

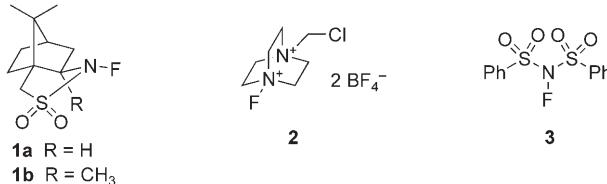
# Katalytische asymmetrische Fluorierungen

Vincent A. Brunet und David O'Hagan\*

Asymmetrische Katalyse · Elektrophile Substitutionen ·

Fluorierte Substituenten · Fluorierungen

Die C-F-Bindung hat einen bedeutenden Stellenwert in der organischen Chemie, und das Einführen von C-F-Bindungen in organische Moleküle wurde vielfach verwendet, um die Eigenschaften von Hochleistungsmaterialien zu optimieren.<sup>[1]</sup> Fluorierte organische Materialien finden z. B. Anwendungen als Flüssigkristalle in Displays<sup>[2]</sup> und zur Optimierung von Katalysatoren für asymmetrische Synthesen.<sup>[3]</sup> Ebenfalls zu erwähnen ist die wichtige Rolle strategischer Fluorierungen bei der Optimierung von Leitstrukturen in der Pharmaforschung.<sup>[4]</sup> In vielen Verbindungen, vor allem in pharmazeutischen und agrochemischen Produkten, liegt Fluor als Substituent an einem aromatischen Ring vor. Darüber hinaus hat sich die enantioselektive Einführung der C-F-Bindung an einem stereogenen Zentrum als erstrebenswert erwiesen, seit Differding und Lang<sup>[5]</sup> 1988 über die ersten asymmetrischen Fluorierungsreagentien, die *N*-Fluorcamphersultame **1a** und **1b**, berichteten (Schema 1).

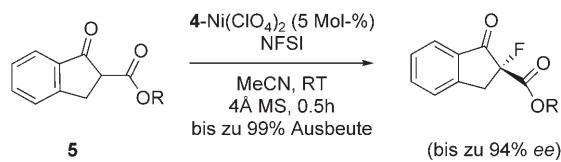
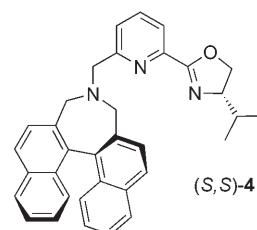


Schema 1. Elektrophile Fluorierungsreagentien.

Der Austausch von Wasserstoff durch Fluor an metabolisierbaren Kohlenstoffatomen und an enolisierbaren Zentren in Wirkstoffmolekülen hat den offensichtlichen Vorteil, die Halbwertszeit des Wirkstoffs *in vivo* zu verlängern. Es gibt eine intensive Suche nach Methoden zur hoch enantioselektiven und katalytisch effizienten Einführung der C-F-Bindung, und die jüngsten Erfolge sind in Highlights<sup>[6,7]</sup> und anderen Übersichtartikeln<sup>[8–10]</sup> dokumentiert worden. Die häufigsten Methoden zur asymmetrischen Bildung von C-F-Bindungen sind katalytische Enolat- oder  $\alpha$ -Carbonyl-Fu-

rungen von Amiden, von  $\beta$ -Cyano-,  $\beta$ -Nitro- und  $\beta$ -Ketoestern und von Malonaten. Im Jahr 2005 sorgten etliche Veröffentlichungen für Aufregung, die über die erfolgreiche asymmetrische Fluorierung von Aldehyden mit Pyrrolidin oder Imidazolidinon als Organokatalysatoren in Kombination mit einem elektrophilen Fluorierungsreagens berichteten.<sup>[11]</sup> Nach der Entdeckung der *N*-Fluorsultame **1a,b**<sup>[5]</sup> ging die Entwicklung in der asymmetrischen Fluorierung ein Jahrzehnt lang nur zögerlich voran, bevor dann in jüngster Zeit ein rasanter und eindrucksvoller Fortschritt einsetzte, vor allem durch die Einführung von Selectfluor (**2**) und *N*-Fluordibenzolsulfonimid (NFSI, **3**) als elektrophile Fluorotransferreagentien in katalytischen Prozessen. Die ersten effizienten Fluorierungen verwendeten vom Cinchona-Alkaloid abgeleitete Reagentien, die im Jahr 2000 von den Arbeitsgruppen von Cahard<sup>[12]</sup> und Shibata<sup>[13]</sup> unabhängig voneinander entdeckt wurden. Die Umsetzungen gelangen mit hohen Enantioselektivitäten (bis zu 91% ee), allerdings wurden die Reagentien in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Es wurden auch katalytische Fluorierungen mit Selectfluor oder NFSI als Transferreagentien aufgezeigt, diese waren aber nicht effizient.

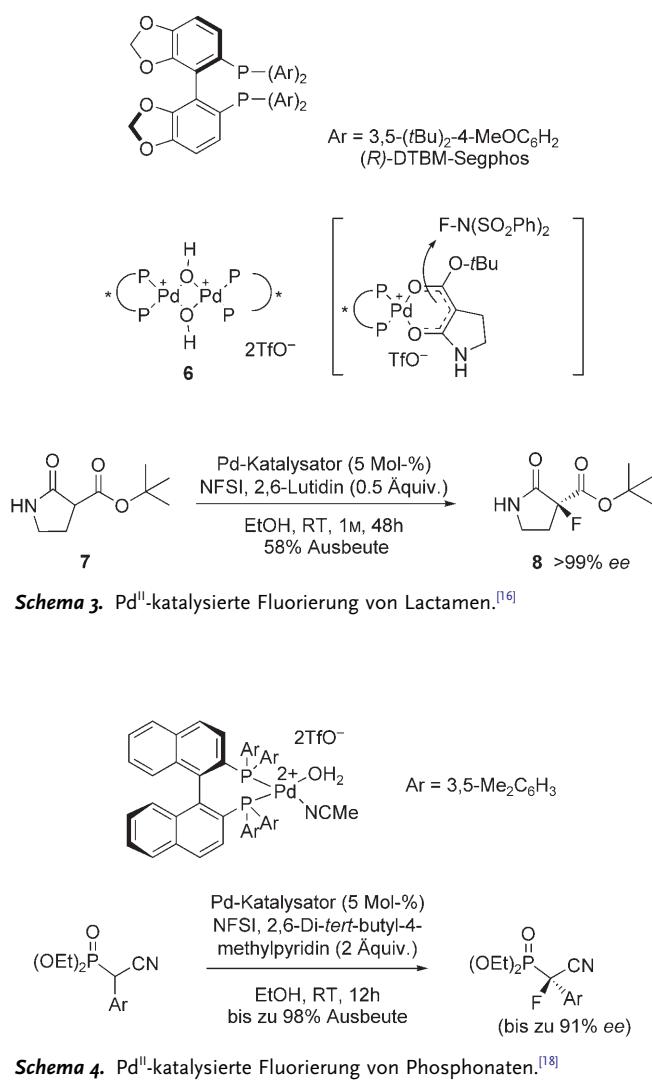
Asymmetrische Lewis-Säure-Katalysatoren gerieten ebenfalls im Jahr 2000 in den Blickpunkt der Forschung.<sup>[13]</sup> Hintermann und Togni waren die ersten, die solche Fluorierungsreaktionen aufzeigten,<sup>[14]</sup> wobei sie Taddol-Titan-Komplexe in Kombination mit Selectfluor einsetzten, um die  $\alpha$ -Fluorierung von  $\beta$ -Ketoestern zu bewirken. Dieser Ansatz



Schema 2. Asymmetrische Fluorierungen mit einem Katalysatorsystem aus dem dreizähnigen N,N,N-Liganden **4** und  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ .<sup>[15]</sup>

[\*] V. A. Brunet, Prof. D. O'Hagan

Centre for Biomolecular Sciences and  
School of Chemistry, University of St. Andrews  
North Haugh, St. Andrews, Fife KY16 9ST (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1334-463-808  
E-Mail: do1@st-andrews.ac.uk  
Homepage: <http://chemistry.st-and.ac.uk/staff/doh/group>



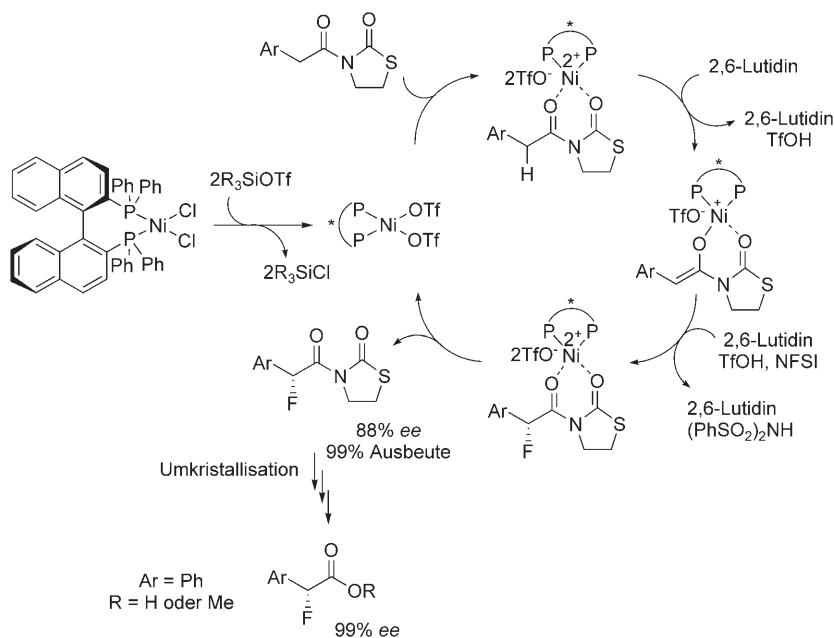
wurde inzwischen weiterentwickelt, und man entdeckte mehrere chirale Ligand-Metall-Komplexe, mit denen katalytische und hoch enantioselektive Fluorierungen ausgeführt werden können. Dieses Highlight fasst die Fortschritte aus dem ersten Halbjahr 2007 zusammen.

In einer jüngsten Studie haben Iwasa und Mitarbeiter<sup>[15]</sup> enantiomerenreine dreizähnige N,N,N-Liganden wie *(S,S)*-**4** in Konzentrationen von 5 Mol-% zusammen mit unterschiedlichen Lewis-Säuren in der asymmetrischen Fluorierung von  $\beta$ -Ketoestern wie **5** mit der elektrophilen Fluorquelle NFSI untersucht (Schema 2). Die besten Ausbeuten und Enantioselektivitäten wurden mit  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  oder  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  als Lewis-Säuren gefunden.

Sodeoka und Mitarbeiter<sup>[16]</sup> berichteten ebenfalls über sehr effiziente asymmetrische  $\alpha$ -Fluorierungen von *tert*-Butyloxycarbonyllactonen und -lactamen mit chiralen Bis(phosphan)-Pd<sup>II</sup>-Komplexen wie **6** (5 Mol-%; Schema 3). Ein Katalysatorsystem bestehend aus einem Pd<sup>II</sup>-Komplex und 2,6-Lutidin war hoch wirksam in der Fluorierung der weniger enolisierbaren Lactame. Zum Beispiel gelang die Fluorierung von **7** zu **8** in 58% Ausbeute und mit >99% ee. Diese allgemeine Methode wurde von Sodeoka<sup>[17]</sup> sowie Kim und Mitarbeitern<sup>[18]</sup> auf die asymmetrische Fluorierung von  $\alpha$ -Cyanophosphonaten übertragen (Schema 4). In diesem Fall war der Zusatz einer organischen Base (z. B. von zwei Äquivalenten 2,6-Lutidin oder 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin) entscheidend, um eine effiziente Fluorierung zu  $\alpha$ -Fluorophosphonaten mit hohen Enantioselektivitäten zu erhalten.

Ebenfalls Sodeoka et al.<sup>[19]</sup> haben ein Katalysatorsystem aus Ni<sup>II</sup>, *(R)*-Binap, Trimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin für die Synthese von enantiomerenangereicherten  $\alpha$ -Fluorthiazolidinonen entwickelt und außerdem deren Umsetzung in Derivate der  $\alpha$ -Fluorarylessigsäure beschrieben (Schema 5).

Einen indirekten Ansatz zur Synthese von enantiomerenangereicherten  $\alpha$ -Fluorketonen, der an Arbeiten von

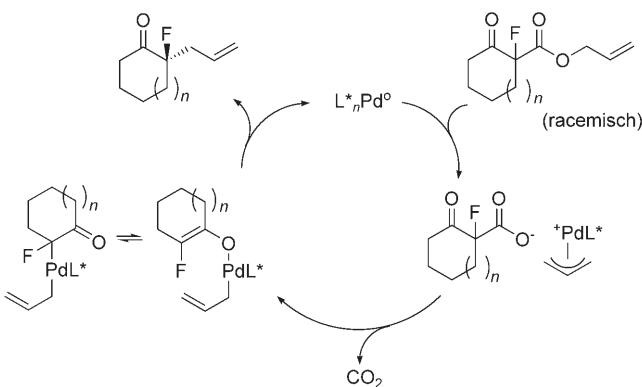
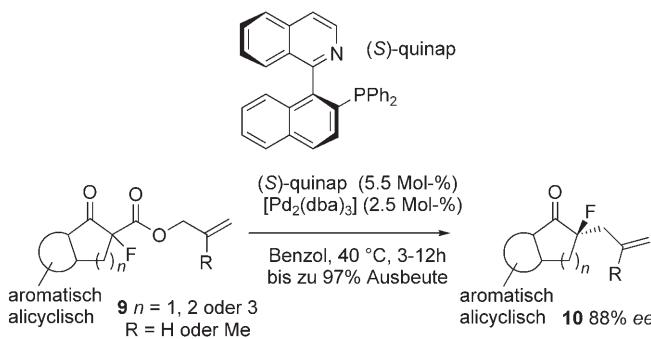


**Schema 5.** Asymmetrische Fluorierung von  $\alpha$ -Fluorthiazolidinonen.<sup>[19]</sup>

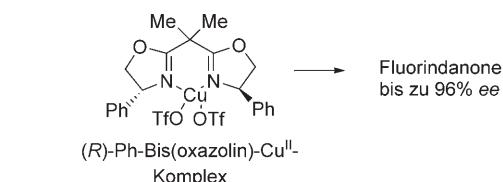
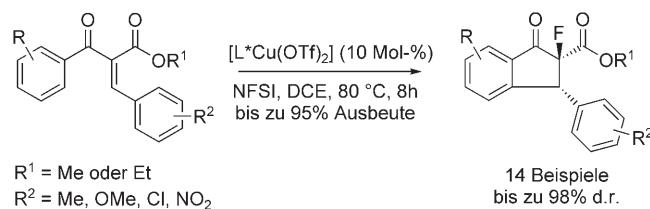
Nakamura und Mitarbeitern anknüpfte,<sup>[20]</sup> beschrieben Tunge und Mitarbeiter,<sup>[21]</sup> die Pd<sup>II</sup>-katalysierte decarboxylierende Allylierungen von fluorierten (racemischen)  $\beta$ -Ketoallylestern wie **9** in Gegenwart von z.B. Quinap-Liganden vorgenommen. Der Katalysezyklus (Schema 6) lieferte Ketone **10** mit einem fluorierten quartären stereogenen Zentrum mit 88% ee.

Cu<sup>II</sup>-Komplexe erweisen sich immer häufiger als effektive Katalysatoren für Enolat-Fluorierungen. Etliche Beispiele von Cu(OTf)<sub>2</sub>-katalysierten (10 Mol-%) Nazarov-Tandemcyclisierungen mit anschließender elektrophiler Fluorierung (mit NFSI) wurden beschrieben, die mit sehr hohen Diastereoselektivitäten zu Fluorindanonen führen (Schema 7).<sup>[22]</sup> In ersten Studien, die die Entwicklung eines katalytischen asymmetrischen Prozesses zum Ziel haben, wurde (*R*)-Ph-Bis(oxazolin) als chiraler Ligand eingesetzt (10 Mol-%), und die fluorierten Produkte wurden mit bis zu 96% ee erhalten (Schema 7).

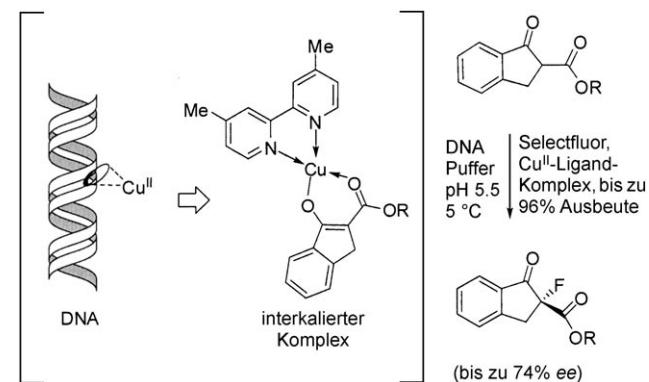
In einem interessanten Ansatz nutzten Shibata und Mitarbeiter<sup>[23]</sup> ein Katalysatorsystem bestehend aus einem Cu-Bipyridyl-Komplex, der in einem DNA-Strang interkaliert war, für Cu<sup>II</sup>-katalysierte asymmetrische Fluorierungen (Schema 8). Diese bemerkenswerten Reaktionen, die von einer asymmetrischen Diels-Alder-Methode abgeleitet wurden,<sup>[24]</sup> werden in einem wässrigen Puffer mit Selectfluor als Fluorotransferreagens ausgeführt. Der in DNA interkalierte Cu-Katalysator vermittelt die Fluorierung von Indanon- $\beta$ -ketoestern mit mittlerer bis guter Enantioselektivität (bis zu 74% ee), die durch die Chiralität der DNA-Moleküle induziert wird (Schema 8).



**Schema 6.** Decarboxylierende Allylierung zur Bildung von  $\alpha$ -Fluor-ketonen.<sup>[20]</sup>

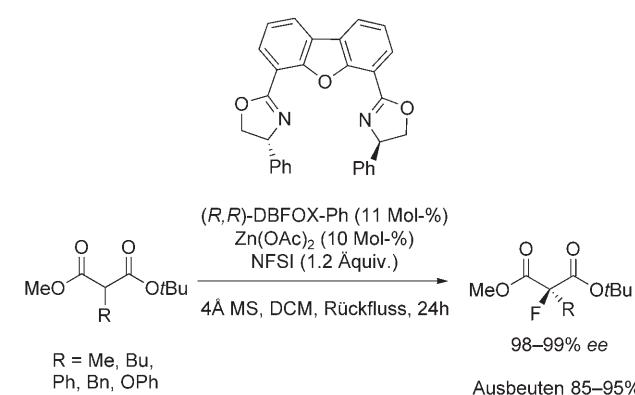


**Schema 7.** Nazarov-Cyclisierung und Fluorierung.<sup>[22]</sup>



**Schema 8.** Asymmetrische Fluorierung mit einem in DNA interkalierten Cu<sup>II</sup>-Komplex.<sup>[23]</sup>

In einer kürzlichen Ausgabe der *Angewandten Chemie* stellten Shibata, Toru und Mitarbeiter<sup>[25]</sup> ein weiteres Beispiel für die Leistungsfähigkeit ihrer asymmetrischen Fluorierungsmethode vor. Die Autoren untersuchten eine Reihe von Lewis-Säuren im Komplex mit dem Liganden (*R,R*)-DBFOX-Ph und fanden ein System für katalytische asymmetrische Fluorierungen von unsymmetrischen Malonsäureestern, die bis dahin zu den schwierigsten Substraten für die



**Schema 9.** Katalytische asymmetrische Fluorierung von Malonaten.<sup>[25]</sup>

enantioselektive Fluorierung gehörten.<sup>[26]</sup> Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen erwiesen sich  $Zn(OAc)_2$  und  $Ni(ClO_4)_2$  als die besten Lewis-Säuren, die zu sehr hohen Ausbeuten und fast perfekten Enantioselektivitäten führten (99 % ee; Schema 9). Mehrere Substrate wurden in bedeutsame Peptid- und Wirkstoffanaloga mit Fluor an einem quartären stereogenen Zentrum überführt.<sup>[25]</sup> Die Leistungsfähigkeit dieser Methode und die Möglichkeit, große Mengen nahezu enantiomerreiner Startverbindungen für medizinisch-chemische Studien zu liefern, sind ein klarer Beleg für die Fortschritte, die seit den bahnbrechenden Arbeiten von Differding und Lang<sup>[5]</sup> im Bereich der katalytischen asymmetrischen Fluorierungen erzielt worden sind.

Online veröffentlicht am 27. Dezember 2007

- 
- [1] K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry*, Blackwell, Oxford, 2006.
- [2] M. Nicoletti, M. Bremer, P. Kirsch, D. O'Hagan, *Chem. Commun.* **2007**, 5075–5077.
- [3] E. P. Balskus, E. N. Jacobsen, *Science* **2007**, 317, 1736–1740.
- [4] a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881–1886; b) M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffman-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, 2, 1100–1115.
- [5] E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6087–6090.
- [6] P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 558–561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 544–547.
- [7] G. K. S. Prakash, P. Beier, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2228–2230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2172–2174.
- [8] N. Shibata, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 469–483.
- [9] C. Bobbio, V. Gouverneur, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2065–2075.
- [10] J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119–6146.
- [11] a) D. Enders, M. R. M. Huettl, *Synlett* **2005**, 991–993; b) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3769–3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3703–3706; c) D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3772–3776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3706–3710; d) T. D. Beeson, D. W. C. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8826–8828. Siehe auch Lit. [6].
- [12] D. Cahard, C. Audouard, J. C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3699–3701.
- [13] N. Shibata, E. Susuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10728–10729.
- [14] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4530–4533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4359–4362.
- [15] K. Shibatomi, Y. Tsuzuki, S.-I. Nakata, Y. Sumikawa, S. Iwasa, *Synlett* **2007**, 551–554.
- [16] T. Suzuki, T. Goto, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 246–250.
- [17] K. I. Moriya, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Synlett* **2007**, 1139–1142.
- [18] Y. K. Kang, M. J. Cho, S. M. Kim, D. Y. Kim, *Synlett* **2007**, 1135–1138.
- [19] T. Suzuki, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5531–5535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5435–5439.
- [20] M. Nakamura, A. Hajra, K. Endo, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7414–7417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7248–7251.
- [21] E. C. Burger, B. R. Barron, J. A. Tunge, *Synlett* **2007**, 2824–2826.
- [22] J. Nie, H.-W. Zhu, H.-F. Cui, M.-Q. Hua, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3053–3056.
- [23] H. Yasui, S. Nakamura, T. Toru, N. Shibata, *Synlett* **2007**, 1153–1157.
- [24] G. Roelfes, A. J. Boersma, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 635–637.
- [25] D. S. Reddy, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 170–174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 164–168.
- [26] N. Shibata, J. Kohno, K. Takai, T. Ishimura, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4276–4279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4204–4207.