

Enantioselektive α -Fluorierung von Carbonylverbindungen: Organo- oder Metallkatalyse?

Petri M. Pihko*

Stichwörter:

Aldehyde · Asymmetrische Katalyse · Elektrophile Substitutionen · Fluorierungen · Organokatalyse

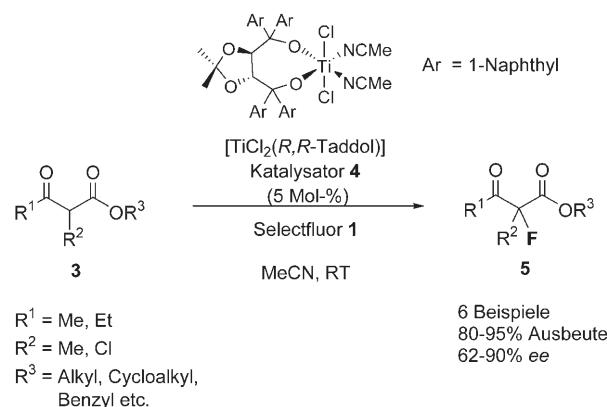
Fluor nimmt eine ganz spezielle Stellung im Periodensystem der chemischen Elemente ein. Es ist das elektronegativste Element, und der Einbau von Fluor in ein organisches Molekül stört dessen Elektronendichte über mehrere σ -Bindungen hinweg und verändert die pK_s -Werte noch weit entfernt liegender X-H-Gruppen. Die Kohlenstoff-Fluor-Bindung ist sehr viel stärker als andere Kohlenstoff-Halogen-Bindungen, so dass sich fluorierte Verbindungen den Angriffen von Nucleophilen bedeutend widersetzen.^[1] In medizinisch-chemischen Anwendungen werden Fluorsubstituenten genutzt, um Wirkstoffkandidaten Stabilität gegen Metabolisierung zu verleihen.^[2] Diese günstigen Effekte einer Fluorsubstitution waren der Auslöser für intensive Forschungen zur Synthese und Charakterisierung neuartiger Fluorverbindungen.

Die chemo- und regioselektive Steuerung von Fluorierungsreaktionen ist eine relativ schwierige Aufgabe in Anbetracht der extrem hohen Reaktivität von elementarem Fluor sowie der Tatsache, dass monofluorierte Verbindungen sehr viel leichter deprotoniert werden als die nichtfluorierten Ausgangsverbindungen. Noch anspruchsvoller ist es, Fluorsubstituenten diastereo-selektiv und enantioselektiv einzuführen, speziell unter katalytischen Bedingungen. Der Katalysator muss einerseits mit dem Fluorierungsreagens

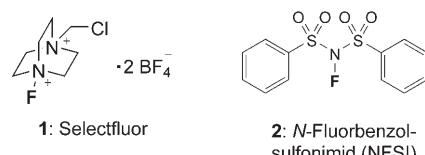
kompatibel sein und darf nicht etwa selbst fluoriert werden, andererseits muss er genügend reaktiv gegenüber dem Substrat sein, um effizient zu wirken. Außerdem sollte er gegenüber der Ausgangsverbindung und dem Produkt klar unterschiedliche Reaktivitäten aufweisen; auch dies ist eine enorme Herausforderung, bedenkt man die geringe Größe des Fluoratoms und seinen möglichen Einfluss auf die Reaktivität des Substrats.

Trotz dieser Hürden wurden einige sehr erfolgreiche Strategien für katalytische enantioselektive Fluorierungen entwickelt. Die Entwicklung der Reagenzien SelectFluor^[3] und *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI)^[4] als stabile Quellen elektrophilen Fluors hatte enorme Auswirkungen auf die Fluorchemie (Schema 1)^[5] und ebnete den

Togni und Hintermann im Jahre 2000 vor (Schema 2).^[6] Der Taddol-Titan-Komplex **4** katalysiert die α -Fluorierung



Schema 2. Erstes Beispiel einer enantioselektiven Fluorierung nach Togni und Hintermann.^[6]



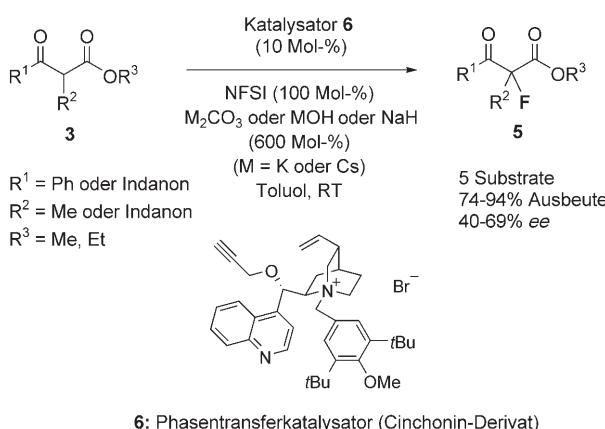
Schema 1. Fluorierungsreagentien als Quellen für elektrophiles Fluor.

von β -Ketoestern durch SelectFluor mit 33–90 % ee. Im Jahr 2002 entwickelten dann Sodeoka und Mitarbeiter eine sehr einfache und praktische Methode für enantioselektive Fluorierungen von β -Ketoestern mit NFSI.^[7] In späteren Arbeiten führten die Gruppen um Togni, Cahard und Shibata weitere Katalysatoren wie Cu^{II} - und Ni^{II} -Bisoxazolin-Komplexe sowie Ru^{II} -Komplexe ein.^[8] Diese richtungsweisenden Studien sind in einem aktuellen Übersichtsartikel von Ma und Cahard ausgezeichnet zusammengefasst.^[8d]

Als Alternative zu metallkatalysierten Fluorierungen wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche organokatalytische Methoden mit metallfreien Katalysatoren entwickelt. Das erste Beispiel war die phasentransferkatalysierte Fluorierung, über die Kim und Park 2002 berichteten (Schema 3).^[9]

[*] Dr. P. M. Pihko

Laboratory of Organic Chemistry
Department of Chemical Technology
Helsinki University of Technology
02015 TKK (Finnland)
Fax: (+358) 9-451-2538
E-mail: petri.pihko@tkk.fi



Schema 3. Enantioselektive Fluorierung mit einem Phasentransferkatalysator.^[9]

Natürlich ist dieser Prozess nicht gänzlich metallfrei, da eine stöchiometrische Menge eines Metallcarbonats oder -hydroxids als Base eingesetzt wird. Unabhängig voneinander identifizierten die Gruppen um Cahard und Shibata auch die Cinchona-Alkaloide und ihre Derivate als wirksame Reagentien für enantioselektive Fluorierungen mit SelectFluor.^[10] Allerdings wird in diesen Fällen ein Überschuss des Alkaloids benötigt, und als eigentliche fluorierende Reagentien wurden die von den Alkaloiden abgeleiteten *N*-fluorierten Spezies identifiziert.^[11]

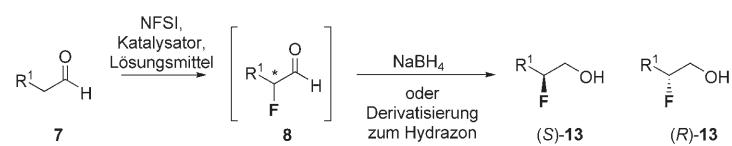
Im März 2005 berichteten nun Enders und Hüttl über das erste Beispiel einer rein organokatalytischen Fluorierung.^[12] Bei ihren Untersuchungen stellte sich heraus, dass Prolinderivate, und auch das Prolin selbst, die α -Fluorierung von Aldehyden und Ketonen mit SelectFluor katalysieren (Sche-

ma 4). Bei Aldehyden genügten Reaktionszeiten von 2.5 h, Ketone erforderten längere Umsetzungen. Leider wurden nur sehr niedrige Enantioselektivitäten erreicht, im Bereich von 0 bis 36 % ee mit Cyclohexanon als Testsubstrat.

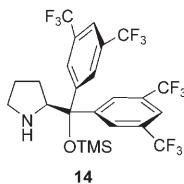
Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Enders'sche Arbeit publiziert wurde, waren drei weitere Arbeiten über organokatalytische enantio-

selektive α -Fluorierungen eingereicht worden, die dann innerhalb weniger Wochen erschienen. In diesen Veröffentlichungen berichteten die Gruppen um Jørgensen,^[13] Barbas^[14] und MacMillan^[15] jeweils über hoch enantioselektive Varianten organokatalytischer α -Fluorierungen von Aldehyden mit sekundären Aminen oder Aminsalzen als Katalysatoren. Die Reaktionen sind in Schema 5 zusammengefasst.

In allen drei Fällen wurde NFSI als Fluorquelle eingesetzt. Barbas und Mitarbeiter weisen darauf hin, dass NFSI in der Fluorierung von 2-Phenylpropionaldehyd deutlich höhere Enantioselektivitäten erzielt als SelectFluor, wenngleich beide Reagenzien gleich reaktiv sind. Der Umstand, dass NFSI

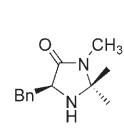


Jørgensen:



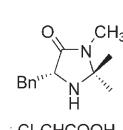
Bedingungen:
Katalysator 14 (1 Mol-%)
MTBE, RT
8 lineare Aldehyde
55-95% Ausbeute,
91-97% ee (S)

Barbas:



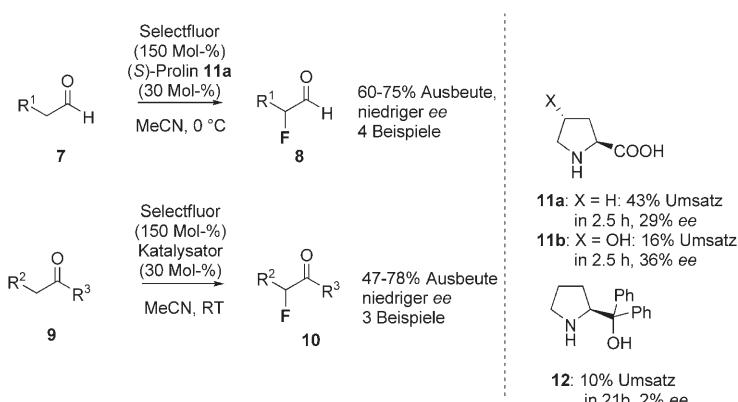
Bedingungen:
Katalysator 15 (30-100 Mol-%)
DMF, 4 °C
6 lineare Aldehyde
40-90% Ausbeute,
86-96% ee (S)

MacMillan:



Bedingungen:
Katalysator 16 (20 Mol-%)
THF/PrOH (9:1), -10 °C
9 lineare Aldehyde
54-96% Ausbeute,
91-99% ee (R)

Schema 5. Hoch enantioselektive organokatalytische α -Fluorierungen von Aldehyden nach Jørgensen,^[13] Barbas^[14] und MacMillan.^[15]



Schema 4. Organokatalytische Fluorierungen von Cyclohexanon nach Enders und Hüttl mit Beispielen typischer Katalysatoren.^[12]

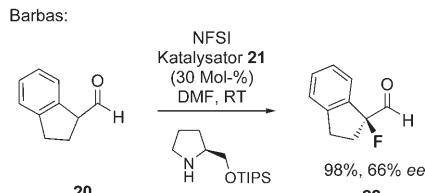
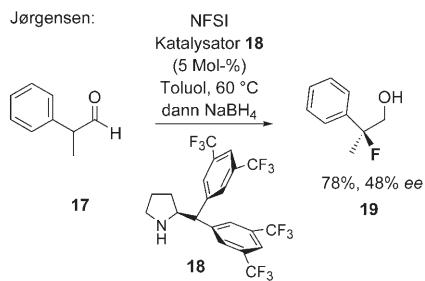
zwar Aldehyde bereitwillig fluoriert, Ketone dagegen nicht, könnte mit der beträchtlich höheren Reaktivität von Aldehyden in der Enamin-Katalyse erklärt werden.^[16] Interessanterweise berichten Beeson und MacMillan, dass Aceton ohne merklichen Effizienzverlust sogar als Lösungsmittel in α -Fluorierungen eingesetzt werden konnte.

In allen drei Studien wurde NFSI als Fluorierungsreagens verwendet, ansonsten jedoch unterscheiden sich die optimierten Reaktionsbedingungen.^[17] Übereinstimmend mit Enders berichten sowohl Jørgensen als auch Barbas, dass Prolin ein aktiver Katalysator ist, das

Produkt aber nur mit geringen Enantiomerenüberschüssen liefert. Jørgensen und Mitarbeiter hatten zuvor eine Reihe von Prolinderivaten als Organokatalysatoren für Enamin- und Iminium-Katalysen entwickelt.^[18] Unter diesen stellte sich das sterisch anspruchsvolle silylierte Prolinolderivat **14** als ein hoch aktiver und enantioselektiver Katalysator heraus (Schema 5). Als Lösungsmittel wurde Methyl-*tert*-butylether (MTBE) gewählt. Hingegen fanden Barbas und Mitarbeiter letztlich zur freien Basenform des Imidazolidinons **15** als Katalysator. Als Lösungsmittel der Wahl stellte sich DMF heraus, da es die Bildung des α,α -difluorierten Produktes stark inhibierte.

Unter Verwendung des Dichloresigsäuresalzes **16** dieses Imidazolidinons entwickelten MacMillan und Mitarbeiter eine hoch enantioselektive α -Fluorierung in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und Isopropylalkohol.^[15] Besonders zu vermerken ist, dass eine Katalysatorbeladung von nur 2.5 Mol-% genügte, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur ausgeführt wurde.

Diese organokatalytischen α -Fluorierungen sind nicht auf lineare Aldehyde beschränkt. Jørgensen und Barbas berichteten ebenfalls über die direkte α -Fluorierung von α -verzweigten Aldehyden, die zu Produkten mit fluorsubstituierten quaternären stereogenen Zentren führt (Schema 6).



Schema 6. Beispiele organokatalytischer enantioselektiver α -Fluorierungen von α -verzweigten Aldehyden nach Jørgensen und Barbas.^[13,14]

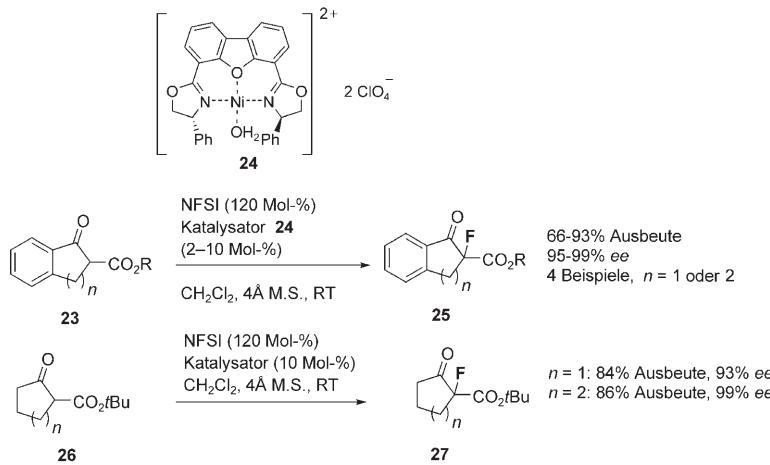
In Anbetracht der Schwierigkeiten bei der enantioselektiven α -Fluorierung von Ketonen^[12] verbleibt die Entwicklung einer Methode für die hoch enantioselektive organokatalytische α -Fluorierung anderer Carbonylverbindungen als eine anspruchsvolle Aufgabe. Im Falle leicht enolisierbarer Substrate könnte ein passender Metallkatalysator die Enolisierung beschleunigen und auf diese Weise eine hoch enantioselektive Reaktion unterstützen.

Ein weiterer Meilenstein bei enantioselektiven Fluorierungen folgte im Juni 2005, als die Arbeitsgruppen um Shibata und Toru zusammen mit Kanemasa über die hoch enantioselektive katalytische Fluorierung und Chlorierung mit dem Ni^{II}-dbfox-Katalysatorsystem berichteten (Schema 7).^[19] Verglichen mit früheren Ergebnissen mit einfachen Bis(oxazolin)-Liganden erwies sich der phenylsubstituierte dbfox-Ligand als außergewöhnlich enantioselektiv in der katalytischen α -Fluorierung von β -Ketoestern wie **23** und **26**. Die Katalysatorbeladung konnte ohne Verlust an Ausbeute oder Enantiose-

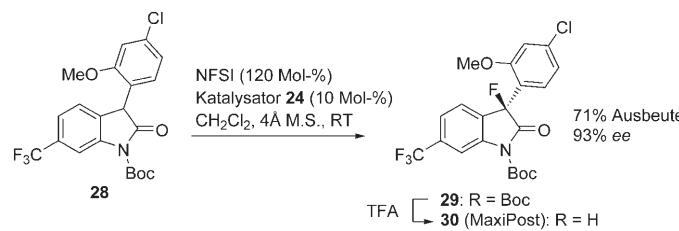
lekтивität bis auf 2 Mol-% gesenkt werden.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft dieses Katalysatorsystems besteht darin, dass es direkten Zugang zu α -fluorierten Oxindolen wie **29** ermöglicht (Schema 8). Das Fluoroxindol konnte anschließend leicht in BMS-204352 (**30**; „MaxiPost“), einen potenzen Wirkstoff zum Öffnen von Maxi-K-Kanälen, überführt werden.^[20] Dies ist der erste katalytische enantioselektive Ansatz zur Synthese dieses hoch interessanten Wirkstoffkandidaten.

Binnen eines Vierteljahres wurde über fünf bahnbrechende Beispiele katalytischer enantioselektiver Fluorierungsreaktionen berichtet. Wenngleich einige zentrale Aufgaben noch gelöst werden müssen, z.B. die direkte hoch enantioselektive Fluorierung von Ketonen, illustrieren diese Arbeiten das Leistungsvermögen organokatalytischer Verfahren in chemo- und enantioselektiven Umsetzungen reaktiver Aldehyde sowie die Fähigkeit von Metallkatalysatoren, hoch enantioselektive Reaktionen unter anspruchvollsten Randbe-



Schema 7. Beispiele hoch enantioselektiver α -Fluorierungen von Carbonylverbindungen mit dem Katalysator Ni^{II}-dbfox nach Shibata et al.^[19]



Schema 8. Katalytische enantioselektive Synthese von MaxiPost (**30**; BMS-204352) gemäß dem Fluorierungsprotokoll nach Shibata und Toru.^[19]

dingungen auszuführen.^[21] Diese Entwicklungen im Bereich der katalytischen enantioselektiven Fluorierungen, wie wir sie Mitte 2005 gesehen haben, zeigen deutlich auf, wie sich organokatalytische und metallkatalysierte Ansätze wirkungsvoll ergänzen.

Online veröffentlicht am 21. Dezember 2005

-
- [1] Grundlegende Arbeiten zur Fluorchemie, siehe: a) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214, zit. Lit.; b) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.
 - [2] a) Ein wichtiger älterer Übersichtsartikel zum Thema: J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123; b) Sonderheft „Fluorine in the Life Sciences“, *Chem-BioChem* **2004**, *5*, 557–726.
 - [3] Ein neuerer Aufsatz über SelectFluor: P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkhardt, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192.
 - [4] E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 187.
 - [5] Übersichten über elektrophile Fluorierungsreagentien: a) Lit. [1a]; b) K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1; c) G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvert, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1737; d) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505.
 - [6] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359.
 - [7] Y. Hamashima, K. Yagi, H. Takano, L. Tamas, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530.
 - [8] a) Cu: J.-A. Ma, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1007; b) Cu und Ni: N. Shibata, T. Ishimaru, T. Nagai, J. Kohno, T. Toru, *Synlett* **2004**, 1703; c) die Arbeiten von Togni, Mezzetti und Mitarbeitern über Ru^{II}-Komplexe in enantioselektiven Fluorierungen wurden in einer neueren Übersicht behandelt: H. Ibrahim, A. Togni, *Chem. Commun.* **2004**, 1147; d) ein informativer, aktueller Überblick zur Entwicklung enantioselektiver Fluorierungsreaktionen: J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119; e) zurückliegende Highlight-Beiträge über α -Halogenierungen: S. France, A. Weatherwax, T. Letcka, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 475; f) M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2324.
 - [9] D. Y. Kim, E. J. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 545.
 - [10] a) D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699; b) N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728; c) N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001.
 - [11] Die durch Cinchona-Alkalioide vermittelte enantioselektive Fluorierung kann in gleicher Weise mit in situ erzeugten *N*-Fluorocinchona-Alkaloiden (Shibata) oder den isolierten *N*-Fluorammoniumsalzen (Cahard) ausgeführt werden. Eine sehr informative Diskussion hierzu findet sich in Lit. [8d].
 - [12] D. Enders, M. R. M. Hüttl, *Synlett* **2005**, 991.
 - [13] M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703.
 - [14] D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706.
 - [15] T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826.
 - [16] Eine höhere Reaktivität von Aldehyden im Vergleich zu Ketonen bei Enamin-Katalysen ist für Aldol-, α -Aminierungs- und α -Oxygenierungsprozesse dokumentiert; siehe z.B.: P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
 - [17] Mit Ausnahme der Studie von Barbas wurden alle α -Fluoraldehyde wegen ihrer Instabilität und Flüchtigkeit sofort zu den α -Fluoralkoholen **13** reduziert. Siehe hierzu: F. A. Davis, P. V. N. Kasu, G. Sundarababu, H. Qi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7546.
 - [18] Beispiele: M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
 - [19] N. Shibata, J. Kohno, K. Takai, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204.
 - [20] Zur Entwicklung von MaxiPost: V. K. Gribkoff, D. J. Post-Munson, S. W. Yeola, C. G. Boissard, P. Hewawasam, WO0230868, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 319398].
 - [21] Einen direkten Vergleich von Metall- und Organokatalysatoren liefern Studien zur α -Aminierung von β -Ketoestern. Mit Cinchona-Alkaloiden als Katalysatoren wurden die Produkte der α -Aminierung mit bis zu 90% ee erhalten: a) S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120; b) P. M. Pihko, A. Pohjakallio, *Synlett* **2004**, 2115; Cu^{II}-Bisoxazolin-Komplexe ermöglichen bei dieser Reaktion herausragende Enantioselektivitäten, in vielen Fällen bis zu 99% ee; c) M. Marigo, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. 2003*, *115*, 1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367; bei der Wahl eines enantioselektiven Katalysators müssen natürlich noch weitere Faktoren berücksichtigt werden, z.B. Chemoselektivität, Reaktionsgeschwindigkeit, Handhabung und Katalysatorkosten.