Catalytic asymmetric formation of β -sultams

Doctoral Thesis**Author(s):**

Zajac, Marian

Publication date:

2008

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005702930>

Rights / license:

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

CATALYTIC ASYMMETRIC FORMATION OF β -SULTAMS

A dissertation submitted to the

**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ETH ZÜRICH**

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Marian Zajac

Dipl. Chem. Comenius University in Bratislava

Born on the 30th October 1980

Citizen of Slovak Republic

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. René Peters, examiner
Prof. Dr. Jonathan Hall, co-examiner

Zürich, 2008

1 ABSTRACT

β -Sultams are highly strained ring systems interesting from both synthetical and medicinal point of view. Thanks to their high reactivity towards ring-opening reactions, they were considered as valuable precursors of various sulfonyl-containing targets like taurine derivatives. The development of a successful method for asymmetric catalytic β -sultam formation by [2+2] cycloadditions of alkylsulfonyl chlorides and *N*-sulfonyl imines, catalyzed by cinchona alkaloid derivatives, is reported.

Chloral-derived *N*-tolsyl imine **IIa** undergoes a cycloaddition with various alkylsulfonyl chlorides **I** to form 3-trichloromethyl- β -sultams **IIIa** in excellent yields and with high enantioselectivity (Scheme 1). The great synthetic utility of the prepared products was demonstrated in ring-opening reactions with *O*-, *N*- and *C*- nucleophiles, giving the corresponding β -aminosulfonates, sulfonamides and sulfones in high yields without altering the chiral centers. The trichloromethyl group can also be selectively dechlorinated, removing the limitations of the products.

Scheme 1

As demonstrated by deuteration experiments in the presence of MeOD, a sulfene intermediate is *not* formed under the optimized reaction conditions. Thus, the product formation most probably proceeds *via* a zwitterionic aminal **V**, formed between the nucleophilic catalyst **IV** and imine **II** (Scheme 2). The negatively charged nitrogen atom then attacks the sulfonylchloride **I** without prior sulfene generation to form **VI**, which in turn

eliminates HCl and generates zwitterionic sulfonamide carbanion **VII**. This intermediate finally undergoes a cyclization reaction, forming β -sultam **III** and releasing the catalyst for the next turnover.

Scheme 2

N-Tosyl imine **IIb**, carrying a synthetically versatile ester functionality gave the trans-configured amino acid derivatives by reaction with alkylsulfonylchlorides **I** and subsequent nucleophilic ring-opening in the same pot with octylamine or after isolation with Grignard reagent, forming sulfonamides **VIII** and sulfones **IX** in moderate yield, but with good enantioselectivity (Scheme 3).

Scheme 3

I

IIc

TMSQ

X

III

21:1 – 51:1 d.r.,
76 – 88% ee

Nu = ROH, RNH₂, R₂NH
Nu = RNH₂, R₂NH

The developed methodology is operationally simple, entails easily accessible imine substrates, alkylsulfonyl chlorides and catalysts which are available at low price and gives rise to a wide variety of enantioenriched β -sultams. It is superior to other existing methods for asymmetric preparation of β -sultams or β -aminosulfonyl derivatives. For example, the β -sultam syntheses of *Enders*^{36,37} or *Pilati*³⁹ (Chapter 3.1.3) suffer from multistep preparations, while the method applied by *Velazquez*⁵⁷ for the construction of β -aminosulfones and -sulfonamides has serious substrate limitations (Chapter 3.2.1). Moreover, these approaches are non-catalytic, depending on stoichiometric amounts of enantiopure reagents.

2 ZUSAMMENFASSUNG

β -Sultame sind stark gespannte cyclische Systeme, welche sowohl aus synthetischer als auch medizinischer Sicht sehr interessant sind. Dank der hohen Ringspannung gehen sie leicht nucleophile Ringöffnungen ein und können deshalb als hochwertige Ausgangsmaterialien für die Synthese unterschiedlicher Sulfonylverbindungen wie z. Bsp. Taurin-Derivaten betrachtet werden. Über die erfolgreiche Entwicklung einer Methode für die asymmetrische katalytische β -Sultam-Bildung über eine [2+2]-Cycloaddition von Alkylsulfonylchloriden mit *N*-Sulfonyliminen, katalysiert durch Cinchona-Alkaloide, wird hier berichtet.

Aus Chloral hergestellte *N*-Tosylimine **IIa** reagieren mit einer Vielzahl von Alkylsulfonylchloriden **I** unter Bildung von 3-Trichlormethyl- β -sultamen **IIIa** in ausgezeichneten Ausbeuten und hoher Enantioselektivität (Schema 5).

Der hohe synthetische Wert der hergestellten Produkte wurde durch Ringöffnungsreaktionen mit *O*-, *N*- und *C*- Nukleophilen bewiesen. Die entsprechenden β -Aminosulfonate, Sulfonamide und Sulfone wurden in hoher Ausbeute und ohne Änderung der chiralen Zentren erhalten. Desweiteren kann die Trichloromethyl-Gruppe selektiv reduziert werden, was die Einschränkung der Produkte behebt.

Schema 5

Die Präsenz eines Sulfen-Intermediats konnte in Deuterierungsexperimenten unter optimierten Reaktionsbedingungen nicht bewiesen werden. Die Produktbildung verläuft

dementsprechend höchstwahrscheinlich über ein zwitterionisches Aminoal **V**, welches aus dem nucleophilen Katalysator **IV** und Imin **II** gebildet wird (Schema 6). Der negativ geladene Stickstoff greift das Sulfonylchlorid **I** ohne vorherige Sulfen-Bildung an und Struktur **VI** wird geformt, wobei umgehend HCl eliminiert und ein zwitterionisches Carbanion **VII** gebildet wird. Dieses Zwischenprodukt cyclisiert schlussendlich zum β -Sultam **III** bei gleichzeitiger Freisetzung des Katalysators.

Schema 6

Ausgehend von *N*-Tosylimin **Ib**, welches eine für weitere Synthesen sehr nützliche Esterfunktion enthält, können durch Reaktion mit Alkylsulfonylchloriden **I** *trans*-konfigurierte Aminosäurenderivate **IIIb** hergestellt werden (Schema 7). Die anschließende Ringöffnungsreaktion mit Oktylamin oder Grignard-Reagenz führt zur Bildung von Sulfonamiden **VIII** und Sulfonen **IX** in mittleren Ausbeuten, aber mit hoher Enantioselektivität.