

DISS. ETH No. 20465

**DIRECT TRIFLUOROMETHYLATION OF ORGANONITROGEN COMPOUNDS WITH  
HYPERVALENT IODINE REAGENTS**

A dissertation submitted to  
ETH ZURICH

For the degree of  
Doctor of Sciences

presented by  
KATRIN MONIKA NIEDERMANN  
Master of Science in Chemistry ETH

born September 1, 1984

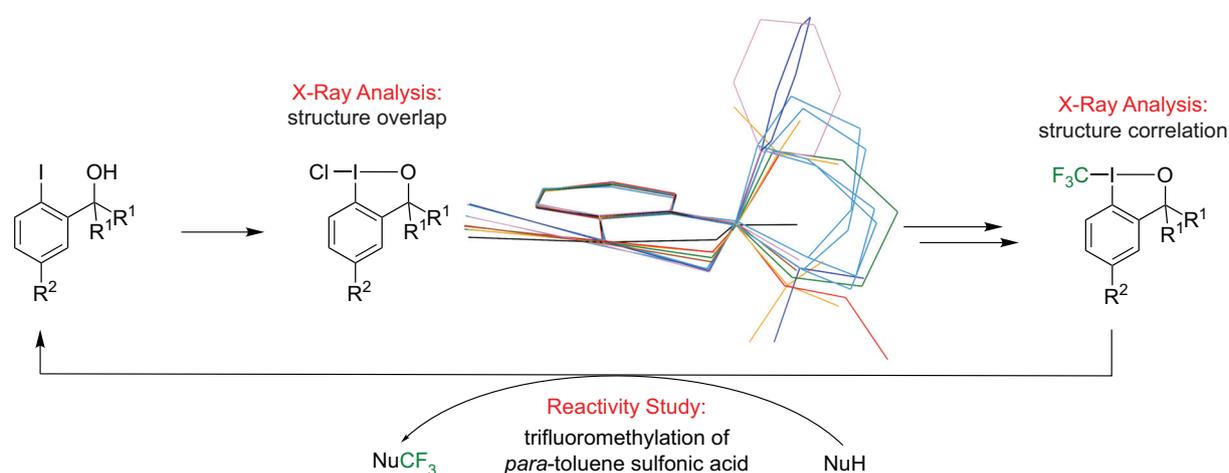
citizen of  
Uzwil (SG)

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Antonio Togni, examiner  
Prof. Dr. Konrad Seppelt, co-examiner  
Prof. Dr. Dieter Seebach, co-examiner

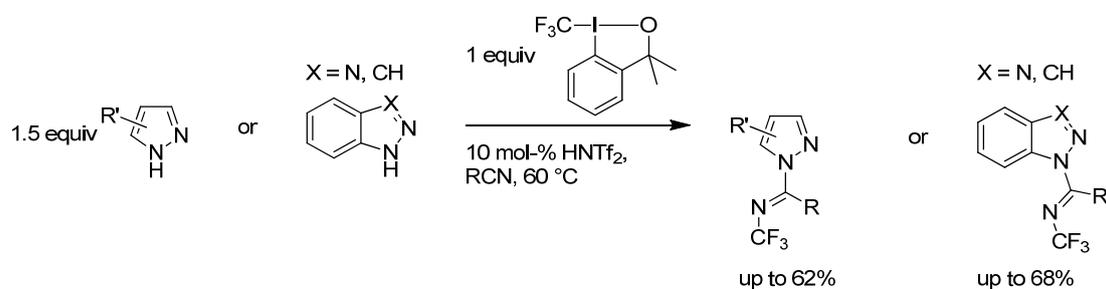
Zurich, 2012

## Abstract

The synthesis, characterization and reactivity of electrophilic trifluoromethylating agents based on hypervalent iodine(III) compounds is the topic of the first part of this thesis (Chapter 2). For a comparative structural study several new five- and a six-membered heterocyclic 1-chloro- $\lambda^3$ -iodanes, including two cationic species, were prepared. Three of them were further converted to the corresponding trifluoromethylating agents and their X-ray structures were compared with those of the respective 1-chloro derivatives. A reactivity study on the trifluoromethylation of *para*-toluenesulfonic acid was conducted in order to compare initial rates. Although this study should be taken as a qualitative guide, it can be concluded that compounds having a weakend I-O bond display a higher reactivity.



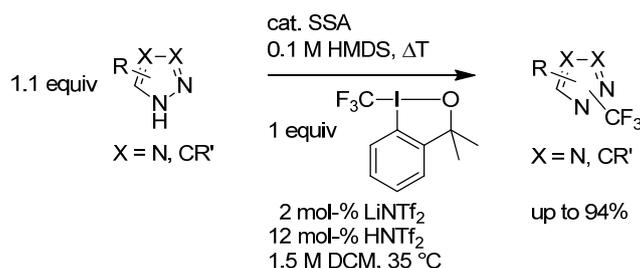
The second part of this thesis (Chapter 3) describes two methods for the *N*-trifluoromethylation of organonitrogen compounds utilizing the aforementioned hypervalent iodine compounds. Firstly, in a Ritter-type reaction, *N*-(trifluoromethyl)imine derivatives were prepared *via* acid-catalyzed trifluoromethylation of nitriles in the presence of various azoles.



In general, moderate to good yields are obtained for acetonitrile and propionitrile, while for more sterically demanding or conjugated nitriles such as *i*PrCN, PhCH<sub>2</sub>CN or PhCN significantly decreased yields are observed as compared to CH<sub>3</sub>CN. However, the

reaction is limited to azoles. If the reaction is carried out with benzophenone imine, unstable direct *N*-trifluoromethylated imine is observed in low yield. Moderate yields are obtained when one equivalent of bulky (TMS)<sub>3</sub>SiCl instead of the acid catalyst is added to the reaction mixture. Furthermore, based on preliminary kinetic experiments as well as computational studies (in collaboration with PD H. P. Lüthi) a reaction mechanism for the Ritter-type reaction is proposed.

Secondly, the efficient and mild direct *N*-trifluoromethylation of various electron-rich heterocycles such as pyrazoles, indazoles, triazoles, tetrazoles and to a certain extent benzimidazole is described. To avoid the formation of Ritter-type products chlorinated solvents were used. In addition to reagent activation by a Brønsted acid, the substrate is activated by silylation as well. *In situ* silylation of the substrates by 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane (HMDS) in the presence of catalytic silica sulfuric acid (SSA), allows the synthesis of the desired *N*-trifluoromethylated products without the isolation of the silylated intermediates. Moderate to excellent yields for the direct *N*-trifluoromethylation of azoles are obtained when the reactions are carried out at high concentrations at 35 °C in the presence of catalytic amounts of HNTf<sub>2</sub> and LiNTf<sub>2</sub>.

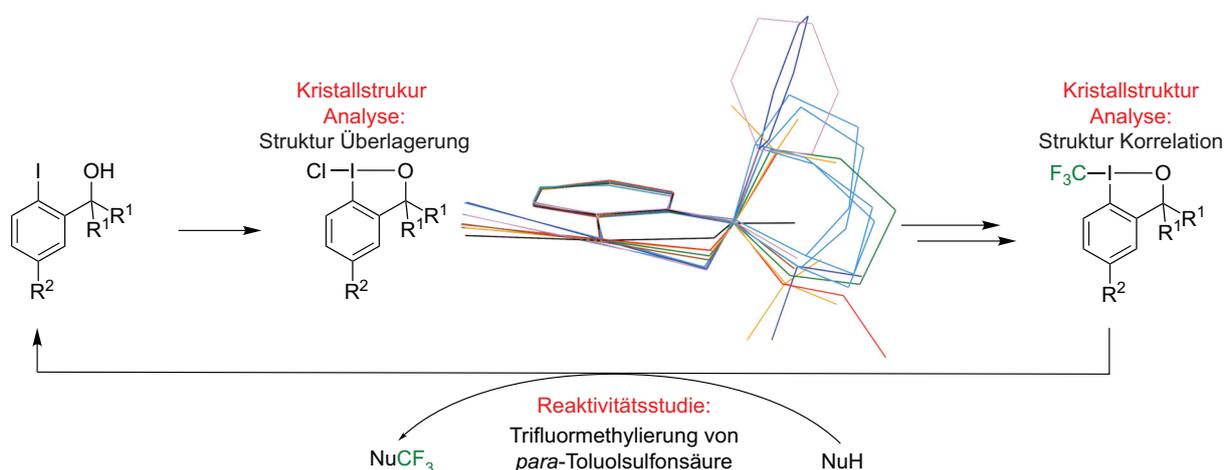


Under the above described conditions 14 different azoles were successfully *N*-trifluoromethylated. Substrates with alkyl, aryl and alkoxy carbonyl substituents undergo the desired reaction and various substitution patterns are tolerated. Typically, when working with unsymmetrically substituted substrates, isomeric product mixtures are obtained, that can be separated by flash column chromatography.

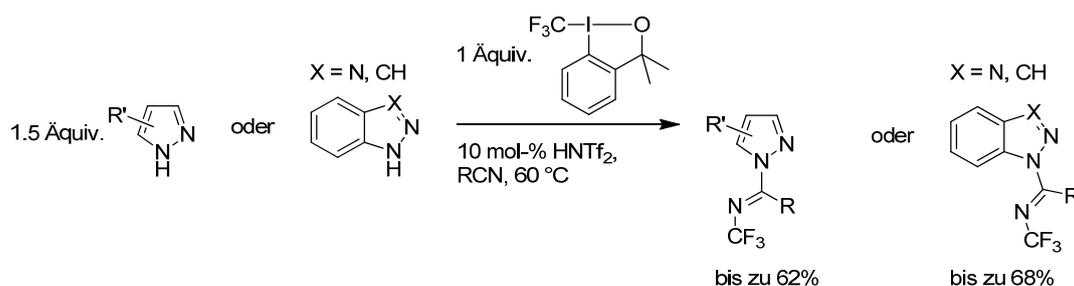
Both methods, the Ritter-type and the direct *N*-trifluoromethylation, provide ready access to a wide variety of stable *N*-CF<sub>3</sub> compounds; rare substances which are otherwise very difficult to obtain.

## Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Dissertation (Kapitel 2) wird die Synthese, Charakterisierung und Reaktivität elektrophiler Trifluormethylierungsreagenzien basierend auf hypervalentem Iod(III) beschrieben. Mehrere fünf- und sechs-gliedrige heterocyclische 1-Chlor- $\lambda^3$ -iodane, inklusive zwei kationische Vertreter, wurden für eine vergleichende Strukturuntersuchung hergestellt. Drei dieser Verbindungen wurden zu den entsprechenden Trifluormethylierungsreagenzien umgesetzt und die Kristallstrukturen wurden mit denen der 1-Chlorvorläufer verglichen. In einer Reaktionsstudie zur Trifluormethylierung von *para*-Toluolsulfonsäure wurden die Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten der verschiedenen Reagensderivate miteinander verglichen. Obgleich diese Studie nur als Orientierungshilfe dienen sollte hat sich gezeigt, dass Verbindungen mit schwachen Sauerstoff-Iod Bindungen zu höherer Reaktivität neigen.

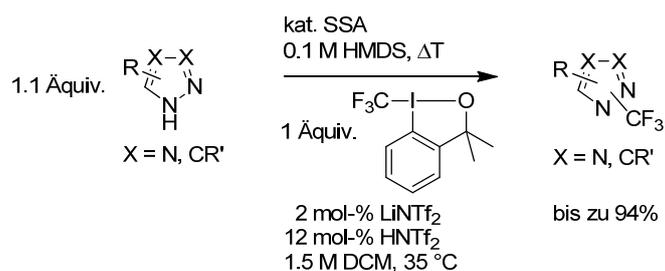


Im zweiten Teil dieser Dissertation (Kapitel 3) werden zwei Methoden zur *N*-Trifluormethylierung von Organostickstoffverbindungen beschrieben. Bei diesen elektrophilen *N*-Trifluormethylierungen wurden die oben erwähnten hypervalenten Iodverbindungen verwendet. Zuerst, wurden in einer Ritter-artigen Reaktion *N*-(Trifluormethyl)iminderivate hergestellt. Dabei wurden in einer säurekatalysierten Reaktion Nitrile in Gegenwart von Azolen trifluormethyliert.



Im Allgemeinen werden für diesen Reaktionstyp moderate bis gute Ausbeuten für Acetonitril und Propionitril erhalten. Sterisch anspruchsvollere und konjugierte Nitrile, wie zum Beispiel *i*PrCN, PhCH<sub>2</sub>CN oder PhCN, führen im Vergleich zu CH<sub>3</sub>CN zu signifikant schlechteren Ausbeuten. Dieser Reaktionstyp ist auf Azole beschränkt und so wird, wenn die Reaktion mit Benzophenonimin ausgeführt wird, instabiles direkt *N*-trifluormethyliertes Imin nur in geringer Ausbeute gebildet. Die Ausbeute kann verbessert werden, wenn anstelle des Säurekatalysators ein Äquivalent sterisch anspruchsvolles (TMS)<sub>3</sub>SiCl zur Reaktionsmischung gegeben wird. Zusätzlich, basierend auf ersten kinetischen Experimenten, sowie auf Computer gestützten Berechnungen (in Zusammenarbeit mit PD H. P. Lüthi) wird ein Reaktionsmechanismus für die Ritterartige Reaktion vorgeschlagen.

Im Anschluss wird die direkte *N*-Trifluormethylierung verschiedener elektronreicher Heterocyclen wie Pyrazolen, Indazolen, Triazolen, Tetrazolen und auch bis zu einem gewissen Grad Benzimidazolen unter milden Bedingungen beschrieben. Um die Bildung unerwünschter Produkte einer Ritterreaktion zu verhindern, werden chlorierte Lösungsmittel verwendet. Zusätzlich zur Aktivierung des Reagens durch die Zugabe einer Brønsted-Säure, wird das Substrat durch Silylierung aktiviert. Die luftempfindlichen silylierten Intermediate müssen dank einer *in situ* Synthesesequenz mittels 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) und einer katalytischen Menge auf Silika immobilisierte Schwefelsäure (SSA) nicht isoliert werden. Moderate bis exzellente Ausbeuten werden für die direkte *N*-Trifluormethylierung von Azolen erreicht, wenn die Reaktion in hochkonzentrierten Reaktionslösungen bei 35 °C und mit einer katalytischen Menge HNTf<sub>2</sub> und LiNTf<sub>2</sub> durchgeführt wird.



Unter den oben beschriebenen Bedingungen wurden 14 verschiedene Azole erfolgreich *N*-trifluormethyliert. Substrate mit Alkyl-, Aryl- und Alkoxy-carbonyl-Substituenten konnten erfolgreich umgesetzt werden, zudem wird ein breites Substitutionsmuster toleriert. Unsymmetrische Substrate liefern meist Isomeren-gemische; diese können jedoch mittels Säulen-chromatographie getrennt werden.

Beide Methoden, die Ritter-artige sowie die direkte *N*-Trifluormethylierung liefern einen schnellen Zugang zu einer Vielfalt von stabilen *N*-CF<sub>3</sub> Verbindungen, welche mit anderen Methoden nur schwer zugänglich sind.