

Fortschritte bei enantioselektiven Fluorierungsreaktionen: von chiralen N-Fluorammonium-Salzen und Übergangsmetallkatalysatoren**

Kilian Muñiz*

In der immer größer werdenden Gruppe enantiomerenreiner Verbindungen erfahren chirale fluorierte Moleküle aufgrund der einzigartigen Eigenschaften der C-F-Bindung starke Beachtung. Das steigende Interesse an der fluororganischen Chemie ist besonders bei pharmazeutisch und biologisch interessanten Fragestellungen unübersehbar.^[1] Unter allen Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner Fluorverbindungen ist der gezielte Aufbau von stereogenen Zentren, die selbst einen Fluor-substituenten aufweisen, immer noch eine Herausforderung. Generell sind solche Verbindungen auf zwei Wegen herstellbar:

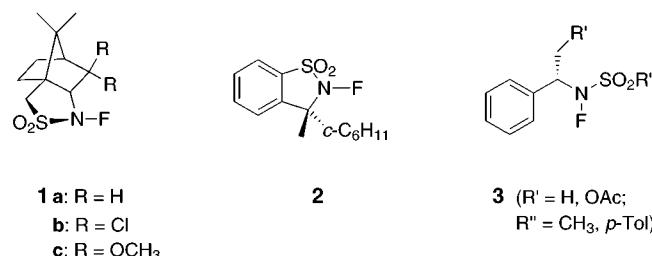
- 1) durch nucleophile Substitutionen mit Fluorid
- 2) durch elektrophile Addition eines Fluorkations an aktivierte oder maskierte Carbanionen

Erste Ansätze zur enantioselektiven nucleophilen Fluorierung gehen auf Hann und Sampson zurück.^[2] In einer Reaktionssequenz aus Dehydroxylierung und Fluorierung, bei der in Erwartung einer kinetischen Racematspaltung ein racemischer α -Trimethylsiloxyester mit 0.5 Äquivalenten eines von Prolin abgeleiteten enantiomerenreinen Aminoschweif trifluorids umgesetzt wurde, entstand das fluorierte Produkt jedoch nur mit einem geringen Enantiomerenüberschuss.

Die nachfolgenden Strategien zum Aufbau fluorierter stereogener Zentren beruhen ausschließlich auf Substitutionsreaktionen unter Verwendung von elektrophilen Fluorquellen.^[3] Dies führte zur Entwicklung einer ganzen Reihe geeigneter N-F-Fluorierungsmittel^[4] und zu ihrem Einsatz in diastereoselektiven Fluorierungsreaktionen, die durch effiziente Substratkontrolle und hohe Diastereoselektivitäten gekennzeichnet sind.^[5a] Wichtige Beiträge auf diesem Gebiet stammen von den Arbeitsgruppen von Davies,^[5b-d] Enders,^[5e]

Taylor^[3] und Liotta.^[5f] Etwa zeitgleich wurden die ersten chiralen nichtracemischen N-Fluorverbindungen für die direkte enantioselektive Fluorierung von C-H-aciden Verbindungen entwickelt.

Die ersten stereoselektiven Methoden zur reagenskontrollierten Fluorierung von Differding und Lang beruhten auf der Verwendung des chiralen N-Fluorsultams **1a**^[6] und wurden um die modifizierten Analoga **1b,c**^[7] wie auch um verwandte Verbindungen **2**^[8] und **3**^[9] ergänzt. Alle diese Reagentien

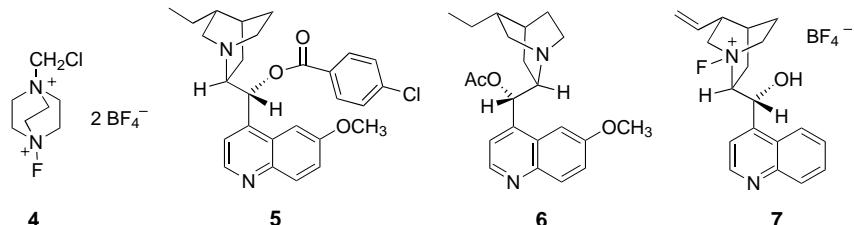


weisen eine Sulfonamideinheit auf, die für die Aktivierung der N-F-Bindung erforderlich ist. Als Substrate dienen in situ erzeugte Metallenolate, wobei Enantiomerenüberschüsse von bis zu 80% erzielt werden. Der Nachteil dieser Reagentien liegt allerdings in ihrer oftmals mehrstufigen Synthese unter Verwendung von nicht ungefährlichen Fluorierungsquellen wie FCIO_3 oder F_2 selbst.

Kürzlich sind nun zwei Arbeiten erschienen, die Synthese und Anwendung von enantiomerenreinen N-Fluorammonium-Salzen von Cinchonaalkaloiden beschrieben. Ausgehend jeweils von den neutralen Verbindungen **5** und **6** verwendeten Takeuchi et al. ein elegantes Verfahren^[10] zur In-situ-Synthese der aktiven Fluorierungsspezies unter Einsatz von Selectfluor **4** (Selectfluor ist 1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanbis(tetrafluoroborat)^[11] und ist auch unter der Ab-

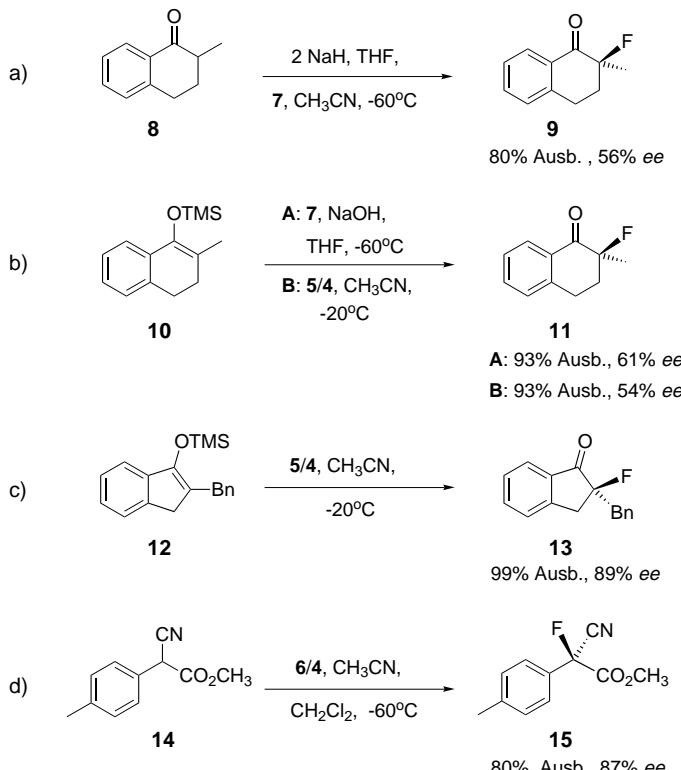
[*] Dr. K. Muñiz
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
Fax: (+49) 228-73-5813
E-mail: kilian.muniz@uni-bonn.de

[**] K.M. dankt Prof. Dr. K. H. Dötz für großzügige Unterstützung und dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Liebig-Stipendium.



kürzung F-TEDA bekannt). Unabhängig davon beschrieben Cahard et al. Synthese und Isolierung einiger Ammoniumsalze von Cinchonaalkaloiden wie **7**.^[12, 13]

7 konnte unter Verwendung der üblichen Methode einer In-situ-Bildung des Metallenolats erfolgreich zur enantioselektiven Fluorierung von α -Methyltetralon **8** herangezogen werden (Schema 1a). Zwei Äquivalente an Base wurden



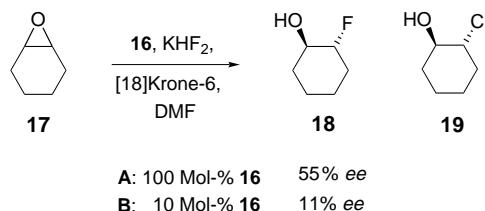
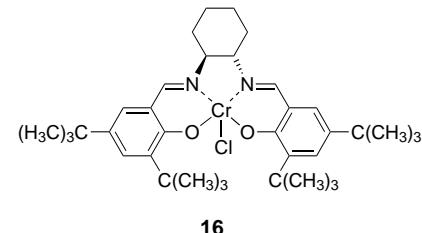
Schema 1. Ausgewählte Beispiele für die enantioselektive Fluorierung mit chiralen quartären N-F-Ammoniumsalzen. TMS = Trimethylsilyl, Bn = Benzyl.

eingesetzt, um die konkurrierende Enolprotonierung durch die acide Hydroxyfunktion in **7** zu unterbinden. Im Unterschied zu Reaktionen mit den unreaktiven neutralen Reagentien **1–3** konnte sowohl mit isoliertem **7** als auch mit einer Kombination aus **4** und **5** der Silylenether **10** fluoriert werden (Schema 1b). Dies verdeutlicht, dass der kationische Charakter dieser neuen Reagentien eine höhere Fluorierungsaktivität mit sich bringt. Da jedoch in diesen Reaktionen sowohl die Geschwindigkeit wie auch die Enantioselektivität temperaturabhängig zu sein scheinen, ist ein eindeutiger Vergleich der beiden Fluorierungssysteme nicht möglich. Für die Fluorierung der analogen Substrate mit einem Fünfring wie **12** schließlich fanden Takeuchi et al. unter beibehaltenen Reaktionsbedingungen einen im Vergleich zu **11** erhöhten *ee* (Schema 1c).^[10, 11] Auch β -Ketoester (bis zu 80% *ee*) und acyclische α -Cyanester wie **14** (Schema 1d) wurden als Ausgangsverbindungen verwendet. Um hohe Enantiomerenüberschüsse bei der Umsetzung von **14** zu erzielen, war vor der eigentlichen Fluorierung die Bildung des Ammoniumsalzes aus **6** und **4** notwendig.

Offensichtlich erlaubt der Wechsel von neutralen N-F- zu quartären N-F-Verbindungen nicht nur eine Erhöhung der

Reaktivität, sondern ermöglicht auch einen einfachen Zugang zu den chiralen Fluorierungsreagentien, da deren Ausgangsverbindungen (Selectfluor und Cinchonaalkaloide) kommerziell erhältlich sind. Dennoch wird von einem ökonomischen Gesichtspunkt aus eine katalytische Variante zu bevorzugen sein. Erste ^{19}F -NMR-Experimente haben gezeigt, dass die F⁺-Übertragung von Selectfluor auf das Cinchonaalkaloid allem Anschein nach schnell und irreversibel verläuft,^[10, 13] was die Entwicklung einer katalytischen Variante aussichtsreich erscheinen lässt.^[14]

Verwunderlich ist, dass lange Zeit keine chiralen nicht-racemischen Metallkomplexe in stereoselektiven Fluorierungsverfahren eingesetzt wurden, da ein solches Vorgehen aufgrund der vielen bekannten erfolgreichen metallvermittelten und -katalysierten Prozesse^[15] äußerst attraktiv erscheinen muss. Bruns und Haufe haben nun erste Beispiele für eine Übergangsmetall-vermittelte asymmetrische Ringöffnungsreaktion (ARO) von racemischen und *meso*-Epoxiden mit F[−] beschrieben.^[16] Anfängliche Versuche mit Eu^{III}-Komplexen ergaben lediglich geringe Enantioselektivitäten. Die Ringöffnung von **17** mit Kaliumhydrogendifluorid in Gegenwart von [18]Krone-6 und einer stöchiometrischen Menge des chiralen Chrom-Salen-Komplexes **16**^[17a] führte zu den beiden Produkten **18** und **19** in einem Verhältnis von 89:11 und einer Gesamtausbeute von 92%, wobei **18** mit 55% *ee* gebildet wurde. Bei Reduzierung von **16** auf eine katalytische Menge von 10 Mol-% konnte zwar die Ausbeute von **18** erhöht werden, der Enantiomerenüberschuss sank jedoch auf 11% (Schema 2).

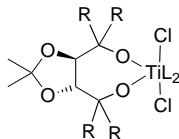


Schema 2. Erste enantioselektive nucleophile Epoxidöffnung mit der enantiomerenreinen Lewis-Säure **16**.

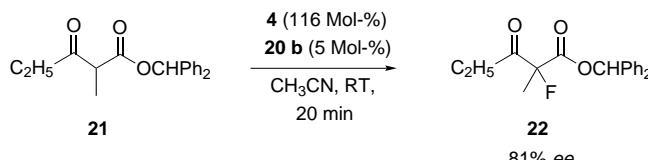
Bemerkenswert ist der geringe Anteil an einer chloridvermittelten Ringöffnung bei der stöchiometrischen Reaktion. In einer vergleichbaren stöchiometrischen ARO von **17** mit **16** und TMSN₃, fand Jacobsen vollständigen Cl-Einbau in das Produkt,^[17a] was darauf hinweist, dass vor der Ringöffnung kein Gegenionenaustausch am Metallzentrum stattfindet. Im vorliegenden Fall, in dem Cl[−] eine bedeutend höhere Nucleophilie aufweist als F[−], sollte eine analoge Produktver-

teilung resultieren. Da dies nicht der Fall ist, fungiert der Cr-Komplex wahrscheinlich als konventionelle Lewis-Säure, die das Epoxid für die ARO durch das F^- aktiviert. Der auf Öffnung durch konkurrierendes Cl^- zurückzuführende Produktanteil sollte von unter den Reaktionsbedingungen dissoziertem, frei vorliegendem Cl^- herrühren. Man darf davon ausgehen, dass diese Katalyse nicht über den kooperativen Mechanismus^[17a,b] verläuft, der sich in den vergleichbaren AROs, wie sie von Jacobsen et al. beschrieben wurden, als so erfolgreich erwiesen hat.^[17c] Darüber hinaus deutet der drastische Rückgang der Enantioselektivität in der katalytischen Reaktion darauf hin, dass die verwendete Fluoridquelle nicht in der Lage ist, eine schnelle Freisetzung des Katalysators nach erfolgter ARO zu garantieren. Dadurch steigt der Anteil an unkatalysierter unselektiver Ringöffnung. Abschließenden Erklärungen werden weitere detaillierte mechanistische Untersuchungen vorangehen müssen.^[18]

Der erste Durchbruch hinsichtlich einer Übergangsmetall-katalysierten Fluorierung ist kürzlich von Hintermann und Togni erzielt worden.^[19] Monosubstituierte β -Ketoester wie **21** wurden als Substrate eingesetzt, und als Katalysatorwirkungsweise wurde eine Lewis-Säure-Aktivierung erwogen, wobei von einer Beschleunigung der Enolisierungsreaktion durch katalytische Mengen an Übergangsmetall ausgegangen wurde. In einem Screeningverfahren wurden Ti-Komplexe als geeignete Katalysatoren ermittelt. Die TADDOL-modifizierten^[20] Ti-Komplexe **20a** und **20b** erwiesen sich hinsichtlich der asymmetrischen Induktion als die erfolgreichsten. Hintermann und Togni gelang die Isolierung dieser chiralen Ti-Komplexe,^[19] was unabdingbar war, um die Reproduzierbarkeit der Ausbeute und Enantioselektivität zu gewährleisten. In Gegenwart von 5 Mol-% Katalysator und einem geringen Überschuss des Fluorierungsreagens **7** gelang die Bildung der fluorierten Produkte **22** in Acetonitril und bei Raumtemperatur (Schema 3). Nicht unerwartet ergab der sterisch anspruchsvollere Komplex **20b** hierbei die höheren Enantiomerenüberschüsse als **20a** (62–90% bzw. 28–59% ee). Außerdem ist **20b** zugleich der reaktivere Katalysator: So beträgt z. B. die Reaktionszeit für die Umsetzung von **21** in Gegenwart von **20b** lediglich 20 min, während mit **20a** 2 h benötigt werden!



20 a: R = Ph, $L_2 = (\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$
b: R = 1-Nph, $L_2 = 2\text{NCC}_3$



Schema 3. Erste enantioselektive elektrophile Fluorierung, die durch die enantiomerenreinen Ti-TADDOLat-Komplexe **20a,b** katalysiert wurde. Die absolute Konfiguration des Produkts ist nicht bekannt.

Es wird davon ausgegangen, dass dieser Reaktion ein neuartiger Mechanismus zugrunde liegt. Im Unterschied zu klassischen Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen dient der Metall-Komplex nicht zur Aktivierung der Carbonylfunktion,^[21] sondern ermöglicht eine erhöhte Enolisierung des Substrats, die für die Reaktion mit dem Fluorierungsreagens nötig ist.^[22]

Hinsichtlich der erzielten Enantioselektivitäten kann diese neue katalytische Fluorierung ohne weiteres mit den Ergebnissen der stöchiometrischen Reaktionen mit chiralen N-F-Reagentien konkurrieren. Die Tatsache, dass sowohl die TADDOL-Liganden als auch die Fluorquelle Selectfluor kommerziell erhältlich sind, macht dieses Verfahren zu dem geeignetesten, das gegenwärtig zur Verfügung steht. Da die einsetzbaren Edukte bislang auf β -Ketoester beschränkt sind, wird es interessant sein zu sehen, ob die Anwendung auf weitere Substratklassen erweitert werden kann: Unzweifelhaft stellt in diesem Zusammenhang die enantioselektive Synthese von nichtquartären stereogenen Zentren eine große Herausforderung dar. Zukünftige Arbeiten könnten auch darauf abzielen, die beiden neuartigen Fluorierungsverfahren zu kombinieren. Insbesondere was die Reaktionsgeschwindigkeit betrifft, könnte der gemeinsame Einsatz von (achiralen) Übergangsmetallkatalysatoren und substöchiometrischen Mengen an Cinchonaalkaloiden zur Entwicklung von komplementären Katalysatorsystemen führen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Entwicklung neuer enantioselektiver Fluorierungsmethoden unter Verwendung von chiralen N-Fluorammoniumsalzen oder Übergangsmetallkatalysatoren einen Zugang zu chiralen Fluorverbindungen ermöglicht. Obwohl der Mechanismus dieser Reaktionen noch nicht vollständig geklärt ist, deutet vieles darauf hin, dass die Entwicklung weiterer interessanter asymmetrischer (katalytischer) Fluorierungen lediglich eine Frage der Zeit ist.^[23]

- [1] a) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, New York, **1999**; b) „Asymmetric Fluoroorganic Chemistry, Applications, and Future Directions“: P. V. Ramachandran, *ACS Symp. Ser.* **2000**, 746.
- [2] G. L. Hann, P. Sampson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1650–1651.
- [3] S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12431–12477.
- [4] G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1737–1755.
- [5] a) F. A. Davies, P. V. N. Kasu, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, 31, 125–143; siehe auch: b) F. A. Davies, P. V. N. Kasu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6135–6138; c) F. A. Davies, W. Han, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1153–1156; d) F. A. Davies, R. E. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 955–960; e) D. Enders, M. Potthoff, G. Raabe, J. Rumsink, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2454–2456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2362–2364; f) J. J. McAtee, R. F. Schinazi, D. C. Liotta, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2161–2167.
- [6] E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6087–6090.
- [7] a) F. A. Davies, P. Zhou, C. K. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3971–3974; b) F. A. Davies, P. Zhou, C. K. Murphy, G. Sundarababu, H. Qi, W. Han, R. M. Przeslawski, B.-C. Chen, P. J. Caroll, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2273–2280; c) F. A. Davies, P. Zhou, C. K. Murphy, G. Sundarababu, H. Qi, W. Han, R. M. Przeslawski, B.-C. Chen, P. J. Caroll, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9604.
- [8] Y. Takeuchi, T. Suzuki, A. Satoh, T. Shiragami, N. Shibata, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5708–5711.

- [9] a) Y. Takeuchi, A. Satoh, T. Suzuki, A. Kameda, M. Dohrin, T. Satoh, T. Koizumi, K. L. Kirk, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1085–1088; b) siehe auch: Z. Liu, N. Shibata, Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7583–7587, zit. Lit.
- [10] N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728–10729.
- [11] R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1–17.
- [12] D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699–3701.
- [13] Für die erstmalige Isolierung eines Fluorammoniumsalzes von Chinuclidin: M. Abdul-Ghani, R. E. Banks, M. K. Besheesh, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *73*, 255–257.
- [14] Lectka et al. haben kürzlich eine beeindruckende asymmetrische α -Chlorierung (bis zu 99% ee) beschrieben, wobei der stereoselektive Schritt in Gegenwart lediglich einer katalytischen Menge an Cinchonaalkaloiden verläuft: H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1531–1532.
- [15] a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **2000**; d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [16] S. Bruns, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 247–254.
- [17] a) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431; b) R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780–10781; c) Epoxidringöffnungen mit anderen Halogenide gelingen ebenfalls nur mit geringen Enantioselektivitäten (Lit. [17a]).
- [18] a) Die Bildung von konkurrierenden Nucleophilen könnte durch Einsatz fluorierter chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren vermieden werden; b) B. L. Pagenkopf, E. N. Carreira, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3437–3442.
- [19] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530–4533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359–4362.
- [20] TADDOL ist die Bezeichnung für 2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol-Verbindungen.
- [21] a) S. Shambayati, S. L. Schreiber, J. A. Ragau, R. F. Standaert in *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: T. Lindberg), Academic Press, San Diego, **1991**, S. 417–461; b) *Lewis Acids in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [22] Analoge Chlorierungen und Bromierungen sind ebenfalls beschrieben worden: L. Hintermann, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2425–2435.
- [23] Für eine komplementäre Sequenz mittels enantioselektiver Enolisierung durch eine chirale Amidbase und nachfolgende Fluorierung mit achiralem **4**: A. Armstrong, B. R. Hayter, *Chem. Commun.* **1998**, 621–622.

Vielseitige Skorpionate – neue Möglichkeiten in der Koordinationschemie der Polypyrazolylborat-Liganden

Frank T. Edelmann*

Zu den Arbeitspferden in der Komplexchemie gehören seit über 30 Jahren die Polypyrazolylborat-Liganden (Skorpionate).^[1] Untrennbar mit dem Namen Trofimenko verbunden, gehören diese Anionen zu den am häufigsten verwendeten Komplexliganden.^[2, 3] Dies gilt sowohl für verschiedene Hauptgruppenelemente, als auch für zahlreiche Übergangsmetalle sowie Lanthanoide und Actinoide. Geschätzt wird an diesen Liganden ihre Zuverlässigkeit und Berechenbarkeit als Zuschauerliganden („spectator ligands“), die üblicherweise nicht in das Reaktionsgeschehen am Metallzentrum eingreifen. Tris(pyrazolyl)borate (Tp) koordinieren in der Regel dreizähnig über drei Stickstoffatome der Pyrazolringe (κ^3N,N',N'') und schirmen so das Metallzentrum sterisch effizient ab.^[3, 4] Dies lässt sich durch geeignete Substituenten (z.B. Me, CF₃, tBu, Ph) insbesondere in 3-Position der Pyrazolylringe weitgehend variieren. Kegelwinkel von weit über 180° können mit solchen raumerfüllenden Skorpionatliganden erzielt werden, was beispielsweise für die Realisierung ungewöhnlicher Bindungsverhältnisse genutzt wurde (z.B. monomere Zinkhydroxide).^[3] Neben der sehr häufigen

κ^3N,N',N'' -Koordination gibt es noch die dreizähnige κ^3N,N,B -H^{-[5]} und die zweizähnige κ^2N,N' -Variante.^[6] Höhere Haptizitäten konnten bisher nur erzielt werden, wenn die 3-Substituenten an den Pyrazolringen zusätzliche Donoratome enthielten. So ist der Ligand Tp^{Py} mit seinen drei Pyridylsubstituenten potentiell sechszählig.^[7] Aufgrund der identischen Ladung, der facialen Koordination und der Tatsache, dass beide formal als Sechselektronendonoren fungieren können, werden die Tp-Anionen oft mit den Cyclopentadienyl-Liganden verglichen.^[3]

Mehrere Arbeiten in jüngster Zeit haben gezeigt, dass Tris(pyrazolyl)borat-Liganden über weitaus vielfältigere Koordinationsmöglichkeiten verfügen, als bislang bekannt war. Neben neuen Erkenntnissen zu den elektronischen Eigenschaften der Skorpionate wurden bislang unbekannte Koordinationsweisen und Reaktionsmuster entdeckt. Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Synthese neuartiger Ligandentypen.

1. Elektronische Effekte

Hinsichtlich seiner Raumerfüllung gilt das Hydrotris(3,5-dimethylpyrazolyl)borat-Anion (Tp^{Me₂})⁻ als sterisches Äquivalent zum Pentamethylcyclopentadienyl(Cp^{*})-Liganden.^[3d] Widersprüchliche Angaben finden sich dagegen in der

[*] Prof. F. T. Edelmann
Chemisches Institut der Otto-von-Guericke-Universität
Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg (Deutschland)
Fax: (+49)391-6712933
E-mail: frank.edelmann@vst.uni-magdeburg.de