

Schwefel-Ylide

Simone Eichner

05.12.05

Inhalt

1. Einleitung
2. Was ist ein Ylid?
3. Darstellung von Yliden
 - 3.1 Durch Desilylierung von α -Silylsulfonium-Salzen
 - 3.2 Durch photochemisch oder thermisch erzeugte Carbene
 - 3.3 Durch Deprotonierung von Sulfonium- und Sulfoxonium-Salzen
 - 3.4 Durch katalytisch erzeugte Metall-Carbene
4. Reaktionen der Schwefel-Ylide
 - 4.1 Umlagerungen
 - 4.2 Epoxidierung
 - 4.3 Cyclopropanierung
- 5.1 Mechanismen der katalytischen Epoxidierung
- 5.2 Diastereo- und Enantioselektivität der Epoxidierung
- 5.3 Stabilisierende Effekte
6. Asymmetrische Sulfonium-Ylid-vermittelte Cyclopropanierung:
Stereokontrollierte Synthese von (+)-LY354740
7. Epoxidierung durch Schwefel-Ylide in der asymmetrischen Synthese von β -Hydroxy-d-Lactonen
8. Literatur

Schwefel-Ylide reagieren mit Carbonyl-Gruppen zu Epoxiden oder an α,β -ungesättigten Systemen reagieren stabile Schwefel-ylide auch zu Cyclopropanen.

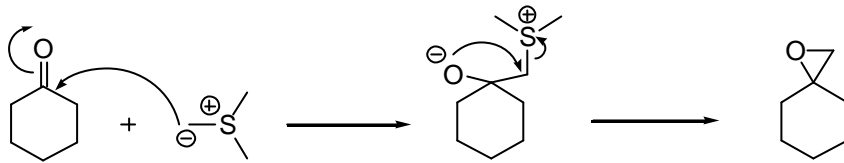


Abbildung 2: Epoxidierung

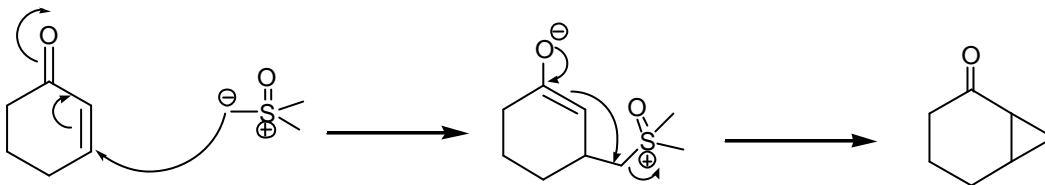


Abbildung 3: Cyclopropanierung

Phosphor-Ylide dagegen reagieren mit Carbonylgruppen in der Wittig-Reaktion zu Alkenen.

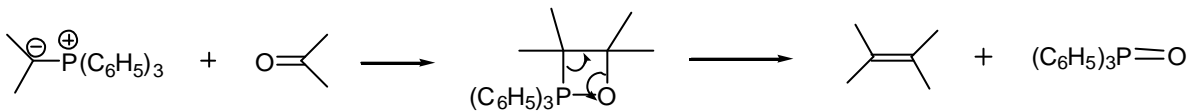


Abbildung 4: Wittig-Reaktion

3. Darstellung von Schwefel-Yliden

3.1 Durch Desilylierung von α -Silylsulfonium-Salzen

Die Silyl-Gruppe von α -Silylsulfonium-Salzen ist durch Nucleophile wie Fluoridionen einfach bei Raumtemperatur und einem aprotischen Lösungsmittel zu desilylieren. Weil das Anion in dieser Reaktion erzeugt wird, lenkt es die Regioselektivität an den Kohlenstoff an welchem die Silyl-Gruppe gebunden ist.

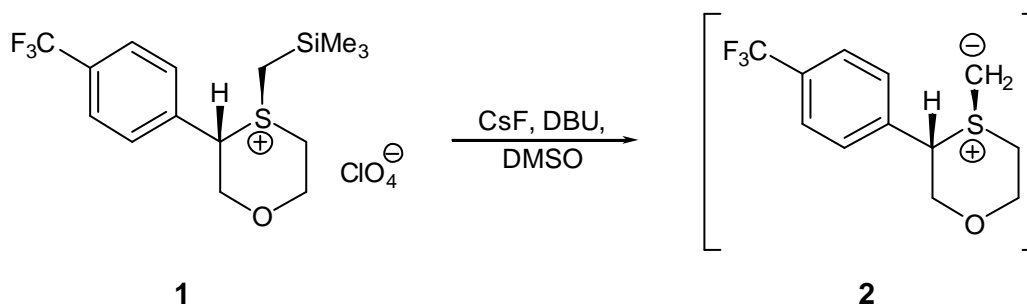


Abbildung 5: Beispiel für eine Desilylierung von α -Silylsulfonium-Salzen

3.2 Durch photochemisch oder thermisch erzeugte Carbene

Die Erzeugung von Schwefel-Yliden durch Carbene ist problematisch, da mehrere Produktkonfigurationen möglich sind. Obwohl andere Methoden zur Erzeugung von Schwefel-Yliden günstiger sind, gibt es doch besondere Fälle, in denen freie Carbene für Synthese gebraucht werden und respektable Ausbeuten erzielen.

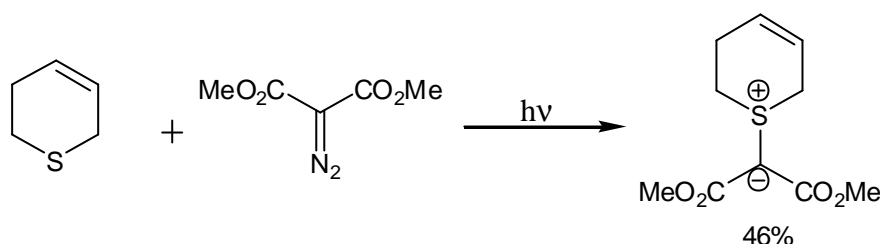


Abbildung 6: Beispiel für ein photochemisch erzeugtes Carben

3.3 Durch Deprotonierung von Sulfonium- und Sulfoxonium-Salzen

Die Erzeugung von Sulfonium- und Sulfoxonium-Yliden durch Deprotonierung der korrespondierenden Salze ist eine weit verbreitete Methode und ist besonders nützlich, wenn das Ylid durch benachbarte funktionelle Gruppen stabilisiert ist.

Ingold und Jessop haben 1930 das stabile Ylid **4** durch die Deprotonierung des Salzes **3** mit einer wässrigen Base dargestellt.

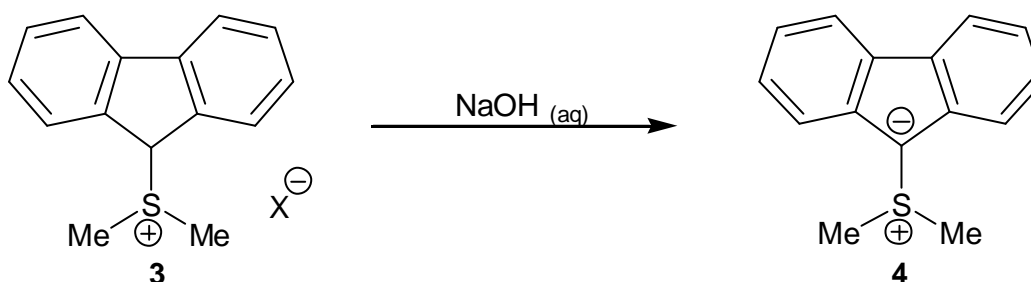


Abbildung 7: Beispiel für eine Deprotonierung

Die Darstellung der einfachen Schwefel-Ylide Dimethylsulfonium-Ylid **6** und Dimethylsulfoxonium-Ylid **8** über direkte Deprotonierung des korrespondierenden Chlorid-**7**, oder Iodid-Salzes **5** wurde 1962 von Corey und Chaykovsky veröffentlicht.

Dimethylsulfoxonium-Ylid ist ein relativ stabiles Ylid mit einer geringen Lebensdauer bei 0°C . Dimethylsulfonium-Ylid ist das reaktivere von beiden, es zerfällt bei Raumtemperatur sofort und wird deshalb immer *in situ* erzeugt. Beide Reagenzien sind effiziente Methylenüberträger und wichtig für die Umsetzung von Aldehyden und Ketonen zu Epoxiden.

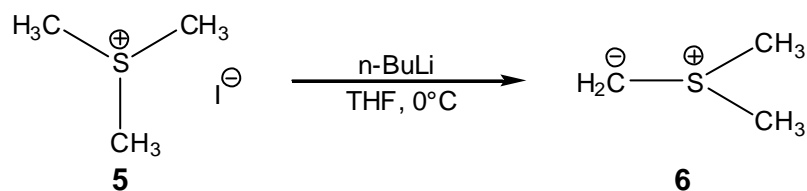


Abbildung 8: Darstellung von Dimethylsulfonium-Ylid



Abbildung 9: Darstellung Dimethylsulfoxonium-Ylid

Die Deprotonierung von Sulfonium-Salzen mit einer chiralen Gruppe am Schwefel hat in den letzten Jahren an Aufmerksamkeit gewonnen. Diese Reagenzien haben eine große Bedeutung für die asymmetrische Synthese von Epoxiden.

3.4 Durch katalytisch erzeugte Metall-Carbenoide

Die Reaktion eines Sulfids mit einem Metallcarbenoid ist die gängigste Methode um Sulfonium-Ylide zu erzeugen. Diese Reaktion hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Sie hat den Vorteil, dass man unter milden Bedingungen die Ylide isolieren kann.

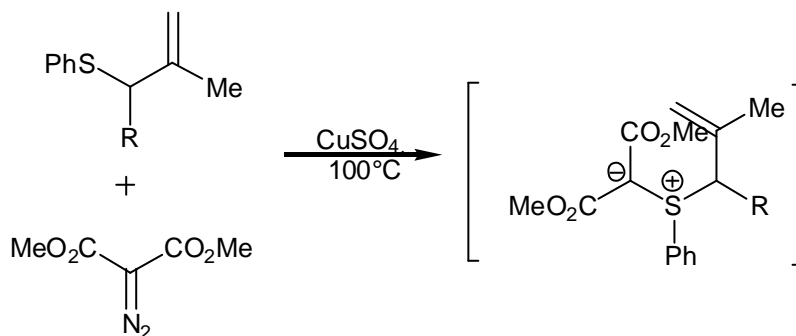


Abbildung 10: Beispiel für durch ein Metallcarbenoid erzeugtes Ylid

Allylische Sulfonium-Ylide können außer mit Kupfer-Cabenoiden mit dem heutzutage eher verwendeten Rhodium(II)acetat oder einem Rhodium-Carbonyl-Komplex dargestellt werden. Die Reaktion hat sich als sehr nützlich erwiesen zur Darstellung von Triflurmethyl-substituierten-Komponenten.

Durch Metall-Carbenoiden erzeugte Ylide haben eine Vielzahl in der Synthese von Naturstoffen.

4. Reaktionen von Schwefel-Yliden

4.1 Umlagerungen

Bei der Reaktion von Allyl-Sulfonium-Yliden **11** kommt es zu [2,3]-Umlagerungen. Alkylierung von einfachen Allylsulfiden **9** mit Meerwein-Salz liefert das korrespondierende Sulfoniumtetrafluorborat-Salz **10**. Im Allgemeinen laufen die [2,3]-Umlagerungen ohne die mögliche Konkurrenzreaktion der [1,2]-Umlagerung ab.

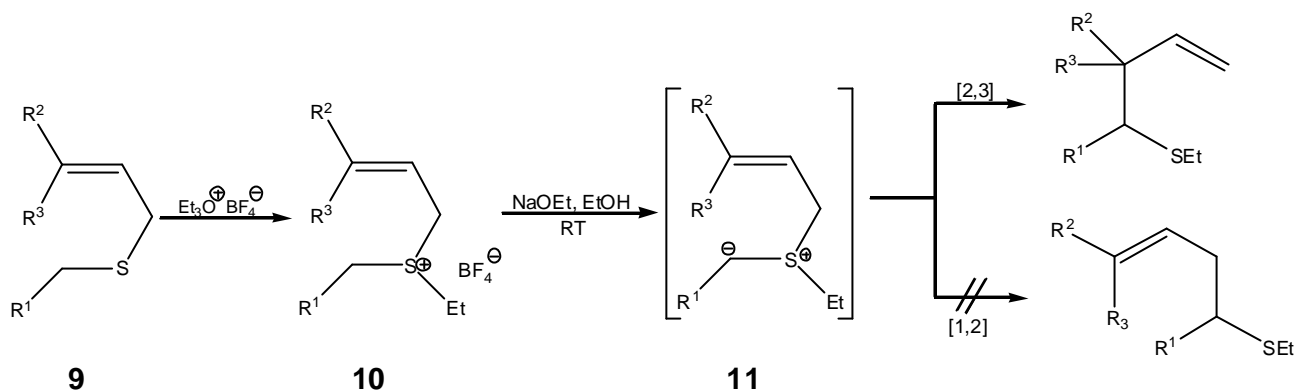


Abbildung 11: Beispiel einer [2,3]-Umlagerung I

Eine der am weitesten verbreiteten Anwendungen der allylischen Sulfonium-Ylid Umlagerungen ist die Ringerweiterung zu mittelgroßen oder großen Ringsulfiden. So kann 2-Vinyltetrahydrothiophen **12** durch Alkylierung des Sulfids und Deprotonierung des resultierenden Salzes in einen 8-gliedrigen Sulfid-Ring **13** umgelagert werden. Die Reaktion ist eine [2,3]-Umlagerung die eine Mischung von *E*- und *Z*-Isomeren ergibt, wobei das *Z*-Isomer überwiegt.

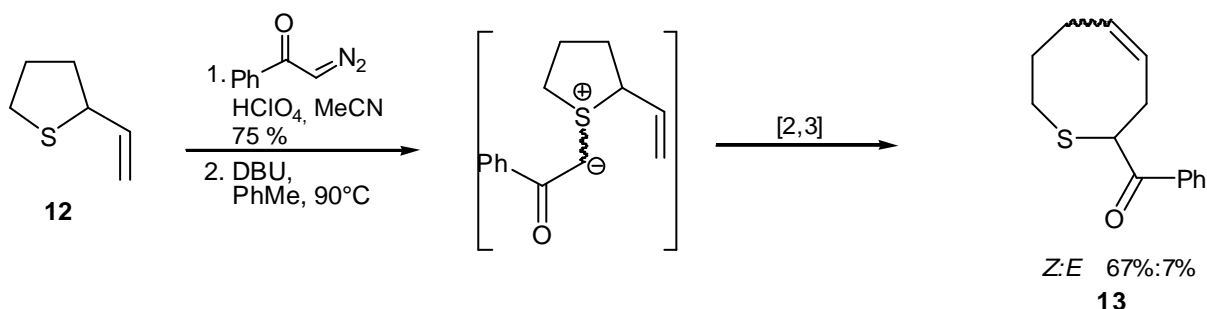


Abbildung 12: Beispiel einer Ringerweiterung I

Die Ringerweiterung kann wiederholt werden, wenn allyl-substituiertes Sulfonium-Salz als Substrat eingesetzt wird.

Zum Beispiel die Reaktion des cyclischen Sulfonium-Salzes **14** mit einer geeigneten Base liefert durch Deprotonierung das Ylid **15**. Umlagerungen zu einem um drei Kohlenstoffatome erweiterten Ring liefert das cyclische Sulfid **16** welches durch

Wiederholungen der Alkylierung und Umlagerung zu noch größeren Ringen **17** reagieren kann.

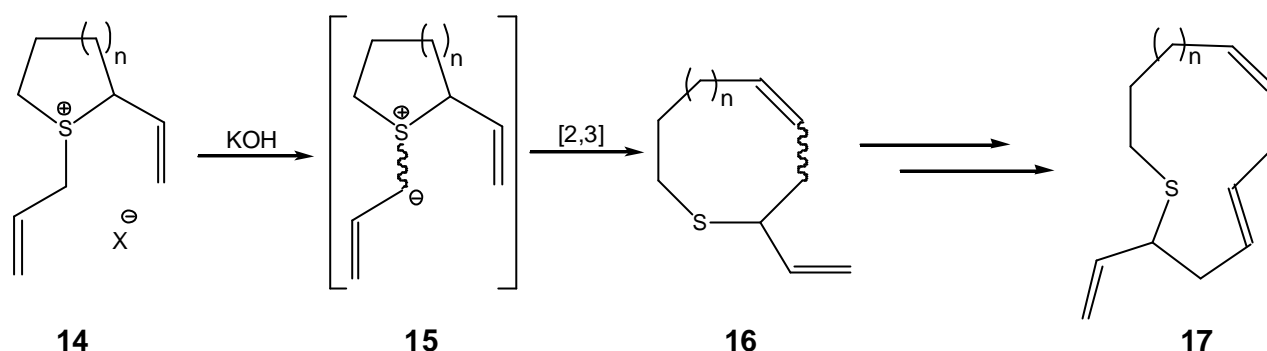


Abbildung 13: Beispiel einer Ringverweiterung II

Im Allgemeinen reagieren Ylide, die sich von 2-Vinyltetrahydrothiophen ableiten zu Ring-erweiterten Sulfide mit *Z*-Alken-Geometrie als Hauptprodukt. Dies ist das Resultat der gegenseitigen Umwandlung zwischen *cis*- und *trans*-Isomer des Salzes oder des Ylides. Im Fall von 2-Vinyltetrahydrothiopyran wie **18** ergeben [2,3]-Umlagerungen ausschließlich das *E*-Isomer **19-E**, da die Orientierung der Vinyl-Gruppe eine Rolle spielt. Die schwache Orbital-Überlappung im Übergangszustand macht das Zustandekommen eines *Z*-Isomers **19-Z** schwer möglich. Bei größeren Systemen sind Mischungen der beiden Isomere möglich, jedoch mit dem *E*-Isomer als Hauptprodukt.

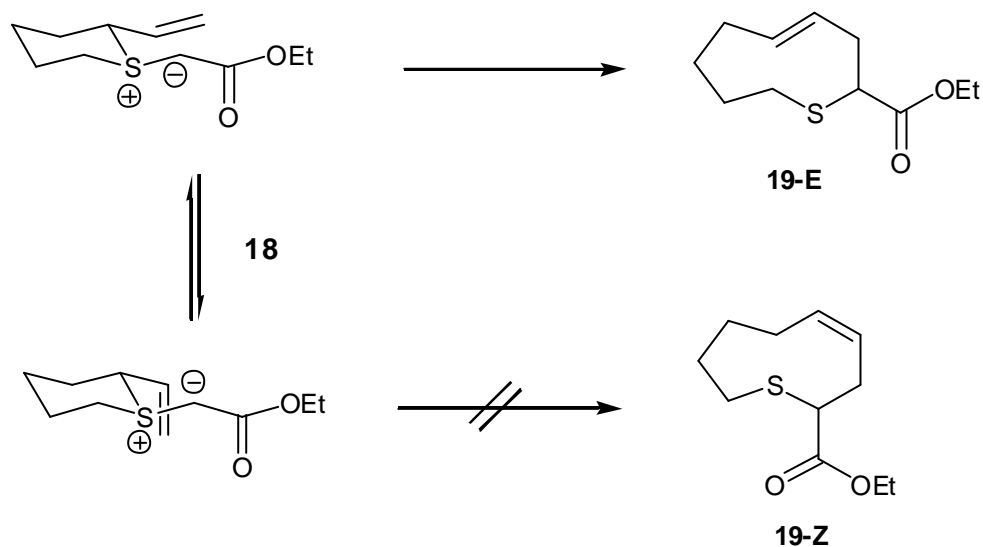


Abbildung 14: Orientierung der Vinylgruppe im Übergangszustand

Durch Umlagerungen von Sulfonium-Yliden kann es auch zu Ring-Verkürzungen kommen Die Reaktion ist ähnlich den Ring-Erweiterungen.

Durch Aufarbeitung des Sulfonium-Salzes **20** mit einem Zwei-Phasen-Gemisch aus wässrigem NaOH und Dichlormethan ergibt sich das Ylid **21**, welches sich dann zum Tetrahydrothiophen **22a** und **22b** im Verhältnis 25:1 umlagert.

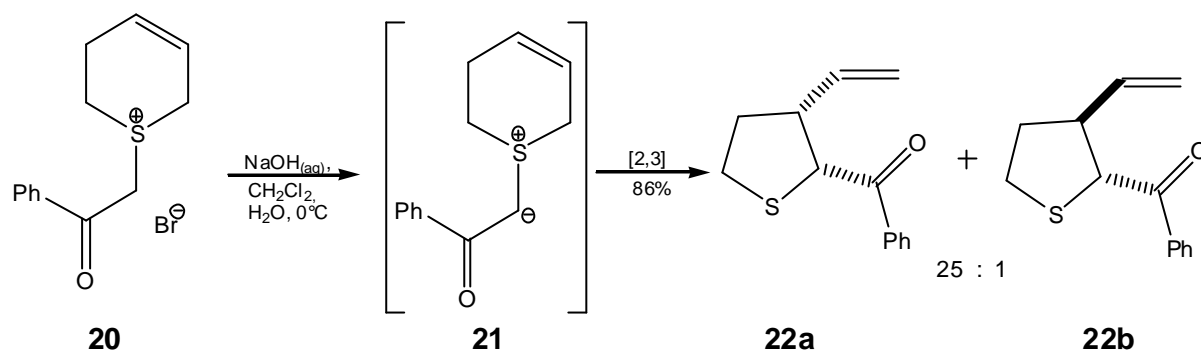


Abbildung 15: Beispiel einer Ringverkleinerung I

Es gibt viele Beispiele für Sommelet-Hauser-Umlagerungen von durch Deprotonierung erzeugten Yliden. Die Konkurrenzreaktion der [2,3]-Umlagerung ist manchmal ein Problem, kann aber durch die Verwendung spezieller Basen und der Konzentration des Reagenz gesteuert werden. Substituenten am Aromaten haben einen signifikanten Einfluss auf die Art der Reaktion des Sulfonium-Ylids. Elektronenziehende Substituenten erniedrigen die Ausbeute an Sommelet-Hauser-Produkt.

Eine geeignete Ein-Topf-Reaktion ist die Synthese von **23** durch Alkylierung von Benzylphenyl-Sulfiden mit Chlormethylphenyl-Sulfiden in Anwesenheit von Natrium-*tert*-butoxide. Das Thioacetal **24** wird durch anschließende Sommelet-Hauser-Umlagerung dargestellt.

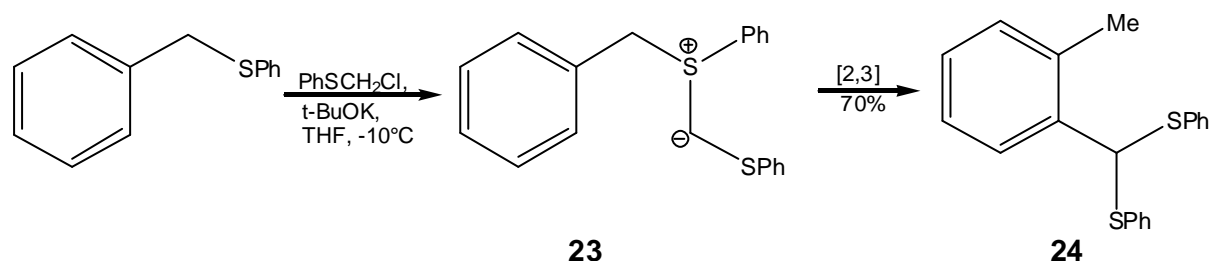


Abbildung 16: Beispiel einer Sommelet-Hauser-Umlagerung

Sulfonium-Ylide, die aus cyclischen Allylsulfiden erzeugt wurden, gehen gewöhnlich [2,3]-Umlagerungen mit einer Ringverkleinerung um ein Kohlenstoffatom ein. Zum Beispiel liefert die Photolyse von Dimethyldiazomalonat in der Anwesenheit von 5,6-

Dihydrothiapyran das stabile Sulfonium-Ylid **27** und durch Erhitzen dieses Ylids entsteht durch Umlagerung das vinylsubstituierte Tetrahydrothiophen **28**.

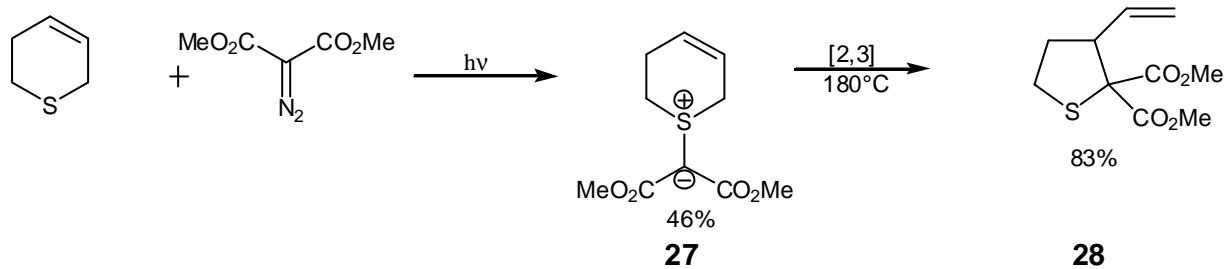


Abbildung 17: Beispiel einer Ringverkleinerung II

In der Reaktion von Kupfer-Carbenoiden mit allylischen Sulfiden reagiert zuerst das Methyl Diazomalonat mit dem einfachen allylischen Sulfid **29** in Anwesenheit von Kupfer(II)-sulfat zu dem Sulfonium-Ylid **30**, welches sofort eine [2,3]-Umlagerung zum Alken **31** eingeht.

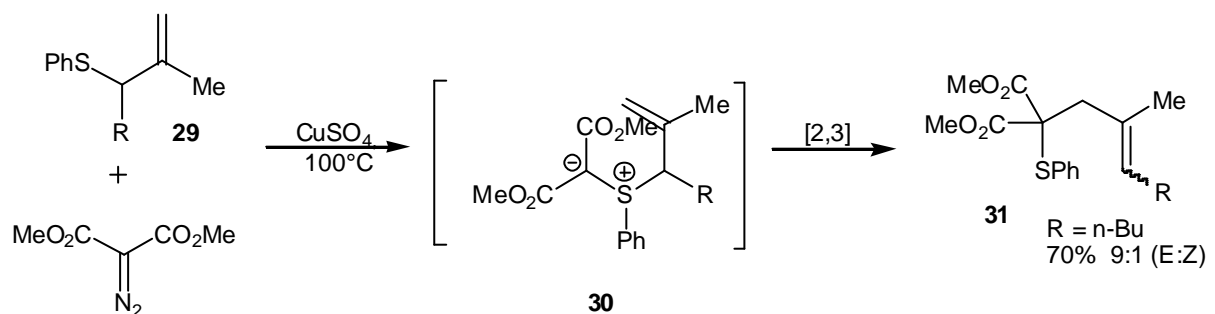


Abbildung 18: Beispiel einer [2,3]-Umlagerung II

4.2 Epoxidierung

Schwefel-Ylide reagieren mit Carbonylverbindungen **32** zu Epoxiden **34**. Die aus dem Schwefel-Ylid gebildete Zwischenstufe, das Betain **33** geht keine Eliminierung über einen Vier-Zentren-Übergangszustand ein, sondern es verdrängt vielmehr in einer intramolekularen Substitutionsreaktion den Schwefelsubstituenten.

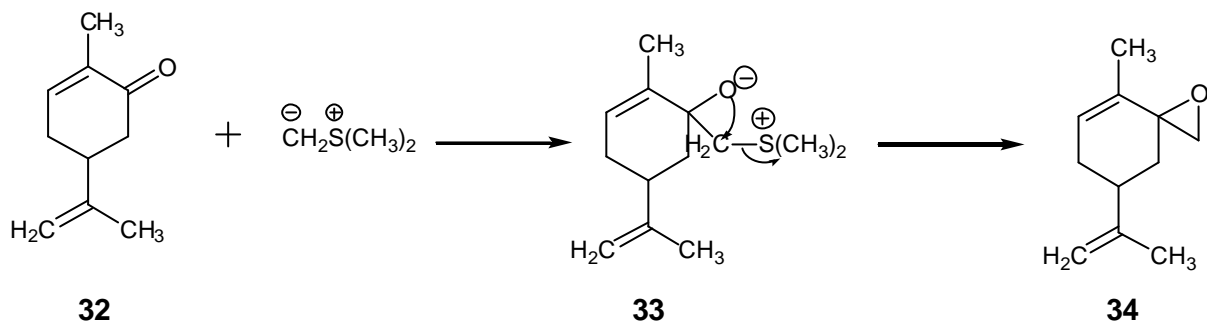


Abbildung 19: Beispiel für eine Epoxidbildung mit Dimethylsulfonium-Ylid

Epoxide sind wichtige funktionelle Gruppen in der Synthese, weil sie unter stereospezifische Ringöffnungen bifunktionelle Gruppen einbringen. Es gibt zwei hauptsächliche Wege ein Epoxid enantioselektiv darzustellen. Zum einen z.B. die Wittig-Olefinierung (welche die relative Stereochemie kontrolliert) gefolgt von der enantioselektiven Epoxidierung der prochiralen Doppelbindung oder die enantioselektive Alkylidenation durch ein Ylid.

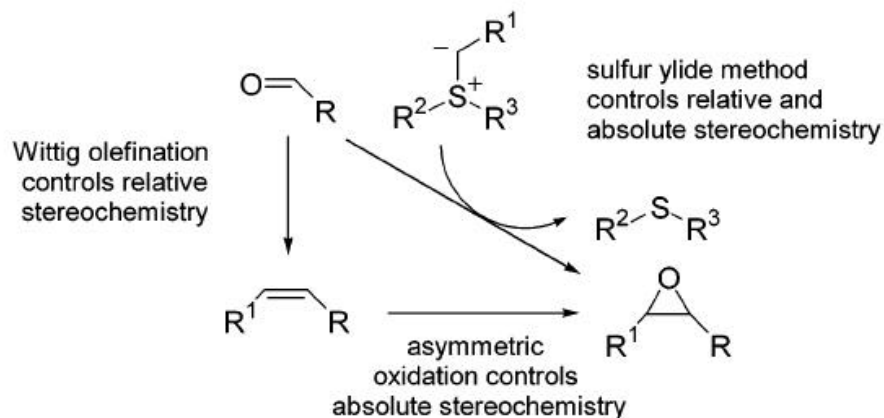


Abbildung 20: Schema der verschiedenen Epoxidierungen

Huang und Mitarbeiter haben eine Methode vorgestellt für die asymmetrische Synthese von Epoxiden aus Carbonylverbindungen, in die Erzeugung des Salzes, die Ylid-Darstellung **36** und die Epoxid-Bildung **37** alles in einer einzigen Reaktion abläuft. In dieser Ein-Topf-Reaktion wird das enantiomerenreine Sulfid mit dem Methyljodid, dem Kaliumhydroxid und einem geeigneten Aldehyd gemischt, und das intermediär gebildete Ylid reagiert mit dem Aldehyd zu dem Epoxid mit gutem enantiomeren Überschuss.

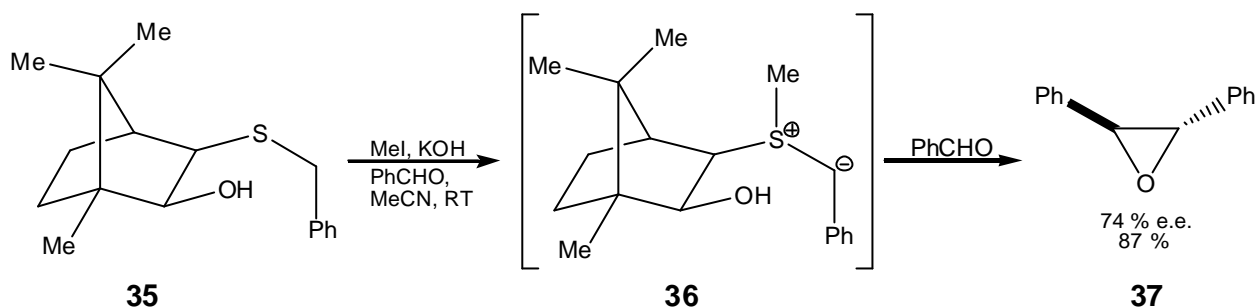


Abbildung 21: Beispiel für eine Epoxidsynthese (Ein-Topf-Reaktion)

Die Aufarbeitung von einfachen Disulfiden mit Trimethylsilylmethyltriflat liefert das isolierbare Sulfoniumtriflat-Salz **38**, welches mit Caesiumfluorid zu dem korrespondierenden Ylid und durch Weiterreaktion mit diversen Aldehyden zum Epoxid **39** mit unterschiedlichen Ausbeuten reagiert. Obwohl die Ausbeuten bei diesen Reaktionen geringer sind als die der basenerzeugten Ylide, hat diese Methode den Vorteil, dass basenempfindliche Substrate nicht angegriffen werden.

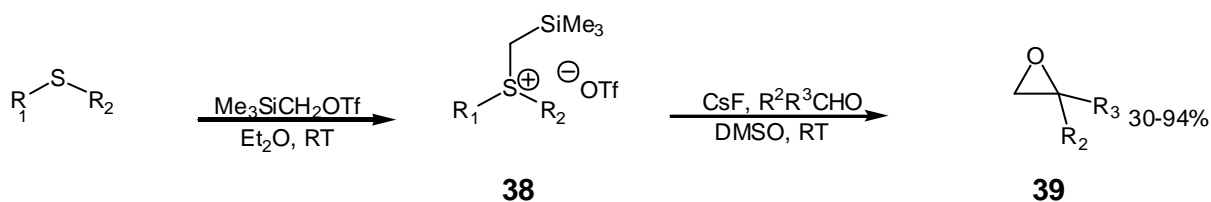


Abbildung 22: Beispiel für eine Epoxidsynthese (Desilylierung)

4.3 Cyclopropanierung

Stabile Ylide wie das Dimethylsulfoxonium-Ylid reagieren mit *a,b*-ungesättigte Carbonylverbindungen **40** in einer Michael-Addition zu Cyclopropanen **42**.

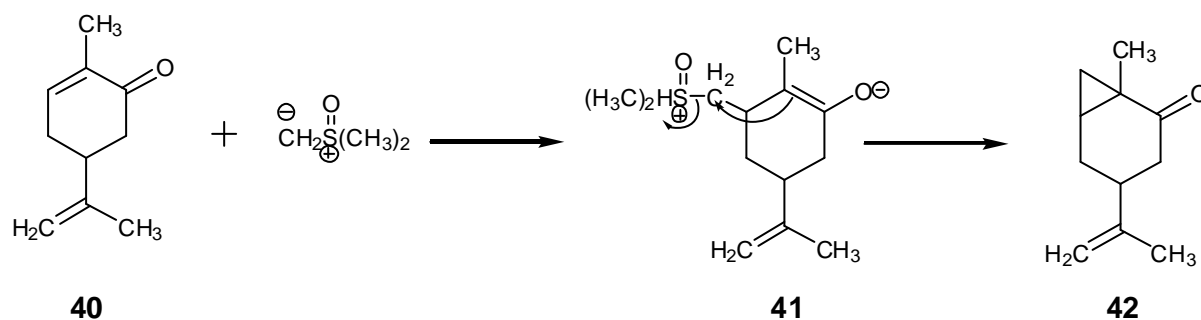


Abbildung 23: Beispiel für eine Cyclopropanierung

5.1 Mechanismen der katalytischen Epoxidierung

Furukawa hat unter anderem neue katalytische Methoden für die Herstellung von Yliden mit Metall-Carbenoiden und mit Basen entwickelt. Das Schwefel-Salz muss dadurch nicht mehr stöchiometrisch eingesetzt werden, sondern wird immer im Laufe der Reaktion zurückgewonnen und gleich wieder verwendet.

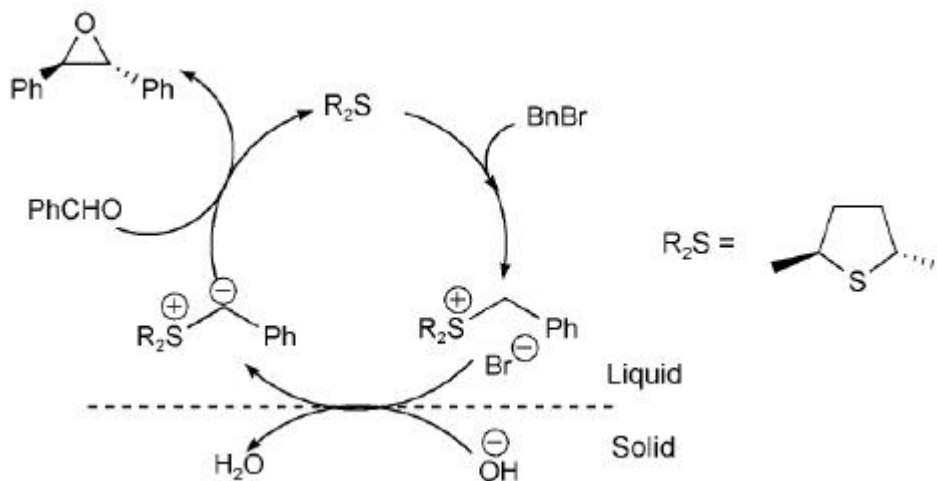


Abbildung 24: Katalytische Epoxidation mit Base

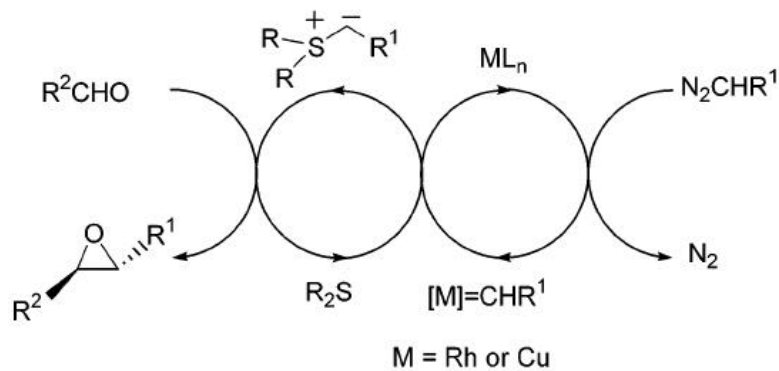


Abbildung 25: Katalytische Epoxidation mit Metallcarbenoiden

5.2 Diastereo- und Enantioselektivität der Epoxidierung

Varinder K. Aggarwal beschäftigt sich seit einem Jahren ausgiebig u.a. mit der Synthese und dem enantio- und stereokontrollierenden Einsatz der Schwefel-Ylide.

Die wichtigen Faktoren, die eine Wirkung auf die Kontrolle der relativen, sowie der absoluten Stereochemie in der Reaktion von stabilen und semistabilen Yliden haben, können gegliedert werden. Stabile Ylide, zu denen Schwefel-Ylide mit einer zusätzlichen Anion-stabilisierenden Gruppe gehören, ergeben ausschließlich *trans*-Epoxide über die Zwischenstufe der Betaine welche reversibel gebildet werden. Die hohe Diastereoselektivität resultiert aus dem *anti*-Betain-Diastereomer, welches Bindungs-Umbildungen und Ring-Schlüsse schneller eingeht als das *syn*-Isomer, welches wieder zum Ausgangsmaterial zurückreagiert.

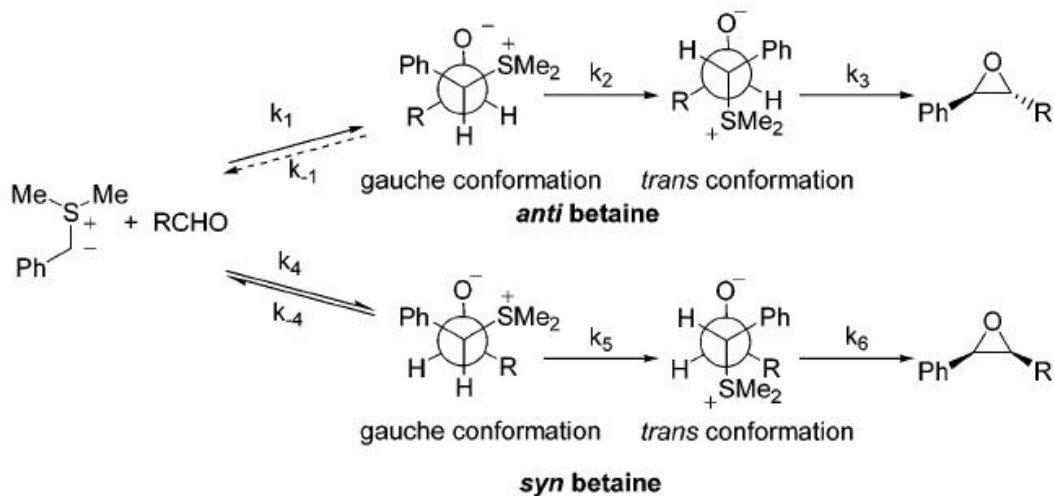


Abbildung 26: Entstehung der Diastereoselektivität

Die Enantioselektivität ist bestimmt durch Curtin-Hammet-Prinzipien und ist festgelegt durch das Diastereomeren-Verhältnis der *anti*-Betaine und ihrer relativen Geschwindigkeit der Bindungs-Umbildung.

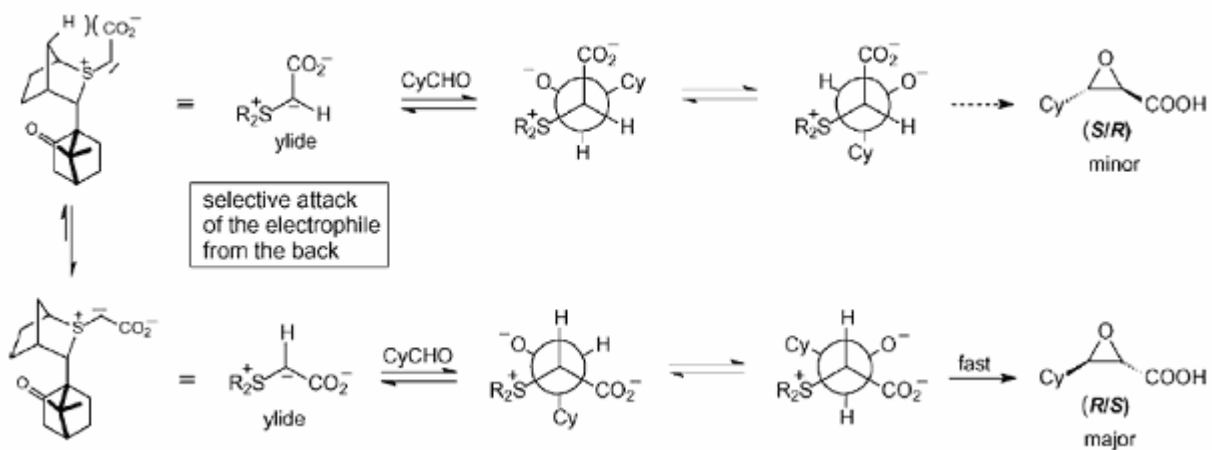


Abbildung 27: Entstehung der Enantioselektivität

Nicht stabilisierte Ylide tragen Gruppen, die nicht fähig sind negative Ladungen zu stabilisieren. Sie ergeben in fast jedem Fall eine Enantioselektivität < 5%. Das liegt daran, dass die Betain-Formation nicht reversibel ist und die Selektivität darüber bestimmt wird, von welcher Seite der Aldehyd angreift.

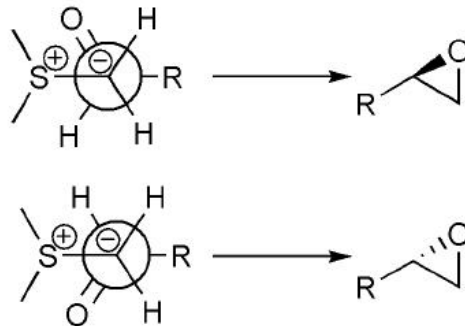


Abbildung 28: Arten der Addition für unsubstituierte Ylide

5.3 Stabilisierende Effekte

Für semistabilisierte Ylide, welche schwache Anionen-stabilisierende Gruppen wie substituierte Benzyl- oder Allyl-Gruppen, sind die Faktoren, die die Enantioselektivität steuern komplexer, aber einfach zu verstehen. Es gibt vier Faktoren, die eine Rolle spielen:

a) Stabilisierung der Carbonylgruppe

Geringere Stabilisierung der Carbonylgruppe reduziert die Tendenz des Betains zurückzureagieren zur Carbonylgruppe und dem Ylid. Zum Beispiel geben aliphatische Aldehyde generell einen niedrigeren Grad an Diastereokontrolle als aromatische oder ungesättigte Aldehyde.

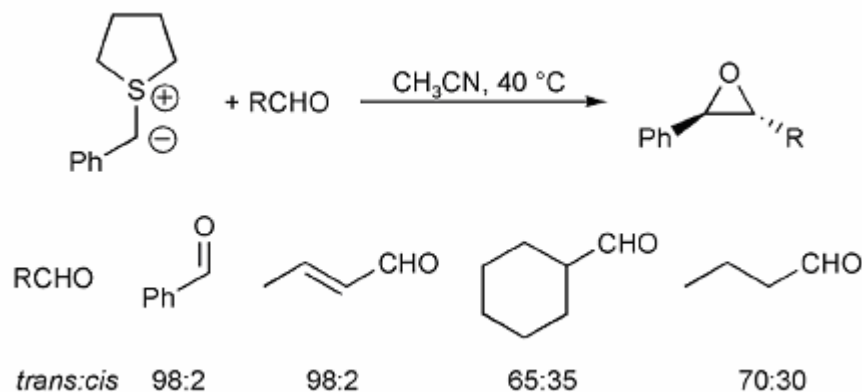


Abbildung 29: Effekte der Aldehydstruktur auf die Diastereoselektivität

b) Stabilisierung des Ylids

Reduzierte Stabilität des Ylids reduziert die Reversibilität der Betain-Struktur. Elektronen-Schiebenden-Gruppen am aromatischen Ring destabilisieren das Ylid und das führt zu niedrigerer Diastereoselektivität.

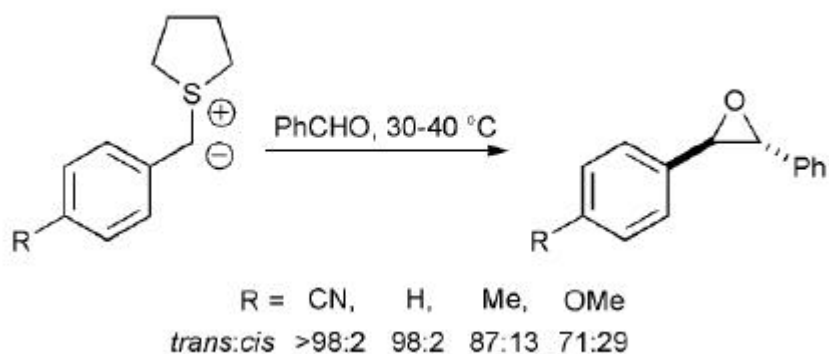


Abbildung 30: Effekt der elektronischen Struktur der Ylide auf die Diastereoselektivität

c) Sterische Hinderung

Reduzierte sterische Hinderung des Ylids/Aldehyds erlaubt eine leichtere Rotation von der *gauche*- in die *trans*-Konformation des Betains. Dies reduziert die Reversibilität und damit die Diastereoselektivität.

Niedrige Diastereoselektivität weisen acetylenische-Aldehyde und α,β -ungesättigte Sulfonium-Ylide die nur ein H-Atom-Substituenten tragen.

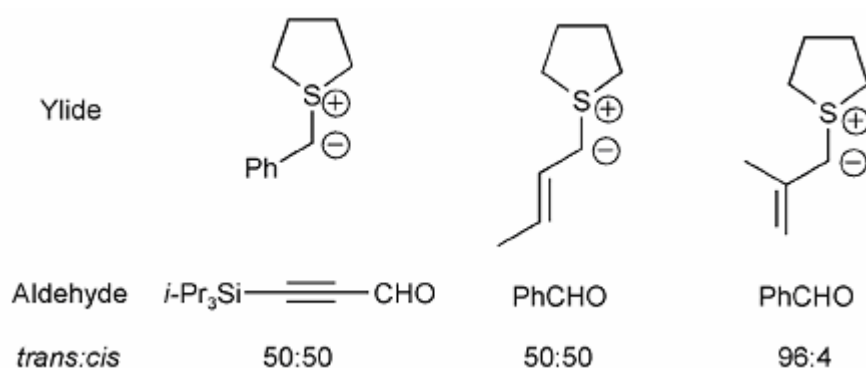
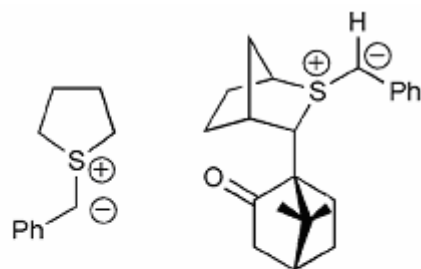


Abbildung 31: Effekt der sterischen Hinderung in Yliden/Aldehyden I

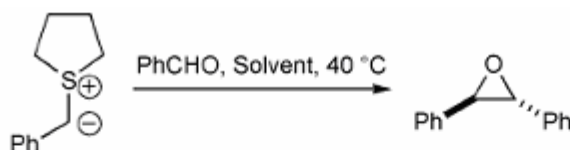


<i>n</i> -BuCHO	70:30	75:25
CyCHO	65:35	88:12
<i>t</i> -BuCHO	>98:2	-

Abbildung 32: Effekt der sterischen Hinderung in Yliden/Aldehyden II

d) Stabilisierung der Betaine

Die Solvataion der der Betaine mit Lithium-Salzen oder protischen Lösungsmitteln reduziert die die Barriere der Bindungs-Rotation im Betain. Dies reduziert die Reversibilität und deshalb ist auch die Diastereoselektivität niedriger.



Entry	Conditions	<i>trans</i> : <i>cis</i>
1	C ₆ H ₆	98 : 2
2	C ₆ H ₆ + 1 eq. MeOH	96 : 4
3	C ₆ H ₆ + 2 eq. MeOH	92 : 8
4	C ₆ H ₆ + 3 eq. MeOH	90 : 10
5	C ₆ H ₆ + 5 eq. MeOH	86 : 14

Abbildung 33: Effekt protischer Lösungsmittel auf die Diastereoselektivität

Wenn Faktor die Anordnung des *anti*-Betains reversibel ist, können daraus niedrigere Werte für die Enantioselektivität resultieren. Eine weitere Konsequenz der reversiblen Anordnung der *anti*-Betaine ist eine unverändert hohe Diastereoselektivität. Wenn die *anti*-Betain-Anordnung nicht reversibel ist, ist es möglich, dass die *syn*-Betain Anordnung auch teilweise nicht reversibel ist und so während hohe Enantioselektivität beobachtet wird, niedrige Diastereoselektivität daraus resultiert. Folglich wirken sich Faktoren, die die Diastereoselektivität kontrollieren auch auf die Enantioselektivität aus. Dennoch wurden Bedingungen gefunden, in welchen die Reaktion von Benzyl-Sulfonium-Yliden (u.a. substituierte Analoge) oder α,β -

ungesättigte Sulfonium-Ylide mit einer Vielzahl von aromatischen heteroaromatischen aliphatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen Epoxide mit einem hohen Grad an Diastereoselektivität und Enantioselektivität liefern.

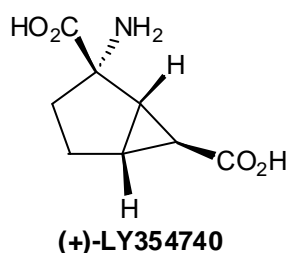
Wenn niedrige Enantioselektivität beobachtet wird, hilft die Benutzung protischen Lösungsmitteln oder Lithium-Kationen. Diese Reagenzien bewirken, dass die Reaktion weniger reversibel wird und setzen so die Enantioselektivität herauf.

Wenn niedrige Diastereoselektivität beobachtet wird, hilft dagegen die Verwendung eines aprotischen Lösungsmittels und das Vermeiden von Substanzen, die fähig sind ein Alkoxid zu solvatisieren. Durch diese Bedingungen wird die Schwelle der Bindungs-Umlagerungen heraufgesetzt, wodurch die Reaktion reversibler wird und dadurch die Diastereoselektivität gesteigert wird. Bei den semistabilen Yliden kommt es also auf die richtige Wahl der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Metallionen) an.

Viele komplexe und komplizierte Faktoren müssen kombiniert werden, um die am Ende beobachtete Selektivität der Epoxidbildung von Aldehyden und Ketonen unter Verwendung von chiralen Sulfonium-Yliden zu erhalten.

6. Asymmetrische Sulfonium-Ylid-vermittelte Cyclopropanierung: Stereokontrollierte Synthese von (+)-LY354740

LY-354740 **43** ist ein neuartiges Medikament, dass zur Therapie von einer Vielzahl von neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Angstzustände, Panikattacken, Depressionen, Schizophrenie und Drogenentzug eingesetzt werden kann.



43

Abbildung 34: (+)-LY354740

Die Synthese von LY-354740 unter Verwendung von Schwefel-Yliden:

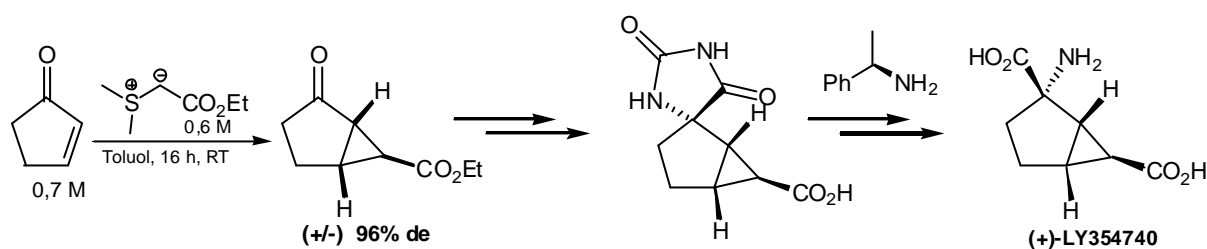
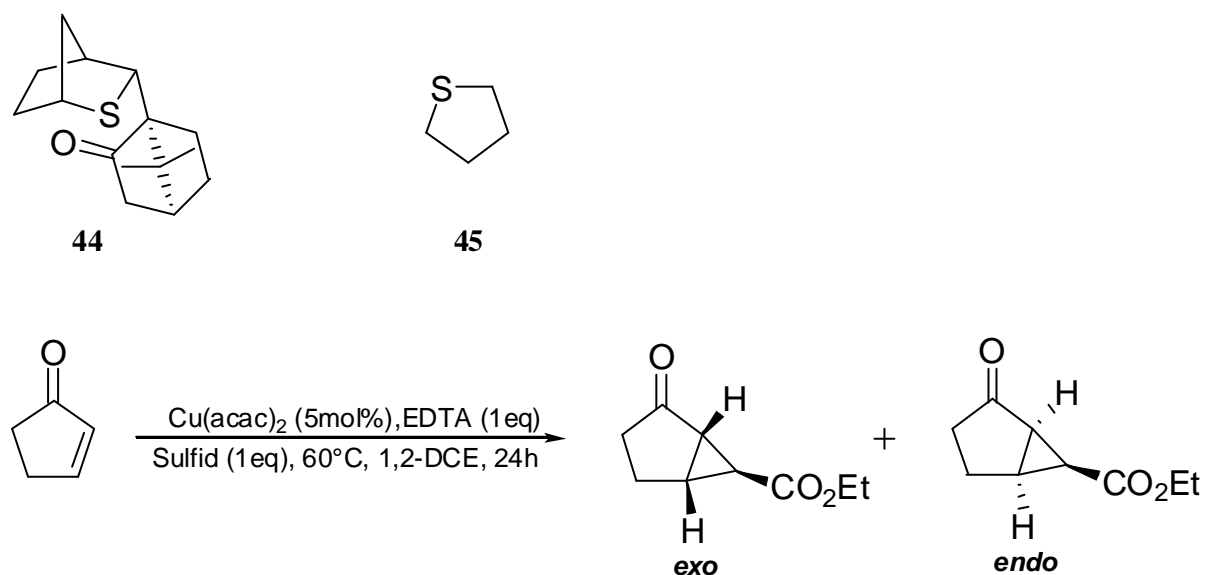


Abbildung 35: Totalsynthese von LY-354740

Für den Schritt der Cyclopropanierung wurde die Reaktion unter verschiedene Bedingungen durchgeführt, um zu sehen, wann die Reaktion am effizientesten abläuft.

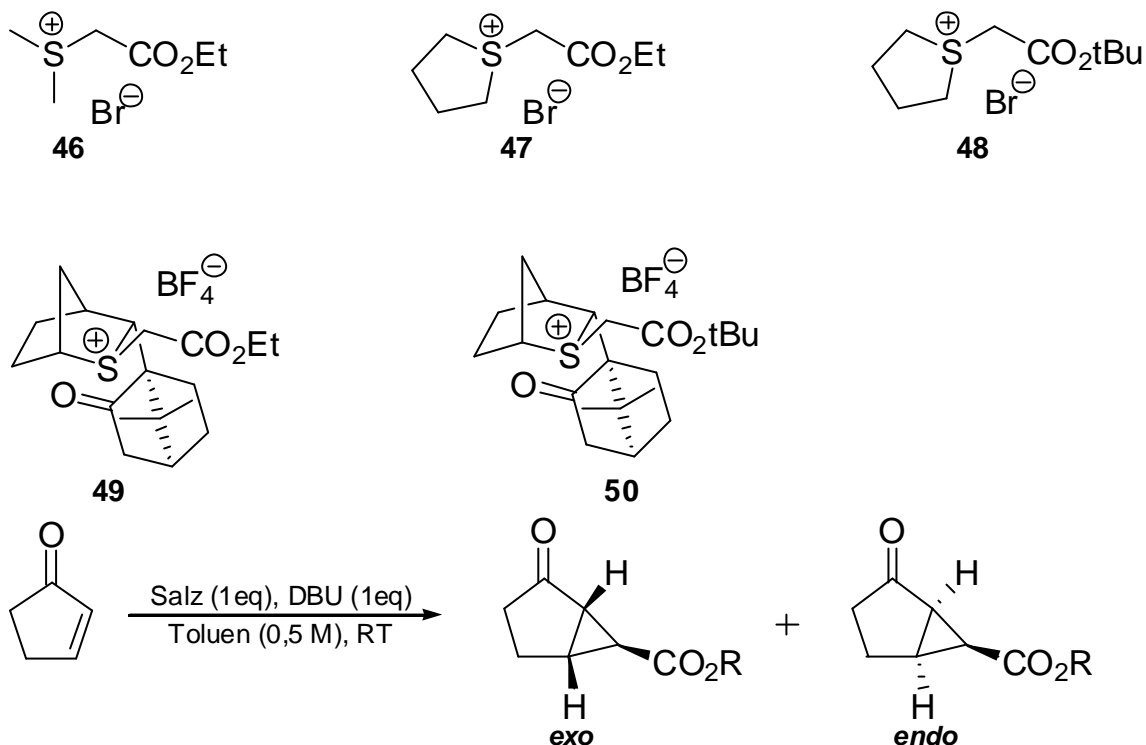
Wird das chirales Sulfid **44** oder Tetrahydrothiophen (THT) **45** mit Ethyldiazetat und $\text{Cu}(\text{acac})_2$ umgesetzt, so erhält man anstatt hoher Diastereoselektivität ein 1:1-Gemisch von Diastereomeren für beide Fälle.



Sulfid	Ausbeute [%]	<i>exo:endo</i>	<i>ee</i> [%, <i>exo</i>]	<i>ee</i> [%, <i>endo</i>]
44	74	1:1	81	75
45	81	1:1	-	-

Abbildung 36: Einsatz von Metallcarbenoiden

Die Umsetzung von Sulfonium-Salzen **46** und **47** mit DBU ergibt erwartungsgemäß Produkte mit hoher Diastereoselektivität. Der *tert*-Butyl-Ester **48** ist auch getestet worden und ergibt etwas weniger hohe Diastereoselektivität. Die chiralen Sulfonium-Salze **49** und **50** ergeben beide eine moderate Diastereoselektivität aber eine geringe Enantioselektivität.



Salz	Ausbeute [%]	exo:endo	ee [%, exo]	ee [%, endo]
46	78	29:1	-	-
47	74	26:1	-	-
48	86	18:1	-	-
49	87	9.6:1	14	80
50	73	4:1	38	84

Abbildung 37: Einsatz von Basen

Die Metall-katalysierte Sulfonium-Ylid Reaktion liefert also eine niedrige Diastereoselektivität aber eine hohe Enantioselektivität, wohingegen die basenvermittelte Cyclopropanierung hohe Diastereoselektivitäten, aber niedrige Enantioselektivitäten.

Stabilisierte Sulfonium-Ylide reagieren mit Cyclopentanon zum korrespondierenden Cyclopropan mit hoher Diastereoselektivität durch Base oder Ylid-vermittelte Gleichgewichtseinstellung des Betains.

7. Epoxidierung durch Schwefel-Ylide in der asymmetrischen Synthese von β -Hydroxy-d-Lactonen

In der Synthese von β -Hydroxy-d-Lactonen ist, um das Lacton darzustellen ein Epoxid erforderlich. Um dieses Epoxid **51** herzustellen, wurde die stöchiometrische

Schwefel-Ylid-Reaktion gewählt, weil α -unsubstituierte Aldehyde unter katalytischen Bedingungen Epoxide mit niedrigen Diastereoselektivitäten ergeben (trans/cis 3:1). Deshalb wurde Sulfid **52** in das erforderliche Sulfonium-Salz überführt und mit 3-Cyclohexan-propanal versetzt in Anwesenheit von EtP_2 -Base. Diese Reaktion ergibt das gewünschte Epoxid **51** mit fast perfekter Enantioselektivität (99% trans) und guter Diastereoselektivität (92:8) bei einer Ausbeute von 96%. Das chirale Sulfid **52** kann zu 83% zurückgewonnen werden.

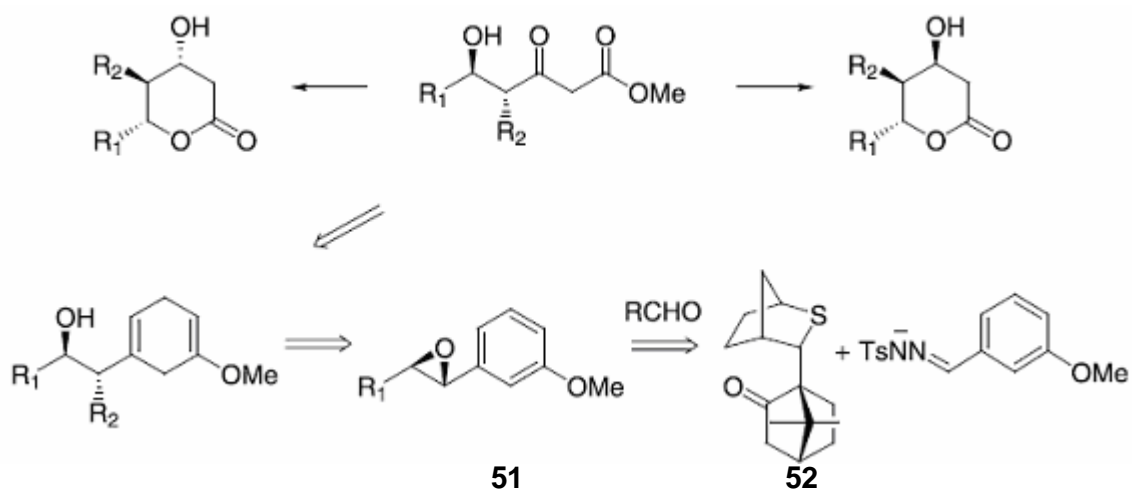


Abbildung 38: Retrosynthese von β -Hydroxy-d-Lactonen

8. Literatur

[1] Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry, J. Stephen Clark, Oxford University Press, New York, 2002

[2] Catalytic Asymmetric Sulfur Ylide Mediated Synthesis of epoxidation of Carbonyl Compounds: Scope, Selectivity and Applications in Synthesis' V. K. Aggarwal, C. L. Winn, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 611-620 **9**

[3] The complexity of catalysis: Origins of enantio- and diastereocontrol in sulfur ylide mediated epoxidation reactions' V. K. Aggarwal, , J. Richardson, *Chem. Commun.* **2003**,21, 2644-2651

[4] Reagent Controlled Addition of Chiral Sulfur Ylides to Chiral Aldehydes', V. K. Aggarwal, J. Bi, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 1, article 4.

[5] Asymmetric sulfonium ylide mediated cyclopropanation: Stereocontrol led synthesis of (+)-LY354740', V. K. Aggarwal, E. Grange, *Eur. Jn. Org. Chem.* **2005**,

[6] Carboxylate-stabilised sulfur ylides (thetin salts) in asymmetric epoxidation for the synthesis of glycidic acids. Mechanism and implications'; V.K. Aggarwal, C. Hebach, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1419 – 1427.

[7] Application of Sulfur Ylide Mediated Epoxidations in the Asymmetric Synthesis of -Hydroxy-βd-Lactones. Synthesis of a Mevinic Acid Analogue and (+)-Prelactone B' V. K. Aggarwal, I. Bae, H.-Y.Lee, *Tetrahedron*, **2004**, 9725-9733.

[8] Organische Chemie, F.A. Carey, R.J. Sudberg, Wiley-VCH, Weinheim, 2004