



Doctoral Thesis

Katalytische enantioselektive Fluorierung

Author(s):

Hintermann, Lukas

Publication Date:

2000

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004062829> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Dissertation ETH Nr. 13892

Katalytische enantioselektive Fluorierung

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

Lukas Hintermann

Dipl. Chem. ETH

geboren am 22. November 1972

von Beinwil am See (AG)

Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. Antonio Togni, Referent

Prof. Dr. Dieter Seebach, Korreferent

Zürich 2000

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die Entwicklung der ersten katalytischen, enantioselektiven Fluorierungsreaktion beschrieben.

Kapitel 1 gibt einen Überblick über das Vorkommen, die Anwendungen und die Bedeutung von Fluor und seinen Verbindungen und bespricht die Herstellung fluororganischer Verbindungen, unter besonderer Berücksichtigung katalytischer und stereoselektiver Prozesse.

Kapitel 2 beschreibt Versuche, deren Ziel es war, eine Palladium-katalysierte, enantioselektive allylische Substitution mit Fluorid als Nucleophil zu realisieren. Es wurde gefunden, dass diese Reaktion nicht in der geplanten Weise verläuft. Bei Modellstudien zur Reaktivität von kationischen Palladium(II)- und Platin(II)-Allylkomplexen der Form $[M(\eta^3\text{-RCHCH-CHR})(P^{\wedge}N)]X$ ($M = \text{Pd, Pt}$; $R = \text{Phenyl, Cyclohexyl}$ und weitere, $P^{\wedge}N = \text{Diarylphosphanylferrocenylethyl-}N\text{-pyrazol-Liganden}$; $X = \text{BF}_4, \text{PF}_6, \text{SbF}_6$) gegenüber "nackten" und nucleophilen Fluoridäquivalenten konnte niemals ein nucleophiler Angriff von Fluorid auf das Allylfragment unter Freisetzung eines Allylfluorids beobachtet werden. Da aber Palladium(0)verbindungen das Allylfluorid PhCH=CHCHFPh oxidativ addieren, konnte gefolgert werden, dass die katalytische allylische Substitution mit Fluorid, sofern thermodynamisch überhaupt vorteilhaft, durch eine erhebliche kinetische Barriere behindert wäre.

Kapitel 3 beschreibt eine neue, durch Titan-*Lewis*-Säuren katalysierte Fluorierungsreaktion von aktivierten Methylenverbindungen mit dem Reagens F-TEDA (1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan Bis-tetrafluoroborat). Wenn die Reaktion auf α -monosubstituierte β -Ketoester angewendet wird und durch *in situ* hergestellte oder kristalline Komplexe der Form $[\text{TiCl}_2(\text{TADDOLat})(\text{Solvens})_n]$ ($\text{TADDOLe} = \alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetra-aryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole, Solvens = Acetonitril, Dimethoxyethan) katalysiert wird, sind α -fluorierte β -Ketoester mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 90% zugänglich.

Die katalytisch aktiven Komplexe $[\text{TiCl}_2(\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetra-phenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolat)(Dimethoxyethan)] $\cdot \text{MeCN}$ und $[\text{TiCl}_2(2,2\text{-Dimethyl-}\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetra-1-naphthyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolat)(MeCN) $_2$] $\cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{MeCN}$ wurden kristallin erhalten und ihre Strukturen durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.

Es wird ein mechanistisches Modell vorgeschlagen, mit dem der Induktionssinn der Fluorierung erklärt werden kann.

Kapitel 4 beschreibt die Anwendung des Prinzips der katalytischen Fluorierungsreaktion auf katalytische enantioselektive Chlorierungs- und Bromierungsreaktionen von α -monosubstituierten β -Ketoestern mit bis zu 88% (Chlorierung) und 23% (Bromierung) Enantiomerenüberschuss.

Abstract

This work describes the realization of the first catalytic, enantioselective fluorination reaction.

Chapter 1 is giving an overview on the applications and the importance of fluorine and its compounds and describes the synthesis of fluoroorganic compounds with a special emphasis on catalytic and stereoselective methods.

Chapter 2 deals with a project that aimed at palladium-catalyzed, enantioselective allylic substitution. It was shown that such a reaction is not feasible. Model studies are presented concerning the reactivity of cationic palladium(II)- and platinum(II) complexes of the general form $[M(\eta^3\text{-RCHCHCHR})(P^{\wedge}N)]X$ ($M = \text{Pd, Pt}$; $R = \text{phenyl, cyclohexyl, and others}$; $P^{\wedge}N = \text{diarylphosphanyl-ferrocenylethyl-}N\text{-pyrazole-ligands}$; $X = \text{BF}_4, \text{PF}_6, \text{SbF}_6$) towards "naked" and nucleophilic fluoride equivalents. A nucleophilic attack of fluoride on the allyl fragment with the concomitant liberation of an allyl fluoride was never observed. It was shown instead that the allyl fluoride PhCH=CHCHFPh can oxidatively add to palladium(0)precursors. This is interpreted in the sense that catalytic allylic substitution with fluoride is a kinetically strongly disfavored process, if possible at all.

Chapter 3 describes a new catalytic fluorination reaction of activated methylene compounds with the reagent F-TEDA (1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis-tetrafluoroborate) that is catalyzed by titanium *Lewis* acids. When this reaction was performed on α -monosubstituted β -ketoesters and catalyzed by *in situ* prepared or crystalline complexes such as $[\text{TiCl}_2(\text{TADDOLate})(\text{solvent})_n]$ (TADDOLs = $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetra-aryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol, solvent = acetonitrile, dimethoxyethane), α -fluorinated β -ketoesters were obtained displaying enantiomeric excesses of up to 90%.

The catalytically active complexes $[\text{TiCl}_2(\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'\text{-tetra-phenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanolate})(\text{dimethoxyethane})] \cdot \text{MeCN}$ and $[\text{TiCl}_2(2,2\text{-dimethyl-}\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'\text{-tetra-1-naphthyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanolate})(\text{MeCN})_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{MeCN}$ were obtained in crystalline form and their structures were determined by X-ray methods.

A mechanistic model that explains the sense of induction observed in the fluorination reaction is proposed.

Chapter 4 describes the application of the principle of the fluorination process to new catalytic enantioselective chlorination and bromination reactions. α -substituted β -ketoesters are chlorinated in up to 88% and brominated in up to 23% enantiomeric excesses.