für ähnliche Verbindungen beobachtet.^[75] Allerdings gelang die Trennung von *ax*-**2-22** und *rac*-**2-23** nicht. Letzteres stammte von der Grignard-Addition an das *trans*-Keton *rac*-**2-21**.

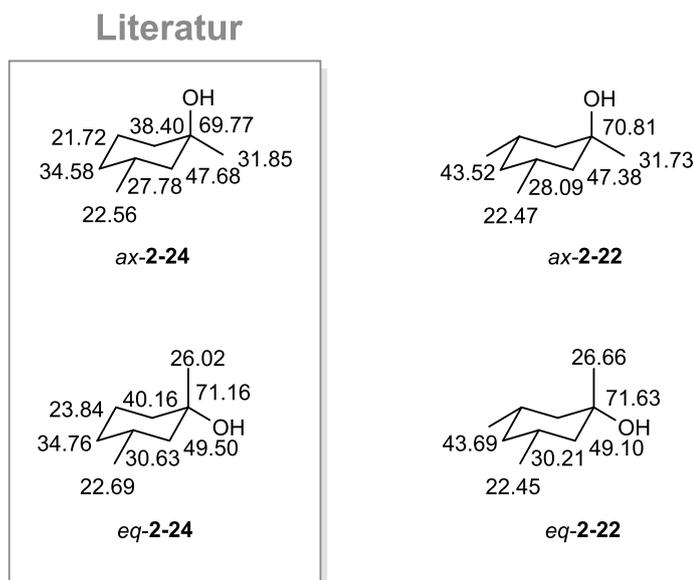


Abbildung 2.3: Links zu sehen sind die ^{13}C -NMR Verschiebungen von *ax*-**2-24** und *eq*-**2-24** in ppm publiziert von Senda *et al.* (aufgenommen bei 25 MHz).^[76] Zum Vergleich sind rechts die Verschiebungen von *ax*-**2-22** und *eq*-**2-22** dargestellt (aufgenommen bei 101 MHz).

Die Charakterisierung der beiden Verbindungen *ax*-**2-22** und *eq*-**2-22** basierte auf einem Vergleich von NMR-Daten, die von Senda *et al.* publiziert wurden. Die Autoren untersuchten die ^{13}C -NMR Spektren von Stereoisomeren eines verwandten Dimethylcyclohexanols (*ax*-**2-24** und *eq*-**2-24**).

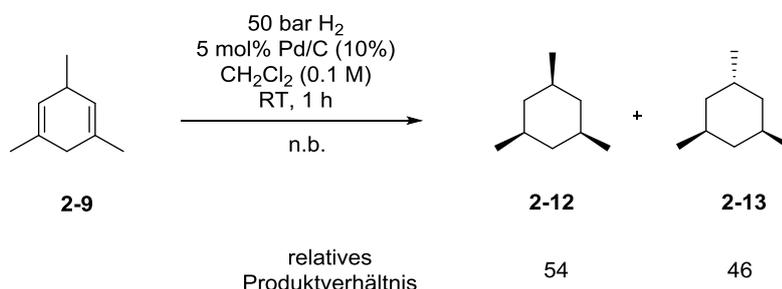
Sie beobachteten, dass in einem Cyclohexanolring die chemische Verschiebung eines Kohlenstoffatoms (*C-1*) mehr im Tieffeld erscheint, wenn es eine equatoriale Hydroxygruppe vorweist als im Vergleich zu seinem Isomer mit axialen Hydroxygruppe. Hingegen wurde von ihnen das Signal einer axialen Methylgruppe am Kohlenstoffatom *C-1* mehr im Hochfeld

beobachtet als das einer equatorialen Methylgruppe. Sie gingen davon aus, dass diese Hochfeldverschiebung von einer *gauche*-Wechselwirkung zwischen der axialen Methylgruppe und Kohlenstoffatom C-3 hervorgerufen wurde (γ -Effekt).^[76]

In Abbildung 2.3 werden die chemischen Verschiebungen der ¹³C-NMR Spektren der von Senda^[76] *et al.* veröffentlichten 1,3-Dimethylcyclohexanolen *ax*-**2-24** und *eq*-**2-24** mit denen der in dieser Arbeit isolierten 1,3,5-Trimethylcyclohexanole *ax*-**2-22** und *eq*-**2-22** verglichen. Tatsächlich zeigten *ax*-**2-22** und *eq*-**2-22** das gleiche Verhalten wie es von den Autoren beschrieben wurde. Daher konnten *ax*-**2-22** und *eq*-**2-22** anhand der ¹³C-NMR Spektren unterschieden werden.

Im letzten Syntheseschritt wurde die Mischung der Cyclohexanole **2-22** und **2-23** in 10%iger Schwefelsäure für 24 h refluxiert (Schema 2.7). Nach der Destillation lag eine Mischung beider Olefine *rac*-**2-10** und *rac*-**2-11** mit einer Ausbeute von 52% vor, wobei das Verhältnis von *rac*-**2-10** zu *rac*-**2-11** unverändert 95:5 betrug.

2.2.1.1.2 Synthese der Dihydrierungsprodukte



Schema 2.8: Vollhydrierung von 1,3,5-Trimethylcyclohexadien **2-9** ohne Bestimmung der Ausbeute (n.b.). Das relative Produktverhältnis wurde mit ¹H-NMR bestimmt.

Weiterhin bedurfte es noch der Synthese von Referenzproben der Dihydrierungsprodukte **2-12** und **2-13**. Dazu wurde 1,3,5-Trimethylcyclohexadien **2-9** mit Palladium auf Aktivkohle in Dichlormethan hydriert. Wegen der Flüchtigkeit wurde das Lösungsmittel nicht vollständig entfernt und auf eine Bestimmung der Ausbeute verzichtet. Per ¹H-NMR konnte das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Trimethylcyclohexan auf 53:47 bestimmt werden.

2.2.1.1.3 Analyse des Gaschromatogramms

Zuletzt wurden die Proben der Olefinmischung (*rac*-**2-10** und *rac*-**2-11**, *dr* = 95:5) ebenso wie die der Trimethylcyclohexanmischung (**2-12** und **2-13**, *dr* = 54:46) mittels GC an chiraler Phase analysiert. Dank der Diastereomerenverhältnisse war die Peakzuordnung offensichtlich. Mithilfe der hier beschriebenen Vorgehensweise gelang also die Analyse des komplexen

Chromatogramms (Abbildung 2.4), das aus der Hydrierung des 1,3,5-Trimethylcyclohexadiens **2-9** entstand (Schema 2.5).

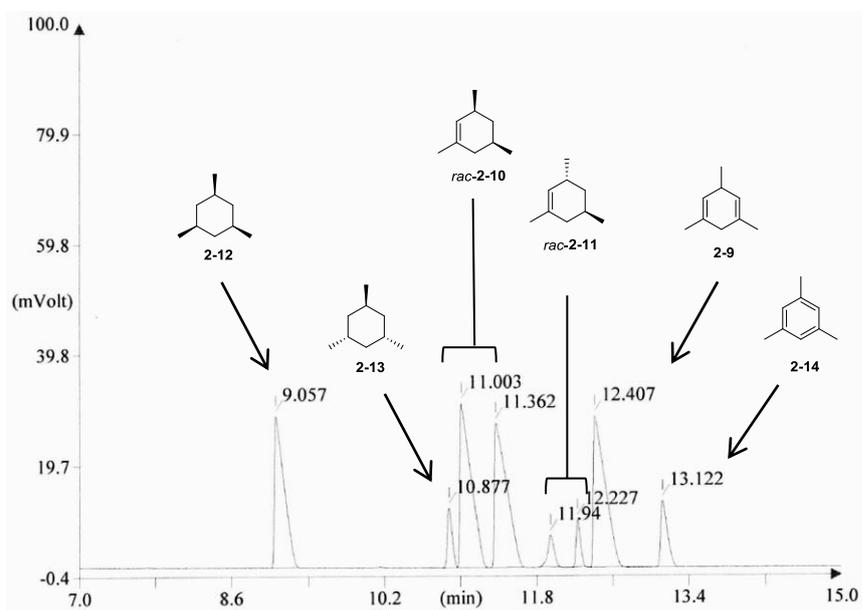


Abbildung 2.4: Gaschromatogramm der Rohproduktmischung der Monohydrierung von 1,3,5-Trimethylcyclohexadien **2-9** mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L0}]\text{BAR}_F$, welches auf einer GC mit chiraler stationärer Phase erhalten wurde.

Nachdem die Entwicklung einer Analysemethode für die Mischung der Hydrierungsprodukte von **2-9** gelungen war, konnte mit der Untersuchung geeigneter chiraler Iridium-Komplexe begonnen werden.

2.2.1.2 Enantioselektive Monohydrierung

Bei der asymmetrischen Monohydrierung wurden chirale Iridium-Komplexe der Form $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}]\text{BAR}_F$ eingesetzt; die verwendeten Liganden sind in Abbildung 2.5 dargestellt. Begonnen wurde zunächst mit einer Auswahl von verschiedenen P,N-Liganden^[77], welche üblicherweise im Arbeitskreis Pfaltz bei der Untersuchung neuer Substrate eingesetzt werden. Hierzu zählen PHOX^{[33],[78]}- (**L1** bzw. **L2**), SimplePHOX^[79]- (**L7** bzw. **L8**), NeoPHOX^[80]- (**L9** bzw. **L10**), PHIM^[81]- (**L11** bzw. **L12**), ThreoPHOX^[82]- (**L13** bzw. **L14**) und bicyclische Pyridin-Phosphinit^{[83],[84]}-Liganden (**L3-L6**). Daneben werden auch C,N-Liganden (**L15** bzw. **L16**) verwendet, die erst in jüngster Zeit von A. Schumacher und M. Bernasconi im Arbeitskreis Pfaltz entwickelt wurden^[40] und die ein N-heterocyclisches Carben (NHC)^[85] enthalten.

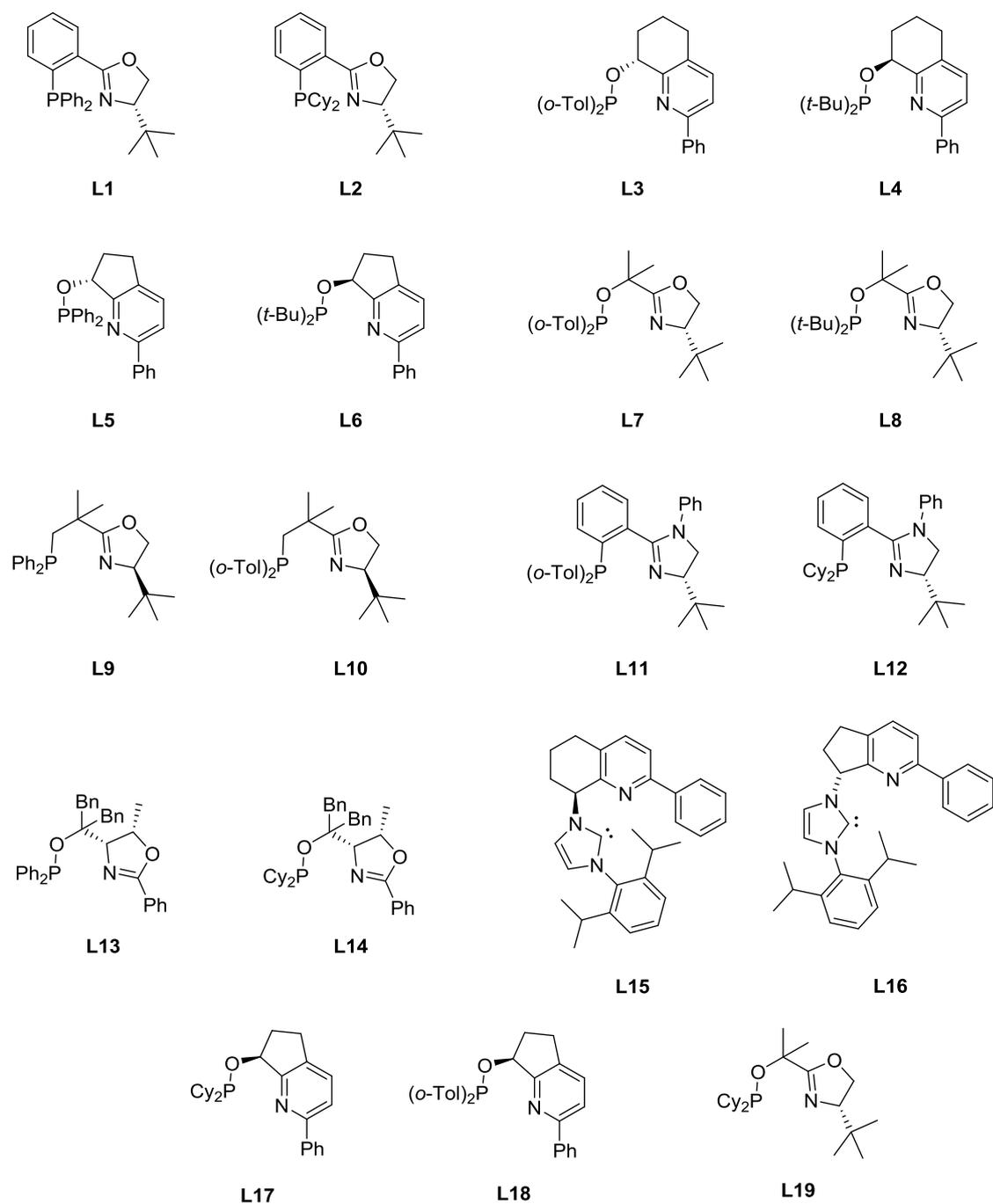


Abbildung 2.5: Verwendete Liganden für Iridium-Komplexe der Form [Ir(COD)L]BAR_F in der Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung.

2.2.1.2.1 Erste Testung von chiralen Iridium-Katalysatoren

In Vorversuchen wurden Reaktionsbedingungen gefunden, welche als besonders geeignet für eine erste Komplex-Testung erschienen. Wegen der relativ hohen Reaktivität des Substrats **2-9** wurde dieses zunächst bei einem Wasserstoffdruck von 2 bar für einen Zeitraum von 30 min mit 1 mol% des jeweiligen Iridium-Komplexes hydriert (Tabelle 2.1).

Auch bei der Verwendung von chiralen Liganden konnte die erwünschte Monohydrierung von **2-9** beobachtet werden. Es wurde dabei das Verhältnis von monohydriertem zum voll- bzw. dihydriertem Produkt (Trimethylcyclohexen zu Trimethylcyclohexan) betrachtet, welches auch als mono/di-Verhältnis bezeichnet wird. Zudem zeigte sich bei allen Liganden eine bevorzugte Bildung des *cis*-Trimethylcyclohexens **2-10**. Die Aufklärung der Absolutkonfigurationen der beiden Enantiomere (*3R,5S*)-**2-10** bzw. (*3S,5R*)-**2-10** wird an anderer Stelle ausführlicher diskutiert (siehe Kapitel 2.3).

Bei den PHOX-Liganden mit aromatischem Rest am Phosphor-Atom wurde wenig Umsatz beobachtet (Eintrag 1). Mit >99% Umsatz änderte sich dies schlagartig bei Verwendung des analogen Cyclohexyl-substituierten Liganden (Eintrag 2). Daneben erschienen noch die Iridium-Komplexe mit den bicyclischen Pyridin-Phosphinit-Liganden **L6** und dem ThreoPHOX-Liganden **L14** als geeignet (Einträge 6 und 14). Trotz der noch nicht optimierten Bedingungen ergaben sie hohe Umsätze, ein hervorragendes Diastereomerenverhältnis zwischen *cis*- und *trans*-Trimethylcyclohexen (**2-10** und **2-11**) und hohe Enantioselektivitäten. Andere Liganden wie beispielsweise **L8**, **L11**, **L12** und **L15** erwiesen sich aufgrund einer zu geringen Diastereoselektivität bei der Bildung von *cis*-Trimethylcyclohexen **2-10** als ungeeignet und wurden nicht weiter betrachtet.

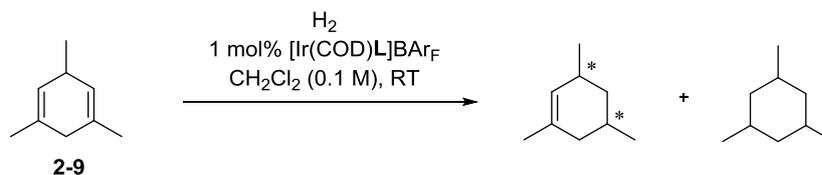
Tabelle 2.1: Ergebnisse der Monohydrierung des Trimethylcyclohexadiens **2-9** in der ersten Testung mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1 (<i>S</i>)	23	87:13	66 (<i>3R,5S</i>)	95:5
2	L2 (<i>S</i>)	>99	88:12	45 (<i>3R,5S</i>)	54:46
3	L3 (<i>R</i>)	32	89:11	35 (<i>3R,5S</i>)	78:22
4	L4 (<i>S</i>)	83	86:14	46 (<i>3S,5R</i>)	89:11
5	L5 (<i>R</i>)	16	91:9	83 (<i>3R,5S</i>)	90:10
6	L6 (<i>S</i>)	96	98:2	99 (<i>3S,5R</i>)	95:5
7	L7 (<i>S</i>)	84	88:12	64 (<i>3R,5S</i>)	80:20
8	L8 (<i>S</i>)	92	71:29	71 (<i>3R,5S</i>)	81:19
9	L9 (<i>R</i>)	72	90:10	96 (<i>3S,5R</i>)	96:4
10	L10 (<i>R</i>)	33	87:13	93 (<i>3S,5R</i>)	97:3
11	L11 (<i>S</i>)	13	68:32	84 (<i>3R,5S</i>)	96:4
12	L12 (<i>S</i>)	59	75:25	56 (<i>3R,5S</i>)	92:8
13	L13 (<i>S,S</i>)	2	81:19	49 (<i>3R,5S</i>)	>99:<1
14	L14 (<i>S,S</i>)	97	98:2	94 (<i>3R,5S</i>)	50:50
15	L15 (<i>S</i>)	81	79:21	27 (<i>3R,5S</i>)	91:9
16	L16 (<i>R</i>)	71	81:19	16 (<i>3R,5S</i>)	72:28

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationärer Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Trimethylcyclohexens von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Trimethylcyclohexens **2-11**.

2.2.1.2.2 Optimierung der Monohydrierung des Trimethylcyclohexadiens

Daraufhin wurden die Liganden **L1**, **L2**, **L3**, **L6**, **L9** und **L14** näher betrachtet (Tabelle 2.2). Man veränderte die Reaktionsparameter Zeit und Wasserstoffdruck, um bessere Resultate zu erzielen. Bei den beiden PHOX-Liganden war bei vollständigem Umsatz die Enantioselektivitäten mit 82% bzw. 84% *ee* nicht hoch genug (Eintrag 3 und 7), ebenso wie bei den Liganden **L3** und **L9**. Ferner fiel auf, dass das Verhältnis zwischen monohydriertem und vollhydriertem Produkt (mono/di) nicht gut genug bzw. selektiv genug ausfiel.

Tabelle 2.2: Optimierung der Monohydrierung des Trimethylcyclohexadiens **2-9** mit ausgewählten Iridium-Komplexen.

	Ligand	t [min]	p [bar]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1 (<i>S</i>)	30	2	23	87:13	66 (<i>3R,5S</i>)	95:5
2	L1 (<i>S</i>)	120	5	98	94:6	82 (<i>3R,5S</i>)	82:18
3	L1 (<i>S</i>)	125	5	>99	93:7	82 (<i>3R,5S</i>)	79:21
4	L2 (<i>S</i>)	7	2	82	85:15	84 (<i>3R,5S</i>)	92:8
5	L2 (<i>S</i>)	11	2	93	88:12	89 (<i>3R,5S</i>)	89:11
6	L2 (<i>S</i>)	12	2	96	89:11	90 (<i>3R,5S</i>)	88:12
7	L2 (<i>S</i>)	14	2	>99	89:11	84 (<i>3R,5S</i>)	75:25
8	L2 (<i>S</i>)	15	2	>99	88:12	71 (<i>3R,5S</i>)	62:38
9	L2 (<i>S</i>)	30	2	>99	88:12	45 (<i>3R,5S</i>)	54:46
10	L3 (<i>R</i>)	30	2	32	89:11	35 (<i>3R,5S</i>)	78:22
11	L3 (<i>R</i>)	120	5	79	93:7	61 (<i>3R,5S</i>)	77:23
12	L3 (<i>R</i>)	180	5	86	92:8	63 (<i>3R,5S</i>)	76:24
13	L6 (<i>S</i>)	27	2	89	97:3	98 (<i>3S,5R</i>)	96:4
14	L6 (<i>S</i>)	30	2	96	98:2	99 (<i>3S,5R</i>)	95:5
15	L6 (<i>S</i>)	33	2	>99	98:2	99 (<i>3S,5R</i>)	91:9
16	L6 (<i>S</i>)	37	2	>99	97:3	32 (<i>3S,5R</i>)	56:44
17	L9 (<i>S</i>)	30	2	72	90:10	96 (<i>3S,5R</i>)	96:4
18	L9 (<i>S</i>)	37	2	>99	87:13	17 (<i>3S,5R</i>)	61:39
19	L14 (<i>S,S</i>)	30	2	97	98:2	94 (<i>3R,5S</i>)	50:50
20	L14 (<i>S,S</i>)	37	2	>99	>99:<1	76 (<i>3R,5S</i>)	3:97

a) Umsätze, Diastereomenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Trimethylcyclohexens von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Trimethylcyclohexens **2-10**.

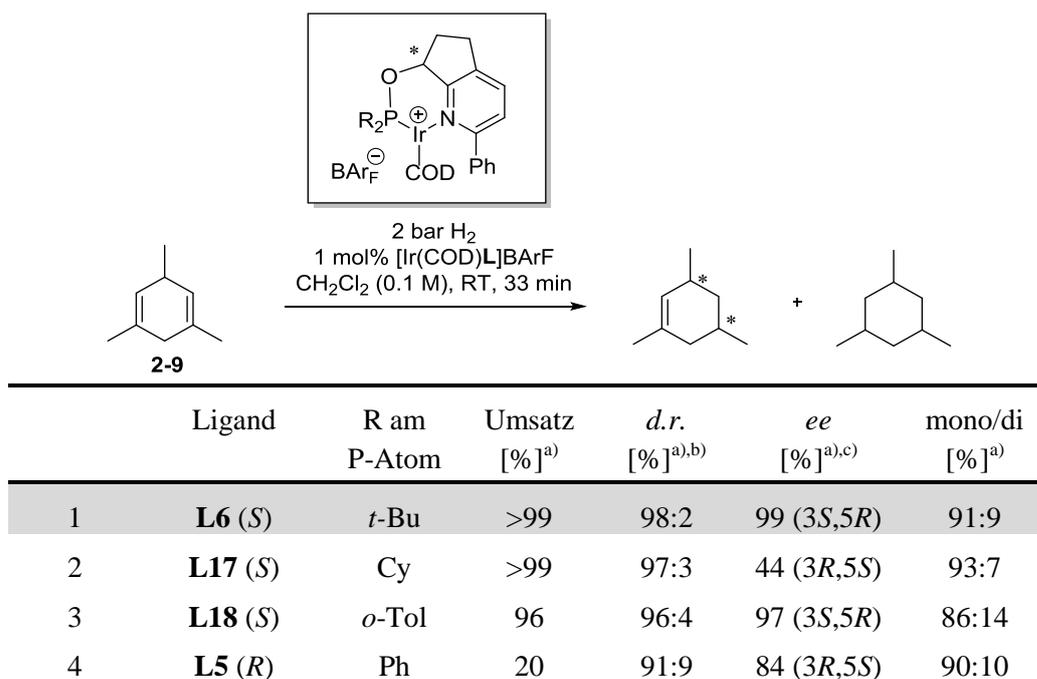
Die Ausnahme bildete lediglich **L6**, ein bicyclisches Pyridin-Phosphinit mit *tert*-Butylrest am Phosphor-Atom. **L6** erwies sich damit als überlegen gegenüber **L14**, das ansonsten gute Resultate lieferte (Eintrag 19). Bei den Experimenten zur Optimierung der asymmetrischen Monohydrierung von Trimethylcyclohexadien **2-9** stellte sich heraus, dass die richtige Wahl der Reaktionszeit ein entscheidender Reaktionsparameter war. War sie nur um Weniges zu lang, verschob sich das mono/di-Verhältnis auf die Seite der unerwünschten Vollhydrierungsprodukte

(**2-12** und **2-13**). Bei einer Reaktionszeit von 33 min betrug dieses Verhältnis 91:9; bei 37 min betrug es nur noch 56:44 (vergleiche Eintrag 15 und 16). Die Reaktionszeit ist also tatsächlich ein entscheidender Reaktionsparameter bei der Optimierung in der asymmetrischen Monohydrierung von Trimethylcyclohexadien **2-9**.

2.2.1.2.3 Vergleich verschiedener bicyclischen Pyridin-Phosphinit-Liganden

Aus den bisher beschriebenen Experimenten ging das fünfgliedrige, bicyclische Pyridin-Phosphinit mit einem *tert*-Butylrest (**L6**) als bester Ligand hervor (Tabelle 2.2, Eintrag 15). Die nächste Frage, die sich nun stellte, war, welchen Einfluss der Rest am Phosphor-Atom auf die Monohydrierung ausübte. Folglich entschloss man sich zu einem Vergleich verschiedener Alkyl- und Aryl-Substituten bei ansonsten gleichbleibenden Reaktionsbedingungen (Tabelle 2.3).

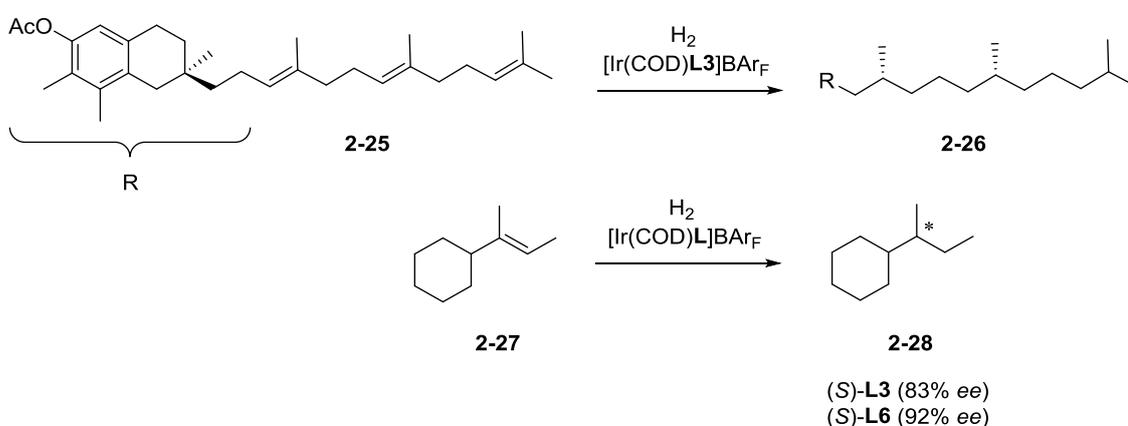
Tabelle 2.3: Einfluss des Restes am Phosphor-Atom des Iridium-Komplexes auf die Ergebnisse der Monohydrierung des Trimethylcyclohexadiens **2-9**.



a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Trimethylcyclohexens von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Trimethylcyclohexens **2-9**.

Mit den beiden aromatischen Resten (*o*-Tolyl und Phenyl) wurde im Vergleich zu den beiden Alkylsubstituenten (*tert*-Butyl und Cyclohexyl) weniger Umsatz erzielt. Die Enantioselektivität des Cyclohexylrests war mit nur 44% *ee* viel kleiner als bei *tert*-Butylrest. Damit wurde wiederum dargelegt, dass sich das *tert*-Butyl-substituierte bicyclische Pyridin-Phosphinit **L6** hervorragend für die Monohydrierung von Trimethylcyclohexadien **2-9** eignete.

Daraufhin verglich man die gefundenen Resultate mit Ergebnissen, die von Wüstenberg *et al.* 2006 publiziert wurden (Schema 2.9).^[84] Sie untersuchten die asymmetrische Hydrierung der alkylichen Tocopherolseitenkette von γ -Tocotrienylacetat **2-25**, bei welchem in entfernter Nachbarschaft ein aromatischer Rest vorlag. Es wurde **L3** als optimaler Ligand identifiziert. Hingegen wurde von ihnen bei der Hydrierung des vollständig alkyl-substituierten Substrates *trans*-But-2-en-2-ylcyclohexans (**2-27**) beobachtet, dass mit dem erstmals von Stefan Kaiser hergestellten Iridium-Komplex mit dem Liganden **L6** die besten Resultate erzielt werden konnten. Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass **L6** nicht nur für alkyl-substituierte Olefine, sondern auch für die Desymmetrisierung von alkyl-substituierten Dienen geeignet ist.



Schema 2.9: Publierte Hydrierung des γ -Tocotrienylacetats und eines vollständig alkyl-substituierten Substrats.^[84]

2.2.1.2.4 Einfluss der Substrat-Reinheit

Auch der Einfluss der Reinheit des Trimethylcyclohexadiens **2-9** auf die Hydrierungsergebnisse wurde betrachtet. Diese Untersuchung war nötig, weil die kommerziell erhältlichen Chargen des Substrats stets gewisse Verunreinigung enthielten. Trotz Reinheitsangaben von 98% ergaben Kontrollmessungen bei manchen Proben nur 85% Reinheit; mittels GC-MS wurden darin Anteile von *cis*- und *trans*-Trimethylcyclohexen (**2-10** und **2-11**) und Mesitylen **2-14** nachgewiesen.

Die beiden Trimethylcyclohexene (**2-10** und **2-11**) entstehen vermutlich bei der Herstellung mittels Birch-Reduktion. Die Bildung von Cyclohexenen in der Birch-Reduktion wurden auch im Rahmen dieser Dissertation beobachtet.

Das Vorhandensein von Mesitylen **2-14** wird durch die Autoxidation des 1,4-Dihydrobenzols **2-9** verursacht. Die Bildung des Aromaten erfolgt je nach Verbindung im Lauf von Tagen bis wenigen Wochen trotz der Lagerung unter Argon im Kühlschrank. Dieses Verhalten ist literaturbekannt und wurde bereits von Berger und Mitarbeitern beschrieben.^[86]

Eine kommerzielle Charge des Trimethylcyclohexadiens **2-9** wurde daraufhin einer dreifachen Destillation unterworfen, danach liess sich keine Trimethylcyclohexen-Verunreinigungen mehr nachweisen. Dieses gereinigte Substrat wurde mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L6}]\text{BAR}_F$ hydriert; die Ergebnisse wurden mit denen des ungereinigten Substrats verglichen (Tabelle 2.4). Im Falle des gereinigten Substrats bedurfte es generell einer etwas längeren Reaktionszeit. Die zunächst beobachtete 33minütige Hydrierzeit verlängerte sich minimal auf 35 Minuten, danach war wiederum ein fast vollständiger Umsatz (98%) erreicht (Eintrag 5). Auch das mono/di-Verhältnis änderte sich minimal. Dagegen blieben Enantioselektivität und Diastereoselektivität unbeeinflusst. Diese Ergebnisse zeigten eindeutig, dass es nicht nötig ist, das Substrat einem zeitaufwendigen Reinigungsverfahren zu unterziehen, um ein hervorragendes Reaktionsergebnis zu erzielen.

Tabelle 2.4: Einfluss der Substrat-Reinheit auf die Ergebnisse der Monohydrierung des Trimethylcyclohexadiens **2-9**.

	Destillation	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	–	30	96	98:2	99	95:5
2	+	30	68	98:2	97	98:2
3	–	33	>99	98:2	99	91:9
4	+	33	80	97:3	98	97:3
5	+	35	98	98:2	99	89:11

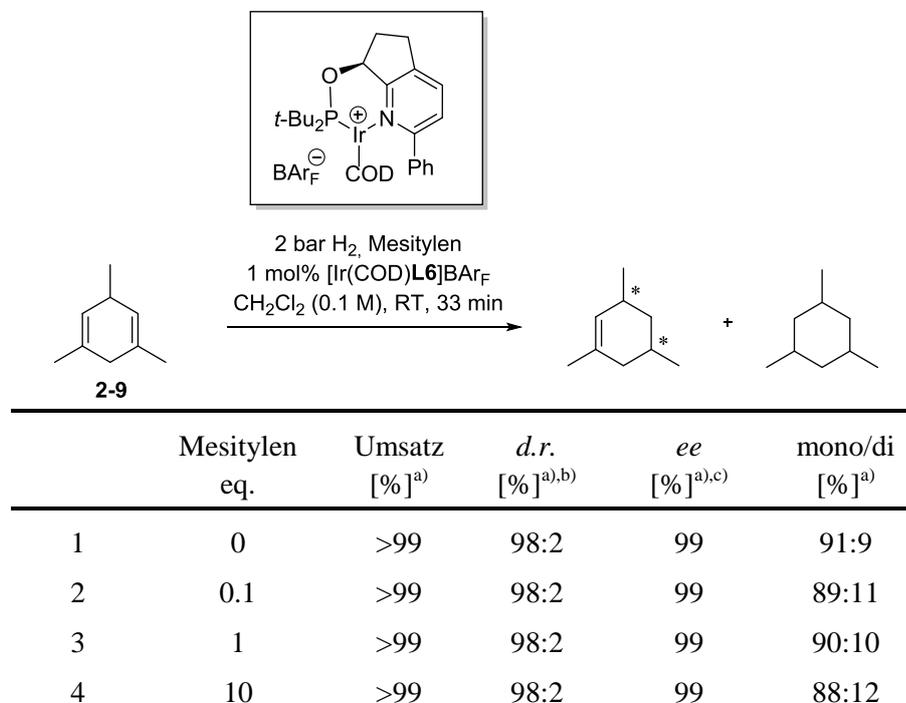
a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Trimethylcyclohexens von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Trimethylcyclohexens **2-10**; das Substrat wurde destilliert (+) oder es wurde darauf verzichtet (–).

2.2.1.2.5 Einfluss des Mesitylens

Weitere Untersuchungen wurden durchgeführt, um zu zeigen, ob sich das Vorhandensein des Aromaten **2-14** auf die Monohydrierungsergebnisse auswirkt. Dabei wurde Mesitylen **2-14** der Reaktionsmischung vor der Hydrierung hinzugefügt; testweise wurden 0,1, 1 und 10 Äquivalente zugegeben und die Resultate mit denen der unbehandelten Reaktionsmischung verglichen (Tabelle 2.5). Ein merklicher Einfluss auf das Reaktionsergebnis wurde nicht

beobachtet, das Vorhandensein des Aromaten **2-14** wirkt sich offensichtlich nicht störend auf die Hydrierungsergebnisse aus.

Tabelle 2.5: Einfluss von Mesitylen **2-14** auf die Ergebnisse der Monohydrierung des Trimethylcyclohexadiens **2-9**.



a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Trimethylcyclohexens von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Trimethylcyclohexens **2-10**.

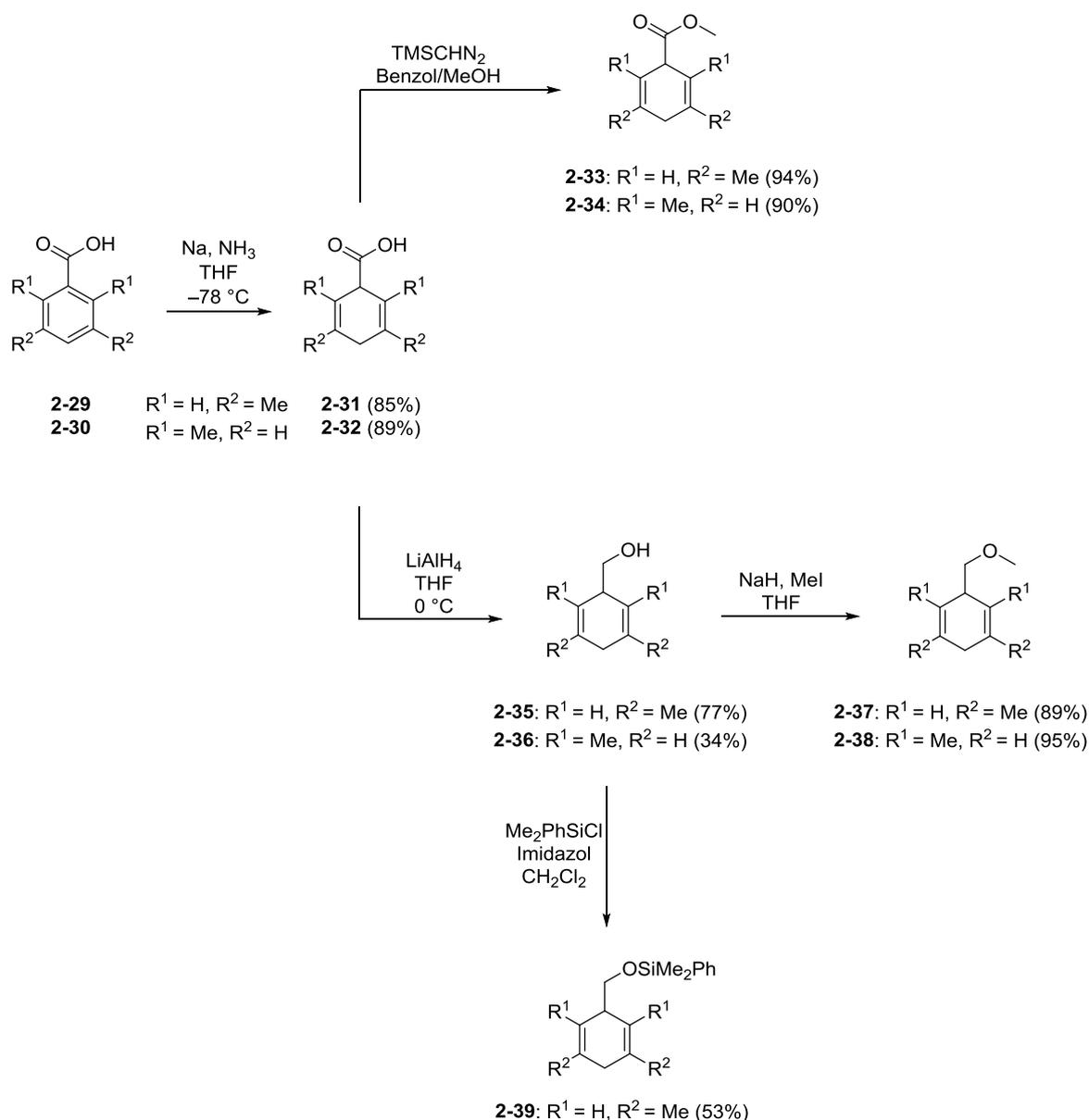
2.2.1.2.6 Zusammenfassung der Desymmetrisierung von Trimethylcyclohexadien mittels enantioselektiver Monohydrierung

Anhand des Modells substrats Trimethylcyclohexadien **2-9** wurde gezeigt, dass die Desymmetrisierung von substituierten Cyclohexadienen mittels enantioselektiver Monohydrierung mit chiralen Iridium-Komplexen realisierbar ist. Es wurde das fünfgliedrige, bicyclische Pyridin-Phosphinit **L6** mit einem *tert*-Butylrest am Phosphor-Atom und einem Phenylrest am Heterocyclus als der am besten geeignete Ligand identifiziert. Dieser führt nur wenig zu der unerwünschten Dihydrierung (mono/di = 91:9); ausserdem übertrafen die beobachteten Enantioselektivität (99% *ee*) und Diastereoselektivität (*dr* = 98:2) die Erwartungen deutlich.

2.2.2 Untersuchung weiterer Substrate

Mit diesem ersten hervorragenden Resultat stellte sich anschliessend die Frage, ob sich die enantioselective Monohydrierung auf weitere Cyclohexadien-Derivate ausdehnen lassen würde. Deswegen beschäftigte man sich im Anschluss mit der Synthese und Untersuchung weiterer Substrate.

2.2.2.1 Synthese der Substrate



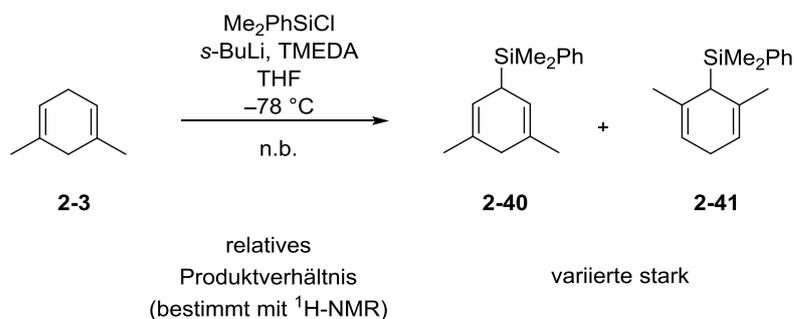
Schema 2.10: Synthese verschiedener Dimethylcyclohexadien-Derivate.

Man reduzierte 3,5-Dimethylbenzoesäure (**2-29**), wie in der Literatur beschrieben, mit Natrium in Tetrahydrofuran und flüssigem Ammoniak bei -78°C .^[87] Die Reduktion gelang jedoch nur

bei der Verwendung eines Natriumüberschusses von mindestens 6.5 Äquivalenten, ansonsten wurde die Dimethylbenzoesäure **2-29** nur zur Hälfte umgesetzt. Das korrespondierende 1,4-Dihydrobenzol-Derivat **2-31** enthielt stets eine gewisse Menge des Edukts **2-29**.^{a)} Die Reinigung der 3,5-Dimethylbenzoesäure **2-29** gelang mit Säulenchromatographie nicht; durch Umkristallisationen in Cyclohexan konnte schliesslich die Abtrennung des Produkts **2-31** von dem Aromaten **2-29** bewerkstelligt werden.

Anschliessend wurden aus der Säure **2-31** weitere Derivate synthetisiert. Da später die Iridium-katalysierte Hydrierung umfänglich untersucht werden sollte, waren sowohl stark als auch schwach koordinierende Reste von Interesse. Zunächst wurde die Säure **2-31** wie in der Literatur^[88] mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **2-35** reduziert, wobei es sich bei der Hydroxygruppe um einen stark koordinierenden Substituenten handelte. Der Alkohol **2-35** wurde mit Methyljodid und Natriumhydrid zum Methylether **2-37** umgesetzt. Ebenso wurde ausgehend von **2-35** mit Dimethylphenylsilylchlorid und Imidazol der Silyether **2-39** hergestellt.

Als schwach koordinierende Gruppen für Untersuchungen der Iridium-katalysierten Hydrierung von Cyclohexadienen wurden Ester- und Silylreste in Betracht gezogen. Daher wurde aus der Säure **2-31** mit Trimethylsilyldiazomethan in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus Benzol und Methanol, der Methylester **2-33** synthetisiert. Mit dieser sehr milden Veresterung^[89] wurden 94% Ausbeute erzielt. Dagegen verlief die Synthese des Silyl-Derivats **2-40** nicht wie erwünscht (Schema 2.11).



Schema 2.11: Silylierung von Dimethylcyclohexadien **2-1**.

Als das zuvor synthetisierte Dimethylcyclohexadien **2-3** mit *sec*-Buthyllithium, *N,N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) und Dimethylphenylsilylchlorid umgesetzt wurde, kam es nicht zu der gewünschten regioselektiven Lithiierung. Stattdessen wurde mit $^1\text{H-NMR}$ die Entstehung eines Gemisches beider Regioisomere (**2-40** und **2-41**) nachgewiesen. Die zweimalige Wiederholung der Reaktion machte ersichtlich, dass das Verhältnis von **2-40** zu **2-41** stets stark variierte: von 78:22 über 56:44 zu 30:70. Eine Trennung der beiden Isomere mit

a) Es könnte aber auch zu einer Autoxidation des Produkts **2-31** während der Aufarbeitung gekommen sein.

Kieselgelchromatographie gelang nicht, weil sich die Produkte zersetzten. Ebenso konnte ein Isomerengemisch wegen auftretender GC-Trennungsprobleme nicht in der Hydrierung untersucht werden. Daher schien es nicht sinnvoll, diese Synthese weiter zu verfolgen.

Die nachfolgend diskutierte Untersuchung der Desymmetrisierung von 3,5-Dimethylcyclohexadien-Substrate (**2-33**, **2-35** und **2-37**) mittels Monohydrierung zeigte (siehe Kapitel 2.2.2.2), dass sich das Konzept auch auf diese Substrate ausweiten liess. Um neben dem Substituenteneinfluss auch das Substitutionsmuster untersuchen zu können, wurden auch die entsprechenden 2,6-Regioisomere synthetisiert.

Unter den erwähnten Reaktionsbedingungen wurde die 2,6-Dimethylbenzoesäure (**2-30**) zum Dihydrobenzol-Derivat **2-32** reduziert. Dieses war im Vergleich zum 3,5-Isomer **2-31** deutlich weniger oxidationsempfindlich. Aus der Säure **2-32** wurde der Methylester **2-34**, der Alkohol **2-36** und hieraus der Methylether **2-38** synthetisiert. Auf eine Synthese des Dimethylphenylsilylethers wurde verzichtet. Beim 3,5-Isomer **2-39** hatte sich herauskristallisiert, dass man nicht in der Lage war dessen Hydrierungsprodukte mittels GC oder HPLC an chiraler Phase zu trennen. Mit Ausnahme der Reduktion der Carbonsäure **2-32** zum Alkohol **2-36** lagen die Ausbeuten im gleichen Bereich, wie sie bei den 3,5-Isomeren (**2-33**, **2-35** und **2-37**) erhalten worden waren.

2.2.2.2 Enantioselektive Monohydrierung von 3,5- Dimethylcyclohexadien-Isomeren

Nach der Synthese der 3,5-Isomeren (**2-33**, **2-35** und **2-37**) fuhr man mit der systematischen Untersuchung des Verhaltens der 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivate in der asymmetrischen Monohydrierung mit Iridium-Komplexen fort. Man begann die Testung von chiralen Liganden mit dem Ester **2-33**, gefolgt vom Alkohol **2-35** und den Ethern **2-37** und **2-39**.

2.2.2.2.1 Methylester

2.2.2.2.1.1 Entwicklung von Trennbedingungen

Hydrierung mit dem achiralen [Ir(COD)L0]BAR_F

Bevor die Hydrierungsergebnisse des Esters **2-33** mittels GC analysiert und interpretiert werden konnten, mussten erst geeignete Trennbedingungen entwickelt werden. Wie beim Trimethylcyclohexadien **2-9** bereits diskutiert wurde, stellte man hierfür Referenzproben her.

Durch Hydrierung des Esters **2-33** mit dem achiralen Iridium-Komplex [Ir(COD)L0]BAR_F entstand eine Mischung, die alle zehn prinzipiell theoretisch voraus gesagten Verbindungen enthielt (Abbildung 2.6); Reaktionsbedingungen: Raumtemperatur, Druck 100 bar, Reaktionszeit 16 h. Die einzelnen Komponenten der Mischung: Die drei Diastereomere (**2-42**,

2-43 und *rac-2-44*) des Dihydrierungsprodukts (3,5-Dimethylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester), deren eines als Enantiomerenpaar vorkommt; vom Dimethylcyclohexen-Derivat das *trans*- und das *cis*-Enantiomerenpaar (*rac-2-45* und *rac-2-46*); zudem das Edukt **2-33** und dessen aromatisches Oxidationsprodukt **2-47**.

Bei einer derartigen Produktmischung ist es selbst mit eindimensionaler Gaschromatographie unter Verwendung von chiralen Säulen schwierig, eine Trennung aller Verbindungen zu erzielen. Wüstenberg *et.al.* beschrieben entsprechende Probleme bei der Hydrierung der alkylischen Seitenkette des γ -Tocotrienylacetats **2-25** (Schema 2.9).^[84] Sie mussten sogar die Acetatgruppe entschützen und in eine Methylgruppe überführen.^[84] Eine Derivatisierung war hier beim Ester **2-33** für eine erfolgreiche Trennung nicht nötig, wie aus Abbildung 2.6 hervorgeht.

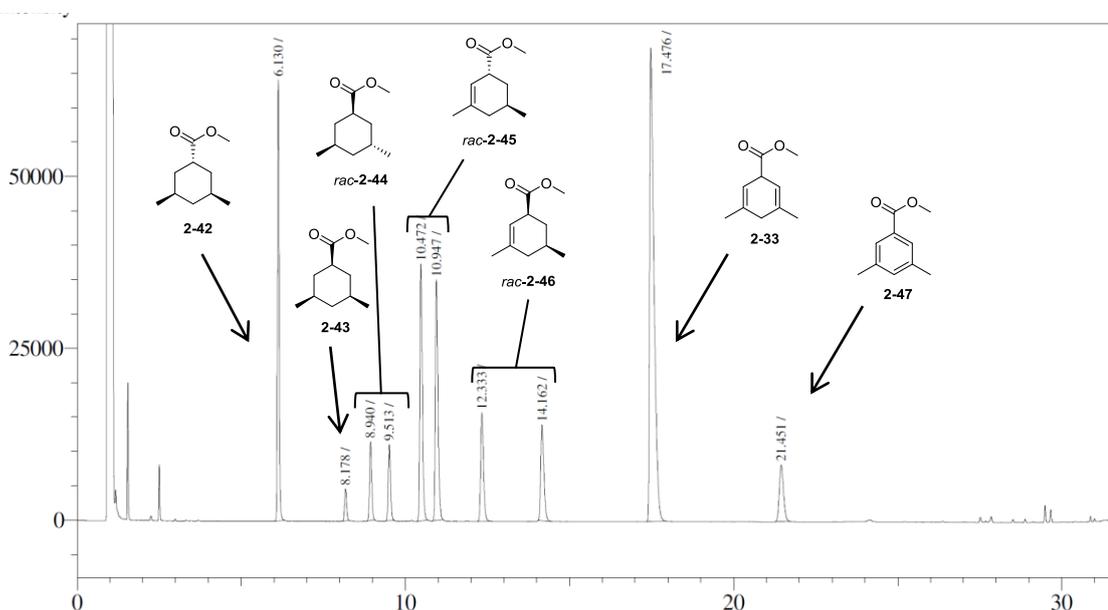


Abbildung 2.6: Gaschromatogramm der racemischen Monohydrierung von dem 3,5-Dimethylcyclohexadienylmethylester **2-33**.

Synthese der Dihydrierungsprodukte

Die Zuordnung der Retentionszeit der Cyclohexan-Derivate (**2-42**, **2-43** und *rac-2-44*) gelang durch die individuelle Synthese von Referenzproben. Der Ester **2-33** wurde jeweils mit den Iridium-Komplexen von **L2**, **L11** und Pd/C vollhydriert.^{a)} Anschliessend konnten die literaturunbekannten Verbindungen **2-42**, **2-43** und *rac-2-44* isoliert, spektroskopisch analysiert und zugeordnet werden.

Die Unterscheidung von **2-42** und **2-43** gelang mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie (Abbildung 2.7). Im *cis*-konfigurierten **2-43** wurde das Proton in α -Position (2.35 ppm) zur

a) Die Synthesen sind im experimentellen Teil näher beschrieben.

benachbarten Estergruppe, wegen der Abschirmung durch die anderen axialen Protonen, im Vergleich zum *trans*-Isomer **2-42**, um 0.38 ppm ins Hochfeld verschoben. Ein entsprechendes Verhalten im ^1H -NMR wurde auch für andere Cyclohexylverbindungen in der Literatur beschrieben.^[90]

Ferner unterschieden sich bei **2-42** und **2-43** die ^{13}C -Verschiebungen von charakteristischen Signalen. Das Signal der Carbonylgruppe des *trans*-Stereoisomers **2-42** (175.05 ppm) wurde im Vergleich zum Signal des *cis*-Stereoisomers **2-43** (175.65 ppm) mit äquatorialer Estergruppe abgeschirmt. Das gleiche Verhalten wurde von Senda *et al.* für die ähnlichen Methylester *nor*-**2-42** und *nor*-**2-43** beobachtet.^[91]

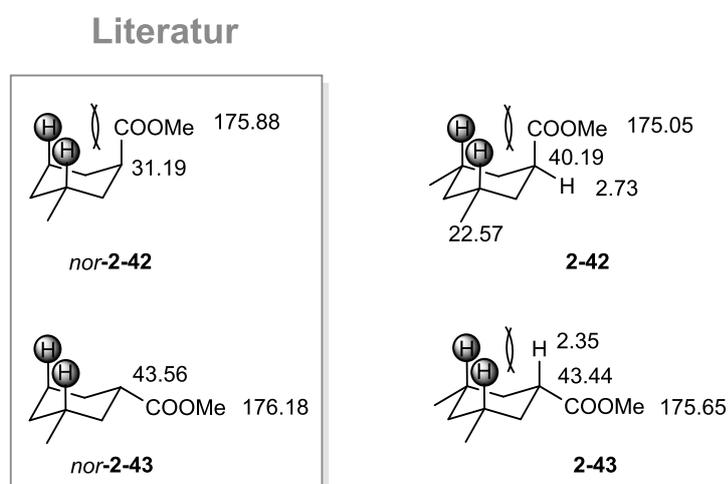


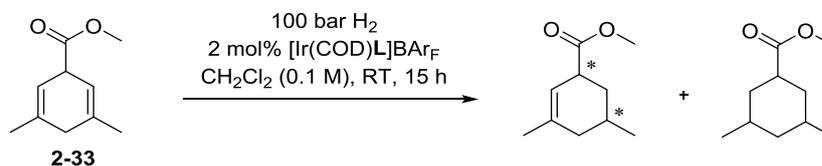
Abbildung 2.7: Links zu sehen sind die ^{13}C -NMR Verschiebungen von *nor*-**2-42** und *nor*-**2-43** in ppm (von Senda *et al.* aufgenommen bei 25 MHz).^[91] Zum Vergleich sind rechts die Verschiebungen von **2-42** und **2-43** dargestellt (aufgenommen bei 101 MHz). Vermutlich liegt bei **2-42** ein Konformeren-Gleichgewicht vor. Die dargestellte Konformation muss nicht am stabilsten sein, allerdings lassen sich anhand von ihr die Ergebnisse gut veranschaulichen.

Synthese der Monohydrierungsprodukte

Die Zuordnung der Retentionszeiten der beiden stereoisomeren Monohydrierungsprodukten (**2-45** und **2-46**) war schwieriger. Die hierfür nötige Aufklärung der Relativ- und Absolutkonfiguration gelang erst mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse. Dies wird ausführlicher in Kapitel 2.4 erörtert.

2.2.2.2.1.2 Erste Testung von chiralen Iridium-Katalysatoren

Die Testung von geeigneten chiralen Liganden für die enantioselective Monohydrierung des Esters **2-33** wurde bei Raumtemperatur mit einem Wasserstoffdruck von 100 bar und Dichlormethan als Lösungsmittel begonnen (Tabelle 2.6). Es wurden die die gleichen chiralen Liganden (Abbildung 2.5, S. 36) für die erste Testung ausgewählt, wie dies bereits beim Trimethylcyclohexadien **2-9** getan wurde (siehe Kapitel 2.2.1.2).

Tabelle 2.6: Erste Testung der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylesters **2-33** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1 (<i>S</i>)	20	n.b.	n.b.	81:19
2	L2 (<i>S</i>)	3	n.b.	n.b.	n.b.
3	L3 (<i>R</i>)	>99	98:2	99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	76:24
4	L4 (<i>S</i>)	>99	96:4	98 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	20:80
5	L5 (<i>R</i>)	51	85:15	34 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	58:42
6	L6 (<i>R</i>)	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
7	L7 (<i>S</i>)	30	62:38	27 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	57:43
8	L8 (<i>S</i>)	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
9	L9 (<i>R</i>)	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
10	L10 (<i>R</i>)	>99	51:49	>99 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	12:88
11	L11 (<i>S</i>)	>99	n.b.	n.b.	6:94
12	L12 (<i>S</i>)	>99	63:37	83 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	39:61
13	L13 (<i>S,S</i>)	99	76:24	76 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	36:64
14	L14 (<i>S,S</i>)	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
15	L15 (<i>S</i>)	>99	99:1	>99 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	19:81
16	L16 (<i>R</i>)	30	80:20	51 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	97:3
17	L19 (<i>S</i>)	>99	n.b.	n.b.	<1:>99

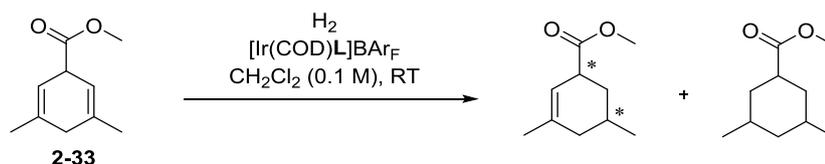
a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylesters von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylesters **2-46**.

Die gewählte Katalysatorladung von 2 mol% und ein Wasserstoffdruck von 100 bar erwiesen sich allerdings als zu hoch. Es wurden zwar vollständige Umsätze erzielt, jedoch kam es bereits viel zu sehr zur unerwünschten Dihydrierung. Die geringe Chemoselektivität zwischen Mono- und Dihydrierungsprodukten kann durch die mono/di-Verhältnisse beurteilt werden. Bei den Hydrierungen mit den Liganden **L1**, **L2**, **L5** und **L7** waren die Umsätze sehr niedrig.

2.2.2.2.1.3 Optimierung der Monohydrierung des Esters

Zur Anpassung der Reaktionsparameter wurden Katalysatorbeladung, Druck und Zeit jeweils geeignet variiert und dadurch erreicht, dass die Eignung der eingesetzten Liganden optimal beurteilt werden konnte; die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 2.7 dargestellt.

Tabelle 2.7: Optimierung der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylesters **2-33** mit ausgewählten Iridium-Komplexen.



	Ligand	Kat. [mol%]	p [bar]	t [h]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1 (<i>S</i>)	1	100	15	20	n.b.	n.b.	81:19
2	L1 (<i>S</i>)	2	100	15	99	3:97	77 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	67:33
3	L1 (<i>S</i>)	2	50	20	75	23:77	77 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	74:26
4	L2 (<i>S</i>)	1	100	15	3	n.b.	n.b.	n.b.
5	L2 (<i>S</i>)	2	100	15	>99	22:78	80 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	37:63
6	L3 (<i>R</i>)	2	100	15	>99	98:2	99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	76:24
7	L3 (<i>R</i>)	2	100	6	>99	97:3	99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	83:17
8	L3 (<i>R</i>)	2	50	6	90	96:4	98 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	90:10
9	L4 (<i>S</i>)	2	100	15	>99	96:4	98 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	20:80
10	L4 (<i>S</i>)	2	100	6	>99	97:3	>99 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	20:80
11	L4 (<i>S</i>)	2	50	6	>99	91:9	97 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	54:46
12	L5 (<i>R</i>)	2	100	15	51	85:15	34 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	58:42
13	L5 (<i>R</i>)	2	100	18	>99	99:1	>99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	63:37
14	L6 (<i>R</i>)	2	100	15	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
15	L6 (<i>R</i>)	2	100	6	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
16	L6 (<i>R</i>)	2	50	6	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
17	L6 (<i>R</i>)	1	50	4	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
18	L6 (<i>R</i>)	1	30	4	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
19	L6 (<i>R</i>)	1	10	4	>99	97:3	>99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	41:59
20	L6 (<i>R</i>)	1	5	4	94	94:6	99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	88:12
21	L6 (<i>R</i>)	1	5	5	95	95:5	>99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	90:10
22	L6 (<i>R</i>)	1	5.5	5	97	95:5	99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	81:19

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylesters von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylesters **2-46**. Manche Werte konnten nicht bestimmt werden (n.b.).

	Ligand	Kat. [mol%]	p [bar]	t [h]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
23	L6 (<i>R</i>)	1	6	5	99	95:5	>99 (<i>1R,5S</i>)	85:15
24	L7 (<i>S</i>)	2	100	15	30	62:38	27 (<i>1R,5S</i>)	57:43
25	L7 (<i>S</i>)	2	100	20	>99	83:17	>99 (<i>1R,5S</i>)	6:94
26	L8 (<i>S</i>)	2	100	15	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
27	L8 (<i>S</i>)	2	100	6	>99	73:27	>99 (<i>1R,5S</i>)	13:87
28	L8 (<i>S</i>)	2	50	6	>99	75:25	96 (<i>1R,5S</i>)	19:81
29	L9 (<i>R</i>)	2	100	15	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
30	L9 (<i>R</i>)	2	100	6	80	73:27	98 (<i>1S,5R</i>)	80:20
31	L9 (<i>R</i>)	2	50	12	>99	>99	n.b.	n.b.
32	L10 (<i>R</i>)	2	100	15	>99	49:51	>99 (<i>1S,5R</i>)	12:88
33	L10 (<i>R</i>)	2	100	6	95	44:56	98 (<i>1S,5R</i>)	59:41
34	L11 (<i>S</i>)	2	100	15	>99	n.b.	n.b.	6:94
35	L11 (<i>S</i>)	2	100	6	>99	n.b.	n.b.	11:89
36	L11 (<i>S</i>)	2	50	6	98	8:92	>99 (<i>1R,5S</i>)	63:37
37	L12 (<i>S</i>)	2	100	15	>99	37:67	83 (<i>1R,5S</i>)	39:61
38	L12 (<i>S</i>)	2	100	6	52	31:69	70 (<i>1R,5S</i>)	67:33
39	L14 (<i>S,S</i>)	2	100	15	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
40	L14 (<i>S,S</i>)	2	100	6	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
41	L14 (<i>S,S</i>)	2	50	6	>99	40:60	83 (<i>1R,5S</i>)	12:88
42	L15 (<i>S</i>)	2	100	15	>99	99:1	>99 (<i>1S,5R</i>)	19:81
43	L15 (<i>S</i>)	2	100	6	>99	29:71	59 (<i>1S,5R</i>)	11:89
44	L19 (<i>S</i>)	2	100	15	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
45	L19 (<i>S</i>)	2	100	6	>99	n.b.	n.b.	<1:>99
46	L19 (<i>S</i>)	2	50	6	98	80:20	>99 (<i>1R,5S</i>)	58:42

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylesters von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylesters **2-46**. Manche Werte konnten nicht bestimmt werden (n.b.).

Bei den ersten Versuchen mit **L1** war die Dihydrierung zu sehr fortgeschritten, eine Verbesserung durch Verminderung des Drucks bei moderater Enantioselektivität gelang nur mässig. Dagegen erwies sich **L2** bei der Druckreduktion auf 50 bar und der Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 h mit 75% Umsatz als zu unreaktiv. Bei **L4** war die Dihydrierung zu sehr fortgeschritten und aufgrund der geringeren Diastereoselektivität wurde nicht weiter optimiert (Eintrag 11). **L9** und **L10** zeigten ebenfalls zu wenig Selektivität zwischen dem *cis*- und *trans*-Diastereomer. Bei **L8**, **L12**, **L14** und **L15** wurden nur moderate bis gute Enantioselektivitäten beobachtet. Bei **L11** und **L19** war die Chemoselektivität zu schlecht.

Erneut erwies sich das fünfgliedrige, bicyclische Pyridin-Phosphinit **L6** mit einem *tert*-Butylrest als sehr erfolgversprechend, genauso wie beim Trimethylcyclohexadien **2-9**. Nachdem zunächst der Druck und dann die Katalysatorbeladung reduziert wurden, lagen bei 5 bar vielversprechende Selektivitäten vor (Eintrag 20). Der noch nicht vollständige Umsatz wurde durch Steigerung der Reaktionszeit auf 6 h auf 99% erhöht. Mit 1 mol% des Iridium-Komplexes $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L6}]\text{BAR}_F$ wurde ein Diastereomerenverhältnis von 95:5 zugunsten des *cis*-Produkts und >99% *ee* erreicht (Eintrag 23). Dieses vielversprechende Resultat ermutigte zur Untersuchung von weiteren Substituenten.

2.2.2.2 Methylether

2.2.2.2.1 Entwicklung von Trennbedingungen

Hydrierung mit dem achiralen $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L0}]\text{BAR}_F$

Vor der Testung der chiralen Liganden für die Monohydrierung wurde der Methylether **2-37** mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L0}]\text{BAR}_F$ bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar für 2 h hydriert. Die erhaltene Produktzusammensetzung und das zugehörige Gaschromatogramm wird in Abbildung 2.8 dargestellt

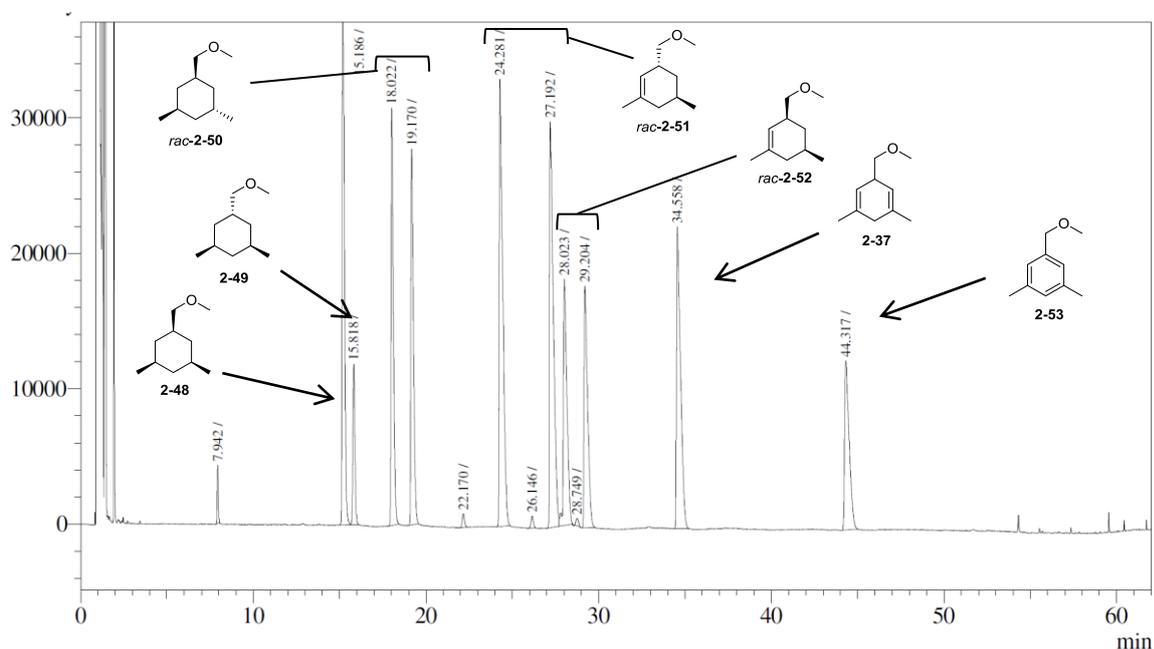


Abbildung 2.8: Gaschromatogramm der racemischen Monohydrierung von dem 3,5-Dimethylcyclohexadienylmethylether **2-37**.

Synthese der Mono- und Dihydrierungsprodukte

Die Synthese von Referenzproben der Dihydrierungsprodukte (**2-48**, **2-49** und *rac*-**2-50**) gelang durch vollständige Hydrierung des Methylethers **2-37** mit den Iridium-Komplexen von **L1** und **L14**. Dadurch konnten die Retentionszeiten der Dihydrierungsprodukte (**2-48**, **2-49** und *rac*-**2-50**) eindeutig von denen der Monohydrierungsprodukte (*rac*-**2-51** und *rac*-**2-52**) differenziert werden. Allerdings konnten **2-48** und **2-49** nicht sicher unterschieden werden. In der Literatur konnten keine spektroskopischen Daten von verwandten Verbindungen gefunden werden. Zudem wurden **2-48** bzw. **2-49** stets als Gemische mit den beiden anderen diastereomeren Dihydrierungsprodukten erhalten, deswegen erschwerte die Signalüberlagerungen in den NMR-Spektren die Zuordnung.

Die Diskussion der Strukturaufklärung der *cis*- und *trans*-Cyclohexen-Derivate (**2-51** und **2-52**) sowie die Bestimmung der Absolutkonfiguration des *cis*-Diastereomers folgen in Kapitel 2.4.

2.2.2.2.2 Erste Testung von chiralen Iridium-Katalysatoren

Anschliessend wurden verschiedene Liganden (Abbildung 2.5, S. 36) auf ihre Eignung in der Monohydrierung des Ethers **2-37** getestet. Bei den anfänglichen Versuchen wurde mit einem Wasserstoffdruck von 2 bar, einer 30 minütigen Reaktionszeit und einer Katalysatorladung von 1 mol% hydriert (Tabelle 2.8).

Tabelle 2.8: Ersten Ergebnisse der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylethers **2-37** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1 (<i>S</i>)	89	48:52	86 (<i>3S,5R</i>)	74:26
2	L2 (<i>S</i>)	>99	55:45	98 (<i>3S,5R</i>)	61:39
3	L3 (<i>R</i>)	37	89:11	92 (<i>3S,5R</i>)	91:9
4	L4 (<i>S</i>)	32	72:28	60 (<i>3S,5R</i>)	>99:<1
5	L5 (<i>R</i>)	58	96:4	98 (<i>3S,5R</i>)	97:3
6	L6 (<i>R</i>)	98	98:2	99 (<i>3R,5S</i>)	92:8
7	L7 (<i>S</i>)	94	89:11	98 (<i>3S,5R</i>)	82:18
8	L8 (<i>S</i>)	99	43:57	78 (<i>3S,5R</i>)	51:49

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylethers von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylethers **2-52**.

	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
9	L9 (<i>R</i>)	86	88:12	98 (<i>3R,5S</i>)	95:5
10	L10 (<i>R</i>)	81	91:9	98 (<i>3R,5S</i>)	96:4
11	L11 (<i>S</i>)	69	58:42	96 (<i>3S,5R</i>)	85:15
12	L12 (<i>S</i>)	83	81:19	63 (<i>3S,5R</i>)	86:14
13	L13 (<i>S,S</i>)	49	83:17	88 (<i>3S,5R</i>)	97:3
14	L14 (<i>S,S</i>)	>99	72:28	>99 (<i>3S,5R</i>)	28:72
15	L15 (<i>S</i>)	48	78:22	66 (<i>3R,5S</i>)	89:11

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylethers von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylethers **2-52**.

2.2.2.2.3 Optimierung der Monohydrierung des Ethers

Dann wurde bei einer Auswahl von Liganden (**L2**, **L3**, **L4**, **L5**, **L6**, **L10**, **L13** und **L14**) die Reaktionszeit bei gleichbleibendem Wasserstoffdruck (2 bar) optimiert, um eine bessere Aussage über ihre Eignung machen zu können (Tabelle 2.9).

Mit den Liganden **L2**, **L3**, **L14** und **L19** waren die erreichten Enantioselektivitäten gut bis sehr gut (79-99% *ee*). Allerdings war der Anteil der gewünschten Monohydrierungsprodukte im Vergleich zu dem der Dihydrierungsprodukte zu niedrig. Für die enantioselektive Monohydrierung von Cyclohexadienen ist aber gerade diese Chemoselektivität sehr wichtig, sodass die Liganden **L2**, **L3**, **L14** und **L19** ungeeignet waren.

Bei **L4** und **L13** wurden nicht genügend hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten erzielt. Ligand **L10** erzielte ebenfalls eine zu geringe Diastereoselektivität. Hingegen zeichneten sich **L5** und **L6** durch deutlich höhere Werte für die Enantio- und Diastereoselektivitäten aus. Jedoch war **L6** mit dem *tert*-Butylrest am Phosphoratom besser als **L5** mit einem Pherylrest geeignet, um zwischen dem *cis* und *trans*-Monohydrierungsprodukt zu unterscheiden. **L6** zeigte nach der Steigerung der Reaktionszeit von 30 min auf 32 min einen vollständigen Umsatz (Eintrag 12); begleitet von einer hervorragenden Enantioselektivität (99% *ee*) und einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von 98:2 zugunsten des *cis*-Produkts **2-52**. Auf diesem vortrefflichen Resultat basierend wurde nachfolgend der Alkohol **2-35** untersucht.

Tabelle 2.9: Optimierung der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylethers **2-37** mit ausgewählten Iridium-Komplexen.

2 bar H₂
1 mol% [Ir(COD)L]BARF
CH₂Cl₂ (0.1 M), RT

	Ligand	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L2 (<i>S</i>)	30	>99	55:45	98 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	61:39
2	L2 (<i>S</i>)	20	>99	61:39	79 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	51:49
3	L2 (<i>S</i>)	15	98	59:41	95 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	82:18
4	L3 (<i>R</i>)	30	37	89:11	92 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	91:9
5	L3 (<i>R</i>)	60	40	98:2	92 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	64:36
6	L4 (<i>S</i>)	30	32	72:28	60 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	>99:<1
7	L4 (<i>S</i>)	60	38	69:31	56 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	97:3
8	L5 (<i>R</i>)	30	58	96:4	98 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	97:3
9	L5 (<i>R</i>)	60	57	96:4	98 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	97:3
10	L6 (<i>R</i>)	30	98	98:2	>99 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	92:8
11	L6 (<i>R</i>)	31	98	98:2	>99 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	89:11
12	L6 (<i>S</i>)	32	>99	98:2	>99 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	88:12
13	L10 (<i>R</i>)	30	81	91:9	98 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	96:4
14	L10 (<i>R</i>)	45	85	92:8	98 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	94:6
15	L13 (<i>S,S</i>)	30	49	83:17	88 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	97:3
16	L13 (<i>S,S</i>)	60	69	84:16	90 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	94:6
17	L14 (<i>S,S</i>)	30	>99	72:28	>99 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	28:72
18	L14 (<i>S,S</i>)	20	>99	79:21	94 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	67:33
19	L19 (<i>S</i>)	30	>99	6:94	>99 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	7:93
20	L19 (<i>S</i>)	20	>99	36:64	98 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	36:64

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylethers von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylethers **2-52**.

2.2.2.2.3 Alkohol

2.2.2.2.3.1 Entwicklung von Trennbedingungen

Hydrierung mit dem achiralen $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L0}]\text{BAR}_F$

Zunächst wurde für den Alkohol **2-35** eine zur GC-Methodenentwicklung geeignete Produktmischung synthetisiert. Dazu wurde der Alkohol **2-35** mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L0}]\text{BAR}_F$ hydriert. Die Monohydrierung zum Racemat gelang durch Erhöhung der Katalysatorbeladung von den üblichen 1 mol% auf 2 mol% des Iridium-Komplexes bei einem Wasserstoffdruck von 2 bar und eine Reaktionszeit von 2 h.

Die so erhaltene Referenzprobe, bestehend aus den Mono- und Dihydrierungsprodukten, wurde mittels Gaschromatographie und Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung untersucht. Es gelang nicht, die Peaks vollständig mittels GC an chiraler Phase zu trennen; obwohl dies intensiv durch Testung diverser chiraler Säulen, Variation des Trägergasdruckes zwischen 60-100 kPa, Variation des Temperaturprogrammes des Ofens und Variation der Probenkonzentration versucht wurde. Stets kam es zu einer Koelution des Edukts **2-35** und des *trans*-Cyclohexenylmethylether *rac*-**2-58**, wie das Gaschromatogramm in Abbildung 2.9 zeigt.

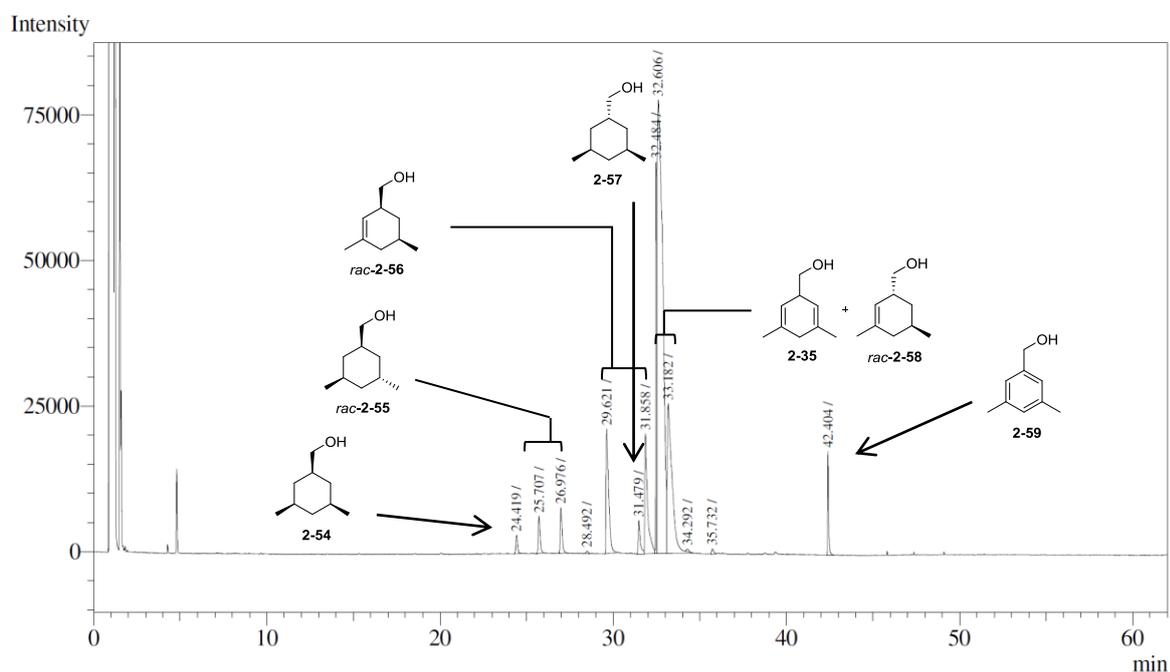


Abbildung 2.9: Gaschromatogramm der racemischen Monohydrierung des Alkohols **2-35**.

Synthese der Dihydrierungsprodukte

Die Zuordnung der Retentionszeiten der Dihydrierungsprodukte **2-54**, *rac*-**2-55** und **2-57** im Gaschromatogramm (Abbildung 2.9) erfolgte durch Synthese von Referenzproben: Hierfür wurde der Alkohol **2-35** bei einem Wasserstoffdruck von 100 bar mit [Ir(COD)L0]BAR_F ebenso wie mit Pd/C vollständig hydriert. Allerdings gelang es nicht, die Dihydrierungsprodukte **2-54**, *rac*-**2-55** und **2-57** diastereoselektiv herzustellen. Es handelte sich stets um Mischungen der drei Dihydrierungsprodukte **2-54**, *rac*-**2-55** und **2-57** in unterschiedlichen Zusammensetzungen.

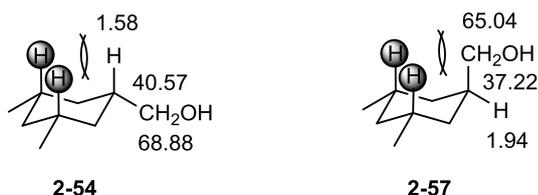


Abbildung 2.10: Unterscheidung des *cis*- und *trans*-Stereoisomers (**2-54** bzw. **2-57**) per NMR anhand charakteristischer ¹H- und ¹³C-Signale. Vermutlich liegt bei **2-57** ein Konformeren-Gleichgewicht vor. Die dargestellte Konformation muss nicht am stabilsten sein, allerdings lassen sich anhand von ihr die Ergebnisse gut veranschaulichen.

Die Unterscheidung der beiden achiralen Stereoisomere **2-54** und **2-57** erfolgte mit ¹H- und ¹³C-NMR Spektroskopie (Abbildung 2.10). Das *cis*-Stereoisomer **2-54** zeigte beim Signal des Protons in α -Stellung zur Hydroxymethylgruppe eine Hochfeldverschiebung (1.58 ppm) gegenüber dem Signal des *trans*-Isomers **2-57** (1.94 ppm). Daraus wurde geschlossen, dass es sich bei **2-54** um das *cis*-Stereoisomer handelt. Diese Annahme wurde durch die ¹³C-Spektren von **2-54** und **2-57** bekräftigt. Beim *trans*-Isomer **2-57** (68.88 ppm) wurde für das Signal der CH₂OH-Gruppe eine Hochfeldverschiebung im Vergleich zu dem des *cis*-Stereoisomers **2-54** (65.04 ppm) beobachtet. Dieses Verhalten lässt sich nur für das *trans*-Isomer **2-57** erklären, bei dem die CH₂OH-Gruppe durch Wechselwirkung mit den 1,3-diaxial-ständigen Protonen abgeschirmt wird.

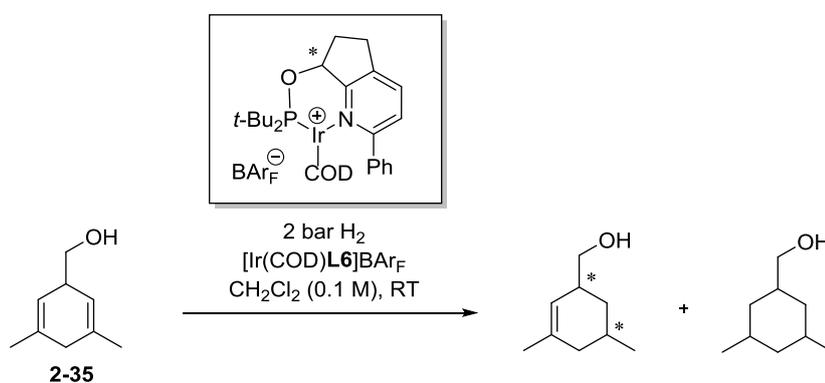
Synthese der Monohydrierungsprodukte

Die diastereoselektive Synthese der Monohydrierungsprodukte **2-56** und **2-58** bedurfte mehrerer Syntheseschritte und wird in Kapitel 2.4 ausführlich diskutiert. Für die Zuordnung der Relativkonfiguration des Dimethylcyclohexenylmethylether **2-56** wurde dieser in eine kristallisierbare Verbindung überführt und eine Röntgenkristallstrukturanalyse durchgeführt (siehe Kapitel 2.4.3). Die Aufklärung der Absolutkonfiguration des *cis*-Dimethylcyclohexenylmethylethers **2-56** ist in Kapitel 2.4.5 erläutert.

2.2.2.2.3.2 Optimierung der Monohydrierung des Alkohols

Da bei den bisherigen Versuchen mit den Substraten **2-9**, **2-33** und **2-37** stets das fünfgliedrige, bicyclische Pyridin-Phosphinit mit dem *tert*-Butylrest (**L6**) die besten Resultate ergeben hatte, lag es nahe die Hydrierung des Alkohols **2-35** mit diesem Ligand zu versuchen (Tabelle 2.10). Es wurden die Katalysatorbeladung und die Reaktionszeit bei gleichbleibendem Wasserstoffdruck (2 bar) optimiert.

Tabelle 2.10: Optimierung der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylmethanols **2-35** mit dem Iridium-Komplex von **L6**.



	Ligand	Kat. [mol%]	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}	Nebenprodukte [%] ^{a),d)}
1	L6 (<i>R</i>)	1	30	~56	~92:8	92 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	~95:5	3
2	L6 (<i>S</i>)	1	30	59	91:9	92 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	95:5	5
3	L6 (<i>S</i>)	2	30	83	93:7	>99 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	90:10	1
4	L6 (<i>S</i>)	2	45	>99	96:4	99 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	68:32	7
5	L6 (<i>R</i>)	1	60	~73	~95:5	96 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	~88:12	2
6	L6 (<i>S</i>)	1	60	85	94:6	96 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	89:11	4
7	L6 (<i>S</i>)	2	60	>99	98:2	97 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	50:50	6
8	L6 (<i>S</i>)	1	80	83	94:6	97 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	89:11	5
9	L6 (<i>S</i>)	1	94	93	95:5	96 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	84:16	6
10	L6 (<i>S</i>)	1	106	94	95:5	97 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	82:18	5
11	L6 (<i>S</i>)	1	120	98	96:4	98 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	73:28	5
12	L6 (<i>S</i>)	1	128	97	96:4	98 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	78:22	5
13	L6 (<i>S</i>)	1	140	99	98:2	99 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	70:30	7

a) Die relativen Produktverhältnisse, Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*) und Enantiomerenüberschüsse (*ee*) wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylmethanols von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylmethanols **2-56**; d) Anteilig zu den mono- und dihydrierten Produkten; Werte die mit „~“ gekennzeichnet wurden, konnten aufgrund von Peaküberlagerung nur ungefähr bestimmt werden.

Tatsächlich bildete sich auch beim Alkohol **2-35** erneut, wie bei den zuvor untersuchten Substraten **2-9**, **2-33** und **2-37**, bevorzugt der *cis*-Dimethylcyclohexenylether **2-56**. Allerdings entstand bei Verwendung des Iridium-Komplexes [Ir(COD)(*R*)-**L6**]BAr_F vermehrt das Enantiomer (*1R,5S*)-**2-56** ($t_R = 31.7$ min)^a, während weniger (*1S,5R*)-**2-56** ($t_R = 29.8$ min) gebildet wurde. Dadurch kam es zu einer unerwünschten Peaküberlagerung von (*1R,5S*)-**2-56** ($t_R = 31.7$ min) mit dem Edukt **2-35** ($t_R = 32.7$ min). Abbildung 2.11 zeigt dieses Verhalten von **2-35** mit [Ir(COD)(*R*)-**L6**]BAr_F bei einer Reaktionszeit von 60 min deutlich.

Der Einsatz des (*S*)-Enantiomers von **L6** löste das Problem der ungenügenden Auflösung der GC-Signale; wie aus Abbildung 2.11 bei einer Reaktionszeit von 30 bzw. 60 min ersichtlich wird. Mit [Ir(COD)(*S*)-**L6**]BAr_F wurde vermehrt (*1S,5R*)-**2-56** anstatt (*1R,5S*)-**2-56** gebildet. Allerdings war der Umsatz bei einer 60 minütigen Reaktionszeit mit 85% noch zu niedrig (Eintrag 6). Daher wurden die Reaktionszeit und die Katalysatorbeladung noch optimiert. Zunächst wurde bei gleichbleibender Reaktionszeit (60 min) die Katalysatorbeladung von 1 auf 2 mol% erhöht (Eintrag 7). Dadurch wurde ein vollständiger Umsatz erzielt; gleichzeitig wurde aber zuviel von den unerwünschten Dihydrierungsprodukten gebildet (mono/di = 50:50). Behielt man hingegen die Katalysatorbeladung von 1 mol% bei und steigerte die Reaktionszeit von 60 auf 94 min, so wurde ein besseres mono/di-Verhältnis (84:16) bei einem fast vollständigen Umsatz (93%) erreicht (Eintrag 9). Durch eine weitere Steigerung der Reaktionszeit auf 140 min lagen schliesslich 99% Umsatz vor (Eintrag 13); gleichzeitig wurde eine hervorragende Enantioselektivität (99% *ee*) und eine sehr hohe Diastereoselektivität ($dr = 98:2$) zugunsten des *cis*-Produktes nachgewiesen.^b Die optimalen Reaktionsbedingungen für die enantioselektive Monohydrierung des Alkohols **2-35** waren offensichtlich eine 140 minütigen Reaktionszeit und eine Katalysatorbeladung von 1 mol%.

Unabhängig von der Reaktionszeit und Katalysatorbeladung entstanden auch Nebenprodukte, die wegen ihres geringen Vorkommens (1-7%) nicht näher identifiziert werden konnten; vermutlich handelte es sich um Isomerisierungsprodukte. Jackson beobachtet im Arbeitskreis Pfaltz analoge Vorgänge bei der Untersuchung von acyclischen Dienen mit einer Hydroxygruppe in Allylposition.

Die Fähigkeit von Iridium-Komplexen zur Isomerisierung von Allylalkoholen ist aus der Literatur bekannt: Mazet und Mitarbeitern nutzten Iridium-Komplexe für die katalysierte Isomerisierung von Allylalkoholen zu den entsprechenden Aldehyden.^[92] Trotzdem bleibt zu bedenken, dass es sich bei dem hier behandelten Substrat **2-35** um ein homoallylisches System handelt.

a) Die Retentionszeit (t_R) wird fortan abgekürzt.

b) Bei Eintrag 13 wurde die beiden Enantiomere des *trans*-Stereoisomers **2-58** bei folgenden Retentionszeiten eluiert: $t_R = 32.2 \pm 0.2$ min und $t_R = 33.4 \pm 0.2$ min. Das Edukt **2-35** ($t_R = 32.8 \pm 0.1$ min) war nicht mehr nachweisbar.

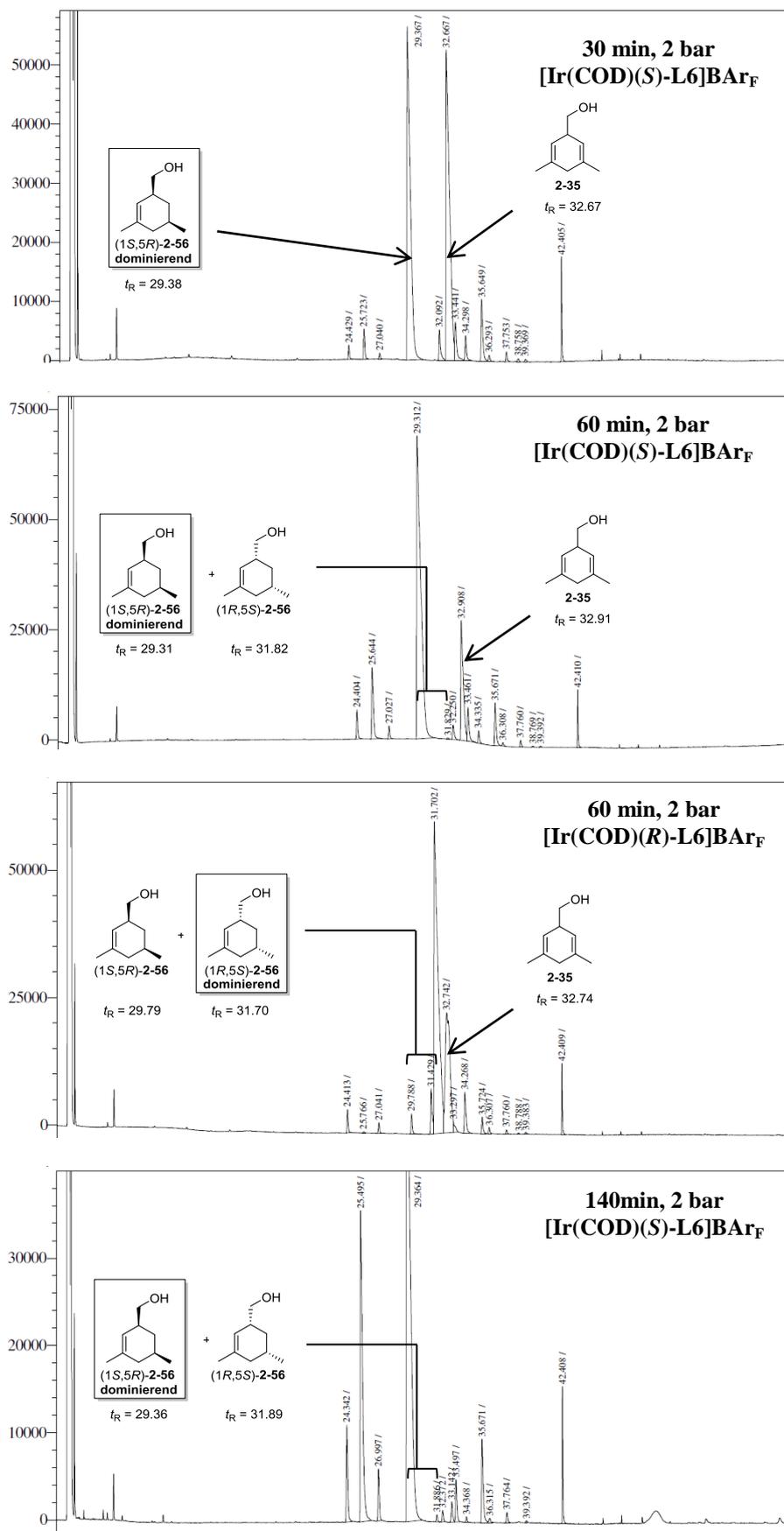


Abbildung 2.11: Gaschromatogramme der enantioselectiven Monohydrierung von Dimethylcyclohexadienylmethanol **2-35** mit [Ir(COD)L6]BAR_F bei verschiedenen Reaktionsbedingungen.

2.2.2.2.4 Zusammenfassung der Desymmetrisierung von 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivaten mittels enantioselektiver Monohydrierung

Die Untersuchung des Esters **2-33**, des Alkohols **2-35**, des Methylethers **2-37** und des Trimethylcyclohexadiens **2-9** zeigen, dass sich chirale Iridium-Katalysatoren sehr gut für die enantioselektive Monohydrierung von 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivate mit einem weiteren Substituenten in Allylposition eignen.

Durch die Desymmetrisierung wurden zwei neue Stereozentren im Substrat eingeführt, es wurden hervorragende Enantioselektivitäten erreicht (stets $\geq 99\%$ *ee*), die beobachteten Diastereoselektivitäten waren stets hoch ($dr = \geq 95:\leq 5$) und es wurde ausschliesslich die Bildung des *cis*-Dimethylcyclohexen-Derivats nachgewiesen. Nach der systematischen Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden zudem gute Chemoselektivitäten zwischen Mono- und Dihydrierung erzielt.

Nach der Selektion eines geeigneten chiralen Iridium-Komplexes ($[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{L6}]\text{BAr}_\text{F}$) erfolgte die Monohydrierung stets mit sehr guten Selektivitäten, unabhängig davon, ob sich ein schwach oder stark koordinierender Substituent in Allylposition am 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivat befand. Bei dem Ligand **L6** handelt es sich um ein fünfgliedrige, bicyclische Pyridin-Phosphinit mit einem *tert*-Butylrest am Phosphor-Atom und einer Phenylgruppe am Heterocyclus.

2.2.2.3 Enantioselektive Monohydrierung von 2,6-Dimethylcyclohexadien-Isomeren

Mit der Untersuchung der 2,6-Dimethylcyclohexadien-Derivate wurde fortgefahren, um abzuklären, wie sich die Hydrierungsergebnisse und Selektivitäten bei Veränderung des Substitutionsmusters verhalten.

2.2.2.3.1 Methylether

Die Untersuchungen der 2,6-Dimethylcyclohexadien-Derivate wurden mit dem Methylether **2-38** begonnen. Für diesen konnten im Vergleich zum Methylester **2-34** Trennbedingungen für die GC-Analyse an chiraler Phase entwickelt werden, wie in nachfolgendem Abschnitt näher beschrieben wird.

2.2.2.3.1.1 Entwicklung von Trennbedingungen

Hydrierung mit dem achiralen $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{L0}]\text{BAr}_\text{F}$

Um eine racemische Probe mit allen relevanten Hydrierungsprodukten für die GC-Methodenentwicklung herzustellen, wurde mit der achiralen Hydrierung des Methylethers **2-38** begonnen. Dazu wurde Methylether **2-38** mit 1 mol% des Iridium-Komplexes

[Ir(COD)L0]BAR_F bei 50 bar Wasserstoffdruck für 1 h bei Raumtemperatur hydriert. Das zugehörige Gaschromatogramm wird in Abbildung 2.12 gezeigt.

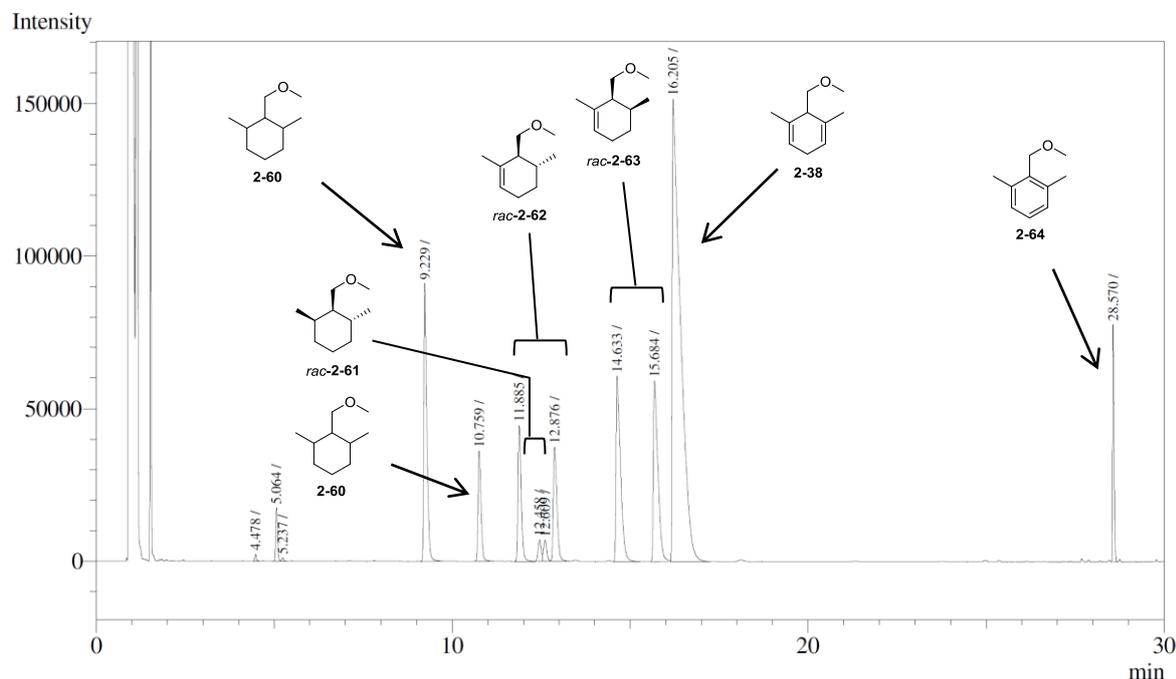


Abbildung 2.12: Gaschromatogramm der racemischen Monohydrierung von dem 2,6-Dimethylcyclohexadienylmethylether **2-38**.

Synthese der Dihydrierungsprodukte

Für die Zuordnung der Retentionszeiten der Dihydrierungsprodukte (**2-60** und *rac-2-61*) im Gaschromatogramm (Abbildung 2.12) sollten diesen separat hergestellt werden. Allerdings gelang es nicht, die stereoisomeren Dihydrierungsprodukte diastereoselektiv zu synthetisieren. Bei der vollständigen Hydrierung des Edukts **2-38** entstand sowohl bei Verwendung des Iridium-Komplexes [Ir(COD)L0]BAR_F als auch mit Palladium auf Aktivkohle stets eine Produktmischung von **2-60** und *rac-2-61*. Eine Unterscheidung durch NMR-Spektroskopie gelang nicht.

Dies war insofern akzeptabel, da für die Beurteilung der Monohydrierungsergebnisse lediglich die Retentionszeiten der Dihydrierungsprodukte (**2-60** und *rac-2-61*) bekannt sein mussten, aber nicht deren Stereokonfiguration.

Synthese der Monohydrierungsprodukte

Die Relativkonfigurationen der beiden diastereomeren Cyclohexen-Derivate *rac-2-62* und *rac-2-63* wurden durch eine mehrstufige diastereoselektive Synthese von Referenzproben realisiert (siehe Kapitel 2.5.1.1). Dabei gelang es nicht, die Absolutkonfiguration des später gebildeten

cis-Monohydrierungsprodukts **2-63** aufzuklären. Weder die Röntgenkristallstrukturanalyse noch die Derivatisierung als Mosher-Ester waren erfolgreich; darauf wird noch genauer eingegangen (siehe Kapitel 2.5.1.2).

2.2.2.3.1.2 Erste Testung von chiralen Iridium-Katalysatoren

Da es sich bei dem 2,6-Dimethylcyclohexadienylmethylether **2-38** und den oben beschriebenen 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivaten um unterschiedliche Regioisomere handelt, mussten wiederum mehrere verschiedene chirale Liganden (Abbildung 2.5, S. 36) getestet werden. Die erste Testung wurde bei einer 70 minütigen Reaktionszeit, einem Wasserstoffdruck von 2 bar und einer Katalysatorbeladung von einem 1 mol% durchgeführt (Tabelle 2.11).

Tabelle 2.11: Ergebnisse der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylethers **2-38** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1 (<i>S</i>)	26	99:1	20	94:6
2	L2 (<i>S</i>)	91	99:1	16	92:8
3	L3 (<i>R</i>)	17	95:5	83	40:60
4	L4 (<i>S</i>)	32	78:22	73	72:28
5	L5 (<i>R</i>)	8	91:9	89	74:26
6	L6 (<i>R</i>)	>99	98:2	87	86:14
7	L7 (<i>S</i>)	9	84:16	89	92:8
8	L8 (<i>S</i>)	91	96:4	81	88:12
9	L9 (<i>R</i>)	20	93:7	93	96:4
10	L10 (<i>R</i>)	22	93:7	64	94:6
11	L11 (<i>S</i>)	11	83:17	50	97:3
12	L13 (<i>S,S</i>)	5	83:17	n.b.	n.b.
13	L14 (<i>S,S</i>)	36	98:2	45	96:4
14	L19 (<i>S</i>)	85	95:5	21	88:12

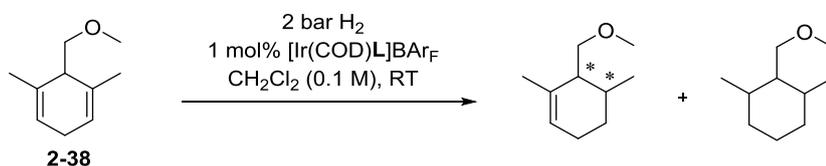
a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylethers von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylethers **2-63**.

Bei den gewählten Reaktionsbedingungen wurden relative niedrige Umsätze beobachtet. Eine Ausnahme bildeten die drei Liganden **L2**, **L6** und **L8**, bei denen Umsätze von >90% erzielt wurden. Insgesamt waren die erreichten Enantioselektivitäten moderat bis gut. Die Diastereoselektivitäten lagen in einem guten bis sehr guten Bereich.

2.2.2.3.1.3 Optimierung der Monohydrierung des Ethers

Um bessere Umsätze und höhere Selektivitäten zu erreichen, wurden die Reaktionszeit für ausgewählte chirale Liganden (**L6**, **L9**, **L10** und **L14**) optimiert (Tabelle 2.12).

Tabelle 2.12: Optimierung der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylethers **2-38** mit ausgewählten Iridium-Komplexen.



	Ligand	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L6 (<i>R</i>)	30	59	97:3	76	95:5
2	L6 (<i>R</i>)	35	63	96:4	68	88:12
3	L6 (<i>R</i>)	50	61	99:1	75	92:8
4	L6 (<i>R</i>)	65	98	97:3	81	87:13
5	L6 (<i>R</i>)	70	>99	98:2	87	84:16
6	L9 (<i>R</i>)	70	20	93:7	51	96:4
7	L9 (<i>R</i>)	140	42	93:7	51	94:6
8	L9 (<i>R</i>)	350	43	93:7	51	94:6
9	L10 (<i>R</i>)	70	22	93:7	64	94:6
10	L10 (<i>R</i>)	140	53	93:7	67	92:8
11	L10 (<i>R</i>)	350	32	93:7	63	93:7
12	L14 (<i>S,S</i>)	70	36	98:2	45	96:4
13	L14 (<i>S,S</i>)	140	>99	98:2	55	69:31

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylethers von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylethers **2-63**.

Ausser bei **L6** musste die Reaktionszeit verlängert werden. Als durch Steigerung der Reaktionszeit bei **L14** ein vollständiger Umsätze erreicht wurde, konnte eine hervorragende Diastereoselektivität (*dr* = 98:2) zugunsten des *cis*-Produkts **2-63** nachgewiesen werden. Allerdings war bei **L14** die Enantioselektivität gering (55% *ee*) und es war bereits zu stark zur

ungewünschten Dihydrierung gekommen (Eintrag 13). Auch bei **L9** und **L10** wurde nur eine geringe Enantioselektivität beobachtet. Bei **L6** wurde für (5*S*,6*S*)-**2-63** ein Enantiomerenüberschuss von 87 %, eine sehr hohe Diastereoselektivität ($dr = 98:2$) und ein gutes mono/di-Verhältnis (84:16) nachgewiesen. Erneut eignete sich **L6** am besten als Ligand für die Monohydrierung eines Cyclohexadienes.

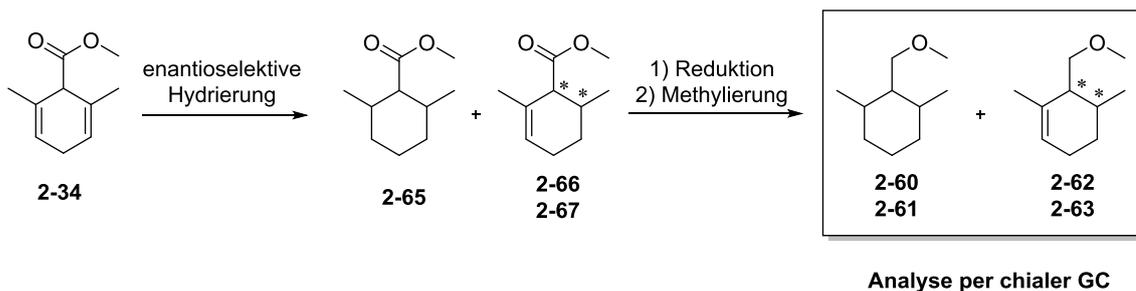
2.2.2.3.2 Methylester

Um die Betrachtung von dreifach substituierten Cyclohexadienen abschliessen zu können, bedurfte es noch der Hydrierung des 2,6-Dimethylcyclohexadienylmethylesters **2-34**.

2.2.2.3.2.1 Entwicklung von Trennbedingungen

Durch die Hydrierung des Esters **2-34** mit dem Komplex $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L0}]\text{BAR}_F$ (2 mol%) bei 100 bar und 16 h wurde eine Mischung hergestellt, die aus den Dihydrierungsprodukten und den racemischen Monohydrierungsprodukten bestand. Dieses Gemisch konnte allerdings mittels GC nicht aufgetrennt werden. Es kam zur Koelution des Startmaterials **2-34** und der Monohydrierungsprodukte (*rac*-**2-66** und *rac*-**2-67**).

Eine Derivatisierung sollte Abhilfe schaffen: Zunächst wurde versucht, eine Trennung der freien Säure zu realisieren. Dies funktionierte genauso wenig wie die Trennung des korrespondierenden Alkohols. Da bereits die Methode für die Analyse der Hydrierungsprodukte des Methylethers **2-38** vorlag (Abbildung 2.12), wurde der Methylester **2-34** hydriert, reduziert und methyliert (Schema 2.12).



Schema 2.12: Asymmetrische Hydrierung des Esters **2-34** und Analyse von dessen Hydrierungsprodukten mittels Derivatisierung zu den entsprechenden Methylethern.

Die zugehörige Aufklärung der Relativkonfiguration der *cis*- und *trans*-Monohydrierungsprodukte (*rac*-**2-66** und *rac*-**2-67**) wird in Kapitel 2.5 diskutiert. Eine Unterscheidung des verschiedenen Diastereomere des Cyclohexanylester **2-65** gelang nicht.

2.2.2.3.2 Optimierung der Monohydrierung des Methylesters

Bei den fünf zuvor untersuchten Substraten (**2-9**, **2-33**, **2-35**, **2-37** und **2-38**) zeigte sich stets das fünfgliedrige, bicyclische Pyridin-Phosphinit **L6** mit einem *tert*-Butylrest am Phosphor-Atom als bester Ligand. Daher wurde der Ester **2-34** ausschliesslich mit diesem Iridium-Komplex hydriert. Es wurde eine Optimierung des Wasserstoffdruckes und der Reaktionszeit vorgenommen (Tabelle 2.13).

Tabelle 2.13: Optimierung der Monohydrierung des Dimethylcyclohexadienylesters **2-34** mit Iridium-Komplex von **L6**.

	p [bar]	t [h]	Umsatz [%]	<i>d.r.</i> [%] ^{b)}	<i>ee</i> [%] ^{c)}	mono/di [%]
1	5	2	22 ^{a)}	n.b.	n.b.	>99:<1 ^{a)}
2	5	5	42 ^{a)}	n.b.	n.b.	>99:<1 ^{a)}
3	5	6	41 ^{a)}	n.b.	n.b.	>99:<1 ^{a)}
4	10	6	65 ^{a)}	n.b.	n.b.	98:2 ^{a)}
5	10	8	86 ^{a)}	n.b.	n.b.	96:4 ^{a)}
6	10	10	77 ^{a)}	n.b.	n.b.	98:2 ^{a)}
7	10	14	85 ^{a)}	n.b.	n.b.	95:5 ^{a)}
8	10	19	99 ^{a)}	n.b.	n.b.	91:9 ^{a)}
9	10	19	>99 ^{d)}	94:6 ^{d)}	99 (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i>) ^{d)}	93:7 ^{d)}

a) Es wurden 48 μmol des Diens **2-34** verwendet; Umsätze und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC-MS bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexenylesters von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexenylesters *rac*-**2-65**; d) Es wurden 125 μmol des Diens **2-34** verwendet; Werte wurden nach der Derivatisierung zum Methylether mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt. Manche Werte konnten nicht bestimmt werden (n.b.).

Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde die gebildete Hydrierungsmischung zunächst mittels GC-MS analysiert. Mit GC-MS konnte im Gegensatz zur Analyse mit GC zwischen Startmaterial und Produkten sehr gut unterschieden werden. Durch Steigerung des Wasserstoffdruckes von 5 bar auf 10 bar und durch Verlängerung der Reaktionszeit von 2 auf 19 h wurde ein vollständiger Umsatz erreicht (Eintrag 8).

Daraufhin wurde die Hydrierung unter Beibehaltung der Reaktionsbedingungen in einem etwas grösseren Massstab wiederholt (Eintrag 9), um anschliessend die Derivatisierung zum Methylether durchzuführen und mittels GC an chiraler Phase die Ergebnisse zu analysieren

(siehe Schema 2.12). Eine erste Analyse mit GC-MS zeigte einen vollständigen Umsatz an. Dann wurde mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Anschliessend wurde die Probe mit Natriumhydrid und Methyljodid zum Methylether umgesetzt. Die Analyse des Gaschromatogramms zeigte, dass ein vollständiger Umsatz vorlag und der 2,6-Methylester (1*S*,6*S*)-**2-66** mit hervorragender Enantioselektivität (99% *ee*) sowie Diastereoselektivität (*dr* = 94:6) gebildet wurde. Ebenso war die Chemoselektivität mit einem mono/di-Verhältnis von 93:7 sehr gut.

2.2.3 Zusammenfassung der Desymmetrisierung von dreifach substituierten Cyclohexadienen mittels enantioselektiver Monohydrierung

Tabelle 2.14: Vergleich verschiedener dreifach substituierter Cyclohexadiene in der Iridium-katalysierten Monohydrierung.

Substrat	p [bar]	t	Umsatz [%] ^{a)}	<i>d.r.</i> [%] ^{a),b)}	<i>ee</i> [%] ^{a),c)}	mono/di [%] ^{a)}
	2	33 min	>99	98:2	99 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) ^{e)}	91:9
	2	32 min	>99	98:2	>99 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) ^{e)}	88:12
	2	70 min	>99	98:2	87 (5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>) ^{f)}	84:16
	2	140 min	99	98:2	99 (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) ^{e)}	70:30
	5	6 h	99	95:5	>99 (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) ^{f)}	85:15
	10	19 h	>99 ^{g)}	94:6 ^{g)}	99 (1 <i>S</i> ,6 <i>S</i>) ^{f),g)}	93:7 ^{g)}

a) Umsätze, Diastereomerenverhältnisse (*d.r.*), Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) *d.r.*-Werte des Dimethylcyclohexen-Derivats von *cis:trans*; c) *ee*-Werte des *cis*-Dimethylcyclohexen-Derivats; e) (*S*)-Enantiomer von **L6**; f) (*R*)-Enantiomer von **L6**; g) Werte wurden nach der Derivatisierung zum entsprechenden Methylether mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt.

Die Ergebnisse der enantioselektiven Monohydrierungen von dreifach substituierten Cyclohexadienen wurden in Tabelle 2.14 zusammengefasst. Ausführliche Experimente mit verschiedenen Liganden zeigten, dass das fünfgliedrige, bicyclische Pyridin-Phosphinit **L6** mit einem *tert*-Butylrest am Phosphor-Atom und einem Phenylrest am Heterocyclus zur enantioselektiven Monohydrierung von dreifach substituierten Cyclohexadienen am besten geeignet ist.

Nach der erfolgreichen Optimierung der Reaktionsparameter wurden durchweg bei allen Substraten vollständige Umsätze und ausgezeichnete Enantioselektivitäten erreicht; der Enantiomerenüberschuss betrug bei dem Trimethylcyclohexadien **2-9**, den 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivaten (Methylester **2-33**, Alkohol **2-35** und Methylether **2-37**) sowie dem 2,6-Dimethylcyclohexadienylmethylester **2-34** stets $\geq 99\%$ *ee*; die Ausnahme bildete der 2,6-Dimethylcyclohexadienylmethylether **2-38** mit 87% *ee*.

Das *cis*-Dimethylcyclohexen-Derivat bildete sich bevorzugt bei allen Substraten. Es wurde stets eine sehr hohe Diastereoselektivität erreicht. Der enantioselektivitätsbestimmende Reaktionsschritt der Monohydrierung von dreifach substituierten Cyclohexadienen wird gemeinsam mit dem der einfach substituierten Cyclohexadiene in Kapitel 4 diskutiert.

Durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen wurde die Chemo­selektivität zugunsten der Monohydrierung verschoben und die unerwünschte Dihydrierung beider Doppelbindungen war dabei relativ gering. Die Reaktionszeit ist ein entscheidender Reaktionsparameter bei der Optimierung. Die Ergebnisse, gezeigt in Tabelle 2.14, sind ein eindeutiger Beweis dafür, dass die Desymmetrisierung von dreifach substituierten Cyclohexadienen durch enantioselektive Iridium-katalysierte Monohydrierung funktioniert; dies wurde in der Literatur zuvor nicht beschrieben.

2.2.3.1 Einfluss des Substituenten

In Abbildung 2.13 werden verschiedene allylständige Substituenten gezeigt und ihre Eignung in der asymmetrischen Monohydrierung miteinander verglichen. Am besten eignet sich die kleine, apolare Methylgruppe; dicht gefolgt von der Methylester- und der Methoxymethylgruppe, mit denen ebenfalls sehr gute Resultate erzielt wurden. Auch die Hydroxymethylgruppe führte zu hervorragenden Enantio- und Diastereoselektivität, lediglich der Anteil der Dihydrierungsprodukte war etwas höher.

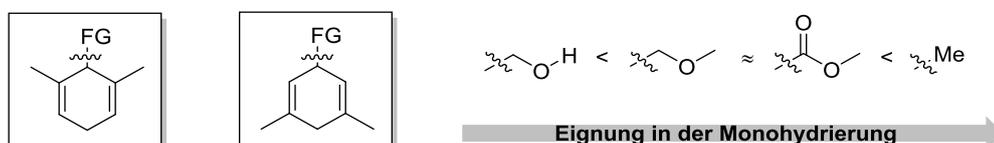


Abbildung 2.13: Einteilung funktioneller Gruppen nach zunehmender Eignung (von links nach rechts).

2.2.3.2 Einfluss des Substitutionsmusters

Im Falle des Methylethers lieferte das 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivat **2-37** leicht bessere Resultate als das regioisomere 2,6-Dimethylcyclohexadien-Derivat **2-38**. Bei den Estern (**2-33** und **2-34**) war es umgekehrt. Das Substitutionsmuster hat bei einem gleichen Substituenten in der Allylposition offensichtlich nur schwachen Einfluss auf die Monohydrierungsergebnisse.

2.3 Absolutkonfiguration von 1,3,5-Trimethylcyclohex-1-en

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 beschrieben, wurde zunächst das Verhalten von 1,3,5-Trimethylcyclohexa-1,4-dien **2-9** in der enantioselektiven Monohydrierung untersucht. Woraufhin sich die Frage stellte, in welcher Absolutkonfiguration das 1,3,5-Trimethylcyclohexen **2-10** nach der enantioselektiven Monohydrierung vorlag. Von dem hoch enantiomerenangereicherten **2-10** war zunächst nur dessen relative Konfiguration bekannt. Diese konnte durch Vergleich mit einer Referenzprobe als *cis*-Konfiguration identifiziert werden (siehe Kapitel 2.2.1.1.1).

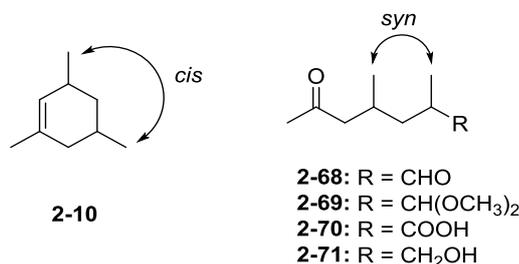


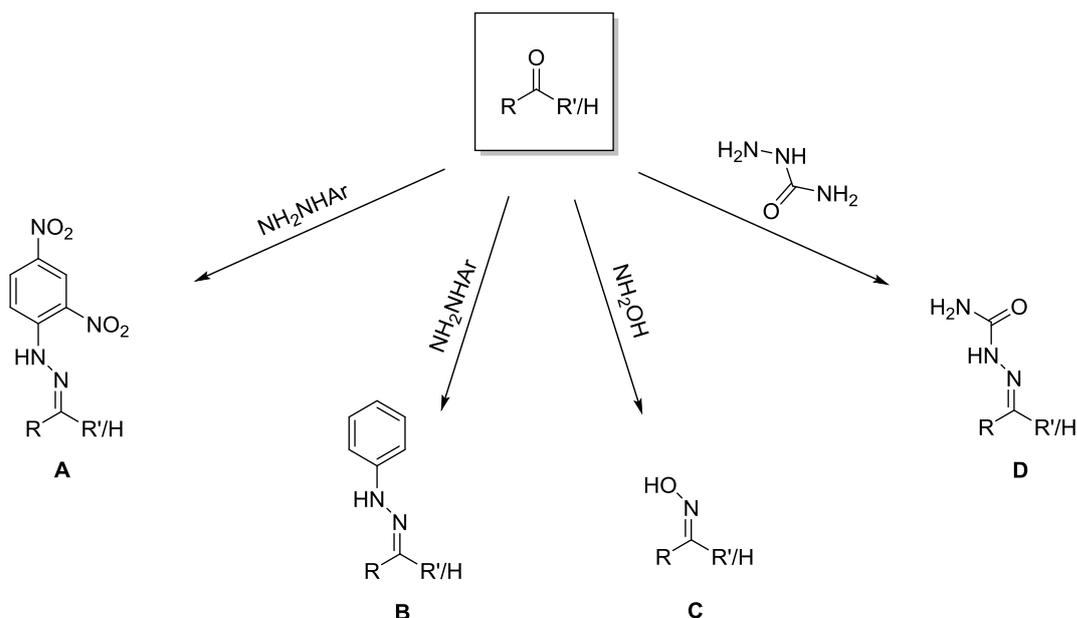
Abbildung 2.14: 1,3,5-Trimethylcyclohex-1-en **2-10** und dessen Ozonolyseprodukte.

Eine Kristallisation von **2-10** gelang nicht, da es sich um ein Öl handelte. Ferner enthielt das Trimethylcyclohexen **2-10**, abgesehen von der Doppelbindung, keine weiteren funktionellen Gruppen. Es wurde zunächst gehofft, dass durch eine Derivatisierung der Doppelbindung mittels Ozonolyse^{a)} geeignetere Folgeprodukte erhalten werden könnten. Aber sowohl der Ketoalkohol **2-71**, als auch die vielversprechende Ketosäure **2-70**, ebenso wie das Ketal **2-69** und der Ketoaldehyd **2-68**, wurden alle in Form von Ölen isoliert und zeigten keinerlei Tendenz zur Kristallisation.

2.3.1 Kristallisationsversuche von verschiedenen Hydrazonen

Daraufhin betrachtete man eingehender die Überführung der Ozonolysefolgeprodukte in Derivate, die für eine Kristallisation geeignet erschienen. Über Ketone und Aldehyde ist in der Literatur bekannt, dass sie sich durch Derivatisierung ihrer Carbonylgruppe in die entsprechenden Phenylhydrazone (**A** bzw. **B**), *N*-Oxime **C** und Semicarbazone **D** hervorragend in Feststoffe umformen lassen (Schema 2.13).^{[93],[94]} Diese Art der Derivatisierung wurde früher oft benutzt, um flüssige Aldehyde und Ketone in Form kristalliner Verbindungen zu charakterisieren oder um Trennungen von flüssigen Diastereomeren zu bewerkstelligen.^[95] Dieses Vorgehen schien auch für das hierbeschriebene Kristallisationsproblem geeignet zu sein.

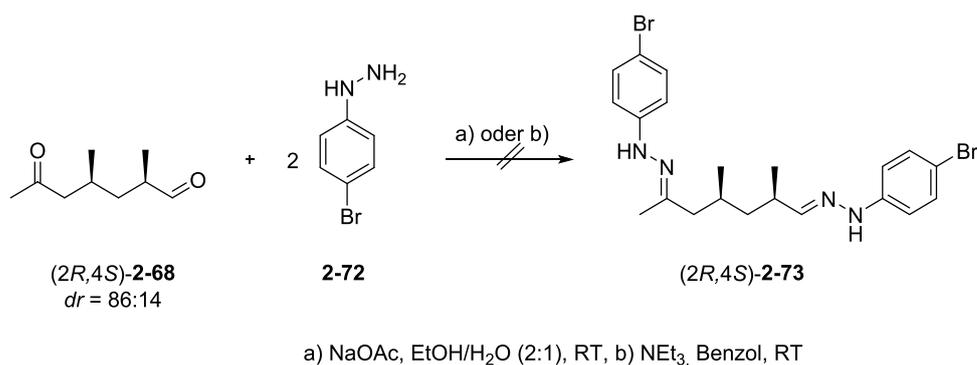
a) Die entsprechenden Synthesen sind in Kapitel 5.3.1.2 im Detail erläutert.



Schema 2.13: Mögliche Derivatisierungen von Ketonen und Aldehyden.

2.3.1.1 *p*-Bromphenylhydrazon des Ketoaldehyds

Zunächst sollte man beide Carbonylgruppen des Ketoaldehyds (*2R,4S*)-**2-68** mit einem geeigneten Phenylhydrazinderivat in das entsprechende Dihydrazone umformen. Es galt zu berücksichtigen, dass für die Bestimmung der Absolutkonfiguration mittels Röntgenkristallstrukturanalyse das Vorhandensein eines Schweratoms (beispielsweise Brom oder Iod) in der Zielverbindung vorteilhaft wäre.



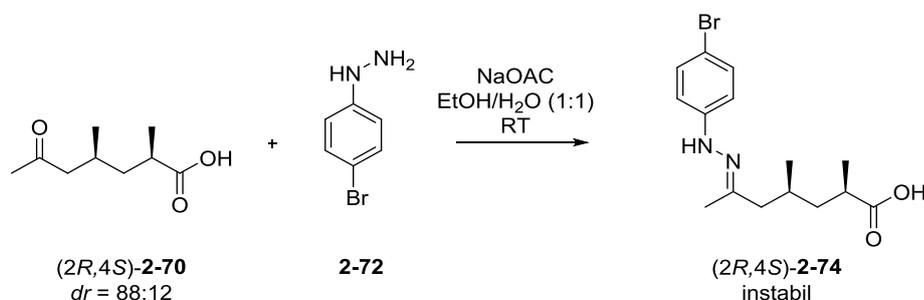
Schema 2.14: Versuchte Synthese des *p*-Bromphenylhydrazons **2-73**.

Anstatt Phenylhydrazin für die Derivatisierung zu verwenden, sollte das *p*-Bromphenylhydrazin **2-72**, eine Variante mit Schweratom, zum Einsatz kommen, das kommerziell erhältlich war. Einer Vorschrift^[96] für eine ähnliche Verbindung entsprechend wurde eine Mischung aus *p*-Bromphenylhydrazin **2-72** und Natriumacetat (NaOAc) in Ethanol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit dem Ketoaldehyd (*2R,4S*)-**2-68** versetzt. Nach der Aufarbeitung konnte nur ein oranges Öl isoliert werden.

Das gleiche Ergebnis wurde auch bei der Wiederholung des Versuches nach einem anderen Protokoll^[97] mit Benzol als Lösungsmittel und Triethylamin als Base erhalten. Trotz mehrerer Reinigungs- und Umkristallisationsversuche konnte die Zielverbindung **2-73** nicht erhalten werden.

2.3.1.2 *p*-Bromphenylhydrazon der Ketosäure

Daraufhin ersetzte man den wenig polaren Ketoaldehyd (*2R,4S*)-**2-68** durch die polarere Ketosäure (*2R,4S*)-**2-70**. Hierzu gab man zu *p*-Bromphenylhydrazons **2-72** in einem Ethanol-Wasser-Gemisch Natriumacetat und tropfte dann bei Raumtemperatur die Säure **2-70** zu. Nach wenigen Minuten bildete sich ein Öl. Durch extractive Aufarbeitung der Reaktion mit Dichlormethan konnte ein dunkelroter Feststoff isoliert werden. Das Protonenspektrum offenbarte die gewünschte Zielverbindung in hoher Reinheit.



Schema 2.15: Synthese des *p*-Bromphenylhydrazons **2-74**.

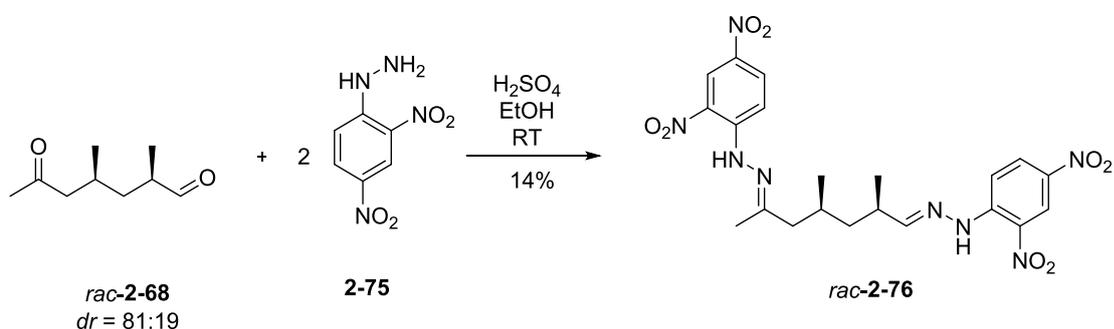
Bei dem folgenden Umkristallisationsversuch mit Methanol als Lösungsmittel kam es unter Hitzewirkung zur Schwarzfärbung der Lösung. Nach Entfernung des Lösungsmittels lag lediglich ein dunkles, hochviskoses Öl vor. Ein Vergleich der Protonenspektren des Rohprodukts mit dem dunklen Öl nach der Umkristallisation bestätigte den Verdacht, dass eine Zersetzung stattgefunden hatte.

Die Synthese der Verbindung **2-74** wurde daraufhin wiederholt. Zur Überprüfung der Stabilität der Verbindung bei Raumtemperatur wurden daraufhin am Tag der Synthese sowie an den zwei darauffolgenden Tagen ¹H-NMR Spektren aufgenommen. Diese zeigten klar, dass die Zersetzung des Rohprodukts bei Raumtemperatur bereits nach einem Tag einsetzte.^{a)} Vermutlich kam es aufgrund der vorliegenden freien Säuregruppe zu einem Angriff des Hydrazons. Dieses ist letztlich ein Derivat des Imins und diese sind – genauso wie Ketale – unter Einfluss einer Säure spaltbar. Daher wurde diese Strategie mit einer freien Säuregruppe nicht weiterverfolgt.

a) Wegen der einsetzenden Zersetzung wurde **2-74** nicht weiter charakterisiert.

2.3.1.3 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Ketoaldehyds

Hierauf entschied man sich für eine Derivatisierung des Ketoaldehyds **2-68** mit dem deutlich polarereren 2,4-Dinitrophenylhydrazin, das auch als Brady-Reagenz in der Literatur bekannt ist.^[98] Man wollte für weitere Syntheseversuche nicht unnötig viel von dem stark enantiomerenangereicherten Ketoaldehyd (*2R,4S*)-**2-68** verbrauchen, daher wurde **2-68** zunächst als Racemat hergestellt. Dazu wurde Trimethylcyclohexadien **2-9** mit Palladium auf Aktivkohle in Dichlormethan hydriert. Dann wurde die Produktmischung isoliert. Sie wies einen hohen Anteil des racemischen *cis*-1,3,5-Trimethylcyclohexens **2-10** auf. Nach der darauffolgenden Ozonolyse und Aufarbeitung mit PPh₃ konnte der Ketoaldehyd *rac*-**2-68** isoliert werden.



Schema 2.16: Synthese des 2,4-Dinitrophenylhydrazons **2-76** ausgehend vom Ketoaldehyd *rac*-**2-68**.

Eine Umsetzung des Ketoaldehyds **2-68** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin **2-75** in Ethanol ergab das racemische Bis(2,4-dinitrophenylhydrazone) **2-76**, das nach der Aufarbeitung als orangeroter Feststoff mit 14% Ausbeute isoliert werden konnte. Anschließend wurde es in wenig Dioxan unter Erhitzen gelöst. Nach langsamer Kühlung fiel zunächst aber kein Feststoff aus. Durch Verbindung des Kolbens mittels U-Rohr mit einem weiteren Kolben, welcher mit *n*-Pentan gefüllt war, versetzte man das Hydrazone **2-76** innerhalb einer Woche langsam mit dem flüchtigen und unpolaren *n*-Pentan. Durch diesen langsamen Kristallisationsprozess gelang es, blutrote Kristalle für die Charakterisierung zu gewinnen. Das Protonenspektrum zeigte, dass es sich bei dem gebildeten Produkt **2-76** um ein reines Diastereomer handelt. Es war nur das *syn*-Diastereomer auskristallisiert.

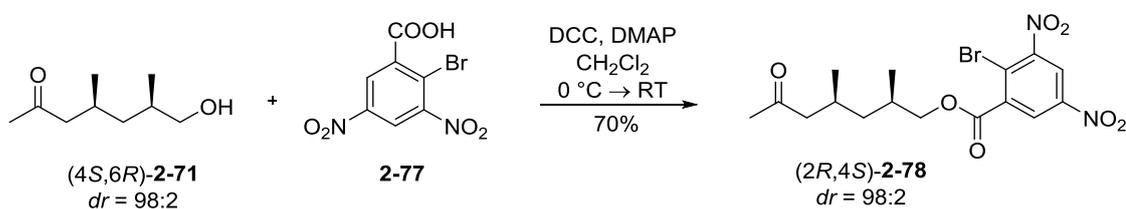
Unglücklicherweise gelang es nicht, diese Synthese und die zugehörige Kristallisation mit dem enantiomerenangereicherten Edukt (*2R,4S*)-**2-68** zu reproduzieren. Auch der Austausch des eingesetzten 2,4-Dinitrophenylhydrazins durch eine neue Charge zeigte sich als wirkungslos. Es wurde noch zwei weitere Male mit jeweils neu hergestelltem Ketoaldehyd **2-68** versucht, das Experiment inklusive Umkristallisationen zu wiederholen. Dem Vorhaben war kein Erfolg beschieden, weder mit dem racemischen noch mit dem enantiomerenangereicherten **2-68**. Es konnte stets nur ein dunkelrotes Öl isoliert werden, welches laut Dünnschichtchromatographie

sechs Produkte enthielt. Eine nähere Aufklärung möglicher, in diesem Öl vorhandener Produkte mittels $^1\text{H-NMR}$ gelang nicht.

Für den Verlauf der Reaktion sind mehrere Varianten denkbar: Möglicherweise wurde nur eine der beiden Carbonylgruppen mit dem Dinitrophenylhydrazin **2-75** umgesetzt. Es könnte auch zu einer Zersetzung des Hydrazons **2-76** gekommen sein. Von diversen Hydrazonen ist bekannt, dass diese nicht sonderlich stabil sind. Dinitrophenylhydrazone von Aldehyden können unter Einwirkung von UV-Licht einer Photolyse unterliegen.^[99] Ferner kann es in Gegenwart von Säure und einem Überschuss von Dinitrophenylhydrazin **2-75** zu einer Zersetzung des Hydrazons kommen; dieses Verhalten wurde in der Literatur von dem Dinitrophenylhydrazonderivat des Acroleins beschrieben.^[100]

2.3.2 Der 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureester – ein Öl

Um die vorigen Probleme zu vermeiden, entschloss man sich zu einem völlig anderen Vorgehen. Anstatt eines Produktes mit einer instabilen Iminbindung sollte ein Produkt mit einer stabileren Bindung hergestellt werden; als geeignet dafür erschien die Bildung eines Esters. In der Literatur ist beschrieben, dass flüssige Alkohole wie beispielsweise *iso*-Propanol durch Umsetzung mit 4-Nitrobenzoesäure als Feststoffe charakterisiert werden können.^[101] Ist der Schmelzpunkt des 4-Nitrobenzoesäurederivats zu niedrig, verwendet man statt dessen die 3,5-Dinitrobenzoesäure. Da ein vorhandenes Schweratom die Aufklärung der Absolutkonfiguration mittels Röntgenkristallstrukturanalyse erleichtert, verwendete man hier die 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäure (**2-77**). Diese setzte man mit dem Ketoalkohol (*4S,6R*)-**2-71** unter den milden Reaktionsbedingungen der Steglich-Veresterung^[102] um. Hierbei kommt das Kupplungsreagenz *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und *N,N'*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP), auch als Steglich-Katalysator bekannt, zum Einsatz (Schema 2.17).



Schema 2.17: Derivatisierung des Ketoalkohols **2-71** als 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureesters **2-78**.

Nach der Isolierung und Aufreinigung durch Säulenchromatographie lag der gewünschte Benzoesäureester (*2R,4S*)-**2-78** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 70% vor. Längeres Stehenlassen, weder bei Raumtemperatur noch bei erniedrigter Temperatur im Kühlschrank, führte nicht zur Auskristallisation. Weitere Kristallisationsversuche führten nicht zum Erfolg.

Vermutlich störte der langkettigen Ketoalkoholrest zu sehr die Ausbildung von intermolekularen Kräften, sodass es nicht zur Feststoffbildung kommen konnte.

2.3.3 Überführung der Ketosäure in ein Ammoniumsalz

Eine weitere literaturbekannte Möglichkeit zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von chiralen Carbonsäuren ist ihre Umsetzung mit einem chiralen Amin, dessen Absolutkonfiguration bekannt ist. Dabei entsteht ein Ammoniumsalz, das als Feststoff auskristallisieren kann. Das neu eingeführte Stereozentrum mit bekannter Absolutkonfiguration erleichtert bei der Röntgenkristallstrukturanalyse die Bestimmung der absoluten Konfiguration am Stereozentrum der Carbonsäure.

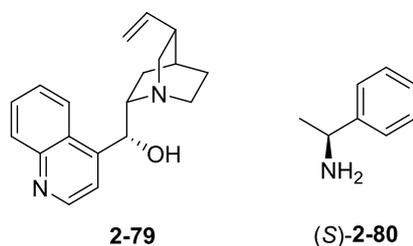
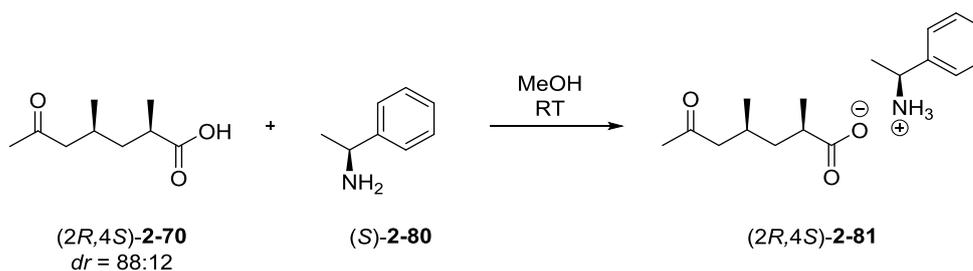


Abbildung 2.15: Geeignete Amine zur Carbonsäurekristallisation.

White und Johnson zeigten 1994, dass man die (2*R*,4*R*)-2,4-Dimethylhexansäure durch Behandlung mit Cinchonidin (**2-79**) als deren Cinchonidinsalz auskristallisieren lassen kann.^[103] Ebenso wurde (*S*)- α -Phenylethylamin **2-80** mehrmals erfolgreich verwendet, um die Absolutkonfiguration von Carbonsäuren zu bestimmen.^{[104],[105]}



Schema 2.18: Versalzung der Ketosäure **2-70** mit (*S*)- α -Phenylethylamin **2-80**.

(*S*)-**2-80** – ein relativ preisgünstiges Amin – wurde mit der Säure (*2R*,4*S*)-**2-70** umgesetzt. Dabei wurde eine Mischung, bestehend aus einem Teil Amin und einem Teil Ketocarbonsäure (19 μmol Maßstab), mit Lösungsmittel versetzt und für mehrere Wochen bei Raumtemperatur in einem Schraubdeckelglas mit leicht geöffnetem Deckel stehen gelassen.

Sowohl mit Methanol als auch Ethanol als Lösungsmittel bildete sich ein oranges Öl. Mit Ethanol blieb das Gemisch auch nach mehreren Wochen unverändert als Öl bestehend. Anders jedoch mit Methanol, hier wurde eine einsetzende Kristallisation beobachtet. Leider erwiesen sich die Kristalle unter dem Mikroskop jedoch als zu fein und zu klein, sodass keine eingehendere kristallographische Untersuchung möglich war. Glücklicherweise ergab die parallel zur Ammoniumsalzkristallisation durchgeführte Dihydroxylierung von Trimethylcyclohexen (*3R,5S*)-**2-10** erfreulicherer Ergebnisse. Daher wurde die Bildung Ammoniumsalzes (*2R,4S*)-**2-80** nicht weiterverfolgt.

2.3.4 Der Wendepunkt – Die Überführung des Trimethylcyclohexens in ein Diol

Da die bisherigen Versuche einer Kristallisation mit den verschiedenen oben genannten Ketoverbindungen fehlschlagen, wurde die Vorgehensweise grundlegend geändert. In der Literatur wurde eingehend studiert, welche Faktoren die Kristallisationsfähigkeit einer Verbindung beeinflussen:

- Bei gleicher Kohlenstoffanzahl besitzen symmetrische Verbindungen eine höhere Siedetemperatur bzw. höheren Schmelzpunkt als die entsprechenden unsymmetrischen Isomere.^[93]
- Die Fähigkeit zur Ausbildung intermolekularer Wechselwirkungen beeinflusst Siede- und Schmelztemperatur. Beide nehmen mit steigendem intermolekularem Assoziationsgrad zu, dabei ist unter anderem die Bildung von Wasserstoffbrücken ausschlaggebend. Ordnet man funktionelle Gruppen nach deren Polarität, so ist eine Carboxylgruppe gefolgt von einer Hydroxylgruppe polarer als eine Formyl- bzw. Ketogruppe (Abbildung 2.16).

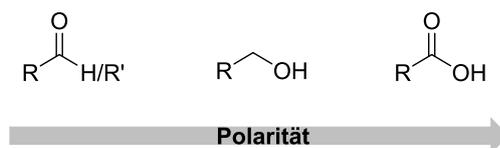
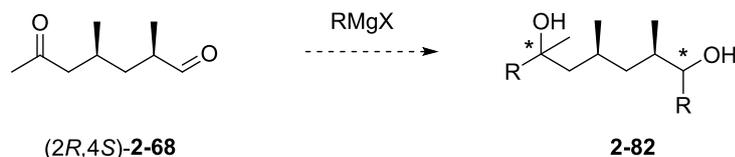


Abbildung 2.16: Einteilung funktioneller Gruppen mit steigender Polarität (von links nach rechts).

Daher wurde die Kristallisation von möglichen Verbindungen betrachtet, die eine höhere Polarität aufweisen, als die bisher betrachteten Ketoverbindungen. Es erschien vielversprechend, eine Kombination aus Ketosubstituent und Hydroxy- bzw. Carboxygruppe durch eine polarere Kombination, bestehend aus zwei Hydroxygruppen in Form eines Diols, zu ersetzen. Für die Synthese eines solchen Diols wurden drei von mehreren mögliche Strategien in Betracht gezogen., deren Vor- und Nachteile soll an dieser Stelle kurz diskutiert werden sollen, bevor die tatsächlich durchgeführte Variante vorgestellt wird.

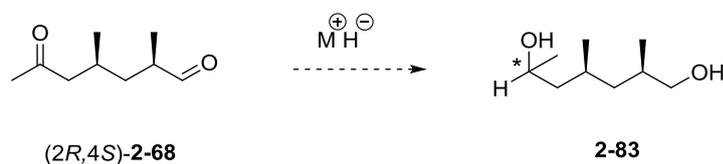
2.3.4.1 Umsetzung des Ketoaldehyds mit einem Grignard-Reagenz



Schema 2.19: Mögliche Überführung des Ketoaldehyds **2-68** mittels RMgX in ein Diol **2-82**.

Bei einem Ketoaldehyd $(2R,4S)$ -**2-68** können die beiden vorhandenen Carbonylgruppen durch eine nucleophile Addition mit einem Grignard-Reagenz in zwei Hydroxylgruppen umgewandelt werden. Bei Verwendung eines Grignard-Reagenzes wie beispielsweise MeMgBr wird ein, bei höheren Grignard-Reagenzien werden zwei neue Stereozentren in der Zielverbindung **2-82** eingeführt. Dadurch kommt es zur unerwünschten Bildung von Diastereomeren. Da bereits Stereozentren vorhanden sind, findet zwar eine doppelte Stereodifferenzierung statt,^[106] aber es muss bei der Aufreinigung mit Problemen bei der Diastereomerentrennung gerechnet werden. Eine nicht vollständige Addition könnte zusätzlich zu Ketoalkoholen führen, die ihrerseits zusätzlich die Trennung erschweren würde. Daher kam diese Vorgehensweise nicht infrage.

2.3.4.2 Reduktion des Ketoaldehyds mit einem geeigneten Reduktionsmittel



Schema 2.20: Mögliche Reduktion des Ketoaldehyds **2-68** in ein Diol **2-83**.

Ebenso denkbar wäre die Reduktion der Carbonylgruppen des Ketoaldehyd $(2R,4S)$ -**2-68** mit einem achiralen Hydrid unter Bildung des Diols **2-83**. Auch hier wird an der diastereotopen Ketogruppe ein neues Stereozentrum generiert. Es muss mit den gleichen Problemen gerechnet werden, die bereits bei der Umsetzung mit einem Grignardreagenz diskutiert wurden. Mit einem enantioselektiven Reduktionsmittel wie beispielsweise einem chiralen Oxazaborolidin – bekannt aus der Itsuno-Corey-Reaktion^[107] – könnte vermutlich eine deutlich höhere Diastereoselektivität erzielt werden als mit einem achiralen Reduktionsmittel, sodass lediglich eines der beiden möglichen Diastereomere entstehen würde. Die Gründe, die für die Entscheidung gegen eine solche Reduktion ausschlaggebend waren, werden im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

2.3.4.3 Die zum Durchbruch führende Dihydroxylierung

Berücksichtigt man, dass sich eine geringere konformative Beweglichkeit in Form eines steigenden Schmelzpunktes auswirkt, wäre bei gleicher Kohlenstoffanzahl ein cyclisches Diol gegenüber einem offenkettigen Diol zu bevorzugen. Diese Hypothese wird in der Literatur bestätigt: Ein Vergleich der physikalischen Daten zeigt, dass 2,4-Dimethylheptan-1,6-diol **2-83** mit der Summenformel $C_9H_{20}O_2$ flüssig ist^[108], während 1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,2-diol **2-84^{a)}** mit der Summenformel $C_9H_{18}O_2$ unter den gleichen Bedingungen als Feststoff vorliegt (Abbildung 2.17).^[109]

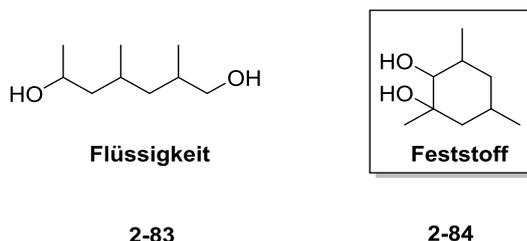


Abbildung 2.17: Die Aggregatzustände (unter Normalbedingungen) eines acyclischen und cyclischen C₉-Diols.

Diese Überlegungen führten zu dem Schluss, dass die Synthese des cyclischen Trimethylcyclohexandiols **2-84** die vielversprechendste unter den drei diskutierten Syntheseoptionen ist, um eine kristallisierbare Verbindung zu erhalten.

Das Diol **2-84** könnte durch eine Dihydroxylierung von 1,3,5-Trimethylcyclohexen **2-10** hergestellt werden. Für diese Synthese stellte sich die Frage, ob man eine einfache *cis*-Dihydroxylierung verwenden sollte, so wie beispielsweise eine Upjohn-Dihydroxylierung, bei der katalytische Mengen des Oxidationsmittels Osmiumtetroxid und eine stöchiometrische Menge des *N*-Methylmorpholin-*N*-oxids als Cooxidans verwendet werden.^[110] Zur Wahl stand ebenso die von Barry Sharpless etablierte asymmetrische Dihydroxylierung, für die er gemeinsam mit William S. Knowles^[20] und Ryoji Noyori^[2] 2001 den Nobelpreis erhielt.^[111]

Bei der Wahl einer geeigneten Synthesemethode ist die substratinhärente chirale Induktion des 1,3,5-Trimethylcyclohexens (*3R,5S*)-**2-10** zu berücksichtigen. Es wurde davon ausgegangen, dass die vorhandenen Stereozentren wegen der wenig voluminösen Methylgruppen nur zu einer geringen sterischen Hinderung bzw. einer schwachen diastereofacialen Differenzierung führen würden. Man wollte aber möglichst selektiv nur eines der beiden möglichen diastereomeren Diole herstellen, umso unnötige Trennprobleme zu vermeiden. Daher entschied man sich für die

a) Um ein besseren Lesefluss zu gewährleisten, wurden die verschiedenen Diastereomere von 1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,2-diol (**2-84**) im Folgenden separat nummeriert. Die Bezeichnung **2-84** wurde für dieses Diol nur noch bei unbekannter Stereokonfiguration verwendet.

Verwendung des chiralen Sharpless-Reagenzes und einer Methode mit doppelter Stereodifferenzierung^[106].

2.3.4.3.1 Mechanismus der Sharpless-Dihydroxylierung

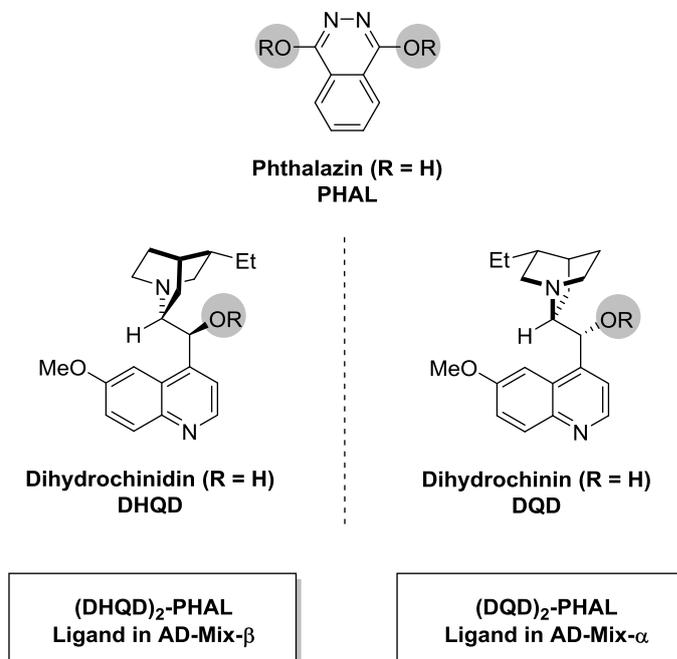
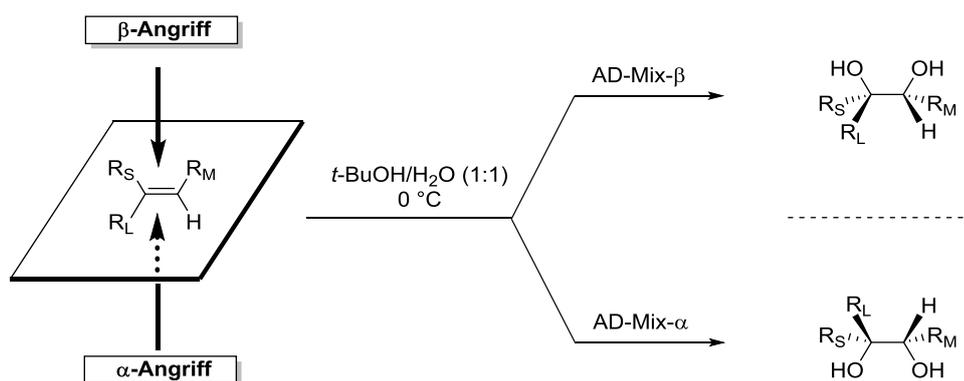


Abbildung 2.18: Liganden der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung.^[112]

Die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung war ausschlaggebend für das Gelingen der Kristallisation, die im nachfolgenden Absatz näher erläutert wird. Bei dieser Reaktion werden Kaliumosmat(VI) ($K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$) als Präkatalysator und Kaliumhexacyanoferrat(III) [$K_3Fe(CN)_6$] als stöchiometrisches Oxidationsmittel verwendet. Ausserdem benötigt man noch Kaliumcarbonat (K_2CO_3) und einen chiralen Liganden für die asymmetrische Induktion.^[113] Es wurden dafür rund 350 verschiedene auf Cinchona-Alkaloiden basierende Liganden von Sharpless und Mitarbeitern getestet.^[112] Sie konnten zeigen, dass am besten spezielle Cinchona-Derivate mit einem grossen aromatischen Rest (z.B. Phthalazinrest) für die asymmetrische Dihydroxylierung geeignet sind. Bei einem solchen Cinchona-Derivat ist das Phthalazingerüst (PHAL) mit dem Alkaloidrest über eine Etherbindung (grau hervorgehoben in Abbildung 2.18) verbunden. Die genannten Komponenten sind als vorgefertigte Mischungen kommerziell erhältlich, sie werden unter dem Namen AD-Mix- α bzw. AD-Mix- β vertrieben. Beim AD-Mix- α wird ein Dihydrochininrest (DHQ) eingesetzt, beim AD-MIX- β ein Dihydrochinidinrest (DHQD).^[113]

OsO_4 bildet mit dem Cinchona-Derivat einen chiralen Katalysatorkomplex, in dem die aromatischen Reste eine Bindungstasche bilden, in welche das Olefin nur in einer definierten Anordnung hineinpasst. Deshalb kann der Angriff des OsO_4 nur von einer der beiden möglichen

Seiten der Doppelbindung erfolgen. Aufgrund systematischer Studien konnten Kolb, Andersson und Sharpless ein mnemonisches Modell entwickeln, mit dem die enantiofaciale Selektivität der Dihydroxylierung erfolgreich voraus gesagt werden kann (Schema 2.21). Damit lässt sich mit dem Modell voraussagen, von welcher Seite das OsO₄ an die prochirale Doppelbindung reagieren wird. Bei Dihydrochinidin (DHQD) erfolgt der Angriff von oben (β -Seite) und bei Dihydrochinin (DHQ) von unten (α -Seite).



Schema 2.21: Mnemonisches Modell der Sharpless-Dihydroxylierung entnommen aus der Literatur.^[113]

Für die Bindungstasche des Katalysators sind am besten trisubstituierte Olefine mit einem grossen, einem mittelgrossen, einem kleinen Rest und einem Wasserstoff geeignet. Idealerweise sollte das Olefin zudem flach und aromatisch (R_L = aromatisch) sein.^{[114],[115]} Unter diesen Voraussetzungen lassen sich laut Sharpless *et al.* die besten Stereoselektivitäten erzielen.

2.3.4.3.2 Anwendung der Sharpless-Dihydroxylierung

Zunächst war nicht bekannt, in welcher Absolutkonfiguration das 1,3,5-Trimethylcyclohexen **2-10** nach der Monohydrierung vorlag. Daher konnte keine Voraussage gemacht werden, welcher der beiden Liganden (DHQ)₂-PHAL bzw. (DHQD)₂-PHAL) besser geeignet wäre, um eine möglichst grosse Diastereoselektivität zu erzielen.

Versuchsdurchführung und erste Ergebnisse der Sharpless-Dihydroxylierung

Daher wurde zuerst die AD- β -Mischung mit dem (DHQD)₂-PHAL Liganden getestet. Die AD- β -Mischung wurde zusammen mit der vorwiegend aus dem Trimethylcyclohexen **2-10** bestehenden Hydrierungsmischung^{a)} für 24 h bei 0 °C und Methansulfonamid als

a) Die Aufskalierung der Monohydrierung von **2-9** unter Bildung von **2-10** ist in Kapitel 5.1.1. genauer beschrieben. Die eingesetzte Mischung mit **2-10** wies >99% *ee* und ein Diastereomerenverhältnis von 97:3 auf. Das mono/di-Verhältnis betrug 86:14. Laut GC enthielt die Mischung 82% von (3*R*,5*S*)-**2-10**. Die Dihydrationsprodukte (**2-12** und **2-13**) wurden aufgrund des Fehlens einer Doppelbindung für die Dihydroxylierung als nicht störend betrachtet; deswegen wurde auf ihre Entfernung verzichtet.

Reaktionsbeschleuniger umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnte erfreulicherweise ein weißer Feststoff isoliert werden. Eine erste Untersuchung durch NMR-Spektroskopie und GC-gekoppelter Massenspektroskopie zeigte, dass die Produktmischung aus mindestens zwei verschiedenen Diastereomeren bestand und eines dominierte.

Man führte die Dihydroxylierung erneut durch, dieses Mal mit dem **AD-Mix- α** unter Beibehaltung der restlichen Reaktionsbedingungen. Die Betrachtung mit GC-MS und GC an chiraler Phase zeigte, dass in diesem Fall ein Diastereomer **2-85** des 1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,2-diols mit einer Reinheit von 96% stark dominierte. Sowohl bei Verwendung des α - als auch bei dem β -Mix kam es zur Bildung eines kleinen Anteils an Nebenprodukten. Diese werden zunächst nur als „x“ bezeichnet und später eingehender besprochen.

Röntgenkristallstrukturanalyse

Erfreulicher konnte das mit dem AD-Mix- α geformte Produkt direkt ohne jegliche Probleme aus *n*-Pentan kristallisiert werden. Dabei kam es zur Bildung von weissen Nadeln, welche auf molekularer Ebene die in Abbildung 2.19 dargestellte Struktur aufweisen.

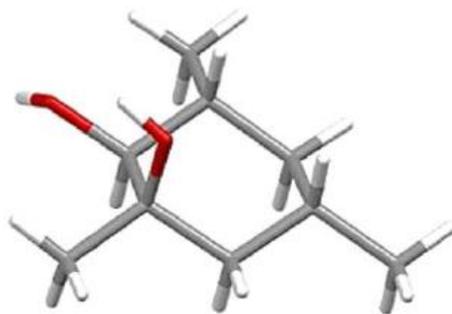


Abbildung 2.19: Röntgenkristallstrukturanalyse des Diols **2-85**.

Es handelte sich um das (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,2-diol (**2-85**). Somit ermöglichte Röntgenkristallstrukturanalyse die Bestimmung aller vier vorhandenen Stereozentren. Dies war ziemlich unerwartet, weil das Dihydroxylierungsprodukt ein sehr kleines Molekulargewicht (158.24 g·mol⁻¹) aufweist und keine Schweratome enthält. Aber bei einem Flack-Parameter mit einem Wert von fast null^{a)} kann davon ausgegangen werden, dass die dargestellte Struktur der tatsächlichen Absolutkonfiguration entspricht.

a) Der genaue Wert des Flack-Parameters war 0.00348 (mit einer Standardabweichung von 0.07764).

Erste Deutung der Ergebnisse der Sharpless-Dihydroxylierung

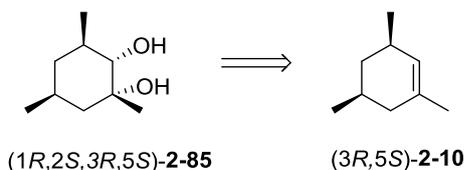
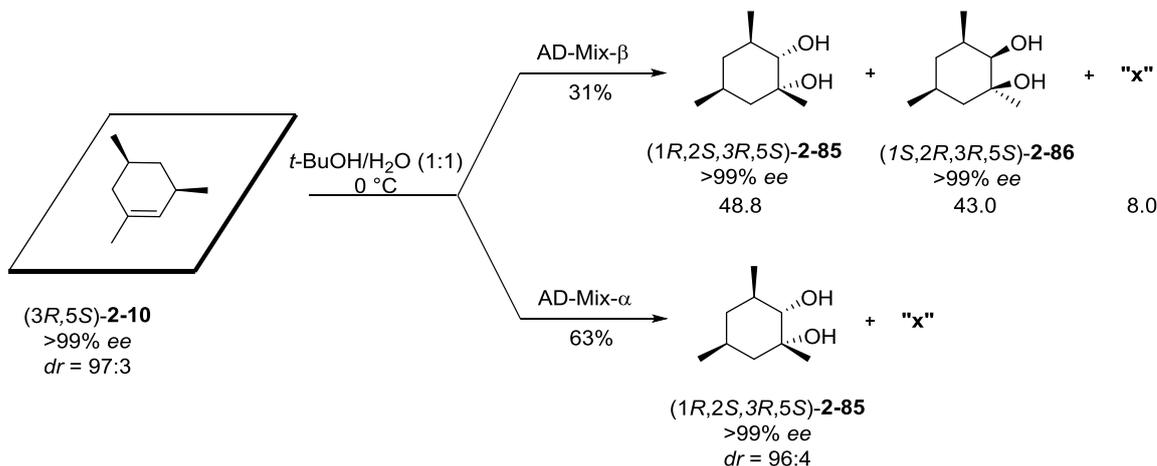


Abbildung 2.20: Aufklärung der Absolutkonfiguration des Trimethylcyclohexens (3R,5S)-2-10.

Dank der Strukturaufklärung des Diols **2-85** konnte auf die Absolutkonfiguration des Trimethylcyclohexens **2-10** – nämlich das (3R,5S)-Enantiomer^{a)} – zurück geschlossen werden (Abbildung 2.20). Es war also durch den α -Mix zu einer Dihydroxylierung der *re*-Seite der Doppelbindung bzw. einem α -Angriff gekommen. Die hier beobachtete Selektivität stimmte mit der Voraussage des mnemonischen Modells von Sharpless *et al.* überein.



Schema 2.22: Vereinfachte Betrachtung der Sharpless-Dihydroxylierung von **2-10**^{a)}. Das relative Produktverhältnis wurde mittels GC mit chiraler stationärer Phase bestimmt. Sowohl bei Verwendung des α - als auch dem β -Mix kam es zur Bildung eines kleinen Anteils an noch nicht aufgeklärten Nebenprodukten. Diese werden zunächst nur als „x“ bezeichnet und später eingehender diskutiert.

Bei Verwendung des β -Mix sollte laut diesem Modell vorwiegend das (1S,2R,3R,5S)-Diol **2-86** entstehen. Tatsächlich entstand aber ein Diastereomergemisch, in welchem sogar das unerwartete (1R,2S,3R,5S)-Diastereomer **2-85** leicht überwog ($dr = 47:53$). Somit wogen sich die Stereokontrolle durch das Substrat und das Sharpless-Reagenz gegenseitig auf („mismatch“ Fall).

Eingehendere Betrachtung der Dihydroxylierungsergebnisse

a) (3R,5S)-2-10 war in der asymmetrischen Monohydrierung von Trimethylcyclohexadien **2-9** bei Verwendung von $[\text{Ir}(\text{COD})(R)\text{-L6}]\text{BAr}_F$ als Hauptprodukt mit $>99\% ee$ und einem Diastereomerenverhältnis von 97:3 entstanden. Das mono/di-Verhältnis betrug 86:14. Laut GC enthielt die Mischung 82% von (3R,5S)-2-10 (siehe Kapitel 5.1.1).

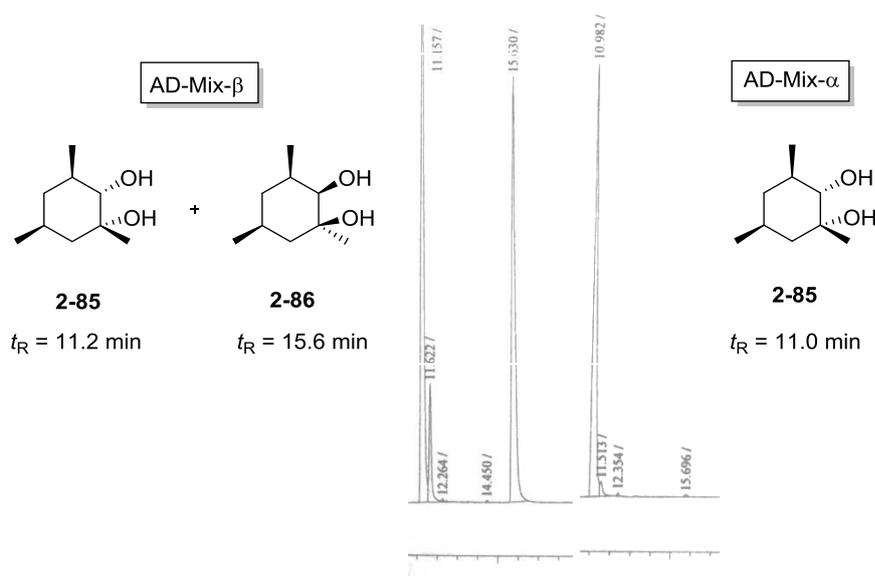


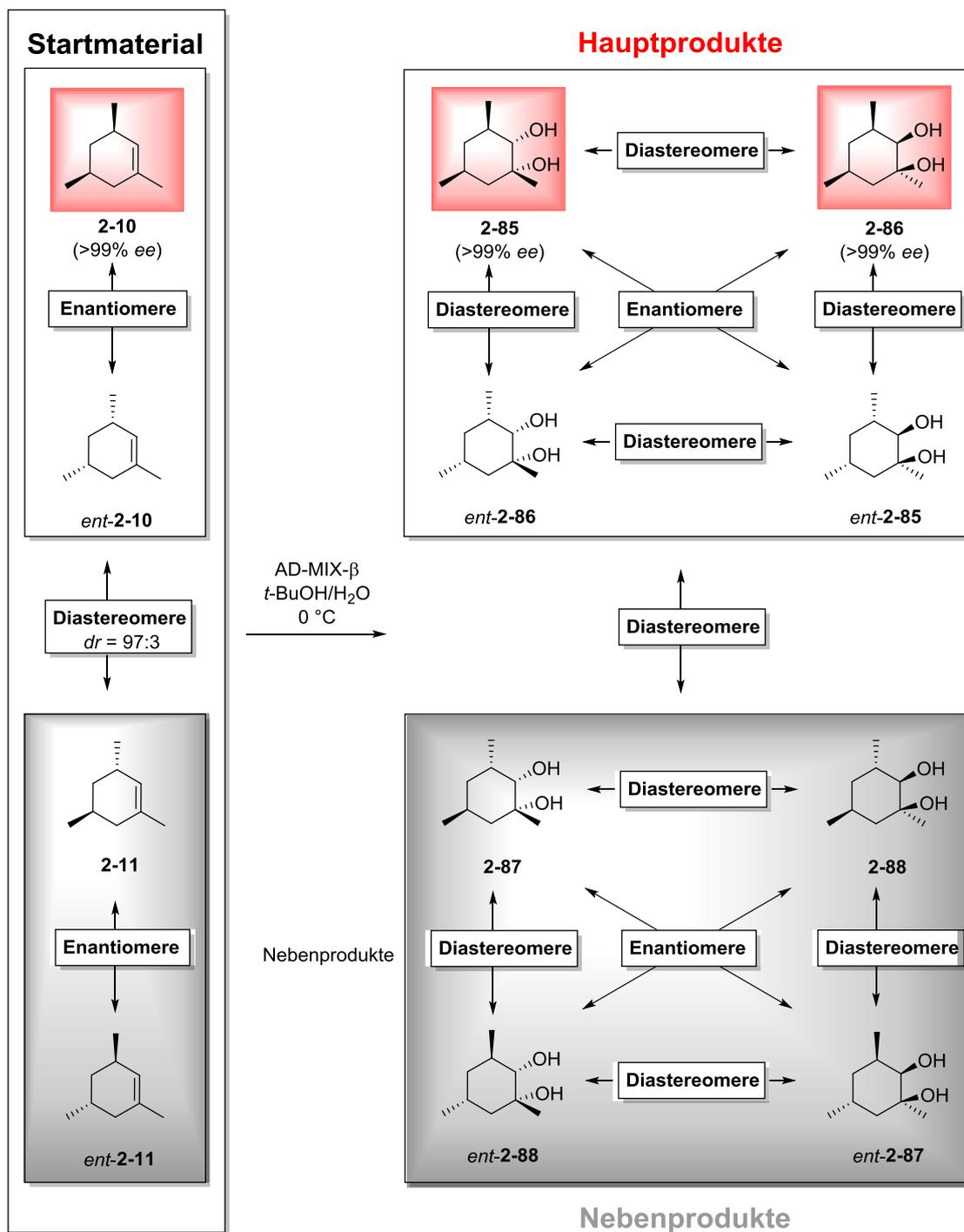
Abbildung 2.21: Gaschromatogrammausschnitte (unter Verwendung einer chiralen stationären Phase) der Sharpless-Dihydroxylierungen. Links erhalten mit AD-Mix- β und rechts mit AD-Mix- α .

Dann wurden die Gaschromatogramme der Produkte erneut analysiert (Abbildung 2.21). Bei Verwendung des α -Mixes dominierte das Diol **2-85** ($t_R = 11.0 \pm 0.2$ min); zudem wurden drei weitere Produkte gebildet (Produktverhältnis: 96.1:3.1:0.4:0.4). Beim β -Mix entstanden neben dem Hauptprodukt **2-85** ($t_R = 11.2 \pm 0.2$ min) und **2-86** ($t_R = 15.6 \pm 0.2$ min) noch weitere drei Produkte (Produktverhältnis: 48.8:8.0:0.1:0.1:43.0). Die GC-Retentionszeiten stimmten in beiden Fällen unter Berücksichtigung der Messungenauigkeit überein. In der GC-MS Untersuchungen konnte nur das Massensignal des 1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,2-diols **2-84** ($m/z = 158$) nachgewiesen werden. Daher wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den zusätzlichen Produkten um weiteren Stereoisomere handelte.

Zunächst soll die Verbindung mit der Retentionszeit von 11.6 ± 0.1 min betrachtet werden, dass beim β -Mix zu ca. 8%^{a)} und beim α -Mix zu ca. 3%^{a)} gebildet worden war. Handelte es sich um ein Diastereomer oder ein Enantiomer? Für ein Vorhandensein der Enantiomere *ent*-**2-85** oder *ent*-**2-86** hätte im Startmaterial auch das Enantiomer mit *cis*-Konfiguration *ent*-**2-10** mit mindestens 8% vorliegen müssen (Schema 2.23). Das Startmaterial wies aber einen so hohen optischen Reinheitsgrad^{b)} (99% *ee*) auf, dass das Auftreten eines Enantiomers ausgeschlossen werden konnte.

a) Es konnten auch weniger als 8 bzw. 3% gewesen sein. Die Peaküberlagerung machte die Bestimmung schwierig.

b) Die Enantiomerenreinheit war zuvor mit GC an chiraler Phase überprüft worden.



Schema 2.23: Die möglichen Stereoisomere der Sharpless-Dihydroxylierung ausgehend von Trimethylcyclohexen **2-10** (>99% ee) wurden weiss hinterlegt. Die rot markierten Dirole entsprechen den tatsächlich isolierten Produkten. Dirole die von **2-11/ent-2-11** stammen könnten, wurden grau hinterlegt. (**2-11/ent-2-11** 40% ee; die Absolutkonfiguration des dominierende Enantiomers ist unbekannt).

Daraus folgt indirekt, dass sowohl **2-85** als auch **2-86** mit hohen Enantioselektivität (jeweils >99% *ee*) gebildet wurden.^{a)} Das eingesetzte Startmaterial enthielt jedoch neben dem (3*R*,5*S*)-**2-10** noch geringe Mengen der beiden *trans*-Enantiomere des Trimethylcyclohexens (**2-11** und *ent*-**2-11**), aus denen vermutlich die Stereoisomere (**2-87**, *ent*-**2-87**, **2-88** oder *ent*-**2-88**; grau unterlegt in Schema 2.23) mit den nicht zugeordneten GC-Retentionszeiten entstanden.

Das hier beschriebene Reaktionsverhalten entspricht einer doppelten Stereodifferenzierung.^[106] Im Falle des α -Mixes kam es durch die intrinsische diastereofaciale Selektivität des chiralen Olefins zu einer Verstärkung der externen Induktion des chiralen Sharpless-Reagenzes, das auch als ein sogenanntes „matched“-Paar beschrieben wird.

Bei der Verwendung des AD-Mix- β lag dagegen ein „mismatched“-Paar vor. Die substratinhärente Differenzierung wirkte der asymmetrischen Induktion des Katalysators entgegen, woraus eine geringe Diastereoselektivität bei der Reaktion resultierte.

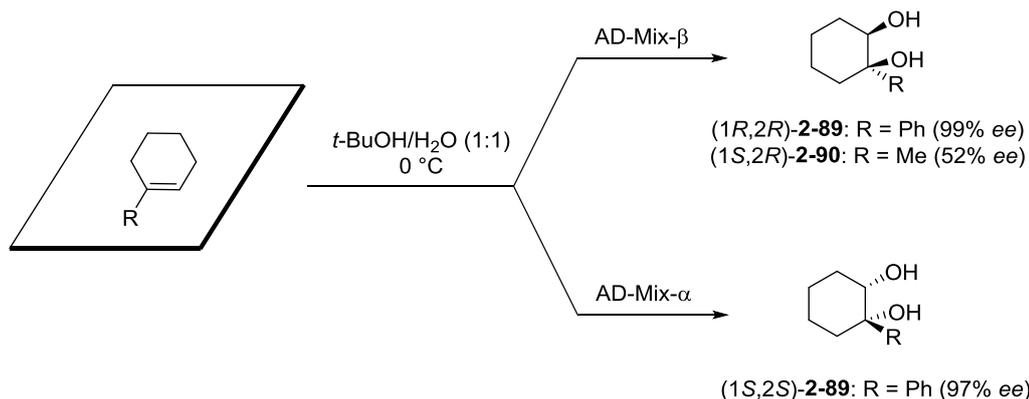
Offensichtlich vermochte die externe Induktion des Sharpless-Reagenz nicht, die interne stereochemische Präferenz des Substrats zu überwiegen. Sowohl mit dem α - als auch dem β -Mix entstand bevorzugt das (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-Diastereomer **2-85**. Die Angaben in der Literatur sprechen für die Richtigkeit dieser Überlegungen, wie der nachfolgende Abschnitt zeigt.

Vergleich der Ergebnisse mit denen ähnlicher Verbindungen aus der Literatur

Nach dem mnemonischen Modell von Sharpless *et al.* (Schema 2.21, S. 81) ist das Substitutionsmuster der Doppelbindung für die Selektivität entscheidend. Das Substrat passt nur bei Vorhandensein eines aromatischen Substituentens R_L in idealer Anordnung in die Bindungstasche des Katalysators; nur so wird eine hohe Stereoselektivität erzielt.

Hingegen ist die Stereoselektivität bei der asymmetrischen Dihydroxylierung bei rein aliphatisch substituierten Substraten schlechter.^[116] Dies zeigten Sharpless und Mitarbeiter 1994 anhand der asymmetrischen Dihydroxylierung von 1-Phenyl- bzw. 1-Methylcyclohexen (Schema 2.24)^[117]: Ausgehend von 1-Phenylcyclohexen konnte mit dem β -Mix das (1*R*,2*R*)-**2-89** (99% *ee*) und mit dem α -Mix das (1*S*,2*S*)-**2-89** (97% *ee*) hergestellt werden. Durch Substitution der Phenyl- durch eine Methylgruppe an der Doppelbindung brach die beobachtete Enantioselektivität ein; (1*S*,2*R*)-**2-90** konnte mit dem β -Mix mit nur 52% *ee* synthetisiert werden.^[117] Diese Ergebnisse legen dar, dass mit einem aromatischen Rest am Olefin bessere Enantioselektivität bei der asymmetrischen Dihydroxylierung erreicht werden.

a) Eine direkte *ee*-Bestimmung durch Vergleich mit einer racemischen Probe der beiden Diole *ent*-**2-85** und *ent*-**2-86** wurde nicht vorgenommen. Aufgrund der vier vorhandenen Stereozentren ist die Synthese von racemischen Referenzproben äusserst schwierig.



Schema 2.24: Der Substituenteneinfluss bei der Sharpless-Dihydroxylierung; gezeigt anhand des Verhaltens von 1-substituierten Cyclohexenen, welches in der Literatur beschrieben wurde.^[117]

Bei der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Dihydroxylierung von Trimethylcyclohexen **2-10** handelte es sich um ein rein aliphatisch substituiertes Olefin. Anstelle eines aromatischen Restes R_L lag eine Methylgruppe an der Doppelbindung vor; dadurch kann der Katalysator die beiden Seiten der Doppelbindung schlechter unterscheiden. Zudem sind im Substrat **2-10** zwei Stereozentren vorhanden, welche die Reaktion zusätzlich steuerten. Die erhaltenen Ergebnisse (Schema 2.22) zeigen, dass bei der Dihydroxylierung des Substrats **2-10** die Stereoselektivität sowohl vom Substrat und als auch vom chiralen Reagenz kontrolliert wurde. Der Einfluss der Methylgruppe an der Doppelbindung wirkte sich beim α -Mix zusammen mit der Katalystorkontrolle zugunsten einer sehr guten Diastereoselektivität aus. Beim „mismatched“ Paar mit dem β -Mix waren Substrat- und Reagenzkontrolle ähnlich stark ausgeprägt.

2.3.5 Bestimmung der Absolutkonfiguration der Ozonolyseprodukte

Da die Absolutkonfiguration von Trimethylcyclohexen (*3R,5S*)-**2-10** nun bekannt war, konnte man auf die Absolutkonfigurationen der daraus hergestellten Ketoderivate schliessen (Abbildung 2.22).

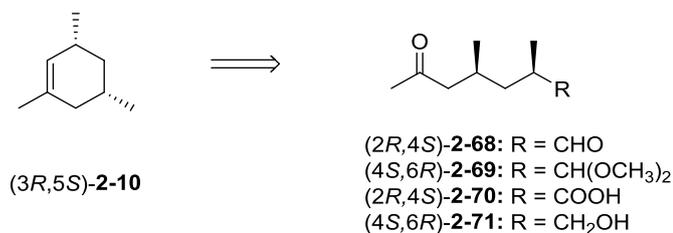


Abbildung 2.22: Absolutkonfigurationen der Ozonolyseprodukte des Trimethylcyclohexens (*3R,5S*)-**2-10**.

Bei den im Kapitel 5.3.1.2 beschriebenen Ozonolysen wurde aus (3*R*,5*S*)-**2-10** der Ketoaldehyd (2*R*,4*S*)-**2-68**, das Ketal (4*S*,6*R*)-**2-69**, die Ketocarbonsäure (2*R*,4*S*)-**2-70** bzw. der Ketoalkohol (4*S*,6*R*)-**2-71** gebildet.

2.4 Aufklärung der Relativ- und Absolutkonfiguration der 3,5-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate

In diesem Kapitel wird erläutert, wie es gelang, die Relativ- und Absolutkonfiguration der 3,5-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate (Abbildung 2.23) aufzuklären.

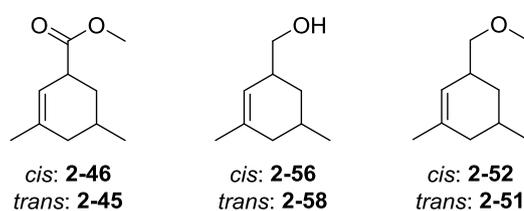


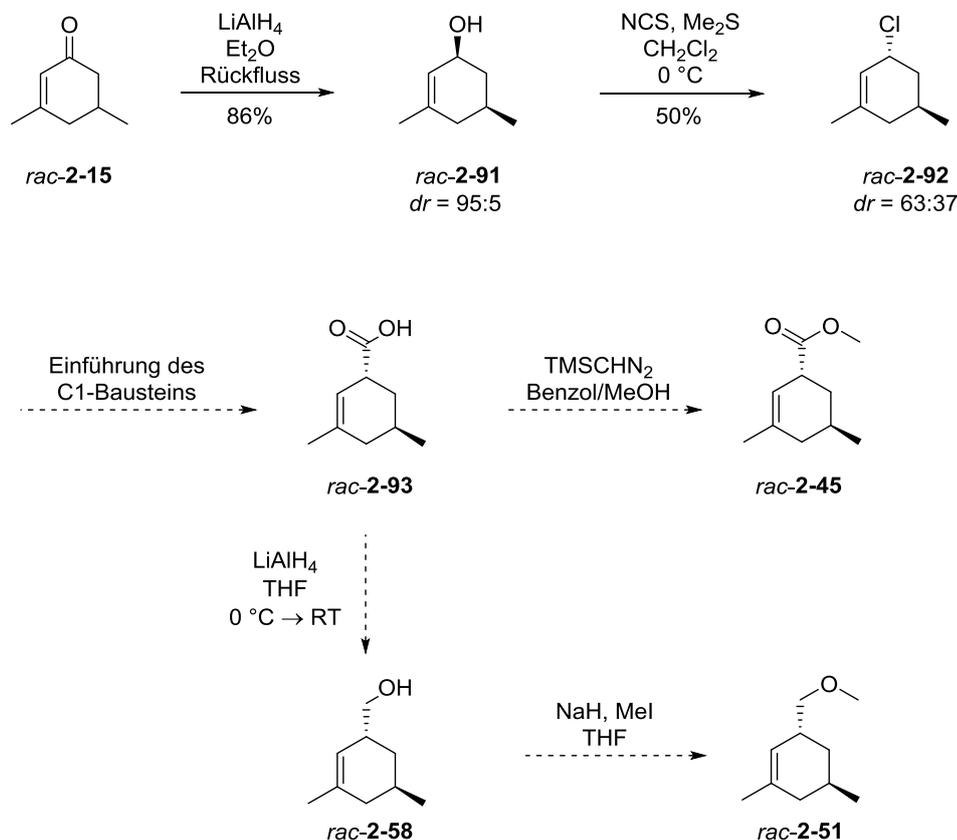
Abbildung 2.23: 3,5-Dimethylcyclohexen-Derivate die der Diskussionsgegenstand dieses Kapitels sind.

Nach der asymmetrischen Monohydrierung war die relative und absolute Konfiguration der entstandenen 3,5-Dimethylcyclohexen-Derivate zunächst nicht bekannt. Die aus der Hydrierung erhaltenen Produkte direkt auf deren Relativkonfiguration zu untersuchen, gelang nicht. Ein Grund hierfür lag sicherlich an den Protonenspektren der Zielverbindungen, wo wesentliche Signale von denen der verschiedenen unerwünschten vollhydrierten Cyclohexan-Derivate überlagert wurden. Zur Lösung dieses Problems sollten die 3,5-Dimethylcyclohexen-Derivate diastereoselektiv synthetisiert werden.

2.4.1 Diastereoselektive Synthese von 3,5-Dimethylcyclohexenen

Es konnte eine Literaturvorschrift^[118] gefunden werden, in welcher die diastereoselektive Reduktion von 3,5-Dimethylcyclohexanon **2-15** unter Bildung des *cis*-3,5-Dimethylcyclohexenols **2-91** beschrieben wurde. Bei Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid war die beobachtete Diastereoselektivität (*dr* = 94:6) erstaunlich hoch. Ferner wurde berichtet, dass man durch Umsetzung mit Thionylchlorid aus dem Cyclohexenol **2-91** das entsprechenden *cis*-3-Chlor-1,5-dimethylcyclohex-1-en herstellen könne. Wickham *et al.* beobachteten dabei, dass die Diastereoselektivität der Reaktion schwankte, aber meistens ca. 70:30 *cis-trans*-Gemische isoliert werden konnten.^[118] Verwendete man hingegen die von Corey publizierte Kombination^[119] aus *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Dimethylsulfid, so wurde die Selektivität zu Gunsten des *trans*-Produktes **2-92** verschoben. Es wurde beschrieben, dass ein 85:15 *trans-cis*-Gemisch erhalten werden konnte.^[118]

Die beschriebene Stereoselektivität erschien als hoch genug und man entschloss sich die Route mit der NBS/Me₂S Kombination zu reproduzieren (Schema 2.25). Es war geplant, die Chlorverbindung **2-92** anschliessend in die entsprechende Carbonsäure **2-93** zu überführen, woraufhin man dann den Alkohol **2-58** und den Methylether **2-51** herstellen hätte können.



Schema 2.25: Diastereoselektive Synthese der 3,5-Dimethylcyclohexen-Derivate (**2-45**, **2-58** und **2-51**), welche nur bis **2-92** realisiert werden konnte.

Die Reduktion des Ketons **2-15** mit Lithiumaluminiumhydrid verlief ohne Schwierigkeiten mit der erhofften Diastereoselektivität und 86% Ausbeute. Die darauffolgende Chlorierung konnte nicht mit der in der Literatur^[118] beschriebenen Diastereoselektivität wiederholt werden. Anstatt des erhofften 85:15 *trans-cis*-Gemisches wurde in dieser Arbeit mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ein 63:37 *trans-cis*-Gemisch nachgewiesen. Es gelang nicht das Gemisch durch Kieselgelchromatographie oder Destillation zu trennen.

Da in der Literatur keine mehr Erfolg versprechenden Alternativen gefunden wurden, wurde die diastereoselektive Synthese der 3,5-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate daher an dieser Stelle abgebrochen. Zur Fortführung der Arbeiten wurden statt dessen mögliche Trennungsmethoden eingehend untersucht.

2.4.2 Auftrennung des erhaltenen Hydrierungsgemisches

Aus der asymmetrischen Monohydrierung der dreifach substituierten Cyclohexadiene erhielt man stets eine komplexe Produktmischung (Abbildung 2.24). Der Hauptanteil der Mischung bestand aus dem gewünschten Monohydrierungsprodukt (3,5-Dimethylcyclohexen-Derivat), daneben war auch ein gewisser Anteil an Nebenprodukten vorhanden: Verschiedene Cyclohexan-Derivate von der Dihydrierung, das andere diastereomere Monohydrierungsprodukt und aus dem Substrat durch Luftoxidation entstandener Aromat. Der Anteil an Startmaterial war laut GC-Analyse an chiraler Phase meist kleiner als 1% und somit vernachlässigbar.

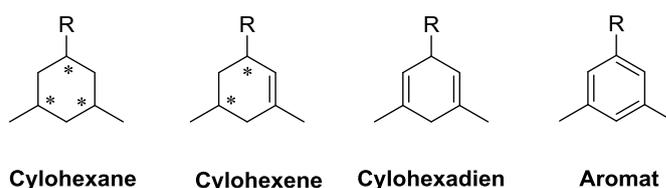


Abbildung 2.24: Zusammensetzung der Hydrierungsmischungen nach der asymmetrischen Monohydrierung von 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivaten.

Die grosse Ähnlichkeit der chemischen und physikalischen Eigenschaften der Produkte dieses Gemisches liess auf beträchtliche Probleme bei einer Trennung schliessen. Beispielsweise waren Siedepunkte und Polarität nahezu identisch.

Für die Trennung bot sich grundsätzlich eine spezielle Drehbandkolonne an. Dagegen sprach, dass bei den Hydrierungen stets nur sehr wenig der Produkte isoliert werden konnte. Theoretisch bestanden zwei weitere Möglichkeiten zur Trennung: Durch Umkristallisation oder durch Chromatographie. Die Umkristallisation setzt voraus, dass sich die Polaritäten der zu trennenden Verbindungen deutlich unterscheiden und einen genügend hohen Schmelzpunkt besitzen; dies war hier jedoch auszuschliessen, da alle Produkte Flüssigkeiten oder Öle waren. Daher blieb als einzige Option eine Reinigung mittels Chromatographie übrig.

Zunächst wurde versucht, die sehr unpolaren Gemische mit Kieselgelchromatographie zu trennen. Hierbei traten zwei verschiedene Schwierigkeiten auf. Zum einen verweilten die Produkte wegen ihren stark hydrophoben Eigenschaften nicht lange auf der Kieselgelsäule. Dies war auch bei Verwendung von sehr unpolaren Lösungsmitteln (Pentan, Dichlormethan und Hexan) und Lösungsmittelgemischen (*n*-Pentan mit 1-5% Diethylether) der Fall. Daher konnte man das Trennungsergebnis nicht durch die Lösungsmittelpolarität beeinflussen. Zum anderen kam es stets zu einer Koelution der gesamten Produktmischung. Dies geschah bei Methylester **2-46**, bei Alkohol **2-56** und bei Methylether **2-52**. Wegen der genannten Schwierigkeiten kamen weitere Trennungsversuche mit der Kieselgelchromatographie nicht infrage.

Die präparative bzw. semipräparative Gaschromatographie (pGC) ist eine oft durchgeführte Trennungsmethode von sehr ähnlichen Verbindungen und Isomeren, wie sie hier vorlagen. Sie wurde beispielsweise für die Auftrennung eines methanolischen Extrakts von *Curcuma Rhizome* genutzt, die fünf sehr hoch volatile und sehr ähnliche Verbindungen enthielt (Abbildung 2.25).^[120]

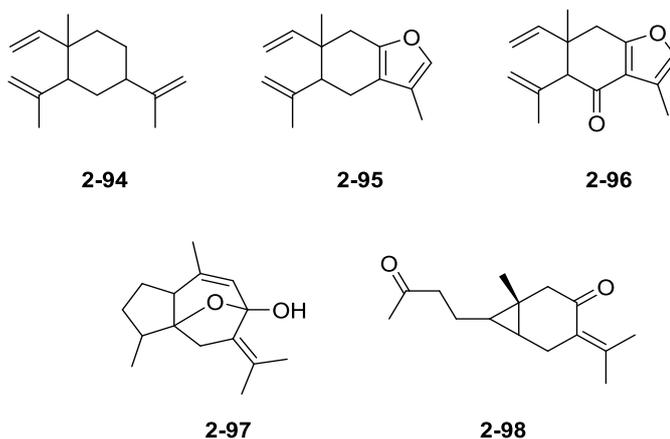


Abbildung 2.25: Beispiel einer durch präparativer Gaschromatographie realisierten Trennung. Das Gemisch bestand aus β -Elemen **2-94**, Curzeren **2-95**, Curzerenon **2-96**, Curcumenol **2-97** und Curcumenon **2-98**.^[120]

Die für die präparative Gaschromatographie nötigen Geräte waren hier im Labor nicht vorhanden, daher konnte diese Methode nicht verwendet werden.

2.4.2.1 Trennung durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

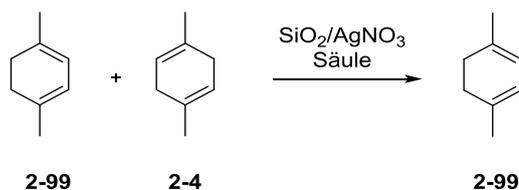
Eine weitere bekannte Trennungsmethode ist die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Dadurch können sehr ähnliche Produkte auch im semipräparativen Massstab aufgereinigt werden. Bevor die Trennung einer Hydrierungsprobe des Esters **2-46** im semipräparativen Massstab durchgeführt werden konnte, wurden zunächst diverse Säulen und Trennbedingungen im analytischen Massstab ausprobiert. Als besonders geeignet erwies sich die OD-Säule bei der Verwendung von einem Gemisch *n*-Heptan/*iso*-Propanol (99:1) als Eluent. Bei der isokratischen Durchführung im analytischen Massstab wurde eine Trennung der Produkte erhalten.

Als die Reinigung mittels semipräparativer HPLC wiederholt wurde, gelang keine Trennung. Ferner kam es bei der Entfernung des Lösungsmittels aufgrund der starken Flüchtigkeit der Cyclohexen-Derivate zu einem völligen Produktverlust. Dieses Problem war bei der normalen Säulenchromatographie wegen der Verwendung von sehr flüchtigen Lösungsmitteln wie *n*-Pentan und Diethylether einigermassen vernachlässigbar gewesen. Die bei der HPLC verwendeten Lösungsmittel haben allerdings einen höheren Siedepunkt und bedurften eines

tieferen Drucks bei der Entfernung. Diese Trennungsmethoden mussten also auch aufgegeben werden.

2.4.2.2 Trennung durch Säulenchromatographie mit AgNO₃-imprägniertem Kieselgel

Oft konnten Isomere oder sehr ähnliche Olefine, Aromaten, Steroide, Prostaglandine, Terpene und beispielsweise Fettsäuren erfolgreich durch Säulenchromatographie unter Verwendung von AgNO₃-imprägniertem Kieselgel getrennt werden.^[121] Die Grundlage für das Zustandekommen einer erfolgreichen Trennung sind π -Wechselwirkungen, wobei das Olefin als π -Donor und das AgNO₃-Kieselgel als π -Akzeptor fungieren. Dadurch gelöste Trennprobleme wurden 2001 ausführlich in einem Übersichtsartikel von Williams und Mander beschrieben. Beispielsweise konnte Brady *et al.* mit dieser Trennungsmethode die Cyclohexadien-Isomere **2-4** und **2-99** nach deren Synthese voneinander zu trennen (Schema 2.26).^[122]



Schema 2.26: AgNO₃-Kieselgelchromatographie zur Trennung von Cyclohexadien-Isomeren.

Die Trennung, die von Brady *et al.* durchgeführt wurde, war sehr ähnlich zu dem Trennungsproblem der vorliegenden Dissertation; es war also naheliegend, diese Methode auszuprobieren. Zunächst wurde versucht, ein Gemisch des 3,5-Dimethylcyclohexenylmethylesters **2-46** mittels eines selbst imprägnierten AgNO₃-Kieselgels zu trennen. Dazu wurde entsprechend der Vorschrift^[123] ein kommerziell verfügbares Kieselgel mit in Acetonitril gelöstem AgNO₃ imprägniert, anschliessend wurde das Acetonitril mit *n*-Pentan aus der Säule eluiert. Die direkt im Anschluss durchgeführte Trennung führte nicht zum erhofften Erfolg. Es kam erneut zu einer Koelution aller Bestandteile des Hydrierungsgemisches.

Die Reinigung wurde erneut durchgeführt. Dieses Mal wurde das kommerziell erhältliche und zuvor im Ofen bei 110 °C ausgeheizte AgNO₃-Kieselgel eingesetzt. Erfreulicherweise wurde die erwünschte Trennung realisiert. Als entscheidend erwies sich, zunächst nur mit reinem *n*-Pentan und später mit einem langsam steigenden *n*-Pentan/Diethylether-Gradienten zu eluieren.^{a)}

a) Es zeigte sich auch, dass auf polarere Lösungsmittel wie Ethylacetat gänzlich verzichtet werden muss. Bei der Verwendung von Ethylacetat kam es zu einer direkten Elution der Verbindungen ohne jegliche Auftrennung.

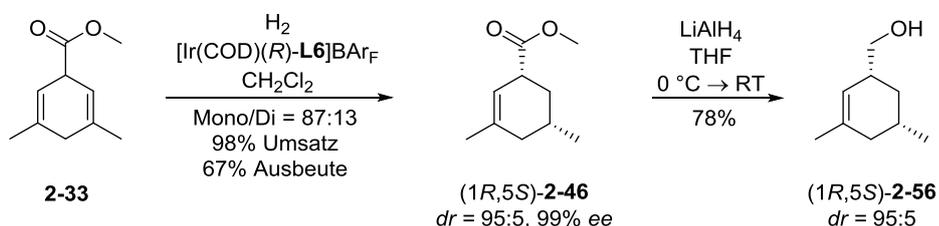
Da mittels Dünnschichtchromatographie die im 3,5-Dimethylcyclohexenylmethylester **2-46** enthaltenen Verunreinigungen (Dihydrierungsprodukte und stereoisomere Monohydrierungsprodukte) nicht nachgewiesen werden konnten, wurden die erhaltenen Fraktionen vor deren Einengung mittels GC-MS analysiert. Auf diesem Weg gelang es, den gewünschten 3,5-Dimethylcyclohexenylmethylester **2-46** erfolgreich von unerwünschten Nebenprodukten zu reinigen und anschliessend zu charakterisieren.

Durch NMR-Spektroskopie und speziell anhand eines NOESY-Experiments sollte untersucht werden, ob der Ester **2-46** in der *cis*-Konfiguration in der asymmetrischen Monohydrierung mit dem Katalysator $[\text{Ir}(\text{COD})(R)\text{-L6}]\text{BAr}_F$ gebildet wurde. Allerdings konnte die entscheidende über den Raum hinweg wirkende Kopplung des CH-aciden Protons in α -Position zur Estergruppe mit der aliphatischen Methylgruppe nicht nachgewiesen werden. Daher konnte die Relativkonfiguration der 3,5-Dimethylcyclohexen-Derivate auf diesem Weg nicht bestimmt werden.

Für das Verständnis der asymmetrischen Hydrierung unter Iridium-Katalyse war es zudem auch von Bedeutung, in welcher Absolutkonfiguration die Monohydrierungsprodukte gebildet wurden. Daher wurde nach den bisher beschriebenen Versuchen der Fokus auf Kristallisationsmöglichkeiten gelegt.

2.4.3 Überführung des (3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanols in kristallisierbare Verbindungen

Nachdem es gelungen war, eine Reinigungsmethode für die Cyclohexenderivate zu finden, wurde der Methylester **2-33** in einem grösseren Masstab (1 mmol) hydriert. Nach der Reinigung des Cyclohexenylesters **2-46** mit AgNO_3 -Kieselgelchromatographie wurde dieser zum korrespondierenden Alkohol **2-56** reduziert (Schema 2.27).^{a)}



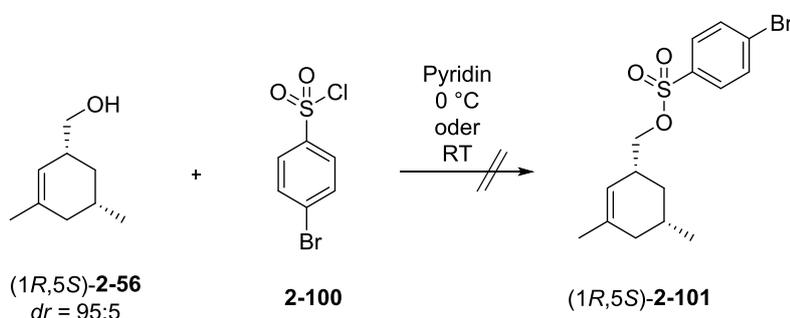
Schema 2.27: Synthese des Alkohols (1*R*,5*S*)-**2-56**.

a) Wegen der bereits in Kapitel 2.2.2.3 beschriebenen Trennungproblematik konnte mittels GC kein Enantiomerenüberschuss für das (1*R*,5*S*)-Enantiomer von **2-56** bestimmt werden. Man konnte aber davon ausgehen, dass sich die vom Edukt (1*R*,5*S*)-**2-46** mitgebrachte Enantiomerenreinheit (99% *ee*) während der Reduktion nicht verändert haben sollte.

Bei dem gereinigten Alkohol **2-56** handelte sich um ein Öl, von welchem in der Literatur kein Drehwert beschrieben ist. Daher musste für die Bestimmung der Absolutkonfiguration eine Überführung in ein geeignetes Derivat vorgenommen werden. Hierfür wurden verschiedene Varianten ausprobiert, die in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben werden.

2.4.3.1 Gescheiterte Synthese eines Brosylats

Zunächst wurde versucht, den Alkohol **2-56** mit *p*-Brombenzolsulfonylchlorid (**2-100**) in Pyridin in den korrespondierenden Ester **2-101** zu überführen, in der Absicht einen Feststoff zu erhalten, der gleichzeitig über ein Schweratom verfügen würde. Letzteres erschien gerade im Hinblick auf eine Strukturaufklärung durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse als wichtig.

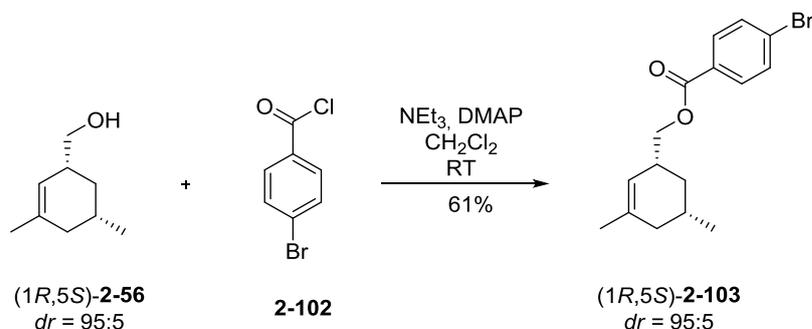


Schema 2.28: Gescheiterte Synthese des Brosylats **2-101**.

Die aus der Literatur^[124] übernommenen Reaktionsbedingungen führten zu keiner Umsetzung des Edukts. Als man die Reaktion bei Raumtemperatur anstatt bei 0 °C durchführte, konnte das gewünschte Produkt **2-101** ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Das Protonenspektrum zeigte stets nur die unumgesetzte Ausgangsverbindung. Es war hierbei nicht klar, ob es gar nicht erst zur Sulfonatbildung gekommen war, oder ob das Sulfonat **2-101** sehr instabil war. In der Literatur wurde von Cyclohexylsulfonaten berichtet, die sehr instabil und nur für kurze Zeit haltbar sind. Die Sulfonat-Bildung wurde zum Test nochmals mit dem weniger wertvollen Cyclohexanolderivat **2-24** durchgeführt; auch hier wurde die Bildung eines Sulfonates nicht beobachtet. Daher wurde diese Derivatisierung nicht weiter bearbeitet.

2.4.3.2 Der *p*-Brombenzoesäureester – ein Öl

Eine weitere Derivatisierungsmöglichkeit unter gleichzeitiger Einführung eines Schweratoms ist die Veresterung des Alkohols **2-56** mit *p*-Brombenzoylchlorid **2-102** unter Bildung des Esters **2-103**.

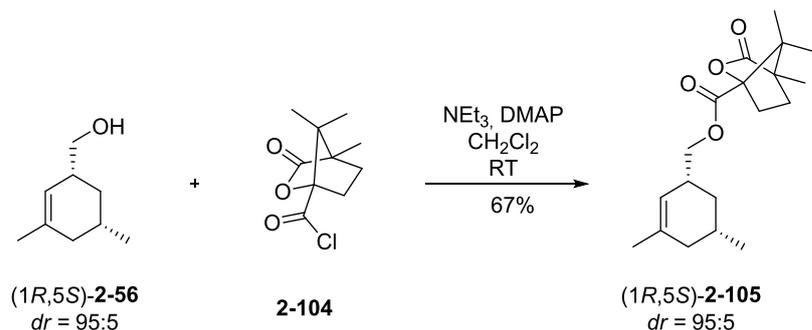


Schema 2.29: Synthese des *p*-Brombenzoesäureesters **2-103**.

Diese Reaktion konnte ohne Probleme durchgeführt werden. Allerdings lag das gewünschte Produkt nach der Aufreinigung als Öl vor. Auch das Stehenlassen der Verbindung **2-103** in verschiedenen Lösungsmitteln und als pures Öl führte nicht zur gewünschten Kristallisation.

2.4.3.3 Der Camphansäureester – ein öliger Feststoff

Eine weitere Möglichkeit zur Kristallisation von flüssigen Alkoholen ist die Umsetzung mit Camphansäure. Ihre Verwendung hat den Vorteil, dass sie aufgrund der vorhandenen Stereozentren die Absolutkonfigurationsbestimmung mittels Röntgenkristallstrukturanalyse vereinfacht.

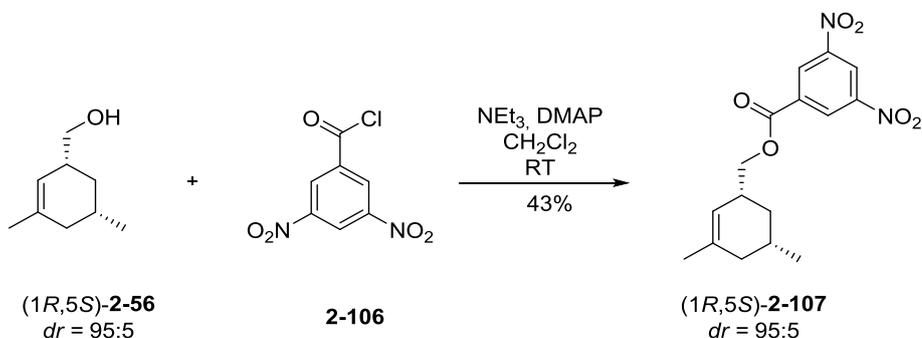


Schema 2.30: Synthese des Camphansäureesters **2-105**.

Der Alkohol **2-56** wurde mit (1*S*)-Camphansäurechlorid **2-104** bei Raumtemperatur in Dichlormethan umgesetzt. Nach der Isolierung und Reinigung lag der Camphansäureesters **2-105** mit einer Ausbeute von 67%. Aus dem öligen Feststoff konnten keine geeigneten Kristalle erhalten werden.

2.4.3.4 Die Röntgenkristallstrukturanalyse von den 3,5-Dinitrobenzoesäureester

Erfolgreicher war hingegen die Derivatisierung des Alkohols **2-56** mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid **2-106**. Direkt nach der Aufarbeitung lag der Ester **2-107** als ein gelber Feststoff vor.



Schema 2.31: Synthese des 3,5-Dinitrobenzoesäureesters **2-107**.

Er wurde durch Säulenchromatographie und Umkristallisation gereinigt, dann wurde eine kleine Menge mit einem Pentan-Chloroform-Gemisch versetzt und für mehrere Tage in einem kleinen und nur leicht verschlossenen Gefäß belassen. Erfreulicherweise bildeten sich Kristalle, die eine geeignete Form und Grösse besaßen, um einer Kristallstrukturanalyse erfolgreich durch zu führen.

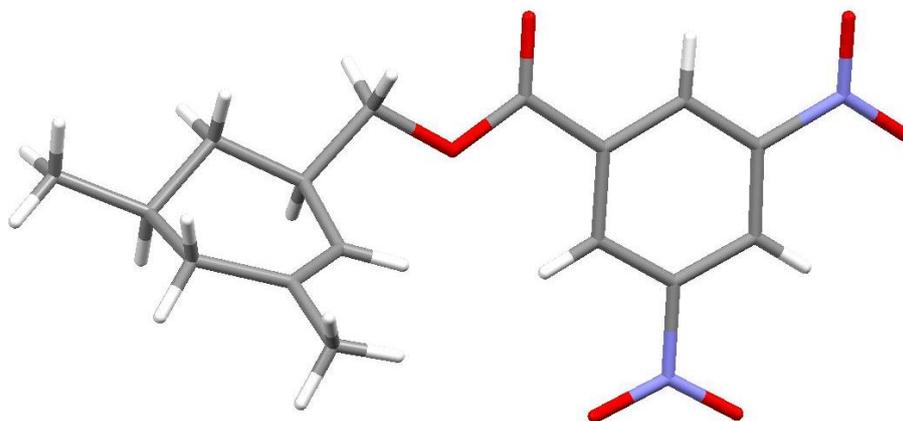


Abbildung 2.26: Röntgenkristallstrukturanalyse des 3,5-Dinitrobenzoesäureesters **2-107**.

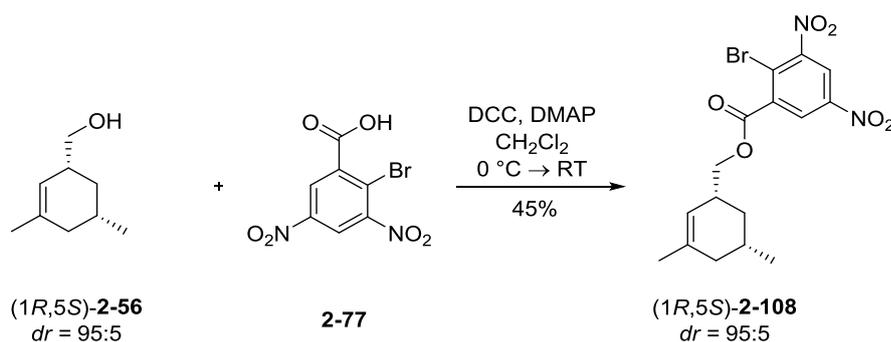
Die aus dieser Analyse ermittelte Struktur ist in Abbildung 2.26 dargestellt. Es bestätigte sich also, dass der Ester **2-46** tatsächlich, wie bereits angenommen, in der asymmetrischen Monohydrierung mit dem Iridium-Katalysator [Ir(COD)L6]BAR_F in der *cis*-Stereokonfiguration gebildet wurde. Enttäuschend war jedoch, dass die Analyse der Verbindung **2-107** eine Raumgruppe (P 21/c) mit Inversionszentrum ergab. Dadurch konnte nicht wie erhofft zwischen

den Enantiomeren des Alkohols **2-56** unterschieden werden und seine Absolutkonfiguration nicht aufgeklärt werden.

Da der Ester (1*R*,5*S*)-**2-46** eine hohe Enantiomerenreinheit (99% *ee*) aufwies, war davon auszugehen, dass der daraus gebildete Alkohol (1*R*,5*S*)-**2-56** ebenfalls in einer hohen Enantiomerenreinheit vorliegen musste, ebenso wie das mit dem Alkohol hergestellte Dinitrobenzoylderivat **2-107**. Allerdings besitzen enantiomerenreine Verbindungen keine Raumgruppe mit Inversionszentrum. Deswegen wurde bezweifelt, dass das Dinitrobenzoylderivat **2-107** eine Raumgruppe (P 21/c) mit Inversionszentrum aufwies. Unter Berücksichtigung der Enantiomerenreinheit ergab eine erneute Analyse der Kristalldaten durch den Kristallographen Dr. M. Neuburger des Departments, dass der Ester **2-107** eine Raumgruppe ohne Inversionszentrum (P 21) besitzt (siehe nähere Erläuterung der Kristalldaten in Kapitel 8.5). Ein Flack-Parameter von 0.2 war allerdings etwas zu hoch, um die Absolutkonfiguration des Alkohols (1*R*,5*S*)-**2-56** zweifelsfrei bestimmen zu können. Im Zuge dessen wurden weitere Derivatisierungsmethoden getestet, um die Absolutkonfiguration des Alkohols **2-56** eindeutig aufklären zu können.

2.4.3.5 Der 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureester – ein Feststoff

Man entschloss sich zur Bildung des Esters **2-108**, der unter den milden Bedingungen^[102] der Steglich-Veresterung hergestellt wurde. Bei dieser konnte wegen der Nutzung des *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) auf Triethylamin als Base verzichtet werden. Gleichzeitig führte man mit der Verwendung des 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäurerestes noch ein Schweratom ein.



Schema 2.32: Synthese des 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureesters **2-108**.

Der 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureester **2-108** konnte wie gewünscht hergestellt werden und lag als gelblicher Feststoff vor. Nach der Aufreinigung wurde der Ester aus einem Pentan-Diethylether-Gemisch kristallisiert. Leider erwiesen sich die gebildeten Kristalle leider als zu fein und zu klein.

Kurze Zeit später offenbarte sich aber eine andere Möglichkeit zur Aufklärung der Absolutkonfiguration des in der enantioselectiven Monohydrierung gebildeten Esters (1*R*,5*S*)-**2-46** bzw. Alkohols (1*R*,5*S*)-**2-56**; nämlich die Überführung des Methylesters (1*R*,5*S*)-**2-46** in das Trimethylcyclohexen (3*R*,5*S*)-**2-10** (siehe nächster Abschnitt). Daher wurde die Kristallisation von **2-46** mittels Derivatisierung nicht weiter verfolgt.

2.4.4 Der Durchbruch – Die Überführung des Methylesters in das (3*R*,5*S*)-Trimethylcyclohexen

Während der Versuche, die Absolutkonfiguration von Derivaten des 3,5-Dimethylcyclohexens aufzuklären, wurde erfreulicherweise die Absolutkonfiguration von 1,3,5-Trimethylcyclohexen (3*R*,5*S*)-**2-10** zugeordnet. Die Absolutkonfiguration von (3*R*,5*S*)-**2-10** war über eine Röntgenkristallstrukturanalyse des entsprechenden Diols **2-58** aufgeklärt worden. (siehe Kapitel 2.3.4.3.2, Abbildung 2.27).

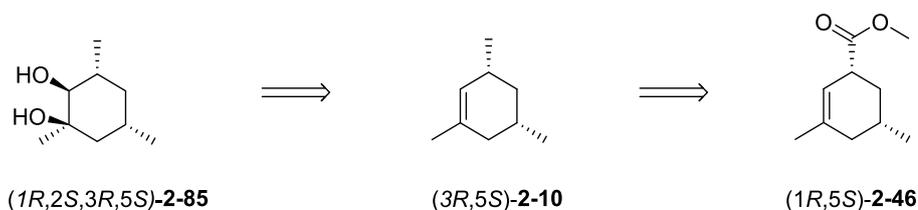
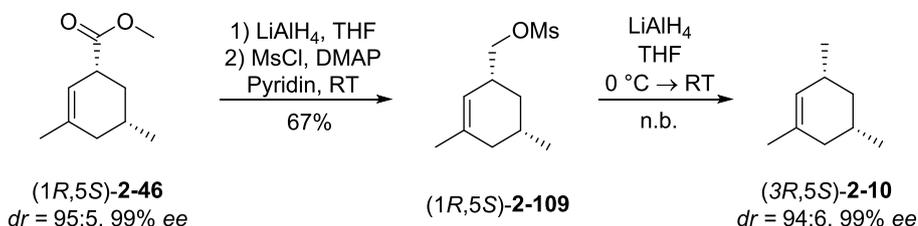


Abbildung 2.27: Aufklärung der Absolutkonfiguration des Esters **2-46** durch Vergleich seines Derivates mit dem bereits bekannten Trimethylcyclohexen (3*R*,5*S*)-**2-10**.

Daher lag es nahe, den aus der asymmetrischen Monohydrierung erhaltenen 3,5-Dimethylcyclohexenylester **2-46** in das Trimethylcyclohex-1-en **2-10** zu überführen (Schema 2.33). Eine Analyse mit der chiralen GC und Vergleich mit einer Referenzprobe sollte dann die Zuordnung der Absolutkonfiguration ermöglichen.



Schema 2.33: Derivatisierung des Methylesters **2-46** in das Trimethylcyclohexen **2-10**.

Nach der enantioselectiven Monohydrierung des 3,5-Dimethylcyclohexa-2,5-dienylesters **2-33** reinigte man die erhaltene Mischung der Hydrierungsprodukte mit Silbernitrat beschichtetem Kieselgel. Dann reduzierte man den Methylester (1*R*,5*S*)-**2-46** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol (1*R*,5*S*)-**2-56**. Dieser wurde mit Methansulfonylchlorid (MsCl) und *N,N'*-

Dimethylaminopyridin als Katalysator in das entsprechende Mesylat **2-109** überführt. Nach der extraktiven Aufarbeitung wurden über zwei Syntheseschritte 67% von dem Mesylat **2-109** isoliert. Zuletzt wurde das Mesylat **2-109** erfolgreich mit LiAlH_4 zum gewünschten Olefin **2-10** reduziert. Da letzteres sehr flüchtig ist und die Synthese in einem kleinen Massstab durchgeführt worden war, verzichtete man auf eine Isolierung und Bestimmung der Ausbeute. Die so erhaltene Probe wurde dann direkt mittels GC an chiraler Phase analysiert (Abbildung 2.28, rechter Chromatogrammausschnitt).

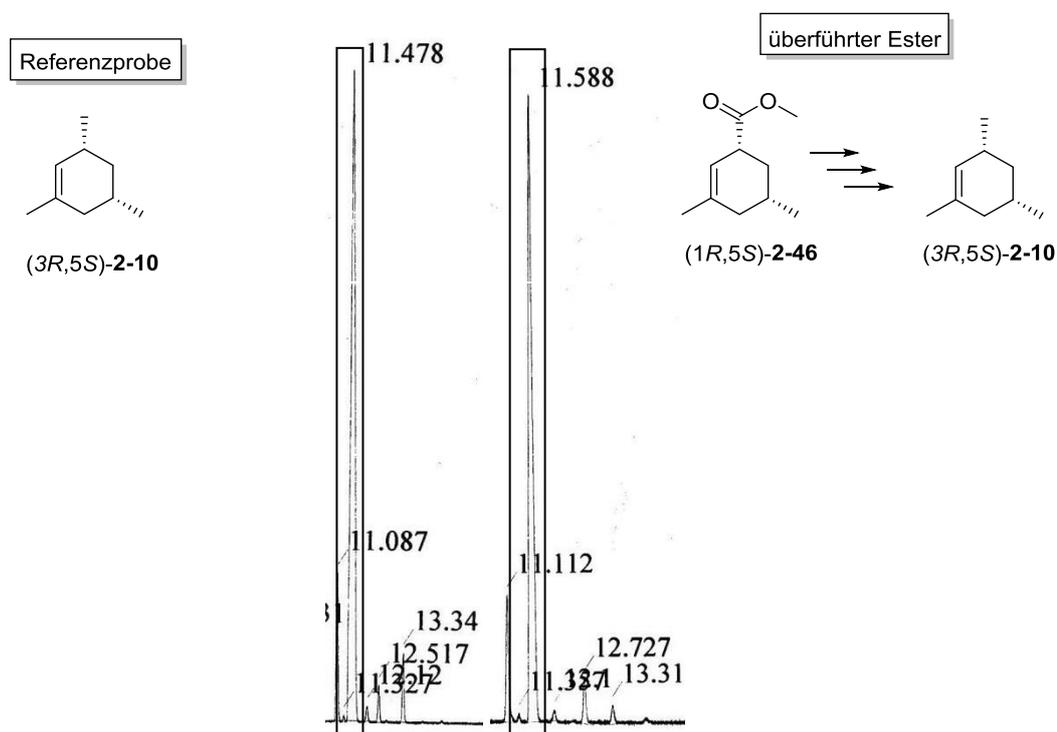


Abbildung 2.28: Gaschromatogrammausschnitte (unter Verwendung einer chiralen stationären Phase) links von dem aufgeklärten (3R,5S)-Trimethylcyclohexen **2-10** (Referenzprobe) und rechts von dem überführten Ester **2-46**.

Auf der linken Seite von Abbildung 2.28 ist ein Ausschnitt des Chromatogramms der Referenzprobe dargestellt, die hauptsächlich aus (3R,5S)-**2-10** bestand. Das Chromatogramm enthält mehrere Peaks, da es sich um eine Mischung verschiedener Hydrierungsprodukte handelte. Der Hauptpeak ($t_R = 11.5 \pm 0.1$ min) entspricht dem bekannten (3R,5S)-**2-10**. Rechts ist ein Chromatogrammausschnitt der Probe gezeigt, die durch Derivatisierung des Methylesters **2-46** zum Trimethylcyclohexen **2-10** hergestellt wurde; die Retentionszeit des Hauptpeaks ($t_R = 11.6 \pm 0.1$ min) stimmt mit der Retentionszeit des Hauptpeaks der Referenzprobe überein.

Diese GC-Ergebnisse zeigen, dass bei der asymmetrischen Monohydrierung der Ester **2-46** in der (1R,5S)-Konfiguration gebildet wurde. Dieses Resultat stimmt mit dem Ergebnis der weiteren Verfeinerung der Kristallstrukturdaten von **2-107** überein (siehe Abschnitt 2.4.3.4).

2.4.5 Stereokonfiguration von (3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol

Nachdem nun die Konfiguration des Esters **2-46** bekannt war, wurde mit der Bestimmung der Absolutkonfigurationen des in asymmetrischen Monohydrierung erhaltenen Alkohols fortgefahren. Von einem Racemat des Monoalkohols *rac*-**2-56** konnte man bereits die Retentionszeiten beider Enantiomere ($t_R = 29.6 \pm 0.2$ min und $t_R = 31.7 \pm 0.2$ min). Aus dem bekannten Ester (*1R,5S*)-**2-46**^{a)} wurde mit Lithiumaluminiumhydrid eine Referenzprobe des Alkohols (*1R,5S*)-**2-56** entsprechend dem Schema 2.27 hergestellt. Für (*1R,5S*)-**2-56** wurde bei der GC-Analyse an chiraler Phase ein Hauptpeak ($t_R = 31.6 \pm 0.2$ min) im Chromatogramm nachgewiesen (Abbildung 2.29, links).

Das vorliegende Chromatogramm wurde dann mit dem der Probe verglichen, welche direkt aus der enantioselektiven Monohydrierung des Alkohols **2-35** mit $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S})\text{-L6}]\text{BAR}_F$ ^{b)} stammte (Abbildung 2.29, rechts). Das Hauptsignal ($t_R = 29.4 \pm 0.2$ min) entspricht der (*1S,5R*)-Konfiguration von **2-56**. Zur Überprüfung der Resultate wurde der Alkohol **2-35** zusätzlich nochmals mit $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{R})\text{-L6}]\text{BAR}_F$ hydriert. Wie erwartet, entstand dieses Mal das Enantiomer (*1R,5S*)-**2-56** mit einer Retentionszeit von 31.7 min.

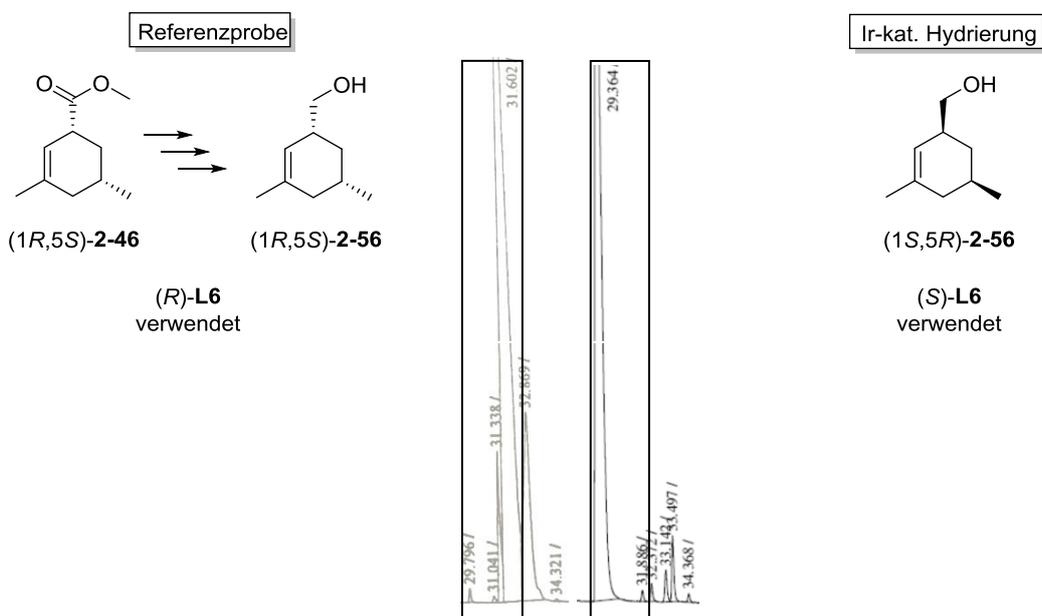


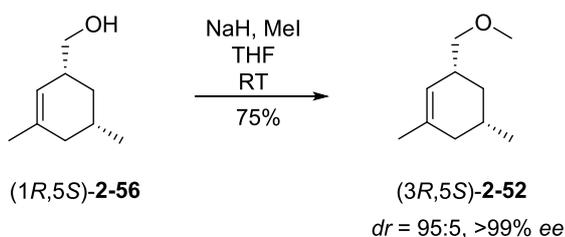
Abbildung 2.29: Gaschromatogrammausschnitte (unter Verwendung einer chiralen stationären Phase) links von der Referenzprobe ((*1R,5S*)-Alkohol) und rechts von der Monohydrierungsprobe.

a) Mit $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{R})\text{-L6}]\text{BAR}_F$ hergestellt.

b) Um Peaküberlagerungen zu vermeiden wurde mit $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S})\text{-L6}]\text{BAR}_F$ hydriert.

2.4.6 Absolutkonfiguration des Methylethers

Für die Bestimmung des Methylethers **2-52** wurde eine Referenzprobe mit bekannter Konfiguration unter Verwendung von Natriumhydrid und Methyljodid ausgehend von Alkohol **(1*R*,5*S*)-2-56** hergestellt (Schema 2.34).



Schema 2.34: Synthese des Methylethers **2-52**.

Dann verglich man das Chromatogramm der **(3*R*,5*S*)-Referenzprobe** (Abbildung 2.30, links) mit der **(3*S*,5*R*)-Probe** (Abbildung 2.30, rechts), die aus der asymmetrischen Monohydrierung stammte.

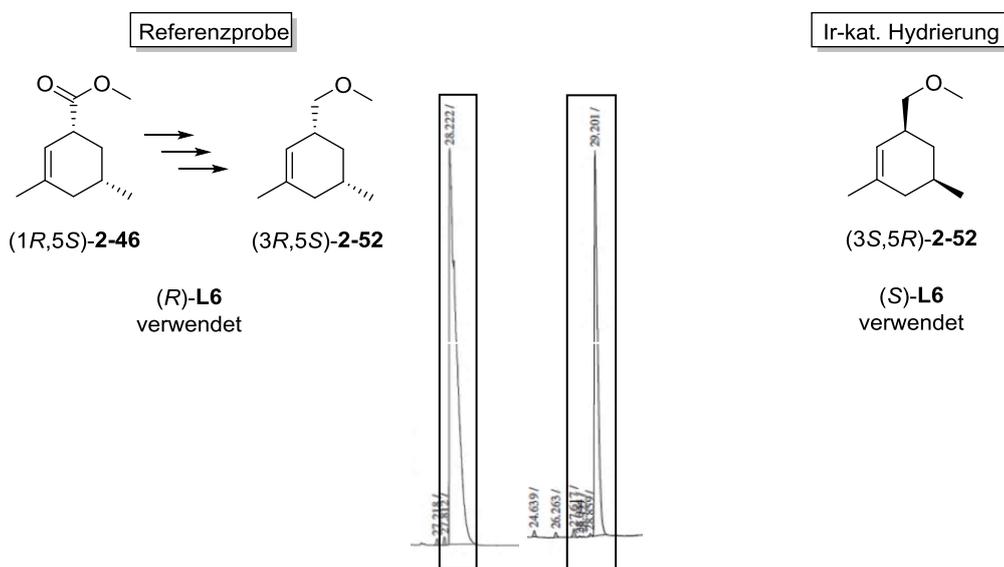


Abbildung 2.30: Gaschromatogrammausschnitte (unter Verwendung einer chiralen stationären Phase) links von der Referenzprobe und rechts von der Monohydrierungsprobe.

Von einem Probe des Racemats *rac*-**2-52** kannte man die Retentionszeiten beider Enantiomere ($t_R = 28.2 \pm 0.2$ min und $t_R = 29.2 \pm 0.2$ min). Der Hauptpeak ($t_R = 28.2 \pm 0.2$ min) der Referenzprobe entspricht **(3*R*,5*S*)-2-52**. Bei der asymmetrischen Monohydrierung des Methoxymethylcyclohexadienes **2-37** entstand das Monohydrierungsprodukt **(3*S*,5*R*)-2-52** ($t_R = 29.2 \pm 0.2$ min).

2.5 Strukturaufklärung der 2,6-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate

Nachfolgend wird besprochen, wie die Relativkonfiguration von 2,6-Dimethylcyclohex-2-en-Derivaten aufgeklärt wurde (Abbildung 2.31). Ebenso werden die unternommenen Versuche zur Aufklärung der Absolutkonfiguration diskutiert.

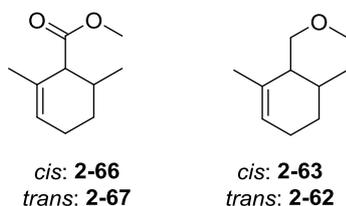


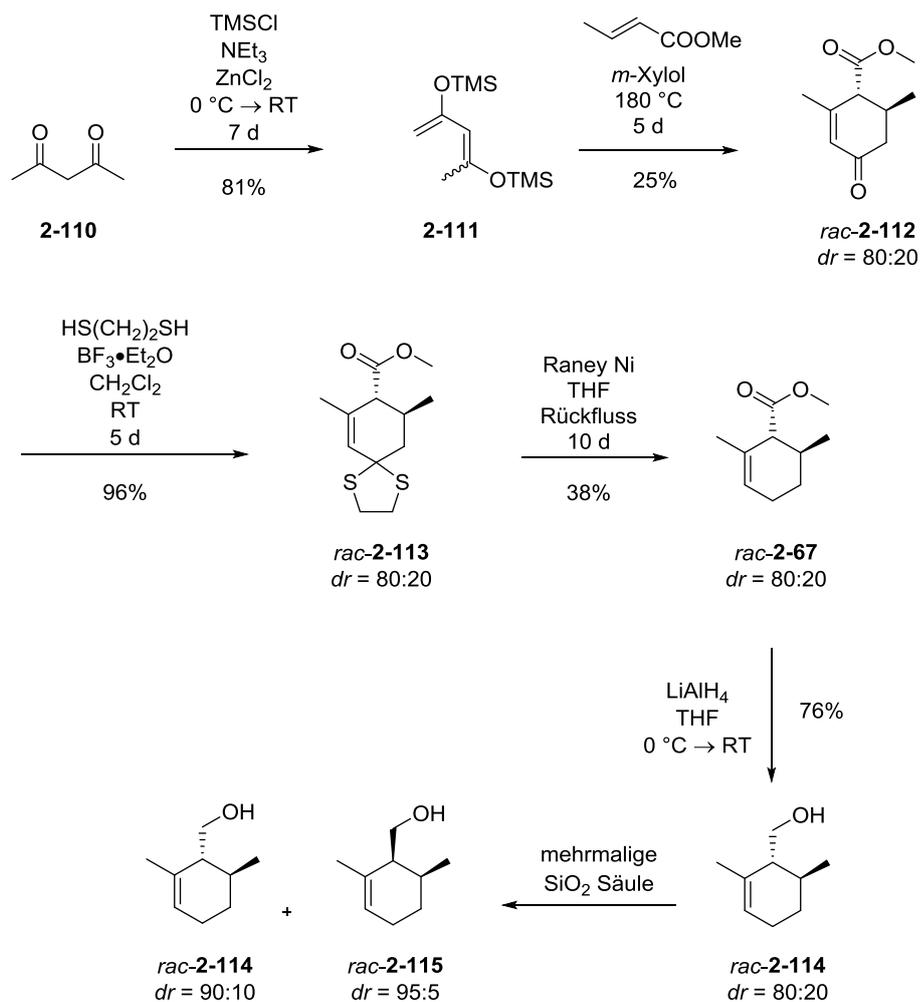
Abbildung 2.31: Die noch unaufgeklärten 2,6-Dimethylcyclohexen-Derivate.

Genau wie bei den 3,5-Dimethylcyclohexen-Derivate war auch bei den 2,6-Stereoisomeren nach der asymmetrischen Monohydrierung unklar, in welcher Stereokonfiguration diese vorlagen. Man war mit den gleichen Trennungsproblemen konfrontiert, wie bereits bei den 3,5-Isomeren (siehe hierzu Kapitel 2.4.2). Zunächst wurde eine diastereoselektive Synthese durchgeführt. Mit den so synthetisierten Verbindungen konnte man dann durch einen Vergleich der GC-Retentionszeiten die Relativkonfiguration der 2,6-Dimethylcyclohex-2-en-Derivaten bestimmen.

2.5.1 Aufklärung der Relativkonfiguration

2.5.1.1 Diastereoselektive Synthese von 2,6-Dimethylcyclohexenen

In der Literatur wurde bereits die diastereoselektive Synthese des zum *trans*-Methylester **2-67** verwandten *trans*-Ethylesters beschrieben.^[125] Die Synthese erschien vielversprechend und wurde entsprechend wiederholt mit der einzigen Ausnahme, dass anstatt des Ethyl- das Methylcrotonat verwendet wurde (Schema 2.35).



Schema 2.35: Diastereoselektive Synthese verschiedener 2,6-Dimethylcyclohexen-Derivate (**2-67**, **2-114** und **2-115**).

Entsprechend der Literaturvorschrift^[125] wurde das Acetylaceton mit Trimethylsilychlorid, Triethylamin und Zink(II)chlorid umgesetzt. Nach sieben Tagen Rühren bei Raumtemperatur, einer Filtration unter Schutzgas und Entfernung des Lösungsmittels unter Schlenk-Bedingungen lagen 81% des gewünschten Dienes **2-111** vor. Anhand des Protonenspektrums konnte gezeigt werden, dass wie erwartet ein *E-Z*-Gemisch (1:1) vorlag und dessen Daten mit denen der Literatur^[125] übereinstimmten.

Anschliessend setzte man den Enolether **2-111** mit dem *E*-Crotonsäuremethylester in *m*-Xylol in einem verschlossenen Rohr für fünf Tage unter Argon bei 180 °C um. Das erhaltene Diels-Alder-Produkt wurde entsprechend der Literaturvorschrift^[125] mit 1 M Salzsäure aufgearbeitet. Allerdings gelang die Spaltung des Silylethers nicht, sodass mit konzentrierterer Säure (5 M) gearbeitet werden musste. Dies führte zu einer teilweisen Epimerisierung am α -Zentrum, sodass ein *trans-cis*-Gemisch (80:20) anstatt des reinen *trans*-Produktes **2-112** vorlag. Dieses setzte man mit 1,2-Dithioethanol unter Einwirkung von Bortrifluoriddiethyletherat zum Thioketal **2-113** um (96% Ausbeute). Durch zehntägiges Refluxieren in Tetrahydrofuran mit Raney-Nickel

konnte der gewünschte Ester **2-67** erhalten werden. Dieser wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **2-114** reduziert. Durch mehrmalige Säulenchromatographie mit Kieselgel gelang es, die beiden Stereoisomere **2-114** und **2-115** zu trennen. Erst wurde das *cis*- Stereoisomer (Nebenprodukt) und etwas später das *trans*-Stereoisomer (Hauptprodukt) des Alkohols eluiert.

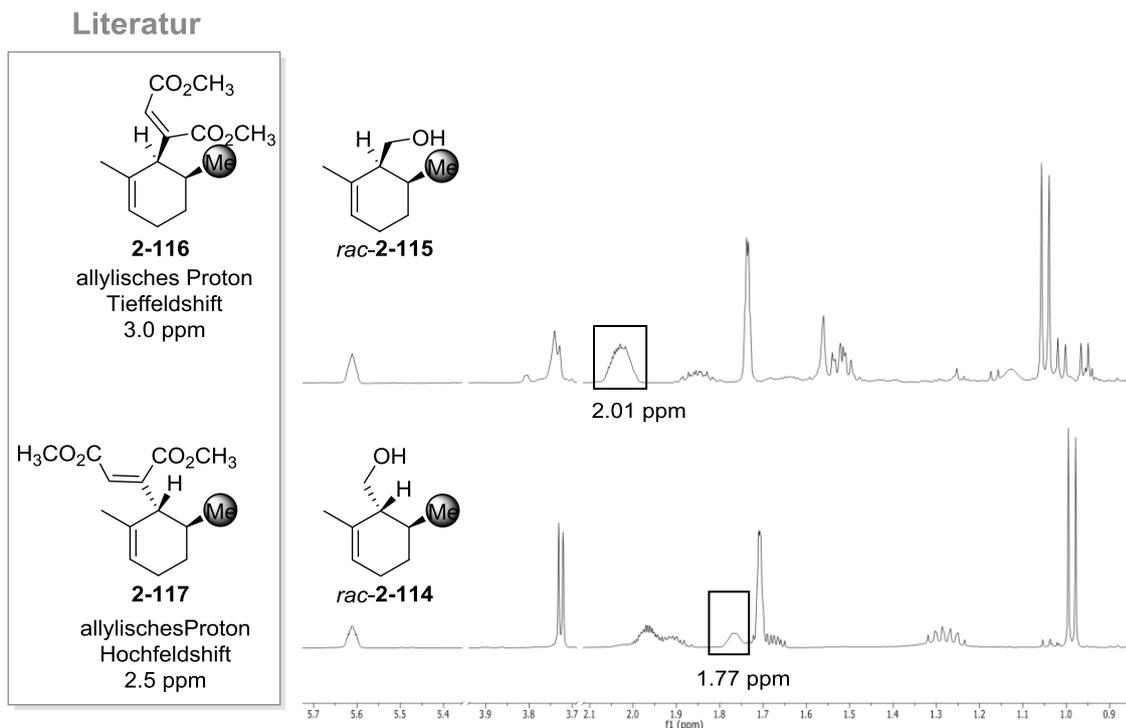
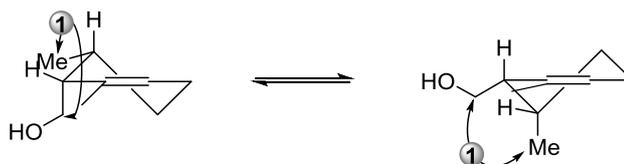


Abbildung 2.32: Allylische Protonenshifts des *cis*- und *trans*-Alkohols **2-115** bzw. **2-114** im Vergleich zu den Stereoisomeren **2-116** bzw. **2-117** einer ähnlichen Literaturverbindung.^[126]

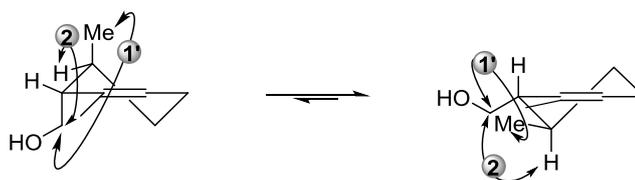
Mithilfe der Protonenspektren gelang es, die relative Konfiguration der beiden Stereoisomere zu bestätigen (Abbildung 2.32). Hierzu wurden die allylischen Protonen der beiden Stereoisomere betrachtet. Im Falle des *trans*-Alkohols **2-114** wird das allylische Proton durch die vicinale Methylgruppe abgeschirmt und unterliegt einem Hochfeldshift (1.77 ppm). Hingegen wird beim *cis*-Alkohol **2-115** das allylische Proton im Tieffeld detektiert (2.01 ppm). Das gleiche Verhalten wurde in der Literatur für die Diastereomere **2-116** und **2-117** eines sehr ähnliches Cyclohexenderivats beobachtet (links in Abbildung 2.32).^[126] Aufgrund des doppelt allylischen Protons war der Literaturverbindung der Shiftunterschied mit 0.5 ppm ausgeprägter, als bei den hier synthetisierten Alkoholen mit 0.24 ppm Shiftunterschied.

Um die Stereozuordnung zusätzlich abzusichern, wurden zusätzlich die NOESY-Spektren der beiden isomeren Alkohole **2-114** und **2-115** gemessen und analysiert. In beiden Fällen konnten die entscheidenden Kopplungen über den Raum nachgewiesen werden.



Schema 2.36: Mögliche Konformere des *cis*-Alkohols **2-115** und das entscheidende NOESY-Signal.

Beim *cis*-Stereoisomer **2-115** wurden NOESY-Signale (Kopplung *I*) zwischen der alkyli-schen Methylgruppe und der Methylengruppe in Nachbarschaft zum Alkohol detektiert. Es sind zwei mögliche Konformere denkbar, welche die Kopplung *I* erklären würden (Schema 2.36).



Schema 2.37: Mögliche Konformere des *trans*-Alkohols **2-114** und das entscheidende NOESY-Signal.

Hingegen konnte beim *trans*-Alkohol **2-114** keine Kopplung *I'* zwischen der Methylengruppe und der alkyli-schen Methylgruppe nachgewiesen werden. Anstatt dessen koppelte die Methylengruppe mit dem anderen Proton, welches sich am gleichen Kohlenstoffatom befindet wie die alkyli-sche Methylgruppe (Kopplung *2*). Auch hier sind zwei Konformere möglich, die zur Kopplung *2* führen können (Schema 2.37). Diese beobachteten NOESY-Signale bestätigen die getätigte Zuordnung der relativen Konfiguration der beiden stereoisomeren Alkohole **2-114** und **2-115** zusätzlich.

2.5.1.2 Aufklärung der Relativkonfiguration der aus der asymmetrischen Monohydrierung erhaltenen 2,6-Dimethylcyclohexen-Derivate

In diesem Abschnitt wird erläutert, in welcher Relativkonfiguration der Methylester (*cis*: **2-66** bzw. *trans*: **2-67**) und der Methylether (*cis*: **2-63** bzw. *trans*: **2-62**) in der asymmetrischen Monohydrierung mit $[\text{Ir}(\text{COD})(R)\text{-L6}]\text{BAR}_F$ gebildet wurden. Für die Zuordnung verglich man die Protonenspektren des diastereoselektiv synthetisierten *trans*-Esters **2-67** und dem Hydrierungsprodukt **2-66** (Abbildung 2.33). Es ist anhand des olefinischen Signals bei 5.6 ppm sowie der alkyli-schen Methylgruppe bei ca. 1 ppm deutlich zu sehen, dass bei der asymmetrischen Monohydrierung das *cis*-Stereoisomer (1*S*,6*S*)-**2-66** gebildet wurde.

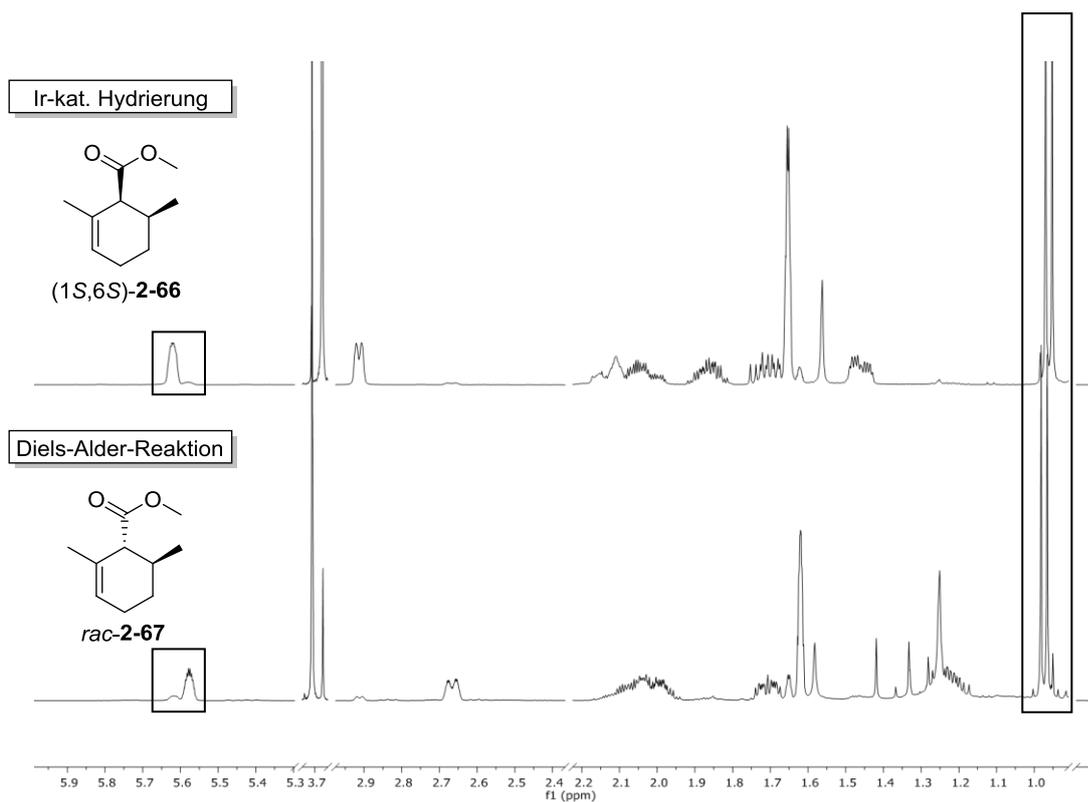
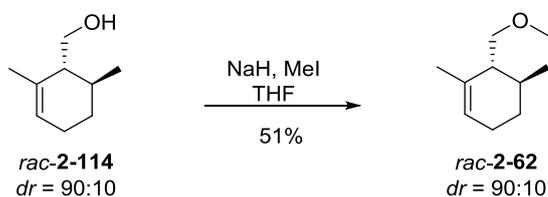


Abbildung 2.33: Vergleich der Protonenspektren der Ester (1S,6S)-2-66 und *rac*-2-67, welche durch asymmetrische Hydrierung (*cis*) und diastereoselektive Synthese (*trans*) hergestellt wurden.

Für die Zuordnung und Charakterisierung des Methylethers (*cis*: 2-63 bzw. *trans*: 2-62) wurden daraufhin das *trans*-Diastereomer des Alkohols 2-114 mit Natriumhydrid und Methyljodid behandelt (Schema 2.38). Dann verglich man das Chromatogramm von *rac*-2-62 mit dem, welches von der Probe der asymmetrischen Monohydrierung mit dem Iridium-Katalysator stammte.



Schema 2.38: Synthese Methylethers *rac*-2-62.

In Abbildung 2.34 ist links ein Chromatogrammausschnitt, des als Referenzprobe dienenden *trans*-Methylethers *rac*-2-62 zu sehen, welches durch GC an chiraler Phase erhalten wurde. Es handelt sich um ein Racemat, dessen Peaks bei 11.62 und 12.58 min detektiert wurden.

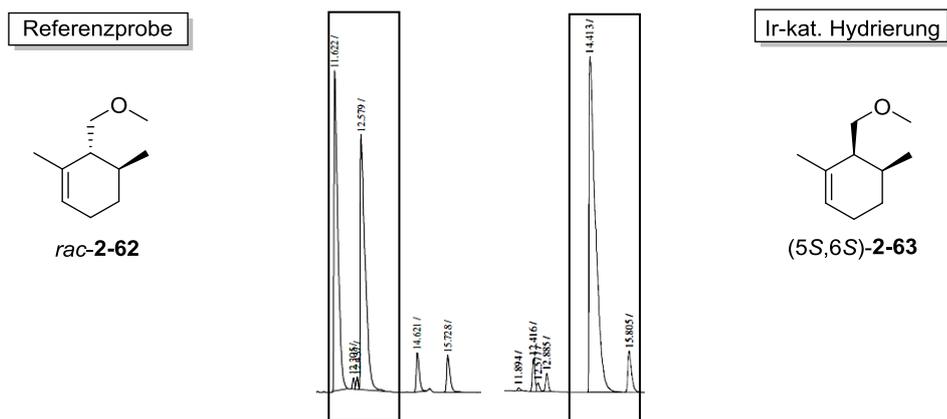


Abbildung 2.34: Gaschromatogrammausschnitte (unter Verwendung einer chiralen stationären Phase) links von der Referenzprobe *rac*-2-62 und rechts von der Monohydrierungsprobe (5*S*,6*S*)-2-63.

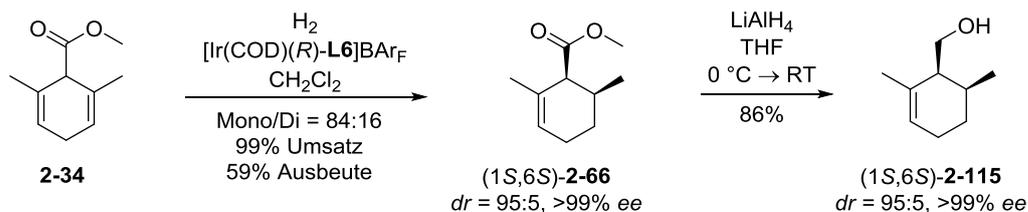
Auf der rechten Seite in Abbildung 2.34 erkennt man in dem Chromatogrammausschnitt deutlich, dass es sich mit Retentionszeiten von 14.41 und 15.81 min um das *cis*-Stereoisomer (5*S*,6*S*)-2-63 handeln muss. Diese Retentionszeiten waren bereits aus einer racemischen Referenzprobe bekannt, die sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Isomer enthielt. Damit waren die Relativkonfigurationen der beiden aus der Iridium-katalysierten Monohydrierung erhaltenen Produkte (Methylester (1*S*,6*S*)-2-66 und Methylether (5*S*,6*S*)-2-63) aufgeklärt. Das *cis*-Stereoisomer wurde in beiden Fällen mit [Ir(COD)L6]BAr_F gebildet.

2.5.2 Aufklärung der Absolutkonfiguration

2.5.2.1 Synthese des (2,6-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanols und Überführung in eine geeignete Verbindung zur Strukturaufklärung

Für das mechanistische Verständnis der Iridium-katalysierten Hydrierung von Cyclohexadienen war es zudem von Bedeutung, die Absolutkonfiguration der gebildeten Produkte zu kennen. Daher war es notwendig, ein Derivat des Methylesters (1*S*,6*S*)-2-66 bzw. des Methylethers (5*S*,6*S*)-2-63 herzustellen, das kristallisiert werden konnte. Wie vom 3,5-Stereoisomer bereits bekannt war, könnte dies über die Derivatisierung des korrespondierenden Alkohols funktionieren. Erfreulicherweise konnte aufgrund der Identifizierung einer geeigneten Reinigungsmethode für die Cyclohexenderivate (siehe Kapitel 2.4.2.2, AgNO₃-Kieselgelchromatographie) auch der 2,6-Methylester (1*S*,6*S*)-2-66^{a)} hergestellt und gereinigt werden. Vor der AgNO₃-Kieselgelsäule lag eine Produktmischung mit 80% Anteil von (1*S*,6*S*)-2-66 vor. Nach der Reinigung erhöhte sich der Anteil von (1*S*,6*S*)-2-66 auf 93%. Es folgte die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol (1*S*,6*S*)-2-115.

a) Bei der Aufskalierung (1 mmol) wurden die Reaktionsbedingungen nicht erneut optimiert. Hierdurch lässt sich die etwas geringere Chemoselektivität erklären.

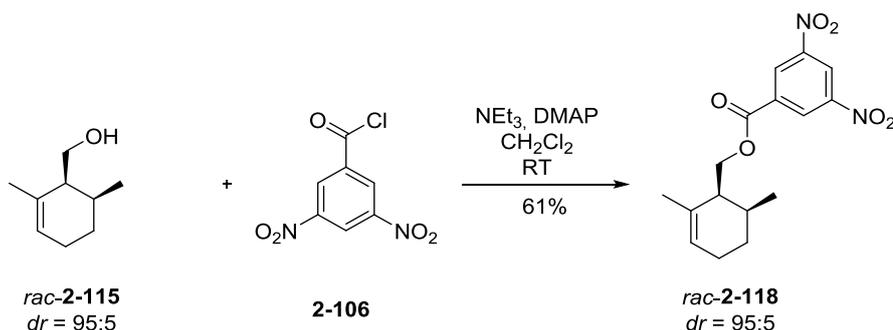


Schema 2.39: Synthese des Alkohols (1S,6S)-2-115.

Es handelte sich bei (1S,6S)-2-115 um ein Öl, das in der Literatur nicht charakterisiert wurde. Beim (3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol (2-56) hatten sich Derivatisierungen mit dem 3,5-Dinitrobenzoesäure- bzw. dem 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäurerest bewährt. Diese beiden Derivatisierungswege wurden auch beim 2,6-Regioisomer beschriftet.

2.5.2.1.1 Überführung in den 3,5-Dinitrobenzoesäureester

In einem ersten Versuch wurde der Alkohol *rac*-2-115 mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid 2-106 umgesetzt. Nach der Reinigung wurden 61% des gewünschten 3,5-Dinitrobenzoesäureesters 2-118 als öliger Feststoff isoliert (Schema 2.40).

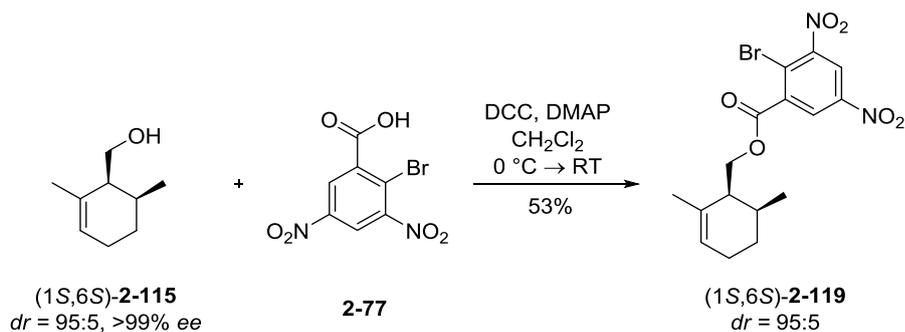


Schema 2.40: Synthese des 3,5-Dinitrobenzoesäureesters 2-118.

Es konnte von dem Ester 2-118 trotz vieler Kristallisationsversuche mit verschiedenen Lösungsmitteln (*n*-Hexan, *n*-Pentan, Cyclohexan und verschiedene Gemische dieser Lösungsmittel mit Chloroform, Diethylether und Dichlormethan) nicht erreicht werden, geeignete Kristalle zu bilden. Deswegen wurden die Kristallisationsversuche mit dem enantiomerenangereicherten Alkohol (1S,6S)-2-115 nicht wiederholt. Stattdessen wurde die im nachfolgenden Abschnitt beschriebene Variante getestet.

2.5.2.1.2 Die Röntgenkristallstrukturanalyse des 2-Brom-3,5-Dinitrobenzoesäureesters

Der gereinigten^{a)} Alkohol (1*S*,6*S*)-**2-115** wurde mit der 2-Brom-3,5-Dinitrobenzoesäure **2-77** versetzt (Schema 2.41). Unter den Bedingungen^[102] der Steglich-Veresterung wurde der gewünschte 2-Brom-3,5-dinitrobenzoesäureester **2-119** mit 53% Ausbeute^{b)} nach der säulenchromatographischen Reinigung erhalten.



Schema 2.41: Synthese des 2-Brom-3,5-Dinitrobenzoesäureesters **2-119**.

Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur kristallisierte der Ester **2-119** aus einer heissgesättigten *n*-Pentan-Diethylether-Lösung aus. Das Ergebnis der Röntgenkristallstrukturanalyse ist in Abbildung 2.35 dargestellt. Damit ist zweifelsfrei nachgewiesen, dass bei der Monohydrierung des Esters **2-34** mit [Ir(COD)**L6**]BAR_F der *cis*-Ester (1*S*,6*S*)-**2-66** entstand.

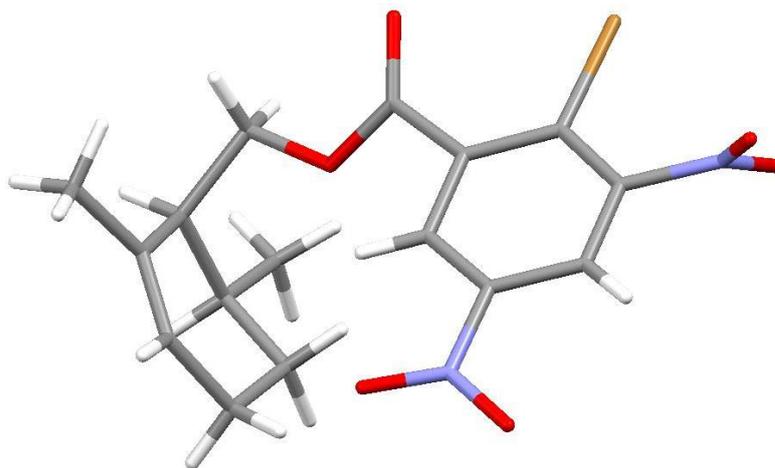


Abbildung 2.35: Röntgenkristallstrukturanalyse des 2-Brom-3,5-Dinitrobenzoesäureesters **2-119**.

a) Siehe Schema 2.39.

b) Da die Veresterung unter milden Bedingungen ohne die Verwendung einer starken Base ablief, konnte auf die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses verzichtet werden.

Ursprünglich wurde vom Kristallographen angenommen, dass eine Kristallisation in einer Raumgruppe (P 21/c) mit Inversionszentrum stattgefunden hatte und keine Aussage über die Absolutkonfiguration möglich wäre. Dieses sehr unerfreuliche Resultat scheint mit der Struktur des Moleküls zusammenzuhängen und wurde fälschlicherweise zunächst auch beim 3,5-Isomer **2-107** (siehe Kapitel 2.4.3.4) angenommen. Daher wurden weitere Kristallisationsversuche mit anderen Derivaten als nicht sinnvoll erachtet. Die Konfigurationsbestimmung musste mit einer anderen Methode realisiert werden.

2.5.2.1.3 Derivatisierung des Alkohols zu Mosher-Estern und deren NMR-

Analyse

Es ist bekannt, dass die Absolutkonfiguration von Verbindungen durch Einsatz chiraler Lösungsmittel oder geeigneter chiraler Reagenzien mithilfe der hochauflösenden NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden kann. Man setzt das Enantiomer, dessen Absolutkonfiguration zu bestimmen ist, mit einem chiralen Derivatisierungsreagenz und bildet dabei ein Diastereomer. Entscheidend für den Nutzen in der Analyse ist, dass sich Diastereomere in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden.

Für die Betrachtung von chiralen Alkoholen eignet sich zur Derivatisierung die Camphansäure und ganz besonders auch die α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäure (MTPA). Letztere wird auch als Moshersäure bezeichnet und wurde 1973 von Mosher und Mitarbeitern publiziert.^[127] Als Bedingung für eine gelingende Zuordnung der Absolutkonfiguration müssen die beiden diastereomeren Ester (*R*)- und (*S*)-MTPA-Ester die gleiche Vorzugskonformation einnehmen. Dann betrachtet man die Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta^{SR}$ der beiden Substituenten R^1 bzw. R^2 .

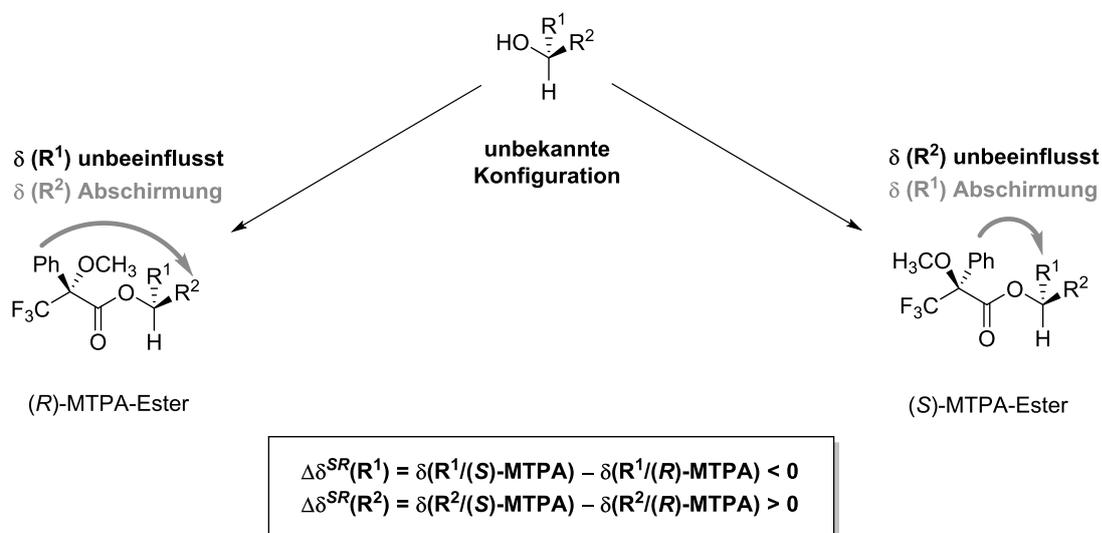
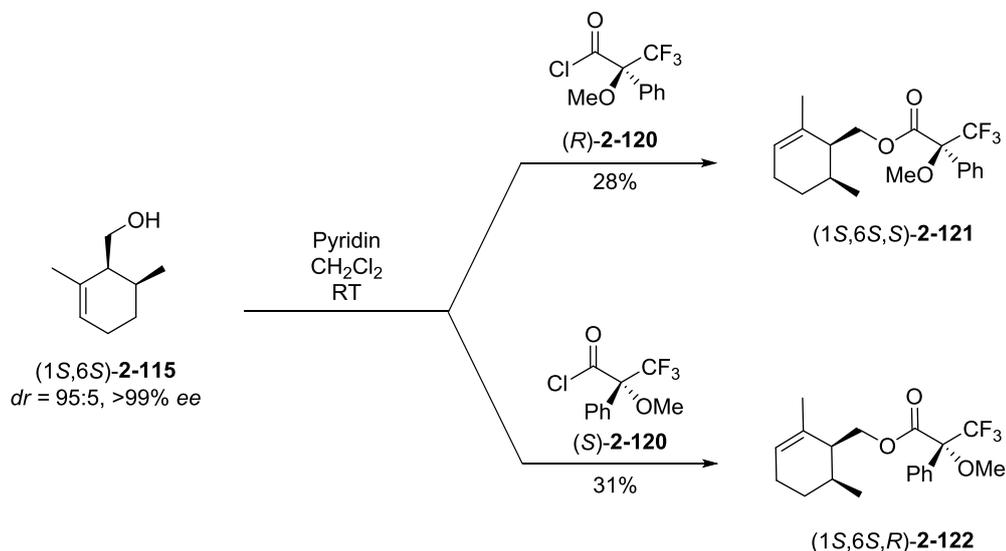


Abbildung 2.36: Durch den Phenylrest kann es zur Abschirmung der Substituenten und zur Beeinflussung von deren chemischer Verschiebung kommen. Übernommen aus der Literatur.^{[128],[129]}

Eine solche Verschiebung kann zustande kommen, weil durch den Anisotropie-Effekt des Phenyl-Rings einer der beiden Substituenten in dem einen Diastereomer einer stärkeren Abschirmung als in dem anderen Diastereomer unterliegt (Abbildung 2.36). Hieraus kann die Absolutkonfiguration des Alkohols abgeleitet werden.^{[128],[129]}



Schema 2.42: Derivatisierung von $(1S,6S)\text{-2-115}$ zu den Mosherestern **2-121** und **2-122**.^{a)}

Im Zuge dieser Arbeit entschloss man sich für die doppelte Derivatisierung. Man setzte den konfiguratив unbekanntem, optisch aktiven Alkohol $(1S,6S)\text{-2-115}^b$ sowohl mit dem (R) - als auch dem (S) -Enantiomer des chiralen Hilfsreagenzes um. Anders als bei Mosher wurde hier nicht die freie Säure, sondern entsprechend einer Vorschrift^[129] die mildere Variante mit dem α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäurechlorid (**2-120**) und Pyridin als Base verwendet (Schema 2.42). Nach der Isolierung und Reinigung der beiden diastereomeren Mosherester **2-121** und **2-122** wurden deren Protonenspektren aufgezeichnet. Die Ergebnisse waren jedoch nicht eindeutig, daher gelang die Aufklärung der Absolutkonfiguration nicht.

Eine eingehende Literaturrecherche zeigte, dass MTPA-Ester auch für die Zuordnung von Alkoholen verwendet werden können, deren Chiralitätszentrum nicht am C1- sondern am C2-Atom liegt. Jedoch ist die Zuordnung fragwürdig, sobald der Alkohol in C3-Position eine konjugierte Gruppe oder ein Stereozentrum aufweist.^{[130],[131]} Unvorteilhafterweise war dies bei dem hier zu analysierenden Alkohol **2-115** der Fall. Der NMR-Spezialist unseres Departments, Dr. Häusinger, schlug vor, statt einer Untersuchung der Verschiebungsdifferenz $\Delta\delta^{SR}$ in den Protonenspektren besser die NOESY-Spektren zu messen. Liegt eine gemeinsame Vorzugskonformation vor, müsste dies dort zu sehen sein. In Abbildung 2.37 sind die

a) Da die Veresterung unter milden Bedingungen ohne die Verwendung einer starken Base ablief, konnte auf die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses verzichtet werden.

b) Dessen Synthese und Reinigung wurden in Schema 2.39 beschrieben.

nachweisbaren NOESY-Signale der beiden diastereomeren Mosherester **2-121** und **2-122** zu sehen.

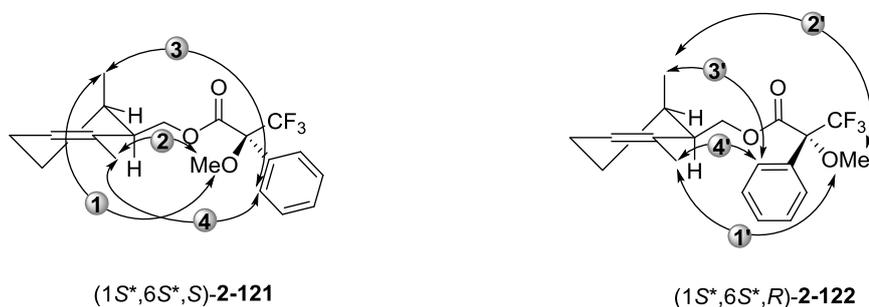


Abbildung 2.37: NOESY-Signale der beiden diastereomeren Mosherester **2-121** und **2-122**.

Zunächst stellte man fest, dass im (*S*)-Mosherester **2-121** die Kopplung *I* von der Methoxygruppe zur allylischen Methylgruppe gut zu sehen ist und die zur olefinischen Methylgruppe (Kopplung *2*) schwächer ist. Im (*R*)-Mosherester **2-122** ist die Kopplung *I'* von der Methoxygruppe zur olefinischen Methylgruppe deutlich ersichtlich und die zur allylischen Methylgruppe (Kopplung *2'*) ist schwächer. Dieses Ergebnis lässt zunächst vermuten, dass die Absolutkonfiguration der beiden Verbindungen aufgeklärt werden kann.

Diese Vermutung wird allerdings durch eine Betrachtung der Kopplungen der *ortho*-ständigen Phenylprotonen widerlegt: Im (*S*)-Mosherester **2-121** koppeln die *ortho*-ständigen Phenylprotonen sowohl zur olefinischen als auch zur allylischen Methylgruppe (Kopplung *3* und *4*) gleich stark. Auch im (*R*)-Mosherester **2-122** ist bei den beiden Kopplung *3'* und *4'* keine Unterscheidung hinsichtlich ihrer Stärke möglich. Würde eine Vorzugskonformation vorliegen, so müssten diese Phenylprotonen mit den allylischen bzw. olefinischen Methylgruppen unterschiedlich stark wechselwirken. Diese NOESY-Analyse zeigt, dass es bei beiden Diastereomeren **2-121** und **2-122** freie Rotationen entlang der Bindungsachse CHCH₂OC(O) möglich sind. Daher existiert keine Vorzugskonformation und die Absolutkonfiguration des Alkohols (1*S*,6*S*)-**2-115** kann auf diesem Weg nicht aufgeklärt werden.

2.5.2.1.4 Erneute Analyse der Kristalldaten und Bestimmung der Absolutkonfiguration der 2,6-Dimethylcyclohex-2-en-Derivate

Da der Alkohol (1*S*,6*S*)-**2-115** einen sehr hohen Enantiomerenüberschuss (>99% *ee*) besaß, müsste auch dessen Dinitrobenzoesäurederivat **2-119** eine hohe Enantiomerenreinheit besitzen. Ferner ist über enantiomerenreine Verbindungen bekannt, dass sie nicht in einer Raumgruppe mit Inversionszentrum kristallisieren können. Daher wurden die Kristalldaten des Esters **2-119** einer erneuten, verfeinerten Analyse unterzogen: Es zeigte sich, dass der Ester **2-**

119 in einer Raumgruppe (P 21) ohne Inversionszentrum kristallisiert war und die ursprüngliche Bestimmung der Raumgruppe (P 21/c) fehlerbehaftet war (nähere Details sind im Kommentar bei den Kristalldaten in Kapitel 8.5 zu finden). Erfreulicherweise war der Wert des Flack-Parameters mit 0.019 klein genug, um auch die Absolutkonfiguration sicher zuordnen zu können. Die Kristalldaten des Dinitrobrobenzoesäurederivat **2-119** belegen zweifelsfrei, dass es sich um den Alkohol (1*S*,6*S*)-**2-115** handelt und folglich in der asymmetrischen Monohydrierung der Ester (1*S*,6*S*)-**2-66** gebildet worden war (siehe Schema 2.39).

Zuletzt wurde untersucht, in welcher Absolutkonfiguration der *cis*-Methylether **2-63** in der asymmetrischen Monohydrierung entstanden war. Hierfür wurde dessen Chromatogramm mit dem der Referenzprobe mit bekannter Absolutkonfiguration verglichen (Abbildung 2.38). Die Referenzprobe wurde zuvor durch Methylierung des Alkohols (1*S*,6*S*)-**2-115**, dessen Konfiguration bereits aufgeklärt war, synthetisiert.

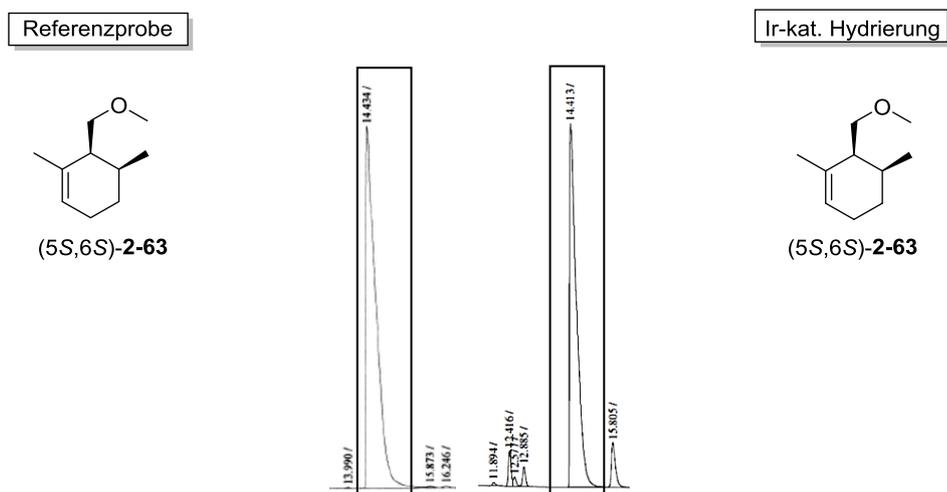


Abbildung 2.38: Gaschromatogrammausschnitte (unter Verwendung einer chiralen stationären Phase) links von der Referenzprobe (5*S*,6*S*)-**2-63** und rechts von der Monohydrierungsprobe (5*S*,6*S*)-**2-63**.

Der Gaschromatogrammausschnitt der Referenzprobe zeigte einen Hauptpeak ($t_R = 14.4$ min) für das Enantiomer (5*S*,6*S*)-**2-63** (Abbildung 2.38, links).^{a)} Der in der asymmetrischen Monohydrierung als Hauptprodukt gebildete Methylether **2-63** besass die gleiche Retentionszeit ($t_R = 14.4$ min) wie die Referenzprobe (Abbildung 2.38, rechts). Dies belegt, dass unter Verwendung von [Ir(COD)(*R*)-**L6**]BAR_F der Methylether **2-63** in der (5*S*,6*S*)-Konfiguration gebildet wurde.

a) Der Peak des Enantiomers (5*R*,6*R*)-**2-63** wurde bei $t_R = 15.8 \pm 0.1$ min beobachtet.

3 Desymmetrisierung von einfach substituierten Cyclohexadienen

Davide Panighetti untersuchte in seiner Masterarbeit^[132] die Desymmetrisierung von einfach substituierten Cyclohexa-1,4-dienen durch enantioselektive Monohydrierung; der Verfasserin der vorliegenden Dissertation oblag zusammen mit Herrn Prof. Pfaltz die Betreuung dieser Masterarbeit. Die Ergebnisse von D. Panighetti werden im Kapitel 3.2 zusammenfassend vorgestellt. In der Masterarbeit wurden die Absolutkonfigurationen der Monohydrierungsprodukte nicht bestimmt; diese Bestimmung erfolgte ergänzend im Rahmen der Dissertation (siehe Kapitel 3.3).

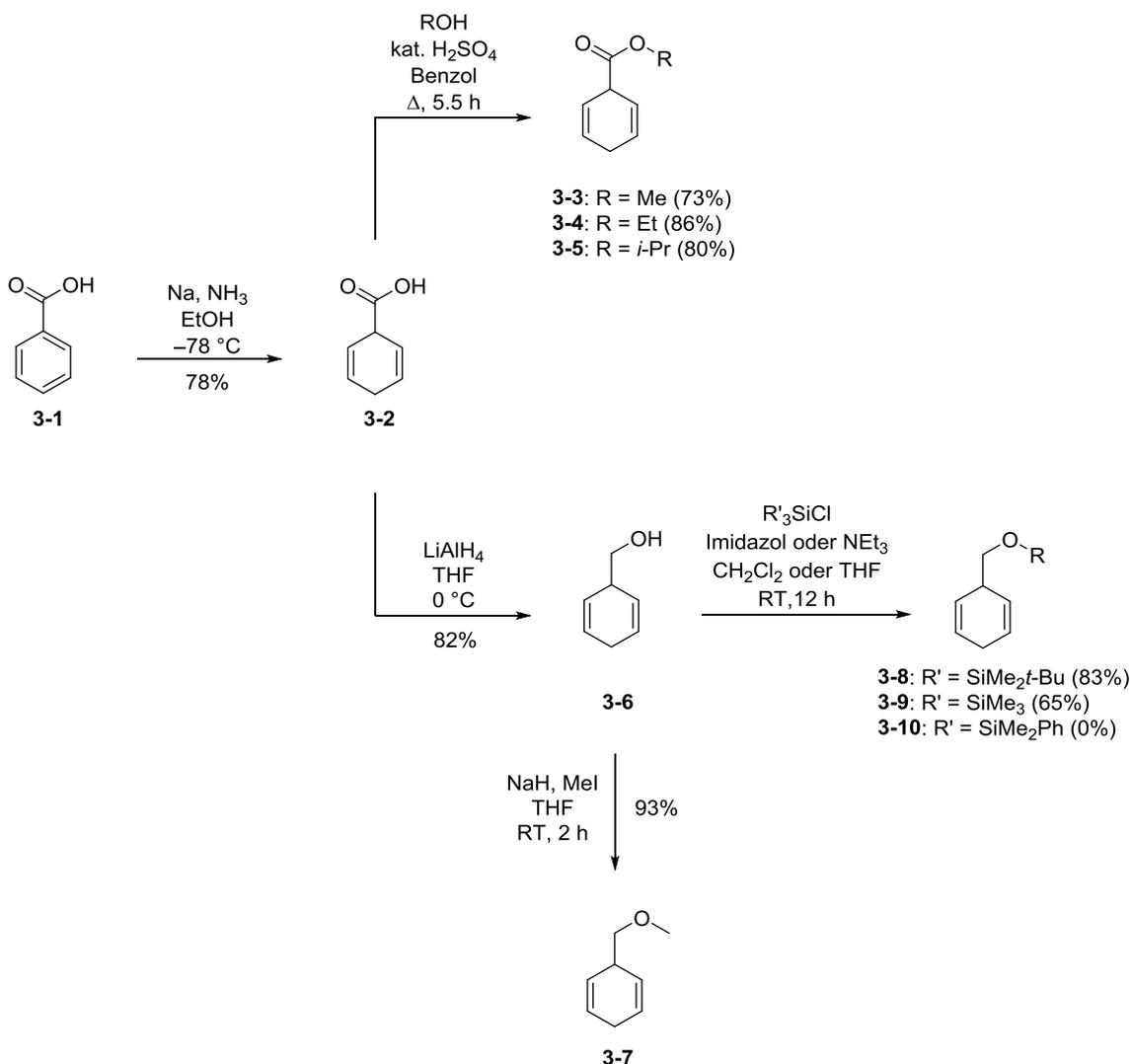
3.1 Synthese

Die von D. Panighetti durchgeführte Synthese der Substrate ging von Benzoesäure (**3-1**) aus und ist in Schema 3.1 dargestellt. Die entsprechende 1,4-Dihydrobenzoesäure **3-2** wurde in einer Birch-Reduktion mit Ethanol als zusätzlichem Lösungsmittel entsprechend einer Literaturvorschrift^[133] synthetisiert. Nach der destillativen Reinigung lag das 1,4-Dihydrobenzol-Derivat **3-2** mit 78% Ausbeute vor.

Es folgte die Veresterung^[134] zum Methyl-, Ethyl- und *iso*-Propylester (**3-3**, **3-4** und **3-5**) durch Refluxieren mit dem jeweiligen Alkohol und Benzol mit einer katalytischen Menge Schwefelsäure für fünfeinhalb Stunden. Die gewünschten Ester **3-3**, **3-4** und **3-5** konnten mit Ausbeuten zwischen 73 und 86% nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Ebenso war die Synthese des Alkohols **3-6** von Interesse, welcher mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran hergestellt wurde.^[93]

Anschliessend wurde der Alkohol mit verschiedenen Resten geschützt. Die Synthese des Methylethers **3-7** mit Natriumhydrid und Methyljodid verlief problemlos (93% Ausbeute). Um das Verhalten des Methylethers **3-7** mit anderen Ethern vergleichen zu können, wurden noch zwei weitere Silylether (**3-8** und **3-9**) hergestellt. Mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) in Dichlormethan konnte der entsprechende Silylether **3-8** erhalten werden. Der Trimethylsilylether **3-9** wurde mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in Tetrahydrofuran synthetisiert. Die Herstellung des Dimethylphenylethers **3-10** gelang hingegen nicht.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die einfach substituierten Cyclohexadiene im Vergleich zu denen mit höherem Substitutionsgrad eine deutlich höhere Rearomatisierungstendenz^[86] zeigten. Trotz Lagerung unter Argon im Kühlschrank oder Gefrierschrank lagen schnell 20% oder mehr an unerwünschtem Aromat vor.



Schema 3.1: Synthese verschiedener Cyclohexadien-Derivate.

3.2 Zusammenfassung der Hydrierungsergebnisse

Ebenso wie bei höher substituierten Cyclohexadienen (Kapitel 2) wurde vor der Untersuchung jedes neuen Substrates zunächst eine Hydrierung mit einem achiralen Iridium-Komplex [Ir(COD)L0]BAR_F durchgeführt. Die so erhaltene Produktmischung mit Monohydrierungsprodukt (Cyclohexen-Derivat) und Dihydrierungsprodukt (Cyclohexan-Derivat) wurden für die Entwicklung von GC-Trennbedingungen unter Verwendung von Säulen mit chiralen stationären Phasen benutzt. Wegen der Substitution mit nur einem Rest waren die Trennungen deutlich einfacher als bei den höher substituierten Cyclohexadienen. Es bedurfte maximal der Auftrennung von fünf Verbindungen. Es konnten für alle Substrate eine Trennung mit GC ohne zusätzliche Derivatisierung erreicht werden. Lediglich bei den Hydrierungsprodukten des *tert*-Butyldimethylsilylethers **3-8** waren die Retentionszeiten sehr ähnlich, aber ausreichend verschieden für die Analyse der Hydrierungen.

D. Panighetti konnte in seiner Masterarbeit zeigen, dass unter Verwendung von chiralen Iridium-Katalysatoren die Desymmetrisierung von einfach substituierten Cyclohexadienen mittels enantioselektiver Monohydrierung funktioniert. Die untersuchten Substrate und die optimierten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst, die hierbei verwendeten Liganden zeigt Abbildung 3.1. Alle Ergebnisse der Testungen in ausführlicher Form befinden sich im Anhang dieser Arbeit (siehe Kapitel 9).

Tabelle 3.1: Vergleich verschiedener Cyclohexadiene in der Iridium-katalysierten Monohydrierung.^[132]

Substrat	Ligand	T [°C]	p [bar]	t	Umsatz [%] ^{a)}	ee [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
	L2 (S)	RT	10	4 h	97	80 (S)	48:52
	L2 (S)	RT	10	5 h	96	80 (S)	53:47
	L2 (S)	RT	50	2	15	10 (n.b.)	58:42
	L2 (S)	RT	10	26 min	95	85 (S)	46:54
	L8 (S)	-65	2	30 min	99	75 (S)	22:78
	L3 (R)	RT	1	15 min	35 ^{b)}	76 (n.b.)	89:11
	L10 (R)	RT	2	30 min	98	69 (R)	22:78

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) Bildung von Isomerisierungsprodukten und Zersetzung des Substrates; ohne Bestimmung der Absolutkonfiguration (n.b.).

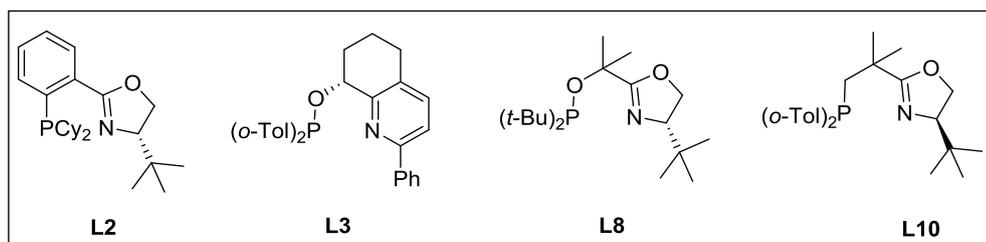


Abbildung 3.1: Die besten Liganden für die Monohydrierung einfach substituierter Cyclohexadiene.

Der PHOX-Ligand **L2** mit einer *tert*-Butylgruppe am Phosphor-Atom erwies sich für die Ester (**3-3**, **3-4** und **3-5**) und den Alkohol **3-6** als am geeignetsten. Für den Methyl- und Ethylester (**3-3** bzw. **3-4**) konnten $\geq 96\%$ Umsatz und ein Enantiomerenüberschuss von 80% *ee* erzielt werden; der unreaktive *iso*-Propylester **3-5** wich mit 15%igem Umsatz von diesen Ergebnissen ab. Die Chemoselektivität zwischen Mono- und Dihydrierungsprodukt war bei dem Ethylester **3-4** (mono/di = 53:47) minimal besser als beim Methylester **3-3** (mono/di = 48:52). Berücksichtigt man den etwas geringeren Umsatzes beim Ethylester **3-4**, so relativiert sich dieser etwas bessere Wert wieder, da mit steigendem Umsatz die Chemoselektivität abnimmt. Bei dem Alkohol **3-6** konnte fast dieselbe Chemoselektivität (mono/di = 46:54) erreicht werden, aber die Enantioselektivität fiel mit 85% *ee* besser als bei den Estern aus.

Für die verschiedenen Ether wurde kein für alle gleichermassen geeigneter Ligand gefunden. Im Falle des TBS-Ethers **3-8** war der SimplePHOX-Ligand **L8** am besten, wobei die tiefe Reaktionstemperatur ($-65\text{ }^{\circ}\text{C}$) zu berücksichtigen ist. Eine Enantioselektivität mit 75% *ee* war gut, aber die unerwünschte Vollhydrierung überwog und es waren noch 22% des Monohydrierungsproduktes vorhanden. Der TMS-Ether **3-9** wurde mit dem bicyclischen Pyridin-Phosphinit-Liganden **L3** teilweise umgesetzt (35% Umsatz), aber es kam hauptsächlich zu einer Isomerisierung des Substrats. Das Phosphinooxazolin **L10** führte zum besten Ergebnis bei der Monohydrierung des Methylethers **3-7**. Hier war die Chemoselektivität nahezu identisch wie beim TBS-Ether **3-8**, aber der Enantiomerenüberschuss war niedriger (69% *ee*).

3.2.1 Einfluss des Substituenten

Vergleicht man die Ergebnisse Substrate mit den verschiedenen Substituenten aus Tabelle 3.1 miteinander, so ergibt sich der in Abbildung 3.2 dargestellte Zusammenhang.

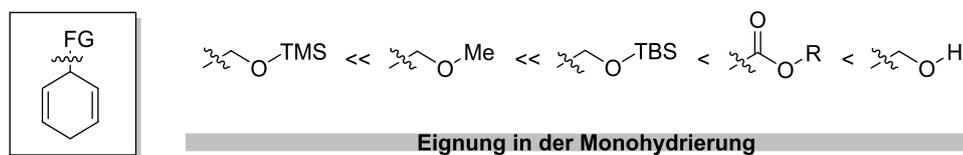


Abbildung 3.2: Einteilung funktioneller Gruppen nach zunehmender Eignung (von links nach rechts).

Der freie Alkohol **3-6** lieferte das beste Ergebnis. Dicht gefolgt von dem Ethyl- und dann vom Methylester (**3-4** und **3-3**). Weniger geeignet war hingegen die TBS-Schutzgruppe. Das Verwenden des TMS-Ethers in der Monohydrierung kann wegen der eintretenden Isomerisierung nicht empfohlen werden.

Für einen Vergleich der einfach und höher substituierten Cyclohexadienen hinsichtlich deren Eignung in der Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung sei an dieser Stelle auf Kapitel 4 verwiesen.

3.2.2 Einfluss des Lösungsmittels

Panighetti untersuchte in seiner Masterarbeit auch den Einfluss des Lösungsmittels auf die enantioselektive Monohydrierung anhand des Alkohols **3-6** (Tabelle 3.2). Es wurde Dichlormethan, das deutlich acidere 2,2,2-Trifluorethanol und ein Tetrahydrofuran/Dichlormethan-Gemisch (4:1) getestet.

Tabelle 3.2: Vergleich verschiedener Lösungsmittel anhand des Alkohols **3-6**.^[132]

Eintrag	LM	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	CF ₃ CH ₂ OH	10	98	82	32:68
2	CF ₃ CH ₂ OH	14	98	84	30:70
3	CF ₃ CH ₂ OH	18	99	84	11:89
5	CH ₂ Cl ₂ /THF (4:1)	14	3	n.b.	>99:<1
6	CH ₂ Cl ₂ /THF (4:1)	23	3	n.b.	>99:<1
7	CH ₂ Cl ₂	26	95	85	46:54

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt.

Bei dem Lösungsmittelgemisch $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ konnte keinerlei Reaktivität bei den gegebenen Reaktionsbedingungen gefunden werden (Einträge 5 und 6). Mit Trifluorethanol konnte ein vollständiger Umsatz des Edukts **3-6** nach Steigerung der Reaktionszeit auf 18 min erreicht werden; hierbei wurden 84% *ee* und eine niedrige Chemoselektivität (mono/di = 11:89) beobachtet (Eintrag 3). Bei Verwendung des apolaren Lösungsmittels Dichlormethan wurden 84% *ee* und 95% Umsatz erzielt (Eintrag 7); gleichzeitig war es weniger zur unerwünschten Bildung von Cyclohexylmethanol gekommen (mono/di = 46:54) als bei Trifluorethanol. Somit eignet sich unter dem Gesichtspunkt der Chemoselektivität das apolare Lösungsmittel Dichlormethan am besten für die enantioselektive Monohydrierung des Alkohols **3-6**.

3.3 Bestimmung der Absolutkonfiguration einfach substituierter Cyclohexen-Derivate

In der Masterarbeit wurden die Absolutkonfigurationen der Monohydrierungsprodukte nicht bestimmt; diese Bestimmung erfolgte ergänzend im Rahmen der Dissertation. Von Interesse war die Konfiguration des Methyl- und Ethylesters (**3-11** bzw. **3-12**), des Alkohols **3-13**, sowie des *tert*-Butyldimethylsilyl- und des Methylethers (**3-14** bzw. **3-15**), welche in Abbildung 3.3 dargestellt sind.

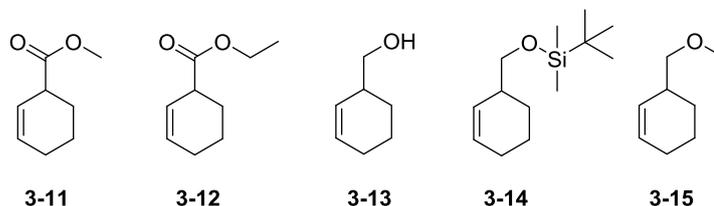


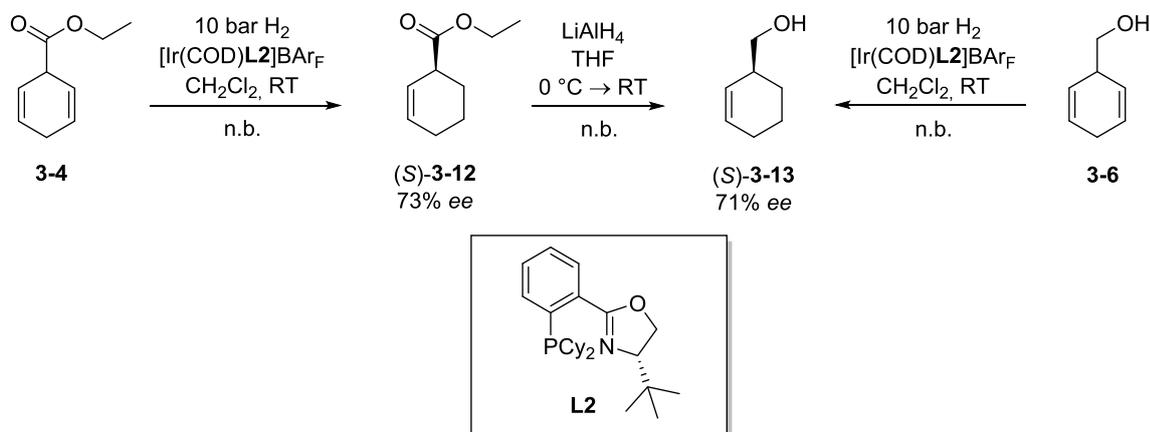
Abbildung 3.3: Die noch unaufgeklärten einfach substituierten Cyclohexen-Derivate.

In der Literatur wurde für das (*R*)-Enantiomer des Alkohols **3-13** ein positiver Drehwert beobachtet.^[135] Deshalb konnte auf zeitaufwendige Kristallisationen und andere Methoden zur Konfigurationsbestimmung verzichtet werden konnte. Es bedurfte lediglich der Überführung der entsprechenden Monohydrierungsprodukte in den Alkohol **3-13** und einer Bestimmung ihrer Drehwerte.

3.3.1 Untersuchung des Alkohols sowie des Ethyl- und Methylesters

Man hydrierte zunächst den Ethylester **3-4** mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L2}]\text{BAR}_\text{F}$ mit dem (*S*)-Liganden unter Bildung des Cyclohexenylethylesters **3-12**. Nach der Entfernung des Katalysators und des Lösungsmittels wurde der Ester **3-12** direkt zum Alkohol **3-13** reduziert. Beide Reaktionen

wurden nur analytischen Massstab durchgeführt. Wegen der Flüchtigkeit der Produkte wurde auf eine Bestimmung der Ausbeute verzichtet (Schema 3.2).



Schema 3.2: Monohydrierung des Ethylesters **3-4** und Überführung in den Alkohol (*S*)-**3-13**.

Im Anschluss wurde der Drehwert des ausgehend vom Ethylester **3-12** hergestellten Alkohol **3-13** gemessen und ein negatives Vorzeichen festgestellt. Der Wertvergleich mit der Literatur^[135] zeigte, dass dies der (*S*)-Konfiguration entspricht. Somit entstand unter Einfluss des Iridium-Katalysators $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S})\text{-L2}]\text{BAR}_\text{F}$ der Ethylester (*S*)-**3-12**. Bei der Hydrierung des Cyclohexadienylmethanols **3-6** mit dem gleichen Katalysator entstand das Monohydrierungsprodukt (*S*)-**3-13**.^[132]

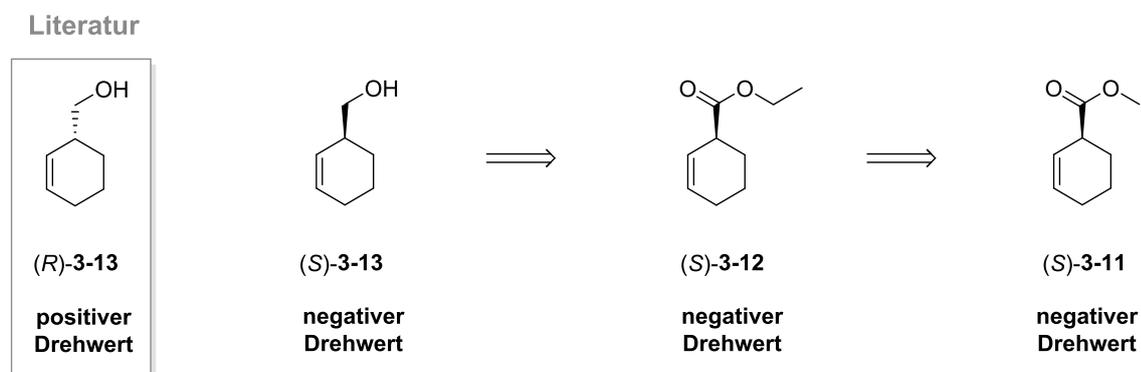


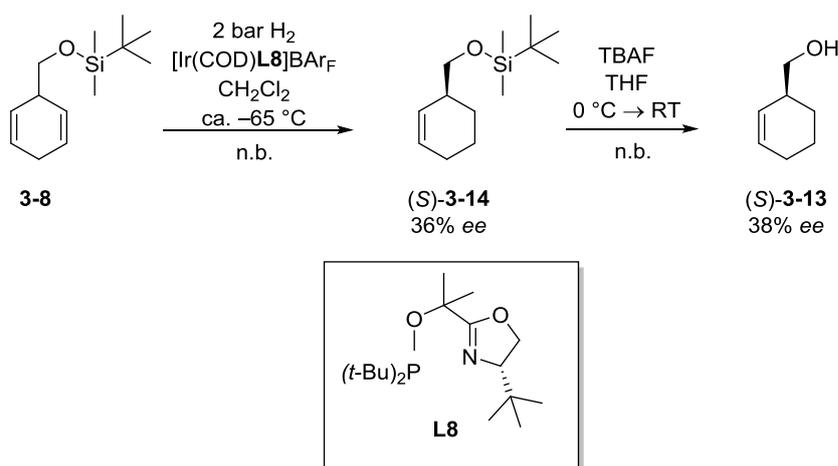
Abbildung 3.4: Aufklärung der Absolutkonfigurationen des Ethyl- und Methylesters (**3-11** bzw. **3-12**) durch Vergleich der Drehwerte.

Für den Methylester **3-11** wurde von Panighetti ebenfalls ein negativer Drehwert festgestellt. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit des Ethyl- und Methylesters kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass bei Verwendung des gleichen Katalysators ($[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S})\text{-L2}]\text{BAR}_\text{F}$) bei der Hydrierung des Methylester **3-3** das Produkt **3-11** ebenfalls in der (*S*)-Konfiguration gebildet wurde (Abbildung 3.4).

3.3.2 Bestimmung der Absolutkonfiguration verschiedener Ether

Bevor mit der Aufklärung der Absolutkonfigurationen der verschiedenen Ether (**3-14** und **3-15**) begonnen werden konnte, musste zunächst das Substrat **3-8** erneut analog zum Syntheseweg in Schema 3.1 hergestellt werden.

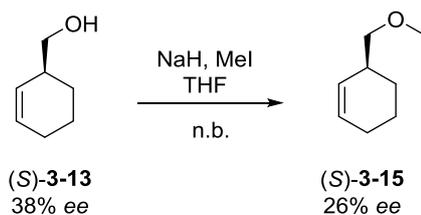
Dann wurde die asymmetrische Hydrierung des TBS-Ethers **3-8** mit dem Iridium-Katalysator und dem Liganden (*S*)-**L8** wiederholt (Schema 3.3). Die in der Masterarbeit gefundene Reaktionszeit musste bei gleichbleibendem Wasserstoffdruck (2 bar) erneut angepasst werden. Vermutlich lag dies zum einen an einer Abhängigkeit von der Substrat-Charge und zum anderen an der tiefen Temperatur ($-65\text{ }^{\circ}\text{C}$). Mit dem verwendeten Kryostat liess sich die Temperatur nicht exakt einstellen und es musste mit Unterschieden von bis zu $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ von Hydrierung zu Hydrierung gearbeitet werden. Nach einer Erhöhung der Reaktionszeit von 30 auf 70 min gelang es erneut einen fast vollständigen Umsatz (97%) zu erzielen.



Schema 3.3: Monohydrierung des Silyl ethers **3-8** und Überführung in Alkohol (*S*)-**3-13** im analytischen Massstab ohne Bestimmung der Ausbeute.

Die Hydrierung wurde zweimal wiederholt, aber es wurden niedrigere Umsätze (75 und 85%) beobachtet. Die Hydrierungen wurden stets im 0.11 mmol Massstab durchgeführt. Um genügend Material für die Entschützung und die darauffolgenden Schritte zu erzielen, wurden trotz des nicht vollständigen Umsatzes alle drei Hydrierungsproben vereint und entschützt. Der so erhaltene Alkohol **3-13** wurde mit dem Polarimeter untersucht. Es wurde ein negativer Drehwert nachgewiesen; dies entspricht (*S*)-**3-13**. Zusätzlich wurde dessen Chromatogramm mit einer Referenzprobe von (*S*)-**3-13** mit bekannter Absolutkonfiguration verglichen und die gleiche Retentionzeiten festgestellt.^{a)} Dieses Ergebnis zeigt, dass bei der Monohydrierung des TBS-Ethers **3-8** mit (*S*)-**L8** das Produkt (*S*)-**3-14** gebildet wurde.

a) Die genauen Retentionszeiten der beiden Chromatogramme sind im experimentellen Teil unter **3-13** bzw. **3-14** festgehalten.



Schema 3.4: Synthese des Methylethers (*S*)-**3-15** im analytischen Massstab ohne Bestimmung der Ausbeute.

Zuletzt wurde im analytischen Massstab aus dem Alkohol (*S*)-**3-13** der Methylether (*S*)-**3-15** synthetisiert und in die GC mit chiraler stationärer Phase eingespritzt. Anschliessend verglich man dessen Chromatogramm mit dem, welches von D. Panighetti aufgezeichnet worden war (Abbildung 3.5). Die Retentionszeiten beider Methyletherproben waren identisch, jedoch war das Verhältnis genau umgekehrt. Somit entstand in der asymmetrischen Hydrierung mit $[\text{Ir}(\text{COD})(R)\text{-L10}]\text{BAr}_F$ der Methylether (*R*)-**3-15**.

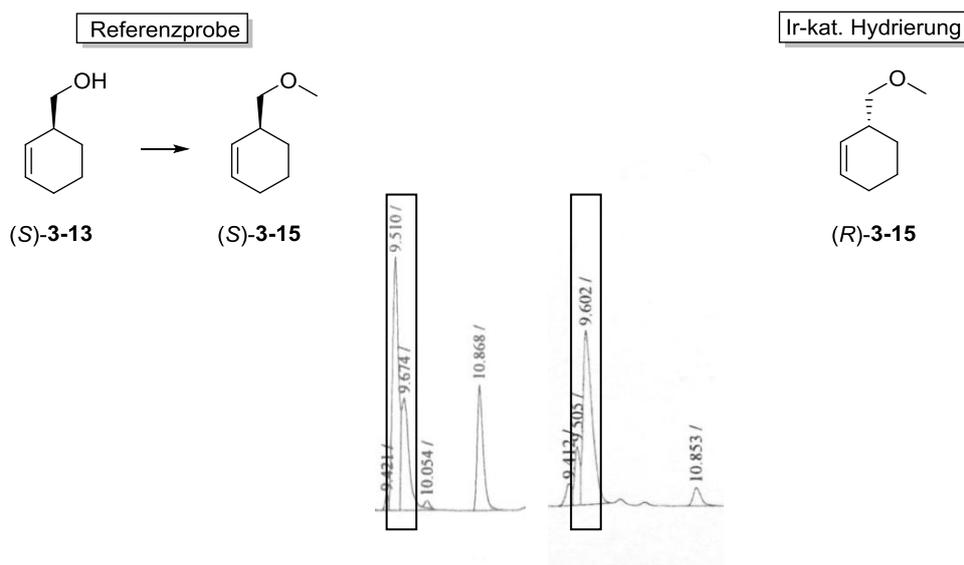


Abbildung 3.5: Gaschromatogrammausschnitte (unter Verwendung einer chiralen stationären Phase) links von der Referenzprobe ((*S*)-**3-15**) und rechts von der Monohydrierungsprobe ((*R*)-**3-15**).

3.3.3 Fazit

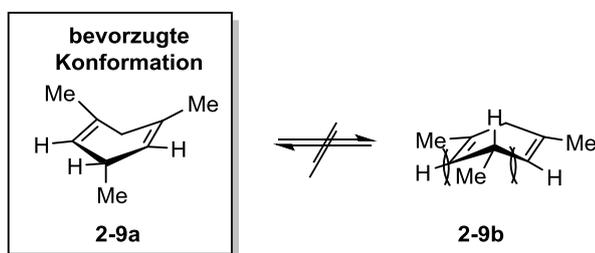
Mittels der durchgeführten Derivatisierungen wurde erfolgreich die Absolutkonfiguration der in der asymmetrischen Monohydrierung gebildeten Cyclohexen-Derivate aufgeklärt. Mit (*S*)-**L2** entstand der Methyl- und Ethylester ((*S*)-**3-11** bzw. (*S*)-**3-12**) und der Alkohol (*S*)-**3-13**. Mit (*S*)-**L8** wurde der *tert*-Butyldimethylsilylether (*S*)-**3-14** gebildet und (*R*)-**L10** führt zu dem Methylether (*R*)-**3-15**.

4 Einfluss des Substitutionsgrades auf die Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung

In diesem Kapitel wird die unterschiedliche Eignung von einfach und dreifach substituierten Cyclohexadienen als Substrate für die Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung diskutiert. Generell zeigen die Hydrierungsergebnisse, dass mit dreifach substituierten Cyclohexadienen (Zusammenfassung siehe Kapitel 2.2.3, S. 68) bessere Selektivitäten erreicht wurden, als mit einfach substituierten Cyclohexadienen (Zusammenfassung siehe Kapitel 3.2, S. 115).

4.1 Konformationen von substituierten Cyclohexadienen

Zunächst werden die möglichen Konformationen von substituierten Cyclohexa-1,4-dienen anhand des Trimethylcyclohexadiens **2-9** betrachtet (Schema 4.1), um deren Verhalten in der asymmetrischen Iridium-katalysierten Monohydrierung besser verstehen zu können.



Schema 4.1: Die nicht planare Konformation von Trimethylcyclohexadien **2-9**. Die Methylgruppe in der Allyl-Position sollte die pseudoaxiale (Konformer **2-9a**) und nicht die pseudoäquatoriale Position (Konformer **2-9b**) bevorzugen. Es besteht kein Gleichgewicht zwischen den beiden Konformeren.

Es wurde in der Literatur gezeigt, dass das unsubstituierte Cyclohexa-1,4-dien (siehe Schema 1.11, **b**) eine planare Konformation einnimmt.^[59] Hingegen konnten Rabideau und Lipkowitz mittels empirischer Kraftfeld-Berechnungen für verschiedene 1-Alkyl-1,4-dihydrobenzole (Alkyl = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu) zeigen, dass keine planare Konformation sondern eine abgeflachte Boot-Konformation vorliegt. Ferner schlossen sie ein Gleichgewicht zwischen den beiden Boot-Konformeren aus. Bei 1-Alkyl-1,4-Dihydrobenzolen stellten sie ein Energieminimum für den Alkylrest in pseudoaxialer Position fest (siehe Schema 1.11, **a**). Das Konformer mit dem Alkylrest in pseudoäquatorialer Position ist aufgrund von repulsiven *peri*-Wechselwirkungen mit den beiden Vinylprotonen in α -Stellung destabilisiert (siehe Schema 1.11, **c**). Dieses

Verhalten konnte durch NOESY-Experimente bestätigt werden.^[61] Zudem ergaben die Rechnungen, dass kein lokales Energieminimum mit pseudoäquatorialer Alkylgruppe existiert. Überträgt man dies auf das Trimethylcyclohexadien **2-9**, so sollte bei diesem die allylische Methylgruppe bevorzugt die pseudoaxiale Stellung als Konformer **2-9a** einnehmen (Schema 4.1).

4.2 Der enantioselektivitätsbestimmende Schritt der Iridium-katalysierten Hydrierung

Die Iridium-katalysierten Hydrierung ist bis heute noch nicht vollständig verstanden. In der Literatur werden sowohl Katalysezyklen mit Ir^I/Ir^{III}- als auch Ir^{III}/Ir^V-Spezies diskutiert.^[136] Letztes Jahr konnten Gruber und Pfaltz experimentelle Hinweise finden, die für einen Ir^{III}/Ir^V-Cyclus in Lösung sprechen,^[137] in Übereinstimmung mit DFT-Rechnungen von Andersson und Mitarbeitern.^[136]

Unabhängig davon ist für die Enantioselektivität die Koordination des Olefins an den Iridium-Komplex und die im Anschluss erfolgende migratorische Insertion des Olefins in die Iridium-Hydrid-Bindung entscheidend. Andersson *et al.* entwickelten mit Hilfe von DFT Berechnungen ein qualitatives Modell, welches erlaubt die Enantioselektivität von Hydrierungen mit Iridium-Komplexen zu erklären.^[138] Über den Olefin-Komplex des Iridium-Katalysators wird ein Quadrantenschema gelegt, wobei das Iridium-Atom als Zentrum dient (Abbildung 4.1).

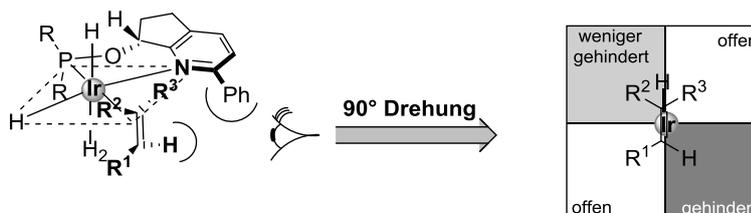


Abbildung 4.1: Räumliche Darstellung der Koordination eines elektronisch neutralen, trisubstituierten Olefins an den Iridium-Komplex mit dem Pyridin-Phosphinit-Liganden (*R*)-**L6** mit *R* = *t*-Bu (links) und dem qualitative Selektivitätsmodell von Andersson *et al.* mit den verschiedenen gehinderten Quadranten (rechts).^[138] Die Darstellung auf der linken Seite wurde aus der Literatur übernommen.^[139]

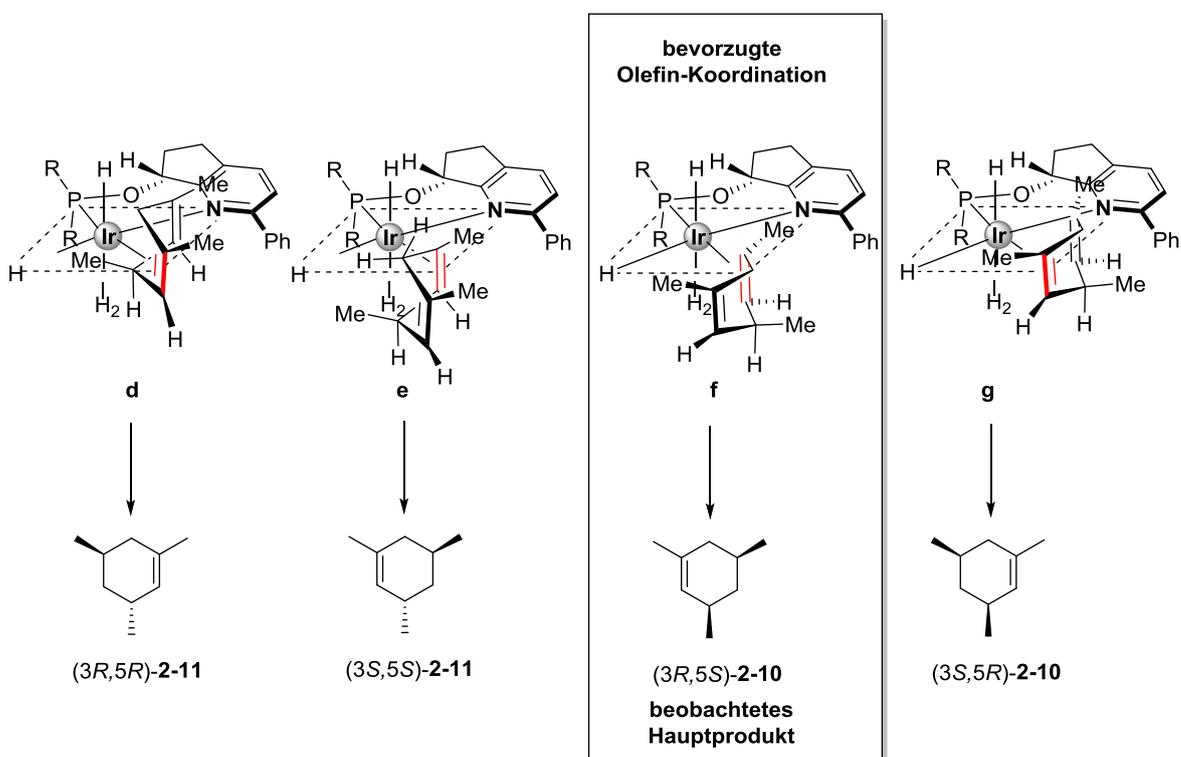
Bei trisubstituierten Olefinen^{a)} zeigt der kleinste Substituent (hier: das Wasserstoffatom) in Richtung des sterisch am anspruchsvollsten Phenylrestes am heteroaromatischen Liganden (dunkelgrauer Quadrant). Die Alkylsubstituenten am Phosphor-Atom tragen aufgrund der räumlichen Entfernung weniger zur sterischen Hinderung (hellgrauer Quadrant) bei. Ferner bleiben zwei offene Quadranten ohne sterische Hinderung (weiss). Folglich sollte das Substrat

a) Bei stark polarisierten Doppelbindungen (z.B. α,β -ungesättigter Ester) sind Abweichungen von diesem Modell beobachtet worden.

bevorzugt in einer definierten Anordnung an den Iridium-Komplex koordinieren, wodurch die Stereochemie der Reaktion bestimmt wird.

4.3 Anwendung des qualitativen Selektivitätsmodells auf die Monohydrierung von dreifach substituierten Cyclohexadienen

Überträgt man das Modell von Andersson *et al.* auf das Trimethylcyclohexadien **2-9** und den Katalysator $[\text{Ir}(\text{R})\text{-L6}]\text{BAR}_\text{F}$, so können unter Berücksichtigung der pseudoaxialen Methylgruppe und der Boat-Konformation mehrere Koordinationsvarianten (**a-d**) für den enantioselektivitätsbestimmenden Reaktionsschritt der Hydrierung in Betracht gezogen werden (Schema 4.2).^{a)}

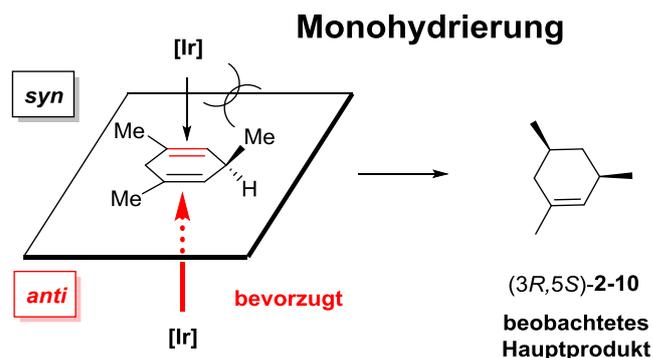


Schema 4.2: Die enantioselektivitätsbestimmenden Koordinationen der Doppelbindung (rot unterlegt) des Trimethylcyclohexadiens **2-9** an den Iridium-Komplex mit dem Pyridin-Phosphinit-Liganden $(R)\text{-L6}$ ($R = t\text{-Bu}$) nach dem qualitativen Modell von Andersson unter Bildung von $(3R,5S)\text{-2-10}$.

Die $(3R,5S)$ -Konfiguration des Hauptproduktes ist im Einklang mit dem Modell. In der sterisch günstigeren Anordnung (**f**) koordiniert der Katalysator an der *si*-Seite der rot markierten

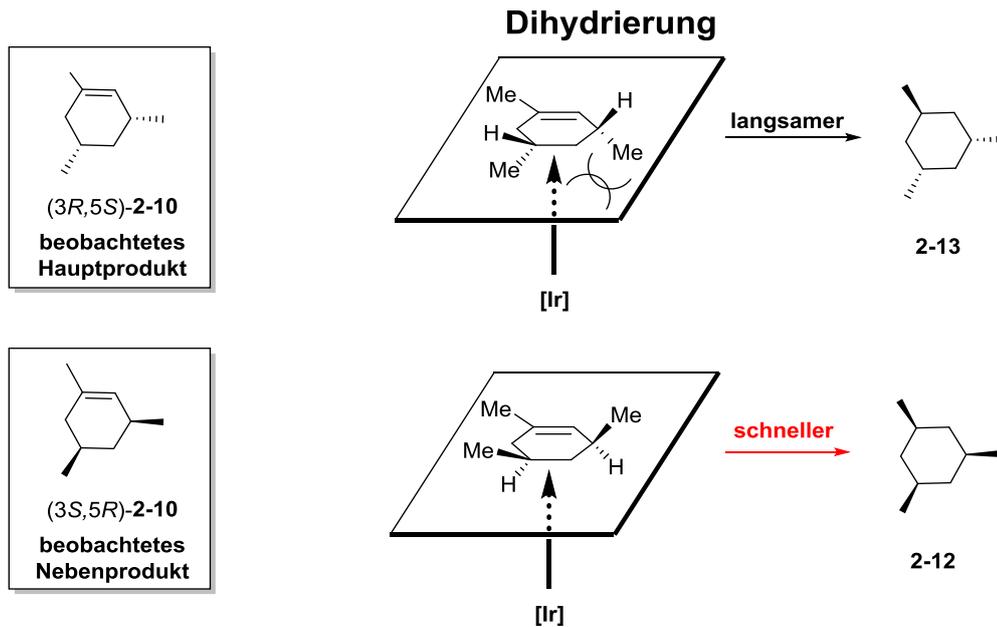
a) Dienkoordinaten, bei denen die Methylgruppe der Doppelbindung in den sterisch am meisten gehindertsten Quadrant (dunkelgrau) bzw. in Richtung des Phenylrestes zeigen, wurden nicht dargestellt. Sie lassen sich durch das qualitative Selektivitätsmodell von Andersson *et al.* ausschliessen.

Doppelbindung *anti* zur pseudoaxialen Methylgruppe (siehe auch Schema 4.3). Alle weiteren gezeigten Varianten (**d**, **e** und **g**) sind aufgrund sterischer Wechselwirkungen ungünstig und führen zu den dargestellten Nebenprodukten. Analog lässt sich auch die Bildung des *cis*-konfigurierten Monohydrierungsprodukts (1*R*,5*S*)-**2-46** aus dem 3,5-Dimethylcyclohexadienylmethylester **2-33** bzw. von (3*R*,5*S*)-**2-52** aus dem 3,5-Dimethylcyclohexadienylmethylether **2-37** erklären.



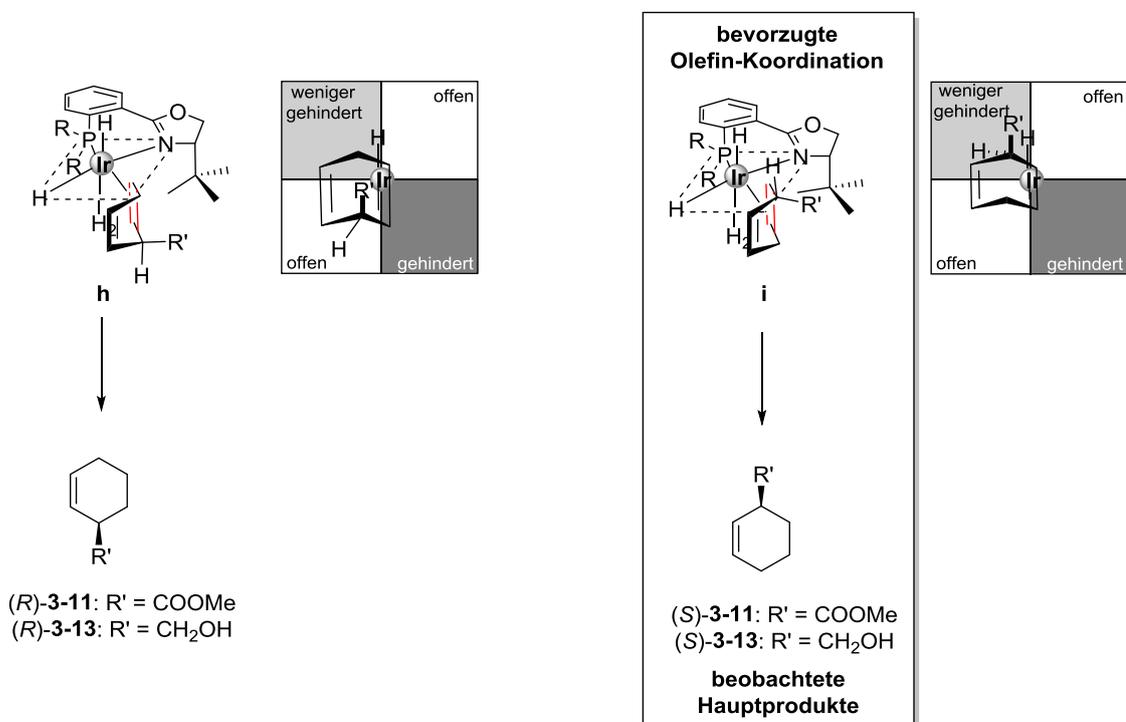
Schema 4.3: Bevorzugte Koordination **f** des Trimethylcyclohexadiens **2-9** an den Iridium-Komplex mit dem Pyridin-Phosphinit-Liganden (*R*)-**L6** (*R* = *t*-Bu); die rot markierte Doppelbindung wird bevorzugt von der *si*-Seite *anti* zur allylischen Methylgruppe angegriffen.

Die langsamere Reduktion der Doppelbindung im Monohydrierungsprodukt (3*R*,5*S*)-**2-10** im Vergleich zum Nebenprodukt (3*S*,5*R*)-**2-10** lässt sich durch einen Missmatch zwischen Katalysator- und Substratkontrolle erklären. Der vom Katalysator bevorzugte *si*-Seitenangriff erfolgt bei (3*R*,5*S*)-**2-10** auf der von der allylischen Methylgruppe abgeschirmten Seite (Schema 4.4).



Schema 4.4: Dihydrierung der beiden Trimethylcyclohexene (3R,5S)-2-10 bzw. (3S,5R)-2-10 mit bevorzugtem *si*-Seiten-Angriff der Doppelbindung. Beim (3R,5S)-2-10 liegt ein Mismatch vor.

4.4 Anwendung des qualitativen Selektivitätsmodells auf die Monohydrierung von einfach substituierten Cyclohexadienen



Schema 4.5: Die enantioselektivitätsbestimmenden Koordinationen der Doppelbindung (rot unterlegt) eines einfach substituierten Cyclohexadiens an den Iridium-Komplex mit dem PHOX-Liganden (*S*)-L2 (R = Cy) nach dem qualitativen Modell von Andersson.

Für die Diskussion des enantioselektivitätsbestimmenden Schrittes bei der Hydrierung von einfach substituierten Cyclohexadienen wird wegen der zuvor besprochenen Resultate des Trimethylcyclohexadiens **2-9** angenommen, dass sich auch hier der pseudoaxiale Substituent stets auf der zum Iridium-Komplex abgewandten Seite befindet und die rot markierte Doppelbindung für die Koordination bevorzugt wird (Schema 4.5). Hieraus ergeben sich mit dem PHOX-Liganden (*S*)-**L2** die beiden Koordinationsvarianten **h** und **i**.

Experimentell konnte mit (*S*)-**L2** eindeutig die Bildung der beiden (*S*)-konfigurierten Monohydrierungsprodukte **3-11** und **3-13** nachgewiesen werden, dies entspricht der Koordinationsvariante **i**. Anhand des qualitativen Modells lässt sich dieses Verhalten erklären. Der pseudoaxial-ständige Substituent R' des Cyclohexadiens befindet sich auf der Höhe des weniger gehinderten Quadrants (hellgrau). Dadurch können im Vergleich zu Koordinationsvariante **h** sterische Wechselwirkungen mit der *tert*-Butylgruppe des PHOX-Liganden (dunkelgrau Quadrant) vermieden werden.

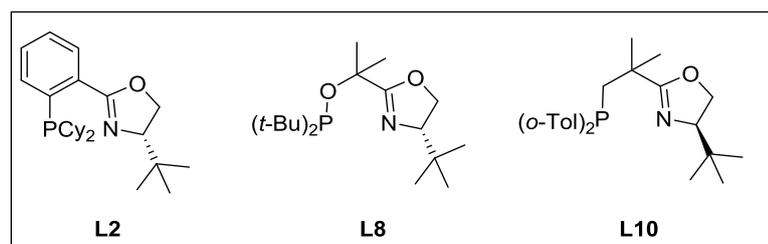


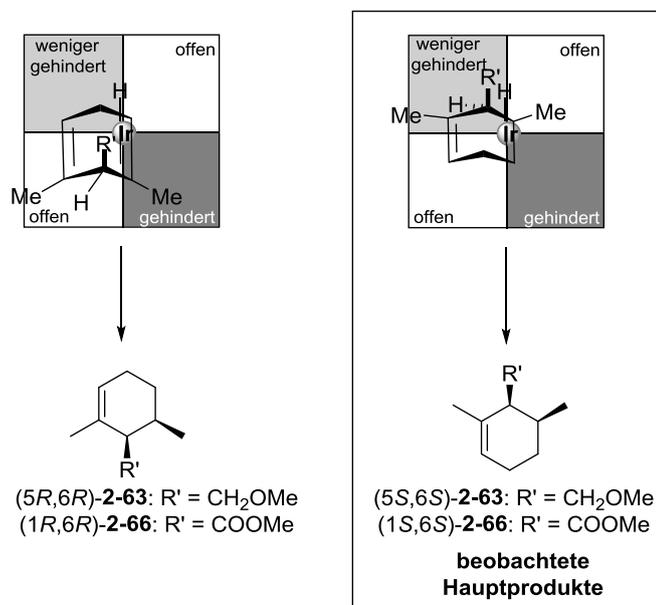
Abbildung 4.2: Die besten Liganden für die Monohydrierung einfach substituierter Cyclohexadiene.

Auch bei Verwendung des im Vergleich zum PHOX-Ligand (*S*)-**L2** leicht abgewandelten SimplePHOX-Ligands (*S*)-**L8** wurde in der Monohydrierung bevorzugt der TBS-Ether (*S*)-**3-15** gebildet. Bei der Monohydrierung von Methylether **3-7** mit Ligand (*R*)-**L10** entstand hingegen (*R*)-**3-14**. Folglich muss die in Schema 4.5 dargestellte Olefin-Koordination **i** am Iridium-Komplex auch auf die anderen Substrate übertragbar sein. Erwartungsgemäss wurden mit einfach substituierten Cyclohexadienen niedrigere Selektivitäten erreicht als bei den dreifach substituierten Cyclohexadienen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Analyse der Monohydrierungsprodukte der 2,6-Dimethylcyclohexadien-Derivate

Wie in Kapitel 2.5 beschrieben, konnte mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse gezeigt werden, dass bei der Monohydrierung von 2,6-Dimethylcyclohexadien-Derivaten ebenfalls das *cis*-Dimethylcyclohexen-Derivat entsteht. Berücksichtigt man zudem das qualitative Modell von Andersson und die Ergebnisse der 3,5-Dimethylcyclohexadien-Derivate, so kann man

Nachfolgendes für die 2,6-Stereoisomere ableiten: Eine Koordination, bei welcher der pseudoaxiale Methylrest vom Iridium-Komplex wegzeigt, sollte bevorzugt sein. Ferner wird die Doppelbindung so an den Iridium-Komplex koordinieren, dass sterische Wechselwirkungen zwischen der vinylicischen Methylgruppe und dem Phenylrest des Pyridin-Phosphinit-Ligands (dunkelgrauer Quadrant) vermieden werden können.



Schema 4.6: Die Koordination der Doppelbindung von 2,6-Dimethylcyclohexadien-Derivaten an den Iridium-Komplex mit dem Pyridin-Phosphinit-Liganden (*R*)-**L6** (R = *t*-Bu) nach dem qualitativen Modell von Andersson.

Für die Monohydrierung des Methylethers **2-38** bzw. Esters **2-34** bedeutet dies, dass das Enantiomer (5*S*,6*S*)-**2-63** bzw. (1*S*,6*S*)-**2-66** gebildet werden sollte. Dies ist im Einklang mit den durch Kristallstrukturanalyse bestimmten Konfigurationen.

4.6 Schlussfolgerung – der Einfluss des Substitutionsgrades

Vergleicht man abschliessend die Resultate der einfach und dreifach substituierten Cyclohexadienene, so stellt man fest, dass bei einfacher Substitution maximal 84% *ee* erreicht werden konnten. Hingegen wurden bei dreifacher Substitution fast immer ein Enantiomerenüberschuss von $\geq 99\%$ *ee* erzielt. Hieraus folgt, dass nicht der Substituent in der Allylposition entscheidend ist. Viel mehr ist das Vorhandensein einer Methylgruppe an der Doppelbindung essentiell für das Erreichen von hohen Selektivitäten in der Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung (Abbildung 4.3).

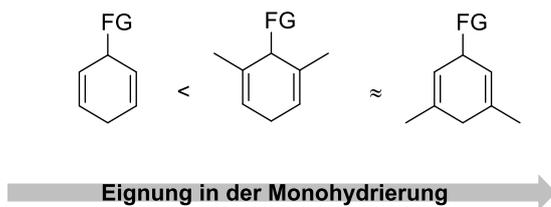


Abbildung 4.3: Einteilung des Substitutionsgrades nach zunehmender Eignung (von links nach rechts).

Erklärt werden kann dieses Verhalten anhand des qualitativen Modells nach Andersson. Bei dreifach substituierten Cyclohexadienen kommt es bei der Koordination an den Iridium-Komplex durch die vinylic Methylgruppe und den pseudoaxialen Substituent zu einer verstärkten sterischen Differenzierung (Abbildung 4.4, B). Es wird vermieden, dass sich die vinylic Methylgruppe im sterisch gehindertsten Quadrant (dunkelgrau) befindet. Im Vergleich dazu findet bei einfach substituierten Cyclohexadienen die diastereofaciale Differenzierung nur aufgrund des pseudoaxialen Substituenten statt.

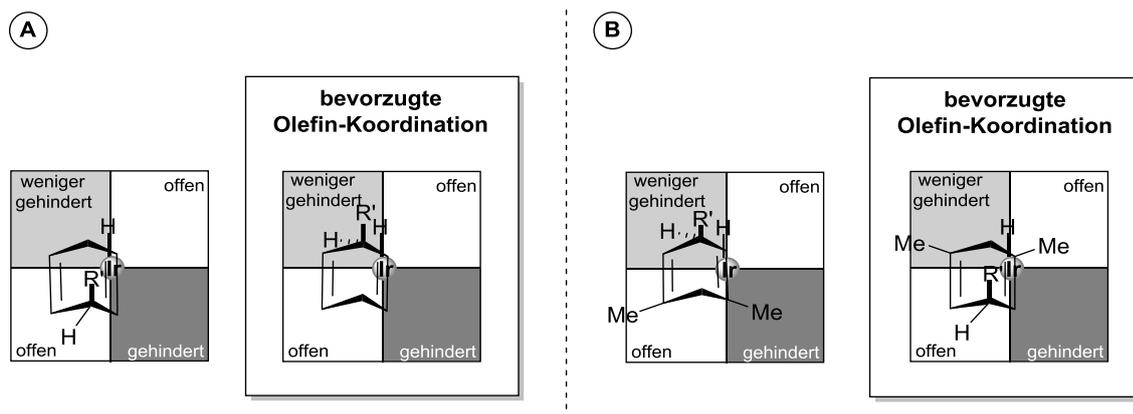


Abbildung 4.4: Vergleich von einfach und dreifach substituierten Cyclohexadienen (**A** bzw. **B**) bei der enantioselektivitätsbestimmenden Koordination der Doppelbindung an den Iridium-Komplex.

5 Synthese von Desoxypropionaten

5.1 Desoxypropionate und ihr natürliches Vorkommen

Häufig kann man in Naturstoffen, die biosynthetisch aus dem Polypropionat-Weg stammen, die in Abbildung 5.1 gezeigte Desoxypropionat-Einheit vorfinden.^{[140],[141]} Eine solche Einheit besteht aus einer acyclischen Kohlenwasserstoffkette, welche an jedem zweiten Kohlenstoffatom eine Methylgruppe trägt, die in einer *syn*- bzw. *anti*-Orientierung zur benachbarten Methylgruppe vorliegen kann.^[142] Polydesoxypropionate unterscheiden sich von den Polypropionaten dadurch, dass sie an der Kohlenstoffkette zwischen den beiden Methylgruppen nicht mit einer zusätzlichen Hydroxygruppe substituiert sind. Dies kommt durch die abgewandelte Biosynthese zustande, bei welcher die zunächst gebildete Propionat-Einheit noch einer zusätzliche Dehydratisierung unterliegt.^[140]

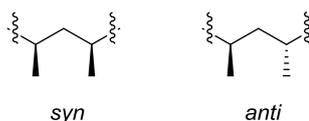


Abbildung 5.1: Eine Desoxypropionat-Einheit.^[142]

Die meist biologisch aktiven Polydesoxypropionate werden von Bakterien, Pilzen und Pflanzen hergestellt.^[143] Unter ihnen befinden sich die Cytotoxine wie beispielsweise das (-)-Doliculid^[144] und das (-)-Borreolidin^[145], aber auch Pheromone wie beispielsweise das Lardolur^[146].

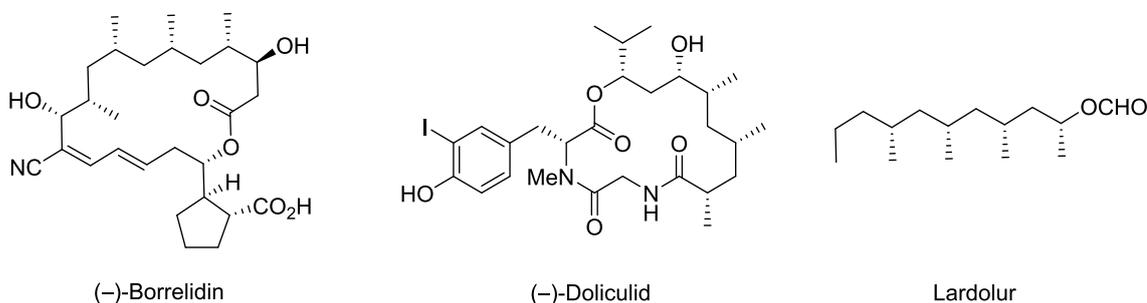


Abbildung 5.2: Beispiele für Naturstoffe der Desoxypropionat-Familie.^[142]

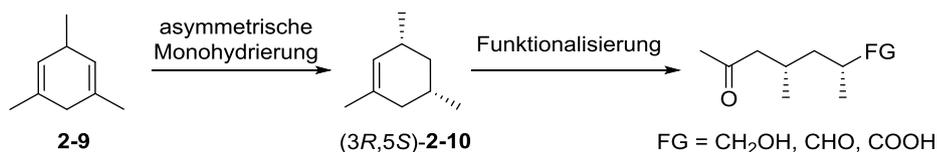
5.2 Stereoselektive Synthese von Desoxypropionaten in der Literatur

In den letzten Jahren wurde intensiv auf dem Gebiet der stereoselektiven Synthese von Desoxypropionaten geforscht.^[147] Zunächst wurden iterativen Synthesestrategien erprobt, bei welchen einzelne Desoxypropionat-Bausteine nacheinander miteinander verknüpft werden und auf linearem Wege eine 1,3,5,...n-Polymethyl-substituierte Kohlenstoffkette entsteht. Es wurden auf chiralen Auxiliaren basierende Methoden wie die Enolat-Alkylierung nach Evans^[148], Enders^[149], Masamune^[150] und Myers^[151], sowie die konjugierte Addition mit Organocupraten beschrieben.^[152] Hanessian entwickelte die substratkontrollierte konjugierte Addition.^{[153],[141]} Ebenfalls substratkontrolliert ist die von Breit publizierte allylische Alkylierung, bei welcher ein enantiomerenreiner *o*-Diphenylphosphanylbenzoatallylester von einem Cuprat alkyliert wird.^[154] Ferner wurde von Ghosh *et al.* eine Cyclopropanierung-Fragmentierungsstrategie etabliert.^[155]

Es existieren auch katalytische Methoden zum stereoselektiven Aufbau von Desoxypropionaten. Von Negishi wurde die Zr-katalysierte Carboaluminierung entwickelt.^[156] Kupfer-katalysierte konjugierte Additionen von Methyl-Grignard-Reagenzien an Thioester und Ester wurde von Feringa^[157] und Loh^[158] näher untersucht. Daneben konnten Burgess und Mitarbeiter erfolgreich Polydesoxypropionate mittels der Iridium-katalysierten Hydrierung synthetisieren.^[159] Ein nicht iterativer Ansatz basiert auf einer Synthesefrequenz bestehend aus Oxy-Cope-Umlagerung, Iridium-katalysierter Hydrierung und Auxiliar-kontrollierter Enolat-Methylierung.^{[160],[161]}

5.3 Anwendung der asymmetrischen Monohydrierung für die Synthese von Desoxypropionaten

All diesen vorgestellten Methoden ist gemein, dass sie eine geringe Atomökonomie und Syntheseeffizienz aufweisen. Die chirale Information muss aufwendig mithilfe von chiralen Auxiliaren in das Substrat eingeführt werden oder das Substrat muss zunächst in mehreren Syntheseschritten hergestellt werden. Deutlich einfacher kann ein Desoxypropionat durch Desymmetrisierung des kommerziell erhältlichen Trimethylcyclohexadiens **2-9** mittels enantioselektiver Iridium-katalysierter Monohydrierung und einer Spaltung der Doppelbindung synthetisiert werden (Schema 5.1). Der Vorteil dieser Methode gegenüber den genannten Methoden aus der Literatur ist, dass die funktionelle Gruppe des Desoxypropionats durch Wahl von geeigneten Reaktionsbedingungen je nach Bedarf variiert werden kann.

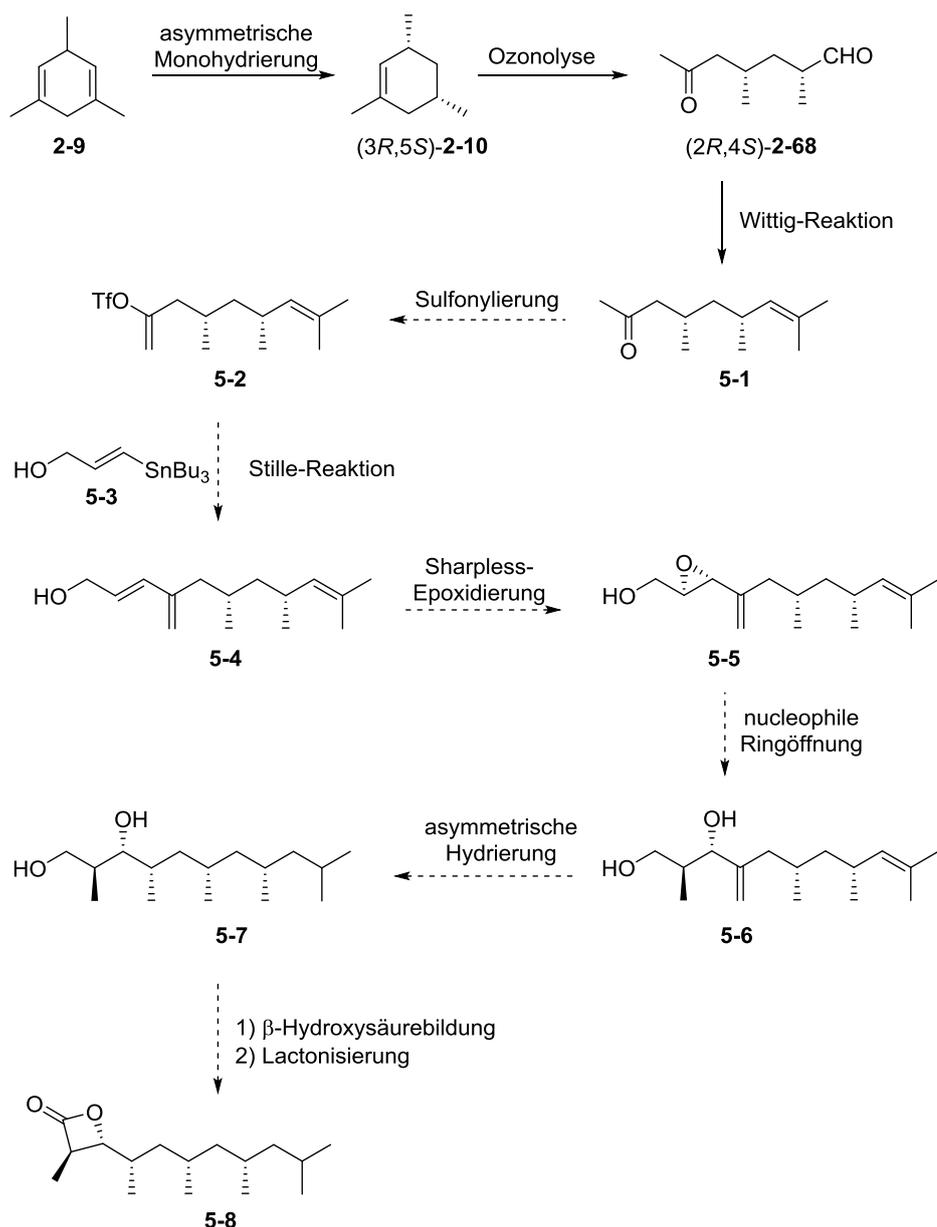


Schema 5.1: Synthese von Desoxypropionaten ausgehend von Trimethylcyclohexadien **2-9**.

Um die Nützlichkeit des in dieser Arbeit vorgestellten Konzeptes der Desymmetrisierung von substituierten Cyclohexa-1,4-dienen durch enantioselektive Iridium-katalysierte Monohydrierung darzulegen, wurde eine Auswahl an Desoxypropionaten mit verschiedenen funktionellen Gruppen (FG) hergestellt. Ferner bot sich eine Implementierung in eine Naturstoffsynthese an. In diesem Zusammenhang erschien das Insekten-Pheromon (+)-Vittatalacton **5-8**^[162] ein interessantes Zielmolekül zu sein (Schema 5.2).

5.3.1 Desoxypropionate und versuchte Synthese des (+)-Vittatalactons

Das (+)-Vittatalacton **5-8** enthält eine *all-syn*-konfigurierte 1,3,5,7-Tetramethyl-substituierte Alkylkette und ein *trans*-konfiguriertes β -Lacton. Insgesamt sind fünf Stereozentren im Molekül enthalten. Eine enantioselektive Totalsynthese und Aufklärung der Absolutkonfiguration von **5-8** wurde von Breit *et al.* publiziert.^[163] Andere enantioselektive Synthesen wurden von Schneider und Pfaltz^[161] und Ghamdi^[164] *et al.* veröffentlicht. Mit der konvergenten Synthese die hier in Schema 5.2 postuliert wurde, wäre es möglich sowohl das natürliche Stereoisomer als auch dessen korrespondierendes unnatürliches Enantiomer in zehn Schritten herzustellen. Zudem wäre es möglich gänzlich auf Schutzgruppen zu verzichten, was zu einer massgeblichen Reduktion der nötigen Syntheseschritte führen würde. Zuvor waren Synthesen mit bis zu 27 linearen Schritten veröffentlicht worden.



Schema 5.2: Postulierte Synthese von (+)-Vittatalacton **5-8**.

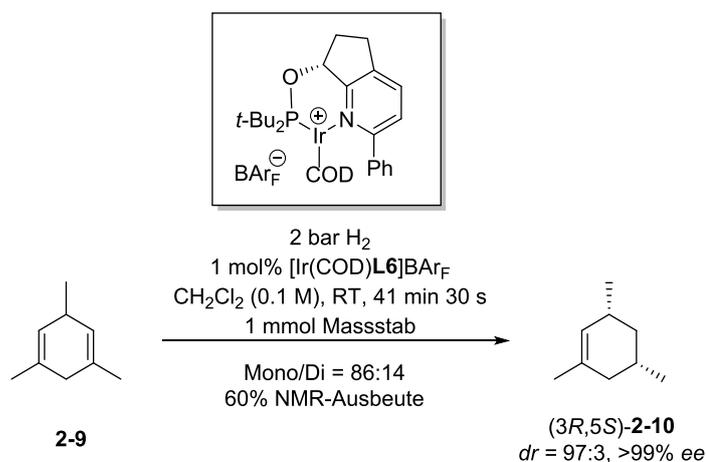
In der geplanten Synthese des (+)-Vittatalacton **5-8** wäre wie folgt vorzugehen (Schema 5.2): Als kommerziell erhältliches Edukt würde von Trimethylcyclohexadien **2-9** ausgegangen und dieses einer selektiven Monohydrierung unterworfen. So können bereits zwei Stereozentren in einem einzigen Syntheseschritt eingeführt werden. Durch Ozonolyse unter reduktiven Bedingungen^[165] würde der Ketoaldehyd **2-68** gebildet werden, welcher in einer darauffolgenden Wittig-Reaktion^[166] zu dem dreifach substituierten Olefin **5-1** führen würde. Die noch vorhandene Ketogruppe würde dann ins Enoltriflat **5-2** mit *N,N*-Bis(trifluormethylsulfonyl)anilin überführt werden.^[167] Der Allylalkohol **5-4** sollte mittels Stille-Kupplung^[168] von dem Enoltriflat **5-2** mit dem Vinylstannan **5-3**^[169] zugänglich sein. Nach der Sharpless-Epoxidierung von **5-4** mittels Diethyltartrat und *t*-BuOOH sollte das Epoxid **5-5** geformt werden.^[170] Durch Addition mit Cyanodimethylcuprat könnte der Aufbau des

Kohlenstoffgerüsts des Vittatalactons unter Bildung von **5-6** abgeschlossen werden.^[171] Durch stereoselektive Hydrierung der verbleibenden Doppelbindung mit einem Iridium-Katalysator könnte der *anti,syn,syn,syn*-Alkohol **5-7** erhalten werden. Für den Ringschluss zum β -Lacton müsste das Diol **5-7** in die β -Hydroxysäure überführt werden.^[163] Dies könnte durch eine selektive Oxidation unter Verwendung von 4-Methoxy-TEMPO/Hypochlorit^[172] und einer Pinnick-Oxidation^[173] gelingen. Zuletzt könnte durch Einsatz von Tosylchlorid die Lactonisierung und damit die Synthese des (+)-Vittatalactons **5-8** abgeschlossen werden.^[174]

5.3.1.1 Aufskalierung der Monohydrierung

Für die selektive Hydrierung von Trimethylcyclohexadien **2-9** konnte in Kapitel 2.2.1.2 bereits $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L6}]\text{BAr}_\text{F}$ als geeigneter Iridium-Komplex identifiziert werden. Bei diesen Testungen wurde stets mit 0.12 mmol des Substrats gearbeitet, wie es im Arbeitskreis Pfaltz bei der Untersuchung neuer Substrate üblich ist. Allerdings stellte sich bei der Durchführung der Hydrierung im 1 mmol Massstab heraus, dass die gefundenen Reaktionsparameter nicht zum gewünschten Hydrierungsergebnis führten und eine Anpassung nötig war.

Daher wurde erneut die Reinheit des Startmaterials bestimmt, welches stets einen gewissen Aromatenanteil von **2-14** und noch weitere Verunreinigungen enthielt. Hierdurch sollte ein möglichst exaktes Arbeiten in der anschließenden Hydrierung möglich sein. Anhand einer Untersuchung mit $^1\text{H-NMR}$ unter Verwendung von 1,3-Bis(trifluormethyl)-5-brombenzol als interner Standard konnte gezeigt werden, dass die neu erstandene Charge des Trimethylcyclohexadiens **2-9** 95% Reinheit aufwies. Der Aromatenanteil konnte durch Lagerung in einem Young-Kolben unter Schutzgas über Molsieb (4 Å) konstant gehalten werden. Diese Charge wurde in den nachfolgenden Experimenten verwendet.



Schema 5.3: Aufskalierte Hydrierung von Trimethylcyclohexadien **2-9**.

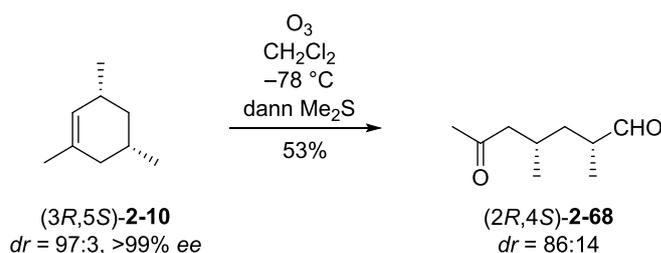
Hydrierte man mit 1 mol% Iridium-Komplex bei 2 bar für 33 min mit einer Konzentration von 0.1 M lag kein vollständiger Umsatz vor. Als die Lösungsmittelkonzentration auf 0.2 M erhöht wurde, konnte zwar ein vollständiger Umsatz erreicht werden, aber es kam zu sehr zur unerwünschten Überreduktion (mono/di = 57:43). Daher entschloss man sich die Lösungsmittelkonzentration von 0.1 M beizubehalten und anstatt dessen die Reaktionszeit anzupassen. Diese wurde daraufhin sukzessiv erhöht. Ausgehend von 33 min konnte schliesslich bei 41 min und 30 s ein vollständiger Umsatz bei 99% *ee* und einem Mono-/Di-Verhältnis von 86:14 erreicht werden (Schema 5.3).

Wegen der hohen Flüchtigkeit des Kohlenwasserstoffs **2-10** wurde bei der Entfernung des Lösungsmittels stets viel vom Produkt **2-10** verloren und die Ausbeute lag maximal bei 48%. Bei der Wiederholung des Versuchs wurde nur etwas Lösungsmittel entfernt und 1,3-Bis(trifluormethyl)-5-brombenzol als internen Standard hinzugegeben. Mittels ¹H-NMR wurde so eine Ausbeute von 60% bestimmt. Vermutlich lag die Ausbeute noch höher, da auch die teilweise Lösungsmittelentfernung zu Verlusten führte. Daher wurde fortan bei Folgereaktionen nach Möglichkeit auf die Entfernung des Lösungsmittels verzichtet.

5.3.1.2 Ozonolyse und Synthese anderer Desoxypropionate

5.3.1.2.1 Ketoaldehyd

Nach der Anpassung der Hydrierungsbedingungen wand man sich anschliessend der Ozonolyse^[175] zu, um den gewünschten Ketoaldehyd (2*R*,4*S*)-**2-68** zu synthetisieren. Hierbei wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, welche nachfolgend diskutiert werden. Bei den ersten Versuchen trennte man vor der Ozonolyse die Überreste des Iridium-Komplexes nach der Hydrierung aus der Reaktionslösung ab. Hierzu bedurfte es der Entfernung des Dichlormethans, Elution über eine Kieselgelsäule mit einem Pentan/Diethylether-Gemisch und erneute Aufnahme in trockenem Dichlormethan. Anschliessend führte man die Ozonolyse, gefolgt von einer reduktiven Aufarbeitung mit Triphenylphosphin durch. Zur Vermeidung der Bildung von unerwünschten Nebenprodukten wurde Sudan III als Indikator zugesetzt, der bei erfolgter Ozonolyse des Substrates nach ca. 5 min mit Ozon einen Farbumschlag zeigte.



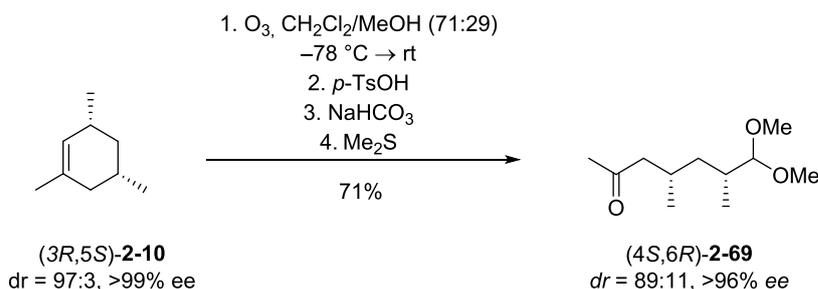
Schema 5.4: Bildung des Ketoaldehyds (2*R*,4*S*)-**2-68**.

Es zeigte sich, dass das Vorhandensein von Resten des Iridium-Komplexes sich nicht negativ auf das Reaktionsergebnis der Ozonolyse auswirkte und zusätzlich als Indikatorenersatz (Farbumschlag orange zu fast farblos) genutzt werden konnte. Zudem konnte so das Lösungsmittel nach der Hydrierung in der Reaktionsmischung belassen werden, wodurch ein Verlust des flüchtigen Trimethylcylohexens (*3R,5S*)-**2-10** vermieden werden konnte.

Eine nähere Betrachtung des gebildeten Ketoaldehyds **2-68** mit $^1\text{H-NMR}$ offenbarte unter anderem am Signal des Aldehydprotons deutlich, dass neben dem *syn*-Stereoisomer (*2R,4S*)-**2-68** auch das unerwünschte *anti*-Stereoisomer gebildet worden war.^{a)} Die Ozonolyse mit PPh_3 wurde dreimal wiederholt, hierbei lag das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis stets zwischen 86:14 und 89:11. Dieses Verhältnis liess sich auch durch Ersetzung von Triphenylphosphin mit Dimethylsulfid nicht verändern (Schema 5.4). Eine von Kieselgel hervorgerufene Epimerisierung konnte durch NMR-Analyse des Rohprodukts ausgeschlossen werden. Über eine solche teilweise Epimerisierung eines aciden Protons in α -Stellung zur Aldehydgruppe während der Ozonolyse wurde auch in der Literatur berichtet.^[176]

5.3.1.2.2 Ketal

Durch Ersetzen der Aldehyd- durch eine Ketalgruppe sollte versucht werden, die partielle Epimerisierung zu vermeiden. Hierzu wurde das reine Dichlormethan durch ein Lösungsmittelgemisch, bestehend aus Dichlormethan/Methanol (71:29), ersetzt. Zunächst wurde, angelehnt an eine Vorschrift,^[177] die Ozonolyse in Gegenwart von 7 mol% *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) durchgeführt. Hierbei entstand ein Aldehyd/Ketal-Gemisch von 56:44.



Schema 5.5: Bildung des Ketals **2-69**.

Eine Durchführung ähnlich zu einer anderen Literaturvorschrift^[178] führte hingegen nur zur Bildung des Ketals **2-69**. Hier wurden 8 mol% von *p*-TsOH erst nach der Ozonolyse und dem Aufwärmen auf Raumtemperatur zugegeben und noch drei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wurde mit NaHCO_3 die überschüssige Säure durch Rühren für 15 min

a) Eine Trennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie gelang nicht.

abgefangen. Erst dann erfolgte die Zugabe von Dimethylsulfid und nach dem Rühren über Nacht wurde extraktiv aufgearbeitet.

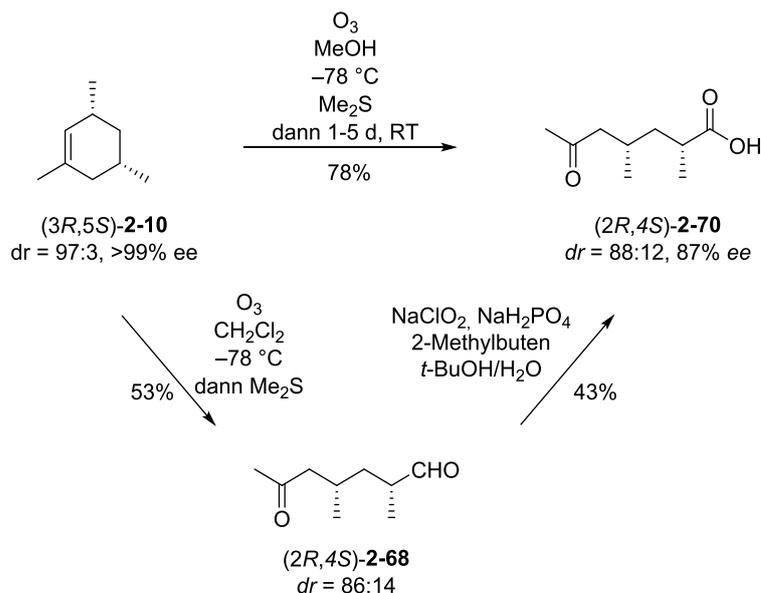
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum offenbarte anhand des tieffeldverschobenen Ketalprotons in Nachbarschaft zu den beiden Methoxygruppe, dass bei **2-69** neben dem *syn*- ebenfalls etwas von dem *anti*-Stereoisomer ($dr = 89:11$) entstanden war. Dieses Verhältnis konnte durch Säulenchromatographie nicht verbessert werden. Die zur *ee*-Bestimmung notwendige GC-Trennung verlief nicht wie gewünscht, es gab eine leichte Peaküberlagerung. Für den Enantiomerenüberschuss konnte nur 96% *ee* als untere Grenze angegeben werden. Tatsächlich war dieser aber vermutlich höher, weil ein Edukt mit >99% *ee* eingesetzt worden war (Schema 5.5).

5.3.1.2.3 Ketosäure

Ebenso von Interesse war die Bildung der Ketosäure **2-70** ausgehend von dem Ketoaldehyd **2-68** (Schema 5.6). Hierzu setzte man **2-68**, analog zu einer Vorschrift^[179] für eine ähnliche Verbindung, mit Silbernitrat und Natriumhydroxid um (22% Ausbeute).

Aufgrund der milderer Reaktionsbedingungen erwies sich die Pinnick-Oxidation^[180] als geeigneter. Der Ketoaldehyd (2*R*,4*S*)-**2-68** wurde mit Natriumchlorit und dem als Puffer wirkenden NaHPO_3 in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch entsprechend einer Standardvorschrift^[181] behandelt. Zusätzlich bedurfte es des Additivs 2-Methylbuten, das zum Abfangen der entstehenden hypochlorigen Säure diente. Es konnten 43% Ausbeute von (2*R*,4*S*)-**2-70** erzielt werden.^{a)}

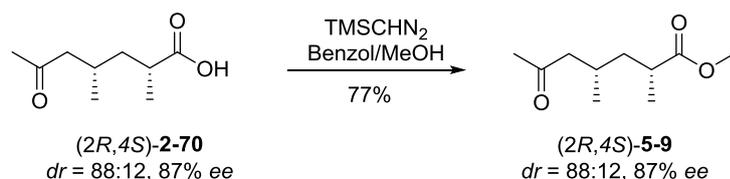
a) Für die Synthese des Racemats *rac*-**2-70** wurde die Pinnick-Oxidation mit *rac*-**2-68** wiederholt.



Schema 5.6: Bildung der Ketosäure **2-70**.

Deutlich interessanter war die Entdeckung, dass man Trimethylcyclohexen ($(3R,5S)$ -**2-10**) nach der Hydrierung und vorsichtigen Entfernen des Lösungsmittels in Methanol mit Ozon behandeln konnte und es dabei zur direkten Bildung der Säure kam. Dieses Ergebnis konnte allerdings nicht reproduziert werden. Bei wiederholten Versuchen entstand stets ein Aldehyd/Säure-Gemisch, dessen Zusammensetzung variierte. Dies liess sich auch nicht durch Durchleiten von Sauerstoff nach der Ozonolyse durch die Reaktionslösung massgeblich verändern. Es bedurfte stattdessen der Entfernung des Lösungsmittels und Rühren des Gemisches in Chloroform. Je nach Charge konnte nach 1-5 Tagen die reine Ketosäure ($(2R,4S)$ -**2-70**) nachgewiesen werden.

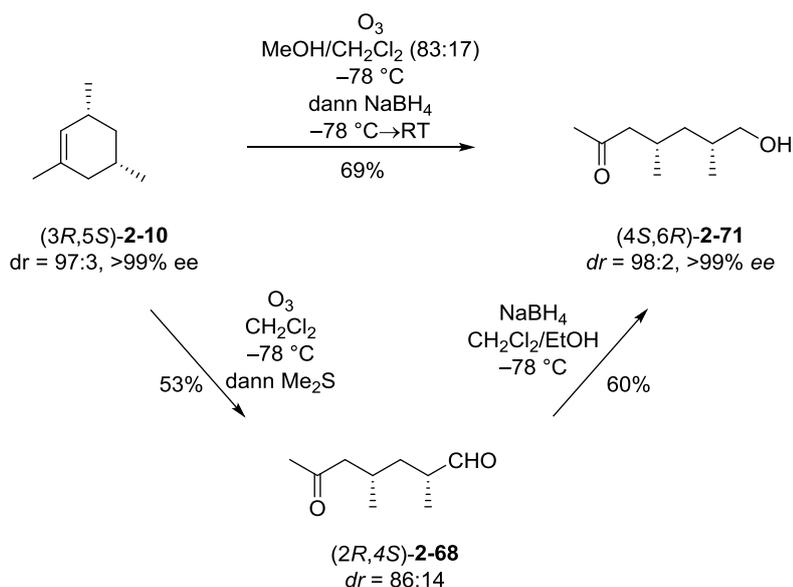
Mit dieser Luftoxidation konnte deutlich mehr Ausbeute (78%) erzielt werden, als mit der Pinnick-Oxidation (43% Ausbeute). Gleichzeitig wurde der Syntheseaufwand durch diesen Weg deutlich vermindert. Der Enantiomerenüberschuss und das Diastereomerenverhältnis konnten mittels GC nicht direkt bestimmt werden. Das Protonenspektrum der Ketosäure **2-70** liess sogar eine sehr hohe Diastereomerenreinheit vermuten. Durch Derivatisierung zum korrespondierenden Methylester **5-9** konnte das Diastereomerenverhältnis (88:12) 1H -NMR-spektroskopisch bestimmt werden. Für die Analyse des Enantiomerenüberschusses mittels GC wurde zudem das Racemat des Esters *rac*-**5-9** hergestellt. Trotz Variation diverser Trennparameter kam es dennoch zu einer leichten Peaküberlagerung. Der angegebene Enantiomerenüberschuss (87%) von ($(2R,4S)$ -**2-70**) war tatsächlich vermutlich wegen der hohen Enantiomerenreinheit des Edukts ($(3R,5S)$ -**2-10**) ($>99\% ee$) deutlich höher als mittels GC nachgewiesen werden konnte.



Schema 5.7: Derivatisierung der Ketosäure $(2R,4S)$ -**2-70** zum Methylester $(2R,4S)$ -**5-9**.

5.3.1.2.4 Ketoalkohol

Zuletzt wurde in diesem Zusammenhang die Bildung des Ketoalkohols **2-71** untersucht. Dieser sollte zunächst ausgehend vom Ketoaldehyd *rac*-**2-68** hergestellt werden.^{a)} Hierzu wurde als erstes ein Protokoll einer selektiven Reduktion einer ähnlichen Verbindung^[182] mit 10 mol% $Zr(i\text{-PrOH})_4$ *i*-PrOH und racemischem 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) in Toluol getestet, aber das Startmaterial wurde nicht umgesetzt. Erfolgreicher war hingegen die Verwendung von NaBH_4 in einem Ethanol/Dichlormethan-Gemisch (40:60) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Bei Anwendung dieser Literaturvorschrift^[183] auf das hier beschriebene Problem konnte der gewünschte Ketoalkohol *rac*-**2-71** mit 60% Ausbeute synthetisiert werden (Schema 5.8).



Schema 5.8: Bildung des Ketoalkohols $(4S,6R)$ -**2-71**.

Bei der Ozonolyse eines Olefins und Behandlung mit NaBH_4 in einem Methanol/Dichlormethan-Gemisch (83:17) sollte laut Clark und Heathcock^[184] ein Diol entstehen. Bei Anwendung der Vorschrift auf das Trimethylcyclohexen $(3R,5S)$ -**2-10** kam es nicht zur Bildung des erwarteten Diols, sondern zu der des Ketoalkohols $(4S,6R)$ -**2-71**. Es

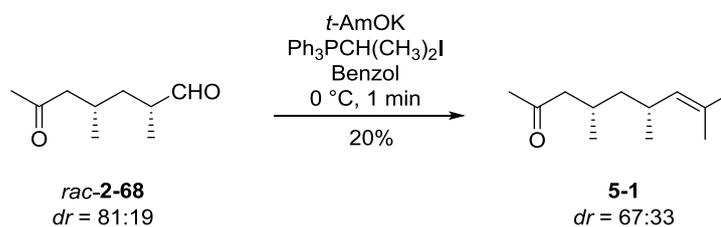
a) *rac*-**2-68** wurde aus *rac*-**2-10** synthetisiert. Der Übersichtlichkeit wegen wurde *rac*-**2-10** nicht gesondert in Schema 5.8 dargestellt.

konnten 99% *ee* und ein *syn-/anti*-Diastereomerenverhältnis von 98:2 erreicht werden, wie die GC-Messung und ein Vergleich mit der racemischen Probe zeigten.

5.3.1.3 Wittig-Reaktion

Ein weiterer Syntheseschritt auf dem Weg zum (+)-Vittatalacton **5-9** war die Wittig-Olefinierung.^[166] Hierbei lag die Herausforderung darin, selektiv nur die reaktivere Aldehydgruppe und nicht die Ketogruppe zu olefinieren. Es konnte in der Literatur ein solches Beispiel gefunden werden, bei welchem an einem Bicyclus genau dies bewerkstelligt werden konnte.^[185] Hierbei wurde zunächst mit der Base *t*-AmOK das Phosphoniumsalz in das Ylid überführt. Letzteres wurde anschliessend bei 0 °C zum Ketoaldehyd **2-68** in Benzol gegeben, wobei die Reaktion sofort nach einer Minute gequenchet wurde.

Für eine Testreaktion wurde der Ketoaldehyd **2-68** in racemischer Form eingesetzt. Er wurde zuvor aus der Hydrierung von Trimethylcyclohexadien **2-9** mit Palladium auf Aktivkohle und Ozonolyse in Dichlormethan erhalten, wobei dessen Diastereomerenverhältnis 81:19 betrug. Die Olefinierung wurde mit den gleichen Bedingungen, wie in der Literatur^[185] beschrieben, durchgeführt (Schema 5.9).



Schema 5.9: Synthese des racemischen Olefins **5-1**.

Tatsächlich konnte das gewünschte monoolefinierte Produkt **5-1** erhalten werden. Allerdings kam es durch Einfluss der Base *t*-AmOK zu einer teilweisen Epimerisierung am α -Zentrum in Nachbarschaft zur Aldehydgruppe. Hierdurch verschlechterte sich das *syn-/anti*-Verhältnis auf 67:33. Zudem konnte auch bei dreimaliger Wiederholung der Reaktion nie mehr als 20% Ausbeute erzielt werden.

Aufgrund der partiellen Epimerisierung und der hohen Flüchtigkeit der Produkte in den verschiedenen Syntheseschritten erschien eine Weiterführung der Naturstoffsynthese des (+)-Vittatalacton **5-8** (Schema 5.2) nicht sinnvoll. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass durch Spaltung der C=C Doppelbindung mittels Ozonolyse unter verschiedenen Bedingungen diverse Desoxypropionate mit einer verbleibenden Ketogruppe hergestellt werden konnten. Zudem handelte es sich bei dem Ketoaldehyd **2-68** und der Ketosäure **2-70** um 1,6-Dicarbonylverbindungen. Diese wurden bisher ausgehend von Homo-Michael-Systemen hergestellt, welche durch Cyclopropanierungen der entsprechenden Olefine erhalten wurden.^[186]

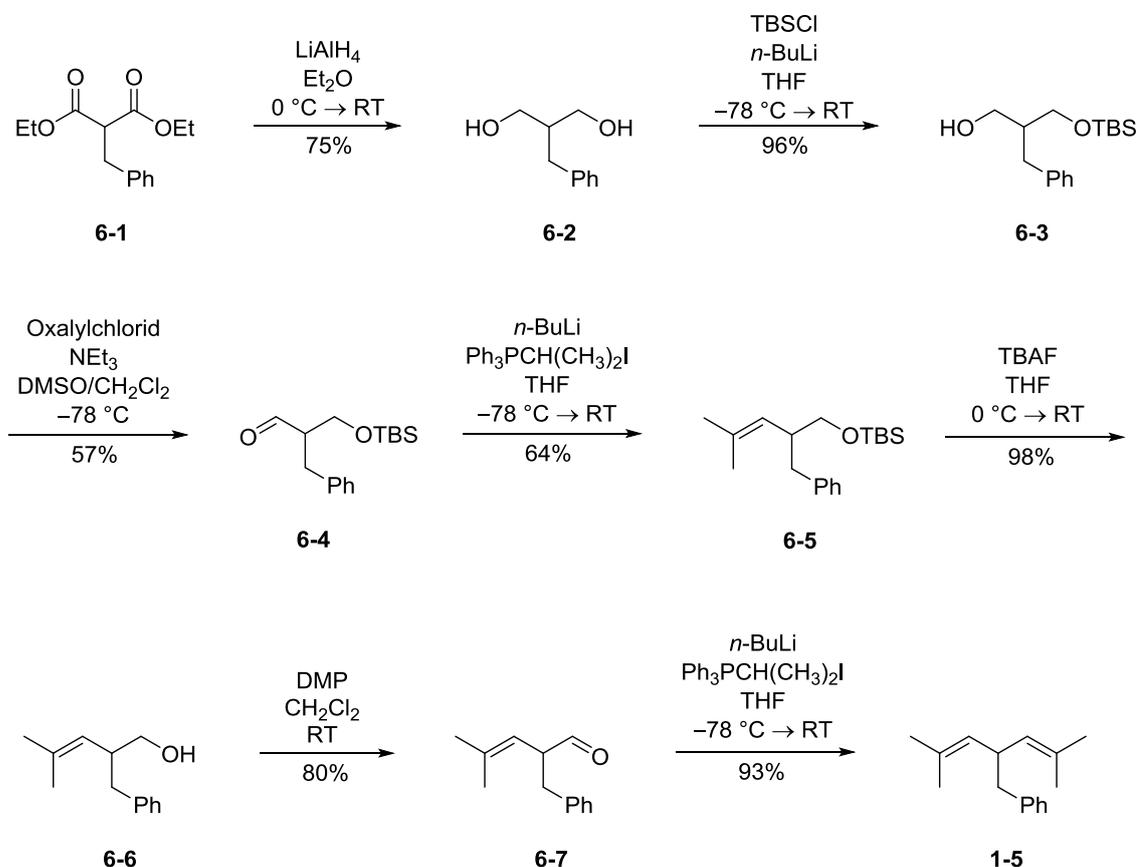
Neben dem grösseren Syntheseaufwand bedarf es zudem bei der Öffnung des Cyclopropanringes einer Base, welche zur Basen-induzierten Racemisierung der existierenden Stereozentren führen kann.^[187] Die in diesem Kapitel vorgestellte Sequenz aus Desymmetrisierung und Ozonolyse stellt daher eine Synthesealternative für die 1,6-Dicarbonylverbindungen **2-68** und **2-70** dar.

6 Synthese und Monohydrierung von [4-Methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent-3-en-1-yl]benzol

In diesem kurzen Kapitel wird die Synthese von [4-Methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent-3-en-1-yl]benzol **1-5** und dessen Hydrierungsprodukten besprochen. Dr. Eileen Jackson stellte dieses Substrat erstmals her und untersuchte es in der asymmetrischen Monohydrierung.^[55] Sie charakterisierte die Intermediate während der Substratsynthese und die Hydrierungsprodukte nicht vollständig. Deswegen wurden im Rahmen dieser Dissertation die Synthese von **1-5** analog zu Schema 6.1 wiederholt. Die notwendigen Charakterisierungen konnten abgeschlossen werden.

6.1 Synthese des Substrates

Die Synthese wurde mit dem kommerziell erhältlichen Diethylbenzylmalonat **6-1** begonnen. Dieses setzte man in sieben Stufen zu dem literaturunbekannten Dien **1-5** um (Schema 6.1).^[55]

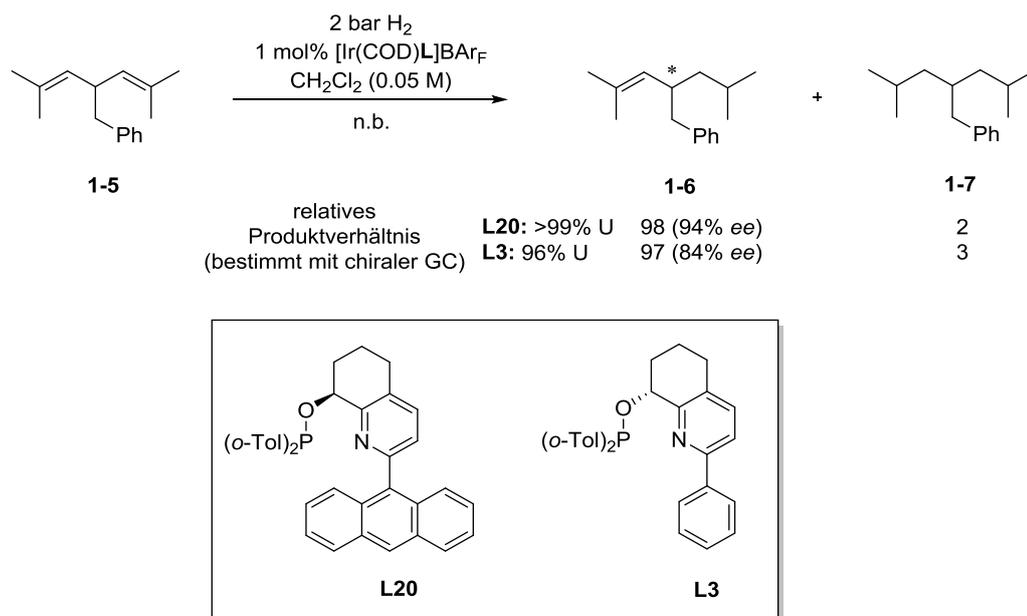


Schema 6.1: Jacksons Synthese des [4-Methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent-3-en-1-yl]benzols **1-5**.^[55]

Von Jackson und in dieser Arbeit wurde dabei wie folgt vorgegangen: Zunächst wurde der Ethylester entsprechend einer Literaturvorschrift^[188] mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **6-2** reduziert. Anschliessend wurde wie in der Literatur^[189] mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und *n*-Buthyllithium einer der beiden Alkoholgruppen geschützt. Dies war nötig, weil die direkte Oxidation beider Hydroxygruppen zum Dialdehyd bei Jackson Probleme bereitete und nicht selektiv der gewünschte Dialdehyd entstanden war. Mit dem Umweg über die TBS-Schätzung gelang die Oxidation ohne weitere Probleme wie in der der Literatur beschrieben.^[190] Der Aldehyd **6-4** wurde mit 57% Ausbeute isoliert. Er wurde in einer Wittig-Olefinierung mit dem Phosphoniumiodid $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_3)_2\text{I}$ mit moderater Ausbeute zu **6-5** umgesetzt, welches dann vollständig charakterisiert werden konnte. Nach der Alkohol-Entschätzung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) wurde der freie Alkohol **6-6** ebenfalls oxidiert. In diesem Fall entschloss man sich für die experimentell weniger aufwendigere, dafür aber teurere Dess-Martin-Oxidation. Durch Verwendung des Dess-Martin-Periodinans (DMP) konnte der unbekannte Aldehyd **6-7** hergestellt und charakterisiert werden. Zuletzt wurde aus dem empfindlichen Aldehyd mit $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_3)_2\text{I}$ das gewünschte Dien **1-5** synthetisiert und charakterisiert. Schliesslich stand noch die Charakterisierung der Mono- und Dihydrierungsprodukte (**1-6** bzw. **1-7**) aus, weswegen mit der Hydrierung von **1-5** forgefahren wurde.

6.2 Charakterisierung der Hydrierungsprodukte

Jackson hydrierte das Substrat **1-5** erfolgreich mit dem Iridium-Komplex $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L20}]\text{BAr}_\text{F}$. Sie konnte eine hohen Enantioselektivität (94% *ee*) und einen sehr hohen Monoanteil (98%) nachweisen (Schema 6.2).^[55]



Schema 6.2: Enantioselektive Monohydrierung von **1-5**. Reaktionsbedingungen: a) **L20**: $-30\text{ }^\circ\text{C}$ und 3 h; b) **L3**: RT und 30 min. Das relative Produktverhältnis und der Umsatz (U) wurde mittels GC auf einer chiralen stationären Phase ermittelt.^[53]

Mit dem Polarimeter stellte Jackson bei der erhaltenen Hydrierungsmischung einen positiven Drehwert fest. Als die Hydrierung für Charakterisierungszwecke wiederholt werden sollte, stand der von Jackson verwendete Katalysator nicht mehr in ausreichender Menge zur Verfügung. Erfreulicherweise konnte von Jackson mit $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{L3}]\text{BAR}_F$ ebenfalls ein hoher Monoanteil (97%) und 84% *ee* erzielt werden, deswegen man bei der Wiederholung des Experiments für die Charakterisierung auf $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{L3}]\text{BAR}_F$ zurückgriff. Aufgrund der umgekehrten Stereokonfiguration am Phosphinit-Liganden wurde wie erwartet das andere Enantiomer des Produktes mit negativem Drehwert erhalten.

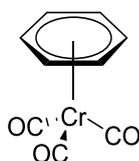
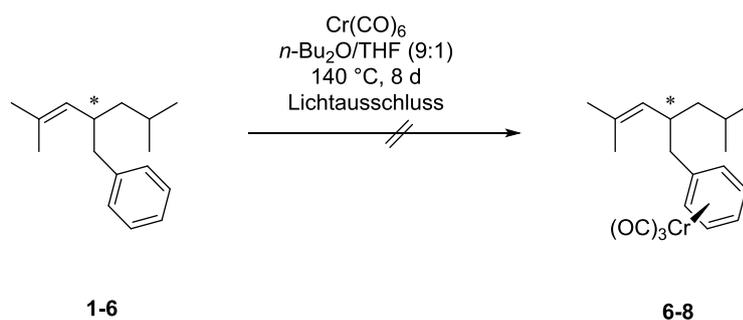


Abbildung 6.1: Räumliche Darstellung eines $[(\eta^6\text{-Aren})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ Komplexes.

Danach sollte die Frage beantwortet werden, in welcher Absolutkonfiguration das Olefin **1-6** unter Einfluss des von Jackson verwendeten Katalysators $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{L20}]\text{BAR}_F$ gebildet wurde. Da es sich bei dem Alken **1-6** um ein Öl handelte, sollte für die nötige Röntgenkristallstrukturanalyse eine Derivatisierung in eine kristallisierbare Verbindung realisiert werden. Der aromatische Rest des Olefins **1-6** liess eine Überführung in einen η^6 -Arenetricarbonylchromiumkomplexes als ideal erschien. Diese werden wegen ihres Aussehens auch als Pianostuhl-Komplexe bezeichnet (Abbildung 6.1). Letztere werden aus der

aromatischen Verbindung und Chromhexacarbonyl $\text{Cr}(\text{CO})_6$ hergestellt. Es handelt sich bei η^6 -Arenetricarbonylchromiumkomplexen um luftstabile und meist kristalline Verbindungen, welche sich unter Einfluss von Licht zersetzen können.^[191]

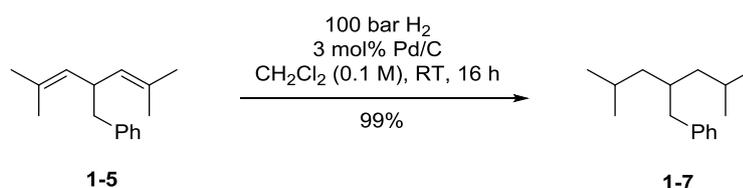
Angelehnt an eine Literaturvorschrift^[192] wurde in einem ersten Testversuch versucht, ob eine Komplexierung des bereits vorhandenen und weniger enantiomerenreinen Olefins **1-6** (84% *ee*) gelingen würde (Schema 6.3).



Schema 6.3: Versuchte Synthese des η^6 -Arenetricarbonylchromiumkomplexes **6-8**.

Hierzu refluxierte man das Olefin **1-6** mit Chromhexacarbonyl unter einer Intergasatmosphäre unter Lichtausschluss in einem Lösungsmittelgemisch aus Di-*n*-butylether und Tetrahydrofuran. Durch Erhitzen bei 140 °C sollte eine Thermolyse des $\text{Cr}(\text{CO})_6$ eintreten. Anhand einer Reaktionskontrolle (DC) wurde aber ersichtlich, dass das Startmaterial nach sechs Tagen noch nicht umgesetzt worden war. Daher gab man erneut $\text{Cr}(\text{CO})_6$ zum Reaktionsgemisch und rührte für weitere zwei Tage unter Rückfluss nach. Eine erneute Reaktionskontrolle zeigte keine Veränderungen. Nach der Aufarbeitung konnte im Protonenspektrum nur das eingesetzte Startmaterial nachgewiesen werden. Vermutlich handelte es sich bei dem eingesetzten Olefin **1-6** um eine Verbindung, deren aromatischer Rest wahrscheinlich sterisch zu anspruchsvoll für die Bildung eines η^6 -Arenetricarbonylchromiumkomplexes **6-8** war.

Zuletzt konnte aus dem symmetrischen Dien **1-5** mit Palladium auf Aktivkohle in Dichlormethan die vollhydrierte Verbindung **1-7** hergestellt und charakterisiert werden (Schema 6.4).



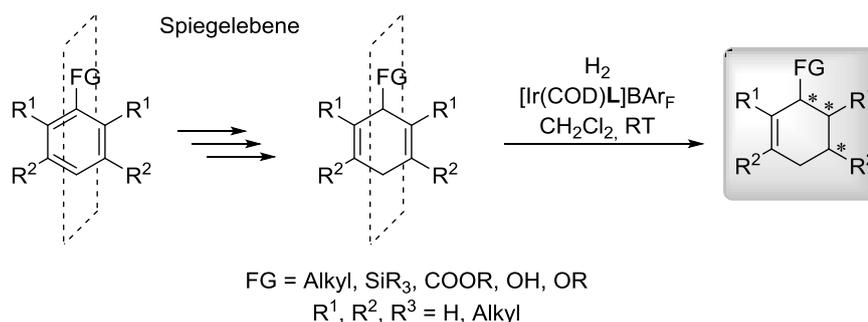
Schema 6.4: Synthese des Vollhydrierungsproduktes **1-7**.

Zusammenfassend konnten alle noch nicht charakterisierten Verbindungen von Jackson erfolgreich charakterisiert werden. Lediglich die Aufklärung der Absolutkonfiguration des Olefins **1-6** gelang nicht. Weitere Versuche zur Bildung eines Pianostuhlkomplexes **6-8** oder einer anderen kristallisierbaren Verbindung wurden als zu zeitaufwendig erachtet. Man hätte bei einem Gelingen der Komplexierung erneut das Olefin **1-6** mit einem höheren Enantiomerenüberschuss mit $[\text{Ir}(\text{COD})\mathbf{L20}]\text{BAr}_F$ herstellen müssen. Hierzu hätte zunächst der Ligand **L20** und dann dessen entsprechender Iridium-Komplex synthetisiert werden müssen. Daher begnügte man sich an dieser Stelle damit den Drehwert des gebildeten Produktes **1-6** zu kennen, weil die Hydrierung des Diens **1-5** nicht zum Kernthema der Dissertation gehörte.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals gezeigt, dass durch Verwendung von Iridium-Komplexen die Desymmetrisierung von einfach und höher substituierten Cyclohexa-1,4-dienen durch enantioselective Monohydrierung möglich ist (Schema 7.1). Dies wurde anhand von zwölf verschiedenen Cyclohexadienen nachgewiesen. Die Hydrierungsergebnisse wurden in Kapitel 2.2.3 (S. 68) bzw. Kapitel 3.2 (S. 115) zusammengefasst.

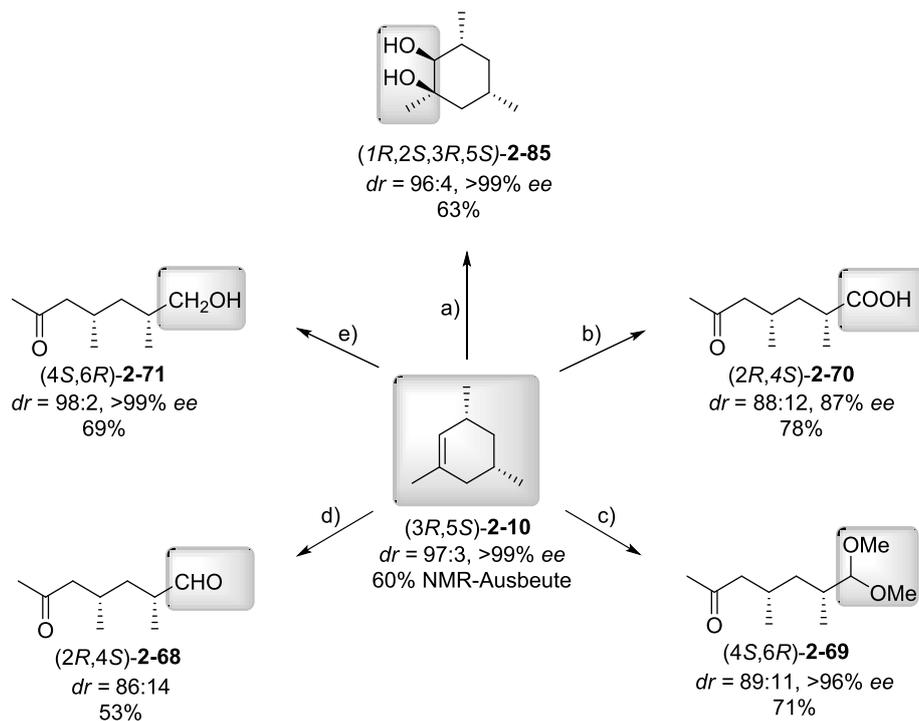
Die Desymmetrisierung von einfach substituierten Cyclohexadienen führte zu chiralen Cyclohexen-Derivaten mit guter Enantioselectivität (bis zu 84% *ee*). Bei dreifach substituierten Cyclohexadienen wurde meist ein hervorragender Enantiomerenüberschuss von $\geq 99\%$ *ee* erzielt und es wurde bevorzugt das *cis*-Dimethylcyclohexen-Derivat gebildet. Es wurde gezeigt, dass das Vorhandensein einer Methylgruppe an der Doppelbindung essentiell für das Erreichen von hoher Enantioselectivitäten ist.



Schema 7.1: Synthese und Desymmetrisierung von substituierten Cyclohexa-1,4-dienen mittels enantioselectiver Monohydrierung.

Mit der Desymmetrisierung von substituierten Cyclohexa-1,4-dienen mittels enantioselectiver Monohydrierung wurde ein atomökonomischer Zugang zu funktionalisierten und hoch enantiomerenangereicherten Produkten mit bis zu zwei neuen Stereozentren mit hoher Diastereoselectivität eröffnet.

Zusätzlich bietet die im Monohydrierungsprodukt verbleibende Doppelbindung eine Vielzahl an Möglichkeiten für weitere Funktionalisierungen (z.B. Ozonolyse, Epoxidierung, Aminohydroxylierung und Dihydroxylierung). Dies wurde anhand des in der Monohydrierung gebildeten Trimethylcyclohexens (*3R,5S*)-**2-10** gezeigt (Schema 7.2). Durch Spaltung der C=C Doppelbindung mittels Ozonolyse unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wurden verschiedene Desoxypropionate hergestellt. Ebenso wurde (*3R,5S*)-**2-10** mit der Sharpless-Dihydroxylierung in das korrespondierende Diol **2-85** überführt.



Reaktionsbedingungen: a) AD-Mix- α , *t*-BuOH/H₂O (1:1), CH₃SO₂NH₂, 0 °C; b) O₃, MeOH, -78 °C, dann Me₂S; dann CHCl₃, 2 d, RT; c) O₃, CH₂Cl₂/MeOH (71:29), -78 °C → RT, *p*-TsOH, dann NaHCO₃, dann Me₂S; d) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, dann Me₂S; e) O₃, MeOH/CH₂Cl₂ (83:17), -78 °C, dann NaBH₄, -78 °C → RT

Schema 7.2: Synthese von Desoxypropionaten ausgehend von dem Monohydrierungsprodukt Trimethylcyclohexen $(3R,5S)$ -**2-10**.

8 Experimenteller Teil

Working Techniques, Solvents and Reagents

All commercially available chemicals were purchased from Acros Organics, Alfa Aesar, Fluka, Sigma-Aldrich or Merck and used as received, unless otherwise noted. All reactions were performed in absolute (dry) solvents. Dry solvents were obtained in sure/seal™ bottles from Sigma-Aldrich or Acros Organics purified using standard methods.^[193] Air sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware in an atmosphere of purified nitrogen by using a glovebox or standard Schlenk techniques under argon atmosphere. Purifications by column chromatography were realized on Merck silica gel 60 (particle size 40-63 nm, 220-240 mesh). For separations of alkenes from alkanes AgNO₃ impregnated silica gel (10 wt.% loading, 230 mesh) from Aldrich was utilized. The used solvents were of technical grade and distilled prior to use.

Analytical Methods

Melting points (m.p.): Melting points were measured on a Büchi 535 apparatus. The values are not corrected.

NMR Spectrometry: NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-NMR (400 MHz) and Bruker Avance DRX-NMR (500 MHz) spectrometer equipped with BBO broadband probe heads. The chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to internal standard signals of deuterated solvents: 7.26 ppm (¹H) and 77.16 ppm (¹³C) for CDCl₃, 5.32 ppm (¹H) and 54.00 ppm (¹³C) for CD₂Cl₂, 2.50 ppm (¹H) and 39.52 ppm (¹³C) for DMSO-*d*₆. The coupling constants (*J*) are given in Herz (Hz). The measurements were performed at room temperature. ¹³C spectra were recorded ¹H-decoupled. The assignment of ¹H and ¹³C signals of new compounds was accomplished by 2D-NMR measurements, namely COSY, HMQC, HMBC and NOESY. Multiplicities are assigned as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet) and m (multiplet). Broad peaks were reported as broad (br).

Infrared Spectrometry (IR): The IR spectra were recorded on a Bruker Alpha ATR-FTIR. The samples were measured as pure substances. The absorption bands are given in wave numbers ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) and the peak intensity are indicated by s (strong), m (medium) and w (weak). Broad peaks are assigned with br (broad).

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS): High resolution mass spectra were recorded by the Mass Spectrometry Service Facility (LOC, ETH Zürich) on a Waters' AutoSpec Ultima (EI-triSector-MS) and a Bruker's solariX (ESI/MALDI-FTICR-MS).

Optical Rotations ($[\alpha]_D^{20}$): Optical rotations were measured on a Perkin Elmer Polarimeter 341 (1 dm cylindrical cell) at 589 nm and the concentration c is given in g/100 mL. Each value is an average of three measurements.

Thin layer chromatography (TLC): The TLC plates were obtained from *Macherey-Nagel* (Polygram SIL/UV254, 0.2 mm with fluorescence indicator). UV light (254 nm) or stain solutions (KMnO_4 , $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, dinitrophenylhydrazine and cerium molybdate (Hannessian's Stain)) were used to visualize the respective compound.

Gas Chromatography (GC): Gas chromatograms were recorded on Carlo Erba HRGC Mega2 Series 800 (HRGS Mega2), on CarboErga GC8000Top and on Shimadzu GC-2010 plus instruments. Separations on chiral phases were performed on a *Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtButSil (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), *Brechbühler* β -cyclodextrin DMeTButSil (OV1701) (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm) or *Varian* CP-Chirasil-dex CB, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm) column. Hydrogen was used as carrier gas.

Gas Chromatography / Mass Spectroscopy (GC-MS): GC-MS spectra were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010 SE equipped with a *Restek* Rtx®-5MS (30 m \times 0.2 mm \times 0.2 μm) using helium as carrier gas (100 kPa carrier pressure with 40:1 split ratio).

8.1 General Hydrogenation Procedures

General Information:

All hydrogenations were performed in dry crown-cap dichloromethane, which was used without further purification. The used vials and stir bars were stored in an oven (110 °C) and taken out 30 min before the setup of the hydrogenation experiment. For screenings, 4 vials (4 mL) equipped with a stir bar were placed into an autoclave (60 mL, *Premex* AG, Lengnau, Switzerland). The same autoclave was used for up-scaling experiments with a larger vial (20 mL). The hydrogenation experiments were prepared under normal atmosphere. The standard procedures are described below. The conversions of any substrates were determined by GC analysis and if not otherwise indicated, the products were not isolated.

Small Scale (<0.13 mmol diene) Standard Procedure for Hydrogenation at Elevated Pressure (2–100 bar) and Room Temperature or Low Temperature (Hydrogenation Procedure A):

Diene^{a)} (0.05–0.13 mmol) and catalyst (usual amount 1 mol%, except for the achiral PHOX catalyst 2 mol%) were weighted in a 4 mL vial equipped with a stir bar and dry dichloromethane (0.1 M) was added. The vial was set in an autoclave, which was closed, set on a stirring plate, purged (3×) and pressurized with hydrogen gas at room temperature. After the indicated reaction time, the hydrogen pressure was released, the autoclave opened and the mixture worked up. Then, the mixture was concentrated in a stream of nitrogen and taken up in *n*-pentane / diethyl ether (usually 3:1 except for alcohols 1:3, 2 mL) and filtered through a short plug of silica gel (4 × 0.5 cm). The filtrate was analyzed by GC on a chiral stationary phase for determination of the product distribution and enantiomeric excess.

For measurements at low temperatures the procedure was the same as described above but the autoclave was flushed with argon after being charged. Then, the setup was cooled down to the indicated temperature for 1 h. Afterwards, the pressurization with hydrogen gas and the following working steps were performed as previously described

Up-scale (>0.13 mmol diene) Standard Procedure for Hydrogenation at Elevated Pressure (2–100 bar) and Room Temperature (Hydrogenation Procedure A'):

The up-scaled reactions (>0.13 mmol diene) were done in 20 mL vials. The hydrogenation was performed as described above (with a 60 mL autoclave). In the work up the solvent was removed under reduced pressure and the filtration was performed with a small silica column (10 × 2 cm) with *n*-pentane / diethyl ether (usually 3:1 except for alcohols 1:3, 100 mL) as eluent followed by concentration under reduced pressure.

Standard Procedure for Hydrogenation at Ambient Pressure and Room Temperature (Hydrogenation Procedure B):

Same procedure as described above for elevated pressure (hydrogenation procedure A), but the vials were placed in a flask equipped with a 24/40 joint which was closed with a rubber septum. Under stirring the flask was carefully evaporated and purged three times with hydrogen gas *via* a H₂-filled balloon (*Dräger* 1.5 L) equipped with a needle. After stirring the reaction mixtures for the indicated times, the pressure was released and the work up and analysis were performed as described above.

a) For screening reactions the diene was assumed to be 100% pure. No adaption of the catalyst amount was conducted even so if a small amount of aromatic compound was already formed.

Standard Procedure for Hydrogenation at Elevated Pressure (2–100 bar) and Room Temperature with Pd on Charcoal (Hydrogenation Procedure C):

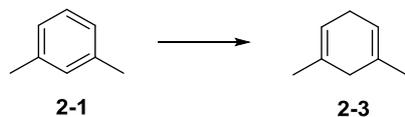
Diene and Pd/C (10 wt%, 5 mol%) were weighted in a 4 mL vial equipped with a stir bar and dry dichloromethane (0.1–1 M) was added. The vial was set in an autoclave, which was closed, set on a stirring plate, purged (3×) and pressurized with hydrogen gas at room temperature. After the indicated reaction time the hydrogen pressure was released, the autoclave opened and the mixture worked up.

For a direct GC analysis, the mixture was concentrated in a stream of nitrogen and taken up in *n*-pentane / diethyl ether (usually 3:1 except for alcohols 1:3, 2 mL), filtered through a short plug of *Celite*® (4 × 0.5 cm) and analyzed.

For a full characterization, the mixture was filtered through a short plug of *Celite*® (4 × 0.5 cm) followed by the removal of the solvent under reduced pressure.

8.2 Experimental for chapter 2 and 5

1,5-Dimethylcyclohexa-1,4-diene (2-3):^[63]

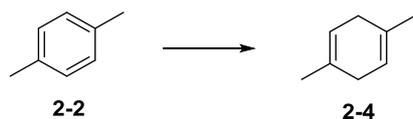


The title compound was synthesized as described in the literature^[63] and was obtained as colorless oil (1.1 g, 10.0 mmol, 22%).

C₉H₁₂ (108.18 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (s, 6H, CH₃), 2.75 – 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.95 – 3.05 (m, 2H, CH₂), 5.75 (m, 2H, CH=C) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 3.93 min, m/z (%) = 108 ([M]⁺, 81), 93 (100), 65 (13), 51 (10), 41 (7).

1,4-Dimethylcyclohexa-1,4-diene (2-4):^[63]

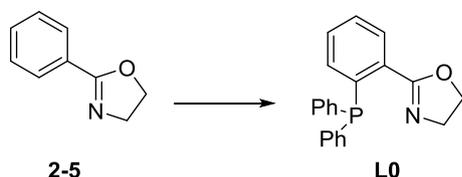


The title compound was synthesized as described in the literature^[63] and was obtained as colorless oil (4.6 g, 43.0 mmol, 37%).

C₉H₁₂ (108.18 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 (s, 6H, CH₃), 2.56 (s, 4H, CH₂), 5.43 (m, 2H, CH=C) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 3.93 min, m/z (%) = 108 ([M]⁺, 85), 93 (100), 77 (63), 65 (12), 51 (10), 41 (8).

2-(2-(Diphenylphosphanyl)phenyl)-4,5-dihydrooxazole (L0):^[37]



To a solution of 2-Phenyl-2-oxazoline (0.98 mL, 7.5 mmol, 1.1 eq.) in dry pentane (7.0 mL), dry TMEDA (1.1 mL, 7.5 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise and the solution was cooled to -78 °C. Then *sec*-BuLi in cyclohexane (1.4 M; 5.3 mL, 7.4 mmol, 1.1 eq.) was added slowly. After stirring for 15 min, the cooling bath was removed and the orange solution was stirred at room temperature for 10 min and cooled again to -78 °C. After 5 min chlorodiphenylphosphine (1.6 mL, 8.8 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise. The yellow reaction mixture was warmed to

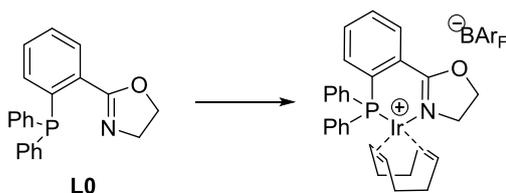
room temperature overnight and evaporated under high vacuum. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 90:10). The white residue was further recrystallized in MeOH (10 mL) to afford the title compound as colorless crystals (1.5 g, 4.5 mmol, 40%). The analytical data were in agreement with those from literature.^[37]

C₂₁H₁₈NOP (331.35 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 (t, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, 2H, CH₂N), 4.02 (t, ³J_{H,H} = 9.5 Hz, 2H, CH₂O), 6.85 – 6.93 (m, 1H, H_{Ar}), 7.19 – 7.34 (m, 12H, H_{Ar}), 7.82 – 7.89 (m, 1H, H_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 54.9 (s, CH₂), 67.2 (s, CH₂), 128.0 (s, C_{Ar}), 128.4 (d, J_{C,P} = 7.4 Hz, C_{Ar}), 128.6 (s, C_{Ar}), 129.8 (d, J_{C,P} = 2.9 Hz, C_{Ar}), 130.4 (s, C_{Ar}), 131.9 (d, J_{C,P} = 18.8 Hz, C_{Ar}), 133.7 (d, J_{C,P} = 2.2 Hz, C_{Ar}), 134.1 (d, J_{C,P} = 21.0 Hz, C_{Ar}), 137.9 (d, J_{C,P} = 11.2 Hz, C_{Ar}), 139.0 (d, J_{C,P} = 24.8 Hz, C_{Ar}), 164.5 (d, J_{C,P} = 2.6 Hz, C_{Ar}) ppm.

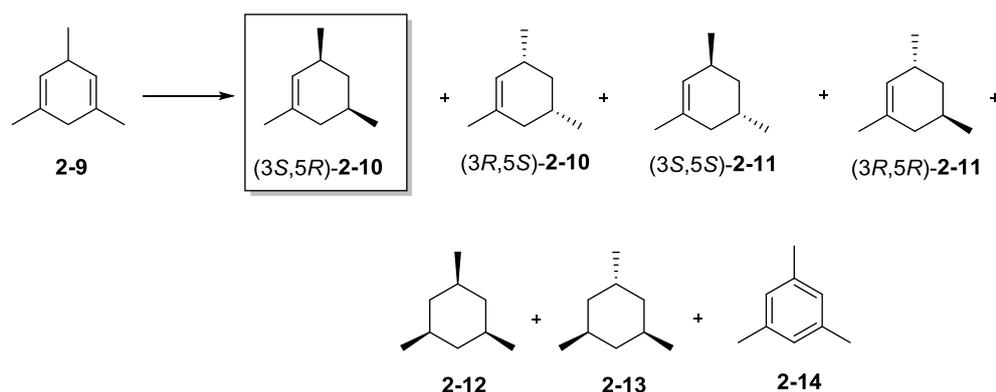
PHOX-Complex [Ir(COD)L0]BAR_F:^[37]



2-(2-(Diphenylphosphanyl)phenyl)-4,5-dihydrooxazole **L0** (300 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry dichloromethane (5 mL) under argon. To the stirred solution [Ir(COD)Cl]₂ (304 mg, 0.5 mmol, 0.5 eq.) was added and the dark red solution was refluxed for 2.5 h. After cooling to room temperature, NaBAR_F (782 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq.) was added and the mixture was stirred for another 10 min before dilution with water (4 mL). After vigorous stirring for 30 min the layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (25 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the resulting red solid purified by column chromatography (SiO_2 , diethyl ether then dichloromethane) yielding the title compound as a red solid (839 mg, 0.6 mol, 62%). The analytical data were in agreement with those from literature.^[37]

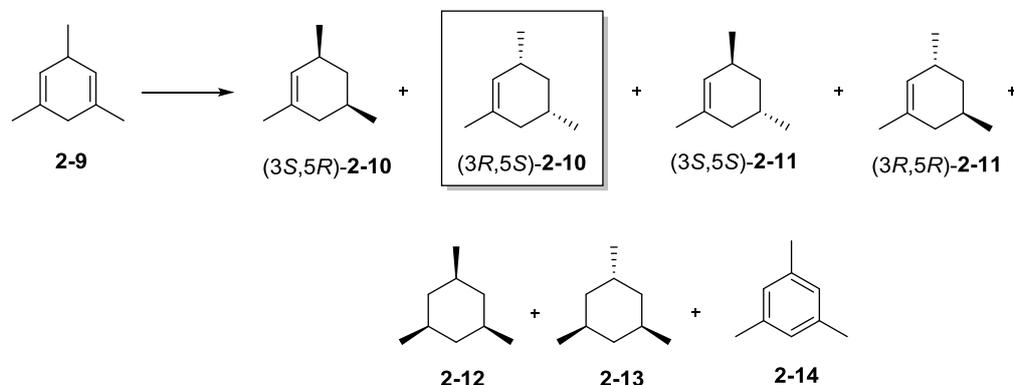
C₆₁H₄₂BF₂₄IrNOP (1494.98 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.86 (m, 2H, CH₂), 1.91 – 2.03 (m, 2H, CH₂), 2.10 – 2.28 (m, 4H, CH₂), 3.05 – 3.14 (m, 2H, CH), 4.01 (t, ³J_{H,H} = 9.9 Hz, 2H, CH₂N), 4.40 (t, ³J_{H,H} = 9.9 Hz, 2H, CH₂O), 4.96 – 5.03 (m, 2H, CH), 7.29 – 7.50 (m, 15H, H_{Ar}), 7.50 – 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59 – 7.68 (m, 8H, H_{Ar}), 7.91 – 8.05 (m, 1H, H_{Ar}) ppm.

(3*S*,5*R*)-1,3,5-Trimethylcyclohex-1-ene ((3*S*,5*R*)-2-10):

According to the hydrogenation procedure **A**, 1,3,5-trimethylcyclohexa-1,4-diene (14.5 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.2 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L6**]BAr_F (1.808 mg, 1 μmol, 1 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 33 min. Due to the high volatility of the desired product, the solvent was reduced by half very carefully and the mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-trimethylcyclohexane **2-12** (1.8%), *trans*-trimethylcyclohexane **2-13** (6.0%), *cis*-trimethylcyclohexene **2-10** (75.7%), *trans*-trimethylcyclohexene **2-11** (1.3%) and mesitylene **2-14** (14.2%) was formed with full conversion. The content of (3*S*,5*R*)-**2-10** was 75.3% (99% *ee*, *dr* = 98:2). The full spectroscopic characterization was carried out with the racemic sample *rac*-**2-10** (see below).

GC (Varian CP-Chirasil-dex CB, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 45 °C, 2 °C/min, 80 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t_R* = 9.44 min (*cis*-di), *t_R* = 11.13 min (*trans*-di), ***t_R* = 11.24 min ((3*S*,5*R*)-mono)**, *t_R* = 11.81 min ((3*R*,5*S*)-mono), *t_R* = 12.24 min ((3*S**,5*S**)-mono), *t_R* = 12.64 min ((3*R**,5*R**)-mono), *t_R* = 12.89 min (e), *t_R* = 13.37 min (ar).

(3*R*,5*S*)-1,3,5-Trimethylcyclohex-1-ene ((3*R*,5*S*)-2-10):

In screening experiments 1,3,5-trimethylcyclohexa-1,4-diene **2-9** was considered to be pure and no adaption of the catalyst amount was conducted. However, before upscaling to 1 mmol, the

purity of **2-9** was determined by ^1H NMR with 3,5-bis(trifluoromethyl)bromobenzene as internal standard by integration of the olefinic proton. Due to the tendency of 1,3,5-trimethylcyclohexa-1,4-diene **2-9** to oxidize to mesitylene **2-14** it was found that the degree of purity varied strongly from batch to batch, even from the same supplier. A storage of the compound in the supplied vial under argon was not sufficient to preserve the determined percentage amount of 1,3,5-trimethylcyclohexa-1,4-diene. Therefore, a bigger amount of the starting material batch was purchased, transferred to a Young tube and stored over 3 Å molecular sieves under argon. The analysis revealed a purity of 95% and was taken into account in the calculation of the following described upscaling and derivatization reactions. All further described reactions were performed with this batch of 1,3,5-trimethylcyclohexa-1,4-diene **2-9**. Several analyses showed, that a proper usage of Schlenk techniques allowed to keep this degree of purity for over a year.

Hydrogenation of 1,3,5-Trimethylcyclohexa-1,4-diene in a Large Scale (Hydrogenation Procedure D):

1,3,5-Trimethylcyclohexa-1,4-diene **2-9** (95% purity, 129.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and catalyst [Ir(COD)(*R*)-**L6**]BAr_F (15.19 mg, 10 μmol, 1 mol%) were weighted in a 20 mL vial equipped with a stir bar and dry dichloromethane (10 mL) was added. The mixture was hydrogenated at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 41 min 30 s in a 20 mL vial.* To avoid any loss of the volatile title compound, the solvent and the catalyst were not removed from the reaction mixture for further ozonolysis reactions, except is otherwise stated. Only for the oxidation to the ketoacid and for the dihydroxylation reactions the solvent was removed but the catalyst was left in the reaction mixture.

*To analyse the yield, 3,5-bis(trifluoromethyl)bromobenzene (173 μL, 1 mmol) was added as internal standard after the hydrogenation to the reaction mixture followed by stirring for 5 min. A small sample was taken out for a GC analysis. The main part was slightly concentrated with the rotary evaporator. A small amount was taken out and diluted with CDCl₃. After measurement of a ^1H NMR spectrum the intensity of the signals of the aromatic (7.84 ppm) and olefinic protons (5.21 ppm) were compared and the yield of (3*R*,5*S*)-1,3,5-trimethylcyclohex-1-ene **2-10** (75 mg, 60 μmol, 60%) was calculated. This procedure was not repeated for further experiments. The amount of 1,3,5-trimethylcyclohex-1-ene **2-10** was assumed further on to be 0.60 mmol. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-trimethylcyclohexane **2-12** (3.6%), *trans*-trimethylcyclohexane **2-13** (8.0%), *cis*-trimethylcyclohexene **2-10** (82.0%), *trans*-trimethylcyclohexene **2-11** (2.9%) and mesitylene **2-14** (3.6%) was formed with full conversion. The content of (3*R*,5*S*)-**2-10** was 81.7% (>99% *ee*, *dr* = 97:3).

*For the determination of the specific rotation, the reaction mixture was carefully concentrated to 25 % of the initial volume with the rotary evaporator. The resulting orange oily liquid was filtrated over a small silica column (10×2 cm) with *n*-pentane / diethyl ether (3:1, 100 mL) whereby the catalyst residues stayed on the upper part of the column. After concentration a slightly yellowish oil was obtained.

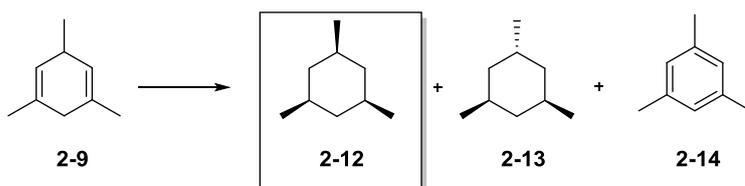
For characterization by NMR, a racemic sample of **2-10** was synthesized by dehydration.^[74] A mixture of alcohol *ax*-**2-22** and *rac*-**2-23** (1 g, 7.0 mmol, *ax*-**2-22**/*rac*-**2-23** = 95:5) was dissolved in 10% H₂SO₄ (5 mL) and water (5 mL). After refluxing the reaction mixture overnight, water (20 mL) was added and the product was extracted with diethyl ether (3×25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane) afforded the title compound as a yellowish oil (99% purity, *dr* = 95:5, 445 mg, 3.6 mmol, 50%).^{a)} The analytical data were in agreement with those from literature.^[194]

C₉H₁₆ (124.23 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.71 (q, 1H, ²J_{H,H} = 12.62 Hz, CHCHHCH), 0.94 (m, 6H, CH₃CH), 1.48 – 1.57 (m, 1H, CHHC(CH₃)=C), 1.64 (s, 3H, C(CH₃)=C), 1.62 – 1.71 (m, 2H, CHCHHCH and CHCH₂C(CH₃)=C), 1.84 – 1.92 (m, 1H, CHHC(CH₃)=C), 2.12 – 2.21 (m, 1H, CHC(H)=C), 5.19 (s, 1H, C(H)=C) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 22.34 (CH₃CHC(H)=C), 22.49 (CH₃CHCH₂C(CH₃)=C), 23.66 (C(CH₃)=C), 29.68 (CHCH₂C(CH₃)=C), 31.78 (C=C(H)CH), 39.16 (CH₂C(CH₃)=C), 40.96 (CHCH₂CH), 127.80 (CH=C), 133.36 (C=CH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 3.71 min, *m/z* (%) = 124 ([M]⁺, 28), 109 (100), 95 (8), 82 (25), 67 (55), 55 (6), 41 (16). **GC** (Varian CP-Chirasil-dex CB, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 45 °C, 2 °C/min, 80 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t_R* = 9.31 min (*cis*-di), *t_R* = 11.09 min (*trans*-di), *t_R* = 11.33 min ((3*S*,5*R*)-mono), ***t_R* = 11.48 min ((3*R*,5*S*)-mono)**, *t_R* = 12.12 min ((3*S**,5*S**)-mono), *t_R* = 12.52 min ((3*R**,5*R**)-mono), *t_R* = 13.34 min (ar). **R_f** = 0.95 (SiO₂, *n*-pentane, KMnO₄). [**α**]_D²⁰ = -9.4 (*c* = 1.51, CHCl₃).^{b)}

a) **GC** (Varian CP-Chirasil-dex CB, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 45 °C, 2 °C/min, 80 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): ***t_R* = 10.83 min ((3*S*,5*R*)-mono)**, ***t_R* = 11.21 min ((3*R*,5*S*)-mono)**, *t_R* = 12.08 min ((3*S**,5*S**)-mono), *t_R* = 12.48 min ((3*R**,5*R**)-mono).

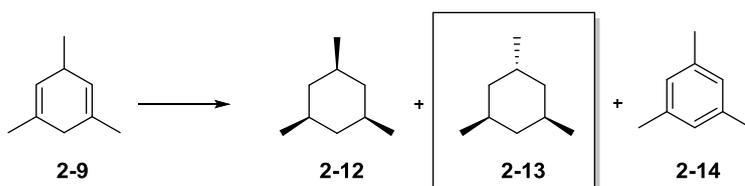
b) Measured with a sample of (3*R*,5*S*)-**2-10** (>99% *ee*, *dr* = 97:3).

cis-1,3,5-Trimethylcyclohexane (2-12):

According to the hydrogenation procedure **C**, 1,3,5-trimethylcyclohexa-1,4-diene **2-9** (21.0 mg, 213 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1 mL) with Pd/C (10 wt%, 9.1 mg, 11 μmol , 5 mol%) at room temperature under 50 bar hydrogen pressure for 1 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the ^1H NMR spectrum a mixture with a relative ratio of *cis*-trimethylcyclohexane **2-12** (46.6%), *trans*-trimethylcyclohexane **2-13** (40.1%) and mesitylene **2-14** (13.3%) was obtained as a colorless oil. The analytical data were in agreement with those from literature.^[195]

C₉H₁₈ (126.24 g·mol⁻¹):

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃, 57% purity, *dr* = 54:46, major isomer): δ = 0.41 – 0.52 (m, 3H, CHH), 0.86 (d, 9H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, CH₃), 1.33 – 1.46 (m, 3H, CH), 1.57 – 1.65 (m, 3H, CHH) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl₃, 52% purity, *dr* = 59:41, major isomer): δ = 22.89 (CH₃), 32.61 (CHCH₃), 44.96 (CH₂) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_{R} = 3.32 min, *m/z* (%) = 126 ([M]⁺, 33), 111 (100), 69 (95), 55 (40), 41 (25). GC (Varian CP-Chirasil-dex CB, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 45 °C, 2 °C/min, 80 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_{R} = **9.01 min** (*cis*-di), t_{R} = 10.83 min (*trans*-di), t_{R} = 13.19 min (ar).

trans-1,3,5-Trimethylcyclohexane (2-13):

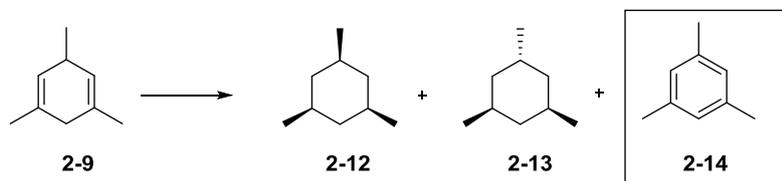
The title compound was synthesized together in a mixture with isomer **2-12** (as described above). The analytical data were in agreement with those from literature.^[195]

C₉H₁₈ (126.24 g·mol⁻¹):

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃, 40% purity, *dr* = 54:46, minor isomer): δ = 0.83 (d, 6H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, CH₃), 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, CH₃), 1.02 (td, 2H, $^2J_{\text{H,H}}$ = 12.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4.7 Hz, CHH), 1.33 – 1.46 (m, 2H, CHH), 1.57 – 1.65 (m, 4H, CH₂ and CH), 1.96 – 2.04 (m, 1H, CH) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl₃, 36% purity, *dr* = 59:41, minor isomer): δ = 19.00 (CH₃), 23.18 (CH₃), 26.61 (CHCH₃), 28.57 (CHCH₃), 40.76 (CH₂), 44.96 (CH₂) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_{R} = 3.54 min, *m/z* (%) = 126 ([M]⁺, 34), 111 (89), 69 (100), 55 (37), 41 (26). GC (Varian

CP-Chirasil-dex CB, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 45 °C, 2 °C/min, 80 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): $t_R = 9.01$ min (*cis*-di), $t_R = 10.83$ min (*trans*-di), $t_R = 13.19$ min (ar).

Mesitylene (2-14):



The title compound was obtained together in a mixture with isomer **2-12** (as described above). The analytical data were in agreement with those from literature.^[196]

C₉H₁₈ (120.19 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 13% purity): δ = 2.28 (s, 9H, CH₃), 6.80 (s, 3H, CH) ppm. ¹³C{¹H}

NMR (101 MHz, CDCl₃, 12% purity): δ = 21.36 (CH₃), 127.04 (CH), 137.88 (CCH) ppm. GC-

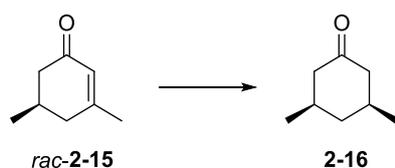
MS (EI, 70 eV): $t_R = 4.57$ min, m/z (%) = 120 ([M]⁺, 58), 105 (100), 91 (8), 77 (10), 65 (3), 51

(4), 41 (3). GC (Varian CP-Chirasil-dex CB, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 45 °C, 2

°C/min, 80 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): $t_R = 9.01$ min (*cis*-di), $t_R = 10.83$ min (*trans*-di),

$t_R = 13.19$ min (ar).

cis-3,5-Dimethylcyclohexan-1-one (2-16):^[71]

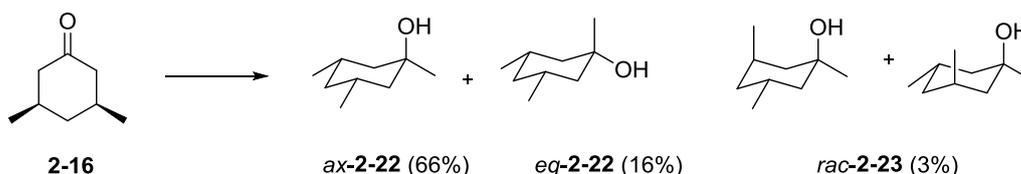


Into a 20 mL vial equipped with a magnetic stir bar were inserted 3,5-dimethylcyclohex-2-enone *rac*-**2-15** (1.2 g, 9.3 mmol, 1.0 eq.) and Pd/C (10%, 34.8 mg, 0.1 mmol, 0.4 mol%). The mixture was dissolved in dry *iso*-PrOH (11.6 mL) and the vial placed in an autoclave. The sealed autoclave was purged three times with hydrogen up to 5 bar. The hydrogenation was performed at 2 bar for 110 min at room temperature. The reaction was repeated four in separate vials. The reaction mixtures were combined, filtered through *Celite*®, diluted with water (40 mL). The product was extracted with *n*-pentane (5×40 mL) and the combined organic layers were washed with water (3×40 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Distillation under reduced pressure of the crude product gave the title compound as yellowish oil (*dr* = 95:5, 2.82 g, 22.32 mmol, 60%). GC analysis showed 95% isomeric purity. The spectroscopic data could be confirmed by comparison with literature values.^[197]

C₈H₁₄O (126.20 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.97 (d, 6H, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, CH₃), 0.97 – 1.05 (m, 1H, CHCHHCH), 1.79 – 1.95 (m, 5H, CHCH₃, CHHC(O), CHCHHCH), 2.28 – 2.35 (m, 2H, CHHC(O)) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 22.55 (CH₃), 33.38 (CH), 42.82 (CHCH₂CH), 49.50 (CH₂C(O)), 211.83 (C=O) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = **4.84 min** (*cis*), *t_R* = 4.96 min (*trans*); *m/z* (%) = 126 ([M]⁺, 31), 112 (3), 111 (34), 93 (9), 82 (15), 69 (100), 55 (17), 41 (31). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2954m, 2925w, 2907w, 2871w, 1713s, 1457m, 1421w, 1364w, 1335w, 1281m, 1268m, 1223m, 528m cm⁻¹. **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 90 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t_R* = 5.57 min (*trans*), *t_R* = **5.97 min** (*cis*). b.p.: 61-62 °C (17 mbar); lit 60-66 °C (17 mbar).

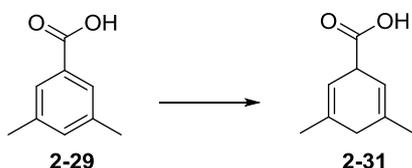
1,3,5-Trimethylcyclohexan-1-ol mixture (*ax-2-22*, *eq-2-22* and *rac-2-23*):^[74]



Pre-dried magnesium turnings (656 mg, 27.0 mmol, 1.3 eq.) were suspended in dry diethyl ether (2.9 mL). Methyl iodide (1.7 mL, 27.0 mmol, 1.3 eq.) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature. Then a solution of *cis*-3,5-dimethylcyclohexan-1-one (*dr* = 95:5, 2.6 g, 20.8 mmol, 1.0 eq.) in dry diethyl ether (12 mL) was added dropwise at 0 °C. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach room temperature overnight. The reaction was quenched with adding saturated aqueous NH₄Cl solution (100 mL). The product was extracted with diethyl ether (3×50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. According to GC analysis a mixture with a relative ratio of *ax-2-22* (71%), *eq-2-22* (25%) and *rac-2-23* (4%) was formed. The yellowish oily product mixture was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 75:25). Products *ax-2-22* and *rac-2-23* were eluted together as colorless oil (*ax-2-22/rac-2-23* = 95:5, 1.70 g, 13.7 mmol, 66%), followed by a fraction of *eq-2-22*. (0.5 g, 3.5 mmol, 17%). The analytical data were in accordance with the reported literature values.^[198]

H₂, 90 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): $t_R = 6.03$ min. $R_f = 0.22$ (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 67:33, cerium molybdate).

3,5-Dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylic acid (2-31):^[87]

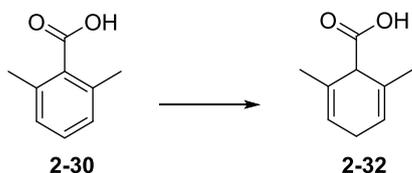


To a solution of 3,5-dimethylbenzoic acid **2-29** (5.0 g, 33.3 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (50 mL) and liquid ammonia (200 mL) was added sodium (5.0 g, 217.5 mmol, 6.5 eq.) as small pieces at -78 °C. The deep blue solution was stirred for 30 min and then quenched with ammonium chloride (12.0 g, 224.3 mmol, 6.7 eq.). The cooling bath was removed, and the ammonia was evaporated under a stream of nitrogen. Water (20 mL) was added to the residue and then it was acidified with concentrated H₂SO₄ (15 mL). The aqueous solution was extracted with freshly distilled Et₂O (3×100 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization from cyclohexane and afforded the desired product as colorless needles (4.3 g, 28.3 mmol, 85%). The analytical data were consistent with the reported values.^[87]

C₉H₁₂O₂ (152.19 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.75$ (s, 6H, CH₃), 2.42 – 2.59 (m, 2H, CH₂), 3.72 – 3.81 (m, 1H, CH), 5.52 (br s, 2H, C=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.17$ (CH₃), 35.79 (CH₂), 44.02 (CH), 115.77 (C=CH), 134.57 (C=CH), 179.36 (COOH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_R = 6.94$ min, m/z (%) = 152 ([M]⁺, 9), 107 (100), 91 (59), 79 (11), 65 (8), 51 (3), 41 (3).

2,6-Dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylic acid (2-32):^[87]

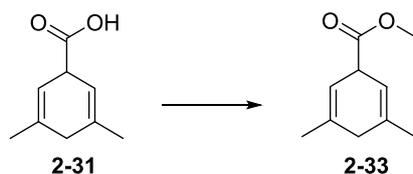


2-32 was prepared according to the procedure described for **2-31**, using 2,6-dimethylbenzoic acid **2-30** (5.0 g, 33.3 mmol, 1.0 eq.). The title compound was obtained as colorless crystalline residue (4.5 g, 29.6 mmol, 89%). The analytical data match the reported values.^[199]

C₉H₁₂O₂ (152.19 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (s, 6H, CH₃), 2.60 – 2.84 (m, 2H, CH₂), 3.48 (t, 1H, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, CH), 5.68 (br s, 2H, C=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.92 (CH₃), 27.64 (CH₂), 52.21 (CH), 122.51 (C=CH), 128.52 (C=CH), 177.87 (COOH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 56.76 min, m/z (%) = 152 ([M]⁺, 9), 137 (1), 107 (100), 91 (63), 79 (11), 65 (9), 51 (3), 41 (3).

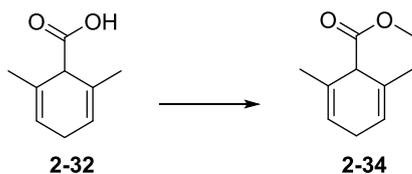
Methyl 3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (2-33):



Trimethylsilyldiazomethane in diethyl ether (2.0 M, 3.6 mL, 7.2 mmol, 1.10 eq.) was added slowly to a solution of 3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylic acid **2-31** (1.0 g, 6.6 mmol, 1.0 eq.) in dry MeOH (13 mL) and dry benzene (50 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with the addition of diethyl ether (15 mL) and 10% aqueous HOAc (25 mL). It was extracted with diethyl ether (3×50 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na₂CO₃ solution, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15) to give the title compound as a colorless oil (1.0 g, 6.2 mmol, 94%).

C₁₀H₁₄O₂ (166.22 g·mol⁻¹):

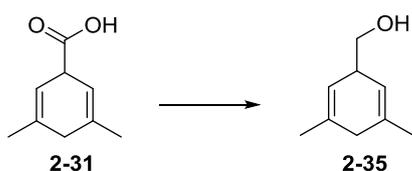
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (s, 6H, CH₃), 2.38 – 2.58 (m, 2H, CH₂), 3.70 (s, 4H, COOCH₃, CH), 5.50 (br s, 2H, C=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.20 (CH₃), 35.80 (CH₂), 44.25 (CH), 52.17 (COOCH₃), 116.39 (C=CH), 134.02 (C=CH), 173.99 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 6.54 min, m/z (%) = 166 ([M]⁺, 8), 133 (2), 107 (100), 91 (69), 79 (13), 65 (9), 51 (2), 41 (3). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2967w, 2951w, 2912w, 2853w, 2812w, 1730s, 1609w, 1433m, 1381w, 1314w, 1283m, 1264m, 1219m, 1191m, 1166s, 1115w, 1055w, 1006m, 926, 866m, 831m, 761m, 727w, 430w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₀H₁₄O₂ ([M]⁺): 166.0989; found: 166.0993. **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 90 °C, 0.5 °C/min, 102 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): t_R = 17.48 min. R_f = 0.47 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO₄).

Methyl 2,6-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (2-34):

This compound was prepared according to the procedure described for **2-33**, using 2,6-dimethylcyclohexadiene-1-carboxylic acid **2-32** (0.3 g, 2.0 mmol, 1.0 eq.), trimethylsilyldiazomethane in diethyl ether (2.0 M, 1.1 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq.), dry MeOH (4 mL) and dry benzene (15 mL). The title compound was isolated after column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15) as a colorless oil (0.3 g, 1.8 mmol, 90%).

C₁₀H₁₄O₂ (166.22 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.71 (s, 6H, CH₃), 2.58 – 2.85 (m, 2H, CH₂), 3.49 (t, 1H, ³J_{H,H} = 6.57 Hz, CH), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 5.64 (br s, 2H, C=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.88 (CH₃), 27.63 (CH₂), 52.26 (CH), 52.48 (COOCH₃), 121.96 (C=CH), 128.80 (C=CH), 173.35 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 6.19 min, *m/z* (%) = 166 ([M]⁺, 5), 151 (1), 107 (100), 91 (52), 79 (10), 65 (7), 51 (2), 41 (2). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3027w, 2968w, 2951w, 2914w, 2859w, 2819w, 1731s, 1699w, 1433m, 1382w, 1344w, 1294w, 1277m, 1214s, 1196m, 1149s, 1076w, 1045w, 1041s, 1015m, 966w, 910w, 845m, 790d, 704w, 526w, 485w, 429w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₀H₁₄O₂ ([M]⁺): 166.0989; found: 166.0984. **R_f** = 0.51 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO₄).

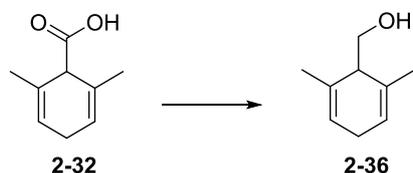
(3,5-Dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol (2-35):^[88]

3,5-Dimethylcyclohexadiene-1-carboxylic acid **2-31** (4.3 g, 28.3 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (20 mL) was added dropwise at 0 °C to a suspension of lithium aluminium hydride (1.7 g, 44.9 mmol, 1.6 eq.) in dry THF (90 mL). After rinsing the dropping funnel with THF (2×5 mL) the reaction was allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was quenched cautiously with saturated aqueous Na₂SO₄ solution (10 mL). After stirring 1 h at room temperature the solution was filtered over a *Celite*® pad and the filtrate was extracted with Et₂O (3×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The title compound was obtained after purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15) as a colorless oil (3.0 g, 21.7 mmol, 77%). The analytical data were identical to literature values.^[199]

C₉H₁₄O (138.21 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, 1H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, OH), 1.74 (s, 6H, CH₃), 2.45 – 2.52 (m, 2H, CH₂), 2.85 – 2.97 (m, 1H, CH), 3.56 (dd, 2H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, ³J_{H,H} = 4.5 Hz, CH₂OH), 5.36 (br s, 2H, C=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.27 (CH₃), 36.32 (CH₂), 40.89 (CH), 66.66 (CH₂OH), 120.00 (C=CH), 134.53 (C=CH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 6.09 min, m/z (%) = 107 (100), 91 (69), 79 (11), 65 (8), 51 (2), 43 (3). **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_R = 32.61 min. **R_f** = 0.61 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO₄).

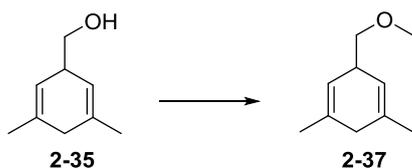
(2,6-Dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol (2-36):



The synthesis of the title compound was carried out in analogy to the preparation of (3,5-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol **2-35** using a solution of 2,6-dimethylcyclohexadiene-1-carboxylic acid **2-32** (2.0 g, 13.1 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (10 mL). The latter was added to a solution of lithium aluminium hydride (794 mg, 20.9 mmol, 1.6 eq.) in dry THF (40 mL). After purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15) the product was isolated as a colorless oil (620 mg, 4.5 mmol, 34%).

C₉H₁₄O (138.21 g·mol⁻¹):

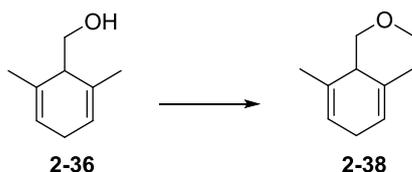
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 – 1.25 (m, 1H, OH), 1.77 (s, 6H, CH₃), 2.57 – 2.75 (m, 3H, CH, CH₂), 3.77 (br s, 2H, CH₂OH), 5.71 (br s, 2H, C=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.43 (CH₃), 27.84 (CH₂), 47.65 (CH), 60.65 (CH₂OH), 123.33 (C=CH), 131.41 (C=CH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 6.00 min, m/z (%) = 138 ([M]⁺, 2), 120 (11), 107 (100), 91 (76), 79 (15), 65 (10), 51 (3), 41 (4). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3378br, 3024m, 2962m, 2934m, 2913m, 2882s, 2856m, 2818m, 1693w, 1445m, 1383m, 1351w, 1193w, 1133w, 1068m, 1048s, 1032s, 1002w, 966s, 908w, 854s, 768s, 648w, 586w, 542w, 483w, 438w, 410w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₂ ([M-H₂O]⁺): 120.0939; found: 120.0935. **R_f** = 0.18 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO₄).

3-(Methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene (2-37):

(3,5-Dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol **2-35** (612 mg, 4.3 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry THF (10 mL) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 521 mg, 13.0 mmol, 3.0 eq.) was added at room temperature. After stirring for 15 min, methyl iodide (0.35 mL, 5.6 mmol, 1.3 eq.) was added and the resulting cloudy suspension was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The yellowish oil was purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 90:10) and the title compound was obtained as colorless oil (385 mg, 2.5 mmol, 89%).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ (152.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.71 (s, 6H, CH_3), 2.43 – 2.50 (m, 2H, CH_2), 2.90 – 3.00 (m, 1H, CH), 3.26 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CH_2OCH_3), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 5.40 (br s, 2H, $\text{C}=\text{CH}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 23.26 (CH_3), 36.35 (CH_2), 38.58 (CH), 59.10 (CH_3), 77.89 (CH_2), 120.52 ($\text{C}=\text{CH}$), 132.70 ($\text{C}=\text{CH}$) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 5.84$ min, m/z (%) = 152 ($[\text{M}]^+$, 1), 119 (2), 107 (100), 91 (79), 79 (15), 65 (8), 45 (12), 41 (4). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2965\text{m}, 2924\text{m}, 2866\text{m}, 2813\text{m}, 1447\text{m}, 1374\text{m}, 1190\text{m}, 1117\text{s}, 1073\text{w}, 1044\text{m}, 962\text{s}, 928\text{m}, 820\text{s}, 412\text{m cm}^{-1}$. **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ ($[\text{M}]^+$): 152.1196; found: 152.1198. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 60 °C, 0.5 °C/min, 80 °C, 10 min, 5 °C/min, 90 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): $t_{\text{R}} = 34.56$ min. $R_{\text{f}} = 0.51$ (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 90:10, KMnO_4).

6-(Methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene (2-38):

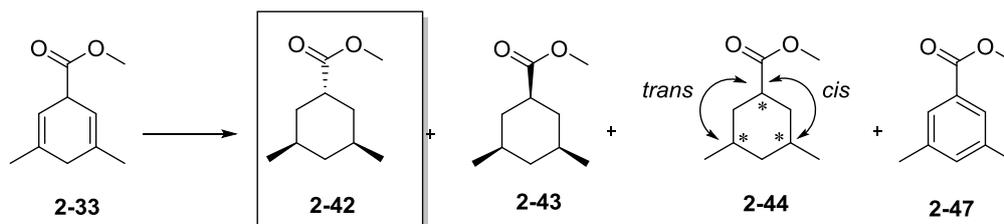
The synthesis, in analogy to the preparation of 3-(methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene **2-37**, was performed using (3,5-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol **2-36** (0.4 g, 2.9 mmol, 1.0 eq.), NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.35 g, 8.7 mmol, 3.0 eq.), dry THF (7 mL) and methyl iodide (0.24 mL, 3.8 mmol, 1.3 eq.) allowed the isolation of the title compound after

purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 95:5) as a slightly yellowish oil (0.42 g, 2.8 mmol, 95%).

C₉H₁₆O (152.24 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (s, 6H, CH₃), 2.53 – 2.74 (m, 3H, CH, CH₂), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (d, 2H, ³J_{H,H} = 3.7 Hz, CH₂OCH₃), 5.58 (m, 2H, C=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.09 (CH₃), 27.63 (CH₂), 45.85 (CH), 59.33 (CH₃), 73.32 (CH₂), 121.50 (C=CH), 133.25 (C=CH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.73 min, *m/z* (%) = 152 ([M]⁺, 1), 120 (45), 107 (100), 91 (93), 79 (18), 65 (9), 45 (15), 41 (5). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3314br, 3024w, 2965m, 2916m, 2874m, 2818m, 1447w, 1376w, 1266w, 1190m, 1111s, 1021m, 963m, 896w, 835m, 773m, 744m cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₆O ([M]⁺): 152.1196; found: 152.1199. **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 82 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): *t*_R = 16.21 min. *R*_f = 0.44 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 95:5, KMnO₄).

Methyl (1*r*,3*R*,5*S*)-3,5-dimethylcyclohexane-1-carboxylate (2-42):



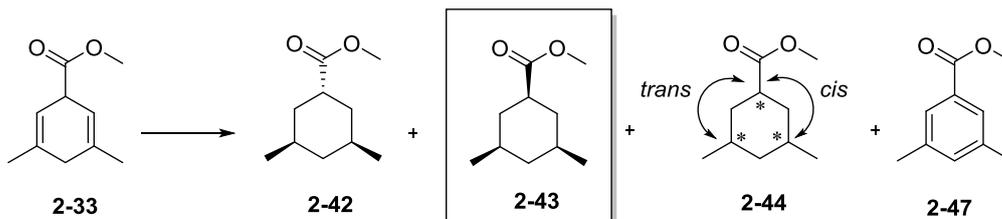
According to the hydrogenation procedure **A**, 3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **2-33** (8.0 mg, 48 μmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L11**]BAr_F (1.592 mg, 0.96 μmol, 2 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 20 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of achiral *trans*-isomer **2-42** (62.0%), *cis*-isomer **2-43** (<1%), chiral *trans*-isomer **2-44** (28.4%, >99% *ee*) and aromatic compound **2-47** (9.5%) was obtained as a colorless oil.

C₁₀H₁₈O₂ (170.25 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 62% purity, *dr* = 68:28, major isomer): δ = 0.47 – 0.57 (m, 1H, CHHCHCH₃), 0.87 (d, 6H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃CH), 0.94 – 1.04 (m, 2H, CHHCHCOOCH₃), 1.51 – 1.59 (m, 2H, CHCH₃), 1.59 – 1.66 (m, 1H, CHHCHCH₃), 2.03 – 2.13 (m, 2H, CHHCHCOOCH₃), 2.70 – 2.75 (m, 1H, CHCOOCH₃), 3.67 (s, 3H, COOCH₃) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 62% purity, *dr* = 68:28, major isomer): δ = 22.84 (CH₃), 29.00 (CHCH₃), 35.61 (CH₂CHCOOCH₃), 40.19 (CHCOOCH₃), 44.03 (CH₂CHCH₃), 51.60 (COOCH₃), 176.05 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.81 min, *m/z* (%) = 170 ([M]⁺, 10), 155 (1), 139 (6), 111 (14), 96 (14), 87 (100), 69 (33), 55 (30), 41 (20). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2951w, 2920w, 2870w, 1723s, 1609w, 1455w, 1435w, 1380w, 1350w, 1313m, 1271w, 1217s,

1198m, 1169w, 1149m, 1115w, 1096w, 1062w, 1017w, 975w, 881w, 867w, 850w, 817w, 768m, 680w, 481w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 170.1302; found: 170.1301. **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 90 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 102 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 5 min): $t_{\text{R}} = 6.12$ min (*trans*-di), $t_{\text{R}} = 8.17$ min (*cis*-di), $t_{\text{R}} = 8.91$ min ((3*S**,5*S**)-di, -), $t_{\text{R}} = 9.50$ min ((3*R**,5*R**)-di, +), $t_{\text{R}} = 21.40$ min (ar).

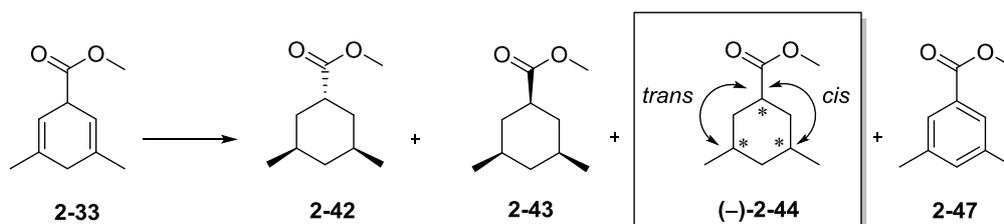
Methyl (1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-dimethylcyclohexane-1-carboxylate (2-43):



According to the hydrogenation procedure **C**, 3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **2-33** (20.0 mg, 120 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.2 mL) with Pd/C (10 wt%, 6.4 mg, 6 μmol , 5 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 26 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-isomer **2-43** (45.0%), achiral *trans*-isomer **2-42** (<1%), chiral *trans*-isomer **2-44** (17.7%) and aromatic compound **2-47** (36.9%) was obtained as a colorless oil.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

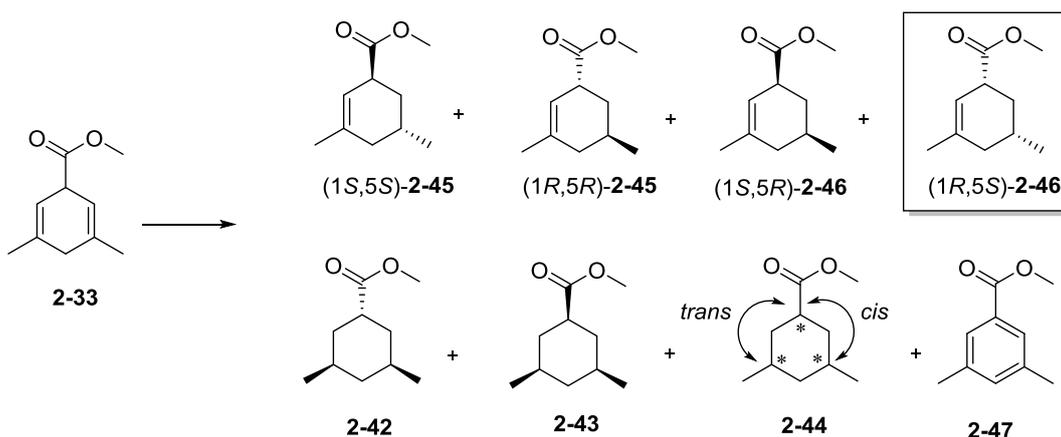
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 45% purity, *dr* = 71:29, major isomer): $\delta = 0.51 - 0.62$ (m, 1H, CHHCHCH_3), 0.91 (d, 6H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3CH), 0.96 – 1.04 (m, 2H, CHHCHCOOCH_3), 1.39 – 1.49 (m, 2H, CHCH_3), 1.56 – 1.72 (m, 1H, CHHCHCH_3), 1.84 – 1.92 (m, 2H, CHHCHCOOCH_3), 2.31 – 2.39 (m, 1H, CHCOOCH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 45% purity, *dr* = 70:30, major isomer): $\delta = 22.57$ (CH_3), 32.02 (CHCH_3), 37.15 ($\text{CH}_2\text{CHCOOCH}_3$), 43.44 (CHCOOCH_3), 43.48 (CH_2CHCH_3), 51.64 (COOCH_3), 176.65 (COOCH_3) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 6.09$ min, m/z (%) = 170 ($[\text{M}]^+$, 28), 155 (16), 139 (11), 127 (31), 111 (47), 95 (44), 74 (23), 69 (100), 55 (38), 41 (29). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2951\text{m}$, 2935m, 2970m, 1734s, 1458m, 1435m, 1379w, 1342w, 1256m, 1220w, 1193s, 1177s, 1143s, 1104w, 1018m, 916m, 733s cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 170.1302; found: 170.1303. **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 90 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 102 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 5 min): $t_{\text{R}} = 6.14$ min (*trans*-di), $t_{\text{R}} = 8.16$ min (*cis*-di), $t_{\text{R}} = 8.94$ min ((3*S**,5*S**)-di, -), $t_{\text{R}} = 9.51$ min ((3*R**,5*R**)-di, +), $t_{\text{R}} = 21.36$ min (ar).

Methyl (-)-3,5-dimethylcyclohexane-1-carboxylate ((-)-2-44):

According to the hydrogenation procedure **A**, 3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **2-33** (8.0 mg, 48 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L2**]BAr_F (1.487 mg, 0.96 μmol , 2 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 15 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of chiral *trans*-isomer **2-44** (89.2%, >99% *ee*), achiral *trans*-isomer **2-42** (3.7%), *cis*-isomer **2-43** (2.2%), and aromatic compound **2-47** (4.9%) was obtained as a colorless oil.

C₁₀**H**₁₈**O**₂ (170.25 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 89% purity, *dr* = 94:6, major isomer): δ = 0.87 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃CH), 0.98 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, CH₃CH), 0.98 – 1.16 (m, 2H, CHHCHCOOCH₃ and CHHCHCH₃), 1.41 – 1.49 (m, 1H, CHHCHCH₃), 1.50 – 1.72 (m, 3H, CHHCHCOOCH₃, CHHCHCOOCH₃ and CHCH₃), 1.83 – 1.92 (m, 1H, CHHCHCOOCH₃), 2.05 – 2.15 (m, 1H, CHCH₃), 2.49 – 2.60 (m, 1H, CHCOOCH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 89% purity, *dr* = 94:6, major isomer): δ = 18.45 (CH₃), 22.76 (CH₃), 25.86 (CHCH₃), 27.60 (CHCH₃), 34.26 (CH₂CHCOOCH₃), 37.78 (CH₂CHCOOCH₃), 38.06 (CHCOOCH₃), 40.14 (CH₂CHCH₃), 51.64 (COOCH₃), 177.17 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 6.15 min, *m/z* (%) = 170 ([M]⁺, 14), 155 (11), 139 (10), 127 (17), 111 (29), 95 (42), 84 (100), 69 (80), 55 (40), 41 (30). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2951m, 2925m, 1735s, 1456w, 1435w, 1380w, 1351w, 1331w, 1310w, 1270m, 1236w, 1219w, 1193m, 1175m, 1142m, 1094w, 1062w, 1024w, 1008w, 973w, 939w, 921w, 887w, 867w, 851w, 745w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₀H₁₈O₂ ([M]⁺): 170.1302; found: 170.1300. **GC** (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H₂, 90 $^{\circ}\text{C}$, 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 102 $^{\circ}\text{C}$, 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 180 $^{\circ}\text{C}$, 5 min): *t*_R = 6.11 min (*trans*-di), *t*_R = 8.15 min (*cis*-di), *t*_R = **8.15 min ((3*S**,5*S**)-di, -)**, *t*_R = 9.48 min ((3*R**,5*R**)-di, +), *t*_R = 21.42 min (ar). [α]_D²⁰ = -1.0 (*c* = 0.23, CHCl₃).

Methyl (1*R*,5*S*)-3,5-dimethylcyclohex-2-ene-1-carboxylate ((1*R*,5*S*)-2-46):

According to the hydrogenation procedure **A**, 3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **2-33** (8 mg, 48 μ mol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*R*)-**L6**]BAr_F (731 μ g, 0.5 μ mol, 1 mol%) at room temperature under 5 bar hydrogen pressure for 6 h. The mixture (colorless oil) was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-isomer **2-46** (74.5%), *trans*-isomer **2-45** (4.0%), dihydrogenation products (**2-42** (0.1%), **2-43** (0.5%), **2-44** (13.7%, >99% *ee*)) and aromatic compound **2-47** (6%) with 99% conversion was formed. The content of (1*R*,5*S*)-**2-46** was 74.2% (>99% *ee*, *dr* = 95:5).

For characterization by NMR, IR and HRMS the procedure described above was repeated in a 1.0 mmol scale (0.1 M) following hydrogenation procedure **A'**. The reaction needed a prolonged reaction time (6 h 30 min). After work up the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 95:5) to yield a slightly yellowish oil (75.8 % purity, 295 mg, 1.3 mmol, 67%). GC analysis showed the formation of a mixture with a relative ratio of *cis*-isomer **2-46** (75.8%), *trans*-isomer **2-45** (4.1%), dihydrogenation products (**2-42** (0.7%), **2-43** (0.7%), **2-44** (11%, >99% *ee*)), aromatic compound **2-47** (5.0%) and impurities (0.7%) with 98% conversion. The content of (1*R*,5*S*)-**2-46** was 75.3% (99% *ee*, *dr* = 95:5). After silver nitrate column chromatography (AgNO₃ on SiO₂, 10%, *n*-hexane / diethyl ether 100:0 to 80:20) the content of (1*R*,5*S*)-**2-46** increased to 91% (99% *ee*, *dr* = 95:5). This batch was used to synthesize (1*R*,5*S*)-**2-56**, which was later used for the synthesis of several benzoates.

For determination of the absolute configuration, a derivatization of the ester (1*R*,5*S*)-**2-46** to the corresponding trimethylcyclohexene (3*R*,5*S*)-**2-10** was carried out: A sample of (1*R*,5*S*)-**2-46**^a (72% purity, 99% *ee*, *dr* = 95:5, 65 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (2.0 mL) was treated with LiAlH₄ in THF (1 M, 1.0 mL, 1.0 mmol, 3.3 eq.) at 0 °C. After stirring for 3 h at room

a) GC (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEfTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 90 °C, 0.5 °C/min, 102 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): *t*_R = 6.11 min (di), *t*_R = 8.15 min (di), *t*_R = 8.90 min (di), *t*_R = 10.44 min ((1*S**,5*S**)-mono), *t*_R = 10.89 min ((1*R**,5*R**)-mono), *t*_R = **12.05 min ((1*R*,5*S*)-mono)**, *t*_R = 14.11 min ((1*S*,5*R*)-mono), *t*_R = 17.43 min (e), *t*_R = 21.33 min (ar).

temperature the reaction mixture was quenched with saturated Na_2SO_4 solution, following by filtration through *Celite*®, extraction with diethyl ether (3×15 mL), drying (Na_2SO_4) and removal of the solvent. A small amount of the alcohol was subjected to GC-MS.

Then, the colorless oil was dissolved in a mixture of dry pyridine (10 mL) and *N,N'*-dimethyl-4-aminopyridine (3 mg, 25 μmol , 8 mol%). After stirring for 10 min at -10°C methanesulfonyl chloride (21 μL , 374 μmol , 9.0 eq.) was added and the reaction was allowed to reach room temperature overnight. After addition of ice the mixture was stirred for another hour. Water (1 mL) and diethyl ether (1 mL) were added and the product was extracted with diethyl ether (3×1 mL). The combined organic layers were washed with 2 N hydrochloric acid, saturated aqueous NaHCO_3 solution and brine. The solvent was removed after drying (Na_2SO_4) and the mesylate was obtained as an oil (46 mg, 0.2 mmol, 67%).

The formation of the mesylate (1*R*,5*S*)-**2-109** was confirmed by ^1H NMR. (1*R*,5*S*)-**2-109** (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry THF (2 mL) and was treated with LiAlH_4 in THF (1 M, 0.2 mL, 0.2 mmol, 2 eq.) at 0°C . After stirring overnight at room temperature the reaction mixture was quenched with saturated aqueous Na_2SO_4 solution, following by filtration through *Celite*®, extraction with diethyl ether (3×1 mL) and drying (Na_2SO_4). The solution was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *trans*-trimethylcyclohexane **2-13** (11.3%), *cis*-trimethylcyclohexene **2-10** (78.2%), *trans*-trimethylcyclohexene **2-11** (4.9%) and mesitylene **2-14** (2.0%) was formed. The content of (3*S*,5*R*)-**2-10** was 78.0% (99% *ee*, *dr* = 94:6).^{a)}

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

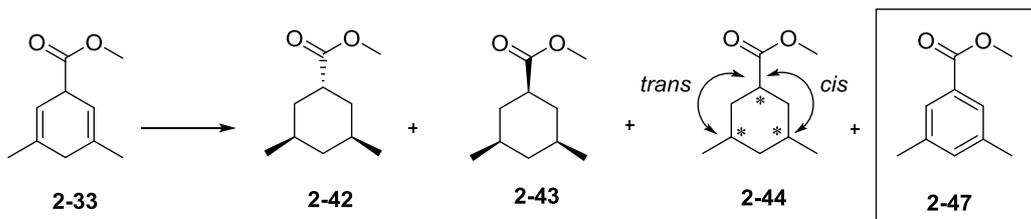
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 91% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CH_3CH), 1.17 – 1.35 (m, 2H, CHCH_3 and CHHCHCOOCH_3), 1.54 – 1.74 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ and $\text{CHHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 1.86 – 1.93 (m, 2H, CHHCHCOOCH_3 and $\text{CHHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 3.10 – 3.18 (m, 1H, CHCOOCH_3), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 5.43 (br s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$) ppm.^{b)} $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 91% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 22.14 (CH_3), 23.76 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 28.88 (CHCH_3), 34.01 ($\text{CH}_2\text{CHCOOCH}_3$), 38.64 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 43.15 (CHCOOCH_3), 51.91 (COOCH_3), 118.38 ($\text{C}=\text{CH}$), 136.71 ($\text{C}=\text{CH}$), 175.70 (COOCH_3) ppm.^{b)} GC-MS (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 6.28$ min, m/z (%) = 168 ($[\text{M}]^+$, 15), 153 (1), 136 (11), 125 (2), 109 (100), 93 (23), 81 (14), 67 (45), 43 (11), 41 (13). ATR-FTIR (neat): $\tilde{\nu} = 2951\text{m}$, 2926m, 2874w, 2827w, 1736s, 1455w, 1434m, 1377w, 1331w, 1316w, 1264m, 1238w, 1197m, 1163s, 1071m, 1028m, 1005m, 975w, 941w, 908w, 877w, 844w, 811w, 756w, 441br cm^{-1} . HRMS (EI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 168.1145; found: 168.1142. GC

a) GC (Varian CP-Chirasil-dex CB, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 45 $^\circ\text{C}$, 2 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 80 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 11.11$ min (*trans*-di), $t_{\text{R}} = 11.36$ min ((3*S*,5*R*)-mono), $t_{\text{R}} = 11.59$ min ((**3*R*,5*S***)-mono), $t_{\text{R}} = 12.10$ min ((3*S**,5*S**)-mono), $t_{\text{R}} = 12.73$ min ((3*R**,5*R**)-mono), $t_{\text{R}} = 13.31$ min (ar).

b) Assignment of CH_2 -groups is uncertain.

(Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 90 °C, 0.5 °C/min, 102 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): t_R = 6.11 min (di), t_R = 8.15 min (di), t_R = 8.90 min (di), t_R = 10.45 min ((1*S**,5*S**)-mono), t_R = 10.91 min ((1*R**,5*R**)-mono), t_R = **12.12 min ((1*R*,5*S*)-mono)**, t_R = 14.14 min ((1*S*,5*R*)-mono), t_R = 17.55 min (e), t_R = 21.37 min (ar). R_f = 0.47 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO₄). $[\alpha]_D^{20}$ = +8.5 (c = 0.13, CHCl₃).

Methyl 3,5-dimethylbenzoate (2-47):

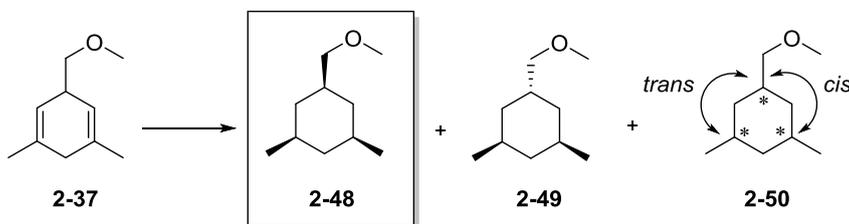


The title compound was obtained together in a mixture with isomer **2-42** (as described above). The spectroscopic data were consistent with the literature.^[200]

C₁₀H₁₂O₂ (164.20 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 10% purity): δ = 2.35 (s, 6H, CH₃), 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 7.18 (s, 1H, H_{Ar}), 7.65 (s, 2H, H_{Ar}) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 10% purity): δ = 21.30 (CH₃), 52.15 (COOCH₃), 127.43 (CH), 130.15 (CCOOCH₃), 134.71 (CH), 138.15 (CCH₃), 167.61 (COOCH₃) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 6.83 min, m/z (%) = 164 ([M]⁺, 44), 149 (2), 133 (100), 119 (2), 105 (47), 91 (2), 77 (14), 63 (3), 51 (4). GC (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 90 °C, 0.5 °C/min, 102 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): t_R = 6.12 min (*trans*-di), t_R = 8.17 min (*cis*-di), t_R = 8.91 min ((3*S**,5*S**)-di, -), t_R = 9.50 min ((3*R**,5*R**)-di, +), t_R = **21.40 min (ar)**.

(1*s*,3*S*,5*R*)-1-(Methoxymethyl)-3,5-dimethylcyclohexane (2-48):



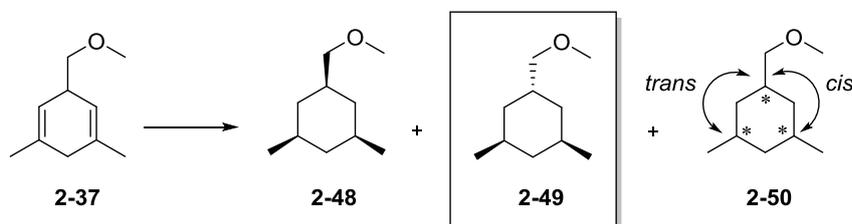
According to the hydrogenation procedure **A**, 3-(methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene **2-37** (8.0 mg, 53 μ mol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-L1]BAR_F (814 μ g, 0.5 μ mol, 1 mol%) at room temperature under 50 bar hydrogen pressure for 19 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of achiral *trans*-isomer **2-49**

(3.3%), *cis*-isomer **2-48** (16.4%), chiral *trans*-isomer **2-50** (75.4%, 96% *ee*) and impurities (4.9%) was obtained as a colorless oil.

C₁₀H₂₀O (156.27 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 16% purity, *dr* = 17:83, 2nd most abundant isomer): δ = 0.46 – 0.56 (m, 1H, CHHCHCH₃), 0.84 (d, 6H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃), 0.95 – 1.05 (m, 2H, CHHCHCH₂OCH₃), 1.38 – 1.52 (m, 2H, CHCH₃), 1.58 – 1.68 (m, 3H, CHHCHCH₃ and CHHCHCH₂OCH₃), 2.01 – 2.08 (m, 1H, CHCH₂OCH₃), 3.36 (d, 2H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, CH₂OCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (126 MHz, CDCl₃, 16% purity, *dr* = 17:83, 2nd most abundant isomer): δ = 23.14 (CH₃), 27.49 (CHCH₃), 34.12 (CHCH₂OCH₃), 35.94 (CH₂CHCH₂OCH₃), 44.58 (CH₂CHCH₃), 58.85 (OCH₃), 75.13 (CH₂OCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 5.29 min, *m/z* (%) = 124 (36), 109 (75), 96 (71), 82 (28), 69 (100), 55 (44), 41 (33). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2949m, 2909m, 2843m, 1609w, 1457m, 1379w, 1195w, 1152w, 1105s, 1041w, 986w, 961w, 938w, 842m, 706w, 651w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₆ ([M-CH₄O]⁺): 124.1247; found: 124.1246. **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 60 °C, 0.5 °C/min, 80 °C, 10 min, 5 °C/min, 90 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): *t_R* = **15.15 min** (*cis*-di), *t_R* = 15.80 min (*trans*-di), *t_R* = 17.67 min ((3*S**,5*R**)-di, -), *t_R* = 19.27 min ((3*R**,5*S**)-di, +).

(1*r*,3*S*,5*R*)-1-(Methoxymethyl)-3,5-dimethylcyclohexane (2-49):



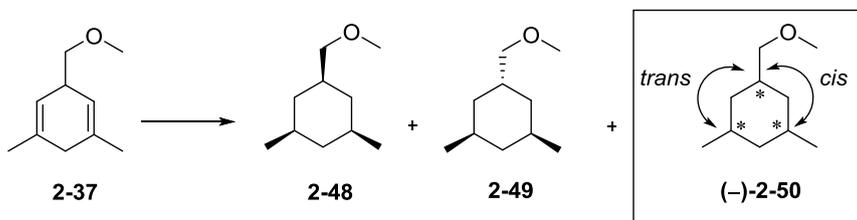
According to the hydrogenation procedure **A**, 3-(methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene **2-37** (8.0 mg, 53 μmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S,S*)-**L14**]BAr_F (910 μg, 0.5 μmol, 1 mol%) at room temperature under 50 bar hydrogen pressure for 19 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of achiral *trans*-isomer **2-49** (32.5%), *cis*-isomer **2-48** (5.2%), chiral *trans*-isomer **2-50** (61.7%) and impurities (0.6%) was obtained as a colorless oil.

C₁₀H₂₀O (156.27 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 33% purity, *dr* = 33:67, 2nd most abundant isomer): δ = 0.46 – 0.57 (m, 3H, CHHCHCH₃ and CHHCHCH₂OCH₃), 0.88 (d, 6H, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃), 1.38 – 1.52 (m, 2H, CHCH₃), 1.57 – 1.75 (m, 3H, CHHCHCH₃ and CHHCHCH₂OCH₃), 2.01 – 2.08 (m, 1H, CHCH₂OCH₃), 3.18 (d, 2H, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, CH₂OCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C{¹H}**

NMR (126 MHz, CDCl_3 , 33% purity, $dr = 33:67$, 2nd most abundant isomer): $\delta = 22.84$ (CH_3), 32.20 (CHCH_3), 38.14 ($\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 38.49 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 44.37 (CH_2CHCH_3), 58.99 (OCH_3), 78.99 (CH_2OCH_3) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_R = 5.24$ min, m/z (%) = 124 (50), 109 (49), 95 (57), 81 (22), 69 (100), 55 (53), 41 (27). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2947\text{m}$, 2908m, 2891m, 2869m, 2840m, 2742, 1457m, 1377w, 1340w, 1263w, 1229w, 1198w, 1153w, 1132m, 1104s, 1042w, 974w, 959w, 873w, 847w, 762w, 696w, 470w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for C_9H_{16} ($[\text{M}-\text{CH}_4\text{O}]^+$): 124.1247; found: 124.1247. **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 60 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 80 $^\circ\text{C}$, 10 min, 5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 5 min): $t_R = 15.18$ min (*cis*-di), $t_R = 15.56$ min (*trans*-di), $t_R = 17.70$ min ((3*S**,5*R**)-di, -), $t_R = 19.23$ min ((3*R**,5*S**)-di, +).

(-)-1-(Methoxymethyl)-3,5-dimethylcyclohexane ((-)-2-50):



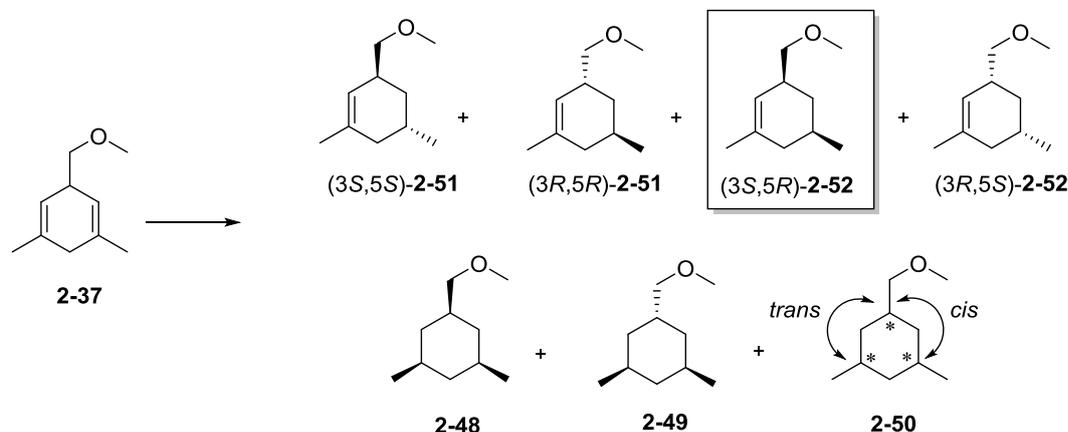
The title compound was obtained together in a mixture with *cis*-isomer **2-48** (as described above).

C₁₀H₂₀O (156.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 75% purity, $dr = 79:21$, major isomer): $\delta = 0.46 - 0.56$ (m, 1H, $\text{CHHCHCH}_2\text{OCH}_3$), 0.84 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CH_3), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, CH_3), 1.02 – 1.11 (m, 2H, CHHCHCH_3 and $\text{CHHCHCH}_2\text{OCH}_3$), 1.38 – 1.52 (m, 2H, CHHCHCH_3 and $\text{CHHCHCH}_2\text{OCH}_3$), 1.58 – 1.68 (m, 1H, CHCH_3), 1.69 – 1.75 (m, 1H, $\text{CHHCHCH}_2\text{OCH}_3$), 1.79 – 1.90 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 2.01 – 2.08 (m, 1H, CHCH_3), 3.14 (dd, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, CH_2OCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 75% purity, $dr = 79:21$, major isomer): $\delta = 18.86$ (CH_3), 23.14 (CH_3), 26.06 (CHCH_3), 27.97 (CHCH_3), 32.28 ($\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 35.22 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 39.40 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 41.06 (CH_2CHCH_3), 58.98 (OCH_3), 79.39 (CH_2OCH_3) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_R = 5.40$ min, m/z (%) = 124 (52), 109 (84), 96 (88), 82 (30), 69 (100), 55 (61), 41 (36). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2949\text{m}$, 2909m, 2843m, 1609w, 1457m, 1379w, 1195w, 1152w, 1105s, 1041w, 986w, 961w, 938w, 842m, 706w, 651w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for C_8H_{15} ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$): 111.1169; found: 111.1164. **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 60 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 80 $^\circ\text{C}$, 10 min, 5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 5 min): $t_R = 15.15$ min (*cis*-di), $t_R = 15.80$ min (*trans*-di), $t_R = 17.67$ min ((3*S**,5*R**)-di, -), $t_R = 19.27$ min

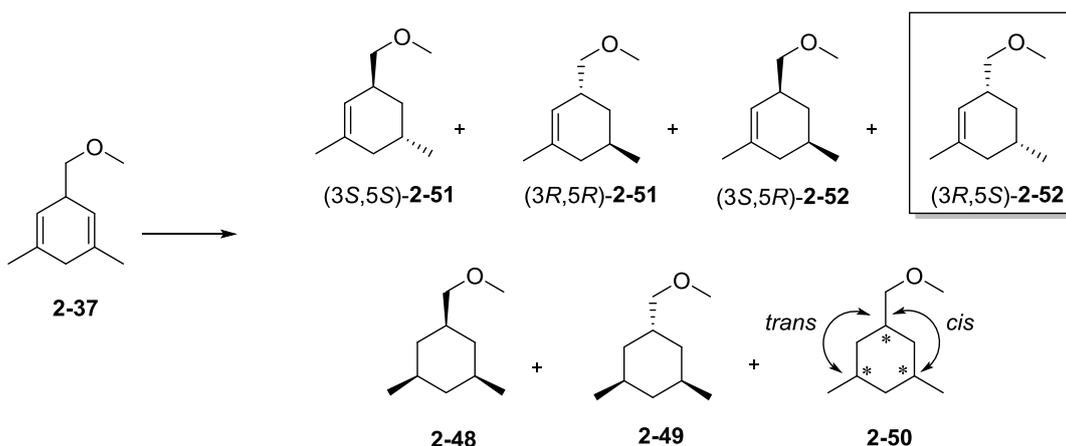
((3*R**,5*S**)-di, +). $R_f = 0.51$ (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 90:10, KMnO₄). $[\alpha]_D^{20} = -5.0$ ($c = 0.27$, CHCl₃).

(3*S*,5*R*)-3-(Methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohex-1-ene ((3*S*,5*R*)-2-52):



According to the hydrogenation procedure **A**, 3-(methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene **2-37** (8.0 mg, 53 μ mol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L6**]BAR_F (798 μ g, 0.5 μ mol, 1 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 32 min. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-dihydrogenation product **2-48** (0.2%), *trans*-dihydrogenation product **2-49** (4.2%), chiral *trans*-dihydrogenation product **2-50** (7.2%), *trans*-(methoxymethyl)dimethylcyclohexene **2-51** (1.8%), *cis*-(methoxymethyl)dimethylcyclohexene **2-52** (84.9%) and impurities (1.2%) was formed with full conversion. The content of (3*S*,5*R*)-**2-52** was 84.8% (>99% *ee*, *dr* = 98:2). The full spectroscopic characterization was carried out for (3*R*,5*S*)-**2-52**.

GC (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 60 $^{\circ}$ C, 0.5 $^{\circ}$ C/min, 80 $^{\circ}$ C, 10 min, 5 $^{\circ}$ C/min, 90 $^{\circ}$ C, 10 $^{\circ}$ C/min, 180 $^{\circ}$ C, 5 min): $t_R = 15.34$ min (di), $t_R = 15.90$ min (di), $t_R = 18.18$ min (di), $t_R = 24.64$ min ((3*S**,5*S**)-mono), $t_R = 27.62$ min ((3*R**,5*R**)-mono), $t_R = 28.04$ min ((3*R*,5*S*)-mono), $t_R = 29.20$ min ((3*S*,5*R*)-mono).

(3R,5S)-3-(Methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohex-1-ene ((3R,5S)-2-52):

For characterization, the procedure described above was repeated in a 0.35 mmol scale (0.1 M) with $[\text{Ir}(\text{COD})(R)\text{-L6}]\text{BAR}_\text{F}$. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-dihydrogenation product **2-48** (0.1%), *trans*-dihydrogenation product **2-49** (2.2%), chiral *trans*-dihydrogenation product **2-50** (3.7%), *trans*-(methoxymethyl)dimethylcyclohexene **2-51** (2.6%), *cis*-(methoxymethyl)dimethylcyclohexene **2-52** (83.4%), aromatic compound **2-53** (3.0%), and impurities (1.0%) was formed with 96% conversion. The content of (3R,5S)-**2-52** was 83.4% (>99% *ee*, *dr* = 97:3).

For determination of the absolute configuration a solution of alcohol (1R,5S)-**2-56** (90% purity, *dr* = 95:5, 102 mg, 0.7 mmol, 1 eq) in dry THF (2 mL) was treated with NaH (60% dispersion in mineral oil, 106 mg, 2.7 mmol, 4.0 eq.) and was stirred for 15 min at room temperature. Methyl iodide (88 μL , 1.0 mmol, 1.5 eq.) was added and stirring for 2 h was continued. The reaction mixture was worked up as described for compound **2-37**. The resulting yellow oil was subjected to column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether, 95:5) to give the title compound as yellowish oil (85% purity, *dr* = 95:5, 90 mg, 0.50 mmol, 75 %). According to the GC analysis the content of (3R,5S)-**2-52** was 81.0% (>99% *ee*, *dr* = 95:5).^{a)}

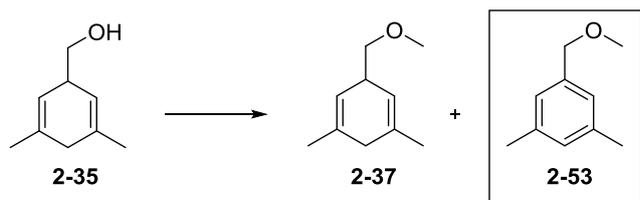
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ (154.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 83% purity, *dr* = 97:3, major isomer): δ = 0.67 – 0.81 (m, 1H, $\text{CHHCHCH}_2\text{OCH}_3$), 0.90 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, CH_3CH), 1.44 – 1.70 (m, 3H, CHCH_3 , $\text{CHHCHCH}_2\text{OCH}_3$ and $\text{CHHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 1.59 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.80 – 1.90 (m, 1H, $\text{CHHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 2.28 – 2.40 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 3.16 (dd, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, CH_2OCH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 5.21 (br s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 83% purity, *dr* = 97:3, major isomer): δ = 22.45 (CH_3), 23.77 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 29.15

a) GC (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 60 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 80 $^\circ\text{C}$, 10 min, 5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 5 min): $t_{\text{R}} = 15.21$ min (di), $t_{\text{R}} = 15.75$ min (di), $t_{\text{R}} = 17.88$ min (di), $t_{\text{R}} = 24.26$ min ((3S*,5S*)-mono), $t_{\text{R}} = 27.22$ min ((3R*,5R*)-mono), $t_{\text{R}} = 28.22$ min ((3R,5S)-mono), $t_{\text{R}} = 34.62$ min (e), $t_{\text{R}} = 44.38$ min (ar).

(CHCH₃), 35.51 (CH₂CHCH₂OCH₃), 37.65 (CHCH₂OCH₃), 39.41 (CH₂CHCH₃), 59.03 (OCH₃), 78.25 (CH₂OCH₃), 122.49 (C=CH), 135.46 (C=CH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 5.52 min, m/z (%) = 154 ([M]⁺, 4), 122 (25), 109 (100), 93 (10), 81 (16), 67 (45), 45 (10), 41 (11). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2949w, 2895w, 2868m, 2823w, 2731w, 1671w, 1609w, 1456w, 1375w, 1272w, 1233w, 1198w, 1181w, 1161w, 1118s, 1092m, 1045m, 1025w, 1010w, 984w, 963w, 927w, 880w, 846w, 820w, 809w, 704w, 647w, 621w, 482w, 426w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₀H₁₈O ([M]⁺): 154.1353; found: 154.1357. **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 60 °C, 0.5 °C/min, 80 °C, 10 min, 5 °C/min, 90 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): t_R = 15.23 min (di), t_R = 15.75 min (di), t_R = 17.80 min (di), t_R = 19.23 min (di), t_R = 24.34 min ((3S*,5S*)-mono), t_R = 27.09 min ((3R*,5R*)-mono), t_R = **28.08 min ((3R,5S)-mono)**, t_R = 34.52 min (e), t_R = 44.23 min (ar). R_f = 0.54 (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 95:5, KMnO₄). $[\alpha]_D^{20}$ = +1.6 (*c* = 0.37, CHCl₃).

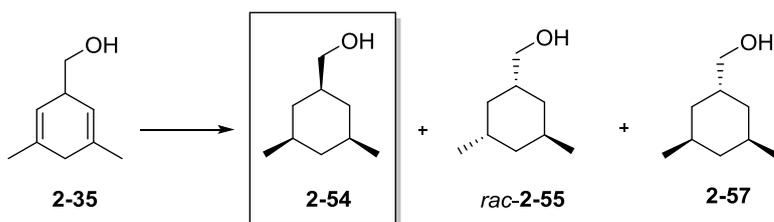
1-(Methoxymethyl)-3,5-dimethylbenzene (2-53):



The title compound was obtained as a side product during the synthesis of 3-(methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene **2-37**. The yield of the aromatic compound was not further determined as it was only available as a mixed fraction with diene **2-37**. The analytical data were consistent with those from literature.^[201]

C₁₀H₁₄O (150.22 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30% purity): δ = 2.31 (s, 6H, CH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (s, 2H, CH₂OCH₃), 6.93 (s, 1H, H_{Ar}), 6.95 (s, 2H, H_{Ar}) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 30% purity): δ = 21.39 (CH₃), 58.27 (OCH₃), 77.36 (CH₂OCH₃), 125.74 (CH_{Ar}), 129.40 (CH_{Ar}), 138.10 (C_{Ar}), 140.83 (C_{Ar}) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 6.10 min, m/z (%) = 150 ([M]⁺, 83), 135 (96), 119 (100), 105 (54), 91 (50), 77 (21), 65 (10), 51 (6), 41 (8). **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 60 °C, 0.5 °C/min, 80 °C, 10 min, 5 °C/min, 90 °C, 10 °C/min, 180 °C, 5 min): t_R = 44.32 min.

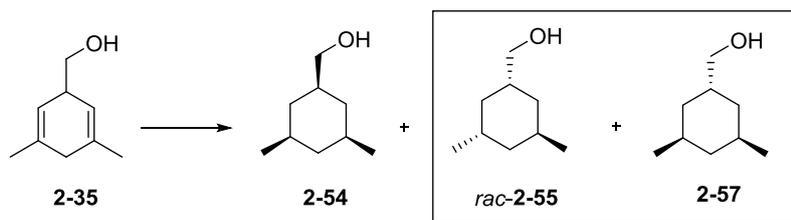
((1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohexyl)methanol (2-54):

According to the hydrogenation procedure **C**, (3,5-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol **2-35** (70 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (3 mL) with Pd/C (10 wt%, 10.8 mg, 10.1 μmol , 2 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 2 h. The title compound was obtained after the usual work up as a colorless oil (72% purity, 57 mg, 0.3 mmol, 60%). According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-isomer **2-54** (72.1%), chiral *trans*-isomer **2-55** (22.4%) and achiral *trans*-isomer **2-57** (5.5%) was formed.

C₉H₁₈O (142.24 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 72% purity, *dr* = 72:28, major isomer): δ = 0.47 – 0.57 (m, 3H, ring protons), 0.89 (d, 6H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃), 1.00 – 1.80 (complex, 7H, ring protons and OH), 3.45 (d, 2H, ³*J*_{H,H} = 6.3 Hz, CH₂OH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 72% purity, *dr* = 72:28, major isomer): δ = 22.86 (CH₃), 32.18 (CHCH₃), 37.99 (CH₂CHCH₂OH), 40.57 (CHCH₂OH), 44.35 (CH₂CHCH₃), 68.88 (CH₂OH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 5.66 min, *m/z* (%) = 124 (9), 111 (26), 95 (25), 81 (17), 69 (100), 55 (54), 41 (31). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3328br, 2948m, 2907m, 2868m, 2838w, 1649m, 1624w, 1589m, 1572m, 1494w, 1448m, 1378w, 1341w, 1306w, 1282w, 1259w, 1190w, 1155w, 1119w, 1099w, 1057m, 1018w, 980m, 923w, 883w, 848w, 759m, 691w, 618w, 597w, 556w, 527m, 478m cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₈O ([M]⁺): 142.1353 found: 142.1351; additional fragments: calc. for C₉H₁₆ ([M-H₂O]⁺): 124.1247 found: 124.1244; calc. for C₈H₁₅ ([M-CH₃O]⁺): 111.1169 found: 111.1169. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): *t_R* = 23.23 min (*cis*-di), *t_R* = 25.25 min ((3*S**,5*R**)-di), ***t_R* = 26.71 min (*trans*-di)**, *t_R* = 31.41 min ((3*R**,5*S**)-di).

***rac*-(3,5-Dimethylcyclohexyl)methanol (*rac*-2-55) and [(1*r*,3*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohexyl]methanol (2-57):**

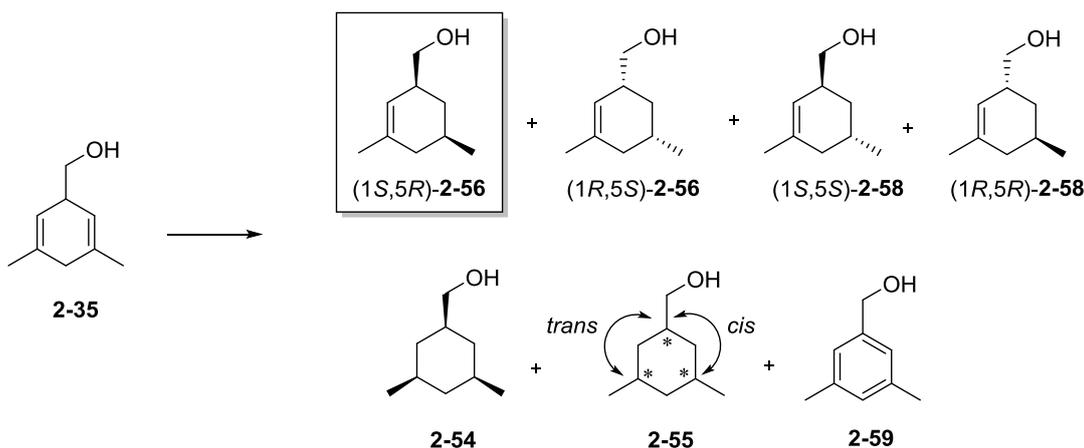


According to the hydrogenation procedure **A**, (3,5-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol **2-35** (60 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (3 mL) with catalyst [Ir(COD)**L0**]BAR_F (13.3 mg, 9 μmol, 2 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 2 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-isomer **2-54** (8.9%), chiral *trans*-isomer *rac*-**2-55** (54.5%), achiral *trans*-isomer **2-57** (34.8%) and aromatic compound **2-59** (1.8%) was formed as a colorless oil.

C₉H₁₈O (142.24 g·mol⁻¹):

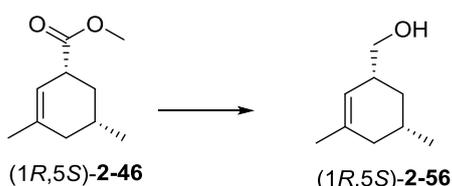
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 55% purity, *dr* = 56:44, major isomer (*rac*-di)): δ = 0.48 – 0.57 (m, 1H, ring protons), 0.86 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃), 0.99 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, CH₃), 0.97 – 1.81 (complex, 8H, ring protons and OH), 2.02 – 2.11 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.42 (dd, 2H, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz, CH₂OH) ppm. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 35% purity, *dr* = 44:56, 2nd most abundant isomer (*trans*-di)): δ = 0.48 – 0.57 (m, 1H, ring protons), 0.85 (d, 6H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃), 0.97 – 1.81 (complex, 8H, ring protons and OH), 1.91 – 1.97 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.63 (d, 2H, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, CH₂OH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, both diastereomers (*rac*-di and *trans*-di)): δ = 18.88, 23.12, 26.06, 27.44, 27.93, 34.72, 34.79 (CH₂), 35.63 (CH₂), 37.22, 37.99 (CH₂), 38.85 (CH₂), 41.04 (CH₂), 44.55, 65.04 (CH₂), 69.27 (CH₂) ppm.^{a)} GC-MS (EI, 70 eV): *t_R* = 5.76 min (*trans*-di), *m/z* (%) = 124 (8), 109 (80), 96 (45), 82 (29), 69 (100), 55 (59), 41 (43); *t_R* = 5.80 min (*rac*-di), *m/z* (%) = 124 (8), 111 (25), 95 (22), 82 (16), 69 (100), 55 (48), 41 (33). ATR-FTIR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3338br, 3051w, 3025w, 2948w, 2907w, 2841w, 1649m, 1625w, 1589m, 1573m, 1494w, 1447m, 1380w, 1333m, 1306w, 1282w, 1259w, 1214w, 1190m, 1150w, 1099w, 1054w, 1028w, 980s, 923w, 883w, 848w, 759m, 692s, 618w, 597w, 556w, 527m, 447m cm⁻¹. HRMS (EI): calc. for C₉H₁₆ ([M-H₂O]⁺): 124.1247 found: 124.1249; additional fragments: calc. for C₈H₁₅ ([M-CH₃O]⁺): 111.1169 found: 111.1167 GC (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): *t_R* = 24.20 min (*cis*-di), *t_R* = 25.35 min ((3*S**,5*R**)-di), *t_R* = 26.63 min (*trans*-di), *t_R* = 31.50 min ((3*R**,5*S**)-di), *t_R* = 42.41 min (ar).

a) It was not possible to differentiate between **2-55** and **2-57** in the ¹³C NMR spectrum and to assign the signals. Therefore, the spectrum of the product mixture **2-55** and **2-57** was reported.

((1*S*,5*R*)-3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol ((1*S*,5*R*)-2-56):

According to the hydrogenation procedure **A**, (3,5-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol **2-35** (8.0 mg, 58 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.6 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L6**]BAr_F (798 μg , 0.5 μmol , 1 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 140 min. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-(trimethylcyclohexyl)methanol **2-54** (4.0%), chiral *trans*-(trimethylcyclohexyl)methanol **2-55** (22.4%), *cis*-(trimethylcyclohexenyl)methanol **2-56** (61.5%), *trans*-(trimethylcyclohexenyl)methanol **2-58** (1.4%), aromatic compound **2-59** (2.8%) and impurities (6.9%) was formed with 99% conversion. The content of (1*S*,5*R*)-**2-56** was 61.2% (99% *ee*, *dr* = 98:2). The spectroscopic characterization by NMR, IR and HRMS was performed with (1*R*,5*S*)-**2-56** (see below).

GC (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): t_{R} = 24.34 min (di), t_{R} = 25.50 min (di), t_{R} = 27.00 min (di), t_{R} = **29.36 min ((1*S*,5*R*)-mono)**, t_{R} = 31.89 min ((1*R*,5*S*)-mono), t_{R} = 32.37 min ((1*S**,5*S**)-mono), t_{R} = 33.14 min ((1*R**,5*R**)-mono), t_{R} = 42.41 min (ar).

((1*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol ((1*R*,5*S*)-2-56):

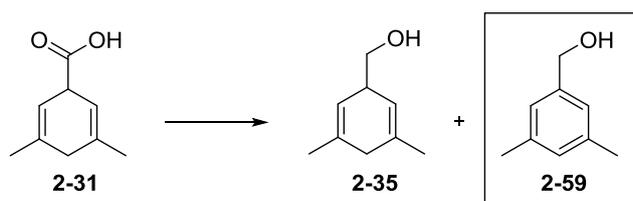
To a solution of ester (1*R*,5*S*)-**2-46** (91% purity, 99% *ee*, *dr* = 95:5, 260 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (7 mL) was added a solution of LiAlH₄ in THF (1 M, 6.2 mL, 6.2 mmol, 4.0 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous Na₂SO₄ solution following by filtration through *Celite*®,

extraction with diethyl ether (3×20 mL), drying (Na₂SO₄) and removal of the solvent. After column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 85:5) a colorless oil was isolated (90% purity, *dr* = 95:5, 182 mg, 1.3 mmol, 78%). The enantiomeric excess couldn't be determined by GC due to peak overlapping. The diastereomeric ratio was analysed by ¹H NMR.

C₉H₁₆O (140.23 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 90% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.87 – 0.92 (m, 1H, CHHCH₂OH), 0.98 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.40 Hz, CH₃CH), 1.55 – 1.62 (m, 1H, CHHC(CH₃)=CH), 1.65 – 1.76 (m, 3H, CHHCH₂OH, CHCH₃ and OH), 1.72 (s, 3H, CH₃C=CH), 1.87 – 1.98 (m, 1H, CHHC(CH₃)=CH), 2.28 – 2.41 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.45 – 3.57 (m, 2H, CH₂OH), 5.27 (br s, 1H, C=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 90% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 22.43 (CH₃), 23.82 (CH₃C=), 29.13 (CHCH₃), 34.75 (CH₂CHCH₂OH), 39.34 (CH₂C(CH₃)=CH), 40.03 (CHCH₂OH), 67.83 (CH₂OH), 121.81 (C=CH), 136.86 (C=CH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 5.83 min, *m/z* (%) = 140 ([M]⁺, 9), 122 (6), 109 (100), 91 (6), 81 (13), 67 (41), 43 (10), 41 (12). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 23319br, 2908s, 1455w, 1375w, 1055s, 1027m, 882w, 810w, 645w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₆O ([M]⁺): 140.1196; found: 140.1199. **GC** (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 mm × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): *t_R* = 24.38 min (di), *t_R* = 27.00 min (di), *t_R* = 29.79 min ((1*S*,5*R*)-mono), *t_R* = 31.45 min (di), ***t_R* = 31.76 min ((1*R*,5*S*)-mono)**, *t_R* = 32.91 min (e). *R_f* = 0.31 (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 85:5, KMnO₄). [α]_D²⁰ = +18.8 (*c* = 0.24, CHCl₃).

(3,5-Dimethylphenyl)methanol (2-59):



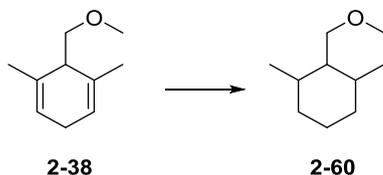
The title compound was obtained as a side product during the synthesis of (3,5-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)methanol **2-35**. The yield of the aromatic compound was not further determined as it was only available as a mixed fraction with **2-35**. The analytical data were identical to literature values.^[202]

C₉H₁₂O (136.19 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 40% purity): δ = 2.39 (s, 6H, CH₃), 4.62 (s, 2H, CH₂OH), 6.94 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.99 (s, 2H, CH_{Ar}) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.38 (CH₃), 65.54 (CH₂OH), 124.96 (CH_{Ar}), 129.37 (CH_{Ar}), 138.30 (C_{Ar}), 140.97 (C_{Ar}) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 6.39 min, *m/z* (%) = 136 ([M]⁺, 100), 91 (59), 79 (14), 65 (11), 51 (7), 41 (4). **GC**

(*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 70 °C, 1 °C/min, 110 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): $t_R = 42.40$ min.

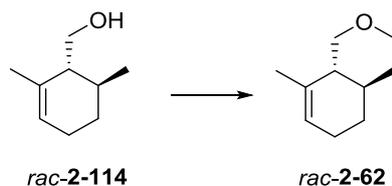
2-(Methoxymethyl)-1,3-dimethylcyclohexane (2-60):



According to the hydrogenation procedure **C**, 6-(methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene **2-38** (60 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.5 mL) with Pd/C (10 wt%, 10 mg, 10 μ mol, 2 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 1.5 h. The title compound was obtained after the usual work up as a yellowish oil (54 mg, 0.35 mmol, 87%). According to the GC analysis a mixture of three diastereomers (97.0%, relative ratio: 41:22:37) and impurities (3.0%) was formed. Herein, the last one is a pair of enantiomers. It was not possible to distinguish between the three diastereomers by ¹H NMR.

C₁₀H₂₀O (156.27 g·mol⁻¹):

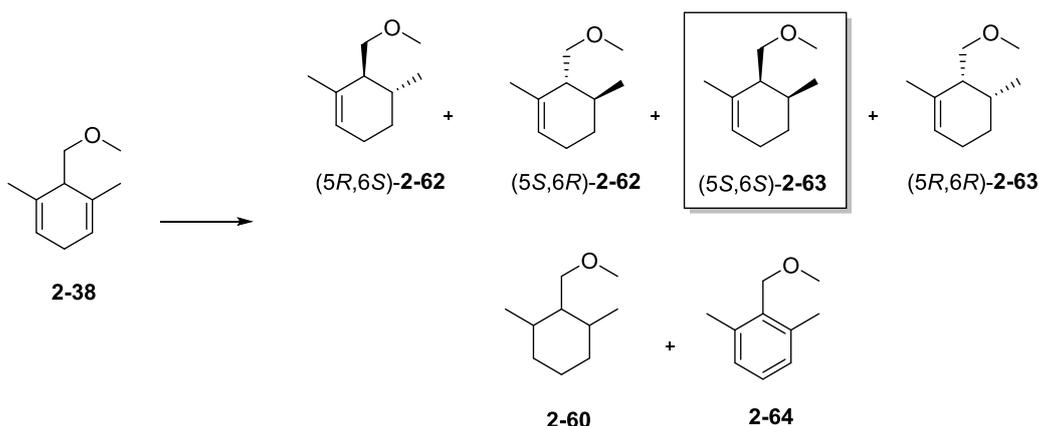
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 97% purity, three isomers): $\delta = 0.92$ (d, 6H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃CH), 0.95 (d, 6H, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, CH₃CH), 0.59 – 2.07 (complex, 33H, ring protons and CH₃CH), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.21 – 3.48 (complex, 6H, CH₂OCH₃) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 97% purity, three isomers): $\delta = 20.12, 20.42, 20.52, 20.67, 20.70, 26.26, 26.37, 29.02, 29.06, 30.24, 33.04, 33.33, 36.15, 36.40, 45.58, 46.50, 51.84, 58.55, 58.83, 59.26, 69.18, 71.42, 74.20$ ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_R = 5.28$ min, m/z (%) = 124 (31), 111 (26), 109 (42), 95 (37), 82 (54), 69 (100), 55 (51), 41 (25); $t_R = 5.46$ min, m/z (%) = 124 (24), 111 (37), 109 (21), 95 (40), 82 (36), 69 (100), 55 (49), 41 (26); $t_R = 5.57$ min, m/z (%) = 124 (28), 111 (24), 109 (40), 95 (37), 82 (55), 69 (100), 55 (53), 41 (27). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2953m, 2920s, 2853m, 2806m, 1458m, 1378w, 1304w, 1276w, 1261w, 1193w, 1116m, 1102m, 1046w, 964w, 925w, 850w, 790m, 765m, 750m, 723w$ cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₆ ([M-CH₄O]⁺): 124.1247; found: 124.1248. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 82 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): $t_R = 9.15$ min (di), $t_R = 10.66$ min (di), $t_R = 12.31$ min (di), $t_R = 12.47$ min (di).

***trans*-6-(Methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohex-1-ene (*rac*-2-62):**

A solution of alcohol *rac*-2-114 (*dr* = 90:10, 53 mg, 0.4 mmol, 1 eq) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 60.5 mg, 1.5 mmol, 4.0 eq.) in dry THF (3 mL) was stirred for 15 min at room temperature. Methyl iodide (36 μ L, 570 μ mol, 1.5 eq.) was added and stirring for 2 h was continued. The reaction mixture was worked up as described for compound 2-37. The resulting yellow oil was subjected to column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether, 95:5) to give the title compound as yellowish oil (*dr* = 90:10, 30 mg, 0.2 mmol, 51 %). The diastereomeric ratio was determined by GC analysis.

C₁₀H₁₈O (154.25 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 90:10, major isomer): δ = 0.97 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, CH₃CH), 1.21 – 1.34 (m, 1H, CHHCHCH₃), 1.61 – 1.71 (m, 1H, CHHCHCH₃), 1.70 (br s, 3H, CH₃C=), 1.75 – 1.83 (m, 1H, CHCH₂OCH₃), 1.87 – 2.03 (m, 3H, CHCH₃ and CH₂CH=), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (dd, 1H, ⁴*J*_{H,H} = 9.5 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.4 Hz, CHHOCH₃), 3.46 (dd, 1H, ⁴*J*_{H,H} = 9.5 Hz, ³*J*_{H,H} = 3.5 Hz, CHHOCH₃), 5.50 (br s, 1H, HC=) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 90:10, major isomer): δ = 19.56 (CH₃CH), 22.65 (CH₃C=), 22.93 (CH₂CH=C), 26.84 (CH₂CHCH₃), 28.82 (CHCH₃), 46.99 (CHCH₂OCH₃), 59.05 (OCH₃), 73.57 (CH₂OCH₃), 123.84 (HC=), 132.79 (C=) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.51 min, *m/z* (%) = 154 ([M]⁺, 1), 122 (77), 109 (84), 107 (100), 93 (79), 81 (33), 67 (89), 55 (18), 45 (43), 41 (26). **HRMS** (EI): calc. for C₁₀H₁₇O ([M-H]⁺): 153.1274; found: 153.1272. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 70 $^{\circ}$ C, 0.5 $^{\circ}$ C/min, 82 $^{\circ}$ C, 10 $^{\circ}$ C/min, 180 $^{\circ}$ C, 15 min): *t*_R = **11.62 min (1S*,6R*)**, *t*_R = **12.6 min (1R*,6S*)**, *t*_R = 14.62 min (1S,6S), *t*_R = 15.73 min (1R,6R). *R*_f = 0.40 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 95:5, KMnO₄).

((5*S*,6*S*)-3-(Methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohex-1-ene ((5*S*,6*S*)-2-63):

According to the hydrogenation procedure **A**, 6-(methoxymethyl)-1,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene **2-38** (8.0 mg, 53 μ mol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*R*)-**L6**]BAR_F (798 μ g, 0.5 μ mol, 1 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 70 min. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-isomer **2-63** (78.7%), *trans*-isomer **2-62** (1.9%) and dihydrogenation product **2-60** (15.2%), aromatic compound **2-64** (2.8%) and impurities (1.2%) was formed with full conversion. The content of (5*S*,6*S*)-**2-63** was 73.4% (87% *ee*, *dr* = 98:2).

The full spectroscopic characterization was performed with a sample of the title compound, which was synthesized by methylation of alcohol (1*S*,6*S*)-**2-115** (93% purity, >99% *ee*, *dr* = 95:5, 110 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq.) with NaH (60% dispersion in mineral oil, 126 mg, 3.1 mmol, 4.3 eq.) and methyl iodide (74 μ L, 1.2 mmol, 1.6 eq.) in dry THF (2.5 mL) as described for compound **2-37**. Methyl ether (5*S*,6*S*)-**2-63** was isolated as yellowish oil (93% purity, >99% *ee*, *dr* = 95:5, 100 mg, 0.6 mmol, 83%). The enantiomeric excess and diastereomeric ratio were determined by chiral GC analysis.^{a)}

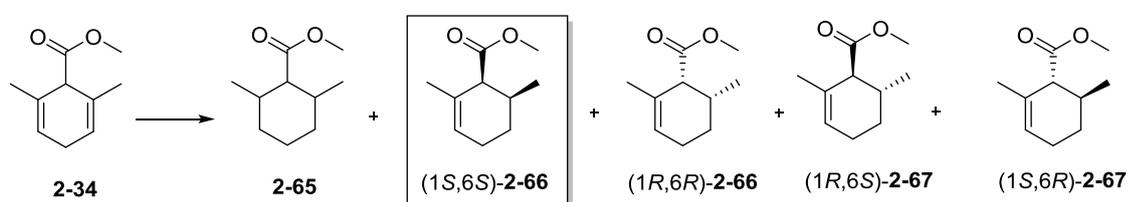
C₁₀H₁₈O (154.25 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 93% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.97 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.38 – 1.51 (m, 2H, CH₂CHCH₃), 1.72 (br s, 3H, CH₃C=), 1.78 – 1.90 (m, 1H, CHCH₃), 1.92 – 2.05 (m, 2H, CH₂CH=), 2.07 – 2.13 (m, 1H, CHCH₂OCH₃), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.33 – 3.39 (m, 1H, CHHOCH₃), 3.43 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 9.5 Hz, ³J_{H,H} = 3.5 Hz, CHHOCH₃), 5.45 (br s, 1H, HC=) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 93% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 18.00 (CH₃CH), 22.75 (CH₃C=), 25.07 (CH₂CH=C), 27.31 (CH₂CHCH₃), 31.31 (CHCH₃), 44.10 (CHCH₂OCH₃), 58.77 (OCH₃), 72.51 (CH₂OCH₃), 123.39 (HC=), 134.50 (C=) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 5.61 min, *m/z* (%) = 122 (91), 109 (97), 107

a) **GC** (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 82 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): *t_R* = 9.27 min (di), *t_R* = 10.78 min (di), *t_R* = 11.90 min ((1*S**,6*R**)-mono), *t_R* = 12.43 min (di), *t_R* = 12.87 min ((1*R**,6*S**)-mono), *t_R* = **14.40 min** ((1*S*,6*S*)-mono), *t_R* = 15.86 min ((1*R*,6*R*)-mono), *t_R* = 16.23 min (e).

(100), 93 (95), 81 (36), 67 (92), 45 (46), 41 (25). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = purity2954w, 2920s, 2870m, 2856m, 1451m, 1377w, 1195w, 1156w, 1111s, 1029w, 1003w, 955w, 900w, 837w, 817w, 803w, 771w, 603w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ ($[\text{M}]^+$): 154.1353; found: 154.1355.^{a)} **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 82 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 15 min): t_{R} = 9.27 min (di), t_{R} = 10.70 min (di), t_{R} = 11.89 min ((1*S**,6*R**)-mono), t_{R} = 12.42 min (di), t_{R} = 12.58 min (di), t_{R} = 12.89 min ((1*R**,6*S**)-mono), t_{R} = **14.41 min ((1*S*,6*S*)-mono)**, t_{R} = 15.81 min ((1*R*,6*R*)-mono), t_{R} = 16.54 min (e), t_{R} = 28.57 min (ar). R_{f} = 0.4 (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -51.5 (c = 0.21, CHCl_3).

Methyl (1*S*,6*S*)-2,6-Dimethylcyclohex-2-ene-1-carboxylate ((1*S*,6*S*)-2-66):



According to the general procedure **A**, methyl 2,6-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **2-34** (21.0 mg, 125 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.25 mL) with catalyst $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{R})\text{-L6}]\text{BAR}_{\text{F}}$ (1.89 mg, 1.25 μmol , 1 mol%) at room temperature under 10 bar hydrogen pressure for 19 h. After the usual work up, the outcome of the reaction was investigated by GC-MS. A GC analysis on a chiral stationary phase couldn't be conducted due to peak overlapping.

Therefore, a derivatization to the corresponding methyl ether was carried out. The solvent was carefully removed and the colorless oil was dissolved in dry THF (0.15 mL). After the addition of LiAlH_4 in THF (1 M, 0.18 mL, 180 μmol , 1.4 eq.) the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by saturated aqueous Na_2SO_4 solution following by filtration through *Celite*®, extraction with diethyl ether (3 \times 7 mL), drying (Na_2SO_4) and removal of the solvent. A small amount of the alcohol was subjected to GC-MS. Then, the colorless oil was dissolved in dry THF (0.35 mg) and treated with NaH (20 mg, 500 μmol , 4.0 eq.). After stirring for 10 min iodomethane (50 μL , 374 μmol , 6 eq.) was added. The reaction was quenched 1 h later with saturated aqueous NH_4Cl solution. Water and diethyl ether were added and the product was extracted with diethyl ether (3 \times 5 mL). The solvent was removed after drying (Na_2SO_4) and a yellowish oil was obtained. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a

a) Two measurements were performed and another associated fragment $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ was detected additionally (calc. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}$ ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$): 109.1012; found: 109.1011).

relative ratio of *cis*-isomer **2-66** (85.4%), *trans*-isomer **2-67** (5.6%), dihydrogenation product **2-65** (7.1%) and impurities (1.3%) was formed with full conversion. The content of (1*S*,6*S*)-**2-66** was 85% (99% *ee*, *dr* = 94:6).

For characterization by NMR, IR and HRMS the procedure described above was repeated with a new substrate batch. The hydrogenation was performed in a 2 mmol scale following general procedure **A'**. Substrate **2-34** (166.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and catalyst [Ir(COD)(*R*)-**L6**]BAR_F (15.19 mg, 10 μmol, 1 mol%) were put in a hydrogenation vial and dry dichloromethane (10 mL) was added. The same amounts were measured again and added into a second hydrogenation vial. The two vials were hydrogenated for to 8 h and 30 min^{a)} under 10 bar hydrogen pressure in two separate autoclaves. After hydrogenation the two vials were combined and the solvent was removed. For removal of the catalyst the dark orange oily liquid was filtrated over a small silica column (10×2 cm) with *n*-hexane / diethyl ether (3:1, 150 mL). After the concentration the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 95:5) to yield a slightly yellowish oil (80% purity, 250 mg, 1.2 mmol, 59%). According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *cis*-isomer **2-66** (80.1%), *trans*-isomer **2-67** (3.4%), dihydrogenation products **2-65** (16.0%) was formed with full conversion. The content of (1*S*,6*S*)-**2-66** was 79.9% (>99% *ee*, *dr* = 95:5).^{b)} After silver nitrate column chromatography (AgNO₃ on SiO₂, 10%, *n*-hexane / diethyl ether 100:0 to 80:20) the content of (1*S*,6*S*)-**2-66** increased to 93% (>99% *ee*, *dr* = 95:5). This batch was used to synthesize (1*S*,6*S*)-**2-115**.

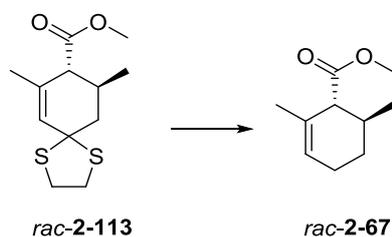
C₁₀H₁₆O₂ (168.24 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 93% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.96 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, CH₃CH), 1.40 – 1.50 (m, 1H, CHHCHCH₃), 1.65 (br s, 3H, CH₃C=), 1.65 – 1.76 (m, 1H, CHHCHCH₃), 1.78 – 1.92 (m, 1H, CHCH₃), 1.97 – 2.19 (m, 2H, CH₂CH=), 2.91 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5.7 Hz, CHCOOCH₃), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 5.62 (br s, 1H, HC=) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 93% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 19.14 (CH₃CH), 22.84 (CH₃C=), 25.47 (CH₂CH=), 25.79 (CH₂CHCH₃), 31.41 (CHCH₃), 51.32 (CHCOOCH₃), 51.49 (COOCH₃), 125.22 (HC=), 130.55 (C=), 174.24 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 6.01 min, *m/z* (%) = 168 ([M]⁺, 20), 153 (2), 137 (2), 121 (4), 109 (88), 108 (100), 93 (55), 79 (17), 67 (51), 55 (14), 41 (21). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2954m, 2928m, 2874m, 2838w, 1731s, 1675w, 1433m, 1380m, 1350w, 1284w, 1240w, 1222w, 1192m, 1163m, 1141s, 1075w, 1059w, 1021w, 1003m,

- a) Depending on the substrate batch reaction times between 8 h 30 min and 16 h were needed for a full conversion for experiments with a 1 mmol scale.
- b) **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 82 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): *t_R* = 9.28 min (di), *t_R* = 10.78 min (di), *t_R* = 11.91 min ((1*S**,6*R**)-mono), *t_R* = 12.37 min (di), *t_R* = 12.89 min ((1*R**,6*S**)-mono), *t_R* = **14.43 min** ((1*S*,6*S*)-mono), *t_R* = 15.87 min ((1*R*,6*R*)-mono), *t_R* = 16.25 min (e), *t_R* = 43.69 min (ar), derivatized as methyl ether.

920w, 882w, 870w, 853w, 825w, 782w, 738w, 631w, 531w, 481w, 423w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 168.1145; found: 168.1144. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 82 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 15 min): $t_{\text{R}} = 9.26$ min (di), $t_{\text{R}} = 10.75$ min (di), $t_{\text{R}} = 11.80$ min ((1*S**,6*R**)-mono), $t_{\text{R}} = 12.39$ min (di), $t_{\text{R}} = 12.86$ min ((1*R**,6*S**)-mono), $t_{\text{R}} = 14.45$ min ((1*S*,6*S*)-mono), $t_{\text{R}} = 15.83$ min ((1*R*,6*R*)-mono), $t_{\text{R}} = 16.20$ min (e), derivatized as methyl ether. $R_{\text{f}} = 0.51$ (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO_4). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.0$ ($c = 0.26$, CHCl_3).

Methyl *trans*-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1-carboxylate (*rac*-2-67):



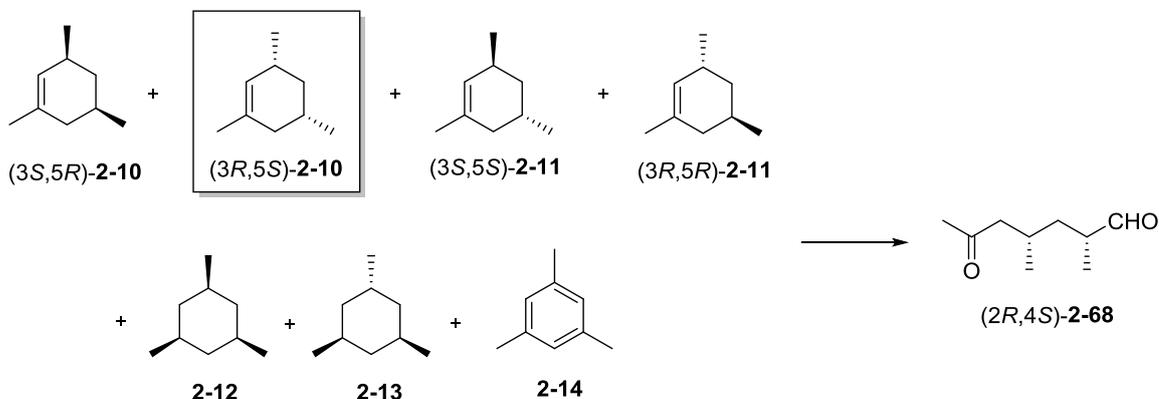
Raney nickel activated catalyst (2.65 g, 45.1 mmol, 19 eq.) was washed with THF (3 \times 10 mL) and suspended in dry THF (10 mL). A solution of crude thioketal **2-113** (614 mg, 2.4 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (10 mL) was added and the mixture was heated under reflux (70 $^\circ\text{C}$) for 5 d. Thereupon, the used Raney nickel was replaced by the same amount of freshly washed catalyst. The stirring was continued for another 6 d at 70 $^\circ\text{C}$ until complete consumption of starting material, which was monitored by TLC. The Raney nickel was removed by filtration through *Celite*® and washed with THF (2 \times 50 mL). The removal of the solvent yielded an oil, which was dissolved in water (25 mL). Extraction with diethyl ether (3 \times 25 mL), washing with water (25 mL), drying (Na_2SO_4) and concentration afforded the product after purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 95:5) as a yellowish oil ($dr = 80:20$, 152 mg, 0.9 mmol, 38%). The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $dr = 80:20$, major isomer): $\delta = 0.91$ (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, CH_3CH), 1.08 – 1.27 (m, 1H, CHH), 1.56 (br s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 1.60 – 1.69 (m, 1H, CHH), 1.86 – 2.11 (m, 3H, CHCH_3 and CH_2), 2.57 – 2.63 (m, 1H, CHCOOCH_3), 3.65 (s, 3H, CH_3O), 5.51 (br s, 1H, $\text{HC}=\text{}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , $dr = 80:20$, major isomer): $\delta = 20.40$ (CH_3CH), 21.94 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 24.42 (CH_2CHCH_3), 28.75 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 32.30 (CHCH_3), 51.80 (COOCH_3), 54.62 (CHCOOCH_3), 124.71 ($\text{HC}=\text{}$), 129.73 ($\text{C}=\text{}$), 175.72 (COOCH_3) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 6.00$ min, m/z (%) = 168 ($[\text{M}]^+$, 27), 153 (2), 137 (2), 121 (4), 109 (100), 93 (50), 79 (16), 67 (53), 55 (13), 41 (17). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2953\text{m}$, 2926m, 2874w, 1735s, 1434w, 1378m, 1365w, 1352w, 1310w, 1278w, 1234m, 1217w, 1201m, 1146s, 1092w, 1068w, 1027w, 1005w, 920w, 901w, 882w, 869w, 843w, 829w, 779w, 753w, 716w, 634w,

528w, 517w, 438w cm^{-1} . **HRMS** (ED): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 168.1145; found: 168.1141. R_f = 0.36 (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 95:5, KMnO_4).

(2*R*,4*S*)-2,4-Dimethyl-6-oxoheptanal ((2*R*,4*S*)-2-68):



A solution of 1,3,5-trimethylcyclohexene (3*R*,5*S*)-2-10 (82% purity, >99% *ee*, *dr* = 97:3, 1.8 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (30 mL) was obtained as described in standard procedure **D**. It was then transferred under argon into a two-neck round-bottom flask and dry CH_2Cl_2 (30 mL) and a slosh of Sudan III was added.^{a)} The purple red solution was continuously sparged with ozone gas at -78 °C until the reaction mixture color changed from purple red to colorless (approx. 5 min). The ozone was replaced by a nitrogen gas stream for 5 min and was then stopped followed by addition of triphenylphosphine (750 mg, 2.8 mmol, 1.6 eq.). The cooling bath was removed and stirring was continued for 1 h at room temperature. After concentration under reduced pressure an orange solid was obtained. Purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 100:0 to 50:50) gave the ketoaldehyde as yellowish fruity smelling oil (95% purity, *dr* = 86:14,^{b)} 156 mg, 1.0 mmol, 53%). The diastereomeric ratio was calculated *via* the ratio of aldehyde signal intensities of the ^1H NMR spectrum.

For the synthesis of a racemic sample of ketoaldehyde *rac*-2-68 (*dr* = 81:19) the above described procedure was repeated with *rac*-2-10 (30% purity, *dr* = 90:10). The later was obtained by hydrogenation of 1,3,5-trimethylcyclohexa-1,4-diene (95% purity, 1 g, 7.8 mmol, 1.0 eq.) with Pd/C (10%, 44 mg, 41 μmol , 5 mol%) in dry dichloromethane (10 mL) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 24 min.

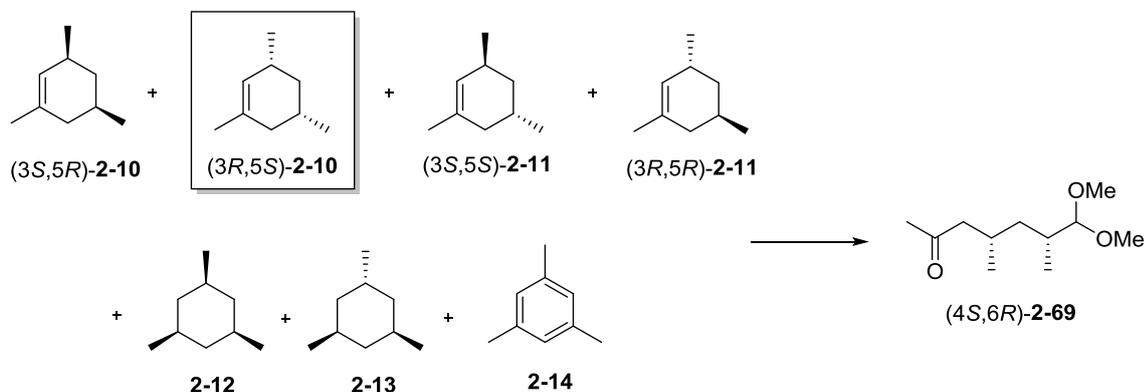
^{a)} Later it was found, that the indicator is not mandatory since the iridium catalyst also can serve as an indicator (color change from orange to colorless). Due to the tendency of triphenylphosphine to stay in the product fraction after column chromatography it was replaced during repetition of the experiment by dimethylsulfide (1.4 eq.).

^{b)} Depending on the batch the diastereomeric ratio varied between 86:14 and 89:11.

C₉H₁₆O₂ (156.22 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 95% purity, *dr* = 86:14, major isomer): δ = 0.93 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃CH), 1.10 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃CHCHO), 1.17 (ddd, 1H, ²*J*_{H,H} = 14.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 8.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.0 Hz, CHHCHCHO), 1.72 (ddd, 1H, ²*J*_{H,H} = 14.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 8.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.0 Hz, CHHCHCHO), 2.02 – 2.15 (m, 1H, CHCH₂C(O)CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.27 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 16.3 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.6 Hz, CHHC(O)CH₃), 2.35 – 2.45 (m, 2H, CHHC(O)CH₃ and CHCHO), 9.59 (d, 1H, ³*J*_{H,H} = 2.4 Hz, CHO) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 95% purity, *dr* = 84:16, major isomer): δ = 14.39 (CH₃CH), 20.25 (CH₃CH), 27.03 (CHCH₂C(O)CH₃), 30.57 (CH₃C(O)), 37.92 (CH₂CHCHO), 44.29 (CHCHO), 51.01 (CH₂C(O)CH₃), 205.03 (CHO), 208.33 (C(O)CH₃) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 84:16, minor isomer): δ = 14.31 (CH₃CH), 19.42 (CH₃CH), 26.56 (CHCH₂C(O)CH₃), 30.68 (CH₃C(O)), 37.19 (CH₂CHCHO), 44.22 (CHCHO), 51.35 (CH₂C(O)CH₃), 204.99 (CHO), 208.24 (C(O)CH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 6.04 min, *m/z* (%) = 113 (2), 99 (14), 97 (1), 85 (25), 71 (10), 58 (21), 43 (100), 41 (16). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3519br, 2962w, 2932w, 2876w, 2715w, 1713s, 1459w, 1406w, 1360m, 1256w, 1169m, 956w, 925w, 843w, 816w, 602w, 541w, 422w cm⁻¹. **R_f** = 0.39 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 75:25, KMnO₄). **[α]_D²⁰** = -6.5 (*c* = 0.3, CHCl₃).

(4*S*,6*R*)-7,7-Dimethoxy-4,6-dimethylheptan-2-one ((4*S*,6*R*)-2-69):



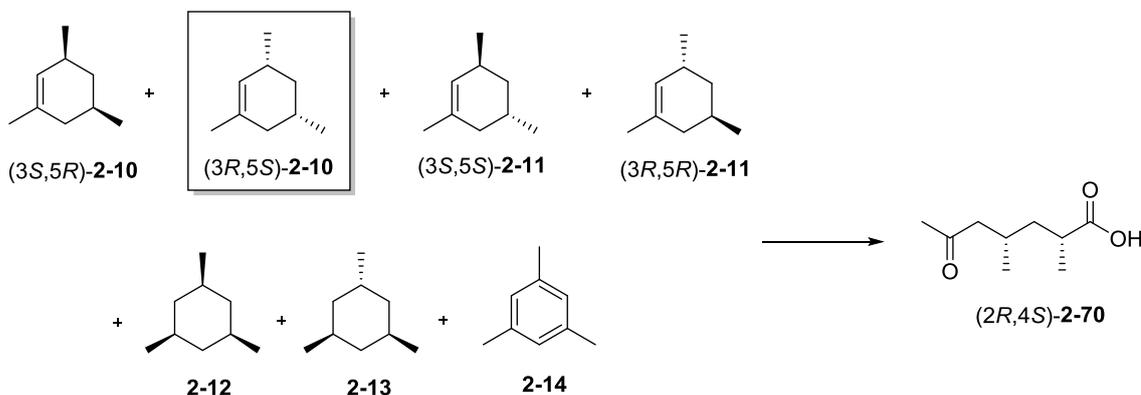
A solution of 1,3,5-trimethylcyclohexene (3*R*,5*S*)-2-10 (82% purity, >99% *ee*, *dr* = 97:3, 0.6 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (10 mL) was obtained as described in hydrogenation procedure **D**. It was then transferred under argon into a two-neck round-bottom flask and dry MeOH (4 mL) was added. The orange solution was continuously sparged with ozone gas at -78 °C until the reaction mixture color changed from orange to colorless (approx. 5 min). The ozone was replaced by a nitrogen gas stream for 5 min and was then stopped followed by removal of the cooling bath. Then *p*-toluenesulfonic acid (12.7 mg, 68 μmol, 0.1 eq.) was added to the solution and stirring was continued for 3 h at room temperature. Sodium bicarbonate (22.4 mg,

0.3 mmol, 0.5 eq.) was added, and after stirring for another 15 min, dimethylsulfide (116 μL , 1.6 mmol, 2.6 eq.) was added to the mixture. Stirring was continued overnight at room temperature. After concentration under reduced pressure water (20 mL) was added and the product was extracted with dichloromethane (2 \times 25 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and the solvent was removed. The ketoalcohol was purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 100:0 to 50:50) and was obtained as a colorless oil (96% *ee*, *dr* = 89:11, 84 mg, 0.4 mmol, 71%). The enantiomeric excess was determined by GC. Due to peak overlapping the diastereomeric ratio was analysed by ^1H NMR.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (202.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *dr* = 89:11, major isomer): δ = 0.90 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHCH}(\text{OCH}_3)_2$), 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.01 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, $\text{CHHCHCH}(\text{OCH}_3)_2$), 1.42 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, $\text{CHHCHCH}(\text{OCH}_3)_2$), 1.69 – 1.79 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{OCH}_3)_2$), 2.04 – 2.15 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ and $\text{CHHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.13 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 2.39 – 2.47 (m, 1H, $\text{CHHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.36 (s, 6H, OCH_3), 4.01 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.09$ Hz, $\text{CHC}(\text{OCH}_3)_2$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , *dr* = 89:11, major isomer): δ = 14.97 (CH_3CH), 21.24 (CH_3CH), 26.96 (CH), 30.63 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 33.78 (CH), 39.49 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 50.61 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 54.41 (OCH_3), 54.89 (OCH_3), 109.26 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 209.25 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 6.83$ min, m/z (%) = 139 (2), 111 (6), 85 (5), 75 (100), 69 (2), 43 (21), 41 (5). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2958\text{m}$, 2933m, 1711s, 1460w, 1407w, 1362m, 1246w, 1188w, 1169m, 1124m, 1103m, 1073m, 1056s, 977w, 946w cm^{-1} . **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 105 $^\circ\text{C}$, 10 min, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 140 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 11.54$ min (**4S,6R**), $t_{\text{R}} = 11.69$ min (4R,6S and 4S*,6S*), $t_{\text{R}} = 15.33$ min (4R*,6R*). **HRMS** (ESI/MALDI): calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 225.1461; found: 225.1463. $R_{\text{f}} = 0.56$ (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 75:25, KMnO_4). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.0$ ($c = 0.24$, CHCl_3).

(2R,4S)-2,4-Dimethyl-6-oxoheptanoic acid ((2R,4S)-2-70):



A solution of 1,3,5-trimethylcyclohex-1-ene (*3R,5S*)-**2-10** (82% purity, >99% *ee*, *dr* = 97:3, 0.6 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (10 mL) was obtained as described in hydrogenation procedure **D**. It was then concentrated under reduced pressure, transferred under argon into a two-neck round-bottom flask and dry MeOH (10 mL) was added. The orange solution was continuously sparged with ozone gas at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until the reaction mixture color changed from orange to colorless (approx. 5 min). The gas stream was stopped and dimethylsulfide (177 μL , 2.4 mmol, 4.0 eq.) was added to the solution. The reaction mixture was stirred overnight and allowed to reach room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and an orange oil was isolated. Purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 100:0 to 50:50) gave a mixture of ketoaldehyde and ketoacid. Stirring for 1–5 d in CHCl_3 (reaction progress was monitored by ^1H NMR) yielded (*2R,4S*)-**2-70** as colorless oil (87% *ee*, *dr* = 88:12, 81 mg, 0.5 mmol, 78%).^{a)} The enantiomeric excess and diastereomeric ratio were determined by derivatization to the methyl ester by GC and ^1H NMR.

A racemic sample of **2-70** was synthesized from the ketoaldehyde *rac*-**2-68** via Pinnick oxidation: A solution of sodium chlorite (80%, 369 mg, 3.3 mmol, 3.4 eq.) and $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (*dr* = 81:19, 146 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) in water (7.9 mL) was added dropwise to a solution of ketoaldehyde *rac*-**2-68** (150 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 2-methyl-2-butene (95%, 0.44 mL, 3.9 mmol, 4.1 eq.) in *tert*-BuOH (3.1 mL) at room temperature. The resulting yellow solution was stirred overnight at ambient temperature. *tert*-BuOH was removed under reduced pressure and saturated NH_4Cl was added to quench the reaction. After extraction with ethyl acetate (3 \times 25 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The title compound was purified by column chromatography (SiO_2 , diethyl ether / *n*-pentane 75:25) and obtained as an orange oil (*dr* = 81:19, 71 mg, 0.4 mmol, 43%). The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR. It was possible to distinguish the two diastereomers in the ^{13}C NMR spectrum.

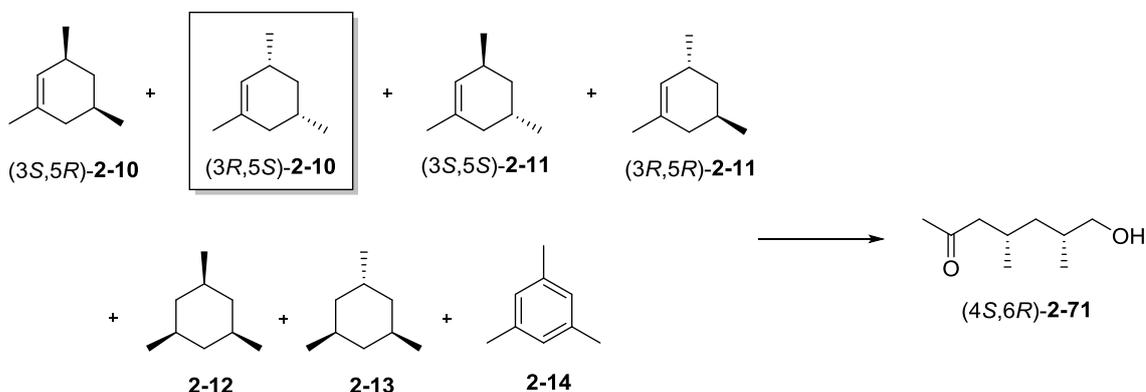
$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ (172.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *dr* = 88:12, major isomer): δ = 0.94 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3CH), 1.19 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, CH_3CHCOOH), 1.15 – 1.27 (m, 1H, CHHCHCOOH), 1.64 – 1.75 (m, 1H, CHHCHCOOH), 2.00 – 2.16 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.13 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 2.27 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $\text{CHHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.38 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, $\text{CHHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.47 – 2.60 (m, 1H, CHCOOH) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , *dr* = 88:12, major isomer): δ = 17.99 (CH_3CH), 19.85 (CH_3CH), 27.46 ($\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 30.47 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 37.22 (CHCOOH), 40.91 (CH_2CHCOOH), 51.32 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 182.15 (COOH), 208.76 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , *dr*

a) Formation of the ammonium salt (*2R,4S*)-**2-81**: A solution of acid (*2R,4S*)-**2-70** (87% *ee*, *dr* = 88:12, 32.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) and (*S*)-1-phenylethan-1-amine (22.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (2.0 mL) was allowed to evaporate over several days at room temperature in a 4 mL vial.

= 81:19, minor isomer (*anti*): δ = 16.85 (CH₃CH), 19.51 (CH₃CH), 26.89 (CHCH₂C(O)CH₃), 29.81 (CH₃C(O)), 37.14 (CHCOOH), 40.36 (CH₂CHCOOH), 51.00 (CH₂C(O)CH₃), 183.12 (COOH), 208.75 (C(O)CH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 6.97 min, m/z (%) = 154 (2), 126 (6), 115 (10), 99 (19), 97 (11), 83 (13), 69 (45), 43 (100), 41 (20). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2970w, 2255w, 1737m, 1706m, 1463w, 1418w, 1366w, 1229w, 1217w, 1093w, 1015w, 904s, 806w, 725s, 648m, 528w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₆O₂ ([M]⁺): 172.1094; found: 172.1094. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 105 °C, 10 min, 1 °C/min, 140 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_R = **9.38 min (4S,6R and 4S*,6S*)**, t_R = 9.52 min (4R,6S), t_R = 10.20 min (4R*,6R*), derivatized as methyl ester. R_f = 0.45 (SiO₂, diethyl ether / *n*-pentane 75:25). $[\alpha]_D^{20}$ = -10.9 (c = 1.1, CHCl₃).

(4S,6R)-7-Hydroxy-4,6-dimethylheptan-2-one ((4S,6R)-2-71):



A solution of 1,3,5-trimethylcyclohex-1-ene (3R,5S)-2-10 (82% purity, >99% *ee*, *dr* = 97:3, 0.6 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (10 mL) was obtained as described in hydrogenation procedure **D**. It was then transferred under argon into a two-neck round-bottom flask and dry MeOH (100 mL) was added. The orange solution was continuously sparged with ozone gas at -78 °C until the reaction mixture color changed from orange to colorless (approx. 5 min). The ozone gas stream was stopped followed by addition of NaBH₄ (264 mg, 6.9 mmol, 5.7 eq.) over 15 min. The reaction mixture was stirred overnight and allowed to reach room temperature. The removal of the solvent gave a suspension. Then 10% hydrochloric acid (50 mL) and diethyl ether (25 mL) were added and the product was extracted with diethyl ether (3 \times 25 mL). After washing of the combined organic layers with brine and drying (Na₂SO₄) the solvent was removed. Purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 100:0 to 60:40) yielded the ketoalcohol as colorless oil (>99% *ee*, *dr* = 98:2, 120 mg, 0.83 mmol, 69%).

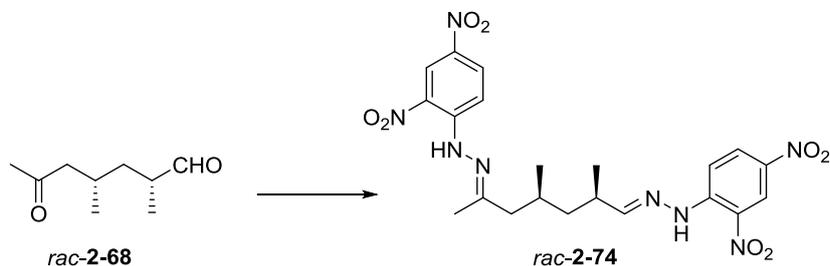
A racemic sample of ketoalcohol *rac*-2-71 was synthesized as follow: To a solution of NaBH₄ (47 mg, 1.2 mmol, 3.2 eq.) in dry EtOH (3.6 mL) and CH₂Cl₂ (8.1 mL) was added ketoaldehyde 2-68 (*dr* = 81:19, 60 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.) at -78 °C. After stirring the solution for 80 min at -78 °C, 1 M aqueous hydrochloric acid solution (15 mL) was added. The aqueous layer was

extracted with diethyl ether (3×15 mL) and the combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The ketoalcohol was subjected to column chromatography (SiO₂, diethyl ether / *n*-pentane 75:25) to yield a colorless oil (*dr* = 82:18, 37 mg, 0.2 mmol, 60%).^{a)}

C₉H₁₈O₃ (158.24 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 98:2, major isomer): δ = 0.91 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃CH), 0.92 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.7 Hz, CH₃CH), 0.89 – 1.01 (m, 1H, CHHCCH₂OH), 1.34 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 13.5 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.6 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz CHHCCH₂OH), 1.58 – 1.73 (m, 2H, CHCH₂OH and OH), 2.03 – 2.14 (m, 1H, CHCH₂C(O)CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.26 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 16.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, CHHC(O)CH₃), 2.42 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 16.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.7 Hz, CHHC(O)CH₃), 3.48 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 10.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.0 Hz, CHHOH), 3.54 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 10.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.7 Hz, CHHOH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 98:2, major isomer): δ = 17.84 (CH₃CH), 20.62 (CH₃CH), 26.49 (CHCH₂C(O)CH₃), 30.64 (CH₃C(O)), 33.11 (CHCH₂OH), 40.80 (CH₂CHCH₂OH), 51.21 (CH₂C(O)CH₃), 67.73 (CH₂OH), 209.56 (C(O)CH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.25 min, *m/z* (%) = 140 (21), 125 (38), 107 (8), 85 (17), 83 (26), 69 (18), 55 (18), 43 (100), 41 (27). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3409br, 2955m, 2921m, 2873m, 1705s, 1460m, 1406w, 1363s, 1295w, 1250w, 1169m, 1113w, 1039s, 984w, 960w, 604w, 531br cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₆O₂ ([M-H₂O]⁺): 140.1196; found: 140.1196. **R_f** = 0.3 (SiO₂, diethyl ether / *n*-pentane 75:25, KMnO₄). **GC** (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 105 °C, 10 min, 1 °C/min, 140 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t*_R = **13.07 min (4S,6R)**, *t*_R = 14.98 min (4S*,6S*), *t*_R = 15.33 min (4R*,6R*). **[α]_D²⁰** = -4.5 (*c* = 0.11, CHCl₃).

***syn*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-2-{7-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazin-1-ylidene]-4,6-dimethylheptan-2-ylidene}hydrazine (*rac*-2-74):**



To (2,4-dinitrophenyl)hydrazine **2-75** (346 mg, 1.3 mmol, 2.1 eq.) water (2.5 mL) and conc. H₂SO₄ (2.5 mL) were added. After stirring for 10 min at room temperature an orange translucent solution was obtained. Then, a solution of the racemic ketoaldehyde **2-68** (*dr* =

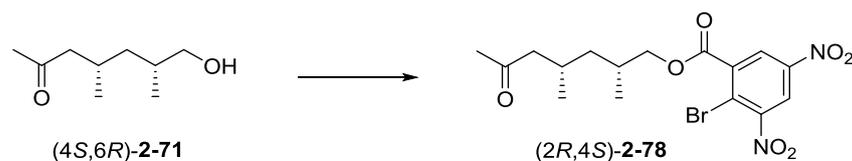
a) **GC** (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 105 °C, 10 min, 1 °C/min, 140 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t*_R = **13.12 min (4S,6R)**, *t*_R = **13.27 min (4R,6S)**, *t*_R = 14.96 min (4S*,6S*), *t*_R = 15.33 min (4R*,6R*).

81:19, 100 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (7.5 mL) was added at room temperature. After 5 min the precipitated hydrazone was filtered off and washed with MeOH. The orange solid was dissolved under heating in dioxane (4 mL) in a round-bottom flask, which was connected *via* u-tube with a second round-bottom flask filled with *n*-pentane. After a week a blood-red crystalline solid was formed, which was filtered off and washed with *n*-pentane to yield the title compound (43 mg, 83 μ mol, 14%) as a single diastereomer.^{a)}

C₂₁H₂₄N₈O₈ (516.47 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 – 0.94 (m, 1H, *CHH*), 1.04 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.0 Hz, *CH*₃CH), 1.10 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, *CH*₃CH), 1.86 – 1.98 (m, 1H, *CH*), 2.00 (s, 3H, *CH*₃C=NNHAr), 2.17 – 2.33 (m, 1H, *CHH*), 2.44 – 2.59 (m, 2H, *CH*₂), 2.65 – 2.81 (m, 1H, *CH*), 5.15 (s, 1H, *NH*), 7.64 (d, 2H, ³*J*_{H,H} = 9.5 Hz, *H*_{Ar}), 7.87 (d, 1H, ³*J*_{H,H} = 9.4 Hz, *H*_{Ar}), 8.31 (d, 1H, ³*J*_{H,H} = 9.5 Hz, *H*_{Ar}), 8.44 (s, 1H, *H*_{Ar}), 8.71 (s, 1H, *H*_{Ar}), 9.64 (s, 1H, *NH* or *HC*=NNHAr), 10.43 (s, 1H, *NH* or *HC*=NNHAr) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 17.09 (*CH*₃C=NNHAr), 19.06 (*CH*₃CH), 21.26 (*CH*₃CH), 33.13 (*CH*), 36.34 (*CH*), 41.06 (*CH*₂), 57.94 (*CH*₂), 116.35 (*CH*_{Ar}), 117.47 (*CH*_{Ar}), 122.26 (*CH*_{Ar}), 122.46 (*CH*_{Ar}), 127.58 (*C*_{Ar}), 128.31 (*C*_{Ar}), 129.28 (*CH*_{Ar}), 129.84 (*CH*_{Ar}), 134.37 (*C*_{Ar}), 136.73 (*C*_{Ar}), 144.00 (*C*_{Ar}), 149.16 (*C*_{Ar}), 157.11 (*C*=NNHAr), 157.18 (*C*=NNHAr) ppm. **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3311w, 3103w, 2954w, 2865w, 1615s, 1586m, 1509m, 1453w, 1423w, 1337s, 1309s, 1261m, 1220m, 1128m, 1066w, 916w, 838w, 737w, 580w, 505w cm⁻¹. **EA**: calc. for C₂₁H₂₄N₈O₈: C 48.84%, H 4.68%, N 21.70%; found: C 47.63%, H 4.72%, N 21.72%. **M.p.**: 210 – 212 °C.

(2*R*,4*S*)-2,4-Dimethyl-6-oxoheptyl 2-bromo-3,5-dinitrobenzoate ((2*R*,4*S*)-2-78):



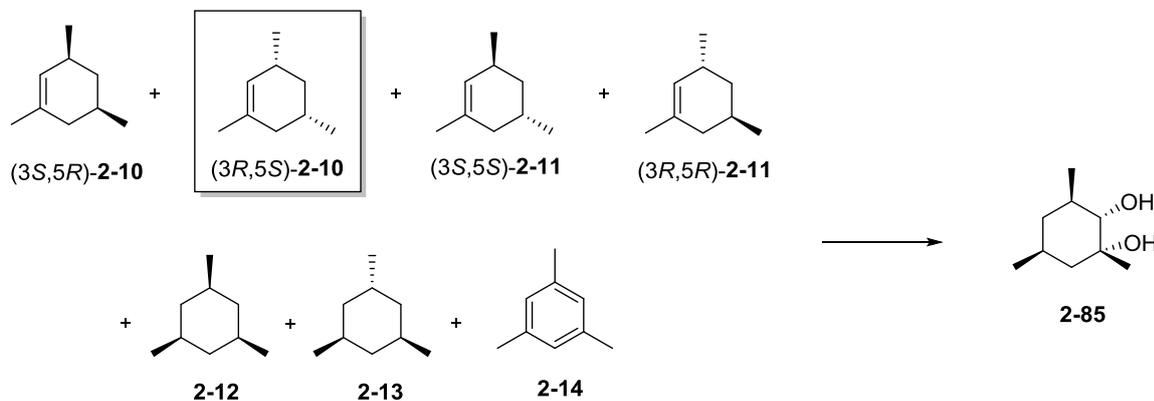
A solution of 7-hydroxy-4,6-dimethylheptan-2-one (4*S*,6*R*)-2-71 (>99% *ee*, *dr* = 98:2, 12 mg, 76 μ mol, 1.0 eq.), *N,N'*-dimethyl-4-aminopyridine (0.9 mg, 8 μ mol, 10 mol%) and 2-bromo-3,5-dinitrobenzoic acid 2-77 (22.8 mg, 99 μ mol, 1.3 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) was stirred 5 min at room temperature. After cooling to 0 °C *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (23.7 mg, 114 μ mol, 1.5 eq.) was added and the resulting yellow solution was stirred for 4.5 h at room temperature. Afterwards, the precipitating urea was filtered off and the solvent was removed. The yellowish crude product was subjected to column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 100:0 to 95:5) to yield a yellow oil (*dr* = 98:2, 23 mg, 53 μ mol, 70%). The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR.

a) The stereochemistry of the two C=N double bonds is uncertain.

C₁₆H₁₉BrN₂O₇ (431.24 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 98:2, major isomer): δ = 0.96 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃CHCH₂C(O)CH₃), 1.05 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.7 Hz, CH₃CHCH₂O), 1.02 – 1.15 (m, 1H, CHHCHCH₂O), 1.43 (dt, 1H, ²*J*_{H,H} = 13.7 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, CHHCHCH₂O), 2.02 (t, 1H, ³*J*_{H,H} = 13.3 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CHCH₂O), 2.09 – 2.20 (m, 1H, CHCH₂C(O)CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.28 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 16.6 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, CHHC(O)CH₃), 2.41 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 16.6 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.0 Hz, CHHC(O)CH₃), 4.27 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 10.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.4 Hz, CHCHHO), 4.35 (dd, 1H, ²*J*_{H,H} = 10.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.0 Hz, CHCHHO), 8.57 – 8.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.70 – 8.75 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 98:2, major isomer): δ = 18.09 (CH₃CHCH₂OC(O)Ar), 20.48 (CH₃CHCH₂C(O)CH₃), 26.52 (CHCH₂C(O)CH₃), 30.30 (CHCH₂OC(O)Ar), 30.82 (CH₃C(O)), 40.79 (CH₂CHCH₂OC(O)Ar), 50.96 (CH₂C(O)CH₃), 71.77 (CH₂OC(O)Ar), 120.35 (CBr), 121.34 (CH_{AR}), 127.33 (CH_{AR}), 137.94 (CCOOCH₂), 146.69 (CNO₂), 152.20 (CNO₂), 163.58 (COOAr), 208.40 (C(O)CH₃) ppm. **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3086br, 2960w, 2928br, 1736m, 1710m, 1609w, 1584w, 1538s, 1461w, 1430w, 1407w, 1344s, 1296m, 1258m, 1166m, 1110w, 1040m, 972w, 929w, 812w, 784w, 735m, 715m, 605w, 531w, 491w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₆H₁₉BrN₂NaO₇ ([M+Na]⁺): 453.0268; found: 453.0267. **R_f** = 0.29 (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 70:30). **[α]_D²⁰** = -11.0 (*c* = 0.1, CHCl₃).

(1R,2S,3R,5S)-1,3,5-Trimethylcyclohexane-1,2-diol (2-85):



A round-bottom flask was charged with AD-mix-α (1.1 g), water (4 mL) and *tert*-BuOH (4 mL). After vigorous stirring for 10 min at room temperature a biphasic mixture was obtained, where the lower aqueous phase appeared in yellow. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then added to a second round-bottom flask containing the 1,3,5-trimethylcyclohex-1-ene (*3R,5S*)-**2-10**^a) (82% purity, >99% *ee*, *dr* = 97:3, 0.6 mmol, 1.0 eq.) and methanesulfonamide (76 mg, 0.8 mmol, 1.3 eq.). After vigorous stirring for 24 h at 0 °C, solid sodium sulfite (1.2 g) was added and the mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 60 min.

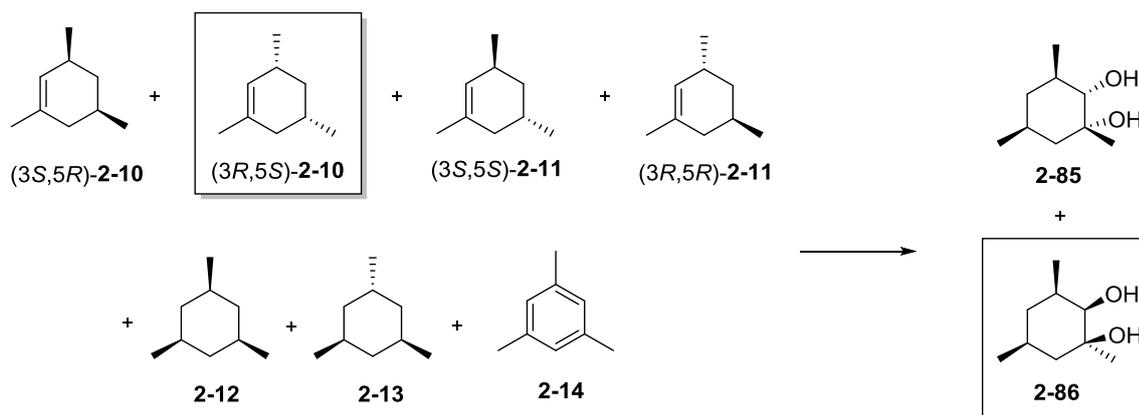
a) The olefin was obtained as described in hydrogenation procedure **D**.

CH₂Cl₂ (10 mL) was added to reaction mixture and after separation of the layers, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layer was washed with KOH (2 M, 10 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 50:50) to give diol **2-85** as a white shiny solid (>99% *ee*, *dr* = 96:4, 60 mg, 0.4 mmol, 63%). The enantiomeric excess and diastereomeric ratio were analysed by GC analysis.

Suitable crystals for X-ray analysis were obtained by dissolving a small amount of the title compound in a mixture of *n*-pentane (1 mL) and diethyl ether (0.1 mL) at 40 °C in a 2 mL vial followed by slow evaporation of the solvent over two days at room temperature.

C₉H₁₈O₂ (158.24 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, *dr* = 96:4, major isomer): δ = 0.70 (q, ²*J*_{H,H} = 12.0 Hz, 1H, CH₃CHCHHCHCH₃), 0.85 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.5 Hz, C(OH)CH₂CHCH₃), 1.00 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.4 Hz, C(OH)HCHCH₃), 0.99 – 1.08 (m, 1H, CHHC(OH)CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃COH), 1.60 – 1.71 (m, 2H, CH₃CHCHHCHCH₃ and C(OH)CH₂CHCH₃), 1.73 – 1.87 (m, 3H, CHHC(OH)CH₃, C(OH)HCHCH₃ and OH), 2.87 (d, 1H, ³*J*_{H,H} = 10.0 Hz, CHOH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 96:4, major isomer): δ = 18.88 (C(OH)HCHCH₃), 21.86 (C(OH)CH₂CHCH₃), 27.09 (C(OH)HCHCH₃), 27.83 (CH₃COH), 34.85 (C(OH)CH₂CHCH₃), 42.39 (CH₃CHCH₂CHCH₃), 46.87 (CH₂C(OH)CH₃), 72.09 (C(OH)CH₃), 81.01 (CHOH) ppm. **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3331br, 2951m, 2917s, 2869w, 2839w, 1453m, 1367m, 1268w, 1154m, 1127w, 1085m, 1038s, 968w, 935w, 989w, 847w, 798m, 649m, 561w, 529w, 460w, 434w cm⁻¹. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.96 min, *m/z* (%) = 158 ([M]⁺, 2), 140 (8), 125 (13), 107 (16), 85 (100), 82 (22), 69 (16), 55 (20), 43 (52), 41 (20). **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₈O₂ ([M]⁺): 158.1302; found: 158.1305. **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 95 °C, 1 °C/min, 130 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t*_R = **10.98 min (1R,2S,3R,5S)**, *t*_R = 11.51 min (isomer), *t*_R = 12.35 min (isomer), *t*_R = 15.70 min (isomer). *R*_f = 0.21 (SiO₂, diethyl ether / *n*-hexane 50:50, cerium molybdate). **M.p.**: 92.9 – 93.5 °C. [*α*]_D²⁰ = -56.0 (*c* = 0.16, CHCl₃).

(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-1,3,5-Trimethylcyclohexane-1,2-diol (2-86):

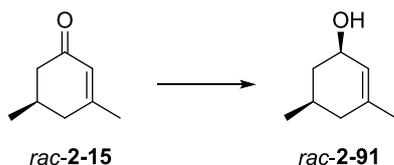
The title compound was synthesized following the procedure described above for the synthesis of (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-1,3,5-trimethylcyclohexane-1,2-diol **2-85**. In this case AD-mix- β (1.1 g), water (4 mL), *tert*-BuOH (4 mL), 1,3,5-trimethylcyclohex-1-ene (3*R*,5*S*)-**2-10**^{a)} (82% purity, >99% *ee*, *dr* = 97:3, 0.6 mmol, 1.0 eq.) and methanesulfonamide (76 mg, 0.78 mmol, 1.3 eq.) were used. After the work up and the purification by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 50:50) the diol **2-86** was isolated as a white shiny solid (>99% *ee*, *dr* = 43:57, 30 mg, 0.2 mmol, 31%).

C₉H₁₈O₂ (158.24 g·mol⁻¹):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, *dr* = 43:57, minor isomer): δ = 0.90 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.4 Hz, C(OH)CH₂CHCH₃), 1.00 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.3 Hz, C(OH)HCHCH₃), 0.97 – 1.01 (m, 1H, CHH), 1.23 (s, 3H, CH₃COH), 1.24 – 1.37 (m, 3H, CHH, CHH and C(OH)CH₂CHCH₃), 1.48 – 1.52 (m, 1H, CHH), 1.66 – 1.71 (m, 1H, C(OH)HCHCH₃), 2.13 (br s, 1H, OH), 3.33 (br s, 1H, CHOH) ppm.^{b)} ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 43:57, minor isomer): δ = 18.51 (C(OH)HCHCH₃), 22.31 (C(OH)CH₂CHCH₃), 24.69 (CH₃COH), 29.66 (C(OH)CH₂CHCH₃), 33.23 (C(OH)HCHCH₃), 36.07 (CH₂), 42.69 (CH₂), 73.19 (C(OH)CH₃), 77.68 (CHOH) ppm. **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3354br, 2917m, 1453m, 1368m, 1270w, 1157m, 1084s, 1059sm, 1044s, 968w, 931w, 997w, 798s, 649m cm⁻¹. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 6.11 min, *m/z* (%) = 158 ([M]⁺, 1), 140 (8), 125 (12), 107 (13), 85 (100), 82 (23), 69 (14), 55 (15), 43 (43), 41 (15). **HRMS** (EI): calc. for C₉H₁₈O₂ ([M]⁺): 158.1302; found: 158.1302. **GC** (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 95 °C, 1 °C/min, 130 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t*_R = **11.16 min (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)**, *t*_R = 11.62 min (isomer), *t*_R = 12.26 min (isomer), *t*_R = 14.45 min (isomer), *t*_R = **15.63 min (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)**. *R*_f = 0.21 (SiO₂, diethyl ether / *n*-hexane 50:50, cerium molybdate).

a) The olefin was obtained as described in hydrogenation procedure **D**.

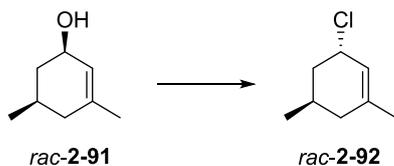
b) Assignment of ¹H NMR is uncertain.

cis-3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-ol (*rac*-2-91):^[118]

A solution of 3,5-dimethylcyclohex-2-enone *rac*-2-15 (5 g, 40.3 mmol, 1.0 eq.) in dry diethyl ether (10 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (764 mg, 20.1 mmol, 0.5 eq.) in dry diethyl ether (10 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and another 2 h under reflux. After dilution with diethyl ether (10 mL), the reaction was quenched with careful addition of water (1.6 mL), 14% aqueous NaOH (1.6 mL) and water (2.6 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, filtered through *Celite*® and extracted with diethyl ether (3×50 mL). The organic layer was washed with brine (25 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated to yield a yellow oil (*dr* = 95:5, 4.36 g, 34.5 mmol, 86%). The product was identified as *cis/trans* mixture by ¹H NMR. The characteristic signals were in agreement with the values reported in the literature.^[118]

C₈H₁₄O (126.2 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.98 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃CH), 1.67 (s, 3H, CH₃CH=C), 0.98 – 2.05 (complex, 6H, ring protons and OH), 4.21 – 4.31 (m, 1H, CHOH), 5.37 (s, 1H, HC=C) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 22.04 (CH₃CH), 23.29 (CH₃C=C), 28.36 (CHCH₃), 39.00 (CH₂CHOH), 41.56 (CH₂CH=C), 68.67 (CHOH), 125.58 (HC=C), 137.07 (C=C) ppm.

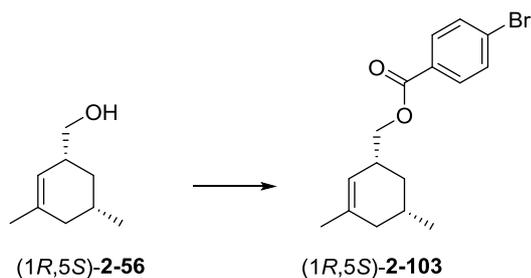
***trans*-3-Chloro-1,5-dimethylcyclohex-1-ene (*rac*-2-92):**^[118]

A solution of *N*-chlorosuccinimide (4.8 g, 34.9 mmol, 1.1. eq) in dry CH₂Cl₂ (160 mL) was treated dropwise with dimethyl sulfide (2.7 mL, 36.5 mmol, 1.2 eq.) at 0 °C. The mixture was cooled down to -20 °C and alcohol 2-91 (4 g, 31.7 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (16 mL) was added slowly. The solution was then stirred for 90 min at 0 °C and poured into a cold brine solution (160 mL). The product was extracted with diethyl ether (3×150 mL), washed with cold brine solution (2×150 mL) and dried (Na₂SO₄). After the removal of the solvent and the purification by distillation a colorless liquid was obtained (*dr* = 63:37, 2.3 g, 15.9 mmol, 50%). The diastereomeric ratio was analysed by ¹H NMR. The proton shifts were in agreement with the values reported in the literature.^[118]

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{Cl}$ (144.64 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 67:33 ratio of diastereomers, both isomers): δ = 0.99 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.3 Hz, CH₃CH), 1.00 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃CH), 1.39 – 2.25 (complex, 16H, ring protons and CH₃CH=C), 4.58 – 4.66 (m, 1H, CHCl), 4.71 (br s, 1H, CHCl), 5.47 (br s, 1H, HC=C), 5.55 – 5.62 (m, 1H, HC=C) ppm.

((1*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl 4-bromobenzoate ((1*R*,5*S*)-2-103):



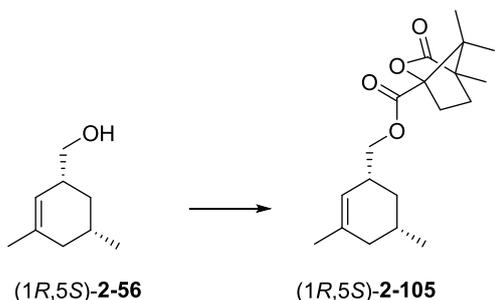
To a solution of alcohol (1*R*,5*S*)-2-56 (90% purity, *dr* = 95:5, 112 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq.), 4-bromobenzoyl chloride **2-102** (173 mg, 0.8 mmol, 1.1 eq.) and *N,N'*-dimethyl-4-aminopyridine (14.5 mg, 0.1 mmol, 0.2 eq.) in dry CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise triethylamine (100 μ L, 0.7 mmol, 1.0 eq.) at room temperature. The resulting mixture was diluted with water (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×15 mL). The combined organic layers were washed with water and then with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was adsorbed on silica gel by dissolving in ethyl acetate (10 mL), adding silica gel to the solution and carefully removing the solvent at the rotary evaporator. The resulting powder was subjected twice to column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether, first with 80:20 and then with a gradient *n*-pentane / diethyl ether 100:0 to 97:3) to yield a colorless oil (*dr* = 95:5, 143 mg, 0.4 mmol, 61%). The diastereomeric ratio was analysed by ¹H NMR.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$ (323.23 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.74 – 0.84 (m, 1H, CHHCHCH₂O), 0.92 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.4 Hz, CH₃CH), 1.46 – 1.59 (m, 1H, CHHC(CH₃)=C), 1.61 (br s, 3H, CH₃C=C), 1.62 – 1.72 (m, 1H, CHCH₃), 1.71 – 1.80 (m, 1H, CHHCHCH₂O), 1.84 – 1.93 (m, 1H, CHHC(CH₃)=C), 2.49 – 2.61 (m, 1H, CHCH₂O), 4.08 (d, 2H, ³*J*_{H,H} = 6.89 Hz, CH₂O), 5.30 (br s, 1H, CH=C), 7.55 – 7.62 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.87 – 7.94 (m, 2H, *H*_{Ar}) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 22.37 (CH₃CH), 23.75 (CH₃C=C), 29.03 (CHCH₃), 35.22 (CH₂CHCH₂O), 36.86 (CHCH₂O), 39.30 (CH₂C(CH₃)=C), 69.83 (CH₂O), 121.00 (C(CH₃)=CH), 128.08 (CBr or CCOOCH₂), 129.52 (CBr or CCOOCH₂), 131.26 (CH_{Ar}), 131.83 (CH_{Ar}), 136.58 (C(CH₃)=CH), 162.08 (COOCH₂) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *t*_R = 11.08 min, *m/z* (%) = 183 (8), 157 (5), 122 (100), 107 (45), 93 (19), 79 (11), 67 (12), 55 (4), 41 (7). ATR-

FTIR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3054w, 2927w, 1718m, 1591w, 1485w, 1456w, 1398w, 1377w, 1265s, 1174w, 115m, 1103m, 1069w, 1012m, 896w, 848w, 806w, 757w, 733s, 703s, 684w, 627w, 466w cm^{-1} . **HRMS** (ESI): calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}-\text{H}]^+$): 321.0485; found: 321.0485. R_f = 0.54 (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 97:3). $[\alpha]_D^{20}$ = +2.8 (c = 1.1, CHCl_3).

((1*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate ((1*R*,5*S*)-2-105):



To a solution of alcohol **(1*R*,5*S*)-2-56** (90% purity, *dr* = 95:5, 22 mg, 141 μmol , 1.0 eq.), (–)-camphanic acid chloride **2-104** (61 mg, 282 μmol , 2.0 eq.) and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (1.8 mg, 14 μmol , 10 mol%) in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added dropwise triethylamine (40 μL , 282 μmol , 2.0 eq.) at room temperature. The resulting solution was stirred overnight and then quenched with 1 M hydrochloric acid (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×5 mL). The combined organic layers were washed with water, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The white crude product was adsorbed on silica gel by dissolving in CH_2Cl_2 (8 mL), adding silica gel to the solution and carefully removing the solvent at the rotary evaporator. The resulting white powder was subjected to column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether, 80:20) to yield a colorless oil (*dr* = 95:5, 30 mg, 94 μmol , 67%). The diastereomeric ratio was analysed by ^1H NMR.

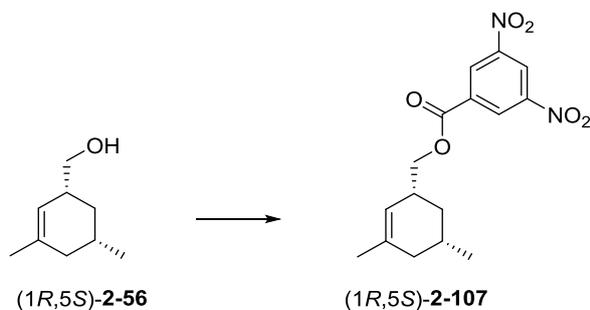
$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (320.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.79 – 0.92 (m, 1H, $\text{CHHCHCH}_2\text{O}$), 0.97 (d, 6H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.7 Hz, CH_3CH and CH_3CCH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.12 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{COO}$), 1.46 – 1.59 (m, 1H, $\text{CHHC}(\text{CH}_3)=\text{C}$), 1.65 (br s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.65 – 1.79 (m, 3H, $\text{CHHCHCH}_2\text{O}$ and $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 – 1.98 (m, 2H, $\text{CHHC}(\text{CH}_3)=\text{C}$ and CHCH_3), 2.04 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.6 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.4 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4.6 Hz, CHHCCOOCH_2), 2.43 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 10.7 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4.3 Hz, CHHCCOOCH_2), 2.48 – 2.60 (m, 1H, CHCH_2O), 4.02 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.5 Hz, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, CHHO), 4.18 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.7 Hz, CHHO), 5.23 (br s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$) ppm.^{a)} $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , *dr* = 95:5, major isomer): δ = 9.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{COO}$), 16.91 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22.33

a) Assignment uncertain.

(CH₃CH), 23.73 (CH₃C=), 28.96 (CHCH₃), 29.12 (CH₂C(CH₃)C(CH₃)₂), 30.82 (CH₂CCOOCH₂), 35.05 (CH₂CHCH₂O), 36.85 (CHCH₂O), 39.21 (CH₂C(CH₃)=C), 54.25 (C(CH₃)₂), 54.96 (C(CH₃)C(CH₃)₂), 69.96 (CH₂O), 91.44 (CCOOCH₂CH), 120.80 (C(CH₃)=CH), 136.84 (C(CH₃)=CH), 167.68 (COOCH₂), 178.40 (C(O)OC(CH₃)) ppm.^{a)} **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 11.91 min, *m/z* (%) = 152 (3), 139 (2), 122 (100), 107 (33), 93 (14), 83 (10), 67 (10), 55 (12), 41 (12). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2952w, 2926br, 1788s, 1751m, 1731m, 1452w, 1396w, 1377w, 1339w, 1314w, 1264m, 1228w, 1167m, 1126w, 1101s, 1060s, 1018w, 993w, 956w, 930m, 898w, 879w, 795w, 781w, 741w, 585w, 509w, 443w cm⁻¹. **HRMS** (ESI/MALDI): calc. for C₁₉H₃₂NO₄ ([M+NH₄]⁺): 338.2326; found: 338.2324. *R*_f = 0.6 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 80:20, KMnO₄). [α]_D²⁰ = -7.0 (*c* = 0.16, CHCl₃).

((1*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl 3,5-dinitrobenzoate ((1*R*,5*S*)-2-107):



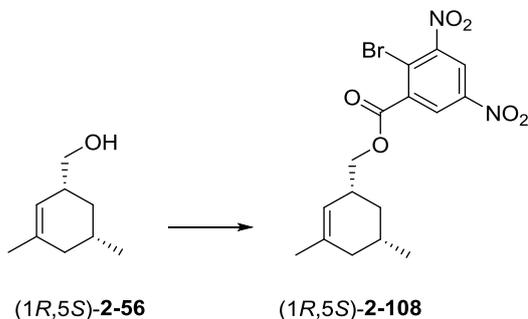
To a solution of alcohol (1*R*,5*S*)-2-56 (90% purity, *dr* = 95:5, 22 mg, 141 μ mol, 1.0 eq.), 3,5-dinitrobenzoyl chloride **2-106** (65 mg, 282 μ mol, 2.0 eq.) and *N,N'*-dimethyl-4-aminopyridine (1.8 mg, 14 μ mol, 10 mol%) in dry CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added dropwise triethylamine (40 μ L, 282 μ mol, 2.0 eq.) at room temperature. The resulting solution was stirred overnight and then quenched with 1 M hydrochloric acid (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 15 mL). The combined organic layers were washed with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The yellow crude product was adsorbed on silica gel by dissolving in ethyl acetate (10 mL), adding silica gel to the solution and carefully removing the solvent at the rotary evaporator. The resulting yellow powder was subjected twice to column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether, first with 80:20 and then with a gradient *n*-hexane / diethyl ether 100:0 over 95:5 to 90:10) to yield a yellow solid (*dr* = 95:5, 20 mg, 60 μ mol, 43%). The diastereomeric ratio was analysed by ¹H NMR.

Suitable crystals for X-ray analysis were obtained by dissolving a small amount of the title compound in a mixture of *n*-pentane (1 mL) and chloroform (0.5 mL) at 40 °C in a vial (4 mL) followed by slow evaporation of the solvent overnight at room temperature.

C₁₆H₁₈N₂O₆ (334.33 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 0.87 – 0.97 (m, 1H, CHHCHCH₂O), 1.01 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃CH), 1.57 – 1.68 (m, 1H, CHHC(CH₃)=C), 1.70 (br s, 3H, CH₃C=C), 1.72 – 1.80 (m, 1H, CHCH₃), 1.81 – 1.88 (m, 1H, CHHCHCH₂O), 1.93 – 2.02 (m, 1H, CHHC(CH₃)=C), 2.63 – 2.76 (m, 1H, CHCH₂O), 4.30 (d, 2H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₂O), 5.30 (br s, 1H, CH=C), 9.16 (d, 2H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, H_{Ar}), 9.23 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, H_{Ar}) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 22.32 (CH₃CH), 23.76 (CH₃C=C), 28.97 (CHCH₃), 35.15 (CH₂CHCH₂O), 36.78 (CHCH₂O), 39.23 (CH₂C(CH₃)=C), 71.38 (CH₂O), 120.23 (C(CH₃)=CH), 122.46 (CH_{Ar}), 129.58 (CH_{Ar}), 134.31 (CCOOCH₂), 137.38 (C(CH₃)=CH), 148.84 (CNO₂), 162.70 (COOCH₂) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 14.73 min, *m/z* (%) = 195 (4), 122 (100), 107 (47), 93 (19), 79 (14), 67 (21), 55 (7), 41 (10). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2957w, 2922m, 2856w, 1723m, 1546s, 1457m, 1343s, 1282s, 1165s, 1074m, 1024w, 968w, 920w, 807w, 722s cm⁻¹. **HRMS** (ESI): calc. for C₁₆H₁₈N₂NaO₆ ([M+Na]⁺): 357.1057; found: 357.1058. *R_f* = 0.82 (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 90:10). **M.p.**: 110 – 112 °C. [α]_D²⁰ = +3.0 (*c* = 0.18, CHCl₃).

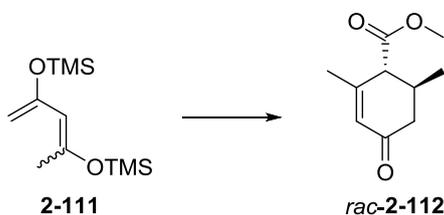
((1*R*,5*S*)-3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl 2-bromo-3,5-dinitrobenzoate ((1*R*,5*S*)-2-108):



A solution of alcohol **(1*R*,5*S*)-2-56** (90% purity, *dr* = 95:5, 89 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.), *N,N'*-dimethyl-4-aminopyridine (6.9 mg, 57 μmol, 10 mol%) and 2-bromo-3,5-dinitrobenzoic acid **2-77** (191 mg, 0.7 mmol, 1.2 eq.) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) was stirred 5 min at room temperature. After cooling to 0 °C *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (178 mg, 0.9 mmol, 1.5 eq.) was added and the resulting yellow solution stirred for 4.5 h at room temperature. Afterwards, the precipitating urea was filtered off and the solvent was removed. The yellow raw product was adsorbed on silica gel by dissolving in ethyl acetate (10 mL), adding silica gel to the solution and carefully removing the solvent at the rotary evaporator. The title compound was obtained by purification of the yellow powder by repeated column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether 99:1 to 95:5) to yield a yellow oily solid (*dr* = 95:5, 108 mg, 0.3 mmol, 45%). The diastereomeric ratio was analysed by ¹H NMR.

23.95 (CH₃), 93.49 (=CH₂), 93.50 (=CH₂), 107.22 (=CH), 108.68 (=CH), 150.81 (=C), 152.57 (=C), 152.79 (=C), 154.65 (=C) ppm.

Methyl *trans*-2,6-dimethyl-4-oxocyclohex-2-ene-1-carboxylate (*rac*-2-112):

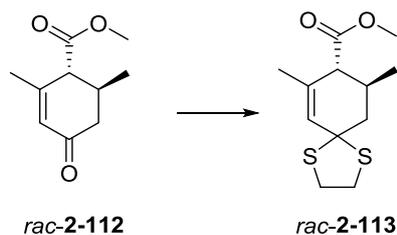


A solution of diene **2-111** (2.38 g, 9.7 mmol, 1.0 eq.), *trans*-methyl crotonate (98%, 1.6 mL, 14.6 mmol, 1.5 eq.) and dry *m*-xylene (3 mL) was heated at 180 °C in a sealed glass tube for 5 d. After cooling down to room temperature, 5% aqueous hydrochloric acid (10 mL) and THF (10 mL) were added and the mixture was stirred at 0 °C for another 2 h. The product was isolated by extraction with diethyl ether, drying (Na₂SO₄) and concentration. After column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 65:35) ester **2-112** was obtained as a yellow oil (*dr* = 80:20, 0.45 g, 2.5 mmol, 25%).^{a)} The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis. The spectral data matched the reported values.^[203]

C₁₀H₁₄O₃ (182.22 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 80:20, major isomer): δ = 1.07 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, CH₃CH), 1.94 (s, 3H, CH₃C=), 2.06 – 2.19 (m, 1H, CHH), 2.49 – 2.64 (m, 2H, CHH and CHCH₃), 3.00 – 3.06 (m, 1H, CHCOOCH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 5.96 (br s, 1H, HC=) ppm.
¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 80:20, major isomer): δ = 20.01 (CH₃CH), 22.87 (CH₃C=), 33.05 (CHCH₃), 43.21 (CH₂), 52.43 (COOCH₃), 54.51 (CHCOOCH₃), 128.31 (HC=), 155.79 (C=), 172.58 (COOCH₃), 198.10 (C(O)CH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 7.31 min, *m/z* (%) = 182 ([M]⁺, 6), 167 (1), 140 (43), 135 (2), 112 (100), 109 (4), 97 (32), 79 (12), 67 (10), 53 (12), 41 (12). **R_f** = 0.3 (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 65:35, KMnO₄).

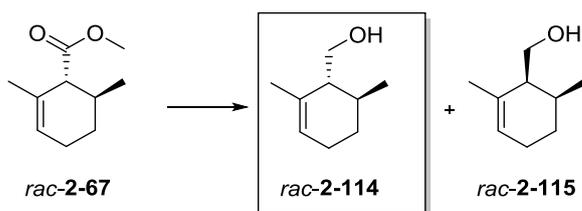
a) The reaction was repeated three times with the same diastereomeric ratio. In an additional run a *dr* = 50:50 was observed.

Methyl *trans*-7,9-dimethyl-1,4-dithiaspiro[4.5]dec-6-ene-8-carboxylate (*rac*-2-113):

To a solution of keto ester **2-112** (*dr* = 80:20, 806 mg, 4.4 mmol, 1.0 eq.) in dry CH₂Cl₂ (3.5 mL) at were added ethanedithiol (0.41 mL, 4.9 mmol, 1.1 eq.), boron trifluoride etherate (0.17 mL, 1.3 mmol, 0.3 eq.), and molecular sieves (3 Å, 250 mg) at 0 °C. After one hour at 0 °C the mixture was allowed to stand at room temperature for 5 days. After the mixture was filtered, poured into 10% aqueous NaOH (40 mL) at 0 °C and extracted with diethyl ether (3×50 mL). The organic layer was washed, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to yield thioketal **2-113** (*dr* = 80:20, 1.23 g, 4.7 mmol, 96%). The yellow oily product was used for the next step without purification. A small amount of **2-113** was subjected to column chromatography (SiO₂, chloroform) to obtain an analytical sample. The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis.

C₁₂H₁₈O₂S₂ (258.41 g·mol⁻¹):

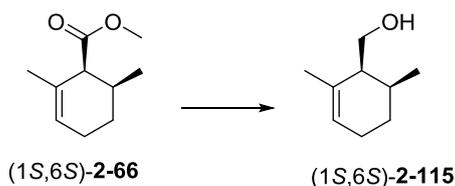
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 80:20, major isomer): δ = 1.00 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, CH₃CH), 1.63 (br s, 3H, CH₃C=), 1.83 (t, 1H, ²J_{H,H} = 13.3 Hz, CHH), 2.17 – 2.28 (m, 2H, CHCH₃ and CHH), 2.66 (d, 1H, ³J_{H,H} = 10.1 Hz, CHCOOCH₃), 3.33 – 3.42 (m, 4H, CH₂S), 3.71 (d, 3H, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, CH₃O), 5.73 (br s, 1H, HC=) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 80:20, major isomer): δ = 19.98 (CH₃CH), 21.17 (CH₃C=), 33.02 (CHCH₃), 39.97 (CH₂S), 40.27 (CH₂S), 48.26 (CH₂CH), 51.98 (COOCH₃), 54.62 (CHCOOCH₃), 64.92 (CS), 129.57 (HC=), 131.46 (C=), 174.39 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 9.64 min, *m/z* (%) = 258 ([M]⁺, 85), 230 (11), 196 (100), 183 (7), 171 (9), 165 (58), 152 (25), 139 (61), 119 (40), 105 (92), 91 (59), 77 (25), 61 (42), 45 (22). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2952w, 2924w, 2873w, 1731s, 1655w, 1432m, 1378w, 1351w, 1312w, 1274w, 1241w, 1216w, 1190m, 1145s, 1097w, 1079w, 1039w, 1028m, 1009m, 974w, 951w, 938w, 900w, 868w, 844m, 779w, 757w, 686w, 531w, 487w, 456w, 436w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₂H₁₈O₂S₂ ([M]⁺): 258.0743; found: 258.0742. **R_f** = 0.74 (SiO₂, chloroform, KMnO₄).

***trans*-(2,6-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol (*rac*-2-114):**

To a suspension of LiAlH_4 (0.9 g, 23.8 mmol, 2 eq.) in dry THF (120 mL) was added a solution of *trans*-ester **2-67** (*dr* = 80:20, 2.0 g, 11.9 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (12 mL) at 0° C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous Na_2SO_4 solution following by filtration through *Celite*®, extraction with diethyl ether (3×50 mL), drying (Na_2SO_4) and removal of the solvent. The resulting oil was a mixture of *trans*-alcohol *rac*-2-114 and *cis*-alcohol *rac*-2-115 (*dr* = 80:20, 1.2 g, 9.1 mmol, 76%). Repeated conduction of column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 85:15) furnished the two diastereomers *rac*-2-114 (*dr* = 90:10) and *rac*-2-115 (*dr* = 95:5) as separated fractions. The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ (140.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *dr* = 90:10, major isomer): δ = 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, CH_3CH), 1.21 – 1.35 (m, 2H, CHHCHCH_3 and OH), 1.64 – 1.73 (m, 1H, CHHCH_2OH), 1.71 (br s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 1.73 – 1.80 (m, 1H, CHCH_2OH), 1.86 – 2.05 (m, 3H, CHCH_3 and $\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.72 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4.1 Hz, CH_2OH), 5.61 (br s, 1H, HC=) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , *dr* = 90:10, major isomer): δ = 19.95 (CH_3CH), 22.32 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 23.37 ($\text{CH}_2\text{CH=C}$ or CH_2CHCH_3), 27.67 (CH_2CHCH_3 or $\text{CH}_2\text{CH=C}$), 28.98 (CHCH_3), 49.25 (CHCH_2OH), 62.67 (CH_2OH), 125.89 (HC=), 131.91 (C=) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_{R} = 5.85 min, m/z (%) = 140 ($[\text{M}]^+$, 11), 122 (23), 109 (100), 107 (69), 93 (30), 81 (29), 67 (85), 55 (19), 41 (21). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3330br, 2955m, 2915s, 2872m, 2840m, 1147m, 1376m, 1337w, 1203w, 1155w, 1044s, 1009s, 978w, 952w, 901w, 850w, 837w, 805s, 684w, 661w, 551w, 484w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ ($[\text{M}]^+$): 140.1196; found: 140.1197. R_{f} = 0.21 (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO_4).

((1*S*,6*S*)-2,6-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol ((1*S*,6*S*)-2-115):

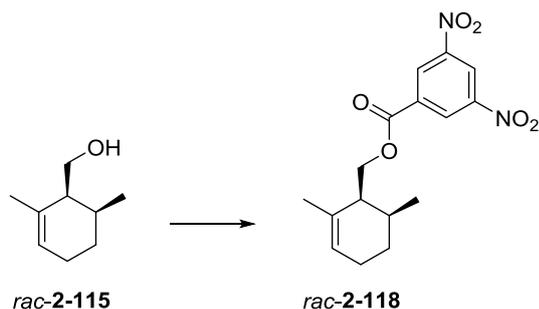
A sample of (1*S*,6*S*)-2-115 was synthesized by reduction of ester (1*S*,6*S*)-2-66 (93% purity, >99% *ee*, *dr* = 95:5, 97 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (5 mL) with LiAlH_4 (1 M, 1.9 mL,

3.4 eq.) as described for compound **2-56**. After the purification a colorless oil (93% purity, 70 mg, 0.5 mmol, 86%) was obtained. The content of (1*S*,6*S*)-**2-115** was 93% (>99% *ee*, *dr* = 95:5). The enantiomeric excess and diastereomeric ratio were determined by chiral GC analysis (derivatized as methyl ether).

C₉H₁₆O (140.23 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 93% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 1.05 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.13 (br s, 1H, OH), 1.54 – 1.57 (m, 2H, CH₂CHCH₃) 1.74 (br s, 3H, CH₃C=), 1.78 – 1.90 (m, 1H, CHCH₃), 1.97 – 2.09 (m, 3H, CH₂CH= and CHCH₂OH), 3.73 (d, 2H, ³*J*_{H,H} = 4.5 Hz, CH₂OH), 5.61 (br s, 1H, HC=) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 93% purity, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 18.66 (CH₃CH), 22.53 (CH₃C=), 25.31 (CH₂CH=), 27.56 (CH₂CHCH₃), 31.40 (CHCH₃), 46.28 (CHCH₂OH), 60.94 (CH₂OH), 125.61 (HC=), 133.06 (C=) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.94 min, *m/z* (%) = 140 ([M]⁺, 11), 122 (31), 109 (100), 107 (70), 93 (37), 81 (30), 67 (79), 55 (23), 41 (23). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3332br, 2954m, 2916s, 2872m, 1738s, 1450m, 1376s, 1229m, 1217m, 1206m, 1088w, 1061w, 1021s, 974w, 903w, 858w, 801w, 528w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₀H₁₆O ([M]⁺): 140.1196; found: 140.1195. **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 82 °C, 10 °C/min, 180 °C, 15 min): *t*_R = 11.90 min ((1*S**,6*R**)-mono), *t*_R = 12.87 min ((1*R**,6*S**)-mono), *t*_R = **14.40 min** ((1*S*,6*S*)-mono), *t*_R = 15.86 min ((1*R*,6*R*)-mono), derivatized as methyl ether. *R*_f = 0.23 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 85:15, KMnO₄). [α]_D²⁰ = -173.0 (*c* = 0.2, CHCl₃).

***cis*-(2,6-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl 3,5-dinitrobenzoate (*rac*-**2-118**):**



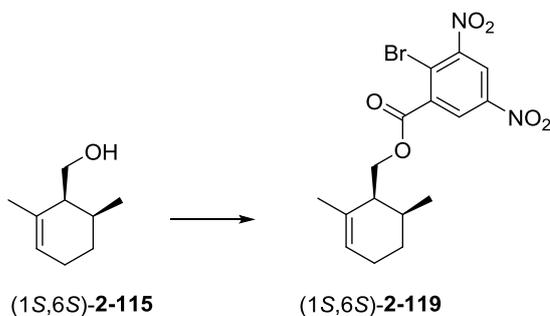
To a solution of the alcohol *rac*-**2-115** (*dr* = 95:5, 24 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), 3,5-dinitrobenzoyl chloride (80.5 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq.) and *N,N'*-dimethyl-4-aminopyridine (2.1 mg, 17 μmol, 0.1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise triethylamine (48 μL, 0.34 mmol, 2 eq.) at room temperature. The resulting solution was stirred overnight and then quenched with 1 M hydrochloric acid (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were washed with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The yellow crude product was adsorbed on silica gel by dissolving in ethyl acetate (10 mL), adding silica gel to the solution and carefully removing the

solvent at the rotary evaporator. The resulting yellow oily residue was subjected twice to column chromatography (SiO₂, *n*-hexane / diethyl ether, first with 80:20 and then with a gradient *n*-hexane / diethyl ether 100:0 over 99:2 to 95:5) to yield a yellowish oil (*dr* = 95:5, 35 mg, 0.11 mmol, 61%). The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis.

C₁₆H₁₈N₂O₆ (334.33 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 1.08 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, CH₃CH), 1.40 – 1.52 (m, 1H, CHHCH=C), 1.56 – 1.66 (m, 1H, CHHCH=C), 1.80 (br s, 3H, CH₃C=C), 1.92 – 2.04 (m, 1H, CHCH₃), 2.06 – 2.15 (m, 2H, CH₂CHCH₃), 2.34 – 2.41 (m, 1H, CHCH₂O), 4.46 – 4.57 (m, 2H, CH₂O), 5.58 (br s, 1H, CH=C), 9.13 (d, 2H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, H_{Ar}), 9.23 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, H_{Ar}) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 95:5, major isomer): δ = 18.70 (CH₃), 22.67 (CH₃C=), 25.10 (CH₂CH=C), 26.81 (CH₂CHCH₃), 31.20 (CHCH₃), 43.28 (CHCH₂OH), 65.67 (CH₂O), 122.44 (CH_{Ar}), 125.23 (C(CH₃)=CH), 129.49 (CH_{Ar}), 132.25 (C(CH₃)=CH or CCOOCH₂), 134.33 (C(CH₃)=CH or CCOOCH₂), 148.87 (CNO₂), 162.57 (COOCH₂) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 15.40 min, *m/z* (%) = 195 (9), 122 (90), 107 (100), 93 (53), 79 (24), 67 (28), 55 (11), 41 (17). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3098w, 2938w, 2872w, 1718m, 1626w, 1543s, 1454w, 1348m, 1279m, 1171w, 1079w, 1011w, 960w, 927w, 832w, 770w, 722m, 672w, 521w cm⁻¹. **R_f** = 0.22 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 95:5).

((1*S*,6*S*)-2,6-Dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl 2-bromo-3,5-dinitrobenzoate ((1*S*,6*S*)-2-119):



A solution of the alcohol (1*S*,6*S*)-2-115 (93% purity, >99% *ee*, *dr* = 95:5, 80 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.), *N,N'*-dimethyl-4-aminopyridine (7 mg, 57 μmol, 0.1 eq.) and 2-bromo-3,5-dinitrobenzoic acid (191 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) in dry CH₂Cl₂ (2.0 mL) was stirred 5 min at room temperature. After cooling to 0 °C, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (178 mg, 0.86 mmol, 1.6 eq.) was added and the resulting yellow solution was stirred overnight at room temperature. Afterwards, the precipitating urea was filtered off and the solvent was removed. To the remaining residue, CH₂Cl₂ (5.0 mL) was added and a second filtration was conducted to remove additional precipitating urea. The yellow crude product was adsorbed on silica gel by dissolving in ethyl acetate (10 mL), adding silica gel to the solution and carefully removing the solvent at the rotary evaporator. The title compound was purified twice by column chromatography (SiO₂,

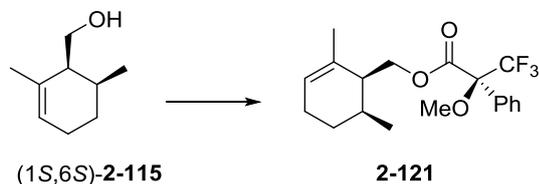
n-hexane / diethyl ether 95:5) to yield a yellow compound (*dr* = 95:5, 115 mg, 0.28 mmol, 53%). The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis.

Suitable crystals for X-ray analysis were obtained by dissolving a small amount of the title compound in a mixture of *n*-pentane (1.0 mL) and diethyl ether (0.25 mL) at 40 °C in a vial (4 mL) followed by slow evaporation of the solvent at room temperature.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_6$ (413.22 g·mol $^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *dr* = 95:5, major isomer): δ = 1.0 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.35 – 1.47 (m, 1H, CHHCHCH_3), 1.53 – 1.60 (m, 1H, CHHCHCH_3), 1.79 (br s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.89 – 2.02 (m, 1H, CHCH_3), 2.02 – 2.12 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.31 – 2.38 (m, 1H, CHCH_2O), 4.45 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.4$ Hz, CHHO), 4.56 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, CHHO), 5.58 (br s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 8.58 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, H_{Ar}), 8.66 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , *dr* = 95:5, major isomer): δ = 18.54 (CH_3CH), 22.66 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 25.04 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 26.86 (CH_2CHCH_3), 31.12 (CHCH_3), 43.24 (CHCH_2O), 66.02 (CH_2OH), 120.53 (CBr), 121.36 (CH_{Ar}), 125.37 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 127.15 (CH_{Ar}), 132.23 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 137.64 (CCOO), 146.65 (CNO $_2$), 154.32 (CNO $_2$), 163.22 (C=O) ppm. **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3115w, 3088w, 2954w, 2928w, 2871w, 2834w, 1738s, 1609w, 1579w, 1535s, 1478w, 1434w, 1368w, 1344s, 1299m, 1256s, 1172m, 1110w, 1082w, 1061w, 1040m, 1018w, 962w, 938w, 902w, 856w, 829w, 802w, 783 w, 764 w, 740m, 722w, 672w, 625w, 609w, 522w, 487w, 460w, 440w cm^{-1} . **HRMS** (ESI/MALDI): calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{NaO}_6$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 435.0162; found: 435.0161. R_f = 0.22 (SiO_2 , *n*-hexane / diethyl ether 95:5). **M.p.**: 115 – 116 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.0$ ($c = 0.2$, CHCl_3).

((1*S*,6*S*)-2,6-dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl (2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (2-121):



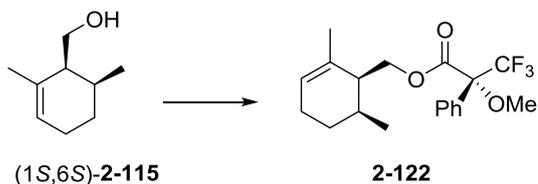
To a solution of the alcohol (1*S*,6*S*)-**2-115** (93% purity, >99% *ee*, *dr* = 95:5, 15 mg, 100 μmol , 1.0 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added dry pyridine (25 μL) and (*R*)-(-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (30 μL , 161 μmol , 1.6 eq.). After stirring for 2 h at room temperature the reaction was controlled by TLC. Diethyl ether (3 mL) and water (1 mL) were added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 \times 3 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and the solvent was removed. The desired product was obtained by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 80:20)

as colorless oil ($dr = 95:5$, 10 mg, 28 μmol , 28%). The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$ (356.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $dr = 95:5$, major isomer): $\delta = 0.87$ (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.21 – 1.33 (m, 1H, CHHCHCH_3), 1.35 – 1.39 (m, 1H, CHHCHCH_3), 1.70 (br s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.83 – 1.86 (m, 1H, CHCH_3), 1.92 – 1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.15 – 2.22 (m, 1H, CHCH_2O), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 4.33 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.6$ Hz, CHHO), 4.38 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, CHHO), 5.49 (br s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.35 – 7.43 (m, 3H, H_{Ar}), 7.49 – 7.55 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

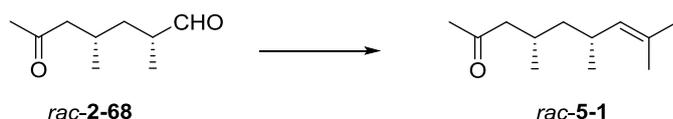
((1*S*,6*S*)-2,6-dimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl (2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (2-122):



Following the procedure described above for the synthesis of the mosher ester **2-121**, a solution of the alcohol (1*S*,6*S*)-**2-115** (93% purity, >99% *ee*, $dr = 95:5$, 15 mg, 100 μmol , 1.0 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was treated with dry pyridine (25 μL) and (*S*)-(-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (30 μL , 161 μmol , 1.6 eq.). The usual work up and purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 80:20) yielded a colorless oil ($dr = 95:5$, 11 mg, 31 μmol , 31%). The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$ (356.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

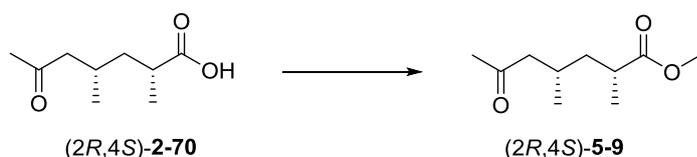
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $dr = 95:5$, major isomer): $\delta = 0.89$ (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.22 – 1.35 (m, 1H, CHHCHCH_3), 1.37 – 1.46 (m, 1H, CHHCHCH_3), 1.68 (br s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.78 – 1.86 (m, 1H, CHCH_3), 1.86 – 1.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.17 – 2.23 (m, 1H, CHCH_2O), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.4$ Hz, CHHO), 4.44 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CHHO), 5.41 (br s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.36 – 7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48 – 7.55 (m, 2H, H_{Ar}) ppm.

syn-4,6,8-Trimethylnon-7-en-2-one (rac-5-1):

To a suspension of $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_3)_2\text{I}$ (1.7 g, 3.7 mmol, 2.92 eq.) in dry benzene (17 mL) *tert*-AmOK (1.7 M, 1.88 mL, 3.2 mmol, 2.5 eq.) in toluene was added dropwise at room temperature. The red solution was stirred for 30 min at room temperature and then added *via* syringe at 0 °C to a solution of racemic ketoaldehyde **2-68** (*dr* = 81:19, 200 mg, 1.3 mmol, 1.9 eq.) in dry benzene (2.2 mL). The reaction mixture was stirred for 1 min at 0 °C and then quenched with addition of saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL). Extraction with diethyl ether (3×25 mL), drying (Na_2SO_4) and concentration afforded the title compound after purification by column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 / *n*-pentane 95:5) as yellowish oil (*dr* = 67:33, 47 mg, 0.3 mmol, 20%). The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ (182.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *dr* = 67:33, major isomer): δ = 0.86 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})$), 0.88 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHCH}=\text{C}$), 1.04 – 1.21 (m, 2H, CHCH_2CH), 1.61 (d, 3H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, CH_3), 1.68 (d, 3H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, CH_3), 1.89 – 2.03 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.11 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 2.20 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $\text{CHHC}(\text{O})$), 2.31 – 2.45 (m, 2H, $\text{CHHC}(\text{O})$ and $\text{CHCH}=\text{C}$), 4.80 – 4.89 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , *dr* = 67:33, major isomer): δ = 18.04 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$), 19.33 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})$), 22.02 ($\text{CH}_3\text{CHCH}=\text{C}$), 25.96 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$), 27.61 ($\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})$), 30.16 ($\text{CHCH}=\text{C}$), 30.46 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 45.25 ($\text{CH}_2\text{CHCH}=\text{C}$), 52.10 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 130.22 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$), 131.09 ($\text{CH}=\text{C}$), 209.30 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 6.29$ min, m/z (%) = 182 ($[\text{M}]^+$, 2), 164 (5), 149 (2), 126 (3), 124 (36), 109 (100), 85 (20), 83 (95), 67 (20), 43 (73), 41 (33). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2956\text{m}, 2924\text{m}, 2879\text{m}, 2256\text{w}, 2201\text{w}, 2158\text{w}, 1984\text{w}, 1714\text{s}, 1452\text{m}, 1378\text{m}, 1358\text{m}, 1290\text{w}, 1244\text{w}, 1229\text{w}, 1166\text{m}, 1111\text{w}, 1069\text{w}, 985\text{w}, 959\text{w}, 916\text{m}, 838\text{m}, 733\text{s}, 648\text{w}, 606\text{w}, 548\text{w}, 529\text{w}, 475\text{w}, 424\text{w}$ cm^{-1} . **HRMS** (ED): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ ($[\text{M}]^+$): 182.1666; found: 182.1665. $R_{\text{f}} = 0.51$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 / *n*-pentane 95:5, KMnO_4).

Methyl (2R,4S)-2,4-dimethyl-6-oxoheptanoate ((2R,4S)-5-9):

A solution of trimethylsilyldiazomethane in diethyl ether (2.0 M, 0.2 mL, 0.4 mmol, 1.3 eq.) was added slowly to a solution of 2,4-dimethyl-6-oxoheptanoic acid (**(2R,4S)-2-70**) (87% *ee*, *dr* =

88:12, 53 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq.) in dry MeOH (0.6 mL) and dry benzene (2.4 mL). After stirring 5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with the addition of diethyl ether (2 mL) and 10% aqueous HOAc (1 mL) and was extracted with diethyl ether (3×5 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na₂CO₃ solution, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 70:30) to give the title compound as yellowish oil (92% purity, 87% *ee*, *dr* = 88:12, 49 mg, 0.2 mmol, 77%). The enantiomeric excess was analysed by GC. The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR. The same procedure was repeated with *rac*-**2-70** to obtain a racemic sample of **5-9**.^{a)}

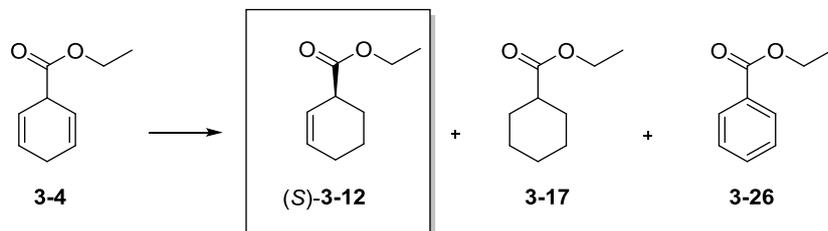
C₁₀H₁₈O₃ (186.25 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *dr* = 88:12, major isomer): δ = 0.92 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃CH), 1.15 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃CHCOOCH₃), 1.16 – 1.28 (m, 1H, CHHCHCOOCH₃), 1.63 – 1.72 (m, 1H, CHHCHCOOCH₃), 1.93 – 2.06 (m, 1H, CHCH₂C(O)CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.25 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 16.0 Hz, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, CHHC(O)CH₃), 2.37 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 16.0 Hz, ³J_{H,H} = 5.6 Hz, CHHC(O)CH₃), 2.46 – 2.58 (m, 1H, CHCOOCH₃), 3.68 (s, 3H, COOCH₃) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, *dr* = 88:12, major isomer): δ = 18.11 (CH₃CHCOOCH₃), 19.87 (CH₃CHCH₂C(O)CH₃), 27.52 (CHCH₂C(O)CH₃), 30.43 (CH₃C(O)), 37.40 (CHCOOCH₃), 41.23 (CH₂CHCOOCH₃), 51.35 (CH₂C(O)CH₃), 51.75 (COOCH₃), 177.19 (COOCH₃), 208.57 (C(O)CH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t_R* = 6.52 min, *m/z* (%) = 155 (4), 143 (1), 129 (50), 112 (5), 101 (20), 88 (48), 83 (21), 69 (46), 43 (100), 41 (21). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2956w, 2933w, 2876w, 1734s, 1713s, 1459w, 1437w, 1372m, 1195m, 1169s, 1144m, 1125m, 1091s, 1048m, 985w, 951w, 880w, 845w, 761w, 604w, 539w, 416w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₀H₁₈O₃ ([M]⁺): 186.1251; found: 186.1252. **GC** (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 105 °C, 10 min, 1 °C/min, 140 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t_R* = **9.38 min (4S,6R and 4S*,6S*)**, *t_R* = 9.52 min (4R,6S), *t_R* = 10.20 min (4R*,6R*). *R_f* = 0.40 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 70:30, cerium molybdate). [α]_D²⁰ = -8.0 (*c* = 0.1, CHCl₃).

a) **GC** (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 105 °C, 10 min, 1 °C/min, 140 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t_R* = **9.38 min (4S,6R and 4S*,6S*)**, *t_R* = **9.52 min (4R,6S)**, *t_R* = 10.18 min (4R*,6R*).

8.3 Experimental for chapter 3

Ethyl (*S*)-cyclohex-2-ene-1-carboxylate ((*S*)-**3-12**):



According to the hydrogenation procedure **A**, ethyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-4** (27.4 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.8 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L2**]BAR_F (2.81 mg, 2 μmol, 1 mol%) at room temperature under 10 bar hydrogen pressure for 5 h.^{a)} The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of ethyl cyclohexanecarboxylate **3-17** (27.3%), ethyl cyclohexenecarboxylate **3-12** (56.1%), cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-4** (7.3%) and ethyl benzoate **3-26** (9.1%) was formed. The content of (*S*)-**3-12** was 48.5% (73% *ee*). The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^[204]

For determination of the absolute configuration a derivatization of the ester (*S*)-**3-12** to the corresponding alcohol (*S*)-**3-13** was carried out: The sample of (*S*)-**3-12** obtained as described above was diluted in dry THF (0.2 mL) and was treated with LiAlH₄ in THF (1 M, 0.3 mL, 0.3 mmol, 1.7 eq.) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature the reaction mixture was quenched with saturated Na₂SO₄ solution, following by filtration through *Celite*®, extraction with diethyl ether (3×0.5 mL), drying (Na₂SO₄) and removal of the solvent. The solution was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of cyclohexylmethanol (26.1%), cyclohex-2-en-1-ylmethanol **3-13** (51.3%), cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol **3-6** (9.3%), phenylmethanol (8.1%) and impurities (5.2%) was formed. The content of (*S*)-**3-13** was 43.9% (71% *ee*).^{b)}

C₉H₁₄O₂ (154.21 g·mol⁻¹):

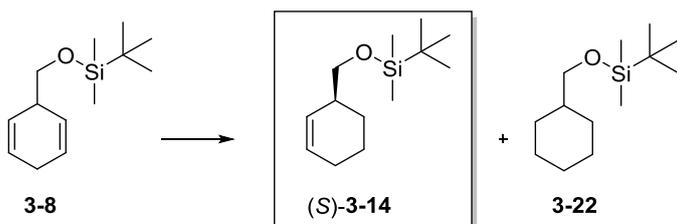
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 44% purity): δ = 1.25 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.53 – 1.61 (m, 1H, *H*-8), 1.71 – 1.78 (m, 2H, CH₂), 1.80 – 1.94 (m, 2H, CH₂), 1.98 – 2.06 (m, 2H, CH₂), 3.05 – 3.14 (m, 1H, CHCOOCH₂CH₃), 4.11 (q, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.70 – 5.78 (m, 1H, CH=CH), 5.80 – 5.91 (m, 1H, CH=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 44% purity): δ = 14.2 (CH₃), 20.8 (CH₂), 24.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 41.2 (CH), 60.5 (OCH₂),

a) Reaction parameters were adapted from the literature.^[132]

b) GC (*Brechbühler SE54* β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 112 °C, 1.0 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): *t_R* = 3.22 min (di), *t_R* = 3.61 min ((*R*)-mono), *t_R* = **3.69 min** ((*S*)-mono), *t_R* = 3.85 min (e), *t_R* = 5.09 min (ar). [*α*]_D²⁰ = -4.1 (*c* = 1.70, CHCl₃).

124.4 (CH=CH), 129.6 (CH=CH), 174.6 (COO) ppm.^{a)} **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_R = 5.39$ min, m/z (%) = 108 (32), 81 (100), 80 (66), 79 (48), 77 (11). **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 90 °C, 1 °C/min, 95 °C, 180 °C, 10 min): $t_R = 18.73$ min (di), $t_R = 22.61$ min ((*R*)-mono), $t_R = 22.84$ min ((*S*)-mono), $t_R = 25.13$ min (e), $t_R = 28.52$ min (ar). $[\alpha]_D^{20} = -41.9$ ($c = 0.94$, CHCl₃).

***tert*-Butyl[(*S*)-cyclohex-2-en-1-ylmethoxy]dimethylsilane ((*S*)-3-14):**



According to the hydrogenation procedure **A**, *tert*-butyl(cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)dimethylsilane **3-8** (25.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.1 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L8**]BAR_F (1.84 mg, 1 μ mol, 1 mol%) at -65 °C under 2 bar hydrogen pressure for 62 min. The reaction was repeated two times.^{b)} The combined mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *tert*-butyl(cyclohexylmethoxy)dimethylsilane **3-22** (52.5%), *tert*-butyl(cyclohex-2-en-1-ylmethoxy)dimethylsilane **3-14** (30.4%) and *tert*-butyl(cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)dimethylsilane **3-8** (17.1%) was formed. The content of (*S*)-**3-14** was 20.7% (36% *ee*).

For determination of the absolute configuration a derivatization of the silyl ether (*S*)-**3-14** to the corresponding alcohol (*S*)-**3-13** was carried out: The sample of (*S*)-**3-14** obtained as described above was diluted in dry THF (1.0 mL) and was treated with TBAF in THF (1 M, 0.6 mL, 0.6 mmol, 5.5 eq.) at 0 °C. After stirring for 30 min at 0 °C the reaction mixture was allowed to reach room temperature overnight. Afterwards diethyl ether (3 mL) and brine (3 mL) were added and the product mixture was extracted with diethyl ether (3 \times 1 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of cyclohexylmethanol (57.1%), cyclohex-2-en-1-ylmethanol **3-13** (27.4%) and cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol **3-6** (15.5%) was formed. The content of (*S*)-**3-13** was 18.9% (38% *ee*, 65.0 mg, 0.1 mmol, 33%).^{c)}

a) ¹H and ¹³C NMR spectra were adopted as is stands in Davide Panighetti's thesis.^[Fehler! Textmarke nicht definiert.]

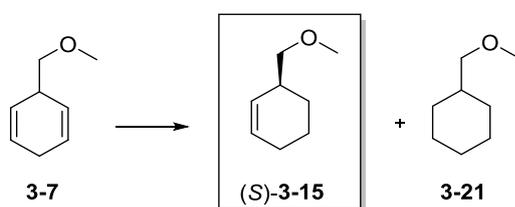
b) The reaction time varied between 52 min and 1 h 13 min.

c) **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 112 °C, 1.0 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): $t_R = 3.19$ min (di), $t_R = 3.62$ min ((*R*)-mono), $t_R = 3.72$ min ((*S*)-mono), $t_R = 3.84$ min (e).

C₁₃H₂₆OSi (226.44 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.19 – 1.33 (m, 1H, CHH), 1.39 – 1.56 (m, 1H, CHH), 1.61 – 1.79 (m, 2H, CHH, CHH), 1.87 – 2.02 (m, 2H, CH₂), 2.14 – 2.29 (m, 1H, CHCH₂OSi), 3.34 – 3.49 (m, 2H, CH₂OSi), 5.51 – 5.61 (m, 1H, CH=CH), 5.65 – 5.74 (m, 1H, CH=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = -5.31 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.38 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 20.86 (CH₂), 25.51 (CH₂), 25.66 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 25.96 (CH₂), 38.29 (CH), 67.34 (OCH₂), 128.37 (CH=CH), 128.43 (CH=CH) ppm.^{a)} GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 7.01 min, m/z (%) = 211 (1), 169 (55), 89 (23), 75 (100), 73 (33). ATR-FTIR (neat): ν̃ = 2928m, 2856m, 1471w, 1252m, 1107m, 1080m, 883s, 772s, 666w cm⁻¹. HRMS (ED): calc. for C₁₂H₂₃OSi ([M-CH₃]⁺): 211.1513; found: 211.1515. GC (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 88 °C, 0.25 °C/min, 93 °C, 10 °C/min 180 °C, 10 min): t_R = 19.54 min (di), t_R = **20.73 min** ((S)-mono), t_R = 21.03 min ((R)-mono), t_R = 21.37 min (e). R_f = 0.35 (SiO₂, n-pentane / diethyl ether 99.9:0.1). [α]_D²⁰ = -4.9 (c = 1.2, CHCl₃).

(S)-3-(Methoxymethyl)cyclohex-1-ene ((S)-3-15):



A solution of the alcohol (*S*)-**3-13**^{b)} (19% purity, 38% *ee*, 65.0 mg, 0.11 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 92.4 mg, 2.3 mmol, 20.9 eq.) in dry THF (1.0 mL) was stirred for 15 min at room temperature. Methyl iodide (55 μL, 0.9 mmol, 8.2 eq.) was added and stirring was continued for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×1 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of (methoxymethyl)cyclohexane **3-21** (48.1%), 3-(methoxymethyl)cyclohex-1-ene **3-15** (27.2%), 3-(methoxymethyl)cyclohexa-1,4-diene **3-7** (8.7%) and impurities (16.0%) was formed. The content of (*S*)-**3-15** was 17.2% (26% *ee*). The spectroscopic data were in agreement with the reported data.^[205]

a) ¹H, ¹³C NMR, IR and HRMS spectra were adopted as is stands in Davide Panighetti's thesis.^[132]

b) A sample of the alcohol (*S*)-**3-13** was obtained during the determination of the absolute configuration of the silyl ether (*S*)-**3-14**.

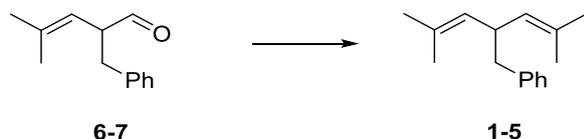
C₈H₁₄O (126.20 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 – 1.43 (m, 1H, CHH), 1.50 – 1.60 (m, 1H, CHH), 1.73 – 1.79 (m, 1H, CHH), 1.78 – 1.85 (m, 1H, CHH), 1.85 – 1.99 (m, 2H, CH₂), 2.16 – 2.34 (m, 1H, CH), 3.30 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, CH₂O), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 5.46 – 5.56 (m, 1H, CH=CH), 5.71 – 5.80 (m, 1H, CH=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 35.8 (CH), 59.0 (OCH₃), 77.5 (CH₂O), 128.3 (CH=CH), 128.6 (CH=CH) ppm.^{a)} GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 4.57 min, m/z (%) = 94 (83), 81 (86), 80 (51), 79 (100), 77 (16), 53 (16), 45 (98), 41 (25). GC (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 68 °C, 8 min, 1 °C/min, 80 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_R = 7.80 min (di), t_R = **9.51 min** ((S)-mono), t_R = 9.67 min ((R)-mono), t_R = 10.87 min (e). [α]_D²⁰ = -2.0 (c = 1.1, CHCl₃).

a) ¹H and ¹³C NMR spectra were adopted as is stands in Davide Panighetti's thesis.^[132]

8.4 Experimental for chapter 6

[4-Methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent-3-en-1-yl]benzene (**1-5**):^[55]

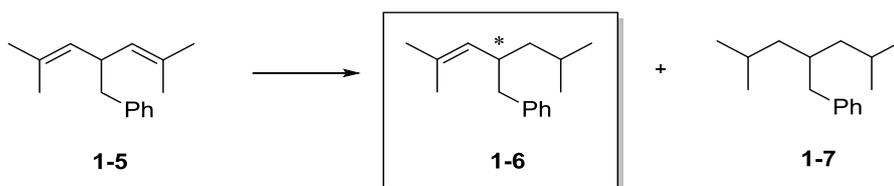


To a suspension of $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_3)_2\text{I}$ (4.58 g, 10.6 mmol, 1.5 eq.) in dry THF (50 mL), *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 5.5 mL, 8.8 mmol, 1.25 eq.) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The orange solution was stirred for 10 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, then warmed up to room temperature and stirred for additional 35 min. After cooling down again to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of aldehyde **6-7** (1.33 g, 7.1 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (18 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and then allowed to warm up to room temperature and stirred for another 2 h. After addition of saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and filtration through a plug of silica gel saturated aqueous NH_4Cl solution (60 mL) was added. Extraction with diethyl ether ($3 \times 50\text{ mL}$), drying (Na_2SO_4) and concentration yielded the title compound after purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane) as a colorless oil (1.40 g, 6.5 mmol, 93%).^{a)}

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}$ ($214.35\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (d, 6H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2\text{ Hz}$, CH_3), 1.65 (d, 6H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2\text{ Hz}$, CH_3), 2.56 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2\text{ Hz}$, CH_2Ar), 3.32 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 16.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2\text{ Hz}$, CH), 4.97 – 5.03 (m, 2H, =CH), 7.09 – 7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19 – 7.25 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.00$ (CH_3), 25.91 (CH_3), 40.10 (CH), 43.15 (CH_2Ar), 125.61 (C_{Ar}), 127.91 (C_{Ar}), 127.94 (=CH), 129.56 (C_{Ar}), 130.83 (CH=), 140.81 (C_{Ar}) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 7.61\text{ min}$, m/z (%) = 123 (100), 107 (3), 91 (17), 81 (55), 67 (9), 43 (13), 41 (4). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 3027\text{w}$, 2968w, 2913m, 2853w, 1494w, 1452m, 1441m, 1376w, 1073w, 1031w, 984w, 851m, 825w, 789w, 747s, 697s, 612w, 562w, 538w, 484w, 467w, 454w cm^{-1} . **HRMS** (ESI/MALDI): calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 232.2060; found: 232.2061. **GC** (*Brechbühler* β -cyclodextrin DMeTButSil (OV1701), (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 50 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 120 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 160 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 62.35\text{ min}$. $R_{\text{f}} = 0.87$ (SiO_2 , *n*-pentane).

a) Experiment was performed by Eileen Jackson.^[55] In the herein performed repetition product **1-5** was isolated with 26% yield.

(+)-[4-Methyl-2-(2-methylpropyl)pent-3-en-1-yl]benzene ((+)-1-6):^[55]

According to the hydrogenation procedure **A**, [4-methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent-3-en-1-yl]benzene **1-5** (22 mg, 103 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.9 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L20**]BAr_F (1.75 mg, 1 μmol , 1 mol%) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ under 2 bar hydrogen pressure for 3 h. The mixture was obtained as colorless oil and analysed directly by GC without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of monohydrogenation product **1-6** (98.0%, 94% *ee*) and dihydrogenation product **1-7** (2.0%) was formed with >99% conversion. The optical rotation (+) was also measured with this mixture.^{a)}

For characterization by NMR, IR and HRMS of the title compound, [4-methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent-3-en-1-yl]benzene **1-5** (20 mg, 93.4 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated according to the hydrogenation procedure **A** in dry dichloromethane (0.9 mL) with catalyst [Ir(COD)(*R*)-**L3**]BAr_F (1.49 mg, 0.9 μmol , 1 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 34 min. The procedure was repeated four times. The combined resulting mixtures were worked up as described in the hydrogenation procedure **A**. According to the ¹H NMR analysis **1-6** was synthesized with 94% purity.

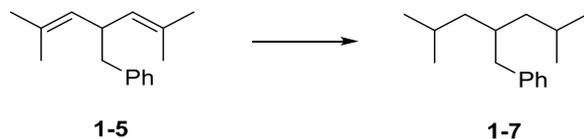
C₁₆H₂₄ (216.37 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 94% purity): δ = 0.72 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃CH), 0.79 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, CH₃CH), 1.04 – 1.14 (m, 2H, CH₂CH(CH₃)₃), 1.25 (d, 3H, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, (CH₃)₂C=), 1.40 – 1.52 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.56 (d, 3H, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, (CH₃)₂C=), 2.29 – 2.40 (m, 1H, CHHAr), 2.41 – 2.56 (m, 2H, CHCH₂Ar and CHHAr), 4.75 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, HC=), 7.0 – 7.11 (m, 3H, H_{Ar}), 7.11 – 7.22 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 94% purity): δ = 17.96 ((CH₃)₂C=CH), 22.06 ((CH₃)₂CH), 23.87 ((CH₃)₂CH), 25.80 ((CH₃)₂C=CH or CH(CH₃)₂), 25.90 ((CH₃)₂C=CH or CH(CH₃)₂), 38.19 (CHCH=), 43.03 (CH₂C_{Ar}), 45.13 (CH₂CH(CH₃)₂), 125.54 (C_{Ar}), 127.95 (C_{Ar}), 129.36 (=CH), 129.49 (C_{Ar}), 131.30 (CH=), 141.36 (C_{Ar}) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_{R} = 7.45 min, m/z (%) = 216 ([M]⁺, 2), 159 (2), 143 (2), 125 (88), 109 (4), 91 (28), 83 (20), 69 (100), 41 (30). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3063w, 3026w, 2953m, 2925m, 2867m, 1601w, 1494w, 1465m, 1452w, 1382m, 1365w, 1238w, 1201w, 1169w, 1094w, n1071w, 1030w, 996w, 953w, 909w, 833w, 790w, 746s, 698s, 602w, 548w, 529w, 473w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₆H₂₄ ([M]⁺): 216.1873; found: 216.1876. **GC** (Brechtbühler β -cyclodextrin DMeTButSil (OV1701), (25 m \times 0.25 mm \times 0.25

a) Experiment was performed by Eileen Jackson.^[55]

μm), 60 kPa H_2 , 50 °C, 1 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 160 °C, 10 min): $t_{\text{R}} = 55.58$ min (-), $t_{\text{R}} = 56.21$ min (+), $t_{\text{R}} = 56.94$ min (di). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.2$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

[4-Methyl-2-(2-methylpropyl)pentyl]benzene (1-7):

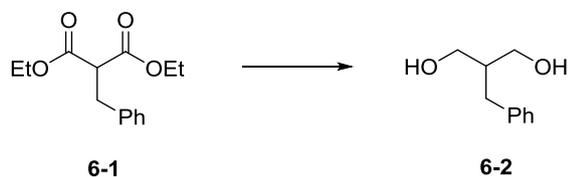


According to the hydrogenation procedure **C**, [4-methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)pent-3-en-1-yl]benzene **1-5** (80.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (3 mL) with Pd/C (10 wt%, 11.90 mg, 11 μmol , 3 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 16 h. The title compound was obtained as a colorless oil (81 mg, 0.4 mmol, 99%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}$ (218.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, 6H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3CH), 0.87 (d, 6H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3CH), 1.07 (t, 4H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 – 1.78 (m, 3H, CHCH_2Ar and $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.51 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, CH_2Ar), 7.11 – 7.21 (m, 3H, H_{Ar}), 7.22 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.97$ ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 25.28 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 35.00 (CHCH_2Ar), 41.23 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 43.94 (CH_2Ar), 125.61 (C_{Ar}), 128.14 (C_{Ar}), 129.44 (C_{Ar}), 141.72 (C_{Ar}) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 7.51$ min, m/z (%) = 218 ($[\text{M}]^+$, 23), 126 (36), 117 (6), 105 (7), 91 (65), 85 (47), 71 (100), 57 (83), 43 (61), 41 (23). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 3027\text{w}$, 2954m, 2917m, 2868w, 2846w, 1494w, 1466w, 1453w, 1384w, 1366w, 1169w, 1156w, 1030w, 740m, 697s, 601w, 524w, 471w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}$ ($[\text{M}]^+$): 218.2030; found: 218.2031. **GC** (*Brechbühler* β -cyclodextrin DMETButSil (OV1701), (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 50 °C, 1 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 160 °C, 10 min): $t_{\text{R}} = 57.01$ min.

2-Benzylpropane-1,3-diol (6-2):^[188]



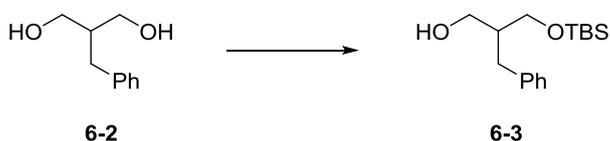
Diethyl benzylmalonate **6-1** (25.0 g, 97.9 mmol, 1.0 eq.) in dry diethyl ether (100 mL) was added dropwise at 0 °C to a suspension of LiAlH_4 (5.4 g, 143.0 mmol, 1.5 eq.) in dry diethyl ether (300 mL). After rinsing the dropping funnel with THF (2 \times 10 mL) the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and to stir overnight. The reaction was quenched cautiously with saturated aqueous Na_2SO_4 solution (20 mL). After stirring for additional 60 min at room temperature the solution was filtered through *Celite*® and the filtrate was concentrated

under reduced pressure. The title compound was obtained after purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 50:50 to 25:75) as a white solid (12.2 g, 73.4 mmol, 75%).^{a)} Spectral data were in agreement with literature values.^[206]

C₁₀H₁₄O₂ (166.22 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.01 – 2.12 (m, 3H, CH and OH), 2.64 (d, 2H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, CH₂Ar), 3.65 – 3.73 (m, 2H, CHHOH), 3.78 – 3.86 (m, 2H, CHHOH), 7.17 – 7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.25 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 34.42 (CH₂Ar), 44.04 (CH), 65.84 (CH₂OH), 126.31 (C_{Ar}), 128.61 (C_{Ar}), 129.13 (C_{Ar}), 139.98 (C_{Ar}) ppm. **R_f** = 0.38 (SiO₂, ethyl acetate / *n*-pentane 50:50).

2-Benzyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (6-3):^[189]

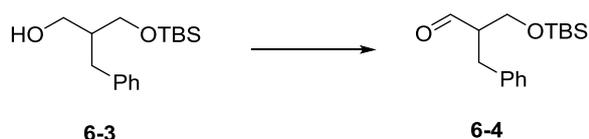


To a solution of 2-benzylpropane-1,3-diol **6-2** (5.9 g, 35.2 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (120 mL) *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 23.1 mL, 37.0 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise at –78 °C. The milky reaction mixture was stirred for 10 min at –78 °C, then warmed up to room temperature and stirred for additional 30 min. The solution was cooled down again to –78 °C and a solution of TBSCl (5.6 g, 37.0 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (20 mL) was slowly added. After stirring for 1 h at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with TBME (3×50mL). The combined organic layers were washed with brine (75mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 90:10) and was obtained as an oil (9.5 g, 34 mmol, 96%). The spectral data were in agreement with those reported in the literature.^[207]

C₁₆H₂₈O₂Si (280.48 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 3H, CH₃Si), 0.06 (s, 3H, CH₃Si), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.96 – 2.06 (m, 1H, CH), 2.62 (d, 2H, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, CH₂Ar), 2.65 – 2.71 (m, 1H, OH), 3.58 – 3.81 (m, 4H, CH₂OH and CH₂OSi), 7.16 – 7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.25 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = –5.45 (CH₃Si), 18.30 ((CH₃)₃CSi), 26.00 ((CH₃)₃CSi), 34.31 (CH₂Ar), 44.07 (CH), 65.84 (CH₂OSi), 66.25 (CH₂OH), 126.35 (C_{Ar}), 128.48 (C_{Ar}), 129.16 (C_{Ar}), 140.26 (C_{Ar}) ppm. **R_f** = 0.55 (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 90:10).

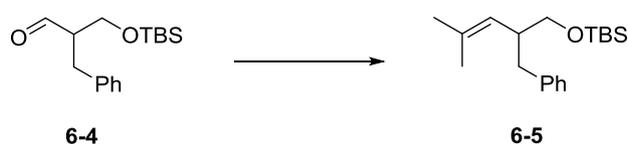
a) Experiment was performed by Eileen Jackson.^[55] In the herein performed repetition product **6-2** was isolated with 54% yield.

2-Benzyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propan-1-ol (6-3):^[190]

A solution of dry DMSO (7.1 mL, 100 mmol, 3.0 eq.) in dry CH₂Cl₂ (7 mL) was added to a stirred solution of oxalyl chloride (4.3 mL, 50 mmol, 1.5 eq.) in dry CH₂Cl₂ (67 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring the reaction mixture for additional 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of alcohol **6-3** (9.40 g, 33.5 mmol, 1.0 eq.) in dry dichloromethane (53 mL) was added. The reaction mixture was stirred for another 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then NEt₃ (23.5 mL, 167 mmol, 5 eq.) was added. The cooling bath was removed, allowing the reaction mixture to warm up to room temperature, and the stirring was continued overnight. Water was added, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×100 mL). The combined organic layers were washed with 2 M hydrochloric acid (2×60 mL), water (1×60 mL), brine (1×60 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 90:10) and was obtained as a yellowish oil (5.3 g, 19.1 mmol, 57%). The spectral data were in agreement with those reported in the literature.^[190]

C₁₆H₂₆O₂Si (278.47 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3H, CH₃Si), 0.03 (s, 3H, CH₃Si), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 2.63 – 2.73 (m, 1H, CH), 2.82 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, CHHAr), 3.05 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, CHHAr), 3.74 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 10.3 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, CHHOSi), 3.89 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 10.3 Hz, ³J_{H,H} = 4.3 Hz, CHHOSi), 7.15 – 7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.25 – 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 9.79 (d, 1H, ³J_{H,H} = 1.5 Hz, CHO) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = -5.41 (CH₃Si), 18.34 ((CH₃)₃CSi), 25.93 ((CH₃)₃CSi), 31.40 (CH₂Ar), 55.77 (CH), 60.92 (CH₂OSi), 126.50 (C_{Ar}), 128.66 (C_{Ar}), 129.16 (C_{Ar}), 139.04 (C_{Ar}), 204.06 (CHO) ppm. **R_f** = 0.55 (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 90:10).

[(2-Benzyl-4-methylpent-3-en-1-yl)oxy](*tert*-butyl)dimethylsilane (6-5):^[55]

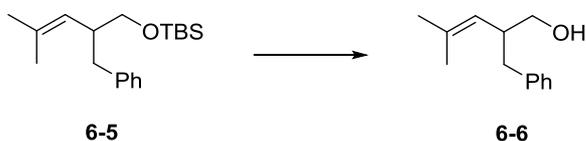
To a suspension of Ph₃PCH(CH₃)₂I (18.1 g, 42 mmol, 1.4 eq.) in dry THF (200 mL) *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 22.5 mL, 36 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The orange reaction mixture was stirred for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then warmed up to room temperature and stirred for 1 h. The dark red solution was cooled down again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of aldehyde **6-4** (8.35 g, 30 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (80 mL) was dropwise. The resulting solution was stirred at

-78 °C for another 2 h and then allowed to warm up to room temperature and stirred overnight at this temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) and filtered through a plug of silica gel. After the filtration the mixture was washed with saturated aqueous NH₄Cl solution (1×200 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2×200 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. After column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 98:2) the title compound was isolated as a colorless oil (5.9 g, 19.4 mmol, 64%).^{a)}

C₁₉H₃₂OSi (304.55 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6H, (CH₃)₂Si), 0.92 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.40 (d, 3H, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, CH₃), 1.64 (d, 3H, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, CH₃), 2.41 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.2 Hz, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, CHHAr), 2.59 – 2.71 (m, 1H, CH), 2.90 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.2 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, CHHAr), 3.42 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 9.9 Hz, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, CHHOSi), 3.49 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 9.9 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, CHHOSi), 4.91 – 4.96 (m, 1H, =CH), 7.12 – 7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.21 – 7.27 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = -5.19 (CH₃Si), -5.12 (CH₃Si), 18.16 ((CH₃)₂C=CH), 18.50 ((CH₃)₃CSi), 25.97 ((CH₃)₂C=CH), 26.10 ((CH₃)₃CSi), 38.23 (CH₂Ar), 43.10 (CHCH₂OSi), 66.01 (CH₂OSi), 125.62 (C_{Ar} and =CH), 128.04 (C_{Ar}), 129.50 (C_{Ar}), 133.20 (C=), 141.11 (C_{Ar}) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 8.88 min, *m/z* (%) = 247 (73), 191 (15), 171 (11), 129 (9), 117 (14), 91 (31), 75 (100), 69 (10), 41 (8). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3063w, 3027w, 2954w, 2928w, 2856w, 1602w, 1495w, 1471w, 1453w, 1376w, 1361w, 1251m, 1212w, 1101s, 1080m, 1053w, 1006w, 980w, 939w, 908w, 832s, 812m, 773s, 743m, 698s, 666w, 626w, 603w, 544w, 473w cm⁻¹. **HRMS** (ESI/MALDI): calc. for C₁₉H₃₃OSi ([M+H]⁺): 305.2295; found: 305.2296. **R_f** = 0.51 (SiO₂, *n*-pentane / ethyl acetate 98:2).

2-Benzyl-4-methylpent-3-en-1-ol (6-6):^[55]



A solution of silylether **6-5** (3.4 g, 11.2 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (70 mL) was cooled down to 0 °C and treated with TBAF in THF (1 M, 21.7 mL, 21.7 mmol, 1.9 eq.). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and allowed to warm up to room temperature. After stirring overnight, the reaction mixture was quenched with brine (50 mL) and extracted with diethyl ether (3×50 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and afforded after purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane /

a) Experiment was performed von Eileen Jackson.^[55] In the herein performed repetition experiment **6-5** was isolated with 51% yield.

1453m, 1442m, 1377m, 1242w, 1079w, 1061w, 1030w, 983w, 913w, 831m, 746m, 698s, 593w, 571w, 508w, 471w cm^{-1} . **HRMS** (ESI/MALDI): calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 206.1539; found: 206.1539. $R_f = 0.34$ (SiO_2 , *n*-pentane / ethyl acetate 92:8).

8.5 Crystallographic data

compound	2-85	2-107	2-119
formula	C ₉ H ₁₈ O ₂	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆	C ₁₆ H ₁₇ Br ₁ N ₂ O ₆
M [g·mol ⁻¹]	158.24	334.33	413.22
shape	needle	Needle	plate
color	colorless	colorless	Colorless
size of crystal [mm ³]	0.02×0.05×0.21	0.02×0.06×0.30	0.01×0.21×0.24
Density (calc.) [mg·m ⁻³]	1.058	1.3979	1.579
μ [mm ⁻¹]	0.575	0.899	3.549
transmission (min/max)	0.97 / 0.99	0.95 / 0.98	0.47 / 0.97
Temperature [K]	123	100	123
Radiation (λ [Å])	Cu K _α (1.54180)	Cu K _α (1.54178)	Cu K _α (1.54178)
Crystal system	orthorhombic	monoclinic	monoclinic
space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2	P 21	P 21
a [Å]	26.338(2)	18.6160(5)	8.3966(7)
b [Å]	17.3528(13)	4.72350(10)	13.7431(12)
c [Å]	17.3852(13)	18.4272(4)	15.0693(13)
α [°]	90°	90	90
β [°]	90°	96.4380(10)	91.723(3)
γ [°]	90°	90	90
V [Å ³]	7945.6(6)	1610.13(3)	1738.14(15)
Z	32	4	4
F(000)	2815.967	703.996	840.000
Θ range of data collection [°]	3.046 – 68.818	2.388 – 68.230	2.934 – 68.983
Measured reflections	54404	11591	17936
independent reflections	13852	5129	5795
	(merging r=0.037)	(merging r=0.033)	(merging r=0.035)
observed reflections	13520 (I>2.0σ(I))	4478 (I>2.0σ(I))	5582 (I>2.0σ(I))
parameters refined	842	434	452
r	0.0329	0.0372	0.0259
r _w	0.0364	0.0527	0.0319
goodness of fit on F	1.1081	1.0671	1.1024

Comment:

For both structures **2-107** (I) and **2-119** (II) initial space group determination was indicating that the structures would be centrosymmetric. Merging r factors were very acceptable with values of 3.4% (I) and 3.8% (II) respectively, and there was no indication in the rejected systematic absences that these reflections were just weak, but not to be considered as absent.

Structure solution and refinement in P 21/c was straight forward, only that the rings containing the chiral C atoms were disordered. The disorder could be modeled without problems, and the two alternative positions were apart between 0.1 and 0.5 Å only.

Reconsidering the chemical evidence (99% *ee*) the structures were solved again in P 21, in order to take away the center of symmetry. The merging *r* factors improved only slightly to 3.3% (I) and 3.5% (II), which by itself cannot be considered as an indicator for the choice of the space group. Nevertheless the refinement resulted in an ordered structure, and the two molecules present in the asymmetric unit showed the same chirality. If the centrosymmetric space group P 21/c would have been correct, the disorder observed in P 21/c should also have been observable in the lower symmetry of P 21, but as the structure was absolutely ordered and well behaved in P 21 we are convinced that the space group chosen finally is correct.

Determination of the Flack parameter gave values of 0.2(2) (I) and 0.019(14) (II) respectively. While for 1 the standard uncertainty (*su*) value is too big so that the Flack parameter obtained cannot be taken as a proof of correct handedness, the refined value for 2 with its low *su* value can be considered as very reliable.

9 Anhang: Ergebnisse der Masterarbeit von D. Panighetti

9.1.1 Ligandentestung^[132]

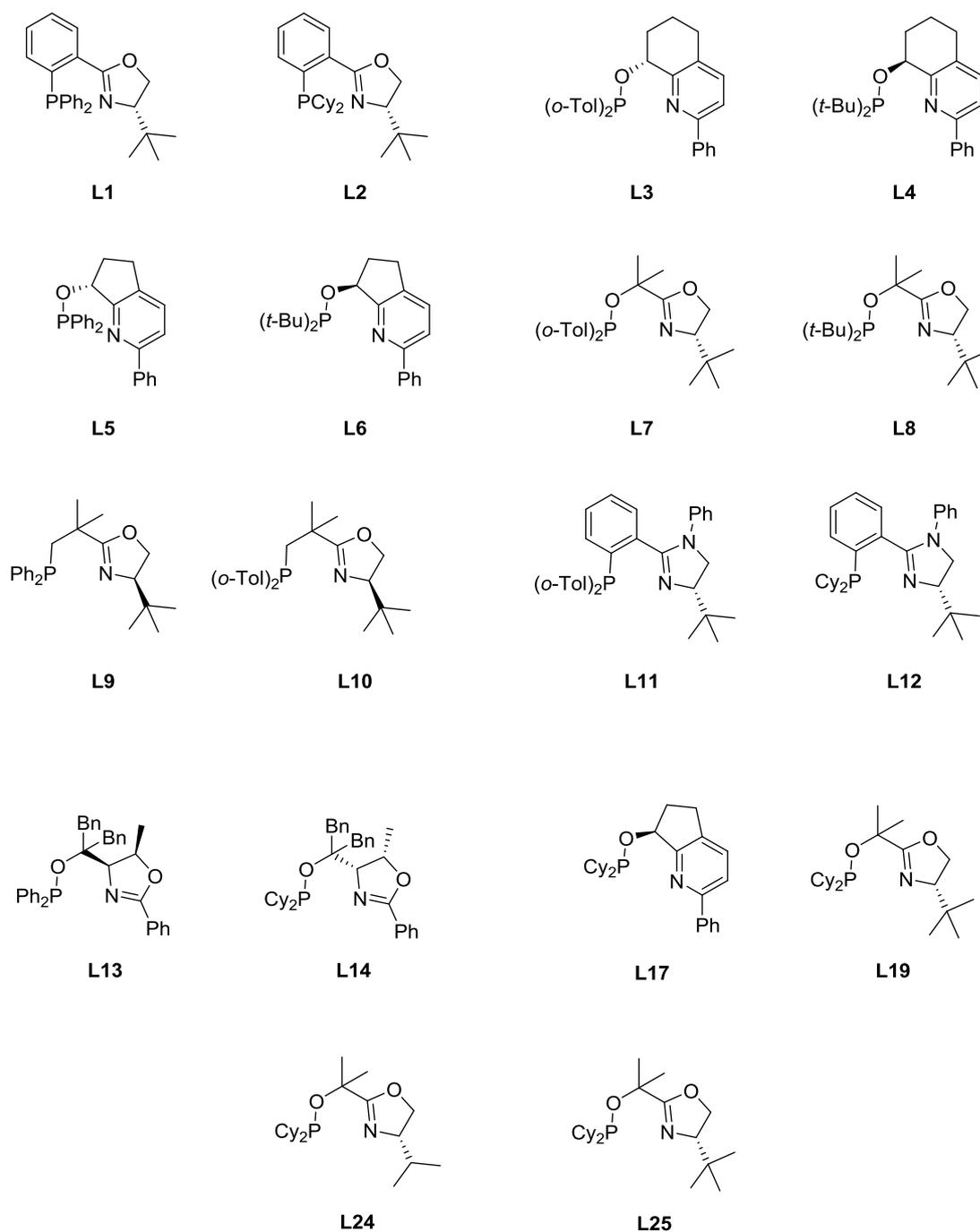


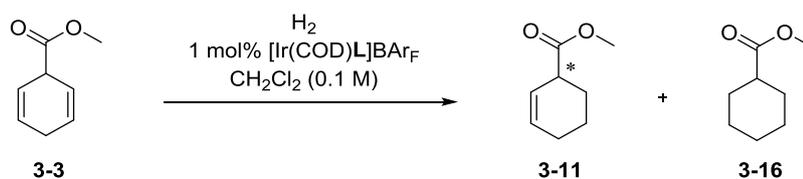
Abbildung 9.1: Verwendete Liganden für Iridium-Komplexe der Form $[Ir(COD)L]BAR_F$ in der Desymmetrisierung mittels enantioselektiver Monohydrierung von einfach substituierten Cyclohexadienen.

Tabelle 9.1: Ergebnisse der Monohydrierung des Methylesters **3-3** in der ersten Testung mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

5 bar H_2
 $1 \text{ mol\% [Ir(COD)L]BAR}_F$
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 (0.1 \text{ M}), \text{RT}, 2 \text{ h}$

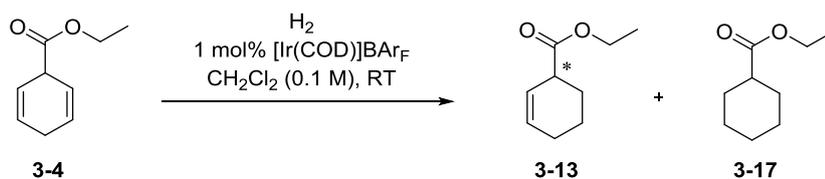
	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1	22	24	79:21
2	L2	92	75	33:67
3	L3	61	65	89:11
4	L4	98	50	90:10
5	L5	36	52	89:11
6	L6	>99	n.b.	<1:>99
7	L7	56	21	92:8
8	L8	96	66	60:40
9	L9	83	49	70:30
10	L10	29	59	90:10
11	L11	15	28	84:16
12	L12	31	13	94:6
13	L13	20	13	62:38
14	L14	50	55	90:10
15	L17	96	29	50:50
16	L19	83	49	70:30
17	L24	82	24	66:34
18	L25	39	8	95:5

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.2: Optimierung der Monohydrierung des Methylesters **3-3**.

	Ligand	T	p [bar]	t	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L2	RT	5	2 h	92	75	67:33
2	L2	RT	5	3 h	91	75	67:33
3	L2	RT	5	4 h	95	74	58:42
4	L2	RT	5	6 h	97	70	46:54
5	L2	RT	5	6 h 30 min	97	78	48:52
6	L2	RT	5	7 h	>99	76	39:61
7	L2	RT	10	3 h 30 min	94	76	57:43
8	L2	RT	10	3 h 45 min	98	80	48:52
9	L2	RT	10	3 h 55 min	97	78	50:50
10	L2	RT	10	4 h	97	80	48:52
11 ^{b)}	L2	RT	10	4 h	97	77	50:50
12	L2	RT	10	4 h 30 min	>99	90	29:81
13	L2	0 °C	10	6 h	52	72	84:16
14	L6	RT	5	2 h	>99	n.b.	<1:>99
15	L6	RT	2	30 min	49	25	91:9
16	L6	RT	2	1 h	67	27	86:14
17	L6	RT	2	3 h	99	35	45:55

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; b) dreimal grösserer Massstab.

Tabelle 9.4: Optimierung der Monohydrierung des Ethylesters **3-4**.

	Ligand	T	p [bar]	t	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L2	RT	5	2 h	76	70.3	77:23
2	L2	RT	5	3 h	89	73	64:36
3	L2	RT	5	4 h	85	74	67:33
4	L2	RT	5	7 h	99	80	38:62
5	L2	RT	5	8 h	>99	n.b.	<1:>99
6	L2	RT	10	4 h	90	75	57:43
7	L2	RT	10	4 h 30 min	93	77	53:47
8	L2	RT	10	4 h 45 min	95	78	49:51
9	L2	RT	10	4 h 55 min	94	78	53:47
10	L2	RT	10	5 h	96	80	53:47
11 ^{b)}	L2	RT	10	5 h	97	82	34:66
12	L2	RT	10	5 h 30 min	>99	87	27:73
13	L2	0 °C	10	6 h	40	70	87:13
14	L6	RT	5	2 h	>99	n.b.	<1:>99
15	L6	RT	2	30 min	31	30	95:5
16	L6	RT	2	1 h	53	26	90:10
17	L6	RT	3	1 h	60	32	62:38
18	L6	RT	3	3 h	>99	39	40:60

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; b) dreimal grösserer Massstab.

Tabelle 9.5: Ergebnisse der Monohydrierung des *iso*-Propylesters **3-5** in der ersten Testung mit ausgewählten Iridium-Komplexen.

	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L2	<1	n.b.	n.b.
2	L5	2	n.b.	>99:<1
3	L8	20	56	80:20
4	L10	4	n.b.	>99:<1
5	L14	12	31	90:10

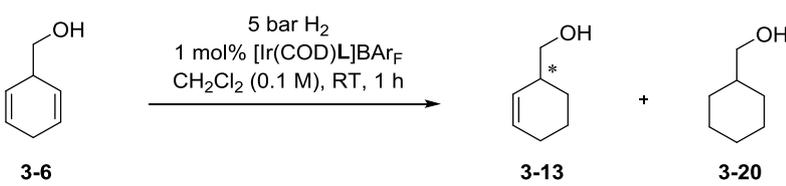
a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.6: Ergebnisse der Monohydrierung des *iso*-Propylesters **3-5** mit dem Iridium-Komplex von **L2**.

	Kat.-Bel. [mol%]	p [bar]	t [h]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	1	5	3	<1	n.b.	n.b.
2	1	50	2	<1	n.b.	n.b.
3	2	50		15	10	58:42

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.7: Ergebnisse der Monohydrierung des Alkohols **3-6** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.



	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1	15	20	88:12
2	L2	99	89	30:70
3	L3	70	32	60:40
4	L4	>99	0	13:86
5	L5	21	10	91:9
6	L6	>99	n.b.	<1:>99
7	L7	70	28	68:32
8	L8	>99	n.b.	<1:>99
9	L9	75	46	70:30
10	L10	>99	n.b.	<1:>99
11	L11	60	26	76:24
12	L12	>99	n.b.	<1:>99
13	L13	5	n.b.	88:12
14	L14	>99	n.b.	<1:>99

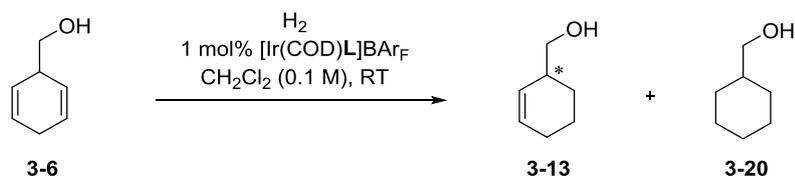
a) Umsätze, Enantiomenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.8: Optimierung der Monohydrierung des Alkohols **3-6** mit dem Iridium-Komplex von **L2**.

Reaction scheme: **3-6** (cyclohexene with a -CH₂OH group) reacts with H₂ in the presence of 1 mol% [Ir(COD)(S)-L₂]BARF in CH₂Cl₂ (0.1 M) at room temperature (RT) to yield a mixture of **3-13** (cyclohexene with a -CH₂OH group, double bond in the ring) and **3-20** (cyclohexane with a -CH₂OH group).

	p [bar]	t	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	5	30 min	75	64	71:29
2	5	45 min	95	81	49:51
3	5	60 min	99	89	30:70
4	5	70 min	>99	99	4:96
5	10	20 min	85	75	63:37
6	10	23 min	89	76	40:60
7	10	25 min	92	84	49:51
8	10	26 min	95	85	46:54
9 ^{b)}	10	26 min	94	82	52:48
10	10	27 min	95	90	33:67
11	10	75 min	>99	n.b.	<1:>99
12	10	120 min	>99	n.b.	<1:>99
13	20	11 min	97	88	42:58
14	20	11 min	76	74	72:28
15	20	11 min	78	76	69:31
16	20	12 min	96	95	24:76
17	20	13 min	97	90	38:62
18	20	14 min	99	98	16:84

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; b) dreimal grösserer Massstab.

Tabelle 9.9: Optimierung der Monohydrierung des Alkohols **3-6** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

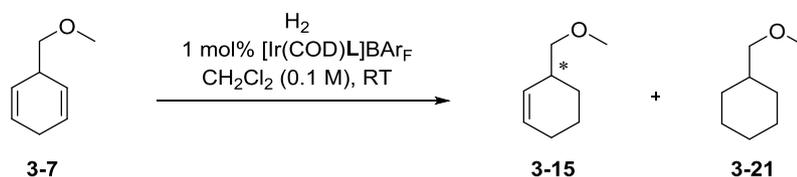
	Ligand	p [bar]	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L6	1	15	17	16	94:6
2	L6	1	45	15	18	94:6
3	L6	2	5	64	16	74:26
4	L6	2	15	>99	n.b.	<1:>99
5	L6	2	60	>99	n.b.	<1:>99
6	L6	5	60	>99	n.b.	<1:>99
7	L6	10	120	>99	n.b.	<1:>99
8	L8	1	15	18	20	91:9
9	L8	1	45	40	21	83:17
10	L8	2	5	36	30	54:16
11	L8	2	18	73	32	60:40
12	L8	5	15	>99	n.b.	<1:>99
13	L8	5	60	>99	n.b.	<1:>99
14	L10	2	60	39	54	88:12
15	L10	5	15	67	64	79:21
16	L10	5	25	96	84	61:59
17	L10	5	30	98	86	39:61
18	L10	5	35	93	n.b.	<1:>99
19	L10	5	60	>99	n.b.	<1:>99
20	L10	10	7	80	72	77:23
21	L10	10	8	95	84	40:60
22	L10	10	10	98	n.b.	<1:>99
23	L13	5	60	5	n.b.	88:12
24	L13	10	120	9	n.b.	92:8
25	L13	50	60	21	4	82:18
26	L14	5	60	>99	n.b.	<1:>99
27	L14	5	15	72	18	66:34

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.10: Ergebnisse der Monohydrierung des Methylethers **3-7** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

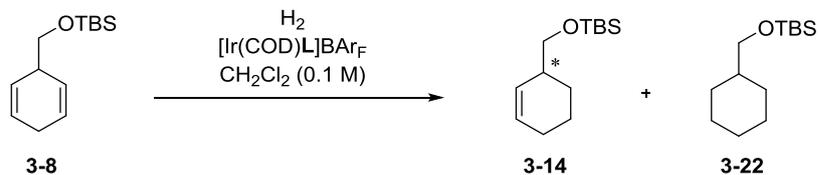
	Ligand	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1	34	2	70:30
2	L2	95	38	39:61
3	L3	37	36	88:12
4	L4	49 ^[b]	62	90:10
5	L5	74	28	82:18
6	L6	>99	n.b.	<1:>99
7	L7	56	20	90:10
8	L8	>99	n.b.	<1:>99
9	L9	30	20	77:23
10	L10	17	28	88:12
11	L11	22	4	85:15
12	L12	90	15	46:54
13	L13	12	3	95:5
14	L14	>99	n.b.	<1:>99

a) Umsätze, Enantiomenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.11: Optimierung der Monohydrierung des Methylethers **3-7** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

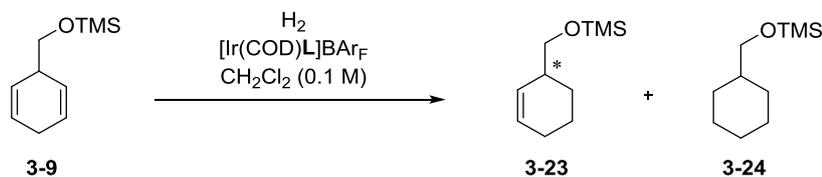
	Ligand	p [bar]	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1	2	30	97	12	14:86
2	L2	2	30	>99	n.b.	<1:>99
3	L2	1	10	57	28	80:20
4	L2	1	30	84	32	59:41
5	L2	1	45	>99	n.b.	<1:>99
6	L3	2	30	98	62	30:70
7	L6	2	30	>99	n.b.	<1:>99
8	L6	1	5	>99 ^[b]	36	64:36
9	L6	1	10	97 ^[b]	60	12:88
10	L7	2	10	65	30	70:30
11	L8	2	30	>99	n.b.	<1:>99
12	L8	2	10	>99	n.b.	<1:>99
13	L8	1	10	>99	8	19:81
14	L8	1	5	50	22	82:18
15	L9	2	10	15	20	79:21
16	L9	2	30	>99	n.b.	<1:>99
17	L10	2	30	99	66	23:77
18	L10	2	26	70	40	75:25
19	L11	2	10	45	6	69:31
20	L13	2	30	30	4	88:12
21	L14	1	10	76	8	75:25

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.12: Optimierung der Monohydrierung des Silylethers **3-8** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

	Ligand	Kat.-Bel. [mol%]	T [°C]	p [bar]	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	ee [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1	0.125	RT	1	10	3	n.b.	>99:<1
2	L1	0.25	RT	2	15	90	20	38:62
3	L2	0.125	RT	2	10	>99	n.b.	<1:>99
4	L2	0.125	RT	1	10	40	4	86:14
5	L3	0.125	RT	1	10	15	0	>99:<1
6	L3	0.250	RT	2	15	2	n.b.	>99:<1
7	L3	0.5	RT	2	15	58	0	76:24
8	L6	0.125	RT	2	10	44	13	89:12
9	L8	1.0	RT	2	30	>99	n.b.	<1:>99
10	L8	1.0	-25	2	30	>99	n.b.	<1:>99
11	L8	1.0	-65	2	30	99	75	22:78
12	L8	1.0	RT	1	5	53	24	91:9
13	L8	0.5	RT	1	5	43	24	87:13
14	L8	0.5	RT	1	5	46	22	86:14
15	L8	1.0	RT	1	5	34	22	90:10
16	L8	1.0	RT	1	15	93	16	44:56
17	L8	1.0	RT	1	20	>99	4	10:90
18	L8	1.0	RT	1	30	>99	n.b.	<1:>99
19	L8	1.0	RT	1	5	>99	n.b.	<1:>99
20	L10	1.0	-25	2	30	18	n.b.	93:7
21	L11	1.0	-25	2	30	3	76	n.b.
22	L11	1.0	-65	2	30	<1	14	n.b.
23	L11	1.0	-25	2	30	<1	n.b.	n.b.
24	L14	1.0	-25	2	30	>99	n.b.	<1:>99
25	L14	1.0	-65	2	30	15	n.b.	91:9
26	L14	1.0	-38	2	30	70	n.b.	81:19

a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiraler stationären Phase bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Tabelle 9.13: Optimierung der Monohydrierung des Silylethers **3-9** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

	Ligand	Kat.-Bel. [mol%]	T [°C]	p [bar]	t [min]	Umsatz [%] ^{a)}	<i>ee</i> [%] ^{a)}	mono/di [%] ^{a)}
1	L1	0.25	RT	2	15	98	10	15:85
2	L2	0.25	RT	1	10	60 ^[b]	4	80:20
3	L2	0.25	RT	2	15	>99	n.b.	<1:>99
4	L2	1.0	RT	2	30	>99	n.b.	<1:>99
5	L2	1.0	-25	2	30	82	14	65:25
6	L3	0.25	RT	1	10	36	20	85:15
7	L3	1.0	RT	1	15	35 ^[b]	76	89:11
8	L3	1.0	RT	1	15	30 ^[b]	n.b.	n.b.
9	L3	1.0	RT	2	15	95 ^[b]	20	35:65
10	L6	0.25	RT	2	15	30	11	77:23
11	L5	1.0	-25	2	30	>99	n.b.	<1:>99
12	L5	1.0	-64	2	30	<1	n.b.	n.b.
13	L5	1.0	-42	2	30	10	5	95:5
14	L7	1.0	-25	2	30	15	7	<1:>99
15	L7	1.0	0	2	30	>99	n.b.	<1:>99
16	L8	1.0	-25	2	30	>99	n.b.	<1:>99
17	L8	1.0	-64	2	30	10	48	95:5
18	L8	1.0	-42	2	30	>99	n.b.	<1:>99
19	L10	1.0	-25	2	30	<1	12	n.b.
20	L10	1.0	0	2	30	30	12	84:16
21	L11	1.0	-25	2	30	4	n.b.	n.b.
22	L11	1.0	0	2	30	<1	n.b.	n.b.
23	L11	1.0	RT	2	30	>99	5	5:95
24	L14	1.0	-25	2	30	>99	n.b.	<1:>99
25	L14	1.0	-64	2	30	5	n.b.	n.b.
26	L14	1.0	-42	2	30	70	24	80:20

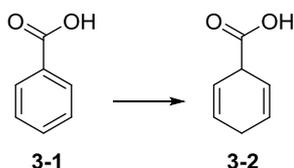
a) Umsätze, Enantiomerenüberschüsse (*ee*) und mono/di-Verhältnisse wurden mittels GC auf einer chiralen stationären Phase bestimmt; b) Bildung von Isomerisierungsprodukte und Zersetzung des Substrates; n.b. = nicht bestimmt.

9.1.2 Experimental for D. Panighetti's Master's Thesis^[132]

General Information:

Where it was necessary, the data^[132] were completed and/or corrected.

Cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylic acid (**3-2**):^[133]

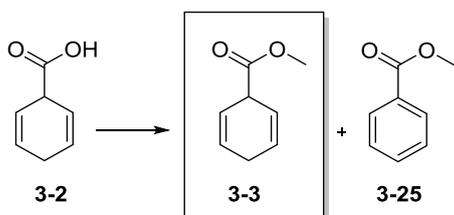


Ammonia (300 mL) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a stirred solution of carboxylic acid **3-1** (5.0 g, 41.0 mmol, 1.0 eq.) in dry ethanol (50 mL). Afterwards sodium (5.7 g, 226 mmol, 5.5 eq.) was added in small pieces. The solution was stirred for 30 min and then quenched with NH_4Cl (14.6 g, 270 mmol, 6.6 eq.). The mixture was stirred for another hour and then allowed to stand until the ammonia was evaporated. The residue was dissolved in water (300 mL). The solution was poured onto ice (200 g) and acidified to a pH of about 4 by addition of 10% hydrochloric acid (25 mL). The resulting mixture was extracted with diethyl ether ($3 \times 20\text{ mL}$), and the combined extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by distillation compound **3-2** was obtained as a colorless oil (3.9 g, 31.4 mmol, 78%). The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^[133]

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ ($124.14\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.57 - 2.92$ (m, 2H, CH_2), 3.70 – 3.96 (m, 1H, CHCOOH), 5.76 – 6.05 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.8$ (CH_2), 41.5 (CHCOOH), 121.5 ($\text{CH}=\text{CH}$), 129.9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 179.3 (COOH) ppm.

Methyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (**3-3**):^[209]



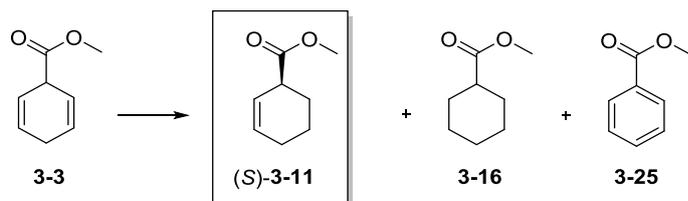
To a stirred solution of cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylic acid **3-2** (200 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq.) in dry benzene (5.5 mL) was added dry methanol (0.3 mL, 6.4 mmol, 4.0 eq.) and sulfuric acid (24 μL , 0.5 mmol, 0.3 eq.) and the reaction mixture was refluxed for 5 h. The reaction was then quenched with saturated aqueous Na_2CO_3 (5 mL), and the aqueous layer was extracted

with diethyl ether (2×20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 90:10) to afford the title compound as a colorless oil (162 mg, 1.2 mmol, 73%). The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^[209]

C₈H₁₀O₂ (138.17 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 – 2.81 (m, 2H, CH₂), 3.68 – 3.83 (m, 4H, CHCOOCH₃ and CHCOOCH₃), 5.78 – 5.87 (m, 2H, CH=CH), 5.87 – 5.99 (m, 2H, CH=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (CH₂), 41.7 (CHCOOCH₃), 52.3 (CH₃), 122.1 (CH=CH), 126.4 (CH=CH), 173.0 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.96 min, *m/z* (%) = 79 ([M-COOMe]⁺, 100), 78 (40), 77 (37). **GC** (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 90 °C, 1 °C/min, 95 °C, 180 °C, 10 min): *t*_R = 22.7 min.

Methyl (*S*)-cyclohex-2-ene-1-carboxylate ((*S*)-3-11**):**



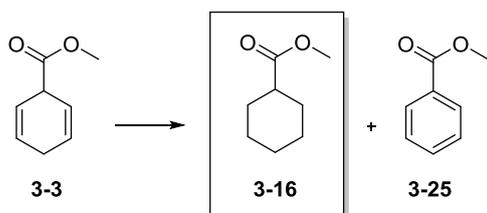
According to the hydrogenation procedure **A**, methyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-3** (7.0 mg, 50.7 μmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L2**]BAr_F (792 μg, 0.5 μmol, 1 mol%) at room temperature under 10 bar hydrogen pressure for 4 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of methyl cyclohexanecarboxylate **3-16** (48.5%), methyl cyclohex-2-ene-1-carboxylate **3-11** (44.9%), methyl benzoate **3-25** (4.1%) and methyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-3** (2.5%) was obtained as a colorless liquid. The content of (*S*)-**3-11** was 40.4% (80% *ee*). The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^[210]

C₈H₁₂O₂ (140.18 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 46% purity, major compound): δ = 1.53 – 1.61 (m, 1H, CHH), 1.71 – 1.78 (m, 1H, CHH), 1.80 – 1.87 (m, 2H, CH₂), 1.98 – 2.06 (m, 2H, CH₂CH=CH), 3.05 – 3.14 (m, 1H, CHCOOCH₃), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 5.70 – 5.78 (m, 1H, CH=CH), 5.80 – 5.91 (m, 1H, CH=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 46% purity, major compound): δ = 21.1 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.6 (CH₂), 41.40 (CHCOOCH₃), 52.1 (COOCH₃), 124.60 (CH=CH), 130.0 (CH=CH), 175.40 (COOCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 5.84 min, *m/z* (%) = 81 (100), 80 (38), 79 (34). **GC** (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm ×

0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 13.92$ min (di), $t_{\text{R}} = 17.34$ min (ar), $t_{\text{R}} = 17.58$ min ((*R*)-mono), $t_{\text{R}} = \mathbf{18.04}$ min ((*S*)-mono), $t_{\text{R}} = 23.02$ min (e). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.4$ ($c = 0.73$, CHCl_3).

Methyl cyclohexanecarboxylate (3-16):

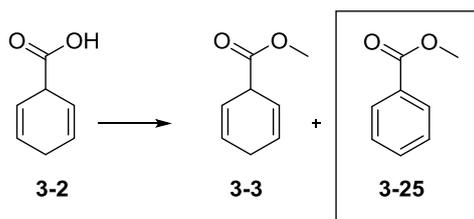


According to the hydrogenation procedure **C**, methyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-3** (7.0 mg, 50.7 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.0 mL) with Pd/C (10 wt%, 0.1 mg, 1 μmol , 2 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 1.5 h. The title compound was obtained after the usual work up as a colorless oil. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture of methyl cyclohexanecarboxylate **3-16** (78.5%) and methyl benzoate **3-25** (21.5%) was formed. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^[211]

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (142.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 79% purity): $\delta = 1.18 - 1.95$ (complex, 10H, CH_2), 2.29 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 11.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.6$ Hz, 1H, CHCOOCH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 79% purity): δ ppm = 25.8 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 43.5 (CHCOOCH_3), 51.8 (COOCH_3), 176.9 (COOCH_3) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 5.75$ min, m/z (%) = 128 (17), 115 (13), 111 (30), 110 (22), 101 (64), 88 (20), 8 (100), 82 (20), 81 (16), 71 (27), 68 (21), 67 (19), 55 (88), 41 (46). **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = \mathbf{13.94}$ min (di), $t_{\text{R}} = 17.36$ min (ar).

Methyl benzoate (3-25):

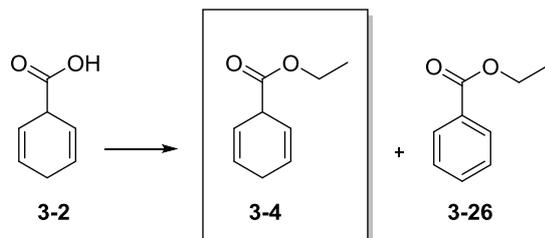


The title compound was obtained together in a mixture with methyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-3** (as described above). The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^[212]

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ (136.15 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 22% purity): $\delta = 3.92$ (s, 3H, OCH_3), 7.40 – 7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 – 7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 8.01 – 8.06 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 22% purity): $\delta = 52.1$ (OCH_3), 128.3 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 167.1 (C_{Ar}) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 6.02$ min, m/z (%) = 135 (1), 122 (30), 105 (100), 79 (35), 78 (18), 77 (59), 51 (18). **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 17.36$ min.

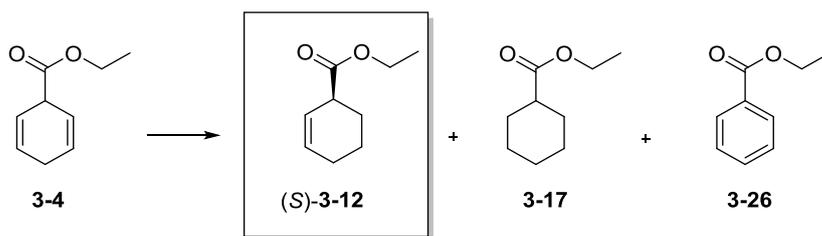
Ethyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (**3-4**):



The title compound was prepared as described for compound **3-3**. Instead of methanol, ethanol (0.4 mL, 6.4 mmol, 4.0 eq.) was used to give the title compound as a colorless oil (211 mg, 1.4 mmol, 86%). The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^[213]

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ (152.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

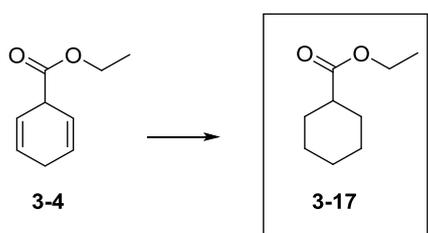
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.62 – 2.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.68 – 3.81 (m, 1H, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 4.19 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.80 – 5.87 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.87 – 5.95 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.19$ (CH_3), 25.82 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 41.78 ($\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 60.90 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 122.24 ($\text{CH}=\text{CH}$), 126.33 ($\text{CH}=\text{CH}$), 176.61 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 5.53$ min, m/z (%) = 79 (100), 78 (46), 77 (54). **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 25.22$ min.

Ethyl (S)-cyclohex-2-ene-1-carboxylate ((S)-3-12):

According to the hydrogenation procedure **A**, ethyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-4** (7.7 mg, 50.7 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst $[\text{Ir}(\text{COD})(S)\text{-L2}]\text{BAR}_F$ (792 μg , 0.5 μmol , 1 mol%) at room temperature under 10 bar hydrogen pressure for 5 h. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of ethyl cyclohexanecarboxylate **3-17** (48.8%), ethyl cyclohexenecarboxylate **3-12** (43.5%), cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-4** (3.8%), ethyl benzoate **3-26** (3.7%) and impurities (0.2%) was formed. The content of (S)-**3-12** was 39.1% (80% *ee*). The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^[204]

C₉H₁₄O₂ (154.21 g·mol⁻¹):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 44% purity): δ = 1.25 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.53 – 1.61 (m, 1H, *H*-8), 1.71 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.80 – 1.94 (m, 2H, CH_2), 1.98 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 3.05 – 3.14 (m, 1H, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 4.11 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.70 – 5.78 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.80 – 5.91 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm. **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, CDCl_3 , 44% purity): δ = 14.2 (CH_3), 20.8 (CH_2), 24.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 41.2 ($\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 60.5 (OCH_2), 124.4 ($\text{CH}=\text{CH}$), 129.6 ($\text{CH}=\text{CH}$), 174.6 (COO) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 5.39$ min, m/z (%) = 108 (32), 81 (100), 80 (66), 79 (48), 77 (11). **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 18.67$ min (di), $t_{\text{R}} = 22.68$ min ((*R*)-mono), $t_{\text{R}} = 22.94$ min ((*S*)-mono), $t_{\text{R}} = 25.16$ min (e), $t_{\text{R}} = 28.59$ min (ar). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.9$ ($c = 0.94$, CHCl_3).

Ethyl cyclohexanecarboxylate (3-17):

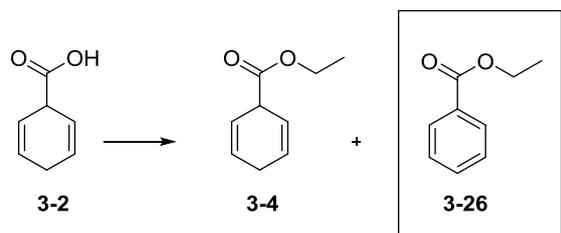
According to the hydrogenation procedure **C**, ethyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-4** (8.0 mg, 53 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (1.0 mL) with Pd/C (10 wt%, 0.1 mg, 1 μmol , 2 mol%) at room temperature under 100 bar hydrogen pressure for 1.5 h. The

title compound was obtained after the usual work up as a colorless oil. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture of ethyl cyclohexanecarboxylate **3-17** (91.2%) and cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-4** (8.8%) was formed. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^[214]

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ (156.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 91% purity): δ = 1.16 – 1.95 (complex, 13H, CH_3 and CH_2), 2.27 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 11.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.6$ Hz, 1H, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 4.11 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 91% purity): δ ppm = 14.2 (CH_3), 25.5 (CH_2), 25.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 43.2 ($\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 60.0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 176.2 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 5.28$ min, m/z (%) = 110 (29), 101 (16), 87 (91), 83 (74), 82 (28), 81 (16), 74 (40), 69 (14), 68 (22), 67 (22), 55 (100). **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 18.65$ min (di), $t_{\text{R}} = 25.22$ min (e).

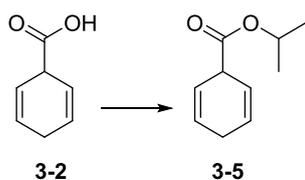
Ethyl benzoate (3-26):



The title compound was obtained during the synthesis of ethyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-3**. According to the GC analysis a mixture cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate **3-4** (17.4%) and ethyl benzoate **3-26** (82.6%) was formed. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^[215]

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ (150.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

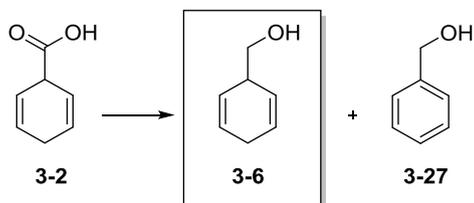
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 83% purity): δ = 1.29 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.38 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.40 – 7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 – 7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 8.01 – 8.08 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 83% purity): δ = 14.3 (OCH_2CH_3), 60.9 (OCH_2CH_3), 128.3 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 175.9 (C_{Ar}) ppm. **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): $t_{\text{R}} = 24.77$ min (e), $t_{\text{R}} = 27.46$ min (ar).

iso-Propyl cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylate (3-5):

The title compound was prepared as described for compound **3-3**. Instead of methanol, *i*-PrOH (0.5 mL, 6.4 mmol, 4.0 eq.) was used to give the title compound as a colorless oil (214 mg, 1.3 mmol, 80%). The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^[216]

C₁₀H₁₄O₂ (166.22 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 2.51 – 2.73 (m, 2H, CH₂CH=CH), 3.55 – 3.67 (m, 1H, CHCOOCH(CH₃)₂), 4.96 (sept, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 5.70 – 5.78 (m, 2H, CH=CH), 5.78 – 5.89 (m, 2H, CH=CH) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (CH(CH₃)₂), 25.6 (CH₂CH=CH), 40.4 (CHCOOCH(CH₃)₂), 69.4 (COOCH(CH₃)₂), 122.1 (CH=CH), 125.4 (CH=CH), 173.1 (COOCH(CH₃)₂) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): *t*_R = 6.13 min, *m/z* (%) = 79 (100), 78 (16), 77 (27), 43 (40). **GC** (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DETButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 70 °C, 0.5 °C/min, 90 °C, 1 °C/min, 95 °C, 180 °C, 10 min): *t*_R = 27.47 min.

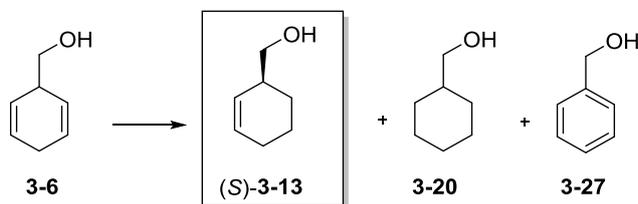
Cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol (3-6):^[217]

To a stirred solution of carboxylic acid **3-2** (3.4 g, 27.3 mmol, 1.0 eq.) in THF (100 mL) was added LiAlH₄ (1.6 g, 40.9 mmol, 1.5 eq.) at 0 °C. Afterwards, the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was then quenched with water (15 mL). After addition of 15% aqueous NaOH (10 mL) and water (30 mL), the yellowish mixture was stirred for 30 min and then filtrated over *Celite*[®]. The mixture was extracted with diethyl ether (3×100 mL) and the combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. After purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 75:25) the title compound was obtained as a colorless oil (2.5 g, 22.7 mmol, 83%). The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^[217]

C₇H₁₀O (110.16 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (s, 1H, OH), 2.57 – 2.69 (m, 2H, CH₂CH=CH), 2.79 – 2.95 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.54 (d, ³J_{H,H} = 4.5 Hz, 2H, CH₂OH), 5.55 – 5.68 (m, 2H, CH=CH), 5.78 – 5.88 (m, 2H, CH=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 26.4 (CH₂CH=CH), 38.5 (CHCH₂OH), 66.2 (CH₂OH), 125.7 (CH=CH), 127.1 (CH=CH) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 4.97 min, m/z (%) = 92 (12), 81 (11), 79 (100), 78 (41), 77 (66). GC (Brebhühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 112 °C, 1.0 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_R = 3.86 min.

(S)-Cyclohex-2-en-1-ylmethanol ((S)-3-13):



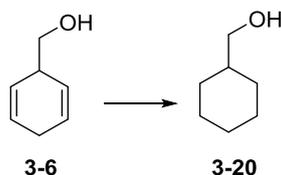
According to the hydrogenation procedure **A**, cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol **3-6** (5.5 mg, 50.0 μmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(S)-**L2**]BAr_F (782 μg, 0.5 μmol, 1 mol%) at room temperature under 10 bar hydrogen pressure for 26 min. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of cyclohexylmethanol **3-20** (46.1%), cyclohex-2-en-1-ylmethanol **3-13** (39.7%), cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol **3-6** (4.5%) and phenylmethanol **3-27** (9.7%) was formed. The content of (S)-**3-13** was 36.7% (85% *ee*).

A racemic sample of **3-13** was synthesized as described in the literature.^[205] To a solution of KO^t-Bu (5.8 g, 50 mmol, 1.0 eq.) in degassed cyclohexene (46.2 mL, 451 mmol, 9.0 eq.) was added *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 33 mL, 53 mmol, 1.1 eq.). After cooling down to 0 °C, paraformaldehyde (1.7 g, 55 mmol, 1.1 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h at 60 °C, then cooled down to 0 °C and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (3×50 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) and with brine (200 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. After purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 99:1 to 30:70) the title compound was isolated as a yellow oil (4.5 g, 40 mmol, 73%). The NMR data were consistent with the literature values.^[205]

C₇H₁₂O (112.17 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 1H, OH), 1.38 – 1.77 (complex, 4H, CH₂CH and CH₂CH₂CH=CH), 1.88 – 1.99 (m, 2H, CH₂CH=CH), 2.17 – 2.31 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.48 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, CH₂OH), 5.48 – 5.57 (m, 1H, CH=CH), 5.70 – 5.81 (m, 1H, CH=CH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 33.2 (CHCH₂OH), 67.1 (CH₂OH), 127.7 (CH=CH), 129.7 (CH=CH) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 4.94 min, m/z (%) = 94 (36), 81 (100), 80 (15), 79 (82), 77 (14). GC (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 112 °C, 1.0 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_R = 3.22 min (di), t_R = 3.63 min ((R)-mono), t_R = **3.73 min ((S)-mono)**, t_R = 3.86 min (e), t_R = 5.10 min (ar). [α]_D²⁰ = -35.4 (c = 0.43, CHCl₃, 70% purity).

Cyclohexylmethanol (3-20):

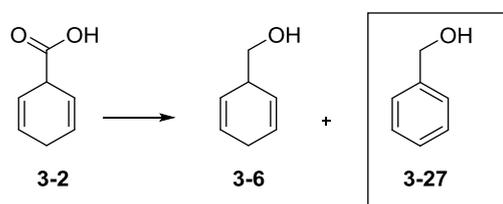


According to the hydrogenation procedure **C**, cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol **3-6** (828 mg, 7.5 mmol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (2.8 mL) with Pd/C (10 wt%, 8 mg, 75.2 μmol, 1 mol%) at room temperature under 50 bar hydrogen pressure for 1 h. The title compound was obtained after the usual work up and was analysed without determination of the yield. The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^[218]

C₇H₁₄O (114.19 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 – 1.72 (complex, 12H, CH and CH₂), 3.45 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, CH₂OH) ppm. ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm = 25.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 40.5 (CHCH₂OH), 68.8 (CH₂OH) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_R = 4.87 min, m/z (%) = 96 (25), 83 (63), 82 (27), 81 (59), 67 (50). GC (Brechtbühler SE54 β-cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H₂, 112 °C, 1.0 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_R = 3.06 min.

Phenylmethanol (3-27):

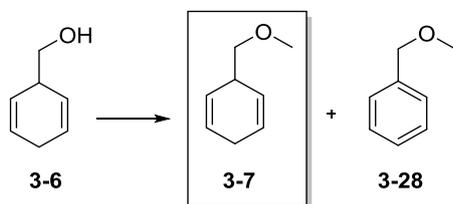


The title compound was obtained together in a mixture with cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol **3-6**. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were consistent with the literature data.^{[219],[220]}

C₇H₈O (108.14 g·mol⁻¹):

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (s, 1H, OH), 4.64 (s, 2H, CH₂OH), 7.20 – 7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28 – 7.33 (m, 4H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 68.5 (CH₂OH), 127.1 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 140.7 (C_{Ar}) ppm. GC (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H₂, 112 °C, 1.0 °C/min, 120 °C, 10 °C/min, 180 °C, 10 min): t_{R} = 5.11 min.

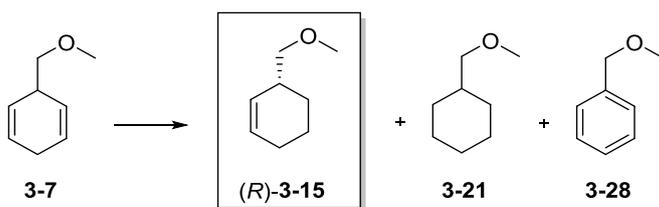
3-(Methoxymethyl)cyclohexa-1,4-diene (**3-7**):



Cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethanol **3-6** (400 mg, 3.6 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry THF (6.0 mL) and treated with NaH (60% dispersion in mineral oil, 571 mg, 14.3 mmol, 4.0 eq.). After stirring the solution for 15 min, iodomethane (0.35 mL, 5.4 mmol, 1.5 eq.) was added. The solution was stirred overnight at room temperature. The mixture was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) and phases were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 \times 10 mL) and the combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. After purification by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 95:5) the title compound was obtained as a colorless oil (415 mg, 3.3 mmol, 93%).

C₈H₁₂O (124.18 g·mol⁻¹):

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.66 – 2.72 (m, 2H, CH₂CH=CH), 2.95 – 3.03 (m, 1H, CHCH₂OCH₃), 3.36 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4.5 Hz, 2H, CH₂OCH₃), 3.38 (s, 3H, CH₂OCH₃), 5.69 – 5.74 (m, 2H, CH=CH), 5.79 – 5.86 (m, 2H, CH=CH) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 26.4 (CH₂CH=CH), 36.3 (CHCH₂OCH₃), 59.0 (CH₂OCH₃), 77.3 (CH₂OCH₃), 125.5 (CH=CH), 126.3 (CH=CH) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): t_{R} = 4.75 min, m/z (%) = 92 (44), 91 (14), 79 (100), 78 (85), 77 (58), 45 (34). ATR-FTIR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3020m, 2867m, 2820s, 1474w, 125m, 1119s, 1011m, 877s, 703s, 525w cm⁻¹. HRMS (EI): calc. for C₇H₉ ([M-OCH₃]⁺): 92.0621; found: 92.0624. GC (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H₂, 68 °C, 8 min, 1 °C/min, 80 °C, 0 min 10 °C/min 180 °C, 10 min): t_{R} = 10.65 min. R_{f} = 0.25 (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 95:5, KMnO₄).

(R)-3-(Methoxymethyl)cyclohex-1-ene ((R)-3-15):

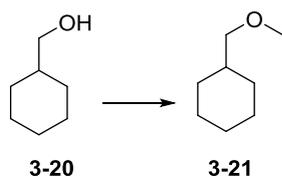
According to the hydrogenation procedure **A**, 3-(methoxymethyl)cyclohexa-1,4-diene **3-7** (6.2 mg, 50.0 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst $[\text{Ir}(\text{COD})(R)\text{-L10}]\text{BAR}_F$ (785 μg , 0.5 μmol , 1 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 30 min. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of (methoxymethyl)cyclohexane **3-21** (68.7%), 3-(methoxymethyl)cyclohex-1-ene **3-15** (19.7%), 3-(methoxymethyl)cyclohexa-1,4-diene **3-7** (1.5%), (methoxymethyl)benzene **3-28** (7.6%) and impurities (2.5%) was formed. The content of (*R*)-**3-15** was 16.6% (69% *ee*).

A racemic sample of 3-(methoxymethyl)cyclohex-1-ene *rac*-**3-15** was synthesized as following: A solution of cyclohex-2-en-1-ylmethanol *rac*-**3-13** (400 mg, 3.5 mmol, 1 eq.) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 571 mg, 14.3 mmol, 4.0 eq.) in dry THF (6 mL) was stirred for 15 min at room temperature. Methyl iodide (337 μL , 5.4 mmol, 1.5 eq.) was added and stirring for 2 h was continued. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 \times 10 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated. After purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 95:5) the title compound was obtained as a yellow oil (400 mg, 3.2 mmol, 91%). The spectra data were in agreement with the reported data.^[205]

C₈H₁₄O (126.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 – 1.43 (m, 1H, *CHH*), 1.50 – 1.60 (m, 1H, *CHH*), 1.73 – 1.79 (m, 1H, *CHH*), 1.78 – 1.85 (m, 1H, *CHH*), 1.85 – 1.99 (m, 2H, *CH₂*), 2.16 – 2.34 (m, 1H, *CHCH₂OCH₃*), 3.30 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.1 Hz, 2H, *CH₂OCH₃*), 3.35 (s, 3H, *OCH₃*), 5.46 – 5.56 (m, 1H, *CH=CH*), 5.71 – 5.80 (m, 1H, *CH=CH*) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 20.1 (*CH₂*), 25.4 (*CH₂*), 25.9 (*CH₂*), 35.8 (*CHCH₂OCH₃*), 59.0 (*OCH₃*), 77.5 (*CH₂OCH₃*), 128.3 (*CH=CH*), 128.6 (*CH=CH*) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_{R} = 4.57 min, m/z (%) = 94 (83), 81 (86), 80 (51), 79 (100), 77 (16), 53 (16), 45 (98), 41 (25). **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 68 $^\circ\text{C}$, 8 min, 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 80 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): t_{R} = 7.71 min (di), t_{R} = 9.51 min ((*S*)-mono), t_{R} = **9.60 min** ((*R*)-mono), t_{R} = 10.85 min (e), t_{R} = 14.15 min (ar). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +14.5 (c = 0.09, CHCl_3).^{a)}

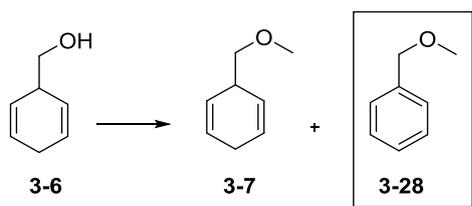
a) Sign was corrected by C. E. Laupheimer.

(Methoxymethyl)cyclohexane (3-21):

A solution of cyclohexylmethanol **3-20** (40 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 56 mg, 1.4 mmol, 4.0 eq.) in dry THF (1.0 mL) was stirred for 15 min at room temperature. Methyl iodide (33 μ L, 0.5 mmol, 1.5 eq.) was added and stirring for 2 h was continued. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 \times 1 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The title compound was obtained as yellow oil (28 mg, 0.2 mmol, 62%). The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^[221]

C₈H₁₆O (128.22 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 – 1.81 (complex, 11H, CH and CH₂), 3.17 (d, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, 2H, CH₂OCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ ppm = 26.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 30.2 (CH₂), 38.2 (CHCH₂OCH₃), 58.9 (CH₂OCH₃), 79.0 (CH₂OCH₃) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 4.43 min, m/z (%) = 128 (2), 96 (87), 81 (82), 67 (74), 55 (100), 41 (39). **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 68 $^{\circ}$ C, 8 min, 1 $^{\circ}$ C/min, 80 $^{\circ}$ C, 10 $^{\circ}$ C/min, 180 $^{\circ}$ C, 10 min): t_R = 7.72 min.

(Methoxymethyl)benzene (3-28):

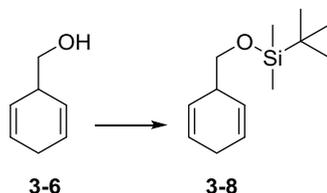
The title compound was obtained during the synthesis of 3-(methoxymethyl)cyclohexa-1,4-diene **3-7**. According to the GC analysis a mixture of 3-(methoxymethyl)cyclohexa-1,4-diene **3-7** (84.9%) and (methoxymethyl)benzene **3-28** (15.1%) was obtained. The ¹H and ¹³C NMR spectra were consistent with the literature data.^{[222],[223]}

C₈H₁₀O (122.17 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 15% purity): δ = 3.41 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (s, 2H, CH₂OCH₃), 7.21 – 7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27 – 7.33 (m, 4H, H_{Ar}) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃, 15% purity): δ = 60.2 (CH₂OCH₃), 77.2 (CH₂OCH₃), 126.8 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 140.3

(C_{Ar}) ppm. **GC** (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H_2 , 68 $^{\circ}C$, 8 min, 1 $^{\circ}C/min$, 80 $^{\circ}C$, 0 min 10 $^{\circ}C/min$ 180 $^{\circ}C$, 10 min): $t_R = 14.15$ min.

***tert*-Butyl(cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)dimethylsilane (3-8):**



To a stirred solution of alcohol **3-6** (400 mg, 3.6 mmol, 1.0 eq.) in dry dichloromethane (3 mL) was added imidazole (254 mg, 3.7 mmol, 1.1 eq.) at 0 $^{\circ}C$ followed by *tert*-butyldimethylsilyl chloride (563 mg, 3.7 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then poured into diethyl ether (2 mL) and brine (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were washed with water (4 \times 20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The compound was purified by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 99.9:0.1) to afford the ether **3-8** as a colorless liquid (676 mg, 3.0 mmol, 83%).

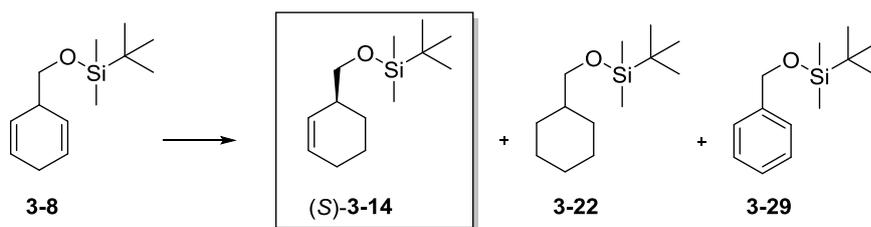
$C_{13}H_{24}OSi$ (224.42 $g \cdot mol^{-1}$):

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.00$ (s, 6H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.85 (s, 9H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 2.56 – 2.65 (m, 2H, $CH_2CH=CH$), 2.77 – 2.88 (m, 1H, $CHCH_2OSi$), 3.46 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2H, CH_2OSi), 5.62 – 5.67 (m, 2H, $CH=CH$), 5.68 – 5.74 (m, 2H, $CH=CH$) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -5.32$ ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 18.35 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 25.93 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 26.63 ($CH_2CH=CH$), 38.68 ($CHCH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 67.78 ($CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 125.17 ($CH=CH$), 126.35 ($CH=CH$) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_R = 7.03$ min, m/z (%) = 168 (1), 167 (27), 92 (18), 91 (21), 89 (100), 75 (24) 73 (71), 59 (13).

ATR-FTIR (neat): $\tilde{\nu} = 2954w$, 2856m, 1471w, 1252m, 1100s 1080m, 884s, 774s, 665w cm^{-1} .

HRMS (EI): calc. for $C_{12}H_{21}OSi$ ($[M-CH_3]^+$): 209.1357; found: 209.1358. **GC** (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H_2 , 88 $^{\circ}C$, 0.25 $^{\circ}C/min$, 93 $^{\circ}C$, 10 $^{\circ}C/min$ 180 $^{\circ}C$, 10 min): $t_R = 21.37$ min. $R_f = 0.35$ (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 99.9:0.1, $KMnO_4$).

***tert*-Butyl[(*S*)-cyclohex-2-en-1-ylmethoxy]dimethylsilane ((*S*)-**3-14**):**

According to the hydrogenation procedure **A**, *tert*-butyl(cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)dimethylsilane **3-8** (8.0 mg, 35.6 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst [Ir(COD)(*S*)-**L8**]BAr_F (532 μg , 0.4 μmol , 1 mol%) at $-65\text{ }^\circ\text{C}$ under 2 bar hydrogen pressure for 30 min. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of *tert*-butyl(cyclohexylmethoxy)dimethylsilane **3-22** (74.1%), *tert*-butyl(cyclohex-2-en-1-ylmethoxy)dimethylsilane **3-14** (20.7%), *tert*-butyl(cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)dimethylsilane **3-8** (0.6%) and (benzyloxy) (*tert*-butyl)dimethylsilane **3-29** was formed. The content of (*S*)-**3-14** was 18.1% (75% *ee*).

For characterization by NMR, IR and HRMS **3-14** was synthesized as follow: To an ice-cooled stirred solution of alcohol *rac*-**3-13** (400 mg, 3.6 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (3.0 mL) was added imidazole (583 mg, 8.6 mmol, 2.4 eq.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (645 mg, 4.3 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred under argon overnight at room temperature and then poured into diethyl ether (2 mL) and brine (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were washed with water (4 \times 20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The compound was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 99.9:0.1) to afford the racemic title compound *rac*-**3-14** (200 mg, 0.9 mmol, 25%) as a colorless liquid.

C₁₃**H**₂₆**O**Si (226.44 g \cdot mol⁻¹):

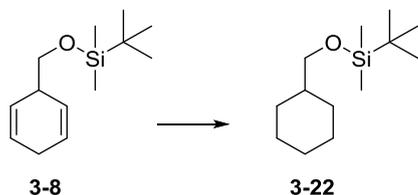
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.19 – 1.33 (m, 1H, CHH), 1.39 – 1.56 (m, 1H, CHH), 1.61 – 1.79 (m, 2H, CHH, CHH), 1.87 – 2.02 (m, 2H, CH₂), 2.14 – 2.29 (m, 1H, CHCH₂OSi), 3.34 – 3.49 (m, 2H, CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 5.51 – 5.61 (m, 1H, CH=CH), 5.65 – 5.74 (m, 1H, CH=CH) ppm.

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = -5.31 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.38 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 20.86 (CH₂), 25.51 (CH₂), 25.66 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 25.96 (CH₂), 38.29 (CHCH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 67.34 (CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 128.37 (CH=CH), 128.43 (CH=CH) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_R = 7.01 min, m/z (%) = 211 (1), 169 (55), 89 (23), 75 (100), 73 (33). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2928m, 2856m, 1471w, 1252m, 1107m, 1080m, 883s, 772s, 666w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₂H₂₃O₂Si ([M-CH₃]⁺): 211.1513; found: 211.1515.

GC (*Brebhühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H₂, 88 $^\circ\text{C}$, 0.25 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 93 $^\circ\text{C}$, 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): t_R = 19.50 min (di), t_R = **20.64 min** ((*S*)-

mono), $t_R = 20.96$ min ((*R*)-mono), $t_R = 21.28$ min (e), $t_R = 22.84$ min (ar). $R_f = 0.35$ (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 99.9:0.1). $[\alpha]_D^{20} = -4.9$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

***tert*-Butyl(cyclohexylmethoxy)dimethylsilane (3-22):**

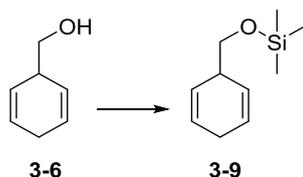


According to the hydrogenation procedure **C**, *tert*-butyl(cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)dimethylsilane **3-8** (50 mg, 221 μ mol, 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (2.8 mL) with Pd/C (10 wt%, 0.5 mg, 4.4 μ mol, 2 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 40 min. The title compound was obtained after the usual work up as a colorless oil (40 mg, 175 μ mol, 79%).

C₁₃H₂₈OSi (228.45 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.81 – 1.75 (complex, 20H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, CH₂ and CH), 3.38 (d, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 2H, CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.16$ (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.57 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.13 (CH₂), 26.15 (CH₂), 26.92 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 29.91 (CH₂), 40.65 (CHCH₂OSi), 69.07 (CH₂OSi) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_R = 6.99$ min, m/z (%) = 213 (2), 172 (15), 171 (95), 95 (44), 89 (21), 75 (100), 73 (16). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2924s$, 2853s, 1471w, 125m, 1114s, 1084m, 835s, 774s, 666w cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for C₁₃H₂₈OSi ([M]⁺): 228.1904; found: 228.1904. **GC** (Brechtbühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H₂, 88 °C, 0.25 °C/min, 93 °C, 10 °C/min 180 °C, 10 min): $t_R = 19.43$ min. $R_f = 0.35$ (SiO₂, *n*-pentane / diethyl ether 99.9:0.1).

(Cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)trimethylsilane (3-9):



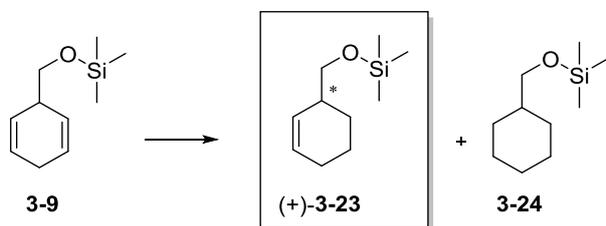
To a stirred solution of alcohol **3-6** (400 mg, 3.6 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (80 mL), was added Et₃N (530 μ L, 3.7 mmol, 1.1 eq.) followed by trimethylsilyl chloride (480 μ L, 3.7 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated under vacuum and the mixture was partitioned with ethyl acetate and water. The

organic layer was isolated and the aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. Purification of the resulting colorless liquid through a column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 99:1) afforded the ether **3-9** as a colorless liquid (430 mg, 2.4 mmol, 65%).

C₁₀H₁₈OSi (182.34 g·mol⁻¹):

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.13 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.64 – 2.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.83 – 2.95 (m, 1H, CHCH_2OSi), 3.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 2H, CH_2OSi), 5.69 – 5.74 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.76 – 5.82 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm. **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 27.07 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 38.95 (CHCH_2OSi), 67.73 (CH_2OSi), 125.76 ($\text{CH}=\text{CH}$), 126.72 ($\text{CH}=\text{CH}$) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): $t_{\text{R}} = 5.84$ min, m/z (%) = 167 (2), 103 (42), 92 (39), 91 (13, 89 (37), 79 (14), 78 (21), 75 (12), 73 (100), 45 (11). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu} = 2955\text{w}$, 2855w , 1440w , 1250s , 1099s , 1061m , 872s , 839s , 695m , 617m cm⁻¹. **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{OSi}$ ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$): 167.0887; found: 167.0890. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 °C, 0.5 °C/min, 90 °C, 1 °C/min, 95 °C, 10 °C/min 180 °C): $t_{\text{R}} = 15.89$ min. $R_{\text{f}} = 0.39$ (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 99:1, KMnO_4).

(+)-(Cyclohex-2-en-1-ylmethoxy)trimethylsilane ((+)-3-23):



According to the hydrogenation procedure **B**, (cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)trimethylsilane **3-9** (8.0 mg, 43.9 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (0.5 mL) with catalyst $[\text{Ir}(\text{COD})(R)\text{-L3}]\text{BAr}_F$ (702 μg , 0.4 μmol , 1 mol%) at room temperature under 1 bar hydrogen pressure for 15 min. The mixture was analysed directly without determination of the yield. According to the GC analysis a mixture with a relative ratio of (cyclohexylmethoxy)trimethylsilane **3-24** (2.1%), (cyclohex-2-en-1-ylmethoxy)trimethylsilane **3-23** (17.1%), (cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)trimethylsilane **3-9** (64.8%) and isomerization products (16.0%) was formed. The content of (+)-**3-23** was 15.0% (76% *ee*).

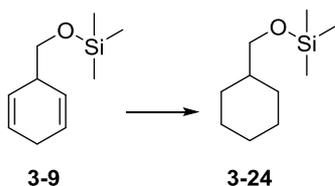
For characterization by NMR, IR and HRMS (cyclohex-2-en-1-ylmethoxy)trimethylsilane was synthesized as following: To a stirred solution of alcohol *rac*-**3-13** (400 mg, 3.6 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (80 mL), was added Et_3N (526 μL , 3.7 mmol, 1.1 eq.) followed by trimethylsilyl chloride (475 μL , 3.7 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. THF was evaporated under vacuum and the mixture partitioned with ethyl acetate

and water. The organic layer was isolated and the aqueous layer re-extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. Purification of the resulting colorless liquid by column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 99:1) afforded the title compound (200 mg, 1.1 mmol, 30%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OSi}$ (184.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.11 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 – 1.37 (m, 1H, *CHHCH*), 1.46 – 1.60 (m, 1H, *CHHCH}_2\text{CH=CH}*), 1.64 – 1.82 (m, 2H, *CHHCH}_2\text{CH=CH}* and *CHHCH*), 1.92 – 2.05 (m, 2H, *CH}_2\text{CH=CH}*), 2.22 – 2.34 (m, 1H, *CHCH}_2\text{OSi}*), 3.35 – 3.49 (m, 2H, *CH}_2\text{OSi}*), 5.54 – 5.64 (m, 1H, *CH=CH*), 5.71 – 5.79 (m, 1H, *CH=CH*) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.24 (CH_2), 25.95 (CH_2), 26.12 (CH_2), 38.55 (*CHCH}_2\text{OSi}*), 67.26 (CH_2OSi), 128.73 (*CH=CH*), 129.01 (*CH=CH*) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_{R} = 5.73 min, 169 (4), 103 (79), 94 (28), 75 (28), 73 (100). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2954w, 2858w, 1441w, 1249m, 1107m, 1077m, 835s, 756s, 680w cm^{-1} . **HRMS** (EI): calc. for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{OSi}$ ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$): 169.1045; found: 169.1046. **GC** (*Brechbühler SE54* β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm), 60 kPa H_2 , 70 $^\circ\text{C}$, 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 90 $^\circ\text{C}$, 0 min 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$, 95 $^\circ\text{C}$, 0 min 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ 180 $^\circ\text{C}$, 10 min): t_{R} = 14.08 min (di), t_{R} = 14.41 min (isomerization product), t_{R} = **15.07 min** ((+)-mono), t_{R} = 15.46 min ((-)-mono), t_{R} = 15.66 min (isomerization product), t_{R} = 16.01 min (e). R_{f} = 0.40 (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 99:1, KMnO_4). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +2.1 (c = 0.73, CHCl_3 , 20% purity).

(Cyclohexylmethoxy)trimethylsilane (3-24):



According to the hydrogenation procedure **C**, (cyclohexa-2,5-dien-1-ylmethoxy)trimethylsilane **3-9** (50 mg, 274 μmol , 1.0 eq.) was hydrogenated in dry dichloromethane (2.8 mL) with Pd/C (10 wt%, 0.6 mg, 5.5 μmol , 2 mol%) at room temperature under 2 bar hydrogen pressure for 35 min. The title compound was obtained after the usual work up as a colorless oil (30 mg, 161 μmol , 58%).

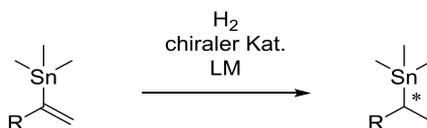
$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{OSi}$ (186.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.68 – 1.72 (complex, 11H, *CH* and *CH}_2*), 3.26 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz, 2H, *CH}_2\text{OSi}*) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.38 (CH_2), 27.19 (CH_2), 30.27 (CH_2), 40.76 (*CHCH}_2\text{OSi}*), 68.87 (CH_2OSi) ppm. **GC-MS** (EI, 70 eV): t_{R} = 5.70 min, m/z (%) = 169 (4), 103 (79), 94 (28), 75 (28), 73 (100). **ATR-FTIR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2921w, 2852w, 1449w, 1249m, 1114m, 1083m, 839s, 746s, 686w cm^{-1} .

HRMS (EI): calc. for $C_{10}H_{22}OSi$ ($[M]^+$): 186.1435; found: 186.1435. **GC** (Brebhühler SE54 β -cyclodextrin DEtTButSil, (25 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 60 kPa H_2 , 70 °C, 0.5 °C/min, 90 °C, 0 min 1 °C/min, 95 °C, 0 min 10 °C/min 180 °C, 10 min): $t_R = 13.90$ min. $R_f = 0.39$ (SiO_2 , *n*-pentane / diethyl ether 99:1).

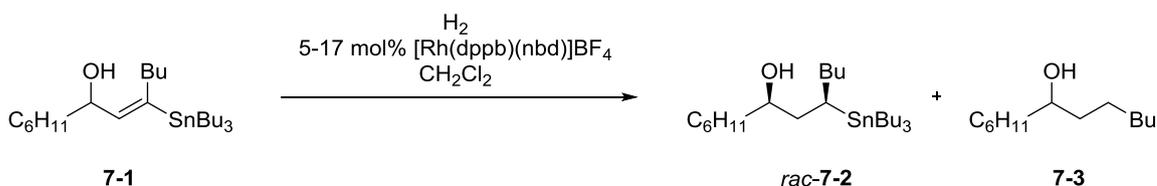
10 Anhang II: Hydrierung von Vinylstannanen

Bei Organozinnverbindungen handelt es sich um synthetisch sehr vielseitige Verbindungen. Sie werden unter anderem für die Herstellung von Lithiumorganyle^[224] und in der Stille-Kupplung^[225] verwendet. In diesem Zusammenhang wären auch chirale Organostannane äusserst interessant. Man könnte durch eine Kreuzkupplungsreaktion mit diesen direkt einen chiralen Rest in die Zielverbindung einführen. Eine Möglichkeit zur Herstellung solcher chiraler Organostanne wäre die Hydrierung von Vinylstannanen mit einem chiralen Katalysator (Schema 10.1).



Schema 10.1: Hydrierung eines Vinylstannans.

Zunächst wurde in der Literatur berichtet, dass sich Vinylstannane mit den üblichen Hydrierkatalysatoren wie Rhodium auf Aktivkohle nicht hydrieren lassen würden.^[226] Hingegen konnten Lautens und Mitarbeiter zeigen, dass die diastereoselektive Hydrierung von Vinylstannanen mit dem ionischen Rhodium-Komplex $[\text{Rh}(\text{DPPB})(\text{NBD})]\text{BF}_4$ gelingt.^[227] Bei den Liganden handelte es sich um 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (DPPB) und Norbornadien (NBD). Lautens *et al.* konnten beispielsweise das Vinylstannan **7-1** zu dem β -Stannylalkohol **7-2** umsetzen (Schema 10.2). Es wurde beobachtet, dass bei höherer Katalysatorbeladung (17 mol%) neben dem Produkt **7-2** (70% Ausbeute) der Anteil des unerwünschten Nebenprodukts **7-3** auf ca. 13% steigt. Letzteres entstand durch Hydrogenolyse der Organozinnverbindung und anschliessender Hydrierung des resultierenden Olefins. Bei Reduktion der Katalysatorbeladung auf 5% wurde vom Nebenprodukt **7-3** deutlich weniger gebildet (3% Ausbeute).



Schema 10.2: Rhodium-katalysierte Hydrierung eines Vinylstannans **7-1**.^[227]

Daher stellte sich die Frage, ob man mit chiralen Iridium-Komplexen der Form $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}]\text{BAR}_f$ nicht auch eine enantioselektive Hydrierung von Vinylstannanen bewirken

könnte. Als Testsubstrat wurde ein von der Gruppe von Prof. Aggarwal hergestelltes Vinylstannan **7-4** untersucht, welches freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Für dessen Hydrierung wurden die in Abbildung 10.1 dargestellten Liganden verwendet. Diese können in neun verschiedene Typen unterteilt werden, von denen in der Regel je zwei Derivate mit verschiedenen Resten am Phosphoratom getestet wurden.

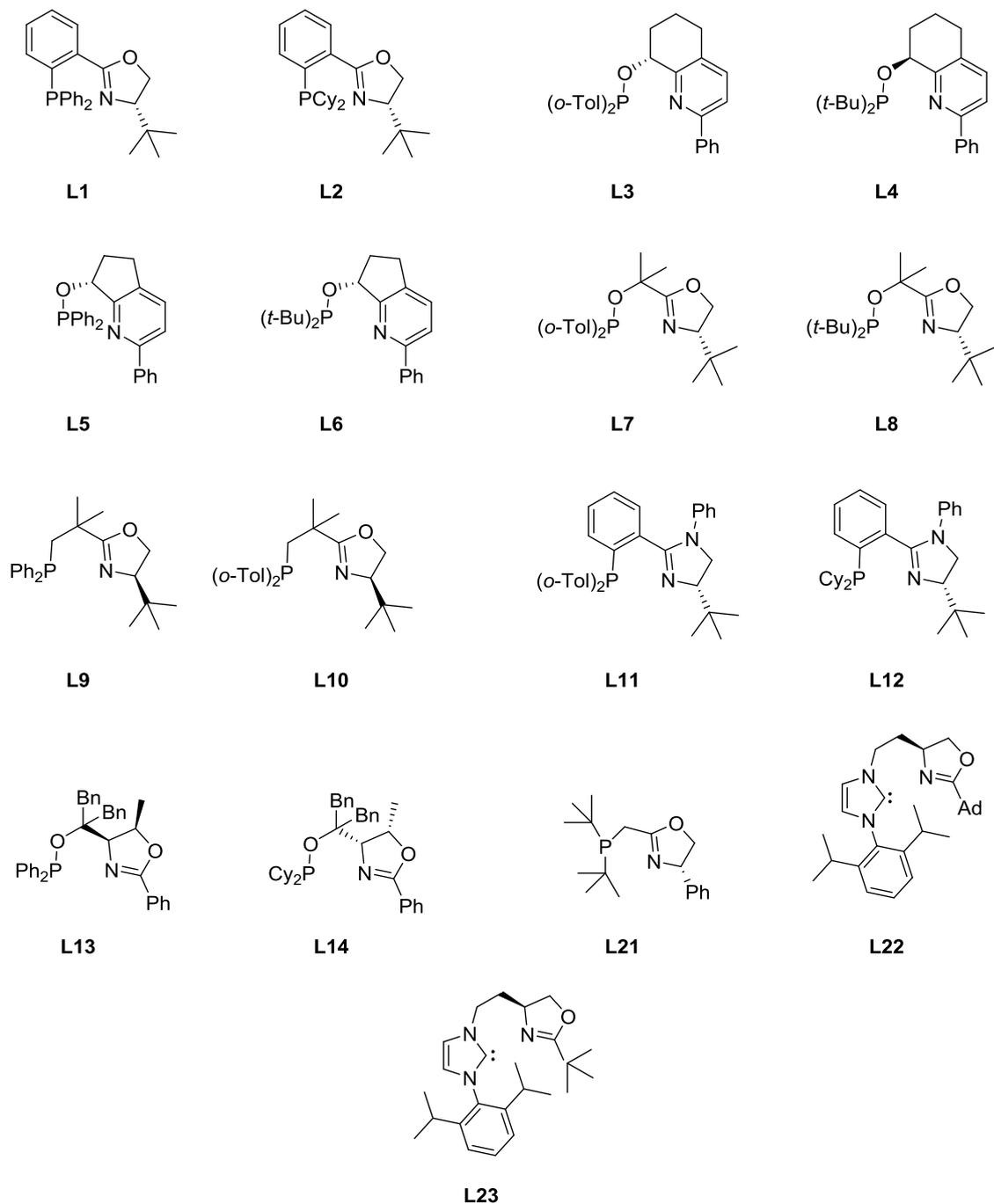
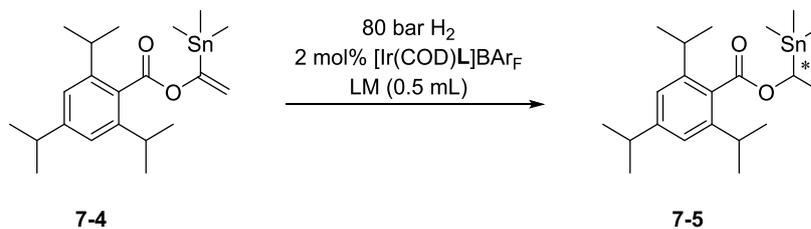


Abbildung 10.1: Verwendete Liganden in der Iridium-katalysierten Hydrierung des Vinylstannans **7-4**.

Tabelle 10.1: Ergebnisse der Hydrierung des Vinylstannans **7-4** mit verschiedenen Iridium-Komplexen.

	Ligand	t [h]	T [°C]	LM	Umsatz [%] ^{a)}	ee [%] ^{b)}
1	L1	24	RT	CH ₂ Cl ₂	1	-
2	L1	45	40	CH ₂ Cl ₂	1	-
3	L1	45	40	Toluol	3	-
4	L2	24	RT	CH ₂ Cl ₂	1	-
5	L2	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
6	L2	45	40	Toluol	3	-
7	L3	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
8	L4	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
9	L5	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
10	L6	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
11	L6	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
12	L6	45	40	Toluol	0	-
13	L7	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
14	L8	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
15	L9	24	RT	CH ₂ Cl ₂	3	-
16	L9	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
17	L9	45	40	Toluol	1	-
18	L10	24	RT	CH ₂ Cl ₂	2	-
19	L10	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
20	L10	45	40	Toluol	1	-
21	L11	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
22	L12	24	RT	CH ₂ Cl ₂	5	-
23	L12	45	40	CH ₂ Cl ₂	5	-
24 ^{c)}	L12	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
25	L11	45	40	Toluol	1	-
26	L13	24	RT	CH ₂ Cl ₂	0	-
27	L13	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
28	L13	45	40	Toluol	<1	-

a) Umsätze wurden bestimmt mittels ¹H-NMR; b) Enantiomerenüberschüsse (*ee*) wurden bestimmt mittels HPLC auf einer Säule mit chiraler stationärer Phase; c) Mit 1.0 eq. K₂CO₃.

	Ligand	t [h]	T [°C]	LM	Umsatz [%] ^{a)}	ee [%] ^{b)}
29	L14	24	RT	CH ₂ Cl ₂	1	-
30	L14	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
31	L14	45	40	Toluol	0	-
32	L21	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
33	L22	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-
34	L23	45	40	CH ₂ Cl ₂	0	-

a) Umsätze wurden bestimmt mittels ¹H-NMR; b) Enantiomerenüberschüsse (*ee*) wurden bestimmt mittels HPLC auf einer Säule mit chiraler stationärer Phase; c) Mit 1.0 eq. K₂CO₃.

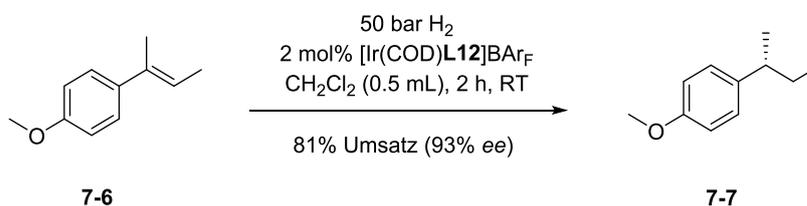
Für die Hydrierung des Vinylstannans **7-4** wurde stets mit einer Katalysatorbeladung von 2 mol% und einem Wasserstoffdruck von 80 bar gearbeitet (Tabelle 10.1). Zunächst testete man bei Raumtemperatur die üblicherweise in der Pfaltz Gruppe verwendeten P,N-Liganden **L1** bis **L14** aus. Hierbei handelte es sich um PHOX-, SimplePHOX-, NeoPHOX-, ThreoPHOX-, PHIM- und bicyclische Pyridin-Phosphinit-Liganden. Nach der Hydrierung in Dichlormethan entfernte man dieses aus der Hydrierungsprobe, zeichnete ein Protonenspektrum auf und verglich dies mit den Spektren des Startmaterials **7-4** sowie der reduzierten Verbindung **7-5**, welche aus der Literatur bekannt war.^[228]

Bei den in Tabelle 10.1 dargestellten Werten handelt es sich somit um abgeschätzte Umsätze. Es war zunächst lediglich von Interesse, ob es überhaupt zu einer Umsetzung des Startmaterials gekommen war. Daher zog man die wesentlich schnellere NMR-Analyse einer Injektion in die HPLC vor. Bei einer festgestellten Umsetzung hätte man die Probe dann immer noch mit der HPLC an chiraler Phase näher untersuchen können.

Bei den meisten Liganden kam es zu keiner Umsetzung. Lediglich bei **L12** kam es zu ca. 5% Umsatz (Eintrag 22). Daraufhin versuchte man bei einer Auswahl von Komplexen durch Erhöhung der Temperatur auf 40 °C eine Verbesserung zu erzielen. Aber weder mit Dichlormethan noch mit dem höher siedenden Toluol führte dies zu einer wesentlichen Veränderung. Dann wurde untersucht, ob die Acidität des Reaktionsmediums einen Einfluss hat. Burgess und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die während der Hydrierung aus den P,N-Liganden gebildeten Iridium-Hydrid-Komplexe eine gewisse Acidität aufweisen.^[229] Daher teste man auch den von Burgess *et al.* entwickelten Iridium-Komplex mit dem Liganden **L16** sowie noch einen weiteren verwandten Liganden mit einer *tert*-Butylgruppe anstatt des Adamantylrestes (**L17**). Bei diesen C,N-Liganden ist ein *N*-heterocyclisches Carben (NHC) enthalten^[85] und die hiervon in der Hydrierung gebildeten Iridium-Hydrid-Komplexe sind weniger acide.^[229] Aber diese Komplexe führten in Dichlormethan zu keiner Umsetzung des Substrats **7-4** (Einträge 33 und 34). Zusammenfassend schnitt der Komplex mit dem P,N-Ligand **L12** am besten ab (Eintrag 22 und 23). Durch Zugabe der Base K₂CO₃ sollte überprüft

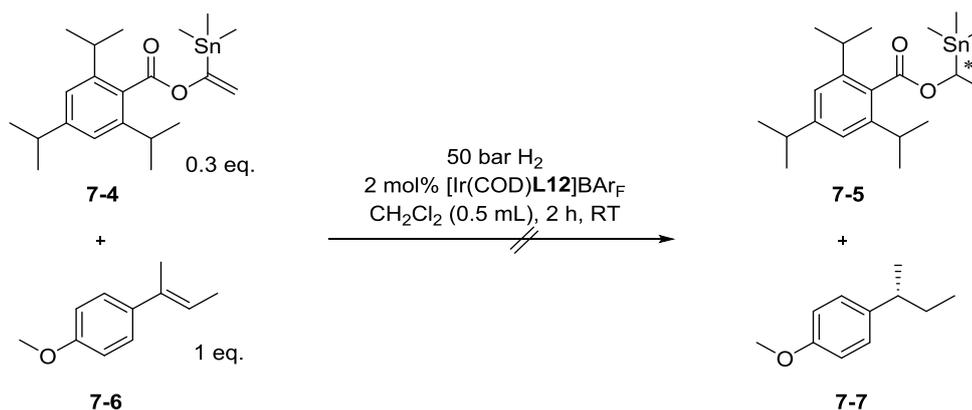
werden, ob bei einem weniger aciden Reaktionsmedium eine höhere Reaktivität erzielt werden könnte. Aber wie Eintrag 24 zeigt, wurde konnte kein Umsatz nachgewiesen werden. Daher wurde an dieser Stelle eine Testung weiterer Komplexe als nicht sinnvoll erachtet.

Anstatt dessen entschloss man sich zur Durchführung von zwei Kontrollexperimenten. Zum einen sollte gezeigt werden, dass es sich bei dem Komplex mit dem Ligand **L12** um einen noch aktiven Katalysator handelte. Hierzu hydrierte man mit diesem das Standardsubstrat **7-6** für zwei Stunden bei 50 bar Wasserstoffdruck. Man konnte mit der HPLC an chiraler Phase die erwarteten Werte für Umsatz und Enantioselektivität nachweisen, welche auch von F. Menges in seiner Dissertation berichteten wurden (Schema 10.3).^[230] Somit konnte gezeigt werden, dass der Iridium-Komplex **L12** noch die gewünschte Aktivität hatte.



Schema 10.3: Hydrierung des Standardsubstrates **7-6** als erstes Kontrollexperiment.

Anschliessend wiederholte man dieses Experiment mit den exakt gleichen Reaktionsbedingungen, jedoch gab man als Additiv 0.3 Äquivalente des Stannans hinzu (Schema 10.4).



Schema 10.4: Hydrierung des Standardsubstrates **7-6** mit 0.3 eq. Stannan **7-4** als zweites Kontrollexperiment.

Mit der HPLC an chiraler Phase und per ¹H-NMR konnte gezeigt werden, dass es in diesem Fall zu keiner Umsetzung des Substrates **7-6** kam. Daher musste von einer Deaktivierung des Iridium-Komplexes durch das Vinylstannan **7-4** ausgegangen werden. Deshalb erschien es als nicht lohnend diese Fragestellung weiter zu untersuchen.

10.1 Experimental for chapter 10

Stannane **7-4** (5.0 mg, 11.4 μmol , 1.0 eq.) and iridium catalyst (0.2 μmol , 2 mol%) were weighted in a 4 mL vial equipped with a stir bar and dry dichloromethane (0.5 mL) was added. The vial was set in an autoclave, which was closed, set on a stirring plate, purged (3 \times) and pressurized with hydrogen gas. After the indicated reaction time at room temperature or 40 $^{\circ}\text{C}$ the hydrogen pressure was released^{a)}, the autoclave was opened and the solvent was removed by a nitrogen stream. The mixture was taken up in CDCl_3 (0.5 mL) analyzed by ^1H NMR.

a) After hydrogenations at 40 $^{\circ}\text{C}$ the autoclave was allowed to reach room temperature before the pressure release.

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angstrøm (10^{-10} m)
abs.	Absolut
Ac	Acetyl
Am	Amyl
ar	Aromat (<i>engl.</i> aromatic compound)
Ar	Aryl
ax	axial
BAr _F	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
br	breit
c	Konzentration
COD	1,5-Cyclooctadien
Cy	Cyclohexyl
d	Doublett
di	Dihydrierungsprodukt (<i>engl.</i> dihydrogenation product)
dr	Diastereomerenverhältnis (<i>engl.</i> diastereomeric ratio)
DIOP	2,3- <i>o</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DIPAMP	1,2-Ethandiylobis[(<i>o</i> -methoxyphenyl)phenylphosphin]
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPB	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
DTBM	3,5-Di- <i>tert</i> -Butyl-4-methoxyphenylrest
DuPHOS	1,2-Bis(-2,5-dimethylphospholano)benzene
<i>Ee</i>	Enantiomerenüberschuss
<i>Ent</i>	Enantiomer
<i>Eq</i>	equatorial
eq.	Äquivalent
EI	Elektronenstossionisation
ESI	Elektrosprayionisation

FID	Flammenionisationsdetektor (<i>engl.</i> free induction decay)
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
<i>i</i>	iso
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
Hz	Herz
$J_{X,Y}$	Kopplung zwischen Kern X und Y
Kat.; cat.	Katalysator; katalytisch
M	Multipllett
m	medium
<i>m</i>	meta
Me	Methyl
mono	Monohydrierungsprodukt (<i>engl.</i> monohydrogenation product)
MTPA	α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäure
NBD	Norbornadien
<i>O</i>	ortho
OTf	Triflat
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -Tolyl
<i>P</i>	para
Ph	Phenyl
PHIM	Phosphinimidazolin
PHOX	Phosphinooxazolin
ppm	parts per million (10^{-6})
Q	Quartet
<i>rac</i>	racemisch
RT	Raumtemperatur
s	strong (IR)
s	Singulett (NMR)
sat.	saturated
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i>	tertiär
t	Triplett

<i>t</i> -Am	<i>tert</i> -Amyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TON	Umsatzzahlen (<i>engl.</i> turnover number)
t_R	Retentionszeit
U	Umsatz
w	weak

Curriculum Vitae

Personal

Date and location of birth April 20th, 1987 in Laupheim/Germany
Nationality German

Education

04/2012-10/2015 PhD thesis, Group of Prof. Dr. A. Pfaltz, Department of organic chemistry, University of Basel/Switzerland “Desymmetrization of 1,4-Dienes by Enantioselective Monohydrogenation”
09/2011-11/2011 Industrial placement in medicinal chemistry, Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen/Germany
03/2011-09/2011 Diploma thesis in medicinal chemistry, Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen/Germany (with Prof. Dr. G. Maas, Department of organic chemistry I, University of Ulm/Germany) “Synthesis of JNK3 Inhibitors” (patent oriented)
10/2006-09/2011 Awarded diploma (grade: 1.0) and awarded prediploma (grade: 1.1) in chemistry, University of Ulm/Germany
Organic chemistry (area of specialization)
Macromolecular chemistry (optional subject)
08/2006-09/2006 Math camp, University of Ulm/Germany
06/2006 Abitur, St. Hildegard Gymnasium, Ulm/Germany
1997-2005 Carl-Laemmle-Gymnasium, Laupheim/Germany

Fellowships and Mentoring Programs

02/2015-12/2015 Mentee of the antelope program of the University of Basel for outstanding female scientists
01/2013-12/2014 Kekulé Mobility Fellowship of the Fonds der Chemischen Industrie for excellent students

Awards and Prizes

- 2014 Poster award at the *Zing Asymmetric Synthesis Conference*, Malaga/Spain
- 2012 *Dr. Barbara Mez-Starck Prize* for the best diploma in chemistry at the University of Ulm/Germany
- 2010 Prediploma Prize from the Studienkommission for the best prediploma of the University of Ulm/Germany

Research experience

- 04/2012-10/2015 PhD thesis, Group of Prof. Dr. A. Pfaltz, Department of organic chemistry, University of Basel/Switzerland "Desymmetrization of 1,4-Dienes by Enantioselective Monohydrogenation"
- 03/2011-11/2011 Diploma thesis and research intern in medicinal chemistry, Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen/Germany (with Prof. Dr. G. Maas, Department of organic chemistry I, University of Ulm/Germany) "Synthesis of JNK3 Inhibitors" (patent oriented)
- 02/2010-03/2010 Research intern in organic chemistry, Group of Prof. Dr. P. B auerle, University of Ulm/Germany "Synthesis of Functionalized Salicylaldehydes as Buildingblocks for Covalent Organic Frameworks"
- 11/2009-12/2009 Research intern in macromolecular chemistry, Group of Prof. Dr. U. Ziener, University of Ulm/Germany "Synthesis of Thiophenes and Bithiophenes"
- 10/2009-11/2009 Research intern in inorganic chemistry, Group of Prof. Dr. N. H using, University of Ulm/Germany "Sol-Gel Processes"
- 09/2009-10/2009 Research intern in organic chemistry, Group of Prof. Dr. G. Maas, University of Ulm/Germany "Synthesis of Diazocarbonyl Compounds of Different Proteinogenic Amino Acids"
- 08/2009-09/2009 Polymerpraktikum, Prof. Dr. C. D. Eisenbach, University of Stuttgart/Germany

Teaching experience

04/2012-10/2015	Individual supervision of chemistry students in scientific laboratory, University of Basel/Switzerland
04/2012-10/2015	Laboratory teaching assistant, supervision of practical courses in organic chemistry for chemists and biologists, University of Basel/Switzerland
04/2009-07/2009	Student teaching assistant, supervision of practical courses in inorganic chemistry for chemists (ten students), University of Ulm/Germany
11/2008-02/2009	Student teaching assistant, tutor in organic chemistry for chemists and biochemists, University of Ulm/Germany

Conferences

2015	<i>SCS Fall Meeting</i> , Lausanne/Switzerland
2015	<i>8th CaRLa Winter School</i> (supported by BASF), Heidelberg/Germany, Poster
2015	<i>13th Swiss Snow Symposium</i> , Saas-Fee/Switzerland, Poster
2014	<i>McKinsey Women's Day</i> , Hamburg/Germany
2014	<i>SCS Fall Meeting</i> , Zürich/Switzerland, Poster
2014	<i>34th Regio Symposium</i> , Sornetan/Switzerland, Talk and Poster
2014	<i>Reichstein Symposium</i> , Basel/Switzerland, Poster
2014	<i>Zing Asymmetric Synthesis Conference</i> , Malaga/Spain, Poster
2014	<i>12th Swiss Snow Symposium</i> , Saas-Fee/Switzerland, Talk and Poster
2013	<i>33rd Regio Symposium</i> , Mittelwihr/France, Poster
2013	<i>63rd Lindau Nobel Laureate Meeting</i> (Chemistry), Lindau/Germany
2012	<i>6th CCROS-Catalysts and Catalytic Reactions for Organic Synthesis</i> , Basel/Switzerland
2012	<i>DSM Green Chemistry Workshop</i> , Geleen/Netherlands for Organic Synthesis, Basel/Switzerland

Curricular activities

03/2015-10/2015	President of the committee of PhD students association (PCC) at Department of Chemistry, University of Basel/Switzerland
12/2014-05/2015	Member of the teaching commission for chemistry, University of Basel/Switzerland
09/2014-09/2015	Vice president of the Swiss Young Chemists' Association
2014	Member of search committee for a professorship in organic synthesis, University of Basel/Switzerland
03/2013-10/2015	Member of the committee of PhD students association (PCC) at Department of Chemistry, University of Basel/Switzerland
08/2006-09/2006	Chaperon of children at the Stadtranderholung Thaltingen/Germany
2002-2005	Representative of pupils at the Carl-Laemmle-Gymnasium, Laupheim/Germany
2000-2005	Class representative at the Carl-Laemmle-Gymnasium, Laupheim/Germany

Competitive sport

1998-2001	Member of the Landeskader-Dressur of Baden-Württemberg (participation in national and international competitions)
1991-2002	Member of the Pferdesportkader Biberach/Germany

Memberships

2012-present	Swiss Chemical Society
2012-present	Swiss Alpine Club

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, Charlotte Elisabeth Laupheimer, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Desymmetrisierung von substituierten Cyclohexa-1,4-dienen mittels enantioselektiver Monohydrierung“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Werken entnommen wurden, sind in jedem Fall unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Charlotte Elisabeth Laupheimer

Literaturverzeichnis

- [1] E. L. Eliel, S. H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, **1994**, 1194.
- [2] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108 – 2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008 – 2022.
- [3] C. Imming: *Thalidomid*, in: *Römpp Chemie-Lexikon*. Thieme, Stand April 2007.
- [4] G. Blschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler, *Arneim. Forsch.* **1979**, *29*, 1640 – 1642.
- [5] a) T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, A. Fyge, P. Höuglund, *Chirality* **1995**, *7*, 44 – 52.
b) S. Wnendt, K. Zwingenberger, *Nature* **1997**, *385*, 303 – 304.
- [6] H. Murakami, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *269*, 273 – 299.
- [7] a) A. Behr in *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley VCH, Weinheim, **2008**, 29 – 33.
b) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471 – 1477.
- [8] D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 625 – 646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599 – 619.
- [9] M. K. O'Brien, B. Vanasse, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2000**, *3*, 793 – 806.
- [10] E. L. Eliel, S. H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, **1994**, 297 – 424.
- [11] E. L. Eliel, S. H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, **1994**, 841 – 842.
- [12] a) S. Kubik: *chiraler Hilfsstoff*, in: *Römpp Chemie-Lexikon*. Thieme, Stand Juli 2007.
b) Y. Gnás, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *12*, 1899 – 1930.
- [13] a) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGlee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109 – 1127.
b) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1 – 115.
- [14] W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767 – 2772.
- [15] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395 – 2396.
- [16] H. Brunner, W. Zettlmeier, in *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transitional Metal Compounds*, Wiley VCH, Weinheim, **1993**.
- [17] J. M. Hawkins, T. J. N. Watson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3286 – 3290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224 – 3228.
- [18] A. Behr in *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley VCH, Weinheim, **2008**, 136 – 140.
- [19] D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, in *Topics in Organometallic Chemistry*, P. G. Andersson (Hrsg.), Springer, Heidelberg, **2011**, *34*, 31 – 76.

-
- [20] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096 – 2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998 – 2007.
- [21] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1966**, 1711 – 1732.
- [22] R. S. Coffey, *britisches Patent*, 1 121 642, **1965**.
- [23] H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429 – 6433.
- [24] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946 – 5952.
- [25] a) M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518 – 8519.
b) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125 – 10138.
- [26] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932 – 7934
- [27] a) J. M. Brown, in E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, , in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Band 1, H. Yamamoto (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, **1999**.
- [28] W. S. Knowles, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1238 – 1239.
- [29] W.S. Knowles, in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, H. U. Blaser, E.Schmidt (Hrsg.), Wiley VCH: Weinheim, **2004**, 23–38.
- [30] Es sei auf die Referenzen [2], [20], [27] und [28] sowie die darin enthaltenen Referenzen verwiesen.
- [31] R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331 – 337.
- [32] G. N.Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336 – 345.
- [33] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3047 – 3050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897 – 2099.
- [34] I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2116 – 2142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066 – 2090.
- [35] S. P. Schmidt, N. Zimmermann, M. Studer, A. Pfaltz, *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 4685 – 4693.
- [36] S. P. Schmidt, N. Zimmermann, M. Studer, A. Pfaltz, *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 4685 – 4693.
- [37] B. Wüstenberg, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 174 – 178.
- [38] D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7912 – 7916.
- [39] a) J. Mazuela, J. J. Verendel, M. Coll, B. Schöffner, A. Börner, P. G. Andersson, O. Pàmie, M. Diéguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12344 – 12353.
b) D. Rageot, D. H. Woodmansee, B. Pugin, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9598 – 9601.

-
- [40] A. Schumacher, M. Bernasconi, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7570 – 7573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 7422 – 7425.
- [41] A. C. Spivey, B. I. Andrews, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3131 – 3134.
- [42] T.-L. Ho in *Symmetry: A Basis for Synthesis Design*, Wiley Interscience, New York, **1995**.
- [43] E. García-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem.Rev.* **2005**, *105*, 313 – 354.
- [44] H. Fernández-Pérez, P. Etayo, J. R. Lao, J. L. Núñez-Rico, A. Vidal-Ferran, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10666 – 10675.
- [45] K. Matsuki, H. Inoue, M. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1167 – 1170.
- [46] L. Atodiresei, I. Schiffrers, C. Bolm, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5683 – 5712.
- [47] K. Osakada, M. Obana, T. Ikariya, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4297 – 4300.
- [48] M. Ito, C. Kobayashi, A. Himizu, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11414 – 11415.
- [49] S. Takebayashi, J. M. John, S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12832 – 12834.
- [50] a) W. Bonrath, R. Karge, F. Roessler, WO 2006/108562 A1, **2006**.
b) W. Bonrath, R. Karge, T. Netscher, F. Roessler, F. Spindler, *Chimia* **2009**, *63*, 265 – 269.
- [51] W. Bonrath, R. Karge, F. Roessler, WO 2006/108636 A1, **2006**.
- [52] T.-L. Liu, W. Li, H. Geng, C.-J. Wang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1740 – 1743.
- [53] a) X. Sun, L. Zhou, W. Li, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1143 – 1146.
b) W. Li, X. Sun, L. Zhou, G. Hou, S. Yu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1397 – 1399.
- [54] B. Nguyen, J. M. Brown, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1333 – 1343.
- [55] E. Jackson, A. Pfaltz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [56] a) K. Nakahara, H. Fujioka, *Symmetry.* **2010**, *2*, 437 – 454.
b) N. A. Rahman, Y. Landais, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1369 – 1394.
c) R. Angelaud, Y. Landais, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5202 – 5203.
d) Y. Landais, *Chimica* **1998**, *52*, 104 – 111.
- [57] A. Studer, F. Schleth, *Synlett*, **2005**, 3033 – 3041.
- [58] Y. Landais, E. Zekri, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4037 – 4053.
- [59] a) J. W. Pachal, P. W. Rabideau, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 272 – 274.
b) K. B. Lipkowitz, P. W. Rabideau, D. J. Raber, L. E. Hardee, P. v. R. Schleyer, A. J. Kos, R. A. Kahn, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1002 – 1005.
- [60] D. J. Raber, L. E. Hardee, P. W. Rabideau, K. B. Lipkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2843 – 2847.

-
- [61] P. W. Rabideu, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 141 – 147.
- [62] a) A. J. Birch, *J. Org. Chem. (Resumed)* **1944**, 430 – 436.
b) A. J. Birch, *J. Org. Chem. (Resumed)* **1945**, 809 – 813.
- [63] I. Gbara-Haj-Yahia, G. Zvilichovsky, N. Seri, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4135 – 4139.
- [64] E. C. Horning, M. G. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1359 – 1361.
- [65] a) A. Bernreuther, M. Huffer, P. Schreier, *Analysis of Chiral Organic Molecules*, de Gruyter: Berlin, **1994**.
b) W. A. König, in *Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins*, Hüthig, Heidelberg, **1992**.
- [66] H. Naumer, W. Heller, Hrsg., in *Untersuchungsmethoden in der Chemie, Einführung in die moderne Analytik*, Thieme, Stuttgart, **1996**.
- [67] A. P. Krapcho, A. A. Bothner-By, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3658 – 3666.
- [68] N. L. Allinger, C. K. Riew, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1316 – 1321.
- [69] N. L. Allinger, C. K. Riew, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1269 – 1272.
- [70] M. J. F. Burman, D. R. Elliot, M. H. Gordon, R. G. Peck, M. J. T. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *18*, 1535 – 1538.
- [71] C. A. G. M. Weijers, P. M. Könst, M. C. R. Franssen, E. J. R. Sudhölter, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3106 – 3114.
- [72] K. W. Baldry, M. J. T. Robinson, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1663 – 1668.
- [73] J. von Braun, W. Haensel, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 1999 – 2011.
- [74] A. Soderquist, J. C. Facelli, W. J. Horton, D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8441 – 8446.
- [75] E. L. Eliel, S. H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, **1994**, 710.
- [76] Y. Senda, J. Ishiyama, S. Imaizumi, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1601 – 1605.
- [77] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1402 – 1411.
- [78] a) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336 – 345.
c) D. G. Blackmond, A. Lightfoot, A. Pfaltz, T. Rosner, P. Schnider, N. Zimmermann, *Chirality* **2000**, *12*, 442 – 449.
- [79] S. P. Smidt, F. Menges and A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023 – 2026.
- [80] M. G. Schrems, A. Pfaltz *Chem. Commun.* **2009**, 6210 – 6212.
- [81] F. Menges, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4713 – 4716.
- [82] F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *334*, 40 – 44.
- [83] S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5318 – 5321; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 5194 – 5197.
- [84] S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, *311*, 642 – 644.

-
- [85] a) M. T. Powell, D. R. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878 – 8879.
b) M. C. Perry, X. Cui, M. T. Powell, D. R. Hou, J. H. Reibenspiess, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113 – 123.
c) M. C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951 – 961.
- [86] J. Berger, D. Thomas, T. Vogel, *J. f. prakt. Chemie* **1991**, *333*, 481 – 488.
- [87] M C. Grossel, A. K. Cheetham, D. James, J. M. Newsam, *J.C.S. Perkin II*, **1980**, 471-475.
- [88] O. L. Chapman, P. Fitton, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 41 – 47.
- [89] E. Kühnel, D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. Martinez del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7205 – 7208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *47*, 7075 – 7078.
- [90] E. L. Eliel, S. H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, **1994**, 712.
- [91] Y. Senda, J. Ishiyama, S. Imaizumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1359 – 1362.
- [92] a) L. Mantilli, D. Gérard, S. Torche, C. Besnard, C. Mazet, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5245 – 5249; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5143 – 5147.
b) L. Mantilli, D. Gérard, S. Torche, C. Besnard, C. Mazet, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12736 – 12745.
- [93] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, in *Organikum*, Wiley, **2009**.
- [94] B. Rickborn, M. T. Wuesthoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6894 – 6904.
- [95] J. von Braun, W. Haensel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1926**, *59*, 1999 – 2011.
- [96] H. Marusawa, K. Ichikawa, N. Narita, H. Murakami, K. Ito, T. Tezuka, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2283 – 2290.
- [97] B. Yan, J. Carmen, R. McDonald and N. L. Frank, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3201 – 3203.
- [98] O. L. Brady, G. V. Elsmie, *Analyst* **1926**, *51*, 77 – 78.
- [99] J. E. Szulejko, K.-H. Kim, *Trends Anal. Chem.* **2015**, *64*, 29 – 41.
- [100] E. Goelen, M. Lambrechts, F. Geyskens, *Analyst* **1926**, *122*, 411 – 419.
- [101] *CRC Handbook of Tables for Organic Compound Identification*, Z. Rappoport (Hrsg.), CRC Press, Boca Raton FL, **1984**.
- [102] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556 – 557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522 – 524.
- [103] J. D. White, A. T. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347 – 3358.

-
- [104] A. Lemmerer, S. A. Bourne, M. A. Fernandes, *Cryst. Eng. Comm.* **2008**, *10*, 1605 – 1612.
- [105] D. A. Haynes, L. K. Pietersen, *Cryst. Eng. Comm.* **2008**, *10*, 518 – 524.
- [106] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1 – 31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1 – 30.
- [107] a) A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1981**, 315 – 317.
b) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Baski, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861 – 2863.
- [108] K. Mori, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5545 – 5550.
- [109] O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *397*, 181 – 219.
- [110] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973 – 1976.
- [111] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126 – 2135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2024 – 2032.
- [112] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483 – 2547.
- [113] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768 – 2771.
- [114] H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278 – 1291.
- [115] Es sei auf [113] und darin enthaltenen Referenzen unter (27) verwiesen.
- [116] L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568 – 7570.
- [117] Es sei auf [113] und speziell auf die Details bei Referenzen (53) verwiesen.
- [118] G. Wickham, D. Young, W. Kitching, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4884 – 4895.
- [119] E. J. Corey, C. U. Kim, M. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *42*, 4339 – 4342
- [120] F.Q. Yang, H. K. Wang, H. Chen, J. D. Chen, Z. N. Xia, *J. Autom. Methods & Manag. Chem.* **2011**, *2011*, 1 – 6.
- [121] C. M. Williams, L. N. Mander, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 425 – 447.
- [122] W. T. Brady, S. J. Norton, J. Ko, *Synthesis* **1985**, *6/7*, 704 – 705.
- [123] M. Morita, S. Mihashi, H. Itokawa, S. Hara, *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 412 – 414.
- [124] S. Winstein, E. Grunwald, L. L. Ingraham, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 821 – 828.
- [125] T. Ibuka, K. Hayashi, H. Minakata, Y. Ito, Y. Inubushi, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1579 – 1582.
- [126] B. B. Snider, D. M. Roush, D. J. Rodini, D. Gonzalez, D. Spindell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2773 – 2785.
- [127] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512 – 519.
- [128] U. Jan: *α-Methoxy-α-(trifluormethyl)phenyllessigsäure*, in: *Römpf Chemie-Lexikon*. Thieme, Stand November 2005.

-
- [129] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451 – 2458.
- [130] T. J. Wenzel, in *Discrimination of Chiral Compounds Using NMR Spectroscopy*, Wiley, Hoboken, **2007**.
- [131] M. Tsuda, Y. Toriyabe, T. Endo, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 448 – 451.
- [132] D. Panighetti, Masterarbeit, Basel, **2014**.
- [133] M. E. Kuehne, B. F. Lambert, *Org. Synth.* **1963**, *43*, 22.
- [134] S. Hirai, M. Nakada, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 518 – 530.
- [135] L. Boisvert, F. Beaumier, C. Spino, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1290 – 1293.
- [136] Mechanismus mit Ir^I/Ir^{III}: R. Dietiker, P. Chen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5629 – 5631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5513 – 5516.
Mechanismus mit Ir^{III}/Ir^V: a) T. L. Church, T. Rasmussen, P. G. Andersson, *Organometallics* **2010**, *29*, 6769 – 6781.
b) Y. Fan, X. Cui, K. Burgess, M. B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16688 – 16689.
- [137] S. Gruber, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1927 – 1931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 1896 – 1900.
- [138] K. Källström, C. Hedberg, P. Brandt, A. Bayer, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14308 – 14309.
- [139] M.-A. Müller, Dissertation, Basel, **2014**.
- [140] a) C. Khosla, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577 – 2590.
b) L. Katz, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557 – 2575.
- [141] S. Hanessian, N. Chahal, S. Giroux, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7403 – 7411.
- [142] S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis*. **2006**, 1057 – 1076.
- [143] S. Omura, H. Tanaka, in *Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice*, S. Omura (Hrsg.), Academic Press, New York, **1984**.
- [144] a) H. Ishiwata, M. Nemoto, M. Ojika, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710 – 4711.
b) H. Ishiwata, H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12853 – 12882.
c) A. K. Ghosh, C. Liu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 635 – 638.
- [145] a) J. Berger, L. M. Jampolsky, M. W. Goldberg, *Arch. Biochem.* **1949**, *22*, 476 – 478.
b) M. Lumb, P. E. Macey, J. Spyvee, J. M. Whitmarsh, R. D. Wright, *Nature* **1965**, *206*, 263 – 265.
c) B. F. Anderson, A. J. Herlt, R. W. Rickards, G. B. Robertson, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 717 – 730.
d) T. Nagamitsu, D. Takano, T. Fukuda, K. Otoguro, I. Kuwajima, Y. Harigaya, S. Omura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1865 – 1867.

-
- [146] a) K. Mori, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5545 – 5550
b) K. Mori, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5539 – 5544.
c) M. Kaino, Y. Naruse, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5814 – 5815.
d) M. Morr, C. Proppe, V. Wray, *V. Liebigs Ann.* **1995**, 2001 – 2004.
- [147] a) B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2535 – 2545.
b) S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis* **2006**, 1057 – 1076.
- [148] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290 – 5313.
- [149] A. A. Birkbeck, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7823 – 7826.
- [150] A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1081 – 1084.
- [151] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, D. J. Kopecky, *Synlett* **1997**, 457 – 459.
- [152] a) W. Oppolzer, R. Moretti, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4713 – 4716.
b) D. R. Williams, A. L. Nold, R. J. Mullins, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374 – 5382.
- [153] S. Hanessian, Y. Yang, S. Giroux, V. Mascitti, J. Ma, F. Raepfel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784 – 13792.
- [154] a) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3878 – 3880; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3790 – 3792.
b) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5401 – 5403; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 5267 – 5269.
- [155] A. K. Ghosh, C. Liu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 635 – 638.
- [156] T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E.-I. Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838 – 2839.
- [157] a) F. Lopez, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784 – 12785.
b) F. Lopez, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2812 – 2816; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2752 – 2756.
- [158] a) S.-Y. Wang, S.-J. Ji, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 276 – 277.
b) T.-K. Lum, S.-Y. Wang, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 761 – 764.
- [159] a) J. Zhou, K. Burgess, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1147 – 1149; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 1129 – 1131.
b) J. Zhou, W. Ogle, Y. Fan, V. Banphavichit, Y. Zhu, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162 – 7170.
- [160] C. F. Weise, C. Pischl, A. Pfaltz, C. Schneider, *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 1477 – 1488.
- [161] C. F. Weise, M. Pischl, A. Pfaltz, C. Schneider, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3248 – 3250.
- [162] B. D. Morris, R. R. Smyth, S.P. Foster, M. P. Hoffmann, W. L. Roelofs, S. Franke, W.

-
- Francke, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 26 – 30.
- [163] Y. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4767 – 4769.
- [164] J. S. Yadav, N. N. Yadav, T. S. Rao, B. V. S. Reddy, A. A. K. Al Ghamdi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4603 – 4608.
- [165] R. Brückner, in *Reaktionsmechanismen*, Spektrum, Heidelberg, **2004**, 675 – 677.
- [166] G. Wittig, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 671 – 675.
- [167] J. Rehwinkel, M. Enthoven, I. Golstein, M. v. d. Rijst, A. Scholten, M. v. Tilborg, D. d. Weys, J. Wissea, H. Hamersma, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2753 – 2763.
- [168] E. A. Couladouros, V. P. Vidali, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3822 – 3835.
- [169] M. E. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851 – 3854.
- [170] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974 – 5976.
- [171] J. A. Marshall, Z.-H. Lu, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817 – 823.
- [172] T. Hu, N. Takanaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806 – 12815.
- [173] H. W. Pinnick, S. B. Balkrishna, W. E. Childers, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091 – 2096.
- [174] W. Adam, J. Baeza, J.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000 – 2006.
- [175] a) C. Harries, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311 – 344.
b) M. R. Rubin, *Helv. Chem. Acta* **2003**, *86*, 930 – 940.
c) R. Criegee, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 765 – 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745 – 752.
- [176] a) L. Miao, H. Shu, A. R. Noble, S. P. Fournet, E. D. Stevens, M. L. Trudell, *Arkivoc* **2010**, 6 – 14.
b) P. Chen, P. J. Carroll, S. McN. Sieburth, *Arkivoc* **2010**, 167 – 174.
- [177] I. Gbara-Haj-Yahia, G. Zvilichovsky, N. Seri, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4135 – 4139.
- [178] R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Syn.* **1986**, *64*, 150 – 152.
- [179] O. S. Kukovinets, E. T. Yamansarova, V. G. Kasradze, E. A. Lozhkina, R. A. Zainullin, M. I. Abdullin, *Russ. Org. Chem.* **2005**, *41*, 673 – 677.
- [180] a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scan.* **1973**, *27*, 888 – 890.
b) G. A. Kraus; B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825-4830.
- [181] G. A. Kraus; B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825 - 4830.
- [182] M. Lorca, D. Kuhn, M. Kurosu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6243 – 6246.
- [183] D. E. Ward, C. K. Rhee, *Can J. Chem.* **1989**, *67*, 1206 – 1211.
- [184] R. D. Clark, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1396 – 1403.
- [185] A. Srikrishna, B. Beeraiah, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 884 – 890.
- [186] a) E. Kunkel, I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **1984**, 512 – 530.
b) D. Agrawal, V. K. Yadav, *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 6471 – 6488.
- [187] F. A. Carey, R. J. Sundberg in *Organische Chemie*, H. S. Schäfer, D. Hoppe, G. Erker (Hrsg.), Wiley VCH, Weinheim, **2004**, 92 – 93.

-
- [188] D. Lu, Y. Y. Sham, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2037 – 2048.
- [189] D. Wiktelius, E. K. Larsson, K. Luthman, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2088 – 2100.
- [190] S. Mirilashvili, N. Chasid-Rubinstein, A. Albeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4671 – 4686.
- [191] M. Rosillo, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1589 – 1604.
- [192] T. Ziegler, U. Heber, *Beilstein. J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1059 – 1070.
- [193] W. L. F. Armarego, C. Li Lin Chai, in *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, **2003**.
- [194] R. A. Benkeser, F. G. Belmonte, J. Kang *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2796 – 2802.
- [195] D. K. Dalling, D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6612 – 6622.
- [196] M. Ma, K. E. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1508 – 1513.
- [197] X. Han, T. Pei, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6333 – 6342.
- [198] S. Miyajima, O. Simamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 526 – 530.
- [199] P. W. Rabideau, J. W. Paschal, J. L. Marshall, *J.C.S. Perkin II*, **1977**, 842 – 844.
- [200] H. Y. Kuchelmeister, C. Schmuck, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4480 – 4485.
- [201] I. Barba, R. Chinchilla, C. Gomez, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3673 – 3676.
- [202] G. Nagendra, C. Madhu, T. M. Vishwanatha, V. V. Sureshabu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5059 – 5063.
- [203] E. Wada, J. Funakoshi, S. Kanemasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2456 – 2464.
- [204] A. Fernández-Mateos, J. J. Pérez Alonso, R. Rubio, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 847 – 860.
- [205] C. W. Bond, W. Christopher, A. J. Cresswell, S. G. Davies, A. M. Fletcher, W. Kurosawa, J. A. Lee, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. N. D. Smith, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6735 – 6748.
- [206] J. Lee, J. Kim, S. Y. Kim, M. W. Chun, H. Cho, S. W. Hwang, U. Oh, Y. H. Park, V. E. Marquez, M. Beheshti, T. Szabo, P. M. Blumberg, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 19 – 32.
- [207] A. Jenmalm, W. Berts, Y.-L. Li, K. Luthman, I. Csoeregh, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1139 – 1148.
- [208] A. Spaltenstein, P. A. Carpino, F. Miyake, P. B. Hopkins, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3759 – 3766.
- [209] S. Hirai and M. Nakada, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 518 – 530.
- [210] J. K. Whitesell, A. M. Helbling, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4135 – 4139.
- [211] A. B. Powell, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5072 – 5075.
- [212] S. Seo, J. B. Taylor, M. F. Greaney, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 8270 – 8272.
- [213] M. Butters, M. C. Elliott, J. T. Hill-Cousins, *Arkivoc* **2012**, *7*, 113 – 125.
- [214] L. Duckhee, *Molecules* **2013**, *18*, 8168 – 8180.

-
- [215] S. Ushijima, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4701 – 4709.
- [216] T. H. Yan C. T. Chien, C. C. Tsai, K. W. Lin, Y. H. Wu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4965 – 4967.
- [217] I. Usui, K. Nomura, B. Breit, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 612 – 613.
- [218] S. Kobayashi, T. Kawamoto, S. Uehara, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1548 – 1551.
- [219] F. Gao, Q.-H. Chen, F.-P. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5270 – 5273.
- [220] G. Nagendra, C. Madhu, T. M. Vishwanatha, V. V. Sureshbabu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5059 – 5063.
- [221] W. Kitching, H. Olszowy, W. Adcock, *Org. Magn. Reson.* **1981**, *15*, 230 – 237.
- [222] C. Cassani, G. Bergonzini, C. J. Wallentin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4228 – 4231.
- [223] Y.-J. Zhang, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2737 – 2742.
- [224] D. Seyferth, M. A. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3583 – 3586.
- [225] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504 – 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508 – 524.
- [226] T. N. Mitchell, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 1 – 16.
- [227] M. Lautens, C. H. Zhang, C. Crudden, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 237 – 239; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 232 – 234.
- [228] M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, *519*, 183 – 188.
- [229] Y. Zhu, Y. Fan, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6249 – 6253.
- [230] F. Menges, Dissertation, Basel, **2004**.