

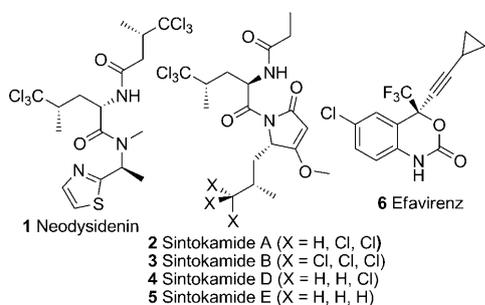
Perhalogenalkylierung von Metallenenolaten – unkonventionell und vielseitig**

Tynchtyk Amatov und Ullrich Jahn*

Elektronentransfer · Enole · Perhalogenalkylierungen · Radikalreaktionen · Valenztautomerie

Professor Henning Hopf
zum 70. Geburtstag gewidmet

Halogenierte Naturstoffe,^[1] besonders solche mit Di- und Trichlormethylgruppen (**1–5**),^[2,3] stehen seit kurzem im Mittelpunkt des Interesses von Organikern, Medizinalchemikern und Biologen (Schema 1). Trifluormethylierte Verbindungen kommen dagegen nicht in der Natur vor, häufig jedoch in Pharmaka (z. B. **6**) und Agrochemikalien.^[4] Ein bedeutender



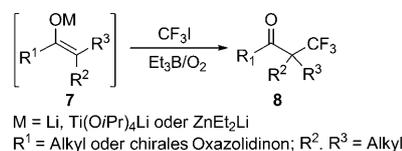
Schema 1. Naturstoffe und Pharmaka mit Perhalogenalkylgruppen.

Fortschritt gelang kürzlich bei Übergangsmetallkatalysierten Kupplungen von CF₃-Gruppen mit C_{sp}⁻ und C_{sp}²-Systemen.^[5] Zur Synthese einfacher aliphatischer Trifluormethylverbindungen steht eine Reihe von Methoden auf der Basis von elektrophilen und nucleophilen Trifluormethylierungsreagentien zur Verfügung;^[6] diese sind aber in der Regel nicht zur Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen geeignet. Das Repertoire zur Einführung anderer Di- oder Perhalogenmethylgruppen in organische Moleküle ist sogar noch begrenzter und beschränkt sich meist auf die Kharasch-Addition.^[7]

Bei Methoden zur direkten α -Perhalogenalkylierung von Carbonylverbindungen gab es bisher nur wenige Fortschritte.

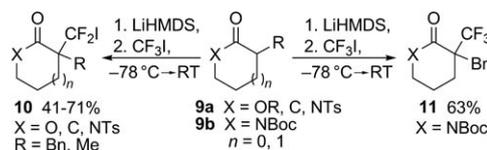
Vor kurzem erwies sich die organokatalytische Photoredoxkatalyse als ein Durchbruch im Bereich der α -Trifluormethylierungen, allerdings ist diese Strategie wegen ihrer Beschränkung auf Aldehyde für die Mehrheit C-H-acider Verbindungen nicht anwendbar.^[8]

Die Addition von Perhalogenalkylradikalen an Metallenenolate als Radikalakzeptoren ist dagegen vielfältiger einsetzbar. Iseki et al.^[9] und Mikami et al.^[10] berichteten als Erste über die Nutzung von Lithium-, Titanat- und Zinkatenolaten **7** von Imiden und Ketonen bei radikalischen α -Trifluormethylierungen sowie Perfluoralkylierungen (Schema 2). Bemerkenswerterweise reagierten Lithiumenolate viel schneller mit dem CF₃·-Radikal als Titanat- und Zinkatenolate. Die erstgenannten Reaktionen konnten bezüglich des Radikalinitiators Et₃B sogar katalytisch ausgeführt werden.



Schema 2. Radikalische α -Trifluoralkylierungen von Metallenenolaten.

Mikami und Mitarbeiter liefern nun die ersten, richtungweisenden Belege dafür, dass es mit CF₃I möglich ist, selektiv zwischen Trifluormethylierung und Difluoriodmethylierung von Enolaten zu schalten (Schema 3).^[11] Lithiumenolate von Estern, Arylketonen und *N*-Tosyllactamen **9a** ergaben α -difluoriodmethylierte Carbonylverbindungen **10** über selektive C-F-Bindungsspaltung selbst in Gegenwart der viel schwächeren C-I-Bindung. Im Unterschied dazu wurde aus dem *N*-Boc-Lactam **9b** das α -Trifluormethylactam **11** erhalten. Wahrscheinlich greifen von **9a** abgeleitete Enolate CF₃I über einen polaren Reaktionsweg an, in dem die C-F-Bindung als



Schema 3. C-F- und C-I-Aktivierung bei Perhalogenmethylierungen von Lithiumenolaten. Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

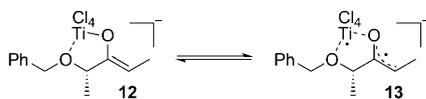
[*] T. Amatov, Dr. U. Jahn

Institut für Organische Chemie und Biochemie
Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik
Flemingovo namesti 2, 16610 Prag 6 (Tschechische Republik)
Fax: (+420) 220-183-578
E-Mail: jahn@uochb.cas.cz
Homepage: <http://www.uochb.cz/web/structure/616.html>

[**] Wir danken dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik (Z4 055 0506) sowie der Grantova Agentura der Tschechischen Republik (203/09/1936) für großzügige finanzielle Unterstützung.

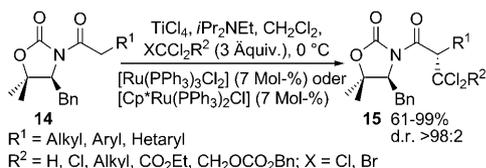
Abgangsgruppe aktiviert wird, während das elektronenreichere Enolat aus **9b** ein besserer Ein-Elektronen-Donor ist und daher nach einem Ein-Elektron-Transfer (SET)-Mechanismus reagiert.

Theoretische Studien in Kombination mit physikalischen Methoden liefern oft sehr nützliche Informationen über die Natur reaktiver Intermediate, die nachfolgend zum Design neuer Reaktivitätsmuster angewendet werden können. Moreira et al. zeigten basierend auf NMR- und EPR-Spektroskopie sowie theoretischen Studien, dass Titanat-Enolate, die aus TiCl_4 - α -Alkoxyketon-Komplexen und tertiären Aminen erhalten wurden, einen deutlichen Biradikalcharakter aufweisen.^[12] Diese Enolate müssen daher als unkonventionelle valenztautomere Tetrachlorotitanat(IV)-Enolat/Tetrachlorotitanat(III)- α -Carbonylradikal-Paare **12/13** bezeichnet werden (Schema 4).



Schema 4. Valenztautomerie von Titanatenolaten.

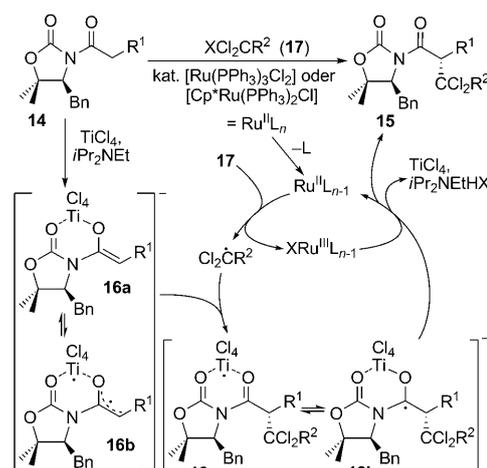
Zakarian und Mitarbeiter nutzten diese Entdeckung jetzt sehr elegant in einer Kombination mit der Ruthenium-katalysierten Kharasch-Addition.^[2,3] Enolate, die von Oxazolidinonen **14** abgeleitet sind, gehen hoch diastereoselektive katalytische Trichloralkylierungen zu Verbindungen **15** ein (Schema 5). Die Chemoselektivität der Methode ist sehr gut, da Derivate mit Indol- und Alkenfunktionen, die selbst gute Radikalakzeptoren sind, unter diesen Bedingungen inert sind. Sogar Bromdichlormethan und andere weniger reaktive Halogenalkylierungsreagentien wie Di- und Trichloracetate sind geeignet, wenn Simals Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$ verwendet wird.



Schema 5. Asymmetrische Ruthenium-katalysierte Chloralkylierungen von Titanatenolaten. $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$.

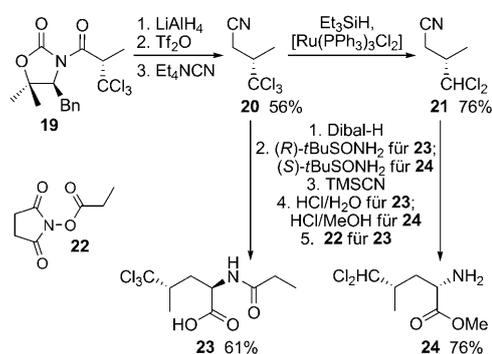
Die Reaktionen verlaufen wahrscheinlich über eine anfängliche Ruthenium-katalysierte reduktive Erzeugung eines transienten Halogenalkylradikals aus **17**. Dieses koppelt selektiv mit dem persistenten Biradikal-Valenztautomerenpaar **16a/b** (Schema 6). Das resultierende valenztautomere Titanatetyl-Paar **18a/b** überträgt abschließend ein Elektron zum mitgebildeten Ruthenium(III)-halogenid, wodurch der Katalysator zurückgebildet und das Produkt **15** freigesetzt wird.

Die Nützlichkeit dieser Methode wurde in Totalsynthesen der Trichlorleucin-abgeleiteten marinen Naturstoffe Neodysidinin (**1**)^[2] sowie Sintokamid A (**2**), B (**3**) und E (**5**)



Schema 6. Postulierter Mechanismus der Perchloralkylierungen von Zakarian et al.

demonstriert.^[3] Alle Naturstoffe wurden aus einem einzigen Imid **19** erhalten, das wie oben beschrieben synthetisiert wurde (Schema 7). Verbindung **19** wurde in drei Stufen in das Nitril **20** umgewandelt. Einige wenige Transformationen ergaben schließlich die Di- und Trichlorleucin-Derivate **23** und **24**. Der Aufbau der enantiomeren Aminfunktionen gelang über eine Strecker-Reaktion mit Ellmans *tert*-Butansulfonamiden.

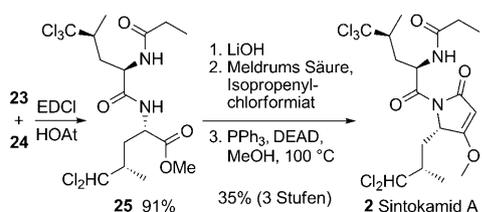


Schema 7. Synthese von Sintokamid-A-Intermediaten aus einer gemeinsamen Vorstufe. Dibal-H = Diisobutylaluminiumhydrid, TMS = Trimethylsilyl.

Eine Standardpeptidkupplung der Aminosäurederivate **23** und **24** eröffnete den Zugang zum Dipeptid **25**. Die Tetraam säureeinheit von Sintokamid A (**2**) wurde in der letzten Stufe durch Kondensation von **25** mit Meldrums Säure aufgebaut (Schema 8).

Aus den hier besprochenen Studien ergaben sich wichtige mechanistische Einblicke und Syntheseanwendungen mit folgender Bedeutung für die fortgeschrittene organische Chemie:

- 1) Chemoselektive Perhalogenalkylierungen von Enolaten, die zu einer diversen Palette von Produkten führen, sind nun in guten Ausbeuten möglich. Die Enolatgegenionen



Schema 8. Vollendung der Totalsynthese von Sintokamid A (**2**).
DEAD = Diethylazodicarboxylat, EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid, HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol.

spielen wegen ihres unterschiedlichen Vermögens zur Vermittlung von Elektronentransfer eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Reaktionen.

- 2) Titanat-Enolate sind Substrate, in denen sich der persistente Radikaleffekt (PRE)^[13,14] in Form eines valenztautomeren Biradikalintermediats manifestiert, das in asymmetrischen Reaktionen mit transienten Radikalen anwendbar ist.
- 3) Die elektronische Struktur von Enolaten bestimmt das Ergebnis von Perhalogenalkylierungen signifikant. Dies ermöglicht den Wechsel zwischen polaren und SET-Reaktionswegen, womit eine selektive Aktivierung von Fluorid gegenüber der normalerweise bevorzugten Aktivierung von Iodid erreicht wird.

Zusammenfassend wurden neue Reaktivitätsmuster für Enolate in polaren Reaktionen und Radikalreaktionen aufgezeigt, die neue Entwicklungen und Anwendungen in diesem Forschungsfeld anstoßen werden. Künftige Ziele müssen sein, diese Reaktionen katalytisch im Enolat zu führen und enantioselektive Varianten zu entwickeln, die nicht auf chiralen Auxiliaren beruhen.

Eingegangen am 7. Dezember 2010,
veränderte Fassung am 7. Februar 2011
Online veröffentlicht am 21. April 2011

- [1] D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 15.
- [2] S. Beaumont, E. A. Ilardi, L. R. Monroe, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1482.
- [3] Z. Gu, A. Zakarian, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9896; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9702.
- [4] a) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, Oxford, **2009**; b) *Fluorine and the Environment: Agrochemicals, Archaeology, Green Chemistry & Water* (Hrsg.: A. Tressaud), Elsevier, Amsterdam, **2006**.
- [5] a) E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, 328, 1679, zit. Lit.; b) Highlight: R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9322.
- [6] J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119; Aktualisierung: J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, DOI: 10.1021/cr800221v.
- [7] K. Severin, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 217.
- [8] a) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875; b) Highlight: K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9785.
- [9] K. Iseki, D. Asada, M. Takahashi, T. Nagai, Y. Kobayashi, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 269.
- [10] a) „Current Fluoroorganic Chemistry“: *ACS Symp. Ser.*, Vol. 949 (Hrsg.: V. A. Soloshonok, K. Mikami, T. Yamazaki, J. T. Welch, J. F. Honek), American Chemical Society, New York, **2006**; b) Y. Tomita, Y. Ichikawa, Y. Itoh, K. Kawada, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8922.
- [11] K. Mikami, Y. Tomita, Y. Itoh, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3819.
- [12] I. P. R. Moreira, J. M. Bofill, J. M. Anglada, J. G. Solsona, J. Nebot, P. Romea, F. Urpí, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3242.
- [13] Übersichten zum PRE: a) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3581; b) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1159.
- [14] PRE in einem chelatisierten Ti^{IV}- α -Hydroxycarbonylradikal: R. Spaccini, N. Pastori, A. Clerici, C. Punta, O. Porta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 18018.