

# Asymmetrische Desymmetrisierung durch metallfreie C-F-Bindungsaktivierung: Synthese von 3,5-Diaryl-5-fluormethyl-oxazolidin-2-onen mit quartären Kohlenstoffzentren

Junki Tanaka, Satoru Suzuki, Etsuko Tokunaga, Günter Haufe und Norio Shibata\*

Professor Dieter Hoppe zum 75. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Wir berichten über die erste asymmetrische Aktivierung einer nichtaktivierten aliphatischen C-F-Bindung mittels einer konzeptionell neuen Desymmetrisierung von 1,3-Difluoriden durch Silicium-induzierten C-F-Bindungsbruch als Schlüsselschritt. Die Kombination eines von einem Cinchona-Alkaloid abgeleiteten Ammonium-Bifluorid-Katalysators mit N,O-Bis(trifluormethylsilyl)acetamid (BSA) als Silicium-reagenz ermöglicht einen effizienten Katalysezyklus zur asymmetrischen Spaltung einer C<sub>sp3</sub>-F-Bindung mit hoher Enantioselektivität unter milden Bedingungen. Der Effekt einer ortho-substituierten Arylgruppe am prostereogenen Zentrum auf die Enantioselektivität der Reaktion ist bemerkenswert. Dieses Konzept wurde für die asymmetrische Synthese vielversprechender potentieller Agrochemikalien, 3,5-Diaryl-5-fluormethyl-oxazolidin-2-onen, mit quartärem Kohlenstoffzentrum angewendet.

Eines der Hauptziele der organischen Fluorchemie<sup>[1]</sup> ist die selektive Knüpfung neuer Kohlenstoff-Fluor-Bindungen, um entweder Zugang zu fluorierten Synthesebausteinen<sup>[2]</sup> zu erlangen oder Fluor in bestehende komplexe Kohlenstoffgerüste zu einem späten Zeitpunkt der Synthese einzufügen, um spezifische Modifizierungen der physikochemischen Eigenschaften<sup>[3]</sup> oder der biologische Aktivität von Verbindungen, die als neue Pharmawirkstoffe oder Agrochemikalien getestet werden sollen,<sup>[4]</sup> zu erreichen. In der Literatur sind viele unterschiedliche Methoden beschrieben, von denen hier nur die neuesten Entwicklungen erwähnt werden können, z.B. elektrophile Monofluorierungen, elektrophile, nucleophile und radikalische Perfluoralkylierungen, die Trifluormethylthiolierung, die Perfluoralkylsulfonylierung und die Difluorcarben-Addition.<sup>[5]</sup>

In jüngster Zeit wurde ein zweiter genereller Ansatz entwickelt, um Zugang zu Organofluorverbindungen zu er-

halten, nämlich die selektive Aktivierung von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen von polyfluorierten Substraten und deren Substitution durch Kohlenstoff-Wasserstoff- oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Außerdem wurde auch über die Bildung von C-O-, C-S-, C-N- und C-P-Bindungen auf Kosten von C-F-Bindungen berichtet.<sup>[6,7]</sup> Es ist sehr gut bekannt, dass die Spaltung einer C-F-Bindung zu den größten Herausforderungen der Fluorchemie gehört, weil sie die höchste Bindungsdissoziationsenergie (105 kcal mol<sup>-1</sup>) besitzt. Außerdem ist Fluor weder eine gute Lewis-Base noch eine gute Abgangsgruppe.<sup>[8]</sup> Vor allem über die Aktivierung aliphatischer C-F-Bindungen ist im Vergleich zu der von Arylfluoriden wenig berichtet worden.<sup>[6]</sup> In den meisten Fällen ist Fluor an einer aktivierten Position gebunden, z.B. benzyllisch, allyllisch oder in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carbonylgruppe. Im Allgemeinen sind drastische Reaktionsbedingungen zur C-F-Bindungs-spaltung erforderlich und stabile Bindungen müssen gebildet werden, z.B. H-F-, Si-F-, B-F-, Al-F-, P-F- oder Übergangsmetall-Fluor-Bindungen, um den C-F-Bindungsbruch zu ermöglichen. Neben hohen Reaktionstemperaturen sind Lithiumreagenzien, starke Lewis-Säuren oder Übergangsmetalle notwendig.<sup>[7,9]</sup> Aber auch über die Aktivierung benzyllischer C-F-Bindungen mithilfe von Wasserstoffbrücken durch Isopropanol/Wasser oder Hexafluorisopropanol ist berichtet worden.<sup>[10]</sup>

Kürzlich haben wir über die Spaltung einer nicht aktivierten aliphatischen C-F-Bindung berichtet, die sich die Fluorophilie des Siliciums und die Bildung einer starken (ca. 140 kcal mol<sup>-1</sup>) Silicium-Fluor-Bindung zunutze macht.<sup>[11]</sup> Diese Reaktion nutzend wurden 3,5-Diaryl-5-fluormethyl-oxazolidin-2-one **1** durch eine konzeptionell neue Desymmetrisierung nichtaktivierter aliphatischer 1,3-Difluoride hergestellt. Dazu wurde eine Silicium-induzierte C-F-Bindungsaktivierung mit Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) und katalytischen Mengen CsF als Schlüsselschritt unter milden Reaktionsbedingungen genutzt (Schema 1).

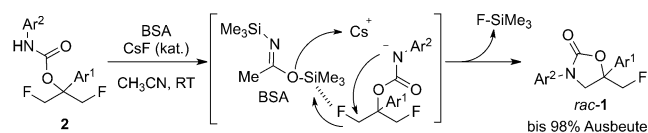
Mit dem Ziel der Erweiterung dieser Chemie war die „asymmetrische Desymmetrisierung“ durch C-F-Bindungsaktivierung unser nächstes Vorhaben. Ausgangspunkt für die asymmetrische Reaktion ist der Austausch von CsF gegen optisch aktive Ammoniumfluoride. Enantioselektive Reaktionen durch C-F-Bindungsaktivierung sind ziemlich selten. Unseres Wissens sind bisher nur unsere eigenen beiden Berichte publiziert worden.<sup>[12]</sup> Obwohl eine enantioselektive C-F-Bindungsspaltung erreicht wurde, waren bisher nur Allylfluoride, also Verbindungen mit aktivierten aliphatischen

[\*] J. Tanaka, S. Suzuki, E. Tokunaga, Prof. Dr. N. Shibata  
Department of Nanopharmaceutical Sciences & Department of  
Frontier Materials, Nagoya Institute of Technology  
Goiso, Showa-ku, Nagoya, 466-8555 (Japan)  
E-Mail: nozshiba@nitech.ac.jp

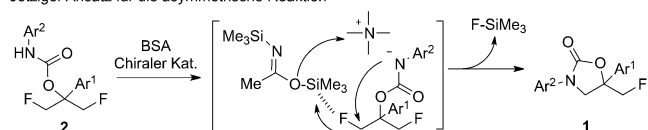
Prof. Dr. G. Haufe  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201603210> zu finden.

Früherer Bericht



Jetziger Ansatz für die asymmetrische Reaktion

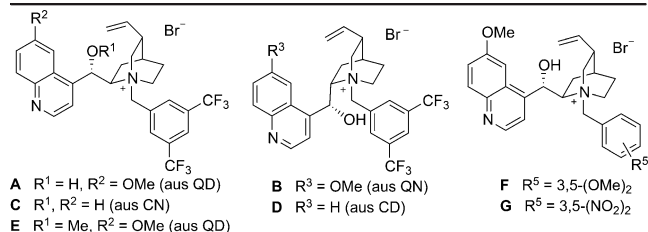
**Schema 1.** Hintergrund des Forschungsansatzes für die asymmetrische Desymmetrisierung.

$\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-F}$ -Bindungen, als Substrate einsetzbar. In dieser Arbeit berichten wir nun über die erfolgreiche asymmetrische Synthese von 3,5-Diaryl-5-fluormethyl-oxazolidin-2-onen **1** mit einem quartären Kohlenstoffzentrum mit hohen Enantioselektivitäten durch Spaltung von viel anspruchsvolleren, nichtaktivierten aliphatischen  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-F}$ -Bindungen (Schema 1). Die Anwendung chiraler, nichtracemischer Ammoniumbifluoride als Katalysatoren und der Effekt *ortho*-substituierter Arylgruppen am prostereogenen Zentrum spielen eine Schlüsselrolle für den Erfolg dieser Reaktionen.

Eingangs wurden die Bedingungen für die asymmetrische Reaktion optimiert (Tabelle 1). Chirale Ammoniumfluoride sind als instabile Salze bekannt.<sup>[13]</sup> Deshalb wurden sie in situ aus den chiralen Ammoniumbromiden und Silberfluorid erzeugt.<sup>[13a]</sup> Es wurden vier optisch aktive Ammoniumbromide eingesetzt, die vom Chinidin (QD), Chinin (QN), Cinchonin

**Tabelle 1:** Optimierung der Bedingungen für die asymmetrische Reaktion.

Nr.	Prä-Kat.	Lösungsmittel	Temp.	Zeit [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	<b>A</b> (QD)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	1	97	37
2	<b>B</b> (QN)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	4	78	8
3	<b>C</b> (CN)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	4	82	0
4	<b>D</b> (CD)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	4	74	0
5	<b>A</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0°C	16	59	35
6	<b>E</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	15	95	0
7	<b>A</b>	Toluol	RT	24	27	13
8	<b>A</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / Toluol (1:2)	RT	48	96	13
9	<b>F</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	24	88	8
10	<b>G</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	24	12	68



(CN) oder Cinchonidin (CD) als Präkatalysatoren abgeleitet sind (Nr. 1–4). Die Reaktion bei Raumtemperatur in Gegenwart von Chinidiniumfluorid, das in situ aus dem Präkatalysator **A** gebildet wurde, lieferte innerhalb einer Stunde das Zielprodukt **1a** mit exzellenter Ausbeute (97 %) und 37 % *ee* (Nr. 1), wohingegen mit den von **B**, **C** und **D** abgeleiteten Katalysatoren geringere Ausbeuten (74–82 %) und niedrigere oder gar keine Enantiomerenüberschüsse (0–8 %, Nr. 2–4) erzielt wurden. Deshalb wurden die weiteren Untersuchungen mit dem von **A** abgeleiteten Katalysator fortgesetzt. Wir haben tiefere Temperaturen (0°C) angestrebt, aber sowohl die Ausbeute als auch der *ee* verringerten sich (59 %, 35 % *ee*); außerdem war eine lange Reaktionszeit erforderlich (16 h, Nr. 5). Die Methylierung der OH-Gruppe von **A** (Präkatalysator **E**) führte zwar zu einer hohen Ausbeute, aber bei Raumtemperatur zu keiner asymmetrischen Induktion (Nr. 6). Also ist die Hydroxygruppe im Katalysator essenziell für die Höhe des *ee*. In unseren früheren Arbeiten hatten sich Lösungsmittelgemische aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Toluol für asymmetrische Reaktionen mit Organokatalysatoren als nützlich erwiesen.<sup>[14]</sup> Deshalb haben wir diese Lösungsmittel getestet, wobei die Enantioselektivität allerdings geringer war (Nr. 7, 8). Nachfolgend wurde der Einfluss von Substituenten an der Benzyleinheit des Katalysators untersucht. Elektronenschiebende Gruppen wie Methoxy in **F** lieferten das Produkt mit einer geringen asymmetrischen Induktion (Nr. 9), während der Katalysator **G** mit zwei elektronenziehenden Nitrogruppen das Zielprodukt mit annehmbaren 68 % *ee* lieferte, allerdings in einem komplexen Gemisch (12 % Ausbeute, Nr. 10). Deshalb wurde **A** als der am besten geeignete Präkatalysator ausgewählt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Art des chiralen Ammonium-Katalysators entscheidend für das Ausmaß der asymmetrischen Induktion ist.

Aber das System aus chiraalem Ammoniumbromid und AgF stellte uns vor drei Probleme: 1) Das aus **A** in situ erzeugte chirale Ammoniumfluorid ist nicht stabil, 2) AgF ist bei tiefer Temperatur nahezu unlöslich in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , und 3) die Reaktion muss im Dunkeln durchgeführt werden, um die Reduktion des Silberkations zu vermeiden. Um diese Nachteile zu überwinden, konzentrierten wir uns auf einen chiralen Ammoniumbifluorid-Katalysator, über den die Gruppen von Corey und Maruoka berichtet haben.<sup>[15]</sup> Bifluorid-Katalysatoren sind als stabiler beschrieben, sodass sie als eine vielversprechende Alternative für die angestrebte asymmetrische Reaktion angesehen werden konnten (Tabelle 2).

Überraschenderweise beschleunigte dieser Katalysator die Reaktion enorm, sodass die Umsetzung bei Raumtemperatur schon nach 10 min vollständig war und das Produkt **1a** in quantitativer Ausbeute mit 24 % *ee* erhalten wurde (Nr. 1). Die beobachtete Beschleunigung der Reaktion ist möglicherweise auf die bessere Löslichkeit und die höhere Stabilität des Ammoniumbifluorids zurückzuführen. Durch dieses Ergebnis ermutigt, wurde die Reaktionstemperatur schrittweise herabgesetzt. Bei –40°C betrug der Enantiomerenüberschuss 48 %; allerdings war die Reaktion erst nach 45 h vollständig (Nr. 4). In dem Bestreben, die Enantioselektivität dieser beispiellosen asymmetrischen Desymmetrisierung des Bis(monofluorids) **2a** zu erhöhen, wurde der Einfluss von Substituenten am Arylring am quaternären

**Tabelle 2:** Asymmetrische Reaktion mit dem chiralen Chinidiniumbifluorid.

a: Ar = Ph  
b: Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
c: Ar = *m*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
d: Ar = *o*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Nr.	2	Temp. [°C]	Zeit [h]	1	Ausb. [%]	ee [%]
1	2a	RT	10 min	1a	99	24
2	2a	0	10 min	1a	98	30
3	2a	−20	1	1a	88	37
4	2a	−40	45	1a	81	48
5	2b	−40	12	1b	95	45
6	2c	−40	12	1c	90	48
7	2d	−40	48	1d	94	84

Zentrum untersucht (Nr. 5–7). Die 2-Aryl-1,3-difluoropropan-2-ylidene-*N*-phenylcarbamate **2b** und **2c** mit Methoxygruppen in *para*- bzw. *meta*-Stellung am Arylring zeigten zwar höhere Reaktivität und Ausbeuten, aber die Enantioselektivität blieb praktisch unverändert (Nr. 5 und 6, 90 bzw. 95 % Ausbeute, 45 bzw. 48 % *ee*). Glücklicherweise führte der *ortho*-Methoxy-Substituent von **2d** zu einer drastischen Erhöhung der Enantioselektivität (84 % *ee*) und einer exzellenten Ausbeute von 94 % (Nr. 7).

Durch den bemerkenswerten *ortho*-Effekt der MeO-Gruppe auf die Enantioselektivität dieser Desymmetrisierungsreaktion ermutigt, wurde die Methode auf Substrate mit anderen *ortho*-substituierten Phenylringen am prostereogenen Kohlenstoffzentrum erweitert (Tabelle 3). Es zeigte sich, dass Substrate mit jeglichem *ortho*-Substituenten zu ausgezeichneten Ausbeuten und hoher asymmetrischer Induktion

**Tabelle 3:** Substratvarianz der asymmetrischen Desymmetrisierungsreaktion.

R<sup>1</sup> = OEt 72% Ausb., 85% *ee*, 48 h (**1e**)  
O*i*Pr 92% Ausb., 92% *ee*, 18 h (**1f**)  
Cl 98% Ausb., 73% *ee*, 36 h (**1g**)  
Br 96% Ausb., 84% *ee*, 1 h (**1h**)

R<sup>2</sup> = 4-Me 81% Ausb.<sup>[a]</sup>, 80% *ee*, 24 h (**1i**)  
4-OMe 88% Ausb.<sup>[a]</sup>, 80% *ee*, 16 h (**1j**)  
4-Cl 94% Ausb., 86% *ee*, 36 h (**1k**)  
4-Br 86% Ausb., 86% *ee*, 48 h (**1l**)  
3-CF<sub>3</sub> 94% Ausb.<sup>[a]</sup>, 80% *ee*, 16 h (**1m**)  
3-NO<sub>2</sub> 94% Ausb., 74% *ee*, 24 h (**1n**)

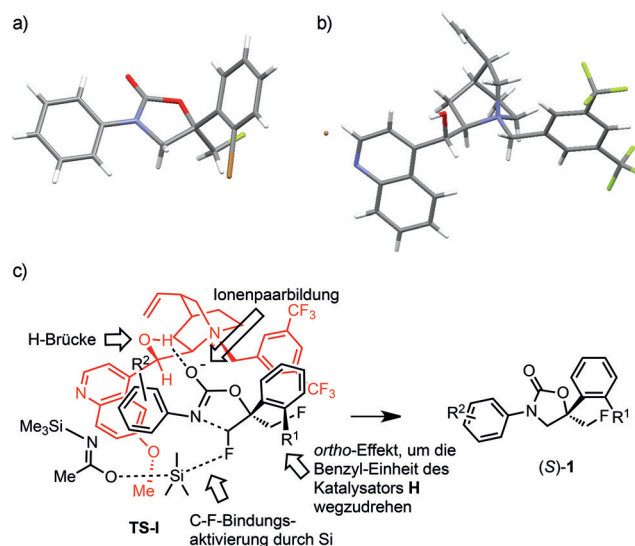
**1o** 94% Ausb., 82% *ee*, 28 h  
**1p** 90% Ausb., 86% *ee*, 48 h  
**1q** 93% Ausb., 17% *ee*, 3 h

[a] Die Reaktionen wurden bei −20 °C durchgeführt.

führten. So lieferten Verbindungen mit elektronenschiebenden *ortho*-Substituenten wie EtO- und *i*PrO-Gruppen die Produkte **1e** und **1f** in hohen Ausbeuten (72 bzw. 92 %) und mit hohem Enantiomerenüberschuss (85 bzw. 92 %). Die elektronenziehenden Halogene Cl und Br erwiesen sich ebenfalls als effiziente *ortho*-Substituenten und lieferten **1g** und **1h** mit exzellenten Ausbeuten (96 bzw. 98 %) und hoher Enantioselektivität (73 bzw. 84 % *ee*). Die raumfüllenden *i*PrO- und Br-Substituenten führten also zu höherer Enantioselektivität, unabhängig von ihren elektronischen Eigenschaften. Nachfolgend wurde der Einfluss von Substituenten am Ar<sup>2</sup>-Ring des Carbamates untersucht (Verbindungen **2i–n**). Wiederum lieferten Substrate mit elektronenschiebenden Methyl- oder Methoxygruppen (**1i** und **1j**) ebenso wie die mit den Halogenen Cl und Br in *para*-Position (**1k** und **1l**) und die mit starken elektronenziehenden Substituenten wie CF<sub>3</sub> und NO<sub>2</sub> in *meta*-Position (**1m** und **1n**) hohe Ausbeuten (81–94 %) und hohe Enantiomerenüberschüsse (74–86 %). Des Weiteren wurden die Möglichkeiten dieser Reaktion bezüglich sterisch noch anspruchsvollerer Ar<sup>1</sup>-Gruppen am prostereogenen Zentrum ausgelotet. Die Substrate mit dem *ortho*-Methoxynaphthyl- und dem *ortho*-Methoxybiphenyl-Substituenten lieferten die Cyclisierungsprodukte **1o** und **1p** mit 82 bzw. 86 % *ee* jeweils mit über 90 % Ausbeute. Wie erwartet, wurde im Fall des aliphatischen Substrates **1q** eine sehr geringe asymmetrische Induktion beobachtet (93 % Ausbeute, 17 % *ee*). Eine sterisch anspruchsvolle Ar<sup>1</sup>-Gruppe ist also zur Erzielung einer hohen Enantioselektivität notwendig.

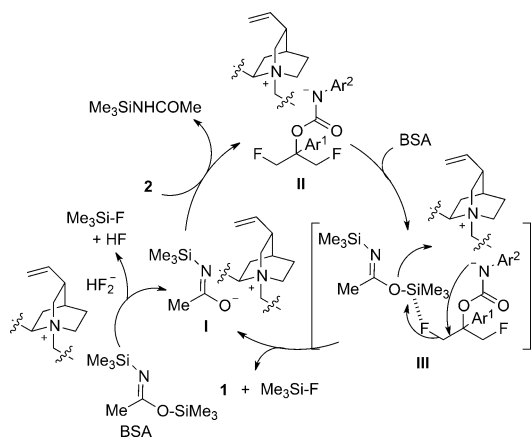
Aus dem Difluorid **2h** wurde das *S*-konfigurierte Produkt **1h** mit 84 % *ee* gebildet. Seine Struktur wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse (CCDC-1471286, Abbildung 1a) bewiesen. Allen anderen Produkten **1** wurde in Analogie zu **1h** ebenfalls die *S*-Konfiguration zugeschrieben.

Schema 2 zeigt unsere mechanistische Erklärung für die asymmetrische Desymmetrisierungsreaktion. Eingangs wird



**Abbildung 1.** a) Röntgenkristallstruktur von (*S*)-5-Fluormethyl-3-phenyl-5-(*o*-bromphenyl)-oxazolidin-2-on (**1h**; CCDC-1471286). b) Röntgenkristallstruktur des Präkatalysators **C** aus CCDC-738896.<sup>[16]</sup> c) Vorgeschlagenes Übergangszustandsmodell **TS-1** von **2** nach (*S*)-**1**.





Schema 2. Plausibler Reaktionsmechanismus.

BSA durch das chirale Chinidiniumbifluorid aktiviert, wobei das Amidanion **I** unter Freisetzung von  $\text{Me}_3\text{SiF}$  und HF gebildet wird. Das Anion **I** abstrahiert dann unter Bildung des Anions **II** und  $\text{Me}_3\text{SiNHCOMe}$  das Carbamat-Proton aus **2**. Nachfolgend wird die sterisch weniger gehinderte C-F-Bindung durch Wechselwirkung mit dem Si-Atom des BSA von **II** aktiviert wie es im Übergangszustandsmodell **III** gezeigt ist. Diese Konformation leitet die intramolekulare Cyclisierung durch C-F-Bindungsspaltung ein, wobei das optisch aktive Oxazolidin-2-on **1** und  $\text{Me}_3\text{SiF}$  entstehen und das Amidanion **I** regeneriert wird, das die aktive Spezies des Katalysezyklus ist.

Zur Erklärung der bei diesen Reaktionen erreichten hohen Enantioselektivität postulieren wir eine vom Katalysator **H** kontrollierte Struktur des Übergangszustandes für die Bildung von (*S*)-**1**. Die Geometrie von **H** wurde aus unseren Röntgenkristallstrukturdaten<sup>[16]</sup> des Präkatalysators **C** entwickelt, die das Vorliegen des Cinchona-Alkaloids in einer offenen Konformation zeigen (Abbildung 1b).<sup>[17]</sup> Die durch Röntgenkristallstrukturanalyse (Abbildung 1a) ermittelte absolute Konfiguration des Produktes **1h** wurde als Modell für die reagierende enantiotopie Fluormethylgruppe der Substrate **2** genutzt. Die freie OH-Gruppe am prostereogenen Kohlenstoffzentrum und die MeO-Gruppe der Chinolin-Einheit von **H** sollten nach den Ergebnissen des Katalysator-Screenings (Nr. 1, 3 und 6 in Tabelle 1) jeweils eine wichtige Rolle spielen. Daraus folgend wurde die Übergangszustandsstruktur **TS-I** postuliert. Die OH-Gruppe fixiert das Anion der Carbamate **2** durch eine intermolekulare Wasserstoffbrücke zum Sauerstoffatom.<sup>[18]</sup> Außerdem wird das Carbamatanion durch Ionenpaarbildung mit dem Ammonium-Kation stabilisiert. Das fördert die Platzierung des Substrates **2** im Raum zwischen dem linken Teil des Chinuclidin-Ringes und der voluminösen Bis(trifluormethyl)benzyl-Gruppe auf der rechten Seite. Die sterische Abstoßung durch eine *ortho*-substituierte Arylgruppe lenkt die Benzyleinheit des Katalysators **H** effektiv ab, um die Abstoßung zu vermeiden und fixiert so **TS-I**. Die entgegengesetzte Seite der Chinolin-Einheit von **H** ist durch ihre Methoxygruppe blockiert, was die Substratmoleküle zusätzlich innerhalb des begrenzten Raumes des Katalysators **H** festhält (Abbildung 1c).

Zusammenfassend haben wir die erste asymmetrische Desymmetrisierung von 1,3-Difluoriden unter Nutzung von *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid, katalysiert durch ein von einem Cinchona-Alkaloid abgeleitetes Ammoniumbifluorid, realisiert und so chirale, nichtracemische 3,5-Diaryl-5-fluormethyl-oxazolidin-2-one in hohen Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten von bis zu 92 % *ee* dargestellt. Da 3,5-Diaryl-5-trifluormethyl-oxazolidin-2-one vielversprechende Agrochemikalien (Insektizide, Akarizide, Ektoparasitizide)<sup>[19]</sup> sind, sind auch die monofluorierten Analoga sehr wünschenswert. Die notorisch schwierige Spaltung von nicht aktivierten aliphatischen C-F-Bindungen wurde durch metallfreie, Silicium-vermittelte selektive C-F-Bindungsaktivierung als Schlüsselschritt erreicht. Die Kombination eines von einem Cinchona-Alkaloid abgeleiteten chiralen, nichtracemischen Bifluorid-Katalysators mit einem Silicium-Reagenz ermöglichte die effiziente asymmetrische Spaltung einer  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -F-Bindung unter milden Bedingungen mit hoher Enantioselektivität. Der bemerkenswerte sterische Einfluss von *ortho*-substituierten Arylgruppen an einem prostereogenen Kohlenstoffzentrum auf die asymmetrische Induktion wurde nicht nur für die MeO-Gruppe, sondern auch für andere Alkoxygruppen, Halogene und größere Aryl-Substituenten beobachtet. Dieses Konzept der asymmetrischen C-F-Bindungsaktivierung ist möglicherweise auch für andere asymmetrische Synthesen unter Cyclisierung anwendbar.

## Danksagung

Diese Forschungsarbeiten wurden teilweise vom „Platform Project for Supporting in Drug Discovery and Life Science Research from MEXT, der “Japan Agency for Medical Research and Development, (AMED), der “Advanced Catalytic Transformation, (ACT-C), der JST Agency und der Kobayashi International Foundation unterstützt. Außerdem bedanken wir uns für die Hilfe von Chisato Terada am Beginn der Forschung.

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen ·

C-F-Bindungsaktivierung · Desymmetrisierungen · Fluor · Organokatalyse

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9432–9436

*Angew. Chem.* **2016**, 128, 9581–9586

- [1] a) R. E. Banks, D. W. A. Sharp, J. C. Tatlow, *Fluorine—The First Hundred Years (1886–1986)*, Elsevier, Amsterdam, **1986**; b) *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications* (Hrsg.: R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow), Plenum Press, New York, **1994**; c) M. Hudlický, A. E. Pavlath, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II, A Critical Review*, ACS Monograph 187, American Chemical Society, Washington, **1995**; d) „Organofluorine Chemistry. Fluorinated Alkenes and Reactive Intermediates“ R. D. Chambers in *Topics in Current Chemistry*, Bd. 192, Springer, Berlin, **1997**; e) R. E. Banks, *Fluorine Chemistry at the Millennium: Fascinated by Fluorine*, Elsevier, Amsterdam, **2000**; f) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**; g) R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2004**; h) K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry*,

- Blackwell, Oxford, **2006**; i) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [2] a) *Fluorine-Containing Synthons*, ACS Symposium Series 911 (Hrsg.: V. A. Soloshonok), American Chemical Society, Washington, **2005**; b) *Science of Synthesis Fluorine*, Bd. 34 (Hrsg.: J. M. Percy), Thieme Stuttgart, **2006**; c) *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Fluorine-Containing Reagents* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **2007**; d) *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis Chemistry, and Applications* (Hrsg.: V. A. Petrov), Wiley, Chichester, **2009**; e) *Fluorinated Heterocycles*, ACS Symposium Series, Bd. 1003 (Hrsg.: A. A. Gakh, K. L. Kirk), American Chemical Society, Washington, **2009**; f) *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 1 und 2 (Hrsg.: V. G. Nenajdenko), Springer, Wien, **2014**.
- [3] a) *Fluorine-carbon and Fluoride-carbon Materials: Chemistry, Physics and Application* (Hrsg.: T. Nakajima), Marcel Dekker, New York, **1995**; b) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1496–1513; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1538–1556; c) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3–11; d) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, 5, 637–643; e) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319; f) R. Berger, G. Resnati, P. Metrangola, E. Weber, J. Hullinger, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3496–3508.
- [4] a) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, Chichester, **1991**; b) *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS Symposium Series, Bd. 639, (Hrsg.: I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch), American Chemical Society, Washington, **1996**; c) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoroorganic Compounds. Stereochemical Challenges and Biomedical Targets* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, **1999**; d) *Fluorine and Health: Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals* (Hrsg.: A. Tressaud, G. Haufe), Elsevier, Amsterdam, **2008**; e) J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**; f) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359–4369; g) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330; h) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, Oxford, **2009**; i) *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, From Biophysical Aspects to Clinical Applications* (Hrsg.: V. Gouverneur, K. Müller), Imperial College Press, London, **2012**; j) I. Ojima, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6358–6383; k) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aveña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432–2506; l) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359; m) V. P. Reddy, *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*, Elsevier, Amsterdam, **2015**.
- [5] Übersichten: 1) Fluorierung, Trifluormethylierung und Perfluoroalkylierung: a) J. Baudoux, D. Cahard, *Org. React.* **2007**, 69, 347–672; b) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, PR1–PR48; c) N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1–19; d) T. Furuya, A. S. Kamlett, T. Ritter, *Nature* **2011**, 473, 470–477; e) V. Rauniyar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, 334, 1681–1684; f) C. Hollingworth, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2929–2942; g) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8950–8958; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9082–9090; h) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214–8264; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8372–8423; i) V. Bizet, T. Besset, J.-A. Ma, D. Cahard, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, 14, 901–940; j) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 650–682; k) C. Ni, M. Hu, J. Hu, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 765–825; l) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683–730; m) X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 826–870; 2) Trifluormethylierung von Arenen und Olefinen: n) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475–4521; o) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1744–1754; p) H. Egami, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8294–8308; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8434–8449; 3) Trifluormethylthiolierung: q) F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415–2428; r) X. Hua, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 731–764; 4) Difluorcarbene-Addition: s) C. Ni, J. Hu, *Synthesis* **2014**, 842–863.
- [6] Neue Übersichten zur C-F-Bindungsaktivierung siehe: a) T. Braun, R. N. Perutz, in *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol. 1 (Hrsg.: R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, S. 725–758; b) H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2119–2183; c) T. Stahl, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *ACS Catal.* **2013**, 3, 1578–1587; d) M. F. Kuehnle, D. Lentz, T. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3328–3348; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3412–3433; e) Q. Shen, Y.-G. Huang, C. Liu, J.-C. Xiao, Q.-Y. Chen, Y. Guo, *J. Fluorine Chem.* **2015**, 179, 14–22; f) T. Ahrens, J. Kohlmann, M. Ahrens, T. Braun, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 931–972.
- [7] Wichtige neue Publikationen: a) H. Amii, Y. Hatamoto, M. Seo, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7216–7218; b) X. Pigeon, M. Bergeron, F. Barab, P. Dub, H. N. Frost, J. F. Paquin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1123–1127; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1141–1145; c) K. Mikami, Y. Tomita, Y. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3819–3822; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3907–3910; d) H. Yanai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 4530–4541; e) T. Iida, R. Hashimoto, K. Aikawa, S. Ito, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9535–9538; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9673–9676; f) K. Fuchibe, M. Takahashi, J. Ichikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12059–12062; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 12225–12228; g) T. Ichitsuka, T. Fujita, J. Ichikawa, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5947–5950; h) M. Janjetovic, A. M. Träff, G. Hilmersson, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3772–3777; i) R. Doi, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 341–344; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 349–352.
- [8] a) S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263; b) D. O. Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.
- [9] a) K. Fuchibe, T. Kaneko, K. Mori, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8070–8073; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8214–8217; b) L. Zhang, W. Zhang, J. Liu, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2850–2853; c) H. Yanai, T. Taguchi, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4530–4541; d) G. Blessley, P. Holden, M. Walker, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2754–2757.
- [10] a) P. A. Champagne, J. Pomarole, M. E. Thérien, Y. Benhassine, S. Beaulieu, C. Y. Legault, J. F. Paquin, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2210–2213; b) P. A. Champagne, Y. Benhassine, J. Desroches, J.-F. Paquin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13835–13839; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 14055–14059.
- [11] G. Haufe, S. Suzuki, H. Yasui, C. Terada, T. Kitayama, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12275–12279; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 12441–12445.
- [12] a) T. Nishimine, K. Fukushi, N. Shibata, H. Taira, E. Tokunaga, A. Yamano, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 517–520; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 527–530; b) T. Nishimine, H. Taira, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 359–363; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 367–371.
- [13] a) A. Ando, T. Miura, T. Tatematsu, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507–1510; b) T. Shioiri, A. Bohsako, A. Ando, *Heterocycles* **1996**, 42, 93–97.
- [14] S. Mizuta, N. Shibata, S. Akiti, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3707–3710.
- [15] a) M. Horikawa, J. B. Petersen, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3843–3846; b) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054–2055.

- [16] H. Kawai, A. Kusuda, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324–6327; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6442–6445.
- [17] a) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069–8076; b) N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001–7009 zit. Lit.
- [18] M. N. Grayson, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1170–1173.
- [19] a) R. B. Fugitt, R. W. Luckenbaugh, US4128654, **1978**; b) D. M. Chan, J. K. Long, WO2007123853, **2007**; c) H. Ihara, K. Kumamoto, WO2010090344, **2010**.

Eingegangen am 1. April 2016  
Online veröffentlicht am 22. Juni 2016