

Diss. ETH Nr. 9654

**Synthesen enantiomerenreiner Alkyl- und Vinylsulfoxide
aus Poly-(R)-3-hydroxybuttersäure
und (S)-Milchsäureethylester**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

Richard Breitschuh

Dipl. - Chem.

Universität (TH) Fridericiana zu Karlsruhe
geboren am 11. März 1964
aus Berlin

Angenommen auf Antrag von:

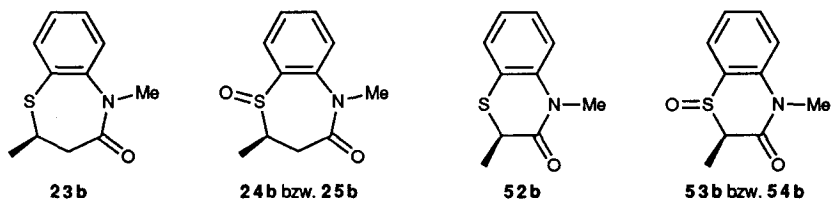
Prof. Dr. Dieter Seebach, Referent
Prof. Dr. Albert Eschenmoser, Korreferent

Seebach
12.3.92

Zürich 1992

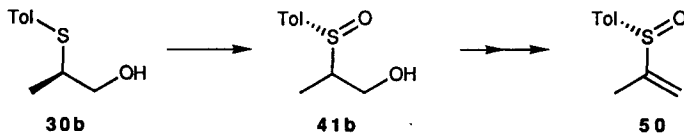
7. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese von enantiomerenreinen Alkyl- und vor allem Vinylsulfoxiden aus einfachen "chiral-pool"-Verbindungen wie (R)-3-Hydroxybuttersäure und (S)-Milchsäureethylester. Diese wurden zunächst als Thioether funktionalisiert, mit dem Ziel durch diastereoselektive Oxidationen oder spätere Diastereoisomerentrennungen zu enantiomerenreinen Sulfoxiden zu gelangen. Um bei der Oxidation solcher Thioether eine erhöhte chirale Induktion auf das entstehende Chiralitätszentrum am Schwefel zu bewirken, wurden u.a. die zyklischen Derivate **23b** bzw. **52b** hergestellt.

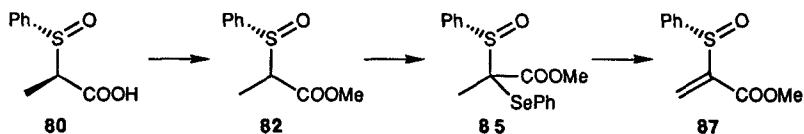


Auf diesem Weg konnten jedoch nur vernachlässigbare Diastereoselektivitäten erreicht werden, es gelang aber z.B. **24b** und **25b** chromatographisch zu trennen. Bei dem Diastereoisomerenpaar **53b/54b** gelang die Trennung durch Kristallisation oder auch durch selektive Pummerer-Umlagerung von **53b**. Die zyklischen Milchsäurederivate **53b** und **54b** ließen sich über ihre Enolate diastereoselektiv substituieren, doch mißlangen alle Versuche zyklischen Sulfoxide des Typs **24**, **25**, **53** oder **54** in Vinylsulfoxide zu überführen.

Bei der vanadium-katalysierte Oxidation von offenkettigen Hydroxythioethern wurden Diastereoselektivitäten von bis zu 5,5 : 1 beobachtet. Insbesondere gelang es über die Oxidation von **30b** und nachfolgende Anreicherung von **41b** durch Kristallisation zu einem Ausgangsmaterial für (R)- α -Methylvinyl-tolyl-sulfoxid (**50**) zu gelangen.

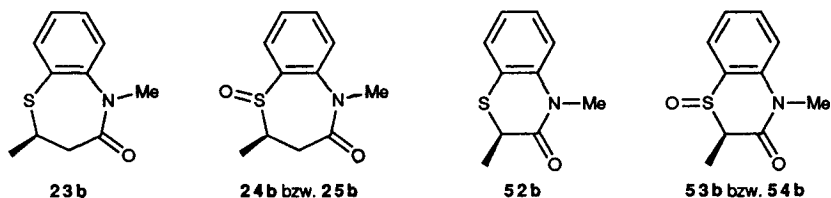


Den Selektivitäten der Übergangsmetallkatalysierten Oxidation von Thioethern mit β - oder γ -ständiger Hydroxygruppe stand ein vernachlässigbarer Einfluß von Ester- oder Carbonsäurefunktionen gegenüber. Diastereoisomerentrennungen von Sulfoxiden, die in α - oder β -Stellung zu einer Carbonsäure stehen, ließen sich leicht durch Kristallisation erreichen. Die Röntgenstrukturanalysen der jeweils schwerer löslichen Epimeren (*R,R*)-3-Phenylsulfinyl-buttersäure (**2a**) bzw. (*R,R*)-2-Phenylsulfinyl-propionsäure (**80**) belegen dabei eine zusätzliche Stabilisierung der Kristallverbände dieser Diastereoisomeren durch intermolekulare Wasserstoffbrücken. Während **2a** und andere 3-Arylsulfinyl-buttersäurederivate sehr leicht die Sulfinylgruppe eliminierten und die Einführung einer Doppelbindung nicht gelang, konnte die entsprechende Carbonsäure mit der Sulfinylgruppe in der α -Stellung in den (*R*)-2-Phenylsulfinyl-acrylsäuremethylester (**87**) überführt werden.



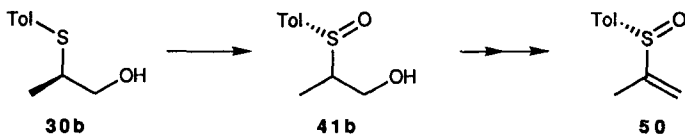
7. Summary

The aim of this work was the synthesis of alkyl- and, in particular, vinylsulphoxides starting from the simple, readily available, "chiral-pool"-compounds: (*R*)-3-hydroxybutyric acid and (*S*)-ethyl lactate. These were converted to thioethers as it was envisaged that diastereoselective oxidation, or separation of diastereoisomers, would lead to enantiomerically pure sulphoxides. In an attempt to induce greater stereoselectivity, the conformational freedom of the thioether system was restricted by incorporating it into a ring (e.g. **23b** and **52b**).



This method resulted in negligible diastereoselectivity. However, the stereoisomeric products **24b** and **25b** could be isolated pure by chromatography. Separation of the diastereoisomeric sulphoxides **53b** and **54b** was achieved by direct crystallisation or, alternatively, after selective Pummerer rearrangement of **53b**. Addition to the enolates of the lactic acid derivatives **53b** and **54b** occurred diastereoselectively, but all attempts to convert cyclic sulphoxides of the type **24**, **25**, **53** and **54** to vinylsulphoxides proved unsuccessful.

Diastereoselectivities of up to 5.5 : 1 were observed on vanadium-catalysed oxidation of open-chain hydroxythioethers (e.g. **30b**). In the case of **30b**, oxidation, and subsequent crystallisation, gave **41b** as a single isomer. This was the crucial intermediate in the preparation of enantiomerically pure (*R*)- α -methylvinyltolylsulphoxide (**50**).



In contrast to thioethers possessing a β - or γ -hydroxyl group, thioethers functionalised with a carboxylic acid or ester in the α - or β -position displayed little or no selectivity on transition metal-catalysed oxidation. Nevertheless, the diastereoisomeric sulfoxides derived from such carboxylate systems were easily separated by crystallisation. The X-ray structural analysis carried out on the less soluble epimers, (*R,R*)-3-phenylsulphinyl-butyrac acid (**2a**) and (*R,R*)-2-phenylsulphinyl-propionic acid (**80**), showed that additional stabilisation due to intermolecular hydrogen bonding was present in the solid state. Although the sulphinyl group was readily eliminated from **2a** and the corresponding methyl 3-arylsulphinyl-butyrates, this did not furnish the desired vinyl sulfoxides. However, (*R,R*)-2-phenylsulphinylpropionic acid (**80**) could be converted to (*R*)-2-phenylsulphinyl methyl acrylate (**87**).

