

Katalytische C-F-Aktivierung und Hydrodefluorierung von Fluoralkylgruppen

Gregor Meier und Thomas Braun*

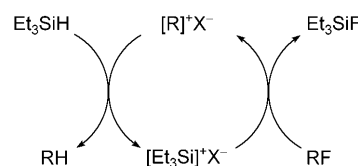
Professor Helmut Werner
zum 75. Geburtstag gewidmet

C-F-Aktivierung · Homogene Katalyse ·
Hydrodefluorierung · Lewis-Säuren ·
Schwach koordinierende Anionen

Die katalytische Funktionalisierung von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen ist ein bedeutendes Ziel der modernen metallorganischen Chemie.^[1] Auf diese Weise könnten neue Verbindungen einerseits mit hoher Selektivität hergestellt werden, andererseits ermöglicht die Koordinationssphäre von Übergangsmetallen auch ungewöhnliche Derivatisierungsreaktionen. C-F-Bindungen werden durch ihre Stärke sowie die geringe Größe und hohe Elektronegativität des Fluoratoms charakterisiert.^[2] Aufgrund dieser Eigenschaften sowie wegen der kinetischen Inertheit von Fluoralkylgruppen sind fluorierte Baueinheiten in Molekülen enthalten, die vielfältige Verwendung finden, z. B. als Kühlmittel, Anästhetika, Polymere, Lösungsmittel, Liganden in der Katalyse und sogar als Blutersatzstoffe.^[2] Auf der anderen Seite ist die hohe Beständigkeit von Perfluorkohlenstoffen verantwortlich für ihre Wirkung als Treibhausgase und ihr Potenzial zur Zerstörung der Ozonschicht.^[3] Eine katalytische Substitution von C-F-Bindungen gegen C-H-Bindungen in Fluoralkanen (eine Hydrodefluorierung) eröffnet interessante Möglichkeiten zur Lösung dieses Problems: Eine solche Syntheseroute liefert partiell fluorierte Alkane, von denen angenommen wird, dass sie im Unterschied zu ihren perfluorierten Analoga kein oder ein geringeres Zerstörungspotenzial gegenüber Ozon haben.

Eine mögliche Strategie zur Hydrodefluorierung besteht in der Aktivierung einer Kohlenstoff-Fluor-Bindung in der Koordinationssphäre eines Übergangsmetalls. Dies führt zu selektiven Umsetzungen, allerdings sind bisher nur wenige katalytische homogene Hydrodefluorierungen höher fluoriert Alkylgruppen bekannt.^[1,4] Alternativ haben sehr starke Lewis-Säuren eine bemerkenswerte Fluoridionenaffinität und können daher für die Abstraktion von Fluorid aus Fluoralkanen genutzt werden.

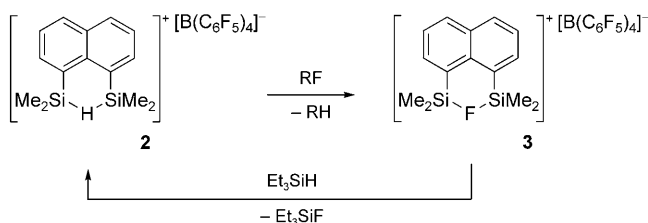
Ozerov et al. konnten zeigen, dass das Triethylsilylkation in $[\text{Et}_3\text{Si}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ (**1**) bei Raumtemperatur mit fluororganischen Verbindungen wie α, α, α -Trifluortoluolderivaten ArCF_3 ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$, $o, p\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$) sowie mit 1-Fluorpentan reagiert (Schema 1).^[5] Dabei werden in einem ersten Schritt ein Carbokation und



Schema 1. Reaktionszyklus einer katalytischen Hydrodefluorierung von Fluoralkylgruppen durch $[\text{Et}_3\text{Si}]^+\text{X}^-$; für $\text{X}^- = [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ (**1**) $\text{RF} = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_2\text{F}$, ArCF_3 ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$, $o, p\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); für $\text{X}^- = [\text{CHB}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_6]^-$ (**7**) $\text{RF} = \text{C}_6\text{F}_5\text{CF}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{F}_3\text{C}(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Et_3SiF gebildet. Durch Reaktion des Carbokations mit Et_3SiH als Wasserstoffquelle wird der Reaktionszyklus anschließend unter C-H-Bindungsbildung vervollständigt. Die Gesamtreaktion ist thermodynamisch begünstigt: Si-F-Bindungen sind stärker als C-F-Bindungen in Fluoralkylgruppen, und Si-H-Bindungen sind schwächer als C-H-Bindungen. Bemerkenswerterweise toleriert der Hydrodefluorierungsprozess Arylhalogenidfunktionen. Die Produkte sind die einer vollständigen Substitution aliphatischer Fluoratome durch Wasserstoffatome, perfluorierte Substrate zeigen jedoch bisher keine Reaktion. Ursprünglich wurde das schwach koordinierende Anion $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ gewählt, um die reaktiven kationischen Intermediate zu stabilisieren. Dabei wurden akzeptable Umsatzzahlen erreicht.

Nach einer vergleichbaren Vorgehensweise stellten Müller et al. die Silyliumverbindung **2** her, bei der es sich um ein Wasserstoff-verbrücktes Disilylkation mit 1,8-Naphthalindiylrückgrat handelt (Schema 2).^[6] Das Kation wird ebenfalls durch das $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ -Anion stabilisiert und vereint die stark elektrophile Silyliumfunktion und die Wasserstoffquelle in



Schema 2. Hydrodefluorierung mit **2** als Katalysator ($\text{RF} = \text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{F}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$).

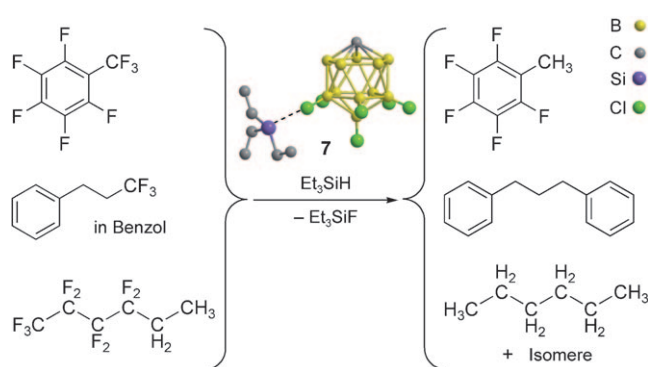
[*] G. Meier, Prof. Dr. T. Braun
Institut für Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-2093-6939
E-Mail: thomas.braun@chemie.hu-berlin.de

einer Spezies. Die Reaktion von **2** mit Alkylfluoriden wie 1-Fluordecen ($C_{10}H_{21}F$) und Trifluortoluol ($C_6H_5CF_3$) liefert die entsprechenden Produkte der Hydrodefluorierung. Aus der dabei entstehenden Spezies **3** kann mit einem Überschuss Et_3SiH die Ausgangsverbindung **2** regeneriert werden, die den nächsten C-F-Aktivierungsschritt einleitet. Auf diese Weise konnten die fluorierten Substrate $C_{10}H_{21}F$ und $C_6H_5CF_3$ durch Verwendung katalytischer Mengen an **2** und äquimolarer Mengen an Et_3SiH „hydrodefluoriert“ werden. Die katalytischen Experimente verliefen jedoch mit relativ niedrigen Umsatzzahlen. **2** zeigt Selektivitäten, die mit Ozerovs Trialkylsilyliumverbindung **1** vergleichbar sind: Benzyl-C-F-Bindungen sind reaktiver als Alkyl-C-F-Bindungen; C_6F_6 zeigt keine Reaktion.

Organoaluminiumkationen wurden ebenfalls in katalytischen C-F-Aktivierungen eingesetzt.^[7] Mit einem System aus iBu_2AlH und $[Ph_3C]^+[B(C_6F_5)_4]^-$ (**4**), $[Ph_3C]^+[Al(C_6F_5)_4]^-$ (**5**) oder $[Ph_3C]^+[Al\{OC(CF_3)_3\}_4]^-$ (**6**) gelang die Hydrodefluorierung von C-F-Bindungen bei Raumtemperatur, wobei das elektrophile Kation $[iBu_2Al]^+$ als Intermediat vorgeschlagen wurde. Im Unterschied zu den Hydrodefluorierungen mit **1** und **2** ist eine Umsetzung von Trifluortoluol mit $[iBu_2Al]^+$ unvollständig und führt nur zur Mono- und Dihydrodefluorierung. Fluorhexan kann mit guten Ausbeuten in Hexan überführt werden. Die höchsten Umsatzzahlen werden mit **6** erreicht, wahrscheinlich weil $[Al\{OC(CF_3)_3\}_4]^-$ die schwächste Wechselwirkung mit dem Kation aufweist. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Kambe et al. über eine Umsetzung von 1-Fluorooctan zu Octan unter Verwendung von R_2AlH ($R = Et, iBu$) berichteten.^[8]

Eine Strategie für eine effizientere, katalytische homogene Hydrodefluorierung hochfluorierter Alkylgruppen besteht in der Verwendung stark elektrophiler Trialkylsilylkationen, die gleichzeitig eine noch schwächere Wechselwirkung mit dem entsprechenden Anion zeigen. Ikosaedrische Carborate wie $[CHB_{11}F_{11}]^-$, $[CHB_{11}Cl_{11}]^-$, $[CHB_{11}I_{11}]^-$ und $[CHB_{11}H_5Cl_6]^-$ gehören zu den am schwächsten koordinierenden, am schwächsten basischen und chemisch beständigsten Anionen.^[9] Reed et al. zeigten, dass das Triethylsilylkation in $[Et_3Si]^+[CHB_{11}I_{11}]^-$ in der Lage ist, Fluorid von den (sp^3)C-F-Bindungen sowohl in $p-FC_6H_4CF_3$ als auch in CH_3CF_3 zu abstrahieren, wobei Et_3SiF und die Kationen $[p-FC_6H_4CF_2]^+$ und $[CH_3CF_2]^+$ als Zwischenstufen gebildet werden.^[10] Anschließend entstehen $[(p-FC_6H_4)_2CF]^+$ und $[(p-FC_6H_4)(CH_3)CF]^+$ sowie HF durch einen elektrophilen Angriff der kationischen Intermediate am Lösungsmittel Fluorbenzol.

Ozerov und Douvris entwickelten nun ein interessantes katalytisches System aus Et_3SiH und $[Ph_3C]^+[CHB_{11}H_5Cl_6]^-$ als Vorstufen für $[Et_3Si]^+[CHB_{11}H_5Cl_6]^-$ (**7**), um eine effiziente katalytische Hydrodefluorierung von Fluoralkylgruppen zu erreichen (Schemata 1 und 3).^[11] Bei Verwendung eines Überschusses an Et_3SiH werden (sp^3)C-F-Bindungen katalytisch aktiviert und bei Raumtemperatur mit hohen Umsatzzahlen in C-H-Bindungen umgewandelt. Der Katalysator **7** ist in der Lage, benzyllische und nichtbenzyllische Alkylgruppen in hochfluorierten Verbindungen zu „hydrodefluorieren“, allerdings konnte bisher keine Umsetzung von perfluorierten Alkanen durch das katalytische System erreicht werden.

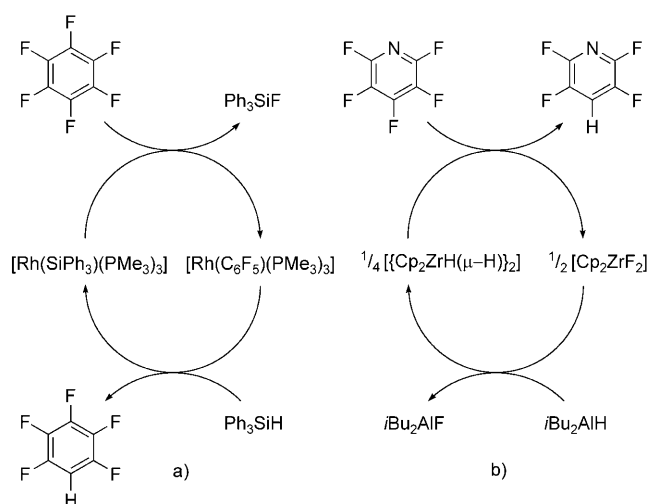


Schema 3. Katalytische Hydrodefluorierung hochfluorierter Substrate.

Die Reaktionen sind chemoselektiv, da aromatische C-F-Bindungen toleriert werden, während (sp^3)C-F-Bindungen in C-H-Bindungen überführt werden. Auf diese Weise lässt sich $C_6F_5CH_3$ aus $C_6F_5CF_3$ herstellen. Vollständige Hydrodefluorierung findet im Falle von $C_6H_5(CH_2)_2CF_3$ statt, wobei die Produkte intra- und intermolekularer Friedel-Crafts-Reaktionen gebildet werden; beispielsweise liefert eine Reaktion in Benzol 1,3-Diphenylpropan. Der Katalysator reagiert mit dem Nonafluorhexan $CF_3(CF_2)_3CH_2CH_3$, wobei alle Fluoratome ersetzt werden und sich mehrere Hexanisomere bilden. In diesem Fall wurde ein Überschuss $(Hexyl)_3SiH$ zur Generierung der katalytisch aktiven Spezies verwendet, um eine höhere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln zu erreichen.

Ergänzt werden diese Studien durch Hydrodefluorierungen, die durch Übergangsmetallkomplexe katalysiert werden und ebenfalls Silane als Wasserstoffquelle nutzen.^[1,12–14] So katalysiert ein durch das schwach koordinierende Anion $[B(C_6F_5)_4]^-$ stabilisierter kationischer Iridium-Pinzettenkomplex die Umsetzung von 1-Fluoropentan zu Pentan unter Verwendung von Et_3SiH .^[12] Silylkomplexe wie $[Rh(SiR'_2)(PMe_3)_3]$ ($R, R' = Ph$ oder $R = Ph, R' = Me$) konnten bei der katalytischen C-F-Aktivierung und Hydrodefluorierung hochfluorierter Arene und Alkene eingesetzt werden.^[15,16] So wurde eine Katalyse zur Überführung von Hexafluorbenzol mit Ph_3SiH oder $(EtO)_3SiH$ in Pentafluorbenzol entwickelt. Das Übergangsmetall vermittelt dabei die Übertragung des Fluorids vom fluorierten Aren auf die Silylgruppe (Schema 4a). Als Intermediate werden Organometallspezies gebildet.

In alternativen Reaktionssequenzen kann die C-F-Bindungsaktivierung mithilfe von Übergangsmetallhydrido-Verbindungen unter Entstehung von Fluoridokomplexen erfolgen (Schema 4b).^[16–18] Der Fluoridoligand wird dabei in einer Reaktion mit Silanen oder Alumanen durch einen Hydridoliganden ersetzt. Beispielsweise zeigten Rosenthal et al., dass iBu_2AlH als Aktivator für den Präkatalysator $[Cp'_2ZrF_2]$ ($Cp'_2 = (\eta^5-C_5H_5)_2$ oder rac -[Ethylenbis(η^5 -tetrahydroindonyl)]) dient.^[17] Das System katalysiert die Umsetzung von Pentafluorpyridin zu 1,2,4,5-Tetrafluorpyridin und iBu_2AlF . Außerdem gelang eine Hydrodefluorierung unter Verwendung von Silanen und katalytischen Mengen eines Eisen(II)-diketiminatfluorido-Komplexes; die dabei erhaltenen Umsatzzahlen sind allerdings niedrig.^[18] Das katalytische System



Schema 4. Übergangsmetall-vermittelte katalytische Hydrodefluorierungen mit einem Silan oder einem Aluman als Wasserstoffquelle.

reagiert mit Hexafluorbenzol, Pentafluorpyridin und Octafluortoluol unter Bildung von Produkten einer Monohydrodefluorierung. Abschließend ist zu bemerken, dass höher fluoriierte Substrate durch katalytische Reaktionen an Übergangsmetallen nicht nur durch Hydrodefluorierung derivatisiert werden können, sondern dass auch schon andere C-F-Funktionalisierungen, z.B. Kreuzkupplungen, durchgeführt werden konnten.^[1,16,19]

Online veröffentlicht am 15. Januar 2009

- [1] Übersichten zur metallvermittelten C-F-Aktivierung: a) T. Braun, R. N. Perutz, *Chem. Commun.* **2002**, 2749–2757; b) J. Burdeniuc, B. Jedlicka, R. H. Crabtree, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 145–154; c) W. D. Jones, *Dalton Trans.* **2003**, 3991–3995; d) J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, C. E. Osterberg, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 373–431; e) U. Mazurek, H. Schwarz, *Chem. Commun.* **2003**, 1321–1326; f) H. Torrens, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1957–1985; g) T. Braun, R. N. Perutz, in *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol. 1 (Hrsg.: R. H. Crabtree, M. P. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, 725–758; h) K. Uneyama, H. Amii, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 127–131.
- [2] a) *Handbook of Fluorous Chemistry* (Hrsg.: J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horvath), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**; c) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [3] K. P. Shine, W. T. Sturges, *Science* **2007**, 315, 1804–1805.
- [4] a) T. Braun, D. Noveski, M. Ahijado, F. Wehmeier, *Dalton Trans.* **2007**, 3820–3825, zit. Lit.; b) K. Fuchibe, Y. Ohshima, K. Mitomi, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1497–1499; c) K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1434–1435.
- [5] V. J. Scott, R. Çelenligil-Çetin, O. V. Ozerov, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2852–2853.
- [6] R. Panisch, M. Bolte, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9676–9682.
- [7] M. Klahn, C. Fischer, A. Spannenberg, U. Rosenthal, I. Krossing, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8900–8903.
- [8] J. Terao, S. A. Begum, Y. Shinohara, M. Tomita, Y. Naitoh, N. Kambe, *Chem. Commun.* **2007**, 855–857.
- [9] a) I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2116–2142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2066–2090; b) C. A. Reed, *Chem. Commun.* **2005**, 1669–1677; c) T. Küppers, E. Bernhardt, R. Eujen, H. Willner, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6462–6465; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6346–6349.
- [10] C. Douvris, E. S. Stoyanov, F. S. Tham, C. A. Reed, *Chem. Commun.* **2007**, 1145–1147.
- [11] C. Douvris, O. V. Ozerov, *Science* **2008**, 321, 1188–1190.
- [12] J. Yang, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12656–12657.
- [13] Siehe unter anderem: J. Terao, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. J. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5646–5647.
- [14] Die Spaltung aliphatischer C-F-Bindungen an kationischen Übergangsmetall-Zentralatomen gelang auch in der Gasphase.^[1e] Intrinsisch unreaktive Chromkationen initiieren die Hydrolyse von C-F-Bindungen in Hexafluoracetone: a) U. Mazurek, D. Schröder, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2648–2651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2538–2541; b) siehe unter anderem: H. H. Cornehl, G. Hornung, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9960–9965.
- [15] a) M. Aizenberg, D. Milstein, *Science* **1994**, 265, 359–361; b) M. Aizenberg, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8674–8675; c) R. J. Lindup, T. B. Marder, R. N. Perutz, A. C. Whitwood, *Chem. Commun.* **2007**, 3664–3666.
- [16] a) T. Braun, F. Wehmeier, K. Altenhöner, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5415–5418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5321–5324; b) A. A. Peterson, K. McNeill, *Organometallics* **2006**, 25, 4938–4940; c) D. Noveski, T. Braun, M. Schulte, B. Neumann, H.-G. Stammer, *Dalton Trans.* **2003**, 4075–4083; d) T. Braun, D. Noveski, B. Neumann, H.-G. Stammer, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2870–2873; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2745–2748; e) T. Braun, J. Izundu, A. Steffen, B. Neumann, H.-G. Stammer, *Dalton Trans.* **2006**, 5118–5123.
- [17] U. Jäger-Fiedler, M. Klahn, P. Arndt, W. Baumann, A. Spannenberg, V. V. Burlakov, U. Rosenthal, *J. Mol. Catal. A* **2007**, 261, 184–189.
- [18] J. Vela, J. M. Smith, Y. Yu, N. A. Ketterer, C. J. Flaschenriem, R. J. Lachicotte, P. L. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7857–7870.
- [19] a) A. Steffen, M. I. Sladek, T. Braun, B. Neumann, H.-G. Stammer, *Organometallics* **2005**, 24, 4057–4064; b) T. Braun, M. I. Sladek, R. N. Perutz, *Chem. Commun.* **2001**, 2254–2255; c) H. Guo, F. Kong, K. Kanno, J. He, K. Nakajima, T. Takahashi, *Organometallics* **2006**, 25, 2045–2048; d) T. Schaub, M. Backes, U. Radius, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15964–15965; e) T. Saeki, Y. Takashima, K. Tamao, *Synlett* **2005**, 1771–1771; f) Y. Ishii, N. Chatani, S. Yorimitsu, S. Murai, *Chem. Lett.* **1998**, 27, 157–158; g) M. Arisawa, T. Suzuki, T. Ishikawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12214–12215; h) T. Wang, J. A. Love, *Organometallics* **2008**, 27, 3290–3296; i) T. Wang, B. J. Alfonso, J. A. Love, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5629–5631; j) T. J. Korn, M. A. Schade, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 725–728.