

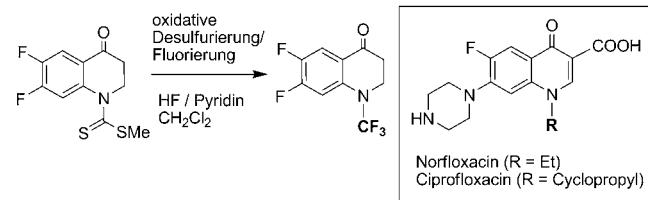
Direkte elektrophile N-Trifluormethylierung von Azolen mit einem hypervalenten Iodreagens**

Katrin Niedermann, Natalja Früh, Remo Senn, Barbara Czarniecki, René Verel und Antonio Togni*

Die Bedeutung fluorierter Moleküle in der Chemie hat in den letzten Jahren rasch zugenommen. Der Anteil an aktiven Inhaltsstoffen mit mindestens einem Fluoratom liegt bei 30–40% bei neu zugelassenen Pflanzenschutzmitteln und bei fast 20% bei Medikamenten. Darüber hinaus bestand die Hälfte der zehn meistverkauften rezeptpflichtigen Arzneimittel des Jahres 2005 aus fluorierten Molekülen.^[1] Eine ausgedehnte Datenbanksuche hat allerdings gezeigt, dass weniger als zehn N-trifluormethylierte Verbindungen beim Menschen als biologisch aktiv getestet wurden,^[2] und das CCDC dokumentiert nur 54 kristallographisch charakterisierte NCF_3 -Derivate,^[3] von denen die meisten perfluorierte Alkylamine sind. Angesichts der stark elektronenziehenden Natur einer Trifluormethylgruppe erwartet man, dass Trifluormethylamine viel weniger basisch und weniger nukleophil sind als die entsprechenden Methylamine.^[4] Demzufolge sollten sie sich auch in ihren physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften erheblich unterscheiden.

In einer einmaligen medizinalchemischen Arbeit ersetzten Asahina et al.^[5] in Norfloxacin und Ciprofloxacin, zwei wichtigen chemotherapeutischen antibakteriellen Mitteln, formal den Alkylsubstituenten auf dem 4-Chinolonstickstoffatom durch eine CF_3 -Gruppe und zeigten damit, dass in diesem Fall die Trifluormethylgruppe einen ähnlichen Effekt auf die antibakteriellen Eigenschaften ausübt wie eine einfache Methylgruppe. Der CF_3 -Substituent wurde durch oxidative Desulfurierung/Fluorierung eines entsprechenden Diethiocarbamats eingeführt (Schema 1).

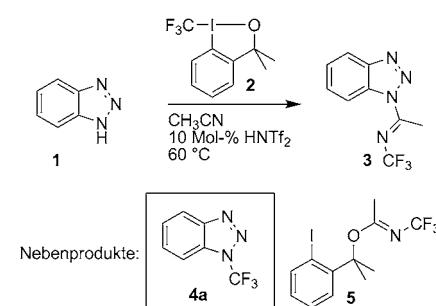
Diese Methode wurde erstmals von Hiyama et al. beschrieben^[6] und nutzt zweckmäßig milde Fluoridquellen wie TBAH_2F_3 (TBA = Tetrabutylammonium), es können aber auch aggressivere Reagentien wie HF/Pyridin erforderlich sein. Man kann allerdings mit Bestimmtheit sagen, dass N-



Schema 1. Ein seltes Beispiel eines N-trifluormethylierten Zwischenprodukts zur Herstellung von biologisch aktiven Verbindungen.

trifluormethylierte Verbindungen immer noch eher selten und kaum untersucht sind. 2007 berichteten Umemoto und Mitarbeiter über die direkte Trifluormethylierung von Aminen, Anilinen und Pyridinen.^[7] Dieser Bericht ist bisher der einzige über eine direkte Trifluormethylierung von Stickstoffzentren. Die elektrophile CF_3 -Quelle, die in dieser Reaktion eingesetzt wurde, ist allerdings ein instabiles und sehr reaktives *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Salz mit inhärenten Mängeln.

Wir haben kürzlich über die Entdeckung einer Ritter-Reaktion berichtet, bei der N-trifluormethylierte Imine durch säurekatalysierte elektrophile Trifluormethylierung von Nitriten in Gegenwart von Azolen, wie Benzotriazol (**1**), Indazol oder Pyrazol, gebildet werden.^[8] Wie in Schema 2 gezeigt,



Schema 2. Synthese von **3** unter säurekatalysierten Bedingungen.

wird die Trifluormethylgruppe von einem hypervalenten Iodreagens (**2**) unter einfach zu handhabenden Reaktionsbedingungen übertragen. Es wurde bereits früher gezeigt, dass Verbindungen wie **2** für die elektrophile Trifluormethylierung einer Vielzahl von Substraten^[9] die erste Wahl sind und daher auch zunehmend von mehreren Arbeitsgruppen eingesetzt werden.^[10]

Die Beobachtung von *N*-Trifluormethylbenzotriazol (**4a**)^[11] als Nebenprodukt der Ritter-Reaktion weist darauf

[*] K. Niedermann, N. Früh, R. Senn, B. Czarniecki, Dr. R. Verel, Prof. Dr. A. Togni

Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: atogni@ethz.ch

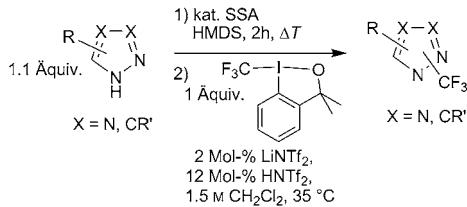
[**] Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung finanziert. Wir danken Dr. M. Wörle und R. Aardoom für ihre Hilfe bei der Kristallstrukturanalyse sowie Dr. J. M. Welch und J. Winkler für experimentelle Unterstützung. Dr. E. Zass sei für die umfassende Literaturrecherche über NCF_3 -Verbindungen gedankt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (experimentelle Verfahren und Charakterisierungsdaten für neue Verbindungen) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201201572> zu finden.

hin, dass die direkte N-Trifluormethylierung von Azolen mit einem Reagens des Typs **2** tatsächlich möglich ist. Solch eine Reaktion ist potenziell nützlich und erstrebenswert, eine brauchbare Vorschrift ist bis dato jedoch nicht bekannt.

Wir zeigen hier eine effiziente Route für die direkte N-Trifluormethylierung von Azolen auf. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen für Benzotriazol (siehe unten) führte zur Bildung von **4a** als Hauptprodukt der Reaktion in hervorragender Ausbeute. Diese optimierten Bedingungen bestehen aus der Anwendung einer In-situ-Silylierung des Substrats mit 1,1,1,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) in Gegenwart einer katalytischen Menge von auf Kieselgel immobilisierter Schwefelsäure (silica sulfuric acid, SSA),^[12] gefolgt von der Trifluormethylierung in einer hochkonzentrierten CH_2Cl_2 -Lösung bei 35 °C unter Zusatz einer katalytischen Menge HNTf_2 und LiNTf_2 ($\text{Tf} = \text{Trifluormethansulfonyl}$). Diese Bedingungen wurden bei einer Vielzahl von Azolen wie Indazolen, Pyrazolen, Triazolen und auch Tetrazolen angewendet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Produktverteilung für die direkte N-Trifluormethylierung von Azolen.



Nr.	Hauptprodukt	Nebenprodukt	Ausbeute ^[a] [%]	Haupt-/Nebenprodukt
1			84:2	(64:–)
2 ^[b]			48:46	(44:24)
3			69	(62)
4 ^[c]			34:28	(30:25) ^[d]
5			35:7	(33:–) ^[e]
6 ^[b]			26	(<13)
7			69	(66)
8 ^[f]			68	(15)

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Hauptprodukt	Nebenprodukt	Ausbeute ^[a] [%]	Haupt-/Nebenprodukt
9			48:20	(40:12)
10			68:2	(39:–) ^[g]
11			49:29	(30:12) ^[h]
12			42:11	(21:11)
13			46:10	(24:–) ^[i]
14 ^[j]			42:18	(18:10)

[a] Ausbeuten wurden ^{19}F -NMR-spektroskopisch mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ als internem Standard bestimmt. Ausbeuten von isolierten Produkten sind in Klammern angegeben (signifikante Unterschiede sind hauptsächlich auf Verlust während der Isolierung aufgrund von Flüchtigkeit zurückzuführen). [b] 5 Mol-% $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ statt LiNTf_2 und HNTf_2 . [c] 14 Mol-% HNTf_2 . [d] **7b** enthielt 3% **7a**, 15% Ausbeute als einfaches Regioisomer nach Sublimation. [e] **8a** enthielt 5% **8b**. [f] Aus 1-Trimethylsilyl-3,5-dimethylpyrazol synthetisiert. [g] **13a** enthielt < 2% **13b**. [h] **14b** enthielt $\leq 5\%$ **14a**. [i] **16a** enthielt 8% **16b**. [j] RT statt 35 °C, keine Zugabe von HNTf_2 .

Im Fall von Pyrazolsubstraten toleriert die Trifluormethylierung verschiedene Substitutionsmuster und vielfältige Substituenten. Alkyl-, aryl- und alkoxy carbonylsubstituierte Pyrazole gehen alle die gewünschte Reaktion ein. Wie in Tabelle 1, Nr. 5–7, dargestellt, ergeben Heterocyclen mit elektronenschiebenden Gruppen höhere Ausbeuten von N-trifluormethylierten Produkten, während elektronenziehende Substituenten die Ausbeute verringern. Dies kann damit erklärt werden, dass elektronenarme Gruppen zu langsameren Reaktionen führen, was die Bildung von Nebenprodukten begünstigt, wobei die Zersetzung des Reagens überwiegt. Isomerengemische, die mit Säulenchromatographie getrennt werden, erhält man hauptsächlich bei Reaktionen mit unsymmetrisch substituierten Pyrazolen. Indazole (Tabelle 1, Nr. 10 und 11) werden vorzugsweise an der N2-Position trifluormethyliert. Monocyclische Triazole (Tabelle 1, Nr. 12 und 13) mit Aryl- oder Alkoxy carbonyl-Substituenten führen zu Isomerengemischen, wenn sie unter Standardbedingungen trifluormethyliert werden. 5-Phenyltetrazol kann auch N-trifluormethyliert werden, die Reaktionstemperatur sollte aber auf Raumtemperatur herabgesetzt werden, und es wird auch keine Säure als Katalysator benötigt, um gute Ausbeuten zu erhalten (Tabelle 1, Nr. 14).

Die Strukturzuordnung der Regioisomere der neu hergestellten Verbindungen erfolgte mithilfe 2D-heteronuklearen NMR-spektroskopischer Methoden. Als repräsentatives

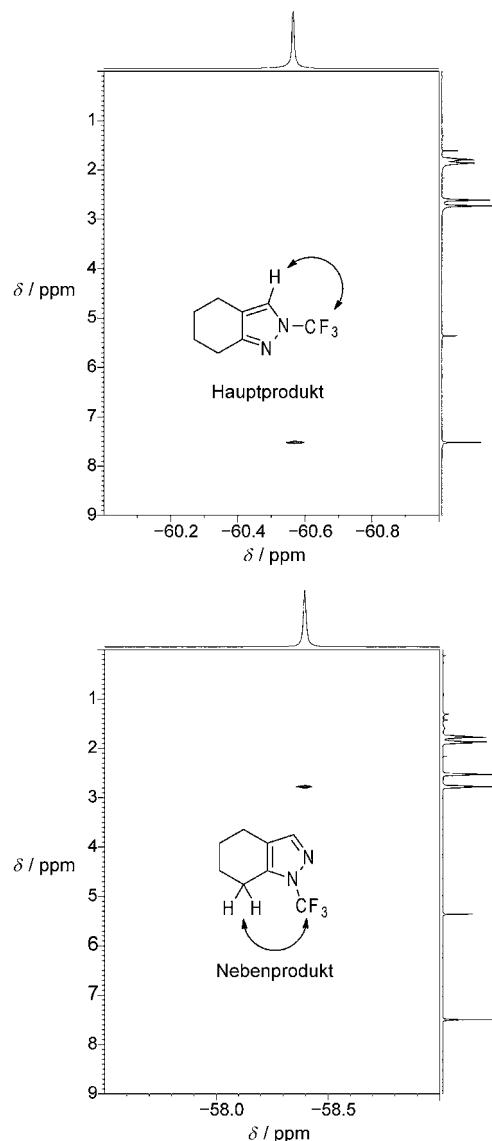


Abbildung 1. 400-MHz-¹⁹F-¹H-HOESY-Spektrum (CD_2Cl_2) des Haupt- (**14a**) und Nebenprodukts (**14b**) der N-Trifluormethylierung von 1*H*-Tetrahydroindazol.

Beispiel sind die ¹⁹F-¹H-HOESY-Spektren des Haupt- und Nebenisomers von N-trifluormethyliertem 4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-indazol in Abbildung 1 gezeigt. Das Spektrum des Hauptisomers **14a** zeigt einen Kontakt der CF_3 -Gruppe zum einzigen Proton des heteroaromatischen Rings und das Spektrum des Nebenisomers **14b** einen Kontakt der CF_3 -Gruppe zu einem aliphatischen Proton.

Zusätzlich zu den ¹⁹F-¹H-HOESY-Spektren wurden ¹⁹F-¹⁵N-HMQC-Spektren gemessen, um die Konnektivität der Trifluormethylgruppe zu einem Ringstickstoffatom zu bestätigen. Ein weiterer Vorteil dieser Methode war die eindeutige Zuordnung der ¹⁵N-NMR-chemischen Verschiebungen zu den entsprechenden Stickstoffatomen und die Bestimmung der ²J(N,F)-Kopplungskonstanten im Bereich von ca. 20 Hz (siehe Hintergrundinformationen). In einigen Fällen wurde die Struktur der Produkte zusätzlich röntgenographisch bestimmt. Dies war z. B. der Fall für **8a** und **7b** (Abbildung 2).

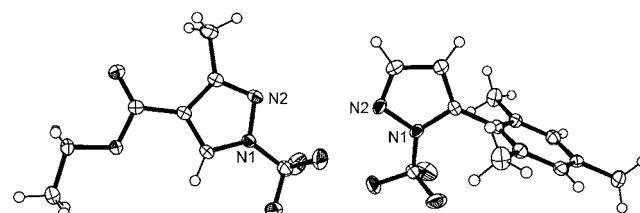
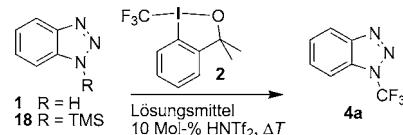


Abbildung 2. ORTEP-Darstellung der Strukturen von **8a** (links) und **7b** (rechts); die Ellipsoide entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%.

Wie oben erwähnt, wurden die wichtigen Optimierungsschritte dieser neuen direkten elektrophilen N-Trifluormethylierung unter Verwendung des Modellsubstrats Benzotriazol durchgeführt (Tabelle 2). Um die Bildung von Ritter-Produkten zu vermeiden, sollten offensichtlich keine Nitrile als Lösungsmittel verwendet werden.

Tabelle 2: Reaktionsoptimierung für Produkt **4a**.



Nr.	Molverh. 1 (18)/ 2	R	Solvans	T [°C]	Konz. ^[a] [M]	4a ^[b] [%]
1 ^[c]	3	H	CH_3CN	60	0.1	16
2 ^[c]	1.5	H	$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	60	0.1	41
3	1.5	H	CS_2	60	1.5	58
4	1.5	H	CH_2Cl_2	35	0.1	6
5	1.5	H	CH_2Cl_2	35	1.5	16
6	1.5	TMS	CH_2Cl_2	35	0.1	42
7	1.5	TMS	CH_2Cl_2	35	0.5	70
8	1.5	TMS	CH_2Cl_2	35	1.0	79
9	1.5	TMS	CH_2Cl_2	35	1.5	81
10	1.1	TMS	CH_2Cl_2	35	1.5	73
11	1.1	TMS	CH_2Cl_2	35	1.5	87 ^[d]

[a] Konzentration des Reagens **2**. [b] Ausbeuten wurden ¹⁹F-NMR-spektroskopisch mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ als internem Standard bestimmt. [c] von Lit. [8].
[d] Zugabe von LiNTf_2 vor der Zugabe des Reagens und 12 Mol-% HNTf_2 statt 10 Mol-%.

Im Allgemeinen wurden relativ hohe Temperaturen für die Reaktion von nichtaktiviertem Benzotriazol benötigt. So wurden moderate Ausbeuten erhalten, wenn die Reaktion in 1,2-Dichlorethan bei 60°C durchgeführt wurde (Tabelle 2, Nr. 2). Beim Arbeiten mit hohen Konzentrationen in CS_2 bei gleicher Temperatur wurden bis zu 60% Ausbeute erreicht (Tabelle 2, Nr. 3). Da bei erhöhter Temperatur die Zersetzung des Reagens an Bedeutung gewinnt, war es wichtig, Bedingungen zu finden, unter denen die Reaktion mit ausreichender Geschwindigkeit immer noch stattfindet, aber deutlich unter 60°C liegt. Bei 35°C wurden jedoch nur niedrige Ausbeuten beobachtet, wenn die Trifluormethylierung in CH_2Cl_2 (Tabelle 2, Nr. 4) durchgeführt wurde. Leicht höhere Ausbeuten konnten durch das Erhöhen der Konzentration der Reaktionsmischung um einen Faktor 15 erzielt werden, unter Beibehaltung des anfänglichen Substrat/Re-

gens-Molverhältnisses von 1.5 (Tabelle 2, Nr. 5). An frühere Befunde bezüglich der Reaktion von silylierten Phosphanen^[9n] anknüpfend, wurde die Reaktion mit silyliertem Benzotriazol (**18**) bei 35 °C durchgeführt. Dies ergab 42 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 6), und mit dem schrittweisen Erhöhen der Konzentration konnte die Ausbeute von **4a** auf hervorragende 81 % verbessert werden (Tabelle 2, Nr. 7–9). Ein nur leichter Überschuss des Substrats (1.1 Äquivalente statt 1.5) ergibt schließlich nur eine geringfügige Verringerung der Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 10).

Zur weiteren Optimierung der Bildung von **4a** führten wir Reaktionsverfolgungs-Experimente mit ^{19}F -NMR-Spektroskopie durch (Abbildung 3). So wurden sowohl der exponentielle Abfall des Reagens als auch die exponentielle Bildung des Produkts beobachtet. Auf der Grundlage der ^{19}F -NMR-

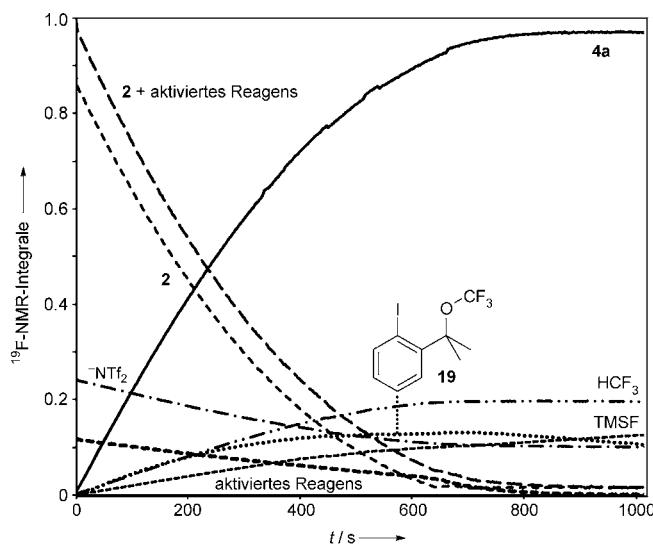


Abbildung 3. ^{19}F -NMR-Reaktionsprofil für die elektrophile Trifluormethylierung von **18** mit 1.5 M **2** in CD_2Cl_2 mit 12 Mol-% HNTf_2 als Katalysator.

NMR-Verschiebungen entspricht eine in katalytischer Menge während der Reaktion vorhandene Spezies vermutlich dem protonierten oder silylierten, d.h. aktivierten Reagens **2**. Eine abnehmende Konzentration dieser Spezies scheint im Zusammenhang mit der Bildung von Trimethylsilylfluorid (TMSF) zu stehen. Weitere Nebenprodukte der Reaktion umfassen HCF_3 wie auch den instabilen trifluormethylierten Benzylalkohol **19**, der als Zersetzungsprodukt von **2** gebildet wird. Die Konzentration des Säurekatalysators HNTf_2 nimmt im Laufe der Reaktion schließlich leicht ab.

Die wahrscheinliche Korrelation zwischen Abfall von aktiviertem Reagens und Bildung von TMSF ließ uns vermuten, dass die Bildung von Fluorid die Reaktion beeinflussen könnte. Daher führten wir zusätzliche ^{19}F -NMR-Experimente durch, bei denen 5 Mol-% $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ statt HNTf₂ als Katalysator eingesetzt wurden (siehe Hintergrundinformationen für das entsprechende Reaktionsprofil). Wiederum wurde eine exponentielle Abnahme des Reagens beobachtet, aber statt der exponentiellen Bildung nur des N1-substituierten Produkts **4a** wurde auch N2-trifluormethyliertes Ben-

zotriazol **4b** verzeichnet. Diese beiden Produkte wurden im Wesentlichen mit gleicher Geschwindigkeit gebildet, und die Gesamtausbeute von N-trifluormethylierten Produkten stieg auf 94 %, wobei Nebenprodukte zu weniger als 6 % gebildet wurden (siehe Tabelle 1, Nr. 2 für das In-situ-Silylierungsexperiment). Der offensichtlichste Unterschied in den Ergebnissen dieser Trifluormethylierungen mit verschiedenen Katalysatoren ist das Verhältnis der beiden isomeren Produkte. Dies war zu erwarten, da im Allgemeinen die Isomerenverteilung beispielsweise bei Alkylierungen von Heterocyclen sehr empfindlich für die spezifischen Reaktionsbedingungen ist.^[13,14]

So vielversprechend $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ bei der Reaktion von **18** mit **2** als Katalysator war, war es doch deutlich weniger effizient in Kombination mit anderen N-silylierten Stickstoffheterocyclen. Dennoch zeigte die Anwendung von $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ bei den genannten Experimenten die vorteilhafte Wirkung eines möglichen Fluoridfängers. Als Alternative wurde das Lithiumsalz LiNTf_2 eingesetzt, ein weniger Lewis-saurer und daher mit einem breiteren Spektrum von Substraten verträglicher Fluoridfänger. Zu diesem Zweck wurde ein weiterer Versuch (Tabelle 2, Nr. 11) durchgeführt, bei dem eine Lösung mit **18** mit 2 Mol-% LiNTf_2 versetzt wurde, gefolgt von der Zugabe von **2** und zuletzt HNTf_2 . Die Gegenwart von LiNTf_2 bei Beginn der Reaktion ist entscheidend für die Verbesserung der Gesamtausbeute der N-Trifluormethylierung und führt zur Bildung von **4a** in ausgezeichneter Ausbeute von 87 %.

Da silylierte Heterocyclen feuchtigkeitsempfindlich sind, entschieden wir uns für eine In-situ-Reaktionssequenz, um die Isolierung der silylierten Zwischenprodukte zu vermeiden. Somit wurde **1** mit einer katalytischen Menge an SSA in HMDS unter Rückfluss erhitzt.^[12] Nach dieser Prozedur wurde mit NMR-spektroskopischer Analyse die vollständige Derivatisierung bestätigt. SSA wurde einfach durch Filtrierung entfernt, und das Lösungsmittel wurde vor der Trifluormethylierung durch CH_2Cl_2 ersetzt. Nur eine geringe Abnahme der Ausbeute von **4a** wurde beobachtet, wenn das In-situ-Silylierungsverfahren angewendet wurde (vgl. Nr. 1 in Tabelle 1 mit Nr. 11 in Tabelle 2). Im kleinen Maßstab wurde der zweite Reaktionsschritt der Einfachheit halber in einem Handschuhkasten durchgeführt, was die Zugabe von hygroskopischem HNTf_2 zu wasserempfindlichen silylierten Azolen vereinfacht. In einem größeren Maßstab kann die Reaktion jedoch unter Verwendung von Standard-Schlenk-Techniken und HNTf_2 -Stammlösungen mit ähnlichen Resultaten durchgeführt werden.

Zusammenfassend haben wir eine milde und effiziente Methode für die direkte elektrophile N-Trifluormethylierung einer Reihe von unterschiedlich substituierten, elektronenreichen Stickstoffheterocyclen entwickelt. Höhere Ausbeuten werden erhalten, wenn TMS-aktivierte Azole als Substrate verwendet werden. In-situ-Silylierung ist eine brauchbare Vereinfachung, wodurch die Synthese der gewünschten *N*-Trifluormethylprodukte in mittleren bis hohen Ausbeuten ohne die Isolierung der silylierten Zwischenprodukte möglich wird. Die teilweise neuartigen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert, unter anderem mit 2D-NMR-spektroskopischen Methoden, um die Isomerenverteilung zu er-

mitteln, und in Fällen, wo kristalline Produkte entstanden, wurden Röntgenstrukturanalysen durchgeführt. Wir haben mit dieser Arbeit einen direkten Zugang zu verschiedenen stabilen N-CF₃-Verbindungen eröffnet, die auf erhebliches Interesse in den chemischen Wissenschaften stoßen könnten.

Experimentelles

Allgemeine Vorgehensweise für die N-Trifluormethylierung von Azolen: In einem flammengetrockneten 25-mL-Zweihalskolben mit Rückflusskühler wurden SSA (2.8 mg) und Azol (0.55 mmol, 1.1 Äquiv.) vorgelegt. HMDS (5.5 mL) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 2 h am Rückfluss erhitzt.

Zur SSA-Entfernung wurde die Mischung auf 100 °C gekühlt, und die Lösung wurde durch eine Filterkanüle in einen 20-mL-Young-Schlenk-Kolben filtriert. Das ursprüngliche Reaktionsgefäß wurde mit Toluol (3 × 0.5 mL) nachgewaschen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden alle flüchtigen Verbindungen unter reduziertem Druck (15 mbar, 30 min 10⁻³ mbar) entfernt. Das Zwischenprodukt, meist eine dynamische Mischung von Isomeren von N-silylierten Heterocyclen, wurde im Handschuhkasten in CH₂Cl₂ (0.33 mL) gelöst und mit LiNTf₂ (2.9 mg, 0.01 mmol, 2 Mol-%) versetzt. Nach Schütteln des Reaktionsgefäßes wurden **2^{9a}** (165 mg, 0.5 mmol) und anschließend HNTf₂ (16.9 mg, 0.06 mmol, 12 Mol-%) zugegeben, und der Hals des Gefäßes wurde mit CH₂Cl₂ (50 µL) gespült. Die erhaltene, klare Lösung wurde dann bei 35 °C (Badtemperatur) in einem geschlossenen Young-Schlenk-Gefäß 15 h gehalten. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss unter reduziertem Druck (650 mbar, 40 °C) entfernt.

CCDC 841859, 841860, 841861 841862 und 843429 (**7b**, **6**, **8a**, **12a** bzw. **15a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.

Eingegangen am 27. Februar 2012
Online veröffentlicht am 22. Mai 2012

Stichwörter: Elektrophile Additionen ·

Hypervalente Verbindungen · Stickstoffheterocyclen ·
Synthesemethoden · Trifluormethylierungen

- [1] A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, 84(33), 15–24.
- [2] Thomson Reuters Integrity, <http://integrity.thomson-pharma.com>, Biologics Search Results, 07.03.2011.
- [3] ConQuest-1.13-Suche der CSD-Version 5.32 Updates May 2011 am 15.08.11 nach „N-CF₃“.
- [4] G. Klöter, W. Lutz, K. Seppelt, W. Sundermeyer, *Angew. Chem. 1977*, **89**, 754; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, **16**, 707–708.
- [5] Y. Asahina, I. Araya, K. Iwase, F. Iinuma, M. Hosaka, T. Ishizaki, *J. Med. Chem.* **2005**, **48**, 3443–3446.
- [6] a) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, **33**, 4177–4178; b) K. Kanie, K. Mizuno, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, **71**, 1973–1991.
- [7] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, **72**, 6905–6917.
- [8] K. Niedermann, N. Früh, E. Vinogradova, M. S. Wiehn, A. Moreno, A. Togni, *Angew. Chem.* **2011**, **123**, 1091–1095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, **50**, 1059–1063.
- [9] a) P. Eisenberger, I. Kieltsch, R. Koller, K. Stanek, A. Togni, *Org. Synth.* **2011**, **88**, 168–180; b) N. Santschi, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2011**, **76**, 4189–4193; c) J. Bürgler, A. Togni, *Chem. Commun.* **2011**, **47**, 1896–1898; d) L. K. Charkoudian, C. W. Liu, S. Capone, D. E. Cane, A. Togni, D. Seebach, C. Khosla, *Protein Sci.* **2011**, **20**, 1244–1255; e) V. Matoušek, A. Togni, V. Bizet, D. Cahard, *Org. Lett.* **2011**, **13**, 5762–5765; f) N. Armanino, R. Koller, A. Togni, *Organometallics* **2010**, **29**, 1771–1777; g) S. Fantasia, J. M. Welch, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2010**, **75**, 1779–1782; h) M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, **131**, 951–957; i) R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. 2009*, **121**, 4396–4400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, **48**, 4332–4336; j) D. Seebach, H. Widmer, S. Capone, R. Ernst, T. Bremi, I. Kieltsch, A. Togni, D. Monna, D. Langenegger, D. Hoyer, *Helv. Chim. Acta* **2009**, **92**, 2577–2586; k) R. Koller, P. Battaglia, Q. Huchet, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993–5995; l) S. Capone, I. Kieltsch, O. Flögel, G. Lelais, A. Togni, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2008**, **91**, 2035–2056; m) K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, **73**, 7678–7685; n) P. Eisenberger, I. Kieltsch, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575–1577; o) I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem.* **2007**, **119**, 768–771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, **46**, 754–757; p) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, **12**, 2579–2586.
- [10] Siehe z.B.: a) T. Liu, X. Shao, Y. Wu, *Angew. Chem.* **2012**, **124**, 555–558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, **51**, 540–543; b) X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, **133**, 16410–16413; c) A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, **123**, 9286–9289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, **50**, 9120–9123; d) T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, **13**, 2342–2345; e) R. Shimizu, H. Egami, T. Nagi, J. Chae, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, **51**, 5947–5949; f) A. E. Allen, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, **132**, 4986–4987; g) Y. Ye, N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, **132**, 14682–14687; h) X. Wang, L. Trudeau, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, **132**, 3648–3649; i) C. Ausín, J. S. Kaufmann, R. J. Duff, S. Shivaprasad, S. L. Beaucage, *Tetrahedron* **2010**, **66**, 68–79.
- [11] Yagupolskii und Mitarbeiter berichteten im Jahr 2000 über die erste Herstellung von N-Trifluormethylazolen, einschließlich **4a**, durch eine Folge von Umwandlungen funktioneller Gruppen: a) L. M. Yagupolskii, D. V. Fedyuk, K. I. Petko, V. I. Troitskaya, V. I. Rudyk, V. V. Rudyk, *J. Fluorine Chem.* **2000**, **106**, 181–187; weitere Berichte über die Synthese von N-CF₃-Verbindungen: z.B.: b) G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1991**, **52**, 229–234; c) S. R. Schow, R. L. Mackman, C. L. Blum, E. Brooks, A. G. Horshma, A. Joly, S. S. Kerwar, G. Lee, D. Shiffman, M. G. Nelson, X. Wang, M. M. Wick, X. Zhang, R. T. Lum, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, **7**, 2697–2702; eine kürzlich veröffentlichte Synthese von N-(Trifluormethyl)amiden unter Verwendung von BrF₃; d) Y. Hagooly, J. Gatenyo, A. Hagooly, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2009**, **74**, 8578–8582.
- [12] M. N. S. Rad, A. Khalafi-Nezhad, M. Divar, S. Behrouz, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, **185**, 1943–1954.
- [13] a) D. H. O'Brien, C. P. Hrung, *J. Organomet. Chem.* **1971**, **27**, 185–193; b) L. Birkofe, P. Wegner, *Chem. Ber.* **1967**, **100**, 3485–3494.
- [14] Wichtige Hinweise zu silylierten Azolen: a) L. Birkofe, P. Richter, A. Ritter, *Chem. Ber.* **1960**, **93**, 2804–2809; b) V. A. Lopyrev, L. I. Larina, M. G. Voronkov, *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, **37**, 149–193.