

Diss. ETH Nr. 18014

**Sulfene als Intermediate in der Katalyse:  
Asymmetrische Synthese und Modifikationen von  $\beta$ -Sultonen**

Abhandlung

zur Erlangung des Titels  
Doktor der Wissenschaften  
der

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH**

vorgelegt von

**Florian Matthias Koch**

Dipl. Chem. ETH  
geboren am 17. Oktober 1976  
von Büttikon AG

Angenommen auf Antrag von

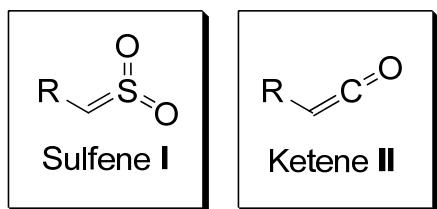
Prof. Dr. René Peters, Referent  
Prof. Dr. Hans-Jürg Borschberg, Korreferent

Zürich 2008

## A Zusammenfassung

Seit Jahren besteht ein grosser, nach wie vor wachsender Bedarf an enantio- und diastereoselektiven Synthesemethoden für immer komplexer werdende asymmetrische Moleküle. Von besonderem Interesse sind dabei katalytische Verfahren, die praktikabel und möglichst einfach und somit auch im Hinblick auf eine mögliche industrielle Verwendung tauglich sind.

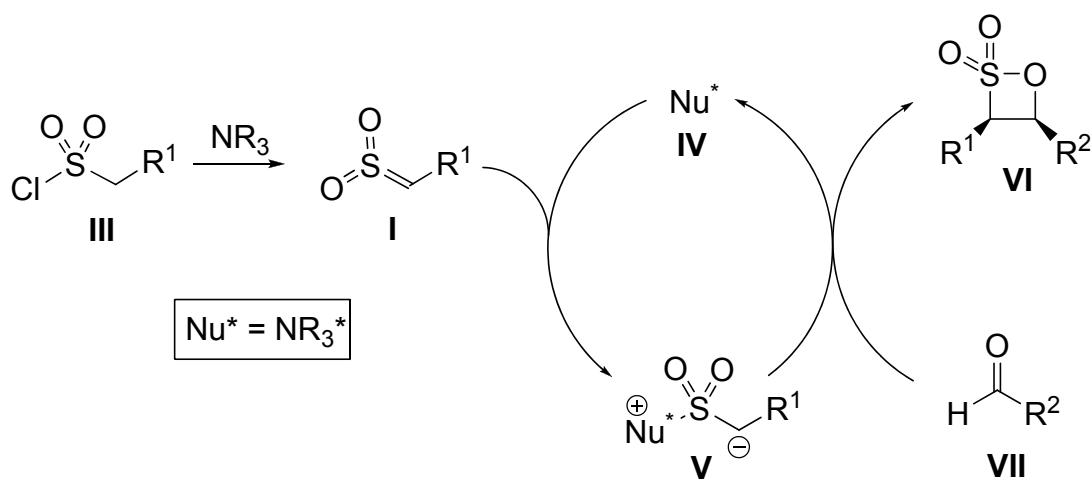
Im Rahmen dieser Überlegungen war das Ziel dieser Arbeit die erstmalige Anwendung von Sulfenen **I** in der asymmetrischen Katalyse um einen einfachen Zugang zu optisch reinen



Sulfonyl-Verbindungen zu erhalten. Sulfene **I** sind die Schwefelanalogen von Ketenen **II**. Der Hauptfokus lag dabei auf der Untersuchung der asymmetrischen Herstellung und der chemischen Eigenschaften der

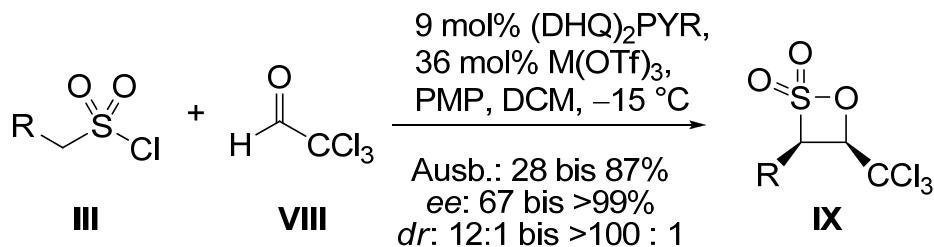
viergliedrigen, cyclischen Ester der  $\beta$ -Hydroxysulfonsäuren, die Sulfonylanaloga von  $\beta$ -Lactonen, auch  $\beta$ -Sultone **VI** genannt.

Das Synthesekonzept nutzt die Dehydrohalogenierung von Sulfochloriden **III** durch eine sterisch anspruchsvolle, nicht nukleophile Base (z. B. Hünig's Base oder PMP) zu den entsprechenden, äusserst reaktiven Sulfenen **I**. Diese werden von katalytischen Mengen eines chiralen Nukleophils **IV** abgefangen und bilden diastereomere Zwitterionen **V**. Durch Cycloaddition mit dem aktivierte Aldehyd **VII** wird das gewünschte  $\beta$ -Sulton **VI** gebildet wobei der chirale Katalysator wieder freigesetzt wird.



Die durchgeföhrte Modellstudie mit Ethansulfonylchlorid **III** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) und Chloral **VIII** zeigte, dass zusätzlich zum nukleophilen Katalysator substöchiometrische Mengen an Lewissäuren notwendig sind um brauchbare Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu erzielen.

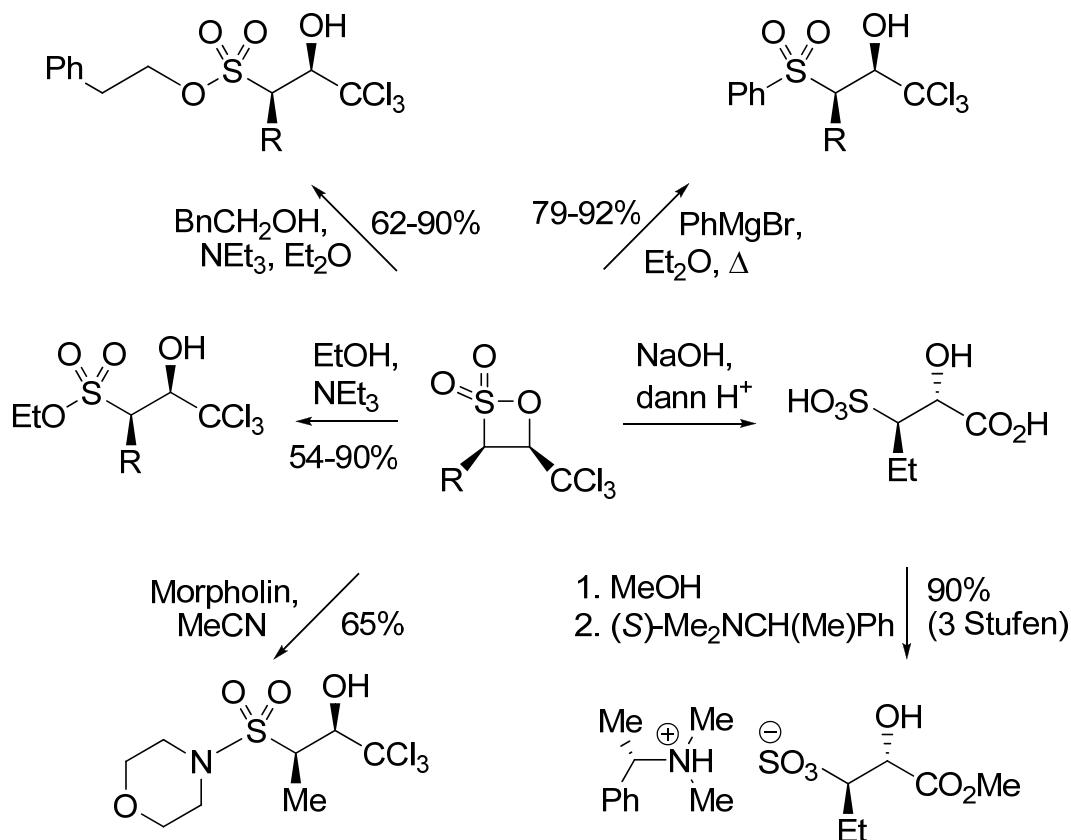
Die besten Resultate stellten sich bei Verwendung einer Kombination aus  $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$  zusammen mit Bismuth(III)- respektive Indium(III)triflat ein. Damit konnte für eine Reihe von Sulfonylchloriden **III** gezeigt werden, dass die entwickelte Methode in guten Ausbeuten zu  $\beta$ -Sultonen **IX** mit hohen Enantiomerenüberschüssen führt, während die Aldehydkomponente auf stark elektrophile Systeme beschränkt ist.



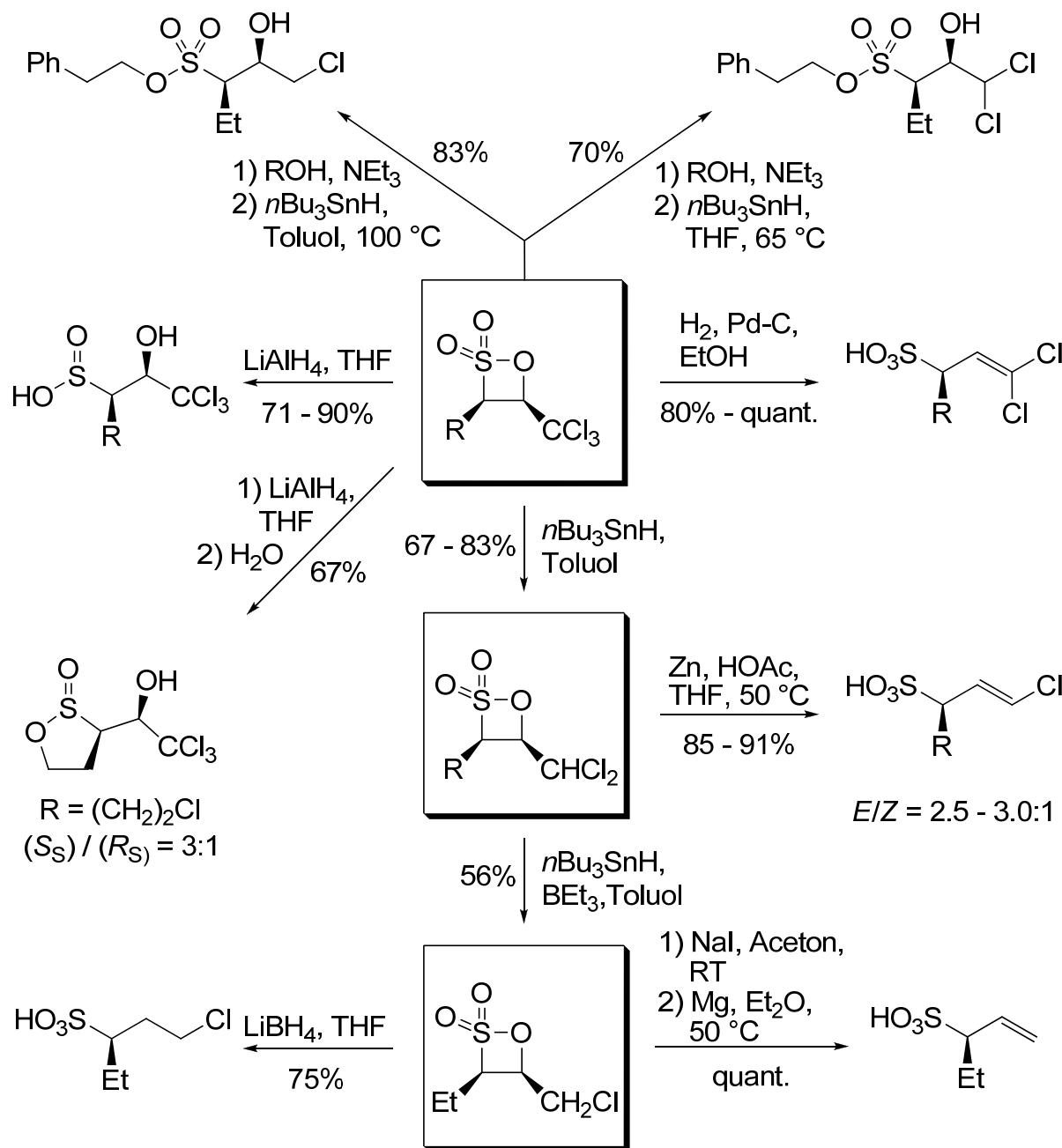
$R = \text{Me, Et, } n\text{Pr, Cl}(\text{CH}_2)_2, \text{Bn, } p\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2)_2$

$M = \text{Bi, In}$

Zudem konnte anhand diverser chemoselektiver, racemisierungsfreier, nukleophiler Ringöffnungsreaktionen demonstriert werden, dass die  $\beta$ -Sultone **IX** als wertvolle Intermediate in der Herstellung vieler optisch aktiver Sulfonylverbindungen – wie etwa Sulfonate, Sulfone, Sulfonsäuren oder Sulfonamide – dienen.



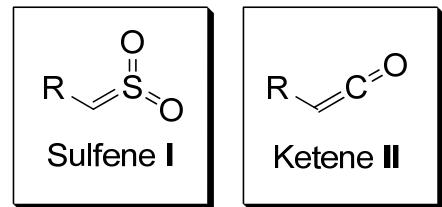
Erweitert wurde das synthetische Potential der von Chloral abgeleiteten  $\beta$ -Sultone **IX** durch eine Vielzahl chemo- und regioselektiver Reduktionen an drei verschiedenen Orten *via* C-Cl-, C-O- oder S-O-Bindungsbruch hin zu optisch aktiven Sulfonylderivaten mit unterschiedlichem Chlorierungsgrad, z. B. zu  $\beta$ -Hydroxysulfinsäuren und zu allylischen Sulfonsäuren.



Als Teilprojekt wurde zudem die asymmetrische Bildung von  $\alpha$ -substituierten Sulfinsäureestern durch asymmetrische Protonierung von Sulfenintermediaten untersucht. Während die Ausbeuten der Modellreaktion teilweise durchaus vielversprechend waren, generierte keine einzige der untersuchten Kombinationen brauchbare Enantioselektivitäten.

## B Abstract

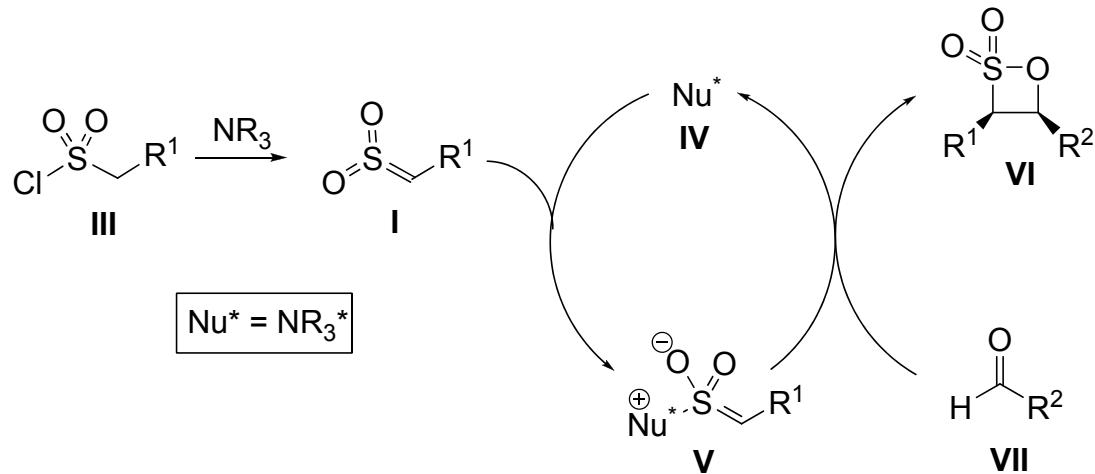
Over the years the already big demand for enantio- and diastereoselective synthetic methods leading to asymmetric molecules of growing complexity has increased constantly. In the context of industrial application simple catalytical procedures are of particular interest. Considering this, the goal of this work was the first application of sulfenes **I** in the



asymmetric catalysis to access optically pure sulfonyl compounds. Sulfenes **I** are the sulfonyl equivalents of ketenes **II**. The main focus was on the investigation of the asymmetric synthesis and chemical properties of the

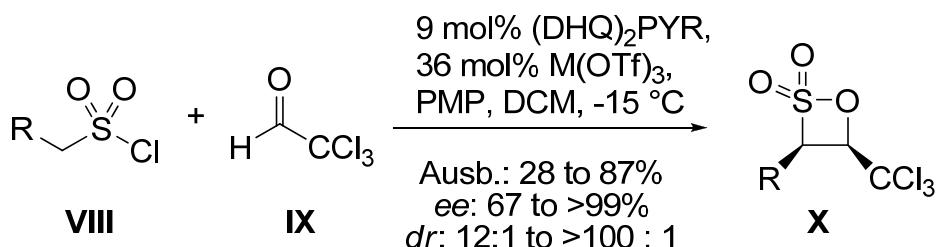
four membered cyclic esters of  $\beta$ -hydroxysulfonic acids usually called  $\beta$ -sultones **VI** which are the sulfonyl analogues of  $\beta$ -lactones.

The synthetic concept utilizes dehalogenation of sulfochlorides **III** with a sterically demanding non-nucleophilic Base (e. g. Hünig's base or PMP) to the corresponding highly reactive sulfenes **I**. Catalytic amounts of an chiral nucleophile **IV** trap this reactive intermediate under formation of the zwitterionic species **V**. Subsequent cycloaddition with the activated aldehyde **VII** forms the desired  $\beta$ -sultones **VI** and regenerates the chiral catalyst for further turnover.



Model studies with ethanesulfonylchloride **VIII** ( $R = \text{Me}$ ) and chloral **IX** revealed that in addition to the nucleophilic catalyst also substochiometric amounts of Lewis acids were necessary to achieve useful yields and enatioselectivities.

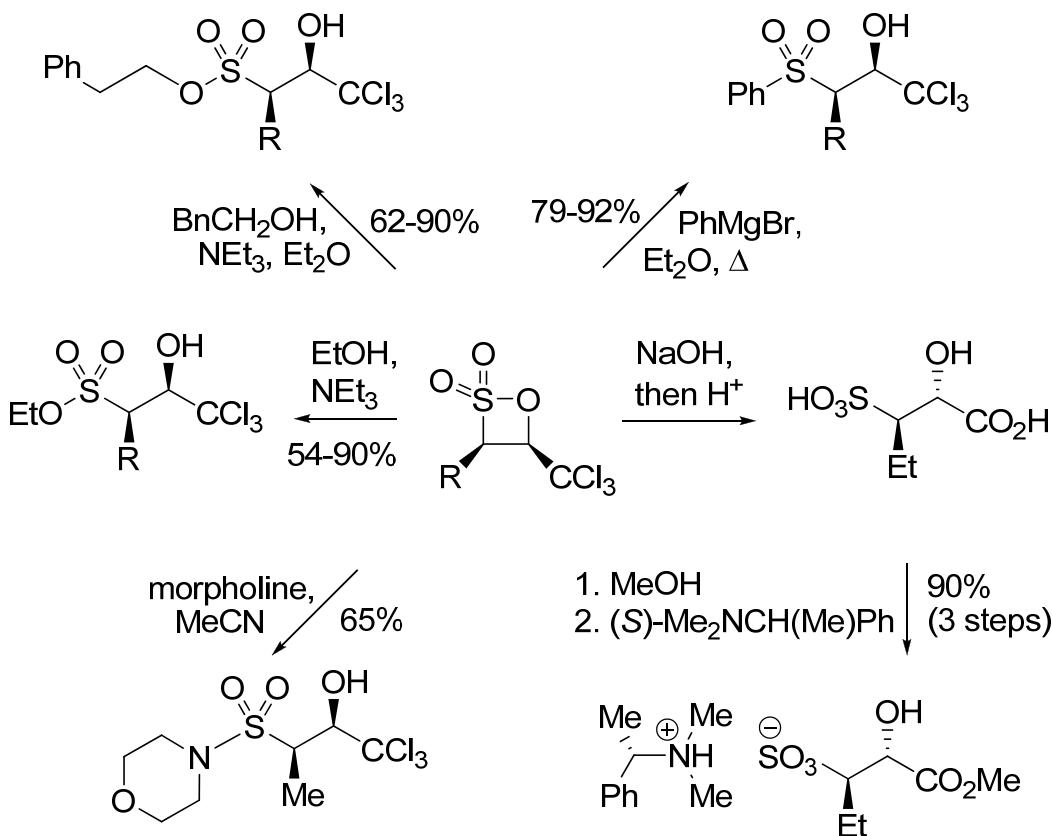
The optimal results emerge by using a combination of  $(DHQ)_2PYR$  together with Bismuth(III)- or Indium(III)triflate respectively. For a selection of sulfonylchlorides **VIII** could be demonstrated that our methodology leads to  $\beta$ -sultones **X** with high yields and enantiomeric excesses. The aldehyd component on the other hand is limited to strongly electrophilic systems.



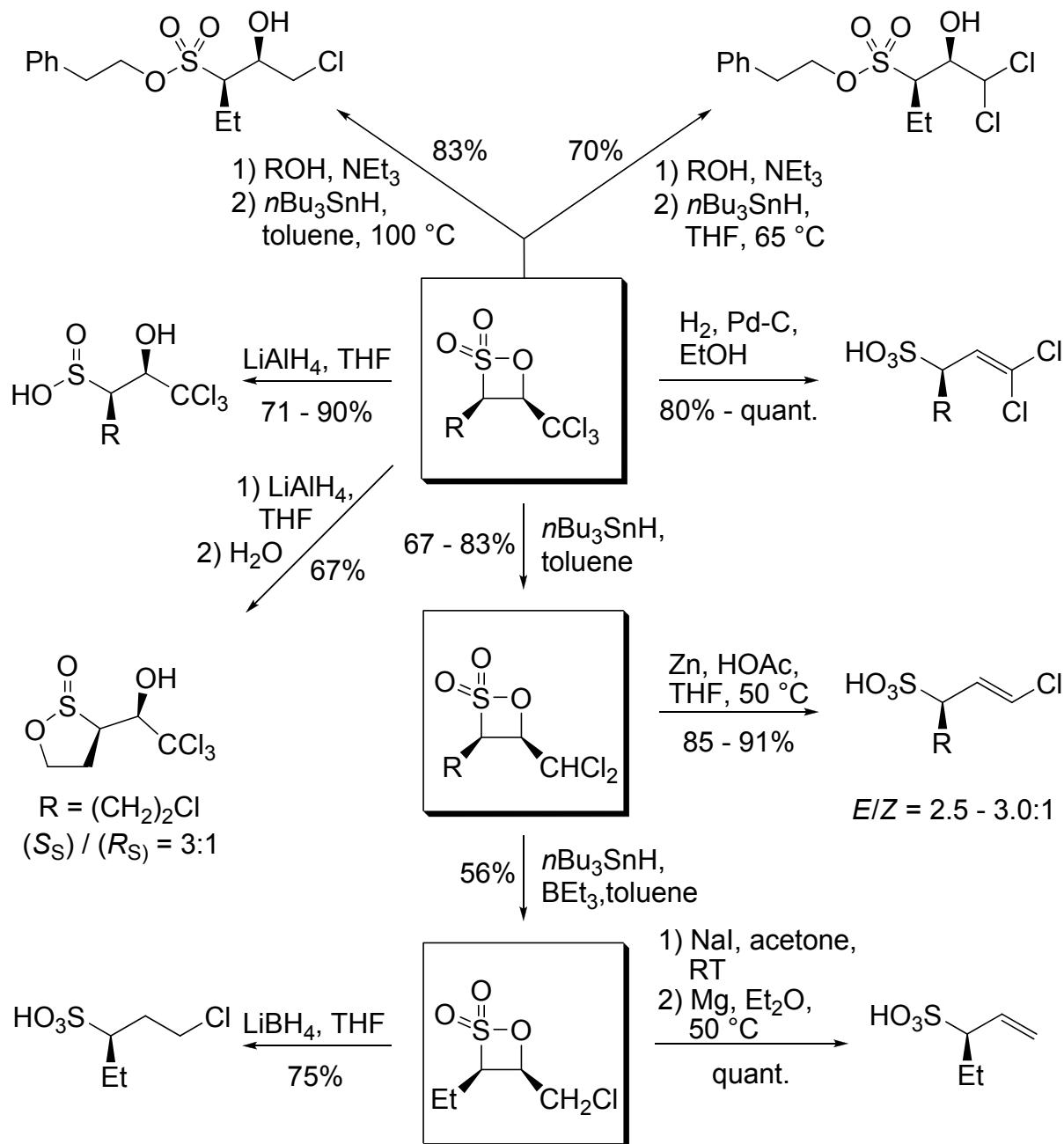
R = Me, Et, *n*Pr, Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Bn, *p*MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

M = Bi, In

Several chemoselective, racemization-free, nucleophilic ring opening reactions showed in addition, that  $\beta$ -sultones **X** are valuable building blocks for the formation of many optically active sulfonyl compounds such as sulfonates, sulfones, sulfonic acids or sulfonamides.



The synthetical potential of chloral derived  $\beta$ -sultones **X** was further extended by a multiplicity of chemo- and regioselective reductions at three different sites *via* C-Cl, C-O or S-O bond cleavage leading to optically active sulfonyl derivatives with a variable degree of chlorination.,  $\beta$ -hydroxysulfenic acids and allylic sulfonic acids.



An additional subproject was the asymmetric formation of  $\alpha$ -substituted sulfonic acid esters. While the yields of the model reactions in some cases were quite promising none of the investigated combinations generated useful enantioselectivities.