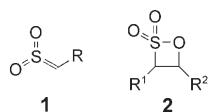


# Katalytische enantio- und diastereoselektive Synthese von β-Sultonen: ringgespannte Vorstufen für enantiomerenangereicherte β-Hydroxysulfonylderivate\*\*

Florian M. Koch und René Peters\*

Ketene sind vielseitige Substrate in der asymmetrischen Katalyse und ermöglichen die stereoselektive Synthese vieler wichtiger Verbindungsklassen.<sup>[1-2]</sup> Sulfene (**1**), die Sulfonyl-analoga der Ketene,<sup>[3]</sup> konnten hingegen bisher nicht in der



asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden. Ein Grund ist, dass Sulfene wesentlich instabiler als Ketene sind: Einfache alkylsubstituierte Sulfene wurden nie isoliert, ihre Existenz konnte jedoch bei  $-196^{\circ}\text{C}$  IR-spektroskopisch nachgewiesen werden.<sup>[4]</sup>

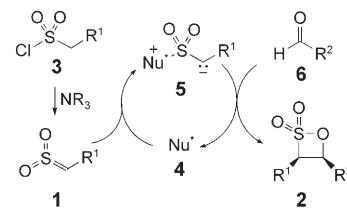
Könnte man Sulfene in der asymmetrischen Katalyse einsetzen, böte dies einen nachhaltigen, Zeit und Ressourcen sparenden Zugang zu enantiomerenreinen Sulfonylderivaten.<sup>[5]</sup> Die wachsende Bedeutung chiraler Sulfonylanaloga von Carbonylverbindungen in der medizinischen Chemie<sup>[6]</sup> (unter anderem weil sie die Übergangszustände zu tetraedrischen Intermediaten imitieren) macht die Entwicklung katalytischer asymmetrischer Methoden unter Verwendung von Sulfensubstraten zu einer wichtigen Aufgabe.

In diesem Zusammenhang interessierten wir uns für die β-Sultone **2**, die hoch reaktiven Sulfonylanaloga von β-Lactonen.<sup>[7]</sup> Trotz ihres potenziellen Wertes als Synthesebausteine sind die β-Sultone nur wenig untersucht.<sup>[8]</sup> Ihre Ringspannung macht β-Sultone anfällig für regioselektive nucleophile Ringöffnungen unter milden Reaktionsbedingungen, wodurch entweder β-substituierte Sulfonsäuren oder β-Hydroxysulfonylderivate gebildet werden.<sup>[9]</sup> Die Entwicklung solcher Ringöffnungsstrategien war bisher durch die mangelnde

Verfügbarkeit funktionalisierter β-Sultone eingeschränkt, und bis heute wurden die Titelverbindungen noch nie enantioselektiv hergestellt. Der Grund ist die Instabilität der meisten β-Sultone bei Raumtemperatur wegen Protonenverschiebungen, Eliminierungen und Umlagerungen. Thermisch besonders instabil sind die meisten β-Sultone mit einer  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-Einheit, die sich bei Raumtemperatur innerhalb einiger Stunden nahezu vollständig zu Mischungen aus isomeren ungesättigten Sulfonsäuren sowie  $\gamma$ - und  $\delta$ -Sultonen umlagern.<sup>[10]</sup> Besonders stabil hingegen sind Derivate, in denen eine elektronenziehende und sperrige CCl<sub>3</sub>-Gruppe in der β-Position die ansonsten labile C-O-Bindung stabilisiert.

Borrman und Wegler berichteten 1966, dass β-Sultone über eine [2+2]-Cycloadditionsroute zugänglich sind, bei der unsubstituiertes Sulfen als reaktive Zwischenstufe fungiert.<sup>[11]</sup> Zehn Jahre später entdeckten King und Harding, dass die β-Sultonbildung mithilfe eines großen Überschusses eines kleinen tertiären Amins wie NMe<sub>3</sub> verbessert werden kann.<sup>[12]</sup> Dies wurde der reversiblen Bildung reaktiver zwitteriischer Intermediate aus Sulfenen und tertiären Aminen zugeschrieben, die anschließend eine Cyclo kondensation mit stark polarisierten Aldehyden eingehen. Mit abnehmender Basengröße sollte damit die Menge an Zwitterionen im Gleichgewicht zunehmen.

Basierend auf diesen Resultaten nahmen wir an, dass eine katalytische Menge an enantiomerenreinem Nucleophil **4** die enantioselektive Bildung von β-Sultonen ermöglichen sollte (Schema 1). Der Katalysator **4** würde beim internen Ver-



**Schema 1.** Vorschlag für die durch enantiomerenreine Nucleophilie katalysierte asymmetrische Bildung von β-Sultonen.

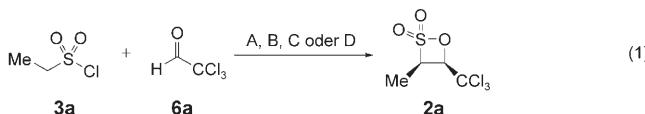
esterungsschritt regeneriert werden. Die Reaktivität des Sulfens, das sich normalerweise als Elektrophil verhält, würde folglich durch die Bildung des Zwitterions **5** invertiert. Die vorliegende Arbeit wurde inspiriert durch die von tertiären Aminen katalysierte enantioselektive [2+2]-Cycloaddition von Keten und Chloral, die mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität zum β-Lacton führt.<sup>[13]</sup>

[\*] F. M. Koch, Prof. Dr. R. Peters  
Laboratorium für Organische Chemie  
ETH Zürich  
Wolfgang-Pauli-Strasse 10  
Hönggerberg HCI E 111  
8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 44-633-1226  
E-Mail: peters@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.peters.ethz.ch>

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds (Promotionsstipendium für F.M.K.) und von F. Hoffmann-La Roche finanziell unterstützt. Wir danken Paul Seiler für die Bestimmung der Röntgenstruktur, Prof. Erick M. Carreira und Prof. Peter Chen (beide ETHZ) für die Bereitstellung von Laboreinrichtungen und Prof. Dieter Seebach (ETHZ), Dr. Martin Karpf sowie Dr. Paul Spurr (beide F. Hoffmann-La Roche, Basel) für das kritische Lesen dieses Manuskriptes.

Der experimentelle Teil findet sich in den Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag; diese sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

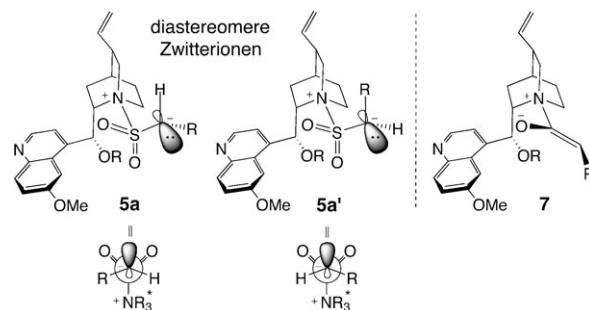
Wegen des Stabilitätsproblems beschränkten wir uns auf die Synthese 3,4-disubstituierter  $\beta$ -Sultone mit einem elektronenziehenden Substituenten in der 4-Position. Als Modellsubstrate wählten wir Ethylsulfonylchlorid (**3a**) und Chloral (**6a**). Unter Verwendung äquimolarer Mengen des sterisch anspruchslosen Nucleophils Chinuclidin in Dichlormethan bei  $-15^{\circ}\text{C}$  wurde racemisches, diastereomerenreines  $\beta$ -Sulton **2a** in Ausbeuten von nahezu 90% isoliert [Gl. (1), A].



- A: 1.05 Äquiv. Chinuclidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^{\circ}\text{C}$  (89%, **2a** + *ent*-**2a**)  
 B: 10 Mol-% Chinuclidin, 1.45 Äquiv. *iPr*<sub>2</sub>NEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^{\circ}\text{C}$  (76%, **2a** + *ent*-**2a**)  
 C: 10 Mol-% MeQ / BnQ / TMSQ / (DHQ)<sub>2</sub>PYR, 1.45 Äquiv. *iPr*<sub>2</sub>NEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^{\circ}\text{C}$  (Ausb., e.r. (**2a** / *ent*-**2a**): 8%; 55.5:44.5 / 3%; n.b. / 2%; n.b. / 23%; 47.53)  
 D: 9 Mol-% MeQ / BnQ / TMSQ / (DHQ)<sub>2</sub>PYR, 18 Mol-% Sc(OTf)<sub>3</sub>, 1.45 Äquiv. *iPr*<sub>2</sub>NEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^{\circ}\text{C}$  (Ausb., e.r. (**2a** / *ent*-**2a**): d.r.: 18%, 59:41, 27:1 / 13%, 63:37, 16:1 / 26%, 70:30, 23:1 / 41%, 75.5:24.5, 30:1)

Selbst mit katalytischen Mengen des Nucleophils in Kombination mit einer äquimolaren, sperrigen, nichtnucleophilen Hilfsbase zur Sulfenbildung über Dehydrochlorierung des Sulfonylchlorids **3a** verlief die Reaktion glatt [Gl. (1), B]. Mit 10 Mol-% Chinuclidin in Gegenwart von 1.45 Äquiv. *iPr*<sub>2</sub>NEt wurde das diastereomerenreine Produkt **2a** in 76% Ausbeute erhalten. Die Umstellung auf chirale Chinuclidin-Katalysatoren – hier Cinchonaalkaloide – stellte sich hingegen als anspruchsvoll heraus. Mit 10 Mol-% verschiedener Chininderivate, kombiniert mit 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (PMP) als äquimolarer Hilfsbase, bildete sich das Produkt in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-15^{\circ}\text{C}$  in sehr niedrigen Ausbeuten (2–23%) und kaum enantioselektiv: e.r.  $\leq 55.5:44.5$  [Gl. (1), C; MeQ = Methylchininether, BnQ = Benzylchininether, TMSQ = Trimethylsilylchininether, (DHQ)<sub>2</sub>PYR = Hydrochinin-2,5-diphenyl-4,6-pyrimidindiylidether, n.b. = nicht bestimmt].

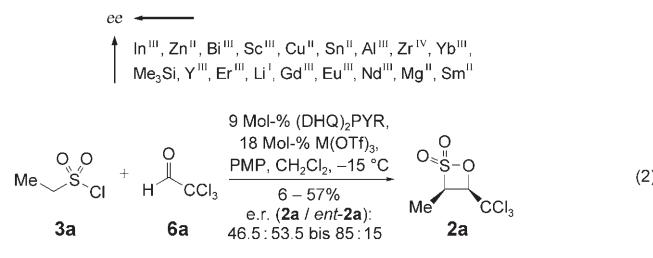
Zunächst mögen die niedrigen Enantioselektivitäten überraschend sein, wenn man die hohen e.r.-Werte der  $\beta$ -Lactonsynthese über zwitterionische Ketenenolate bedenkt; es sind allerdings grundsätzliche strukturelle Unterschiede zwischen den angenommenen reaktiven Intermediaten **5** und den zwitterionischen Ketenenolaten **7** zu erwarten (Schema 2): Während bei **7** beide Enolat-C-Atome  $\text{sp}^2$ -hybridisiert vorliegen, sind das S-Atom und vermutlich auch das  $\alpha$ -C-Atom in **5** – analog zur Mehrheit der lithiierten Sulfoncarbanionen, die eine Alkylgruppe in der  $\alpha$ -Position tragen – pyramidalisiert.<sup>[14]</sup> Dies impliziert, dass die diastereomeren, zwitterionischen Spezies **5a** und **5a'** gebildet werden, während im Fall des Ketens das Cinchonaalkaloid selektiv in *trans*-Position zum Enolatrest R binden sollte.<sup>[1b]</sup> Die absolute Konfiguration des  $\beta$ -Sultons **2** hängt primär von der reaktiven Konfiguration des Zwitterions ab. Die Sulfen-Amin-Addukte **5a** und **5a'** wären selbst dann diastereomere Spezies, wenn ihr  $\alpha$ -C-Atom planar wäre (wie z. B. bei aromatischen Resten R zu erwarten); Grund ist das Vorhandensein bevorzugter  $\text{C}_{\alpha}$ -S-Konformationen, in denen beide Sulfon-O-Atome infolge



**Schema 2.** Vergleich der vorgeschlagenen Sulfenzwitterionen **5a**/**5a'** mit dem aus einem Keten generierten Enolat **7**.

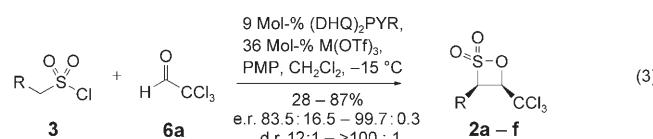
einer stabilisierenden negativen Hyperkonjugation ( $n_{\text{C}}-\sigma^*_{\text{S}-\text{N}}$ ) *gauche* zum freien Elektronenpaar des  $\alpha$ -C-Atoms stehen, was letztlich zu gehinderter  $\text{C}_{\alpha}$ -S-Rotation führt. Dies wäre analog zu den ( $n_{\text{C}}-\sigma^*_{\text{S}-\text{C}}$ )-Wechselwirkungen, die Sulfoncarbanionen stabilisieren.<sup>[15]</sup>

Die Reaktivität des katalytischen Systems ließ sich durch den aktivierenden Effekt von Lewis-Säuren erhöhen. Anfängliche Versuche mit 18 Mol-% Sc(OTf)<sub>3</sub> (OTf = Trifluormethansulfonat) zeigten, dass sich sowohl Ausbeute als auch e.r.-Wert signifikant verbesserten, wobei die besten Werte mit (DHQ)<sub>2</sub>PYR (9 Mol-%) als enantiomerenreinem Nucleophil (Ausbeute: 41%, e.r. 75.5:24.5; [Gl. (1), D]) erzielt wurden.<sup>[16]</sup> Dieses wurde von Sharpless et al. ursprünglich als Ligand für asymmetrische Dihydroxylierungen entwickelt.<sup>[17]</sup> Ein Screening einer Vielzahl von Metalltriflaten [Gl. (2)] ergab In(OTf)<sub>3</sub> (beste e.r.-Werte) und Bi(OTf)<sub>3</sub> (beste Ausbeuten) als vielversprechendste Cokatalysatoren.



beste Lewis-Säuren: In(OTf)<sub>3</sub>: Ausb.: 45%, e.r. 85 : 15, d.r. > 100:1  
 Bi(OTf)<sub>3</sub>: Ausb.: 57%, e.r. 79.5 : 20.5, d.r. 74:1

Nach einer abschließenden Optimierung der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Katalysator- und Cokatalysatormenge, Stöchiometrie, achirale Hilfsbase) wurde **2a** schließlich in 61–78% Ausbeute mit ausgezeichneten Diastereomerenverhältnissen sowie mit Enantiomerenverhältnissen von 83.5:16.5 bis 89:11 erhalten ([Gl. (3)], Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Mit zunehmender Größe des Restes R am Sulfonylchlorid erhöhten sich die Enantiomerenverhältnisse auf 90.5:9.5–



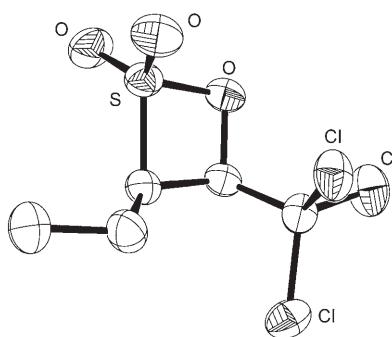
**Tabelle 1:** Einsatz verschiedener Sulfonylchloride **3** zur Untersuchung der Synthese von  $\beta$ -Sultonen (**2**).

Nr.	R	Produkt	M	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	d.r. <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1 <sup>[d,e]</sup>	Me	<b>2a</b>	Bi	78	96:1	83.5:16.5
2 <sup>[d,e]</sup>	Me	<b>2a</b>	In	61	>100:1	89:11
3	Et	<b>2b</b>	Bi	65	>100:1	96:4
4 <sup>[d]</sup>	Et	<b>2b</b>	In	28	>100:1	97:3
5	Pr	<b>2c</b>	Bi	47	>50:1	91.5:8.5
6	Pr	<b>2c</b>	In	36	>50:1	94.5:5.5
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>2d</b>	Bi	87	>50:1	97.5:2.5
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>2d</b>	In	58	15:1	90.5:9.5
9	CH <sub>2</sub> Ph	<b>2e</b>	Bi	60	22:1	95.5:4.5
10	CH <sub>2</sub> Ph	<b>2e</b>	In	57	12:1	92:8
11	MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2f</b>	Bi	83	>100:1	99.7:0.3
12	MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2f</b>	In	69	>100:1	99.6:0.4

[a] Ausbeute an isolierten Produkten. [b] Diastereomerenverhältnis laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. [c] Enantiomerenverhältnis bestimmt mit HPLC an chiraler Phase (Daicel OD-H). [d] 18 Mol-% M(OTf)<sub>3</sub> wurden verwendet. [e] iPr<sub>2</sub>NEt wurde anstelle von PMP verwendet.

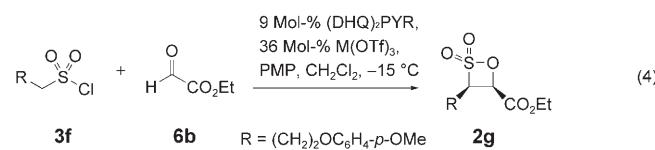
99.7:0.3 ([Gl. (3)], Tabelle 1, Nr. 3–12). Für präparativ verwertbare Ausbeuten waren 0.36 Äquiv. Metalltriflat notwendig. Im Allgemeinen führte Bi(OTf)<sub>3</sub> zu besseren Ausbeuten als In(OTf)<sub>3</sub>, während bezüglich der Stereoselektivität kein klarer Trend ersichtlich ist. Überraschenderweise wurde sogar der Chlorethylsubstituent in Gegenwart des nucleophilen Katalysators toleriert (Tabelle 1, Nr. 7 und 8).

Die absolute Konfiguration von **2b** wurde durch die erste Röntgenstrukturanalyse eines monocyclischen  $\beta$ -Sultons ermittelt (Abbildung 1).<sup>[18]</sup> Das Ringsystem dieser *cis*-konfigurierten Spezies ist nahezu planar und hat einen C-S-O-Winkel von 82.7°.<sup>[19]</sup>



**Abbildung 1.** ORTEP-Darstellung des  $\beta$ -Sultons **2b** in der Kristallstruktur (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, H-Atome sind der Übersichtlichkeit halber nicht abgebildet).

Die optimierten Reaktionsbedingungen können auch an andere elektronenarme Aldehyde angepasst werden, wie am Beispiel von Ethylglyoxylat (**6b**) ([Gl. (4)], Tabelle 2) belegt wurde. Die fünf besten Metalltriflatsalze aus dem vorhergegangenen Lewis-Säure-Screening mit Chloral (**6a**) wurden mit **6b** untersucht, wobei die besten Resultate wiederum mit In(OTf)<sub>3</sub> und Bi(OTf)<sub>3</sub> (Tabelle 2, Nr. 1 und 2) erhalten wurden. Sowohl die Ausbeuten als auch die Stereoselektivität



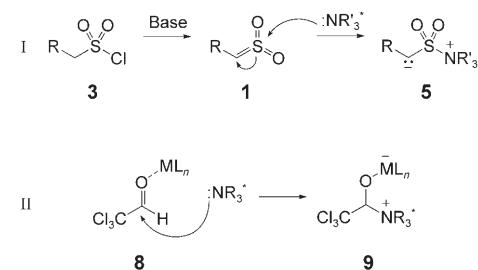
**Tabelle 2:** Optimierung der  $\beta$ -Sultonbildung mit Ethylglyoxylat (**6b**).

Nr.	M	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	d.r. <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1	In(OTf) <sub>3</sub>	62	2.5:1	95:5
2	Bi(OTf) <sub>3</sub>	52	2:1	95:5
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	32	3.5:1	93.5:6.5
4	Zn(OTf) <sub>2</sub>	23	>100:1	88.5:11.5
5	Sc(OTf) <sub>3</sub>	14	>100:1	n.b.
6 <sup>[d]</sup>	In(OTf) <sub>3</sub>	7	3:1	97:3

[a] Ausbeute an isolierten Produkten. [b] Diastereomerenverhältnis laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. [c] Enantiomerenverhältnis bestimmt mit HPLC an chiraler Phase (Daicel OD-H). [d] Die Reaktion wurde bei  $-40^\circ\text{C}$  durchgeführt.

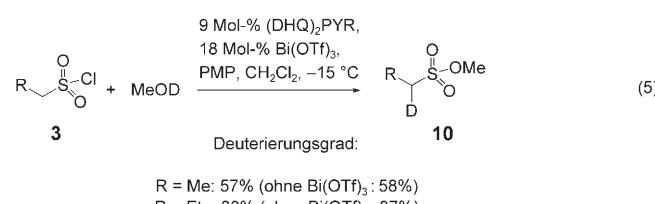
täten waren niedriger als mit Chloral, aber immer noch in einem präparativ nützlichen Bereich.<sup>[20]</sup>

Zwei Szenarien für die Produktbildung sind denkbar (Schema 3): I die Bildung einer zwitterionischen Sulfen-Amin-Addukt **5** oder II die Bildung eines zwitterionischen Chloral-Amin-Addukts **9**, das anschließend eine Cyclokonensation mit dem Sulfonylchlorid **3** oder dem entsprechenden Sulfen eingeht.



**Schema 3.** Potenzielle reaktive Zwischenstufen für die Nucleophil-katalysierte Bildung von  $\beta$ -Sultonen.

Die Sulfenbildung unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde durch Deuterierungsexperimente verifiziert.<sup>[21]</sup> Wurden die Sulfonylchloride **3** in Gegenwart von MeOD mit Base, Katalysator und Lewis-Säure umgesetzt, bildeten sich selektiv die monodeuterierten Ester **10** [Gl. (5)]. Doppelte Deuterierung wurde nicht beobachtet, was eine zufällige Deprotonierung ausschließt. Der Deuterierungsgrad



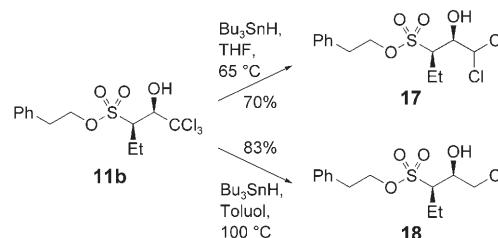
wurde nicht durch den Lewis-Säure-Cokatalysator beeinflusst.

Für die Modellreaktion von Ethylsulfonylchlorid (**3a**) mit Chloral (**6a**) zum  $\beta$ -Sulton **2a** wurden ungewöhnliche Temperaturcharakteristiken gefunden. Die e.r.-Werte erreichten mit  $\text{In}(\text{OTf})_3$  ein Maximum bei  $-25^\circ\text{C}$  und mit  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  bei  $-40^\circ\text{C}$ . Sowohl bei höheren als auch bei tieferen Temperaturen wurden die Enantiomerenverhältnisse deutlich kleiner.<sup>[22]</sup> Diese Resultate könnten auf zwei konkurrierende Reaktionspfade I und II zurückzuführen sein (Schema 3). Die folgenden Punkte deuten auf das mechanistische Szenario I als Hauptreaktionspfad hin: Die in Tabelle 1 zusammengefassten Resultate wurden erhalten, indem eine Lösung der Sulfonylchloride **3** innerhalb von 2.5 Stunden mittels Spritzenpumpe tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben wurde, um auf diese Weise eine Sulfendimerisierung und Oligomerisierung durch zu hohe Sulfenkonzentration zu verhindern. Anschließend wurde weitere 15 min gerührt, bevor die Reaktion gestoppt wurde. Bei Verkürzung der Zutropfzeit des Sulfonylchlorids auf 5 min stiegen die e.r.-Werte signifikant an, z.B. von 97:3 auf 99.75:0.25 für Nr. 4 in Tabelle 1. Dies ging jedoch mit verminderter Ausbeute einher (< 15%). Unter diesen Bedingungen war die Sulfenkonzentration erhöht, wodurch der Reaktionspfad I begünstigt wurde.<sup>[23]</sup>

Ringöffnungsreaktionen mit Alkohol-, Amin- oder Grignard-Reagentien ermöglichen einen regioselektiven Zugang zu den enantiomerenangereicherten  $\beta$ -Hydroxysulfonaten **11** und **12**, dem  $\beta$ -Hydroxysulfonamid **13** sowie den  $\beta$ -Hydroxysulfonen **14** und veranschaulichen damit den präparativen Wert enantiomerenangereicherter  $\beta$ -Sultone (Schema 4). Bei diesen Transformationen wurde weder Epimerisierung noch Racemisierung festgestellt. Außerdem konnte die Trichlormethylgruppe mit wässrigem NaOH leicht zur  $\alpha$ -Hydroxysäure **15** hydrolysiert werden, die anschließend weiter zum Ammoniumsalz **16** umgesetzt wurde.<sup>[24]</sup> Enantiomerenreine  $\beta$ -Hydroxysulfonylderivate sind dank ihrer vielfältigen bio-

logischen Eigenschaften interessante Zielmoleküle. Sie werden z.B. auf ihre Wirkung gegen Diabetes, periphere Gefäßerkrankung, Herzversagen, Alzheimer, Arteriosklerose, Thrombose, neurodegenerative Erkrankungen oder Schmerz untersucht.<sup>[25–27]</sup>

Die Trichlormethylgruppe kann mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  partiell reduziert werden (Schema 5). Abhängig von den Reaktionsbedingungen kann selektiv entweder das Di- oder das Monochlorderivat **17** bzw. **18** hergestellt werden, was den präparativen Nutzen von auf Chloral basierenden Sultonen maßgeblich steigert.<sup>[28]</sup>

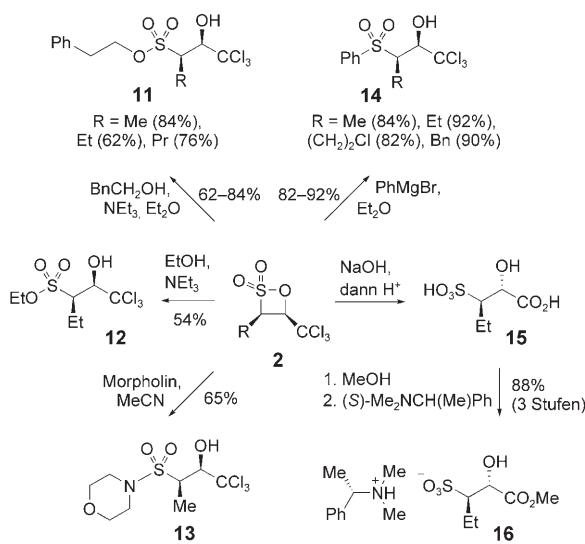


Schema 5. Reduktion der  $\text{CCl}_3$ -Gruppe in **11b**.

Wir haben eine Methode entwickelt, die einen schnellen enantio- und diastereoselektiven Zugang zu hoch enantiomerenangereicherten  $\beta$ -Hydroxysulfonylderivaten mit zwei vicinalen Stereozentren eröffnet, was mit anderen Methoden nur schwer möglich wäre. Die Ausgangsverbindungen sind kostengünstig, und die Katalysatoren können durch Säure-Base-Extraktion einfach zurückgewonnen werden. Diese erste Anwendung von Sulfenen in der asymmetrischen Katalyse sollte den Weg für die Synthese anderer enantiomerenreiner Sulfonolverbindungen durch nucleophile Katalyse bahnen. Derartige Untersuchungen finden zurzeit in unserem Labor statt.

Eingegangen am 26. November 2006  
Online veröffentlicht am 2. März 2007

**Stichwörter:** Alkaloide · Asymmetrische Katalyse · Homogene Katalyse · Schwefel · Sulfene



Schema 4. Regioselektive nucleophile Ringöffnungen von enantiomerenangereicherten  $\beta$ -Sultonen.

- [1] Übersichtsartikel über Ketene: a) T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563; b) T. T. Tidwell, *Ketenes*, 2. Aufl., Wiley, Hoboken, NJ, **2006**; c) T. T. Tidwell, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5778; d) R. K. Orr, M. A. Calter, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3545.
- [2] Neuere Übersichtsartikel über Organokatalyse: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, New York, **2005**; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [3] B. Zwanenburg, *Sci. Synth.* **2004**, 27, 123.
- [4] J. F. King, R. A. Marty, P. de Mayo, D. L. Verdun, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6304.
- [5] Übersichtsartikel: D. Postel, A. Nguyen Van Nhien, J. L. Marco, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3713.
- [6] Ausgewählte Beispiele: a) W. Y. Tsang, N. Ahmed, L. P. Harding, K. Hemming, A. P. Laws, M. I. Page, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8946; b) A. K. Ghosh, N. Kumaragurubaran, L. Hong,

- H. Lei, K. Azhar Hussain, C.-F. Liu, T. Devasamudram, V. Weerasena, R. Turner, G. Koelsch, G. Bilcer, J. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5310; c) D. P. Becker, C. I. Villamil, T. E. Barta, L. J. Bedell, T. L. Boehm, G. A. DeCrescenzo, J. N. Freskos, D. P. Getman, S. Hockerman, R. Heintz, S. C. Howard, M. H. Li, J. J. McDonald, C. P. Caron, C. L. Funckes-Shippy, P. P. Mehta, G. E. Munie, C. A. Swearingen, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6713; d) M. Lee, M. M. Bernardo, S. O. Meroueh, S. Brown, R. Fridman, S. Mobashery, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4463; e) A. Llinás, N. Ahmed, M. Cordaro, A. P. Laws, J.-M. Frère, M. Delmarcelle, N. R. Silvaggi, J. A. Kelly, M. I. Page, *Biochemistry* **2005**, *44*, 7738; f) J. A. McIntyre, J. Castaner, *Drugs Future* **2004**, *29*, 985; g) S. Hanessian, H. Sailes, E. Therrien, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7047; h) H. Tamamura, Y. Koh, S. Ueda, Y. Sasaki, T. Yamasaki, M. Aoki, K. Maeda, Y. Watai, H. Arikuni, A. Otaka, H. Mitsuya, N. Fujii, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1764; i) L. Zhuang, J. S. Wai, M. W. Embrey, T. E. Fisher, M. S. Egbertson, L. S. Payne, J. P. Guare, Jr., J. P. Vacca, D. J. Hazuda, P. J. Felock, A. L. Wolfe, K. A. Stillmock, M. V. Witmer, G. Moyer, W. A. Schleifer, L. J. Gabryelski, Y. M. Leonard, J. J. Lynch, Jr., S. R. Michelson, S. D. Young, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453; j) B. Fingleton, *Expert Opin. Ther. Targets* **2003**, *7*, 385; k) D. P. Becker, T. E. Barta, L. Bedell, G. DeCrescenzo, J. Freskos, D. P. Getman, S. L. Hockerman, M. Li, P. Mehta, B. Mischke, G. E. Munie, C. Swearingen, C. I. Villamil, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2719; l) M. Inagaki, T. Tsuri, H. Jyoyama, T. Ono, K. Yamada, M. Kobayashi, Y. Hori, A. Arimura, K. Yasui, K. Ohno, S. Kakudo, K. Koizumi, R. Suzuki, M. Kato, S. Kawai, S. Matsumoto, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2040; m) R. A. Miller, G. R. Humphrey, D. R. Lieberman, S. S. Ceglia, D. J. Kennedy, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1399.
- [7] T. Iwama, T. Kataoka, *Rev. Heteroat. Chem.* **1996**, *15*, 25.
- [8] Die bis dato gebräuchlichste Methode zur Synthese von  $\beta$ -Sulfonylen ist die Sulfonylierung von Olefinen. Diese nicht enantioselektive Methode ist allerdings vor allem auf terminale oder symmetrische Olefine beschränkt (siehe Lit. [9]).
- [9] a) F. I. Luknitskii, V. A. Vovsi, *Zh. Org. Khim.* **1967**, *3*, 1499; b) B. H. Bakker, R. M. Schonk, H. Cerdant, *Recl. Trav. Pays-Bas* **1992**, *111*, 188; c) W. A. Thaler, C. DuBrueil, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1984**, *22*, 3905; d) W. Hanefeld, D. Kluck, *Arch. Pharm.* **1978**, *311*, 698; e) W. Hanefeld, D. Kluck, *Synthesis* **1981**, 229.
- [10] a) D. W. Roberts, D. L. Williams, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1027; b) J. L. Boyer, B. Gilot, J. P. Canselier, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1984**, *20*, 259.
- [11] D. Borrman, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1245; siehe auch F. I. Luknitskii, B. A. Vovsi, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1967**, *172*, 1327.
- [12] J. F. King, D. R. K. Harding, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2652.
- [13] a) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166; b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977; c) R. Tennyson, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7248; d) C. Zhu, X. Shen, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352; e) M. A. Calter, O. A. Tretyak, C. Flaschenriem, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1809.
- [14] a) G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277; b) H.-J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1025; c) H.-J. Gais, G. Hellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4439.
- [15] a) S. Wolfe, *Stud. Org. Chem.* **1985**, *19*, 133; b) D. A. Bors, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1397.
- [16] Die Kombination von Cinchonaalkaloiden mit Metalltriflaten wurde bereits früher auf die [2+2]-Cycloaddition von Ketenen angewendet: S. France, M. H. Shah, A. Weatherwax, H. Wack, J. P. Roth, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206 und Lit. [13e].
- [17] G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H. C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785.
- [18] CCDC 626930 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [19] Die relative Konfiguration wurde in Lit. [12] falsch zugeordnet. Die *R,R*-Konfiguration deutet darauf hin, dass die Cycloaddition bevorzugt über **5a** abläuft.
- [20] Die *syn*-Konfiguration des Hauptisomers von **2g** wurde durch Kern-Overhauser-Effekt(NOE)-Experimente bestimmt.
- [21] a) J. F. King, T. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5684; b) W. E. Truce, R. W. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3599.
- [22] Die Reaktionen wurden bevorzugt bei  $-15^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, da bei den Temperaturen, die zu den besten e.r.-Werten führten, die Ausbeuten signifikant niedriger waren.
- [23] Erhöhen der Aldehydmenge hatte keinen maßgeblichen Einfluss auf die Enantioselektivität.
- [24] Gemäß Berichten über die Hydrolyse von  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -lactonen (H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1181) oder  $\beta$ -Trichlormethylcarbinolen (B. Jiang, Y.-G. Si, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 669) unterliegt das Hydroxystereozentrum einer Inversion, da das intermedial gebildete Dichlorepoxyd über eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution geöffnet wird.
- [25] R. J. Butlin, T. Nowak, J. N. Burrows, M. H. Block, WO 9962506, **1999**.
- [26] A. Alanine, B. Büttelmann, M.-P. Heitz Neidhart, G. Jäschke, E. Pinnard, R. Wyler, WO 20010181303, **2001**.
- [27] K. Kubo, Y. Imaeda, WO 2005113504, **2005**.
- [28] Selektive partielle  $\text{CCl}_3$ -Reduktionen: C. E. Song, J. K. Lee, S. H. Lee, S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1063.