

C_{sp}³-F-Bindungsbildung: ein radikalischer Ansatz**

Mukund P. Sibi* und Yannick Landais*

C-H-Aktivierung · Fluor · Radikalreaktionen ·
Reaktionsmechanismen · Synthesemethoden

Fluorhaltige Verbindungen sind wegen der einzigartigen Eigenschaften des Fluorsubstituenten von großem Interesse in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie. Auch die Verwendung von ¹⁸F-markierten Verbindungen in der molekularen Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) stimulierte die Suche nach neuen und selektiven Methoden zur Einführung von Fluor in ein Kohlenstoffgerüst. Für Fluorierungen mit elektrophilen und nukleophilen Fluorreagentien existieren zahlreiche Ansätze,^[1] während C-F-Bindungsbildungen durch Reaktion eines C-zentrierten Radikals mit einer Fluorquelle bisher auf die Verwendung von molekularem F₂, Hypofluoriten und XeF₂ beschränkt waren.^[2] XeF₂ weist zwar eine sehr hohe Geschwindigkeitskonstante für den Fluortransfer auf ($k_{\text{abs}} = 1.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ für ein primäres Radikal),^[2b] allerdings handelt es sich um ein teures Edelgas; F₂ und Hypofluorite sind Gefahrstoffe und zeigen oftmals unkontrollierbare Reaktivitäten.^[2a]

Sichere Reagentien wie *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI), Selectfluor und *N*-Fluorpyridiniumsalze werden heute verbreitet als elektrophile Quellen von atomarem Fluor eingesetzt. In jüngsten Computerstudien^[3] wurden für Selectfluor und NFSI Dissoziationsenergien der homolytischen C-F-Spaltung von 60–62 bzw. 63 kcal mol⁻¹ berechnet, was bedeutet, dass diese Reagentien auch als radikalische Fluortransfermittel geeignet sein könnten.^[4] Nachfolgend zu dieser Entdeckung wurde über mehrere elegante Lösungen zum Einbau von Fluor in ein Kohlenstoffgerüst mithilfe radikalischer Reaktionen berichtet. Drei komplementäre Ansätze wurden entwickelt (Abbildung 1): 1) Hydrofluorierung von nichtaktivierten Olefinen,^[5] 2) Fluordecaboxylierung von Carbonsäuren und Carbonsäureanhydriden^[3,6] und 3) aliphatische C-H-Fluorierung.^[7] Boger und Mitarbeiter untersuchten die Hydrofluorierung von nichtaktivierten Alkenen.^[5] Bei dieser Methode wirken Eisen(III)-Salze und

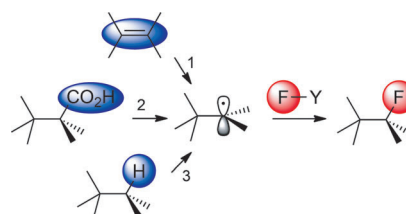
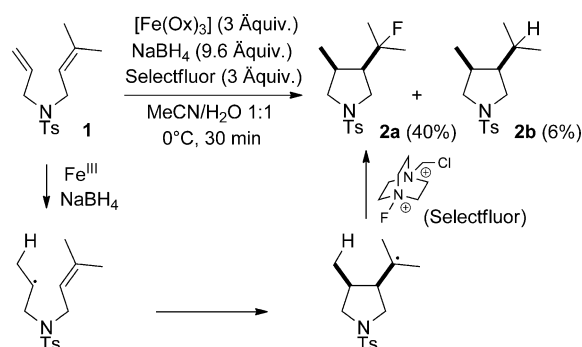


Abbildung 1. Radikalische Fluorierung eines C-zentrierten Radikals.

NaBH₄ als Radikalinitiator, und in der Gegenwart von Selectfluor konnte ein breites Spektrum von Olefinen mit strikter Markownikow-Regioselektivität in fluoriierte Verbindungen überführt werden. Die Reaktion verwendet kostengünstige Reagentien und lässt sich in Gegenwart verschiedenster funktioneller Gruppen ausführen. Mit NaBD₄ und NaBT₄ sind Radiomarkierungen möglich, und der Prozess ist genügend schnell, um einen Einsatz der Methode zur ¹⁸F-Markierung für PET-Studien voraussagen zu können. Kontrollexperimente weisen darauf hin, dass in dieser Umwandlung radikalische Intermediate und keine Carbokationen auftreten. Zum Beispiel ist die Addition von HF an cyclische Alkene nicht diastereospezifisch, und Styrole werden nicht fluoriert, sondern führen zu benzylicischen Alkoholen und Dimeren, was auf die Bildung eines benzylicischen Radikals hinweist. Weiterhin führt die Fluorierung des Diens **1** mit Selectfluor zu **2a** und **2b**, während die gleiche Reaktion unter elektrophilen Bedingungen nicht diese cyclischen Produkte ergibt (Schema 1).

Li und Mitarbeiter^[6a] setzten ebenfalls Selectfluor zur Fluorierung eines C-zentrierten Radikals ein, das durch oxi-



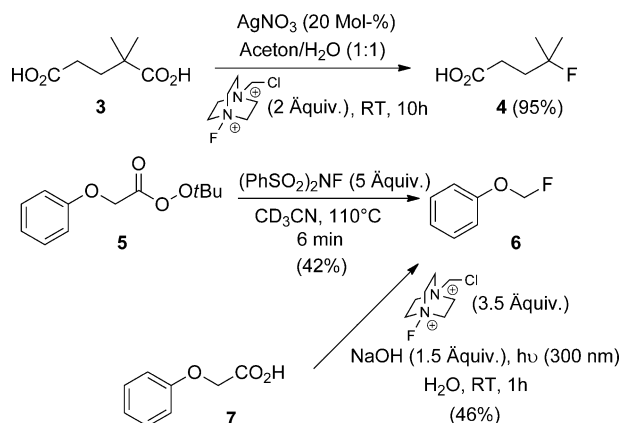
Schema 1. Radikalische Hydrofluorierung von Alkenen. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

[*] Prof. Dr. M. P. Sibi
Department of Chemistry and Biochemistry
North Dakota State University
Fargo, North Dakota 58108 (USA)
E-Mail: Mukund.sibi@ndsu.edu

Prof. Dr. Y. Landais
CNRS/University of Bordeaux, UMR 5255
354, Cours de la libération, 33405 Talence Cedex (Frankreich)
E-Mail: y.landais@ism.u-bordeaux1.fr

[**] Y.L. dankt dem CNRS und dem ANR (MCR-RAD, No. 11-BS07-010-01) für finanzielle Unterstützung.

dativ Hunsdiecker-Decarboxylierung einer Carbonsäure erzeugt wurde. Die Reaktion wurde in Aceton/Wasser-Lösungsmittelgemisch mit AgNO_3 als katalytischem Oxidationsmittel ausgeführt. Selectfluor diente sowohl als Fluorquelle wie auch zur Reoxidation des Silber-Katalysators. Die fluorierten Produkte werden in guten Ausbeuten gebildet (**3**→**4**; Schema 2), und die milden Reaktionsbedingungen

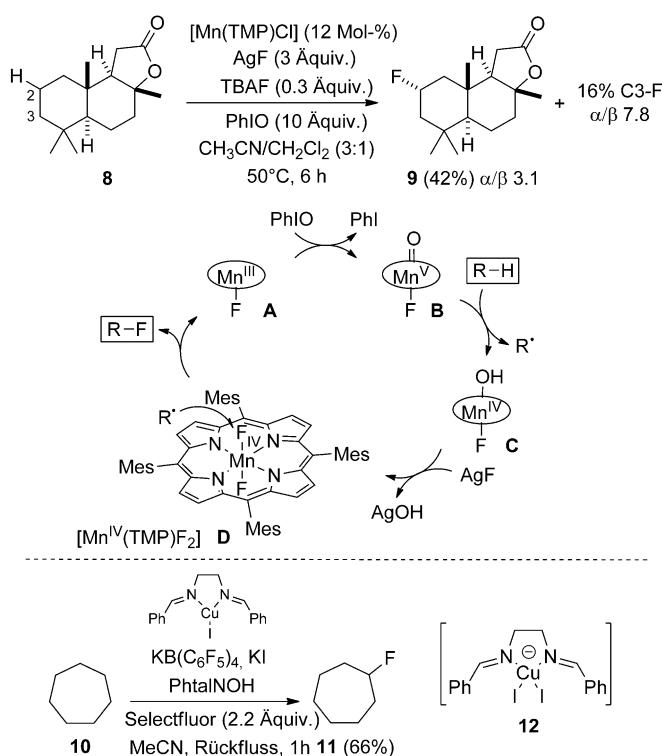


Scheme 2. Radikalische decarboxylierende Fluorierung.

sind mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel. Die relativen Reaktivitäten der Carbonsäuren folgen dem Trend tertiär > sekundär > primär > aromatisch, was, zusammen mit Radikaluhr-Experimenten, den radikalischen Reaktionsweg bestätigt. Ein Mechanismus wurde vorgeschlagen, der die intermediäre Bildung von F-Ag^{II} und F-Ag^{III} -Komplexen einschließt.^[8] Einelektronentransfer (SET) zwischen einem Carboxylatanion und F-Ag^{III} erzeugt das C-zentrierte Radikal und F-Ag^{II} . Die Abstraktion des Fluoratoms von F-Ag^{II} durch das Alkylradikal führt zur fluorierten Verbindung, und der Silber(I)-Katalysator wird regeneriert. Zusätzliche Experimente ergaben, dass die direkte Abstraktion eines der Fluoratome in Selectfluor durch das Alkylradikal nicht effektiv ist. Sammis und Mitarbeiter^[3] entwickelten außerdem eine decarboxylierende Fluorierung von Peroxyestern mit NFSI als Fluorierungsreagens unter thermischen Bedingungen. Die fluorierten Produkte werden in moderaten bis guten Ausbeuten gebildet (**5**→**6**; Schema 2). Die kurze Reaktionszeit ist für ^{18}F -Radiomarkierungen geeignet. Die Autoren schlagen zwei mögliche Reaktionsmechanismen vor: 1) einen konzertierten Fluoratomtransfer von NFSI zum Kohlenstoffradikal; 2) einen SET vom Alkylradikal zum NFSI und anschließende Abfangreaktion des entstehenden Carbokations durch Fluor. Eine komplementäre photochemische Reaktion wurde ebenfalls beschrieben (**7**→**6**; Schema 2).^[6b] Das photochemische Protokoll ist auf Substrate mit einem Aren- oder Aryloxy-Substituenten in α -Stellung zur Säurefunktion beschränkt. Diese Beobachtung ist im Einklang mit der Bildung von benzylichen und α -Aryloxy-Radikalen durch eine Reaktionsfolge aus Aren-Anregung und oxidativer Decarboxylierung.

Die regioselektive Fluorierung von nichtaktivierten C_{sp^3} -H-Bindungen birgt ein enormes Potenzial. Am Beispiel

zweier metallorganischer Systeme wurde diese Strategie elegant demonstriert.^[7] Groves und Mitarbeiter entwickelten eine Mangan/Porphyrin-vermittelte Fluorierung von aliphatischen Verbindungen. Ein breites Substratspektrum kann umgesetzt werden, und die Reaktionen verlaufen mit zufriedenstellenden Ausbeuten.^[7a] Die Umsetzungen werden mit $[\text{Mn}(\text{TMP})\text{Cl}]$ als Katalysator, PhIO als Oxidationsmittel und AgF/TBAF als Fluorquelle durchgeführt. Die bemerkenswerte Selektivität dieser Methode zeigt sich am Beispiel der Fluorierung von Sclareolid (**8**), das über 26 potenziell reaktive C_{sp^3} -H-Bindungen verfügt (Schema 3). Der vorgeschlagene



Scheme 3. Selektive Fluorierung von nichtaktivierten C_{sp^3} -H-Bindungen. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, TBAF = Tetra-*n*-butylammonium-fluorid.

Katalysezyklus beginnt mit der Fluorierung des Mn^{III} -Katalysators (mit AgF/TBAF) unter Bildung des F-Mn^{III} -Komplexes **A**. Die Zwischenstufe **A** wird zu der hoch reaktiven Mn^{V} -Oxo-Spezies **B** oxidiert, die in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt durch H-Atom-Abstraktion das C-zentrierte Radikal bildet (kinetischer Isotopeneffekt von 6.1). Das Radikal abstrahiert ein Fluoratom vom Komplex $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{TMP})\text{F}_2]$ (**D**), der unabhängig hergestellt und strukturell charakterisiert wurde. Die Reaktion von Cyclooctan mit stöchiometrischem **D** lieferte Cyclooctylfluorid in 43 % Ausbeute, was bedeutet, dass dieses Schlüsselintermediat wahrscheinlich das fluorierende Agens ist.

Lectka und Mitarbeiter^[7b] berichteten über die Monofluorierung verschiedener aliphatischer Substrate (z. B. **10**→**11**) in Gegenwart eines einfachen Cu^{I} /Schiff-Base-Komplexes mit Selectfluor. Benzyliche und allyliche Substrate wurden bei Raumtemperatur ebenfalls selektiv fluoriert. Verbesserte

Ausbeuten wurden erzielt, wenn eine komplexere Reaktionsmischung bestehend aus N-Hydroxylphthalimid als Co-katalysator, dem Phasentransferkatalysator $\text{KB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ zur Solubilisierung von Selectfluor und KI zur Bildung der aktiven Cupratspezies **12** verwendet wurde. Basierend auf Kontrollexperimenten in Gegenwart des Radikalfängers 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) konnte ein radikalischer Reaktionsweg formuliert werden.

Die effiziente Bildung von $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-F}$ -Bindungen durch radikalische Reaktionswege stellt eine Ergänzung zu den klassischen nukleophilen und elektrophilen Fluorierungen dar. Die Methoden zeichnen sich durch ein breites Substratspektrum, eine gute Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und gute Handhabbarkeit aus, auch wenn in einigen Fällen die Reaktionsmechanismen noch nicht ausreichend verstanden sind. Andere, hier nicht beschriebene Fluorquellen, wie z.B. fluorierte Lösungsmittel,^[9] bieten zusätzliche Perspektiven für solche Ansätze. Dies sollte als Anregung für weitere Studien dienen, um die Bandbreite dieser Methoden zu erweitern und potenzielle Anwendungen für therapeutische Zwecke, einschließlich der molekularen Bildgebung, zu erschließen.

Eingegangen am 29. November 2012

Online veröffentlicht am 25. Februar 2013

[1] K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305–321.

- [2] a) S. Rozen, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 307–312; b) T. B. Patrick, S. Khazaeli, S. Nadji, K. Hering-Smith, D. Reif, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 705–708; c) V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2446–2450.
- [3] M. Rueda-Becerril, C. Chatalova-Sazepin, J. C. T. Leung, T. Okbinoglu, P. Kennepohl, J.-F. Paquin, G. M. Sammis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4026–4029.
- [4] Es wurde beschrieben, dass elektrophile Fluorierungen mit N-F-Reagentien entweder über SET- oder $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismen verlaufen. Siehe: P. T. Nyffeler, S. Gonzalez Duron, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C. H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196–217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212.
- [5] T. J. Barker, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591.
- [6] a) F. Yin, Z. Wang, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10401–10404; b) J. C. T. Leung, C. Chatalova-Sazepin, J. G. West, M. Rueda-Becerril, J.-F. Paquin, G. M. Sammis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10962–10965; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10804–10807.
- [7] a) W. Liu, X. Huang, M.-J. Cheng, R. J. Nielsen, W. A. Goddard III, J. T. Groves, *Science* **2012**, *337*, 1322–1325; b) S. Bloom, C. R. Pitts, D. C. Miller, N. Haselton, M. G. Holl, E. Urheim, T. Lectka, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10732–10735; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10580–10583.
- [8] J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 986–989.
- [9] a) S. Yamada, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2261–2264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2215–2218; b) M. Döbele, S. Vanderheiden, N. Jung, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6122–6125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5986–5988.