ETH zürich

ETH Library

Hypervalent iodine trifluoromethylating agents at work

Doctoral Thesis

Author(s):
Santschi, Nico

Publication date:
2013

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-010079638

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.

DISS. ETH No. 21317

Hypervalent Iodine Trifluoromethylating Agents at Work

A dissertation submitted to
ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by

NICO SANTSCHI
Master of Science in Chemistry, ETH Zurich

born Mai 7, 1985

citizen of
Sigriswil (BE)

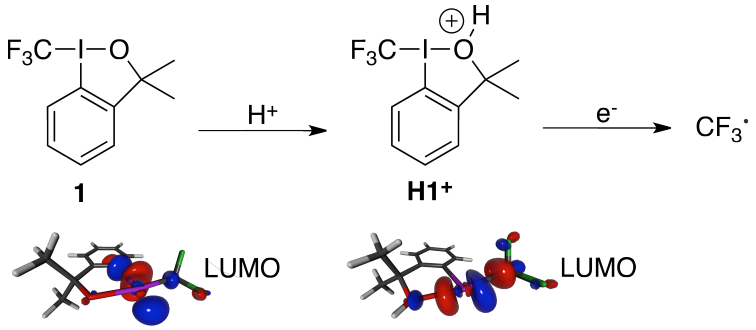
accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Antonio Togni, examiner
Prof. Dr. Erick M. Carreira, co-examiner

Zurich, 2013

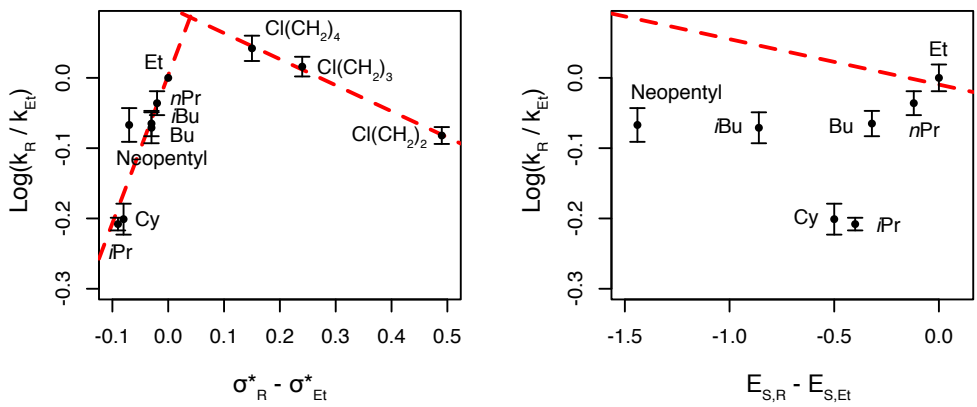
Abstract

The reaction mechanism involved in the electrophilic trifluoromethylation of thiols, a reaction developed directly after the advent of 3,3-dimethyl-1-(trifluoromethyl)-3H-1λ^3,2-benziodaoxole (**1**), was studied by means of classical physico-chemical approaches, DFT calculations and observation of intermediates. These investigations indicated that protonation of reagent **1**, affording **H1**$^+$, followed by a single electron reduction leads to the generation of free CF_3 radicals (Chapters 2 and 6). Comparison of computationally derived frontier molecular orbitals of **1** and **H1**$^+$ suggested an energetic reordering through protonation. In **1** the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) is mainly located on the aryl-iodine bond and in **H1**$^+$ the LUMO is found on the I-CF_3 bond, hence clarifying the necessity of formation of **H1**$^+$.



The CF_3 radicals could also be generated on a preparative scale through reductive treatment of reagent **1** with *i*PrSH and reacted with suitable nucleophiles such as aromatic systems and bisaryl dichalcogenides. This strategy was furthermore highlighted by the synthesis of a novel, trifluoromethylated fluorescent dye belonging to the BODIPY class (Chapter 5). Characterization by UV/VIS and fluorescence measurements showed an absorbance maximum at λ_{max} = 470 nm (ε 3 x 10^5 M^{-1} cm^{-1}) and a large Stokes shift of 57 nm.

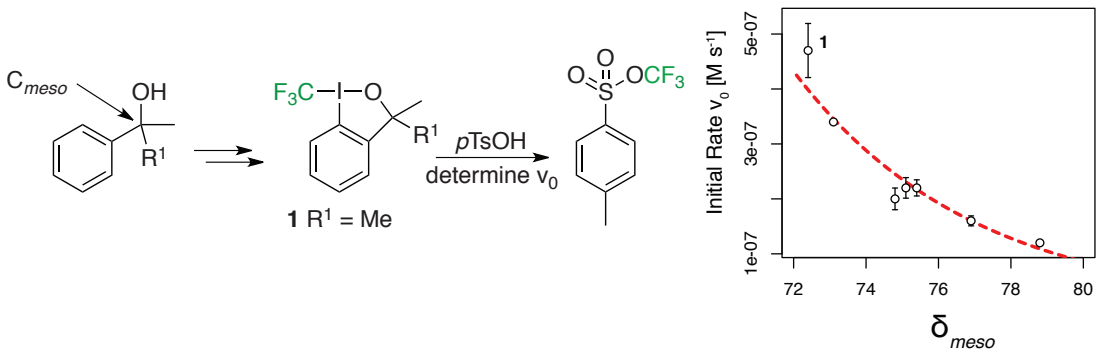
Efforts were also directed towards the synthesis of trifluoromethylated phosphorothioates, bioisosteres of DNA and RNA backbones (Chapter 3). Therefore, a small stereoelectronically diverse library of dialkyl *S*-hydrogen phosphorothioates was synthesized and their reactivity towards **1** evaluated by means of competition experiments. A corresponding Taft plot indicates that whereas inductive properties of the alkyl substituents are relevant, steric effects may be neglected.



Additionally, the data suggested that a negative charge was forming in the rate-determining step for electron-rich and conversely, a positive charge for electron-withdrawing substituents, therefore pointing towards the occurrence of two different rate-determining steps. Moreover, cyclization experiments also attested a radical pathway.

An analogous approach was chosen for studying the synthesis of trifluoromethyl phosphates (Chapter 4). However, whereas trifluoromethyl phosphorothioates were readily accessed at ambient temperature, the reaction of phosphates required elevated ones. Under these conditions the resulting trifluoromethyl phosphates were found to be unstable and readily decomposed. Kinetic information was obtained by ^{19}F NMR monitoring experiments applying the method of initial rates. By means of a Taft analysis of relative rates derived thereof, the occurrence of a negative charge was found – irrespective of the alkyl substitution. These studies implied that a non-radical pathway was operating and that product formation presumably resulted from coordination of the nucleophile to the iodine core followed by reductive elimination.

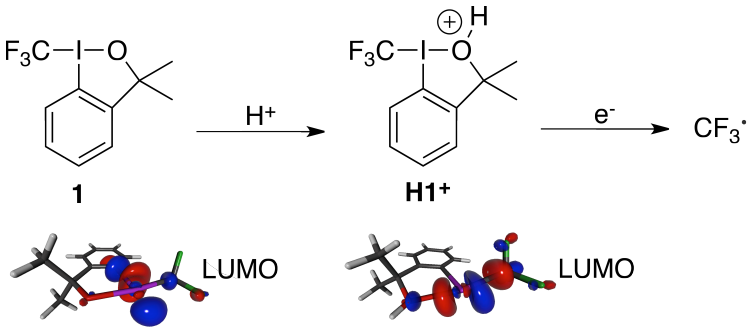
Besides investigating different nucleophiles, also variations to the general reagent scaffold were accomplished (Chapter 7). The resulting library of novel reagent derivatives was evaluated by determining initial rates in a model reaction wit *para*-toluenesulfonic acid. Subsequently, this allowed for the derivation of a quantitative structure reactivity relationship. A direct exponential relationship was uncovered between the carbon chemical shifts C_{meso} of the simple quaternary alcohol precursors and the initial rates determined for the corresponding reagent. Therefore, we propose that $\delta\ ^{13}C_{meso}$ allows for *a priori* reactivity prediction.



We also investigated whether introduction of an electron-withdrawing group into the general reagent scaffold, presumably leading to a higher reduction potential, also results in higher reactivity. Indeed, an increased labilization of 5-nitro-1-(trifluoromethyl)-3H-1λ^3,2-benziodaoxol-3-one was noted in model reactions when compared to the corresponding unsubstituted reagent. Finally, influences of the acidity of the medium onto the ^{19}F chemical shift observed for **1**, as well as the general ability of **1** to act as a ligand to Lewis acids were considered (Chapter 8).

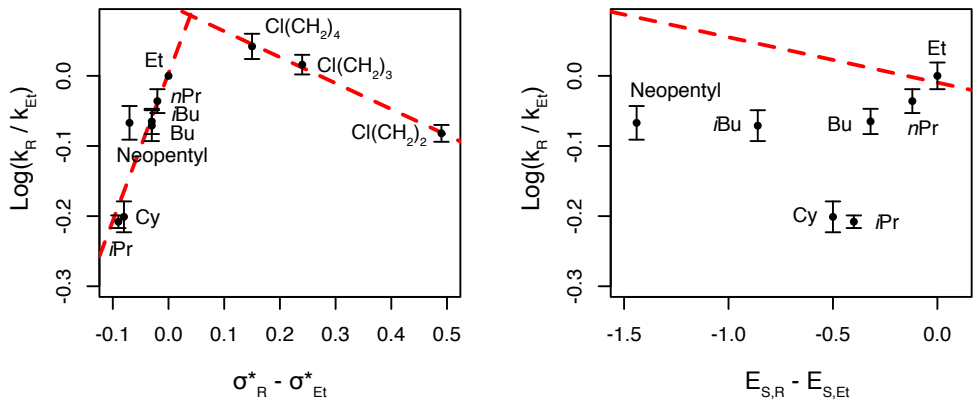
Zusammenfassung

Der Reaktionsmechanismus der elektrophilen Trifluormethylierung von Thiolen, einer Reaktion, die direkt nach der Einführung von 3,3-dimethyl-1-(trifluormethyl)-3H-1λ^3,2-benziodaoxol (**1**) entwickelt wurde, wurde anhand von klassischen, physikalisch-chemischen Methoden, Berechnungen mit Dichtefunktionaltheorie und Beobachtung von Intermediaten untersucht. Diese Experimente zeigten, dass die Protonierung von **1** zu **H1**$^+$ gefolgt von einer Ein-Elektronen-Reduktion freie CF_3-Radikale generiert (Kapitel 2 und 6). Ein Vergleich der berechneten Grenzorbitale von **1** und **H1**$^+$ offenbarte eine unterschiedliche energetische Anordnung. In Struktur **1** ist das tiefste unbesetzte Molekülorbital (LUMO) hauptsächlich auf der Aryl-Iod Bindung lokalisiert, in **H1**$^+$ hingegen auf der I-CF_3 Bindung. Dadurch konnte die Notwendigkeit der Bildung von **H1**$^+$ verdeutlicht werden.



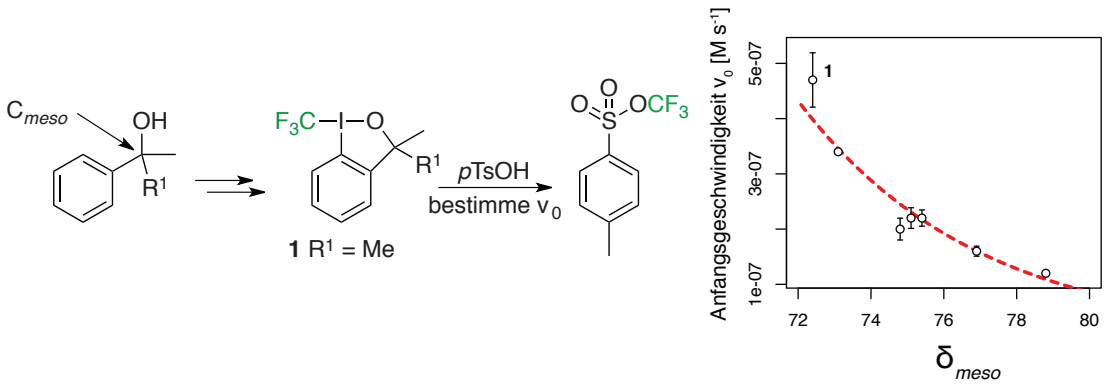
Die CF_3-Radikale konnten durch die reduktive Behandlung von **1** mit *i*PrSH auch auf präparativem Maßstab hergestellt und anschließend mit geeigneten Nukleophilen wie Diaryl-Dichalkogenen und aromatischen Systemen umgesetzt werden. Die Bedeutung der Methodik wurde weiterhin durch die Synthese eines neuen Fluoreszenzfarbstoffes der BODIPY-Familie aufgezeigt (Kapitel 5). Die Charakterisierung durch UV/VIS Spektrometrie und anhand von Fluoreszenzmessungen zeigte ein Absorbanzmaximum bei λ_{max} = 470 nm (ε 3 x 10^5 M^{-1} cm^{-1}) und eine grosse Stokes-Verschiebung von 57 nm.

Auch wurden Anstrengungen in Richtung der Herstellung von trifluormethylierten Phosphorothioaten, bioisostere Verbindungen zu den DNS und RNS Gerüsten, unternommen (Kapitel 3). Dafür wurde eine kleine, stereoelektronisch vielfältige Bibliothek von Dialkyl *S*-Wasserstoff Phosphorothioaten hergestellt und ihre Reaktivität mit **1** anhand von Kompetitions-Experimenten evaluiert. Ein daraus resultierender Taft-Graph deutet darauf hin, dass die elektronischen Eigenschaften der Alkylreste relevant sind, ihr sterischer Anspruch hingegen vernachlässigt werden kann. Zusätzlich wurde aufgezeigt, dass für elektronenreiche Substituenten im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt eine negative und für elektronenziehende Gruppen eine positive Ladung entsteht. Dies impliziert das Vorhandensein von zwei unterschiedlichen geschwindigkeitsbestimmenden Schritten. Außerdem lieferten Zyklisierungs-Experimente Hinweise auf einen radikalischen Mechanismus.



Eine analoge Herangehensweise wurde auch für die Untersuchung der Herstellung von trifluormethylierten Phosphaten gewählt. Wohingegen trifluormethylierte Phosphorothioate bei Normalbedingungen zugänglich waren, benötigte die Umsetzung von Phosphaten erhöhte Temperaturen. Die so gebildeten trifluormethylierten Phosphate waren instabil und zersetzten sich. Kinetische Informationen wurden anhand von ^{19}F Magnetresonanz Reaktionskontrollen und der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten erhalten. Die daraus abgeleiteten relativen Geschwindigkeiten wurden gemäß Taft analysiert und das von den Alkylresten unabhängige Auftreten einer negativen Ladung konnte dadurch gezeigt werden. Die Studie implizierte, dass ein nicht-radikalischer Prozess tätig ist und dass die Produktbildung via Koordination des Nukleophils an Iod, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung erfolgt.

Neben dem Eruieren verschiedener Nukleophile wurden auch Änderungen am allgemeinen Reagenzgerüst vorgenommen (Kapitel 7). Die so entstandene Bibliothek neuer Reagenzderivate wurde anhand von Anfangsgeschwindigkeiten, bestimmt für die Modellreaktion mit *para*-Toluolsulfonsäure, evaluiert. Darauf aufbauend konnte eine quantitative Struktur-Reaktivitäts-Beziehung hergeleitet werden. Es wurde ein direkter, exponentieller Zusammenhang zwischen der chemischen Verschiebungen C_{meso} der strukturell einfachen, quaternären Ausgangsalkohole und den Anfangsgeschwindigkeiten der dazugehörenden Reagenzien gefunden. Daher postulieren wir, dass δ $^{13}C_{meso}$ für eine *a priori* Reaktivitätsvorhersage verwendet werden kann.



Zusätzlich untersuchten wir, ob der Einbau einer elektronenziehenden Gruppe in das allgemeine Reagenzgerüst, in Erwartung eines erhöhten Reduktionspotenzials, zu einer erhöhten Reaktivität führt. Tatsächlich konnte anhand einer Modellreaktion eine gesteigerte Labilität von 5-nitro-1-(trifluormethyl)-3H-1λ^3,2-benziodaoxol-3-on gegenüber dem unsubstituierten Derivat nachgewiesen werden. Abschließend wurde auch der Einfluss der Azidität des Lösungsmittels auf die ^{19}F chemische Verschiebung von **1**, so wie dessen generelle Fähigkeit als Ligand für Lewis Säuren zu wirken, untersucht.