

Synthese des kleinsten axial-chiralen Moleküls durch asymmetrische Kohlenstoff-Fluor-Bindungsaktivierung**

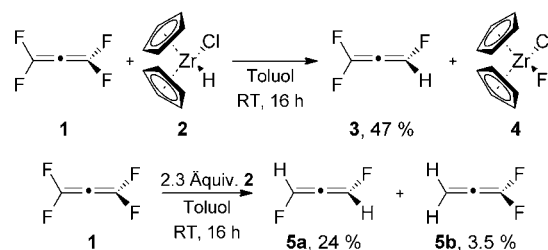
Moritz F. Kuehnel, Tobias Schlöder, Sebastian Riedel, Belén Nieto-Ortega, Francisco J. Ramírez, Juan T. López Navarrete, Juan Casado und Dieter Lentz*

Die Homochiralität der Bausteine des Lebens hat Generationen von Chemikern beschäftigt, dennoch ist ihr Ursprung noch immer umstritten.^[1] Asymmetrische Reaktionen sind aus der modernen Synthesechemie nicht mehr wegzudenken und wurden deshalb mit dem Nobelpreis 2001 ausgezeichnet.^[2] Trotz erheblichen Erfolgs sind kaum enantioselektive Synthesemethoden für kleine, nicht funktionalisierte Moleküle bekannt. Thermodynamisch stabile kleine chirale Moleküle stellen gesuchte Zielverbindungen für den experimentellen Nachweis der molekularen Paritätsverletzung (PV) dar.^[3] Hier beschreiben wir die Synthese eines der kleinstmöglichen C₂-symmetrischen Moleküle durch eine bisher unbekannte asymmetrische Kohlenstoff-Fluor-Bindungsaktivierung.

Der Langlebigkeit fluorierter Verbindungen in der Atmosphäre und den damit verbundenen Folgen für Ozonschicht und Klimawandel^[4] steht der Nutzen der fluororganischen Chemie zur Beeinflussung von Lipophilie und metabolischer Stabilität von Pharmazeutika und Agrochemikalien gegenüber.^[5] Gezielter Aufbau und Abbau von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen sind deshalb von großem Interesse für die medizinische Chemie und Umweltchemie.^[6] Fluor bildet die stärkste bekannte σ -Bindung zu Kohlenstoff, und die Herausforderung, eine solche Bindung zu spalten, kann durch

Verwendung geeigneter Reagentien und Katalysatoren gemeistert werden.^[7]

Es ist bekannt, dass Hydridokomplexe der Gruppe 4 hochreaktiv gegenüber Kohlenstoff-Fluor-Bindungen sind.^[8] In vorherigen Arbeiten haben wir die Organometallchemie fluorierter Allene und Cumulene mit mittleren und späten Übergangsmetallkomplexen untersucht.^[9] Beim Zusetzen von Tetrafluorallen (**1**) zu einer Suspension des Metallocen-Hydridokomplexes [Cp₂ZrHCl] (**2**; Cp = C₅H₅) in Toluol beobachtet man allenylische Kohlenstoff-Fluor-Bindungsspaltung unter Bildung von [Cp₂ZrClF] (**4**) und den Hydrodefluorierungsprodukten Trifluorallen (**3**) und Difluorallen (**5a,b**; Schema 1). Obwohl **3** und **5a** seit fast 40 Jahren bekannt sind,^[10] ist ihre Chemie bisher weitgehend unerforscht,



Schema 1. Hydrodefluorierung von Tetrafluorallen (**1**). Oben: Synthese von Trifluorallen (**3**); unten: Synthese von 1,3-Difluorallen (**5a**) und 1,1-Difluorallen (**5b**).

da die mehrstufigen Synthesen von den mittlerweile verbotenen Bromfluorkohlenwasserstoffen CF₂Br₂ bzw. CHFBr₂ ausgehen und nur geringe Ausbeuten liefern. Unser neuer Zugang erlaubt je nach Stöchiometrie die Isolierung und Charakterisierung von **3** und **5a** in akzeptablen Ausbeuten. Die chemisch äquivalenten, magnetisch jedoch inäquivalenten Fluor- bzw. Wasserstoffatome in **5a** führen zu einem AA'XX'-Spinsystem (Abbildung 1). Das ¹⁹F-NMR-Spektrum wurde durch Simulation und anschließende Verfeinerung ausgewertet; die daraus erhaltenen Kopplungskonstanten stimmen mit berechneten Literaturwerten überein.^[11]

In abgeschmolzenen Glaskapillaren wurden knapp unterhalb der Schmelzpunkte von 125 bzw. 166 K in situ für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle von **3** und **5a** erhalten.^[12] Überraschenderweise weichen die Kohlenstoffgerüste von **3** und **5a** um 4.4(3)° bzw. 4.6(2)° von der für ein sp-hybridisiertes zentrales Kohlenstoffatom erwarteten Linearität ab (Abbildung 2). Zusätzlich stehen die beiden terminalen FCH-Ebenen in **5a** in einem Winkel von 91.9(2)° zueinander. Diese Verzerrungen finden sich nicht in den

[*] Dr. M. F. Kuehnel, Prof. Dr. D. Lentz
Freie Universität Berlin, Institut für Chemie und Biochemie
Fabeckstraße 34–36, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: dieter.lentz@fu-berlin.de

T. Schlöder, Dr. S. Riedel
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg i. Br. (Deutschland)

B. Nieto-Ortega, Prof. Dr. F. J. Ramírez,
Prof. Dr. J. T. López Navarrete, Prof. Dr. J. Casado
Department of Physical Chemistry, University of Málaga
Campus de Teatinos s/n, 29071 Málaga (Spanien)

[**] D.L. und M.F.K. danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung im Rahmen des Graduiertenkollegs GRK 1582/1 „Fluor als Schlüsselement“. M.F.K. dankt der AG Fluorchemie innerhalb der GDCh für ein Reisestipendium. S.R. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie und der DFG für finanzielle Unterstützung. S.R. und T.S. danken dem BWGrid für die Bereitstellung von Rechenkapazität. Diese Arbeit wurde durch das Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) in Spanien (Projekt CTQ2009-10098) und die Junta de Andalucía (Projekt PO9-4708) unterstützt. B.N.-O. dankt MICINN für ein Promotionsstipendium (FPU-AP2009-2797).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201108105> zu finden.

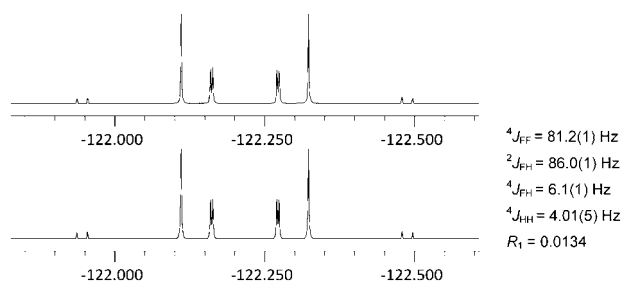


Abbildung 1. ^{19}F -NMR-Spektrum von 1,3-Difluorallen (**5a**) in CDCl_3 (chemische Verschiebung in ppm; iterierte Kopplungskonstanten). Oben: experimentelles Spektrum; unten: Simulation.

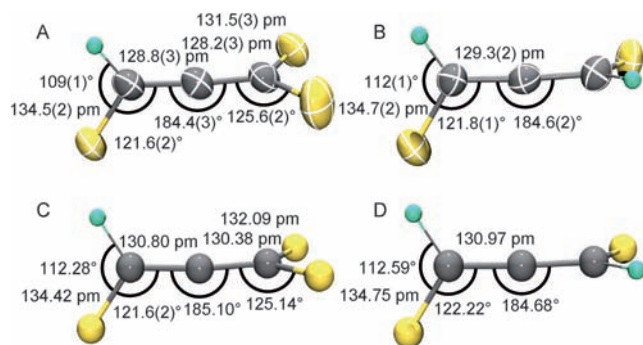
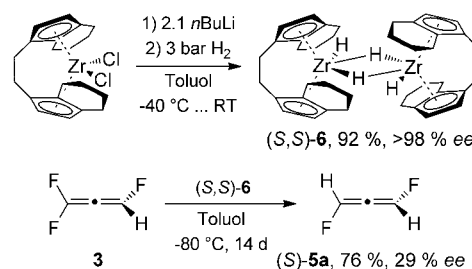


Abbildung 2. A,B) Experimentelle Molekülstrukturen von Trifluorallen (**3**) und 1,3-Difluorallen (**5a**), Thermalellipsoide entsprechen 50% Wahrscheinlichkeit. C,D) CCSD(T)/aVTZ-optimierte Strukturen von **3** und **5a**. C grau, F gelb, H blau.

durch Mikrowellenspektroskopie ermittelten Strukturen aus der Literatur (siehe Hintergrundinformationen, Tabelle S2), da bei deren Verfeinerung fälschlicherweise eine lineare Geometrie vorgegeben wurde.^[13] Um Packungseffekte als Ursache auszuschließen, haben wir quantenchemische Rechnungen auf Coupled-Cluster-Niveau durchgeführt. Die optimierten Strukturen von **3** und **5a** stimmen hervorragend mit den experimentellen Daten überein (Abbildung 2). Die Abweichung des CCC-Winkels von der Linearität nimmt mit steigender Fluorsubstitution des Moleküls zu (Abbildung S5), was sich gut durch eine abstoßende Wechselwirkung nicht-bindender Elektronen am Fluoratom mit π -bindenden Orbitalen an $\text{C}_\beta\text{--C}_\gamma$ erklären lässt. Zunehmende Fluorsubstitution an C_γ erhöht die Elektronendichte dieser π -Bindung und verstärkt so den Effekt. Zwei zueinander senkrechte Abwinklungen in **5a** verursachen die beobachtete Verdrehung der terminalen FCH-Ebenen.

1,3-Disubstituierte Allene sind C_2 -symmetrisch und deshalb axial-chiral. Abgesehen von Isotopologen stellt **5a** das kleinstmögliche axial-chirale Molekül dar. Es ist thermodynamisch stabil und wird als vielversprechender Kandidat für den experimentellen Nachweis der molekularen PV angesehen.^[14] Für eine asymmetrische Synthese von **5a** bedarf es eines chiralen Zirkoniumhydrids. *ansa*-Metallocene vom Brintzinger-Typ sind für ihre Stabilität und starke chirale Induktion bekannt,^[15] weshalb wir den Zirkonium-Hydrido-komplex **6** als Reagens wählten. (*S,S*)-**6** und (*R,R*)-**6** können

aus den entsprechenden kommerziell erhältlichen Dichloro-Analoga in einer Eintopf-Reaktionssequenz aus Alkylierung und Hydrogenolyse in $> 98\%$ *ee* erhalten werden (Schema 2). Die Enantiomerenreinheit wurde durch Derivatisierung mit



Scheme 2. Synthese eines chiralen Zirkoniumhydrids (oben) und seine Anwendung für die asymmetrische Hydrodefluorierung von **3** (unten).

R-(–)-*O*-Acetylmandelsäure überprüft. Die Umsetzung von **3** mit (*S,S*)-**6** bei tiefen Temperaturen liefert **5a** in guter Ausbeute. Eine spektroskopische Unterscheidung der Enantiomere von **5a** gelingt durch die Bildung diastereomerer Einschlussverbindungen mit dem chiralen Wirt TRIMEB (Abbildung S1).^[16] Damit kann der *ee* direkt mithilfe der ^{19}F -NMR-Spektroskopie ermittelt werden, er liegt bei maximal 30% (Tabelle S1). Erwartungsgemäß kehrt sich die Enantioselektivität bei Verwendung von (*R,R*)-**6** um (Abbildung S2).

Die absolute Konfiguration des Hauptisomers wurde durch Schwingungs-Circulardichroismus-Spektroskopie (VCD-Spektroskopie) in der Gasphase untersucht (Abbildung 3).^[17] Bei niedriger Konzentration wird nur die stärkste Bande $\nu_a(\text{CF})$ bei 1086 cm^{-1} detektiert, weil die schwächeren Banden unterhalb der experimentellen Empfindlichkeit liegen (Abbildung S3 und S4). Wenn **5a** unter Verwendung von (*S,S*)-**6** hergestellt wird, zeigt diese Bande ein positives VCD-Signal. Bei höherer Konzentration werden negative VCD-Signale bei 997 , 1216 und 1316 cm^{-1} beobachtet. In Übereinstimmung mit unseren und der Literatur entnommenen Rechnungen zum VCD-Spektrum von **5a** entspricht

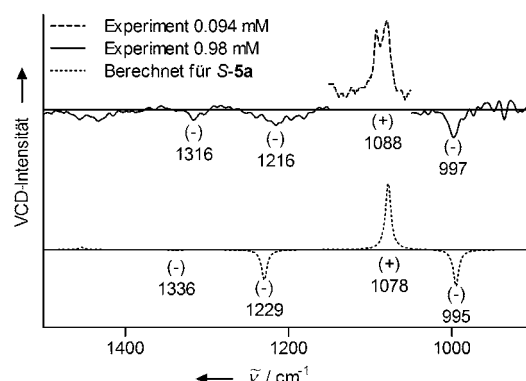


Abbildung 3. VCD-Spektren von **5a** in der Gasphase. Oben: experimentelles Spektrum bei unterschiedlichen Konzentrationen von **5a** synthetisiert unter Verwendung von (*S,S*)-**6**; unten: berechnetes Spektrum von *S*-**5a** auf B3LYP/6-31G**-Niveau.

das eindeutig einer *S*-Konfiguration.^[18] Abgesehen von 1,3-Dideuteroallen, dessen optische Aktivität experimentell nie bestätigt wurde,^[19] handelt es sich bei *S*-**5a** um das kleinste axial-chirale Molekül, das in nicht-racemischer Form isoliert wurde.

Unsere Ergebnisse belegen, dass die Kombination von Kohlenstoff-Fluor-Bindungsaktivierung mit asymmetrischer Synthese einen neuen Zugang zu chiralen fluorierten Molekülen eröffnet. Diese Methode bietet nicht nur eine neue Synthesestrategie für fluoriierte Biomoleküle, sondern eröffnet auch einen neuen Weg zu kleinen chiralen Molekülen, die für die Untersuchung der Chiralität selbst unabdingbar sind.

Eingegangen am 17. November 2011

Online veröffentlicht am 20. Januar 2012

Stichwörter: Allene · C-F-Aktivierung · Chiralität · VCD-Spektroskopie · Zirkonium

- [1] a) R. N. Compton, R. M. Pagni, *Adv. At. Mol. Opt. Phys.* **2002**, *48*, 219–261; b) P. Cintas, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4090–4099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016–4024.
- [2] a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- [3] a) J. Crassous, C. Chardonnet, T. Saue, P. Schwerdtfeger, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2218–2224; b) M. Quack, J. Stohner, M. Willeke, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 741–769.
- [4] a) M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature* **1974**, *249*, 810–812; b) M. Archie, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 21–29.
- [5] a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2007**; b) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [6] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477.
- [7] a) L. Keyes, A. D. Sun, J. A. Love, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3985–3994; b) T. Braun, F. Wehmeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 613–625; c) H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119–2183; d) R. N. Perutz, T. Braun in *Comprehensive Organometallic Chemistry III* (Hrsg.: H. C. Robert, D. M. P. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, S. 725–758; e) M. Tobisu, T. Xu, T. Shimasaki, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505–19511; f) O. Allemann, S. Duttwyler, P. Romanato, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *Science* **2011**, *332*, 574–577; g) J. Choi, D. Y. Wang, S. Kundu, Y. Choliy, T. J. Emge, K. Krogh-Jespersen, A. S. Goldman, *Science* **2011**, *332*, 1545–1548; h) M. Ohashi, T. Kambara, T. Hatanaka, H. Saijo, R. Doi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3256–3259; i) A. D. Sun, J. A. Love, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1237–1240; j) D. Breyer, T. Braun, A. Penner, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7513–7520; k) J. A. Panetier, S. A. Macgregor, M. K. Whittlesey, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2835–2838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2783–2786; l) M. R. Cargill, G. Sandford, A. J. Tadeusiak, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, P. Kilickiran, G. Nelles, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5860–5866; m) M. Teltewskoi, J. A. Panetier, S. A. Macgregor, T. Braun, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4039–4043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3947–3951; n) S. P. Reade, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1847–1861; o) T. Braun, M. Ahijado Salomon, K. Altenhöner, M. Teltewskoi, S. Hinze, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1850–1854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1818–1822; p) W. Gu, M. R. Haneline, C. Douvris, O. V. Ozerov, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11203–11212; q) C. Douvris, O. V. Ozerov, *Science* **2008**, *321*, 1188–1190; r) T. Braun, F. Wehmeier, K. Altenhöner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5415–5418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5321–5324; s) M. Klahn, C. Fischer, A. Spannenberg, U. Rosenthal, I. Krossing, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8900–8903; t) U. Jäger-Fiedler, M. Klahn, P. Arndt, W. Baumann, A. Spannenberg, V. V. Burlakov, U. Rosenthal, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *261*, 184–189.
- [8] a) B. M. Kraft, E. Clot, O. Eisenstein, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1122–1132; b) R. D. Rieth, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2839–2847; c) E. Clot, C. Mégret, B. M. Kraft, O. Eisenstein, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5647–5653; d) B. M. Kraft, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8681–8689; e) B. M. Kraft, R. J. Lachicotte, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8559–8560; f) L. A. Watson, D. V. Yandulov, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 603–611; g) M. F. Kühnel, D. Lentz, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2995–2998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2933–2936.
- [9] a) M. F. Kühnel, D. Lentz, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 9745–9759; b) M. F. Kühnel, D. Lentz, *Dalton Trans.* **2009**, 4747–4755; c) F. A. Akkerman, D. Lentz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4989–4991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4902–4904; d) D. Lentz, M. Patzschke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2004**, *630*, 973–976; e) D. Lentz, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 853–861; f) D. Lentz, S. Willemsen, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 215–219; g) D. Lentz, N. Nickelt, S. Willemsen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1205–1217; h) D. Lentz, S. Willemsen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2142–2146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2087–2091; i) D. Lentz, S. Willemsen, *Organometallics* **1999**, *18*, 3962–3964.
- [10] A. P. Zens, P. D. Ellis, R. Ditchfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1309–1312.
- [11] J. E. Del Bene, I. Alkorta, J. Elguero, *Z. Phys. Chem.* **2003**, *217*, 1565–1576.
- [12] CCDC 850831 (**3**), 850830 (**5a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Kristalldaten für **3**: C₃H₃F₃, *M* = 94.04, monoklin, *a* = 7.313(4), *b* = 8.254(4), *c* = 6.922(4) Å, *α* = 90.00, *β* = 118.038(10), *γ* = 90.00°, *V* = 368.8(3) Å³, *T* = 123(2) K, Raumgruppe *P*₂₁/*c*, *Z* = 4, 1258 Reflexe gemessen, 647 unabhängige Reflexe (*R*_{int} = 0.1018). *R*₁ = 0.0461 (*I* > 2σ(*I*)), *wR*(*F*²) = 0.1347 (alle Daten). Kristalldaten für **5a**: C₃H₂F₂, *M* = 76.05, monoklin, *a* = 7.0297(14), *b* = 6.7205(14), *c* = 7.8245(16) Å, *α* = 90.00, *β* = 114.399(4), *γ* = 90.00°, *V* = 336.64(12) Å³, *T* = 123(2) K, Raumgruppe *P*₂₁/*c*, *Z* = 4, 3861 Reflexe gemessen, 684 unabhängige Reflexe (*R*_{int} = 0.0272). *R*₁ = 0.0334 (*I* > 2σ(*I*)), *wR*(*F*²) = 0.1056 (alle Daten).
- [13] a) P. D. Ellis, Y. S. Li, C. C. Tong, A. P. Zens, J. R. Durig, *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 1311–1313; b) T. Ogata, B.-I. Ando, *J. Mol. Spectrosc.* **1986**, *118*, 70–75.
- [14] M. Gottselig, M. Quack, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 084305.
- [15] A. H. Hoveyda, J. P. Morken, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1378–1401; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1262–1284.
- [16] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, A. M. Caporusso, P. Salvadori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 836–839.
- [17] L. A. Nafie, T. A. Keiderling, P. J. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2715–2723.
- [18] J. E. Rode, J. C. Dobrowolski, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2003**, *635*, 151–159.
- [19] G. M. Keserü, M. Nógrádi, J. Rétey, J. Robinson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2049–2054.