

Allylthioethersynthese

Enantioselektive Allylthioethersynthese: Einfluss von Phosphorsäure-dibutylester auf die Iridium-katalysierte enantiokonvergente allylische Substitution**

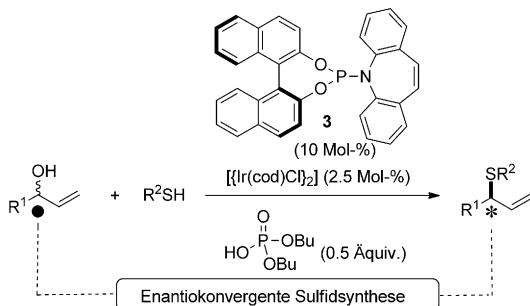
Markus Roggen und Erick M. Carreira*

Die Iridium-katalysierte allylische Substitution hat sich als nützliches Verfahren zur Herstellung wertvoller Synthesebausteine etabliert.^[1] Die Substratbreite der für diese Reaktion einsetzbaren Nukleophile vergrößerte sich in den letzten Jahren drastisch^[2] und umfasst nun Amine,^[3] Alkoholate und Bicarbonate,^[4] Silylenolether sowie Malonsäurediester.^[5] Die direkte Verwendung von Heteroatom-Nukleophilen ohne eine vorangegangene Aktivierung durch die Umsetzung in entsprechende Salze wurde nur in einigen wenigen Fällen beschrieben; so z.B. für Ammoniak^[6] sowie Alkohole und Phenole.^[7] Iridium-katalysierte enantioselektive Allylierungen von Schwefel-Nukleophilen^[8] sind bereits mit Thiophenolaten,^[9] Alkanthiolaten,^[10] Natriumsulfid,^[11] Sulfinsäure-Derivaten,^[12] und *iPr*₂SiSNa bekannt.^[13,14] Hier beschreiben wir die Synthese von optisch aktiven Allylthioethern aus racemischen, sekundären Allylalkoholen mit Thiolen (Schema 1). Des Weiteren präsentieren wir unsere mecha-

Sulfaminsäure beschrieben. Sulfaminsäure agiert als ein Ammoniak-Äquivalent in sowohl der enantiospezifischen^[15] als auch der enantioselektiven^[16] Allylaminsynthese. Dieser Ansatz wurde auf Alkohole als Nukleophile ausgeweitet, die asymmetrisch substituierte Ether bilden.^[17] Um den Anwendungsbereich der Allylalkohole weiter zu vergrößern, untersuchten wir den direkten Gebrauch von Thiolen.^[18]

Die grundlegende Herausforderung bei der Anwendung von racemischen Elektrophilen in der enantioselektiven allylischen Substitution ist der inhärente Geschwindigkeitsunterschied der beiden Enantiomere. Verschiedene Ansätze wurden entwickelt, um diesen Geschwindigkeitsunterschied zu nutzen, z.B. „dynamische kinetische Racematspaltung“ (DKR), „dynamische kinetische asymmetrische Transformation“ (DYKAT) und „parallele kinetische Racematspaltung“ (PKR).^[19] Ein bemerkenswertes Beispiel für die PKR wurde von Hartwig et al. beschrieben: Es kombiniert die kinetische Racematspaltung von verzweigten Allylbenzoaten mit der Isomerisierung des verbleibenden Enantiomers zum linearen Benzoat.^[20] Ein weniger bekannter Ansatz wird als „direkte enantiokonvergente Transformation“ (DET) bezeichnet. In diesem Prozess reagieren die Substratenantiomere mittels zweier unterschiedlicher Reaktionsmechanismen zum selben Produktenantiomer. Die Kriterien der DET sind dementsprechend schwer zu erfüllen, und infolgedessen wurde diese Transformation kaum beschrieben.^[21]

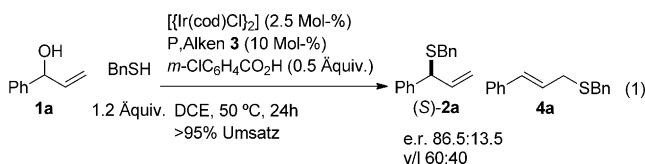
Unsere Untersuchungen der enantioselektiven Allylthioethersynthese begannen mit der Verwendung von 1.2 Äquivalenten BnSH als Nukleophil, einem halben Äquivalent 3-Chlorbenzoësäure als Brønsted-Säure-Promotor und $[\text{Ir}(\text{codCl})_2]$ zusammen mit Ligand 3 als Katalysator in $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ (DCE) bei 50 °C. Voller Umsatz von **1a** wurde beobachtet, und **2a** wurde mit einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 86.5:13.5 isoliert [Gl. (1)]. Im Gegensatz zu früheren



Schema 1. Direkte enantiokonvergente Substitution sekundärer Allylalkohole durch Thiole. cod = 1,5-Cyclooctadien.

nistischen Studien, die darauf hindeuten, dass die hohe Effizienz dieser Allylthioethersynthese durch eine „direkte enantiokonvergente Transformation“ (DET) hervorgerufen wird.

In früheren Arbeiten haben wir die Iridium-katalysierte allylische Substitution von verzweigten Allylalkoholen mit



Beobachtungen mit diesem Katalysator, wo ausschließlich verzweigte Produkte identifiziert wurden, wurde nun ein 3:2-Verhältnis von verzweigten (v) zu linearen (l) Thioethern, **2a** und **4a**, gemessen.^[22]

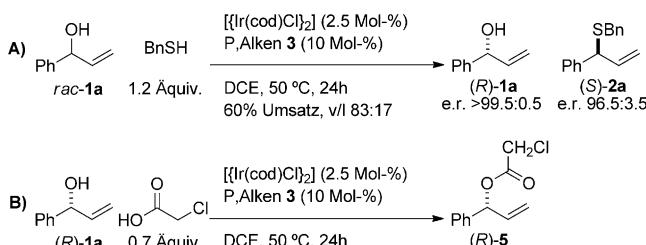
Die geringe Selektivität und das Auftreten eines Nebenproduktes, **4a**, veranlassten uns zu Studien des Reaktions-

[*] M. Roggen, Prof. Dr. E. M. Carreira
ETH Zürich, HCI H335
8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: carreira@org.chem.ethz

[**] M.R. bedankt sich für Unterstützung durch den Stipendienfonds der Schweizerischen Chemischen Industrie (SSCI).

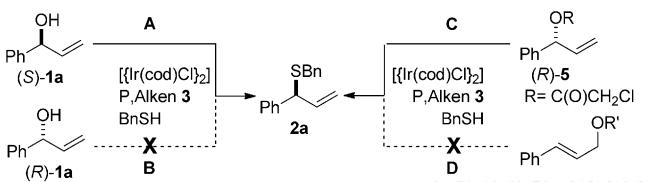
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202092> zu finden.

mechanismus.^[23] Unsere vorangegangene Studie zur Allyl-ethersynthese hatte gezeigt, dass Brønsted-Säuren zur Alkoholaktivierung und -substitution erforderlich sind.^[17] Allerdings bemerkten wir, dass auch in Abwesenheit von Säure Thiole an der Substitutionsreaktion teilnahmen, obgleich keine Umsätze über 60 % gemessen wurden. Der erste wichtige Hinweis auf den Mechanismus war die Beobachtung, dass das reisolierte Startmaterial **1a** nun ein Enantiomerenverhältnis von >99.5:0.5 aufwies (Schema 2 A). Dieses Re-



Schema 2. Schlüsselbeobachtungen mit mechanistischen Hinweisen.
Bn = Benzyl.

sultat hoher optischer Reinheit von sowohl **(R)-1a** als auch von **(S)-2a** deutet auf eine kinetische Racematspaltung hin.^[17] Daraus lässt sich schließen, dass nur ein Substratenantiomer, in diesem Fall **(S)-1a**, eine Reaktion mit dem Ir-(P,Alken)-Komplex eingeht (Schema 3; siehe A und B). Ein zweite wichtige Beobachtung war, dass in Abwesenheit eines Thiols

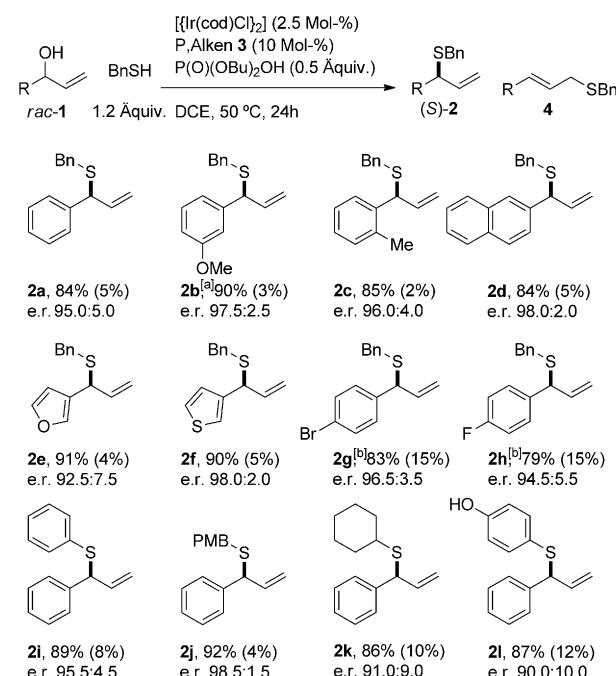


Schema 3. Ausgesuchte Experimente zur Untersuchung des Mechanismus.^[22]

Ester **5** aus der Reaktionsmischung isoliert wurde (Schema 2B).^[24] Daraufhin wurde untersucht, ob dieser Allylester **5** ein Zwischenprodukt in der Allylthioethersynthese sein könnte. Ester **5** wurde eigenständig synthetisiert und der Reaktionsvorschrift ohne Säurepromotor unterzogen. Voller Umsatz von **(R)-5** zu **2a** mit verbesserter Enantio- (e.r. 86.0:14.0) und Regioselektivität (v/l 92:8) wurden beobachtet (Schema 3C). In Kontrollexperimenten wurde bestätigt, dass Alkohol **6a** und Ester **6b** keine Substrate dieser Reaktion sind (Schema 3D).

Diese Beobachtungen regten uns dazu an zu untersuchen, ob es möglich wäre, diese divergente Reaktivität des Allylalkohols in einer enantiokonvergenten Transformation zu nutzen. In dieser würde eine Säure als Promotor für die Reaktion des zweiten Substratenantiomers zum Produkt fungieren. Eine umfassende Studie der allylischen Substitution mit *o*-Aminostyrolen von Helmchen, You et al. hat überzeugend demonstriert, dass Allylphosphate ausgezeichnete

Nucleofuge sind.^[25] Folglich versuchten wir, solch ein Allylphosphat in situ herzustellen, das anschließend zum Thioetherprodukt **2a** umgesetzt wird. Nach Tests mit verschiedenen Phosphorsäuren konnten wir eine optimierte Versuchsvorschrift erstellen.^[22] Das Versetzen mit einem halben Äquivalent Phosphorsäuredibutylester erbrachte, bei vollem Umsatz, Allylthioether **2a** in einer Ausbeute von 84 %, mit einem Enantiomerenverhältnis von 95.0:5.0 und erheblich verbesserter Regioselektivität von v/l 96:4 (Schema 4, **2a**).

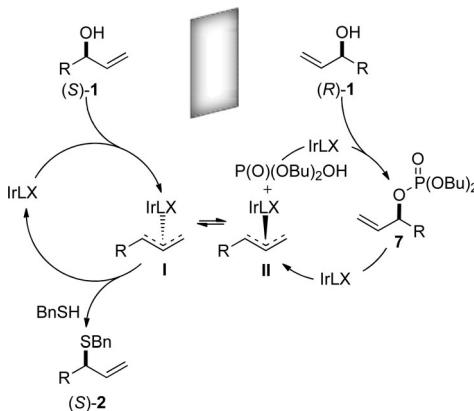


Schema 4. Enantioselektive Allylthioethersynthese. Ausbeuten des isolierten Produkts nach vollem Umsatz des Startmaterials **1**; Ausbeuten des linearen Thioethers **4**, gemessen mit ¹H-NMR-Spektroskopie und angegeben in Klammern; e.r.-Werte wurden mit SFC an chiraler Phase bestimmt; absolute Konfigurationen wurden durch Vergleich mit $[\alpha]_D^{\text{D}}$ -Wert von bekannten Verbindungen bestätigt. [a] 23 °C. [b] 80 °C. PMB = *p*-Methoxybenzyl; SFC = supercritical fluid chromatography.

Die Untersuchung des Anwendungsbereiches zeigte, dass elektronenreiche Allylalkohole schon bei einer geringeren Temperatur von 23 °C an der Allylthioethersynthese teilnehmen (Schema 4, **2b**), wohingegen elektronenarme Allylalkohole eine erhöhte Temperatur von 80 °C zum vollen Umsatz benötigen (Schema 4, **2g** und **2h**).

Sterisch anspruchsvolle (Schema 4, **2c**) und heteroaromatische (Schema 4, **2e** und **2f**) Thioether können mit BnSH in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten hergestellt werden. Die Verwendung von Thiophenol führt zu Allylthioether **2i** in guter Ausbeute, e.r. 95.5:4.5 und einer v/l-Selektivität von 92:8 (Schema 4, **2i**). *p*-Methoxybenzylmercaptan bildet ein geschütztes Allylthiol mit e.r. 98.5:1.5 und 92 % Ausbeute (Schema 4, **2j**). Auch aliphatisches Cyclohexanthiol kann als Nukleophil eingesetzt werden, obgleich mit verringerter Enantioselektivität (e.r. 91.0:9.0; Schema 4, **2k**). 4-Mercaptophenol wird ausschließlich am Schwefelatom allyliert (Schema 4, **2l**).

Die zuvor beschriebenen Ausgangsbeobachtungen in der Allylthioethersynthese (Schema 3), kombiniert mit zusätzlichen Untersuchungen mit Phosphorsäuredibutylester,^[22] leiten uns zu dem Postulat, dass diese Reaktion auf einem enantiokonvergenten Mechanismus basiert.^[26] In diesem enantiokonvergenten Prozess folgt jedes Allylalkoholenantioner einem eigenständigem Reaktionsmechanismus (Schema 5). So wird (*S*)-**1** direkt zu einem vermuteten Allyl-



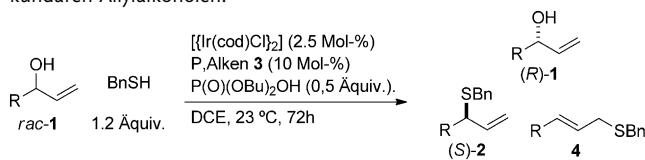
Schema 5. Vorschlag zum Mechanismus der enantiokonvergenten Allylthioethersynthese.^[22]

iridiumkomplex **I** umgesetzt, der daraufhin das Allylthioetherenantiomer (*S*)-**2** bildet. Dieser Prozess geschieht insgesamt unter Konfigurationserhalt. Das andere Substratenantiomer, (*R*)-**1**, wird erst zum Allylphosphorester **7** umgewandelt, der anschließend zum Allyliridiumkomplex **II** reagiert. **II** ist vermutlich mit **I** im Gleichgewicht, führt damit auch zu (*S*)-**2** und somit insgesamt zu einer Konfigurationsumkehr. Die genaue Identität des Allyliridiumkomplexes ist noch nicht bekannt, allerdings wurde eine Isomerisierung der Allyliridiumkomplexe **I** und **II** von Helmchen und Bartels in ähnlichen Systemen postuliert.^[27] In diesem Zusammenhang synthetisierten wir die Allylphosphorester (*S*)-**7** und (*R*)-**7** (*R* = Ph) getrennt und konnten mit ¹H-NMR-Spektroskopie zeigen, dass unter Standard-Versuchsbedingungen (2.5 Mol-% [*Ir(cod)Cl*]₂, 10 Mol-% **3**, 50 °C) beide Enantiomere zum gleichen (*S*)-Produkt **2a** führten.

Aliphatische und einige elektronenarme Allylalkohole konnten nicht in einer enantiokonvergenten Thioethersynthese umgesetzt werden; stattdessen wurde eine kinetische Racematspaltung beobachtet (Tabelle 1). Für eine optimale Enantio- und Regioselektivität wurde die Racematspaltung der aliphatischen und elektronenarmen Allylalkohole bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von vier Tagen durchgeführt. Die Racematspaltung stoppte bei ungefähr 50% Umsatz, trotz der Verwendung von 1.2 Äquivalenten Thiol. Die hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten machen diese Racematspaltung zu einem praktikablen Verfahren für diese anspruchsvollen Substrate.^[28,29]

Zusammenfassend haben wir eine enantioselektive Synthese von Allylthioethern aus racemischen verzweigten Allylalkoholen mit Thiolen entwickelt, die Ir-(P,Alken) als Katalysator und Phosphorsäuredibutylester als Promotor ver-

Tabelle 1: Racematspaltung von aliphatischen und elektronenarmen sekundären Allylalkoholen.



[a] Gemessen mit ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Ausbeute des isolierten Produkts. [c] Gemessen mit ¹H-NMR-Spektroskopie. [d] e.r.-Werte wurden mit SFC an chiraler Phase bestimmt; absolute Konfigurationen wurden durch Vergleich mit $[\alpha]_D$ -Wert von bekannten Verbindungen bestätigt.

wendet. Allylthioether werden in guter Ausbeute und guter bis exzellenter Enantioselektivität hergestellt. Für einige elektronenarme und aliphatische Allylalkohole wurde eine Racematspaltung mit hoher Selektivität entwickelt. Eine Anzahl an Beobachtungen deutet auf einen enantiokonvergenten Mechanismus für diese Reaktion hin. Der Gebrauch von Phosphorsäuredibutylester wurde als Schlüsselkomponente für diesen enantiokonvergenten Reaktionsweg identifiziert. Der Effekt des Phosphates als Katalysator, zusammen mit den von Helmchen, You et al. untersuchten Eigenschaften als Abgangsgruppe, eröffnet neue Möglichkeiten bei der Entwicklung neuer enantioselektiver Transformationen racemischer Substrate. Weitere Untersuchungen des Mechanismus sind in Arbeit.

Experimentelles

Eine Lösung aus [*Ir(cod)Cl*]₂ (16.8 mg, 25.0 µmol, 2.50 Mol-%), Phosphor-Alken **3** (50.8 mg, 100 µmol, 10.0 Mol-%) in Dichlorehan (2.00 mL, 0.5 M im Bezug auf **1a**) wurde unter Schutzgas 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden Benzylmercaptan (141 µL, 1.20 mmol, 1.20 Äquiv.) und Phosphorsäuredibutylester (105 mg, 0.500 mmol, 0.500 Äquiv.), gefolgt von Allylalkohol **1a** (134 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), per Spritze hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 50°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung auf konz. Natriumcarbonatlösung (2.00 mL) gegossen und mit Methylenchlorid (2 × 2.50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 100:1) aufgereinigt. Dabei fiel **2a** als farbloses Öl an [84.0% Ausbeute (201 mg, 0.836 mmol); e.r. 95.1:4.9].

Eingegangen am 16. März 2012,
veränderte Fassung am 12. Juni 2012
Online veröffentlicht am 25. Juli 2012

Stichwörter: Allylverbindungen · Asymmetrische Synthesen · Enantiokonvergenz · Iridium · Thiole

- [1] a) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258; b) G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dubon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675; c) R. Takeuchi, S. Kezuka, *Synthesis* **2006**, 3349.
- [2] a) P. Tosatti, A. Nelson, S. P. Marsden, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3147; b) J. Hartwig, M. Pouy, Vol. 34 (Hrsg.: P. G. Andersson), Springer, Berlin, **2011**, S. 169.
- [3] a) A. Leitner, S. Shekhar, M. J. Pouy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506; b) T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15164; c) S. Spiess, C. Welter, G. Franck, J.-P. Taquet, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7652.
- [4] a) M. Gärtner, S. Mader, K. Seehafer, G. Helmchen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2072; <lit b> F. López, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426; c) I. Lyothier, C. Defieber, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6204; d) C. Shu, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794.
- [5] a) T. Graening, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17192; b) J. F. Hartwig, L. M. Stanley, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1461; c) A. Alexakis, D. Polet, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3529; d) G. Lipowsky, N. Miller, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4595; e) D. Polet, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1621; f) A. Dahnz, G. Helmchen, *Synlett* **2006**, 697; g) C. Gnamm, S. Förster, N. Miller, K. Brödner, G. Helmchen, *Synlett* **2007**, 790; h) W.-B. Liu, S.-C. Zheng, H. He, X.-M. Zhao, L.-X. Dai, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2009**, 6604.
- [6] a) M. J. Pouy, A. Leitner, D. J. Weix, S. Ueno, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3949; b) M. J. Pouy, L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11312.
- [7] a) S. Ueno, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1928; b) M. Kimura, Y. Uozumi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 707.
- [8] Die metallkatalysierte Allylierung von Thiolen und Sulfinaten zur Synthese von Sulfiden wurde bereits beschrieben: a) A. B. Zaitsev, H. F. Caldwell, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6468; b) B. M. Trost, T. S. Scanlan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4141; c) T. Kondo, Y. Morisaki, S.-y. Uenoyama, K. Wada, T.-a. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8657; d) M. Jegelka, B. Plietker, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3462; e) S. Tanaka, P. K. Pradhan, Y. Maegawa, M. Kitamura, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3996; f) S. Chandrasekhar, V. Jagadeeshwar, B. Saritha, C. Narasimulu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6506. Palladium-katalysierte enantioselektive Allylierungen von Thiolen wurden auch beschrieben: g) F.-X. Felpin, Y. Landais, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6441; h) M. Frank, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3353; i) H.-J. Gais, T. Jagusch, N. Spalthoff, F. Gerhards, M. Frank, G. Raabe, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4202; j) H.-J. Gais, N. Spalthoff, T. Jagusch, M. Frank, G. Raabe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3809.
- [9] S. Zheng, N. Gao, W. Liu, D. Liu, X. Zhao, T. Cohen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4454.
- [10] N. Gao, S. Zheng, W. Yang, X. Zhao, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1514.
- [11] S. Zheng, W. Huang, N. Gao, R. Cui, M. Zhang, X. Zhao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6969.
- [12] M. Ueda, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 92.
- [13] W. Huang, S. Zheng, J. Tang, X. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7897.
- [14] All diese Reaktionen haben zwei Hauptmerkmale gemeinsam:
1) Das Schwefel-Reagens wurde zuerst zum entsprechenden Anion umgewandelt, 2) das Allylreagens ist ein Carbonat, basierend auf dem (linearen) primären Allylalkohol.
- [15] M. Roggen, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11917.
- [16] a) C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139;
- [17] M. Lafrance, M. Roggen, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3527–3530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3470–3473.
- [18] Beispiele für die Anwendung von Thioethern, Sulfoxiden und Sulfonen in der Synthese von Naturstoffen, Arzneimittel-Zwischenstufen und als chirale Bausteine: a) P. L. Fuchs, T. F. Braish, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 903; b) D. W. Roberts, D. L. Williams, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1027; c) X.-F. Ren, E. Turos, C. H. Lake, M. R. Churchill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468; d) B. M. Trost, M. G. Organ, G. A. O'Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9662; e) M. Teall, P. Oakley, T. Harrison, D. Shaw, E. Kay, J. Elliott, U. Gerhard, J. L. Castro, M. Shearman, R. G. Ball, N. N. Tsou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2685; f) B. M. Trost, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 107. Diallylsulfide haben in Studien zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen krebsverhindernde Eigenschaften gezeigt: g) A. Arunkumar, M. R. Vijayababu, P. Venkataraman, K. Senthilkumar, J. Arunakaran, *Bio. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 375; h) H. Sumiyoshi, M. J. Wargovich, *Cancer Res.* **1990**, *50*, 5084; i) M. J. Wargovich, C. Woods, V. W. S. Eng, L. C. Stephens, K. Gray, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 6872; j) A. Arora, I. A. Siddiqui, Y. Shukla, *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1459; k) C. S. Yang, S. K. Chhabra, J.-Y. Hong, T. J. Smith, *J. Nutr.* **2001**, *131*, 1041S; l) T. Ariga, T. Seki, *BioFactors* **2006**, *26*, 93; m) Y.-J. Surh, R. C.-J. Lee, K.-K. Park, S. T. Mayne, A. Liem, J. A. Miller, *Carcinogenesis* **1995**, *16*, 2467.
- [19] a) K. Faber, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004; b) J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8060.
- [20] L. M. Stanley, C. Bai, M. Ueda, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8918.
- [21] In zwei aktuellen Studien zur allylischen Substitution mit Grignard-Reagentien oder Boronsäuren und Kupferkatalysatoren wurde vorgeschlagen, dass Substratenantiomere zwei unterschiedlichen Reaktionsmechanismen folgen: a) J.-B. Langlois, D. Emery, J. Mareda, A. Alexakis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1062; b) H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 972.
- [22] Siehe die Hintergrundinformationen für weitere Einzelheiten.
- [23] Tabellen S1 und S2 der Hintergrundinformationen dokumentieren die Auswahlexperimente verschiedener Lösungsmittel (THF, Toluol und DMSO), Brønsted-Säuren (*m*-ClBzOH, *p*-NO₂BzOH, Ameisensäure, CH₂CCO₂H, Cl₂HCCO₂H; BzOH = Benzolsäure) und Lewis-Säuren (CeCl₃, Ti(iPrO)₄, AlCl₃, ZnCl₂, ScTf₃). CeCl₃ und Ti(iPrO)₄ zeigten gute v/l-Selektivität, aber niedrige Enantioselektivität bei unvollständigem Umsatz. ZnCl₂ und ScTf₃ führten zu einer Umkehr in der v/l-Selektivität und zu nahezu keiner Enantioselektivität.
- [24] Die Bildung des Esters **5** ging mit der Bildung des linearen Isomers **6_{1c}** einher. Linearer Ester **6_{1c}** könnte durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung aus **5** gebildet werden, da der Styrol-Rest stabiler ist. Siehe Tabelle S4, Nr. 5 und 6, in den Hintergrundinformationen.
- [25] K.-Y. Ye, H. He, W.-B. Liu, L.-X. Dai, G. Helmchen, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19006.
- [26] Der Mechanismus wurde nur für zwei Promotoren untersucht: Chloressigsäure und Phosphorsäuredibutylester. Wir können keine Aussagen über den Einfluss von Lewis-Säuren auf den Reaktionsmechanismus machen.
- [27] B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741.
- [28] Substrate mit einer kleinen Isobutylgruppe resultierten in verringerter Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 4). Dieser Befund deckt sich mit kristallographischen Studien der You-Gruppe bei (π -Allyl)-Ir-Komplexen: W.-B. Liu, C. Zheng, C.-X. Zhuo, L.-X. Dai, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4812.
- [29] Erhöhte Temperaturen (50 und 80°C) bei der Synthese von Allylthioethern aus Alkylallylthiolen ergaben keine Verbesserung des Umsatzes, aber eine Verringerung der Enantioselektivität.