

Diss. ETH Nr. 17990

**ELEKTROPHILE TRIFLUORMETHYLIERUNG – ANWENDUNG  
VON HYPERVALENTEN IODVERBINDUNGEN**

ABHANDLUNG  
zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN  
der  
ETH ZÜRICH

vorgelegt von

IRIS KIELTSCH

Dipl.-Chem. (Philipps-Universität Marburg)  
geboren am 03. Oktober 1979  
aus Deutschland

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. Antonio Togni, Referent  
Prof. Dr. Bernhard Jaun, Korreferent

2008



## Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der elektrophilen Trifluormethylierung mit Hilfe von hypervalenten  $\text{I-CF}_3-\lambda^3$ -Iodanen. Es werden neue Anwendungsgebiete aufgezeigt um den Nutzen dieser neuen  $\text{CF}_3$ -Reagenzien zu untermauern. Explizit wird die Trifluormethylierung von Schwefel-, Phosphor- und Kohlenstoffnucleophilen unter Verwendung von  $\text{I-CF}_3-\lambda^3$ -Iodan **1** bzw. **2** beschrieben (Abbildung 1).

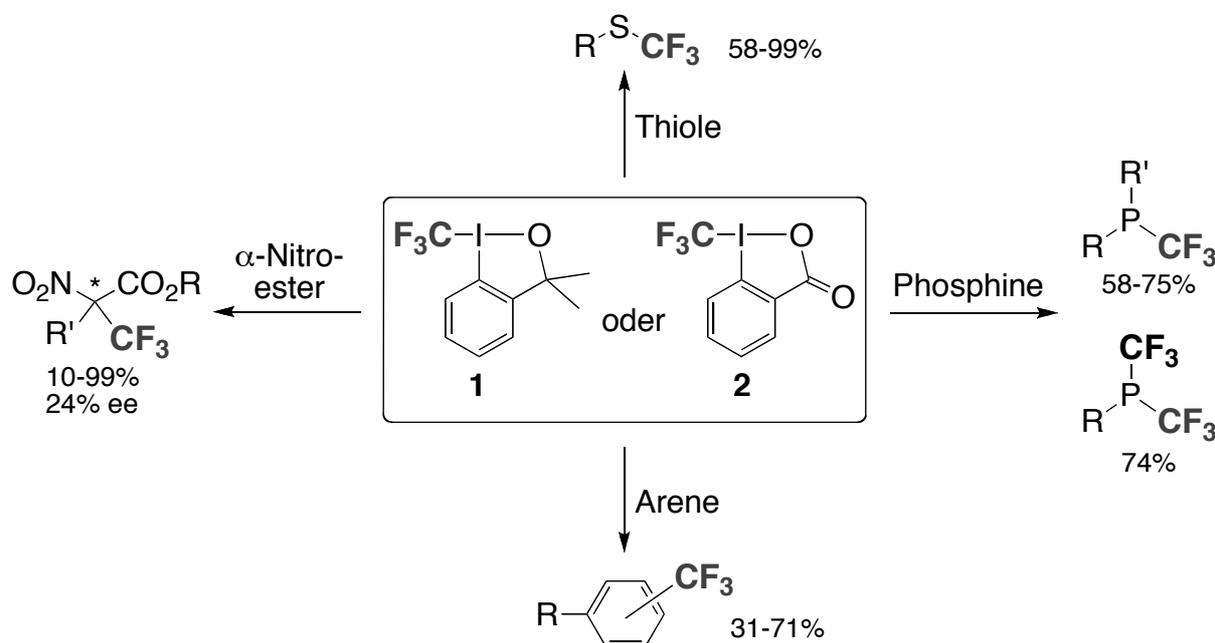


Abbildung 1: Trifluormethylierung von Schwefel-, Phosphor- und Kohlenstoffnucleophilen unter Verwendung von  $\text{I-CF}_3-\lambda^3$ -Iodan **1** bzw. **2**

Im ersten Teil der Arbeit (Kapitel 3) wird die Übertragung von  $\text{CF}_3$ -Gruppen auf einfache funktionalisierte Thiole und Oligopeptide mit Cysteinseitenketten behandelt. Aromatische und aliphatische Thiole, sowie Cysteindipeptide konnten in Ausbeuten zwischen 58-99% trifluormethyliert werden. Das Octapeptid Sandostatin® wurde nicht nur an den Cysteinseitenketten sondern auch am Indolring der Tryptophaneinheit trifluormethyliert. Daher umfasst dieser Teil auch Untersuchungen zur  $\text{CF}_3$ -Übertragung auf Tryptophan, Indol und andere aromatische Systeme.

Im folgenden Teil (Kapitel 4) wird die Trifluormethylierung von primären und sekundären Arylphosphinen beschrieben. Ausgehend von primärem 2-Naphthylphosphin, konnte mit Hilfe von Reagenz **2** selektiv sowohl das mono-trifluormethylierte 2-Naphthyl(trifluormethyl)phosphin als auch 2-Naphthyl-bis(trifluormethyl)phosphin in akzeptablen Ausbeuten isoliert werden.

Der dritte Teil beschäftigt sich mit dem Cu-katalysierten  $\text{CF}_3$ -Transfer von Reagenz **1** auf  $\alpha$ -Nitroester. Sterisch wenig anspruchsvolle  $\alpha$ -Nitroester, wie 2-Nitropropionsäureester bzw. 2-Nitro-3-phenylpropionsäureester, konnten in Ausbeuten zwischen 54-99% in  $\alpha$ -Position trifluormethyliert werden. Die entsprechenden trifluormethylierten  $\alpha$ -Nitroester wurden danach in die Aminosäuren  $\alpha$ -Tfm-Alanin und  $\alpha$ -Tfm-Phenylalanin überführt. Abschließend wurde die asymmetrische Trifluormethylierung mit Hilfe der hypervalenten Iodreagenzien untersucht. Unter Verwendung von katalytischen Mengen des *in situ* erzeugten  $[\text{Cu}((S,S)\text{-}^t\text{Bu-BOX})]\text{Cl}$ -Komplexes, wurde bei der Synthese von 2-Nitro-2-Tfm-3-phenylpropionsäureethylester ein Enantiomerenüberschuss von 24% erzielt.

## Abstract

The present dissertation deals with electrophilic trifluoromethylation reactions using hypervalent I-CF<sub>3</sub>-λ<sup>3</sup>-iodane compounds. New applications are presented corroborating the advantage of these CF<sub>3</sub>-reagents. The trifluoromethylation of sulfur, phosphorus and carbon centered nucleophiles by means of I-CF<sub>3</sub>-λ<sup>3</sup>-iodanes **1** and **2**, respectively, are described in detail (Figure 1).

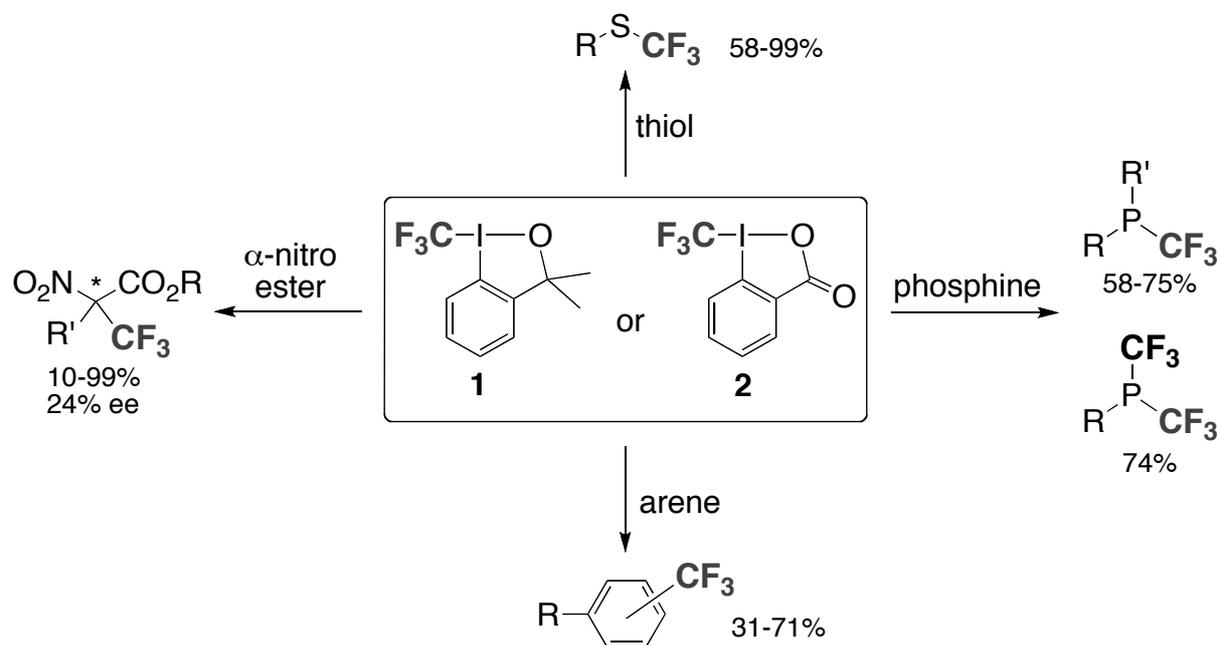


Figure 1: Trifluoromethylation of sulfur, phosphorus and carbon nucleophiles using I-CF<sub>3</sub>-λ<sup>3</sup>-iodane **1** or **2**

The first part (chapter 3) describes the transfer of CF<sub>3</sub>-groups to simple functionalized thiols and oligopeptides with cystein side chains. Aromatic and aliphatic thiols as well as dipeptides containing cystein were trifluoromethylated in 58 to 99% yield. The octapeptide Sandostatin® was not only trifluoromethylated at the cystein side chain but also at the indol ring of the tryptophan side chain. Thus, this part also covers investigations concerning the trifluoromethylation of tryptophan, indol and further aromatics.

The next part deals with the trifluoromethylation of primary and secondary aryl phosphines. Using reagent **2**, 2-naphthylphosphine could be converted either to the mono trifluoromethylated 2-naphthyl-(trifluoromethyl)phosphine or to 2-naphthyl-bis(trifluoromethyl)-phosphine in satisfactory yields.

The copper catalyzed CF<sub>3</sub>-transfer from reagent **1** to  $\alpha$ -nitro esters is discussed in the last part. Sterically nondemanding  $\alpha$ -nitro esters such as 2-nitropropanoate or 2-nitro-3-phenylpropanoate yielded 54 to 99% of the corresponding trifluoromethylated products. Subsequently, the CF<sub>3</sub> containing  $\alpha$ -nitro esters were converted to the corresponding amino acids, namely  $\alpha$ -Tfm-alanine and  $\alpha$ -Tfm-phenylalanine. Finally, asymmetric trifluoromethylations with the hypervalent iodine reagents are explored. Thus, using the *in-situ* generated catalyst [Cu((*S,S*)-<sup>t</sup>Bu-BOX)]Cl, methyl 2-nitro-3-phenyl-2-tfm-propanoate is formed with an enantiomeric excess of 24%.