

Mechanismen der Sulfanylwanderung: die Synthese von Heterocyclen

David J. Fox, David House* und Stuart Warren*

Thiiraniumionen (Episulfoniumionen) sind seit vielen Jahren als Reaktionszwischenstufen bekannt, doch erst im Jahre 1977 zeigte Nicolaou im Rahmen einer systematischen Studie, dass diese reaktiven, heterocyclischen Kationen mit Carbonsäuren unter Bildung von Lactonen abgefangen werden können. In den folgenden Jahren wurde der Anwendungsbereich dieser Reaktion durch diverse Untersuchungen stark erweitert, insbesondere hinsichtlich der Methoden zur Generierung von Thiiraniumionen, der Kenntnisse über die mit der Reaktion verträglichen Nucleophiltypen und der Selektivität der Cyclisierung. Wir haben Thiiraniumionen seit vielen Jahren zur Synthese gesättigter Heterocyclen genutzt. Dabei werden die Thiiraniumionen durch Verdrängung einer Abgangsgruppe durch eine Sulfanylgruppe unter Nachbargruppenbeteiligung erzeugt, wohingegen Nicolaous Methode auf der elektrophilen Sulfenylierung von Al-

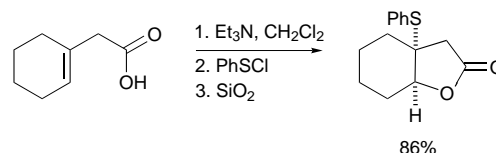
kenen beruht. Bei vielen der von uns beschriebenen Beispiele handelt es sich um reversible Cyclisierungen, und wenn zwei (und in einigen Fällen mehr) Produkte entstehen können, liefert der Ausgang der Reaktion grundlegende Informationen über die relative Stabilität der verschiedenen heterocyclischen Ringsysteme. Beginnend mit einer kurzen Einleitung über die Sulfanylgruppenbeteiligung als eine Methode zur Erzeugung von Thiiraniumionen (und Thiolaniumionen) wird in diesem Aufsatz im weiteren Verlauf die Idee beschrieben, Sulfanylwanderungen für die Synthese zu nutzen. Zuerst werden die Mechanismen von [1,2]-Sulfanylwanderungen im Vordergrund stehen: Wir werden uns insbesondere mit [1,2]-Sulfanylwanderungen (im Normalfall PhS) beschäftigen, bei denen eine Eliminierung, Substitution und Cyclisierung eintritt. Der Schwerpunkt verschiebt sich dann auf die Faktoren, die den

Ausgang von Cyclisierungen beeinflussen. Hier werden vor allem Cyclisierungen in Gegenwart von Hydroxy-Nucleophilen behandelt und Reaktionen untersucht, in denen mehr als ein Hydroxy-Nucleophil zugegen ist. Cyclisierungen mit anderen Nucleophilen – Aminen und Sulfiden – werden ebenfalls angesprochen. Im Anschluss an die Diskussion über [1,2]-Sulfanylwanderungen werden wir uns kurz mit dem Anwendungsbereich der [1,4]-Sulfanylbeteiligung beschäftigen, um abschließend einige Richtlinien zu formulieren, die (so hoffen wir) anderen Chemikern der Organischen Chemie helfen werden, die Vorteile der Umlagerungen, die die Sulfanylgruppe eingehen kann, auszuschöpfen.

Stichwörter: Cyclisierungen • Heterocyclen • Sulfanylgruppen • Thiiraniumionen • Umlagerungen

1 Einleitung

Nicolaou und Lysenko veröffentlichten im Jahre 1977 ein Verfahren zur Lactonisierung ungesättigter Carbonsäuren mit Phenylsulfenylchlorid.^[1] Diese „Sulfenyl-Lactonisierung“ ist in Schema 1 dargestellt. Zwar war bekannt, dass die Reaktion von Phenylsulfenylchlorid mit Alkenen über Thiiraniumionen



Schema 1. Sulfenyl-Lactonisierung nach Nicolaou et al.

[*] Dr. S. Warren, Dr. D. J. Fox
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (UK)
Fax: (+44) 1223-336-913
E-mail: sw134@cam.ac.uk
Dr. D. House
Dyson Perrins Laboratory
South Parks Road, Oxford OX11 3QY (UK)
E-mail: david.house@hotmail.com

verläuft,^[2] doch nun wurde erstmals gezeigt, dass diese nützlichen Zwischenstufen unter Bildung einer Reihe von Lactonen abgefangen werden konnten. In Anlehnung an diese Studie wurden zahlreiche Beispiele zum Abfangen von Thiiraniumionen ausgehend von Alkenen veröffentlicht.^[3]

Wir veröffentlichten 1975 unsere ersten Ergebnisse über die Nutzung von Thiiraniumionen zur Herstellung von Allylsulfiden.^[4] Anders als in der von Nicolaou und Lysenko vorgestellten Methode wurden die Thiiraniumionen durch Behandlung von 2-Phenylsulfanylalkoholen mit einer Sulfonsäure erzeugt. Eine unserer ersten Beobachtungen war, dass diese von 2-Phenylsulfanylalkoholen abstammenden Thiiraniumionen zu [1,2]-Wanderungen der Phenylsulfanylgruppe neigen (siehe Abschnitt 2). Ziel dieses Aufsatzes ist es, unsere Ergebnisse zur Nutzung von Sulfanylwanderungen für die stereoselektive, organische Synthese erstmals zusammenzutragen und zu verallgemeinern.

Wir werden drei Ausdrücke (Beteiligung, Wanderung, Umlagerung) zur Beschreibung der Reaktionen von Thiiraniumionen heranziehen, sodass wir an dieser Stelle präzise definieren müssen, wie sie in diesem Aufsatz benutzt werden:

- Die [1,*n*]-RS-Beteiligung beschreibt die nucleophile Verdrängung einer Abgangsgruppe durch eine Sulfanylgruppe (RS) an der 1,*n*-Position unter Bildung einer (1+*n*)-gliedrigen, cyclischen, kationischen Zwischenstufe. In den meisten Fällen ist *n* gleich 2 und es entstehen Thiiraniumionen. Allerdings werden auch [1,4]-Beteiligungen kurz angesprochen, aus denen Thiolaniumionen hervorgehen.
- Die [1,*n*]-RS-Wanderung ist eine tatsächliche Bewegung der Sulfanylgruppe. Sulfanylwanderungen unterscheiden

sich mechanistisch von den meisten Kohlenstoffwanderungen^[*] (z.B. der Beckmann-Umlagerung^[5]), da die Wanderung in zwei getrennten Schritten vor sich geht (Schema 2): Zuerst entsteht in einer [1,*n*]-Beteiligung eine cyclische Zwischenstufe, und dann kommt es zum Bruch der (C1)-S-Bindung durch nucleophilen Angriff oder Eliminierung.

- Der Ausdruck Umlagerung beschreibt eine Gesamtreaktion, bei der die Sulfanylgruppe sich von C1 nach C*n* bewegt. Im Normalfall schließt eine Umlagerung eine [1,*n*]-Wanderung und entweder einen Ringschluss oder eine Eliminierung ein.

Wir hoffen, im Laufe der Diskussion die Effektivität der Verwendung einer Sulfanylgruppe als Hilfsmittel zur Herstellung allylischer und heterocyclischer Verbindungen zeigen zu können. Die Mehrzahl der Synthesen verläuft stereochemisch kontrolliert. Üblicherweise kommt die Phenylsulfanylgruppe (R = Ph) zum Einsatz, da auf diese Weise Moleküle mit einem Chromophor entstehen, das chromatographische Trennungen erleichtert. Doch auch die Alkylsulfanylgruppe, Pyridylsulfanylgruppe und selbst die Sulfanylgruppe (SH) führen zu nahezu den gleichen Ergebnissen (siehe Abschnitt 5.2).

[*] Selbstverständlich verlaufen nicht alle Kohlenstoffwanderungen konzentriert. Phenylgruppen können beispielsweise schrittweise über verbrückte Phenoniumionen als Zwischenstufen wandern.

Stuart Warren wurde 1938 in Hertfordshire in England geboren und wuchs in Cheshire auf. Er studierte Chemie in Cambridge und promovierte dort bei Dr. Malcolm Clark. Anschließend war er Postdoc in der Gruppe von Prof. Frank Westheimer in Harvard. Seit 1971 ist er wieder in Cambridge am Churchill College. Seine Forschungsinteressen sind die asymmetrische Synthese mit Phosphor und Schwefel und insbesondere Umlagerungsreaktionen. Außerdem hat er ein besonderes Interesse an der Lehre, so ist er Autor verschiedener Lehrbücher und unterrichtet auch in der Industrie. Diese Aktivitäten wurden von der Royal Society of Chemistry und der Cambridge University mit einem „teaching award“ honoriert. 2002 hat er den Bader prize der Royal Society of Chemistry erhalten.



S. Warren



D. Fox

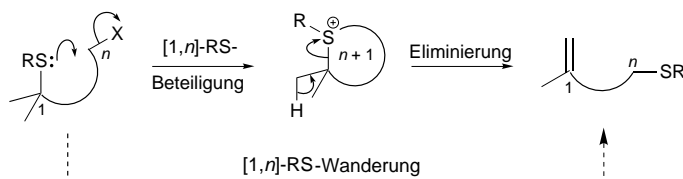


D. House

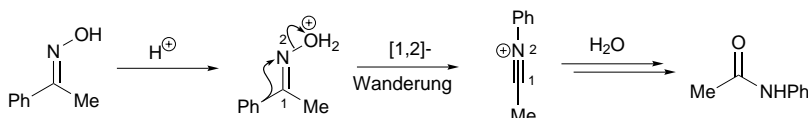
David Fox wurde 1972 in Leamington Spa, Warwickshire, Großbritannien, geboren. 1994 beendete er sein Chemiestudium an der University of Oxford. Er blieb in Oxford, um unter Anleitung von Prof. Stephen Davies Forschungen über asymmetrische Additionen organometallischer Reagentien an Carbonylverbindungen durchzuführen, für die ihm 1998 der Dokortitel verliehen wurde. Danach ging er nach Cambridge und arbeitet seitdem in der Gruppe von Dr. Stuart Warren über Sulfanylwanderungen und Phosphanoxide.

David House wurde 1974 in Nuneaton, Warwickshire, Großbritannien, geboren. Er schloss sein Studium der Chemie an der University of Cambridge 1996 ab. 1999 promovierte er unter Anleitung von Dr. Stuart Warren über Phenylsulfanylwanderungen. Im Anschluss arbeitete er ein Jahr in der Gruppe von Prof. E. Peter Kündig in Genf und beschäftigte sich mit der Synthese und den Reaktionen planar-chiraler (Aren)Chromtricarboxyl-Komplexe. Zur Zeit arbeitet er als Postdoc an der University of Oxford bei Dr. Timothy Donohoe über die Birch-Reduktion aromatischer Heterocyclen.

Umlagerung eines Moleküls durch eine $[1,n]$ -RS-Wanderung bestehend aus einer $[1,n]$ -RS-Beteiligung und anschließender Eliminierung (oder Cyclisierung)



Umlagerung eines Moleküls durch eine konzertierte $[1,2]$ -Wanderung (z. B. Beckmann-Umlagerung)



Schema 2. Illustrierung von $[1,n]$ -RS-Beteiligung, $[1,n]$ -RS-Wanderung und Umlagerung.

Die Phenylsulfanylgruppe ist gegenüber vielen Oxidationsmitteln unempfindlich, so ist es möglich, Alkene in Gegenwart einer PhS-Gruppe zu dihydroxylieren,^[6] und Diole können sogar mit Natriumperiodat gespalten werden, ohne dass der Schwefel oxidiert wird^[7] (aggressivere Oxidantien wie *m*-Chlorperbenzoesäure bewirken jedoch eine schnelle Oxidation zum Sulfoxid oder gar zum Sulfon^[8]). Abbildung 1

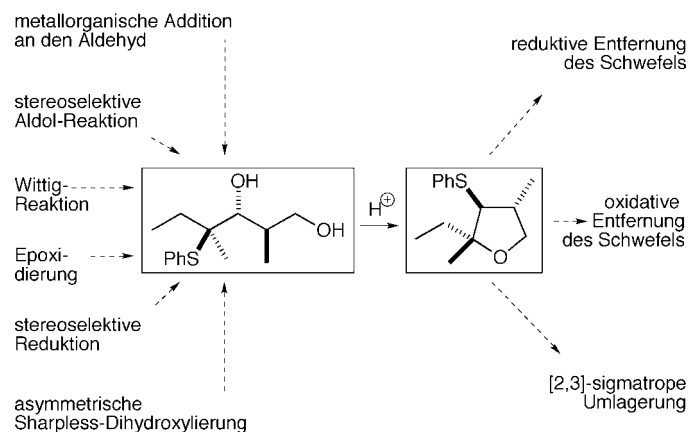


Abbildung 1. Strategien für die Synthese von Cyclisierungs-Vorstufen.

fasst die wichtigsten Strategien zusammen, die wir zum Aufbau phenylsulfanylgruppen-tragender Verbindungen eingesetzt haben. Die Synthesen der Sulfanylverbindungen werden in diesem Aufsatz nicht behandelt – wir werden uns ausschließlich mit den Ergebnissen der Umlagerungen beschäftigen.

Abschließend sei zu bemerken, dass die Sulfanylgruppe nach der Reaktion leicht aus dem Molekül entfernt werden kann (Abbildung 1). Dies kann durch reduktive (z.B. Raney-Nickel) oder oxidative Methoden (z.B. Oxidation zum Sulfoxid mit nachfolgender *syn*-Eliminierung) oder $[2,3]$ -sigmatrope Umlagerungen der sich ableiten-

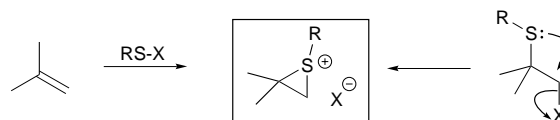
den Sulfoxide oder Sulfoniumylide geschehen. Zudem können durch diese Prozesse auch eine neue Funktionalität in das Molekül eingebracht oder die Konfiguration geändert werden.

2 Mechanismen der Sulfanylwanderungen

2.1 Die Erzeugung und die Struktur von Thiiraniumionen

Wie wir gesehen haben, werden Thiiraniumionen üblicherweise mithilfe zweier Methoden hergestellt (Schema 3). Entweder durch die Reaktion eines Alkens mit einem Schwefel-Elektrophil (meist

RSX) oder durch nucleophile Verdrängung einer geeigneten Abgangsgruppe (oft H₂O) durch Schwefel unter Nachbargruppenbeteiligung. Beide Methoden werden in dem nachfolgenden Abschnitt diskutiert.



Schema 3. Erzeugung von Thiiraniumionen.

Thiiraniumionen sind reaktive Zwischenstufen und meistens nicht isolierbar. In einigen Fällen konnten sie jedoch mit nicht nucleophilen Gegenionen (häufig SbCl₆⁻ und BF₄⁻) als feinkristalline Pulver mit scharfen Schmelzpunkten isoliert werden (obwohl sie sich beim Schmelzen zersetzen).^[9] Erst kürzlich wurden röntgenkristallographische Daten für die Thiiraniumionen **1** und **2** veröffentlicht, die jeweils zwei *tert*-Butyl-Substituenten in *cis*- (**1**) oder *trans*-Stellung (**2**) haben.^[10] Die in Abbildung 2 zusammengetragenen Daten verdeutlichen die lange C-S-Bindung und den kleinen C-S-C-Winkel. Es wurden ebenfalls ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren

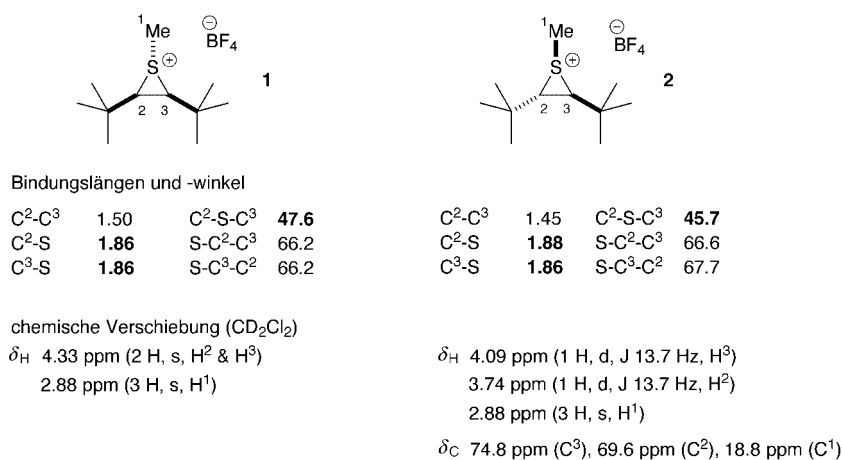
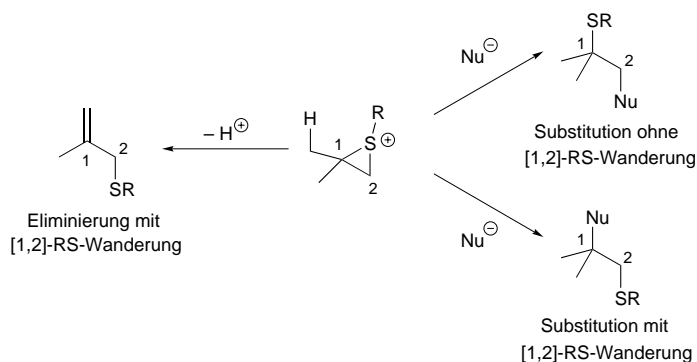


Abbildung 2. Ausgewählte Daten für Thiiraniumionen.

von Thiiraniumionen aufgenommen (in Dichlormethan bei 20 °C): Die charakteristischen Protonenresonanzen liegen zwischen 3.7 und 4.8 ppm.^[9, 10]

In ihrer Eigenschaft als reaktive Zwischenstufen zersetzen sich Thiiraniumionen normalerweise auf zwei Weisen.^[*] Entweder durch den Verlust eines β -Protons unter Bildung eines Allylsulfides oder durch eine nucleophile Abfangreaktion (Schema 4). Obwohl wir die Allylsulfid-Bildung durch



Schema 4. Reaktionen der Thiiraniumionen.

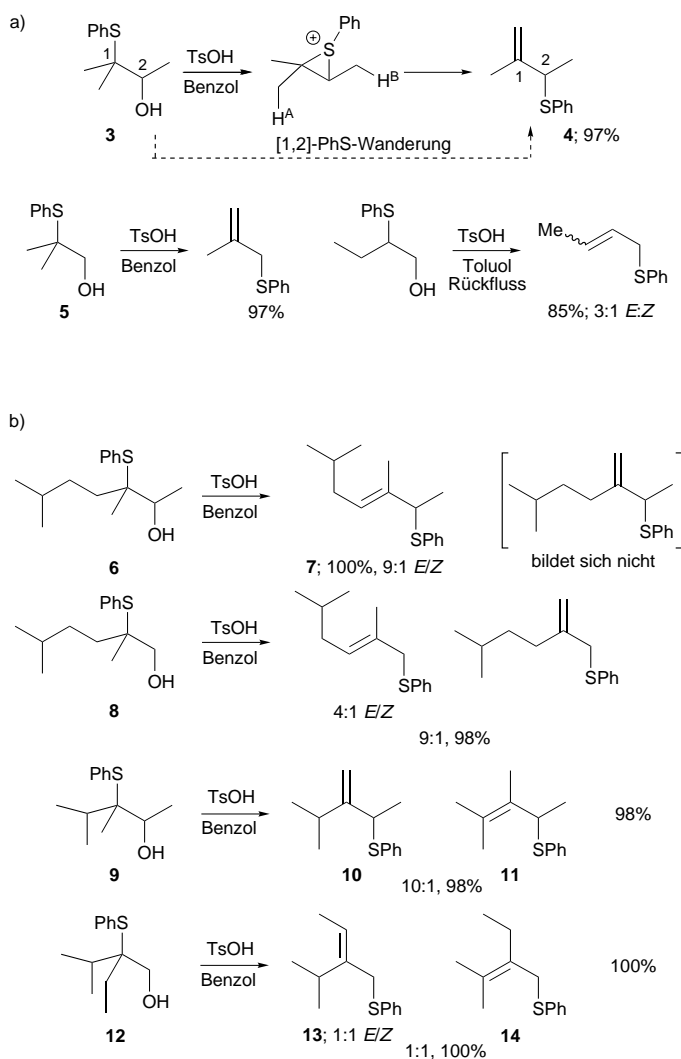
Abspaltung eines Protons diskutieren werden, wird im Folgenden hauptsächlich die zweite Reaktion, das nucleophile Abfangen, behandelt. Nucleophile Angriffe auf Thiiraniumionen sind oftmals irreversibel und es können zwei regioisomere Produkte entstehen; die Produktverteilung ist ein Maß für die relativen Geschwindigkeiten der Reaktionen an den beiden elektrophilen Angriffspunkten. Bei den meisten Beispielen unserer eigenen Untersuchungen für nucleophile Angriffe handelt es sich jedoch um reversible Reaktionen, sodass die Produktverteilung durch thermodynamische Faktoren bestimmt wird. Sowohl reversible als auch irreversible Reaktionen werden im Detail besprochen werden.

2.2 Eliminierungen mit [1,2]-RS-Wanderung von Thiiraniumionen

2.2.1 Die [1,2]-RS-Wanderung ausgehend von 2-Phenylsulfanylalkoholen

Wir beginnen unsere Diskussion mit Eliminierungsreaktionen an Thiiraniumionen und einer einfachen Thiiranium-Vorstufe, dem 2-Phenylsulfanylalkohol **3**. Behandelt man diesen sekundären Alkohol mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol (5 min), erhält man das Allylsulfid **4** (Schema 5a) als einziges Produkt.^[4] Die Abspaltung eines Protons erfolgt ausschließlich vom höher substituierten Ende des Thiiraniumions (H^A), sodass die Sulfanylgruppe formal eine [1,2]-PhS-Wanderung macht. Ein ähnliches Verhalten wird bei der Reaktion des primären Alkohols **5** beobachtet, bei der das

[*] Lucchini et al. haben gezeigt, dass Thiiraniumionen auch durch Ringerweiterung zu Thietaniumionen reagieren können. Diese langsame Reaktion konnte jedoch nur im Falle von „stabilen“ Thiiraniumionen beobachtet werden und wird in diesem Aufsatz nicht behandelt.^[11]



Schema 5. a) Eliminierungen mit Abwärtswanderung, b) Selektivität bei der Bildung von Allylsulfiden.

einzigste Produkt auch durch eine [1,2]-PhS-Wanderung entsteht (Schema 5a).^[12] In beiden Beispielen ist die Sulfanylgruppe nach der Reaktion an ein weniger substituiertes Kohlenstoffatom gebunden und, um die Diskussion zu vereinfachen, werden wir diesen Prozess als „Abwärtswanderung“ bezeichnen. Die Abwärtswanderung einer Sulfanylgruppe von einem sekundären zu einem primären Zentrum ist ebenfalls möglich, allerdings werden leicht verschärfte Reaktionsbedingungen benötigt (1 Äquiv. TsOH, siedendes Toluol, 4–6 h, Schema 5a).^[12]

Wenn das Ursprungskohlenstoffatom der Wanderung unsymmetrisch substituiert ist wie in **6**, können zwei verschiedene Produkte aus der Abwärtswanderung hervorgehen (Schema 5b).^[12] Die Wanderungen von einem tertiären zu einem sekundären Zentrum verlaufen generell regioselektiv. Aus **6** entsteht unter Einwirkung von Säure in Benzol ein einziges Regioisomer des Allylsulfids **7** in einem E/Z-Verhältnis von 9:1. Der primäre Alkohol **8** lagert sich etwas weniger selektiv um. Wenn das Ursprungskohlenstoffatom der Wanderung einen sekundären Substituenten, z.B. Isopropyl, trägt, wird sowohl die Regio- als auch die Stereokontrolle

beeinträchtigt (Schema 5b). Aus dem sekundären Alkohol **9** werden die regioisomeren Allylsulfide **10** und **11** im Verhältnis 10:1 gebildet und aus dem primären Alkohol **12** entsteht nur eine 1:1-Mischung der Regioisomere **13** und **14**. Vermutlich hängt das Verhältnis der Regioisomere zueinander von der sterischen Beanspruchung des Übergangszustandes zur Bildung des Allylsulfides ab.

Höher funktionalisierte Allylsulfide sind ebenfalls auf diese Weise synthetisiert worden. Das stabile Enamin **16** konnte beispielsweise aus dem 2-Phenylsulfanylkohol **15** (zugänglich über eine *anti*-selektive Aldolreaktion) hergestellt werden (Schema 6a).^[13] „Flache“ (sekundär nach sekundär) und „Aufwärtswanderungen“ sind generell nicht möglich, es sei denn, es existiert eine zusätzliche Triebkraft. Diese Triebkraft kann durch eine Silylgruppe geliefert werden, die Alkohole **17** und **18** können daher in flachen bzw. Aufwärtswanderungen reagieren (Schema 6b).^[14] Die Silylgruppe stabilisiert das während der [1,2]-Wanderung entstehende Kation über einen β -Silyleffekt. Flache Wanderungen können ebenfalls durch die Bildung ungesättigter Ester aus Lactonen angetrieben werden. Lacton **19** wurde zum Beispiel durch Behandlung mit

p-Toluolsulfonsäure in Butanol in den ungesättigten Ester **20** überführt (Schema 6c).^[15, 16]

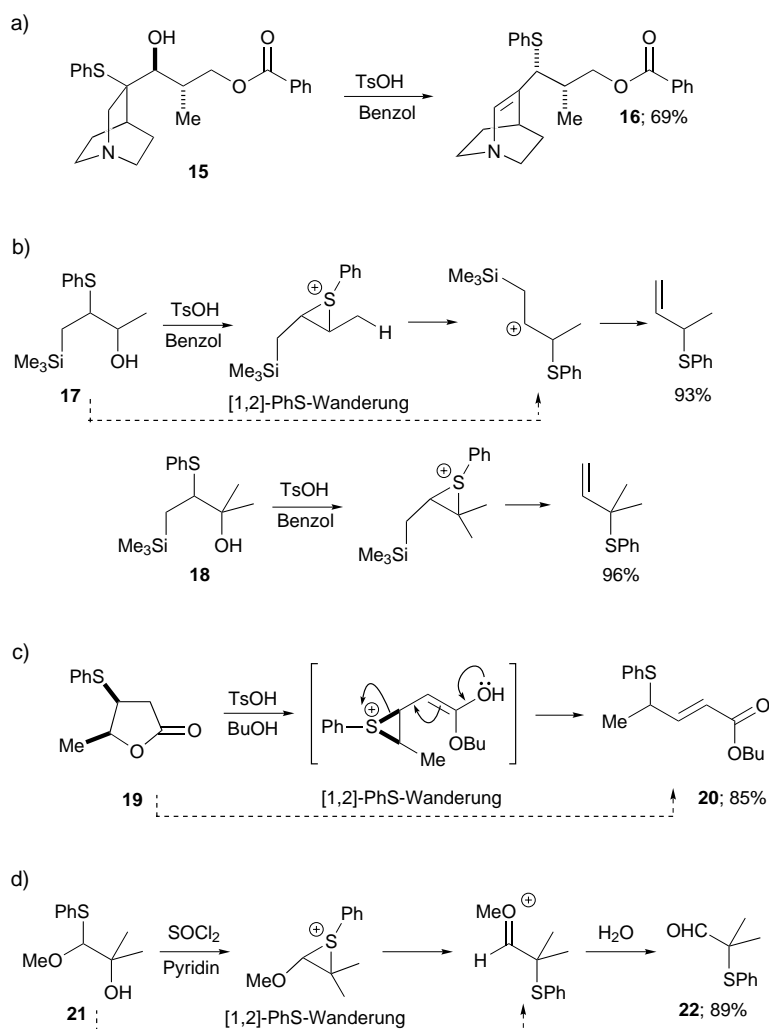
Das letzte Beispiel in diesem Abschnitt ist eine bemerkenswerte [1,2]-RS-Wanderung, die als De-Groot-Umlagerung bezeichnet wird.^[17, 18] Lässt man einen tertiären Alkohol wie **21** mit Thionylchlorid reagieren, entsteht ein Chlorsulfit, das schnell durch die benachbarte Sulfanylgruppe verdrängt wird. Dadurch entsteht ein Thiiraniumion, das mit einem Ether-Sauerstoffatom substituiert ist (Schema 6d). In Analogie zum β -Silyleffekt wird die [1,2]-PhS-Wanderung vollendet in einem zweiten, formal aufwärts gerichteten Schritt, nämlich durch die Bildung einer π -Bindung zum Ether-Sauerstoffatom. Nach Hydrolyse des Oxoniumions wird ein 2-Phenylsulfanylaldehyd **22** in generell sehr guter Ausbeute erhalten.

2.2.2 Die [1,3]-RS-Wanderung

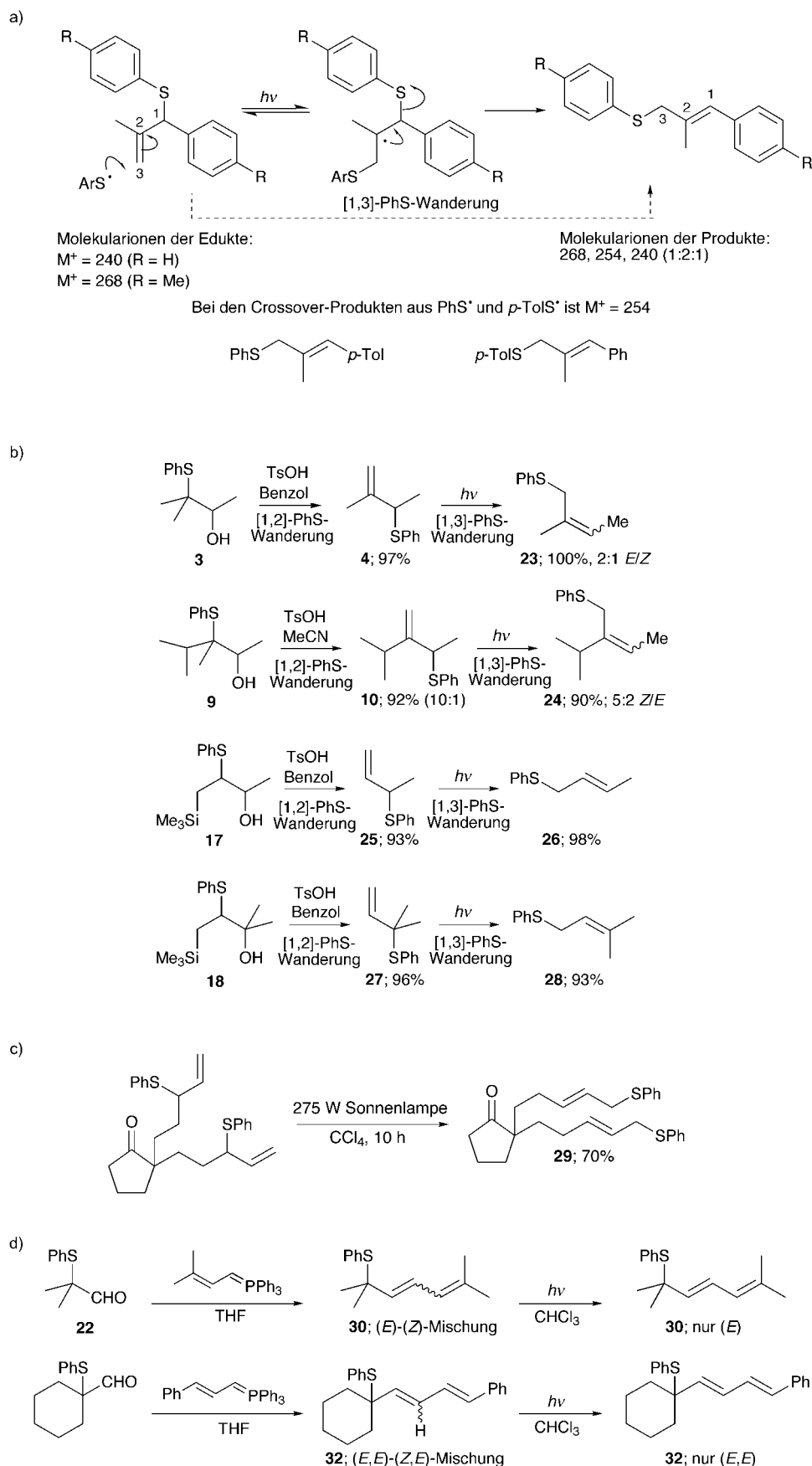
Fast alle im letzten Abschnitt behandelten Reaktionsprodukte waren Allylsulfide. Diese Allylsulfide können eine zweite, durch den Schwefel bedingte Umlagerung eingehen: eine [1,3]-RS-Wanderung, in der die Schwefelgruppe wiederum zu einem niedriger substituierten Kohlenstoffatom verschoben wird. Durch Crossover-Experimente konnte gezeigt werden, dass es sich bei dieser Reaktion um einen radikalischen Prozess handelt (Schema 7a).^[19] Die [1,3]-RS-Wanderung ist selbst bei Tageslicht so effizient, dass zur Isolierung der direkt aus der [1,2]-RS-Wanderung entstandenen Allylsulfide unter Lichtausschluss gearbeitet werden muss, wenn sie verhindert werden soll. Anders als die säurekatalysierte Bildung der Allylsulfide durch [1,2]-RS-Wanderung ist die [1,3]-RS-Wanderung reversibel, sodass sich Gleichgewichtsverteilungen bei den Produkten einstellen.

Die [1,2]-PhS-/[1,3]-PhS-Dominowanderung erweitert den Anwendungsbereich der Allylsulfidsynthese immens, da aus einfachen Vorstufen (z.B. **3**, **9**, **17** und **18**) entweder die Allylsulfide **4**, **10**, **25** und **27** oder **23**, **24**, **26** und **28** hergestellt werden können (Schema 7b).^[20] Bei einigen Allylsulfiden bleibt die [1,3]-PhS-Wanderung unbemerkt, da ein und dasselbe Produkt aus beiden Umlagerungen hervorgeht.

Paquette et al. haben diese Umlagerung kürzlich für die Synthese des funktionalisierten Cyclopentanons **29** genutzt (Schema 7c).^[21] Wir konnten mit der [1,3]-PhS-Wanderung Gleichgewichtseinstellungen zwischen Doppelbindungsisomeren von Alkenen erreichen. Wittig-Reaktionen der Aldehyde **22** und **31** lieferten die Allylsulfide **30** bzw. **32** als eine Mischung aus *E*- und *Z*-Isomeren. Nach ausgedehnter Tageslichtexposition enthielten die Lösungen beider Diene jedoch nur noch *E*-**30** bzw. *E,E*-**32** als einzige geometrische Isomere (Schema 7d).^[7]



Schema 6. a) Bildung eines „stabilen“ Enamins durch [1,2]-PhS-Wanderung, b) Eliminierungen mit flachen und mit Aufwärtswanderungen, c) Die Bildung ungesättigter Ester als Triebkraft der flachen Wanderung, d) De-Groot-Umlagerung (eine [1,2]-PhS-Aufwärtswanderung).



2.2.3 Kombination von [1,2]-RS-Wanderungen und [2,3]-Evans-Mislow-Umlagerungen

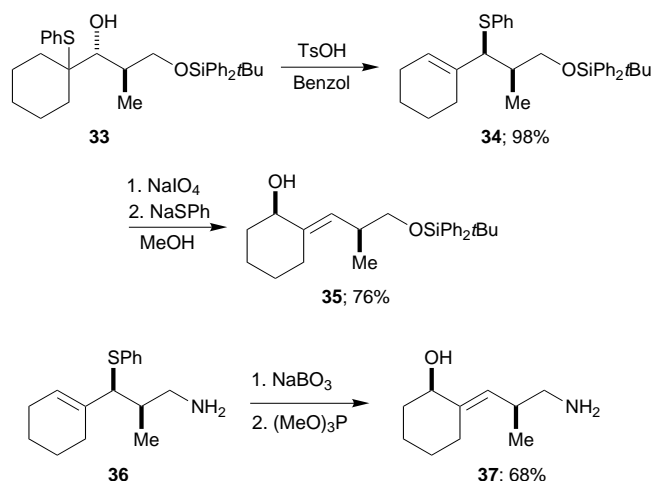
Wir haben gesehen, wie die [1,2]-PhS-Wanderung eingesetzt worden ist, um Allylsulfide herzustellen. Durch Oxidation der Allylsulfide zu allylischen Sulfoxiden kann die Evans-Mislow-Umlagerung, eine andere Schwefelumlagerung, genutzt werden.^[22] Die Kombination dieser beiden Umlagerungen stellt einen effizienten Weg zur Synthese diastereomerenreiner Allylalkohole mit 1,4-verknüpften Stereozentren dar und ermöglicht zugleich eine Kontrolle über die Geometrie der zwischen diesen Zentren liegenden Doppelbindung. Beispielsweise reagiert **33** (aus einer *anti*-selektiven Aldolreaktion) mit *p*-Toluolsulfonsäure stereospezifisch zum Allylsulfid **34** (Schema 8).^{[23][*]} Oxidation des Sulfids **34** mit Natriumperiodat und anschließende Reaktion mit einem Thiophil (NaSPh) liefert den *syn*-allylischen Alkohol **35**. Eine vollständige Kontrolle über die 1,4-verknüpften stereogenen Zentren ist möglich, da beide Umlagerungen stereospezifisch verlaufen. In einer vergleichbaren Reaktion wurde das Allylsulfid **36** mit Natriumborat oxidiert und zum Allylalkohol **37** umgelagert.^[24]

2.3 Nucleophiler Angriff auf Thiiraniumionen

Bislang haben wir uns mit der Herstellung von Thiiraniumionen mit Schwefel-Nucleophilen beschäftigt. Eine alternative Methode ist die Reaktion eines Alkens mit einer elektrophilen Schwefelverbindung. Die üblichsten Schwefel-Elektrophile, die für diesen Zweck verwendet werden, sind Sulf-

Schema 7. a) Mechanistische Untersuchung der [1,3]-PhS-Wanderung, b) Domino-[1,2]- und [1,3]-PhS-Wanderung, c) Beispiel für eine doppelte [1,3]-PhS-Wanderung, d) Nutzung der [1,3]-PhS-Wanderung zur Äquilibration der Alken-Doppelbindungsgeometrie.

[*] Die Stereochemie von [1,2]-PhS-Wanderungen wird in Abschnitt 3.1.1 behandelt.



Schema 8. Stereokontrollierte Synthese von Allylalkoholen durch Domino-[1,2]-PhS-Wanderung und [2,3]-Evans-Mislow-Umlagerung.

nylchloride (RSCl). Das zuerst gebildete Thiiraniumion wird in Abwesenheit von Nucleophilen vom Chlorid-Gegenion angegriffen, und es entstehen regioisomere Mischungen aus β -Chlorsulfiden.^[25] Diese Chlorsulfide sind gewöhnlich recht instabil und können meist nicht isoliert oder getrennt werden. Trotz der Schwierigkeiten, diese Verbindungen zu handhaben, lassen sich β -Chlorsulfide mit guter Regioselektivität zu Allylsulfiden dehydrieren. Der Geranylbenzylether **38** kann zum Beispiel chemoselektiv zu den regioisomeren β -Chlorsulfiden **39** und **40** sulfenyliert werden (Schema 9a).^[26] Die Behandlung dieser Mischung mit Camphersulfonsäure (CSA) lieferte das Allylsulfid **41**. Die hohe beobachtete Regioselektivität resultiert daraus, dass die Eliminierung, wie bereits diskutiert, über eine Thiiraniumion-Zwischenstufe verläuft.

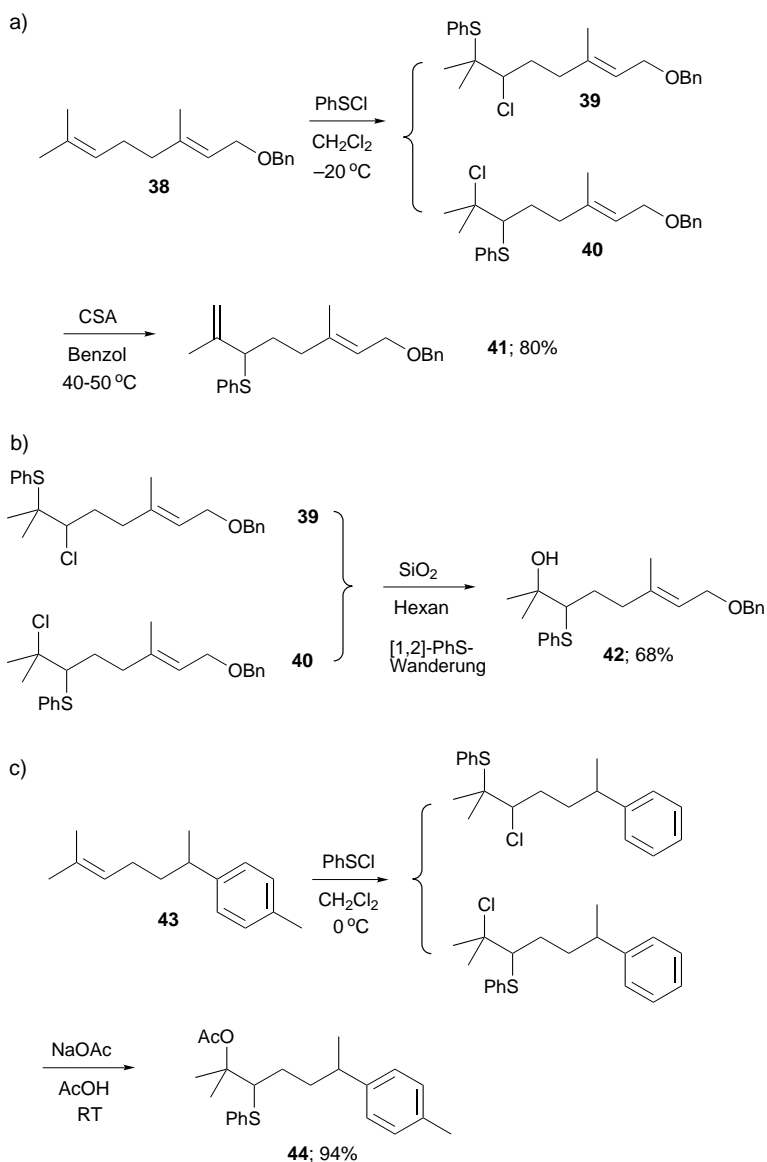
Abgesehen von Eliminierungen können β -Chlorsulfide auch nucleophile Substitutionen eingehen. Behandelt man beispielsweise die oben erwähnte Mischung der regioisomeren β -Chlorsulfide **39** und **40** mit Silicagel, erhält man das β -Hydroxysulfid **42**, bei dem eine [1,2]-Wanderung der Sulfanylgruppe stattfand (Schema 9b).^[26] In Analogie zu unseren vorherigen Beobachtungen hat die Reaktion ausschließlich am höher substituierten Ende des Thiiraniumions, im Sinne einer Abwärts-Sulfanylwanderung, stattgefunden. Die Reaktion des Alkens **43** mit Phenylsulfenylchlorid und anschließend mit Natriumacetat in Essigsäure verlief ähnlich und lieferte das β -Acetoxysulfid **44** als einziges Isomer, bei dem es sich wiederum um das Produkt einer Abwärtswanderung handelt (Schema 9c).^[27]

In Abschnitt 2.2.1 haben wir die Dehydrierung einfacher 2-Phenylsulfanyllkohole **3** zu einzelnen Allylsulfid-Regioisomeren mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol diskutiert. Wenn dieses Experiment mit Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt wird,

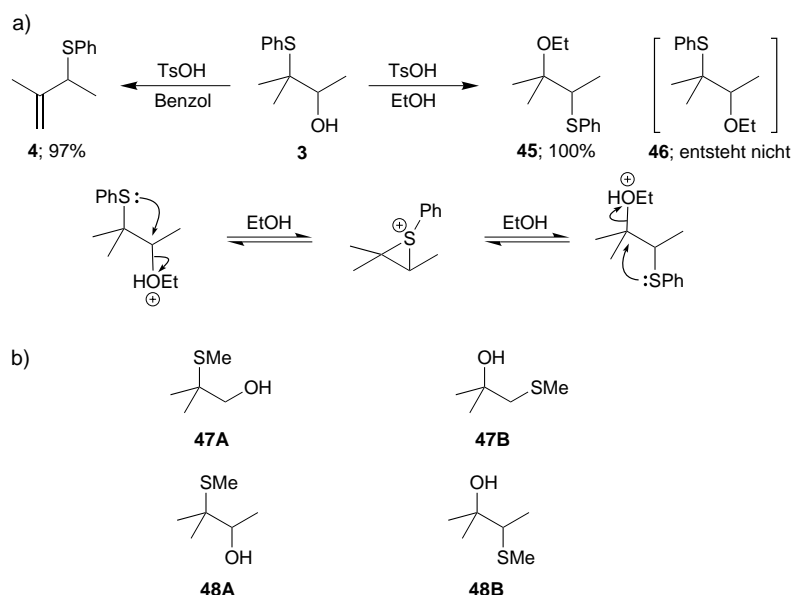
entstehen nicht einmal Spuren des Allylsulfids **4**; anstelle dessen wird der Ethylether **45** durch nucleophilen Angriff des Ethanols am intermediär auftretenden Thiiraniumion gebildet (Schema 10).^[20] Der isomere Ether **46** entsteht nicht. Das spiegelt das reversible nucleophile Abfangen des Thiiraniumions wider: Durch Protonierung des Ether-Sauerstoffatoms und Schwefelbeteiligung kann das Thiiraniumion regeneriert werden.

Vorausgesetzt es handelt sich um eine thermodynamisch kontrollierte Reaktion müssen die unterschiedlichen Stabilitäten der beiden Ether **45** und **46** erklärt werden. Zu diesem Zweck haben wir semiempirische Modellrechnungen an einfachen isomeren Verbindungen durchgeführt. Die Rechnungen umfassten Vergleiche der Bildungsenthalpien der isomeren Sulfide **47A** und **47B** und **48A** und **48B** (Schema 10b).^[*] Tabelle 1 zeigt die für die Gasphase bei 298 K

[*] Die Rechnungen wurden mithilfe der CS MOPAC Pro Version 5.0 und mit einem PM3-Basis-Set durchgeführt.



Schema 9. a) Dehydrierung von β -Chlorsulfiden, b) Nucleophiler Angriff von Wasser auf Thiiraniumionen, c) Nucleophiler Angriff von Acetat auf Thiiraniumionen.



Schema 10. a) Nucleophiler Angriff unter thermodynamischer Kontrolle, b) Isomere 2-Methylsulfanylalkohole verglichen mit semiempirischen PM3-Modellrechnungen.

Tabelle 1. Berechnete Gasphasen-Bildungsenthalpien von Sulfid-Isomeren: **47 A**, **47 B** und **48 A**, **48 B**.

| Verbindung | $\Delta H_f(298\text{ K})$ [kcal mol ⁻¹] | Anzahl der Konformationen |
|-------------|--|---------------------------|
| 47 A | – 62.1 bis – 58.7 | 8 |
| 47 B | – 68.8 bis – 63.8 | 11 |
| 48 A | – 66.4 bis – 61.6 | 22 |
| 48 B | – 69.0 bis – 64.3 | 24 |

berechneten ΔH_f -Werte dieser Moleküle (von den Elementen). Obwohl wir nicht die Freien Gibbs-Energien (ΔG_f) (kein Entropieterm) vergleichen, sind die Ergebnisse sehr interessant. In beiden Fällen ist die Schwefelgruppe des stabileren Isomers am weniger substituierten Kohlenstoffatom gebunden. Unserer Einschätzung nach ist diese Enthalpiedifferenz die Triebkraft dafür, dass die Schwefelgruppe in unseren thermodynamisch kontrollierten [1,2]-RS-Wanderungen abwärts wandert.

Interessehalber berechneten wir die Bildungsenthalpien für Isobutylalkohol, *tert*-Butylalkohol, Isobutylthiol und *tert*-Butylthiol (Tabelle 2). Diese Berechnungen sind aufgrund der fehlenden thermochemischen Gasphasendaten mit Vorsicht zu interpretieren, doch ist es interessant, dass Isobutyl-

Tabelle 2. Berechnete Gasphasen-Bildungsenthalpien von Alkohol- und Thiol-Isomeren.

| Verbindung | $\Delta H_f(298\text{ K})$ [kcal mol ⁻¹] |
|---------------|--|
| <i>i</i> BuOH | – 69.9 |
| <i>t</i> BuOH | – 71.3 |
| <i>i</i> BuSH | – 20.3 |
| <i>t</i> BuSH | – 17.9 |

thiol als das Isomer mit niedrigerem Energieinhalt berechnet wird. *tert*-Butylalkohol ist nach den Berechnungen energieärmer als Isobutylalkohol.

3 Cyclisierungen mit [1,2]-RS-Wanderung unter Verwendung von Sauerstoff-Nucleophilen

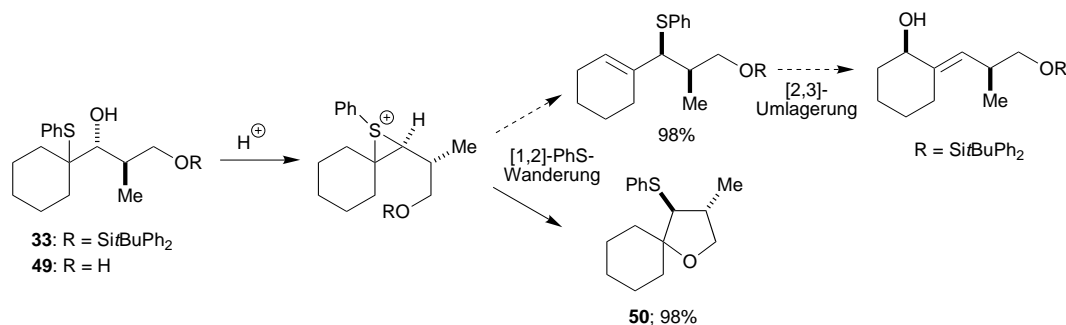
In Abschnitt 2.2.3 erläuterten wir die Umsetzung von Allylalkoholen zu Allylsulfiden durch [1,2]-RS-Wanderung mit Eliminierung, die nach einer Oxidation zu den entsprechenden Sulfoxiden [2,3]-sigmatrop umlagern. Im

Unterschied zu dem blockierten Diol **33** cyclisiert das Diol **49** mit *p*-Toluolsulfonsäure zu dem THF **50** als einzigem Produkt (Schema 11).^[23] Der weitere Teil dieses Aufsatzes wird sich hauptsächlich mit der Nutzung von Thiiraniumionen zur Herstellung gesättigter Heterocyclen beschäftigen. Diese Reaktionen verlaufen in hohen Ausbeuten und in fast allen Fällen unter vollständiger Stereokontrolle.

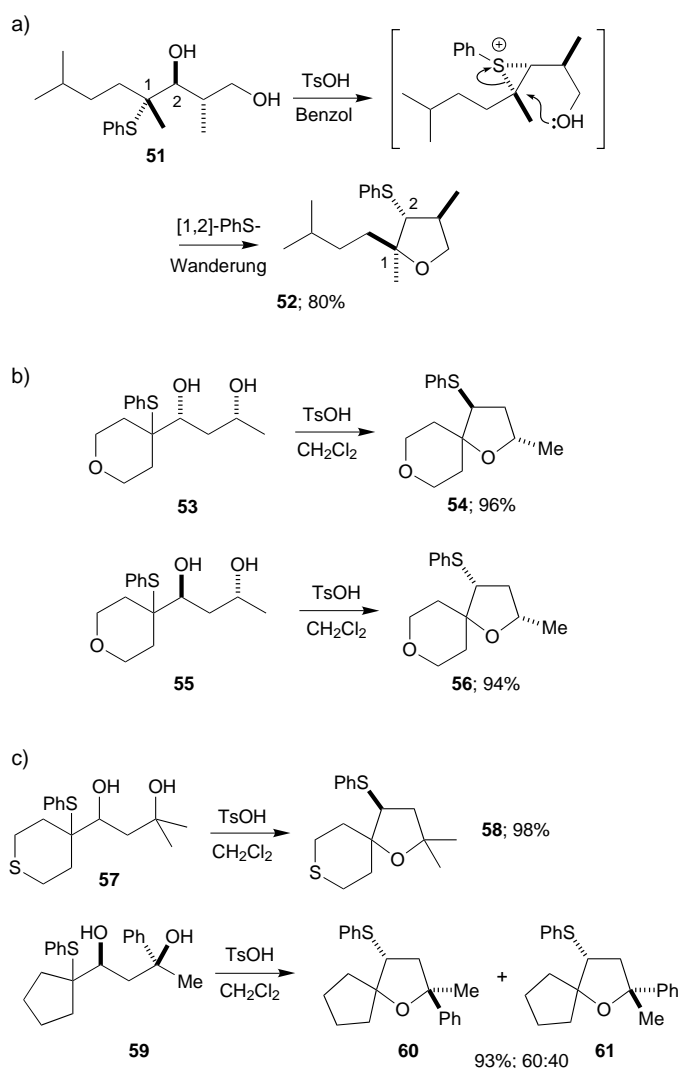
3.1 Cyclisierung von Alkoholen durch intramolekularen Angriff auf Thiiraniumionen

3.1.1 Stereochemie der Cyclisierungen

Cyclisierungen durch einen intramolekularen Angriff auf Thiiraniumionen verlaufen unter vollständiger Inversion der Konfiguration am Ursprungs- und Zielkohlenstoffatom der Wanderung.^[28] Das Diol **51** reagiert unter Säurekatalyse zu **52**, dessen Stereochemie graphisch verdeutlicht ist (Schema 12 a). Obwohl dies auf den ersten Blick offensichtlich erscheint, würde eine nucleophile Substitution an einem tertiären Kohlenstoffatom normalerweise über einen S_N1-Mechanismus unter Verlust der Stereochemie verlaufen. Die lange C-S-



Schema 11. Umlagerung mit einer [1,2]-PhS-Wanderung und anschließender Eliminierung oder Cyclisierung.



Schema 12. Stereochemischer Verlauf von Cyclisierungen: a) Konfigurationsinversion am Ursprungs- und Zielatom der Wanderung, b) Keine Epimerisierung der nucleophilen, sekundären Hydroxygruppe, c) Keine Dehydrierung mit tertiären Hydroxygruppen (allerdings neigen benzyli-sche, tertiäre Hydroxygruppen zur Epimerisierung).

Bindung ermöglicht jedoch, dass das elektrophile Kohlenstoffatom eine fast planare Geometrie annimmt und ein „lockerer“ S_N2-ähnlicher Übergangszustand hin zur Cyclisierung durchlaufen wird. Tabelle 3 illustriert die Allgemeingültigkeit dieser Cyclisierungsreaktion. Es ist bemerkenswert, dass die Produkte in allen Fällen in hoher Ausbeute und unter Erhalt der Konfiguration gebildet werden. Selbst Sulfanylgruppen (SH), obgleich langsamer, reagieren unter [1,2]-RS-Wanderung.^[29]

Synthesen von Verbindungen mit einer sekundären Hydroxygruppe als Nucleophil zeigen, dass während der Cyclisierung keine Epimerisierung dieses stereogenen Zentrums auftritt (53 → 54 und 55 → 56, Schema 12b).^[30] Der wirkliche Test war jedoch, eine tertiäre Hydroxygruppe als Nucleophil einzusetzen. Der tertiäre Alkohol 57 reagierte mit Säure zum THF 58 (Schema 12c).^[30] Es ist bemerkenswert, dass die Dehydrierung hier keine Konkurrenzreaktion zur Cyclisierung darstellt! Der tertiäre Benzylalkohol 59 zeigte ebenfalls

Tabelle 3. Beispiele für die Synthese von THFs über [1,2]-RS-Wanderungen.

| R ¹ | R ² | R ³ | THF | Ausbeute |
|---|----------------|-----------------|-------------|----------|
| Me | H | H | | 96 % |
| Me | Bn | H | | 96 % |
| Me | H | <i>syn</i> -Me | <i>syn</i> | 95 % |
| Me | H | <i>anti</i> -Me | <i>anti</i> | 98 % |
| –CH ₂ CH ₂ (NMe)CH ₂ CH ₂ – | Ph | <i>anti</i> -Me | <i>anti</i> | 85 % |
| –CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ – | Ph | <i>syn</i> -Me | <i>syn</i> | 94 % |
| –CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ – | Ph | <i>anti</i> -Me | <i>anti</i> | 99 % |
| –CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ – | Ph | <i>syn</i> -Me | <i>syn</i> | 99 % |
| <i>c</i> -C ₈ H ₁₆ | Ph | <i>anti</i> -Me | <i>anti</i> | 76 % |
| <i>c</i> -C ₁₂ H ₂₄ | Ph | <i>anti</i> -Me | <i>anti</i> | 100 % |

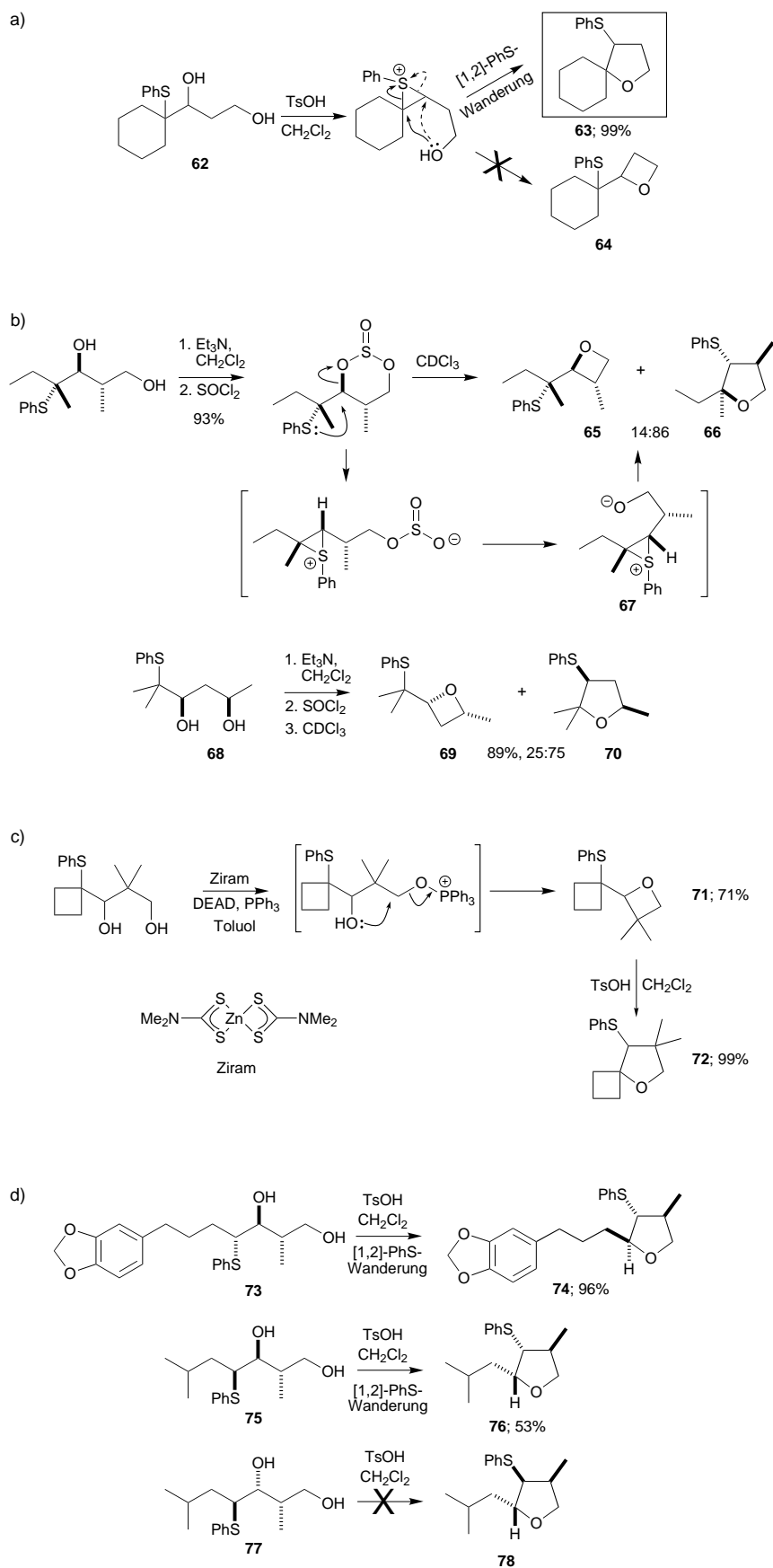
keine Anzeichen von Dehydrierung; allerdings führte hier die Epimerisierung des stereogenen Zentrums zur Bildung der beiden THFs 60 und 61 in einem Verhältnis von 60:40.

3.1.2 Cyclisierung von 1,3-Diolen: kinetische und thermodynamische Kontrolle

Im vorhergehenden Abschnitt haben wir gezeigt, dass Cyclisierungen durch intramolekularen Angriff auf Thiiraniumionen zu „umgelagerten“ THFs führen. (Mit umgelagert meinen wir Produkte, die durch [1,2]-RS-Wanderung entstehen. Im Gegenzug werden „nicht umgelagerte“ Produkte ohne [1,2]-RS-Wanderung gebildet.) Wir haben jedoch nicht die Möglichkeit eines alternativen Ringschlusses am weniger substituierten Ende des Thiiraniumions in Betracht gezogen, bei dem nicht umgelagerte Oxetane als Produkte entstünden (z.B. 62 → 63 im Unterschied zu 62 → 64, Schema 13a). Da diese Cyclisierungen reversibel sind, ist die Bildung von Oxetanen aufgrund der Ringspannung eines viergliedrigen Rings sowie der Tatsache, dass der Schwefel nicht abwärts gewandert ist, sehr ungünstig.

Da die Frage nach den relativen Geschwindigkeiten der beiden Cyclisierungen unbeantwortet blieb, wurden Bedingungen, in denen kein Gleichgewicht vorliegt, angestrebt, um so mehr Einblick in den Reaktionsmechanismus zu gewinnen. Wir synthetisierten cyclische Sulfite aus 1,3-Diolen und untersuchten deren Zersetzung durch Sulfanylbeteiligung und den Verlust von SO₂ und die sich anschließende Cyclisierung durch einen Angriff des Oxyanions auf das Thiiraniumion.^[31] Das Verhältnis 14:86 des Oxetans 65 zu 66 spiegelt die kinetische Verteilung für die Cyclisierung von 67 wider (Schema 13b). Dieses Verhältnis muss natürlich nicht dem für eine Cyclisierung in Anwesenheit von Säure entsprechen, doch handelt es sich um ein gutes Modell, da sich unter basischen Bedingungen kein Gleichgewicht einstellen kann. Das aus dem Diol 68 hergestellte cyclische Sulfite zersetzt sich in ähnlicher Weise zu 69 und 70 in einem Verhältnis von 25:75.

Wenn die Reaktionen mit den 1,3-Diolen unter abgewandelten Mitsunobu-Bedingungen mit Ziram (Zinkdimethyldithiocarbamat) durchgeführt werden, entstehen Oxetane als einzige Produkte (Schema 13c).^[31, 32] Obwohl die Rolle von

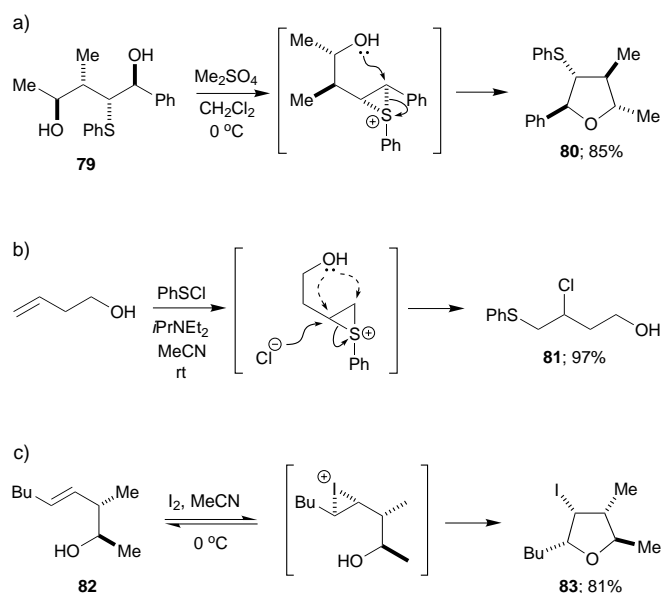


Schema 13. a) Keine Oxetanbildung in säurekatalysierten Cyclisierungsreaktionen, b) Potentielle Oxetanbildung unter kinetischen Bedingungen, c) Ungewöhnliche Synthese von Oxetanen unter modifizierten Mitsunobu-Bedingungen, d) Reichweite und Grenzen der Synthese von THFs über flache Wanderungen.

Ziram in dieser Reaktion bislang nicht geklärt ist, scheint es den Schwefel daran zu hindern, die Phosphor-Abgangsgruppe zu verdrängen, und ermöglicht so der sekundären Hydroxygruppe als Nucleophil zu agieren. Kurzer Kontakt dieser Oxetane mit Säure bewirkt eine vollständige Umwandlung in THFs, z.B. **71** → **72** (Schema 13 c).

Wenn es sich beim Ursprungsatom der Wanderung um ein sekundäres Kohlenstoffatom handelt, sollte die Cyclisierung weniger vorteilhaft verlaufen, da der Schwefel sowohl in der Ausgangsverbindung als auch im Produkt an ein gleichwertig substituiertes Kohlenstoffatom gebunden ist (flache Wanderung). Es zeigt sich, dass in diesen Cyclisierungen die Stereochemie die ausschlaggebende Rolle spielt.^[28] Diol **73** lagert zu **74** um, das eine 2,3-*anti*-3,4-*anti*-Konfiguration aufweist (Schema 13 d). Diol **75** reagiert zu **76** mit 2,3-*syn*-3,4-*anti*-Konfiguration, wohingegen das diastereomere Diol **77** nicht das entsprechende 2,3-*anti*-3,4-*syn*-THF **78** liefert, sondern ausschließlich Zersetzungsprodukte (Schema 13 d). Es ist anzunehmen, dass die aus der Bildung der 3,4-*syn*-Konfiguration resultierende ekliptische Wechselwirkung den Übergangszustand der Cyclisierung massiv destabilisiert. Ein 1,3-Diol mit primärem Wanderungsursprung reagiert unabhängig von der Stereochemie nicht unter Ringschluss. Die Bildung eines THF würde in diesem Fall die Wanderung der Sulfanylgruppe zu einem höher substituierten Kohlenstoffatom voraussetzen, was – wie bereits erwähnt – ein thermodynamisch ungünstiger Prozess wäre.

In einer eng verwandten Serie von Experimenten haben Williams und Phillips hochsubstituierte THFs aus Diol-Vorstufen synthetisiert, in denen die Alkohol- und Sulfanylfunktionalität vertauscht ist, und es sich somit um 1,4-Diole mit einer dazwischenliegenden 2-Phenylsulfanylgruppe handelt (Schema 14 a).^[33] Sie cyclisierten (z.B. **79** → **80**) indem sie diese Verbindungen mit einem starken Methylierungsmittel, z.B. Dimethylsulfat, behandelten. Auf diese Weise werden die gleichen Thiira-



Schema 14. a) Williams-Synthese von THFs ohne [1,2]-PhS-Wanderung, b) Keine Bildung von Oxetan oder THFs durch Sulfenylierung von 3-Buten-1-ol, c) Reaktionsbedingungen der Iodetherifizierung nach Knight.

niumionen erzeugt und in allen berichteten Fällen werden THFs als einzige Produkte gebildet, d.h., es entstehen keine Oxetane (Schema 14a). Die Anordnung der Hydroxy- und Sulfanylgruppen direkt nebeneinander bewirkt, dass die Cyclisierung nicht über eine [1,2]-PhS-Wanderung verläuft und die Konfiguration erhalten bleibt.

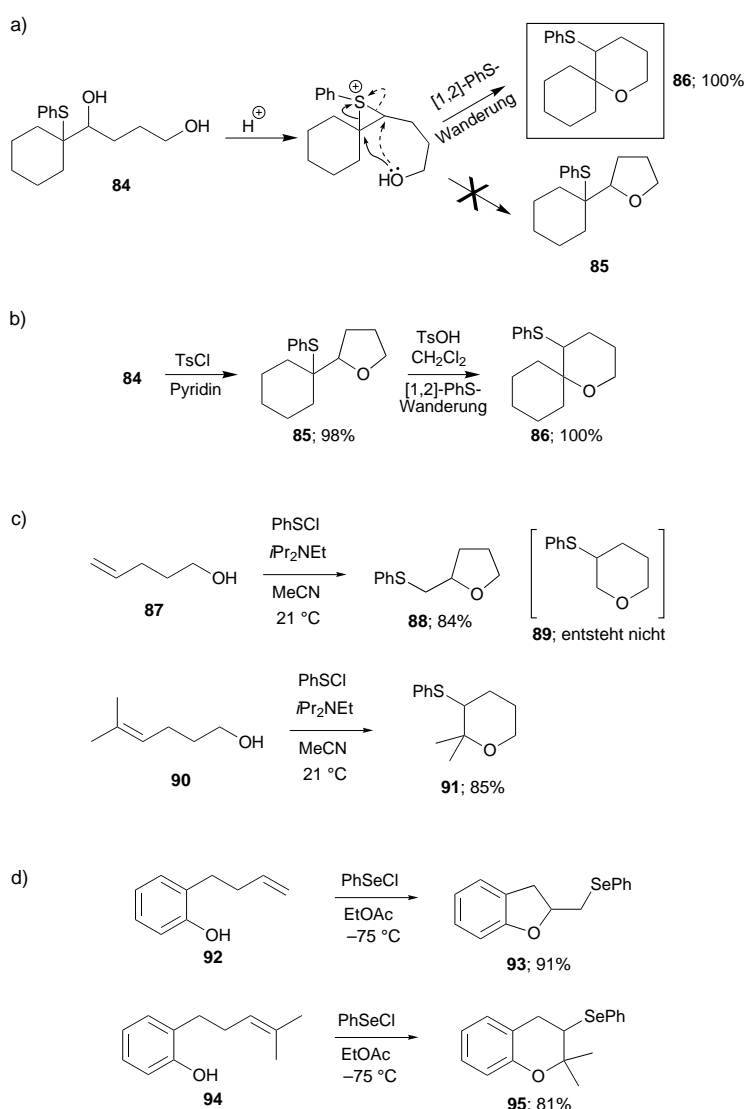
Fallis und Tuladhar haben Sauerstoff-Heterocyclen über die Erzeugung von Thiiraniumionen synthetisiert.^[34] Versuche, 3-Buten-1-ol durch Behandlung mit Phenylsulfenylchlorid und Diisopropylethylamin (zur Neutralisierung des entstehenden HCl und um Gleichgewichtseinstellung zu vermeiden) zu cyclisieren, führten nur zur Bildung des Alkohols **81**, in dem das Thiiraniumion nicht intramolekular sondern durch ein Chloridion abgefangen wurde (Schema 14b). Angesichts der vorangegangenen Diskussion ist der Grund hierfür klar: Es müsste ein Oxetan gebildet werden, damit die Sulfanylgruppe abwärts (von einem sekundären zu einem primären Zentrum) wandern kann, doch ist die intermolekulare Abfangreaktion durch ein Chloridion schneller als die 4-*exo-tet*-Cyclisierung zum Oxetan.

Knight et al. haben mit einer ähnlichen Methode THFs hergestellt, in dem sie Iod als Elektrophil verwendeten,^[35, 36] z. B. führt die Behandlung des Alkens **82** mit Iod in Acetonitril zu dem hochsubstituierten **83** (Schema 14c).

3.1.3 Cyclisierung von 1,4-Diolen: THFs und THPs

Eine vielleicht interessantere Cyclisierung ist die des 1,4-Diols **84**, bei der das nicht umgelagerte THF **85** und das umgelagerte THP **86** entstehen können (Schema 15a). Beiden Arten von Heterocyclen begegnet man häufig, sodass die für ihre relative Stabilität verant-

wortlichen Faktoren genauer eingeschätzt werden konnten als die für THF im Unterschied zu Oxetan. Das Produkt der [1,2]-PhS-Abwärtswanderung, **86**, geht als einziges Produkt aus der Reaktion des Diols **84** mit Säure hervor.^[37] Möglicherweise liegt die erhöhte Stabilität von **86** gegenüber **85** an der Position der Sulfanylgruppe. In **86** ist der Schwefel abwärts gewandert zu einem sekundären Kohlenstoffatom und der Sauerstoff ist nun mit einem tertiären Zentrum verknüpft, während sich die Situation in **85** genau umgekehrt darstellt. Wenn **84** anstelle von Säure mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid behandelt wird, wird das umgelagerte THP **86** nicht gebildet. Aufgrund der Tosylierung der primären Hydroxygruppe, und da die sekundäre Hydroxygruppe als Nucleophil agieren kann, entsteht das nicht umgelagerte THF **85** (Schema 15b).^[37] Behandlung dieses THF mit Säure bewirkt eine Gleichgewichtseinstellung mit dem Resultat, dass das Produkt der [1,2]-RS-Wanderung, **86**, als einziges Produkt vorliegt.

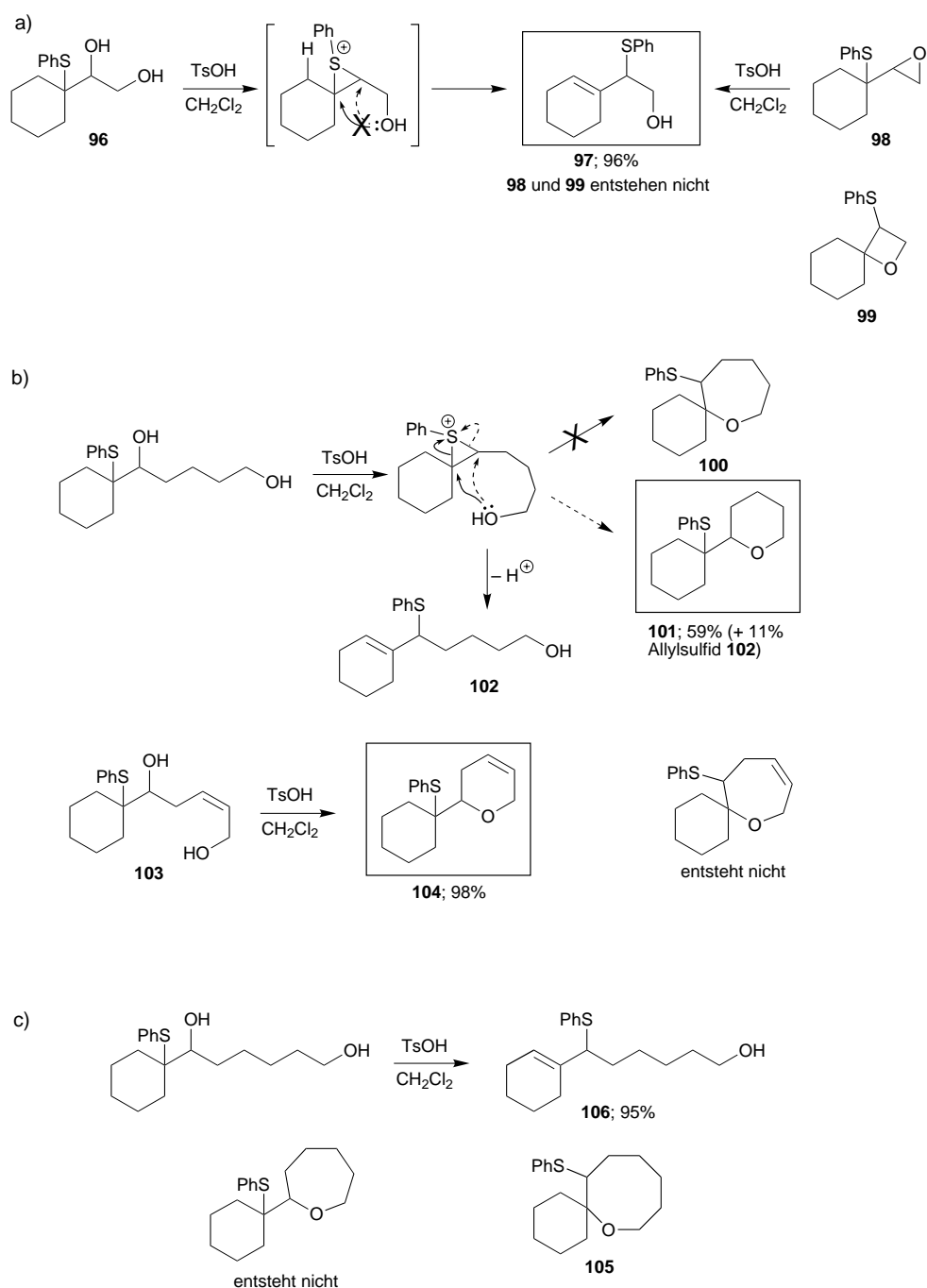


Schema 15. a) Konkurrierende Bildung von THFs und THPs unter thermodynamischen Bedingungen, b) Nachweis des Verlaufs von [1,2]-PhS-Wanderungen unter thermodynamischer Kontrolle, c) Konkurrierende Bildung von THF und THP unter kinetischer Kontrolle, d) Konkurrierende Bildung von THF und THP mit einem Selen-Elektrophil unter kinetischer Kontrolle.

Zusammen mit der Arbeitsgruppe von Fallis haben wir die Sulfenyletherbildung mehrerer 4-Penten-1-ole untersucht.^[38] Das Ausgangsalien **87** liefert **88** als einziges Produkt in 84 % Ausbeute; die Sulfanylgruppe ist in diesem Fall an ein primäres Kohlenstoffatom gebunden. Im entsprechenden THP **89** ist sie mit einem sekundären Zentrum verknüpft (Schema 15c). Unter Berufung auf Baldwins Regeln^[39] (diese Cyclisierungen laufen kinetisch kontrolliert ab) deutet das Ergebnis dieser Reaktion auf eine reine 5-*exo-tet*-Cyclisierung im Unterschied zu einer gemischten 6-*exo*/7-*endo-tet*-Cyclisierung hin. Entsprechend reagiert das dreifach substituierte Alken **90** ausschließlich zu **91**, in dem eine tertiäre Position der Sulfanylgruppe umgangen wird (Schema 15c).^[38] Clive et al. haben in ähnlicher Weise das Abfangen von Seleniraniumionen mit Sauerstoff-Nucleophilen, in diesem Fall Phenolen, untersucht.^[40] Interessanterweise reagiert das Alken **92** mit Phenylselenenylchlorid unter Ringschluss zum Benzodihydrofuran **93**, in dem die Phenylselenenylgruppe an ein primäres Kohlenstoffatom gebunden ist (Schema 15d). Cyclisierung des Dimethylhomologen **94** liefert dagegen das Benzodihydropyran **95**, bei dem sich die Phenylselenenylgruppe an einem sekundären Zentrum befindet (anstelle eines tertiären im alternativ möglichen Produkt).

3.1.4 Cyclisierungen von 1,*n*-Diolen, *n* = 2, 5 und 6

Um die Cyclisierungen durch intramolekularen Angriff von Alkoholfunktionen auf Thiiraniumionen weiter zu untersuchen, wurden 1,*n*-Diole mit *n* = 2, 5 und 6 synthetisiert.^[37] Nach Behandlung mit Säure entstand aus dem 1,2-Diol **96** das Allylsulfid **97** (Schema 16a). Nicht ganz unerwartet wurde keines der zwei möglichen Cyclisierungsprodukte Epoxid **98** oder Oxetan **99** gebildet. Das instabile **98** konnte auf anderem Wege synthetisiert werden und lagerte sich unter Einwirkung von Säure quantitativ zum Allylsulfid **97** um (Schema 16a). Aufgrund der Ringspannung in diesem kleinen Heterocyclyus ist das Allylsulfid **97** natürlich das energetisch günstigste



Schema 16. Grenzen der Cyclisierung: a) Keine Bildung von Epoxiden und Oxetanen unter Säurekatalyse, b) Bildung eines THP ohne [1,2]-PhS-Wanderung anstelle von Oxepanbildung, c) Die Bildung von Oxocanen und größeren Ringsystemen ist nicht begünstigt.

Produkt. Das 1,5-Diol, bei dem man Cyclisierung unter [1,2]-PhS-Wanderung zum Oxepan **100** erwarten würde, reagiert hauptsächlich zum nicht umgelagerten THP **101** neben kleinen Mengen Allylsulfid **102** (Schema 16b). Die Ringspannung im siebengliedrigen Ring reicht allemal aus, die inhärente Bevorzugung der Abwärtswanderung aufzuheben. Der Versuch, die Cyclisierung durch Einbau eines *Z*-Olefins in die Seitenkette (Diol **103**) zu begünstigen, führte nur zur Bildung des Dihydropyrans **104** (Schema 16b). Versuche, das Oxocan **105** durch eine Cyclisierung herzustellen, waren nicht erfolgreich; das intermediär gebildete Thiiraniumion reagiert

anstelle dessen unter Eliminierung zum Allylsulfid **106** (Schema 16c). Die Kette ist zu lang geworden, um eine effiziente Cyclisierung zu erlauben.

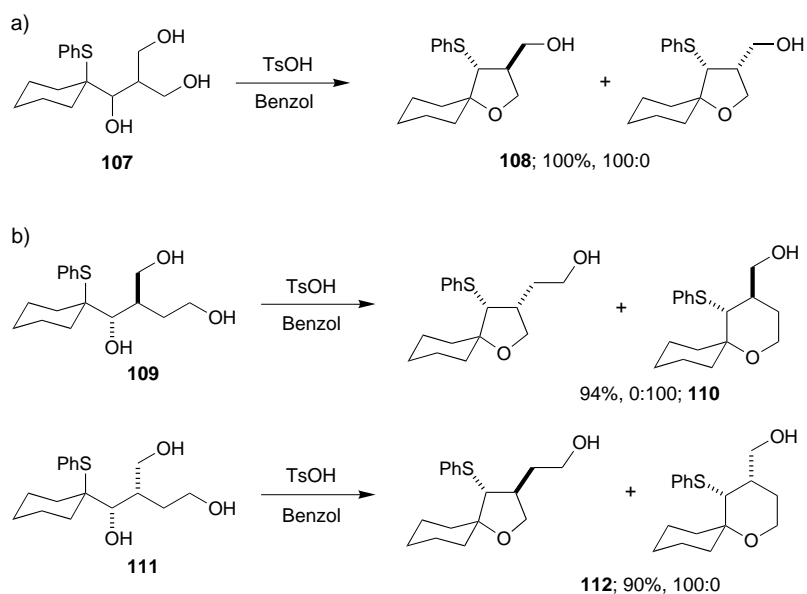
3.2 Cyclisierung mit Triol-Verbindungen

In diesem Abschnitt beschäftigen wir uns mit komplizierteren Cyclisierungen: Substrate, in denen Konkurrenz zwischen zwei Nucleophilen herrscht. Aus all diesen Reaktionen können im Prinzip jeweils vier mögliche Produkte hervorgehen. Jedes der anwesenden Sauerstoff-Nucleophile könnte durch Reaktion mit dem ein oder anderen Kohlenstoffatom des Thiiraniumions zum Ringschluss führen. Durch das Studium dieser Reaktionen können wir die feinen Faktoren untersuchen, die zur Stabilisierung eines Ringsystems gegenüber einem anderen beitragen.

3.2.1 Konkurrenz zwischen primären Hydroxygruppen, die sich an verzweigten Seitenketten befinden

Aus der Ringschlussreaktion des Triols **107**, das zwei diastereotope Hydroxygruppen aufweist, können abhängig davon, welche der Hydroxygruppen die Cyclisierung einleitet, zwei Produkte resultieren.^[*] Es entsteht aber ausschließlich das *anti*-THF **108** (Schema 17a).^[41] Die Verlängerung einer der Seitenketten des Triols **107** führt zur Bildung zweier diastereomerer Triole: *anti*-**109** und *syn*-**111** (Schema 17b). Diesmal kann aus jeder Cyclisierung – wiederum abhängig davon, welche der beiden primären Hydroxygruppen unter Ringschluss reagiert – ein umgelagertes THF oder ein umgelagertes THP hervorgehen.^[41] Wird das *anti*-Triol **109** mit *p*-Toluolsulfonsäure behandelt, entsteht ausschließlich

[*] Prinzipiell könnten auch zwei diastereomere Oxetane durch Cyclisierung am niedriger substituierten Ende des Thiiraniumions entstehen, doch wie wir bereits gesehen haben, sind diese Verbindungen viel weniger stabil als THFs.



Schema 17. a) Konkurrenz zwischen diastereotopen Hydroxy-Nucleophilen: *anti*-THF ist das thermodynamische Produkt, b) Stereochemie kann wichtiger sein als die Ringgröße.

das *anti*-THF **110**. Reaktion des *syn*-Diastereoisomers **111** mit Säure führt jedoch zur Bildung des *anti*-THF **112**. Zusammengefasst zeigen diese Reaktionen die Bedeutung der Stereochemie des Rings. 3,4-*syn*-Stereochemie in THFs ist ungünstig, da die Gruppen ekliptisch angeordnet sind, und eine 3,4-*syn*-Anordnung im THP würde die axiale Position eines der Substituenten bedingen.

3.2.2 Konkurrenz zwischen primären Hydroxygruppen, die sich an verschiedenen Seitenketten befinden

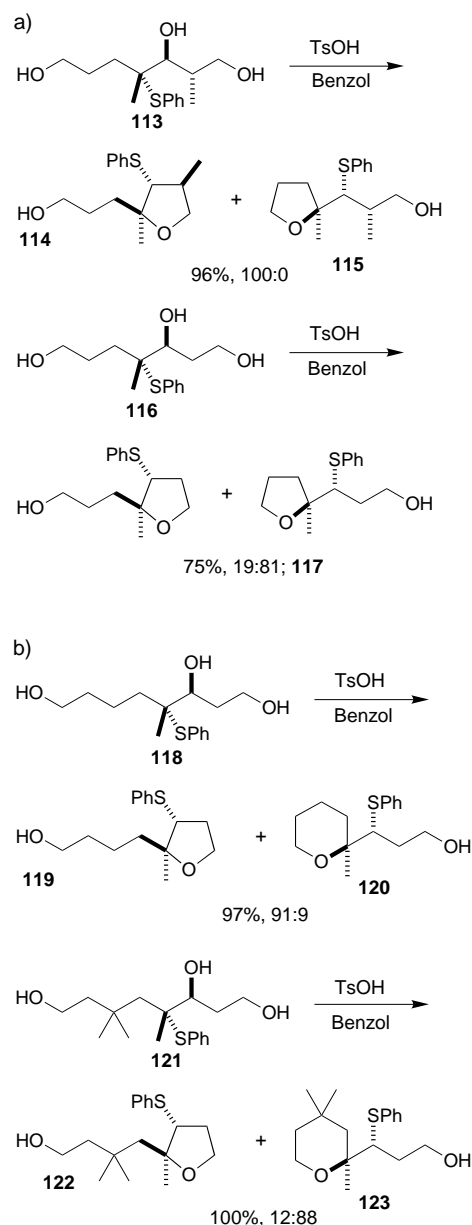
In einer Serie eng miteinander verwandter Experimente beschäftigten wir uns mit Cyclisierungen, die über Thiiraniumionen verlaufen, von Verbindungen, in denen zwei individuelle Seitenketten jeweils eine terminale Hydroxygruppe aufweisen. Mit einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie konnten verschiedene Cyclisierungsprodukte synthetisiert werden, um die Struktur der aus den konkurrierenden Cyclisierungsreaktionen hervorgehenden Produkte eindeutig bestimmen zu können. Diese Reaktionen waren hauptsächlich dazu bestimmt, die Wichtigkeit des Substitutionsmusters für die Ringstabilität zu ergründen. Aus dem Triol **113** könnten durch [1,2]-PhS-Wanderung entweder **114** oder **115** entstehen (Schema 18a).^[42] Das höher substituierte THF **114** entsteht als Hauptprodukt. Dies wurde einer thermodynamischen Manifestation des Thorpe-Ingold-Effektes zugeschrieben.^[43, 44] Die Entfernung der Methylgruppe aus der Seitenkette (Triol **116**) kann den Thorpe-Ingold-Effekt minimieren und das Produktgleichgewicht verändern. In der Tat wurde das Gleichgewicht vollständig verschoben und **117**, in dem die Schwefelgruppe zur Seitenkette und nicht an den Ring gewandert ist, ist das Hauptprodukt.

In einer zweiten Serie von Experimenten wurde die Konkurrenz zwischen fünf- und sechsgliedrigen Ringen ermöglicht. Das Triol **118** könnte beispielsweise zu **119** oder zu **120** (Schema 18b) cyclisieren.^[45] Auch hier ist das Hauptprodukt der höher substituierte Heterocyclus **119**. Als letzte Variante dieser Reihe von Verbindungen wurde das Triol **121** synthetisiert, das ein zusätzliches Paar von *gem*-Dimethylgruppen an der linken Seitenkette hat. Es wurde angenommen, dass diese Substitution die Selektivität zugunsten **123** verschieben würde, und tatsächlich wurde eine völlige Umkehr der Selektivität von 91:9 (**119:120**) zu 12:88 (**122:123**) beobachtet.^[**] Aus diesen Experimenten lässt sich schlussfolgern, dass die Ringgröße (fünf oder sechs) verhältnismäßig unwichtig für den Ausgang der Reaktion ist, stattdessen ist der Substitutionsgrad der Ringe von weitaus größerer Bedeutung.

3.2.3 Konkurrenz zwischen primären und sekundären Hydroxygruppen in derselben Seitenkette

Wir haben kürzlich Cyclisierungen von Triolen untersucht, in denen sich alle drei Hydroxygruppen an derselben Kette befinden. Die vier Triole **124**,

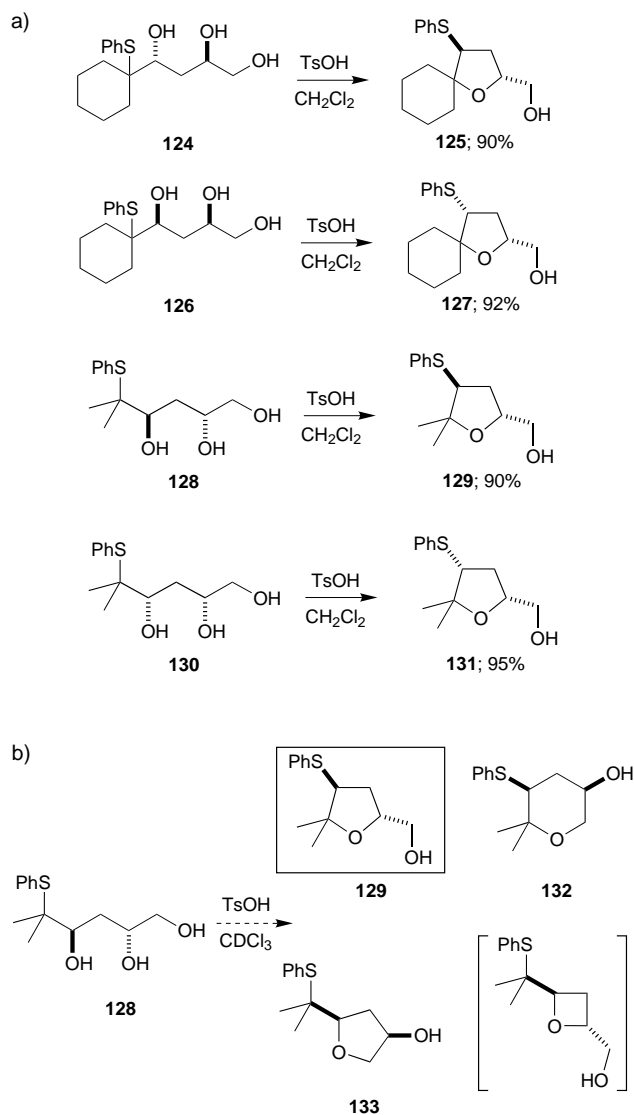
[**] Eventuell wurden in diesem Fall keine Gleichgewichtsbedingungen erreicht.



Schema 18. a) Die Rolle des Thorpe-Ingold-Effektes auf das Cyclisierungsprodukt, b) Umkehrung der Produkte einer konkurrierenden Cyclisierung durch den Thorpe-Ingold-Effekt.

126, **128** und **130** wurden über asymmetrische Dihydroxylierung und stereokontrollierte Reduktion synthetisiert und durch Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure umgelagert. In allen Fällen stellten die THFs (**125**, **127**, **129** bzw. **131**) die thermodynamischen Produkte dar (Schema 19a).^[6]

Im Unterschied zu den Umlagerungen der verzweigten Triole **109** und **111** (Schema 17b) gewinnt die Ringgröße gegenüber der relativen Stereochemie hier an Wichtigkeit. Da die beiden Substituenten 2,4- und nicht mehr 3,4-verknüpft sind, ist die Bildung eines 2,4-*syn*-THF günstiger als die des alternativ möglichen 2,4-*anti*-THP (Schema 19a), in dem einer der beiden Substituenten in eine axiale Umgebung eintreten müsste. Interessanter jedoch ist, dass das 2,4-*anti*-THF bevorzugt vor dem 2,4-*syn*-THP gebildet wird, obwohl in letzterem beide Gruppen äquatoriale Positionen einneh-



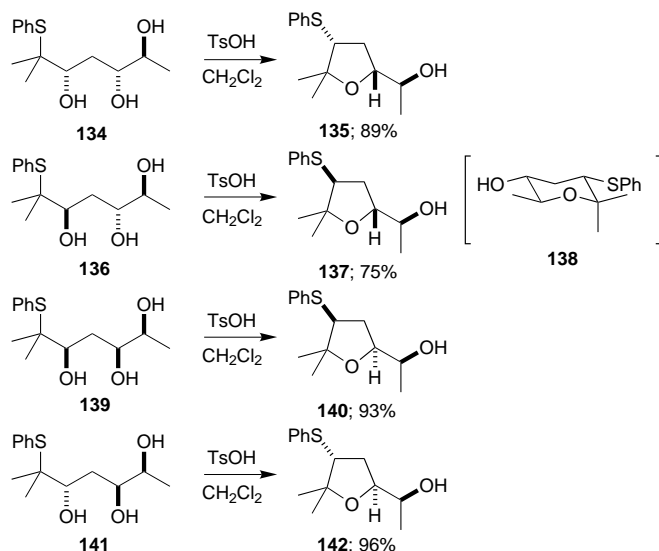
Schema 19. a) THFs als thermodynamische Produkte konkurrierender Cyclisierungen, b) Vier mögliche Produkte eines Konkurrenzexperimentes. Die Oxetanbildung konnte nicht beobachtet werden, aber die anderen drei Produkte wurden am Anfang der Reaktion ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen.

men könnten. Vermutlich liegt der ausschlaggebende Faktor für die Cyclisierung (der Substitutionsgrad ist in beiden Ringen gleich) in dem *gem*-disubstituierten Ursprungsatom der Wanderung. Im THP ist eine der C-C-Bindungen gezwungenermaßen axial ausgerichtet, wahrscheinlich sind die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zu stark und die Bildung des flacheren THF-Rings ist bevorzugt.

¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Cyclisierungen zeigten, dass die Bildung der Reaktionsprodukte zeitabhängig war, der Gleichgewichtszustand wurde also nur sehr langsam erreicht.^[6] Während der Umlagerung des Triols **128** in CDCl₃ bei 40 °C lagen zum Beispiel nach zwei Stunden drei Produkte (nicht umgelagertes **133**, umgelagertes **129** und umgelagertes **132**) und die Ausgangsverbindung vor (Schema 19b). Nach neun Stunden bestand die Mischung aus **129** und **132** in einem Verhältnis von ungefähr 1:1 und nach 36 Stunden nur aus **129** und Spuren von **132**.

3.2.4 Konkurrenz zwischen zwei sekundären Hydroxygruppen in derselben Seitenkette

Für die letzten Experimente dieser Serie wurden vier diastereomere Triole (**134**, **136**, **139** und **141**) mit jeweils drei sekundären Hydroxygruppen in derselben Seitenkette synthetisiert.^[46] Diese wurden hinsichtlich des Unterschieds der Einflüsse von Ringgröße und Stereochemie untersucht. Wiederum wurden die THFs (**135**, **137**, **140** und **142**) in sehr hohen Ausbeuten unter thermodynamischer Kontrolle gebildet (Schema 20). Nur im Falle des Triols **136** mit 2,4-*anti*-4,5-*anti*-Stereochemie wurde ein THP isoliert. Das THP **138** mit



Schema 20. Cyclisierung jedes Triol-Diastereomers zu einem THF, dem thermodynamischen Produkt.

einer maximalen Anzahl äquatorialer Substituenten machte in dieser Reaktion 17% der Produktmischung aus. Eine vernünftige Erklärung scheint daher zu sein, dass 1,3-diaxiale Wechselwirkungen, hervorgerufen durch eine axiale Methylgruppe, sich in diesen Verbindungen äußerst ungünstig auf die Bildung eines THP auswirken.

3.2.5 Kinetische Kontrolle in konkurrierenden Cyclisierungen

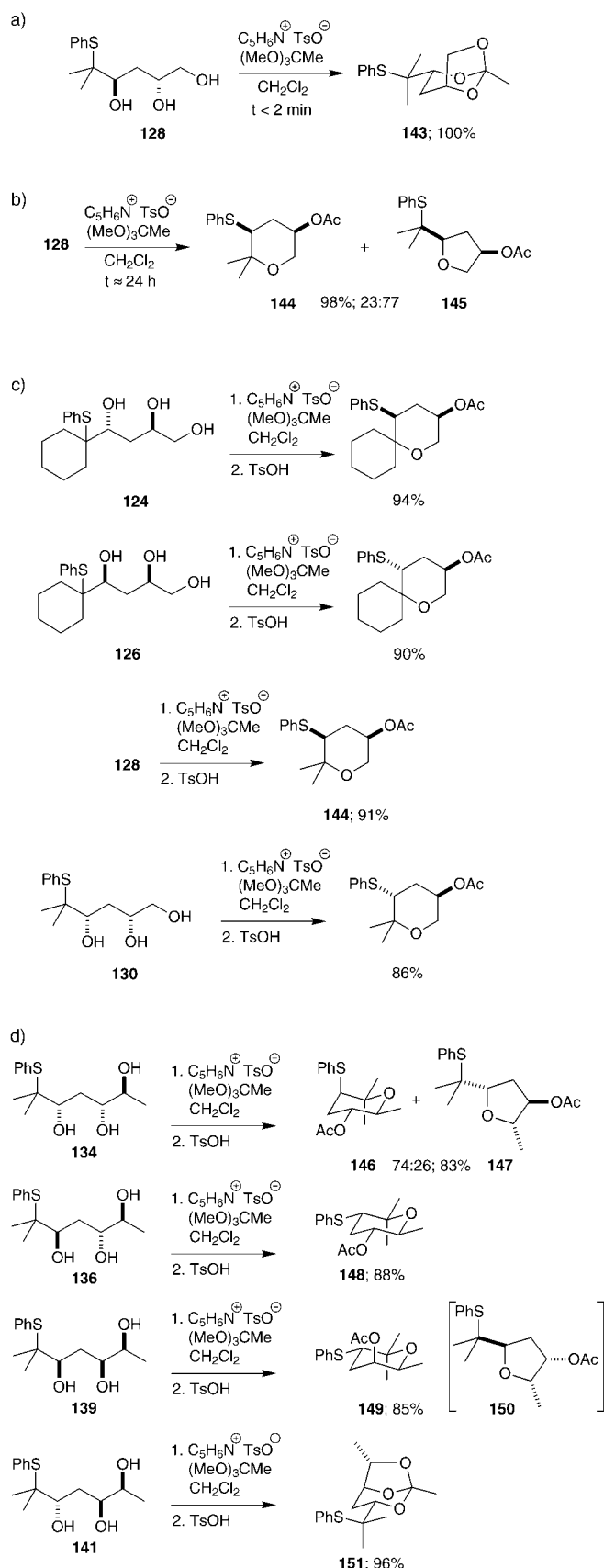
In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 haben wir gesehen, dass sich 2,4,5-Triole mit einer Phenylsulfanylgruppe am C-1 unabhängig von der im Triol vorliegenden Stereochemie unter thermodynamischer Kontrolle zu THFs umlagern. Aufgrund der ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen in den THPs werden bevorzugt THFs gebildet. Dieselben Triole wurden mit einem speziell entwickelten Reagenzsystem umgelagert, welches das sekundäre Hydroxy-Nucleophil schützt und zur gleichen Zeit die sekundäre Hydroxy-Abgangsgruppe aktiviert.^[47] Als Reagentien kamen zu diesem Zweck Trimethylorthoacetat und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS, $pK_a \sim 5.5$) zum Einsatz. Die Wahl der Säure ist außerordentlich wichtig: Es ist bekannt, dass Orthoester unter normaler Säurekatalyse Austauschreaktionen eingehen.^[48] Unserer Ansicht nach handelt es sich jedoch bei der

säurekatalysierten Umlagerung von 2-Phenylsulfanylalkoholen um einen spezifischen säurekatalysierten Prozess (die Hydroxygruppe ist geschützt bevor sie durch die Sulfanylgruppe verdrängt wird). Durch die Erzeugung einer Abgangsgruppe unter diesen milden Bedingungen kann sichergestellt werden, dass keine direkte Umlagerung als Konkurrenzreaktion stattfindet.

Reaktion des *anti*-Triols **128** führt unter den beschriebenen Bedingungen nach sehr kurzer Reaktionszeit ($t < 2$ min) zur Bildung des bicyclischen Orthoesters **143** (Schema 21 a). Wenn man **128** allerdings für längere Zeit ($t \sim 24$ h) reagieren lässt, entstehen sowohl das umgelagerte **144** als auch das nicht umgelagerte **145** (Schema 21 b). Durch ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen des Experimentes und die Durchführung von Kontrollexperimenten konnten wir zeigen, dass die zwei Heterocyclen unter kinetischer Kontrolle gebildet werden und die Produktverteilung unabhängig von der Reaktionszeit ist. Die Ergebnisse vervollständigen unsere früheren Studien über cyclische Sulfite (Abschnitt 3.1.3) und die kinetische Analyse der konkurrierenden Bildung von THFs und THPs. Dieses Modell liefert ein echtes kinetisches Verhältnis für die säurekatalysierte Cyclisierung, da es sich bei dem Nucleophil um eine Hydroxygruppe handelt und nicht wie in den Reaktionen cyclischer Sulfite um ein Oxyanion.

Diese wichtige mechanistische Beobachtung mag für präparative Zwecke sinnlos erscheinen, da Produktmischungen entstehen. Allerdings führt die Behandlung dieser Produktmischungen mit *p*-Toluolsulfonsäure zur vollständigen Äquilibrierung und damit zum geschützten **144**, in dem die Sulfanylgruppe abwärts gewandert ist (Schema 21 c).^[47] Für die Triole **124**, **126**, **128** und **130** (Abschnitt 3.2.3) mit einer primären Hydroxygruppe erwies sich diese Reaktion als allgemein gültig (Schema 21 c). Für die Triole **134**, **136**, **139** und **141** (Abschnitt 3.2.4) mit drei sekundären Hydroxygruppen verlief diese zweistufige Reaktion zu geschützten THPs nicht ohne Einschränkungen (Schema 21 d).^[46] Abhängig von der Stereochemie werden verschiedene Produkte beobachtet. Umlagerung und Gleichgewichtseinstellung des 2,4-*syn*,4,5-*anti*-Triols **134** ergab nur eine Mischung aus umgelagertem **146** und nicht umgelagertem **147** im Verhältnis 74:26. Möglicherweise ist die axiale Stellung der Schwefelgruppe ungünstig oder zumindest ungünstig genug, um die Triebkraft der Abwärtswanderung teilweise zu überwinden. Das 2,4-*anti*-4,5-*anti*-Triol **136** verhielt sich ganz anders. Nach der Einstellung des Gleichgewichtes einer anfänglichen Mischung aus THF und THP wurde **148**, in dem sich die Methylgruppe, die Acetoxygruppe und die Phenylsulfanylgruppe alle in äquatorialen Positionen befinden, als einziges Produkt identifiziert (Schema 21 d). Aus dem 2,4-*syn*-4,5-*syn*-Triol **139** entstand nach zweistufiger Reaktionssequenz **149** mit einer axialen Acetatgruppe (das alternative Produkt **150** weist eine ungünstige 2,3-*syn*-Wechselwirkung auf) (Schema 21 d). Das 2,4-*anti*-4,5-*syn*-Diastereomer **141** reagierte mit Orthoacetat und PPTS ausschließlich zum bicyclischen Orthoester **151**.

Gruttadauria et al. untersuchten konkurrierende Cyclisierungen einer Reihe von Hydroxyseleniden und Sulfiden.^[49–52] Wenn die Triole **152** und **153** (die dasselbe intermediäre



Schema 21. a) Bildung eines ungewöhnlichen, bicyclischen Orthoesters, b) Sauerkatalysierte Umlagerung eines Triols unter kinetischer Kontrolle, c) Zweistufige Umlagerung von Triolen zu geschützten THPs, den thermodynamischen Produkten, d) Reichweite und Grenzen der zweistufigen Umlagerung von Triolen.

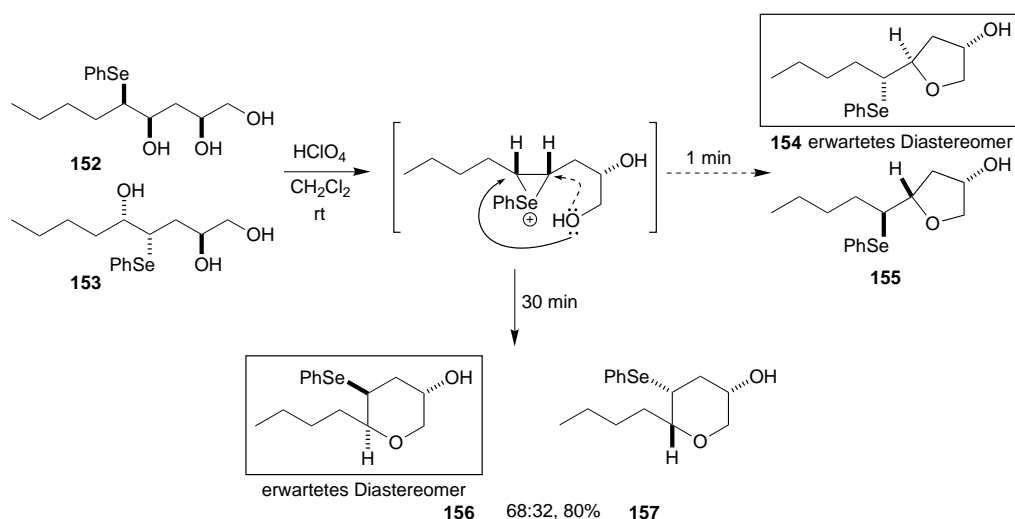
Seleniraniumion bilden) bei Zimmertemperatur mit Perchlorsäure in Dichlormethan behandelt wurden, entstanden nach einer Minute die zwei Diastereomeren **154** und **155** (Schema 22).^[50] Bei diesen THFs handelt es sich um nicht umgelagerte Produkte (d.h. Produkte, die nicht durch [1,2]-PhSe-Wanderung entstanden sind). Verlängerte man die Reaktionszeit auf 30 Minuten, wurden die nicht umgelagerten THPs **156** und **157** gebildet, den thermodynamischen Produkten der Reaktion. Um die Bildung diastereomerer Produkten zu erklären, schlugen die Autoren vor, dass eine der Hydroxygruppen mit dem Selenatom der Seleniraniumion-Zwischenstufe derart wechselwirken könnte, dass es zum Bruch der C-Se-Bindung und zur transienten Bildung eines Alkens käme. Dies würde Rotation und die erneute Addition des Selen an der gegenüberliegenden Seite des Alkens ermöglichen. Die Gleichgewichtseinstellung der Seleniraniumionen stellt einen der Hauptunterschiede zwischen den Cyclisierungen von Selen- und Schwefelverbindungen dar.

4 Cyclisierungen mit Schwefel- und Stickstoff-Nucleophilen

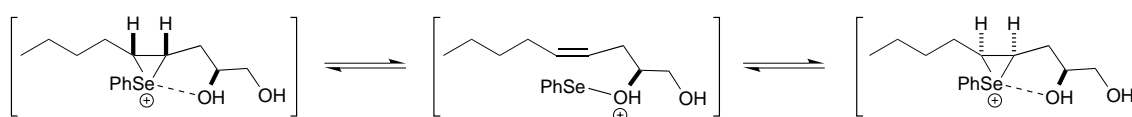
4.1 Synthese von Schwefel-Heterocyclen

Thiiraniumionen zur Einleitung von Cyclisierungen wurden auch in Reaktionen mit Thiolen als Nucleophile genutzt.^[53, 54] Die 1,*n*-Hydroxythiole **158**–**160** wurden über Mitsunobu-Verdrängung der primären Alkoholfunktion des entsprechenden 1,*n*-Diols mit Ziram und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid synthetisiert (Schema 23 a). Dieser Syntheseweg konnte nicht zur Herstellung des 1,3-Hydroxythiols eingeschlagen werden. Wie wir in Abschnitt 3.1.2 gesehen haben, führt diese Reaktion zu Oxetanen (Schema 13 c).^[53] Der Aldehyd **31** reagiert in einer Aldolreaktion mit dem Lithiumenolat des Ethyldithioacetats und in einer anschließenden Reduktion zu dem gewünschten 1,3-Hydroxythiol **161** (Schema 23 b). 1,3-Hydroxythiol **161** reagierte unter Einwirkung von Säure zum spirocyclischen Thiolan **162**, das zu einer nicht gut erforschten Verbindungsklasse gehört (Schema 23 c).^[54] Die Bildung des Thietan **163** konnte nicht nachgewiesen werden.

Das 1,4-Hydroxythiol **158** lagerte sich nicht wie erwartet zum Thian **164** sondern zum nicht umgelagerten Thiolan **165** um (Schema 23 d).^[54] Dies ist die exakt entgegengesetzte Situation verglichen mit der Cyclisierung des analogen Alkohols **84**, aus der das umgelagerte **86** hervorgeht. Unsere Kriterien für die Abwärtswanderung von Schwefelgruppen können in diesem Fall nicht länger angewendet werden, da die Verbindung zwei Schwefelatome hat. Das primäre Sulfid-Nucleophil bewegt sich notwendigerweise aufwärts, und dies muss der Neigung der tertiären Sulfanylggruppe abwärts zu wandern entgegenwirken. Der entscheidende Faktor in diesem Beispiel ist wahrscheinlich die ungünstige 1,3-diaxiale Wechselwirkung, die im Thian **164** gegeben wäre. 1,5-Hydroxythiol **159** reagiert wie erwartet nicht zum Thiepan **166**, anstelle dessen wird das nicht umgelagerte Thian **167** gebildet.^[54] Dies sollte die erhöhte Ringspannung im sieben-gliedrigen Ring widerspiegeln (Schema 23 e). Wie wir bereits



Epimerisierung des Seleniraniumions



Schema 22. Cyclisierungen, die über Seleniraniumionen verlaufen.

für das 1,6-Diol gesehen haben, reagiert das 1,6-Hydroxythiol **160** unter Eliminierung zum Allylsulfid **168**, da die Seitenkette zu lang ist und die Cyclisierung nicht mehr mit einer Eliminierung konkurrieren kann (Schema 23 f).^[54]

Bislang ist noch nicht geklärt, ob Cyclisierungen mit Schwefel-Nucleophilen unter kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle verlaufen. Sulfide sind weit weniger basisch als Ether und, einmal gebildet, können die Heterocyklen nicht mehr geöffnet werden. Ein alternatives Konzept zur Synthese von Thiolanen über [1,4]-Beteiligung einer Benzylsulfanylggruppe wird in Abschnitt 5.2 diskutiert.

4.2 Synthese von Stickstoff-Heterocyclen

Die Synthese von Stickstoff-Heterocyclen durch Sulfanylwanderung stellt eine echte Herausforderung dar. Unter den sauren Reaktionsbedingungen, die zur Erzeugung von Thiiraniumionen nötig sind, wird jedes Amin-Nucleophil protoniert, was natürlich zum Verlust der Nucleophilie führt. Eine erfolgreiche Strategie würde die Erzeugung einer Abgangsgruppe unter nicht sauren Bedingungen sein, ein wichtiger Gegenstand laufender Forschung, oder die Feineinstellung der Basizität des Stickstoffatoms mit minimaler Beeinträchtigung der Nucleophilie erfordern. Sulfonamide genügen teilweise dem zweiten Kriterium.^[24] Reaktion des Sulfonamids **169** mit *p*-Toluolsulfonsäure liefert wenig Allylsulfid **170** und das Pyrrolidin **171**, wohingegen die Verwendung von Trimethylsilyltriflat zur Bildung des geschützten Pyrrolidins **171** in zufriedenstellender Ausbeute führt (Schema 24 a).

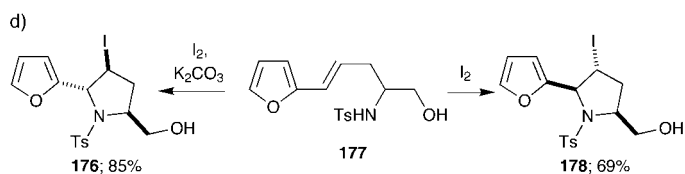
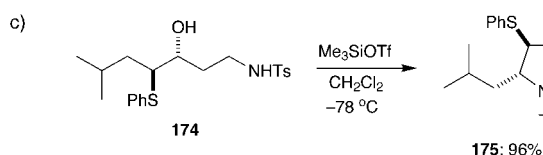
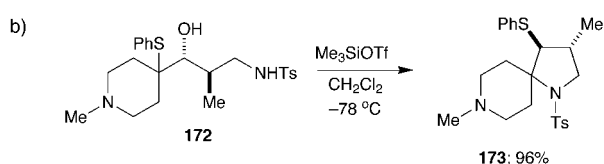
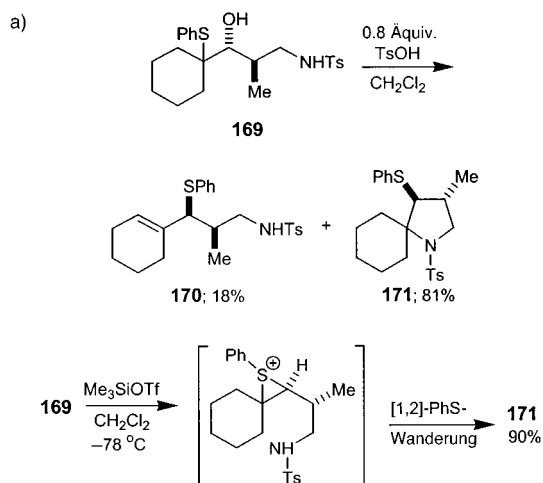
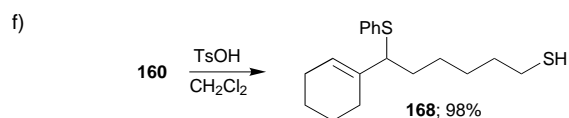
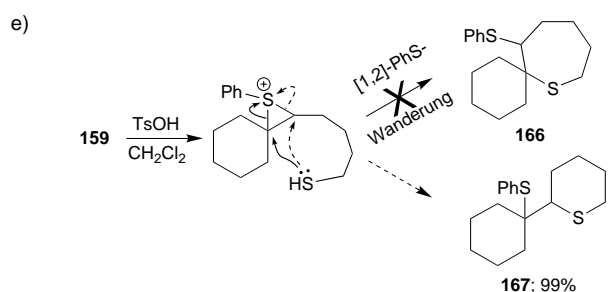
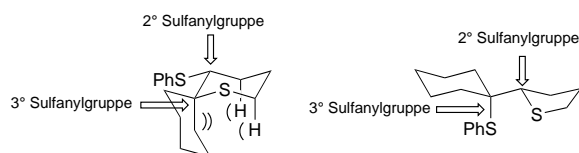
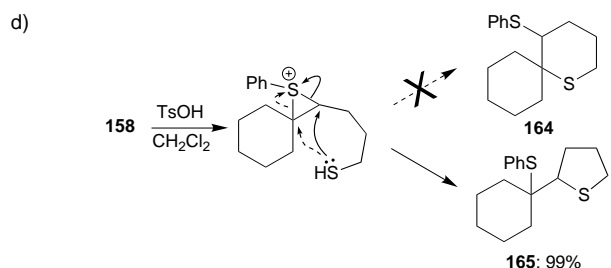
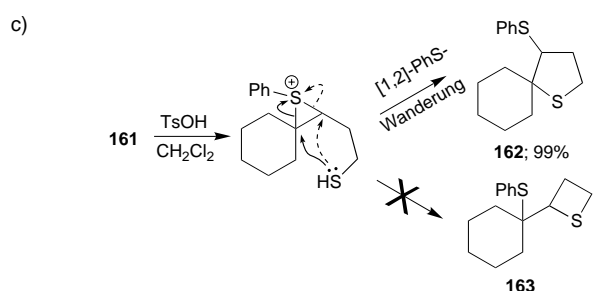
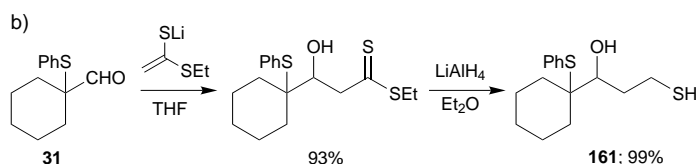
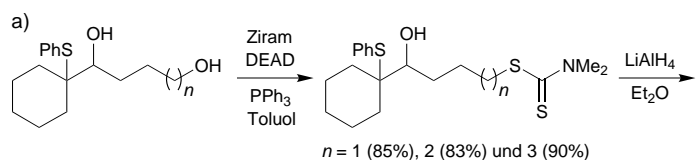
Die Synthese geschützter Pyrrolidine mit Trimethylsilyltriflat ist breit anwendbar, so wird zum Beispiel eine Aminfunktionalität im Substrat toleriert (z.B. **172**→**173**, Sche-

ma 24 b). Flache Wanderungen sind – wie bei bestimmten cyclischen Ethern – ebenfalls möglich (z.B. **174**→**175**, Schema 24 c).^[24] Tabelle 4 zeigt einige andere Beispiele für diese Reaktion. Enantiomerenreine Ausgangsverbindungen konnten über eine *syn*-selektive asymmetrische Aldolreaktion nach Evans et al. synthetisiert werden^[55, 56] und Produkte mit 3,4-*syn*-Stereochemie sind ebenfalls herstellbar.

Tabelle 4. Beispiele für die Synthese von Pyrrolidin mittels Me₃SiOTf über [1,2]-PhS-Wanderung.

| R | Ausbeute |
|---|--------------------------|
| <i>c</i> -C ₅ H ₈ | 96 % (> 98 % <i>ee</i>) |
| <i>c</i> -C ₆ H ₁₀ | 99 % |
| –CH ₂ CH ₂ (NMe)CH ₂ CH ₂ – | 89 % |

Knight et al. haben Details der von ihnen untersuchten Iod-induzierten Cyclisierungen unter Verwendung von Stickstoff-Nucleophilen veröffentlicht.^[57] Ein besonders interessantes Beispiel ist die Reaktion des Sulfonamids **177** mit Iod, die unter basischen Bedingungen zur Bildung des 2,5-*anti*-Pyrrolidins **176** und unter sauren Bedingungen zum 2,5-*syn*-Pyrrolidin **178** führt (Schema 24 d). Die Autoren erklärten diese Beobachtung mit der Beteiligung des Furan-Sauerstoffatoms an der basenkatalysierten Cyclisierung. Unsere Versuche, Thiiraniumionen mit Kohlenstoff-Nucleophilen abzufangen, waren bislang nur von eingeschränktem Erfolg gekrönt. Livinghouse und Edstrom berichteten über die Reaktion elektronenreicher Aren-Nucleophile mit Thiiraniumionen in Anwesenheit von Silbersalzen.^[58]



Schema 24. a) Cyclisierung von Sulfonamid-Nucleophilen mit Trimethylsilyltriflat, b) Bildung eines Pyrrolidins, c) Bildung eines Pyrrolidins über flache Wanderungen, d) Bildung eines Pyrrolidins unter Verwendung von Iod.

5 Thiolaniumionen und [1,4]-RS-Beteiligung

Bislang hat sich die Diskussion hauptsächlich um Thiiraniumionen gedreht, die durch [1,2]-Sulfanyl-Beteiligung entstanden sind (dies ist bei weitem das üblichste Beispiel der Schwefel-Beteiligung). Schwefel-Beteiligung kann jedoch auch zur Bildung von Thietaniumionen,^[59, 60] Thiolaniumionen^[61, 62] und Thianiumionen führen.^[62, 63] Wir beschäftigen uns hier nur mit Thiolaniumionen, da Schwefel-Beteiligung zur Bildung von Vier- und Sechsringen kinetisch ungünstiger und daher weniger gut dokumentiert ist.

Schema 23. a) Synthese von 1, *n*-Hydroxythiolen ($n \neq 3$), b) Synthese von 1,3-Hydroxythiolen, c) Umlagerung von 1,3-Hydroxythiolen zu Thiolanen, d) Reaktion von 1,4-Hydroxythiolen zu Thiolanen ohne [1,2]-PhS-Wanderung, e) Reaktion von 1,5-Hydroxythiolen zu Thianen ohne [1,2]-PhS-Wanderung, f) Umlagerung von 1, *n*-Hydroxythiolen mit $n > 5$ zu Allylsulfiden.

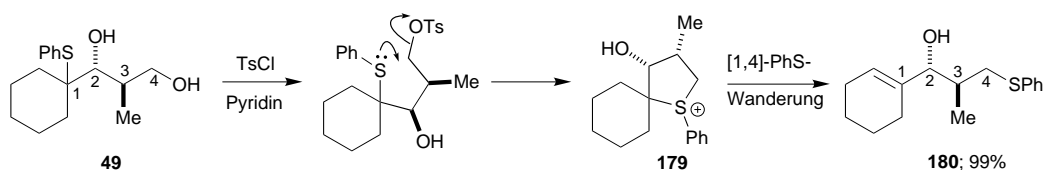
5.1 Eliminierungen der Thiolaniumionen

In Abschnitt 3 beschäftigten wir uns mit dem 1,3-Diol **49** und stellten fest, dass diese Substanz eine Verbindung zwischen Eliminierungs- und Cyclisierungsreaktionen herstellt. Bei Behandlung mit Säure reagiert das freie Diol unter Ringschluss, die primär geschützte Verbindung **33** jedoch unter Eliminierung (Schema 11). Verwendet man anstelle der Säure *p*-Toluolsulfonylchlorid, wird ein völlig anderer Reaktionsweg eingeschlagen (Schema 25).^[37] Die primäre Hydroxygruppe wird zunächst tosyliert und in einem zweiten Schritt wird durch [1,4]-Schwefel-Beteiligung über einen Fünfring das Thiolaniumion **179** gebildet. Wenn keine passend platzierten Nucleophile im Molekül vorhanden sind, entsteht nach Eliminierung und [1,4]-Wanderung der Sulfanylguppe der Allylalkohol **180**.

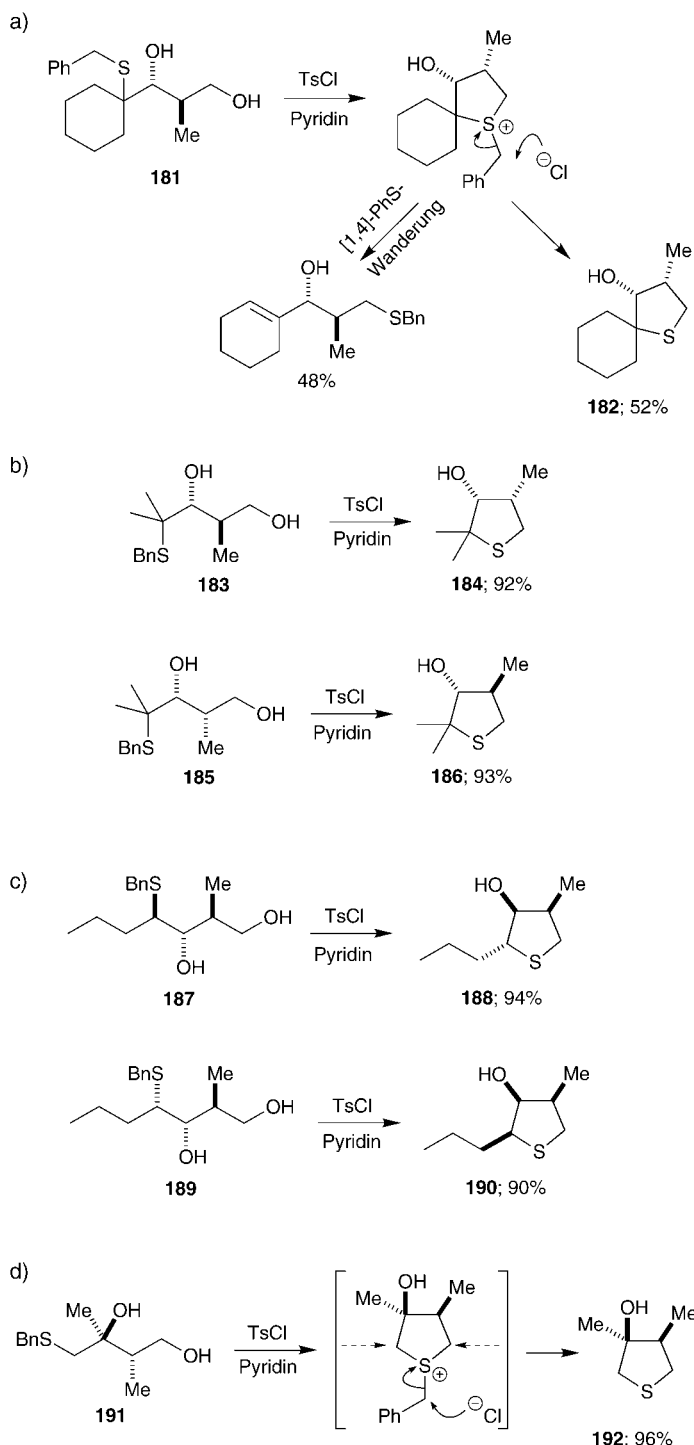
5.2 Thiolan-Synthese durch Debenzylierung von Thiolaniumionen

Die Gruppe R in [1,2]-RS-Wanderungen spielt keine besondere Rolle. R ist üblicherweise eine Phenylgruppe, da sie in ihrer Eigenschaft als Chromophor in chromatographischen Prozessen von Nutzen ist. Alkylsulfanyl- (R = Me, Et und *t*Bu), Benzylsulfanyl- und sogar Sulfanylguppen (R = H) sind jedoch ebenfalls mit Erfolg eingesetzt worden.^[29] Setzt man das Benzylsulfanyldiol **181** unter den Bedingungen für [1,4]-PhS-Wanderung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid um, eröffnet sich ein anderer Reaktionsweg. Neben der am Thiolaniumion stattfindenden Eliminierung debenziliert das während der Reaktion freigesetzte Chloridion das Thiolaniumion unter Bildung des Thiolans **182** (Schema 26a).^[64] Um die Ausbeute der in diesen Reaktionen gebildeten Thiolane zu erhöhen, wurden auch acyclische Sulfide getestet (die Eliminierung eines axialen Protons aus dem Inneren des Cyclohexanrings ist außerordentlich günstig). Aus *anti*-Diol **183** und *syn*-Diol **185** entstanden die Thiolane *syn*-**184** und *anti*-**186** in 92% bzw. 93% Ausbeute (Schema 26b).^[64] Tabelle 5 zeigt, dass auch sterisch anspruchsvolle Thiolane mithilfe dieser Reaktion synthetisiert werden können.

Auch sekundäre Sulfide können mit dieser Reaktion erfolgreich umgesetzt werden: *anti*-Sulfid **187** und *syn*-Sulfid **189** wurden in die Thiolane **188** und **190** mit Ausbeuten von 94% bzw. 90% überführt (Schema 26c).^[64] Erstaunlicherweise funktioniert diese Reaktion selbst für primäre Sulfide: Aus dem Sulfid *anti*-**191** entsteht nach Behandlung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid das Thiolan *syn*-**192**, obwohl es drei mögliche Angriffspunkte für eine S_N2-Reaktion gibt (Schema 26d).

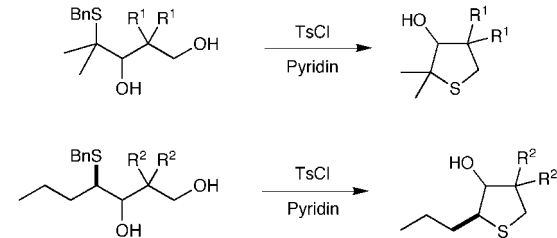


Schema 25. Verlauf der [1,4]-PhS-Wanderung über intermediär gebildete Thiolaniumionen.



Schema 26. a) Alternative Synthese von Thiolan in Anwesenheit einer Benzylsulfanylgruppe, b) [1,4]-BnS-Wanderung ohne Beeinflussung der Stereochemie, c) Tolerierung flacher Wanderungen in Cyclisierungen mit [1,4]-BnS-Wanderung, d) Erfolgreiche [1,4]-BnS-Wanderung primärer Sulfide.

Tabelle 5. Beispiele für die Synthese eines Thiolans durch [1,4]-BnS-Beteiligung und Debenzylierung.



| R ¹ | R ² | Stereochemie | Thiolan | Ausbeute |
|----------------|----------------|--------------|-------------|----------|
| H | – | n/a | | 93 % |
| Me | – | n/a | | 94 % |
| – | H | <i>anti</i> | <i>anti</i> | 94 % |
| – | H | <i>syn</i> | <i>syn</i> | 91 % |
| – | Me | <i>anti</i> | <i>anti</i> | 96 % |

5.3 [1,4]-PhS-Wanderung als alternativer Syntheseweg zur Bildung von THFs

Die Einführung passend positionierter Nucleophile als Schlüssel für Cyclisierungen mittels [1,4]-RS-Wanderung ist eine logische Erweiterung der [1,4]-RS-Beteiligung. Die an der primären Hydroxygruppe geschützten Triole *anti*-**193** und *syn*-**194** waren über eine kurze Reaktionssequenz zugänglich, die eine Aldolreaktion und eine stereokontrollierte Reduktion einschließt. Die Entfernung der Schutzgruppe aus diesen Thiolen mit TBAF und Behandlung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid führte zur Bildung der hochsubstituierten THFs **195** und **196**, obgleich nur in mäßigen Ausbeuten (Schema 27 a).^[65] Durch NOESY-Untersuchungen zeigte sich, dass die Cyclisierung wie erwartet stereospezifisch unter Umkehr der Konfiguration am Ursprungsatom der Wanderung verläuft. Es wird angenommen, dass es sich bei den in diesen

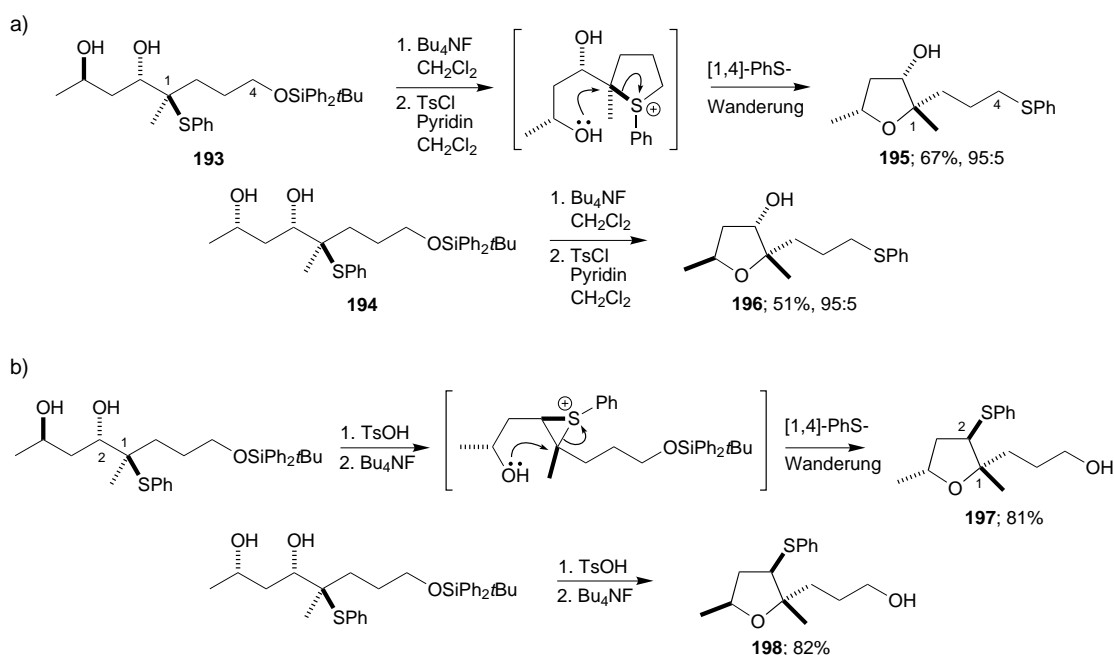
Reaktionen in geringen Mengen anfallenden Isomeren um C-2-Epimere handelt, die durch Ringöffnung und erneuten Ringschluss des Thiolaniumions entstehen. Dieser Prozess wurde niemals für solche Cyclisierungen beobachtet, die über Thiiraniumionen verlaufen.

Um auszuschließen, dass diese Verbindungen über den normalen [1,2]-PhS-Syntheseweg entstanden sind, wurden die geschützten Triole mit *p*-Toluolsulfonsäure umgelagert. Nach Entfernung der Schutzgruppen lagen die isomeren THFs **197** und **198** vor (Schema 27 b).

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Strategie wandernder funktioneller Gruppen ist eine nützliche und effiziente Methode für die Organische Synthese. Die Sulfanylgruppe genießt in Umlagerungsreaktionen eine herausragende Rolle, wahrscheinlich zeigt kein anderes Element des Periodensystems ein derart vielfältiges Potential für Umlagerungen wie der Schwefel. Wir konnten demonstrieren, dass [1,2]-, [1,3]- und [1,4]-Sulfanylwanderungen Umlagerungen in hohen Ausbeuten und unter Stereokontrolle verursachen können. Eines der Hauptanliegen dieses Aufsatzes war es, die verschiedenen Molekültypen zu beschreiben, die mithilfe von Sulfanylwanderungen synthetisiert werden können. Die Methode ist insbesondere zur stereokontrollierten Synthese fünf- und sechsgliedriger, gesättigter Heterocyclen und funktionalisierter Alkene mit 1,4-verknüpften stereogenen Zentren geeignet. Bezogen auf die in diesem Aufsatz vorgestellten Beispiele können einige generelle Schlussfolgerungen gezogen werden.

- Unter Gleichgewichtsbedingungen entstehen ausschließlich THFs und THPs, während die Bildung von Epoxiden,



Schema 27. a) Durch das Abfangen der Thiolaniumionen mit Hydroxy-Nucleophilen ist ein alternativer, stereokontrollierter Zugang zu THFs möglich, b) Synthese isomerer THFs über [1,2]-PhS-Wanderung.

Oxetanen und gesättigten Sauerstoff-Heterocyclen niemals beobachtet worden ist.

- THFs mit 3,4-*syn*-Stereochemie sind thermodynamisch nicht begünstigt. Falls ein anderes THF oder ein THP gebildet werden kann, wird dieses wahrscheinlich als Hauptprodukt entstehen.
- Bei *gem*-Dialkylsubstitutionen an einer unter Ringschluss reagierenden Seitenkette können die Produkte stabilisiert werden (Thorpe-Ingold-Effekt).
- Wenn dasselbe *gem*-Dialkylpaar in einem THF oder THP vorhanden ist, wird aller Wahrscheinlichkeit nach ein THF entstehen.

Eingegangen am 11 September 2001 [A 491]

- [1] K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 293.
- [2] a) N. Kharasch, C. M. Buess, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2724; b) W. H. Mueller, P. E. Butler, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2925; c) W. H. Mueller, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 475; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 482; d) W. A. Thaler, W. H. Mueller, P. E. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2069; e) W. H. Mueller, P. E. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2075; f) W. A. Thaler, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 871; g) D. C. Owsley, G. K. Helmkamp, S. N. Spurlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3606; h) W. H. Mueller, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 475; i) W. A. Smit, M. Z. Krimer, E. A. Vorob'eva, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2451; j) G. Capozzi, O. De Lucchi, V. Lucchini, G. Modena, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2603; k) S. Ikegami, J. I. Ohishi, Y. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3923.
- [3] W. A. Smit, A. S. Gybin, V. S. Bogdanov, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1085.
- [4] P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 820.
- [5] R. E. Gawley, *Org. React.* **1988**, 35, 1.
- [6] D. House, F. Kerr, S. Warren, *Chem. Commun.* **2000**, 1779.
- [7] D. House, S. Warren, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] L. M. Rossi, P. Trimarco, *Synthesis* **1978**, 465.
- [9] A. S. Gybin, W. A. Smit, V. S. Bogdanov, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 383.
- [10] R. Destro, V. Lucchini, G. Modena, L. Pasquato, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3367.
- [11] V. Lucchini, G. Modena, L. Pasquato, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6600.
- [12] P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2272.
- [13] I. Coldham, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2303.
- [14] P. Brownbridge, I. Fleming, A. Pearce, S. Warren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 751.
- [15] P. Brownbridge, P. G. Hunt, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 25, 3391.
- [16] P. Brownbridge, J. Durman, P. G. Hunt, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1947.
- [17] A. de Groot, B. J. M. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 887.
- [18] A. de Groot, B. J. M. Jansen, *Synthesis* **1985**, 434.
- [19] P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2125.
- [20] a) P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 820; b) P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1131.
- [21] S. Usui, J.-I. Ohishi, Y. Shimizu, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3495.
- [22] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 147.
- [23] V. K. Aggarwal, I. Coldham, S. McIntyre, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 451.
- [24] I. Coldham, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1637.
- [25] G. H. Schmid, M. S. Strukelj, S. Dalipi, M. D. Ryan, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2403.
- [26] Y. Masaki, K. Hashimoto, K. Kaji, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4539.
- [27] Y. Masaki, K. Hashimoto, S. Kazuiko, K. Kaji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 855.
- [28] V. K. Aggarwal, I. Coldham, S. McIntyre, F. H. Sansbury, M. J. Villa, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4885.
- [29] J. Eames, R. V. H. Jones, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4823.
- [30] J. Eames, M. A. Delasheras, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4077.
- [31] J. Eames, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3525.
- [32] P. Rollin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4169.
- [33] D. R. Williams, J. G. Phillips, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3013.
- [34] S. M. Tuladhar, A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 523.
- [35] J. M. Barks, D. W. Knight, C. J. Seaman, G. G. Weingarten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7259.
- [36] S. P. Bew, J. M. Barks, D. W. Knight, R. J. Middleton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4447.
- [37] L. Djakovitch, J. Eames, R. V. H. Jones, S. McIntyre, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1723.
- [38] P. Bird, J. Eames, A. G. Fallis, R. V. H. Jones, M. Roddis, C. F. Sturino, S. O'Sullivan, S. Warren, M. S. Westwell, J. Worrall, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1909.
- [39] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [40] D. L. J. Clive, G. Chittattu, N. J. Curtis, W. A. Kiel, C. K. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 725; Cyclisierungen über Seleniraniumionen sind ausgiebig beschrieben worden, siehe z.B.: M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 208, 7.
- [41] F. H. Sansbury, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 539.
- [42] S. McIntyre, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3457.
- [43] J. T. Edward, E. Cooke, T. C. Paradellis, *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 2546.
- [44] J. R. Snyder, A. S. Serianni, *Carbohydr. Res.* **1991**, 210, 21.
- [45] S. McIntyre, F. H. Sansbury, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5409.
- [46] D. House, F. Kerr, S. Warren, *Chem. Commun.* **2000**, 1783.
- [47] D. J. Fox, D. House, F. Kerr, S. Warren, *Chem. Commun.* **2000**, 1781.
- [48] E. H. Cordes, H. G. Bull, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 581.
- [49] M. Gruttadauria, P. Lo Meo, R. Noto, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4769.
- [50] M. Gruttadauria, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8477.
- [51] M. Gruttadauria, P. Lo Meo, R. Noto, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14097.
- [52] M. Gruttadauria, C. Aprile, S. Riela, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2213.
- [53] J. Eames, R. V. H. Jones, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 707.
- [54] J. Eames, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2783.
- [55] K. Chibale, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2411.
- [56] a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, 68, 77.
- [57] D. W. Knight, A. L. Redfern, J. Gilmore, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8909.
- [58] E. Edstrom, T. Livinghouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 279.
- [59] E. L. Eliel, W. H. Pearson, L. M. Jewell, A. G. Abatjoglou, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 331.
- [60] A. R. Dunn, R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2509.
- [61] B. D. Tilak, R. B. Mitra, C. V. Deshpande, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3569.
- [62] V. Cere, S. Pollicino, A. Fava, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5989.
- [63] I. Izquierdo, M. T. Plaza, F. Aragon, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2567.
- [64] J. Eames, N. Kuhnert, R. V. H. Jones, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1247.
- [65] J. Eames, N. Kuhnert, S. Warren, *Synlett* **1999**, 1215.