

Eine neue Strategie für asymmetrische Fluorierungen von Alkenen auf Basis anionischer Phasentransferkatalysatoren**

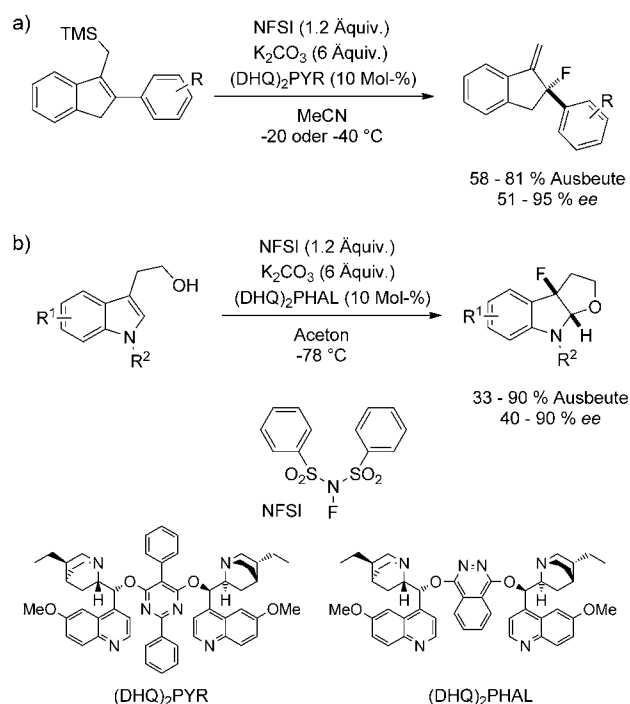
Ulrich Hennecke*

Asymmetrische Katalyse · Elektrophile Additionen · Fluor · Halogenierungen · Phasentransferkatalyse

Die Addition von Halogenelektrophilen an die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung ist eine der am häufigsten verwendeten Methoden für die Funktionalisierung von Alkenen. Chlor-, Brom- und Iodelektrophile reagieren auch mit einfachen, nichtaktivierten Alkenen unter Bildung eines cyclischen Haloniumions als Zwischenstufe, das im nachfolgenden Schritt durch ein geeignetes Nukleophil geöffnet wird. Elektrophile Fluorierungsreagentien sind weniger reaktiv gegenüber einfachen Alkenen, was darauf zurückgeführt werden kann, dass cyclische Fluoroniumionen nicht gebildet werden. Elektrophile Fluorierungen werden daher gewöhnlich nur an elektronenreicheren (aktivierten) Alkenderivaten wie Allylsilanen und Enoether durchgeführt.

Eine große Herausforderung ist die Kontrolle der Konfiguration an den während der Reaktion neu gebildeten Stereozentren. Reagenskontrollierte asymmetrische Halogenierungen gelten allgemein als schwierige Reaktionen, und erst seit kurzem stehen einige geeignete katalytische Methoden für Halogenierungen mit den schwereren Halogenen Chlor, Brom und Iod zur Verfügung.^[1] Asymmetrische Fluorierungen von Alkenen stellen wiederum eine Ausnahme dar, und bisher wurde vor allem über stöchiometrische Methoden berichtet.^[2,3]

Erst kürzlich gelang es Shibata und Gouverneur, katalytische asymmetrische Fluorierungen von Alkenen zu entwickeln (Schema 1).^[4] Shibatas Gruppe entdeckte, dass die katalytische Fluorierung von Allylsilanen unter Verwendung von *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI) und dem dimeren Alkaloidkatalysator (DHQ)₂PYR mit hohen Enantioselektivitäten möglich ist (Schema 1a). Wichtig für das Erreichen der hohen Enantioselektivitäten unter katalytischen Bedingungen ist die gut abgestimmte Reaktivität des Fluorierungsmittels NFSI, das nicht reaktiv genug ist, um mit dem Allylsilan ohne Katalysator zu reagieren. Auf ähnliche Weise gelang der Gruppe um Gouverneur die Entwicklung der ersten



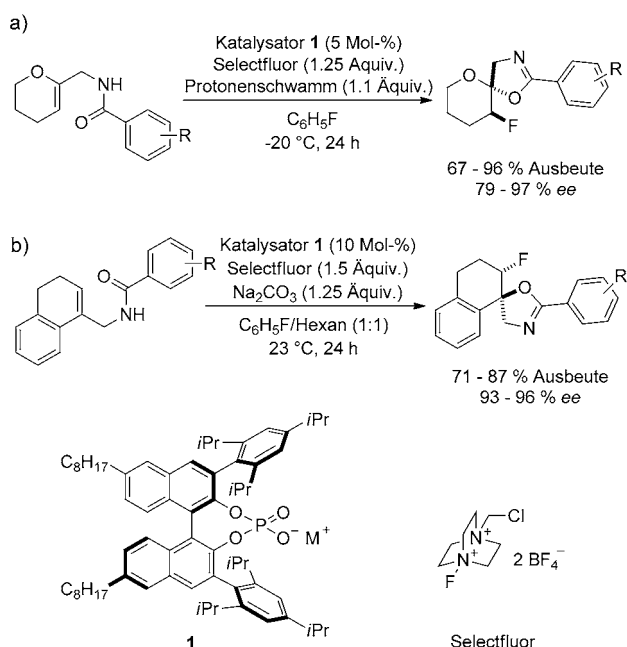
Schema 1. Asymmetrische Fluorierungen von Alkenderivaten unter Verwendung von nukleophilen Katalysatoren. a) Fluorierung von Allylsilanen, b) Fluorocyclisierungen an Indolderivaten.

katalytischen enantioselektiven Fluorocyclisierung an Indolderivaten (Schema 1b).^[4b] Auch hier reichte eine katalytische Menge eines dimeren Alkaloidderivats (in diesem Fall (DHQ)₂PHAL) aus, um hohe Enantioselektivitäten zu erzielen. Allerdings ist die Verwendung dieser nukleophilen Katalysatoren bisher auf die gezeigten Beispiele beschränkt, und eine Reihe grundlegender Probleme sind ungelöst. Auch die besten der beschriebenen Alkaloidkatalysatoren haben keine besonders hohe Aktivität und müssen daher in relativ großen Mengen eingesetzt werden, um die konkurrierende Produktbildung durch die unselektive Hintergrundreaktion zu vermeiden. Die Reaktivität der durch die Katalysatoren aktivierten Fluorierungsmittel ist ebenfalls beschränkt, sodass nur sehr elektronenreiche Alkenderivate unter diesen Bedingungen fluoriert werden können.

[*] Dr. U. Hennecke
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: ulrich.hennecke@uni-muenster.de

[**] U.H. dankt der WWU Münster und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Kürzlich berichteten Toste und Mitarbeiter über eine gänzlich andere, neuartige Strategie zur Durchführung von katalytischen enantioselektiven Fluorierungen von Alken-derivaten. Sie verwendeten lipophile chirale Anionen als Phasentransferkatalysatoren für nichtlösliche kationische Fluorierungsreagentien.^[5] Generell ist die Phasentransferkatalyse mit chiralen kationischen Katalysatoren in der asymmetrischen Katalyse weit verbreitet.^[6] Invertierte Phasentransferkatalyse mit anionischen Katalysatoren hingegen ist bisher kaum angewendet worden.^[7] Toste et al. wählten das weit verbreitete Selectfluor als Fluorierungsmittel und das lipophile chirale BINOL-Phosphat **1** als passenden Phasentransferkatalysator zur Durchführung einer asymmetrischen Fluorocyclisierung (Schema 2). Das dikationische Selectfluor, das im verwendeten Lösungsmittel Fluorbenzol selbst nicht löslich ist, löst sich nach Austausch der Anionen gegen das BINOL-Phosphat **1**. Das gebildete Selectfluor-Salz des BINOL-Phosphats kann nun den Enoether des Substrats fluorieren und eine diastereoselektive Cyclisierung zum Produkt einleiten (Schema 2a).



Schema 2. Asymmetrische Fluorocyclisierungen unter Phasentransferbedingungen.

Die beobachtete Stereinduktion mit Enantioselektivitäten bis 97 % *ee* ist herausragend für die elektrophile Fluorierung eines Alkens. Obwohl bisher nur wenige Informationen über die aktive Spezies in dieser Fluorierung zur Verfügung stehen, kann angenommen werden, dass ein enges Ionenpaar aus dem Selectfluor-Kation und dem/den BINOL-Phosphatanion(en) die hohe Stereinduktion während der Fluorierung vermittelt. Die Beobachtung eines kleinen nichtlinearen Effekts deutet auf den Austausch beider Anionen des Selectfluors hin. BINOL-Phosphate wie **1** sind bekannt als hocheffektive chirale Gegenionen und wurden bereits in der asymmetrischen Gegenanion-vermittelten Katalyse eingesetzt.^[8] Die Eignung dieser Anionen als Katalysatoren für asymmetrische Halogencyclisierungen mit Brom- oder Iodelektrophilen wurde im letzten Jahr an Halogenveretherungen gezeigt, in denen mittlere bis gute Enantioselektivitäten erzielt werden konnten.^[9] An diesen Halogenveretherungen wird aber auch ein entscheidender Unterschied zu der hier von Toste et al. angewendeten Phasentransferstrategie deutlich: Die Verwendung eines unlöslichen Fluorierungsmittels ermöglicht die vollständige Unterdrückung der nicht enantioselektiven Hintergrundreaktion, sodass sehr hohe Enantioselektivitäten mit relativ geringen Katalysatormengen erzielt werden können.

Die vollständige Unterdrückung der Hintergrundreaktion durch die Unlöslichkeit des Fluorierungsmittels hat in dieser Reaktionsklasse auch noch weitere Vorteile. Sie ermöglicht die Verwendung von reaktiveren Fluorierungsmitteln und höheren Reaktionstemperaturen (bis 60 °C), sodass auch weniger aktivierte Alkene fluoriert werden können (Schema 2b). Dihydronaphthalinderivate können unter optimierten Phasentransferbedingungen ebenfalls mit hohen Enantioselektivitäten cyclisiert werden. Die asymmetrische Fluorierung solcher weniger aktivierter Alkene war bisher nicht möglich. Ein weiterer Vorteil wurde in Cyclisierungen von verwandten Benzothiophenderivaten beobachtet. Wenn diese Verbindungen mit Selectfluor unter homogenen Reaktionsbedingungen umgesetzt wurden, konnte aufgrund von Nebenreaktionen nur die Bildung kleiner Mengen an Produkt beobachtet werden. Die Verwendung der Phasentransferbedingungen hingegen führte zur effizienten Bildung des gewünschten Produkts mit hohen Enantioselektivitäten. Dies zeigt, dass die begrenzte Verfügbarkeit des Reagens in Lösung unter Phasentransferbedingungen nicht nur für die Stereo-, sondern auch für die Chemo- und Regioselectivität von Vorteil ist.

Die von Toste und Mitarbeitern gezeigte Verwendung von chiralen Anionen als Phasentransferkatalysatoren ist mit Sicherheit von allgemeinerem Interesse im Gebiet der asymmetrischen Katalyse. Im Bereich der asymmetrischen elektrophilen Additionen an C-C-Doppelbindungen führen viele der derzeit häufig verwendeten nukleophilen Katalysatoren nicht zu einer effizienten Beschleunigung der Reaktion. Sie müssen deshalb in großen Mengen verwendet werden, um die Produktbildung durch die nicht enantioselektive Hintergrundreaktion zu vermeiden. Da viele elektrophile Reagentien auch in kationischer Form zur Verfügung stehen, sollten insbesondere diese Reaktionen von der asymmetrischen Phasentransferkatalyse mit chiralen Anionen profitieren. Hinzu kommt, dass chirale BINOL-Phosphate, wie sie in der hier vorgestellten Arbeit verwendet werden, sich als exzellente Katalysatoren unter homogenen Bedingungen vielfach bewährt haben.^[8,10]

Eingegangen am 31. Januar 2012
Online veröffentlicht am 29. März 2012

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) G. Chen, S. Ma, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8484–8486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8306–8308; b) A. Castellanos, S. P. Fletcher, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5766–5776; c) C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, *Synlett* **2011**, 1335–1339; d) U. Hennecke, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 456–465.

- [2] a) N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728–10729; b) D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699–3701; c) B. Greedy, J. M. Paris, T. Vidal, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3413–3416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3291–3294; d) M. Wang, B.-M. Wang, L. Shi, Y.-Q. Tu, C.-A. Fan, S.-H. Wang, X. D. Hu, S.-Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2005**, 5580–5582; e) S. C. Wilkinson, O. Lozano, M. Schuler, M. C. Pacheco, R. Salmon, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7217–7220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7083–7086.
- [3] Eine substratkontrollierte Addition: M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743–11746.
- [4] a) T. Ishimaru, N. Shibata, T. Horikawa, N. Yasuda, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4225–4229; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157–4161; b) O. Lozano, G. Blessley, T. Martinez del Campo, A. L. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8255–8259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105–8109.
- [5] V. Rauniyar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. Dean Toste, *Science* **2011**, *334*, 1681–1684.
- [6] T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682.
- [7] a) C. Carter, S. Fletcher, A. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1995–2004; b) G. L. Hamilton, T. Kanai, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984–14986.
- [8] a) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195; b) L. Ratjen, S. Müller, B. List, *Nachr. Chem.* **2011**, *58*, 640–646.
- [9] a) U. Hennecke, C. Müller, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 860–863; b) D. Huang, H. Wang, F. Xue, H. Guan, L. Li, X. Peng, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350–6353; c) S. E. Denmark, M. T. Burk, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 256–259.
- [10] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. Ausgewählte Übersichtsartikel: c) J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073–7079; d) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350–9365.