

Das (nicht so) kurzlebige Trifluormethylanion**

Nico Santschi und Ryan Gilmour*

Fluorchemie · NMR-Spektroskopie · Physikalisch-organische Chemie · Reaktive Intermediate · Trifluormethylierung

Der strategische Wert der Trifluormethylgruppe im Moleküldesign hat beachtliches Interesse an der Entwicklung effizienter präparativer Methoden für die Einführung dieser Gruppe geweckt.^[1,2] Übliche Strategien für den Einbau dieses wichtigen Motivs sind die Umwandlung funktioneller Gruppen oder auch direktere Prozesse, bei denen die ganze Einheit übertragen wird. Stöchiometrische und katalytische Varianten, die als nukleophile (CF_3^-), elektrophile und radikalische Trifluormethylierungen angesehen werden können, wurden beschrieben (Abbildung 1).^[3] Ebenso tauchte in den letzten Jahren eine Vielzahl von (katalytischen) elektrophilen und radikalischen Trifluormethylierungsreagentien und -methoden auf,^[4] viele davon infolge von Fortschritten in der Metall- und Organokatalyse.^[5] Dies steht im deutlichen Gegensatz zur nukleophilen Trifluormethylierung, die eindeutig weniger stark entwickelt ist. Bislang wurde dieses Feld von Trifluormethyltrimethylsilan (TMSCF_3 ;^[6] besser bekannt als Rupprecht-Prakash-Reagens in Anerkennung seiner Entdecker) dominiert.

Nachdem es zuerst 1984 von Rupprecht et al. in einer als „Die ersten CF_3 -substituierten organyl(chlor)silane“ betitelten Studie beschrieben wurde,^[7] identifizierten Prakash et al. das Reagens als ein praktisches In-situ-Trifluormethylanion-Äquivalent (CF_3^-).^[8] TMSCF_3 ist wesentlich weniger toxisch als die Seyferth-Reagentien (Me_3SnCF_3 und PhHgCF_3) und gilt weithin als das nukleophile Trifluormethylierungsreagens der Wahl. Ebenso spielte es eine wichtige Rolle bei der aktuellen Entwicklung unzähliger katalytischer Trifluormethylierungsprozesse. Tatsächlich wurde bereits eine Vielzahl von Komplexen der Struktur $[\text{L}_n\text{M}-\text{CF}_3]$ publiziert und/oder kommerzialisiert (z. B. Hartwigs Trifluoromethylator $[(\text{Phen})\text{Cu}-\text{CF}_3]$).^[9]

Ungeachtet der Bedeutung des Rupprecht-Prakash-Reagens in nukleophilen Trifluormethylierungen blieben die Isolierung und die Charakterisierung des Trifluormethylanions eine äußerst anspruchsvolle Aufgabe. Bis vor kurzem wurde dieses

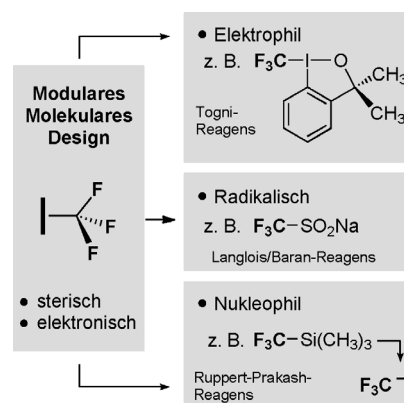


Abbildung 1. Elektrophile, nukleophile und radikalische Strategien zur Trifluormethylierung.

Anion für ein schwer fassbares Intermediat gehalten, mit nur wenigen Belegen für die Existenz der ungebundenen Form. Tatsächlich schien die gut beschriebene Zersetzung zum Singulett-Difluorcarben ($\text{CF}_3^- \rightarrow \cdot\text{CF}_2 + \text{F}^-$) die Ansicht zu festigen, dass diese Spezies nicht isolierbar sei. Allerdings ließ die Fähigkeit von TMSCF_3 , als latente Quelle von Difluorcarben und zugleich als Äquivalent des Trifluormethylanions in einer Trifluormethylierungs-Difluormethylierungs-Einpotfsequenz zu wirken, darauf schließen, dass das Anion vor der α -Defluorierung abgefangen werden könnte.^[10] Ein großer Durchbruch auf der Suche nach dem schwer fassbaren Anion resultierte aus der bahnbrechenden Studie von Prakash et al. zum Einsatz von Fluoroform (CHF_3) als Trifluormethylierungsreagens. Diese Reaktion erregte allgemeine Aufmerksamkeit, da ein bedeutendes Treibhausgas ohne großen präparativen Wert nun für die direkte nukleophile Trifluormethylierung diverser Kohlenstoff-, Bor- und Schwefelelektrophile genutzt werden konnte.^[11] Auf diesem Bericht aufbauend haben Shibata und Mitarbeiter gezeigt, dass sterisch anspruchsvolle Organosuperbasen dabei helfen können, die Zersetzung des von CHF_3 abgeleiteten Trifluormethylanions zu umgehen.^[12]

Jüngst beschrieben nun Prakash und Mitarbeiter das „langlebige Trifluormethylanion“ und vervollständigten damit eine jahrzehntealte Geschichte.^[13] Der Bericht liefert eindeutige Belege, dass das Anion in verhältnismäßig großen Mengen hergestellt und mithilfe der Kernspinresonanzspektroskopie bei variabler Temperatur vollständig charakterisiert werden kann. Diese aktuellste Entdeckung reiht sich in eine lange und bedeutende Liste reaktiver Intermediate ein, die

[*] Dr. N. Santschi, Prof. Dr. R. Gilmour
Organisch Chemisches Institut und
Excellence Cluster EXC 1003, Cells in Motion
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, Münster (Deutschland)
E-Mail: ryan.gilmour@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/gilmour/>

[**] Wir danken für Unterstützung durch die WWU Münster, den SNF (P2EZP2-148757) und die DFG (SFB 858), Excellence Cluster EXC 1003 „Cells in Motion—Cluster of Excellence“.

von der Gruppe um Prakash und Olah isoliert und charakterisiert wurden. Die Autoren legen überzeugend dar, dass das CF_3^- -Anion bei tiefer Temperatur stabil sein sollte. Dies wird durch eine Abwägung der C-F-Bindungsstärke und der Lewis-Acidität des entsprechenden Singulett-Difluorcarbens untermauert. Weiterhin stärken die adiabatische C-F-Bindungsdissoziationsenthalpie und Gibbs-Energie des Anions in THF die Arbeitshypothese. Zusätzlich zeigt die rechnergestützte Studie auf, dass die α -Defluorierungsenthalpie in Gegenwart des Kaliumkations maßgeblich herabgesetzt werden kann. Demgemäß schlussfolgern die Autoren, dass die Spezies bei tiefer Temperatur thermisch stabil sein sollte, aber starke Kation-Anion-Wechselwirkungen sich wahrscheinlich nachteilig auswirken. Ein Screening identifizierte eine Reagenzkombination aus Kalium-basierten Aktivatoren oder Basen und 18-Krone-6 als wahrscheinlichste Quelle für ein nacktes – und daher vermutlich langlebigeres – CF_3^- -Anion. Tatsächlich stützten erste Experimente unter Einsatz von $t\text{BuOK}$ /18-Krone-6 und einer Stammlösung von CHF_3 in THF in äquimolarem Verhältnis diese Annahme mit der Entstehung einer neuen, durch ^{19}F -Tiefemperatur-NMR-Spektroskopie klar identifizierbaren Spezies ($\delta_{\text{F}} \approx -19$ ppm). Der Versuch, dieselbe Spezies ausgehend von TMSCF_3 (TMS = Trimethylsilyl) und Me_4NF in wasserfreiem THF herzustellen, schlug fehl – ein Befund, welcher der Bildung des stabilen, fünfwertigen Silicats $[\text{Me}_3\text{SiF}(\text{CF}_3)]^-$ ($\delta_{\text{F}} = -63.9$ ppm) zugeschrieben werden kann. Der Austausch des relativ kleinen Fluoridaktivators durch das sperrigere $t\text{BuO}^-$ -Anion führte vorwiegend zur Bildung von $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_3)_2]^-$ ($\delta_{\text{F}} = -65.6$ ppm), konnte aber das gewünschte Trifluormethylanion nicht in signifikanten Mengen bereitstellen. Nur durch vorsichtiges Aufwärmen der Probe auf -56°C gelang die produktive Zersetzung dieses Komplexes zum gewünschten CF_3^- -Anion. Eine bedeutende Verbesserung wurde erreicht, als das sterisch anspruchsvollere TIPSCF_3 -Analogon (TIPS = Triisopropylsilyl) des Ruppert-Prakash-Reagens' in Kombination mit einem Überschuss an $t\text{BuOK}$ (2.2 Äquiv.) und 18-Krone-6 (2.2 Äquiv.) verwendet wurde. Unter diesen Bedingungen wurde bei -78°C nach nur einigen Minuten lediglich das diagnostische Signal bei $\delta_{\text{F}} = -18.7$ ppm (Singulett) detektiert. Eine Analyse der aus den ^{13}C -Satellitensignalen des ^{19}F -NMR-Spektrums abgeleiteten Kopplungskontanten ($^1J_{\text{C-F}}$) deckte einen wie erwartet großen Wert von $^1J_{\text{C-F}} = 429.3$ (ausgehend von TMSCF_3) oder 434.0 Hz (ausgehend von TIPSCF_3) auf (Abbildung 2). Durch unmittelbares Messen eines ^{13}C -NMR-Spektrums ausgehend von TMSCF_3 bei -56°C wurde im Wesentlichen der gleiche Wert erhalten, mit einem entstehenden Quartett bei $\delta_{\text{C}} =$

175.0 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 432.5$ Hz). Demgegenüber wurde die konjugierte Säure CHF_3 bei $\delta_{\text{C}} = 122.2$ ppm detektiert, mit einer dazugehörigen $^1J_{\text{C-F}}$ -Kopplungskonstante von 293.3 Hz. Die rechnerisch abgeleiteten chemischen Verschiebungen ($\delta_{\text{F}} = -23.7$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 170.3$ ppm) stimmten mit den experimentellen gut überein; dagegen wurde der rechnerisch bestimmte Wert der Kopplungskonstante mit $^1J_{\text{C-F}} = 393.0$ Hz leicht unterschätzt. Bei verschiedenen Experimenten ausgehend von R_3SiCF_3 wurde das Auftreten von CHF_3 bemerkt, das am wahrscheinlichsten von der Deprotonierung des Lösungsmittels oder des Kronenetherzusatzes herrührt. Interessanterweise dominiert dieser Prozess gegenüber der α -Defluorierung, und folglich bildet sich vorzugsweise CHF_3 , wenn vorab gebildetes $[\text{K}(18\text{-Krone-6})][\text{CF}_3]$ in THF von -50 auf -35°C aufgewärmt wird. Abschließend führten die Autoren eine Reihe von Experimenten zum Abfangen des Trifluormethylanions in aus TIPSCF_3 und $t\text{BuOK}$ bei -78°C generiertem $[\text{K}(18\text{-Krone-6})][\text{CF}_3]$ durch. Allgemein wurde festgestellt, dass die ^{19}F -NMR-spektroskopisch bestimmten, im Bereich von 7 bis 76 % liegenden Ausbeuten stark vom Elektrophil abhängen. Gasförmiges CO_2 erwies sich als eines der besten der untersuchten Elektrophile und ergab Kaliumtrifluoroacetat in 76 % Ausbeute. Zusätzlich zu organischen Abfangreagentien reagiert auch CuI in 66 % Ausbeute zur hochaktuellen Spezies CuCF_3 .

Nicht nur widerlegt diese hervorragende Studie von Prakash et al. den Mythos, dass das CF_3^- -Anion ein flüchtiges Intermediat in der Chemie der nukleophilen Trifluormethylierung sei – sie bietet auch eine wertvolle Grundlage für zukünftige mechanistische Studien in diesem aufregenden Forschungsfeld.

Eingegangen am 6. August 2014

Online veröffentlicht am 11. September 2014

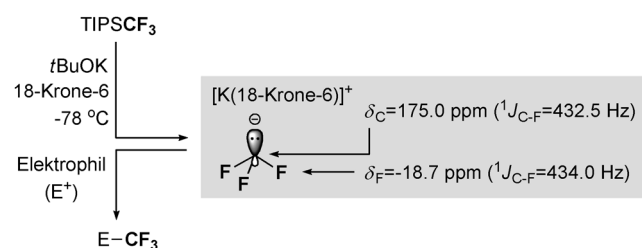


Abbildung 2. Die Erzeugung des langlebigen Trifluormethylanions und seine spektroskopische Charakterisierung.

- [1] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [2] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, 2 Wiley, Weinheim, **2013**.
- [3] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372–8423.
- [4] J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975–996.
- [5] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- [6] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.
- [7] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195–2198.
- [8] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393–395.
- [9] O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521.
- [10] F. Wang, T. Luo, J. Hu, Y. Wang, H. S. Krishnan, P. V. Jog, S. K. Ganesh, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153–7157; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7291–7295.
- [11] G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324–1327.
- [12] H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1446–1450.
- [13] G. K. S. Prakash, F. Wang, Z. Zhang, R. Haiges, M. Rahm, K. O. Christe, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11575–11578; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11759–11762.