

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

Meiner Familie gewidmet

*Man muß die Welt nicht verstehen...
Man muß sich nur darin zurechtfinden...*

Albert Einstein (1879 –1955)

*Why spend a day in the library when you can learn the
same thing by working in the laboratory for a month?*

Frank. H. Westheimer (1912-2007)

Dank

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Antonio Togni für dieses eigenwillige, aber auch sehr spannende Projekt sowie für sein unbeirrtes Vertrauen und die gewährten Freiräume, eigene Ideen entwickeln und verwirklichen zu können. Seine individuelle Führungsphilosophie, seine scheinbar unerschöpfliche Fachkompetenz und vor allem sein großes Interesse am Fortgang der CF₃-Chemie waren stets eine Motivation.

Herrn Prof. Dr. Bernhard Jaun danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ich danke Patrick Eisenberger herzlich für die großartige und produktive Zusammenarbeit. Die von ihm entwickelten hypervalenten I-CF₃-Reagenzien schafften erst die Grundlage dieser Arbeit. Danke auch für die Beharrlichkeit beim Klettern, div. Salsa-Versuche und generell die 200%-Garantie.

Für die Kollaboration bzgl. der Trifluormethylierung von Peptiden gilt mein Dank Prof. Dr. Dieter Seebach und Dr. Stefania Capone.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei Dr. Heinz Rügger für die Unterstützung bei der Durchführung und Interpretation von NMR-Experimenten bedanken.

Philip Battaglia danke ich für seinen tollen Einsatz, die enorme Begeisterungsfähigkeit sowie die unschätzbare „Gmerkigkeit“ während der ersten Monate seiner Ausbildung. Mach weiter so!

Ich danke Katrin Niedermann für ihren Einsatz und den Enthusiasmus in ihrer Masterarbeit sowie Michelle Flückiger und Nicolas Armanino für ihre Mitarbeit im Semesterpraktikum.

Außerdem möchte ich mich bei allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Togni-Gruppe für die hilfsbereite, freundschaftliche und multikulturelle (Arbeits)atmosphäre bedanken. Danke für die unvergesslich schöne Zeit!

Speziell erwähnen möchte ich hier meine Laborkollegen aus dem H222, die mit mir gemeinsam die Höhen und Tiefen der Chemie bestritten haben. Irene danke ich vor allem für die gemeinsame Sicht der Welt, Raffael – dem CF₃-ler – für hilfreiche und interessante Diskussionen und Jonas für die puffernde Wirkung, wenn sie doch mal nötig war. Danke für das ein, oder andere Feierabendbier im Bistro, das gelegentliche Grillieren, das Näherbringen der Zürcher Gastronomie und des Zürcher Nachtlebens! Diesbezüglich muss natürlich auch Pietro erwähnt werden, dem ich zusätzlich für die Zeit in Japan und die Röntgenstrukturanalysen danke.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen, die meinen Aufenthalt in Zürich auf die eine, oder andere Weise bereichert haben und zum Wohlfühlen beigetragen haben.

Gleiches gilt natürlich auch für meine Kommilitonen aus der Marburger-Zeit!

Meinen Eltern, meinem Bruder und den Freunden aus der Heimat gilt abschließend ein ganz besonderer Dank für die langjährige und großartige Unterstützung!

Publikationen

Publikationen in Zeitschriften:

I. Kieltch, P. Eisenberger, A. Togni „Mild Electrophilic Trifluoromethylation of Carbon- and Sulfur-Centered Nucleophiles by a Hypervalent Iodine(III)-CF₃ Reagent“ *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754.

I. Kieltch, P. Eisenberger, K. Stanek, A. Togni „Recent Advances in Electrophilic CF₃-Transfer Using Hypervalent Iodine(III) Reagents“ *Chimia* **2008**, 62, 260.

P. Eisenberger, I. Kieltch, N. Armanino, A. Togni „Mild Electrophilic Trifluoromethylation of Secondary and Primary Aryl- and Alkylphosphines Using Hypervalent Iodine(III)-CF₃ Reagents“ *Chem. Commun.* **2008**, 1575.

S. Capone, I. Kieltch, O. Flögel, G. Lelais, A. Togni, D. Seebach „Electrophilic S-Trifluoromethylation of Cysteine Side Chains in α - and β -Peptides. Isolation of Trifluoromethylated Sandostatin® (Octreotide) Derivatives“ *Helv. Chim. Acta* **2008**, Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht.

Posterpräsentationen:

„Electrophilic Trifluoromethylation of α -Nitro Esters and Thiols“ I. Kieltch, P. Eisenberger, A. Togni, 18th International Symposium on Fluorine Chemistry, 30. Juli – 04. August 2006, Bremen, Deutschland.

„Electrophilic Trifluoromethylation With Iodine(III) Compounds“ I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed towards Organic Synthesis, 02.-06. August 2007, Nara, Japan.

„Electrophilic Trifluoromethylation With Iodine(III) Compounds“ I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, Swiss Chemical Society - Fall Meeting, 12. September 2007, Lausanne, Schweiz.

Mündliche Präsentationen

„Electrophilic Trifluoromethylation Using Hypervalent Iodine(III) Compounds“ I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, 2nd Workshop of the International Research Training Group “*Catalysts and Catalytic Reactions for Organic Synthesis*”, 15.-16. März 2007, Basel, Schweiz.

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der elektrophilen Trifluormethylierung mit Hilfe von hypervalenten I-CF₃-λ³-Iodanen. Es werden neue Anwendungsgebiete aufgezeigt um den Nutzen dieser neuen CF₃-Reagenzien zu untermauern. Explizit wird die Trifluormethylierung von Schwefel-, Phosphor- und Kohlenstoffnucleophilen unter Verwendung von I-CF₃-λ³-Iodan **1** bzw. **2** beschrieben (Abbildung 1).

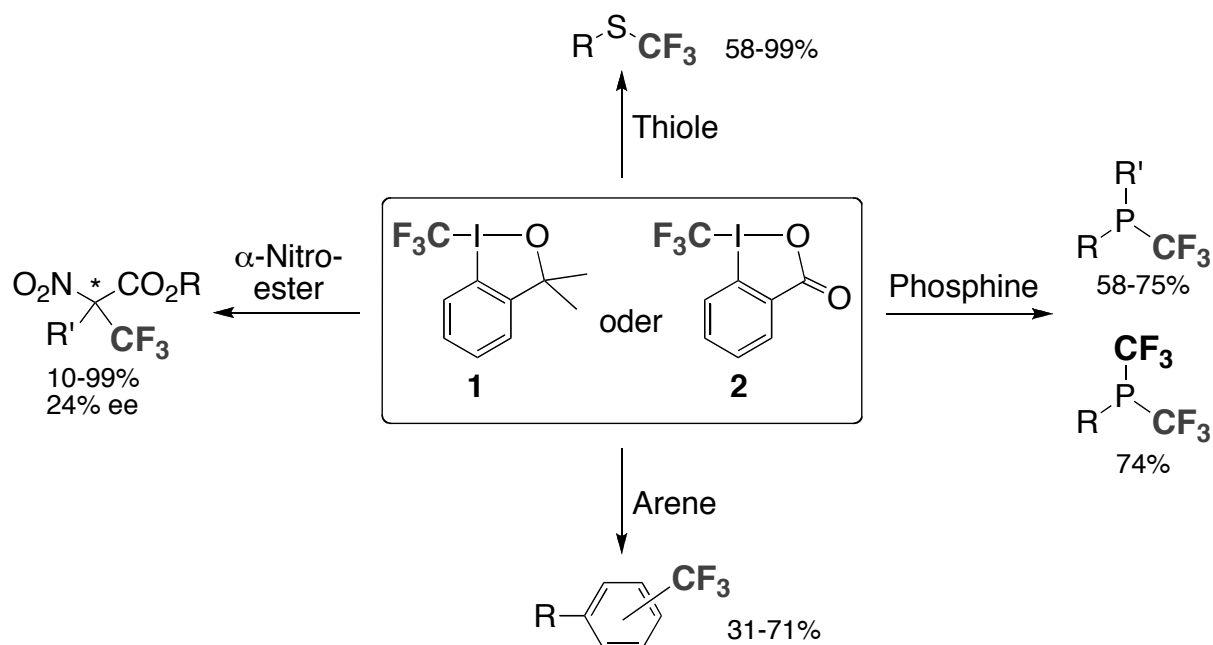


Abbildung 1: Trifluormethylierung von Schwefel-, Phosphor- und Kohlenstoffnucleophilen unter Verwendung von I-CF₃-λ³-Iodan **1** bzw. **2**

Im ersten Teil der Arbeit (Kapitel 3) wird die Übertragung von CF₃-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 CF₃-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 CF₃-Transfer von Reagenz **1** auf α -Nitroester. Sterisch wenig anspruchsvolle α -Nitroester, wie 2-Nitropropionsäureester bzw. 2-Nitro-3-phenylpropionsäureester, konnten in Ausbeuten zwischen 54-99% in α -Position trifluormethyliert werden. Die entsprechenden trifluormethylierten α -Nitroester wurden danach in die Aminosäuren α -Tfm-Alanin und α -Tfm-Phenylalanin überführt. Abschließend wurde die asymmetrische Trifluormethylierung mit Hilfe der hypervalenten Iodreagenzien untersucht. Unter Verwendung von katalytischen Mengen des *in situ* erzeugten [Cu((*S,S*)-^tBu-BOX)]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-CF₃-λ³-iodane compounds. New applications are presented corroborating the advantage of these CF₃-reagents. The trifluoromethylation of sulfur, phosphorus and carbon centered nucleophiles by means of I-CF₃-λ³-iodanes **1** and **2**, respectively, are described in detail (Figure 1).

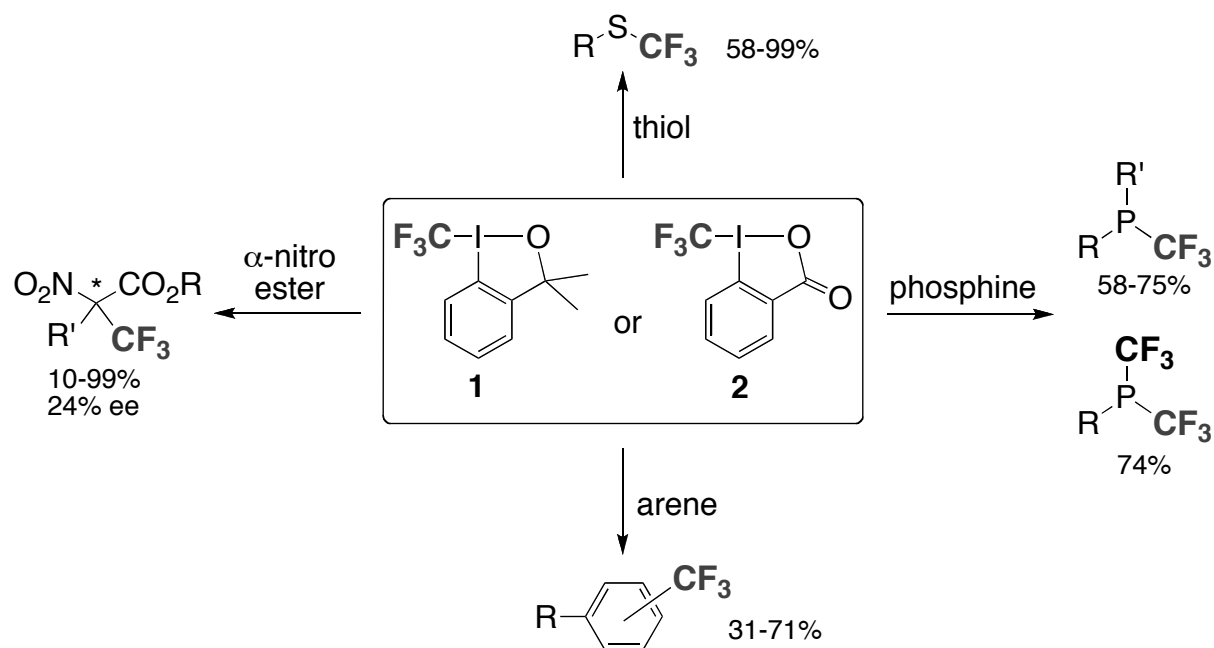


Figure 1: Trifluoromethylation of sulfur, phosphorus and carbon nucleophiles using I-CF₃-λ³-iodane **1** or **2**

The first part (chapter 3) describes the transfer of CF₃-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 CF₃-transfer from reagent **1** to α -nitro esters is discussed in the last part. Sterically nondemanding α -nitro esters such as 2-nitropropanoate or 2-nitro-3-phenylpropanoate yielded 54 to 99% of the corresponding trifluoromethylated products. Subsequently, the CF₃ containing α -nitro esters were converted to the corresponding amino acids, namely α -Tfm-alanine and α -Tfm-phenylalanine. Finally, asymmetric trifluoromethylations with the hypervalent iodine reagents are explored. Thus, using the *in-situ* generated catalyst [Cu((*S,S*)-^tBu-BOX)]Cl, methyl 2-nitro-3-phenyl-2-tfm-propanoate is formed with an enantiomeric excess of 24%.

1 EINLEITUNG

Der erste fluorhaltige Arzneistoff 5-Fluoruracil wurde erst 1957 von *Hoffmann-La Roche* entwickelt (Abbildung 2) [4]. Mittlerweile gibt es etwa 150 fluorierte Medikamente auf dem Markt und bis zu etwa 20 – 25% der neuentwickelten Pharmazeutika enthalten Fluor. In der Agrochemie beläuft sich diese Zahl auf etwa 30%, Tendenz steigend [5]. Den Hauptteil dieser bioaktiven Wirkstoffe machen monofluorierte Verbindungen aus, wie z. B. Atorvastatin (Lipitor®)¹ (Abbildung 2). CF₃-Gruppen sind dagegen deutlich seltener vertreten. Zu den wichtigsten und umsatzstärksten trifluormethylierten Pharmaka zählen Lansoprazol (Prevacid®), Celecoxib (Celebrex®), Efavirenz (Sustiva®) und Fluoxetin (Prozac®), das weltweit meistverschriebene Antidepressivum (Abbildung 2) [6].

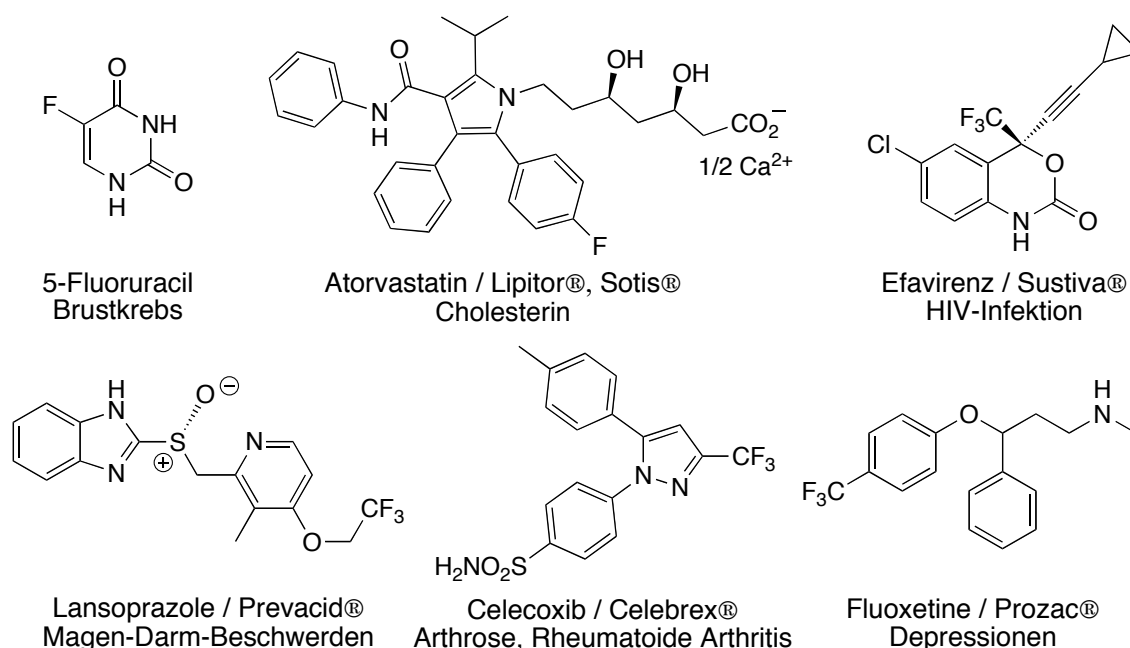


Abbildung 2: F- bzw. CF₃-haltige Pharmaka

In Pflanzenschutzmitteln sind CF₃-Gruppen häufiger anzutreffen und vor allem in Insektiziden und Herbiziden, seltener in Fungiziden enthalten [7].

¹ Cholesterinsenker und meistverkauftes Medikament (13,6 Milliarden US-Dollar Jahresumsatz in 2007) [6b]

Im Hinblick auf den stetig zunehmenden Anteil an fluorierten Pharmaka bzw. Agrochemikalien, stellen sich folgende Fragen: was zeichnet fluorhaltige Wirkstoffe aus? Warum spielen Fluor-/CF₃-Substituenten eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuer bioaktiver Verbindungen? Oder anders ausgedrückt: was war die Motivation der vorliegenden Arbeit?

Kurzgefasst können diese Fragen mit dem Begriff „Fluoreffekt“ beantwortet werden. Der Fluoreffekt wird im ersten Teil dieses einleitenden Kapitels eingehender erläutert. Der zweite Teil befasst sich dann mit den verschiedenen Methoden zur Übertragung von CF₃-Gruppen. Im darauf folgenden Kapitel wird die, in unserem Arbeitskreis entwickelte, Trifluormethylierungsmethode vorgestellt und diskutiert.

1.1 Der Fluoreffekt

Wie die schematische Darstellung (Abbildung 3) des Fluoreffektes zeigt, hat dieser verschiedene „Wirkungsebenen“, beruht aber in letzter Instanz auf der Position des Fluors im Periodensystem.

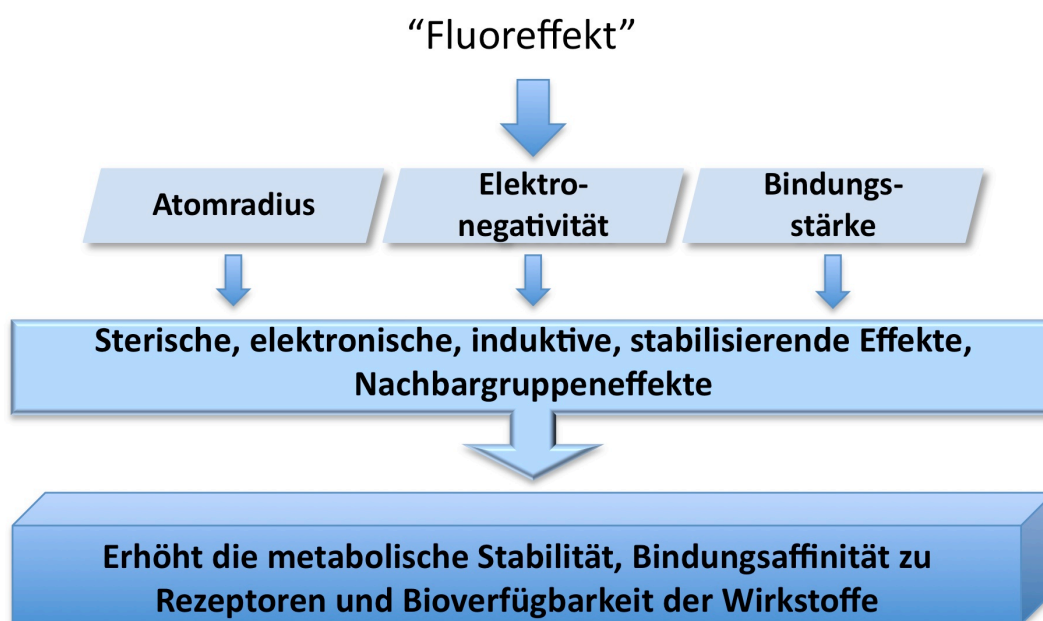


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Fluoreffekts

1 EINLEITUNG

Aufgrund dieser Position sind relative Atomgröße, Elektronegativität und folglich auch die relative Bindungsstärke dieses Elements bereits vorgegeben.

Zur genaueren Betrachtung dieser Faktoren sind die physikalischen Daten in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Physikalische Daten des Fluoratoms im Vergleich^[a]

X	r_{vdW} [Å]	$d_{\text{C-X}}$ [Å]	BDE (CH ₃ -X) [kcal/mol]	EN (Pauling)
H	1.2	1.09	105	2.20
F	1.47	1.39	110	3.98
Cl	1.75	1.79	84	2.16
Br	1.85	1.94	70	2.96
I	1.98	2.13	57	2.66
O	1.52	1.43		3.44

^[a] r_{vdW} : van der Waals Radien [8], $d_{\text{C-X}}$: Bindungslängen [9], BDE: Bindungsdissoziationsenergie für CH₃-X-Bindungen [9], EN: Elektronegativität nach Pauling [9].

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass

- das Fluoratom nach dem Wasserstoffatom den kleinsten van-der-Waals-Radius aufweist. Sowohl Radius als auch Bindungslänge des Fluoratoms zu Kohlenstoff sind mit den Daten von Sauerstoff vergleichbar.
- Fluor die höchste Elektronegativität nach *Pauling* besitzt. Das führt zu einer sehr starken Polarisierung der C-F-Bindung, die dadurch einen weniger kovalenten und mehr ionischen Charakter erhält [10].
- die C-F-Bindung die stärkste Einfachbindung von Kohlenstoff zu einem anderen Element darstellt.

Aus diesen Eigenschaften resultieren wiederum unterschiedliche Effekte.

1.1.1 Sterischer Effekt

Da der Atomradius von Fluor zwischen den Radien von Wasserstoff und Sauerstoff liegt, ist es möglich, sowohl Wasserstoffatome als auch Hydroxylgruppen isoster durch Fluor zu ersetzen. Der Austausch von H-Atomen führt allerdings zu signifikanten elektronischen Veränderungen im Molekül. Dagegen ist der Fluorsubstituent annähernd isolobal zu der Hydroxylgruppe [3].

Die möglichen Auswirkungen bzw. der Nutzen eines Wasserstoff-Fluor-Austausches kann am Beispiel von Thalidomid (Contergan®) veranschaulicht werden. Contergan® wurde als Racemat als Schlaf- und Beruhigungsmittel auf den Markt gebracht. Spätere Untersuchungen zeigten aber, dass nur das (*R*)-Enantiomer die gewünschte beruhigende Wirkung hatte, während das (*S*)-Enantiomer für die teratogene Nebenwirkung verantwortlich war. Eine Racematspaltung ist allerdings sinnlos, da Thalidomid unter physiologischen Bedingungen epimerisiert (Abbildung 4)[11].

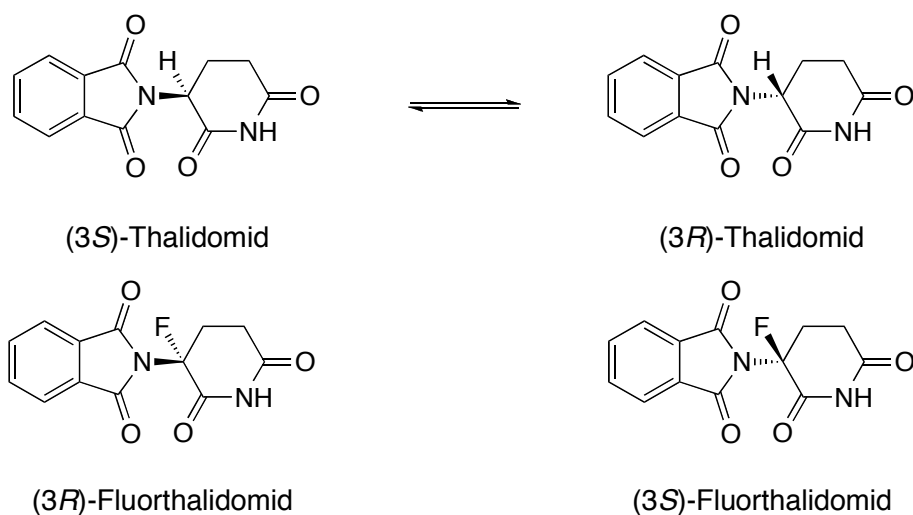


Abbildung 4: Epimerisierung von Thalidomid und entsprechende Fluor-Analoga [11]

Der Austausch des aciden Protons am stereogenen Zentrum durch Fluor verhindert diese Racemisierung. Das analoge (*3S*)-Fluorthalidomid

(Abbildung 4) zeigte zudem therapeutische Wirkung als Inhibitor für den Entzündungsmediator Tumor necrosis factor α (TNF- α) [12].

Die Literaturdaten über den sterischen Anspruch einer Trifluoromethylgruppe variieren, je nach Untersuchungsmethode, von Methyl hin zu ^tButyl [13]. Es ist mehrheitlich akzeptiert, dass der Raumanpruch der CF₃-Gruppen mit dem Raumanpruch der ⁱPropylgruppe verglichen werden kann. Dies wurde durch die Untersuchungen zu den Rotationsbarrieren entsprechend substituierter Biphenylsysteme bestätigt [8,14].

1.1.2 Elektronische Effekte

Aufgrund der hohen Elektronegativität üben F-/CF₃-Substituenten induktive Effekte in den fluorierten Verbindungen aus. Der Fluorsubstituent ist nicht nur ein σ -Akzeptor, sondern kann, aufgrund seiner nichtbindenden Elektronenpaare, auch als π -Donor fungieren und so Carbokationen in α -Position stabilisieren. Carbanionen in α -Position werden dagegen, wegen der p-n-Abstoßung, destabilisiert. In Konjugation zu π -Systemen treten zudem Resonanzeffekte auf (Abbildung 5).

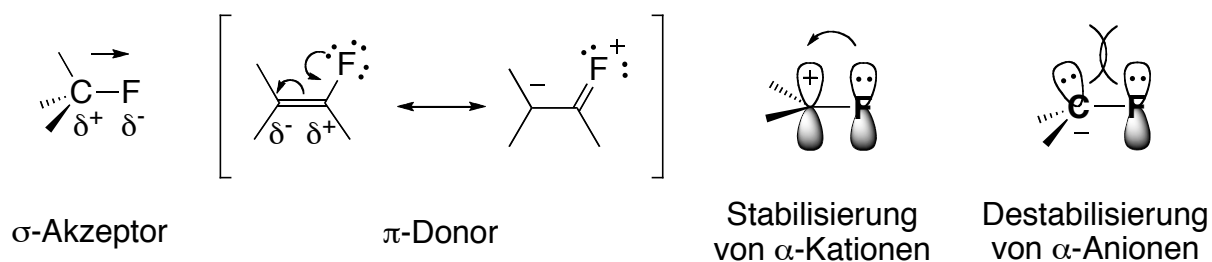


Abbildung 5: Elektronische Effekte von Fluorsubstituenten

Die CF₃-Gruppe hingegen wirkt sowohl an C(sp³)- als auch an C(sp²)-Zentren ausschließlich elektronenziehend. Das führt zu einer Destabilisierung benachbarter Kationen bzw. einer Stabilisierung entsprechender Anionen. CF₃-Gruppen erschweren aber auch die nukleophile Substitution am benachbarten Kohlenstoff. Die elektrostatische Wechselwirkung

zwischen Nukleophil und den freien Elektronenpaaren der Fluoratome führt zu einer Destabilisierung des Übergangszustandes. Die π -Akzeptor-Eigenschaften der CF_3 -Gruppe sind eine Folge der tiefliegenden $\sigma^*_{\text{C-F}}$ -Orbitale und der daraus resultierenden negativen Hyperkonjugation zu p- oder π -Orbitalen (Abbildung 6) [10].

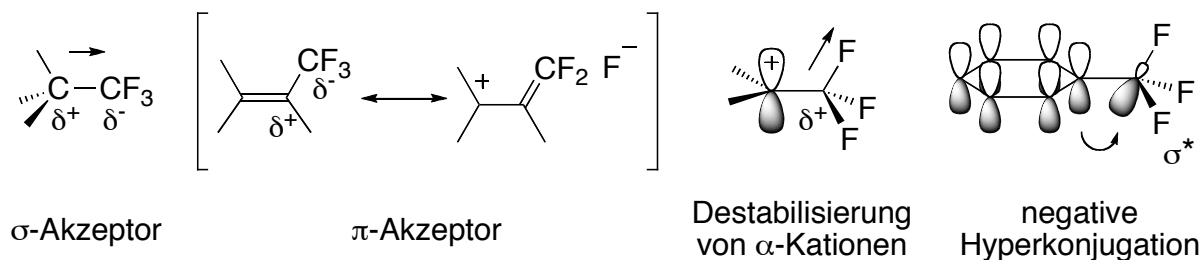


Abbildung 6: Elektronische Effekte von CF_3 -Substituenten

Der Trifluormethylsubstituent erhöht, aufgrund seiner induktiven Eigenschaften, die Stabilität aromatischer Systeme bezüglich Oxidation. Im Gegensatz zu anderen elektronenziehenden Gruppen, ist der CF_3 -Substituent allerdings inert gegenüber nukleophilen Angriffen. Daher können labile Substituenten wie z. B. Chlor durch CF_3 - oder OCF_3 -Gruppen bioisoster ersetzt werden (Abbildung 7). Diese Gruppen werden deshalb auch als „Pseudohalogene“ bezeichnet [7b,15].

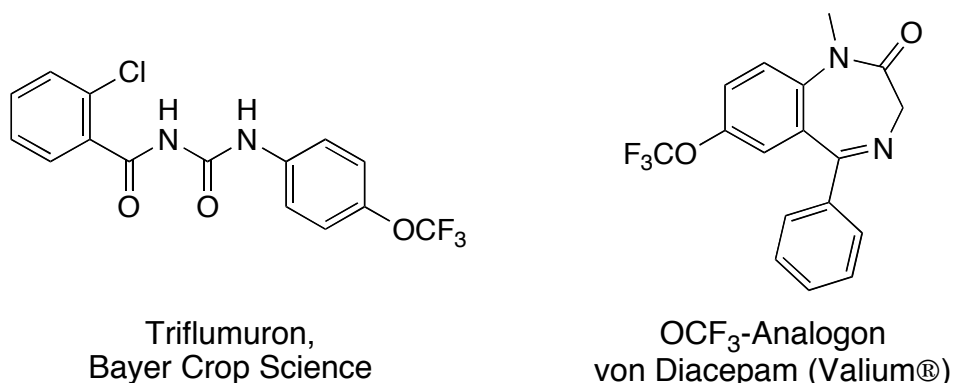


Abbildung 7: Bioisosterer Austausch von Halogeniden durch OCF_3 -Substituenten

Eine weitere Auswirkung des elektronenziehenden Effekts von CF₃-Gruppen, ist die Beeinflussung der Acidität bzw. Basizität von benachbarten funktionellen Gruppen. Auf diesen Effekt wird in Kapitel 5.5.2 in Zusammenhang mit trifluormethylierten Aminosäuren genauer eingegangen.

Trotz der freien Elektronenpaare des Fluoratoms und der hohen Polarisierung der C-F-Bindung, ist Fluor ein schlechter Akzeptor für Wasserstoffbrückenbindungen. Die berechnete Energie einer C-F····H-O-Bindung (ca. 2.4 kcal/mol) beträgt etwa die Hälfte einer O····H-X-Bindung. Die Fähigkeit von Fluorsubstituenten zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken wird kontrovers diskutiert und sollte wohl eher als schwache polare Wechselwirkung beschrieben werden [16].

Aufgrund der bereits erwähnten Nachbargruppeneffekte können F-/CF₃-Substituenten dennoch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen entscheidend beeinflussen und somit zur biologischen Aktivität beitragen.

1.1.3 Lipophilie / Hydrophobie

Die Lipophilie ist eine Schlüsseleigenschaft von bioaktiven Verbindungen, da sie Parameter wie Absorption, Transport, Bindung zum Rezeptor und damit die biologische Verfügbarkeit bzw. das pharmakokinetische Verhalten dieser Verbindungen beeinflusst [6,3].

Als Parameter zur Bestimmung der Lipophilie wird beispielsweise die *Hansch-Konstante*² verwendet. Diese wird experimentell mit Hilfe des Verteilungskoeffizienten einer Substanz zwischen Octanol und Wasser bestimmt. Ein Vergleich der *Hansch-Konstanten* zeigt, dass fluoriierte Substituenten wie CF₃, OCF₃, SCF₃ oder SF₅, in Konjugation zu einem π-System, die Lipophilie erhöhen [17].

² $\pi = \log P(\text{C}_6\text{H}_5\text{X}) - \log P(\text{C}_6\text{H}_6)$; $P = C_{\text{Octanol}} / C_{\text{Wasser}}$

Fluoratome in aliphatischen Verbindungen führen dagegen, aufgrund der geringen Polarisierbarkeit des Kohlenstoffgerüsts, häufig zu einer Erhöhung der Hydrophobie dieser Moleküle. Auch wenn die Begriffe Lipophilie und Hydrophobie häufig als Synonyme gebraucht werden, sind sie es nicht. Hochfluorierte Verbindungen sind weder sonderlich lipophil, noch hydrophob und lösen sich daher häufig weder in der organischen noch in der wässrigen Phase, sondern bilden ihre eigene Phase aus.

1.1.4 Biologische Aktivität

Das Zusammenspiel von sterischen Effekten, elektrostatischen Wechselwirkungen und dem Einfluss der F-/CF₃-Substituenten auf die Basizität bzw. Acidität von Nachbargruppen, kann zu einer veränderten molekularen Konformation der fluorierten Verbindungen gegenüber den Stammverbindungen führen. Im Idealfall resultiert aus diesen Faktoren eine erhöhte Bindungsaffinität des Substrats zum Rezeptor.

Labile funktionelle Gruppen können gegen stabile, fluorierte Einheiten ausgetauscht werden, die neben dem räumlichen Anspruch, auch chemisch-physikalische Eigenschaften der ursprünglichen Gruppen nachahmen können. Diese Fähigkeiten führen gemeinsam mit den stabilisierenden Einflüssen, basierend auf den elektronischen Effekten der fluorhaltigen Moleküle, zu einer erhöhten metabolischen Stabilität der Wirkstoffe. Die metabolische Stabilität in Kombination mit der erhöhten Bindungsaffinität sowie der gesteigerten Lipophilie, die mit einem verbesserten Transportverhalten einher geht, beeinflussen die Bioverfügbarkeit bzw. die biologische Aktivität der fluorierten Wirkstoffe.

Die gewünschte metabolische Stabilität *in vivo* kann aber auch dazu führen, dass die Medikamente nach Einnahme unverändert wieder ausgeschieden werden. Über Abwasser und Kläranlagen gelangen sie in die aquatische Umwelt, da sie aufgrund ihrer Resistenz gegen biologischen Abbau nicht vollständig beseitigt werden können. Dies führt zu einer

Bioakkumulation der nach wie vor biologisch aktiven Substanzen. Das momentan prominenteste Beispiel für ein Arzneimittel als „Umweltrisiko“ ist wohl Prozac® (Abbildung 2) [18]. Die hohe Stabilität dieses Wirkstoffes ist aber nicht zwingend auf die CF₃-Gruppe zurückzuführen. Auch wenn dem Psychopharmakum Prozac® zur Zeit die größte Beachtung zukommt, gibt es dennoch zahlreiche andere (fluorfreie) Beispiele [19]. Generell ist aber zu beachten, dass fluorierte Verbindungen die Gefahr bergen, einen deutlichen Beitrag zu dieser Umweltproblematik zu leisten. Dennoch kann der Fluoreffekt, unter rein pharmakochemischen Gesichtspunkten, positiv bewertet werden.

1.2 Einführung von CF₃-Gruppen

Die Beeinflussung bzw. Feinabstimmung der pharmakochemischen Eigenschaften von Wirkstoffen mit Hilfe von CF₃-Gruppen setzt allerdings voraus, dass diese gezielt in das entsprechende Molekül eingebaut werden können. Zur Synthese von CF₃-haltigen Verbindungen wurden verschiedene Strategien entwickelt: die Fluorierungsmethode, die Bausteinmethode bzw. die direkte Trifluormethylierung mittels CF₃-Transferreagenzien.

1.2.1 Fluorierungsmethode

Bei der Fluorierung werden funktionelle Gruppen wie Trichlormethyl- oder Carboxy-Gruppen mit Fluorierungsreagenzien, z. B. elementarem Fluor, HF, SbF₃ oder SF₄ in eine CF₃-Einheit umgewandelt [20]. Die Handhabung dieser gefährlichen und toxischen Reagenzien erfordert allerdings entsprechende Erfahrung und spezielle Apparaturen und ist daher nicht generell labortauglich. Zudem sind diese Reagenzien sehr reaktiv und wenig kompatibel mit anderen funktionellen Gruppen. Daher findet die Fluorierung hauptsächlich in industriellen Prozessen zur Synthese von Startmaterialien bzw. fluorierten Bausteinen Anwendung. Eine Ausnahme

stellt die oxidative Desulfurierung-Fluorierung dar. Für diese Methode werden mildere, weniger reaktive Fluorierungsreagenzien wie HF/Pyridin oder Tetrabutylammonium-Diwasserstofftrifluorid (TBAH_2F_3) verwendet, um Dithiocarboxylate in CF_3 -Einheiten zu überführen (Abbildung 8) [21]. Die geringere Nukleophilie dieser Reagenzien wird kompensiert durch eine Aktivierung der elektrophilen Substrate mit Hilfe von Oxidationsmitteln wie NBS, NIS oder DBH (1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin).

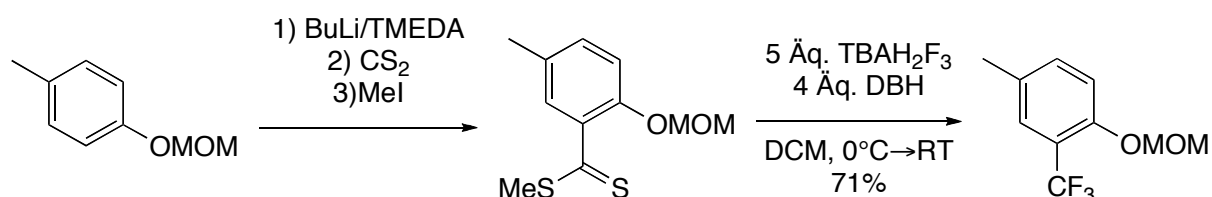


Abbildung 8: Oxidative Desulfurierung-Fluorierung von Dithiocarboxylat [21]

Dieses Verfahren ist nicht nur zur Herstellung von aromatischen CF_3 -Verbindungen sondern auch N - CF_3 -Aminen und Trifluormethylethern geeignet (Abbildung 9) [22].

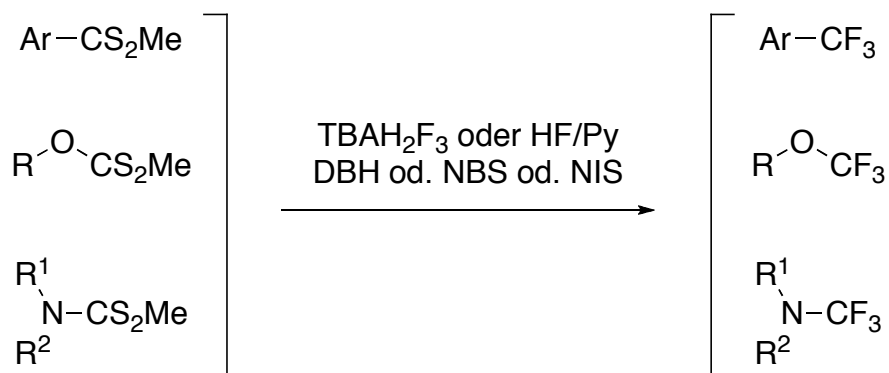


Abbildung 9: Synthese von CF_3 -Aromaten, N - CF_3 -Aminen und CF_3 -Ethern [22]

1.2.2 Bausteinmethode

Eine andere indirekte Möglichkeit CF_3 -Gruppen in Moleküle einzuführen besteht darin, bereits fluorierte Bausteine einzusetzen. Sehr häufig werden dafür Fluoral, Trifluoraceton, Trifluoressigsäure oder davon abgeleitete Verbindungen eingesetzt [23]. Mittlerweile gibt es aber auch ein umfangreiches Angebot an kommerziell erhältlichen, vor allem aromatischen CF_3 -Bausteinen. Das große Angebot macht diese Methode ausgesprochen attraktiv. Insbesondere für die asymmetrische Synthese von Verbindungen mit einer CF_3 -Gruppe am stereogenen Zentrum, bietet die Bausteinmethode bislang häufig den besten Lösungsansatz [24]. Efavirenz (Sustiva®) wird beispielsweise durch die asymmetrische Addition einer Organolithiumverbindung an die prochirale Trifluormethylcarbonylgruppe hergestellt. Der Trifluormethylcarbonyl-Vorläufer wird in mehreren Schritten aus 4-Chloranilin und Trifluoressigsäureethylester synthetisiert (Abbildung 10) [25].

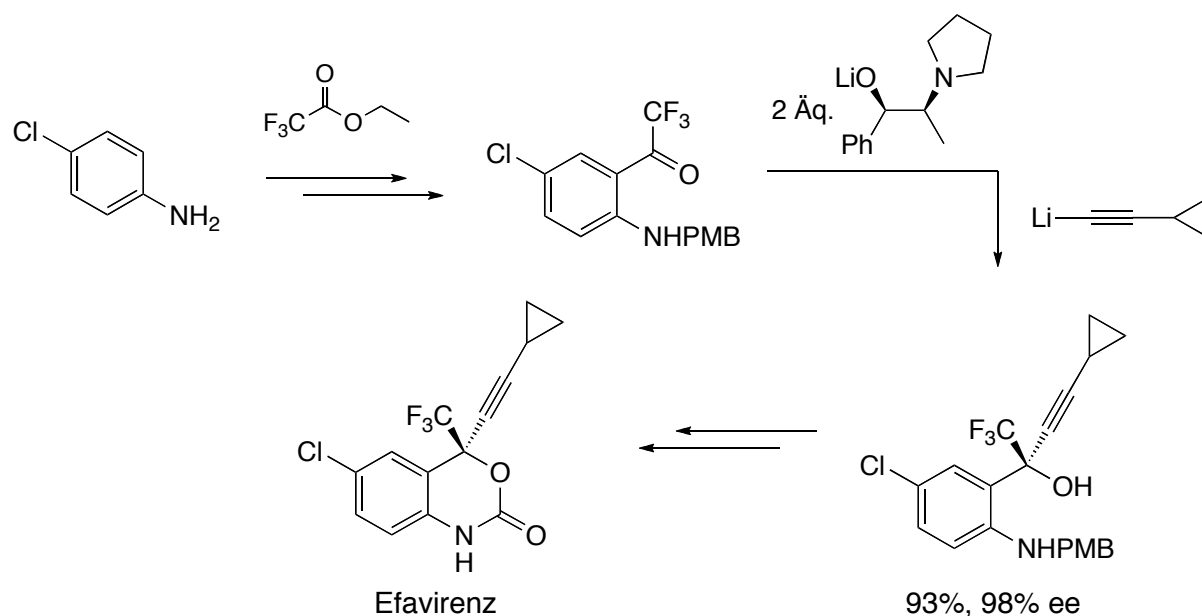


Abbildung 10: Asymmetrische Synthese von Efavirenz [25]

Die fluorierten Bausteine müssen meist in einer frühen Stufe der Synthesesequenz eingebaut werden. Aufgrund des Fluoreffekts verhalten sich die fluorhaltigen Intermediate häufig bzgl. Reaktivität und Selektivität anders, als nichtfluorierte Verbindungen. Deshalb ist es aus präparativer, aber auch ökologischer und ökonomischer Sicht vorteilhafter und eleganter, die CF₃-Gruppe möglichst spät und auf direktem Weg in die Verbindung einzubauen.

Für eine direkte CF₃-Übertragung gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten: die nukleophile, radikalische oder elektrophile Trifluormethylierung. In den folgenden Abschnitten steht in erster Linie der CF₃-Transfer auf Kohlenstoffgerüste im Mittelpunkt. Entsprechende Synthesemethoden zur Trifluormethylierung von Phosphor- bzw. Schwefelverbindungen werden in Kapitel 3 und 4 beschrieben.

1.2.3 Nukleophile Trifluormethylierung

Die nukleophile Trifluormethylierung ist mittlerweile die am häufigsten angewendete Methode zur direkten Einführung einer CF₃-Gruppe. Dies setzte die Entwicklung verschiedener Reagenzien voraus.

1.2.3.1 Trifluormethylmetall-Verbindungen

Anfänglich standen nur Trifluormethylmetall-Verbindungen (Hg, Cd, Cu, Zn) zur Verfügung, die aufgrund ihrer geringen Effizienz relativ unattraktiv waren. Das CF₃-Anion ist sehr instabil (Abbildung 5, Destabilisierung von α -Anionen) und ohne entsprechende Stabilisierung zerfällt es zu Difluorcarben. Eine Stabilisierung kann durch die Bindung zu späten Übergangsmetallen erfolgen [26]. Für synthetische Anwendungen sind nur Cu- und Zn-Reagenzien von Bedeutung. Sie werden normalerweise *in situ* erzeugt und meist für aromatische Substitution von Iod- oder Bromarenen verwendet, führen aber normalerweise nur zu geringen Ausbeuten und

Nebenprodukten [27]. Eine Ausnahme stellt die Arbeit von *Vicic* dar. *Vicic* gelang die Synthese und Isolierung von thermisch stabilen NHC-Cu(I)-CF₃-Komplexen. Für die aromatische Substitution verwendete er zwar dennoch *in situ* erzeugte Cu-CF₃-Komplexe, erzielte aber mit dieser Methode bereits bei Raumtemperatur sehr gute Ausbeuten (Abbildung 11) [28].

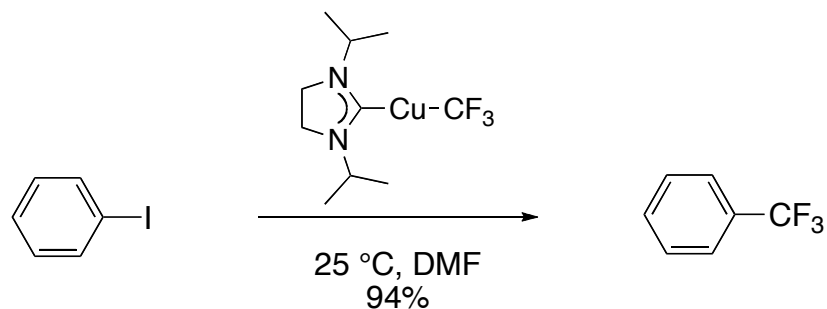


Abbildung 11: Trifluormethylierung mit Hilfe von NHC-Cu-CF₃-Komplexen [28]

1.2.3.2 Ruppert-Prakash-Reagenz

Den eigentlichen „Durchbruch“ hat die nukleophile Trifluormethylierung dem *Ruppert-Prakash*-Reagenz (TMS-CF₃) zu verdanken. Aufgrund der einfachen Handhabung und der breiten Anwendbarkeit ist TMS-CF₃ mittlerweile das Reagenz der Wahl für die nukleophile CF₃-Übertragung. TMS-CF₃ wurde 1984 von *Ruppert* in einer Dreikomponenten-Reaktion aus (Et₂N)₃P, CF₃Br und TMSiCl (Abbildung 12) [29] hergestellt. Das Potential dieses Trifluormethylierungsmittels wurde allerdings erst 1989 von *Prakash* erkannt und ausführlich untersucht [30].

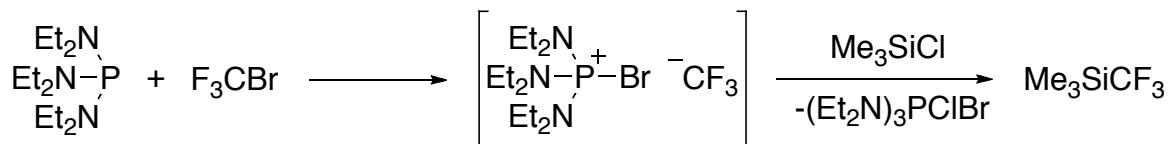


Abbildung 12: Synthese von TMS-CF₃ nach *Ruppert* [29]

Die Trifluormethylierung mit TMS- CF_3 benötigt zum Starten der Kettenreaktion einen nukleophilen Initiator, meistens wird eine F^- -Quelle wie z. B. TBAT, TBAF oder CsF verwendet. Fluorid bildet mit TMS- CF_3 einen pentakoordinierten Silizium-Komplex; somit tritt kein freies CF_3^- auf. Die negative Ladung wird durch eine labile σ -Bindung zum Silizium stabilisiert. Nach Übertragung des CF_3 -Fragments auf das Elektrophil, in diesem Fall Keton, wird ein Alkoholat gebildet, das durch das Ammoniumkation stabilisiert wird. Dieses Alkoholat aktiviert wiederum das nächste TMS- CF_3 -Molekül und setzt so die Kettenreaktion fort. Unter Verwendung von katalytischen Mengen an Initiator, wird bei dieser Kettenreaktion der entsprechende Trifluormethylsilylether gebildet (Abbildung 13) [31].

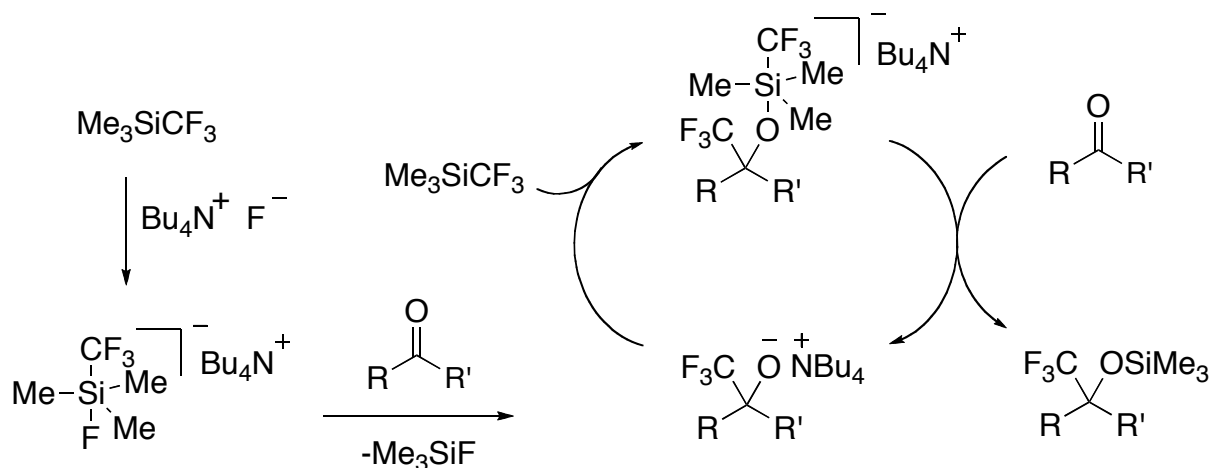


Abbildung 13: Mechanismusvorschlag zur Trifluormethylierung mit TMS- CF_3 [31]

Diese Trifluormethylierungsmethode kann problemlos auf eine große Anzahl von strukturell unterschiedlichen Aldehyden und Ketonen angewendet werden [30b]. Ungesättigte Ketone, Ester, Lactone, Imide, aktivierte Imine, Aldimine, Malonnitrile und Nitronen reagieren ebenfalls mit TMS- CF_3 [30b,32]. Einige Beispiele sind in Abbildung 14 dargestellt.

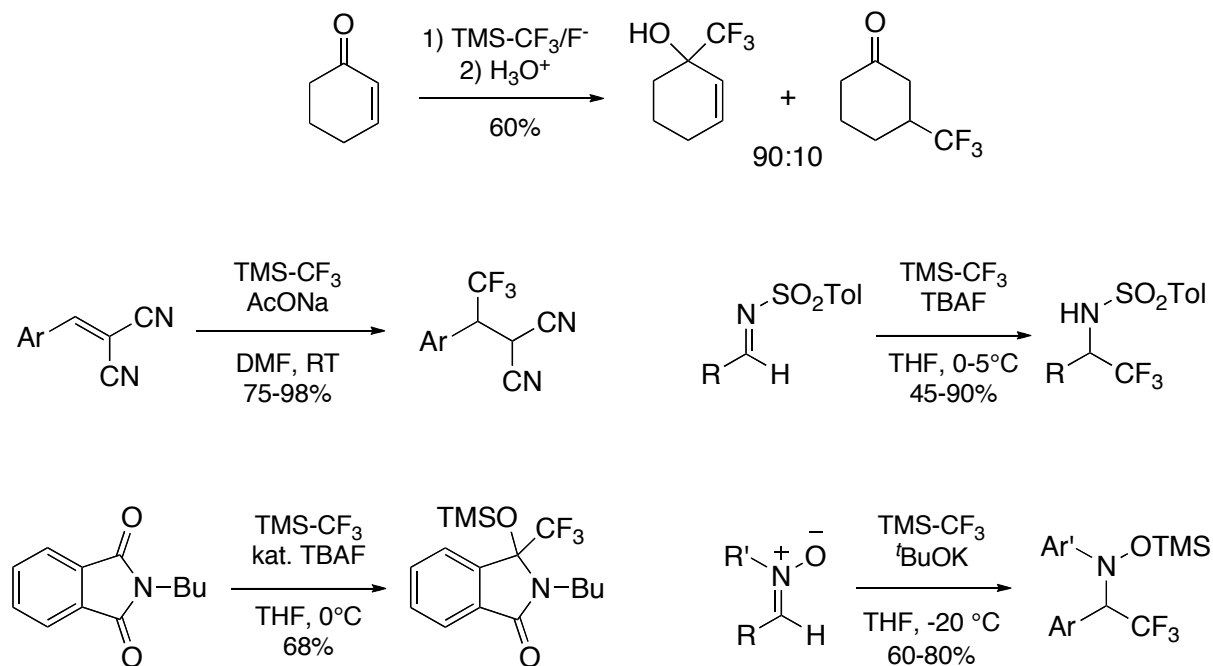
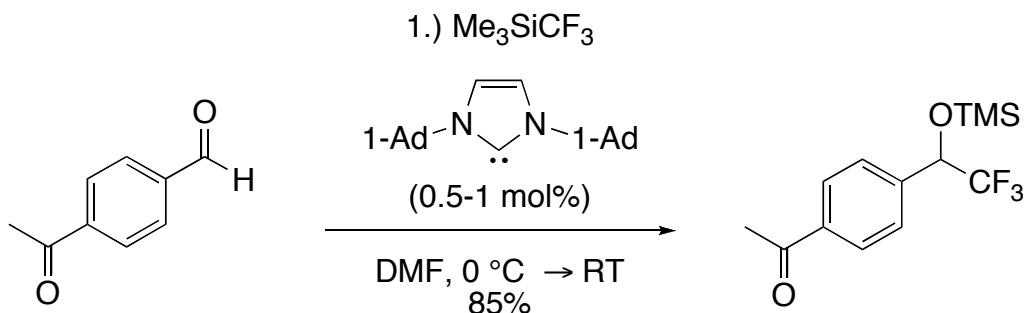


Abbildung 14: Beispiele für die nukleophile Trifluormethylierung mit Hilfe von TMS-CF₃

Die Standardlösungsmittel für diese Reaktionen sind THF oder DMF. Protische Lösungsmittel und sogar Acetonitril (pK_a 31.1) führen zur Bildung von CF₃H.

Zur Initiierung der Trifluormethylierungsreaktionen können nicht nur Fluoridquellen verwendet werden, sondern auch andere Lewis-Basen wie Acetate [33], Alkoholate, Phosphine [34], Amin-N-Oxide [35], DMSO mit Molsieb [36], oder auch Carbene. Für die Aktivierung mit Carbenen sind lediglich 0.5-1 mol% des NHC erforderlich (Abbildung 15). Zudem können, aufgrund der geringen Basizität des Carben-Initiators, sowohl enolisierbare als auch nicht enolisierbare Aldehyde und α-Ketoester trifluormethyliert werden. Mit diesem Initiator erfolgt die Trifluormethylierung selektiver (Aldehyd > Keton), aber unter Verlust von Reaktivität, da nur aktivierte Ketone zur Reaktion gebracht werden können [37].

Abbildung 15: Carben-Aktivierung von TMS- CF_3 [37]

Für weniger elektrophile Substrate ist die Wahl des Initiators, aber auch des eingesetzten Lösungsmittels entscheidend. Erst die richtige Kombination führt zum Erfolg. Für die Trifluormethylierung von nicht aktivierten Estern beispielsweise, sind vor allem wasserfreie Bedingungen besonders wichtig. Diese Reaktionen wurden daher entweder in trockenem Pentan, Toluol oder in Substanz mit CsF oder TBAF als Initiator durchgeführt [38] (Abbildung 16).

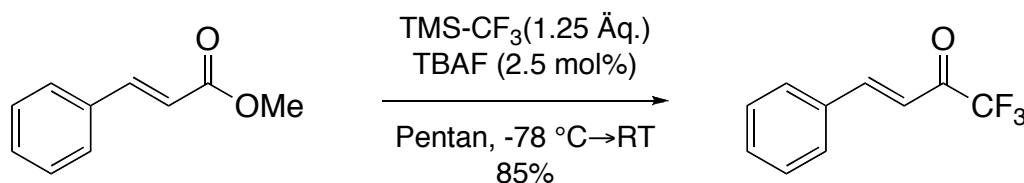


Abbildung 16: Trifluormethylierung von nicht aktivierten Estern [38]

Beispiele für eine stereokontrollierte Einführung von CF_3 -Gruppen finden sich generell verhältnismäßig selten. Auch in der asymmetrischen Synthese ist die Trifluormethylierung mit Hilfe des *Ruppert-Prakash*-Reagenzes am häufigsten vertreten. Dabei handelt es sich überwiegend um diastereoselektive Methoden, enantioselektive Additionen sind die Ausnahme. In Abbildung 17 sind einige aktuellere Beispiele für die diastereoselektive Addition von TMS-CF_3 an chirale Verbindungen zusammengefasst.

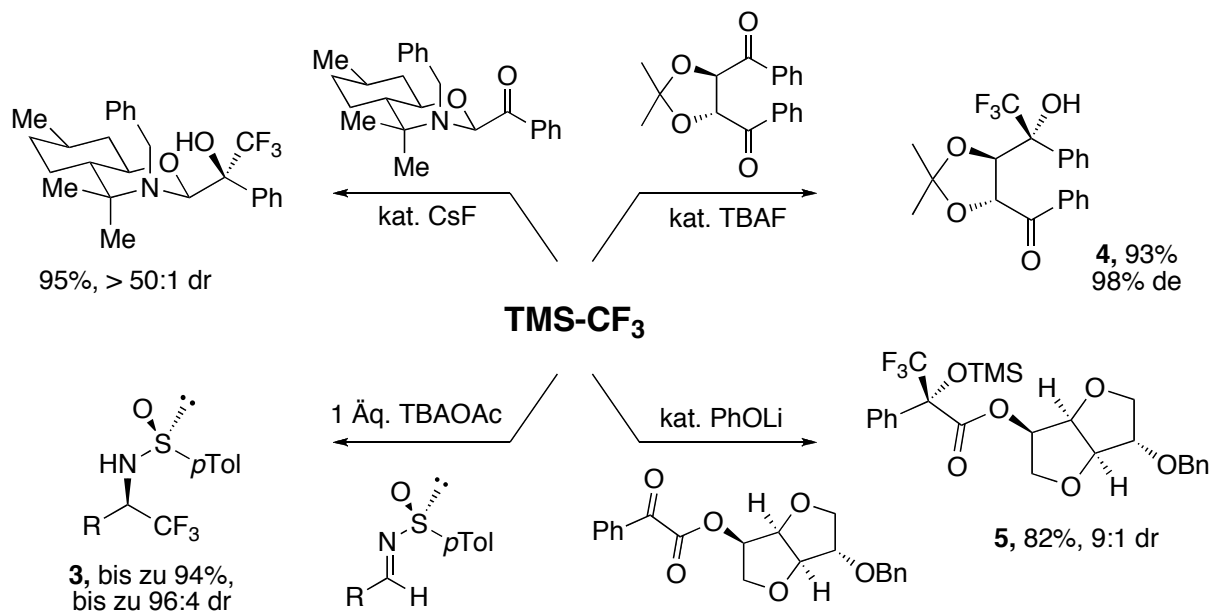


Abbildung 17: Beispiele für diastereoselektive Trifluormethylierung mit TMS-CF₃

Die Trifluormethylierung von chiralen *N*-Sulfinyliminen wurde bereits von mehreren Gruppen bearbeitet [39]. *Mukaiyama* und *Kawano* konnten unter Verwendung von äquimolaren Mengen Tetrabutylammoniumacetat auch aliphatische Aldimine mit α -Protonen in die entsprechenden trifluormethylierten Produkte **3** umwandeln [39d]. Die übrigen drei Beispiele aus Abbildung 17 stellen Vorläufer der *Mosher*-Säure³ dar [40]. Hydrolyse von **5** lieferte die (*S*)-*Mosher*-Säure in einer Ausbeute von 98% und das chirale Auxiliar Isosorbid konnte zurück gewonnen werden [40a]. Die Monotrifluormethylierung des Diketonderivats der *L*-(+)-Weinsäure ermöglichte den Zugang zum Vorläufer der *Mosher*-Säure **4**. In wenigen Syntheseschritten konnte der Aldehyd **6** hergestellt werden. Eine weitere Oxidation würde die (*R*)-*Mosher*-Säure liefern [40b] (Abbildung 18).

³ Ein chirales Auxiliar zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit mittels NMR-Spektroskopie

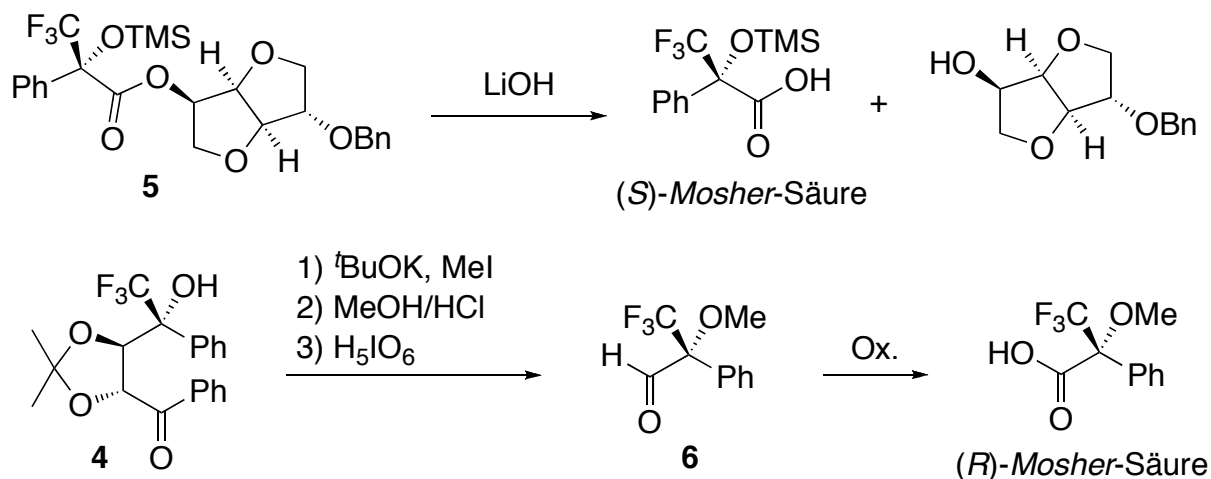


Abbildung 18: Darstellung der Mosher-Säure aus **4** und **5** [40]

Die erste enantioselektive, katalytische Trifluormethylierung wurde 1994 von *Iseki* beschrieben. TMS- CF_3 wurde dabei von einem Fluoridion mit chiraalem Gegenion – ein Cinchoninderivat [41] bzw. ein Triamino-sulfonium-Salz [42] – aktiviert (Abbildung 19). In beiden Fällen konnte nicht mehr als 52% ee erreicht werden.

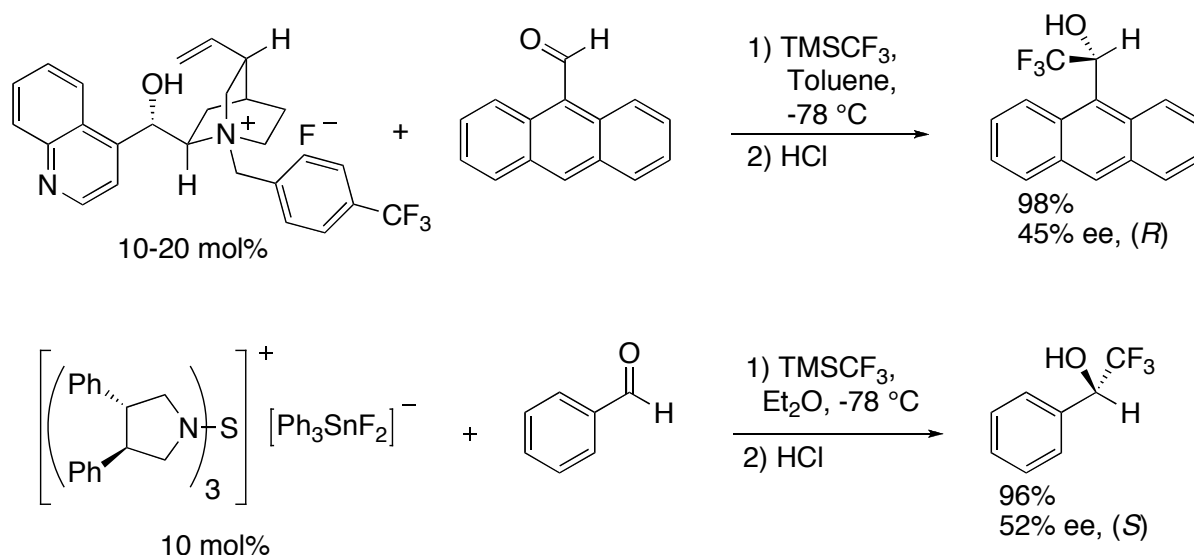


Abbildung 19: Enantioselektive, katalytische Trifluormethylierung mit TMS- CF_3

Einer Forschungsgruppe von *Pfizer* gelang die Trifluormethylierung eines Ketonderivats mit Hilfe eines neuentwickelten Cinchoninderivats in 97%

1 EINLEITUNG

Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 92% (Abbildung 20). Allerdings waren die Reaktionsbedingungen optimal auf dieses Substrat abgestimmt. Die Übertragung dieser Bedingungen auf Reaktionen mit ähnlichen Substraten lieferte niedrigere Selektivitäten [43].

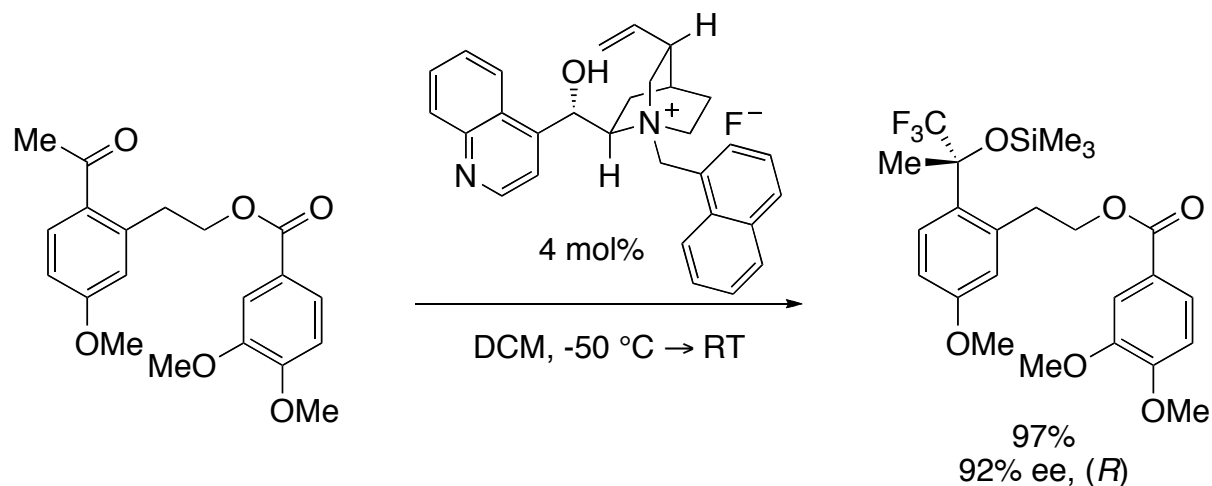


Abbildung 20: Optimierte enantioselektive, katalytische Trifluormethylierung [43]

Eine weniger substratabhängige Methode entwickelten *Shibata* und *Toru*. Mit Hilfe einer Kombination aus einem Ammoniumbromid eines Cinchonaalkaloids und Tetramethylammoniumfluorid, erzielten sie bei der Trifluormethylierung von verschiedenen Arylketonen Ausbeuten von bis zu 97% und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 94% [44].

Auch *Zhao* et al. verwendeten ein Zweikomponenten-Katalysator aus einem Cinchoninderivat und Dinatrium-(*R*)-Binaphtholat, dem eigentlichen Aktivator von TMS-CF₃. Mit diesem Katalysatorsystem konnten sie Aldehyde in guten Ausbeuten und mit guten Enantiomerenüberschüssen trifluormethylieren. Das beste Ergebnis wurde mit 2-Naphthylaldehyd (85% Ausbeute, 71% ee) erhalten (Abbildung 21) [45].

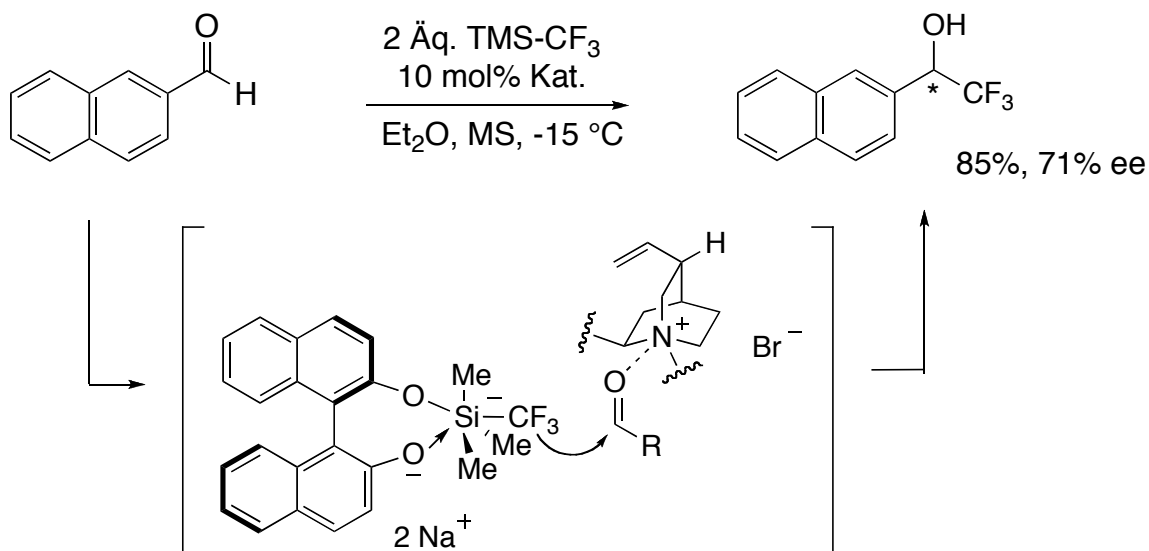


Abbildung 21: Enantioselektive Trifluormethylierung
mit Zweikomponenten-Katalysator [45]

1.2.3.3 Alternativen zu TMS-CF₃ bzw. CF₃Br

Neben all den Vorteilen, die das *Ruppert-Prakash*-Reagenz mit sich bringt, gibt es auch einen entscheidenden Nachteil. Zur Synthese von TMS-CF₃ wird CF₃Br (Halon 1301) benötigt, das aufgrund seiner ozonschädigenden Wirkung nicht mehr erlaubt ist. *Pawelke* [46] und *Prakash* [47] haben jeweils Methoden entwickelt, um CF₃Br als Ausgangsverbindung für die Synthese von TMS-CF₃ zu umgehen. *Pawelke* verwendete als CF₃⁻-Quelle eine Kombination aus CF₃I und Tetrakis(dimethylamino)ethylen (TDAE), die einen Charge-Transfer-Komplex bilden. *Prakash* nutzte Phenyltrifluor-methylsulfide bzw. -sulfoxide als CF₃⁻-Lieferanten, um mit TMS-Cl das gewünschte TMS-CF₃ herzustellen. Beide Methoden wurden später auch direkt, ohne den Umweg über TMS-CF₃, zur Trifluormethylierung von Elektrophilen wie Aldehyden und Ketonen verwendet (Abbildung 22) [48].

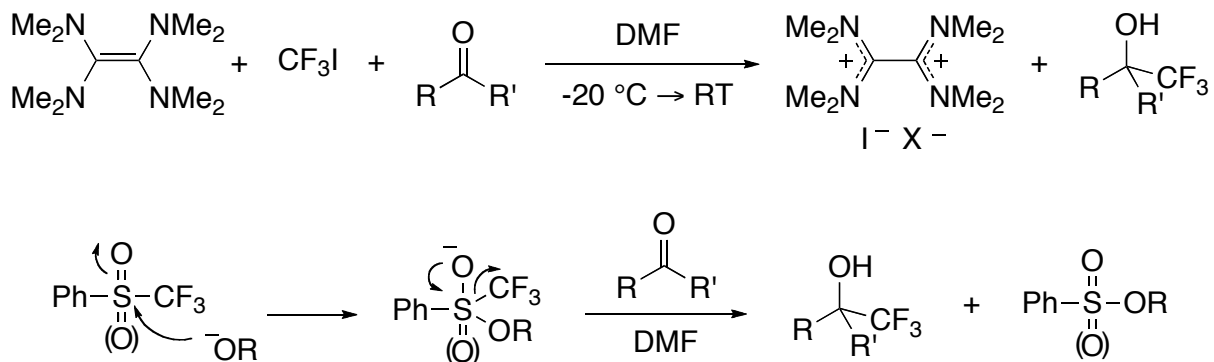


Abbildung 22: $\text{CF}_3\text{I/TDAE}$ bzw. $\text{PhS(O)}_{(2)}\text{CF}_3$ als alternative CF_3^- -Quellen [48]

Phenyltrifluormethylsulfide bzw. -sulfoxide können aus Diphenyldisulfiden und Trifluormethan in Gegenwart einer Base in DMF hergestellt werden. Unter diesen Bedingungen ($\text{HCF}_3/\text{Base}/\text{DMF}$) wird aus Trifluormethan, das eine deutlich geringere Ökotoxizität als CF_3Br besitzt, ein Trifluormethylanion generiert. Das Anion wird dabei durch DMF stabilisiert und bildet ein entsprechendes CF_3 -DMF-Addukt, das mit Aldehyden zu den trifluormethylierten Alkoholen reagiert (Abbildung 23) [49].

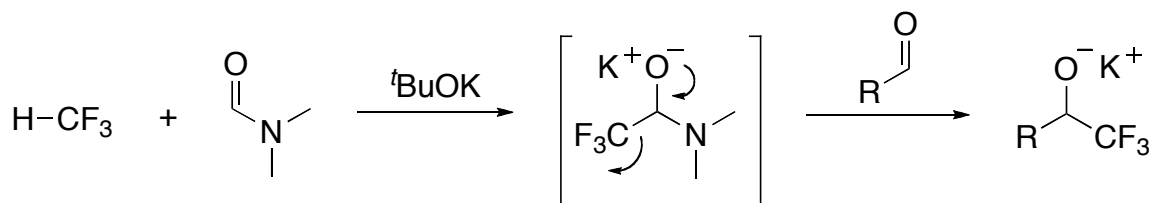


Abbildung 23: Bildung des CF_3 -DMF-Addukts und Reaktion mit Aldehyden [49]

Analog zu diesem CF_3 -DMF-Addukt entwickelte *Langlois* später stabile Hemiaminale von Fluoral, ausgehend von Fluoroform oder dem Methylhemiketal von Fluoral und *N*-Benzylpiperazin bzw. Morpholin (Abbildung 24) [50].

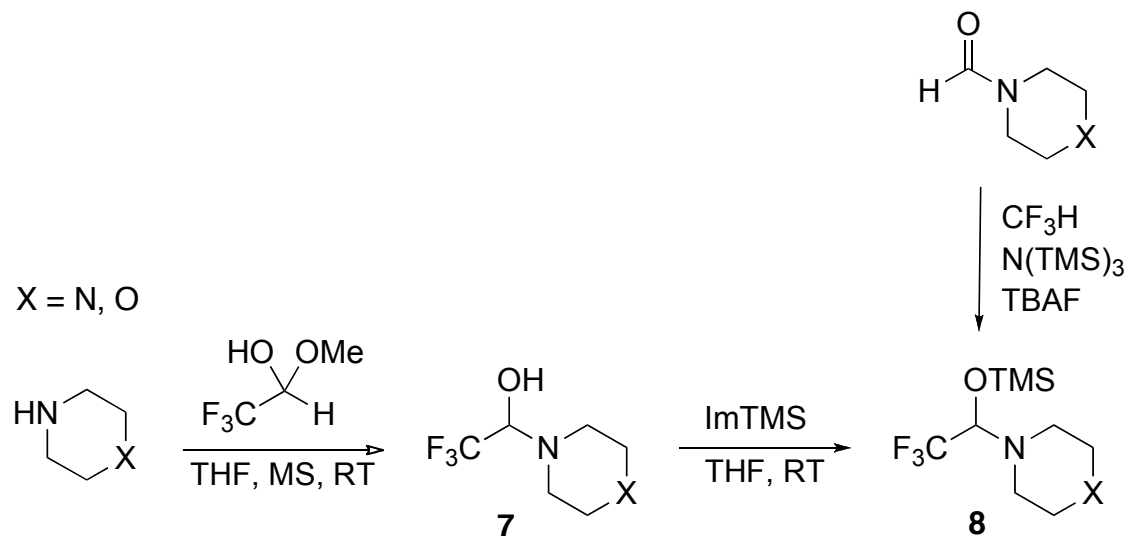


Abbildung 24: Synthese der Langlois-Reagenzen **7** und **8** [50]

Mit Hilfe dieser Hemiaminale bzw. ihrer Silylderivate konnten nicht enolisierbare Carbonylverbindungen, in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an Base oder katalytischen Mengen einer Fluoridquelle, trifluormethyliert werden (Abbildung 25) [43,51].

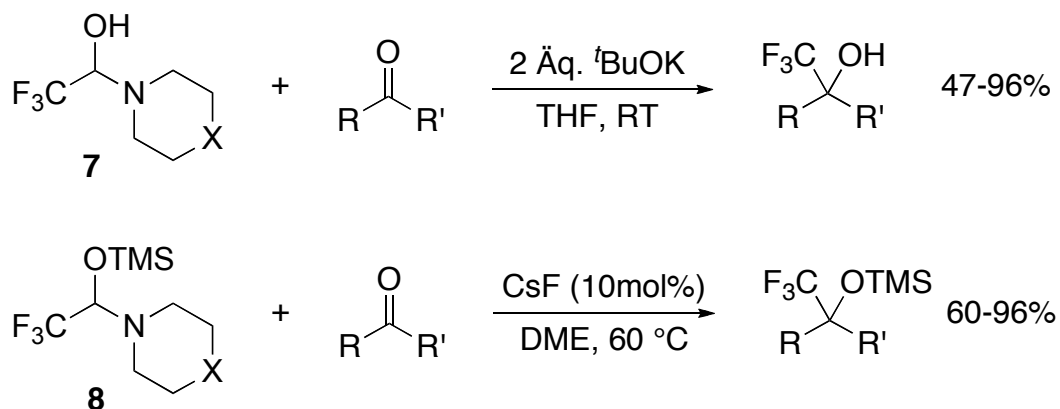


Abbildung 25: Nukleophile Trifluormethylierung mit Langlois-Reagenzien [43,51]

Die Verwendung von starken Basen schränkte das Substratspektrum ein, da weder Aldehyde⁴ noch enolisierbare Ketone eingesetzt werden

⁴ Unter Einwirkung von starken Basen finden Aldol- oder *Cannizzaro*-Reaktionen statt.

1 EINLEITUNG

konnten. Um auch diese Substrate für die Trifluormethylierung besser zugänglich zu machen, entwickelte *Langlois* weitere Reagenzien – Trifluoracetamide **10** bzw. Trifluormethansulfinamide **9**. Diese Reagenzien wurden aus *O*-silylierten β -Aminoalkoholen z. B. Ephidrin und Trifluoressigsäureanhydrid bzw. Alkali-Trifluormethansulfinat hergestellt (Abbildung 26) [52].

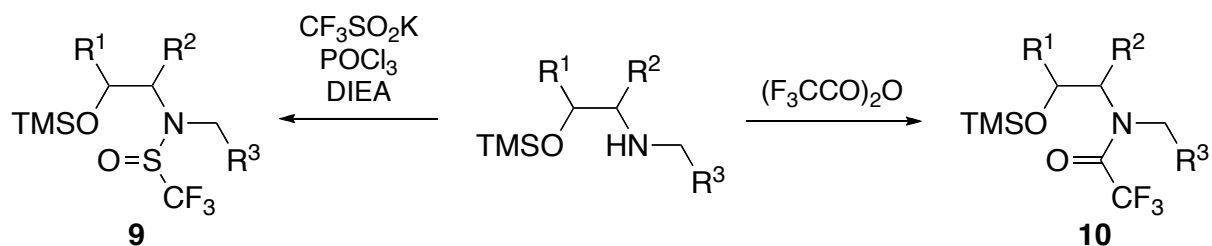


Abbildung 26: Synthese von Trifluoracetamiden bzw. Trifluormethansulfinamiden [52]

Bei diesen Reagenzien wird das tetraedrische Intermediat infolge einer fluoridaktivierten, intramolekularen Cyclisierung gebildet (Abbildung 27). Mit dieser Methode können auch acide Ketone umgesetzt werden.

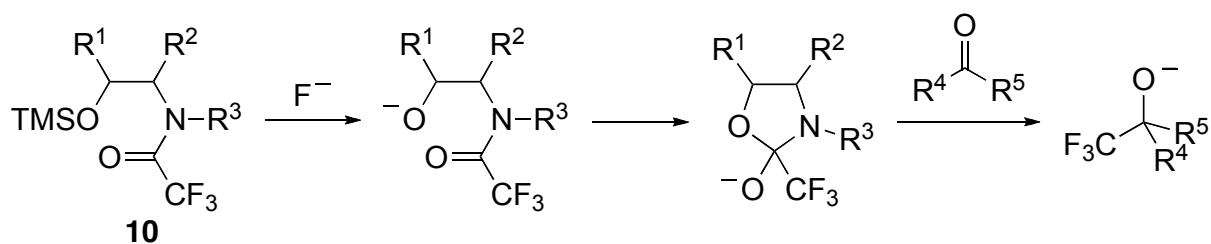


Abbildung 27: Fluoridaktivierte Trifluormethylierung mit Trifluoracetamiden

Trotz der chiralen CF₃-Reagenzien, erfolgte kaum ein Chiralitätstransfer auf die Substrate. Erst unter Verwendung von chiralen Ammoniumfluorid-Salzen, analog zu den Experimenten mit TMS-CF₃ (Abbildung 19 und 20), konnten 30 % ee erzielt werden (Abbildung 28) [53].

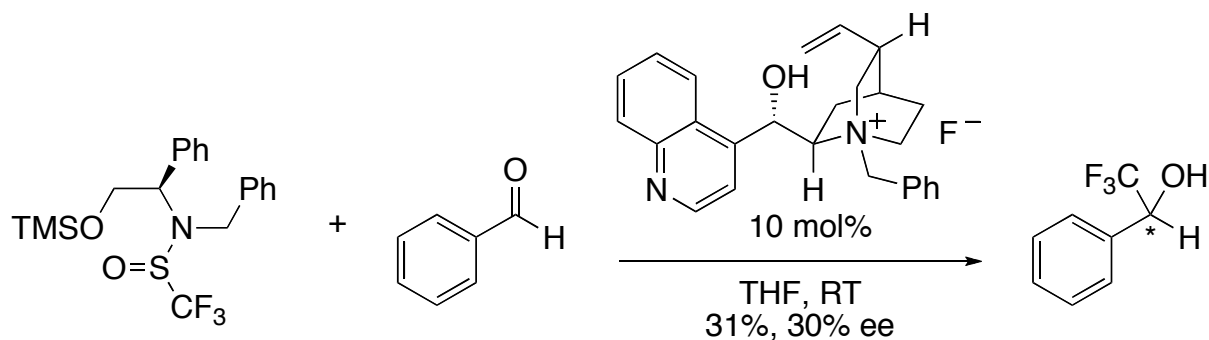


Abbildung 28: Enantioselektive Trifluormethylierung mit Trifluormethansulfonamid [53]

1.2.4 Radikalische Trifluormethylierung

Die Übertragung der CF_3 -Gruppe als Radikal ist die älteste Variante der direkten Trifluormethylierung. Daher wurden zahlreiche Methoden mit unterschiedlichen Radikalvorläufern entwickelt [20,54]. An dieser Stelle wird allerdings nur auf stereoselektive Beispiele der radikalischen Trifluormethylierung eingegangen.

Die erste diastereoselektive Übertragung eines CF_3 -Radikals wurde von *Kitasume* und *Ishikawa* mit Hilfe von *Evans*-Auxiliaren durchgeführt. Ausgehend von CF_3I und Et_3B als Radikalquelle, wurden Lithiumenolate von enantiomerenreinen *N*-Acylloxazolidinonen in akzeptablen Ausbeuten und Diastereomerenverhältnissen trifluormethyliert (Abbildung 29). Die reduktive Spaltung der *Evans*-Auxiliare erfolgte ohne Racemisierung [55].

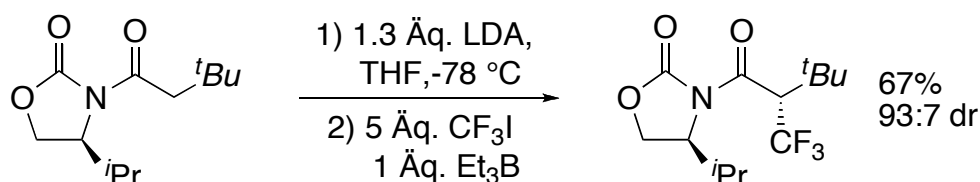


Abbildung 29: Diastereoselektive, radikalische Trifluormethylierung [55]

Das bislang einzige enantioselektive Beispiel für eine radikalische Trifluormethylierung lieferten *Mikami* und *Itoh*, ebenfalls unter

Verwendung des $\text{CF}_3\text{I}/\text{Et}_3\text{B}$ -Systems. Mit Hilfe von bidentaten Liganden, (*S,S*)-Hydrobenzoin und (-)-Sparteïn, erzielten sie bei der Addition an Lithiumenolate bis zu 44% Enantiomerenüberschuß (Abbildung 30) [56].

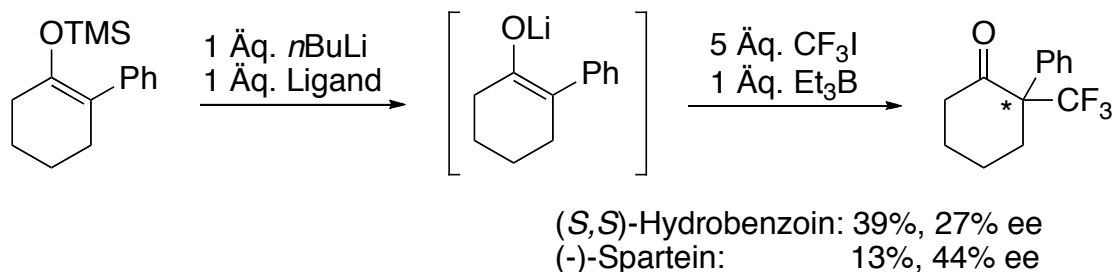


Abbildung 30: Enantioselektive, radikalische Trifluormethylierung [56]

Die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind zwar relativ niedrig, aber dennoch vielversprechend und mit einigen Ergebnissen der enantioselectiven, nukleophilen Trifluormethylierung vergleichbar.

1.2.5 Elektrophile Trifluormethylierung

Die Trifluormethylierung von Elektrophilen ist mittlerweile ausgiebig untersucht. Für diese Substrate bietet der Einsatz von TMS-CF_3 im Allgemeinen einen erfolgversprechenden Lösungsansatz. Die Trifluormethylierung von Nukleophilen ist dagegen immer noch eine Herausforderung, da hierfür elektrophile CF_3 -Transferreagenzien benötigt werden. CF_3^+ -Ionen können allerdings nur in der Gasphase generiert werden [57]. Die CF_3 -Fragmente von elektrophilen CF_3 -Reagenzien erhalten daher lediglich einen positiven Charakter, abhängig von der Polarisierung durch einen elektronenziehenden Substituenten. Diese Polarisierung beeinflusst die „Härte“ des CF_3 -Fragments und damit auch das Spektrum der potentiellen Reaktionspartner. Der Reaktionsmechanismus (S_N , SET) ist vermutlich ebenfalls von dem Polarisierungspotential abhängig.

Es wurde eine Reihe von Trifluormethylchalcogen-Salzen entwickelt, die alle das Meerwein-Prinzip zur entsprechenden Polarisierung verfolgen (Abbildung 31). Diese Reagenzien werden unten im Detail vorgestellt.

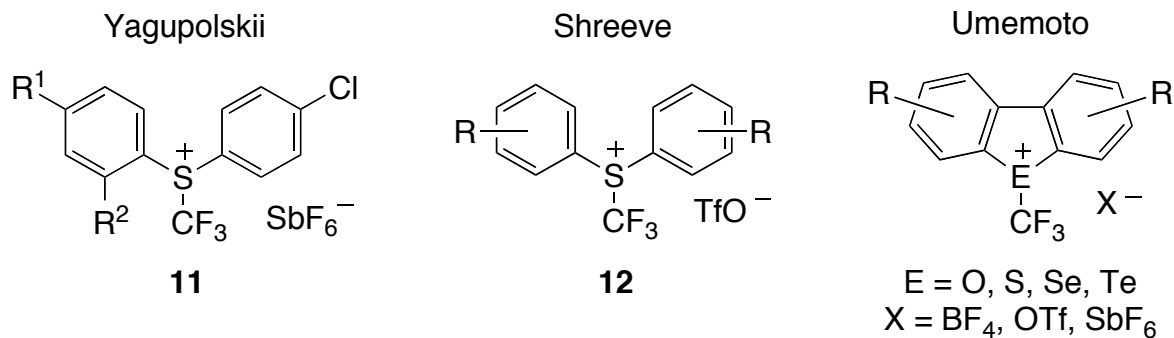


Abbildung 31: Trifluormethylchalcogen-Salze zur elektrophilen Trifluormethylierung

1.2.5.1 Trifluormethyldiarylsulfonium-Salze

Das erste elektrophile Trifluormethylierungsreagenz **11** wurde 1984 von *Yagupolskii* entwickelt [58]. *Shreeve* und Mitarbeiter optimierten *Yagupolskii's* Syntheseroute später indem sie, ausgehend von (Trifluormethyl)arylsulfoxid und Tf₂O, *in situ* ein Sulfoniumtriflat erzeugten, das mit einem weiteren Aromaten zum S-(Trifluormethyl)-sulfonium-Triflat reagierte. Der unsubstituierte Aromat konnte zudem nitriert werden (Abbildung 32). Durch die Einführung von elektronenziehenden Substituenten und einem anderen Gegenion zeigten die neuen Reagenzien **12** eine höhere Reaktivität gegenüber Nukleophilen. Elektronenreiche Aromaten wie *p*-Hydroquinon, Pyrrol oder Anilin konnten in akzeptablen Ausbeuten trifluormethyliert werden [59].

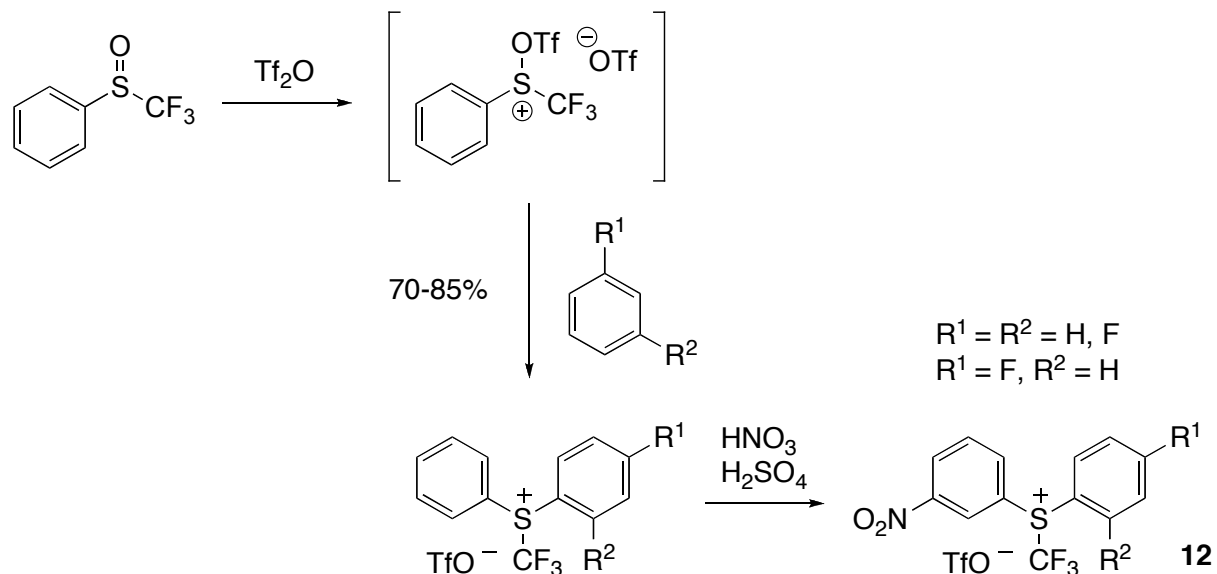


Abbildung 32: Synthese der *S*-(Trifluormethyl)sulfonium-Triflate **12** nach *Shreeve* [59]

Magnier et al. konnten die *Shreeve*-Synthese nochmals vereinfachen. Entsprechend substituierte Aromaten wurden mit Kalium-Trifluormethansulfonat in Tf_2O im Eintopfverfahren zu symmetrischen *S*-(Trifluormethyl)sulfonium-Triflaten umgesetzt (Abbildung 33) [60]. Damit wurde die Synthese bzw. Isolierung des (Trifluormethyl)arylsulfoxids, der Ausgangsverbindung bei der *Shreeve*-Synthese, vermieden.

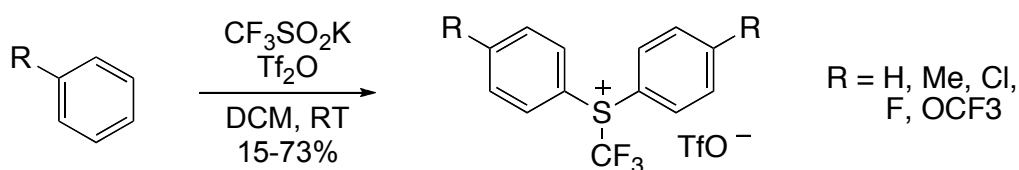


Abbildung 33: Eintopfsynthese von *S*-(Trifluormethyl)sulfonium-Triflaten [60]

2007 publizierten *Yagupolskii* et al. eine neue Variante der Synthese dieser *S*-(Trifluormethyl)sulfonium-Salze, bei der das CF_3 -Fragment erst im letzten Syntheseschritt nukleophil, mit Hilfe von TMS-CF_3 , eingeführt und so umpolt wurde. Die Umpolung der CF_3 -Gruppe stellte bereits den Schlüsselschritt in der von uns beschriebenen Synthese der hypervalenten

Iodverbindungen dar (siehe Kapitel 2). Das Diaryldifluorsulfuran, auf das die CF_3 -Gruppe übertragen wurde, erhielten sie durch die Umsetzung von Diarylsulfid mit XeF_2 (Abbildung 34) [61].

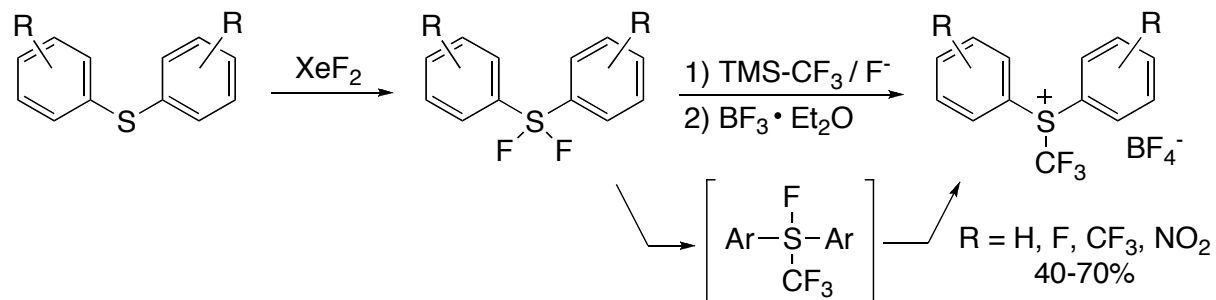


Abbildung 34: Synthese von S-(Trifluormethyl)sulfonium-Salzen mittels TMS-CF_3 [61]

1.2.5.2 Heterocyclische Trifluormethylchalcogen-Salze

Auf *Yagupolskii's* Arbeiten basierend, entwickelte *Umemoto* in den frühen neunziger Jahren eine Reihe von verschiedenen heterocyclischen S-, Se-, und Te-(Trifluormethyl)dibenzothio-, -seleno- und -tellurophenium-Salzen [62]. Im Jahr 2001 vervollständigte er diese Reihe noch durch die O-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Salze [63].

Die S-(Trifluormethyl)dibenzothiophenium-Salze werden ausgehend von Trifluormethylthioethern **13** hergestellt (Abbildung 35). Diese werden mit *m*-CPBA zum Sulfoxid **14** oxidiert. Addition von Tf_2O führt zum Ringschluss infolge einer elektrophilen aromatischen Substitution. Alternativ können die Thioether direkt, mittels Fluorierung und Säureaktivierung (HBF_4 oder TfOH), in guten Ausbeuten in die cyclischen Verbindungen **15** überführt werden. **15** kann anschließend wahlweise zu **16** nitriert werden. Die Synthese der Selen-Salze erfolgt analog. Die Selenophenium-Salze zeigten allerdings im Allgemeinen eine geringere Reaktivität gegenüber Nucleophilen als die Thiophenium-Salze. Die Reaktivität wird zudem durch die Ringsubstituenten beeinflusst ($\text{Alkyl} < \text{H} < \text{NO}_2$).

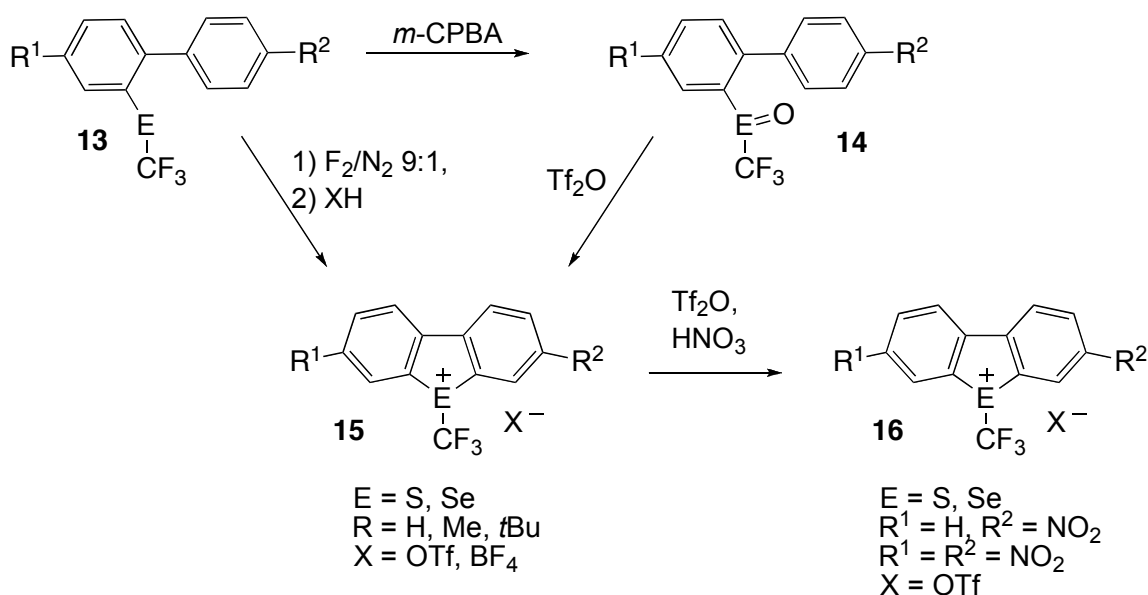


Abbildung 35: Synthese der S- und Se-(Trifluormethyl)dibenzothio- und-selenophenium-Salze [62]

Die Synthese der Tellurophenium-Salze verläuft ähnlich, allerdings erfolgt der Oxidations- und Ringschluss Schritt durch die Addition einer Mischung von DMSO und Tf_2O oder Brom und TfOH zu den entsprechenden Tellurethern. Die Tellurophenium-Salze sind weniger reaktiv als die Thiophenium- und Selenophenium-Salze [64]. Die heterocyclischen Verbindungen weisen ebenfalls eine höhere Reaktivität als die acyclischen Verbindungen (Abschnitt 1.2.5.1) auf. Dies ist auf die zusätzliche Triebkraft durch die Rearomatisierung nach dem CF_3 -Transfer zurückzuführen.

Diese Trifluormethylierungsreagenzien können mit verschiedenen weichen Nucleophilen zu den entsprechenden trifluormethylierten Verbindungen umgesetzt werden. Das Thiophenium-Salz **17** fand am häufigsten Anwendung; einige Beispiele sind in Abbildung 36 dargestellt [64a,65]. Für diese Reaktion sind allerdings die entsprechenden Metall-Salze der Substrate oder stöchiometrische Mengen an Base erforderlich. Ein weiterer Nachteil dieser Reagenzien ist die schlechte Löslichkeit, zudem bieten sie keine Möglichkeit zur Rezyklierung.

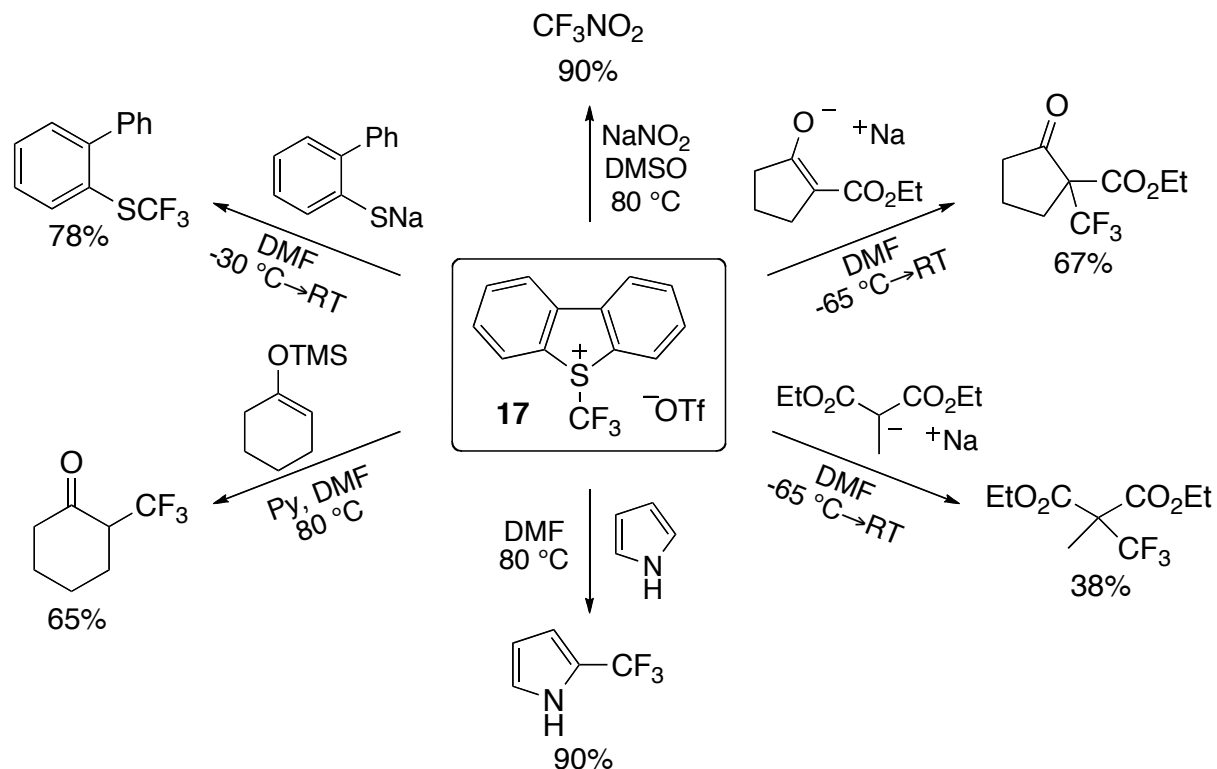


Abbildung 36: Beispiele für die elektrophile Trifluormethylierung mit **17**

Das erste enantioselektive Beispiel für die elektrophile Trifluormethylierung lieferte *Umamoto* 1994. Unter Verwendung einer stöchiometrischen Menge eines chiralen Borepins, abgeleitet von BINOL, wurden bei der Trifluormethylierung eines Kaliumenolats 42% ee bei einer Ausbeute von 41% erzielt (Abbildung 37) [64b].

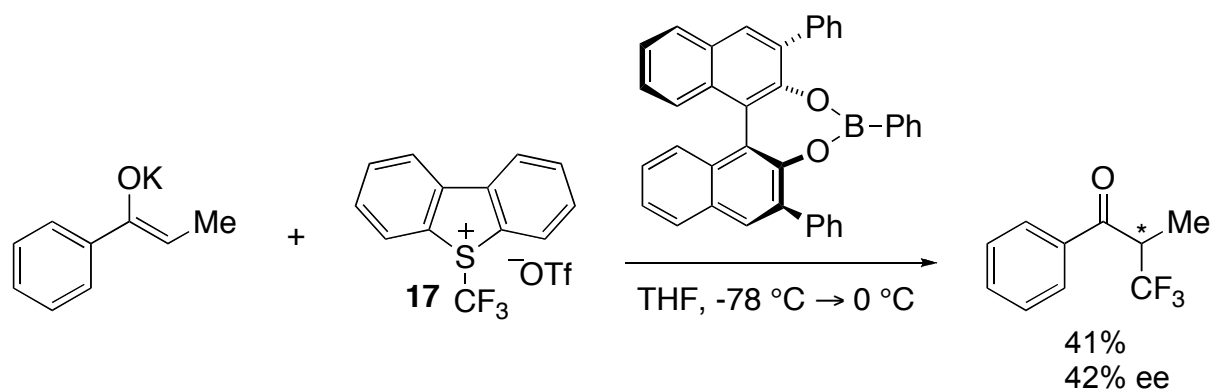


Abbildung 37: Enantioselektive, elektrophile Trifluormethylierung mit einem chiralem Borepin [64b]

Erst ein Jahrzehnt später konnte *Cahard* diese moderaten Ergebnisse verbessern. *Cahard* befasst sich seit 2003 mit der elektrophilen Trifluormethylierung von β -Ketoestern unter Phasen-Transfer-Katalyse. Dazu verwendet er das kommerziell erhältliche CF_3 -Thiophenium-Salz **18**, Kaliumcarbonat und 10 mol% Tetrabutylammonium-Iodid in DMF. Unter diesen Bedingungen wurden verschiedene β -Ketoester in Ausbeuten von bis zu 99% in α -Position trifluormethyliert (Abbildung 38) [66].

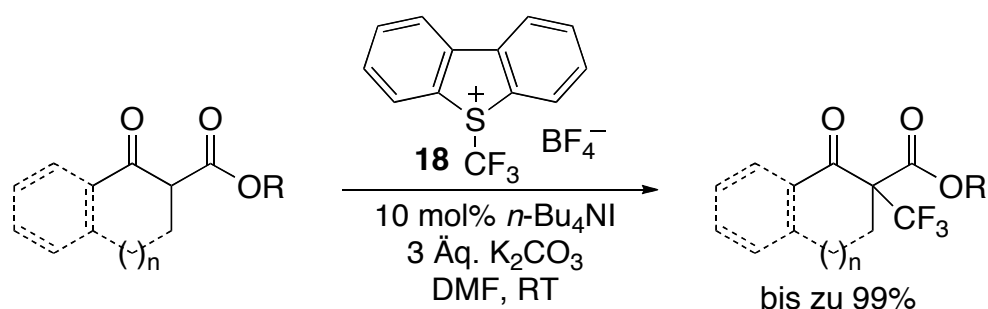


Abbildung 38: Elektrophile Trifluormethylierung unter Phasen-Transfer-Katalyse [66]

Aufgrund dieser hervorragenden Ergebnisse, lag es nahe, chirale Ammonium-Salze als Phasen-Transfer-Katalysatoren zu verwenden. Mit Hilfe von Cinchona-Alkaloid-Ammoniumsalzen konnte unter analogen Bedingungen lediglich ein Enantiomerenüberschuß von 19% erzielt werden. Eine Weiterentwicklung dieses Systems brachte allerdings später dennoch den erhofften Erfolg. Anstelle der chiralen Ammoniumsalze als Phasen-Transfer-Katalysatoren für Kaliumcarbonat, wurden direkt chirale Aminbasen, ebenfalls auf Cinchona-Alkaloid-Basis eingesetzt. Nach Optimierung des Lösungsmittelgemisches konnte ein Indanonderivat mit Hilfe von Dihydroquinin in einer Ausbeute von 53% und 71% ee trifluormethyliert werden (Abbildung 39) [32a].

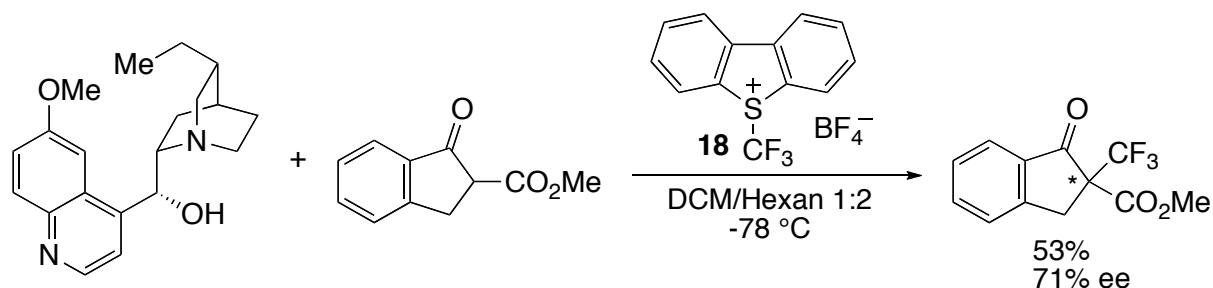


Abbildung 39: Enantioselektive, elektrophile Trifluormethylierung mit Dihydroquinin

Mit den CF_3 -Reagenzien **11-18** konnten bislang nur weiche Nucleophile in brauchbaren Ausbeuten trifluormethyliert werden. Der CF_3 -Transfer auf harte *O*- oder *N*-Nucleophile war damit aber nicht möglich. Für diese Fälle „relaunchte“ *Umemoto* kürzlich die 2001 entwickelten *Meerwein*-artigen *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Salze **20** [63,67]. Diese fluorierten Verbindungen werden analog zu den nichtfluorierten *Meerwein*-Reagenzien hergestellt (Abbildung 40) [68]. Nitrosierung der Aminfunktion des Biaryltrifluormethylethers **19** liefert ein Diazonium-Salz, das unter photolytischer Zersetzung bei tiefen Temperaturen *in situ* das entsprechende *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Salz **20** bildet. Diese *O*- CF_3 -Reagenzien sind nur bei tiefen Temperaturen stabil und zerfallen oberhalb von -70 °C in CF_4 und die entsprechenden Dibenzofuranderivate.

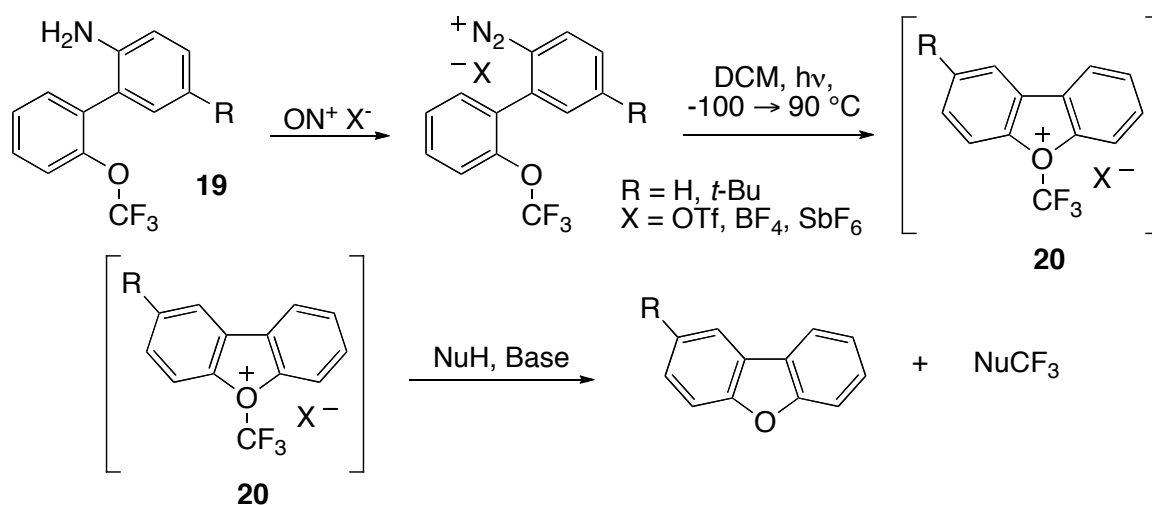


Abbildung 40: Synthese von *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Salzen [68]

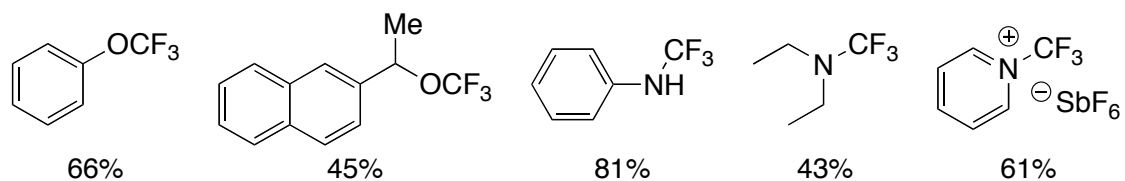


Abbildung 41: Beispiele von trifluormethylierten Alkoholen und Aminen [68]

In situ erzeugt und eingesetzt, können diese CF_3 -Reagenzien sowohl Alkohole als auch Amine in guten Ausbeuten trifluormethylieren (Abbildung 41). Das Defizit dieser Reagenzien, neben dem schweren Zugang und der thermischen Instabilität, ist die Tatsache, dass zur Synthese von Trifluormethylethern bereits ein solcher als Ausgangsverbindung **19** benötigt wird! Dennoch ist dies vorläufig die einzige publizierte Möglichkeit zur Trifluormethylierung von harten, nukleophilen Substraten.

1.2.5.3 Johnson-artiges CF_3 -Transferreagenz

Shibata veröffentlichte vor wenigen Monaten (2008) ein neues elektrophiles Reagenz **22** zur Trifluormethylierung basierend auf dem *Johnson*-Methylentransferreagenz [69]. Die Synthese verläuft weitestgehend analog zu dem *Johnson*-Reagenz und ist in Abbildung 42 dargestellt [70].

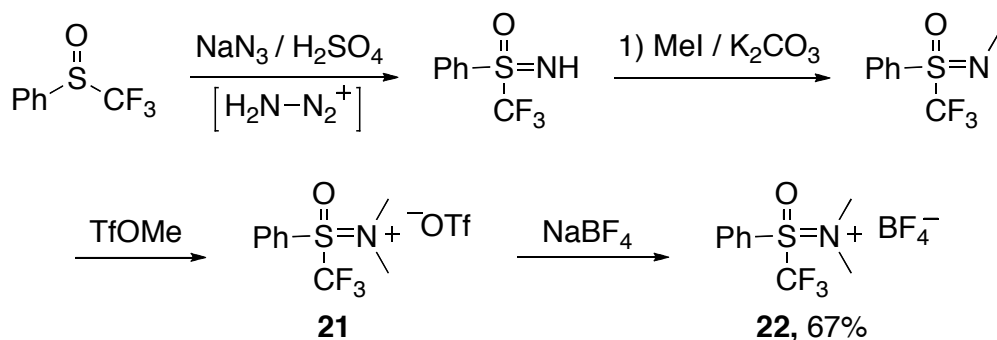


Abbildung 42: Synthese von Trifluormethylierungsreagenz **22** [70]

(Trifluormethyl)arylsulfoxid wird mit Hilfe von Natriumazid und Schwefelsäure in das Sulfoximin überführt. Es wird angenommen, dass *in situ* ein protoniertes Hydrogenazid gebildet wird, das dann mit dem Sulfoxid reagiert [69c]. Stufenweise Methylierung mit MeI und Methyltrifluormethansulfonat lieferte Triflat **21**, das anschließend mit NaBF₄ in das Fluoroborat **22** umgewandelt wurde.

Mit CF₃-Reagenz **22** konnte *Shibata* in Gegenwart von Base sowohl β -Ketoester, als auch Dicyanoalkene in guten bis sehr guten Ausbeuten trifluormethylieren (Abbildung 43) [70]. Asymmetrische Beispiele mit diesem Reagenz sind noch keine beschreiben.

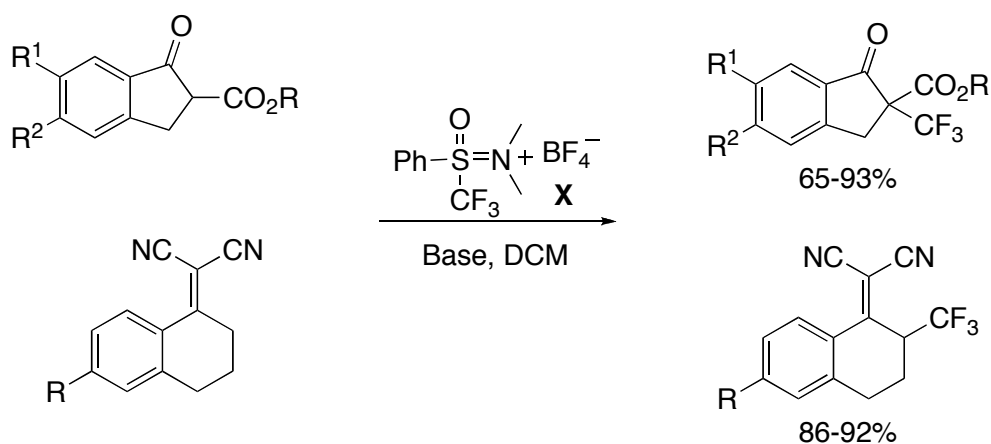


Abbildung 43: Elektrophile Trifluormethylierung mittels **22** [70]

1.3 Literatur

- [1] a) F.H. Vaillancourt, E. Yeh, D.A Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C.T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3364.
- [2] C.J. Dong, F.L. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J.B. Spencer, D. O'Hagan, J.H. Naismith, *Nature* **2004**, *427*, 561.
- [3] a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**; b) K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry*, Blackwell Publishing, Oxford, **2006**; c) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; d) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, **2000**; e) R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry*, Plenum Press, New York, **1994**.
- [4] C. Heidelberger, N.K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R.J. Schnitzer, *Nature* **1957**, *179*, 663.
- [5] a) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303; b) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15 c) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881.
- [6] a) S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; b) A. Humphreys *MedAdNews* **2008**, *27* (Nr. 6), 12.
- [7] a) W. Krämer, U. Schirmer, *Modern Crop Protection Compounds*, Volume 3, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570.
- [8] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- [9] D.R. Lide, ed., *CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version 2007, (87th Edition)*, <http://www.hbcpnetbase.com>, Taylor and Francis, Boca Raton, FL, **2007**.
- [10] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.

-
- [11] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, A. Fyge, P. Höglund, *Chirality* **1995**, 7, 44.
- [12] Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1571.
- [13] a) Y. Carcenac, M. Tordeux, C. Wakselman, P. Diter, *New J. Chem.* **2006**, 30, 447; b) G. Bott, L. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3618; c) F. Leroux, *ChemBioChem* **2004**, 5, 644; d) K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1; e) C. Wolf, W.A. Koenig, C. Roussel, *Liebigs Ann.* **1995**, 781.
- [14] T. Halgreen, *J. Comp. Chem.* **1996**, 17, 490.
- [15] F.J. McEvoy, E.N. Greenblatt, A.C. Osterberg, G.R. Allen Jr., *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1248.
- [16] a) J.D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, 5, 614; b) W. Caminati, S. Melandri, A.O. Maris, P. Ottaviani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 46, 2438.
- [17] C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, **1979**.
- [18] a) D.T. Wong, F.P. Bymaster, E.A. Engleman, *Life Sci.* **1995**, 57, 411; b) P.P. Fong, *Biol. Bull.* **1998**, 194, 143.
- [19] G. Nentwig, *Dissertation*, Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main, **2006** und dort zitierte Arbeiten.
- [20] M.A. McClinton, D.A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6555.
- [21] S. Furuta, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 805.
- [22] M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 214.
- [23] K. Uneyama, T. Katagiri, H. Amil, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 817.
- [24] T. Billard, B.R. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891.
- [25] M.E. Pierce, R.L. Parsons Jr., L.A. Radesca, Y.S. Lo, S. Silverman,

- J.R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J.M. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S.J. Morgan, W.P. Davis, P.N. Confalone, C.-Y. Chen, R.D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A.S. Thompson, E.G. Corley, E.J. Grabowski, R. Reamer, P.J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.
- [26] a) D.J. Burton, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189.
- [27] a) F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327; b) H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91; c) J.-J. Yang, R.L. Kirchmeier, J.M. Shreeve, *J. org. Chem.* **1998**, *63*, 2660; d) T. Kitazume, S. Nakajima, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1447; e) B.R. Langlois, N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318.
- [28] G.G. Dubinina, H. Furutachi, D.A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600.
- [29] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.
- [30] a) G.K.S. Prakash, R. Krishnamurti, G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393; b) G.K.S. Prakash, A.K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757 und dort zitierte Arbeiten.
- [31] R. Krishnamurti, D.R. Bellew, G.K.S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984; b) G.K.S. Prakash, M. Mandal, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123.
- [32] a) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975 und dort zitierte Arbeiten b) D.W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2572; c) M.W. Walter, R.M. Adlington, J.E. Baldwin, C.J. Schoffeld, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5179 d) A.D. Dilman, D.E. Arkhipov, V.V. Levin, P.A. Belyakov, A.A. Korlyukov, M.I. Struchkova, V.A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5643; e) A.D. Dilman, V.V. Levin, P.A. Belyakov, M.I. Struchkova, V.A. Tartakovsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4352; f) N.V. Kirij, L.A.

- Babadzhanova, V.N. Movchun, Y.L. Yagupolskii, W.Tyrra, D. Naumann, H.T.M. Fischer, H.Scherer, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 14.
- [33] T. Mukaiyama, Y. Kawano, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 88.
- [34] a) S. Mizuta, N. Shibata, T. Sato, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Synlett* **2006**, 267; b) S. Matsukawa, M. Saijo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4655.
- [35] G.K.S. Prakash, C. Panja, H. Vaghoo, V. Surampudi, R. Kultyshev, M. Mandal, G. Rasul, T. Mathew, G.A. Olah, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6806.
- [36] K. Iwanami, T. Oriyama, *Synlett* **2006**, 112.
- [37] J.J. Song, Z. Tan, J.T. Reeves, F. Gallou, N.K. Yee, C.H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2193.
- [38] a) J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G.K.S. Prakash, G.A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820; b) R.P. Singh, G. Cao, R.L. Kirchmeier, J.M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873.
- [39] a) A.S. Pilcher, H.L. Ammon, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166; b) G.K.S. Prakash, M. Mandal, G.A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589; c) G.K.S. Prakash, M. Mandal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538; d) Y. Kawano, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 894.
- [40] a) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2006**, 304; b) F. Massicot, N. Monnier-Benoit, N. Deka, R. Plantier-Royon, C. Portella, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1174; c) R. Pedrosa, S. Sayalero, M. Vicente, A. Maestro, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2177;
- [41] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3137.
- [42] Y. Kuroki, K. Iseki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8231.
- [43] S. Caron, N. M. Do, P. Arpin, A. Larivée, *Synthesis* **2003**, 1693.

- [44] S. Mizuta, N. Shibata, S. Akiti, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3707.
- [45] H. Zhao, B. Qin, X. Liu, X. Feng, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6822.
- [46] G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1989**, 42, 429.
- [47] G.K.S. Prakash, J. Hu, G.A. Olah, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457.
- [48] CF₃I/TDAE: a) V.A. Petrov, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3267; b) S. Aït-Mohand, N. Takechi, M. Médebielle, W.R. Dolbier Jr., *Org. Lett.* **2001**, 3, 4271.
PhS(O)₂CF₃: a) G K.S. Prakash, J. Hu, G.A. Olah, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3253; b) G.K.S. Prakash, J. Hu, G.A. Olah, *US Pat. Appl.* 0230079, **2004**.
- [49] a) T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. Kashimura, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2; b) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2973; c) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, 56, 275; d) S. Large, N. Roques, B.R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8848.
- [50] a) T. Billard, B.R. Langlois, G. Blond, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8777; T. Billard, S. Burns, B.R. Langlois, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2101.
- [51] a) G. Blond, T. Billard, B.R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4826; b) T. Billard, B.R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 997; c) G. Blond, T. Billard, B.R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2473; d) T. Billard, B.R. Langlois, G. Blond, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1471.
- [52] a) J. Joubert, S. Roussel, C. Christophe, T. Billard, B.R. Langlois, T. Vidal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3133; b) S. Roussel, T. Billard, B.R. Langlois, L. Saint-Jalmes, *Synlett* **2004**, 2119.
- [53] S. Roussel, T. Billard, B.R. Langlois, L. Saint-Jalmes, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 939.
- [54] W.R. Dolbier Jr., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557.

- [55] a) K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2169; b) K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 961.
- [56] Y. Itoh, K. Mikami, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7199.
- [57] a) F.L. Mohler, E.G. Bloom, J.H. Lengel, C.E. Wise, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 337; b) D. Forney, M.E. Jacox, K.K. Irikura, *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 8290.
- [58] L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1984**, *20*, 103; *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 115.
- [59] a) J.J. Yang, R.L. Kirchenmeier, J.M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656; b) J.M. Shreeve, J.-J. Yang, R.L. Kirchenmeier, *US Pat.6215021*, **2001**.
- [60] E. Magnier, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279.
- [61] L.M. Yagupolskii, A.V. Matsnev, R.K. Orlova, B.G. Deryabkin, Y.L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 131.
- [62] a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156.
- [63] a) T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *US Pat.6239289*, **2001**; *EU Pat.1013651*, **2001**.
- [64] a) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757; b) T. Umemoto, K. Adachi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5692; c) T. Ono, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 163.
- [65] K. Muralidharan, R. Chakraborty, J.M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1967.
- [66] J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8726.
- [67] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905.

- [68] a) I.M. Downie, H. Heaney, G. Kemp, D. King, M. Wosley, *Tetrahedron* **1992**, 48, 4005; b) A.J. Copson, H. Heaney, A.A. Logun, R.P. Sharma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 315.
- [69] a) C.R. Johnson, E.R. Janiga, M. Haake, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3890; b) C.R. Johnson, M. Haake, C.W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6594; c) C.R. Johnson, E.R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7692.
- [70] S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.

2 Hypervalente I-CF₃-Reagenzien

2.1 Überblick

Wie aus der Einleitung hervorgeht, nimmt die elektrophile Trifluormethylierung bislang lediglich eine untergeordnete Rolle ein. Unserer Meinung nach, liegt das vor allem an der sehr beschränkten Anzahl an Trifluormethylierungsreagenzien, die für einen elektrophilen Transfer zur Verfügung stehen. Bis 2006 existierte nur eine Reagenzklasse – die Trifluormethylchalcogenium-Salze. Aufgrund gewisser Anwendungsdefizite dieser Reagenzien und dem Wunsch nach mehr Alternativen, wurde in unserem Arbeitskreis eine neue Klasse von CF₃-Reagenzien, basierend auf hypervalenten Iodverbindungen, entwickelt. Als Vorbild hierzu dienten Perfluoralkyliodonium-Salze.

In diesem Kapitel werden daher einleitend hypervalente Iodverbindungen – ihre Struktur, charakteristische Eigenschaften und ihre Reaktivität – behandelt. Anschließend wird auf die Perfluoralkylierung mittels Iodonium-Salzen und deren Synthese eingegangen.

Später wird die Synthese der vier, von P. Eisenberger entwickelten, λ-CF₃-I-Reagenzien (Abbildung 1) und ihr Nutzen in der elektrophilen Trifluormethylierung besprochen [1]. Anschließend werden die Optimierung, aber auch die Schwierigkeiten der Synthese detaillierter diskutiert.

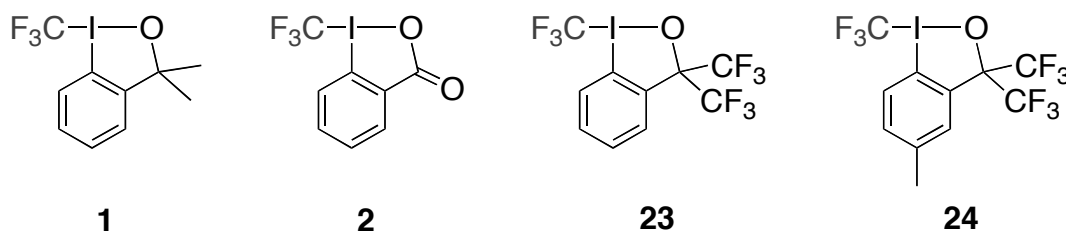


Abbildung 1: hypervalente I-CF₃-Reagenzien

2.2 Hypervalente Iodverbindungen - Allgemein

Bereits 1886 berichtete *Willgerodt* „ueber einige aromatische Jodidchloride“ und stellte damals schon fest, dass „aromatische Kohlenwasserstoffe das Jod mehr fesseln als die fetten Verbindungen“ [2]. Neben den Jodidchloriden finden mittlerweile etliche andere hypervalente Iodverbindungen Anwendung in der organischen Synthese [3]. Der wohl bekannteste Vertreter dieser Verbindungsklasse ist das *Dess-Martin-Periodan* (DMP), ein Iod(V)-Derivat. Es wird zur Oxidation von primären und sekundären Alkoholen verwendet (Abbildung 2) [4].

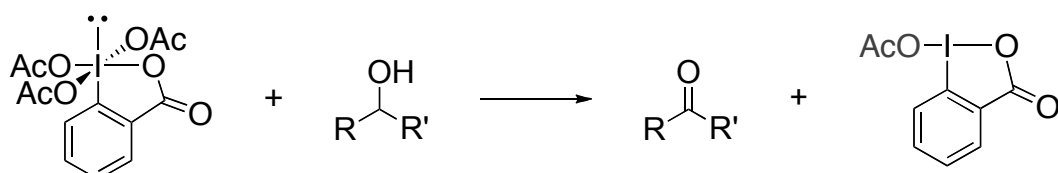


Abbildung 2: Oxidation von Alkoholen mit DMP

DMP ist vermutlich auch für den Imagewechsel dieser polykoordinierten Verbindungen verantwortlich, denn trotz des relativ exotischen Charakters, der viel Raum für mechanistische Spekulationen lässt, werden einige dieser Verbindungen mittlerweile routinemäßig eingesetzt und es werden immer neue Anwendungsgebiete erforscht [5].

Neben diesen pentavalenten Periodanen gehören auch die vielfältigeren Iod(III)-Verbindungen zu dieser hypervalenten Verbindungsklasse. Zu den Iodanen zählen Iodosylarene ArIO , acyclische ArIL_2 -Verbindungen, fünfgliedrige I-Heterocyclen, Iodonium-Salze $\text{R}_2\text{I}^+\text{X}^-$ und Iodonium-Ylide (Abbildung 3).

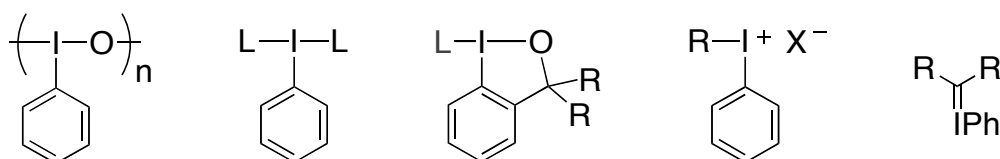


Abbildung 3: Beispiele für λ^3 -Iodane

Iod(III)-Verbindungen werden entsprechend der IUPAC-Nomenklatur als λ^3 -Iodane bezeichnet. Alternativ kann auch die Kurznotation N-X-L nach *Martin* verwendet werden, wobei N die Anzahl der Valenzelektronen am Zentralatom X und L die Anzahl der Liganden wiedergibt [6]. ArICl_2 wird demzufolge als 10-I-3-System bezeichnet.

2.2.1 Bindungsverhältnisse und Struktur

Hypervalente Bindungen können nach dem *Rundle-Musher-Modell* [7] als Dreizentren-Vierelektronenbindung (3c-4e) ohne d-Orbitalbeteiligung beschrieben werden. Die lineare Bindung resultiert aus einem doppelt besetzten 5p-Orbital des Iods und je einem einfach besetzten Orbital der zwei Liganden. Wie Abbildung 4 zeigt, besetzen die vier Valenzelektronen demnach das bindende und das nichtbindende Molekülorbital, was zu einer Bindungsaufweitung der L-I-L-Bindung führt. Die Bindung der Arylgruppe erfolgt über eine kovalente 2c-2e-Bindung zu einem $5sp^2$ -Hybridorbital.

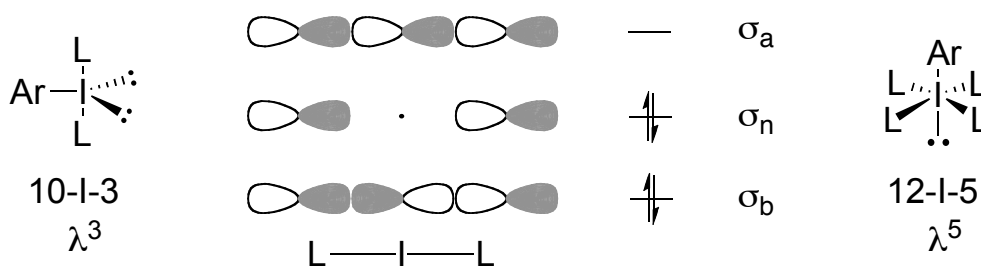


Abbildung 4: Rundle-Musher-Modell einer 3c-4e- σ -Bindung

Nach diesem Modell und in Übereinstimmung mit dem VSEPR-Modell, liegen Aryl- λ^3 -Iodane in einer pseudotrigonal-bipyramidalen Geometrie vor. Dabei nehmen die Arylgruppe und die beiden freien Elektronenpaare, die äquatorialen und die elektronenziehenden Liganden, die apikalen Positionen ein, woraus eine T-förmige Struktur resultiert. Die λ^5 -Periodane

bilden eine pseudo-oktaedrische Geometrie aus, mit zwei orthogonalen 3c-4e-Bindungen in der quadratischen Grundfläche und mit der Arylgruppe und dem freien Elektronenpaar in axialer Position.

2.2.2 Reaktivität

Hypervalente Iodverbindungen werden im Allgemeinen durch die Oxidation von Iod(I) zu Iod(III) oder Iod(V) und der Addition geeigneter Liganden, die diese 3c-4e-Bindung eingehen können, hergestellt. Nach der Oxidation zeigen diese Verbindungen teilweise metallähnliche Eigenschaften. Sie können z. B. Ligandenaustauschreaktionen bzw. reduktive Eliminierungen eingehen.

Der Ligandenaustausch kann über eine Additions-Eliminierungs-Sequenz erfolgen. Das Iodatome trägt eine positive Partialladung und kann deshalb mit Nucleophilen über das C-I- σ^* -Orbital reagieren; dabei wird ein tetrakoordiniertes, quadratisch-planares 12-I-4-Intermediat gebildet. Nach Isomerisierung der *trans*- zu einer *cis*-Anordnung, erfolgt die Eliminierung eines Liganden (Abbildung 5). Neben dem assoziativen Mechanismus, wurde auch die dissoziative Variante diskutiert [3c,8].

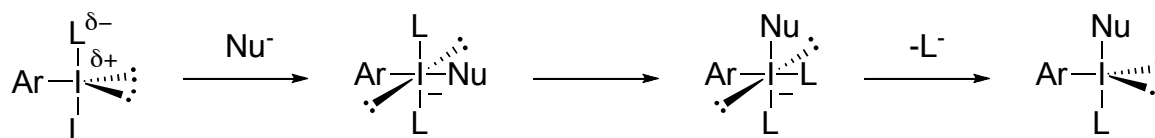


Abbildung 5: Ligandenaustausch am hypervalenten Iodzentrum

Eine reduktive Eliminierung kann auf verschiedene Weise stattfinden, beinhaltet allerdings immer eine Reduktion des hypervalenten Iodatoms zu Iod(I). Sie kann dissoziativ, $\text{S}_{\text{N}}1$ -artig erfolgen, was zur Bildung eines Carbokations führt. Aryl- λ^3 -Iodanyl-Gruppen sind sogenannte Hypernucleofuge [9] mit einem Austrittsvermögen, das ca. 10^6 -mal größer ist

als das von Triflatgruppen. Die Triebkraft dieses (Hyper-)Austrittsprozesses beruht exakt auf dieser Reduktionsreaktion (Abbildung 6) [3c]. Die reduktive Eliminierung kann auch assoziativ, also S_N2-artig, unter Mitwirkung eines Nucleophils erfolgen. Diese Variante wird ebenfalls durch die hypernucleofugen Eigenschaften der hypervalenten Verbindung begünstigt (Abbildung 6) [8,10].

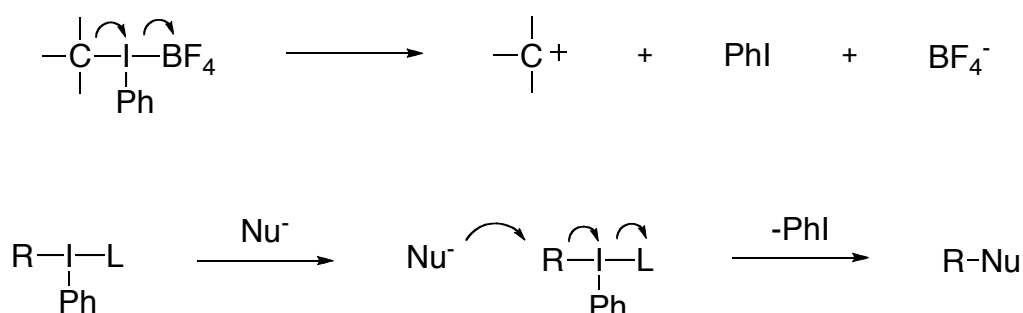


Abbildung 6: Reduktive Eliminierung der hypernucleofugen Abgangsgruppe

Sie können aber auch α -Eliminierungen, die zur Bildung von Carbenen führen [11] oder β -Eliminierungen eingehen. Auf letzteren beruht auch die Oxidation von Alkoholen z. B. mit Iodosylbenzen. (PhIO)_n liegt in einer polymeren Struktur vor. *Kita* und *Tohma* fanden, dass katalytische Mengen von KBr das Iodosylbenzen depolymerisieren und so die Oxidation begünstigen (Abbildung 7) [12].

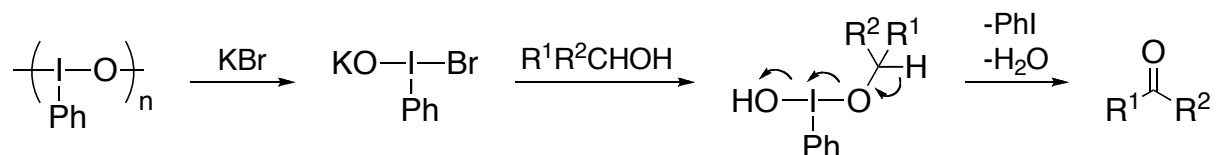


Abbildung 7: Oxidation von Alkoholen durch β -Eliminierung

Die klassische reduktive Eliminierung, analog zur Übergangsmetallchemie, wird in Zusammenhang mit hypervalenten Atomen Ligandenkopplungsreaktion genannt. Die Reaktion verläuft über einen konzertierten Mechanismus, unter Retention der Konfiguration der Liganden. Für

Schwefel- und Phosphorverbindungen konnte ein entsprechender Mechanismus erhärtet werden [13]; im Fall der hypervalenten Iodverbindungen ist er noch umstritten. Die Eliminierungsreaktion kann prinzipiell auch auf radikalischem Weg erfolgen (Abbildung 8) [14].

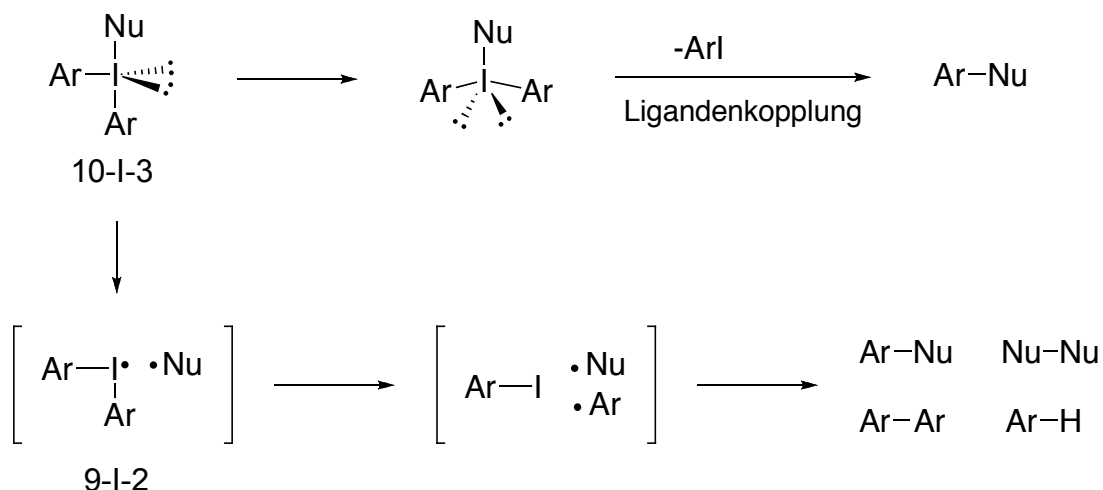


Abbildung 8: Ligandenkopplung bzw. radikalische Zerfallsreaktion

2.2.3 Iod(III)-Verbindungen als Transfer-Reagenzien

Es sind verschiedene stabile hypervalente Iodverbindungen entwickelt worden, die in der Lage sind, einen ihrer Liganden auf andere Substrate zu übertragen und so als Transferreagenzien in der organischen Synthese eingesetzt werden können [3]. Als illustrative Beispiele können hier cyclische Azido- λ^3 -Iodane bzw. Cyano- λ^3 -Iodane oder (Dichloro- λ^3 -iodo)-*p*-toluen aufgezählt werden.

Die beiden cyclischen Azido- bzw. Cyano- λ^3 -Iodane werden aus 1-Hydroxybenziodoxolen, durch eine Ligandenaustauschreaktion mit TMSN₃ [15] bzw. TMSCN [16], hergestellt (Abbildung 9).

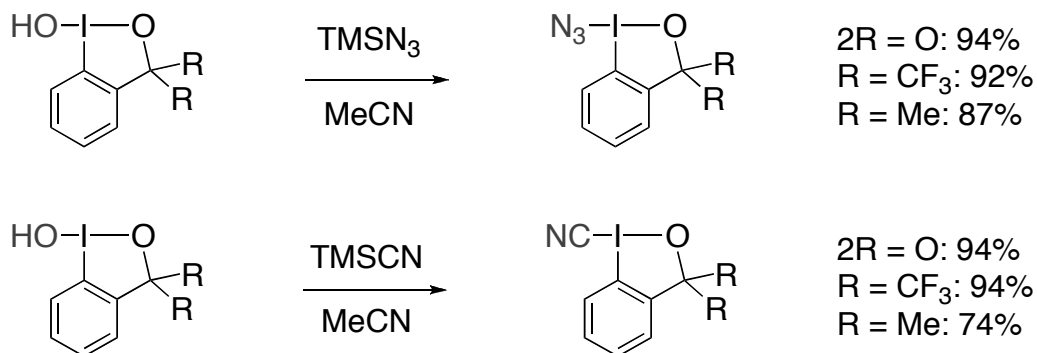


Abbildung 9: Synthese von Azido- λ^3 -Iodanen bzw. Cyano- λ^3 -Iodanen

Beide Reagenzien können für eine direkte Übertragung der Azid- bzw. der Cyanidgruppe auf entsprechende Substrate verwendet werden. Diese Reaktionen laufen sehr wahrscheinlich über einen radikalischen Mechanismus ab. Die Azidierung von nicht aktivierten Alkanen wie Adamantan, Norbornan oder Decalin benötigt katalytische Mengen Benzoylperoxid als Radikalstarter (Abbildung 10).

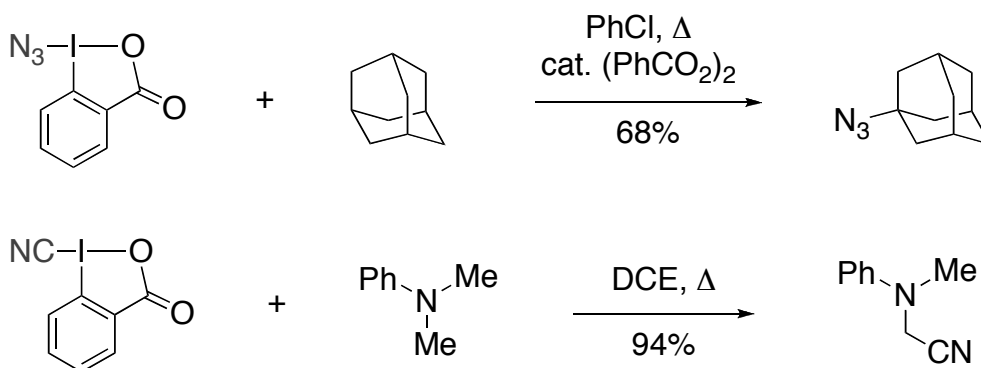


Abbildung 10: Azidierung bzw. Cyanierung mit Hilfe von λ^3 -Iodanen

Hypervalente Iodverbindungen wurden in unserem Arbeitskreis bereits für katalytische asymmetrische Transferreaktionen verwendet. Mit Hilfe von (Dichloro- λ^3 -iodo)-*p*-toluen gelang die Ti-katalysierte stereoselektive Chlorierung von β -Ketoestern (Abbildung 11) [17].

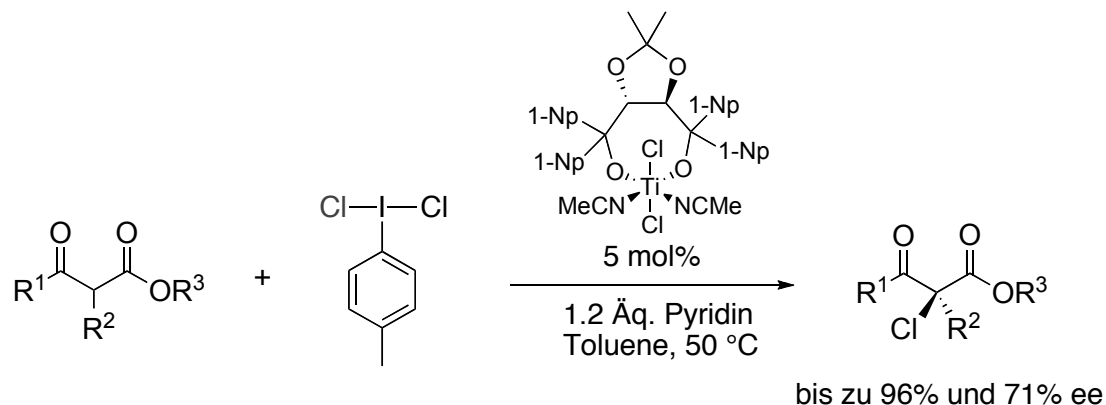


Abbildung 11: Katalytische asymmetrische Chlorierung mit (Dichloro- λ^3 -iodo)-p-toluen

2.3 (Perfluoralkyl)aryliodonium-Salze

Die ersten Perfluoralkyl- λ^3 -Iodane wurden 1978 von *Yagupolskii* et al. synthetisiert. Hierzu wurden Perfluoralkyliodide in Trifluoressigsäureanhydrid mit Wasserstoffperoxid oxidiert und anschließend mit Toluol quantitativ zum (Perfluoralkyl)tolyliodonium-Trifluoracetat umgesetzt. Trifluoracetat wurde zum Schluss durch Chlorid substituiert (Abbildung 12) [18].

Mit diesem Reagenz konnten aktivierte Nucleophile wie Natriumthiolate oder -selenate in moderaten bis guten Ausbeuten perfluoralkyliert werden.

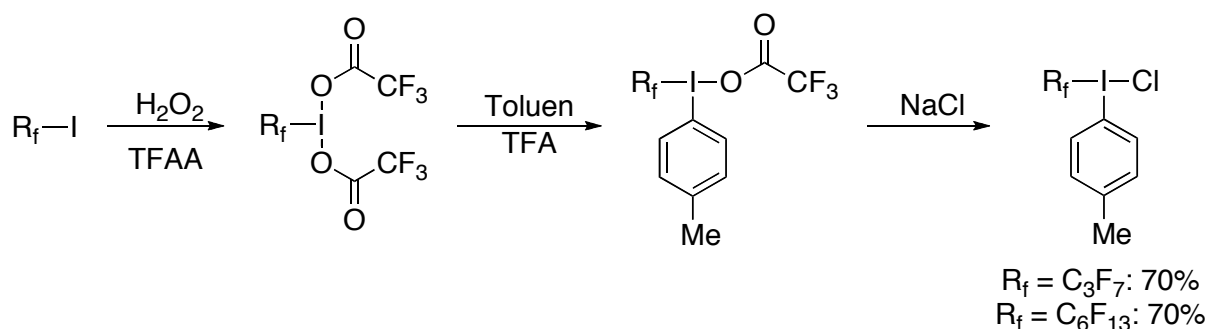


Abbildung 12: Synthese von (Perfluoralkyl)tolyliodonium-Chlorid

Später modifizierte *Umemoto* diese Synthese und entwickelte die stabileren und reaktiveren (Perfluoralkyl)aryliodonium-Triflate (FITS) bzw. -Hydrogensulfate (FIS). Die Umsetzung von Bis(trifluoracetoxy)iodoperfluoralkan erfolgte statt mit Toluol, mit Benzen bzw. Fluorbenzen und direkt in Gegenwart äquimolarer Mengen von Trifluormethansulfonsäure bzw. Schwefelsäure (Abbildung 13) [19].

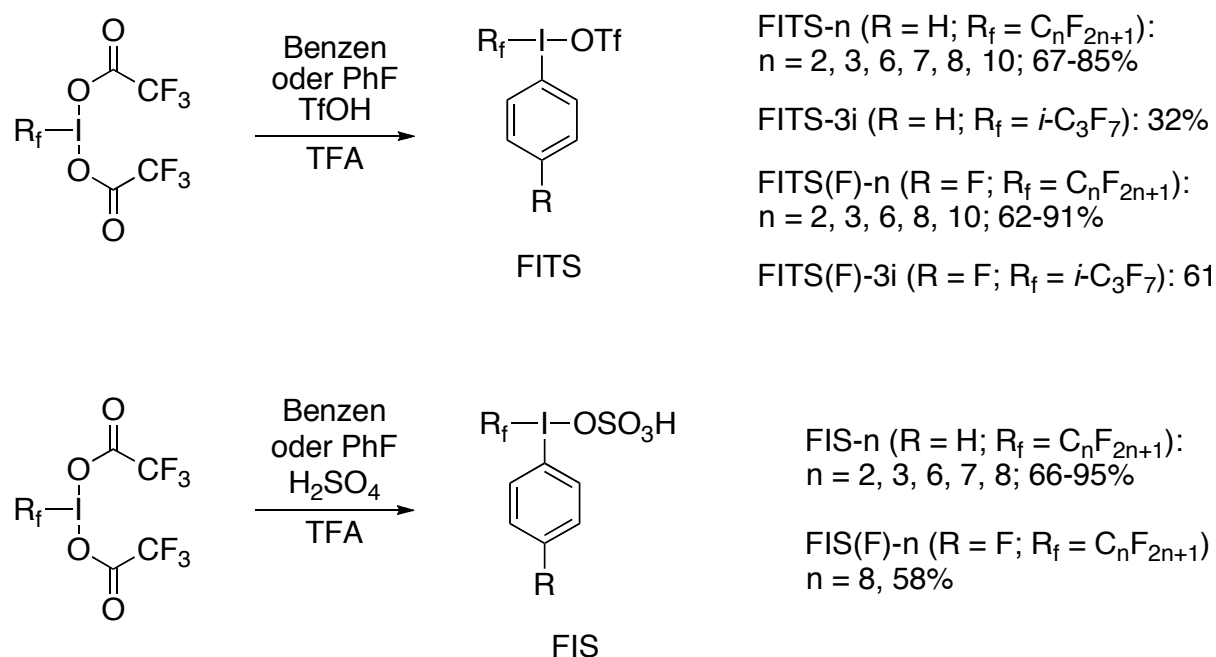


Abbildung 13: Synthese von FITS- und FIS-Reagenzien

Der Phenyl- bzw. der Fluorphenylsubstituent erhöht die Stabilität und die Triflat- bzw. Hydrogensulfatgruppe erhöht die Reaktivität dieser Iodonium-Salze gegenüber den Iodonium-Chloriden.

Mit Hilfe dieser Reagenzien konnten neben Thiolaten auch Alkene, Alkine, nicht aktivierte Aromaten, Metallorganyle oder Silylenolether perfluoralkyliert werden.

Dieses Verfahren ermöglichte allerdings nicht den Zugang zu (Trifluormethyl)aryliodonium-Salzen. Es wurde vermutet, dass die I-CF₃-Bindung von Bis(trifluoracetoxy)iodotrifluormethan zu schwach sei und während

der Reaktion mit einem Aren gespalten würde bzw. das entsprechende Iodonium-Salz zu instabil sei [20].

2.4 Hypervalente I-CF₃-Reagenzien

P. Eisenberger gelang dennoch vor Kurzem der Zugang zu den entsprechenden hypervalenten I-CF₃-Reagenzien **1**, **2**, **23** und **24** (Abbildung 14) [1].

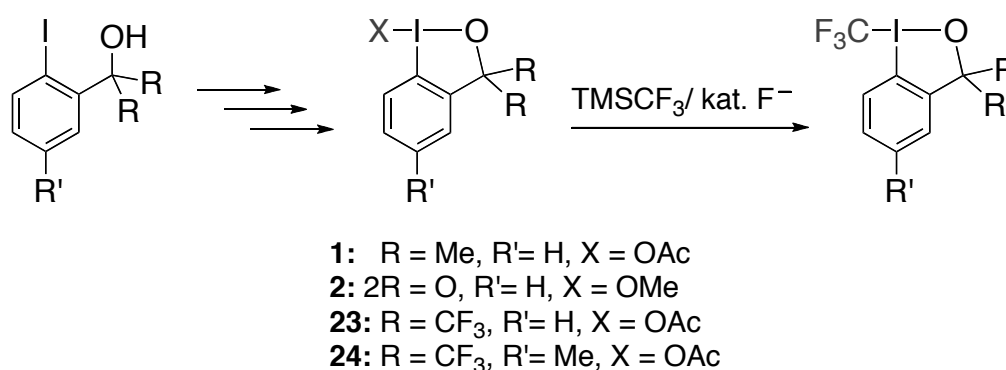


Abbildung 14: Synthesesequenz von hypervalenten I-CF₃-Reagenzien

Zum einen verzichtete er auf den problematischen aromatischen Substitutionsschritt und folgte stattdessen der Strategie des Ligandenaustausches am I(III)-Zentrum. Auf diese Weise konnte die CF₃-Gruppe erst im letzten Schritt in das Molekül eingebracht und so Zersetzungsreaktionen verhindert werden. Der Ligandenaustausch erfolgte mit Hilfe einer nukleophilen CF₃⁻-Quelle – dem *Ruppert-Prakash*-Reagenz. Dieser Ligandenaustausch mit dem CF₃⁻-Ion entspricht formal einer Umpolung des CF₃-Fragments, aufgrund des elektrophilen Charakters in den I-CF₃-λ³-Iodanen.

Die Verwendung von fünfgliedrigen heterocyclischen λ³-Iodanen anstelle der acyclischen Derivate, führte zusätzlich zu einer Erhöhung der Stabilität. Die stabilisierenden Effekte dieses 1,2-Benziodoxol-Fragments wurden schon mehrfach beobachtet und diskutiert [21].

2.4.1 Synthese der I-CF₃-Reagenzien

Die literaturbekannten λ^3 -Iodan-Vorläufer [21b,c] wurden aus günstigen, kommerziell erhältlichen Chemikalien hergestellt. Als Ausgangssubstanz zur Synthese von CF₃-Reagenz **2** diene *o*-Iodbenzoesäure, die mit NaIO₄ oxidiert wurde (Abbildung 15). Zwei aufeinander folgende Liganden-substitutionen mit Essigsäureanhydrid bzw. Methanol lieferten den Methoxy- λ^3 -Iodan-Vorläufer **25**. Die CF₃-Substitution zu **2** erfolgte mit 1.5 Äquivalenten TMSCF₃ und katalytischen Mengen an CsF in einer Ausbeute von 55%.

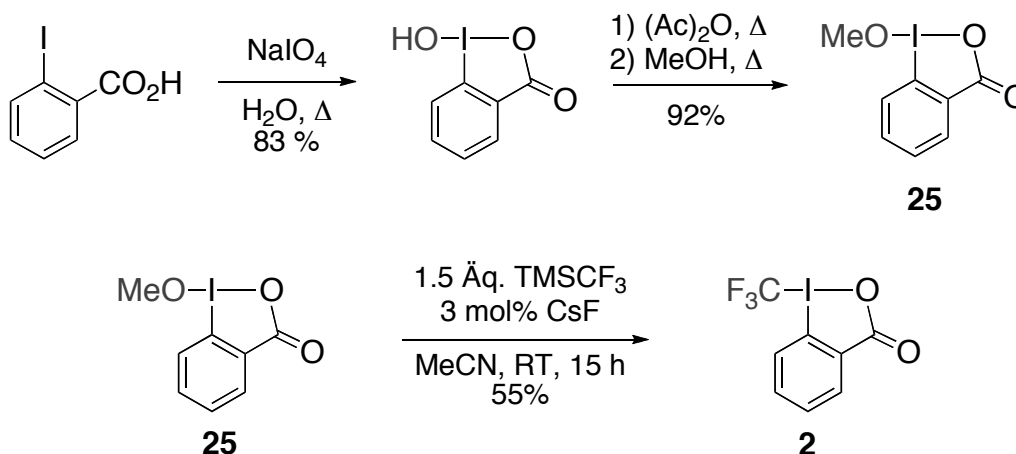
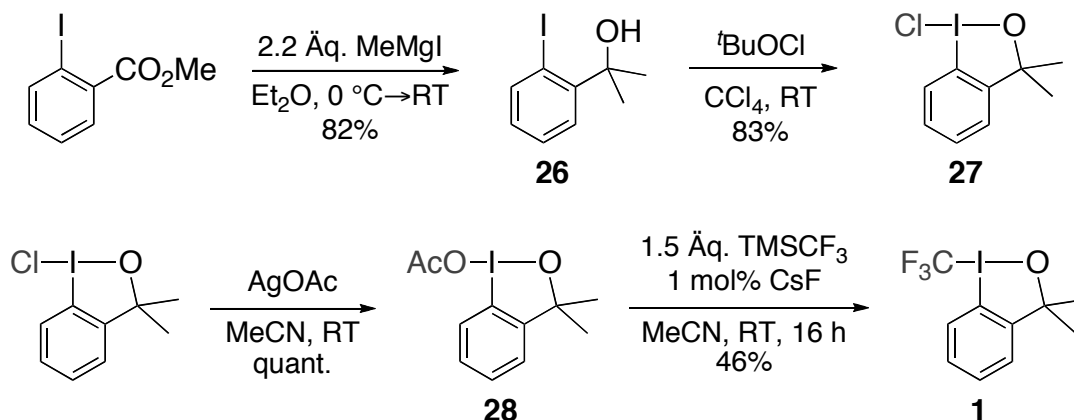


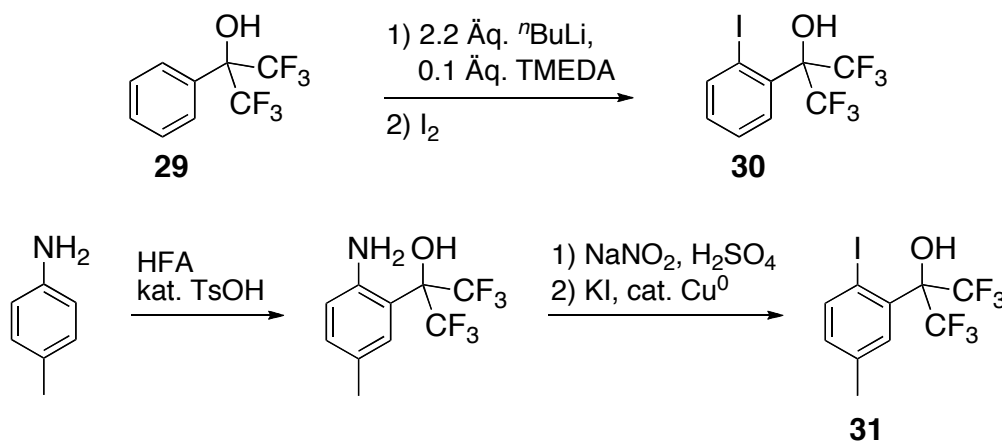
Abbildung 15: Synthese von CF₃-Reagenz **2**

Das Intermediat **27** der Synthese von CF₃-Reagenz **1** wurde, wie von *Martin* [21b] beschrieben, aus Methyl-2-iodobenzoat durch Addition von Methylmagnesiumiodid und anschließender Oxidation des resultierenden Alkohols **26** mit ^tBuOCl hergestellt (Abbildung 16). Das Chloro- λ^3 -Iodan **27** musste vor dem Ligandenaustausch mit TMSCF₃ erst in das Acetoxy- λ^3 -Iodan **28** überführt werden. Die Substitution zum Acetoxyderivat erfolgte mit Hilfe von Silberacetat quantitativ. Der letzte Ligandenaustausch zum CF₃-Reagenz **1** lieferte eine Ausbeute von 46%.

Abbildung 16: Synthese von CF₃-Reagenz **1**

Die Reinigung der Zielverbindung erfolgte durch Lösen des Rohproduktes in Pentan, Filtration über Alox und Eindampfen der klaren Lösung. Auf diese Weise konnte sowohl nicht umgesetztes Acetoxyderivat **28** als auch Iodalkohl **26**, der als Nebenprodukt auftrat, abgetrennt werden. Durch das Trocknen des Feststoffs am HV, wurden Reste des Begleitproduktes TMSOAc entfernt.

Die Synthese von **23** und **24** erfolgte, ausgehend von den entsprechenden Iodalkoholen, analog zur Synthese des CF₃-Reagenzes **1**. Iodalkohl **30** wurde durch eine *ortho*-Iodierung von **29** hergestellt [21b]. Elektrophile aromatische Substitution von *p*-Toluidin mit Hexafluoraceton und anschließende *Sandmeyer*-Reaktion lieferte Iodalkohl **31** (Abbildung 17) [21c].

Abbildung 17: Synthese der Iodalkohole **30** und **31** für CF₃-Reagenzien **23** und **24**

Bei allen vier Verbindungen handelt es sich um stabile Feststoffe, die kristallographisch charakterisiert wurden. DSC- und TGA-Untersuchungen¹ an Verbindung **1** zeigten, dass sich die Substanz bei Temperaturen über dem Schmelzpunkt (76-79 °C) exotherm zersetzt [22].

Im Rahmen dieser Arbeit fanden nur die hypervalenten I-CF₃-Reagenzien **1** und **2** Anwendung. Diese hatten bereits ihr Potential zur Trifluormethylierung von Nukleophilen unter Beweis gestellt (Abbildung 18). Ein entscheidender Vorteil dieser Reagenzien, insbesondere gegenüber den *Umemoto*-Reagenzien, ist die Rückgewinnung des Iodalkohls bzw. der Iodsäure, die als Begleitprodukte bei der CF₃-Übertragung entstehen und die Ausgangsverbindungen für die Synthese der CF₃-Reagenzien sind. (Abbildung 18).

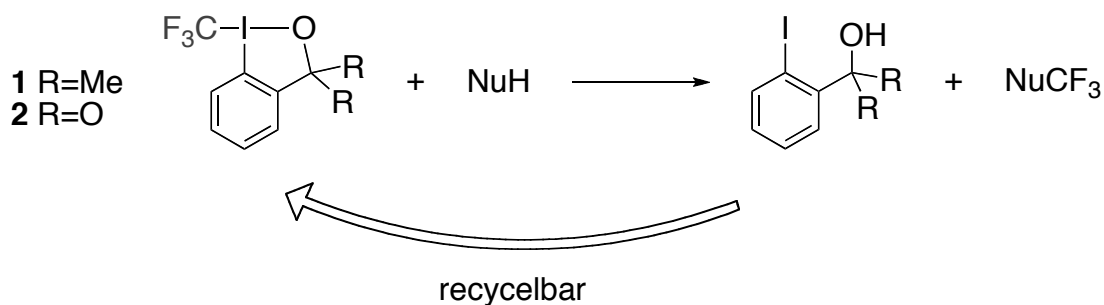


Abbildung 18: Elektrophile Trifluormethylierung mit CF₃-Reagenzien **1** und **2**

2.4.2 Optimierung der Synthesesequenz

Die anfänglichen Syntheserouten und Ausbeuten dieser beiden CF₃-Reagenzien **1** und **2** konnten durch verschiedene Optimierungsschritte nachhaltig verbessert werden.

Es stellte sich heraus, dass zur Synthese von CF₃-Reagenz **2** auf den Austausch des Acetoxy- gegen den Methoxyliganden verzichtet werden konnte. Das Acetoxy-λ³-Iodan **32** konnte direkt mit 1.4 Äquivalenten

¹ **D**ifferential **S**canning **C**alometry
Thermogravimetric **A**nalysis

TMSCF₃ zu der Zielverbindung **2** umgesetzt werden und zudem über beide Reaktionsschritte in einer Ausbeute von 71% gegenüber anfänglichen 51% isoliert werden (Abbildung 19). Falls erforderlich, kann dieses Reagenz säulenchromatographisch gereinigt werden.

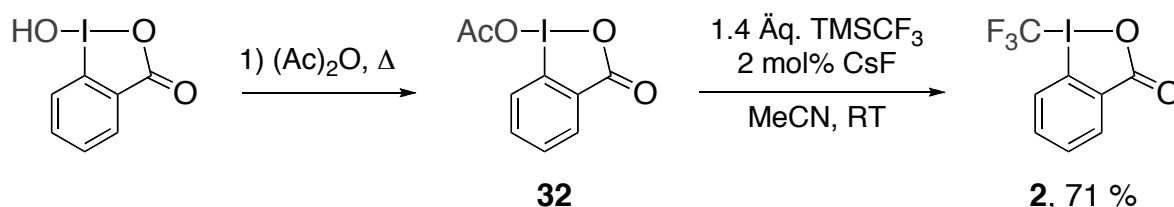
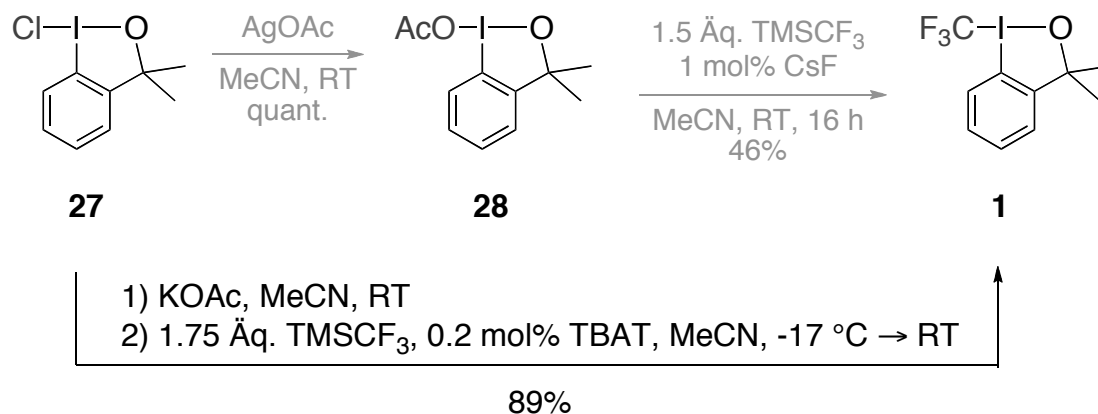


Abbildung 19: Optimierte Synthese von CF₃-Reagenz **2**

Die Optimierung der Synthese von CF₃-Reagenz **1** umfasste drei Faktoren, die jeweils die letzten beiden Reaktionsschritte betrafen. Zum einen konnte AgOAc ohne Ausbeuteverluste durch das günstigere und lichtunempfindliche KOAc ersetzt werden. Untersuchungen bzgl. der Reaktionstemperatur führten zum anderen zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute des letzten und entscheidenden Reaktionsschrittes. Die besten Ergebnisse wurden bei einer Reaktionstemperatur von -14 bis -17 °C erzielt. Durch die Verwendung von TBAT, einer wasserfreien und löslichen F⁻-Quelle, anstelle von CsF, konnte die Katalysatormenge auf 0.2 Molprozent reduziert werden. Dies verringerte die Bildung von Nebenprodukten. Ausgehend von **27** konnte die Synthesesequenz zudem im Eintopfverfahren durchgeführt werden; eine Isolierung des Acetoxyintermediats **28** war nicht erforderlich (Abbildung 20).

Mit Hilfe dieses modifizierten Eintopfverfahrens wurde für Reagenz **1** eine Ausbeute von 89% erzielt.

Abbildung 20: Optimierte Synthese von CF₃-Reagenz **1**

Das ursprüngliche Reinigungsverfahren, die Filtration der Pentanlösung von **1** über Alox, lieferte im Allgemeinen einen ausreichenden Reinheitsgrad. Analytisch reine Chargen konnten durch eine zusätzliche Sublimation erhalten werden.

Die optimierte dreistufige Synthesesequenz – ausgehend vom Iodester (Abbildung 16) – umfasst lediglich eine Destillation und zwei Filtrationen; säulenchromatographische Reinigung ist nicht erforderlich. Daher ist die Synthese dieses CF₃-Reagenzes auch im größeren Maßstab realisierbar.

Trotz dieser synthetischen Verbesserungen traten bei dem Eintopfverfahren vereinzelt Reproduktionsschwierigkeiten auf. Deshalb wird an dieser Stelle detaillierter auf die entscheidenden Punkte eingegangen. Grundvoraussetzung für diesen Prozess bzw. die hohen Ausbeuten sind wasserfreie Bedingungen. Spuren von Wasser erfordern eine größere Menge an TBAT, was die Bildung von Nebenprodukten verstärkt. Diese kann durch die bräunliche Verfärbung der Lösung direkt verfolgt werden. Der zweite relevante Faktor ist die Reaktionstemperatur der Substitution mit TMSCF₃. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fällt das Acetoxyintermediat **28** (Abbildung 20) als weißer Niederschlag aus (ab ca. -9 °C), wodurch eine langsame und selektive Reaktion zu **1** gewährleistet ist. Der Reaktionsverlauf kann direkt über die Trübung bzw. den Niederschlag der

Reaktionsmischung verfolgt werden, da das Produkt **1** auch bei tiefen Temperaturen löslich ist.

In vereinzelt Fällen wurde nach mehreren Stunden kein Rückgang der Trübung beobachtet. Hier war eine erneute Zugabe von TBAT erforderlich, was allerdings zu entsprechenden Ausbeuteverlusten führte.

2.5 Zielsetzung

Mit diesen verbesserten Syntheseverfahren war es nun möglich, die beiden CF₃-Reagenzien **1** und **2** in größeren Mengen herzustellen. Das Trifluormethylierungspotential dieser Verbindungen wurde bereits anhand von β -Ketoestern und Silylenolethern gezeigt [1]. Vor diesem Hintergrund sollten nun im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Möglichkeiten und Grenzen dieser Trifluormethylierungsreagenzien ausgelotet werden. Daher sollten neue, interessante und nützliche Anwendungsgebiete zur Implementierung dieser Methode erforscht werden. In diesem Zusammenhang waren zudem Möglichkeiten zur Aktivierung dieser Reagenzien bzw. der Trifluormethylierung von großem Interesse.

2.6 Literatur

- [1] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.
- [2] C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154.
- [3] Übersichtsartikel und Bücher zu dem entsprechenden Thema: a) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656; b) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 1; c) M. Ochiai, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 5 d) V.V. Zhdankin, P.J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523; e) A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1997**; f) A. Varvoglis, *The Organic Chemistry of Polycordinated Iodine*, VCH, Weinheim, **1992**.
- [4] a) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156; b) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- [5] a) T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, M. Iwata, Y. Kita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301; b) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S.B. Caemmerer, Y. Kita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787; c) A.J. Canty, T. Rodemann, J.H. Ryan, *Adv. Organomet. Chem.* **2007**, *55*, 279; d) R.M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893; e) H. Tohma, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111; f) P.J. Stang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997; g) H. Togo, M. Katohgi, *Synlett* **2001**, 565; h) H. Hirt, M.F. Schuster, A.N. French, O.G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569; i) M. Mülbaier, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433; j) T. Wirth, U.H. Hirt, *Synthesis* **1999**, 1271; k) A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2267; l) A. Varvoglis, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179; m) T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1995**, *117*, 3360; n) Y. Kits, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, S. Oka, *J. Org. Chem.* **1994**, *116*, 3684.

- [6] C.W. Perkins, J.C. Martin, A.J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.
- [7] a) R.J. Hatch, R.e. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321; b) J.I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54.
- [8] R.M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244.
- [9] S.D. Lepore, D. Mondal, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5103.
- [10] a) R.M. Moriarty, R.K. Vaid, G.F. Koser, *Synlett* **1990**, 365; b) R.M. Moriarty, O. Prakash, *Org. React.* **1999** *54*, 273.
- [11] M. Ochiai, M. Kunishima, K. Fuji, M. Shiro, Y. Nagao, *Chem. Commun.* **1988**, 1076; b) P.J. Stang, H. Wingert, A.M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7235.
- [12] a) H. Tohma, S. Takizawa, T. Maegawa, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1306; b) M. Kida, T. Sueda, S. Goto, T. Okuyama, M. Ochiai, *Chem. Commun.* **1996**, 1933.
- [13] a) Y. Yamamoto, K. Akiba, *Chemistry of Hypervalent Compounds*, Wiley-VCH, New York, **1999**; b) S. Oae, Y. Uchida, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 202.
- [14] a) A.J. Canty, T. Rodemann, J.H. Ryan, *Adv. Organomet. Chem.* **2008**, *55*, 279 und darin zitierte Arbeiten; b) a) V. Grushin, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 315 und darin zitierte Arbeiten.
- [15] V.V. Zhdankin, A.P. Krasutsky, C.J. Kuehl, A.J. Simonsen, J.K. Woodward, B. Mismash, J.T. Bolz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5192.
- [16] V.V. Zhdankin, C.J. Kuehl, A.P. Krasutsky, J.T. Bolz, B. Mismash, J.K. Woodward, A.J. Simonsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7975.
- [17] H. Ibrahim, F. Kleinbeck, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 605.
- [18] L.M. Yagupolskii, I.I. Maletina, N.V. Kondratenko, V.V. Orda, *Synthesis* **1978**, 835.

- [19] a) T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano, S.I. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 695; b) T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano, S.I. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 37; c) T. Umemoto, *US Pat. 4324741*, **1982**; d) T. Umemoto, *US Pat. 4371710*, **1983**.
- [20] T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757 und darin zitierte Arbeiten.
- [21] a) C.W. Perkins, J.C. Martin, A.J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753; b) R.L. Amey, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779; c) E.F. Perozzi, R.S. Michalak, G.D. Figuly, W.H. Stevenson III, D.B. Dess, M.R. Ross, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1049; d) R.L. Amey, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 300; f) R.L. Amey, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5294; f) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 902; g) D.B. Dess, S.R. Wilson, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2488.
- [22] P. Eisenberger, *Dissertation ETH Nr. 17371*, ETH Zürich, **2007**.

3 Schwefel-Nukleophile

3.1 Überblick

Auf der Suche nach geeigneten und interessanten Nukleophilen für einen CF_3 -Transfer mit Hilfe der elektrophilen λ^3 -I- CF_3 -Reagenzien erwiesen sich Thiole als nahezu optimale Substrate. Unter Verwendung dieser CF_3 -Reagenzien ist es gelungen, eine sehr milde und effiziente Methode zur Synthese von Trifluormethylthioethern zu entwickeln (Abbildung 1).

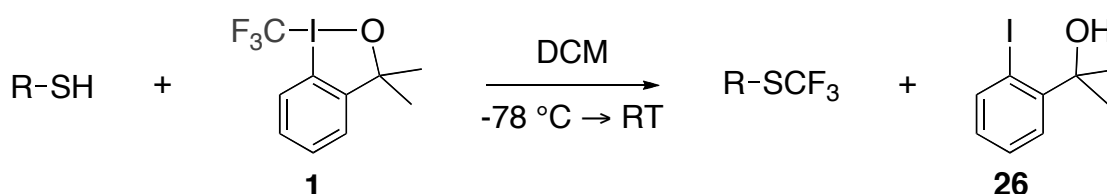


Abbildung 1: Trifluormethylierung von Thiolen

In Zusammenarbeit mit Patrick Eisenberger konnte gezeigt werden, dass dieses Verfahren auf ein breites Spektrum an einfachen Thiolen angewendet werden kann, da es eine hohe Toleranz für andere funktionelle Gruppen aufweist. Dieses Substratspektrum konnte, in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Prof. Seebach, nochmals um Peptide mit Cysteinseitenketten erweitert werden. Es zeigte sich, dass Dipeptide in gewohnt guter Ausbeute trifluormethyliert werden konnten. Bei Sandostatin®¹, ein Octapeptid, mussten dagegen deutliche Ausbeuteeinbußen in Kauf genommen werden.

Bei diesem Substrat wurde neben der S-Trifluormethylierung auch aromatische Substitution an der Tryptophanseitenkette durch eine CF_3 -Gruppe beobachtet (Abbildung 2).

¹ wurde von Novartis Pharma AG zur Verfügung gestellt

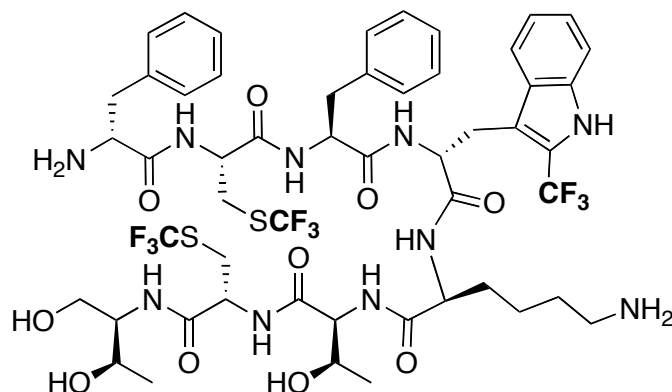


Abbildung 2: Dreifach trifluormethyliertes Sandostatin®

In diesem Zusammenhang wurde zusätzlich die Trifluormethylierung von Tryptophan, bzw. generell von aktivierten Aromaten genauer untersucht. Abgerundet wird dieses Kapitel durch die „Retro-Trifluormethylierung“, die Spaltung von Trifluomethylthioethern.

3.2 Trifluormethylthioether

3.2.1 Allgemeine Eigenschaften

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, weisen Verbindungen mit CF_3 -Substituenten, gegenüber ihren nicht fluorierten Analoga, ein deutlich unterschiedliches Verhalten auf. Hier sind zum einen die elektronischen Effekte von SCF_3 -Gruppen zu nennen. Anhand der Hammett-Konstanten von Benzen-Substituenten [1] ist zu erkennen, dass die SCF_3 -Gruppe ($\sigma_{\text{I}}=0.36$, $\sigma_{\text{R}}=0.14$) im Gegensatz zur SCH_3 -Gruppe ($\sigma_{\text{I}}=0.23$, $\sigma_{\text{R}}=-0.23$) ausschließlich einen elektronenziehenden Effekt ausübt. Der induktive Effekt ist stärker und die SCF_3 -Gruppe fungiert nicht als π -Donor sondern als π -Akzeptor. Auch bei aliphatischen SCF_3 -Gruppen konnten gegenüber SCH_3 -Gruppen veränderte elektronische Eigenschaften beobachtet werden. Das Schwefelatom von trifluormethyliertem Methionin wies eine reduzierte Nucleophilie auf [2].

Mit Abstand der wichtigste Parameter in Bezug auf das SCF₃-Fragment ist allerdings die Lipophilie dieser Gruppe. Wie in der Einleitung erwähnt wird diese häufig mit Hilfe des Verteilungskoeffizienten einer Substanz zwischen Octanol und Wasser bestimmt und als *Hansch*-Konstante² angegeben. Mit einem *Hansch*-Faktor von $\pi=1.44$ ist die SCF₃-Gruppe deutlich lipophiler als die SCH₃-Gruppe ($\pi=0.61$) und zählt insgesamt zu den lipophilsten Substituenten [3]. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Lipophilie eine Schlüsseleigenschaft von bioaktiven Verbindungen. Aus diesem Grund werden die SCF₃-Substituenten immer häufiger als funktionelle Gruppen in Agrochemikalien und Pharmazeutika eingesetzt [4,5]. Die SCF₃-Gruppe kann allerdings relativ leicht zum entsprechenden Sulfoxid bzw. Sulfon oxidiert werden, weshalb häufig direkt das Sulfoxid eingesetzt wird. Die Oxidation zum Sulfon erfolgt meist *in vivo* durch Cytochrom-P450-Katalyse [5a,b].

Als bekanntestes Beispiel hierfür können Fipronil und andere Fiprole aus der Substanzklasse der Pyrazole aufgeführt werden (Abbildung 3).

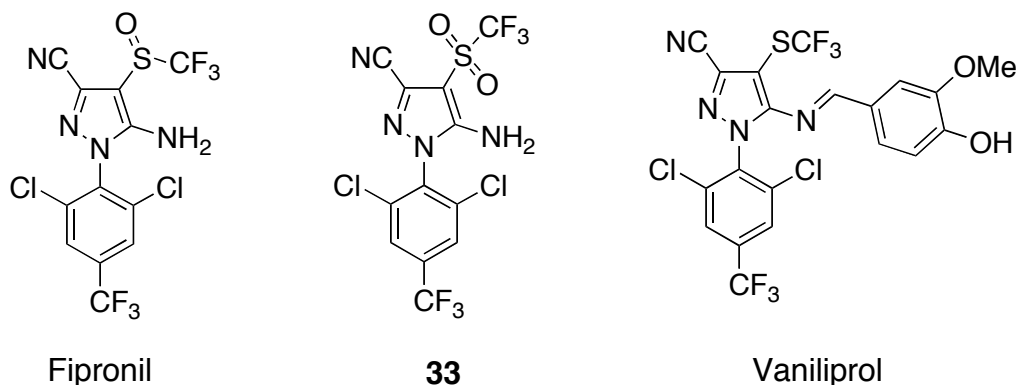


Abbildung 3: Fiprole – Insektizide mit SCF₃- bzw. SO_nCF₃-Substituenten

² $\pi = \log P(C_6H_5X) - \log P(C_6H_6)$; $P = C_{\text{Octanol}} / C_{\text{Wasser}}$

Das Breitband-Insektizid Fipronil wurde 1993 unabhängig von einander, von der Bayer AG und Rhone-Poulenc (später Aventis CropScience) entdeckt und wirkt als Inhibitor eines Neurotransmitter-Rezeptors, des γ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptors, am GABA-gesteuerten Chloridkanal. Das Insektizid wird zur Bekämpfung von verschiedenen Boden- und Blattinsekten, aber auch im veterinärmedizinischen Bereich als Floh- und Zecken-Adultizid für Hunde und Katzen eingesetzt. Fipronil wird in den Insekten unter Cytochrom P450 Katalyse zu dem Sulfon-Metaboliten **33** oxidiert, der sogar eine etwas höhere Toxizität aufweist. Vaniliprol, ein weiteres Fiprol-Derivat mit einem SCF_3 -Substituenten, ist noch in der Entwicklung [4a,5a].

3.2.2 Alternative Synthesemethoden

Die eben genannten Eigenschaften der SCF_3 -Gruppe haben zur Entwicklung verschiedener Synthesemethoden geführt. Industriell erfolgt die Synthese in mehrstufigen Prozessen und unter drastischen Bedingungen, insbesondere durch Verdrängung von Chlorsubstituenten durch äußerst reaktive Fluorquellen wie HF oder SbF_3 [6]. Die labortauglichen Methoden können grob in vier Kategorien eingeteilt werden: radikalische, nukleophile und elektrophile Trifluormethylierung von Schwefelverbindungen bzw. die Übertragung eines SCF_3 -Fragments (Abbildung 4).

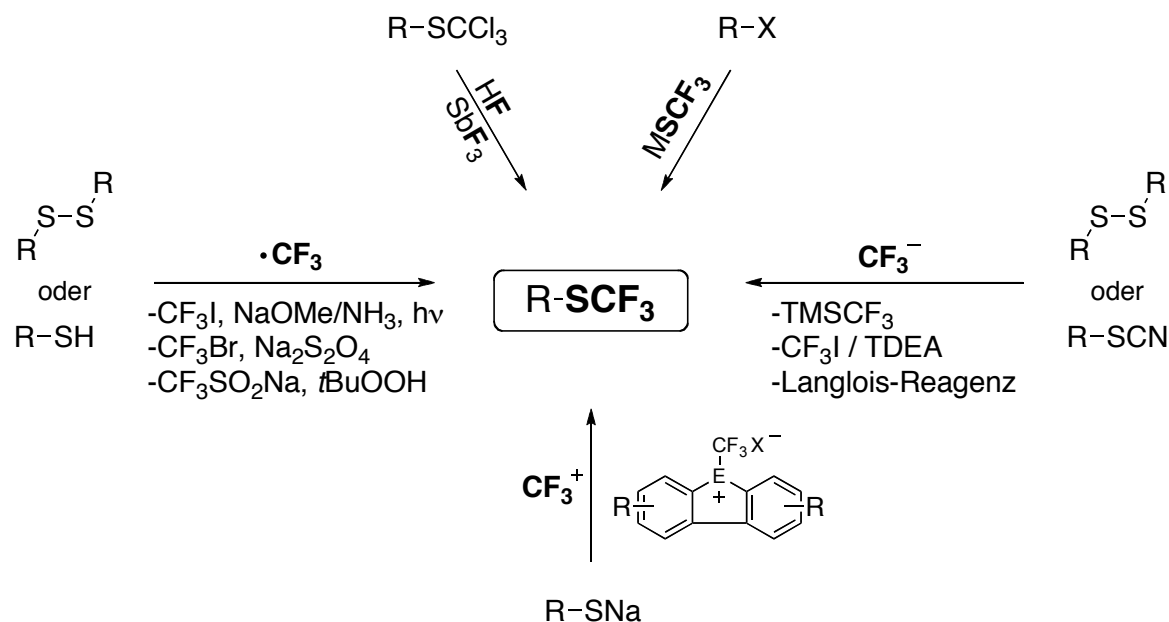


Abbildung 4: Alternative Synthesemethoden von Trifluormethylthioethern

Es wurden verschiedene MSCF₃-Reagenzien (M = Cu, Ag, Hg, K, Cs, NMe₄, S(NMe₂)₃, TDAE) entwickelt, die für eine direkte Übertragung einer SCF₃-Gruppe verwendet werden können [7]. Mit diesen Reagenzien können hauptsächlich S_N-Reaktionen durchgeführt werden. Das CuSCF₃-Reagenz erlaubt aber auch aromatische Substitutionen, z.B. *Sandmeyer*-Reaktionen (Abbildung 5) [6a,8].

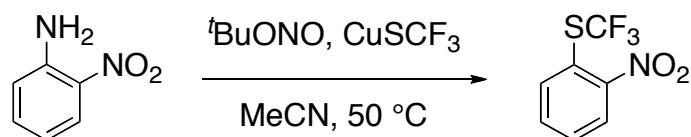


Abbildung 5: *Sandmeyer*-Reaktion mit CuSCF₃

Neben den nukleophilen Reagenzien, gibt es auch eine radikalische SCF₃-Quelle. CF₃SCI wird aus Trichlormethansulfonylchlorid und Natriumfluorid hergestellt und ist hoch toxisch. Zudem erfolgen die Additionen relativ unselektiv. Daher findet dieses Reagenz kaum noch Anwendung [6a].

Die erste radikalische Trifluormethylierung wurde 1977 von *Yagupolskii* beschrieben. Unter UV-Bestrahlung wurden Thiole mit CF_3I zu den entsprechenden Trifluormethylthioethern umgesetzt [9]. *Wakselman* und *Trodeux* verwendeten CF_3Br und optimierten ihre Methode später mit Hilfe von Natriumdithionit, als Vorläufer für Schwefeldioxid-Radikale und Disulfide als Substrate. *Langlois* modifizierte diese Methode nochmals durch die Verwendung von Natriumtrifluormethansulfinat und *tert*-Butylhydroperoxid zur Generierung von CF_3 -Radikalen (Abbildung 4). Die Ausbeuten für aliphatische Thioether blieben dennoch moderat [10].

Die drei gängigsten nukleophilen Reagenzien zur Trifluormethylierung von Schwefelverbindungen sind TMSCF_3 [11], TDAE/ CF_3I [12] und das *Langlois*-Reagenz (Hemiaminal von Fluoral **7**, Abbildung 6) [13]. Anfänglich, im Jahr 1997, verwendete *Langlois* TMSCF_3 zur Trifluormethylierung von Thiocyanaten. Später umging er die Synthese dieser Startmaterialien und trifluormethylierte Disulfide mit Hilfe des neu entwickelten Reagenzes **7**. Diese Methode hatte allerdings den Nachteil, dass eine Hälfte des Disulfids nicht genutzt wurde (Abbildung 6).

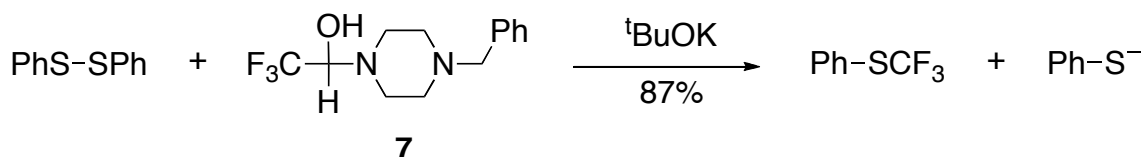


Abbildung 6: Nukleophile Trifluormethylierung mit Langlois-Reagenz

Diesbezüglich war die Methode von *Dolbier* effizienter. Mit Hilfe von CF_3I und dem Reduktionsmittel TDAE konnten beide RS-Einheiten trifluormethyliert werden. Allerdings waren dazu fünf Äquivalente von CF_3I und 2.2 Äquivalente TDAE nötig (Abbildung 7).

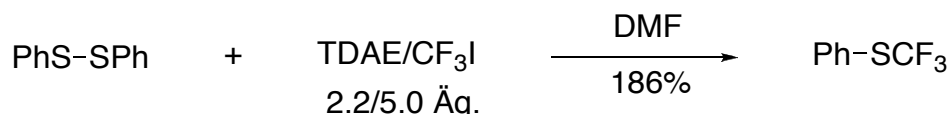


Abbildung 7: Nukleophile Trifluormethylierung mit TDAE/ CF_3I

Die elektrophile Trifluormethylierung von Schwefelverbindungen ist deutlich weniger verbreitet. Unter Verwendung des elektrophilen Trifluormethylierungs-Reagenzes (**16**) erhielt *Umemoto* neben dem gewünschten Produkt eine erhebliche Menge Disulfid, wodurch die Ausbeute reduziert wurde. Zusätzlich musste das Thiol erst zu dem Natriumsalz deprotoniert werden (Abbildung 8) [14].

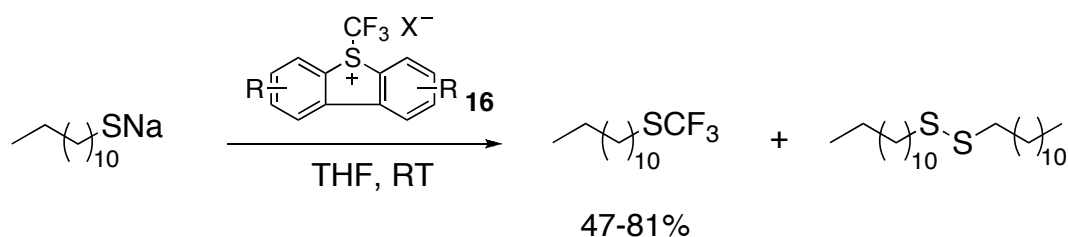


Abbildung 8: Elektrophile Trifluoromethylierung von Thiolaten mit *Umemoto*-Reagenz

3.3 Trifluormethylierung einfacher Thiole

Bereits erste Testreaktionen mit Thiolen deuteten auf eine hohe Reaktivität des elektrophilen $\lambda^3\text{-I-CF}_3$ Reagenzes **1** gegenüber diesen Substraten hin. Die Trifluormethylierung von Pentafluorothiophenol mit **1** verlief exotherm und nach 80 min bei RT konnte im ^{19}F -NMR-Spektrum kein Thiol mehr detektiert werden. Ein Signal bei -42.4 ppm wies auf einen Trifluormethylthioether hin. Neben diesem Produkt und dem überschüssigen CF_3 -Reagenz, wurde allerdings noch eine zweite Verbindung beobachtet. Die GC-MS-Analyse ergab, dass es sich bei diesen beiden Verbindungen um den gewünschten Trifluormethylthioether **S1** und das entsprechende Disulfid **S2**, im Verhältnis 2:1³ handelte (Abbildung 9).

³ mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie ermittelt

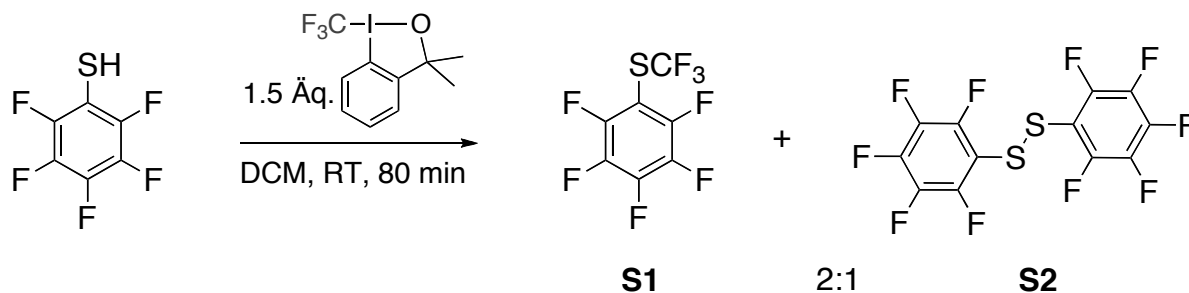


Abbildung 9: Trifluormethylierung von Pentafluorothiol

Ähnliche Produkt/Disulfid-Verhältnisse erhielt auch *Umamoto* unter Verwendung der unreaktiveren *S*-(Trifluormethyl)dibenzothiophenium-Triflate [14a]. Der Vorteil des hypervalenten CF_3 -Reagenzes gegenüber *S*-(Trifluormethyl)dibenzothiophenium-Salzen ist die bereits enthaltene Base, die durch den CF_3 -Transfer freigesetzt wird und das Thiol deprotonieren kann. Gegenüber anderen Methoden, können daher z.B. kommerziell erhältliche Thiole ohne weitere Vorbehandlung als Startmaterial verwendet werden. Eine effiziente Synthesemethode erforderte jedoch die Vermeidung bzw. Reduktion der Disulfidbildung. Da die beiden (per)fluorierten Produkte **S1** und **S2** (Abbildung 9) mit herkömmlichem Silikagel nicht getrennt werden konnten und zudem äußerst flüchtig waren, wurden zu weiteren Untersuchungen anfänglich andere aromatische, später auch aliphatische Thiole verwendet.

Nach Ablauf der eigentlichen Reaktion befanden sich sowohl überschüssiges CF_3 -Reagenz als auch Disulfid im Reaktionsgemisch. Da keine weitere Reaktion beobachtet wurde, konnte davon ausgegangen werden, dass Disulfide mit dem CF_3 -Reagenz nicht trifluormethyliert werden können. P. Eisenberger bestätigte später, dass selbst bei höheren Temperaturen keine Trifluormethylierung von Disulfiden, sondern lediglich eine Zersetzung des CF_3 -Reagenzes stattfand, wodurch ein radikalischer Mechanismus, wie unter 3.2.2 beschrieben, unwahrscheinlich erscheint (Abbildung 10) [15].

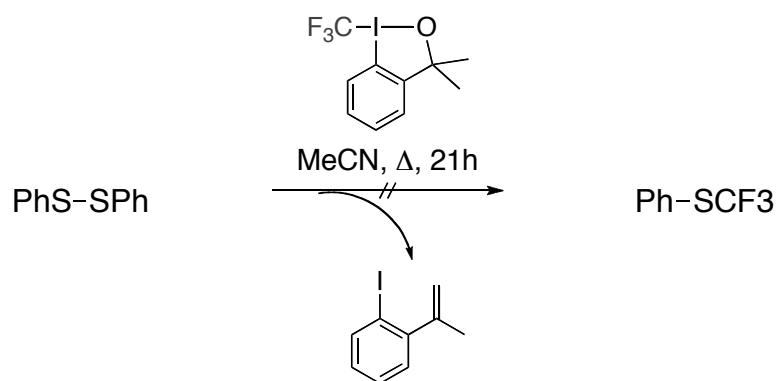
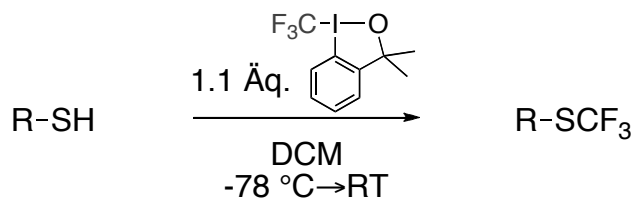


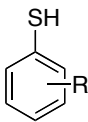
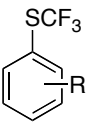
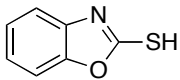
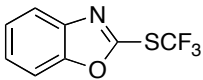
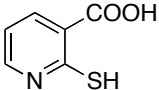
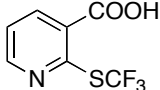
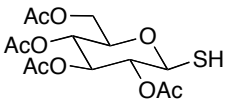
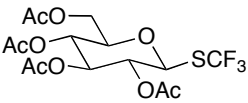
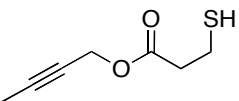
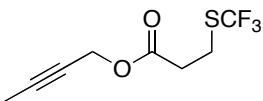
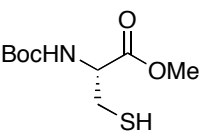
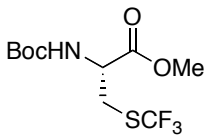
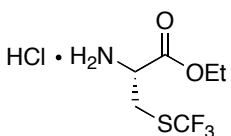
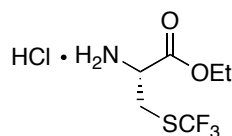
Abbildung 10: Trifluormethylierungsversuch von Disulfiden

3.3.1 Funktionalisierte Thiole

Die Trifluormethylierung von Thiolen verlief augenscheinlich exotherm, daher war es naheliegend die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchzuführen. Es zeigte sich, dass bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ die Disulfidbildung deutlich reduziert bzw. vollständig unterdrückt werden konnte. Bei aktivierten aromatischen Thiolen wurde die anfänglich eingesetzte Menge an CF_3 -Reagenz **1** von 1.5 auf 1.1 Äquivalente reduziert, um eine mögliche aromatische Substitution zu vermeiden. Da keine Ausbeuteverluste beobachtet werden konnten, wurden die späteren Reaktionen standardmäßig wie folgt durchgeführt: eine Lösung von 1.1 Äquivalenten von **1** in DCM wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung des entsprechenden Thiols getropft und das Reaktionsgemisch dann langsam auf RT aufgewärmt. Die anschließende Reinigung erfolgte säulenchromatographisch bzw. in einigen Fällen war auch eine einfache Filtration ausreichend. Unter diesen Bedingungen konnte eine Reihe von aromatischen, aber auch aliphatischen Thiolen, mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen, in guten bis sehr guten Ausbeuten S-trifluormethyliert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Elektrophile Trifluormethylierung von einfachen Thiolen



Edukt	Produkt	Ausbeute
	S3 ^[a] R= <i>p</i> -NHAc	80
	S4 ^[a] R= <i>m</i> -NH ₂	72
		S5 ^[a] R= <i>o</i> -NH ₂
	S6 ^[a] R= <i>p</i> -NO ₂	88
	S7 ^[a] R= <i>m</i> -Br	82
	S8 ^[a] R= <i>o</i> -CH ₂ OH	67
	S9 ^[a] R= <i>o</i> -OH	91 ^[c]
		S10 ^[a]
		S11 ^[b]
		S12 ^[a]
		S13 ^[a]
		S14 ^[a]
		S15 ^[b]

^[a]Reaktion wurde in DCM durchgeführt; ^[b]Reaktion wurde in MeOH durchgeführt;

^[c]mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Die Reihe der aliphatischen Thiole wurde von P. Eisenberger noch durch die Trifluormethylthioether **S13-S15** (Tabelle 1) erweitert. Die Beispiele in Tabelle 1 zeigen, dass mit Hilfe des hypervalenten Reagenzes eine sehr milde und selektive Methode zur Trifluormethylierung von Thiolen entwickelt wurde. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde keine Beeinträchtigung durch andere funktionelle Gruppen, wie Amide, Amine, Nitrogruppen, Alkohole, Ester, Carbonsäuren, Thioacetale oder auch Alkine beobachtet. Viele dieser funktionellen Gruppen wären mit den oben erwähnten alternativen Synthesemethoden nicht kompatibel. Insbesondere gegen die am häufigsten verwendeten radikalischen Methoden, die z.B. auch zur Synthese von *S*-Trifluormethylcystein verwendet werden [16], sind nur wenige Schutzgruppen resistent. Unsere Methode, basierend auf λ^3 -I-CF₃ Reagenzien, erlaubte sogar die Verwendung von relativ labilen Boc-Schutzgruppen (**S14**).

Neben modifizierten Aminosäuren sind auch fluoriierte Kohlenhydrate wichtige Zielmoleküle in der Medizinal- und Biochemie [17]. Doch für Trifluormethylthiozucker gibt es nur wenige Beispiele. Langlois gelang es, ausgehend von Thiocyanaten, sowohl CF₃S-Monosaccharide als auch β -Cyclodextrine, bestehend aus den entsprechend modifizierten Glucosemolekülen, zu synthetisieren (Abbildung 11) [11a,b].

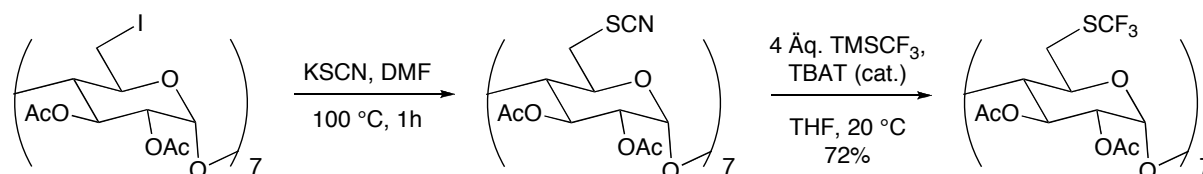


Abbildung 11: Synthese von CF₃S- β -Cyclodextrine

Insbesondere Trifluormethylthioglykoside (**S12**) können interessante Intermediate für die Zuckerchemie sein. Mit dem SCF₃-Fragment als Abgangsgruppe sollten diese Glykoside relativ leicht eine glykosidische Bindungsknüpfung eingehen können.

3.3.2 Lösungsmittel

Die Untersuchungen zu den Thiolen zeigten, dass die Reaktivität von Reagenz **1** unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel war. 2-Mercaptonikotinsäure und das *L*-Cysteinhydrochlorid waren beispielsweise in dem Standardlösungsmittel DCM nur schlecht löslich, daher wurden diese Synthesen in Methanol durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurden ebenfalls sehr gute Ausbeuten erzielt (Tabelle 1, **S11**, **S15**). Die schlechte Löslichkeit dieser Substrate in apolaren Lösungsmitteln, ermöglichte eine Reinigung lediglich durch Filtration und Waschen des Rückstandes mit EtOAc.

Allgemein zeigte sich, dass eine gute Löslichkeit der Substrate einen deutlich größeren Einfluss auf das Ergebnis hatte, als die Wahl des Lösungsmittels selbst. Ein weiterer entscheidender Faktor war die Kontrolle der Reaktionstemperatur. Um die Disulfidbildung zu unterdrücken, musste die Reaktion bei tiefen Temperaturen (-78 °C) durchgeführt werden, daher war Wasser beispielsweise als Lösungsmittel ungeeignet. Spuren oder auch Anteile von Wasser im verwendeten Lösungsmittel hatten allerdings keinen Einfluss auf die Reaktivität.

3.3.3 Trifluormethylierung mittels CF₃-Reagenz **2**

Unter analogen Bedingungen wurde mit Hilfe von Säure-CF₃-Reagenz **2** als Hauptprodukt das Disulfid des entsprechenden Thiols erhalten. Das frei werdende Carboxylat vermag anscheinend, im Gegensatz zu dem Alkoxid, das bei Reagenz **1** entsteht, den Thioalkohol nicht, oder zu langsam zu deprotonieren. Die Oxidation des Thiols zum Disulfid durch I(III) ist hier die vorrangige Reaktion.

Unter Verwendung von Natriumthiolaten, analog zu den Trifluormethylierungsreaktionen von *Umamoto* [14], wurden auch mit dem Säure-CF₃-Reagenz **2** die gewünschten Trifluormethylthioether erhalten. Im Fall von Hexadecanthiol wurde mit Reagenz **1** eine Ausbeute von 51% erhalten

[15]; durch Deprotonierung mit NaH und anschließender Trifluormethylierung mittels Reagenz **2**, konnte die Ausbeute an gewünschtem Produkt **S16** auf 81% gesteigert werden (Abbildung 12).

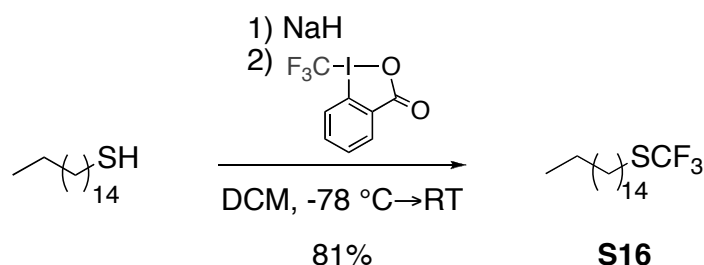


Abbildung 12: Trifluormethylierung von Hexadecanethiol mit Hilfe von CF₃-Reagenz **2**

Die Trifluormethylierung von Natrium-2-hydroxythiophenolat lieferte zwar unter diesen Bedingungen nur eine Ausbeute von 69% an **S9** statt 91%, die bei der Trifluormethylierung des nicht deprotonierten Thiols mit Reagenz **1** erzielt wurden (Tabelle 1). Bei den 69% handelt es sich allerdings gegenüber den 91% um die isolierte Ausbeute. **S9** konnte säulenchromatographisch nicht von dem Iodoalkohol **26** getrennt werden. Das Carboxylat **34**, das Abbauprodukt von Säure-CF₃-Reagenz **2**, konnte dagegen leicht von dem gewünschten Produkt **S9** abgetrennt werden (Abbildung 13).

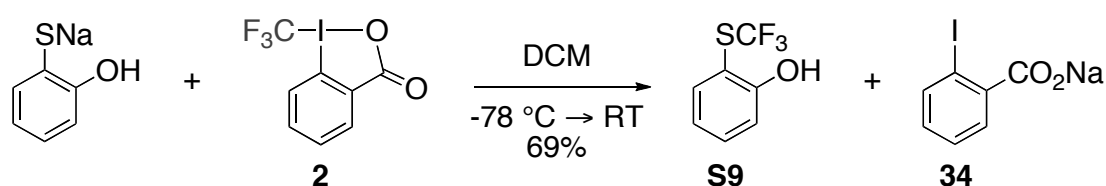


Abbildung 13: Synthese von **S9** mit Hilfe von CF₃-Reagenz **2**

3.4 Trifluormethylierung von Cysteinseitenketten

Es wurde bereits gezeigt, dass Cysteinderivate mit Hilfe des CF₃-Reagenzes **1** in sehr guten Ausbeuten trifluormethyliert werden können. Die hohe Selektivität dieser Methode ermutigte uns zusätzlich, die

Trifluormethylierung von Oligopeptiden mit Cysteinseitenketten zu untersuchen. Die Untersuchungen zu entsprechenden Peptiden erfolgten in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Seebach.

3.4.1 α -Dipeptide

Die Cysteineinheiten bilden häufig intramolekulare Disulfidbrücken aus. Wie bereits erwähnt, reagierten Disulfide allerdings unter diesen Bedingungen nicht mit dem CF_3 -Reagenz **1**. Da sich diese Methode jedoch als sehr robust erwies, wurde untersucht, in wie weit die Disulfidbrücke *in situ* reduziert und anschließend trifluormethyliert werden konnte.

Hierzu wurden die Disulfide $[\text{Boc-(R)-Cys-(S)-Ala-OMe}]_2$ **S17**, $[\text{Boc-(S)-Phe-(R)-Cys-OMe}]_2$ **S18** und $[\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N-(S)-Phe-(R)-Cys-OMe}]_2$ **S19** verwendet (Abbildung 14)⁴.

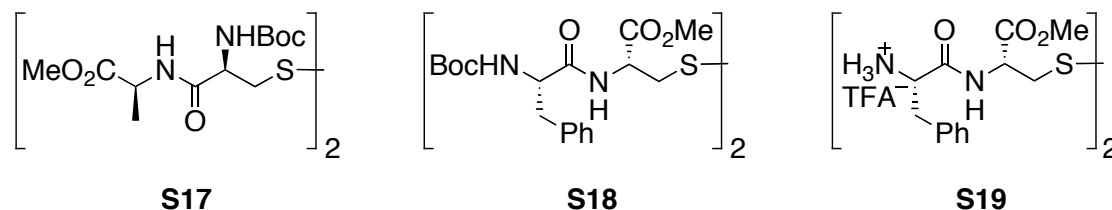


Abbildung 14: Disulfide der α -Peptide

In Verbindung mit Peptiden wird häufig DTT (1,4-Dithiothreitol) als Reduktionsmittel verwendet (Abbildung 15) [18]. DTT erlaubt allerdings keine *in situ* Reduktion, da es im Überschuss eingesetzt wird und das überschüssige Dithiol würde in Konkurrenz mit dem eigentlich zu trifluormethylierenden Thiol treten.

⁴ wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Seebach zur Verfügung gestellt

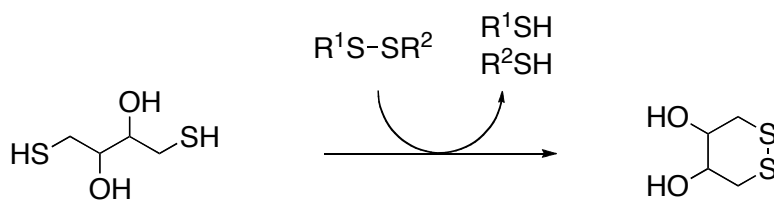
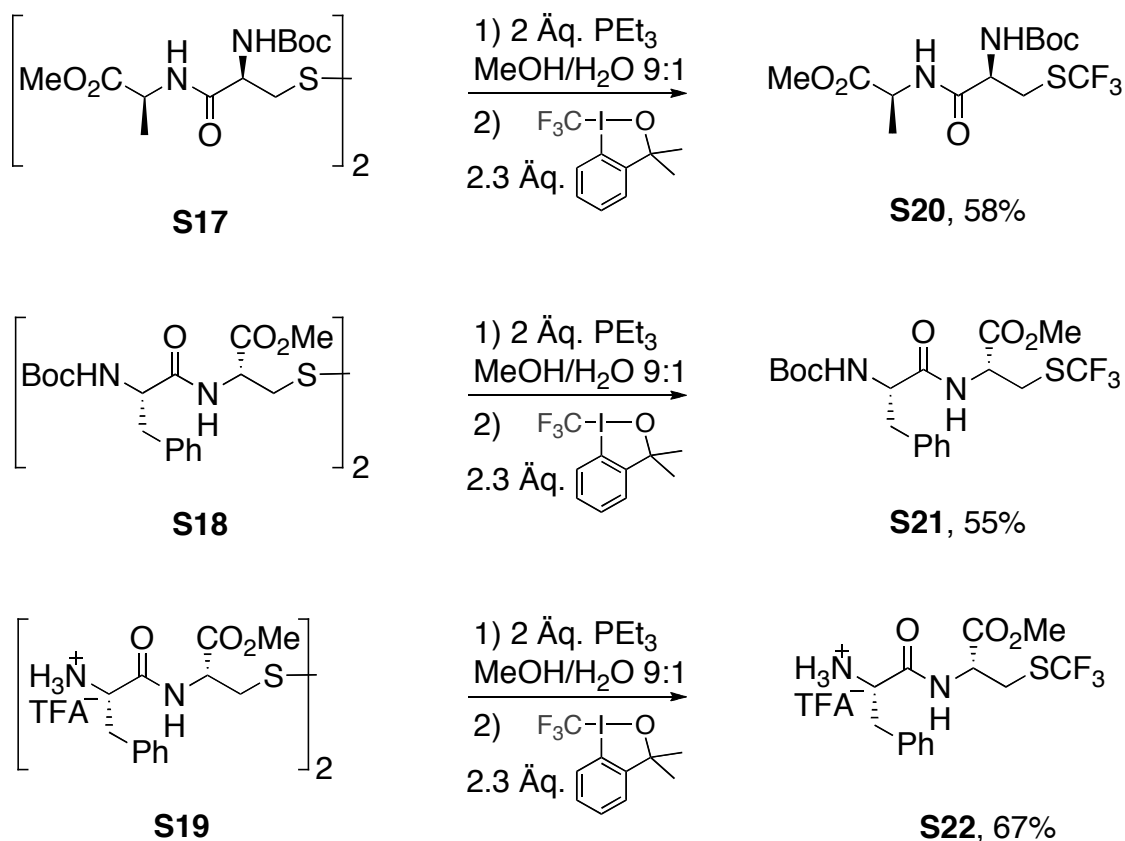


Abbildung 15: Reduktion von Disulfiden mit DTT

Als geeigneter für eine *in situ* Reduktion, erwiesen sich dagegen tertiäre Phosphine, denn das gebildete Phosphinoxid hatte keinen Einfluss auf den CF_3 -Transfer. Die Cystinderivate wurden zur Reduktion der Disulfidbrücke erst in entgastem, wässrigem Methanol bei Raumtemperatur mit zwei Äquivalenten Et_3P behandelt und anschließend bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit CF_3 -Reagenz **1** versetzt (Abbildung 16).

Abbildung 16: Trifluormethylierung der Disulfide **S17-S19**

Die *N*-Boc geschützten Peptide **S20** und **S21** konnten säulenchromatographisch gereinigt und in 58% bzw. 55% Ausbeute isoliert werden. **S22** wurde mittels präparativer reverse-phase HPLC gereinigt und lieferte das TFA-Salz von **S22**. Die Ausbeute des Rohproduktes wurde ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt und betrug 67% (Abbildung 16).

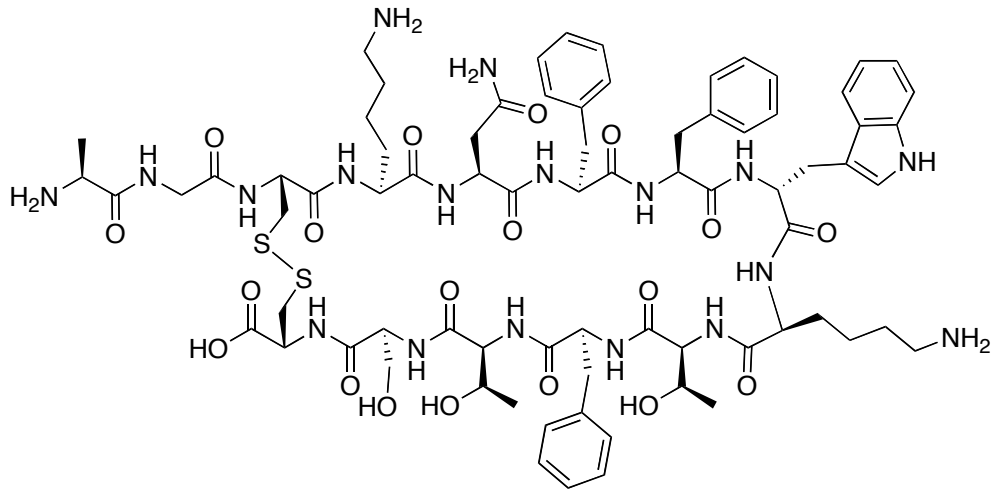
3.4.2 Sandostatin®

Neben den α -Dipeptiden waren vor allem Oligopeptide von Interesse. Explizit sollte die Trifluormethylierung von Sandostatin® (Octreotid-diacetat), ein Medikament von Novartis Pharma AG, genauer untersucht werden. Die Arbeitsgruppe von Prof. Seebach hatte bereits einige Erfahrungen bezüglich der Modifikation und den pharmakologischen Eigenschaften des Octreotids gesammelt [19]. Es wurde angenommen, dass durch die Trifluormethylierung dieses cyclischen Disulfids, die Struktur verändert und zudem eine hydrophobe Tasche innerhalb dieses Peptides geschaffen werden könnte. Die Erhöhung der Lipophilie könnte auch zu einer verbesserten Membrangängigkeit führen und damit den Transport dieses Wirkstoffs erleichtern [20].

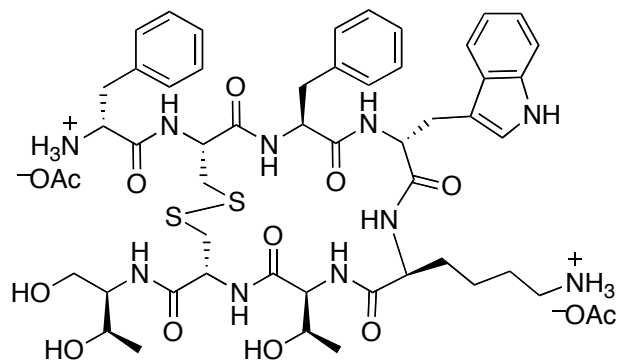
3.4.2.1 Allgemein

Sandostatin (**S23**) (Abbildung 17) ist ein synthetisches Octapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden Hormons Somatostatin (Abbildung 17), das die Ausschüttung des Wachstumshormons Somatotropin inhibiert. Octreotid zeigt qualitativ gleichartige pharmakologische Wirkungen, allerdings besitzt es eine höhere Aktivität und Bioverfügbarkeit. Es hemmt die pathologisch erhöhte Sekretion von Peptidhormonen des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems, wie Insulin und Glukagon sowie Wachstumshormonen und wird zur

Behandlung von Akromegalie und bestimmten Magen-Darm-Tumoren eingesetzt [21].



Somatostatin



Sandostatin® (**S23**)

Abbildung 17: Somatostatin und Sandostatin

Bei Sandostatin® (**S23**) handelt es sich, ebenso wie bei dem Tetradecapeptid Somatostatin, um ein Cyclopeptid, das eine Cys²-Cys⁷-Disulfidbrücke⁵ enthält. Das synthetische Octapeptid verfügt allerdings über zwei D-Aminosäuren, die gegenüber dem Abbau durch Peptidasen stabilisierend wirken und somit die Wirkungsdauer erhöhen. Die biologisch aktive Konformation von Sandostatin® ist eine β -Schleife, die sich über

⁵ Die Zahlen beziehen sich auf die Lage der Seitenketten im natürlichen Somatostatin

die beiden relevanten Aminosäuren Tryptophan und Lysin erstreckt. Es wird angenommen, dass die Tetrapeptid-Sequenz Phe⁷-D-Trp⁸-Lys⁹-Thr¹⁰ in der Schleife für die Bindung an einen Somatostatin-Rezeptor notwendig ist [22].

3.4.2.2 Trifluormethylierung

Bei diesem deutlich komplexeren Peptid, wurde auf eine *in situ* Reduktion der Disulfidbrücke verzichtet. Das cyclische Disulfid Octreotiddiacetat (Sandostatin®)¹ wurde stattdessen mit DTT zu dem entsprechenden Dithiol **S24** (Abbildung 18) reduziert und mittels präparativer RP-HPLC gereinigt und als TFA-Salz isoliert. Die intramolekulare Reoxidation verlief ausreichend langsam und schien die Trifluormethylierung nicht zu beeinträchtigen.

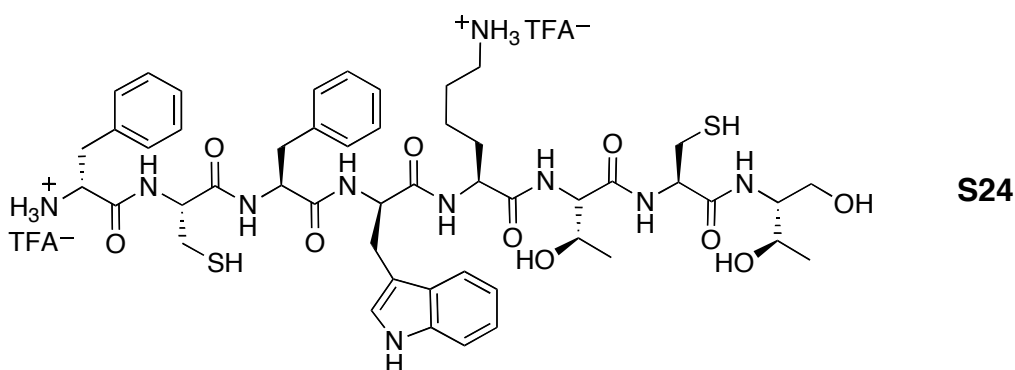


Abbildung 18: Offenkettiges Dithiolderivat **S24** als TFA-Salz

Die Trifluormethylierung des Dithiols **S24** lieferte insgesamt drei verschiedene Produkte: ein Octreotidderivat **S25** mit Disulfidbrücke und einer CF₃-Gruppe in 2-Position der Tryptophaneinheit und zwei offenkettige Peptidderivate. Eines davon enthielt zwei SCF₃-Einheiten (**S26**); das andere wurde sowohl an beiden Thiolfunktionen als auch am Indolring der Tryptophanseitenkette trifluormethyliert (**S27**) (Abbildung 19). Alle drei Produkte wurden mittels präparativer RP-HPLC in Form ihrer TFA-Salze isoliert.

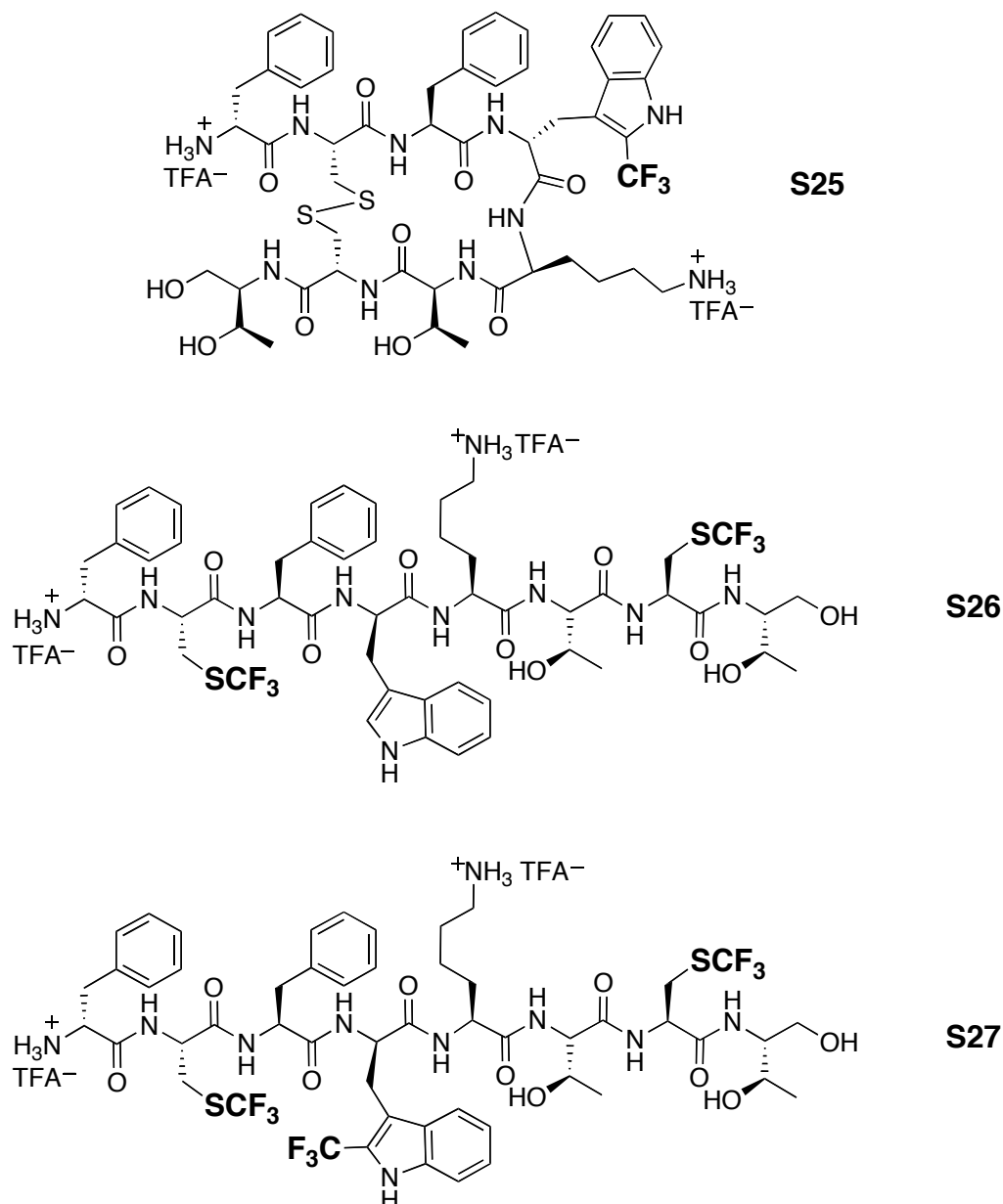


Abbildung 19: Mono-, di- und tri(trifluormethylierte) Produkte

S25, **S26** und **S27** in Form ihrer TFA-Salze

Unter analogen Bedingungen (2.9 Äq. CF₃-Reagenz **1** in entgastem MeOH) wurden die drei Produkte **S25**, **S26** und **S27** im Verhältnis 1:6:6 in einer Gesamtausbeute von 34% (nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC) erhalten. Bei dem Versuch, das unreduzierte Octreotid **S23** zu trifluormethylieren, um ausschließlich Produkt **S25** zu erhalten, konnte weder mit CF₃-Reagenz **1** noch **2** ein Umsatz beobachtet werden. Ausgehend von dem Dithiolderivat **S24** erfolgte dagegen mit Säure-CF₃-

Reagenz **2** ein CF₃-Transfer auf den Indolring, jedoch konnte keine S-Trifluormethylierung beobachtet werden. In Analogie zu den Versuchen von Abschnitt 3.3.3 (Seite 72), wurde **S24** mit CF₃-Reagenz **2** hauptsächlich zum Disulfid oxidiert. Daher wurde bei dieser Reaktion Produkt **S25** und das ursprüngliche Octreotid, im Verhältnis 1:3 mit einer Gesamtausbeute von 50% gebildet. Mit Hilfe einer Base konnte aber auch hier die Disulfidbildung verringert werden. Unter Verwendung von vier Äquivalenten DBU, konnte im ¹⁹F-NMR nur S-Trifluormethylierungsprodukt **S26** beobachtet werden. Durch die Base wurden, wie bereits beschrieben, die Thiofunktionen aktiviert, aber auch gleichzeitig der Angriff auf den Indolring zurückgedrängt. Die offensichtliche pH-Abhängigkeit des Indolangriffs wurde später genauer untersucht.

3.4.2.3 NMR-Analyse von S27

Die Struktur und die genaue Lokalisierung der CF₃-Gruppen in Derivat **S27** konnte durch eine vollständige Charakterisierung, anhand von 2D-NMR-Experimenten bestätigt werden. In Abbildung 20 ist ein Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums dargestellt und zeigt die Protonensignale des Peptid-Rückgrates. Die ¹H-NMR-Signale konnten mit Hilfe eines TOCSY⁶-Experiments den einzelnen Aminosäureeinheiten zugeordnet werden. Die Unterscheidung der beiden Cysteinseitenketten erfolgte anhand der detektierten Kreuzsignale der Carbonyl-Kohlenstoffe zu den C_α-H-Atomen der Nachbarseitenketten im Long-Range-C-H-Korrelationspektrum.

⁶ Total Correlation Spectroscopy

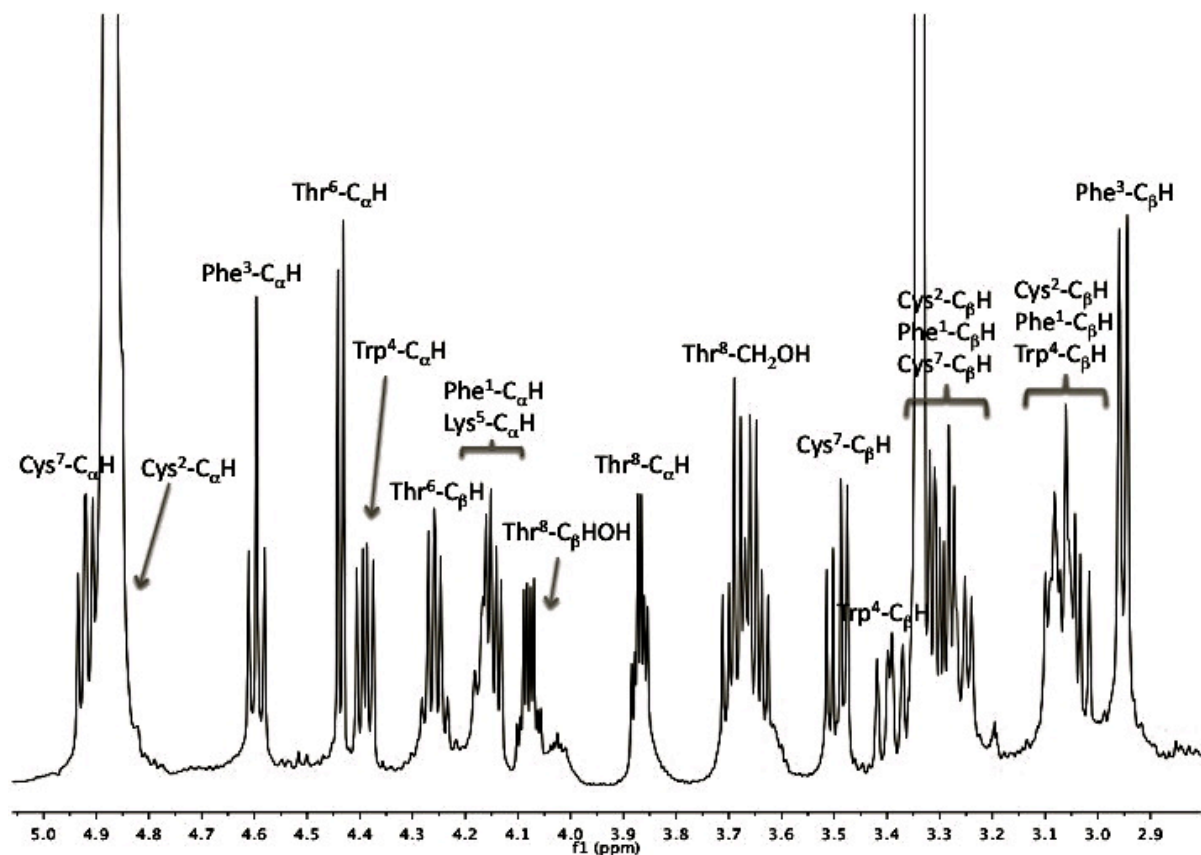


Abbildung 20: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von **S27**
mit Zuordnung der α - und β -Protonen

Die beiden SCF_3 -Gruppen konnten mit Hilfe eines ^1H - ^{19}F -ROESY⁷-Experiments, den entsprechenden Cysteinseitenketten zugeordnet werden. Das ^{19}F -Signal des CF_3 -Fragments am Cys²-Rest ist, gegenüber dem Signal der Cys⁷- CF_3 -Gruppe, minimal zu höheren Frequenzen verschoben (-42.90 und -42.96 ppm). Die Verschiebungen und die entsprechenden Kopplungskonstanten der Signale des ^{19}F - ^{13}C -HMBC⁸-Spektrums für die Indoleinheit, korrespondieren mit den Literaturdaten für 2-(Trifluormethyl)indol-Derivate [23].

Der Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums deutet bereits darauf hin, dass hier verschiedene Konformationen auftreten.

⁷ Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy

⁸ Heteronuclear Multiple-Bond Correlation

3.4.2.4 Affinität zu Somatostatin-Rezeptoren

Die drei Octreotidderivate **S25-S27** wurden von *Novartis Pharma AG*, bezüglich ihrer Affinität zu den fünf menschlichen Somatostatin-Rezeptoren $hsst_{1-5}$ untersucht [22,24]. Alle drei Verbindungen zeigen eine klare Affinität zu allen fünf Rezeptoren. **S25** weist mit der höchsten Affinität zu $hsst_2$ und einer geringeren Affinität zu $hsst_3$ und $hsst_5$ ein ähnliches Bindungsprofil auf wie Octreotid. Allerdings ist die Affinität insgesamt niedriger und die zur Verdrängung notwendigen Konzentrationen liegen im submikromolaren Bereich statt im nanomolaren Bereich wie bei Octreotid [22a]. **S25** besitzt von allen drei Derivaten die höchste Affinität zu den Rezeptoren, doch die Affinitäten der beiden offenkettigen Derivate sind überraschenderweise relativ ähnlich.

Wie bereits erwähnt, wird angenommen, dass die β -Schleife mit den D-Trp-Lys-Einheiten entscheidend für die Rezeptorbindung ist. Da die Spaltung der Disulfidbrücke die Bindung zu den Rezeptoren offensichtlich nicht verhindert, müssen die beiden Derivate **S26** und **S27** entweder, nach wie vor, in einer Schleifen-Struktur vorliegen oder zumindest diese Struktur nach der Bindung einnehmen können.

Detailliertere Analysen zur Sekundärstruktur der einzelnen Derivate und ihrer Affinität zu den entsprechenden Rezeptoren werden bei *Novartis AG* durchgeführt und deshalb an dieser Stelle nicht weiter diskutiert.

3.5 Trifluormethylierung von Aromaten

Die Versuchsreihe zur Trifluormethylierung von Octreotid zeigte, dass bei dem Cyclopeptid der Indolring nicht von einer CF_3 -Gruppe angegriffen wurde. Erst bei dem offenkettigen Derivat erfolgte ein entsprechender Angriff. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass durch Zugabe von Base die aromatische Substitution zugunsten der S-Trifluormethylierung

unterdrückt wurde. Daher sollte die pH-Abhängigkeit dieser Substitutionsreaktion genauer untersucht werden.

3.5.1 N-Heteroaromaten

Für die entsprechende Untersuchung wurde Ac-Trp-OEt (**S28**) in MeOH mit CF₃-Reagenz **1** versetzt. Selbst nach mehreren Tagen konnte kein Umsatz beobachtet werden. Bei den Octreotid-Versuchen wurde jeweils das TFA-Salz des Peptids eingesetzt, daher bestand die Vermutung, dass Säure einen aktivierenden Effekt auf die Reaktion haben könnte. Eine Wiederholung dieses Versuches mit Zugabe von TFA (10 mol%), bestätigte die Vermutung. Die Reaktion lief jedoch, selbst mit Säurezugabe sehr langsam ab. Nach zwei Tagen bei Raumtemperatur konnten 44% Produkt **S29** sowie 25% Edukt **S28** isoliert werden; CF₃-Reagenz konnte keines mehr beobachtet werden (Abbildung 21).

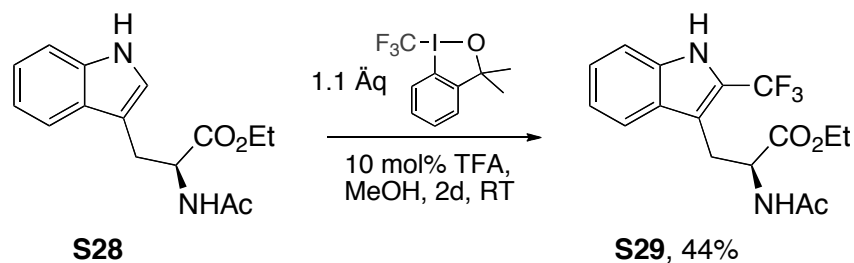


Abbildung 21: Trifluormethylierung von Ac-Trp-OEt

Indol war zwar reaktiver als Phenol bzw. Anilin, die beide erst bei 80 °C und selbst dann nur sehr langsam mit CF₃-Reagenz **1** reagierten, jedoch konnte ohne Säurezugabe ebenfalls keine Produktbildung bei Raumtemperatur beobachtet werden. Durch die Zugabe von TFA, konnte die Umsetzung beschleunigt werden (15 h bei RT), doch war die Reaktion gegenüber dem Tryptophanderivat deutlich unselektiver. Das Hauptprodukt 2-Tfm-Indol **S30** konnte in einer Ausbeute von 31% isoliert werden (Abbildung 22). Elektrophile Substitutionen sollten hauptsächlich

in C-3-Position des Indols stattfinden, doch die C-2- bzw. C-3-Substitutionsprodukte wurden etwa im Verhältnis 2:1 gebildet. Ähnliche Ergebnisse lieferten bereits radikalische Trifluormethylierungen von Indol [25].

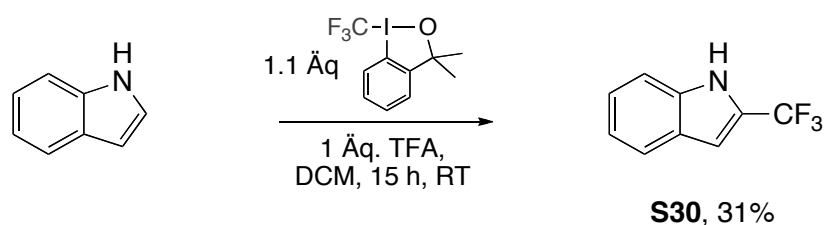


Abbildung 22: Trifluormethylierung von Indol

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf die Trifluormethylierung von Octreotid führte allerdings zu keiner Verbesserung. Selbst nach Zugabe eines Äquivalents TFA, konnte kein CF_3 -Transfer beobachtet werden. Möglicherweise ist die entsprechende Indolposition im cyclischen Derivat sterisch schwer zugänglich.

Die noch elektronenreicheren Pyrrole konnten auch ohne Säurezugabe bereits bei RT trifluormethyliert werden. NMR-Experimente zeigten, dass ungeschütztes Pyrrol nach wenigen Stunden nahezu quantitativ zu dem entsprechenden 2- CF_3 -Pyrrol reagierte. *Umemoto* erzielte bei der elektrophilen Trifluormethylierung von Pyrrol ebenfalls eine Ausbeute von 90% [14]. Aufgrund von Isolierungsproblemen wurde anstelle des unsubstituierten Pyrrols, 1-Phenylpyrrol verwendet.

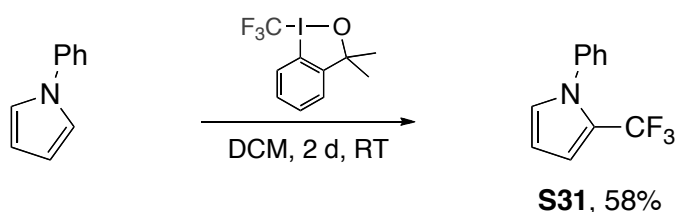


Abbildung 23: Trifluormethylierung von 1-Phenylpyrrol

Das entsprechende Produkt **S31** war zwar weniger flüchtig und konnte deshalb in einer Ausbeute von 58% isoliert werden, jedoch lief die Trifluormethylierung bei diesem *N*-substituierten Substrat mit einer Reaktionszeit von zwei Tagen deutlich langsamer ab (Abbildung 23). Die Zugabe von Säure hatte hier keinen nennenswerten Effekt.

3.5.2 Homoaromaten

Die Säurezugabe hatte auch auf die Trifluormethylierung von Phenol und Anilin keine nennenswerte Auswirkung. Bei diesen Substraten wurde mit CF₃-Reagenz **1** bei 80 °C eine Mischung von verschiedenen Substitutionsprodukten (hauptsächlich Monosubstitution in *ortho*- und *para*-Position) erhalten, die säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten. Diese Resultate stimmen ebenfalls in etwa mit den Ergebnissen von *Umemoto* überein.

Selektiver verlief hingegen die Trifluormethylierung von 2-Naphthylamin. Das im Vergleich zu Phenol und Anilin elektronenreichere Substrat, benötigte nur eine Temperatur von 40 °C und lieferte **S32** als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 58%.

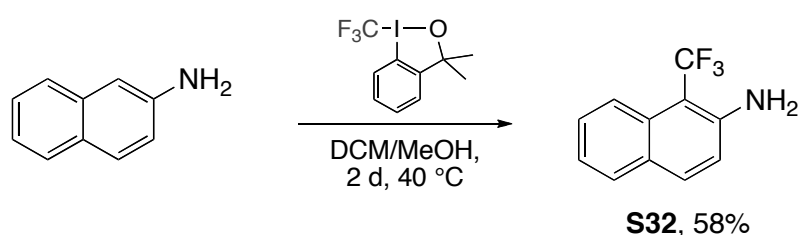


Abbildung 24: Trifluormethylierung von 2-Naphthylamin

Die Trifluormethylierung von elektronenreichem 1,3,5-Trimethoxybenzen mit CF₃-Reagenz **1** lieferte bei 80 °C in Acetonitril, ohne weitere Zusätze, lediglich 14% von **S33** (Abbildung 25). Eine Ausbeute von 14% war jedoch ein guter Ausgangspunkt zur Untersuchung von entsprechenden Aktivierungsmöglichkeiten. Ein entscheidender Vorteil dieses

Aromaten war dessen Symmetrie, die nur zu einem trifluormethylierten Produkt führte und somit die Isolierung erleichterte.

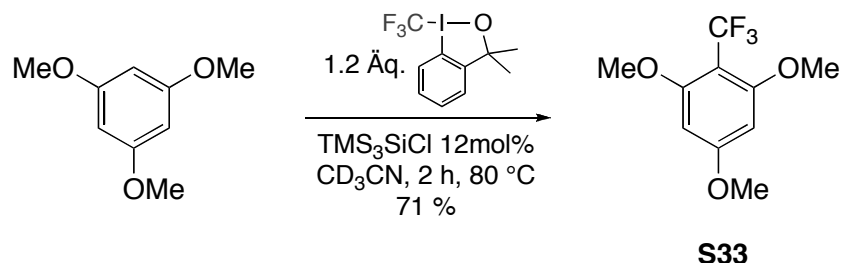


Abbildung 25: Trifluormethylierung von 1,3,5-Trimethoxybenzen

Im Rahmen dieser Untersuchungen zeigte sich, dass Tris(trimethylsilyl)silan (TTMSS) und auch CuCl einen aktivierenden Effekt auf diese Reaktion ausübten. Mit diesen Zusätzen (10-20 mol%) konnte die Ausbeute von 14% auf über 70% gesteigert werden. TTMSS wird vor allem in der Radikalchemie verwendet. Die Si-H-Bindung ist der Sn-H-Bindung bezüglich ihrer Dissoziationsenergie sehr ähnlich, daher wird TTMSS häufig als Ersatz für toxische Zinn-Reagenzien benutzt [26]. Sowohl TTMSS als auch CuCl würden daher für einen radikalischen Mechanismus sprechen. Allerdings konnte TTMSS problemlos gegen das ionische Chlorotris(trimethylsilyl)silan ausgetauscht werden, das ebenfalls eine Ausbeute von 71% lieferte (Abbildung 25).

Diese Additive hatten aber keinen Einfluss auf die Trifluormethylierung von Sandostatin® (siehe Abschnitt 3.4.2.2, S. 79).

3.5.3 Mechanismusvorschlag

Der Mechanismus der Trifluormethylierung von 1,3,5-Trimethoxybenzen bzw. der Aktivierung durch die entsprechenden Additive ist bislang unklar, dennoch ist ein SET-Mechanismus sehr wahrscheinlich.

Mehr Anhaltspunkte bietet die Trifluormethylierung des Tryptophan-derivats. Da eine Säurezugabe die Reaktionen der übrigen aromatischen

Substrate nicht beeinflusste, muss diese Form der Aktivierung indolspezifisch sein.

Moriarty beobachtete mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ eine spezifische Abspaltung der Seitenkette von Tryptophan bzw. entsprechender Derivate (Abbildung 26). Er postulierte einen Ligandenaustausch am Iod durch den Indol-Stickstoff, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung unter gleichzeitiger Fragmentierung der Seitenkette. Dieser Mechanismus wurde durch experimentelle Befunde gestützt. Weder 1-Methyltryptophan (hier kann kein Ligandenaustausch erfolgen) noch α -*N*-Acetyltryptophan (das N-Atom ist mit seinem freien Elektronenpaar in die Amidbindung eingebunden) gingen diese Reaktion ein [27].

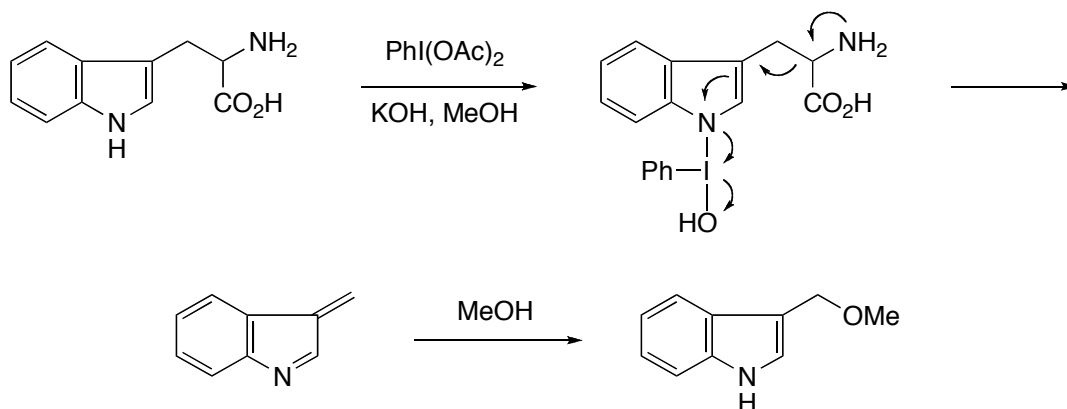


Abbildung 26: $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ induzierte Fragmentierung von Tryptophan

Ein ähnlicher Mechanismus ist auch für die Trifluormethylierung vorstellbar. Erst könnte ebenfalls ein Ligandenaustausch stattfinden. Unter neutralen Bedingungen entspräche das dem Beispiel von α -*N*-Acetyltryptophan, das keine Zersetzungsreaktion eingehen konnte. Es gibt einige Beispiele für stabile N-I(III)-Bindungen [28], allerdings ist diese Reaktion reversibel und die intramolekulare Rückreaktion sollte bevorzugt sein (**A**, Abbildung 27).

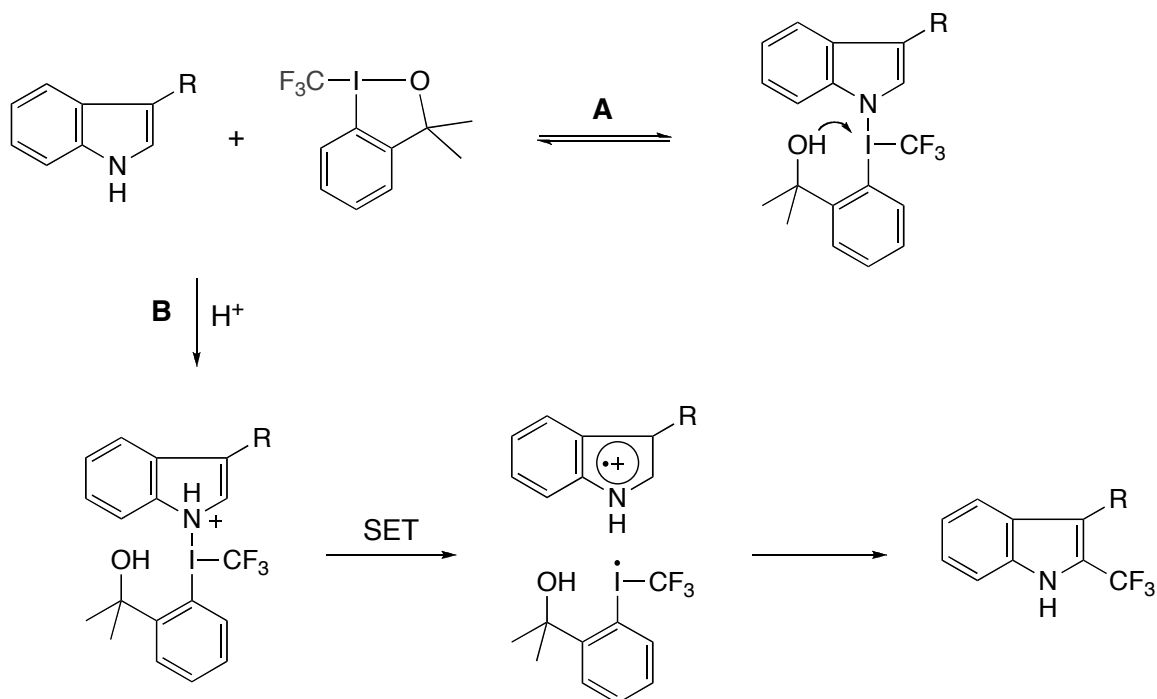


Abbildung 27: Mechanismusvorschlag zur Trifluormethylierung von Indolderivaten

Dagegen könnte die Deprotonierung unter stark sauren Bedingungen nur verlangsamt stattfinden. Wie von *Finet* postuliert [29], sollte das positiv geladene 10-I-3-Intermediat eine homolytische Bindungsspaltung eingehen, was auch das Verhältnis der C-2- und C-3-Substitutionsprodukte erklären würde (**B**, Abbildung 27).

3.6 CF₃ als Schutzgruppe für Thiole?

Mit Hilfe der λ^3 -I-CF₃ Reagenzien ist es möglich Thiole, unter sehr milden Bedingungen und in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen, selektiv zu trifluormethylieren bzw. als Trifluormethylthioether zu schützen. Die Verwendung der CF₃-Gruppe als Schutzgruppe für Thiole setzt aber, neben der Schützung, auch die Entschützung voraus. Daher folgten Untersuchungen zur Spaltung eines Trifluormethylthioethers.

In der Literatur sind einige Methoden zur C-F-Aktivierung beschrieben. Dabei handelt es sich aber meistens um Fluorarene [30]; die De-

fluorierung von aliphatischen Fluoriden ist eher selten [31] und die komplette Defluorierung einer CF_3 -Gruppe die Ausnahme [32].

Ozerov entwickelte eine Methode zur Hydrodefluorierung von $\text{C}(\text{sp}^3)$ -F-Bindungen, die auf der hohen Affinität von Silizium für Fluor basiert und durch Et_3Si^+ -Kationen katalysiert wurde. Diese wurden *in situ* aus Et_3SiH mit Hilfe von $\text{Ph}_3\text{C}^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ erzeugt. Et_3SiH diente auch als Hydrid-Quelle. Mit dieser Methode gelang es Ozerov auch CF_3 - in CH_3 -Gruppen zu überführen (Abbildung 28) [31].

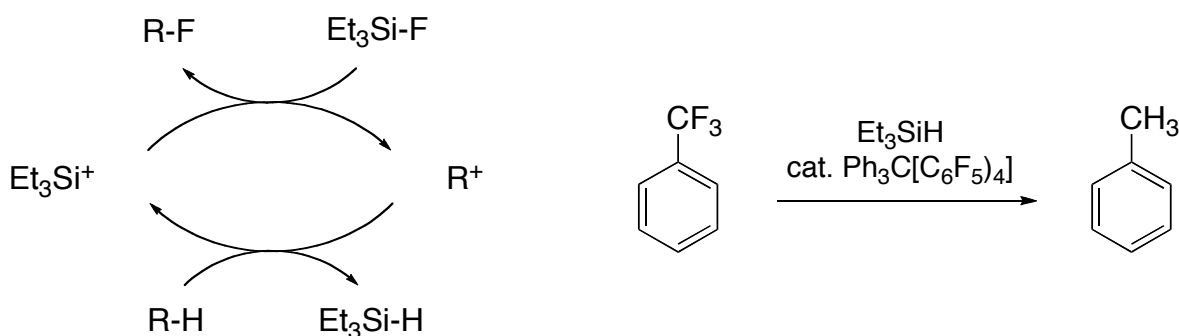


Abbildung 28: Hydrodefluorierung mit Silylkationen

Die Hydrodefluorierung von RSCF_3 würde allerdings nur zum Methylthioether führen, der anschließend noch gespalten werden müsste. Außerdem weist die C-F-Bindung die höchste Bindungsenergie unter den Einfachbindungen zu Kohlenstoff auf. Daher sollte die Spaltung der Schwefel-Kohlenstoff-Bindung deutlich einfacher erfolgen. Allerdings gibt es bei dem Thioether zwei S-C-Bindungen die gespalten werden können. Für aliphatische Trifluormethylthioether wäre die mildeste Methode, eine nukleophile Substitution der SCF_3 -Gruppe durch NaSH (Abbildung 29). Experimentell konnte aber kein Substitutionsprodukt beobachtet werden.

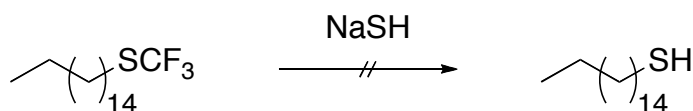


Abbildung 29: Substitutionsversuch mit NaSH

Alternativ können Thioether auch reaktiv gespalten werden. Bei der elektrochemischen Reduktion von (Trifluormethoxy)benzen in flüssigem Ammoniak, entstand aber hauptsächlich Benzen und nicht Phenol wie bei der Reduktion von Anisol (Abbildung 30) [33].

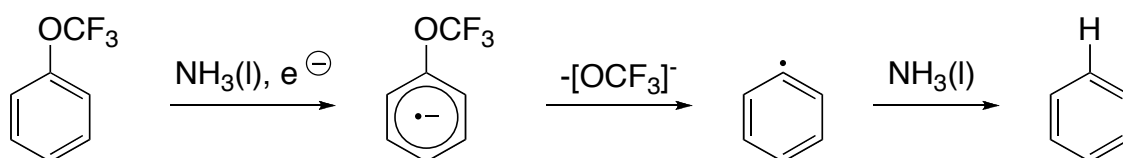


Abbildung 30: Elektrochemische Reduktion von (Trifluormethoxy)benzen

Im Fall von Trifluormethylthioethern lieferte die reduktive Spaltung unter *Birch*-Bedingungen allerdings das gewünschte Thiol als Hauptprodukt. Sowohl Thioether **S16** als auch **S3** konnten unter diesen Bedingungen in akzeptablen Ausbeuten zu den entsprechenden Thiolen reduziert werden. Bei der Reaktion von **S3** wurde zudem lediglich die SCF_3 -Gruppe, nicht aber die Amid-Funktion reduziert.

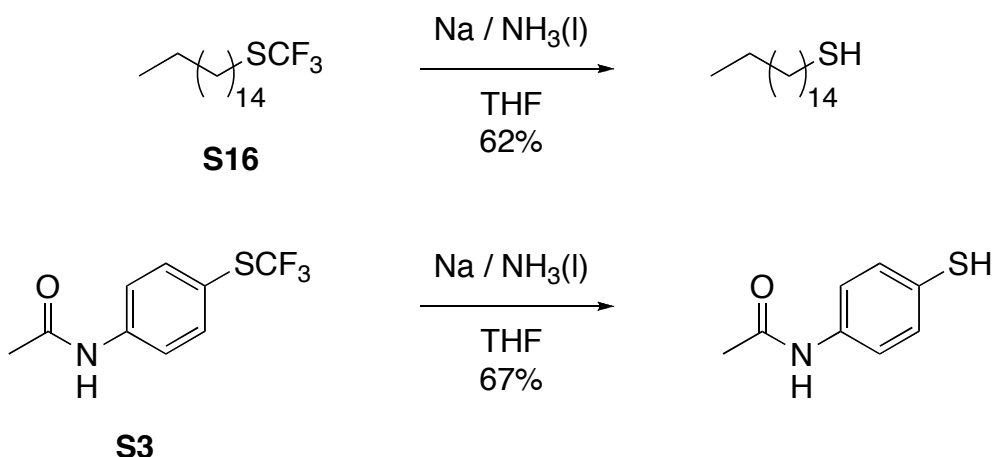


Abbildung 31: Birch-Reduktion von **S16** und **S3** zum entsprechenden Thiol

Die Entschützung mittels *Birch*-Reduktion gehört zwar nicht zu den mildesten Methoden, allerdings wurde gezeigt, dass die Trifluor-

methylierung von Thiolen prinzipiell als Schutzgruppentechnik verwendet werden kann.

Aus ökologischen Gesichtspunkten wird aber definitiv von der Verwendung lediglich als Schutzgruppe abgeraten. Sowohl CF_3Br , aus dem üblicherweise das *Ruppert-Prakash*-Reagenzes synthetisiert wird [34], als auch CF_3H bzw. HFCs und andere CFCs sind atmosphärische Schadstoffe [35].

3.7 Ausblick

Neben den modifizierten elektronischen Eigenschaften und der Steigerung der Lipophilie, erhalten CF_3 -Gruppen vor allem für die Strukturaufklärung von Peptiden bzw. Proteinen eine besondere Bedeutung. In der NMR-Spektroskopie spielt Fluor, vor allem wegen seiner hohen Empfindlichkeit (83 % derjenigen des Wasserstoffs), eine wichtige Rolle. Fluor hat zudem nur ein NMR-aktives Isotop und eine ähnliche Resonanzfrequenz wie Wasserstoff, was die Messung beider Kerne auf der gleichen Anlage ermöglicht. Die Trifluormethylierung von Cysteinseitenketten von Peptiden oder Proteinen und entsprechende NMR-Analysen dieser Substanzen können daher enorm zur Strukturaufklärung bzw. Identifikation beitragen. Da ^{19}F -NMR-Signale empfindlicher bzgl. Struktur- bzw. Milieuveränderungen sind als ^1H -NMR-Signale, können sie auch Hinweise zu Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen geben [36].

Entsprechende Untersuchungen zu den Sandostatin-Derivaten sind in Bearbeitung.

3.8 Literatur

- [1] a) K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry*, Blackwell Publishing, Oxford, **2006**; b) C. Hansch, A. Leo, R.W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165; c) W.A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1314.
- [2] a) V.A. Soloshonok, K. Mikami, T. Yamzaki, J.T. Welch, J.F. Honek, *Current Fluoroorganic Chemistry*, ACS, Washington, **2007**; b) H.S. Duetzel, J.F. Honek, *J. Protein Chem.* **1998**, *17*, 337.
- [3] C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, **1979**.
- [4] a) W. Krämer, U. Schirmer, *Modern Crop Protection Compounds*, Volume 3, Wiley-VCH, Weinheim, **2007** und dort zitierte Arbeiten; b) P. Maienfisch, R.G. Hall, *Chimia* **2004**, *58*, 93; c) W.C. Randall, P.S. Anderson, E.L. Cresson, C.A. Hunt, T.F. Lyon, K.E. Rittle, D.C. Remy, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1222.
- [5] a) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827 und dort zitierte Arbeiten; b) E. Bennoit, T. Buronfosse, M. P. Thierry, P. Delatour, J. Riviere, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 2337 c) P.T. Meinke, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 641.
- [6] a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555; b) G. Hamprecht, B. Würzer, M. Witschel, *Chimia* **2004**, *58*, 117.
- [7] W. Tyrra, D. Naumann, B. Hoge, Y. L. Yagupolskii *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101 und dort zitierte Arbeiten.
- [8] D.J. Adams, A. Goddard, J.H. Clark, D.J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **2000**, 987.
- [9] a) V.N. Boiko, G.M. Shchupak, L.M. Yagupolskii, *J. Org. Chem. USSR* **1977**, *13*, 972; b) V.I. Popov, V.N. Boiko, L.M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *21*, 365; c) V. Soloshonk, V. Kukhar, Y. Pustovit, V. Nazaretian, *Synlett* **1992**, 657.

- [10] a) C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Org. Chem* **1985**, *50*, 4047; b) C. Wakselman, M. Tordeux, J. Clavel, B.R. Langlois, *Chem. Commun.* **1991**, 993; c) B.R. Langlois, D. Montégre, N. Roidot, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 63.
- [11] a) M.-N. Bouchu, S. Large, M. Steng, B. Langlois, J.-P. Praly, *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 37; b) C.E. Granger, C.P. Félix, H. Parrot-Lopez, B.R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9257; c) S. Large-Radix, T. Billard, B.R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 147.
- [12] a) C. Pooput, M. Medebielle, W. R. Dolbier, Jr., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301; b) C. Pooput, W. R. Dolbier, Jr., M. Médebielle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564.
- [13] a) G. Blond, T. Billard, B.R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473; b) D. Inschauspe, J. Sortais, T. Billard, B.R. Langlois, *Synlett* **2003**, 233.
- [14] a) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **1993**, *115*, 2156; b) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757.
- [15] P. Eisenberger, *Dissertation ETH Nr. 17371*, ETH Zürich, **2007**.
- [16] a) B. Langlois, D. Montégre, N. Roidot, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 63; b) T. Billiard, N. Roques, B.R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3813; c) V. Soloshonok, V. Kukhar, Y. Pustovit, V. Nazaretian, *Synlett* **1992**, 657.
- [17] a) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1991**; b) R. Miethchen, M. Hein, H. Reinke, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 919; c) G. Foulard, T. Brigaud, C. Portella, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9107.
- [18] a) T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1999**; b) Y. Berger, H.

- Dehmlow, D. Blum-Kaelin, E.A. Kitas, B. Löffler, J.D. Aebi, L. Juillerat-Jeanneret, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 483.
- [19] a) J. Gardiner, D. Langenegger, D. Hoyer, A. K. Beck, R. I. Mathad, D. Seebach, *Chem. Biodiv.* **2008**, 5, im Druck; b) D. Seebach, E. Dubost, R. I. Mathad, B. Jaun, M. Limbach, M. Löweneck, O. Flögel, J. Gardiner, S. Capone, A. K. Beck, D. Monna, D. Langenegger, D. Hoyer, Manuskript in Bearbeitung.
- [20] G. Gerebtzoff, X. Li-Blatter, H. Fischer, A. Frenzel, A. Seelig, *ChemBioChem* **2004**, 5, 676.
- [21] a) <http://www.novartis-oncology.ch/> b) U. Fricke, U. Schwabe, *Arzneiverordnungs-Report 2006*, Springer, Berlin, **2007**, S. 70-72.
- [22] a) G. Weckbecker, I. Lewis, R. Albert, H. A. Schmid, D. Hoyer, C. Bruns, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 999; b) Y. C. Patel, *Front. Neuroendocrinol.* **1999**, 20, 157; c) R.-H. Mattern, S. B. Moore, T.-A. Tran, J. K. Rueter, M. Goodman, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9819; d) K. Gademann, M. Ernst, D. Hoyer, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1999**, 38, 1223.
- [23] T. Konno, J. Chaen, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8258.
- [24] S. Siehler, K. Seuwen, D. Hoyer, *Naunyn-Schneidberg's Arch. Pharmacol.* **1999**, 360, 488.
- [25] a) Y. Girard, J.G. Atkinson, P.C. Belanger, J. Fuentes, J. Rokach, C. S. Rooney, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3220; b) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 909.
- [26] J.-F. Brazeau, *Synlett* **2007**, 1972 und dort zitierte Arbeiten.
- [27] R.M. Moriarty, M. Sultana, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4559.

- [28] a) Y. Yamada, T. Yamamoto, T. Okawara, *Chem. Lett.* **1975**, 361; b) R. Abramovitch, T.D. Baily, T. Takaye, V. Uma, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 340.
- [29] a) A.J. Canty, T. Rodemann, J.H. Ryan, *Adv. Organomet. Chem.* **2007**, 55, 279; b) J.-P. Finet, *Ligand Coupling Reactions with Heteroatomic Compounds*, Pergamon Press, Oxford, UK, **1998**.
- [30] a) M. Reinhold, J.E. McGrady, R.N. Perutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5268; b) T. Braun, R.N. Perutz, *Chem. Commun.* **2002**, 2749; c) H. Torrens, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1957; d) M. Aizenberg, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8674.
- [31] a) E. Clot, C. Megret, B.M. Kraft, R.J. Lachicotte, W.D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5647; b) T. Braun, F. Wehmeier, K. Altenhöner, *Angew. Chem.* **2007**, 46, 5321.
- [32] V.J. Scott, R. Celenligil-Cetin, O.V. Ozerov, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2852.
- [33] C. Combellas, F. Kanoufi, A. Thiébault, *J. Electroanal. Chem.* **1997**, 432, 181.
- [34] a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757; b) I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.
- [35] a) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) B.D. Key, R.D. Howell, C.S. Criddle, *Environ. Sci. Technol.* **1997**, 31, 2445; c) S.H. Strauss, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 927; d) M.J. Molina, F.S. Rowland, *Nature* **1974**, 249, 810.
- [36] a) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, **2000**; b) J. Platzek, P. Mareski, U. Niedballa, B. Radüchel, H. Weinmann, B. Misselwitz, Schering AG, EP 1307446 B1, **2005**.

4 Phosphor-Nukleophile

4.1 Überblick

Dieses Kapitel befasst sich mit der Trifluormethylierung von Phosphinen, die über mindestens eine P-H Bindung verfügen. Aufgrund der hohen Affinität des CF₃-Reagenzes **1** zu Thiolen, lag es nahe, die im Periodensystem benachbarten Phosphor-Nukleophile als potentielle Reaktionspartner in Betracht zu ziehen. In Zusammenarbeit mit Patrick Eisenberger und Nicolas Armanino¹ [1] wurde die Trifluormethylierung dieser Substrate, unter Verwendung von λ^3 -I-CF₃ Verbindungen, näher untersucht. In der vorliegenden Abhandlung werden allerdings nur wenige illustrative Beispiele der eigentlichen Arbeit beschrieben. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde gefunden, dass primäre und sekundäre Phosphine in Analogie zu der Synthese von Trifluomethylthioethern leicht in die trifluormethylierten Verbindungen überführt werden können. Mit Hilfe des Säure-CF₃-Derivates **2** gelang zudem die zweifache Trifluormethylierung von primären Phosphinen.

4.2 (Trifluormethyl)phosphine

4.2.1 Allgemeine Eigenschaften

Phosphine gehören zu den wichtigsten Ligandenklassen in der homogenen Katalyse. Der Grund hierfür liegt in der relativ einfachen Handhabung dieser Verbindungen und der Möglichkeit, die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Liganden zu modifizieren. Das Angebot an elektronenreichen Phosphinen ist sehr groß. Deutlich eingeschränkter ist dagegen die Auswahl vor allem bei kleinen, elektronen-ziehenden Phosphin-Liganden

¹ Semester-Arbeit Herbstsemester 2007

[2]. (Trifluormethyl)phosphine verfügen über genau diese Eigenschaften. *Giering* und Mitarbeiter haben die stereoelektronischen Parameter einiger Phosphor(III)-Liganden mit Hilfe des QALE-Modells² analysiert und zusammengefasst. Ein Vergleich von PMe_3 , $\text{PMe}_2(\text{CF}_3)$, $\text{PMe}(\text{CF}_3)_2$ und $\text{P}(\text{CF}_3)_3$ zeigt, dass sowohl die σ -Donorfähigkeit, als auch die π -Acidität (bei PMe_3 nicht vorhanden, bei $\text{P}(\text{CF}_3)_3$ gegenüber $\text{PMe}_2(\text{CF}_3)$ verdreifacht!) mit jedem zusätzlichen CF_3 -Fragment deutlich zunimmt, während sich der Tolman's Winkel, ein Maß für den sterischen Anspruch des Liganden, nur geringfügig vergrößert. PF_3 und $\text{P}(\text{CF}_3)_3$ sind die stärksten π -Akzeptoren unter den Phosphor(III)-Verbindungen und entsprechen in ihren π -Akzeptor-Eigenschaften CO [3]. Diese Analysedaten verdeutlichen sehr eindrucksvoll den Einfluss von CF_3 -Gruppen auf Phosphin-Liganden und das damit verbundene Tuning-Potenzial. Sie können als praktikabler Ersatz für CO , NO oder PF_3 verwendet werden und bieten zudem die Möglichkeit, sowohl die elektronischen, als auch die sterischen Faktoren nach Bedarf zu modifizieren. Dennoch finden CF_3 -substituierte Phosphine relativ selten Anwendung.

4.2.2 Alternative Synthesemethoden

Der Mangel an Anwendungsbeispielen hat seinen Ursprung vor allem in den wenigen beschriebenen, labortauglichen Synthesewegen zu den entsprechenden Verbindungen. Eine direkte Übertragung eines CF_3 -Fragments erfolgte bislang entweder radikalisch mit Hilfe von CF_3I oder nukleophil mit TMSCF_3 . Die ersten Synthesen mit CF_3I wurden bereits in den 50er-60er Jahren von *Cullen, Beg* und *Clark* [4] bzw. *Hazeldine* und *West* [5] durchgeführt. Beispielsweise wurde $\text{Ph}_2\text{P}-\text{PPh}_2$ mit einem Überschuss an gasförmigem CF_3I auf $185\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Neben diesen Reaktionsbedingungen, war auch die schlechte Ausbeute an $\text{Ph}_2\text{P}-\text{CF}_3$ ein

² Quantitative Analysis of Ligand Effects

Nachteil dieser Reaktion [4c]. Bei der Umsetzung von Me_3P mit CF_3I wurden ebenfalls nur maximal 50% Produkt erhalten, da bei dieser Reaktion äquimolare Mengen an $\text{Me}_4\text{P}^+\text{I}^-$ entstehen [5].

Unter Verwendung von TMSCF_3 konnten sowohl die Reaktionsbedingungen als auch die Ausbeuten deutlich verbessert werden. Doch für eine nukleophile Trifluormethylierung muss der Phosphin-Vorläufer entweder über eine P-F [6], P-CN [7] oder eine P- $\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ [6b] Gruppe verfügen. Die aufwändige Synthese der Vorläufer, die nicht kommerziell erhältlich sind, ist ein entscheidender Nachteil dieser Reaktionen.

Eine Ausnahme stellt dagegen die Methode von *Caffyn* dar. In diesem Fall wurde Triphenylphosphit mit TMSCF_3 und äquimolaren Mengen CsF zu $\text{P}(\text{CF}_3)_3$ in sehr guten Ausbeuten (98%) umgesetzt [8]. Mit dieser Methode gelang es *Caffyn* und Mitarbeitern auch bidentate Phosphin-Liganden zu synthetisieren. Erst kürzlich wurde die Synthese von 1,1'-Bis(bis(trifluormethyl)phosphino)ferrocen aus entsprechenden Phosponiten mittels TMSCF_3 beschrieben (Abbildung 1) [9].

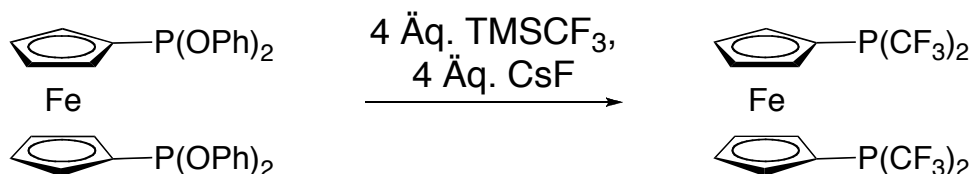


Abbildung 1: Nukleophile Trifluormethylierung von Phosponiten

Beispiele zur Trifluormethylierung von primären oder sekundären Phosphinen, unter Verwendung von elektrophilen CF_3 -Transfer-Reagenzien, waren bis dato nicht bekannt. *Umemoto* konnte zwar, ausgehend von Triphenylphosphin, mit Hilfe von *S*-Trifluormethyl-dibenzothiophenium Salzen, das entsprechende *P*-Trifluormethyltriphenylphosphonium Salz herstellen, doch neutrale Phosphin(III)-Verbindungen wurden damit nicht synthetisiert [10].

4.3 Trifluormethylierung Sekundärer Phosphine

In Analogie zu Thiolen wurde vermutet, dass P-H Einheiten unter Verwendung des CF₃-Reagenzes **1** in P-CF₃ Einheiten, durch einen elektrophilen Transfer des CF₃-Fragments, überführt werden können. Diese Vermutung konnte auch in ersten NMR-Experimenten von P. Eisenberger bestätigt werden. In Anlehnung an die Synthese von Trifluormethylthioethern, wurden sekundäre Phosphine in entgastem DCM bei -78 °C mit äquimolaren Mengen CF₃-Reagenz **1** versetzt. Nach erfolgreichen Vorversuchen wurde anschließend eine Reihe von, zum Teil kommerziell erhältlichen, sekundären Phosphinen getestet [1]. Nicht käuflich zu erwerbende Phosphine wurden, entsprechend der gängigen Literatur, synthetisiert. Im Fall von Bis(4-methoxyphenyl)phosphin (**P1**) wurde erst das Chlorophosphin aus 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid und Dichloro(diethylamino)phosphin hergestellt und anschließend mit LAH zum sekundären Phosphin reduziert (Abbildung 2) [11].

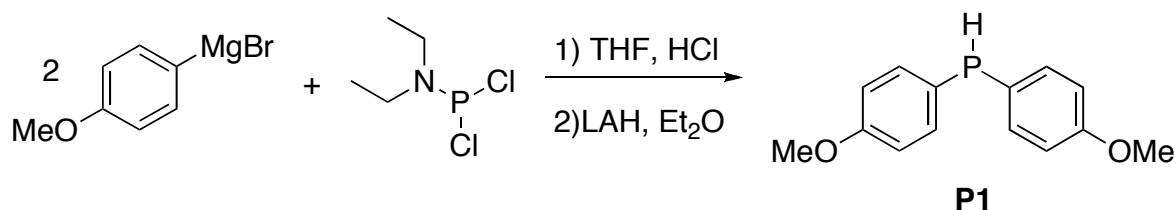


Abbildung 2: Darstellung von sekundärem Phosphin

Phosphin **P1** konnte dann mit Hilfe von **1** in akzeptabler Ausbeute zu **P2** trifluormethyliert werden (Abbildung 3).

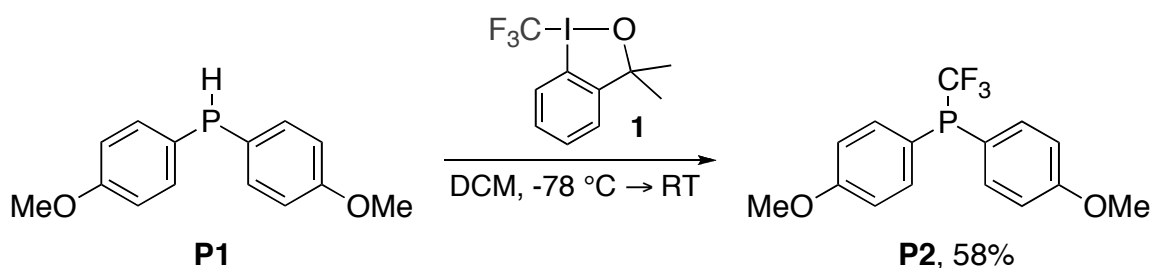


Abbildung 3: Trifluormethylierung von Phosphin **P1**

Die Reinigung der entsprechenden trifluormethylierten Produkte erfolgte, aufgrund der normalerweise geringen Mengen, säulenchromatographisch. Diese Methode war allerdings suboptimal, da sie deutliche Ausbeuteverluste verursachte. Der Versuch, das trifluormethylierte Phosphin mit Boran zu schützen und dann zu isolieren, schlug fehl. Dafür fand aber auch keine Oxidation zum Phosphinoxid statt, was in Einklang mit der Bent-Regel steht. Der erhöhte p-Charakter in der P-CF₃-Bindung führt zu einem erhöhten s-Charakter des nicht bindenden Orbitals und damit zu einer geringeren Lewis-Basizität. Der elektronenziehende Substituent führt aber auch zu einer Absenkung des σ^* - und der d-Orbitale des Phosphins, wodurch die π -Rückbindung zu Metallen begünstigt wird. Um dies zu bestätigen, wurden die Ligandeneigenschaften dieser Phosphine gegenüber Übergangsmetallen getestet.

Palladium-Komplexe von PPh₂(CF₃) wurden bereits von *Clark* und *Rest* beschrieben [12]. Es zeigte sich, dass Phosphin **P2** wie auch andere (Trifluormethyl)phosphine, mit [PdCl₂(COD)] einen stabilen, kristallinen Komplex bildete (Abbildung 4).

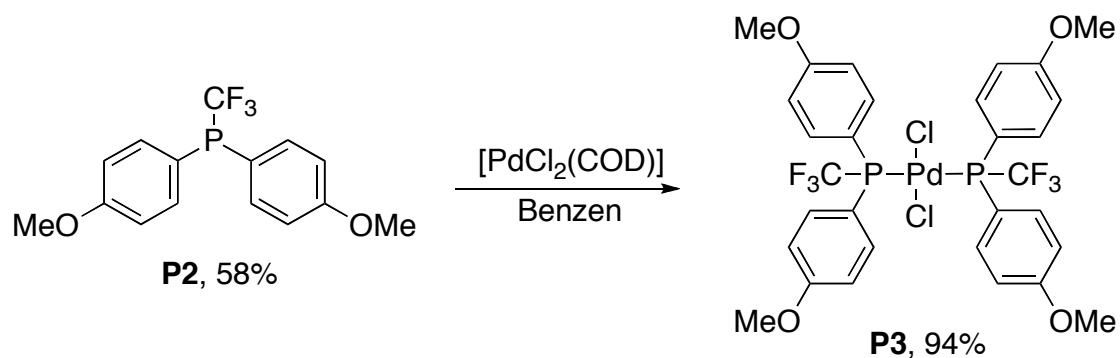


Abbildung 4: Pd-Komplex mit (Trifluormethyl)phosphin **P2**

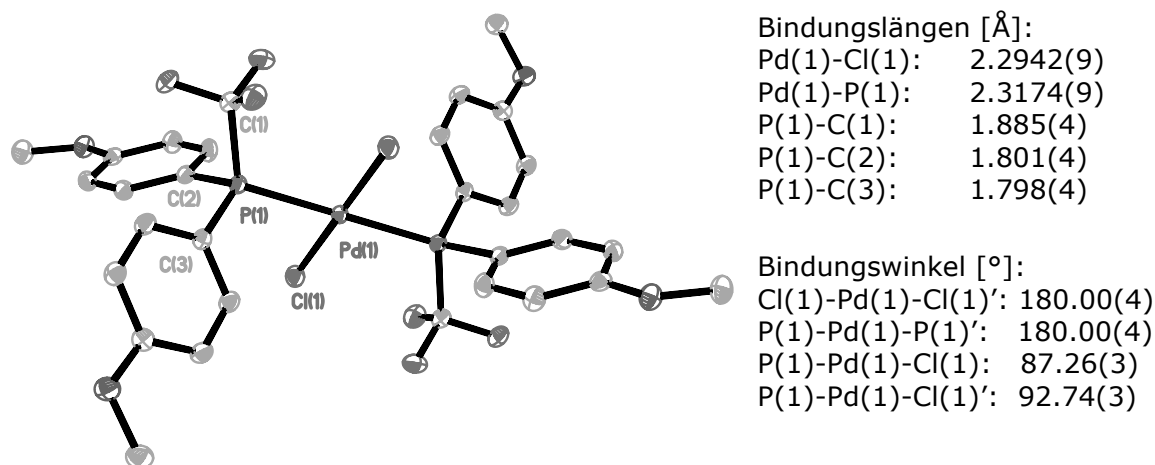


Abbildung 5: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von **P3**

Die röntgendiffraktometrische Untersuchung von **P3** zeigt, dass dieser Pd-Komplex, ebenso wie *trans*-[PdCl₂(CF₃PPh₂)₂] [13], in einer annähernd quadratisch planaren Geometrie vorliegt. **P3** weist allerdings einen geringfügigen Unterschied bzgl. der Bindungslängen der Pd-P (2.3174(9) Å) und Pd-Cl (2.2942(9) Å) Bindung gegenüber *trans*-[PdCl₂(CF₃PPh₂)₂] (Pd-P: 2.3167(5) Å, Pd-Cl: 2.2894(5) Å) auf. Auch der P-Pd-Cl-Winkel und der Torsionswinkel C(1)-P(1)-Pd(1)-Cl(1) sind leicht vergrößert. Ein Vergleich der kristallographischen Daten von *trans*-[PdCl₂(CF₃PPh₂)₂] mit *trans*-[PdCl₂(P{C₆F₅})₂] und *trans*-[PdCl₂(CH₃PPh₂)₂] zeigte, dass *trans*-[PdCl₂(CF₃PPh₂)₂], aufgrund der ähnlichen elektronischen Eigenschaften, bzgl. Bindungslängen und Winkel eher dem perfluorierten Komplex entsprach. Bei **P3** findet dagegen eine Annäherung an *trans*-[PdCl₂(CH₃PPh₂)₂] [14] statt, was auf die veränderten elektronischen Eigenschaften, durch die elektronenreicheren aromatischen Substituenten, zurückzuführen ist.

4.4 Trifluormethylierung Primärer Phosphine

Der Versuch primäre Phosphine unter identischen Bedingungen zu trifluormethylieren, führte hauptsächlich zu Zersetzungsprodukten. Erst mit Hilfe des CF_3 -Reagenzes **2** gelang die Trifluormethylierung von Phenyl- bzw. Cyclohexylphosphin. Allerdings fand bei dieser Reaktion nur eine Mono-Trifluormethylierung statt. Später zeigte sich, dass unter Verwendung einer Amin-Base, auch die zweifach-trifluormethylierten Phosphine zugänglich waren¹. $\text{PhPH}(\text{CF}_3)$ war allerdings zu oxidationsempfindlich und $\text{PhP}(\text{CF}_3)_2$ zu flüchtig, um in reiner Form und hoher Ausbeute isoliert werden zu können. Durch Verwendung von 2-Naphthylphosphan³ [15], das an Luft stabil ist, gelang die Isolierung des entsprechenden mono-trifluormethylierten Produkts **P4** in 75% Ausbeute (Abbildung 6). Das ^{19}F -NMR-Spektrum dieser Verbindung zeigt ein Signal bei -51.7 ppm, mit einer P-F-Kopplung von 57.6 Hz und einer H-F-Kopplung von 11.4 Hz. Die P-H-Kopplung im ^{31}P - bzw. ^1H -NMR-Spektrum beträgt 222.3 Hz.

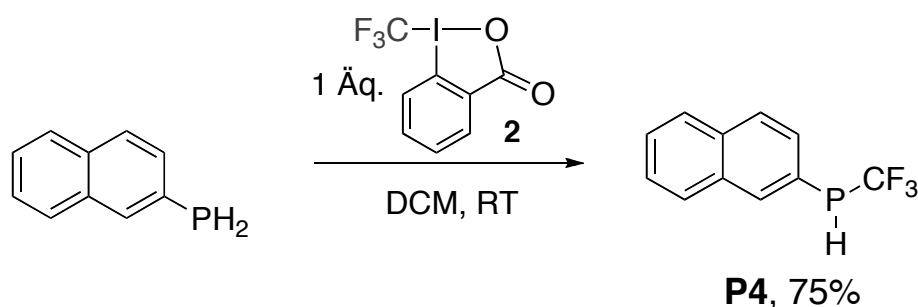


Abbildung 6: Mono-Trifluormethylierung von 2-Naphthylphosphan

2-Naphthyl-bis(trifluormethyl)phosphin (**P5**) wurde durch Addition von zwei Äquivalenten CF_3 -Reagenz **2** und vier Äquivalenten DBU bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in entgastem DCM synthetisiert (Abbildung 7). Die hohe Flüchtigkeit von **P5** erschwerte die Isolierung dieses Produktes. Selbst Ether und Pentan konnten nicht vollständig, ohne größere Verluste von **P5**, abdestilliert werden.

³ wurde von Jonas Bürgler zur Verfügung gestellt.

Die beiden äquivalenten CF_3 -Gruppen geben im ^{19}F -NMR-Spektrum ein Dublett bei -53.4 ppm und im ^{31}P -NMR-Spektrum ein Septett bei 0.9 ppm, mit einer P-F-Kopplung von 78.7 Hz .

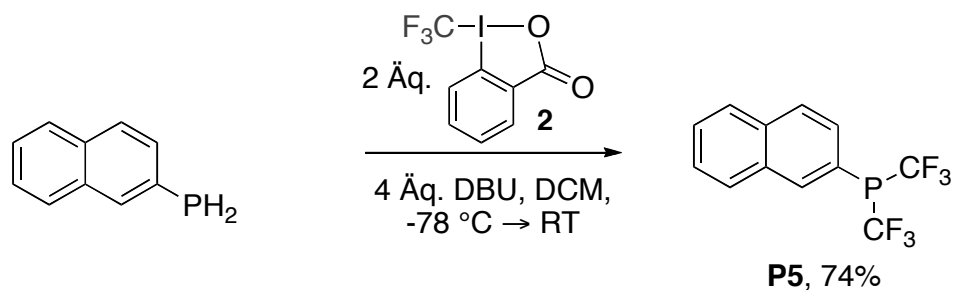


Abbildung 7: Synthese von 2-Naphthyl-bis(trifluormethyl)phosphin (**P5**)

4.5 Ausblick

Mit Hilfe der hypervalenten Iod-Verbindungen **1** und **2**, konnte eine praktikable Methode zur Trifluormethylierung von primären und sekundären Phosphinen entwickelt werden. Sie ermöglicht den Zugang sowohl zu tertiären Mono- und Bis(trifluormethyl)phosphinen als auch zu sekundären (Trifluormethyl)phosphinen. Diese Methode bietet daher die Möglichkeit, relativ einfach, z.B. *P*-chirale Phosphine oder auch chelatisierende Phosphin-Liganden, mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften, aufzubauen.

Synthese entsprechender Phosphin-Liganden und deren Anwendung in der Katalyse, sind Teil der aktuellen Forschung unserer Arbeitsgruppe.

4.6 Literatur

- [1] P. Eisenberger, I. Kieltsch, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575.
- [2] a) R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th ed., Wiley, Hoboken, **2005**; b) S.P. Flanagan, P.J. Guiry, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2125.
- [3] a) A.L. Fernandez, M.R. Wilson, A. Prock, W.P. Giering, *Organometallics* **2001**, 20, 3429; b) D. Woska, A. Prock, W.P. Giering, *Organometallics* **2000**, 19, 4629.
- [4] a) W.R. Cullen, *Can. J. Chem.* **1960**, 38, 439; b) M.A.A. Beg, H.C. Clark, *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 564; c) M.A.A. Beg, H.C. Clark, *Can. J. Chem.* **1962**, 40, 283.
- [5] R.N. Haszeldine, B.O. West, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3631.
- [6] a) R.P. Singh, A. Vij, R.L. Kirchmeier, J.M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 375; b) I. Tworowska, W. Dabkowski, J. Michalski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2898.
- [7] P. Panne, D. Naumann, B. Hoge, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 283.
- [8] M.B. Murphy-Jolly, L.C. Lewis, A.J.M. Caffyn, *Chem. Commun.* **2005**, 4479.
- [9] E.J. Velazco, A.J.M. Caffyn, *Organometallics* **2008**, 27, 2402.
- [10] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156.
- [11] a) A. L. Casalnuovo, T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9869; b) W. Kuchen, H. Buchwald, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 2871.
- [12] A.J. Rest, *J. Chem. Soc.* **1968**, 2212.
- [13] P. Eisenberger, *Dissertation ETH Nr. 17371*, ETH Zürich, **2007** und darin zitierte Arbeiten.
- [14] I.Y. Guzman-Jimenez, K.H. Whitmire, *Acta Cryst.* **1999**, C55, IUC9900028.

- [15] R.M. Hiney, L.J. Higham, H. Müller-Bunz, D.G. Gilheany, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7248.

5 α -Nitrocarbonylverbindungen

5.1 Überblick

Neben Schwefel- und Phosphor-Nukleophilen sind insbesondere Kohlenstoff-Nukleophile von großer Bedeutung. Bei der elektrophilen Trifluormethylierung dieser Substanzklasse handelt es sich um eine nicht alltägliche Form von C-C-Bindungsknüpfung. P. Eisenberger gelang es bereits, sowohl β -Ketoester als auch Silylenolether und Silylketenacetale mit Hilfe von **1** in α -Position zu trifluormethylieren (Abbildung 1)[1].

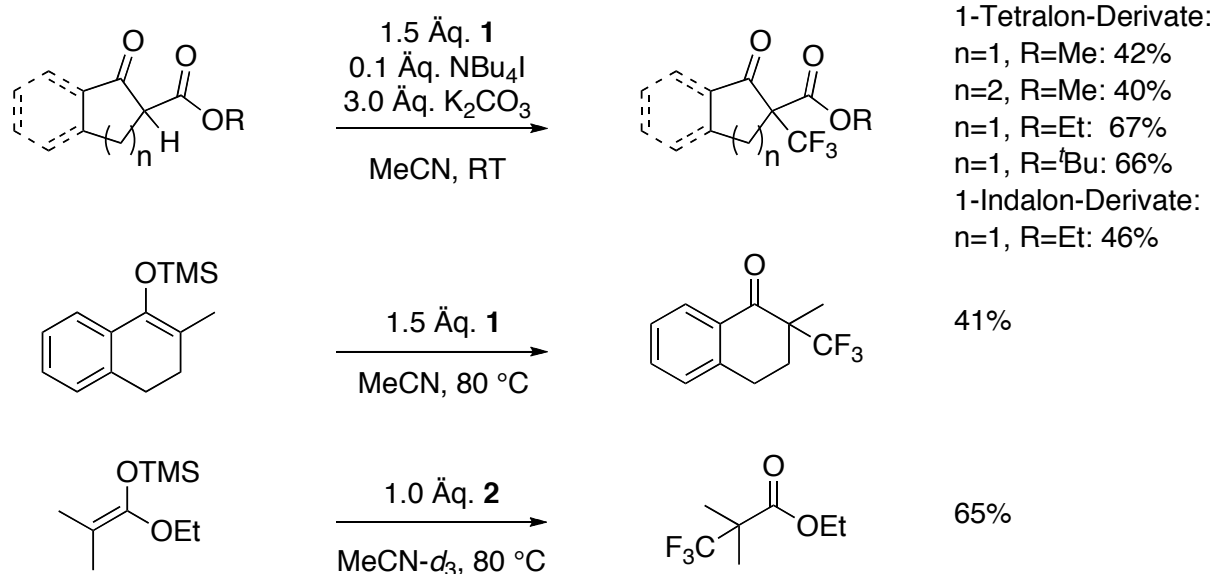


Abbildung 1: Trifluormethylierung von β -Ketoester, Silylenolether und Silylketenacetale

Weitere Untersuchungen zur Anwendungsbreite der Trifluormethylierungsreagenzien **1** und **2** zeigten schnell, dass harte Kohlenstoffnukleophile wie Lithium-, oder Magnesium-Organyle als Substrate ungeeignet waren.

Als deutlich geeigneter erwiesen sich dagegen α -Nitroester. In Vorversuchen konnte beobachtet werden, dass die Trifluormethylierung dieser Nitroverbindungen in α -Position höchst selektiv und unter sehr milden

Bedingungen ablief – allerdings nur in Anwesenheit von Kupfer(I)chlorid (Abbildung 2).

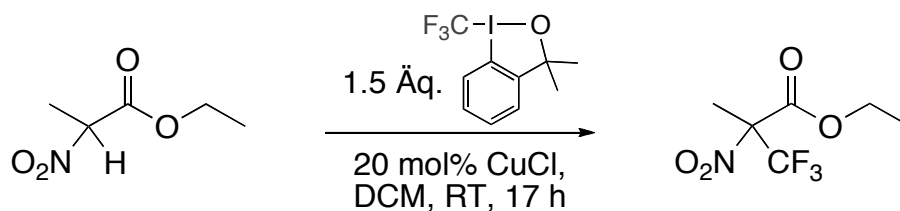


Abbildung 2: 1. Trifluormethylierung von α -Nitroestern

Gerade die Notwendigkeit von Kupfer erweckte besonderes Interesse, denn diese verspricht den Zugang zur katalytischen asymmetrischen Trifluormethylierung. Aus diesem Grund wurde die Trifluormethylierung von α -Nitrocarbonylverbindungen detaillierter untersucht.

In diesem Kapitel wird erst die Synthese der Substrate behandelt, gefolgt von der Präsentation und Diskussion der Resultate zur Trifluormethylierung dieser α -Nitrocarbonylverbindungen. Danach wird kurz auf Nitroalkane als Zwischenprodukte eingegangen und anschließend α -Tfm- α -Nitroester als Vorläufer für α -Tfm- α -Aminosäuren ausführlicher besprochen. Abgerundet wird das Kapitel durch die asymmetrische Trifluormethylierung von α -Nitroestern. Die einzelnen Teile werden jeweils in den Kontext der entsprechenden Fachliteratur eingebettet.

5.2 Herstellung von α -Nitrocarbonylverbindungen

In der Literatur sind verschiedene Methoden zur Synthese von α -Nitroestern beschrieben [2,3]. Diese lassen sich abhängig von den Ausgangsverbindungen (α -Nitroester, Nitroalkane, α -Bromoester, Carboxylverbindungen, Aminosäuren) grob in fünf Kategorien einteilen.

a) Ausgehend von α -Nitroestern kann mit Hilfe von verschiedenen Additionsreaktionen ein weiterer Substituent in α -Position eingeführt werden. Hierzu zählen unter anderem Basen-induzierte Alkylierungen, *Henry*- bzw. *Mannich*-Reaktionen [4], oder allgemein *Michael*-Additionen an aktivierte Olefine, bzw. *Knoevenagel*-Kondensationen, gefolgt von einer 1,4-Reduktion. Die 1,4-Addition bietet eine zusätzliche Variationsmöglichkeit [5] (Abbildung 3).

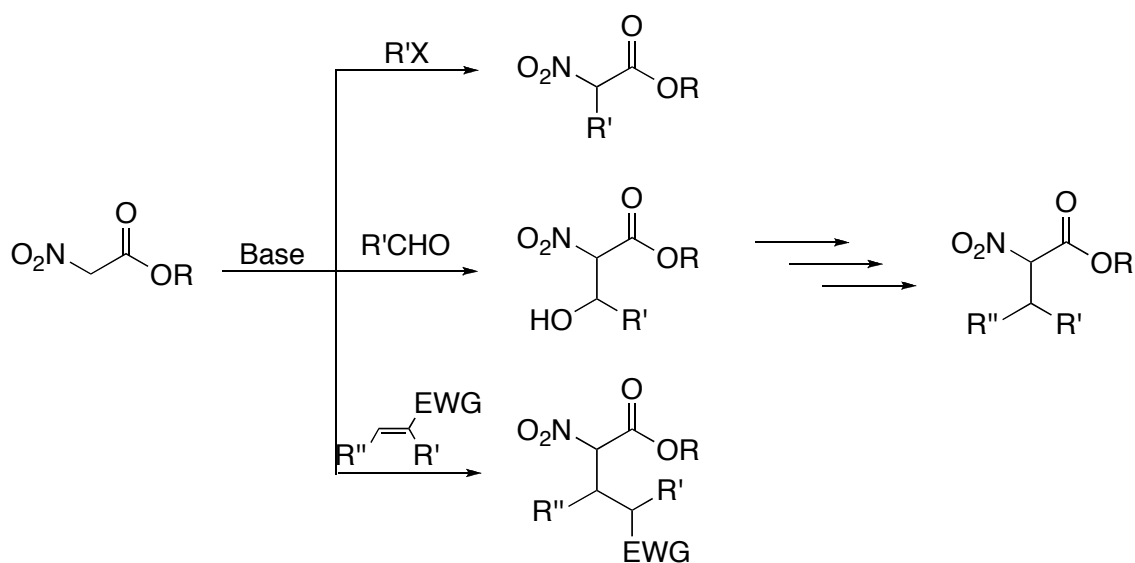


Abbildung 3: Additionsreaktionen an α -Nitroester

b) Alternativ sind Nitroester auch durch Carboxylierung verschiedener Nitroalkane mit Kohlensäure-Derivaten zugänglich (Abbildung 4).

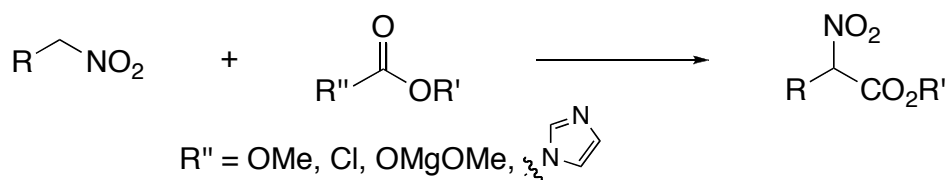


Abbildung 4: Carboxylierung von Nitroalkanen

c) Die direkte Nitrierung von Estern findet im Allgemeinen kaum Anwendung. Eine Ausnahme stellt die Synthese von α -Nitromethylestern

5 α -NITROCARBONYLVERBINDUNGEN

ausgehend von Methylacetacetonat mit Hilfe von Nitriersäure [6] bzw. die Nitrierung von Amiden mit *n*-Propylnitrat [7] dar. Für die Nitrierung von Ketonen sind dagegen verschiedene Verfahren beschrieben. *Kochi* beispielsweise verwendete zur Nitrierung von Silylenolethern entsprechender Ketone Tetranitromethan (Abbildung 5) [8].

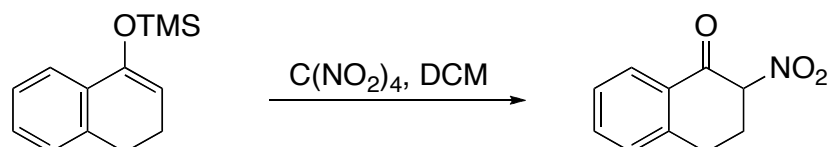


Abbildung 5: Nitrierung von Ketonen

d) Eine sehr elegante Synthesemethode wäre die Oxidation von Aminosäuren. Primäre und sekundäre Amine lassen sich z.B. mit Hilfe von OXONE[®] oder *m*-Chlorperbenzoesäure zu den entsprechenden Nitroverbindungen oxidieren. Die Oxidation von Aminosäuren bzw. -estern gelang *Rozen* aber nur mit $HOF \cdot CH_3CN$ [9].

e) Die zuverlässigste und sicherste, und deshalb wohl auch am häufigsten verwendete Synthesemethode, ist die Umsetzung von α -Haloestern mit Nitrit (Abbildung 6) [10]. Die Bildung des Nitritesters konnte *Kornblum* bereits 1957 durch die Zugabe von Phloroglucin unterdrücken [11]. In neueren Arbeiten finden auch polymer-gebundene Ammonium-Nitrit Salze (Amberlit IRA 900) Anwendung [12].

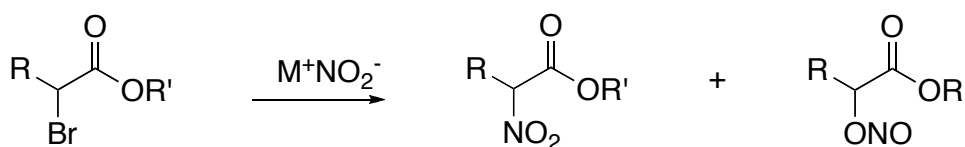


Abbildung 6: Nitrierung von α -Bromoestern

5.2.1 Synthese der α -Nitroester

Für die Synthese der hier verwendeten α -Nitroester wurde hauptsächlich auf die letzt genannte Methode zurück gegriffen. Nitroester **C1-C6** (Abbildung 7) wurden nach einem modifizierten Verfahren von *Heimgartner* [13] aus ihren entsprechenden Bromoestern in Gegenwart von 1.3 Äq. Phloroglucin und 1.8 Äq. Natriumnitrit in DMF in akzeptablen Ausbeuten hergestellt. Nitroester **C7**¹ wurde durch eine *Knoevenagel*-Kondensation von Methyl- α -nitroacetat und 4-Methoxybenzaldehyd sowie anschließender 1,4-Addition von Methylmagnesiumiodid gewonnen.

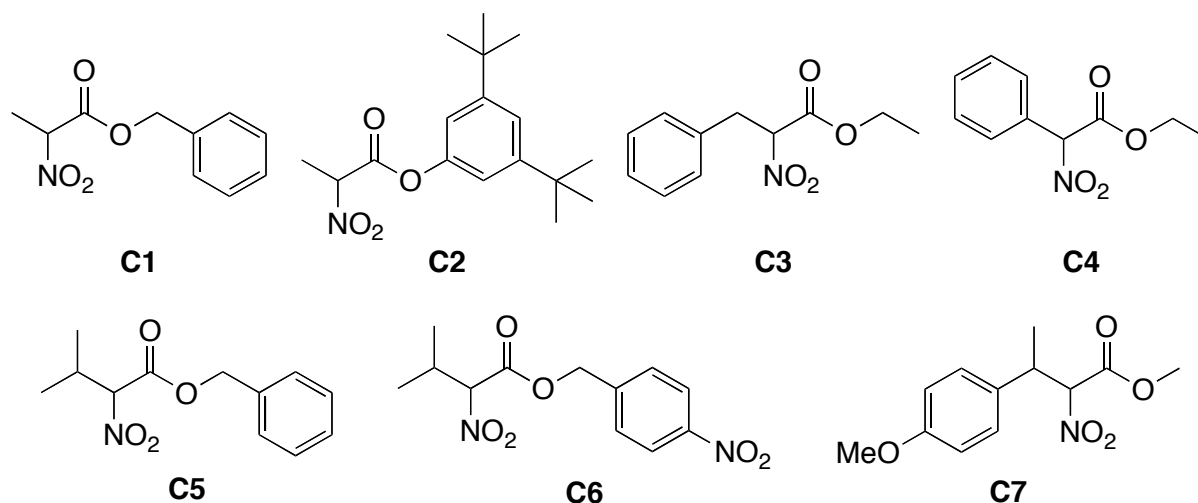


Abbildung 7: α -Nitroester **C1-C7**

Die α -Nitroester können mehrheitlich destillativ gereinigt werden. Bei der Chromatographie an Silicagel wurden anfänglich insbesondere bei Nitroester **C1** und **C4**, z. T. große Ausbeuteverluste beobachtet. Diese schienen sich proportional zur verwendeten Kieselgelmenge zu verhalten. Später zeigte sich, dass Filtration über Florisil[®] im Allgemeinen einen ausreichenden Reinheitsgrad lieferte und wurden deshalb der Destillation vorgezogen.

¹ Wurde von Jesus Ramirez zur Verfügung gestellt.

Die zur Synthese der Nitroester benötigten α -Bromoester **C8-C11** (Abbildung 8) wurden durch Veresterung von Bromoisovaleriansäure mit jeweiligem Benzylhalogenid bzw. 2-Brompropionylbromid mit entsprechendem Alkohol dargestellt. 2-Bromoester **C12** wurde nach einer Vorschrift von *Mignani* [14] aus Ethyl-2-benzylacetoacetat durch eine Retro-*Claisen*-Reaktion mit Natriumethanolat, gefolgt von einer Bromierung mit *N*-Bromosuccinimid synthetisiert (Abbildung 9).

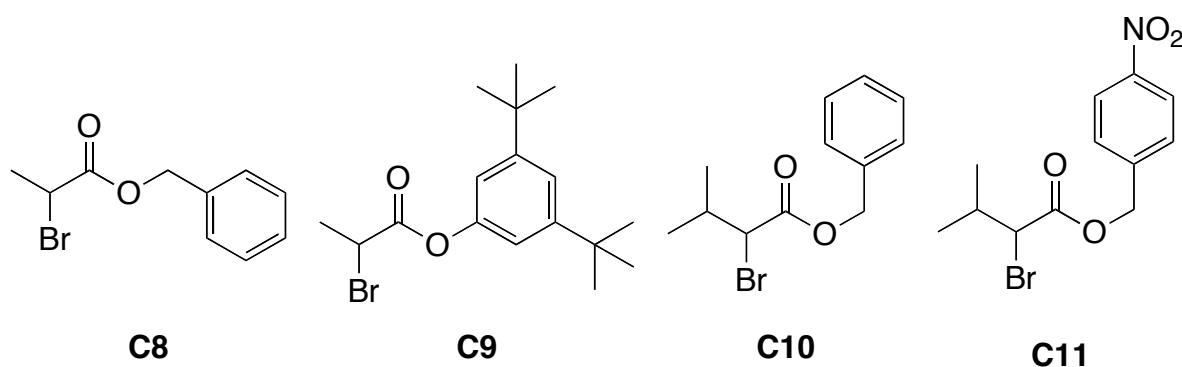


Abbildung 8: α -Bromoester **C8-C11**

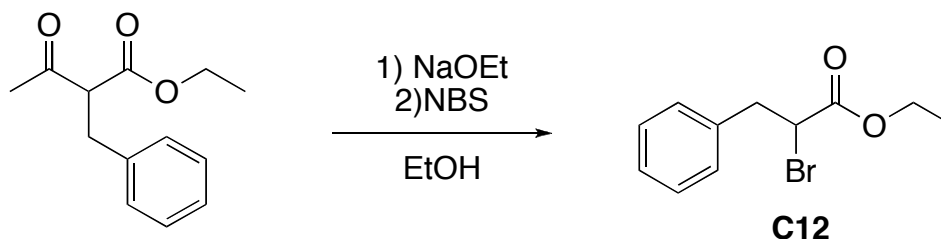
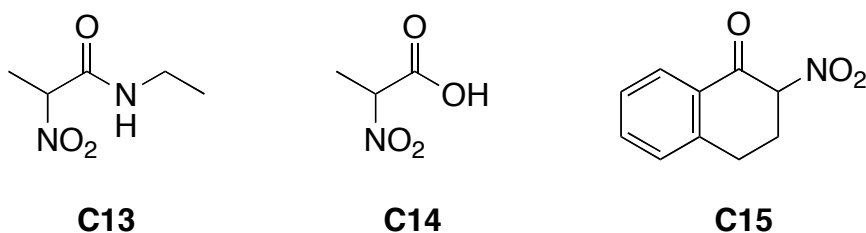


Abbildung 9: Darstellung von α -Bromoester **C12**

5.2.2 Synthese anderer α -Nitrocarbonylverbindungen

Um die Anwendbarkeit bzw. die Grenzen dieser Trifluormethylierungs-Reaktion zu untersuchen, wurden zusätzlich zu den α -Nitroestern weitere α -Nitrocarbonylverbindungen (**C13-C15**, Abbildung 10) synthetisiert und später mit Trifluormethylierungs-Reagenz **1** umgesetzt.

Abbildung 10: α -Nitrocarbonylverbindungen **C13-C15**

Niedermolekulare α -Nitroester können mit gesättigter methanolischer Ammoniak-Lösung bzw. wässriger Ethylamin-Lösung in ihre Amide überführt werden [15]. Auf diese Weise wurde α -Nitropropionsäureethylamid (**C13**) aus dem entsprechenden Nitroester gewonnen.

α -Nitrosäuren sind sehr unbeständig. Beim Versuch α -Nitroester alkalisch zu verseifen, tritt sofort Decarboxylierung ein. Ansäuern führt zu Ketonen, die durch *Nef*-schen Abbau entstehen [15]. Daher wurde α -Nitropropionsäure (**C14**) mit Hilfe des *Stiles* Reagenz (Methyl(methoxymagnesium)-carbonat) aus Nitroethan hergestellt. Die beste Ausbeute (44%) wurde mit 4 Äq. *Stiles* Reagenz erhalten. Wie von *Stiles* beschrieben, sinkt die Ausbeute drastisch bei Verringerung der Äquivalente [16].

2-Nitro- α -Tetralon (**C15**) wurde nach der bereits erwähnten Methode von *Kochi* aus α -Tetralon, bzw. dem entsprechenden Silylenolether mit Tetranitromethan synthetisiert (Abbildung 5) [8].

5.3 Trifluormethylnitroalkane – Literaturbeispiele

Die Trifluormethylierung von Nitroestern war bis dato in der Literatur nicht bekannt. Lediglich die elektrophile Fluorierung von α -Nitroestern mit Selectfluor[®] wurde bereits von *Shreeve* [17] vorgestellt und kürzlich von *Togni* [18] um eine asymmetrische Variante dieser Reaktion erweitert. Unter Verwendung von Cinchona-Alkaloiden konnte ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 40% erzielt werden.

Adolph und *Koppes* [19] beschreiben in ihrem Übersichtsartikel eine Vielzahl von fluorierten Nitroverbindungen, doch hierbei handelt es sich ebenfalls hauptsächlich um die entsprechende Monofluorierung. Diese Verbindungen sind unter anderem durch Nitrofluorierung entsprechender Olefine zugänglich. Ein Verfahren, das im technischen Maßstab auch zur Synthese von Trifluornitroethanen eingesetzt wird (Abbildung 11) [20].

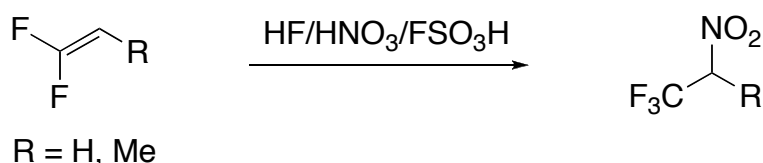


Abbildung 11: Herstellung von Trifluornitroethanen durch Nitrofluorierung.

Diesen trifluormethylierten Grundbaustein verwendete *Baaser* zur *Michael*-Addition an aktivierte Olefine wie Acrylate, Vinylketone, oder Nitroolefine. Das Problem der HF-Eliminierung konnte durch die Verwendung von ionischen Fluoriden statt der üblichen Basen gelöst werden [21]. Später gelang es *Seebach* mit Hilfe von Silylnitronaten bzw. CF_3 -Dilithiumnitronaten, die Diastereoselektivität dieser Aldol-Reaktion zu kontrollieren. Um Epimerisierung zu vermeiden, wurde die Nitrogruppe reduziert; Desilylierung lieferte die entsprechenden trifluormethylierten Aminoalkohole (Abbildung 12). Die Silylnitronate setzte *Seebach* zudem als Bausteine zur 1,3-dipolaren Cycloaddition ein [22]. Sowohl Trifluormethylaminoalkohole als auch die Diels-Alder-Addukte sind interessante Synthesebausteine für fluorierte Wirkstoffe.

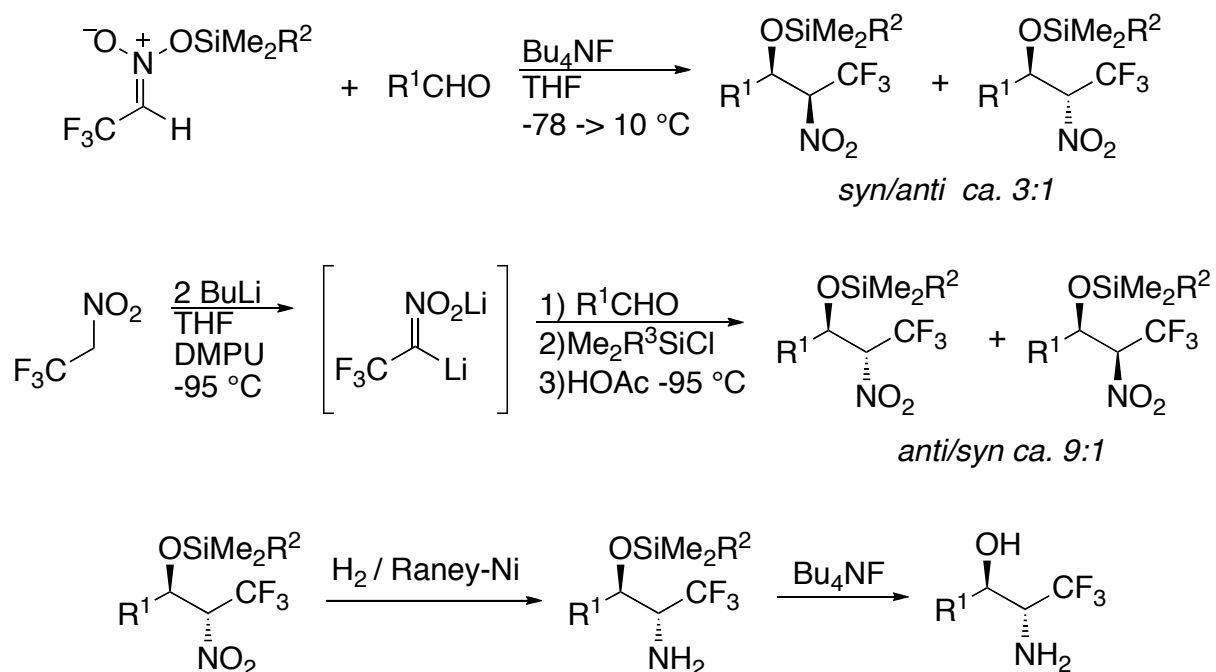


Abbildung 12: Diastereoselektive Nitroaldol-Reaktion mit Silylnitronaten bzw. doppelt deprotonierten Nitronaten und Reduktion zu CF_3 -substituierten Aminoalkoholen

5.4 Trifluormethylierung von α -Nitroestern

Wie anfänglich erwähnt, konnte das Potential dieser Trifluormethylierungsreaktion bereits beobachtet werden. Da aber noch keine Erfahrungswerte für diese Reaktion existierten, wurden zu Beginn des Projektes allgemeine Faktoren am Beispiel des α -Nitropropionsäureethylesters untersucht. In weiteren Versuchen wurden dann verschiedene α -Nitrosubstrate getestet, um die Grenzen dieser Reaktion auszuloten.

5.4.1 Allgemeine Faktoren

Bei der Trifluormethylierung des α -Nitroesters **C16** mit Reagenz **1** ohne Zusatz von Kupfersalz wurde erst keine Umsetzung beobachtet und Erwärmen der Lösung führte nur zu Zersetzungsprodukten. Eruierung der optimalen Reaktionsbedingungen anhand von NMR-Untersuchungen

ergab, dass mit 1.5 Äq. von **1** und 20 mol% CuCl in DCM nach 17 h bei RT selektiv der trifluormethylierte Nitroester und Iodoalkohl **26** gebildet wurde (Abbildung 13).

Die Isolierung des trifluomethylierten Produktes erwies sich als schwierig, da die Verbindung sehr flüchtig ist; selbst das Einengen am Rotationsverdampfer bereitete Probleme. Deshalb konnten trotz vollständiger Umsetzung nur 31% des Produktes isoliert werden.

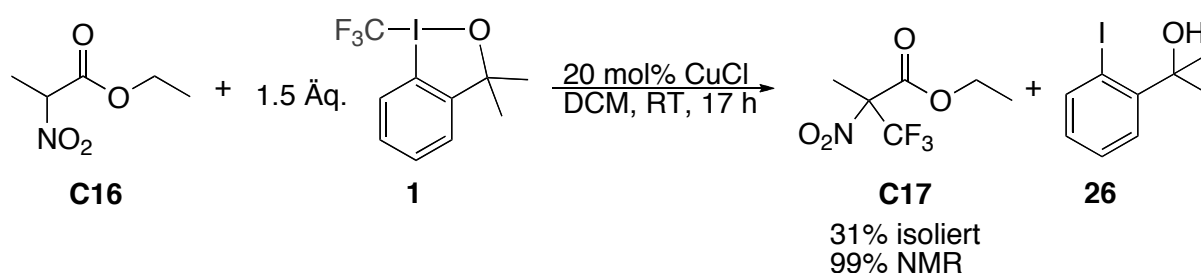


Abbildung 13: Trifluormethylierung von α -Nitropropionsäureethylester

Nichtsdestotrotz wurde diese Reaktion als Modellreaktion für die folgenden Untersuchungen gewählt, da die Umsetzung und die Produktbildung eindeutig mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie, anhand der CF_3 -Signale der hypervalenten Iod-Verbindung und des trifluormethylierten α -Nitroesters, bzw. mittels ^1H -NMR-Spektrum, anhand das charakteristischen α -Protons von α -Nitroester **C16**, verfolgt werden konnte und das Substrat kein weiteres potentiellies Reaktionszentrum zur Trifluormethylierung bot.

5.4.1.1 Einfluss von Kupfersalzen

Für die weiteren Untersuchungen war der Einfluss des Kupfer(I)chlorids von besonderem Interesse. Daher wurden andere Metallsalze, insbesondere Metalle mit Einelektronen-Redoxverhalten, auf einen möglichen aktivierenden Effekt hin getestet. Mit $[\text{TiCpCl}_3]$ und FeCl_2 konnten lediglich Spuren von trifluormethyliertem Produkt detektiert

werden. Außerdem führten $[\text{CoCl}(\text{PPh}_3)_3]$ und [Mangan(III)-(Salen)] zu keinem Umsatz, ebenso wenig wie die Lewis-Säuren ZnCl_2 , AuCl , AuCl_3 , oder NiCl_2 . Allerdings wurde beobachtet, dass sowohl Kupfer(I)- als auch Kupfer(II)chlorid gleichermaßen aktivierend wirkten. Daher wird vermutet, dass $\text{Cu}(\text{II})$ die eigentlich aktive Spezies darstellt und $\text{Cu}(\text{I})$ von der hypervalenten Iod-Verbindung oxidiert wird.

Bei der Durchführung dieser Reaktion fiel die dunkelgrün-violette Verfärbung direkt nach Kupferzugabe auf. Deshalb wurde in einer Versuchsreihe ausschließlich die Reaktion von Kupfersalzen mit dem Trifluormethylierungsreagenz untersucht. Beim Mischen von Kupferchlorid, -bromid, oder -iodid mit CF_3 -Reagenz konnte ebenfalls eine spontane Verfärbung ins Violette beobachtet werden und die Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum entsprachen den Signalen für CF_3Cl , bzw. CF_3Br , bzw. CF_3I [23].

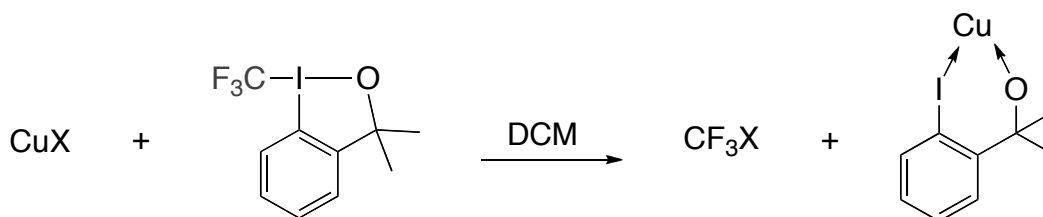


Abbildung 14: Reaktion von **1** mit Kupferhalogenid

Diese Beobachtungen veranlassten uns, verschiedene Kupfersalze für die Trifluormethylierung des α -Nitroesters **C16** zu testen. Es konnte kein nennenswerter Unterschied zwischen den Reaktionen mit Kupferchlorid, -bromid, oder -iodid beobachtet werden. Die entsprechenden Signale für CF_3Cl , CF_3Br , bzw. CF_3I wurden ebenfalls im ^{19}F -NMR-Spektrum gefunden. Doch unter Verwendung von CuCN lief die Reaktion deutlich langsamer ab: nach gleicher Reaktionszeit wurden nur etwa 40% Umsatz erzielt. Kupfer(II)triflat bzw. Kupferacetat waren nicht in der Lage die Reaktion zu aktivieren.

Die Bildung von Trifluormethylhalogenid scheint sehr kupfer-spezifisch zu sein, denn bei den vorangegangenen Reaktionen mit anderen Metallsalzen konnte diese nicht beobachtet werden. Diese CF_3X -Bildung scheint zudem eine einleitende Teilreaktion der Trifluormethylierung der Nitroester zu sein. Durch diese Teilreaktion wird natürlich auch eine katalytische Menge (auf die Gesamtreaktion bezogen) Base (Alkoxid) frei. Diese fehlte beispielsweise bei der Reaktion mit Kupfertriflat, doch selbst die Zugabe katalytischer Mengen $^t\text{BuOK}$ führte in diesem Fall zu keiner Besserung.

Es wird vielmehr vermutet, dass erst im Zuge dieser einleitenden Teilreaktion (unter anderem durch die Abstraktion eines Halogenidliganden) die eigentlich aktive Cu-Spezies gebildet wird.

5.4.1.2 Alternative Trifluormethylierungsreagenzien

Es zeigte sich, dass unter diesen Bedingungen nur Reagenz **1** zum CF_3 -Transfer befähigt ist. Weder das Umemoto-Reagenz **18**, noch das von der Iodosäure abgeleitete CF_3 -Reagenz **2** waren in der Lage α -Nitroester zu trifluormethylieren (Abbildung 15).

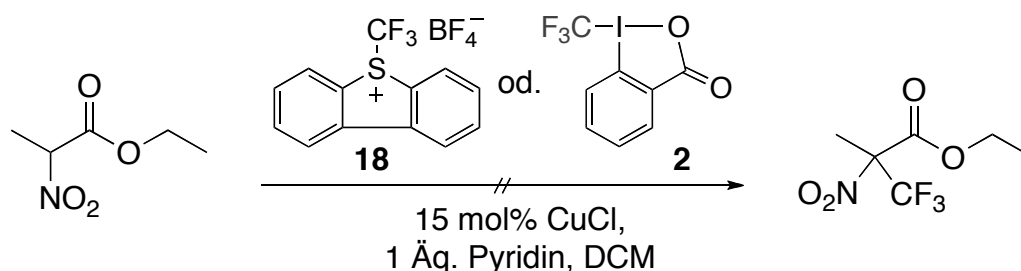


Abbildung 15: Alternative Trifluormethylierungsreagenzien

Unter analogen Bedingungen konnte keine Reaktion beobachtet werden, auch nicht die Bildung von Trifluormethylhalogenid. Selbst nach Zugabe von Base wurde keine Veränderung beobachtet. Lediglich nach drei Tagen Heizen auf 50 °C wurden mit Reagenz **2** Spuren des Produkts gebildet.

5.4.1.3 Lösungsmittel

Unter Verwendung anderer Lösungsmittel wurden generell schlechtere Ergebnisse erzielt. Obwohl die Reaktion sogar in Methanol ablief, wurde – ebenso wie bei den Reaktionen in Acetonitril und Ether – die Bildung von nicht unerheblichen Mengen Trifluormethan beobachtet. Dadurch wurde die Ausbeute entsprechend reduziert.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse, wurden für die weiteren Trifluomethylierungsversuche der verschiedenen α -Nitroester folgende Bedingungen gewählt: Dichlormethan als Lösungsmittel und Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid-Komplex als Kupferquelle. Zum einen weist der Dimethylsulfid-Komplex eine bessere Löslichkeit als CuCl bzw. CuCl₂ in DCM auf und kann daher auf 15 mol% reduziert werden. Zum anderen lieferten Cu(I) und Cu(II)-Salze gleiche Ausbeuten, weshalb die Verwendung von Cu(I) bevorzugt wurde, da somit der Überschuss an Trifluormethylierungsreagenz reduziert werden konnte.² Es wurden 1.15 Äquivalente von Trifluormethylierungsreagenz **1** verwendet (Abbildung 16).

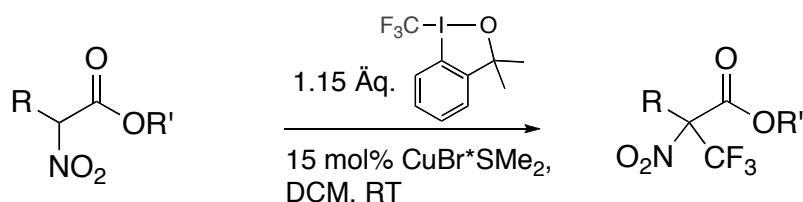


Abbildung 16: Optimierte Bedingungen zur Trifluormethylierung von α -Nitroestern

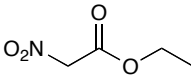
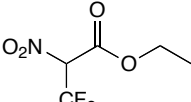
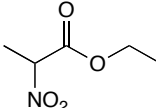
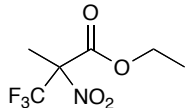
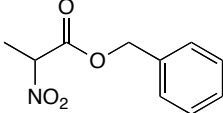
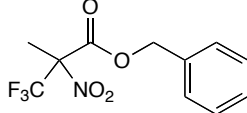
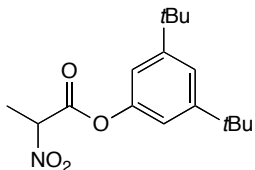
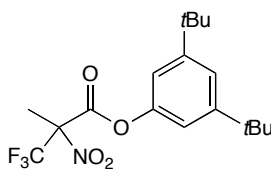
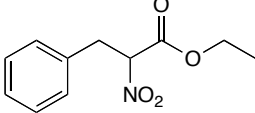
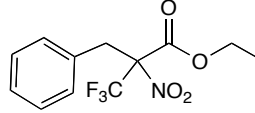
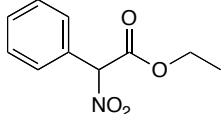
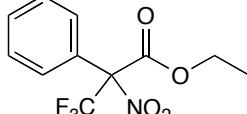
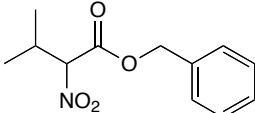
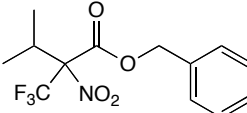
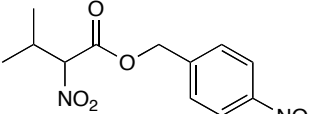
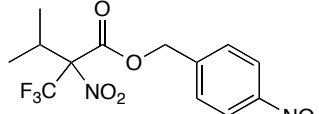
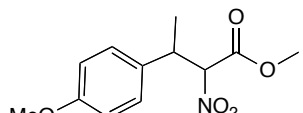
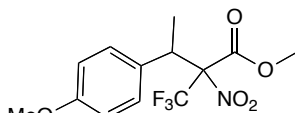
5.4.2 Variation der α -Nitroester

Eine Reihe von α -Nitroestern wurden unter eben genannten Bedingungen der Trifluormethylierung unterzogen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

² Mit Cu(I)X wird nur ein Äquivalent Trifluorhalogenid (auf Cu bezogen) gebildet.

5 α -NITROCARBONYLVERBINDUNGEN

Tabelle 1: Umsetzung von α -Nitroester zu entsprechenden α -Tfm- α -Nitroester

α -Nitroester	α -Tfm- α -Nitroester	Reaktionszeit ^[a]	Ausbeute
 C18	 C19	2 d	89% ^[b]
 C16	 C17	17 h	99% ^[b]
 C1	 C20	3 d	54%
 C2	 C21	3 d	85%
 C3	 C22	4 d ^[c]	69%
 C4	 C23	6 d	Spuren ^[b]
 C5	 C24	5 d	10% ^[b]
 C6	 C25	5 d	10% ^[b]
 C7	 C26	6 d	Spuren ^[b]

^[a]Reaktionsbedingungen: 1.15 Äq. **1**, 15 mol% CuBr \cdot SMe₂, DCM, RT; ^[b]mit Hilfe von ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektroskopie bestimmt; ^[c]2 d bei 50 °C.

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass der sterische Faktor eine große Rolle spielt. α -Nitroester mit unverzweigten Substituenten in α -Position können in akzeptablen Ausbeuten trifluormethyliert werden. So lieferten α -Nitroester **C1** und **C2**, die im Gegensatz zu **C16** weniger flüchtig sind, 54% bzw. 85% und **C3** 69% des gewünschten, trifluormethylierten Esters. Innerhalb dieser Reihe lässt sich der sterische Einfluss auch an den Reaktionszeiten beobachten. Der kleinste Nitroester **C16** reagierte in 17 h vollständig ab, während **C1** und **C2** drei Tage für einen vollständigen Umsatz benötigten. Mit vier Tagen erforderte **C3** die längste Reaktionszeit bei RT; diese konnte aber bei 50 °C halbiert werden.

Der in α -Position unsubstituierte Nitroester **C18** konnte ebenfalls in guten Ausbeuten (89%) zum mono-trifluormethylierten Nitroester **C19** umgesetzt werden. Zweifache CF_3 -Übertragung konnte dabei nicht beobachtet werden. Auf die Isolierung von **C19** wurde allerdings verzichtet, da sich diese noch schwieriger als bei **C17** gestaltet hätte. Das beruht zum einen auf der größeren Flüchtigkeit und zum anderen verfügt **C19** über ein sehr acides α -Proton, das leicht zu einer HF-Eliminierung führen kann. Diese wurde allerdings bei der Reaktion selbst nicht beobachtet.

Bei der Trifluormethylierung des sterisch stärker gehinderten α -Nitroisovaleriansäureesters **C5** wurde die Ausbeute an **C24** zu etwa 10% mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. Hier trat hauptsächlich aromatische Substitution auf. Durch eine Deaktivierung des Benzylrestes mit Hilfe einer Nitrogruppe in *para*-Position (**C6**) konnte zwar das Ausmaß der aromatischen Substitution reduziert werden, doch die CF_3 -Übertragung in α -Position konnte nicht gesteigert werden. Bei Nitroester **C7** wurden ebenfalls nur Spuren des gewünschten Produkts beobachtet. Demzufolge sind α -Nitroester mit einer Verzweigung in β -Position sterisch bereits zu stark gehindert für einen effizienten CF_3 -Transfer.

Fragwürdig ist, ob das Argument der Sterik auch schon für α -Nitrophenyllessigsäureester (**C4**) greift, denn hier wurden ebenfalls nur Spuren

von **C23** gebildet. Prinzipiell können noch zwei andere Faktoren die Reaktivität beeinflussen: die Acidität bzw. der Enol-Gehalt. Die berechneten Aciditäten³ von α -Nitrophenyllessigsäureester **C4** (pKa 5.70) bzw. **C3** (pKa 5.90) unterscheiden sich nur unwesentlich. Auffälliger ist dagegen die Enolisierbarkeit. α -Nitroester können generell in drei tautomeren Formen vorliegen, deren Verhältnis stark vom jeweiligen Lösungsmittel abhängt. (Abbildung 17) [24].

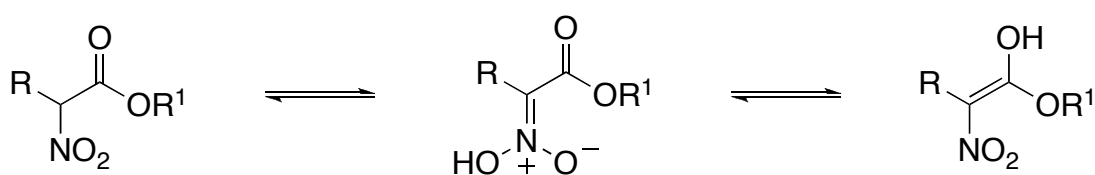


Abbildung 17: Tautomere Formen von α -Nitroester

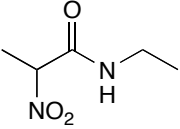
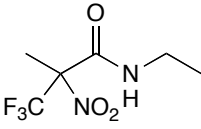
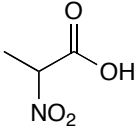
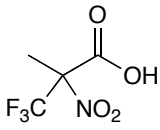
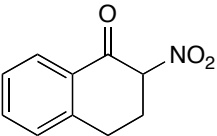
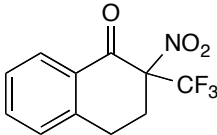
Die NMR-Spektren der übrigen Nitroester zeigten jeweils nur ein Tautomer: die Keto-Nitro-Form, mit dem charakteristischen Signal des α -Protons bei etwa 5 ppm. Das NMR-Spektrum von **C4** zeigte dagegen drei verschiedene Isomere, deren Verhältnis vor allem chromatographieabhängig war. Das führt uns zu der Annahme, dass die Enolisierung bei dieser Reaktion eine wichtige Rolle spielt.

5.4.3 α -Nitrocarbonylverbindungen

Zusätzlich zu den α -Nitroestern wurden verschiedene andere α -Nitrocarbonylverbindungen getestet (Tabelle 2).

³ <http://www.virtuallaboratory.org/lab/alogps/start.html>

Tabelle 2: Umsetzung von α -Nitrocarbonylverbindungen

α -Nitrocarbonyl	Produkt	Ausbeute ^[a]
 C13	 C28	65%
 C14		kein Umsatz ^[b]
 C15		kein Umsatz

^[a]Reaktionsbedingungen: 1.15 Äq. **1**, 20 mol% CuBr*SM₂, DCM; ^[b]mit Hilfe von ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Zwischen α -Nitroester und α -Nitroamid **C13** lässt sich bzgl. Reaktivität kein nennenswerter Unterschied feststellen. Mit einer Ausbeute von 65% und einer Reaktionszeit von zwei Tagen liegt das Amid ebenfalls in dem Bereich der α -Nitropropionsäureester. Das trifluormethylierte α -Nitroamid **C28** vermittelt einen stabileren Eindruck als die entsprechenden Ester, insbesondere bzgl. Chromatographie.

Die Kupfer-katalysierten Reaktion mit α -Nitropropionsäure führte, wie erwartet, vor allem zur Decarboxylierung. Dies wurde sowohl durch Gasentwicklung als auch durch GC-MS Analyse bestätigt.

Überraschender hingegen war der Trifluormethylierungsversuch von α -Nitro-Keton. Hier wurde selbst nach Heizen der Reaktionslösung keine Produktbildung beobachtet. Der berechnete pK_a^3 von **C15** entspricht dem von α -Nitropropionsäureester (**C16**) und kann somit kein ausschlaggebender Grund für die fehlende Reaktivität sein. Das ¹H-NMR-Spektrum des Edukts zeigt in Chloroform nur ein einziges Tautomer. In der Literatur

[25] wird dieser Verbindung aber ein sehr großer Enolgehalt zugeschrieben, damit könnte dieses Ergebnis eine Bestätigung für die schon geäußerte Vermutung bzgl. der Keto-Enol-Abhängigkeit dieser Reaktion sein. Gegen diese Vermutung sprechen allerdings die Ergebnisse der Trifluormethylierung von β -Ketoestern. Hier sollte eigentlich das Keto-Enol-Verhältnis eine viel größere Rolle spielen, jedoch ist in dieser Versuchsreihe kein einheitlicher Trend diesbezüglich zu erkennen (Abbildung 1). Inwieweit die Enolisierung die Reaktivität tatsächlich beeinflusst, muss daher noch genauer untersucht werden.

5.5 Nitroalkane als Zwischenprodukte

„Nitroalkane gehören zu den vielseitigsten und nützlichsten Zwischenprodukten in der organischen Synthese“ [26]. Denn sie können nicht nur zahlreiche Additionsreaktionen [3,26,27] eingehen, sondern die Nitrogruppe kann anschließend auch relativ einfach in verschiedenste funktionelle Gruppen überführt werden. Ausgehend von primären und sekundären Nitroalkanen sind z.B. Ketone, Aldehyde, oder Nitrile zugänglich. Die Nitrogruppe kann aber auch nukleophil substituiert, eliminiert oder zum Amin bzw. Hydroxylamin reduziert werden. Mit Hilfe der *Kornblum*-Reaktion können tertiäre Nitroalkane zudem homologisiert und anschließend funktionalisiert werden (Abbildung 18) [3,27,28]. Für eine ausführlichere Zusammenfassung zur Reaktionsvielfalt (sowie zur Synthese) von Nitroverbindungen soll an dieser Stelle die Arbeit von *Ono* [3] besonders hervorgehoben werden.

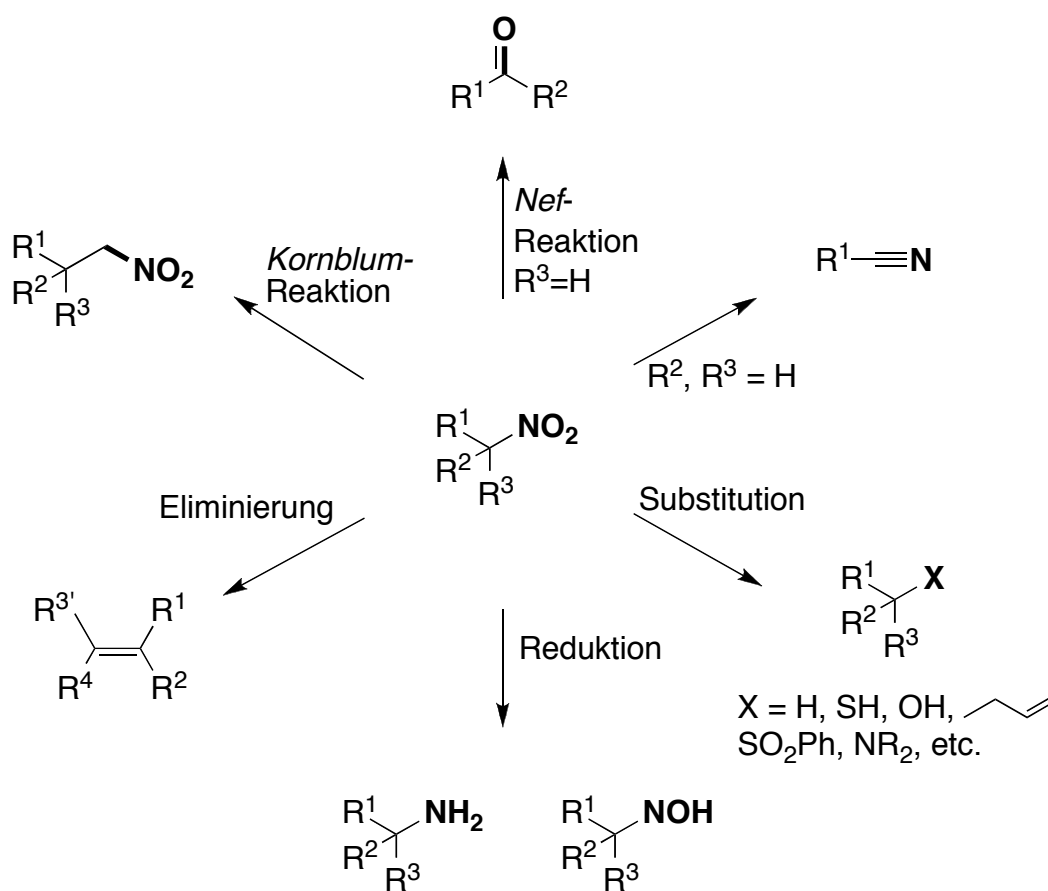


Abbildung 18: Reaktionsmöglichkeiten von Nitroalkanen

Mit Blick auf diese Reaktionsvielfalt der Nitroalkane, könnten α -Tfm- α -Nitroester z.B. Vorläufer für α -Tfm- α -Hydroxy- bzw. α -Mercaptoester oder auch α -Tfm- β -Aminosäuren infolge einer *Kornblum*-Homologisierung sein – analoges Reaktionsverhalten zu den entsprechenden nichtfluorierten Verbindungen vorausgesetzt. Hauptaugenmerk wurde allerdings auf die α -Tfm- α -Aminosäuren gelegt, da diese als Suizid-Inhibitoren bzw. für Peptid-Design in der Bio- und Medizinalchemie von großer Bedeutung sind [29].

5.5.1 Trifluormethylierte α -Aminosäuren

α -Tfm- α -Aminosäuren wurden ausgehend von α -Nitroestern in zwei Reaktionsschritten hergestellt. Der erste Schritt beinhaltete die Reduktion der Nitrofunktion zum Amin. Zur Hydrierung von Nitrogruppen sind zahlreiche Methoden bekannt [3,30]. Am häufigsten finden Hydrierungen über Pd/C [31], *Raney*-Nickel [32] oder Reduktionen mittels Zn-Pulver und Salzsäure [33] Anwendung. Die Reduktionen der α -Tfm- α -Nitroester mit Pd/C und Wasserstoff waren nicht erfolgreich. Deutlich reaktiver erwies sich dagegen *Raney*-Nickel. Zur Herstellung von *Raney*-Nickel sind verschiedene Verfahren beschrieben, die auch eine Abstimmung der Aktivitätsstufe des Katalysators erlauben [34]. Bei den Hydrierungen von **C21** bzw. **C22** mit sog. *Urushibara*-Nickel, dem eine hohe Aktivität zugeschrieben wird, wurden neben den entsprechenden Aminen auch die Substitutionsprodukte **C29** bzw. **C31** gefunden (Abbildung 19). Mit 4 bar Wasserstoff-Überdruck wurden **C28** und **C29** im Verhältnis 1:1 gebildet; isoliert wurden 30% **C29**. Für die Reduktion von **C22** war ein höherer Druck erforderlich. Mit 50 bar konnten 49% von **C31** gewonnen werden.

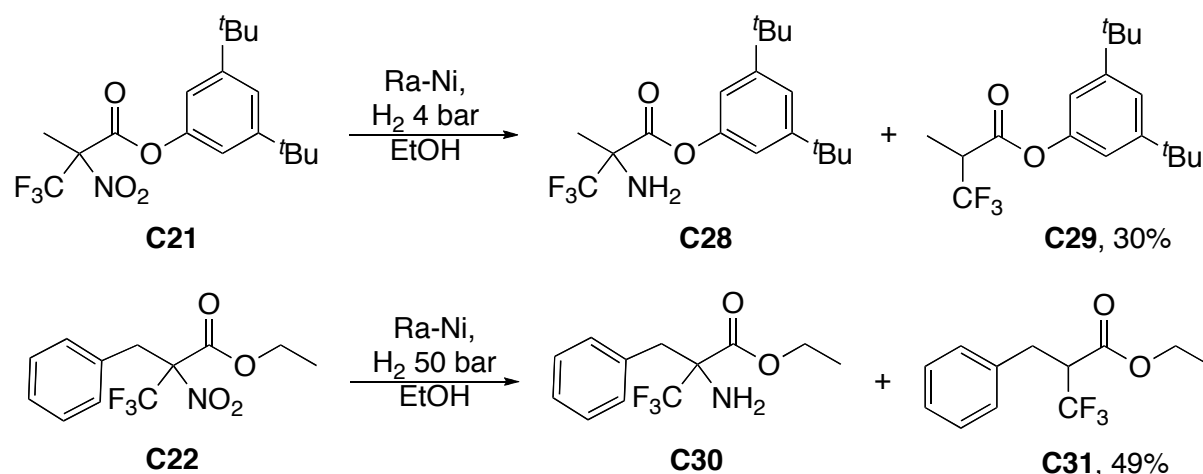


Abbildung 19: Reduktion mit Raney-Nickel

Die letztgenannte Zn-vermittelte Reduktion lieferte die besten Ergebnisse zur Herstellung von α -Tfm- α -Aminoestern. Mit dieser Methode konnte **C30**

in 72%, **C28** in 85% und **C32** in 74% Ausbeute (Abbildung 20) synthetisiert werden.

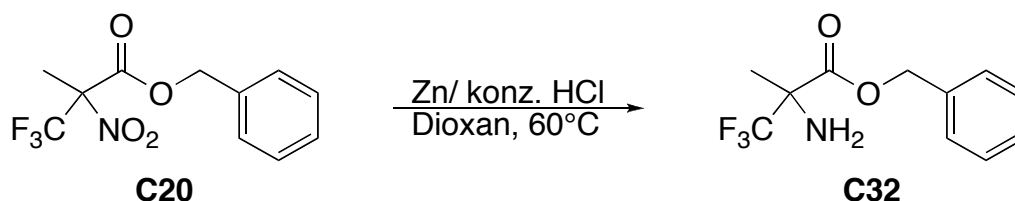


Abbildung 20: Reduktion mit Zink-Pulver/ HCl

Anschließende Verseifung von α -Tfm- α -Aminoester **C30**, bzw. reduktive Entschützung des Benzylesters **C32** lieferte die gewünschten Aminosäuren α -Tfm-Phenylalanin (**C33**) und α -Tfm-Alanin (**C34**) in sehr guten Ausbeuten (Abbildung 21).

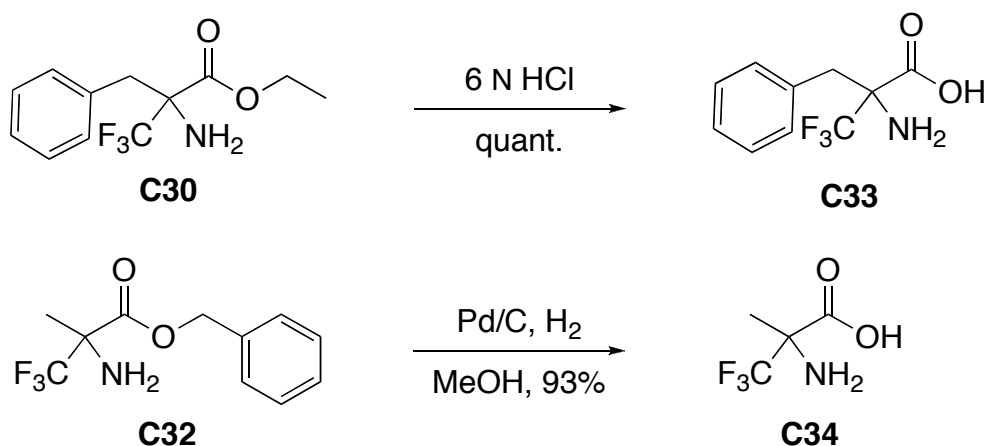


Abbildung 21: α -Tfm-Phenylalanin und α -Tfm-Alanin

5.5.2 α -Tfm- α -Aminosäuren: Alternativer Zugang

Der Effekt, den eine CF_3 -Gruppe im Allgemeinen auf ein Molekül ausüben kann, wurde bereits in der Einleitung beschrieben. Im Fall der Aminosäuren ist besonders der Einfluss von Fluor-Substituenten auf die Basizität entscheidend. So wird beispielsweise der pK_a einer Amin-

Funktion durch jedes einzelne Fluor-Atom in β -Position um ca. 1.7 Einheiten gesenkt [35]. Daraus resultiert zum einen die Destabilisierung der protonierten Form, was wiederum ein verändertes Bindungsverhalten und eine erhöhte biologische Verfügbarkeit mit sich bringt [36]. Zum anderen führt die geringere Basizität zu einer höheren Stabilität gegenüber metabolischem Abbau, z. B. durch Oxidation [37]. Der Einfluss auf die Säurestärke kann dagegen vernachlässigt werden [28b].

Aus eben genannten Gründen ist es nicht verwunderlich, dass eine Reihe von Methoden zur Synthese mono- bis zu trifluormethylierten Aminosäuren entwickelt worden ist [28]. Doch dem Anspruch der enantioselektiven Synthese, die gerade im Bereich der Aminosäuren unerlässlich ist, können nur wenige gerecht werden [38].

Die enantioselektiven Synthesen von α -Tfm- α -Aminosäuren basieren generell auf der Anwendung bereits trifluormethylierter Bausteine wie Trifluoracetylameisensäure, trifluormethylierte Ketone oder Fluoral. Diese Methoden können in zwei Kategorien eingeteilt werden: katalytische Reaktionen und stöchiometrische Synthese-Methoden, die auf chirale Hilfsmittel zurück greifen.

Katalytische Beispiele zur Herstellung von α -Tfm- α -Aminosäuren sind hauptsächlich im Bereich der asymmetrischen Hydrierung von trifluormethylierten Iminoestern zu finden; daher ist mit dieser Methode nur Trifluormethylalanin zugänglich. *Uneyama* gelang es durch eine Kombination aus Catecholboran und *Corey-Bakshi-Shibata*-Katalysator, die vollständige Reduktion des Iminoesters zum Aminoalkohol zu verhindern und die Aminosäuren in sehr guten Ausbeuten (80-90%) und mit Enantiomeren-überschüssen zwischen 60 und 70% zu synthetisieren (Abbildung 22) [39].

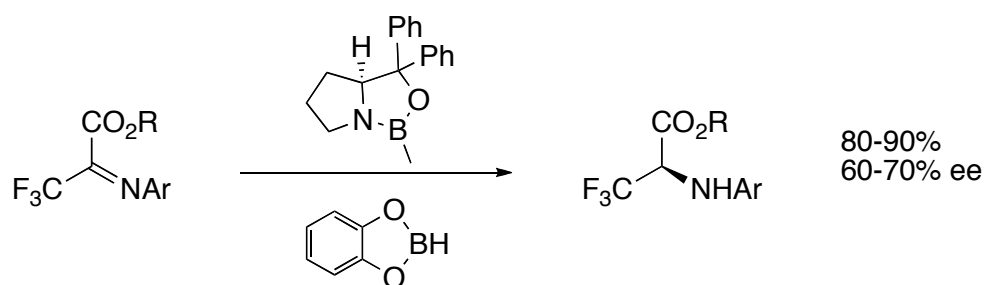


Abbildung 22: Asymmetrische Reduktion von trifluorierten Iminestern [39]

Später zeigte *Demir*, dass die Weiterreduktion zum Alkohol auch durch die Verwendung von Furan-Derivaten umgangen werden kann. CBS-Reduktion der isolierbaren (*E*)- bzw. (*Z*)-*O*-Benzyloxime lieferte die enantiomeren Amine in 88% (*Z*) bzw. 86% (*E*) ee (Abbildung 23). Der Furan-Substituent wurde durch Ozonolyse in die Säure überführt [40].

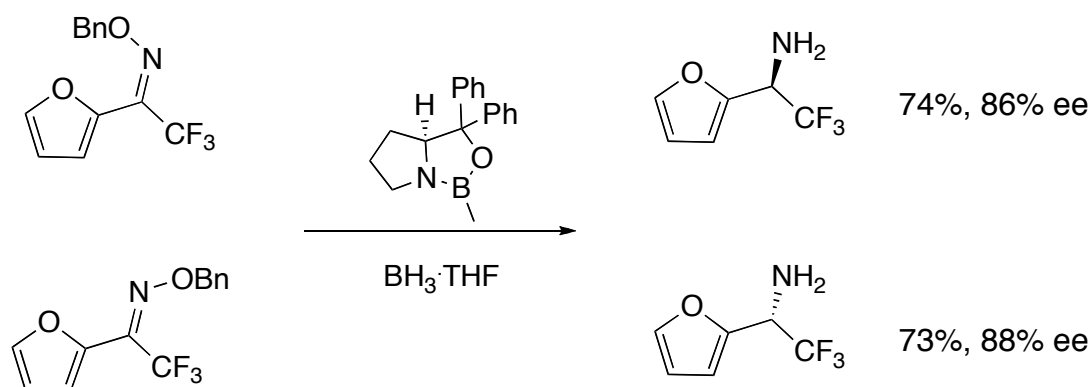


Abbildung 23: Asymmetrische Reduktion von trifluormethylierten Iminofuranen [40]

Deutlich mehr Beispiele bietet die zweite Kategorie – die Verwendung von chiralen Auxiliaren. Diese wird vor allem von *Zanda*, *Crucianelli* und *Bravo* dominiert. Sie setzten chirale Sulfoxide zur Kontrolle des stereogenen Zentrums ein. Entweder wurden lithiierte Alkylsulfoxide an Trifluormethyl-Iminoester addiert (Abbildung 24) [41] oder von Trifluoracetyl-ameisensäure abgeleitete Sulfinimine wurden mit Hilfe von Grignard-Reagenzien alkyliert (Abbildung 25) [42].

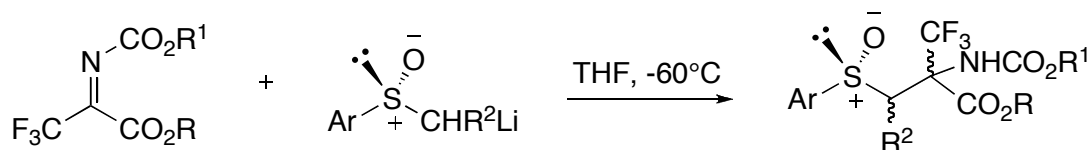


Abbildung 24: Addition von chiralen Alkylsulfoxiden an Imine [41]

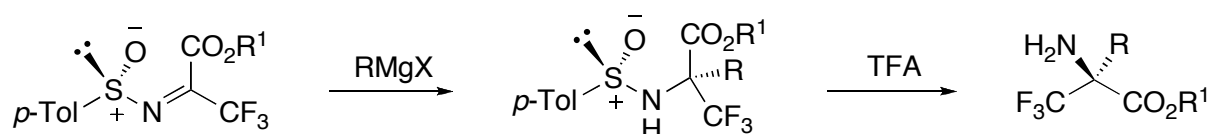


Abbildung 25: Alkylierung von chiralen Sulfiniminstern mit Grignard-Reagenzien [42]

Letzteres Verfahren bietet mit Ausbeuten zwischen 50 und 80% sowie Enantiomerenüberschüssen von bis zu > 99% bislang den besten und variationenreichsten Zugang zu enantiomerenreinen bzw. angereicherten α -Tfm- α -Aminosäuren. Defizit dieser Methode ist der Einsatz von stöchiometrischen Mengen an chiralem Sulfoxid. Dennoch findet dieser synthetische Kniff häufig Anwendung. *Lu* griff bei der Synthese von entsprechenden Aminosäuren ebenfalls auf chirale Sulfinimine zurück. In diesem Fall wurden trifluorierte Ketone als Vorläufer für die Sulfinimine eingesetzt, die anschließend in einer *Strecker*-ähnlichen Reaktion mit TMSCN zum Nitril umgesetzt wurden. Das Nitril wurde im letzten Schritt zur Säure hydrolysiert (Abbildung 26) [43].

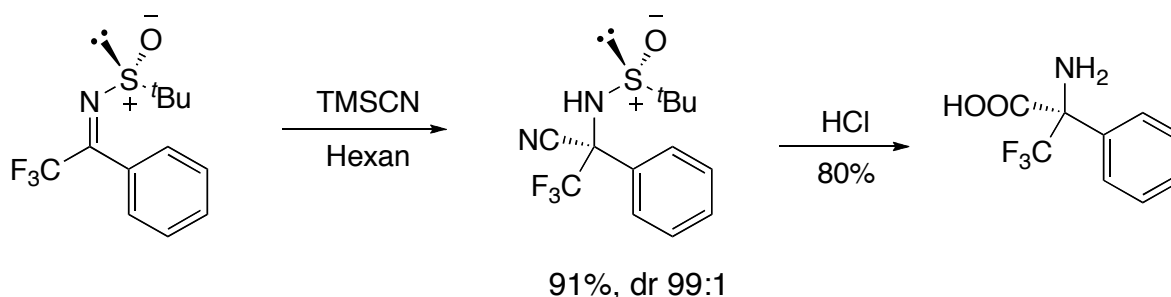


Abbildung 26: Strecker-Reaktion mit Trifluomethylsulfinimin [43]

Mit (*S*)- α -Methylbenzylamin als Alternative zum Sulfoxid erzielte *Brigaud* bei dieser *Strecker*-ähnlichen Reaktion nur ein Diastereomeren-Verhältnis von max. 4:1 [44].

Auch *Olah* und *Prakash* verwendeten *t*Butylsulfoxide zur Synthese von chiralen Aldiminen, die anschließend in Gegenwart von TBAT mit TMS-CF₃ in sehr guten Ausbeuten und mit sehr guten Diastereomeren-Verhältnissen trifluormethyliert wurden (Abbildung 27) [45].

Diese Methode ermöglicht allerdings nur den Zugang zu α -Tfm-Aminen und nicht Aminosäuren. Da keine trifluormethylierten Ketone als Ausgangssubstanzen benötigt werden, führt diese Methode zu einer deutlichen Erweiterung des α -Tfm-Amin-Spektrums.

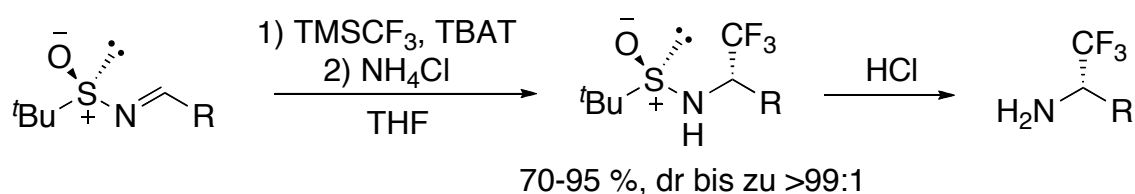


Abbildung 27: Trifluormethylierung von Sulfiniminen [45]

5.6 Asymmetrische Trifluormethylierung

Die wenigen Beispiele für katalytische, enantioselektive Synthesen von α -Tfm- α -Aminosäuren zeigen deutlich den Bedarf an neuen Methoden auf diesem Gebiet. Aus ökologischer und ökonomischer Sicht sind insbesondere Methoden erstrebenswert, die auf trifluormethylierte Synthesebausteine verzichten können. Mit der Cu-katalysierten Trifluormethylierung von α -Nitroestern wurde bereits der erste Schritt in diese Richtung gemacht; unser eigentliches Ziel war allerdings die asymmetrische Reaktionskontrolle.

Als Testsubstrat zur Untersuchung der enantioselektiven Trifluormethylierung diene α -Nitroester **C3** (Abbildung 28). Der trifluormethylierte Nitroester **C22** konnte in akzeptablen Ausbeuten isoliert und die Enantiomere mittels chiraler HPLC getrennt werden.

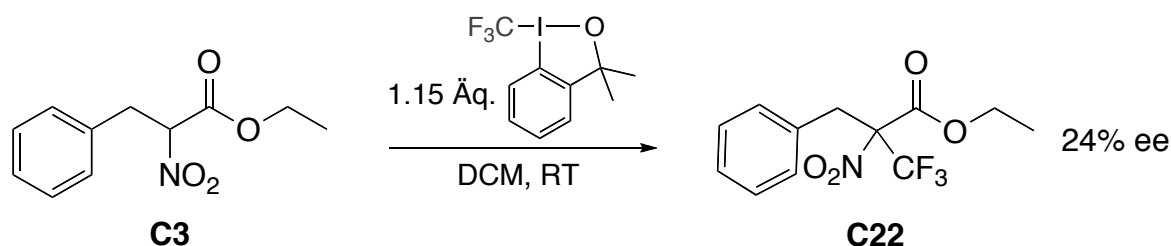


Abbildung 28: Testsystem zur Untersuchung der enantioselektiven Trifluormethylierung

Einleitend folgen Beispiele zu asymmetrischen Additionsreaktionen von α -Nitroestern aus der Fachliteratur.

5.6.1 Asymmetrische Additionen an α -Nitroester

In Anbetracht der vielen Additionsreaktionen von Nitroalkanen ist es nicht weiter verwunderlich, dass einige asymmetrische Methoden - vor allem für die *Henry*- bzw. *Aza-Henry*-Reaktionen - entwickelt worden sind. In der Literatur sind prinzipiell zwei Klassen von Methoden zur asymmetrischen *Henry*-Reaktion zu finden. Zum einen kann die Reaktion Lewis-Säure-katalysiert ablaufen, wobei bevorzugt chirale Kupfer-Komplexe verwendet werden. Zum anderen scheinen Nitroverbindungen prädestiniert zu sein für die Organokatalyse mittels (Thio)harnstoff-Derivaten [46].

Ein sehr interessantes Beispiel zur Cu-katalysierten Variante bieten die Arbeiten von *Charette*. Hier wurden ausgehend von α -Nitroestern *in situ* Diazo- oder Phenylodonium-Ylide erzeugt, die dann mit Hilfe von Cu(I)-Bis(oxazolin)-Komplexen asymmetrisch cyclopropaniert wurden (Abbildung 29) [47].

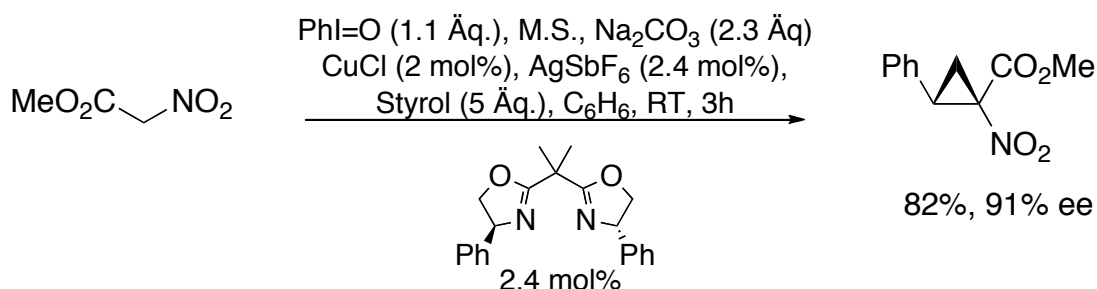


Abbildung 29: Cu-katalysierte Cyclopropanierung von α -Nitroestern

Cu(I)- und Cu(II)-BOX-Komplexe wurden auch von *Jørgensen* zur Addition von Nitronaten [48], bzw. Nitroalkanen [49] an Iminoester verwendet.

Die Addition von α -Nitroestern an Iminoester gelang *Jørgensen* aber erst vier Jahre später durch eine Kombination von Kupfer-Komplexen mit Cinchona-Alkaloiden. Dabei wurde die Enantioselektivität (bis 98 % ee) von der chiralen Lewis-Säure und die Diastereoselektivität (bis zu 14:1 dr) von der chiralen Base kontrolliert (Abbildung 30) [50].

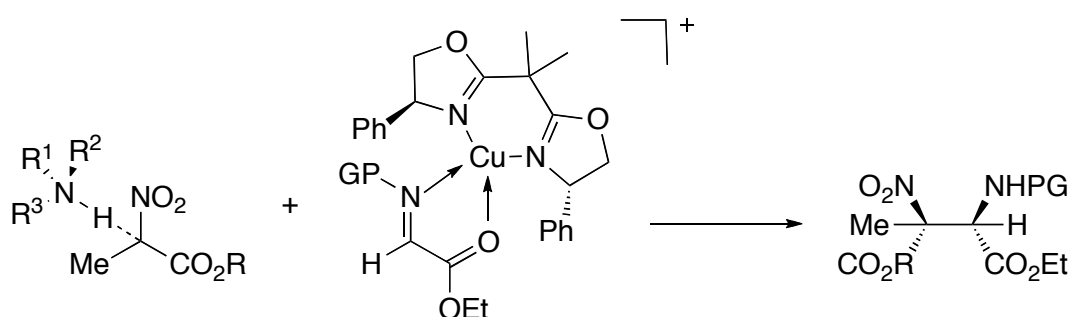


Abbildung 30: Kombination von Cinchona-Alkaloiden mit Cu(II)-BOX-Komplexen

Bernardi et al. erzielten allein mit Cinchona-Alkaloiden bei der Addition von Nitroalkanen an Iminoester nur moderate Enantioselektivitäten, konnten diese allerdings durch die Verwendung eines von Quinin abgeleiteten Thioharnstoff-Derivats **35** deutlich steigern (Abbildung 31) [51].

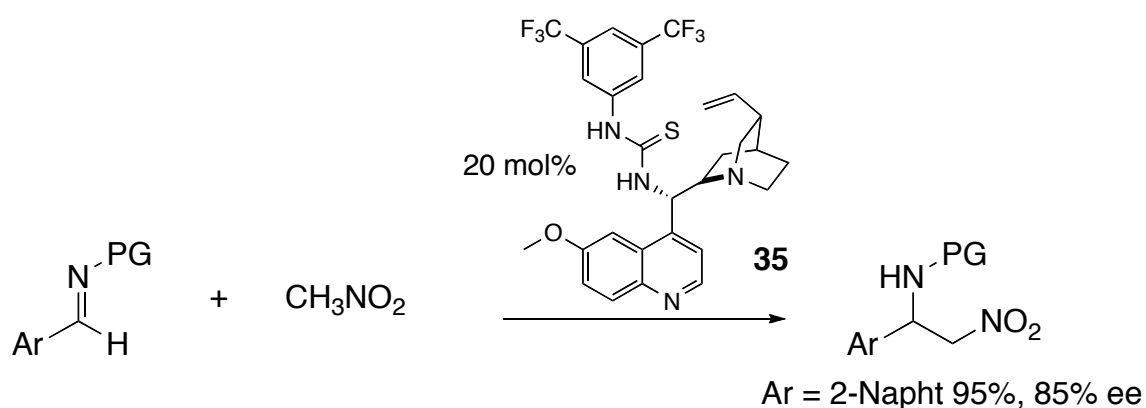


Abbildung 31: Organokatalysierte Addition von Nitroalkanen an Iminoester

Neben diesen Cinchona-Verbindungen finden etliche andere Thioharnstoff-Derivate bei Reaktionen mit Nitroverbindungen Anwendung [52]. Zu den klassischen chiralen Vertretern dieser Art gehören die bifunktionalen Thioharnstoff-Derivate **36-38**, die mit den Nitroverbindungen in Wechselwirkung treten können (Abbildung 32) [53].

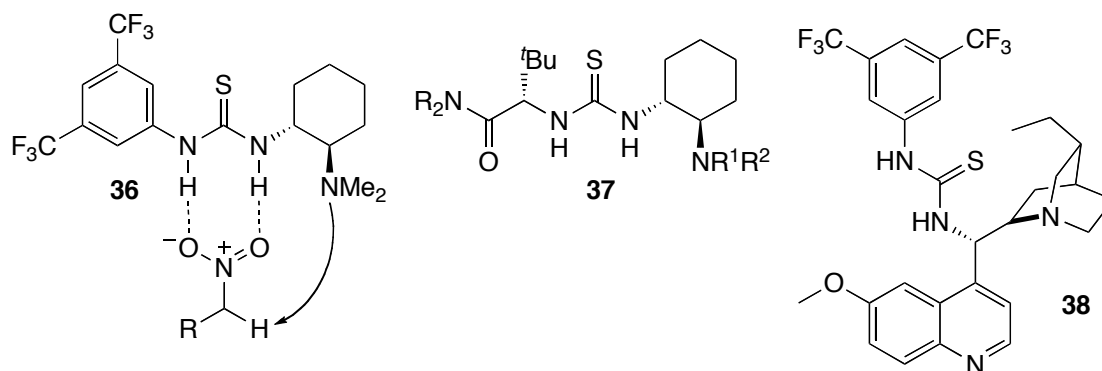


Abbildung 32: Bifunktionale Thioharnstoff-Derivate
und die Wechselwirkung mit Nitro-Gruppen

5.6.2 Trifluormethylierung unter Organokatalyse

Das große Angebot an organokatalysierten Additionsreaktionen von Nitroverbindungen veranlasste uns, ebenfalls diese Strategie für die Trifluormethylierung zu testen. Als Katalysator wurde 9-*epi*-DHQT (**38**)

verwendet, da dieser in verschiedenen Additionsreaktionen sehr gute Ergebnisse erzielte. Das Thioharnstoff-Derivat, abgeleitet von Dihydroquinin, mit der natürlichen Stereochemie an C-9, zeigte erstaunlicherweise keine Aktivität bei der Addition von Nitromethan an Chalcon und die Dihydro-Variante erwies sich als reaktiver [52b,e,f,h].

9-*epi*-DHQT (**38**) wurde nach einer Methode von Soos [52e] und Connon [52f] ausgehend von Dihydroquinin synthetisiert. Im Eintopfverfahren wurde erst die Hydroxygruppe in einer S_N2 -Reaktion durch ein Azid substituiert, das anschließend mittels einer *Staudinger*-Reaktion zum Amin abgebaut wurde. Addition diesesamins an 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat lieferte den gewünschten Organokatalysator **38** (Abbildung 33).

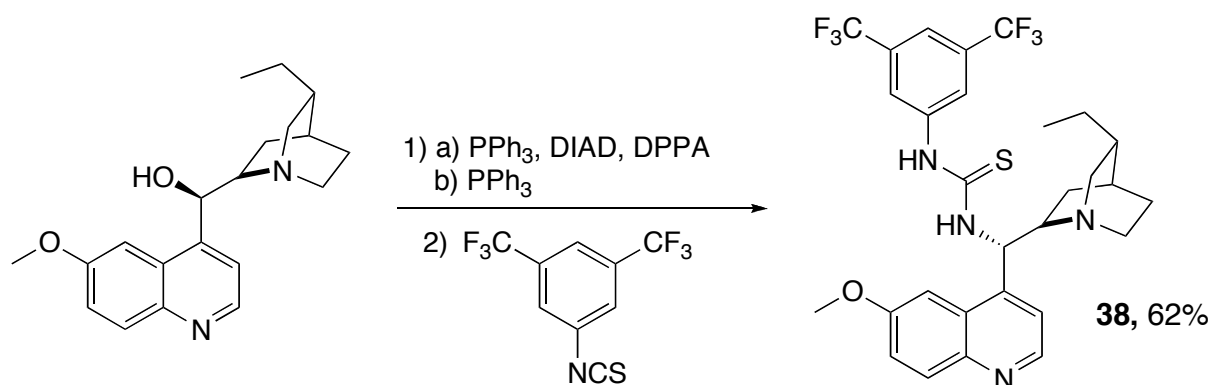


Abbildung 33: Synthese von Organokatalysator **38**

Nur mit Hilfe dieses Thioharnstoff-Derivats wurde allerdings keine Umsetzung des 2-Nitro-3-Phenylpropionsäureester **C3** mit CF_3 -Reagenz **1** beobachtet. Auch in diesem Fall war die Zugabe von 15 mol% Cu-Salz für die Trifluormethylierung des Nitroesters nötig. Selbst mit 40 mol% von **38** wurde nur racemisches Produkt erhalten. Da mit Hilfe dieses Organokatalysators keine Stereoinduktion beobachtet werden konnte, rückten chirale Kupferkomplexe in das Zentrum des Interesses.

5.6.3 Trifluormethylierung mit Kupfer-Komplexen

Zu Untersuchungsbeginn der asymmetrischen Trifluormethylierung fand ein Screening einiger chiraler Liganden statt. Die entsprechenden Cu-Komplexe wurden *in situ* mit Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid oder Kupfer(I)chlorid in DCM gebildet und anschließend mit α -Nitroester **C3** und CF_3 -Reagenz **1** umgesetzt (Abbildung 34). Die getesteten Liganden und die damit erzielten Enantiomerenüberschüsse können Tabelle 3 entnommen werden. Es wird allerdings nur ein Vergleich der Selektivität, jedoch nicht der Reaktivität unternommen. Die Ausbeuten der einzelnen Versuche konnten selten reproduziert werden, da die säulenchromatographische Reinigung des relativ empfindlichen Produktes **C22** zu unterschiedlichen Ausbeuteverlusten führte. Die Enantiomerenüberschüsse waren dagegen immer reproduzierbar.

Auf Thio-Liganden wurde aufgrund der hohen Thio-Affinität der CF_3 -Gruppe komplett verzichtet und bidentate Liganden wurden den monodentaten vorgezogen.

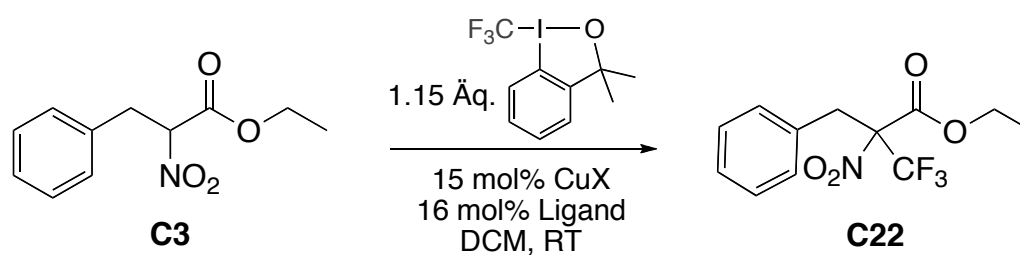
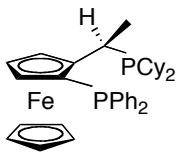
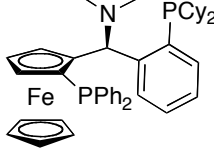
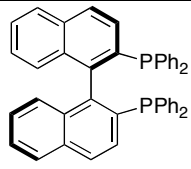
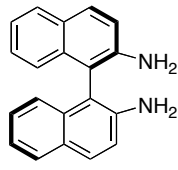
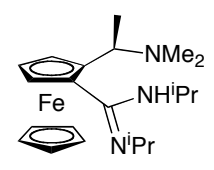
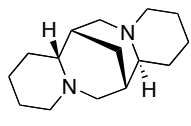
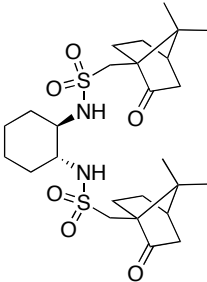
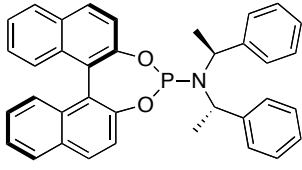
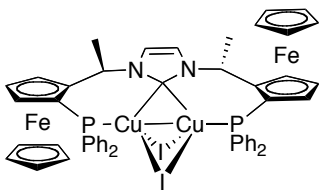
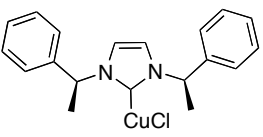
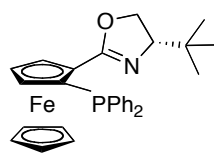
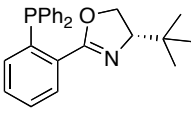
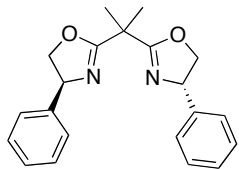
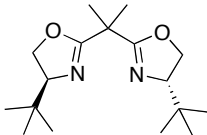


Abbildung 34: Model-Reaktion zur Untersuchung der asymmetrische Trifluormethylierung

Tabelle 3: Gestestete Liganden zur asymmetrische Trifluormethylierung von **C3**

Ligand, ee ^{[a],[b]}		
		
L1 , racemisch	L2 , racemisch	L3 , 11%
		
L4 , kein Umsatz	L5 , 10%	L6 , racemisch
		
L7 , racemisch	(R,S,S) L8 , 6% ^[c]	L9 , 20% ^[d]
		
L10 , 5% ^[d]	L11 , 7%	L12 , 19%
		
L13 , 5%	L14 , 24%	

^[a]Mittels chiraler HPLC bestimmt; ^[b]Reaktionsbedingungen: 1.15 Äq. **1**, 15 mol% CuBr·SMe₂ oder CuCl, 16 mol% Ligand, DCM, RT, 4 d; ^[c]32 mol% Ligand; ^[d] 15 mol% Cu-Komplex

Anhand dieses Screenings zeigte sich, dass Diphosphin-Liganden wie Josiphos **L1** und Taniaphos **L2** ungeeignet waren. Mit (-)-Sparteinein **L6** und Bissulfonamid **L7**⁴ [54] wurde ebenfalls nur racemisches Produkt erhalten. BINAP **L3** und Amidinato-Ligand **L5**⁵ führten mit 10% ee zu einer leichten Verbesserung. Doch selbst der Phosphoramidit-Ligand **L8**⁶, mit dem *Feringa* zwar nur mässige, *Sewald* und *Alexakis* dafür sehr gute Ergebnisse (bis zu 94% ee) bei der Cu-katalysierten Addition von Et₂Zn an Nitroalkene erzielten (Abbildung 35) [55], lieferte keinen nennenswerten Enantiomerenüberschuss.

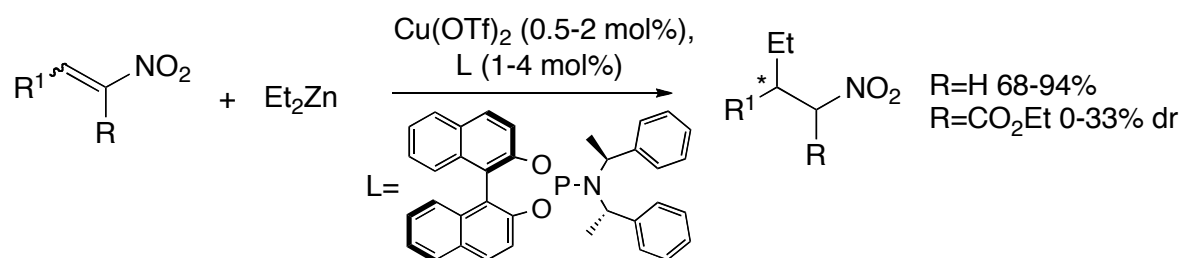


Abbildung 35: Phosphoramidit-Ligand für Cu-katalysierte Additionsreaktion

Ein Enantiomerenüberschuss von immerhin 20% konnte mit dem dinuklearen Cu(I)-Carben-Komplex **L9**⁷ [56] erreicht werden; mit dem einfachen Carben-Komplex **L10**⁴ dagegen lediglich 5% ee. Mit P,N-Liganden **L11** und **L12** konnte eine Verbesserung gegenüber P,P-Liganden beobachtet werden; Phosphin-Oxazolin-Ligand **L12** [57] liefert 19% ee. Dieses Ergebnis konnte noch von dem Bis(oxazolin)-Liganden **L14** mit einem Enantiomerenüberschuss von 24% geringfügig übertroffen werden.

⁴ Wurde von Raffael Koller zur Verfügung gestellt.

⁵ Wurde von Francesco Camponovo zur Verfügung gestellt.

⁶ Wurde von Tina Osswald zur Verfügung gestellt.

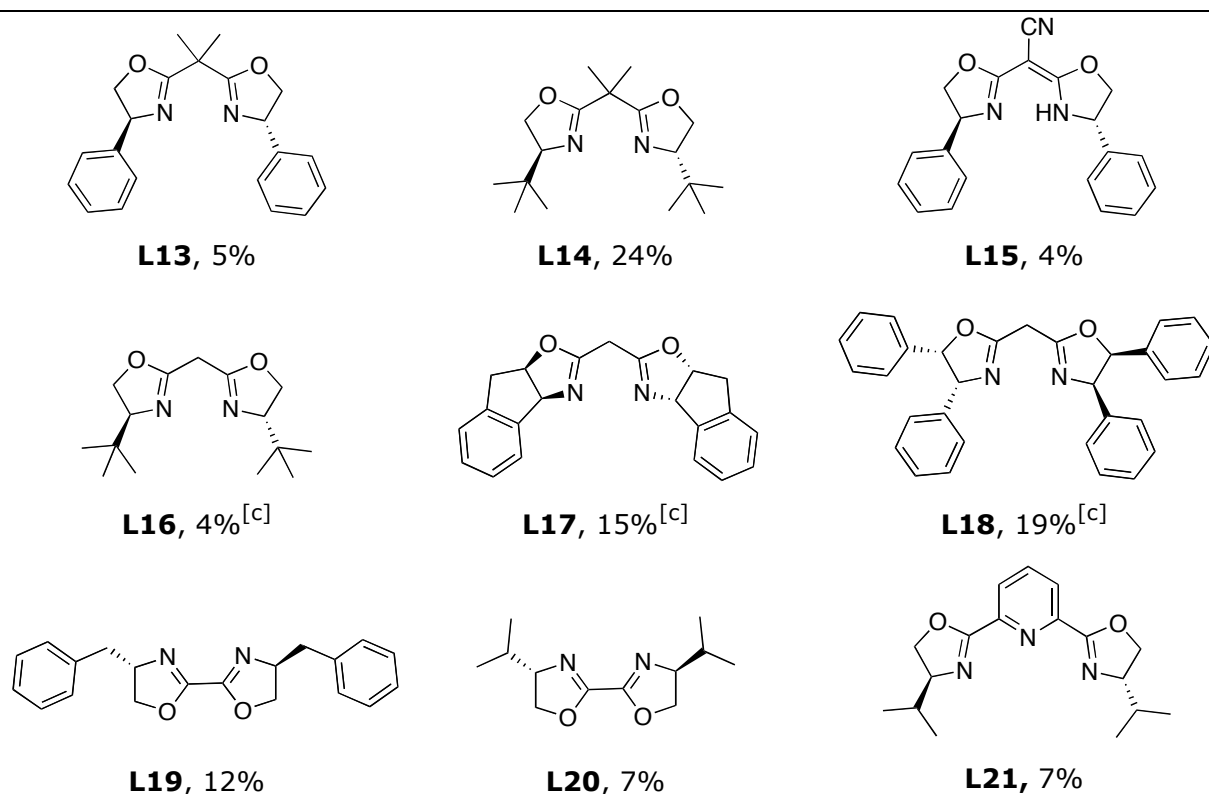
⁷ Wurde von Céline Réthore zur Verfügung gestellt.

5.6.4 Trifluormethylierung mit Kupfer-BOX-Komplexen

Bis(oxazolin)-Liganden schienen aufgrund dieser Resultate am vielversprechendsten zu sein und deshalb wurde eine weitere Testreihe mit solchen Liganden unter denselben Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Asymmetrische Trifluormethylierung von α -Nitroestern mit Cu(I)-BOX-Komplexen

BOX-Ligand, ee^[a], [b]



^[a]Mittels chiraler HPLC bestimmt; ^[b]Reaktionsbedingungen: 1.15 Äq. **1**, 15 mol% CuBr \cdot SMe₂ oder CuCl, 16 mol% Ligand, DCM, RT, 4 d; ^[c]40-50% Umsatz, mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Die in Tabelle 4 gezeigten Ergebnisse spiegeln die in der Literatur bereits beschriebenen Trends wieder. Wie der Vergleich von **L13** und **L14** zeigt, ist in erster Linie der sterische Anspruch des C4-Substituenten entscheidend. Der ionische Semicorrin-Ligand **L15**, der als stärkerer σ -

und π -Donor fungiert, erzielte ein vergleichbares Ergebnis wie der analoge, neutrale BOX-Ligand **L13**. BOX-Liganden **L16-18** mit unsubstituiertem Brückenkopf sind **L15** strukturell ähnlich, da eine Deprotonierung des Brückenkopfes ebenfalls zu einem anionischen Liganden führt [58]. Für die Trifluormethylierung wurden zwar die neutralen Liganden eingesetzt, doch aufgrund des Alkoxids, das bei dem CF_3 -Transfer frei wird, liegt ein alkalisches Milieu vor. Der Vergleich dieser drei Liganden **L16-18** zeigt, dass auch der Substituent in C3-Position entscheidend ist, da er zusätzliche Stabilität einbringt. Vergleicht man **L16** mit **L14** und berücksichtigt man, dass der ionische Aspekt keinen nennenswerten Einfluss auf die Resultate von **L13** und **L15** hatte, scheint der Winkel am Brückenkopf ebenfalls eine entscheidende Rolle zu spielen, da der ee hier von 24% (**L14**) auf 4% (**L16**) sank. Mit **L16-18** wurde zudem ein deutlicher Einfluss auf die Reaktivität beobachtet, denn nach der üblichen Reaktionszeit wurde in allen drei Fällen nur 40-50% des Eduktes umgesetzt.

Den Einfluss des Brückenkopfwinkels haben insbesondere *Davies* und *Deeth, Barnes et al.* und *Denmark* herausgearbeitet. Sie synthetisierten BOX-Liganden mit verschiedenen Substituenten am Brückenkopf und konnten vor allem mit cyclischen Substituenten, die zu einer erhöhten Spannung führen, einen deutlichen Effekt erkennen (Abbildung 36) [59].

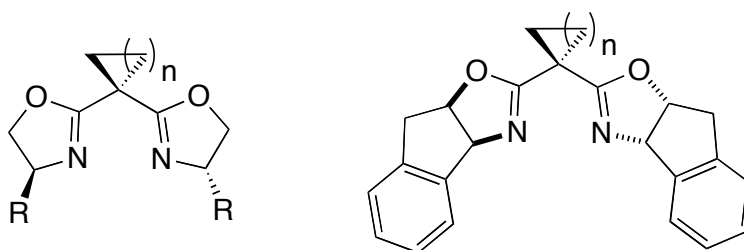


Abbildung 36: Spiro-Bis(oxazolin)-Liganden

Sowohl mit BOX-Liganden **L19** und **L20**, die beide 5-gliedrige Chelatringe bilden, als auch mit dem tridentaten Liganden **L21** wurden schlechtere ee-Werte erhalten.

Die Ergebnisse dieser Testreihe machen deutlich, dass die sterischen Effekte der Liganden die Enantioselektivität dieser Reaktion beeinflussen. Deshalb muss der Kupfer-Katalysator direkt am stereoselektiven Reaktionsschritt beteiligt sein.

Die optischen Ausbeuten konnten zwar im Rahmen dieser Testreihe nicht weiter verbessert werden, doch wurden anhand der untersuchten BOX-Liganden einige Trends aufgewiesen bzw. bestätigt. Und gerade die Sparte der BOX-Liganden bietet eine riesige Bandbreite an Beispielen, die durchaus erfolgversprechend sein können [60].

Zum Abschluss dieses Screenings wurden mit dem (*S,S*)-*tert*-Bu-BOX-Ligand, der bislang die besten Resultate erzielte, noch weitere Testreaktionen durchgeführt. Zuerst wurde erneut der Einfluss des Halogenid-Ions überprüft, indem das Cl-Ion aus entsprechendem Komplex mit Hilfe von AgSbF_6 abstrahiert wurde. Mit dem erhaltenen $[\text{Cu}((S,S)\text{-}^t\text{Bu-BOX})]\text{SbF}_6$ -Komplex wurde allerdings bei der Trifluormethylierung von α -Nitroester **C3** kaum CF_3 -Reagenz **1** umgesetzt und es konnten nur Spuren an gewünschtem Produkt **C22** beobachtet werden (Abbildung 37).

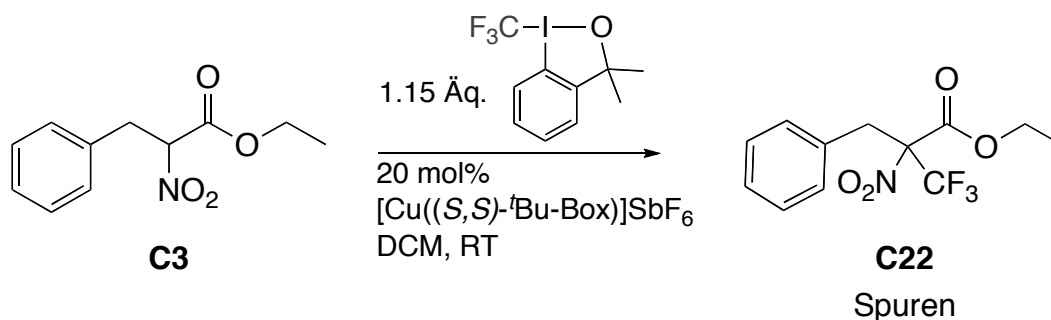


Abbildung 37: Trifluormethylierung mit $[\text{Cu}((S,S)\text{-}^t\text{Bu-BOX})]\text{SbF}_6$

In einem weiteren Versuch wurden die bisher verwendeten 15 mol% auf 50 mol% Katalysatorladung erhöht. Diese Erhöhung erbrachte aber keine Steigerung der optischen Ausbeute – sie stagnierte lediglich. Dadurch wird ebenfalls bestätigt, dass hier keine Background-Reaktion stattfindet.

Beim Erwärmen der Reaktionsmischung auf 50 °C wurde ein leichter Rückgang auf 19% ee verzeichnet; die Reaktionszeit wurde wie bereits erwähnt, auf zwei Tage reduziert. Bei einer Reaktionszeit von üblicherweise vier Tagen, erschien es wenig sinnvoll die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchzuführen.

Eine zusätzliche chirale Base – analog zu den in Abschnitt 5.6.1 beschriebenen Experimenten von Jørgensen [50] – erwies sich als Inhibitor für diese Trifluormethylierungsreaktion. Dieses Ergebnis korreliert mit der bereits geäußerten Annahme bzgl. der Keto-Enol-Abhängigkeit.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der (*S,S*)-*t*Bu-BOX)-Ligand mit 24% ee soweit das beste Ergebnis lieferte. Die beschriebenen Versuche führten bislang zu keiner Steigerung der Enantioselektivität.

5.6.5 Asymmetrische Trifluormethylierung anderer α -Nitroester

Zur Untersuchung des Einflusses der einzelnen Substituenten wurden die übrigen isolierbaren α -Nitroester bzw. -amid, unter Verwendung des *in situ* erzeugten [Cu((*S,S*)-*t*Bu-BOX)]Cl-Komplexes, trifluormethyliert (Abbildung 38).

Für α -Tfm- α -Nitroester **C21** konnten keine brauchbaren Trennbedingungen für chirale HPLC bzw. GC gefunden werden, daher wurde dieser erst zum Amin reduziert und dessen optische Ausbeute mittels HPLC bestimmt. Die Reduktion mit Zink-Pulver und HCl sollte keinen Einfluss auf die Enantioselektivität haben.

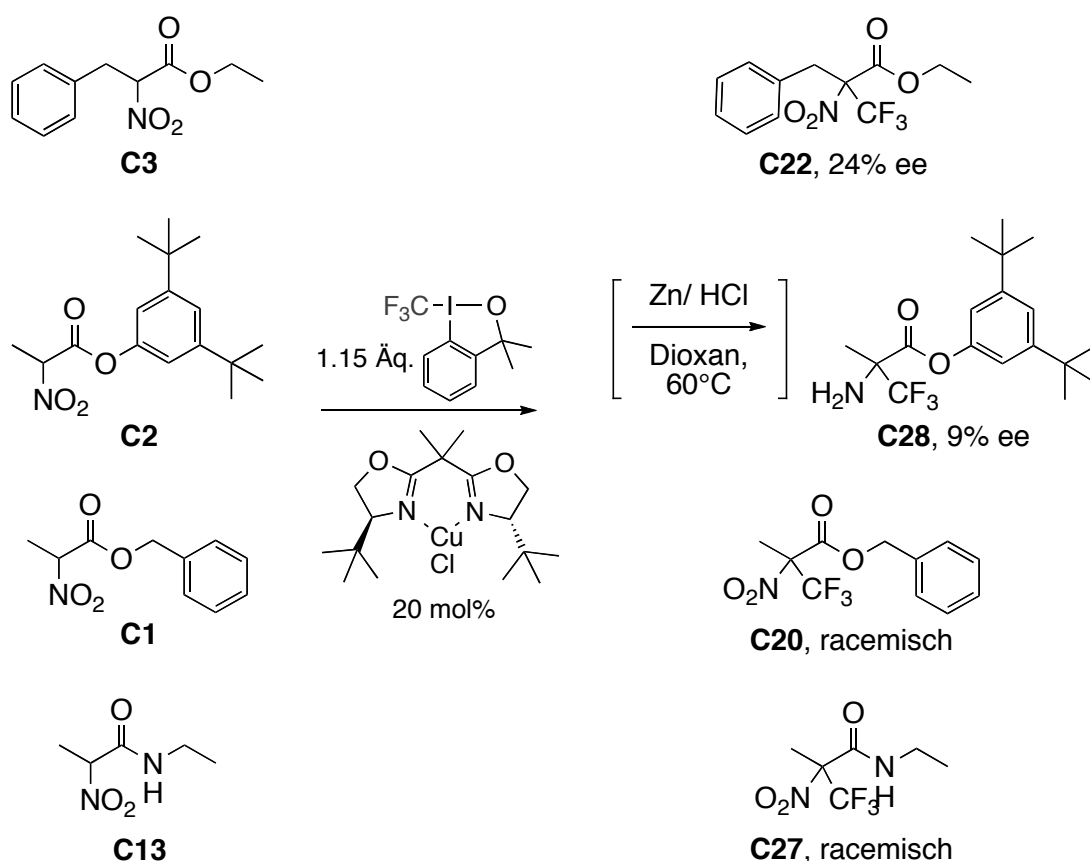


Abbildung 38: Asymmetrische Trifluormethylierung verschiedener α -Nitroester

Für die Verbindung **C28** wurde so ein Enantiomerenüberschuss von 9% ermittelt. Ein Vergleich mit α -Nitroester **C1** bzw. -amid **C13**, die zwar beide ebenfalls eine Methylgruppe am α -C-Atom tragen, aber unter diesen Bedingungen nur racemisches Produkt lieferten zeigt, dass die Größe der Ester-Gruppe einen Einfluss auf die Selektivität hat. Einen deutlich größeren Einfluss hat allerdings die Größe des Substituenten in α -Position, wie der Vergleich von **C22** und **C28** zeigt.

5.6.6 Vorschlag zu einem Mechanismus

Zu Beginn soll die mögliche Reaktion zwischen CuX und dem CF_3 -Reagenz betrachtet werden. Formal könnte Kupfer in die I-CF_3 -Bindung insertieren und anschließend CF_3X reduktiv eliminieren (A) (Abbildung 39). Denkbar

wäre auch eine Koordination des Kupfers an den Sauerstoff, gefolgt von einer Übertragung des Halogenids auf das Iod-Atom – ein Ligandenaustausch, welchem dann ebenfalls eine reduktive Eliminierungsreaktion – eine sogenannte Liganden-Kopplungs-Reaktion – folgen könnte (B) [61].

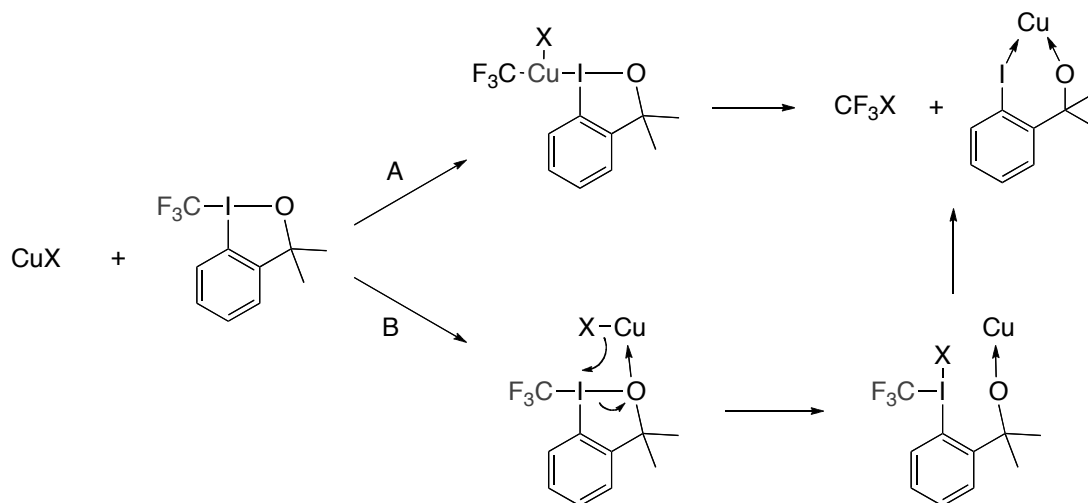


Abbildung 39: Mechanismusvorschlag zur Reaktion von CF_3 -Reagenz mit CuX

Wenn die Reaktion nach Variante A verlaufen würde, müsste das Säure- CF_3 -Reagenz **2** im Grunde ebenfalls diese Reaktion zeigen. Die Tatsache, dass keine CF_3X -Bildung beobachtet wurde, spricht folglich eher für Variante B, denn bei diesem Reagenz würde Kupfer am Carbonyl-Sauerstoff koordinieren, was möglicherweise zu keiner ausreichenden Aktivierung führt.

Die Kombination dieser Annahme mit den übrigen Beobachtungen führt uns, unter Berücksichtigung anderweitiger mechanistischer Überlegungen [62], zu folgendem hoch spekulativen Mechanismus-Vorschlag.

Da sowohl Cu(I) als auch Cu(II) die gleiche Aktivität zeigen, wird angenommen, dass Cu(I) durch die hypervalente Iod-Verbindung zu Cu(II) oxidiert wird und diese die eigentlich aktive Spezies ist. In Anlehnung an die Arbeit von *Klar* [63] wird daher eine quadratisch planare

Geometrie⁸ für das Cu-BOX- α -Nitroester-Addukt angenommen. Analog zu Abbildung 39 erfolgt dann die Koordination des CF₃-Reagenzes über das Sauerstoff-Atom, wobei die O-I-Bindung gebrochen wird. Anschließend erfolgt eine elektrophile Addition des Iodinium-Intermediats **39** an den deprotonierten α -Nitroester. Infolge einer schnellen Pseudorotation der drei Kohlenstoff-Liganden sollte die elektronenziehende CF₃-Gruppe die bevorzugte apikale Position und der aromatische Substituent die äquatoriale Position einnehmen (**40**). Ausgehend von dieser Konfiguration wäre dann eine orbitalsymmetrie-kontrollierte Eliminierungsreaktion möglich [61], die zu Intermediat **41** führt (Abbildung 40). Die Eliminierung kann prinzipiell auch durch Ein-Elektronen-Übertragung erfolgen [64].

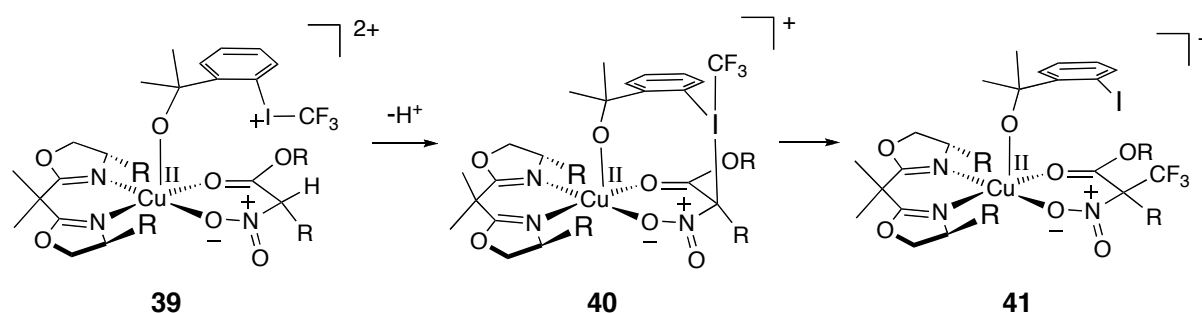
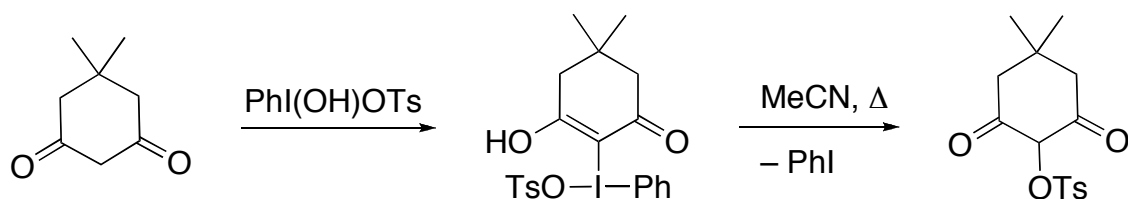


Abbildung 40: Mechanismusvorschlag zur kupferkatalysierten Trifluormethylierung

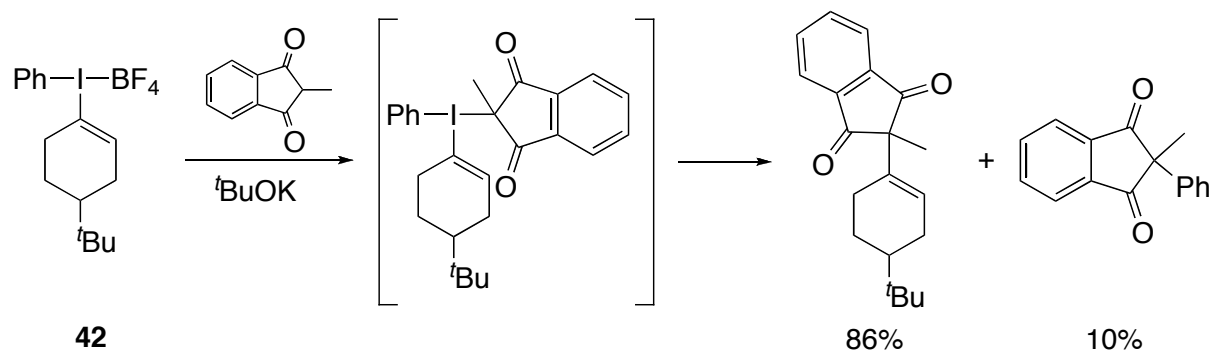
Bereits *Ochiai* und *Koser* postulierten die α - λ^3 -Iodanylketone als Intermediate bei Additionsreaktionen mit Enolaten von β -Dicarbonyl-Verbindungen [65]. *Koser* gelang es auch, das Additionsprodukt von PhI(OH)OTs an Dimedon zu isolieren (Abbildung 41) [66b].

⁸ Auswirkung des *Jahn-Teller*-Effekt auf den Cu-d⁹-Komplex

Abbildung 41: Reaktion von PhI(OH)OTs und Dimedon

In dem Beispiel von *Ochiai* handelt es sich bei diesem Intermediat ebenfalls um ein λ^3 -Iodan mit drei Kohlenstoff-Liganden (Abbildung 42). Diese Verbindungen sind relativ instabil; Ph_3I zerfällt beispielsweise bereits über $-10\text{ }^\circ\text{C}$ in Biphenyl und Iodobenzen [66]. Das stabilere *p*- $\text{ToI(p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4)$ konnte dagegen von *Hoyer* auch kristallographisch untersucht werden und es wurde gezeigt, dass der Zerfall dieser Verbindung nach einem konzertierten Mechanismus erfolgt [67].

Die Ergebnisse von *Ochiai* lassen ebenfalls auf eine Ligandenkopplung schließen. Enolate von β -Diketonen reagieren mit Cyclohexenyl(phenyl)- λ^3 -iodan **42** hauptsächlich zu dem Vinyl-Kopplungsprodukt. Das Aryl-Kopplungsprodukt entsteht nur als Nebenprodukt (Abbildung 42). Zudem wurde beobachtet, dass elektronenschiebende Substituenten am Aryl-Liganden die Selektivität dieser Reaktion noch erhöhen [66a,68].

Abbildung 42: Ligandenkopplung eines α - λ^3 -Iodanylketon

In Zusammenhang mit der Trifluormethylierung von Phenolen mit Hilfe des Säure- CF_3 -Reagenzes **2** wurde in unserem Arbeitskreis bereits

postuliert, dass nach diesem Ligandenaustausch (in diesem Fall durch Phenol) ein Rückangriff des Carboxylats erfolgt. Dieser setzt dann CF_3^- frei, das anschließend sowohl den Aromaten, als auch die Sauerstoff-Position des stark aktivierten Intermediats nukleophil angreifen kann (Abbildung 43) [62d]. Wie in Kapitel 2 beschrieben, handelt es sich bei λ^3 -Iodane um Hypernucleofuge, die eine entsprechende Substitutionsreaktion begünstigen. Dieser Mechanismus-Vorschlag basiert auf Arbeiten von *Kita* und *Pelter* [62a-c] und stützt sich auf entsprechende experimentelle Beobachtungen.

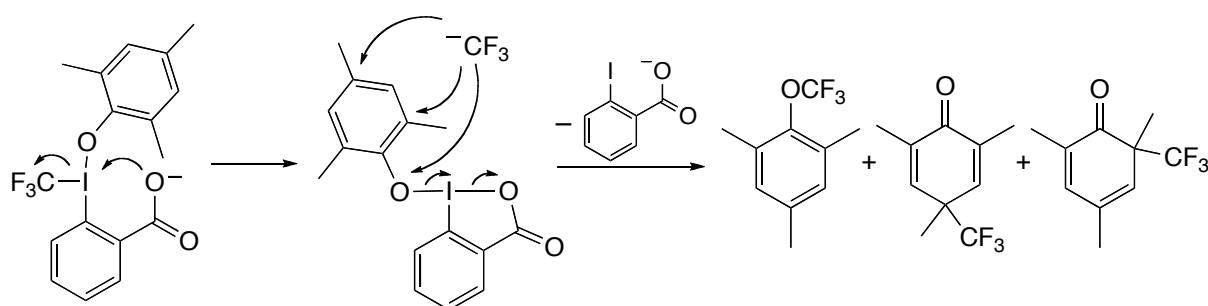


Abbildung 43: Möglicher Mechanismus der Trifluormethylierung von Phenolen

Der zweite Schritt – die Eliminierung von CF_3^- – erscheint aber in Zusammenhang mit α -Nitroestern eher unwahrscheinlich, da das Alkoholat durch die Koordination an Cu deaktiviert ist. Eine nucleophile Substitution am α -Zentrum von Intermediat **40** (Abbildung 40) ist ebenfalls auszuschließen, da das λ^3 -Iodan über keine Heteroatom-Liganden verfügt, die als gute Abgangsgruppen fungieren könnten [68a].

Das Scheitern des Säure- CF_3 -Reagenzes bei dieser Reaktion könnte mit der bereits erwähnten, nicht ausreichenden Aktivierung durch den Kupferkomplex erklärt werden. Ein entscheidender Unterschied liegt zudem in der Basizität des frei werdenden Carboxylat- bzw. Alkoholat-Ions, da eine Deprotonierung der α -Nitroester erfolgen muss. Die zusätzliche Stickstoffbase könnte dagegen vielmehr, durch die Koordination am hypervalenten Iod-Zentrum (sowohl bei CF_3 -Reagenz **2**

als auch **1**), zu einer Blockierung des Iodonium-Intermediats **39** (Abbildung 40) anstelle zu einer Deprotonierung des α -Nitroesters, führen.

Dieser hypothetische Mechanismus verdeutlicht aber auch, dass das eigentliche Reaktionszentrum (das α -Kohlenstoff-Atom) nur am Rande der Ligandensphäre liegt, was den Einfluss des Liganden entsprechend mindert. Vorausgesetzt der α -Nitroester koordiniert, wie von *Klar* gezeigt [63], über den Nitro- und Ester-Sauerstoff, liegt ein sechsgliedriger Übergangszustand vor und das α -Zentrum befindet sich dabei auf oder nahe der C_2 -Achse des Liganden. Unter diesem Gesichtspunkt erscheinen C_2 -symmetrische Liganden eher ungeeignet!

5.7 Ausblick

Neben den bereits angedeuteten Optimierungsmöglichkeiten bzgl. der Bis(oxazolin)- bzw. Oxazolin-Liganden gibt es noch weitere Ansätze, um das Ziel der asymmetrischen Trifluorethylierung zu erreichen. Primär ist hier die Synthese von chiralen CF_3 -Reagenzien zu nennen, die beispielsweise auf dem planarchiralen Grundgerüst von [2.2]Paracyclophan basieren könnten (Abbildung 44). Erste Schritte zur Synthese dieser chiralen Verbindungen wurden bereits unternommen, das Zielmolekül selbst konnte aber noch nicht hergestellt werden.

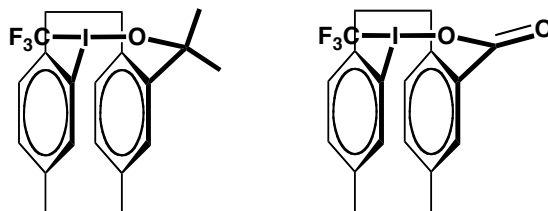


Abbildung 44: Potentielle chirale CF_3 -Reagenzien

Auch die Trifluomethylierung von Nitronaten – analog zu Silylenolethern – könnte hier eine zusätzliche Möglichkeit bieten.

Um das Produkt-Fenster der α -Tfm- α -Nitroester zu erweitern, wären zudem *Mannich*-Reaktions-Produkte als Substrate interessant (Abbildung 45).

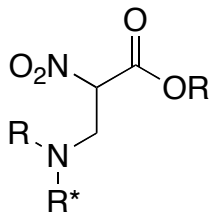


Abbildung 45: Alternative α -Nitro-Substrate

Über die Aminfunktion in γ -Position könnte zum einen die Größe des α -Substituenten eingestellt werden, zum anderen könnten durch die Aminfunktionalität bereits stereogene Zentren in das Substrat eingebracht werden.

5.8 Literatur

- [1] P. Eisenberger, *Dissertation ETH Nr. 17371*, ETH Zürich, **2007**.
- [2] M.T. Shipchandler, *Synthesis* **1979**, 666.
- [3] N. Ono, *The Nitro group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001** und die dort zitierten Arbeiten.
- [4] T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 466.
- [5] L. He, G.S. Srikanth, S.L. Castle, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8140.
- [6] S. Sifniades, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3562.
- [7] H. Feuer, C.S. Panda, L. Hou, H.S. Bevinakatti, *Synthesis* **1983**, 187.
- [8] R. Rathore, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 627.
- [9] S. Rozen, A. Bar-Haim, E. Mishani, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1208.
- [10] R. Ballini, L. Barboni, G. Giarlo, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6907.
- [11] N. Kornblum, R.K. Blackwood, J.W. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2507.
- [12] N. Scardovi, A. Casalini, F. Peri, P. Righi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 965.
- [13] M. Hugener, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta.* **1995**, 78, 1490.
- [14] G. Mignani, D. Morel, F. Grass, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5505.
- [15] H. Reinheckel, G. Tauber, *Monatsh. Chem.* **1967**, 98, 1944.
- [16] H. L. Finkbeiner, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 85, 616.
- [17] W. Peng, J.M. Shreeve, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4905.
- [18] J. Ramirez, D.P. Huber, A. Togni, *Synlett* **2007**, 1143.
- [19] H. Feuer, A.T. Nielsen, *Nitro Compounds*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 367-605.
- [20] B. Baasner, H. Hagemann, E. Klauke, Bayer AG, DOS 3305201, 3305202, **1983**; I.L. Knunyants, L.S. German, I.N. Rozhkov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1963**, 12, 1794.
- [21] B. Baasner, A. Marhold, M. Negele, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 161.

- [22] R. E. Marti, J. Heinzer, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, 1193.
- [23] a) R.K. Harris, *J. Mol. Spectrosc.* **1963**, *10*, 309; b) S. Elsheimer, W.R. Dolbier, M. Murla, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 205.
- [24] K.B.G. Torssell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, New York, **1988**, S. 95-101.
- [25] H. Feuer, P. M. Pivawer, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3152.
- [26] A. Beck, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2897; Fußnote 3 der Arbeit zu diesem Satz: „Professor J.D. Dunitz vertritt die Meinung, daß man fast in jeder Veröffentlichung den ersten Satz ohne Verluste an Substanz weglassen kann. Dies gilt auch hier. Trotzdem...“
- [27] J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, S. 25-32.
- [28] a) N. Kornblum, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 797; b) A. Vasella, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 507.
- [29] a) J.T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123; b) V.P. Kukhar', V.A. Soloshonok, *Fluorine-containing Amino Acids*, Wiley, Chichester, **1995**; c) X.-L. Qui, W.-D. Meng, F.-L. Qing, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711; d) M. Zanda, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1401; e) V. Soloshonok, K. Mikami, T. Yamzaki, J.T. Welch, J.F. Honek, *Current Fluoroorganic Chemistry*, ACS, Washington, **2006**, S. 487-498; f) H. Chiu, Y. Suzuki, D. Gullickson, R. Ahmad, B. Kokona, R. Fairman, R. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15556; g) T. Konno, M. Kanda, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1517.
- [30] a) Y. Fu, L.G. Hammarström, T.J. Miller, F.R. Fronzek, M.L. McLaughlin, R.P. Hammer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7118; b) D.L. Boger, R.A. Lerner, B.F. Cravat, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5078.

- [31] a) S. Ram, R.E. Ehrenkauf, *Synthesis* **1986**, 133; b) N. Gogoi, J. Boruwa, N. Barua, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7581.
- [32] K.R. Knudsen, K.A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1362.
- [33] a) B. Moreau, A.B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18014; b) D. Zuev, J. Michne, H. Hueng, B. Beno, D. Wu, Q. Gao, J. Torrente, C. Xu, C. Conway, J. Macor, G. Dubowchik, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2465.
- [34] www.chemistryworld.de/cheminfo/1256-lex.htm
- [35] M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, r. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, 2, 1100.
- [36] S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [37] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881.
- [38] V.A. Soloshonok, *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds*, Wiley, Chichester, **1999**, S. 391-418.
- [39] T. Sakai, F. Yan, K. Uneyama, *Tetrahedron* **1995**, 52, 233.
- [40] A. Demir, Ö. Sesenoglu, Z. Gercek-Arkin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2309.
- [41] a) P. Bravo, S. Capelli, S.V. Meille, F. Viani, M. Zanda, V.P. Kukhar, V.A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2009; b) M. Zanda, *New J. Chem.* **2004**, 28, 1401.
- [42] a) P. Bravo, M. Crucianelli, B. Vergani, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7771; b) A. Asensio, P. Bravo, M. Crucianelli, A. Farina, S. Fustero, W. Panzeri, F. Viani, A. Volonterio, M. Zanda et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1449; c) M. Crucianelli, F. Angelis, F. Lazzaro, L. Malpezzi, A. Volonterio, M. Zanda, *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 573.

- [43] H. Wang, X. Zhao, Y. Li, L. Lu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1379.
- [44] F. Huguenot, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7075.
- [45] a) G.K.S. Prakash, M. Mandal, G.A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589; b) G.K.S. Prakash, M. Mandal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538.
- [46] a) O.M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877; b) M.S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520; c) S.J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
- [47] B. Moreau, A.B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.
- [48] K.R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843.
- [49] N. Nishiwaki, K.R. Knudsen, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992.
- [50] K.R. Knudsen, K.A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362.
- [51] L. Bernardi, F. Fini, R. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375.
- [52] a) M.T. Robak, M. Trincado, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110; b) Y. Chang, J. Yang, J. Dang, Y. Xue, *Synlett* **2007**, 2817; c) X.-G. Liu, J.-J. Jiang, M. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773; d) C. Wang, Z. Zhou, c. Tang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707; e) N. Martin, L. Ozores, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8976.
- [53] a) T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625; b) T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466; c) B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967; d) S.H. McCooey, S.J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367; e) T. Marcelli, R. van der Haas, J. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Synlett* **2005**, 2817; f) S.H. McCooey, S.J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599; g) A. Berkessel, S.

- Mukherjee, F. Cleemann, T. Müller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898.
- [54] C. Garcia, L.K. LaRochelle, P.J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970.
- [55] a) J.P.G. Versleijen, A.M. van Leusen, B.L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5803; b) A. Alexakis, C. Benhaim, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579; c) A. Rimkus, N. Sewald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 79.
- [56] S. Gischig, A. Togni, *Organometallics* **2005**, *24*, 203.
- [57] a) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614; b) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 176.
- [58] D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
- [59] a) I.W. Davies, R.J. Deeth, R.D. Larsen, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1233; b) D.M. Barnes, J. Ji, M.G. Fickes, M.A. Fitzgerald, S.A. King, H.E. Morton, S.J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097; c) S.E. Denmark, N. Nakajima, C.M. Stiff, O. Nicaise, M. Kranz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1023.
- [60] G. Desimoni, G. Faita, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561 und darin zitierte Arbeiten.
- [61] a) Y. Yamamoto, K. Akiba, *Chemistry of Hypervalent Compounds*, Wiley-VCH, New York, **1999**, S. 279. b) S. Oae, Y. Uchida, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 202.
- [62] a) Y. Kita, H. Tohma, K. Kikuchi, M. Inagaki, T. Yakura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435; b) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S.B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787; c) Pelter, R. s. Wald, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 273; d) K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, im Druck.

- [63] K. von Deuten, W. Hinrichs, G. Klar, *Polyhedron* **1982**, *1*, 247.
- [64] a) F.M. Beringer, L.L. Chang, *J. Org. Chem.* **1971**, *26*, 4055; b) A.J. Canty, T. Rodemann, J.H. Ryan, *Adv. Organomet. Chem.* **2008**, *55*, 279.
- [65] a) M. Ochiai, T. Shu, T. Nagaoka, Y. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2130; b) G.F. Koser, A.G. Relenyi, A.N. Kalos, L. Rebrovic, R.H. Wettach, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487.
- [66] a) V. Grushin, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 315; b) G. Wittig, M. Rieber, *Ann. Chem.* **1949**, *562*, 187; c) G. Wittig, K. Clauß, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *578*, 136.
- [67] S. Hoyer, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2003**.
- [68] a) M. Ochiai, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 5; b) M. Ochiai, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 494.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

6.1.1 Arbeitstechniken

Reaktionen mit empfindlichen Substanzen wurden unter Schutzgas (*Schlenk*-Technik, Argon; *glove box*, *MBraun MB, 150G-B*, Stickstoff) durchgeführt. Lösungsmittel wurden über aktiviertem 4 Å Molsieb gelagert. Frisch destillierte Lösungsmittel wurden über Na/Benzophenon (Et₂O, THF, Pentan, Hexan), über Na (Toluen), Na/Diethylphthalat (EtOH), oder über CaH₂ (DCM, MeCN, MeOH) getrocknet und gegebenenfalls entgast. DMF (extra trocken, über Molsieb) wurde von der Firma *Acros* bzw. *Fluka* bezogen. Deuterierte Lösungsmittel (MeCN-*d*₃, DCM-*d*₂, Benzen-*d*₆) wurden über CaH getrocknet, *bulb-to-bulb* destilliert und entgast. Säulenchromatographische Reinigungen und Filtrationen wurden entweder mit Silikagel 60 von *Fluka*, Florisil® (100-200 mesh) von *Acros*, oder Alumina N Akt. I von *ICN Biomedicals GmbH* und ca. 0.3 bar Überdruck durchgeführt.

6.1.2 Analytik

DC: Fertigplatten *Merck* 60-F₂₅₄. Entwicklung mit *Mostain* (10 g (NH₄)₆[Mo₇O₂₄]·4 H₂O, 0.2 g Ce(SO₄)₂·4 H₂O, 12 ml H₂SO₄ konz., 190 ml H₂O), Vanillin (15 g Vanillin, 250 mL EtOH, 2.5 mL H₂SO₄ konz.), KMnO₄ (1.5 g KMnO₄, 10g K₂CO₃, 2.5 mL 5% NaOH, 175 mL H₂O); R_f = Retentionsfaktor.

[α]_D: *Perkin-Elmer-Polarimeter 341* in einer 10 cm Messzelle; Temperatur, Konzentration c ([10 mg/1 ml]) und Lösungsmittel sind angegeben.

NMR: NMR-Spektren wurden auf *Bruker AC-200* (^1H : 200.13, ^{13}C : 50.32, ^{19}F : 188.31, ^{31}P : 81.01), *DPX-250* (^1H : 250.13, ^{13}C : 62.90, ^{31}P : 101.25), *DPX-300* (^1H : 300.13, ^{13}C : 75.47, ^{19}F : 282.40, ^{31}P : 121.49), *DPX-400* (^1H : 400.13, ^{13}C : 100.61, ^{19}F : 376.50) *DPX-500* (^1H : 500.23, ^{13}C : 125.78) bei Raumtemperatur aufgenommen, die Frequenzen sind jeweils in MHz angegeben. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu SiMe_4 (^1H und ^{13}C), CFCl_3 (^{19}F) und 85% H_3PO_4 (^{31}P) angegeben; bzw. interne Referenzierung mit Lösungsmittelsignalen [1]. Kopplungskonstanten J in Hz. s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, quint = Quintett, sept = Septett, m = Multipllett.

MS: Gemessen vom MS-Service des Lab. für Org. Chemie der ETHZ. Signallage m/z , Intensität in % des Basispeaks, M = Molekülion. **LC/MS:** *Thermo Separation Products* (TSP) HPLC System mit PDA Detektor (*UV6000LB*, TSP) und Ionenfallen-Massenspektrometer Detektor (*LCQdeca*, *Finnigan*). Säule: *Waters Atlantis dC18-3* 3X100 mm; lineare Gradienten von 5–60% MeCN in H_2O /0.1% Ameisensäure (0.2 ml/min).

EA: Gemessen vom Analytikservice des Lab. für Org. Chemie der ETHZ.

Smp.: *Büchi* Melting Point B-540, unkorrigiert.

HPLC: *Agilent* 1100 Series (DAD-Detektor), oder *Hawlett Pakard* 1050 Series (MWD-Detektor), Säulen: *Daicel Chiralcel OJ* (4.6 Å~ 250 mm, Korngrösse 10 μm), *Chiralcel OD-H* (4.6 Å~ 250 mm, Korngrösse 5 μm), *Daicel AD-H* (4.6 250 mm, Korngrösse 5 μm), UV Detektion bei 210, 230, 254 nm; Flussrate und Laufmittel sind jeweils angegeben. Retentionszeit (t_R) in min. **Anal. RP-HPLC:** *Merck/Hitachi* HPLC System (*LaChrom*, L-7150 Pumpe, UV Detektor L-7400, Interface D-7000). Säule: *Nucleosil* 100-5 C18 (250 x 4 mm, *Macherey-Nagel*). Die Trennung erfolgte mit einem linearen Gradienten von A: 0.1% TFA in H_2O und B: MeCN, mit einer Flussrate von 1 ml/min und UV Detektion bei 220 nm. **Prep. RP-HPLC:** *Merck/Hitachi* HPLC System (*LaChrom*, Pumpe L-7150, UV Detektor L-7400, Interface D-7000, HPLC Manager D-7000). Säule: *Nucleosil* 100-7 C18 (250 x 21 mm, *Macherey-Nagel*). Rohprodukt wurde

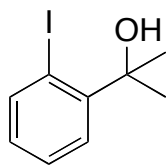
mit einem Gradienten von A: 0.1% TFA in H₂O, und B: MeCN, mit einer Flussrate von 10 ml/min und mit UV Detektion bei 220 nm gereinigt.

6.1.3 Chemikalien

Chemikalien wurden von *ABCR*, *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Lancaster*, *Novobiochem*, *PanGas* (H₂) und *Senn Chemicals* gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Deuterierte Lösungsmittel wurden von *Cambridge Isotope Laboratories* (DCM-*d*₂, Benzen-*d*₆, MeCN-*d*₃, Aceton-*d*₆, MeOH-*d*₄) und *Amar* (CDCl₃) bezogen. Die mit CAS-Nummern gekennzeichneten Substanzen waren zum Zeitpunkt der Synthese in der Literatur bekannt; die hier beschriebenen Synthesemethoden sind jedoch in vielen Fällen neu, oder basieren auf überarbeiteten Syntheseprotokollen. 2-Naphthylphosphin wurde freundlicherweise von J. Bürgler, Dichlorocyclooctadi-1,5-enepalladium(II) von P. Eisenberger, Dipeptide von S. Capone und Sandostatin® von *Norvatis International AG* zur Verfügung gestellt.

6.2 Hypervalente Iod-Verbindungen

2-(2-Iodophenyl)propan-2-ol (26):




Analog der Vorschrift von *Martin* [2] wurden Magnesium-Späne (28.6 g, 1.18 mol, 3.2 Äq.) in trockenem Ether (80 mL) vorgelegt und eine Lösung von MeI (50 g, 0.803 mmol, 2.2 Äq.) in Ether (80 mL) langsam zugetropft. Nachdem die Reaktion angesprungen war, wurde nochmals Ether (80 mL) zugegeben und die gleichmäßige Zugabe von MeI in Ether fortgesetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, erneut mit Ether (80 mL) verdünnt und mittels Teflon-Kanüle in einen 2 L-Dreihalskolben, ausgerüstet mit KGB-Rührer und Tropftrichter, transferiert. Zu

der gekühlten Grignard-Lösung (0 °C) wurde anschließend eine Lösung von Methyl-2-iodobenzoat in Ether (100 mL) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 13 h weitergerührt. Die braune Lösung wurde 30 min zum Rückfluss erhitzt und danach unter Kühlung mit ges. NH₄Cl-Lösung (500 mL) aufgearbeitet. Die gelb-braune Suspension wurde mit Wasser (ca. 2 L) versetzt und anschließend die wässrige Phase mit MTBE (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 300 mL) gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Reinigung erfolgte mittels *bulb-to-bulb* Destillation (110 °C @ 0.1 mbar) und lieferte **26** als gelbliches, viskoses Öl, das bei tieferen Temperaturen fest wird (66.1 g, 252 mmol, 70%).

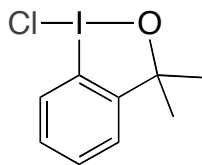
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.77 (6H, s, CH₃), 2.79 (1H, br. s, OH), 6.90 (1H, t, ³J = 7.8 Hz, CH_{ar.}), 7.33 (1H, t, ³J = 7.8 Hz, CH_{ar.}), 7.64 (1H, d, ³J = 7.8 Hz, CH_{ar.}), 7.97 (1H, d, ³J = 7.8 Hz, CH_{ar.}); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.8 (CH₃), 73.6 (C(CH₃)₂), 93.3 (CI), 126.8, 128.2, 128.6, 142.7, 148.6; CAS 69352-05-2.

tert-Butylhypochlorit:

 Die Synthese wurde unter Lichtausschluss und ständiger Temperaturkontrolle (< 10 °C) durchgeführt!

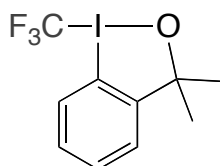
Gemäß der Literaturvorschrift [3] wurde NaOCl-Lösung (300 mL, 13-14%) vorgelegt und auf 5 °C gekühlt. Dann wurde ein Gemisch aus *tert*-Butanol (30 mL) und Eisessig (20 mL) auf einmal zugegeben und während 10 min im Eisbad kräftig gerührt; dabei entstanden zwei Phasen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gekühlter 10% NaHCO₃-Lösung (2 x 40 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen und über wasserfreiem CaCl₂ getrocknet. Dekantieren lieferte das gewünschte Produkt (24.5 g, 0.226 mmol, 71%) als gelbe, klare Flüssigkeit die in dunklen Flaschen über CaCl₂ bei -18 °C gelagert wurde. Reste der Lösung wurden mit Natriumthiosulfat-Lösung vorsichtig vernichtet.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (9H, s, CH₃); CAS 507-40-4.

1-Chloro-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (27):

Analog der Vorschrift von *Martin* [2] wurde *tert*-Butylhypochlorit (3.95 mL, 38 mmol, 1 Äq.) unter Kühlung und im Dunkeln zu einer Lösung von Iodoalkohol **26** (10.0 g, 38 mmol) in DCM (30 mL) zugetropft, wobei sich nach wenigen Minuten ein gelber Niederschlag bildete. Die Suspension wurde weitere 14 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel eingedampft. Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus DCM und nach Trocknen am HV wurde **27** (9.58 g, 32.3 mmol, 85%) in Form von gelben Kristallen erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.56$ (6H, s, CH_3), 7.17 (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.50-7.60 (2H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.02 (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.2$ (CH_3), 85.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.6 (CI), 126.1, 128.4, 130.5, 131.0, 149.5 ($\text{CC}(\text{CH}_3)_2$); CAS 69352-04-1.

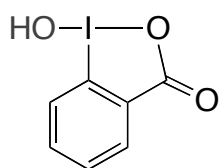
1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (1):

Trockenes KOAc (6.66 g, 67.9 mmol, 1.68 Äq.) und **27** (11.94 g, 40.3 mmol) wurden in trockenem Acetonitril (100 mL) 2 h bei RT gerührt. Das gelbe Reaktionsgemisch entfärbte sich und eine farblose Suspension wurde erhalten. Das ausgefallene KCl wurde unter Argon abfiltriert und mit MeCN gewaschen. Das klare Filtrat wurde auf -14 – -17 °C (Innentemperatur) gekühlt. Dabei bildete sich ein kristalliner weißer Niederschlag. Zu dieser Suspension wurde erst TMSCF_3 (9.16 mL, 61.97 mmol, 1.54 Äq.) und dann tropfenweise eine Lösung von TBAT (0.043 g, 0.08 mmol, 0.2 mol%) in MeCN (3 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei -14 bis -17 °C gerührt, dann langsam auf -9 – -12 °C aufgewärmt und nochmals TMSCF_3 (1.5 mL, 8.1 mmol, 0.2 Äq.) zugetropft. Die klare Reaktionslösung wurde während 3 h schrittweise auf RT aufgewärmt und weitere 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck am RV entfernt und der Rückstand am HV getrocknet. Der

karamellähnliche Feststoff wurde in trockenem Pentan gelöst und über sehr wenig trockenem Alox filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und nach Trocknen am HV wurde das gewünschte Produkt als weißer Feststoff erhalten (11.823 g, 35.8 mmol, 89%). **1** kann gegebenenfalls durch Sublimation (40°C @ 0.05 mbar) gereinigt werden.

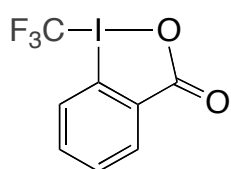
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (6H, s, CH₃), 7.51 (2H, t, ³J = 6.9 Hz, CH_{ar.}); **¹³C{¹H} NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.8 (CH₃), 76.5 (C(CH₃)₂), 110.7 (q, ¹J(C,F) = 396.3 Hz; CF₃), 110.6 (q, ³J(C,F) = 3.0 Hz; CI), 127.3, 127.8 (q, ⁴J(C,F) = 2.8 Hz; CH), 129.8 (CH), 130.6 (CH), 149.2 (CC(CH₃)₂); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃): δ = -40.1 (s, CF₃); C₁₀H₁₀F₃IO (330.09): berechnet C 36.39, H 3.05, F 17.27, I 38.45; gefunden C 36.61, H 3.23, F 17.31, I 38.30.

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on:



Gemäß der Literaturvorschrift [4] wurde zu einer Suspension von 2-Iodobenzoesäure (24.802 g, 100 mmol) in Wasser (300 mL) NaIO₄ (47.056 g, 220 mmol, 2.2 Äq.) gegeben und 6 h am Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit verdünnter H₂SO₄ (0.6 M, 100 mL) versetzt, filtriert und mit Wasser (2 x 25 mL) gewaschen. Trocknen am HV lieferte das gewünschte Produkt (24.041g, 91.0 mmol, 91%) als weisses Pulver. Smp. 237 °C; CAS 131-62-4.

1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (2):



Gemäß der Literaturvorschrift [5] wurde 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (9.011 g, 34.1 mmol) in Essigsäureanhydrid (23 mL) 10 min am Rückfluss erhitzt und anschließend abgekühlt. Bei -18 °C kristallisierte 1-Acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on aus der Lösung aus. Die gelbliche Lösung wurde abdekantiert und die farblosen Kristalle am HV getrocknet. 1-Acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on wurde in trockenem MeCN (75 mL)

suspendiert, in der *glove box* mit TMSCF_3 (7.0 mL, 47.7 mmol, 1.4 Äq) und CsF (103.6 mg, 0.68 mmol, 2 mol%) versetzt und 2 Tage bei RT gerührt. Die braune Suspension wurde filtriert, der erhaltene weiße Feststoff in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5:1) gelöst und nochmals über wenig Silika filtriert. Das braune Filtrat wurde eingeeengt und der restliche Feststoff aus MeCN umkristallisiert. Das gewünschte Produkt (7.652 g, 24.2 mmol, 71%) wurde so als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

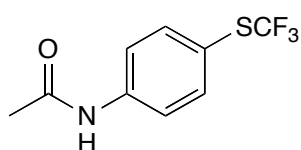
^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): $\delta = 7.81 - 7.86$ (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.92 (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.32 (1H, d, $^3J = 7.2$ Hz $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): $\delta = 105.8$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 378.4$ Hz; CF_3), 114.5 (CI), 128.1 (q, $^4J(\text{C},\text{F}) = 3.4$ Hz, CH *ortho* to CI), 131.4 (CH), 131.8 (CCO_2), 132.6 (CH), 135.6 (CH), 168.1 (CO); **^{19}F NMR** (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -33.8$ (s, CF_3); CAS 887144-94-7.

6.3 Trifluoremthylthioether

6.3.1 Ausgehend von einfachen Thiolen

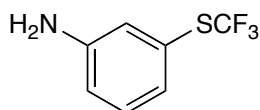
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Trifluormethylierung von Thiolen (AAV 1)

Eine gekühlte Lösung von 1-Trifluoromethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) in DCM wurde bei -78 °C zu einer Lösung des Thiols in dem entsprechenden Lösungsmittel getropft. Die schwach gelbe Reaktionsmischung wurde 15 h gerührt und dabei langsam auf RT aufwärmen gelassen. Die klare, farblose Lösung wurde eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

N-(4-(Trifluormethylthio)phenyl)acetamid (S3):

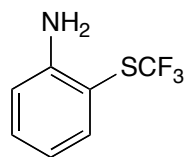
Gemäß AAV 1 wurde 4-Acetamidothiophenol (100 mg, 0.6 mmol) in DCM (2 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (218 mg, 0.66 mmol, 1.1 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 80%, cHex/EtOAc 4:6, $R_f = 0.4$, weiße Kristalle, Smp. 188-190 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 2.16$ (1H, br, NH) 7.61 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.71 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 22.6, 117.6$ (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.89$ Hz, CSCF_3), 129.8 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 306.9$ Hz, CF_3), 137.0, 141.6, 170.5; $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -43.3$ (s, CF_3); $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NOS}$ (235.23): berechnet C 45.95, H 3.43, N 5.95, O 6.80, F 24.23, S 13.63; gefunden C 46.23, H 3.56, N 5.79, F 24.02; MS (HR EI) m/z berechnet 235.0274, gefunden 235.0274 [M^+]; CAS 351-81-5.

3-(Trifluormethylthio)anilin (S4):

Gemäß AAV 1 wurde 3-Aminothiophenol (212 μL , 2 mmol) in DCM (5 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (659 mg, 2 mmol, 1 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 72%, cHex/EtOAc 5:1 + 1% TEA, $R_f = 0.24$, gelbes Öl.

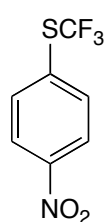
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.79$ (2H, br, NH_2) 6.76 (1H, d, $^3J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 6.96 (1H, s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$) 7.03 (1H, d, $^3J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.22 (1H, t, $^3J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 117.3, 122.0, 125.0$ (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.0$ Hz, CSCF_3), 126.0, 129.8 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 307.9$ Hz, CF_3), 130.2, 148.5; $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.5$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 193.0168, gefunden 193.0178 [M^+]; CAS 369-68-6.

2-(Trifluormethylthio)anilin (S5):

Gemäß AAV 1 wurde 2-Aminothiophenol (216 μ L, 2 mmol) in DCM (5 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (659 mg, 2 mmol, 1 Äq.) umgesetzt.

Ausbeute: 81%, cHex/EtOAc 5:1 + 1% TEA, $R_f = 0.52$, gelbes Öl.

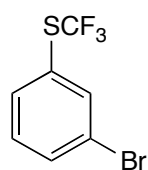
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.45$ (2H, br, NH_2) 6.75 (2H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.26 (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.48 (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 106.2, 115.7, 118.7, 129.6$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 309.9$ Hz, CF_3), 133.1, 139.2, 150.3; $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.7$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 193.0168, gefunden 193.0178 [M^+]; CAS 347-55-7.

4-(Trifluormethylthio)nitrobenzen (S6):

Gemäß AAV 1 wurde 4-Nitrothiophenol (155 mg, 1 mmol) in DCM (3 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (346 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) umgesetzt.

Ausbeute: 88%, cHex/EtOAc 10:1 + 1% TEA, $R_f = 0.53$, farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.29 (2H, d, $^3J = 8.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 124.3, 128.9$ (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308.8$ Hz; CF_3), 132.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.2$ Hz; CSCF_3), 136.1 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^4J(\text{C},\text{F}) = 0.8$ Hz; *ortho*- $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 149.2; $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.3$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 222.9911, gefunden 222.9910 [M^+]; CAS 403-66-7.

3-(Trifluormethylthio)bromobenzen (S7):

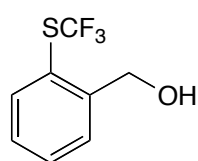
Gemäß AAV 1 wurde 4-Bromothiophenol (116 μ L, 1 mmol) in DCM (3 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (346 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) umgesetzt.

Ausbeute: 82%, cHex/EtOAc 10:1, $R_f = 0.19$, farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (1H, t, $^3J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.64 (2H, t, $^3J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.84 (1H, s); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta =$

122.9, 126.1 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.1$ Hz, CSCF_3), 128.9 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308.2$ Hz CF_3), 130.9, 134.1, 134.8 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^4J(\text{C},\text{F}) = 0.7$ Hz, *ortho*-CH) 138.6 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^4J(\text{C},\text{F}) = 0.9$ Hz, *ortho*-CH); ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.3$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 255.9164, gefunden 255.9164 [M^+].

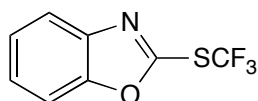
2-(Trifluormethylthio)benzylalkohol (S8):



Gemäß AAV 1 wurde 2-Mercaptobenzylalkohol (98 mg, 0.7 mmol) in DCM (3 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (231 mg, 0.7 mmol, 1 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 67%, $c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1 + 1% TEA, $R_f = 0.1$, farbloses Öl.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.25$ (1H, br, OH) 4.94 (2H, s), 7.37 (1H, t, $^3J = 7.8$ Hz, CH_{ar}), 7.54 (1H, t, $^3J = 7.8$ Hz, CH_{ar}), 7.64 (1H, d, $^3J = 7.5$ Hz, CH_{ar}), 7.71 (1H, d, $^3J = 7.8$ Hz, CH_{ar}); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.2$ (q (nicht vollständig aufgelöst), $^5J(\text{C},\text{F}) = 0.7$ Hz, CH_2OH), 122.3 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.0$ Hz, CSCF_3), 128.6, 128.9, 129.5 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308.6$ Hz, CF_3), 131.7, 138.2 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^4J(\text{C},\text{F}) = 0.6$ Hz, *ortho*-CH) 145.7 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^4J(\text{C},\text{F}) = 0.5$ Hz, CCH_2OH); ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.2$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 208.0166, gefunden 208.0165 [M^+]; CAS 239463-93-5.

2-(Trifluormethylthio)benzoxazol (S10):

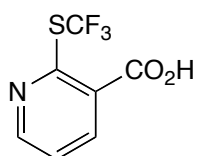


Gemäß AAV 1 wurde 2-Mercaptobenzoxazol (106 mg, 0.7 mmol) in MeOH (3 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (231 mg, 0.7 mmol, 1 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 57%, $c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1 + 1% TEA, $R_f = 0.67$, farbloses Öl.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.4$ -7.48 (2H, m, CH_{ar}), 7.59-7.63 (1H, m, CH_{ar}) 7.79-7.85 (1H, m, CH_{ar}); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta =$

110.9 (CH), 120.5 (CH), 125.3 (CH), 126.5 (CH), 127.7 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 311.4$ Hz, CF_3), 141.4, 152.4, 152.7 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.5$ Hz, CSCF_3); **^{19}F NMR** (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -38.6$ (s, CF_3). MS (HR EI) m/z berechnet 218.9965, gefunden 218.9850 [M^+].

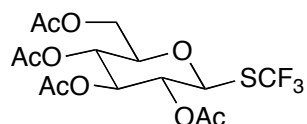
2-(Trifluormethylthio)nikotinsäure (S11)



Gemäß AAV 1 wurde 2-Mercaptonicotinsäure (78 mg, 0.5 mmol) in MeOH (3 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (198 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 96%, Filtersäule mit EtOAc \rightarrow EtOAc/MeOH 10:1, weiße Kristalle, Smp. 154 – 155°C.

^1H NMR (300 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 7.53$ (1H, dd, $^3J = 7.8, 4.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.47 (1H, dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.75 (1H, dd, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 121.6, 123.2$ (q, $^4J(\text{C},\text{F}) = 1.9$ Hz, CCOOH), 129.1 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 308.2$ Hz, CF_3), 139.5, 152.7, 155.3 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.1$ Hz, CSCF_3), 165.7 (CO); **^{19}F NMR** (282 MHz, Aceton- d_6): $\delta = -42.6$ (s, CF_3); $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (223.18): berechnet C 37.67, H 1.81, N 6.28, O 14.34, F 25.54, S 14.37; gefunden C 37.82, H 1.91, N 6.16, S 14.23, F 25.67; MS (HR EI) m/z berechnet 222.9910, gefunden 222.9911 [M^+]; CAS 929971-69-7.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-(trifluormethylthio)- β -D-glycopyranose (S12):

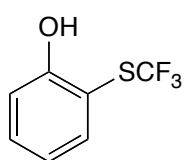


Gemäß AAV 1 wurde 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glycopyranose (364 mg, 1 mmol) in DCM (4 ml) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (363 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 90%, cHex/EtOAc 5:4, $R_f = 0.53$, weiße Kristalle, Smp. 139 – 140 °C, $[\alpha]_D^{20} = -90.47$ (c = 1.05, CDCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.03$ (3H, s, CH_3), 2.05 (3H, s, CH_3), 2.00 (3H, s, CH_3), 2.1 (3H, s, CH_3), 3.80 (1H, ddd, $^3J = 9.9, 5.4, 2.4$ Hz, C_5H),

4.13 (1H, dd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, C_6H), 4.31 (1H, dd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, C_6H), 4.98 (1H, d, $^3J = 10.2$ Hz, C_1H), 5.05 (1H, t, $^3J = 8.7$ Hz, C_2H), 5.11 (1H, t, $^3J = 9.9$ Hz, C_4H), 5.29 (1H, t, $^3J = 9.0$ Hz, C_1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.5, 20.5, 20.5, 20.6, 61.7$ (C_6H_2), 67.8 (C_4H), 69.3 (C_2H), 73.4 (C_3H), 76.3 (C_5H), 81.5 (q, $^3J(C,F) = 2.8$ Hz, C_1H), 129.4 (q, $^1J(C,F) = 308.5$ Hz, CF_3), 169.3, 169.3, 169.9, 170.5 ppm; ^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -40.0$ ppm (s, $^1J(C,F) = 308.5$ Hz, CF_3); $C_{15}H_{19}O_9F_3S$ (432.37): berechnet C 41.67, H 4.43, F 13.18, S 7.42; gefunden C 41.83, H 4.47, F 13.13, S 7.47; MS (HR EI) m/z berechnet 373.0564, 331.1024 gefunden 373.0563 [$M-OAc^+$], 331.1023 [$M-SCF_3^+$].

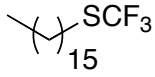
2-(Trifluormethylthio)phenol (**S9**):



NaH (29 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) wurde in DCM vorgelegt, unter Kühlung ($0^\circ C$) Thiophenol (103 μL , 1 mmol) zugetropft und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf $-78^\circ C$ gekühlt und 1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (**2**) (316 mg, 1 mmol, 1 Äq.) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht (15 h) weiter gerührt und dabei langsam auf RT aufwärmen gelassen. Die Suspension wurde eingeeengt und mit Pentan/DCM 1:1 über Silika filtriert. Ausbeute: 69%, $R_f = 0.51$, weißer Feststoff.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.99$ (1H, t, $^3J = 7.5$ Hz, $CH_{ar.}$), 7.11 (1H, d, $^3J = 8.3$ Hz, $CH_{ar.}$), 7.47 (1H, d, $^3J = 8.3$ Hz, $CH_{ar.}$), 7.61 (1H, t, $^3J = 7.5$ Hz, $CH_{ar.}$); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 108.2$ (q, $^3J(C,F) = 1.6$ Hz, $CSCF_3$), 116.3 (CH), 121.4 (CH), 128.7 (q, $^1J(C,F) = 310.5$ Hz, CF_3), 134.3 (CH), 138.2 (CH), 158.2; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -42.9$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 176.9981, gefunden 193.0178 [$M-OH^+$]; CAS 33185-56-7.

Hexadecyl(trifluormethyl)sulfid (S16):

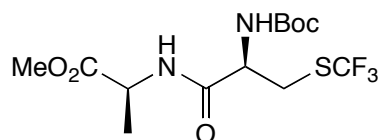

 SCF_3 NaH (29 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) wurde in DCM vorgelegt, bei 0°C 1-Hexadecanthiol (221.5 μL , 0.72 mmol) zugetropft und 10 min bei RT gerührt. Überschüssiges NaH wurde unter Kühlung mit MeOH vernichtet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt und 1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on (**2**) (316 mg, 1 mmol, 1 Äq.) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht (15 h) weiter gerührt und dabei langsam auf RT aufwärmen gelassen. Die Suspension wurde eingengt und Reinigung mittels FC (cHex, $R_f = 0.82$) ergab **S16** (208 mg, 64 μmol , 81%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (3H, t, $^3J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.27 (26H, m, CH_2), 1.69 (2H, quint, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.87 (2H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 22.7, 28.5, 29.0, 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 29.9$ (q (nicht aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.9$ Hz, SCH_2), 32.0, 131.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 305.6$ Hz, CF_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -41.3$ (s, CF_3); stimmt mit den Literaturdaten überein [6].

6.3.2 Ausgehend von Peptiden**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Trifluormethylierung von Disulfiden (AAV 2)**

Disulfid-verbrückte α -Peptide wurden unter Argon in entgastem MeOH/Wasser (9:1 (v/v) 33 mM) gelöst und bei RT mit Triethylphosphin (1 M in THF, 2 Äq.) versetzt. Nach 2 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von 1-Trifluoromethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) in entgastem MeOH zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 15 h weiter gerührt, dabei langsam auf RT aufwärmen gelassen und anschließend eingengt. Reinigung erfolgte mittels FC oder prep. HPLC.

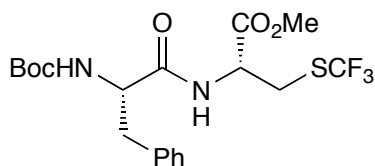
(S)-Methyl-2-((R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(trifluormethylthio)propanamido)propanoat (Boc-(R)-Cys(CF₃)-(S)-Ala-OMe) (S20):



Gemäß AAV 2 wurde [Boc-(R)-Cys-(S)-Ala-OMe]₂ (**S17**) (60.9 mg, 0.1 mmol) mit Triethylphosphin und 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (76 mg, 0.23 mmol, 2.3 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 58%, cHex/EtOAc 2:1, R_f = 0.26 (Vanilin-Dip), weißer Feststoff, [α]_D²⁰ = -110.0 (c = 0.05, MeOH).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, CH₃), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.23 (1H, dd, ¹J = 14.1 Hz, ³J = 5.7 Hz, CH₂SCF₃), 3.32 (1H, dd, ¹J = 14.1 Hz, ³J = 5.7 Hz, CH₂SCF₃), 3.78 (3H, s, CH₃), 4.46 (1H, nicht vollständig aufgelöst, CH) 4.57 (1H, quint, ³J = 7.2 Hz, CH), 5.29 (1H, d, ³J = 8.4 Hz, NH), 6.87 (1H, br, NH); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (CH₃), 28.2 (C(CH₃)₃), 31.3 (CH₂), 48.3 (CH), 52.6 (OCH₃), 53.5 (CH), 81.1 (C(CH₃)₃), 130.7 (q, ¹J(C,F) = 306.4 Hz; CF₃), 155.3 (O(CO)NH), 169.1 (CO), 172.8 (CO); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -41.2 (s, CF₃); MS (HR EI) m/z berechnet 318.0492, gefunden: 318.0488 [M-C₄H₉⁺].

(4S,7S)-Methyl-7-benzyl-1,1,1-trifluor-11,11-dimethyl-6,9-dioxo-10-oxa-2-thia-5,8-diazadodecane-4-carboxylat (Boc-(S)-Phe-(R)-Cys(CF₃)-OMe) (S21):

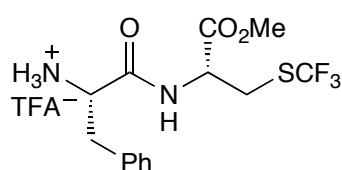


Gemäß AAV 2 wurde das [Boc-(S)-Phe-(R)-Cys-OMe]₂ **S18** (76 mg, 0.1 mmol) mit Triethylphosphin und 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (76 mg, 0.23 mmol, 2.3 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 55%, cHex/EtOAc 2:1, R_f = 0.39, weißer Feststoff, [α]_D²⁰ = -18.7 (c = 0.12, MeOH).

¹H NMR (250 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.40 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.85 (1H, dd, ¹J = 13.8 Hz, ³J = 9.0 Hz, CH₂Ph) 3.13 (1H, dd, ¹J = 13.8 Hz, ³J = 5.8 Hz,

CH₂Ph) 3.27 (1H, dd, ¹J = 14.3 Hz, ³J = 7.6 Hz, CH₂SCF₃), 3.48 (1H, dd, ¹J = 14.3 Hz, ³J = 5.6 Hz, CH₂SCF₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.35 (1H, dd, ³J = 5.6, 9.0 Hz, CH), 4.69 (1H, dd (nicht vollständig aufgelöst), ³J = 5.8 Hz, CH), 7.23-7.30 (5H, m, CH_{ar.}); ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 27.2 (C(CH₃)₃), 30.2, 37.7 (CH₂), 51.8 (OCH₃), 52.1, 55.9 (CH), 79.3 (C(CH₃)₃), 126.3, 128.0, 129.0, 131.0 (q, ¹J(C,F) = 305.1 Hz, CF₃), 137.0 (C), 155.8 (O(CO)NH), 169.7 (CO), 173.1 (CO); ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOH-*d*₄): δ = -40.9 (s, CF₃); HRMS (EI): m/z: berechnet 450.1431 gefunden 450.1443 [M⁺].

(S)-Methyl-2-((S)-2-amino-3-phenylpropanamido)-3-(trifluoromethylthio)propanoat (CF₃CO₂H · H₂N-(S)-Phe-(R)-Cys(CF₃)-OMe) (S22):



Gemäß AAV 2 wurde [CF₃CO₂H · H₂N-(S)-Phe-(R)-Cys-OMe]₂ **S19** (55 mg, 0.07 mmol) mit Triethylphosphin und 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (50 mg, 0.154 mmol, 2.3 Äq.) umgesetzt. Ausbeute: 67% (¹H-NMR-spektrometrisch bestimmt). Ein Teil des Rohproduktes wurde mittels präp. RP-HPLC (C-18, von 5% bis 20% von B in 5 min, dann von 20% bis 70% von B in 45 min, t_R = 26 min, 43% B) gereinigt und als TFA-Salz isoliert. Anal. RP-HPLC (C-18, from 5% to 40% of B in 30 min, t_R = 28 min, 40% B). [α]_D²⁰ = -15.2 (c = 0.56, MeOH). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 3.05 (1H, dd, ¹J = 14.3 Hz, ³J = 8.2 Hz, CH₂) 3.22-3.33 (2H, m, CH₂), 3.48 (1H, dd, ¹J = 14.3 Hz, ³J = 5.5 Hz, CH₂), 3.76 (3H, s, OCH₃), 4.15 (1H, dd, ³J = 6.0, 8.2 Hz, CH), 4.75 (1H, dd, ³J = 7.7, 5.6 Hz, CH), 7.26-7.42 (5H, m, CH_{ar.}); ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 30.1 (CH₂), 37.0 (CH₂), 51.9 (CH₃), 52.2, 54.0 (CH), 127.4, 128.7, 129.1, 130.8 (q, J = 302.7, CF₃), 133.8 168.3 (CO), 169.3 (CO); ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOH-*d*₄): δ = -41.37 (s, SCF₃), -75.19 (s, TFA).

Trifluormethylierung von $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N-(D)-Phe-Cys-Phe-(D)-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (S24)}$:

Gemäß AAV 1 wurde $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N-(D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (S24)}$ (17.6 mg, 14.1 μmol) in entgastem MeOH (7 mM) mit 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (13.5 mg, 40.9 μmol , 2.9 Äq.) umgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Trocknen am HV wurde **S25** zusammen mit **S26** und **S27** erhalten. Das Gemisch wurde mittels präp. RP-HPLC (C-8, 5-70% B in 50 min) getrennt und lieferte 0.4 mg von **S27** ($t_R = 35$ min, 50% B), 3 mg von **S26** ($t_R = 40$ min, 57% B) und 3 mg von **S25** ($t_R = 41.5$ min, 59% B) als TFA-Salze.

$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N-(D)-Phe-Cys-Phe-(D)-Trp}(\delta 1\text{-CF}_3)\text{-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (S25)}$: $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, MeOH- d_4): $\delta = -57.47$ (s, CF_3), -75.20 (s, TFA); LC-MS (C-18, 5% B für 2 min, dann von 5 bis 95% B in 20 min, $t_R = 15.5$ min, 1087.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

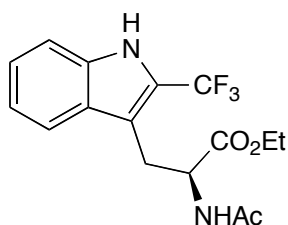
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N-(D)-Phe-Cys}(\text{CF}_3)\text{-Phe-(D)-Trp-Lys-Thr-Cys}(\text{CF}_3)\text{-Thr-ol (S26)}$: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 0.70\text{-}0.80$ (1H, m), 1.14 (3H, d, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.23 (3H, d, $^3J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.27-1.45 (4H, m), 1.67-1.82 (1H, m), 2.58-2.78 (2H, m), 2.78-3.25 (8H, m), 3.40-3.70 (5H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.11-4.28 (2H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 4.61-4.78 (1H, m), 7.00-7.43 (14H, m, CH_{ar}), 7.52 (1H, d, $^3J = 7.5$ Hz, CH_{ar}); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, MeOH- d_4): $\delta = -41.41$ (s, SCF_3), -41.51 (s, SCF_3), -75.21 (s, TFA); LC-MS (C-18, 5% B für 2 min, dann von 5 bis 95% B in 20 min, $t_R = 16.3$ min, 1157.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N-(D)-Phe-Cys}(\text{CF}_3)\text{-Phe-(D)-Trp}(\delta 1\text{-CF}_3)\text{-Lys-Thr-Cys}(\text{CF}_3)\text{-Thr-ol (S27)}$: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 0.68$ (1H, qui, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{Lys}^5\text{-CH}_2$), 1.18 (3H, d, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{Thr}^8\text{-CH}_3$), 1.18 (3H, d, $^3J = 6.4$ Hz, $\text{Thr}^6\text{-CH}_3$), 1.2-1.43 (4H, m, $\text{Lys}^5\text{-CH}_2$), 1.62-1.72 (1H, m, $\text{Lys}^5\text{-CH}_2$), 2.69-2.73 (2H, m, $\text{Lys}^5\text{-C}^\beta\text{H}_2$), 2.95 (2H, d, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{Phe}^3\text{-C}^\beta\text{H}_2$), 3.01-3.11 (3H, m, $\text{Phe}^1\text{-C}^\beta\text{H}_2$, $\text{Trp}^4\text{-C}^\beta\text{H}_2$, $\text{Cys}^2\text{-C}^\beta\text{H}_2$), 3.23-3.33 (3H, m, $\text{Phe}^1\text{-C}^\beta\text{H}_2$, $\text{Cys}^2\text{-C}^\beta\text{H}_2$, $\text{Cys}^7\text{-C}^\beta\text{H}_2$), 3.39 (1H, dd, $^1J = 13.9$ Hz, $^3J =$

10.3 Hz, Trp⁴-C^βH₂), 3.49 (1H, dd, ¹J = 13.5 Hz, ³J = 6.1 Hz, Cys⁷-C^βH₂), 3.62-3.72 (2H, m, Thr⁸-CH₂OH), 3.87 (1H, td, ³J = 6.3 Hz, ³J = 3.1 Hz, Thr⁸-C^αH), 4.08 (1H, qd, ³J = 6.6, 3.1 Hz, Thr⁸-C^βHOH), 4.13-4.18 (2H, m, Phe¹-C^αH, Lys⁵-C^αH), 4.26 (1H, qd, ³J = 6.4, 5.1 Hz, Thr⁶-C^βHOH), 4.39 (1H, dd, ³J = 10.3, 5.7 Hz, Trp⁴-C^αH), 4.44 (1H, d, ³J = 5.1 Hz, Thr⁶-C^αH), 4.60 (1H, t, ³J = 7.5 Hz, Phe³-C^αH), 4.8-4.9 (1H (vom Wasser-Signal verdeckt), Cys²-C^αH), 4.92 (1H, dd, ³J = 7.5, 6.0 Hz, Cys⁷-C^αH), 7.1-7.5 (13H, m, CH_{ar.}), 7.66 (1H, d, ³J = 8.1 Hz, Trp⁴-CH_{ar.}); **¹³C{¹H} NMR** (125 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 19.0 (Thr⁶-CH₃), 19.5 (Thr⁸-CH₃), 22.2 (Lys⁵-CH₂), 25.6 (Trp⁴-C^β), 26.8 (Lys⁵-CH₂), 30.2 (Lys⁵-C^βH₂), 31.1 (Cys⁷-C^β), 31.3 (Cys²-C^β), 37.9 (Phe³-C^β), 38.1 (Phe¹-C^β), 39.3 (Lys⁵-CH₂), 52.6 (Cys²-C^α), 53.1 (Cys⁷-C^α), 53.6 (Lys⁵-C^α), 54.9 (Phe¹-C^α), 55.5 (Phe³-C^α), 56.2 (Trp⁴-C^α), 56.5 (Thr⁸-C^α), 59.3 (Thr⁶-C^α), 66.2 (Thr⁸-C^β), 67.7 (Thr⁶-C^β), 111.8 (Trp⁴-CH_{ar.}), 112.1 (Trp⁴-CH_{ar.}), 120.2 (Trp⁴-CH_{ar.}), 120.4 (Trp⁴-CH_{ar.}), 122.2 (q, J(C,F) = 269, Trp⁴-CF₃), 122.6 (q, J(C,F) = 37, Trp⁴-CCF₃), 124.6 (Trp⁴-CH_{ar.}), 124.9, 126.8, 127.4, 127.8, 128.5, 129.1, 129.6, 131.2 (q, J(C,F) = 306, Cys²-CF₃), 131.4 (q, J(C,F) = 306, Cys⁷-CF₃), 134.8, 136.3, 136.9, 169.7 (Cys²-CO), 170.4 (Cys⁷-CO), 171.3 (Thr⁶-CO), 171.8 (Phe³-CO), 172.7 (Trp⁴-CO), 173.2 (Lys²-CO); **¹⁹F NMR** (376 MHz, MeOH-*d*₄): δ = -42.90 (s, Cys²-CF₃), -42.96 (s, Cys⁷-CF₃), -59.08 (s, Trp⁴-CF₃), -74.8 (s, TFA); LC-MS (C-18, 5% B für 2 min, dann von 5 bis 95% B in 40 min, t_R = 16.3 min, 1225.8 [M+H]⁺).

6.3.3 Trifluormethylierung von Aromaten

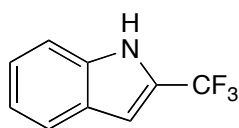
(S)-Ethyl-2-ethanamido-3-(2-(trifluormethyl)-1H-indol-3-yl)propanoat, N-Acetyl-(L)-(2-trifluormethyl)tryptophanethylester



(S29):

N-Acetyl-(*L*)-tryptophanethylester (137 mg, 0.6 mmol) wurde bei 0°C in trockenem MeOH (3 mL) mit Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (218 mg, 0.66 mmol, 1.1 Äq.) und TFA (6 µL, 10 mol%) versetzt. Die Lösung wurde 2 d bei RT gerührt, wobei ein Farbumschlag ins Violette erfolgte. Die Lösung wurde eingeeengt und nach Reinigung mittels FC (EtOAc → EtOAc/MeOH 10:1, R_f (EtOAc) = 0.44) wurde die Titelverbindung (88 mg, 44%) als weißer Feststoff, sowie Edukt (51 mg, 25%) isoliert. Smp. 116 -117 °C, $[\alpha]_D^{20} = 3.36$ ($c = 0.11$, CDCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (3H, t, $^3J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.95 (3H, s, CH_3), 3.42 (2H, m, CH_2CH), 4.14- 4.19 (2H, m, OCH_2), 4.97 (1H, dd, $^3J = 14.2, 6.4$ Hz, CH), 6.17 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, NH), 7.18 (1H, t, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.27- 7.37 (2H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.70 (1H, d, $^3J = 8.1$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 9.27 (1H, br, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): $\delta = 13.8$ (OCH_2CH_3), 23.0 (CH_3), 27.1 (C^βH_2), 52.7 (C^αH), 61.7 (OCH_2CH_3), 112.0 (CH), 112.1, 120.0 (CH), 120.8 (CH), 122.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 269.9$ Hz, CF_3), 122.7 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 1.89$ Hz, CCF_3), 124.9 (CH), 127.3 (CH), 135.5; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -57.8$ (s, CF_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (342.32): berechnet C 56.14, H 5.01, N 8.18, F 16.65; gefunden C 56.35, H 5.28, N 7.83, F 16.28; MS (HR EI) m/z berechnet 342.1188, gefunden 342.1187 [M^+].

2-(Trifluormethyl)-1H-indol (S30):

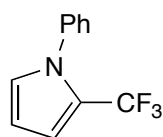


Indol (82 mg, 0.7 mmol) wurde in DCM (3 mL) mit Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (231 mg, 0.7 mmol, 1 Äq.) und TFA (52 µL, 0.7

mmol, 1 Äq.) versetzt und über Nacht (15 h) bei RT gerührt. Dabei verfärbte sich die Lösung tief rot. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (cHex/DCM 3:2, $R_f = 0.35$), wurde **S30** (40 mg, 0.22 mmol, 31%) in Form von farblosen Kristallen isoliert.

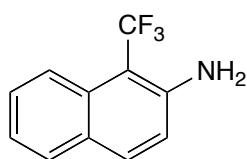
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98$ (1H, s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.24 (1H, t, $^3J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.38 (1H, t, $^3J = 8.1$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.45 (1H, d, $^3J = 8.4$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.73 (1H, d, $^3J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.38 (1H, br, NH); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 104.3$ (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.4$ Hz, C-3), 111.7 (C-7), 121.2 (C-6), 121.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 267.6$ Hz, CF_3), 122.1 (C-4), 124.8 (C-5), 126.6 (C-3a), 136.2 (C-7a); **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -60.5$ (s, CF_3), MS (HR EI) m/z berechnet 185.0447, gefunden 185.0446 [M^+]; CAS 51310-54-4. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [7] überein.

1-Phenyl-2-(trifluormethyl)-1H-pyrrol (**S31**):



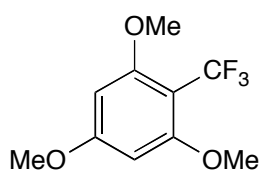
N-Phenylpyrrol (100 mg, 0.7 mmol) wurde in DCM (3 mL) mit Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (231 mg, 0.7 mmol, 1 Äq.) versetzt und 2 d bei RT gerührt. Dabei verfärbte sich die Lösung braun-schwarz. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (cHex/DCM 20:1, $R_f = 0.51$), wurde **S31** (85 mg, 0.40 mmol, 58%) als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.31$ (1H, t, $J = 3.3$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 6.77 (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 6.92 (1H, t, $J = 2.1$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.41-7.49 (5H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 108.2$ (C-4), 112.7 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.5$ Hz, C-3), 121.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 267.6$ Hz, CF_3), 122.3 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38.5$ Hz, C-2), 126.5 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^4J(\text{C},\text{F}) = 1.1$ Hz, 2 x CH_{Ph}), 127.3 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^4J(\text{C},\text{F}) = 2.0$ Hz, C-5), 128.5 (CH_{Ph}), 129.0 (2 x CH_{Ph}), 139.2; **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -55.8$ (s, CF_3), MS (HR EI) m/z berechnet 211.0603, gefunden 211.0604 [M^+].

1-(Trifluormethyl)-2-aminonaphthalen (S32):

2-Naphthylamin (72 mg, 0.5 mmol) wurde in DCM:MeOH (4:1) (2 mL) mit 1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on (**2**) (158 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.) versetzt und 2 d bei 40 °C gerührt, dabei verfärbte sich die Lösung tief rot. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (cHex/DCM 3:2, $R_f = 0.24$, wurde **S32** (61 mg, 0.29 mmol, 58%) als rötliches Öl isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.65$ (2H, br, NH_2), 6.82 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 3-*H*), 7.31 (1H, m, 6-*H*), 7.51 (1H, m, 7-*H*), 7.72 (2H, m, 5-*H*, 4-*H*), 8.02 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, 8-*H*); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 102.6$ (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 28.3$ Hz, C-1), 119.9 (C-3), 122.9 (C-6), 123.1 (q, $^4J(\text{C},\text{F}) = 4.2$ Hz, C-8), 127.2 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 274.2$ Hz, CF_3), 127.9 (C-7), 127.9 (q (nicht aufgelöst), $^5J(\text{C},\text{F}) = 0.6$ Hz, C-5 oder C-4), 128.5 (C-4a), 131.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.5$ Hz, C-8a), 133.4 (C-5 oder C-4), 143.7 (q (nicht aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.7$ Hz, C-2); **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -52.0$ (s, CF_3), MS (HR EI) m/z berechnet 211.0604, gefunden 211.0602 [M^+]; CAS 161431-58-9. Die $^1\text{H NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten [8] überein.

1,3,5-Trimethoxy-2-(trifluormethyl)benzen (S33):

1,3,5-Trimethoxybenzen (25 mg, 0.15 mmol) wurde in CD_3CN in der *glove box* mit 1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on (**2**) (59 mg, 0.18 mmol, 1.2 Äq.) und $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiCl}$ (5 mg, 0.018 mmol, 0.12 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung 2 h am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde eingengt und Reinigung mittels FC (cHex/EtOAc 5:1) lieferte **S33** (25 g, 0.106 mmol, 71%) als weißen Feststoff. **$^1\text{H NMR}$** (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.88$ (9H, s, OCH_3), 6.13 (2H, s, CH_{ar}). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.4$ (OCH_3), 56.3 (2 x OCH_3), 91.3 (2 x CH), 100.4 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 30.2$ Hz, CCF_3), 126.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 273.1$ Hz, CF_3), 160.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.4$ Hz, 2 x *ortho*- COCH_3), 163.5; **$^{19}\text{F NMR}$** (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -54.1$ (s, CF_3);

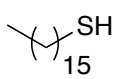
$C_{10}H_{11}O_3F_3$ (236.19): berechnet C 50.85, H 4.69, F 24.13; gefunden C 50.61, H 4.85, F 23.94.

6.3.4 Retro-Trifluormethylierung

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Birch-Reduktion von Trifluormethylthioethern (AAV 3)

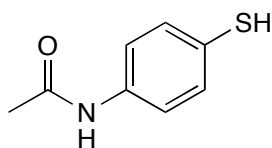
Ammoniak wurde in einem 100 mL Dreihalskolben einkondensiert und Natrium unter Rühren zugegeben. Die tiefblaue, viskose Lösung wurde mit trockenem THF verdünnt und anschließend eine Lösung von Thioether in THF zugetropft. Die Lösung wurde 45 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend das Kältebad, aber nicht der Kondensier entfernt, und 1 h weiter gerührt. Danach wurde der Kondensier entfernt und Ammoniak verdampft. Die Lösung wurde mit ges. NaCl-Lösung und 3 M HCl versetzt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, eingeeengt und gereinigt.

1-Hexadecanthiol:

 **S16** (65 mg, 0.2 mmol) wurde gemäß AAV 3 mit Na (30 mg, 1.3 mmol) in Ammoniak zu 1-Hexadecanthiol reduziert. Reinigung mittels FC (cHex, $R_f = 0.80$), Ausbeute: 62%, farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.89$ (3H, t, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.27 (26H, m, CH_2), 1.62 (2H, quint, $^3J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.52 (2H, q, $^3J = 7.5$ Hz, CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.1, 22.7, 28.4, 29.1, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 32.0, 34.1$; CAS 2917-26-2.

4-Acetamidothiophenol:



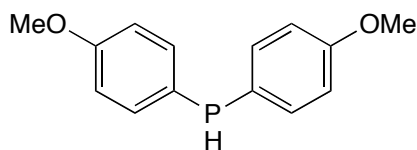
S3 (70 mg, 0.3 mmol) wurde gemäß AAV 3 mit Na (40 mg, 1.7 mmol) in Ammoniak zu 4-Acetamidothiophenol reduziert. Nach dem Eindampfen wurde der leicht gelbliche Feststoff mit wenig kaltem

DCM gewaschen und aus MeOH umkristallisiert. Ausbeute: 67%, Mischung aus zwei Isomeren.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) Isomer 1: δ = 2.11 (3H, s, CH_3) 3.3 (1H, br, SH), 7.23 (2H, d, 3J = 8.7 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.43 (2H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); Isomer 2: δ = 2.13 (3H, s, CH_3) 4.3 (1H, br, SH), 7.36 (2H, d, 3J = 8.7 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.52 (2H, d, 3J = 8.7 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, MeOH- d_4): δ = 22.4, 22.4, 120.1, 120.2, 120.5, 129.5, 129.5, 129.8, 170.2; CAS 1126-81-4.

6.4 Phosphine

Bis(4-methoxyphenyl)phosphin (P1):

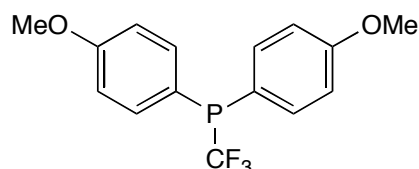


Diese Verbindung wurde wie in der Literatur [9] beschrieben synthetisiert. (4-Methoxyphenyl)-magnesiumbromid (hergestellt aus 60.19 mmol 4-Bromoanisol und 61.85 mmol Magnesium-Spänen) in trockenem THF wurde bei 0 °C langsam zu einer Lösung von Dichloro(diethylamino)phosphin (4.25 mL, 29 mmol) getropft. Nach 15 h wurde die Lösung am HV eingengt, der Rückstand wieder in Hexan aufgenommen und unter Argon filtriert. Anschließend wurde 1 h trockenes HCl (aus NH_4Cl und H_2SO_4) durch die Lösung geleitet. Nachdem die Lösung entgast (Argonstrom) wurde, konnte das ausgefallene Ammoniumchlorid unter Argon abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft werden. **^1H NMR** (250 MHz, Benzen- d_6): δ = 3.28 (6H, s, OCH_3), 6.79 (4H, J = 8.8 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.65 (4H, J = 8.8 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, Benzen- d_6): δ = 60.6 (s, PCL). Das Chlorophosphin wurde anschließend in Ether (90 mL) bei 0 °C mit LiAlH_4 (1.8 g, Überschuss) reduziert. Nach 15 h bei RT wurde entgastes Wasser (4.15 mL) zugegeben und 2 h rückflusiert. Die Lösung wurde über Aluminiumoxid filtriert, dann über CaCl_2 getrocknet und dekantiert. Das

Lösungsmittel wurde abdestilliert und **P1** (2.87 g, 40 %) am HV getrocknet.

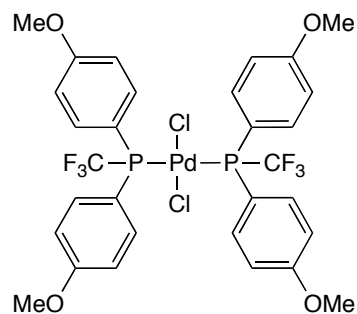
^1H NMR (250 MHz, Benzen- d_6): δ = 3.34 (6H, s, OCH₃), 5.41 (1H, d, $^1J(\text{P},\text{H}) = 214$ Hz, PH), 6.82 (4H, $J = 8.8$ Hz, CH_{ar.}), 7.50 (4H, $J = 8.8$ Hz, CH_{ar.}); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, Benzen- d_6): δ = -44.9 (s, PH); CAS 84127-04-8. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [10] überein.

Bis(4-methoxyphenyl)(trifluormethyl)phosphin (**P2**):



Eine Lösung von Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (362 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem, entgastem DCM (1 mL) wurde bei -78 °C langsam zu einer Lösung von Bis(4-methoxyphenyl)phosphin (246 mg, 1 mmol) in DCM (2 mL) getropft. Die Lösung wurde über Nacht weitergerührt und dabei auf RT aufwärmen gelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (cHex/EtOAc 20:1) gereinigt. Ausbeute: 58%, farbloser, wachsartiger Feststoff. **^1H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.87 (6H, s, CH₃), 7.00 (4H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_{ar.}), 7.58 (4H, t, $J = 8.4$ Hz, CH_{ar.}); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 55.3 (CH₃), 114.6 (d, $^3J(\text{C},\text{P}) = 8.9$ Hz, *m*-CH), 120.4 (dq, $^1J(\text{C},\text{P}) = 6.5$ Hz, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.3$ Hz, CP), 131.1 (dq, $^1J(\text{C},\text{P}) = 30.3$ Hz, $^1J(\text{C},\text{F}) = 320.5$ Hz, CF₃); 135.7 (d, $^2J(\text{C},\text{P}) = 22.3$ Hz, *o*-CH), 161.5 (COCH₃); **^{19}F NMR** (188 MHz, CDCl₃): δ = -56.2 (d, $^2J(\text{F},\text{P}) = 73.3$ Hz, CF₃); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = -0.4 (q, $^2J(\text{P},\text{F}) = 73.3$ Hz; PCF₃); C₁₅H₁₄F₃O₂P (314.24): berechnet C 57.33, H 4.49, P 9.86 gefunden C 57.21, H 4.49, P 9.68; MS (HR EI) *m/z* berechnet 314.0678, gefunden 314.0677 [M⁺].

***trans*-Dichlorobis[bis(4-methoxyphenyl)(trifluormethyl)-phosphin]palladium(II) (P3):**

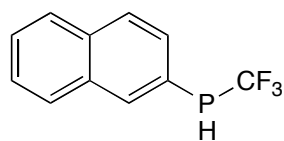


Zu einer Lösung von Dichloro-cyclooctadi-1,5-enepalladium(II) (57 mg, 0.2 mmol) in trockenem, entgastem Benzen wurde eine Lösung von **P2** (132 mg, 0.42 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt, dabei bildete sich ein gelber Niederschlag. Dieser wurde

abfiltriert und mit Hexan und Ether gewaschen. Nach Trocknen am HV wurden 152 mg (94%) Produkt in Form von gelben Feinkristallen erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.88$ (6H, s, CH_3), 7.04 (4H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.58 (4H, dt, $J = 5.8, 8.9$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.4$ (CH_3), 113.4 (m, CP), 114.6 (t, $^3J(\text{C,P}) = 6.2$ Hz, $m\text{-CH}$), 125.1 (q von m, $^1J(\text{C,F}) = 320.6$ Hz, CF_3), 136.7 (t, $^3J(\text{C,P}) = 6.2$ Hz, $o\text{-CH}$), 162.9 (COCH_3); **$^{19}\text{F NMR}$** (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -53.3$ (m, CF_3); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.8$ (m, PCF_3); $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{O}_4\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Pd}$ (805.84): berechnet C 44.72, H 3.50, F 14.15, P 7.69 gefunden C 44.64, H 3.61, F 13.91, P 7.82.

2-Naphthyl(trifluormethyl)phosphin (P4):

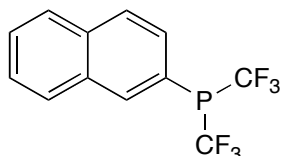


1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on (**2**) (395 mg, 1.25 mmol, 1 Äq.) wurde zu einer Lösung von 2-Naphthylphosphin (200 mg, 1.25 mmol) in trockenem, entgastem DCM gegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand in trockenem Pentan suspendiert. Die Suspension wurde unter Schutzgas über Aluminiumoxid filtriert und am HV eingengt. Es wurden 215 mg (75%) gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DCM-}d_2$): $\delta = 5.11$ (1H, dq, $^1J(\text{P,H}) = 222.3$ Hz, $^3J(\text{F,H}) = 11.4$ Hz, PH), 7.51-7.79 (3H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.92-7.96 (3H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.26 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, $\text{DCM-}d_2$): $\delta =$

-51.7 (dd, $^2J(P,F) = 57.6$ Hz, $^3J(F,H) = 11.4$ Hz, CF_3); $^{31}P\{^1H\}$ NMR (121 MHz, $DCM-d_2$): $\delta = -40.5$ (q, $^2J(P,F) = 57.6$ Hz, PCF_3); ^{31}P -NMR (121 MHz, $DCM-d_2$): $\delta = -40.5$ (dq(x m), $^1J(P,H) = 222.3$ Hz, $^2J(P,F) = 57.6$ Hz, PCF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 228.0310, gefunden 228.0312 [M^+].

2-Naphthyl-bis(trifluormethyl)phosphin (P5):



Zu einer Lösung von 1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on (**2**) (316 mg, 1 mmol, 2 Äq.) und 2-Naphthylphosphin (80 mg, 0.5 mmol) in trockenem, entgastem DCM wurde bei -78 °C DBU (0.3 mL, 2 mmol, 4 Äq.) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann über 3 h auf RT aufgewärmt. Die braune Lösung wurde eingedunstet und säulenchromatographisch (Pentan → Pentan/Ether 1:1, R_f (Pentan) = 0.67) gereinigt. Ausbeute: 109 mg (74%), farbloses Öl, leicht flüchtig.

1H NMR (250 MHz, $DCM-d_2$): $\delta = 7.65$ -8.07 (6H, m, $CH_{ar.}$), 8.46 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, $CH_{ar.}$); ^{19}F NMR (282 MHz, $DCM-d_2$): $\delta = -53.4$ (d, $^2J(P,F) = 78.7$ Hz, CF_3); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $DCM-d_2$): $\delta = 120.1$ (m, CP), 129.4, 129.8, 130.4 (qdq, $^1J(C,F) = 320.5$ Hz, $^1J(C,P) = 30.3$ Hz, $^3J(C,F) = 6.1$ Hz, CF_3), 130.6 (CH), 130.6 (d, $J(C,P) = 9.5$ Hz, CH), 131.1 (CH), 131.3 (d, $J(C,P) = 6.1$ Hz, CH), 134.6 (d, $J(C,P) = 15.6$ Hz, C), 137.1 (C), 142.3 (d, $J(C,P) = 41.7$ Hz, C-1); $^{31}P\{^1H\}$ NMR (121 MHz, $DCM-d_2$): $\delta = 0.9$ (sept, $^2J(P,F) = 78.7$ Hz, $P(CF_3)_2$); MS (HR EI) m/z berechnet 296.0184, gefunden 296.0184 [M^+].

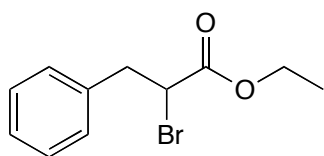
6.5 α -Tfm- α -Nitroester

6.5.1 Herstellung der α -Nitroverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von α -Nitrocarbon-säureestern (AAV 4)

Analog zu einer Vorschrift von *Heimgartner* [11] wurde α -Bromoester unter Rühren zu einer Lösung von Phloroglucin (1.3 Äq.) und NaNO_2 (1.8 Äq.) in trockenem DMF getropft. Nach 6-15 h bei RT wurde das Gemisch auf Eiswasser gegossen, das mit Ether überschichtet war. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert und die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, eingedampft und das Produkt gereinigt.

2-Brom-3-phenylpropionsäureethylester (C12):

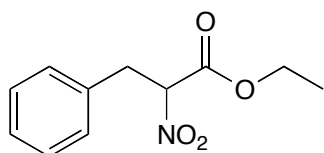


Nach einer Vorschrift von *Mignani* [12] wurde Ethyl-2-benzylacetoacetat (25.36 mL, 25 mmol) unter Argon langsam bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von Natriumethanolat (aus 574 mg, 25 mmol, 1 Äq. Na) in Ethanol (40 mL) zugetropft. Anschließend wurde *N*-Bromosuccinimid portionsweise zugegeben und 8 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit Wasser (60 ml) versetzt und mit Ether extrahiert (3 x 60 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Reinigung mittels FC (cHex/EtOAc 30:1, $R_f(10:1) = 0.6$) lieferte das gewünschte Produkt (3.79 g, 59%) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 3.27 (1H, dd, $^1J = 14.0$, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.50 (1H, dd, $^1J = 14.0$, $^3J = 8.5$ Hz, CH_2), 4.15-4.27 (2H, m, OCH_2), 4.43 (1H, dd, $^3J = 7.0$, 8.5 Hz, CHBr), 7.23-7.29 (5H, m, CH_{ar}); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (CH_3), 41.1

(CH₂), 45.5 (CHBr), 62.0 (OCH₂), 127.3, 128.6, 129.2, 136.8, 169.4 (CO); CAS 39149-82-1.

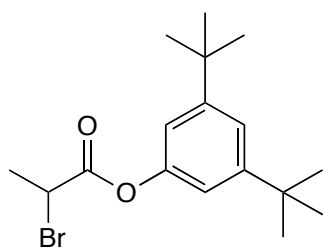
2-Nitro-3-phenylpropionsäureethylester (C3):



Diese Verbindung wurde gemäß AAV 4 aus 2-Brom-3-phenylpropionsäureethylester (3.07 g, 12 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde über Silikagel filtriert (cHex/DCM 7:3 $R_f = 0.33$), Ausbeute: 70%, farbloses Öl.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ (3H, t, $^3J = 7.2$ Hz, OCH₂CH₃), 3.46-3.63 (2H, m, CH₂), 4.29 (2H, q, $^3J = 7.2$ Hz, OCH₂), 5.36 (1H, dd, $^3J = 9.3, 6.0$ Hz, CHNO₂), 7.23-7.38 (5H, m, CH_{ar.}); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.8$ (CH₃), 36.2 (CH₂), 63.2 (OCH₂), 89.2 (CHNO₂), 127.8, 128.9, 129.0, 134.1, 164.1 (CO); MS (HR EI) m/z berechnet 176.0832, gefunden 176.0832 [M-HNO₂⁺]; CAS 16782-23-3.

2-Brompropionsäure-(3,5-di-tert-butylphenyl)ester (C9):

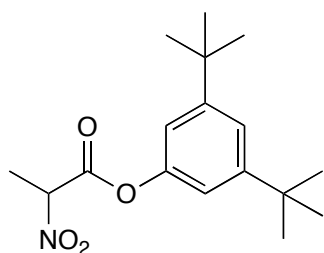


Die Veresterung wurde analog einer Vorschrift von Zhao et. al. [13] durchgeführt. Hierzu wurde eine Lösung von 2-Brompropionylbromid (5.23 mL, 50 mmol) in CHCl₃ bei 0 °C zu einer Lösung von 3,5-Di-tert-butylphenol (11.34 g, 55 mmol, 1.1 Äq.) und Pyridin (4.45 mL, 55 mmol, 1.1 Äq.) in CHCl₃ zugetropft und 3 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde anschließend mit Wasser (40 mL), 10% H₂SO₄ (40 mL), ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Reinigung mittels FC (cHex/DCM 10:1 $R_f = 0.23$) lieferte das gewünschte Produkt (15.02 g, 88%) als weißen Feststoff, Smp. 51-52 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (18H, s, 2 x C(CH₃)₃), 2.02 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 4.66 (1H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 7.04 (2H, d, $^4J = 1.75$ Hz, CH_{ar.}), 7.41 (1H, t, $^4J = 1.75$ Hz, CH_{ar.}); ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.7, 31.5$ (C(CH₃)₃), 35.1 (C(CH₃)₃), 40.1 (CHBr), 115.2 (CH.), 120.2

(CH), 150.4, 152.5, 168.9 (CO); $C_{17}H_{25}O_2Br$ (341.29): berechnet C 59.83, H 7.38, O 9.38, Br 23.41; gefunden C 60.05, H 7.30, O 9.41, Br 23.47; MS (HR EI) m/z berechnet 340.1032, gefunden 340.1031 [M^+].

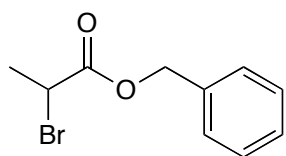
2-Nitropropionsäure-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)ester (C2):



Diese Verbindung wurde gemäß AAV 4 aus Bromoester **C9** (6.82 g, 20 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde über Silikagel filtriert (cHex/DCM 5:1 R_f = 0.25, Ausbeute: 82%, weißer Feststoff, Smp. 85-86 °C.

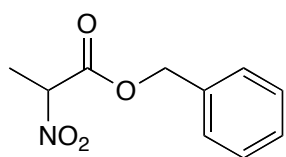
1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (18H, s, 2 x $C(CH_3)_3$), 1.99 (3H, d, 3J = 7.0 Hz, CH_3), 5.46 (1H, q, 3J = 7.0 Hz, CH_3), 6.96 (2H, d, 4J = 1.75 Hz, $CH_{ar.}$), 7.36 (1H, t, 4J = 1.75 Hz, $CH_{ar.}$); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.9, 31.3 ($C(CH_3)_3$), 35.1 ($C(CH_3)_3$), 83.2 ($CHNO_2$), 114.9 (CH), 120.7 (CH), 149.7, 152.7, 163.8 (CO); $C_{17}H_{25}NO_4$ (307.39): berechnet C 66.43, H 8.20, N 4.56, O 20.82; gefunden C 66.48, H 8.36, N 4.39, O 20.84; MS (HR EI) m/z berechnet 307.1778, gefunden 307.1778 [M^+].

2-Bromopropionsäurebenzylester (C8):



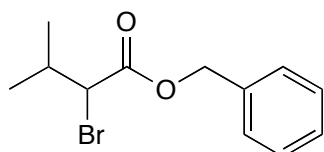
Diese Verbindung wurde analog zur Verbindung **C9** hergestellt. Ausbeute 97%, das Produkt wurde ohne weitere Reinigung zum α -Nitroester umgesetzt.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.87 (3H, d, 3J = 6.75 Hz, CH_3), 4.45 (1H, q, 3J = 6.75 Hz, CH), 5.24 (2H, s, CH_2), 7.39-7.42 (5H, m, $CH_{ar.}$); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.7 (CH_3), 40.1 (CHBr), 67.6 (CH_2), 127.0, 128.2 (CH), 128.5, 128.7 (CH), 170.1 (CO); CAS 3017-53-6. Die 1H NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [14] überein.

2-Nitropropionsäurebenzylester (C1):

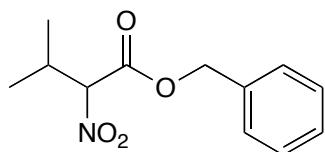
Diese Verbindung wurde gemäß AAV 4 aus Bromoester **C8** (1.21 g, 5 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde über Silikagel filtriert (cHex/DCM 7:3 R_f (1:1) = 0.29), Ausbeute: 72%, farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.79 (3H, d, 3J = 7.0 Hz, CH_3), 5.26-5.29 (3H, m, $\text{CH} + \text{CH}_2$), 7.38-7.42 (5H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 15.6 (CH_3), 67.4 (CH_2), 83.3 (CHNO_2), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 128.9, 134.5, 165.1 (CO); $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209.20): berechnet C 57.41, H 5.30, N 6.70, O 30.59; gefunden C 57.55, H 5.28, N 6.88, O 30.47; MS (HR EI) m/z berechnet 162.0676, gefunden 162.0676 [$\text{M}-\text{HNO}_2^+$]; CAS 3017-54-7. CAS 3017-54-7. Die $^1\text{H NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten [15] überein.

2-Bromisovaleriansäurebenzylester (C10):

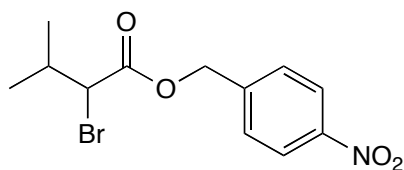
Die Veresterung wurde analog einer Vorschrift von *Hanessian* [16] durchgeführt. Hierzu wurde 2-Bromisovaleriansäure (1.81 g, 10 mmol) und Benzylbromid (3.56 mL, 30 mmol, 3 Äq.) in trockenem Aceton gelöst und Kaliumcarbonat (6.91 g, 50 mmol, 5 Äq.) zugegeben. Nach 14 h Rühren im Dunkeln wurde die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde wieder in EtOAc aufgenommen, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch *bulb-to-bulb* Destillation (50-60°C @ 0.1 mbar) gereinigt und das gewünschte Produkt (2.15 g, 7.92 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (3H, d, 3J = 6.8 Hz, CH_3), 1.13 (3H, d, 3J = 6.8 Hz, CH_3), 2.29 (1H, m, CH), 4.13 (1H, d, 3J = 7.5 Hz, CHBr), 5.25 (2H, s, CH_2), 7.35-7.45 (5H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$).

2-Nitroisovaleriansäurebenzylester (C5):

Diese Verbindung wurde gemäß AAV 4 aus Bromoester **C10** (6.82 g, 20 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde über Silikagel filtriert (cHex/DCM 7:3 $R_f = 0.3$, Ausbeute: 70%, farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (3H, d, $^3J = 7.8$ Hz, CH_3), 1.09 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.71 (1H, m, CH), 4.95 (1H, d, $^3J = 7.8$ Hz, CHNO_2), 5.27 (2H, s, CH_2), 7.35-7.43 (5H, m, CH_{ar}). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.4$ (CH_3), 18.8 (CH_3), 30.3 (CH), 68.3 (CH_2), 93.6 (CHNO_2), 128.5, 128.7, 128.8, 134.4, 163.7 (CO); MS (HR EI) m/z berechnet 237.0996, gefunden 237.0997 [M^+].

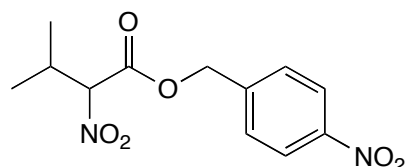
2-Bromisovaleriansäure-4-nitrobenzylester (C11):

Die Veresterung wurde analog einer Vorschrift von *Ferderigos* [17] durchgeführt. Hierzu wurde 2-Bromisovaleriansäure (2.77 g, 15.39 mmol) und 4-Nitro-benzyljodid (5.265 g, 20.02 mmol, 1.3 Äq.) in trockenem Aceton (100 mL) gelöst und bei 0 °C Hünig-Base (2.47 mL, 14.16 mmol, 0.9 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde 26 h weitergerührt und dabei auf RT aufwärmen gelassen. Anschließend wurde die Lösung eingeeengt, der Rückstand wieder in EtOAc aufgenommen, mit 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (cHex/EtOAc 20:1) gereinigt und das gewünschte Produkt (2.43 g, 7.69 mmol, 50%) als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (3H, d, $^3J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.13 (3H, d, $^3J = 6.5$ Hz, CH_3), 2.27 (1H, m, CH), 4.13 (1H, d, $^3J = 8.0$ Hz, CHBr), 5.32 (2H, s, CH_2), 7.67 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, CH_{ar}), 8.26 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, CH_{ar}); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.9$ (CH_3), 20.2 (CH_3), 32.3 (CH), 54.0 (CHBr), 65.8 (CH_2), 123.8 (CH), 128.4 (CH), 142.5, 147.8, 168.9 (CO); $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Br}$ (316.15): berechnet C 45.59, H 4.46, N

4.43; gefunden C 44.88, H 4.33, N 4.38; MS (HR EI) m/z berechnet 315.0101, gefunden 315.0101 [M^+].

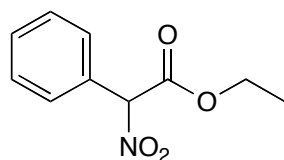
2-Nitroisovaleriansäure-4-nitrobenzylester (C6):



Diese Verbindung wurde gemäß AAV 4 aus Bromoester **C11** (6.82 g, 20 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde über Silikagel filtriert (cHex/DCM 7:3 → DCM), Ausbeute: 52%, farbloses Öl.

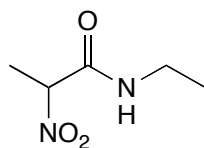
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (3H, d, 3J = 6.5 Hz, CH_3), 1.11 (3H, d, 3J = 6.5 Hz, CH_3), 2.71 (1H, m, CH), 4.99 (1H, d, 3J = 8.0 Hz, CHNO_2), 5.36 (2H, s, CH_2), 7.73 (2H, d, 3J = 8.7 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.26 (2H, d, 3J = 8.7 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.4 (CH_3), 28.7 (CH_3), 30.3 (CH), 66.6 (CH_2), 93.4 (CHNO_2), 124.0 (CH), 128.7 (CH), 141.4, 148.0, 163.5 (CO); MS (HR EI) m/z berechnet 236.0918, gefunden 236.0915 [$M-\text{NO}_2^+$].

2-Nitro-2-phenyllessigsäureethylester (C4):



Diese Verbindung wurde gemäß AAV 4 aus 2-Bromo-2-phenyllessigsäureethylester (1.6 mL, 10 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde über Silikagel filtriert (cHex/DCM 10:3 → DCM), Ausbeute: 44%, farbloses Öl.

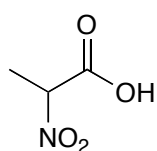
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (3H, d, 3J = 6.5 Hz, CH_3), 4.31-4.41 (2H, m, CH_2), 6.21 (1H, s, CHNO_2), 7.36-7.54 (5H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.8 (CH_3), 63.3 (CH_2), 90.8 (CHNO_2), 128.6, 129.1, 129.9, 130.8, 164.1 (CO); CAS 72936-34-6. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [11] überein.

2-Nitropropionsäureethylamid (C13):

Nach einer Vorschrift von *Tauber* [18] wurde 2-Nitropropionsäureethylester (0.5 mL, 3.84 mmol) in 70%er wässriger Ethylamin-Lösung (5 mL) 2 d bei RT gerührt.

Anschließend wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand in DCM suspendiert, filtriert und erneut eingeeengt. Umkristallisation aus Methanol lieferte das gewünschte Produkt (0.43 g, 2.94 mmol, 77%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

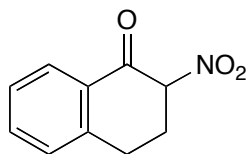
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (3H, t, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.73 (3H, d, ³J = 6.9 Hz, CH₃), 3.31 (2H, m, OCH₂CH₃), 5.23 (1H, q, ³J = 6.9 Hz, CHNO₂), 7.16 (1H, br, NH); **¹³C{¹H} NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 15.8 (CH₃), 35.1 (OCH₂), 84.3 (CHNO₂), 164.8 (CO); C₅H₁₀N₂O₃ (146.15): berechnet C 41.09, H 6.90, N 19.17; gefunden C 41.77, H 6.82, N 18.35; MS (HR EI) *m/z* berechnet 146.0686, gefunden 146.0687 [M⁺].

2-Nitropropionsäure (C14):

Nitroethan (3.6 mL, 50 mmol) wurde nach einer Vorschrift von *Stiles* [19] bei 50 °C zu einer Lösung von Methyl(methoxymagnesium)carbonat (Stiles Reagenz) in DMF (2 M, 100 mL,

200 mmol, 4 Äq.) getropft und 4 h gerührt. Dabei wurde ein stetiger Argonstrom durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde die gekühlte Lösung auf eine Mischung von konz. HCl (80 mL), Eis (100 g) und Ether (100 mL) gegossen und die wässrige Phase mit Ether extrahiert (4 x 50 mL). Die vereinten Ether-Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die Säure **C14** (2.6 g, 22 mmol, 44 %) in Form von farblosen Kristallen erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.73 (3H, d, ³J = 7.3 Hz, CH₃), 5.24 (1H, q, ³J = 7.3 Hz, CHNO₂), 10.54 (1H, br, CO₂H); **¹³C{¹H} NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.18 (CH₃), 83.0 (CHNO₂), 164.8 (CO); CAS 13104-55-7.

2-Nitro- α -Tetralon (C15):

α -Tetralon (3.35 mL, 25 mmol) wurde langsam bei -78°C zu einer Lösung NaHMDS (1 M, 26 mL, 26 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem THF (100 mL) getropft und 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde TMSCl (3.17 mL 25 mmol, 1 Äq.) zugetropft und 3 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) versetzt und dann mit Ether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde über Silikagel filtriert (cHex/EtOAc 40:1). **$^1\text{H NMR}$** (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.34$ (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.40 (2H, m, CH_2), 2.84 (2H, t, $^3J = 7.8$ Hz, CH_2), 5.29 (1H, t, $^3J = 4.8$ Hz, CH), 7.16-7.27 (3H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.49 (1H, d, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$).

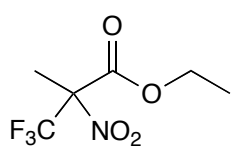
α -Tetralonsilylenolether wurde anschließend nach einer Vorschrift von Kochi [20] zum α -Nitroketon umgesetzt. Hierzu wurde eine Lösung von Tetrannitromethan (0.26 mL, 2.2 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem DCM (4 mL) unter Argon, im Dunkeln und bei RT zu einer Lösung von α -Tetralonsilylenolether (436 mg, 2 mmol) in DCM (10 mL) gegeben, dabei verfärbte sich die Lösung rot-braun. Nach 30 min wurde eine gelbe Lösung erhalten die dann mit DCM verdünnt wurde. Diese Lösung wurde solange mit Wasser gewaschen bis sie farblos war. Die organischen Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das gewünschte Produkt (380 mg, 99 %) wurde als leicht bräunlicher Feststoff erhalten. **$^1\text{H NMR}$** (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.69$ -2.76 (1H, m, CH_2), 2.83-2.97 (1H, m, CH_2), 3.17-3.21 (2H, m, CH_2), 5.47 (1H, dd, $^2J = 12.3$, $^3J = 4.8$ Hz CHNO_2), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.41 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.10 (1H, d, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); CAS 13154-34-3. Die $^1\text{H NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten [20] überein.

6.5.2 Trifluormethylierung von α -Nitroverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Trifluormethylierung von α -Nitroestern (AAV 5)

Die entsprechenden Kupferkomplexe für die enantioselektiven Trifluormethylierungs-Versuche wurden *in situ* hergestellt. Hierzu wurde der Ligand (0.15-0.2 Äq.) zusammen mit Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex bzw. Kupfer(II)chlorid (0.15-0.2 Äq.) in trockenem DCM über Nacht (15 h) gerührt. Anschließend wurde erst α -Nitroester und dann Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol zugegeben und 2-4 d bei RT gerührt. Die Lösung wurde eingengt und säulenchromatographisch gereinigt.

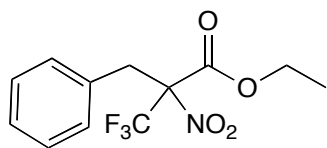
2-Nitro-2-tfm-propionsäureethylester (C17):



2-Nitropropionsäureethylester (117 μ L, 0.9 mmol) wurde gemäß AAV 5 mit Hilfe von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (31 mg, 0.15 mmol, 0.17 Äq.) und Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (386 mg, 1.17 mmol, 1.3 Äq.) trifluormethyliert. Ausbeute an Rohprodukt: 99%, nach Reinigung mittels FC (Florisil, Pentan/DCM 5:1, R_f = 0.6) 33 %, farbloses, leicht flüchtiges Öl.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DCM- d_2): δ = 1.36 (3H, t, 3J = 7.2 Hz, CH_2CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3) 4.41 (2H, d, 3J = 7.2 Hz, CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, DCM- d_2): δ = 13.4 (CH_2CH_3), 17.8 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F})$ = 1.7 Hz, CH_3), 64.5 (CH_2), 121.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 284.2 Hz, CF_3), 161.1 (CO); ^{19}F NMR (282 MHz, DCM- d_2): δ = -72.8 (s, CF_3).

2-Nitro-3-Phenyl-2-tfm-propionsäureethylester (C22):

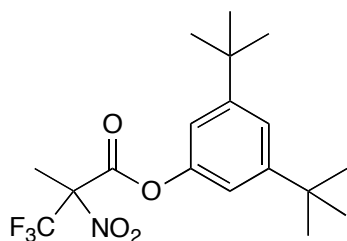


2-Nitro-3-phenylpropionsäureethylester (134 mg, 0.6 mmol) wurde gemäß AAV 5 mit Hilfe von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (18 mg, 0.09 mmol, 0.15 Äq.), dem entsprechenden Liganden, z.B. (*S,S*)-2,2'-

Isopropyliden-bis(4-*tert*-butyl-2-oxazolin) (28 mg, 0.096 mmol, 0.16 Äq.) und Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (227 mg, 0.69 mmol, 1.15 Äq.) trifluormethyliert. Reaktionszeit: 4d, Ausbeute: 69%, Reinigung mittels FC (Florisil, cHex/DCM 10:3 $R_f = 0.61$).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 3.75 (2H, s, CH_2), 4.29 (2H, m, OCH_2), 7.23-7.33 (5H, m, CH_{ar}); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5$ (OCH_2CH_3), 37.2 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.1$ Hz, CH_2), 64.3 (OCH_2), 95.5 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 27.3$ Hz, CCF_3), 120.8 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 286.4$ Hz, CF_3), 128.4, 128.6, 130.5, 130.8, 161.1 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F}) = 0.8$ Hz, CO); **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -68.4$ (s, CF_3); **HPLC** (Diacel Chiracel OJ, *n*Hexan:*i*PrOH 99:1, 0.8 mL/min): $t_R = 10.45$ (minor), 17.89 min (major), 23% ee; MS (HR EI) m/z berechnet 291.0713, gefunden 291.0714 [M^+].

2-Nitro-2-tfm-propionsäure-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)ester (**C21**):



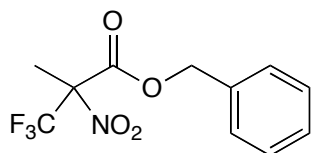
α -Nitroester **C2** (123 mg, 0.4 mmol) wurde gemäß AAV 5 mit Hilfe von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (13 mg, 0.064 mmol, 0.15 Äq.), (*S,S*)-2,2'-Isopropyliden-bis(4-*tert*-butyl-2-oxazolin) (19 mg, 0.065 mmol, 0.16 Äq.) und

Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**X**) (145 mg, 0.44 mmol, 1.1 Äq.) trifluormethyliert. Reaktionszeit: 3d, Ausbeute: 82%, Reinigung mittels FC (Florisil, cHex/DCM 5:1 $R_f = 0.33$), weißer Feststoff, Smp. 61-63 °C. Es konnten keine HPLC- bzw. GC-Bedingungen zur Trennung der beiden Enantiomere gefunden werden, daher wurde der ee nach der Reduktion zum Amin bestimmt (siehe S. 194)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (18H, s, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.26 (3H, s, CH_3), 6.99 (2H, d, $^4J = 1.75$ Hz, CH_{ar}), 7.41 (1H, t, $^4J = 1.75$ Hz, CH_{ar}); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.1$ (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.7$ Hz, CH_3), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.6 (CH), 121.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 285.0$ Hz, CF_3), 121.2 (CH), 149.6, 153.0, 159.8 (CO); **$^{19}\text{F NMR}$** (188 MHz, CDCl_3):

$\delta = -72.3$ (s, CF_3); $C_{18}H_{24}NO_4F_3$ (375.39): berechnet C 57.59, H 6.44, N 3.73, F 15.18; gefunden C 57.81, H 6.59, N 3.60, F 14.78; MS (HR EI) m/z berechnet 360.1418, gefunden 360.1419 [$M-CH_3^+$].

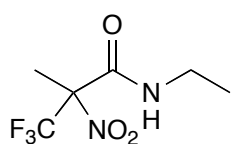
2-Nitro-2-tfm-propionsäurebenzylester (C20):



2-Nitropropionsäurebenzylester (125 mg, 0.6 mmol) wurde gemäß AAV 5 mit Hilfe von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (18 mg, 0.09 mmol, 0.15 Äq.), (*S,S*)-2,2'-Isopropyliden-bis(4-*tert*-butyl-2-oxazolin) (28 mg, 0.096 mmol, 0.16 Äq.) und Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (227 mg, 0.69 mmol, 1.15 Äq.) trifluormethyliert. Reaktionszeit 3d, Ausbeute: 54%, Reinigung mittels FC (Florisil, *c*Hex/DCM 4:1, $R_f = 0.26$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.07$ (3H, s, CH_3), 5.36 (2H, s, CH_2), 7.35-7.42 (5H, m, $CH_{ar.}$); **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 17.96$ (q, $^3J(C,F) = 1.8$ Hz, CH_3), 69.7 (CH_2), 91.5 (q, $^2J(C,F) = 29.8$ Hz, CCF_3), 120.9 (q, $^1J(C,F) = 284.3$ Hz, CF_3), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.1, 133.5, 161.0 (CO); **^{19}F NMR** (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -72.3$ (s, CF_3); **HPLC** (Diacel Chiracel OJ, *n*Hexan:*i*PrOH 99:1, 0.5 mL/min): $t_R = 24.98, 30.66$ min, racemisch; $C_{11}H_{10}NO_4F_3$ (277.20): berechnet C 47.66, H 3.64, N 5.05, F 20.56; gefunden C 47.58, H 3.66, N 4.97, F 20.42; MS (HR EI) m/z berechnet 277.0556 [M^+], 231.0628 [$M-NO_2^+$], gefunden 277.0553 [M^+], 231.0627 [$M-NO_2^+$].

2-Nitro-2-tfm-propionsäureethylamid (C28):



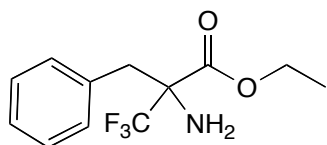
2-Nitropropionsäureethylamid (88 mg, 0.6 mmol) wurde gemäß AAV 5 mit Hilfe von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (18 mg, 0.09 mmol, 0.15 Äq.), (*S,S*)-2,2'-Isopropyliden-bis(4-*tert*-butyl-2-oxazolin) (28 mg, 0.096 mmol, 0.16 Äq.) und Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (**1**) (238 mg, 0.72 mmol, 1.2 Äq.) trifluormethyliert.

Reaktionszeit: 2d, Ausbeute: 65%, Reinigung mittels FC (Florisil, cHex/EtOAc 8:1, $R_f = 0.13$).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (3H, t, $^3J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 3.42 (2H, m, OCH_2CH_3), 7.30 (1H, br, NH); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (CH_3), 17.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.6$ Hz, CH_3), 36.0 (OCH_2), 92.7 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 28.1$ Hz, CCF_3), 121.5 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 284.8$ Hz, CF_3), 158.6 (CO); **$^{19}\text{F NMR}$** (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -71.6$ (s, CF_3); **HPLC** (Diacel CHIRALPACK AD-H, *n*Hexan:*i*PrOH 99:1, 0.5 mL/min): $t_R = 22.34$, 26.56 min, racemisch; MS (HR EI) m/z berechnet 214.0560, gefunden 214.0562 [M^+].

6.5.3 Hydrierung von α -Nitroestern

2-Tfm-Phenylalaninethylester(C30):

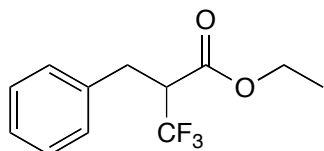


Zu einer Lösung von 2-Nitro-3-phenyl-2-Tfm-propionsäureethylester (160 mg, 0.55 mmol) in Dioxan (3 mL) und konz. HCl (5 mL) wurde portionsweise bei 50 °C frisch gewaschenes Zn-Pulver über 1 h zugegeben. Nach 5 h wurde die Lösung mit Wasser (20 mL) verdünnt und mit DCM (4 x 25 mL) ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Florisil, cHex/DCM 5:2 \rightarrow DCM $R_f = 0.61$ wurde **C30** (109 mg, 72%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.85 (2H, br, NH_2) 3.01 (1H, d, $^2J = 13.7$ Hz, CH_2), 3.49 (1H, d, $^2J = 13.7$ Hz, CH_2), 4.28 (2H, m, OCH_2), 7.22-7.34 (5H, m, CH_{ar}); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5$ (OCH_2CH_3), 38.5 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.6$ Hz, CH_2), 62.7 (OCH_2), 65.4 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 26.2$ Hz, CCF_3), 120.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 285.9$ Hz, CF_3), 127.7, 128.6, 130.3, 133.4, 168.8 (CO); **$^{19}\text{F NMR}$** (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -76.9$ (s, CF_3); $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$

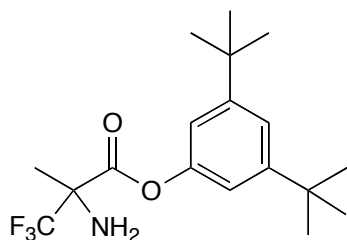
(261.24): berechnet C 55.17, H 5.40, N 5.36, F 21.82; gefunden C 55.44, H 5.44, N 5.31, F 21.54; MS (HR EI) m/z berechnet 261.0971, gefunden 261.0970 [M^+]; CAS 354157-95-2. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [21] für den entsprechenden Methylester überein.

3-Phenyl-2-tfm-propionsäureethylester (C31):



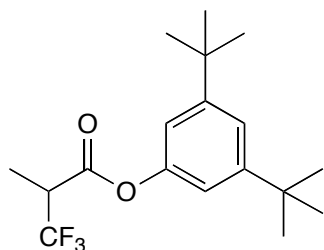
Sog. *Urushibara*-Nickel (Suspension in EtOH) wurde gemäß der in der Literatur beschriebenen Vorschrift hergestellt.^[22] Eine Suspension von 2-Nitro-2-Tfm-2-benzylessigsäure-ethylester (200 mg, 0.68 mmol) und einer Spatelspitze *Urushibara*-Nickel in EtOH (10 mL) wurde in einen Autoklaven gegeben und der Autoklav wurde mit Stickstoff (3x) und Wasserstoff (3x) gespült. Die Reduktion erfolgte dann mit 50 bar über 22 h, dabei wurden ca. 70 mL H₂ verbraucht. Die Lösung wurde über Celite filtriert, mit MeOH nachgespült und das Lösungsmittel abdestilliert. Reinigung mittels FC (Florisil, cHex/DCM 5:1 R_f = 0.6) lieferte die Titelverbindung (82 mg, 49%) als farbloses Öl.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (3H, t, ³ J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.10-3.27 (2H, m, CH₂), 3.39-3.49 (1H, m, CH), 4.13 (2H, q, ³ J = 7.0 Hz, OCH₂), 7.21-7.36 (5H, m, CH_{ar.}); **¹³C{¹H} NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (OCH₂CH₃), 32.1 (CH₂), 65.9 (q, ² J (C,F) = 28.2 Hz, CCF₃), 122.8 (q, ¹ J (C,F) = 285.0 Hz, CF₃), 128.5, 129.0, 130.0, 130.2, 164.2 (CO); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃): δ = -68.4 (d, ³ J (H,F) = 8.1 Hz, CF₃); MS (HR EI) m/z berechnet 246.0862, gefunden 246.0862 [M^+].

2-Tfm-Alanin-(3,5-Di-tert-butylphenyl)ester (C28):

Die Hydrierung von α -Nitroester **C21** erfolgte analog zur Synthese von **C30**. Ausbeute: 85%, Florisil cHex/EtOAc 5:1 \rightarrow DCM, R_f (DCM)= 0.37, weißer Feststoff, Smp. 59-67 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (18H, s, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.75 (3H, s, CH_3), 2.09 (2H, br, NH_2), 6.99 (2H, s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.41 (1H, s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl_3): δ = 19.9 (q (nicht vollständig aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.7$ Hz, CH_3), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.6 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 28.2$ Hz, CCF_3), 115.2 (CH), 120.5 (CH), 125.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 285.0$ Hz, CF_3), 150.2, 152.8, 168.7 (CO); **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): δ = -79.1 (s, CF_3); **HPLC** (*Chiracel* OD-H, *n*Hexan, 0.2 mL/min): $t_R = 56.74$ (major), 71.45 min (minor), 9 % ee; $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{F}_3$ (345.40): berechnet C 62.59, H 7.59, N 4.06; gefunden C 62.68, H 7.56, N 3.93; MS (HR EI) m/z berechnet 345.1910, gefunden 345.1912 [M^+].

2-Tfm-Propionsäure-(3,5-Di-tert-butylphenyl)ester (C29):

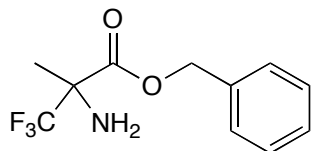
Diese Verbindung wurde analog zur Verbindung **C31** aus α - CF_3 - α -Nitroester **C21** hergestellt. Die Hydrierung erfolgte mit 4 bar Wasserstoff-Überdruck über 24 h; es wurde eine 1:1 Mischung aus α - CF_3 - α -Aminoester **C28** und gewünschtem Produkt erhalten,

das mittels FC (cHex/EtOAc 20:1 \rightarrow 5:1 + 1% TEA, R_f (5:1)= 0.77) getrennt wurde. Ausbeute: 30%, farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (18H, s, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60 (3H, d, $^3J = 7.3$ Hz, CH_3), 3.48 (1H, sept, $^3J = 7.7$ Hz, CHCF_3), 6.94 (2H, s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.34 (1H, s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ = 11.1 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.7$ Hz, CH_3), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.8 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 28.6$ Hz, CHCF_3), 115.2 (CH), 120.3 (CH), 125.9 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 279.6$ Hz, CF_3), 150.1, 152.5, 166.6 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.0$ Hz, CO); **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz,

CDCl_3): $\delta = -69.7$ (d, $^3J(\text{H},\text{F}) = 8.5$ Hz, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 330.1802, gefunden 330.1803 [M^+].

2-Tfm-Alaninbenzylester(C32):

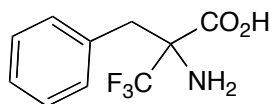


Die Hydrierung von α -Nitroester **C20** erfolgte analog zur Synthese von **C30**. Ausbeute: 74%, Florisil cHex/EtOAc 2:3 \rightarrow DCM, $R_f(\text{DCM}) = 0.2$, farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (3H, s, CH_3), 1.94 (2H, br, NH_2), 5.26 (2H, s, CH_2), 7.39 (5H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.0$ (q (nicht vollständig aufgelöst), $^3J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz, CH_3), 61.3 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 28.2$ Hz, CCF_3), 68.1 (CH_2), 125.1 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 285.1$ Hz, CF_3), 128.0 (CH), 128.6, 128.7 (CH), 134.9, 169.5 (CO); $^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -79.0$ (s, CF_3); MS (HR ESI) m/z berechnet 248.0893 [MH^+], 270.07134 [MNa^+], gemessen 248.08941 [MH^+], 270.07134 [MNa^+].

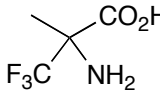
6.5.4 α -Tfm- α -Aminosäuren

2-Tfm-Phenylalanin (C33):

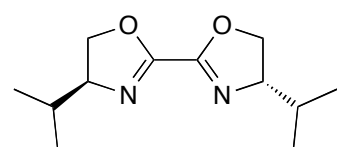


2-Tfm-Phenylalaninethylester (**C30**) (40 mg, 0.15 mmol) wurde in 6 M HCl 30 h am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand mit DCM gewaschen. Trocknen am HV lieferte die Aminosäure **C33** (35 mg, quantitativ). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 2.86$ (1H, d, $^2J = 13.5$ Hz, CH_2), 3.34 (1H, d, $^2J = 13.5$ Hz, CH_2), 7.17 (2H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.20-7.29 (3H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): $\delta = 35.6$ (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.6$ Hz, CH_2), 52.4 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 27.1$ Hz, CCF_3), 61.7 (OCH_2), 124.4 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 280.5$ Hz, CF_3), 127.2, 128.7, 128.8, 136.3, 166.8 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.1$ Hz, CO); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): $\delta = -76.3$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 188.0682, gefunden 188.0683 [$\text{M-CO}_2\text{H}^+$]; CAS 126873-28-7. Die NMR-Daten entsprechen den Literaturdaten [23].

2-Tfm-Alanin (C34):


 Benzylester **C32** (91 mg, 0.37 mmol) in MeOH (3 mL) wurde in Gegenwart von Pd/C (10%, 40 mg, 0.037 mmol, 0.1 Äq.) 1 h unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung über Celite filtriert, mit MeOH nachgespült und das Lösungsmittel abdestilliert. Der gelbliche Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, erneut filtriert, eingengt und am HV getrocknet. Ausbeute: 93%, weißer Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 1.45$ (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, D_2O): $\delta = 20.1$ (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 2.1$ Hz, CH_3), 61.2 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 26.8$ Hz, CCF_3), 126.3 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 283.5$ Hz, CF_3), 175.7 (CO); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, D_2O): $\delta = -78.0$ (s, CF_3); MS (HR EI) m/z berechnet 112.0369, gefunden 112.0366 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}^+$]; CAS 442-23-1. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [24] überein.

6.5.5 Liganden**(4S,4'S)-4,4'-diisopropyl-4,4',5,5'-tetrahydro-2,2'-bioxazol (L20):**

Diese Verbindung wurde wie in der Literatur [25] beschrieben synthetisiert. L-Valinol (2 mL, 17.8 mmol, 2 Äq.) und Oxalsäurediethylester (1.2 mL, 8.9 mmol) wurde in Gegenwart von NaH (6 mg, 0.25 mmol) 2 h in einem verschlossenen Young-Schlenk bei 140 °C geheizt. EtOH wurde am HV abdestilliert und der weisse Feststoff aus DCM/MeOH umkristallisiert.

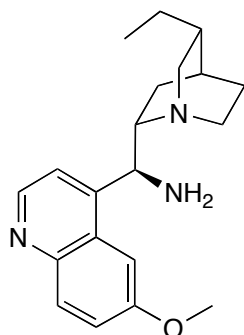
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ (6H, d, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.84 (6H, d, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.89 (2H, oct, d, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.47-3.58 (6H, m, CH_2 und CH), 3.94 (2H, br, OH), 7.64 (2H, br, NH).

Das Oxalsäureamid wurde in trockenem Toluol unter Kühlung mit Thionylchlorid versetzt und 2 h rückflussiert. Die abgekühlte Suspension wurde filtriert und der weisse Feststoff aus EtOAc umkristallisiert. Das erhaltene Chlorid wurde anschliessend in methanolischer NaOH (1 M, 17.8

mL, 2 Äq.) 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das NaCl abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in Ether gelöst und erneut filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das gewünschte Produkt als weißer, kristalliner Feststoff (1.34 g, 67%) erhalten; Smp 55 °C; $[\alpha]_D^{20} = -159.9$ ($c = 1.02$, CDCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (6H, d, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.84 (6H, d, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.78 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.99-4.10 (4H, m, OCH_2), 4.33-4.40 (2H, m, CH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2$ (CH_3), 18.9 (CH_3), 32.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 71.0, 73.1, 154.5 (CN); CAS 131833-89-1. Die $^1\text{H NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten [26] überein.

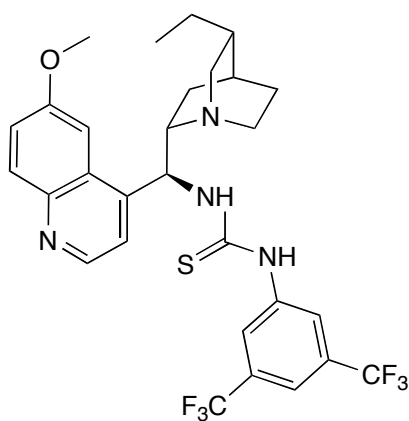
9-*epi*-9-Amino-9-deoxydihydroquinin:



Gemäß Literaturvorschrift [27] wurde zu einer Lösung von Dihydroquinin (1.63 g, 5 mmol, 1 Äq.) und Triphenylphosphin (1.57 g, 6 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (30 mL) bei 0 °C erst Diisopropylazodicarboxylat (1.19 mL, 6 mmol, 1.2 Äq.) unter Argon zugetropft und 5 min später eine Lösung von Diphenylphosphorylazid (1.3 mL, 6 mmol, 1.2 Äq.) in THF (10 mL). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht (15 h) bei RT und dann 2 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde Triphenylphosphin (1.70 g, 6.5 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und solange unter Rühren geheizt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war (1 h). Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, Wasser (1.5 mL) zugegeben und 3 h weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, wieder in DCM/3 M HCl 1:1 (60 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit DCM gewaschen. Nachdem die wässrige Phase mit konz. Ammoniak auf pH 10 gebracht wurde, wurde sie mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Reinigung mittels FC (EtOAc/MeOH 1:1 \rightarrow 1:2 + 1% TEA, $R_f = 0.18$) lieferte das gewünschte Produkt (1.12 g, 69%) als cremefarbenen Schaum.

^1H NMR (250 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ = 0.76 (3H, t, 3J = 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.21-1.62 (8H, m), 2.53 (1H, m), 2.75 (1H, m) 3.17-3.37 (3H, m), 3.98 (3H, s, OCH_3), 4.72 (1H, d, J = 10.8 Hz, H_2NCH), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.7 (1H, br s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.96 (1H, J = 9.3 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.69 (1H, d, J = 4.5 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl_3): δ = 11.3, 25.3, 25.4, 27.2, 28.1, 37.1, 40.5, 55.0, 57.3, 61.7, 101.7, 119.8, 121.9, 129.0, 130.4, 143.9, 147.2, 147.8, 158.2; CAS 852913-53-2. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [27] überein.

***N*-[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-*N'*-[9-*epi*-9-Amino-9-deoxydihydroquininyl]-thioharnstoff (38):**



Zu einer Lösung von 9-*epi*-9-Amino-9-deoxydihydroquinin (458 mg, 1.41 mmol) in trockenem THF (10 mL) wurde eine Lösung von 3,5-Bis(trifluormethyl)isothiocyanat in THF (5 mL) bei RT langsam zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 10:1 + 1% TEA, R_f = 0.2) gereinigt. Ausbeute: 755 mg (90 %), cremefarbiger Feststoff. $[\alpha]_D^{20}$ = -160.7 (c = 0.65, CDCl_3).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.79 (3H, t, 3J = 7.3 Hz, CH_2CH_3), 0.92 (1H, m), 1.29-1.68 (7H, m), 2.47 (1H, m), 2.71 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.30-3.57 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.01 (1H, m, H_2NCH), 7.02 (1H, br, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.30 (1H, d, J = 9.2 Hz, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 1H, s, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 7.77-7.89 (4H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$), 8.32 (1H, m, $\text{CH}_{\text{ar.}}$); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (63 MHz, CDCl_3): δ = 11.9, 24.8, 25.5, 27.3, 27.8, 36.7, 41.7, 55.9, 56.6, 60.6, 102.3, 118.5, 122.2, 123.0 (q, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 273.4 Hz, CF_3), 123.6, 128.1, 131.5, 132.3 (q, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 33.6 Hz, CCF_3), 140.3, 144.5, 147.2, 158.1, 180.7 (CS); CAS 871334-35-9. Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten [27] überein.

6.6 Literatur

- [1] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- [2] R. L. Amey, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779.
- [3] M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, 184.
- [4] P. Kazmierczak, L. Skulski, L. Kraszkievicz, *Molecules* **2001**, *6*, 881.
- [5] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.
- [6] P. Eisenberger, *Dissertation ETH Nr. 17371*, ETH Zürich, **2007**.
- [7] M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 909. Patterson, A. Kiselyov, *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1413.
- [9] A. L. Casalnuovo, T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869; b) W. Kuchen, H. Buchwald, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2871.
- [10] A. Togni, C. Breutel, M. C. Soares, N. Zanetti, T. Gerfin, V. Gramlich, F. Spindler, G. Rihs, *Inorg. Chim. Acta* **1974**, *222*, 213.
- [11] M. Hugener, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 1490.
- [12] G. Mignani, D. Morel, F. Grass, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5505.
- [13] H. Zhao, J. Joseph, H. Zhang, H. Karoui and B. Kalyanaraman, *Free Radical Biol. Med.*, **2001**, *31*, 599.
- [14] J. DeGraw, P. Christie, R. Kisliuk, Y. Gaumont, F. Siotnak, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 212.
- [15] S. Rozen, A. Bar-Haim, E. Mishani, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1208.
- [16] S. Hanessian, G. Papeo, M. Angiolini, K. Fettis, M. Beretta, A. Munro, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7204.
- [17] N. Zinieris, S. Kokinaki, L. Leondiadis, N. Ferderigos, *Synthesis* **2006**, *16*, 2789.
- [18] H. Reinheckel, G. Tauber, *Mh. Chem.* **1967**, *98*, 1944.

- [19] H. L. Finkbeiner, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *85*, 616.
- [20] R. Rathore, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 627.
- [21] A. Asensio, P. Bravo, M. Crucianelli, A. Farina, S. Fustero, J. Soler, S. V. Meille, W. Panzeri, F. Viani, A. Volonterio, M. Zanda, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1449.
- [22] www.chemistryworld.de/cheminfo/1256-lex.htm
- [23] K. Burger, K. Gaa, K. Geith, C. Schierlinger, *Synthesis* **1989**, 850.
- [24] a) P. Bravo, S. Capelli, S. V. Meille, F. Viani, M. Zanda, *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *5*, 2009; b) B. Kocsch, P. Quaedflieg, T. Michel, K. Burger, Q. Broxterman, H. Schoemaker, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 1401.
- [25] I. Butula, G. Karlovic, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1455.
- [26] D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232.
- [27] B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	HV	Hochvakuum
Ac	Acetyl	Hz	Hertz
Ala	Alanin	<i>i-</i>	<i>iso</i>
Äq.	Äquivalent	J	Kopplungskonstante
Ar	Aryl	L	Ligand
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthyl	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Bn	Benzyl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
br	breit	Lys	Lysin
Bu	Buthyl	<i>m-</i>	<i>meta</i>
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	M	exaktes Molekulargewicht
BOX	Bisoxazolidin	Me	Methyl
CAS	Chemical Abstract Service	MeCN	Acetonitril
cHex	Cyclohexan	NMR	Kernresonanzspektroskopie
Cy	Cyclohexyl	<i>o-</i>	<i>ortho</i>
Cys	Cystein	OAc	Acetat
d	Tage	<i>p-</i>	<i>para</i>
DBU	1,8-Diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-en	Ph	Phenyl
DC	Dünnschichtchromatographie	Phe	Phenylalanin
DCM	Dichlormethan	ppm	parts per million
DHQT	Dihydroquininylthioharnstoff	Pr	Propyl
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	Py	Pyridin
DME	Dimethoxyethan	RT	Raumtemperatur
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	RP	Reverse Phase
DMSO	Dimethylsulfoxid	<i>t-</i>	<i>tert</i>
DPPA	Diphenylphosphorylazid	T	Temperatur
dr	Diastereoisomerenverhältnis	TDAE	Tetrakis(dimethyl- amino)ethylen

DSC	Differential Scanning Calometry	TBAF	Tetrabutylammonium-Fluorid
DTT	Dithiothreitol	TBAT	Tetrabutylammonium-Difluortriphenylsilikat
EA	Elementaranalyse	Tf	Trifluormethylsulfonyl
EI	Electron Ionization	TFA	Trifluoressigsäure
Et	Ethyl	Tfm	Trifluormethyl
FC	Flashchromatographie	TGA	Thermo Gravimetric Analysis
ges.	gesättigt	THF	Tetrahydrofuran
h	Stunden	TMS	Trimethylsilyl
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	TMMSS	Tris(trimethylsilyl)silan
HRMS	Hochauflösende Massenspektroskopie	Trp	Tryptophan

7.2 Kristallographische Daten

trans-Dichlorobis[bis(4-methoxyphenyl)(trifluormethyl)-phosphin]palladium(II) (**P3**, Kapitel 4, Abbildung 5, S. 102)

Summenformel	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ ClF ₃ PPd _{0.5}	Z, ρ _{calc} (g cm ⁻³)	3, 1685
Molmasse	402.90	Abs.koeff. (mm ⁻¹)	1.110
Temperatur (K)	200(2)	F(000)	1040
Wellenlänge (Å)	0.71073	Kristallgröße (mm)	0.50 x 0.34 x 0.20
Kristallsystem	monoclin	Reflexe gemessen/ verwendet	41774 / 5120 [R _{int} = 0.0331]
Raumgruppe	P 21/n	Refinement method	Full-matrix least squares on F ²
Zelle: a (Å), α (°)	11.8828(5), 90	GOF in F ²	1.043
b (Å), β (°)	11.2134(5), 90	R, R _w	0.0565, 0.1404
c (Å), γ (°)	15.4549(7), 90	Reste e ⁻ -Dichte (eÅ ³)	1.741/-1.812
Volumen (Å ³)	2058.9(16)		

Tabelle 1: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren U_{eq} ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **P3**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
Pd(1)	5000	10000	0	23(1)
P(1)	3929(1)	8636(1)	752(1)	24(1)
Cl(1)	4166(1)	11462(1)	804(1)	35(1)
F(1)	4455(2)	6511(2)	32(2)	43(1)
F(2)	5594(2)	7086(2)	1057(2)	45(1)
F(3)	3962(2)	6376(2)	1355(2)	41(1)
O(1)	3609(2)	9496(3)	4536(2)	35(1)
O(2)	-649(2)	8234(3)	-832(2)	37(1)
C(1)	4511(3)	7073(3)	788(2)	32(1)
C(2)	3769(3)	8900(3)	1893(2)	25(1)
C(3)	2778(3)	8647(3)	2314(2)	29(1)
C(4)	2685(3)	8838(4)	3198(2)	30(1)
C(5)	3602(3)	9283(3)	3670(2)	28(1)
C(6)	4598(3)	9546(4)	3253(3)	35(1)
C(7)	4681(3)	9359(4)	2374(3)	34(1)
C(8)	2673(4)	9066(5)	5013(3)	43(1)
C(9)	2565(3)	8447(3)	246(2)	26(1)
C(10)	1862(3)	7462(3)	384(2)	31(1)
C(11)	804(3)	7413(3)	3(3)	31(1)
C(12)	414(3)	8348(3)	-515(2)	29(1)
C(13)	1106(3)	9321(3)	-668(2)	31(1)
C(14)	2174(3)	9360(3)	-287(2)	31(1)
C(15)	-1032(4)	9072(4)	-1462(3)	40(1)
C(1S)	8766(5)	7928(5)	2845(3)	53(1)
Cl(1S)	7507(3)	7324(6)	2712(3)	267(4)
Cl(2S)	8794(5)	9416(2)	3071(2)	196(2)
Cl(3S)	9586(2)	7728(2)	1924(1)	85(1)

7.3 Lebenslauf

Name	Iris Kieltsch
Geburtsdatum	03. Oktober 1979
Geburtsort	Agnetheln (Rumänien)
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

seit 02/2005	ETH Zürich Dissertation in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Togni, „Elektrophile Trifluormethylierung – Anwendung von hypervalenten Iodverbindungen“. Assistentin für div. Praktika und Betreuung von Semesterstudenten und einer Masterstudentin. Ausbildung eines Chemielaboranten.
08/2004-11/2004	Wacker Chemie AG, München. Werkstudentin im Fachbereich Polymere
10/1999-06/2004	Philipps-Universität Marburg Studium der Chemie, Abschluss: Diplom-Chemikerin
01/2004-06/2004	Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. G. Hilt, „Eisenkatalysierte regioselektive Cycloaddition zur Synthese 2,4-disubstituierter Tetrahydrofuran-Derivate“
10/2004-06/2004	Auslandssemester an der ETH Zürich
09/1990-06/1999	Gymnasium Geretsried Abschluss Abitur

Zürich, 25. August 2008