

- Mesoporous Mater.* **1999**, *27*, 131–149; g) A. Sayari, P. Liu, *Microporous Mater.* **1997**, *12*, 149–177; h) N. K. Raman, M. T. Anderson, C. J. Brinker, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1682–1701; i) H. L. Frisch, J. E. Mark, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1735–1738.
- [3] a) S. A. Schunk, F. Schüth in *Molecular Sieves, Vol. 1* (Hrsg.: H. G. Karge, J. Weitkamp), Springer, Heidelberg, **1998**, S. 229–263; b) A. K. Cheetham, G. Ferey, T. Loiseau, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3466–3492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3269–3292.
- [4] a) W. Schnick, J. Lücke, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 208–209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 213–215; b) W. Schnick, J. Lücke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1994**, *620*, 2014–2019; c) W. Schnick, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1994**, *84*, 2221–2228; d) W. Schnick, N. Stock, J. Lücke, M. Volkmann, M. Jansen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, *621*, 987–992; e) J. Weitkamp, S. Ernst, F. Cubero, F. Wester, W. Schnick, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 247–248; f) N. Stock, E. Irran, W. Schnick, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1822–1828.
- [5] a) F. L. Riley, *J. Am. Ceram. Soc.* **2000**, *83*, 245–265; b) C. Haluschka, H. J. Kleebe, R. Franke, R. Riedel, *J. Eur. Ceram. Soc.* **2000**, *20*, 1355–1364; c) A. O. Gabriel, R. Riedel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 371–373; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 384–386; d) A. O. Gabriel, R. Riedel, S. Storck, W. F. Maier, *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, *11*, 833–841.
- [6] a) J. S. Bradley, O. Vollmer, R. Rovai, U. Specht, F. Lefebvre, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 938–942; b) J. S. Bradley, O. Vollmer, R. Rovai, F. Lefebvre, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **1999**, *549*, 33–44; c) O. Vollmer, F. Lefebvre, J. S. Bradley, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *146*, 87–96; d) J. P. Dismukes, J. W. Johnson, J. S. Bradley, J. M. Millar, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 699–706.
- [7] S. Kaskel, D. Farrusseng, K. Schlichte, *Chem. Commun.* **2000**, 2481–2482.
- [8] R. Rovai, C. W. Lehmann, J. S. Bradley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2073–2076; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2036–2038.
- [9] a) C. Lastoskie, K. E. Gubbins, N. Quirke, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4786–4796; b) A. Saito, H. C. Foley, *Microporous Mater.* **1995**, *3*, 531–542.
- [10] a) E. A. Leone, S. Curran, M. E. Kotun, G. Carrasquillo, R. van Weeren, S. C. Danforth, *J. Am. Ceram. Soc.* **1996**, *79*, 513–517; b) H. Fujimori, N. Sato, K. Ioku, S. Goto, T. Yamada, *J. Am. Ceram. Soc.* **2000**, *83*, 2251–2254.
- [11] S. Kaskel, K. Schlichte, *J. Catal.* **2001**, *201*, 270–274.
- [12] a) G. Suzukamo, M. Fukao, T. Hibi, K. Tanaka, M. Minobe, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *108*, 649–656; b) H. Gorzawski, W. F. Hoelderich, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *144*, 181–187.
- [13] L. R. M. Martens, P. J. Grobet, P. A. Jacobs, *Nature* **1985**, *315*, 568–570.
- [14] DFT, Version 1.05, Micromeritics, Georgia. Schlitzporenmodell mit Stickstoff auf Kohlenstoff bei 77 K.

Elektrophile Fluorierung mit Cinchonaalkaloiden: hoch enantioselektive Synthese von α -Fluor- α -phenylglycin-Derivaten**

Barbara Mohar, Jérôme Baudoux, Jean-Christophe Plaquevent und Dominique Cahard*

Die Entdeckung effizienter Methoden zur asymmetrischen Fluorierung ist eine der faszinierendsten Aspekte der modernen Organofluorchemie.^[1] Tatsächlich sind Moleküle mit einem fluorierten stereogenen Kohlenstoffatom von großem Interesse in der biochemischen und medizinischen Forschung. Von speziellem Interesse sind hierbei fluorierte Aminosäuren für das Design neuer fluorhaltiger Peptide mit aufgrund von H···F-Bindungen ungewöhnlichen Faltstrukturen, welche interessante biologische Eigenschaften aufweisen.^[2] Allerdings wurde bis heute keine enantioselektive Synthese von α -Fluor- α -aminosäuren veröffentlicht.^[3]

Wir haben vor kurzem eine fundamental neue Klasse von enantioselektiven elektrophilen Fluorierungsreagentien (im Folgenden mit $[N\text{-F}]^+$ bezeichnet) entwickelt, welche sich von Cinchonaalkaloiden ableiten.^[4] Unabhängig davon haben Shibata und Mitarbeiter über einen konzeptionell ähnlichen Zugang berichtet,^[5] bei dem das chirale Fluorierungsreagens nicht isoliert, sondern *in situ* gebildet wird. Während die Möglichkeit des enantioselektiven F^+ -Transfers bereits demonstriert wurde, müssen nun weitere Studien unternommen werden, um noch höhere Enantioselektivitäten zu erreichen. Typische Substrate beider Studien umfassen Ketone und β -Ketoester aufgrund der einfachen Enolatbildung. Hier berichten wir über die erste enantioselektive α -Fluorierung von α -Aminosäure-Derivaten. Wir haben den Zusammenhang zwischen Struktur und Enantioselektivität der $[N\text{-F}]^+$ -Cinchonaalkaloid-Derivate ausgiebig untersucht und entdeckt, dass einige davon sehr hohe Enantioselektivitäten geben. Hohe Enantiomerenüberschüsse bis zu 94 % wurden erreicht, welche alle bisherigen Werte übertreffen und belegen, dass die mit Cinchonaalkaloiden durchgeführte elektrophile Fluorierung eine leistungsstarke Methode zum Aufbau fluorierter chiraler Zentren ist.

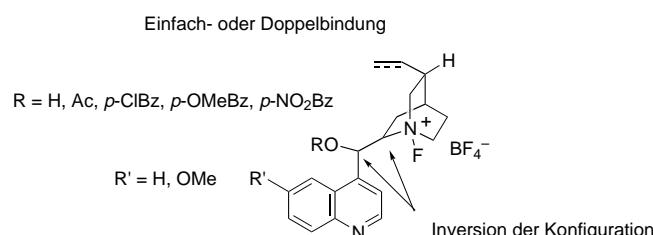
Unser erfolgreicher Zugang zur asymmetrischen elektrophilen Fluorierung basierte auf der Reaktion des vorgebildeten Esterenolats oder Nitranions mit modifizierten *N*-Fluor-Cinchonaalkaloiden. In ersten Experimenten untersuchten wir das Potential der ersten Generation von $[N\text{-F}]^+$ -Reagentien, welche den vier natürlich vorkommenden Cin-

[*] Dr. D. Cahard, B. Mohar, J. Baudoux, J.-C. Plaquevent
Université de Rouen
UMR 6014 de l'IRCOF
76821 Mont Saint Aignan Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 2-35-52-29-71
E-mail: dominique.cahard@univ-rouen.fr

[**] Diese Arbeit wurde von Rhodia Organique Fine, Frankreich, unterstützt. Wir danken C. Audouard, Dr. N. Roques und Dr. J. M. Paris für hilfreiche Diskussionen und U. Schneider für die Übersetzung ins Deutsche.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

chonaalkaloiden entsprechend ungeschützte Hydroxyfunktionen haben. Mit diesen Reagentien wurden lediglich schwach bis mittelmäßig enantioselektive Fluorierungen erreicht (7–48 % ee). Wir interessierten uns danach für den Zusammenhang zwischen Struktur und Enantioselektivität bezüglich verschiedener Partien der *N*-Fluor-Cinchonaalkaloide, um die Enantioselektivitäten zu verbessern und die für die Enantioselektivität ausschlaggebenden Faktoren zu definieren (Schema 1).



Schema 1. Zur Beziehung zwischen Struktur und Enantioselektivität bei $[N\text{-F}]^+$ -Cinchonaalkaloiden.

Eine neue Reihe von $[N\text{-F}]^+$ -Reagentien ist durch Schützen der Hydroxyfunktion des Alkaloids durch Versterung^[6] und anschließende Transfer-Fluorierung mit Selectfluor (1-(Chlor-methyl)-4-fluor-1,4-diazeniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluoroborat)) zugänglich (Tabelle 1). Anders als bei der Synthese chiraler, ungeladener $N\text{-F}$ -Reagentien^[7] kommt unsere sehr effiziente Synthese ohne gefährliche Fluorquellen aus.

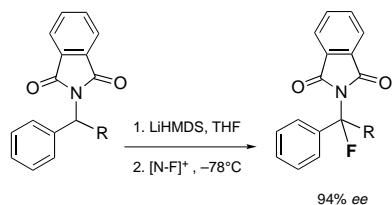
Tabelle 1. Synthese der $[N\text{-F}]^+$ -Reagentien. $R' = \text{H, OMe}$; $R = \text{Me, } p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-OMeC}_6\text{H}_4, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$.

$[N\text{-F}]^+$ -Reagens ^[a,b]	Ausb. [%]		$\delta(^{19}\text{F})^{[c]}$	
	Veresterung	Transfer-Fluorierung	N-F	BF ₄
F-AcCD-BF ₄	90	95	43.8	–150.4
F-AcCN-BF ₄	98	75	37.3	–150.4
F-AcQD-BF ₄	96	98	35.7	–149.8
F-AcQN-BF ₄	99	96	44.7	–149.8
F-AcDHQD-BF ₄	83	83	40.1	–149.6
F-pClBzCD-BF ₄	92	90	44.0	–149.7
F-pClBzCN-BF ₄	99	87	38.4	–149.7
F-pClBzQD-BF ₄	93	89	39.1	–149.7
F-pClBzQN-BF ₄	99	97	44.6	–149.7
F-pClBzDHQD-BF ₄	80	82	39.5	–149.7
F-pClBzDHQN-BF ₄	— ^[d]	85	45.1	–149.7
F-pMeOBzQN-BF ₄	95	98	44.4	–149.6
F-pNO ₂ BzQN-BF ₄	81	91	44.5	–149.6

[a] Die Abkürzungen für die $[N\text{-F}]^+$ -Reagentien wurden in Analogie zu F-TEDA-BF₄ für Selectfluor gewählt. So steht F-pClBzDHQD-BF₄ für *O*(9)-(p-Chlorbenzoyl)-*N*-fluoridihydrochinidinium-tetrafluoroborat. [b] CD = Cinchonidin, CN = Cinchonin, QD = Chinidin, QN = Chinin, DHQD = Dihydrochinidin, DHQN = Dihydrochinin. [c] In $[\text{D}_6]\text{Aceton}$, Standard CFCl_3 . [d] Kommerziell erhältlich.

Verschiedene Imid-geschützte (Phthaloyl-, Tetrachlorphthaloyl-, Succinoyl-, Dimethylmaleoyl-) Phenylglycinmethylester-, -ethyl- und -benzylester sowie Phenylglycinnitril und Phenylglycin-*N,N*-diethylamid wurden hergestellt und der Sequenz α -Deprotonierung/Fluorierung unterworfen. Unter den allgemeinen Reaktionsbedingungen gaben die aminogeschützten Phenylglycinester und Phenylglycinnitril die entsprechenden α -fluorierten Verbindungen in guten Ausbeuten, wohingegen *N,N*-Diethyl-*N*-phthaloyl-2-phenylglycinamid mit den $[N\text{-F}]^+$ -Reagentien nicht reagierte. Während die Esterfunktion des Substrats keinen nennenswerten Effekt auf die asymmetrische Induktion hatte, induzierte die Phthaloyl-amino-Schutzgruppe höhere Enantioselektivitäten verglichen mit der Succinoyl- und der Dimethylmaleoylgruppe. Für die nachfolgenden Studien beschränkten wir unsere Arbeit auf *N*-Phthaloyl- α -aminophenylglycinethylester und Phenylglycinnitril (Tabelle 2).

Tabelle 2. Ausgewählte Resultate der enantioselektiven elektrophilen Fluorierung von *N*-Phthaloylphenylglycin-Derivaten unter Verwendung verschiedener $[N\text{-F}]^+$ -Cinchonaalkaloide.



$[N\text{-F}]^+$	R = CO ₂ Et		R = CN	
	ee [%] ^[a]	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[a]	Ausb. [%] ^[b]
F-CD-BF ₄	8	65	36	48
F-AcCD-BF ₄	42	87	52	91
F-AcQN-BF ₄	76	79	80	88
F-pClBzQN-BF ₄	68	73	91	70
F-pClBzDHQN-BF ₄	76	86	92	65
F-pMeOBzQN-BF ₄	66	64	94	56
F-pNO ₂ BzQN-BF ₄	60	60	90	58
F-CN-BF ₄	26	62	48	68
F-pClBzCN-BF ₄	28	67	66	70
F-AcDHQD-BF ₄	50	60	75	72
F-pClBzDHQD-BF ₄	38	65	82	64

[a] Bestimmt per HPLC unter Verwendung einer Chiralcel-OD-Säule.

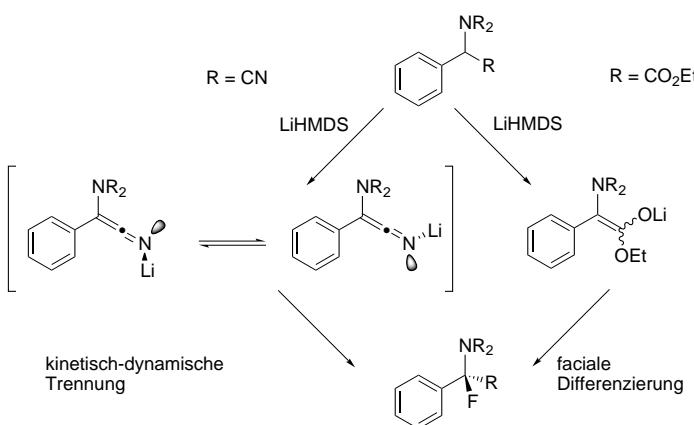
[b] Isoliertes, chromatographisch reines Material.

Unter den gewöhnlichen Fluorierungsbedingungen lagen die per HPLC bestimmten Enantiomerenüberschüsse mit *N*-Phthaloylphenylglycinnitril deutlich höher als die mit *N*-Phthaloylphenylglycinethylester erzielten. [CD-F]⁺- und [QN-F]⁺-Fluorierungsreagentien (Abkürzungen siehe Legende zu Tabelle 2) zeigten systematisch bessere Enantioselektivitäten als die entsprechenden Pseudoenantiomere [CN-F]⁺ bzw. [QD-F]⁺, welche die fluorierte Verbindung mit entgegengesetzter Konfiguration lieferten, was durch HPLC-Analysen bestätigt wurde. Die zudem höhere Enantioselektivität von [QN-F]⁺ verglichen mit der von [CD-F]⁺ und von [QD-F]⁺ verglichen mit der von [CN-F]⁺ legen eine Beteiligung des Methoxysubstituents der Chinolineinheit an der Stereoselektion nahe.

Wir haben gezeigt, dass die geschützte Hydroxygruppe des $[N\text{-F}]^+$ -Reagens entscheidend war, um hohe Enantioselek-

tivitäten zu erreichen. Bei den Estern war die Enantioselektivität im Fall der Acetyschutzgruppe höher als mit Benzoylschutzgruppen. Dagegen lag bei den Nitrilen die Enantioselektivität mit der Benzoylschutzgruppe höher als mit der Acetylgruppe. Es gab keine entscheidende Verbesserung der Enantioselektivität durch Variation der Natur des *para*-Substituenten der Benzoylschutzgruppe. Das beste Resultat wurde mit *O*-(*p*-Methoxybenzoyl)-*N*-fluorochininium-tetrafluoroborat erzielt: Bei der Fluorierung von *N*-Phthaloylphenylglycinnitril betrug der Enantiomerenüberschuss 94 %.

Die deutlich höheren Enantiomerenüberschüsse des Nitril verglichen mit dem Ethylester-Derivat könnten mit den unterschiedlichen metallierten Zwischenstufen erklärt werden. Die Deprotonierung des Esters führt typischerweise zu einem prochiralen sp^2 -Enolat (Mischung des *Z*- und *E*-Isomers), und der asymmetrische Schritt besteht in der enantiofacialen Differenzierung. Nitrilanionen liegen dagegen möglicherweise als axial-chirale metallierte Ketenimine vor, welche auch bei niedrigen Temperaturen schnell racemisieren.^[8] In diesem Fall resultiert die enantioselektive Fluorierung aus einer kinetisch-dynamischen Trennung der beiden Enantiomere (Schema 2). Wir untersuchen momentan diese Hypothese, um Modelle zu entwickeln, welche unsere Befunde besser erklären können.



Schema 2. Postulierte Zwischenstufen in der enantioselektiven Fluorierung.

Wir haben hier die erste enantioselektive elektrophile α -Fluorierung von α -Aminosäure-Derivaten unter Verwendung von modifizierten *N*-Fluor-Cinchonaalkaloid-Reagentien beschrieben. Eine Studie des Zusammenhangs zwischen Struktur und Enantioselektivität mündete in neuartigen $[N\text{-F}]^+$ -Reagentien, welche hohe Enantiomerenüberschüsse von bis zu 94 % bei der Herstellung von α -Fluor-*N*-phthaloylphenylglycinnitril mit *O*-(*p*-Methoxybenzoyl)-*N*-fluorochininium-tetrafluoroborat erzielt.

Experimentelles

Arbeitsvorschriften und spektroskopische Daten für die $[N\text{-F}]^+$ -Reagenzien können in den Hintergrundinformationen gefunden werden.

Allgemeine Vorschrift zur enantioselektiven Fluorierung: Zu einer Lösung von *N*-Phthaloylphenylglycinethylester (0.1 mmol, 30.9 mg) wurden bei -78°C tropfenweise LiHMDS (1.06 M Lösung in THF, 1.5 Äquiv.;

HMDS = Hexamethyldisilazanid) gegeben. Nach 15 min wurde im Stickstoffgegenstrom *O*-(*p*-Chlorbenzoyl)-*N*-fluorodihydrochininium-tetrafluoroborat (0.11 mmol, 62.8 mg, 1.1 Äquiv.) in einer Portion zugegeben. Die Mischung wurde 3 h bei -78°C gerührt und dann mit H_2O hydrolysiert. Nach Zugabe von Wasser wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Für weitere Analysen wurde das Rohprodukt chromatographisch an präparativen Kieselgelplatten mit Hexan/EtOAc gereinigt, wobei der α -Fluor-*N*-phthaloylphenylglycinethylester in 86 % Ausbeute erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.31$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.10–7.90 (m, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta = 13.78, 63.20, 94.33$ (d, $J = 220$ Hz), 124.05, 125.65 (d, $J = 8$ Hz), 128.26, 129.51, 131.33, 133.00 (d, $J = 25$ Hz), 134.96, 165.39 (d, $J = 32$ Hz), 166.02 (d, $J = 2$ Hz); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz): $\delta = -128.8$; HR-MS (EI, 70 eV): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$ [M^+]: 327.0907, gef.: 327.0908; HPLC: Chiralcel-OD, Hexan/iPrOH (97/3), 1 mL min $^{-1}$, $t_1 = 23.2$ min, $t_2 = 36.0$ min (76 % ee); $[\alpha]_D^{20} = +19.0$, $[\alpha]_{578}^{20} = +20.3$ ($c = 4.0$ in CHCl_3).

Ein eingegangen am 18. Juni 2001 [Z17311]

- [1] K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1701–1704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1653–1656.
- [2] a) V. P. Kukhar in *Fluorine-Containing Amino Acids, Synthesis and Properties* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, **1995**; b) K. Uneyama in *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, **1999**.
- [3] In vorangegangenen Studien untersuchten wir die α -Fluorierung von *N*-Phthaloylphenylglycinethylester mittels Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse unter Verwendung eines achiralen Fluorierungsreagens (*N*-Fluorbenzolsulfonimid) und eines chiralen quartären Ammoniumsalzes (Coreys von Cinchonaalkaloiden abgeleitete *O*-Allyl-*N*-(9-anthracenylmethyl)ammoniumbromid-Katalysatoren). Der höchste Enantiomerenüberschuss betrug 7 % bei 60 % Ausbeute. Weitere Einzelheiten finden sich im WWW unter <http://www.mdpi.org/ecsoc-4.htm>. α -Fluorierte α -Aminosäure-Derivate wurden darüber hinaus auch ausgehend von fluorierten Bausteinen und Trennung über diastereomere Amide (E. Hayashi, H. Fukaya, T. Abe, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *52*, 133–147) oder Ester (Y. Takeuchi, M. Asahina, K. Nagata, T. Koizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2203–2207; Y. Takeuchi, M. Kamezaki, K. Kirihara, G. Haufe, K. W. Laue, N. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1062–1064) synthetisiert.
- [4] a) D. Cahard, C. Audouard, J. C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *23*, 3699–3701; b) D. Cahard, C. Audouard, J. C. Plaquevent, L. Toupet, N. Roques, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1867–1869.
- [5] a) N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728–10729; b) N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001–7009.
- [6] H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278–1291.
- [7] a) E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6087–6090; b) F. A. Davis, P. Zhou, C. K. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3971–3974; c) F. A. Davis, P. Zhou, C. K. Murphy, G. Sundarababu, H. Qi, R. M. Przeslawski, B. C. Chen, P. J. Carroll, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2273–2280; d) Y. Takeuchi, T. Suzuki, A. Satoh, T. Shiragami, N. Shibata, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5708–5711; e) Y. Takeuchi, A. Satoh, T. Suzuki, A. Kameda, M. Dohrin, T. Satoh, T. Koizumi, K. L. Kirk, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1085–1088.
- [8] a) G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 286–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277–297; b) D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2799–2800.