

Die „Renaissance“ der radikalischen Trifluormethylierung

Armido Studer*

Aromatische Substitution · Radikalreaktionen ·
Synthesemethoden · Trifluormethylierungen

Dieser Kurzaufsatz stellt jüngste Entwicklungen auf dem Gebiet radikalischer Trifluormethylierungen vor. Die Trifluormethylgruppe zählt zu den privilegierten Struktureinheiten in der Medizinalchemie. Viele Wirkstoffe und Wirkstoffkandidaten enthalten die Trifluormethylgruppe, und auch in Agrochemikalien findet sich oft eine CF₃-Einheit. Der vorliegende Kurzaufsatz befasst sich mit radikalischen Trifluormethylierungen von Alkenen und Arenen, wobei besonders auf die jüngsten Entwicklungen eingegangen wird; wichtige frühere Arbeiten werden jedoch ebenfalls diskutiert.

1. Einleitung

2011 enthielten 3 der 10 meistverkauften Wirkstoffe und 7 der 35 neu zugelassenen Wirkstoffe Fluoratome. In diesen biologisch relevanten Strukturen treten die Fluoratome meistens als Substituenten in Arenen oder integriert in der CF₃-Gruppe auf.^[1,2] Die Einführung von Fluoratomomen führt zu einer Veränderung der physikalischen Eigenschaften einer Verbindung. Die Fluorderivate zeigen häufig eine höhere Membranpermeabilität und damit einhergehend bessere Bioverfügbarkeit als die nichtfluorierten Analoga; dies wird durch Veränderung der Löslichkeit und Lipophilie bewirkt. Im Allgemeinen sind fluoriierte Verbindungen auch schwieriger zu oxidieren, was zu einer erhöhten metabolischen Stabilität führt. Der Fluorsubstituent findet sich ebenfalls in vielen Agrochemikalien.^[3] Offenkundig ist also die Entwicklung neuer Methoden zur selektiven Fluorierung (C-F-Bindungsknüpfung) und Trifluormethylierung (C-CF₃-Bindungsknüpfung) von großer Bedeutung.

Die Übergangsmetall-vermittelte oder -katalysierte Trifluormethylierung findet in jüngster Zeit große Aufmerksamkeit.^[4] Der vorliegende Kurzaufsatz beschränkt sich in diesem Zusammenhang auf Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen, bei denen die C-CF₃-Bindungsknüpfung nachweislich oder wahrscheinlich nach einem radikalischen Mechanismus abläuft.

2. Struktur und Reaktivität

Einen umfassenden Überblick über die Struktur, Reaktivität und Eigenschaften von Fluoralkylradikalen publizierte Dolbier 1996.^[5] Das Fluoratom übt wegen seiner hohen Elektronegativität einen starken σ -induktiven Effekt auf das Kohlenstoffradikal aus. Da die freien Elektronenpaare des Fluorsubstituenten gut mit dem einfach besetzten Molekülorbital (SOMO) des Kohlenstoffradikals wechselwirken können, agiert das Fluoratom gleichzeitig auch als schwacher π -Donor. Diese beiden gegenläufigen Effekte wirken gleichzeitig. Im Unterschied zum planaren CH₃-Radikal ist das CF₃-Radikal pyramidalisiert (nahezu tetraedisch, $\theta = 17.8^\circ$) und weist eine hohe Inversionsbarriere auf (Abbildung 1).^[6] Die Radikalstabilisierungsenergie des CF₃-Radikals liegt bei 2.4 kcal mol⁻¹, was bedeutet, dass die perfluorierte Verbindung gegenüber dem CH₃-Radikal destabilisiert ist.^[7] Die Stabilität des CF₃-Radikals wird stark durch stereoelektronische Effekte determiniert. Es gibt eine starke Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren am Fluoratom und den benachbarten $\sigma^*(\text{C-F})$ -Orbitalen.^[7] Derselbe stereoelektronische Effekt – dabei noch ausgeprägter – wird aller-

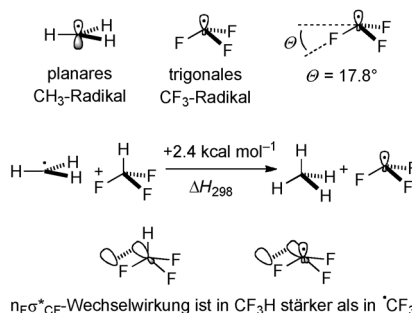


Abbildung 1. Struktur des CF₃-Radikals und stereoelektronische Effekte.

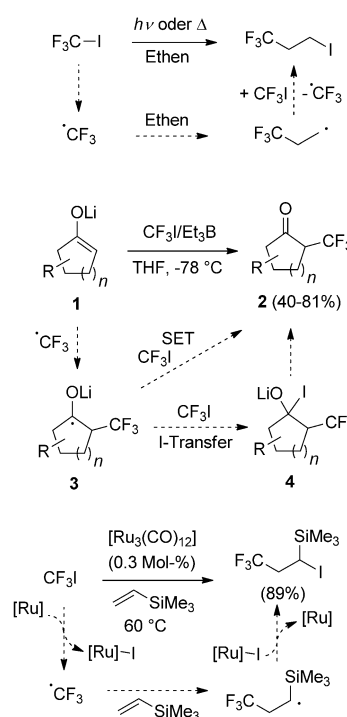
[*] Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

dings auch für CF_3H festgestellt. Daher basiert die Destabilisierung des CF_3 -Radikals gegenüber dem CH_3 -Radikal vermutlich auf Veränderungen der Stärke der stereoelektronischen Effekte beim Wechsel vom CF_3 -Radikal zu CF_3H . Im CH_3 -Radikal sind wegen des Fehlens von Heteroatomen keine solchen stereoelektronischen Effekte vorhanden.

Die Aufklärung der Kinetik der zugrundeliegenden Reaktionen ist von fundamentaler Bedeutung für die Planung von Radikalreaktionen. Das CF_3 -Radikal ist ein typisches elektrophiles Radikal mit einem niedrig liegenden SOMO.^[5] Daher sollten Reaktionen mit elektronenreichen Alkenen mit hoch liegenden höchsten besetzten Molekülorbitalen (HOMOs) besonders effizient ablaufen. Bei 298 K addiert das CF_3 -Radikal in 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan (Freon 113) mit einer Geschwindigkeitskonstante k von $5.3 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ an Styrol, und die CF_3 -Addition an $\text{C}_6\text{F}_5\text{CH}=\text{CH}_2$ läuft mit einem k -Wert von $2.6 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ab. Für dieses Beispiel lässt sich ein klar messbarer, wenn auch nicht stark ausgeprägter polarer Effekt feststellen. Leider finden sich in der Literatur nur wenige Werte für experimentell bestimmte absolute Geschwindigkeitskonstanten von CF_3 -Radikaladditionen an Alkene, und die entsprechenden Werte für Additionen an Arene fehlen gänzlich. Es ist offensichtlich, dass die Kenntnis weiterer absoluter Geschwindigkeitskonstanten für CF_3 -Radikaladditionen an verschiedene π -Akzeptoren sehr hilfreich wäre. Das CF_3 -Radikal ist signifikant reaktiver bei der Addition an Alkene als das CH_3 -Radikal.^[8] So reagiert z. B. Styrol 440-mal schneller mit dem CF_3 -Radikal als mit dem Methylradikal.^[5b] Faktoren, die diese erhöhte Reaktivität bewirken, sind die Pyramidalisierung des CF_3 -Radikals und, im Fall elektronenreicher Alkene, insbesondere polare Effekte.^[9]

3. Radikalische Trifluormethylierung von Alkenen

Haszeldine berichtete bereits in den späten 1940er Jahren, dass CF_3 -Radikale durch Belichten oder Erhitzen von CF_3I über C-I-Bindungshomolyse erzeugt werden können.^[10] In Gegenwart von Ethen beobachtete er dabei die Bildung von 3-Iod-1,1,1-trifluorpropan als Hauptprodukt, das aus einem radikalischen Additions-Iodtransfer-Prozess hervorgeht (Schema 1). Das CF_3 -Radikal addiert an Ethen unter Bildung des entsprechenden Adduktradikals, das über Iodabstraktion



Schema 1. Radikalische Trifluormethylierungen von Alkenen mit CF_3I ($n = 1-3$).

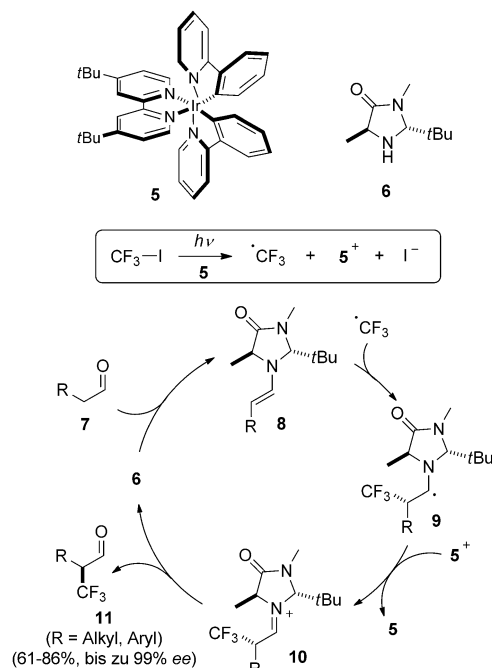
aus CF_3I 3-Iod-1,1,1-trifluorpropan liefert. Dabei wird ein CF_3 -Radikal erzeugt, das die Kette weiter trägt. Seit diesem ersten Bericht sind viele Beiträge zu intermolekularen radikalischen Iodatomentransferadditionen (ATRA) an Alkene mit CF_3I als Kohlenstoffradikalvorstufe erschienen. Außer durch Belichten^[11] lassen sich diese radikalischen Trifluormethylierungen auch mit Me_3Al ,^[12] $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$,^[13] $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$,^[14] Et_2Zn ^[15] und $\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2/\text{DMSO}$ ^[16] initiieren. Wegen der Elektrophilie des CF_3 -Radikals laufen solche Reaktionen gut mit elektronenreichen Alkenen wie Enaminen^[11] und Silylenolthern^[13a,15] ab. Mikami und Itoh zeigten, dass Lithiumenolate **1**, die sich von cyclischen Ketonen ableiten, bei -78°C eine radikalische α -Trifluormethylierung mit CF_3I unter Bildung der Ketone **2** eingehen.^[13c] Bei diesen Umsetzungen addiert das CF_3 -Radikal an **1** unter Erzeugung des Adduktradikals **3**, das über Einelektronentransfer (SET) auf CF_3I zu **2** weiter reagiert. Dabei werden das kettenträgende CF_3 -Radikal und LiI gebildet. Alternativ kann **3** in einer Iodabstraktionsreaktion von CF_3I (wahrscheinlich endotherm) zu **4** reagieren, das über LiI -Eliminierung ebenfalls **2** liefert. Endotherme Iodtransferreaktionen sind möglich, wenn das Produkt der Atomtransferaddition in einer schnellen ioni-schen Nachfolgereaktion abreagiert.^[17] Übergangsmetallkatalysatoren wurden für die ATRA von CF_3I an Alkene eingesetzt. $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ zeigte hohe Aktivität bei solchen Reaktionen (siehe Schema 1).^[18a] Eine mechanistische Diskussion fehlt in der Originalarbeit, und wir vermuten, dass der Metallkomplex entweder als Initiator für eine Atomtransferadditionsreaktion wirkt oder aktiv als Katalysator an der Kettenreaktion teilnimmt. Wegen der niedrigen Katalysatorbeladung (0.3 Mol-%) ist das zweite Szenario wahr-



Armido Studer erhielt sein Diplom 1991 und promovierte 1995 an der ETH Zürich (Schweiz) bei Prof. Dieter Seebach. Sein anschließendes Postdoktorat an der University of Pittsburgh bei Prof. Dennis P. Curran wurde vom Schweizerischen Nationalfonds gefördert. 1996 begann er seine eigenständige wissenschaftliche Laufbahn an der ETH Zürich. 2000 nahm er eine Professur für Organische Chemie an der Philipps-Universität Marburg an und folgte 2004 einem Ruf auf einen Lehrstuhl für Organische Chemie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 2006 erhielt er den „Novartis Young Investigator“-Preis in Chemie und 2007 den „Solvias Ligand Contest“-Preis.

scheinlicher für diesen Fall: Ein aktiver Rutheniumkomplex [Ru] abstrahiert zuerst das Iodid aus CF_3I unter Erzeugung des CF_3 -Radikals und des entsprechenden Rutheniumkomplexes im höheren Oxidationszustand ($[\text{Ru}]\text{-I}$; Schema 1). Radikalische Addition an das Alken und Abfangen des Adduktradikals mit $[\text{Ru}]\text{-I}$ liefern schließlich das Iodtransferprodukt unter Regeneration des ursprünglichen Rutheniumkomplexes. Obwohl nicht speziell für die CF_3I -Addition gezeigt, können ähnliche Additionsreaktionen mit längerketten Perfluoralkyliodiden mit $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$,^[18a] $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$,^[18a] $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$,^[19] $[\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$,^[20] $[\text{W}(\text{CO})_5\text{P}(\text{OEt})_3]$,^[20] $[\text{Mo}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]$,^[20] $\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3$,^[20] Pt/C ^[20] und Ru/C ^[20] als Präkatalysatoren/Katalysatoren oder Initiatoren durchgeführt werden. Zakarian und Mitarbeiter berichteten über Ruthenium-katalysierte, hoch diastereoselektive, radikalische Trifluormethylierungen von chiralen *N*-Acyloxazolidinonen mit CF_3I . Als Katalysator verwendeten sie $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}]$ (5 Mol-%), und aus den *N*-Acyloxazolidinonen durch Umsetzen mit ZrCl_4 und Et_3N in situ erzeugte Zirkonienololate agierten dabei als Radikalakzeptoren.^[18b]

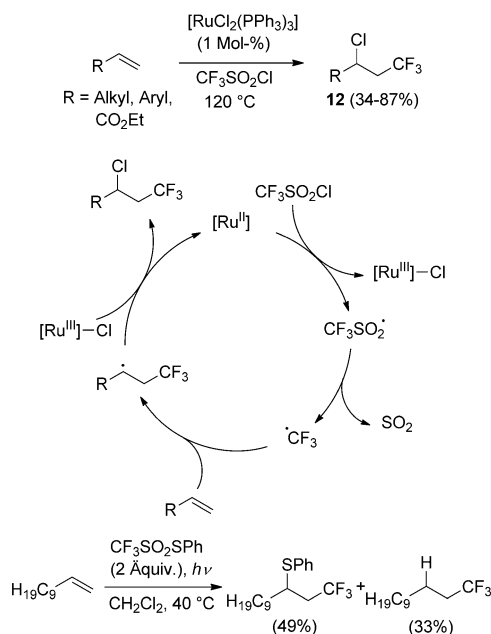
Kürzlich nutzten MacMillan et al. elegant die Photoredoxorganokatalyse zur milden α -Trifluormethylierung von Aldehyden (Schema 2).^[21] Belichtung des Katalysators **5** mit einer 26-W-Fluoreszenzlichtquelle führt zum entsprechenden angeregten Iridiumkomplex, der einen SET auf CF_3I unter Erzeugung des CF_3 -Radikals eingeht. Dabei bildet sich der oxidierte Katalysator **5**⁺ (**5**⁺/ PF_6^- wurde im Experiment als Katalysator mit 0.5 Mol-% eingesetzt). In einem zweiten Katalysezyklus addiert der Organokatalysator **6**, der als $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -Salz (20 Mol-%) zugefügt wird, an den Startaldehyd zum chiralen Enamin **8**. Diastereoselektive Addition des CF_3 -Radikals an das elektronenreiche Enamin liefert das



Schema 2. Enantioselective radikalische α -Trifluormethylierung von Aldehyden durch Photoredoxorganokatalyse.

Adduktradikal **9**, das mit **5**⁺ zum Iminiumion **10** oxidiert wird. Dieser Redoxschritt ermöglicht die Regeneration des Katalysators **5**. Hydrolyse von **10** führt schließlich zum fluorierten Aldehyd **11** unter Freisetzung des Organokatalysators **6**.

Die experimentelle Handhabung des gasförmigen CF_3I ist wenig komfortabel. Die exakte Kontrolle der Konzentration ist schwierig, besonders wenn die Reaktionen bei hohen Temperaturen durchgeführt werden. Daher suchten Wissenschaftler nach praktikableren Alternativen und stellten fest, dass die elektrochemische Oxidation von Trifluoressigsäure die saubere Erzeugung von CF_3 -Radikalen ermöglicht.^[22] Der Bartonsche Thiohydroxamsäuretrifluormethylester wurde als einfach herstellbare CF_3 -Radikalvorstufe vorgeschlagen,^[23] und Trifluormethansulfonylchlorid erwies sich ebenfalls als wertvolle Quelle des CF_3 -Radikals. So reagieren nichtaktivierte Alkene und Styrol mit $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ unter Zugabe von $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ als Katalysator zu den entsprechenden ATRA-Produkten **12** (Schema 3).^[24] Bei diesen Reaktionen



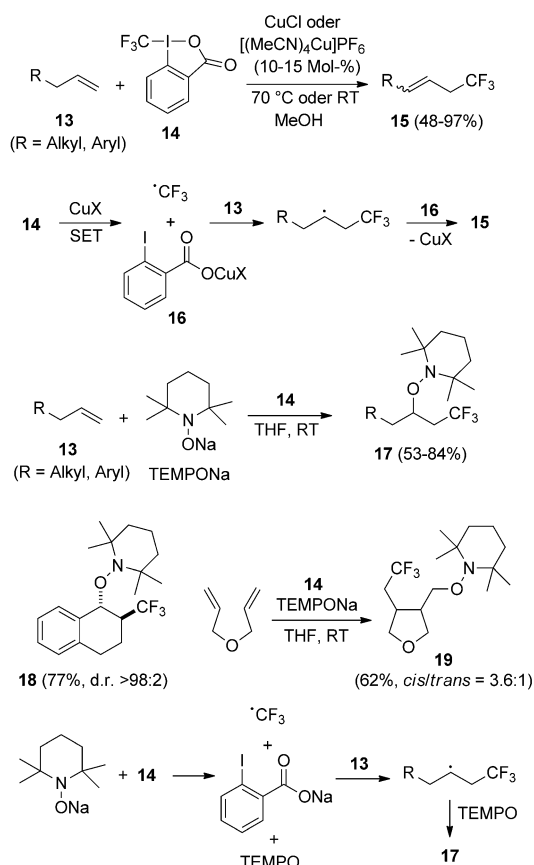
Schema 3. ATRA von Alkenen mit $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ oder $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SPh}$ als CF_3 -Radikalvorstufe.

abstrahiert der Ruthenium(II)-Komplex zuerst ein Chloratom aus $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ unter Erzeugung eines Chlororuthenium(III)-Komplexes und des CF_3SO_2 -Radikals, das in einer SO_2 -Eliminierung das CF_3 -Radikal liefert. Radikaladdition an das Alken führt zum Adduktradikal, das über Chloratomabstraktion aus dem Ruthenium(III)-Komplex schließlich zum Produkt **12** weiterreagiert. Dabei wird der ursprüngliche Ruthenium(II)-Komplex regeneriert. Diese Reaktion ist nicht auf elektronenreiche Alkene beschränkt: Gute Ergebnisse erzielte man auch mit Acrylaten als Radikalakzeptoren, was die Substratbreite dieses Prozesses dokumentiert.

Phenyltrifluormethanthiosulfonat ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SPh}$) wurde in lichtinitiierten Phenylthiylgruppentransfer-Additionsreaktionen genutzt.^[25] Die Initiierung erfolgt dabei wahrscheinlich

über S-S-Bindungshomolyse unter Erzeugung des Trifluormethansulfonylradikals und des Phenylthiylradikals. Eliminierung von SO₂ aus dem Sulfonylradikal führt zum CF₃-Radikal, das bei der Reaktion mit dem Alken das entsprechende Adduktradikal ergibt. Dieses sekundäre Alkylradikal liefert bei der Reaktion mit CF₃SO₂SPh in einem Gruppentransferprozess^[26] den Produktthioether und das kettenträgende Trifluormethansulfonylradikal. Als Beispiel ist die Umsetzung von CF₃SO₂SPh mit Undec-1-en in Schema 3 aufgeführt. 1,1,1-Trifluordodecan fiel dabei in größerer Menge als Nebenprodukt an (33%). Dieses Nebenprodukt resultiert aus der Wasserstoffatomabstraktion des über CF₃-Radikaladdition an das Alken erzeugten sekundären Radikals aus dem Startalken. Somit ist der Phenylthiylgruppen-transferschritt zu langsam, um den unerwünschten Wasserstofftransfer vollständig zu unterdrücken.

Buchwald et al.^[27] und Wang et al.^[28] berichteten unabhängig voneinander, dass das kommerziell erhältliche Togni-Reagens **14**^[29] als CF₃-Radikalquelle genutzt werden kann (Schema 4). Nichtaktivierte Alkene **13** reagierten mit **14** in Gegenwart eines Kupfer(I)-Katalysators (10–15 Mol-%) in einer allylischen Trifluormethylierung zu **15**. Die trifluormethylierten Alkene **15** fielen in moderaten bis exzellenten Ausbeuten (48–97%) und mit hoher *E/Z*-Diastereoselektivität an. CuCl^[27,28] und [(MeCN)₄Cu]PF₆^[27] zeigten die besten

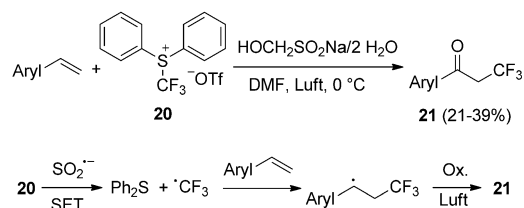


Schema 4. Radikalische Trifluormethylierungen mit dem Togni-Reagens **14**.

Ausbeuten, letzteres mit leicht höheren Diastereoselektivitäten. Der radikalische Verlauf dieser Trifluormethylierungen wurde experimentell eindeutig belegt. Ein möglicher Mechanismus für diese interessante und sehr nützliche Umsetzung ist in Schema 4 aufgeführt: Das Kupfer(I)-Salz reagiert wahrscheinlich zuerst in einem SET mit dem Togni-Reagens **14** unter Bildung des Kupfer(II)-Salzes **16** und des CF₃-Radikals. Radikaladdition an das Alken erzeugt das sekundäre Alkylradikal, das bei der Reaktion mit **16** schließlich zu **15** und *ortho*-Iodbenzoesäure weiterreagiert. Dabei wird das Kupfer(I)-Salz regeneriert.

Kürzlich zeigten wir, dass TEMPONa, das leicht in situ durch Umsetzen des kommerziell erhältlichen 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl-Radikals (TEMPO)^[30] mit Na in THF herstellbar ist, bei Raumtemperatur mit dem Togni-Reagens **14**^[29] sauber zu TEMPOCF₃ reagiert.^[31] In Gegenwart eines Alkens addiert das CF₃-Radikal an den Radikalakzeptor und erzeugt das entsprechende sekundäre Alkylradikal, das mit TEMPO abgefangen wird. Dabei resultiert das Trifluormethylaminoxylierungsprodukt **17** in moderaten bis guten Ausbeuten. Die selektive Kreuzkupplung von TEMPO mit dem kohlenstoffzentrierten Radikal (Abfangreaktion) wird durch den „Persistent Radical Effekt (PRE)“ gesteuert.^[32] Im Unterschied zu den oben diskutierten Reaktionen laufen diese Prozesse übergangsmetallfrei ab. Während der Reaktion wird das organische Reduktionsmittel TEMPONa in ein Oxidationsmittel (TEMPO) überführt. Interne Alkene lassen sich mit dieser milden und praktischen Methode ebenfalls trifluormethylieren. Wie am Beispiel der Synthese von **18** gezeigt, laufen diese Prozesse mit exzellenter Diastereoselektivität ab. Die radikalische CF₃-Addition kann auch eine radikalische Cyclisierung einleiten, die von einer TEMPO-Abfangreaktion terminiert wird. Dies wurde durch die Umsetzung von Diallylether zum Tetrahydrofuran-derivat **19** gezeigt.

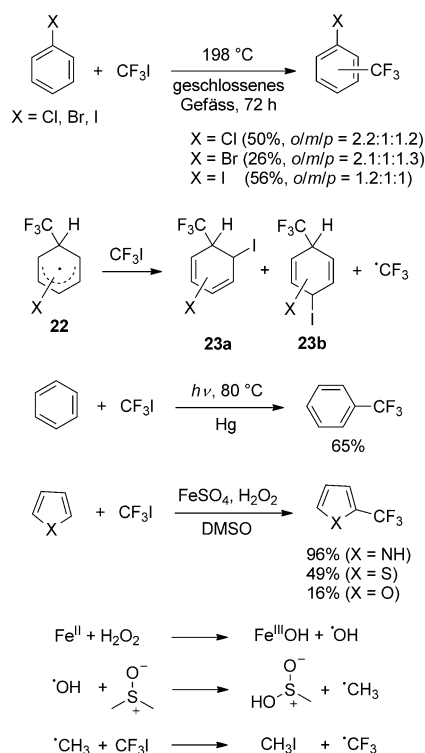
Das Shreeve-Umemoto-Reagens **20**,^[33] das breite Anwendung als elektrophiles Trifluormethylierungsreagens findet, kann auch als CF₃-Radikalvorstufe genutzt werden (Schema 5).^[34] So liefert z.B. die Reaktion von Styrol oder Styrol-derivaten mit **20** in Gegenwart von HOCH₂SO₂Na/2 H₂O an Luft die trifluormethylierten Arylketone **21** in moderaten Ausbeuten. HOCH₂SO₂Na wurde als Quelle des SO₂-Radikalanions vorgeschlagen, das mit **20** über einen SET zu Ph₂S und dem CF₃-Radikal reagiert. Kohlenstoffradikaladdition und anschließende Luftoxidation des benzylichen sekundären Adduktradikals liefern schließlich ein Keton vom Typ **21**.



Schema 5. Radikalische Trifluormethylierung mit S-(Trifluormethyl)diphenylsulfoniumtriflat **20**.

4. Radikalische Trifluormethylierung von Arenen

Die homolytische aromatische Substitution wird häufig zur Alkylierung von Arenen und zur Biarylsynthese genutzt.^[35] Bereits 1960 berichtete Tiers von der Perfluoralkylierung von Benzol über eine homolytische aromatische Substitution durch Erhitzen von Perfluorheptyliodid (zwei Äquivalente) in Benzol bei 250 °C.^[36] Perfluorheptylbenzol konnte dabei in 62 % Ausbeute isoliert werden. Dieselbe Methode fand später zur Trifluormethylierung von Chlor-, Brom- und Iodbenzol Anwendung (Schema 6).^[37] Gute Aus-



Schema 6. Trifluormethylierung von Arenen mit CF_3I .

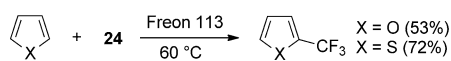
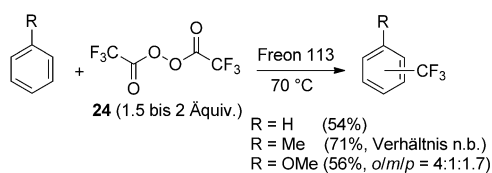
beuten resultierten bei der Umsetzung von Chlor- und Iodbenzol, und es bildeten sich dabei alle drei Isomere mit moderater Selektivität. Die mäßige Regioselektivität ist ein generelles Problem der homolytischen aromatischen Substitution substituierter Arene;^[35] Heteroarene zeigen hingegen höhere Regioselektivitäten bei radikalischen Trifluormethylierungen. Thermische Homolyse von CF_3I erzeugt das CF_3 -Radikal (Initiierung), das mit dem Aren zum Cyclohexadienylradikal **22** reagiert. Wir vermuten, dass das Radikal **22** eine Iodabstraktion von CF_3I unter Erzeugung der Cyclohexadiene **23a,b** und des kettenträgenden CF_3 -Radikals eingehen kann. Rearomatisierung von **23** über HI-Eliminierung folgt dem endothermen Iodtransferschritt. Die Identifizierung von Trifluormethan (kleine Menge) lässt darauf schließen, dass das Cyclohexadienylradikal **22** mit dem CF_3 -Radikal auch über Wasserstoffatomabstraktion reagieren kann. Da jedoch die Konzentrationen des CF_3 -Radikals und von **22** während der Reaktion niedrig sind, kann dieser Weg nur eine Ne-

benreaktion beschreiben. Andere Reaktionspfade zur Bildung von Trifluormethan, wie die Reaktion des CF_3 -Radikals mit HI, sind ebenfalls denkbar. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass CF_3I das Cyclohexadienylradikal **22** zum entsprechenden Cyclohexadienylkation **22⁺** oxidiert. Dabei werden das CF_3 -Radikal und das Iodidanion erzeugt, das schließlich das Kation **22⁺** unter Bildung des Produktares deprotoniert. Unter leicht modifizierten Bedingungen ließ sich die Ausbeute dieser radikalischen Trifluormethylierung später auf 61 % Ausbeute erhöhen.^[38] Bei der Zugabe von elementarem Quecksilber kann diese Trifluormethylierung bereits bei 80 °C durchgeführt werden.^[39] Die radikalische Trifluormethylierung von Arenen und Heteroarenen mit CF_3I läuft auch in Gegenwart von FeSO_4 , H_2O_2 und DMSO ab.^[40] Die Ausbeuten variieren hierbei zwischen 20 und 96 % in Abhängigkeit von der Reaktivität des aromatischen Substrats. Repräsentative Beispiele für die Trifluormethylierung von Pyrrol, Furan und Thiophen sind in Schema 6 dargestellt. Bei diesen Umsetzungen reagiert FeSO_4 mit H_2O_2 über Elektrontransfer unter Bildung von $\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH}$ und dem reaktiven Hydroxylradikal.^[16] Dessen Reaktion mit DMSO liefert das Methylradikal und HOSOME. Das CH_3 -Radikal abstrahiert das Iodatom aus CF_3I und erzeugt dabei Iodmethan und das CF_3 -Radikal, das schließlich mit dem Aren zum Addukt des Typs **22** weiterreagiert. Die Oxidation des Cyclohexadienylradikals **22** erfolgt wahrscheinlich durch den Eisen(III)-Komplex, der im ersten Elektronentransferschritt intermediär anfällt. Deprotonierung des Cyclohexadienylkations führt zum trifluormethylierten Aren.

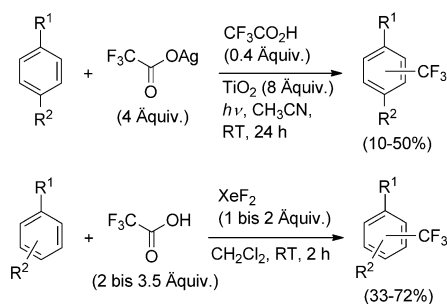
CF_3Br ist deutlich billiger als CF_3I , allerdings sind wegen der stärkeren C-Br-Bindung die thermische und auch die photochemische C-Br-Homolyse (Initiierung) weniger effizient.^[41a] Es zeigte sich, dass die Trifluormethylierung von elektronenreichen Arenen mit CF_3Br in moderaten bis guten Ausbeuten mit Natriumdithionit durchführbar ist.^[41b] Eine effiziente photochemische oder thermische Trifluormethylierung von Arenen wurde auch mit $(\text{CF}_3)_2\text{Te}$ als CF_3 -Radikalvorstufe realisiert.^[42]

Die Trifluormethylierung von Arenen gelang auch mit Bis(trifluoracetyl)peroxid **24** als CF_3 -Radikalvorstufe.^[43] Wurden das Aren und **24** in Freon 113 bei 70 °C erhitzt, entstanden die entsprechenden trifluormethylierten Verbindungen in 54–71 % Ausbeute (Schema 7). Das CF_3 -Radikal wird dabei über Homolyse des Peroxids und anschließende CO_2 -Eliminierung des intermediär gebildeten Trifluormethylcarboxylradikals erzeugt. Substituierte Benzolderivate lieferten die Produkte der homolytischen aromatischen Substitution erwartungsgemäß als Mischung der Regioisomere. Die Trifluormethylierung von Furan und Thiophen lief hingegen mit kompletter Regioselektivität ab, und die α -Isomere fielen in guten Ausbeuten an.

Trifluoracetat wurde als CF_3 -Radikalquelle bei photochemischen homolytischen aromatischen Substitutionen eingesetzt. Die Reaktion eines Arens oder Heteroarens mit Silberacetat unter Belichtung (500-W-Quecksilberlampe, ausgerüstet mit einem 340-nm-Breitbandfilter) in Gegenwart von TiO_2 -Pulver als Photokatalysator führte in moderaten bis guten Ausbeuten zu den entsprechenden trifluormethylierten Produkten (Schema 8).^[44] Das Trifluoracetat wird dabei



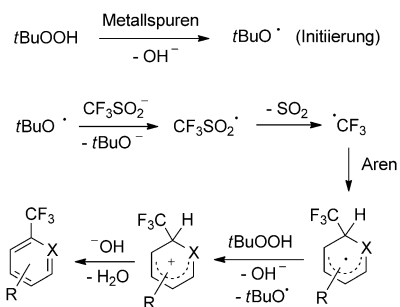
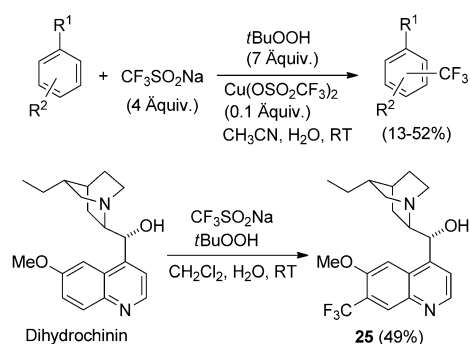
Schema 7. Bis(trifluoroacetyl)peroxid **24** als CF_3 -Radikalvorstufe bei aromatischen Substitutionen. n.b. = nicht bestimmt.



Schema 8. CF_3 -Radikalerzeugung über Oxidation von Trifluoressigsäure oder deren Silbersalz und nachfolgende homolytische aromatische Substitution.

wahrscheinlich von angeregtem TiO_2 zum Carboxylradikal oxidiert, das über eine CO_2 -Eliminierung zum CF_3 -Radikal führt. Radikaladdition an den Arenen erzeugt das trifluormethylierte Cyclohexadienylradikal (siehe **22**), das entweder mit Ag^+ oder mit angeregtem TiO_2 zum Cyclohexadienylkation oxidiert wird. Deprotonierung liefert schließlich das Produkt. Das beim ersten Elektronentransfer erzeugte TiO_2 -Radikalanion reduziert Ag^+ zu elementarem Silber unter Regeneration des Photokatalysators TiO_2 . Xenondifluorid wurde als Oxidationsmittel zur CF_3 -Radikalerzeugung aus Trifluoressigsäure verwendet.^[45] Mono-, di- und trisubstituierte Arene ließen sich mit dieser Methode in moderaten bis guten Ausbeuten trifluormethylieren. Man vermutet, dass die Reaktionen über Xenon(II)-trifluoroacetat als Intermediat ablaufen, das als Quelle des Trifluormethylradikals fungiert.

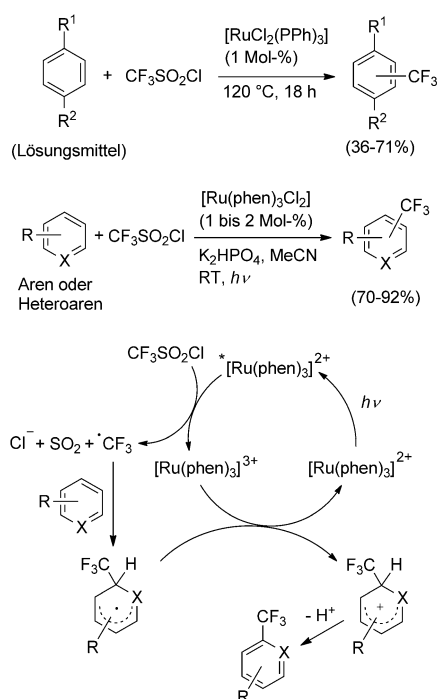
Langlois et al. zeigten, dass Natriumtrifluormethansulfonat über Oxidation mit $\text{Cu}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$ als Katalysator in Gegenwart eines Überschusses an $t\text{BuOOH}$ als terminalem stöchiometrischen Oxidationsmittel CF_3 -Radikale liefert (Schema 9).^[46] Mono-, di- und trisubstituierte elektronenreiche Benzolderivate wurden mit dieser Methode in trifluormethylierte Arene überführt, die in 13–52 % Ausbeute als Mischung von Regioisomeren anfielen. Für 1,3-Dimethoxybenzol ließ sich die Ausbeute beim Wechsel zu $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/9\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator auf 86 % erhöhen. Dieses elektronenreiche System reagierte in leicht niedrigerer Ausbeute (67 %) selbst ohne Katalysatorzugabe. Kürzlich berichteten Baran et al. in einer eleganten Studie, dass die radikalische Trifluormethylierung von Arenen mit Natriumtrifluormethansulfonat auch in Abwesenheit eines Übergangsmetallkatalysators effizient abläuft.^[47] Heteroarene wie Pyridine, Pyrrole, Indo-



Schema 9. CF_3 -Radikalerzeugung über Oxidation von Natriumtrifluormethansulfonat.

le, Pyrimidine, Pyrazine, Phthalazine, Quinoxaline, Desazapurine, Thiadiazole, Uracile, Xanthine und Pyrazolinopyrimidine ließen sich mit dieser Methode in moderaten bis guten Ausbeuten trifluormethylieren (33–96 %). Als beeindruckendes Beispiel ist in Schema 9 die regioselektive homolytische aromatische Substitution von Dihydrochinin zu **25** dargestellt. Folgenden Mechanismus schlugen die Autoren für diese radikalischen Alkylierungen von Arenen vor: Die Reaktion wird wahrscheinlich durch Spuren eines Übergangsmetalls, das im Natriumtrifluormethansulfonat (Langlois-Reagens) enthalten sein könnte, initiiert. Dabei reagiert das Übergangsmetall (oder Metallsalz) mit $t\text{BuOOH}$ zum Hydroxid und dem $tert$ -Butoxylradikal, das vom Langlois-Reagens zu $t\text{BuONa}$ und dem CF_3SO_2 -Radikal reduziert wird (Initiierung). Das Sulfonylradikal eliminiert SO_2 unter Erzeugung des CF_3 -Radikals, das an das Aren addiert. Oxidation des resultierenden Cyclohexadienylradikals mit $t\text{BuOOH}$ liefert das Cyclohexadienylkation und das kettentragende $tert$ -Butoxylradikal. Das Cyclohexadienylkation wird schließlich vom Hydroxid zum trifluormethylierten Aren deprotoniert.

Die Trifluormethylierung eines Arens lässt sich auch mit Trifluormethansulfonylchlorid als CF_3 -Radikalvorstufe realisieren. Bei diesen Reaktionen agiert $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (1 Mol-%) als Katalysator und das Aren als Lösungsmittel (Schema 10).^[48a] Es resultierten Ausbeuten von 36 bis 71 %, und wie für eine homolytische aromatische Substitution zu erwarten, fielen bei den Umsetzungen von Toluol und Anisol die entsprechenden Produkte als Mischung der Regioisomere an. Diese $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ -katalysierten Reaktionen laufen wahrscheinlich über eine Chlorabstraktion durch den Ruthe-

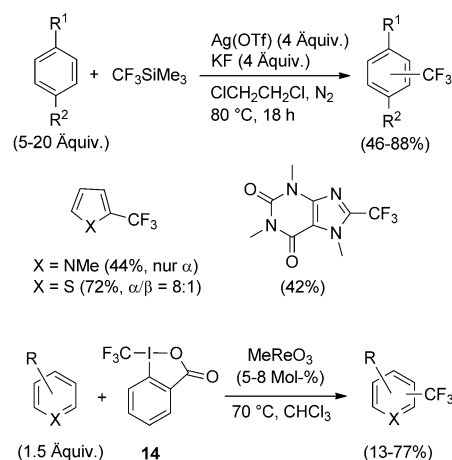


Scheme 10. Ruthenium-katalysierte Trifluormethylierung von Arenen mit $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$.

niumkatalysator aus $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ unter Bildung von $\{\text{RuCl}_3\}$, SO_2 , Cl^- und dem CF_3 -Radikal ab (siehe auch Schema 3). Das bei der CF_3 -Radikaladdition an den Arenen erzeugte Cyclohexadienylradikal wird von $\{\text{RuCl}_3\}$ zum Cyclohexadienylkation und Chlorid oxidiert. Dabei wird der $\{\text{RuCl}_2\}$ -Komplex regeneriert, und Deprotonierung führt schließlich zum Produkt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Cyclohexadienylradikal ein Chloridion aus dem $\{\text{RuCl}_3\}$ -Komplex abstrahiert. Auf diesen wahrscheinlich endothermen Schritt folgt eine schnelle Rearomatisierung (HCl -Eliminierung). Diese Methode wurde später auch zur radikalischen Trifluormethylierung von Heteroarenen genutzt.^[48b] MacMillan und Nagib zeigten kürzlich, dass die Photoredoxkatalyse unter Verwendung von $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ als CF_3 -Radikalquelle zur milden Trifluormethylierung von Arenen genutzt werden kann.^[49] Kommerziell erhältliches $[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$ wirkte als Photokatalysator (phen = Phenanthrolin). Anders als die $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ -katalysierten Prozesse können die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt werden, und es resultieren signifikant höhere Ausbeuten. Die Substratbreite der Photoredoxkatalyse ist groß, und auch verschiedene Heteroarene lassen sich trifluormethylieren. Belichtung von $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ führt zum angeregten $^*[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ -Komplex, der mit $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ über Enelektronentransfer zu $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{3+}$, SO_2 , Cl^- und dem CF_3 -Radikal reagiert. Radikaladdition an den Arenen erzeugt das entsprechende Cyclohexadienylradikal, das mit $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{3+}$ zum Cyclohexadienylkation unter Regeneration von $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ oxidiert wird. Deprotonierung mit Cl^- liefert das trifluormethylierte Aren. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt diskutiert, lässt sich das Trifluormethylradikal aus CF_3I auch über Photoredoxkatalyse erzeugen.^[21] Dieser Ansatz wurde kürzlich

für die milde Trifluormethylierung von Indol, Furan, Pyrrol und Thiophen genutzt.^[50]

Sanford et al. stellten Silber-vermittelte Trifluormethylierungen von Arenen mit Me_3SiCF_3 vor (Schema 11).^[51,52] Diese Reaktionen laufen unter Verwendung eines Über-



Scheme 11. Silber-vermittelte und Rhenium-katalysierte Trifluormethylierung von Arenen.

schusses an Aren (5–20 Äquivalente) mit überstöchiometrischen Mengen an AgOTf und KF (jeweils vier Äquivalente) bei erhöhter Temperatur ab. Monosubstituierte Benzolderivate lieferten Trifluormethylbenzole mit moderater Regio-selektivität. Das beobachtete Regioisomenverhältnis spricht dafür, dass diese Trifluormethylierungen über einen radikalischen Mechanismus ablaufen könnten. Zudem sank bei Durchführung der Reaktion in Gegenwart von TEMPO die Ausbeute drastisch ab. Die erzielten, hohen Selektivitäten bei der Trifluormethylierung von *N*-Methylpyrrol, Thiophen und Coffein weisen ebenfalls auf die radikalische Natur dieser Umsetzungen hin. Die Autoren postulierten, dass Me_3SiCF_3 zuerst mit AgOTf zu AgCF_3 reagiert. Dieser Organosilber(I)-Komplex zersetzt sich beim Erhitzen zu elementarem Silber (Ag^0) und dem CF_3 -Radikal, das an das Aren unter Erzeugung eines Cyclohexadienylradikals addiert. Dieses wird durch AgX zum entsprechenden Cyclohexadienylkation oxidiert, das schließlich über Deprotonierung leicht rearomatiert. Kürzlich veröffentlichten Togni und Mejía eine Rhenium-katalysierte Trifluormethylierung von Arenen und Heteroarenen mit dem Reagens **14**.^[53] Methyltrioxorhenium (ReO_3Me , 5–8 Mol-%) wurde als Katalysator verwendet. Diese Reaktionen liefen in Chloroform bei 70 °C sehr effizient auch bei Verwendung eines nur kleinen Überschusses an Aren (1.5 Äquivalente) ab. Moderate Regioselektivitäten wurden bei der Trifluormethylierung substituierter Arene erzielt, was typisch für einen radikalischen Prozess ist. Zudem zeigte die EPR-spektroskopische Reaktionskontrolle, dass Radikale als Intermediate während der Reaktion auftreten. Ausbeuten zwischen 13 % (für elektronenarme Arene wie Nitrobenzol) bis 77 % (für 1,3,5-Trimethoxybenzol) wurden erhalten.

5. Ausblick

Die große Bedeutung der Trifluormethylgruppe für die Medizinalchemie hat die Entwicklung neuer oder verbesserter Methoden zur C-CF₃-Bindungsknüpfung jüngst stark angetrieben. Außer den Übergangsmetall-katalysierten/-vermittelten Prozessen fand auch die radikalische Trifluormethylierung dabei Anerkennung und leistete zweifelsfrei wichtige Beiträge zu diesem schnell wachsenden Forschungsgebiet. Wie in diesem Kurzaufsatz gezeigt, sind viele der Methoden zur radikalischen Trifluormethylierung seit Dekaden bestens bekannt, und auch sehr nützliche CF₃-Radikalvorstufen stehen seit Längerem zur Verfügung. Die aktuelle Forschung auf diesem Gebiet konzentriert sich auf die Weiterentwicklung und Verbesserung bestehender Methoden und auf die Suche nach neuen CF₃-Radikalquellen. Die „älteren“ Prozesse verlaufen generell unter relativ drastischen Bedingungen, hingegen ermöglichen die neuen Ansätze milde und experimentell einfache Trifluormethylierungen. In den Pionierstudien beschränkten sich die Autoren hauptsächlich auf „einfache“ Substrate. Die jüngeren Beiträge dokumentieren jedoch überzeugend, dass radikalische Trifluormethylierungen auch an komplexen Substraten mit hoher Regioselektivität durchführbar sind. Wir sehen für die Zukunft Anwendungen der neuen Methoden in der Industrie und sind überzeugt, dass die Forschung im Bereich der Methodenentwicklung auf dem Gebiet der radikalischen Trifluormethylierung in den kommenden Jahren weitergeführt werden wird. Besonders die stereoselektive (enantioselektive) Trifluormethylierung nichtaktivierter Alkene ist ein wichtiges Ziel für die Zukunft.

Ich danke der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 4. April 2012

Online veröffentlicht am 13. August 2012

- [1] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [2] a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; b) T. Yamazaki, T. Taguchi, I. Ojima in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, Chichester, **2009**.
- [3] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.
- [4] a) S. Roy, B. T. Gregg, G. W. Gribble, V.-D. Le, S. Roy, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161–2195; b) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521; c) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477.
- [5] a) W. R. Dolbier, Jr., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557–1584; siehe auch: b) W. R. Dolbier Jr., in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 192 (Hrsg.: R. D. Chambers), Springer, Heidelberg, **1997**, S. 97–163; c) S. Barata-Vallejo, A. Postigo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1889–1899.
- [6] P. J. Krusic, R. C. Bingham, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 230–232.
- [7] J. Hioe, H. Zipse in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Vol. 1 (Hrsg.: C. Chatgililoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 449–475.
- [8] a) D. V. Avila, K. U. Ingold, J. Luszyk, W. R. Dolbier, Jr., H.-Q. Pan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2027–2030; b) D. V. Avila, K. U. Ingold, J. Luszyk, W. R. Dolbier, Jr., H.-Q. Pan, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12351–12356.
- [9] H. Fischer, L. Radom, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1380–1414; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340–1371.
- [10] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856–2861.
- [11] a) D. Cantacuzène, R. Dorme, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2031–2034; b) K. Tsuchii, M. Imura, N. Kamada, T. Hirao, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6658–6665.
- [12] K. Maruoka, H. Sano, Y. Fukutani, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1985**, 1689–1692.
- [13] a) K. Miura, M. Taniguchi, K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6391–6394; b) T. Yajima, H. Nagano, C. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7027–7029; c) Y. Itoh, K. Mikami, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4883–4885; d) Y. Itoh, K. Mikami, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7199–7203.
- [14] Übersichten: a) W.-Y. Huang, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *58*, 1–8; b) C.-P. Zhang, Q.-Y. Chen, Y. Guo, J.-C. Xiao, Y.-C. Gu, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4536–4559; siehe auch: c) Z. Wang, X. Lu, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2639–2658; d) G. Foulard, T. Brigaud, C. Portella, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *91*, 179–183; e) V. Petrik, D. Cahard, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3327–3330; f) J. Ignatowska, W. Dmowski, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 997–1006.
- [15] a) K. Mikami, Y. Tomita, Y. Ichikawa, K. Amikura, Y. Itoh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4671–4673; b) Y. Tomita, Y. Itoh, K. Mikami, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1080–1081.
- [16] Y. Ohtsuka, D. Uruguchi, K. Yamamoto, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2636–2649.
- [17] a) D. P. Curran, S.-B. Ko, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6629–6632; b) I. Ryu, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 16–25.
- [18] a) T. Fuchikami, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 303–306; b) A. T. Herrmann, L. L. Smith, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6976–6979.
- [19] T. Ishihara, M. Kuroboshi, Y. Okada, *Chem. Lett.* **1986**, 1895–1896; siehe auch: Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, C.-X. Zhao, Z.-M. Qiu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 563–567.
- [20] K. von Werner, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *28*, 229–233.
- [21] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- [22] a) N. Muller, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1370–1370; b) N. Muller, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 263–265; c) K. Uneyama, H. Nanbu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4598–4599.
- [23] D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325–2328.
- [24] N. Kamigata, T. Fukushima, Y. Terakawa, M. Yoshida, H. Sawada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 627–633.
- [25] T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3069–3072.
- [26] D. P. Curran, A. A. Martin-Esker, S.-B. Ko, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4691–4695; Übersicht zu radikalischen Halogen- und Chalkogentransferprozessen: C. Li in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Vol. 2 (Hrsg.: C. Chatgililoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 943–963.
- [27] a) A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9286–9289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120–9123; b) siehe auch: A. T. Parsons, T. D. Senecal, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3001–3004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947–2950; c) R. Shimizu, H. Egami, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4655–4658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4577–4580; d) P. G. Janson, I. Ghoneim, N. O. Ilchenko, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2882–2885.
- [28] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410–16413.
- [29] a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586; b) V. Matoušek, A. Togni, V. Bizet, D. Cahard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762–5765, zit. Lit.

- [30] a) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979–1993; b) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- [31] Y. Li, A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, DOI: 10.1002/ange.20120262; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, DOI: 10.1002/anie.201202623.
- [32] a) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610; b) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159–1164; c) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267–273; d) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27–35.
- [33] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164; Übersicht zu elektrophilen Trifluormethylierungen: Y. Macé, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479–2494.
- [34] a) C.-P. Zhang, Z.-L. Wang, Q.-Y. Chen, C.-T. Zhang, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6632–6634; aktuelle Arbeit über Kupfer-katalysierte allylische Trifluormethylierungen nichtaktivierter Alkene mit dem Umemoto-Reagens als CF₃-Donor: b) J. Xu, Y. Fu, D.-F. Luo, Y.-Y. Jiang, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15300–15303. Es gibt jedoch Hinweise, dass diese Reaktionen wahrscheinlich nicht nach einem radikalischen Mechanismus ablaufen.
- [35] a) A. Studer, M. Bossart, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9649–9667; b) W. R. Bowman, J. M. D. Storey, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1803–1822; c) M. A. J. Dunton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135–1161; d) S. E. Vaillard, A. Studer in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, Vol. 2 (Hrsg.: C. Chatgililoglu, A. Studer), Wiley, Chichester, **2012**, S. 1059–1093; e) jüngere Entwicklungen bei der radikalischen Biarylsynthese: A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5122–5127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018–5022.
- [36] G. V. D. Tiers, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5513–5513.
- [37] E. S. Huyser, E. Bedard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1588–1590.
- [38] A. B. Cowell, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 345–356.
- [39] J. M. Birchall, G. P. Irvin, R. A. Boyson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 435–439.
- [40] T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uruguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98–105.
- [41] a) T. Akiyama, K. Kato, M. Kajitani, Y. Sakaguchi, J. Nakamura, H. Hayashi, A. Sugimori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3531–3537; b) M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2293–2299.
- [42] a) D. Naumann, B. Wilkes, J. Kischkewitz, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *30*, 73–87; b) D. Naumann, J. Kischkewitz, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *47*, 283–299; c) D. Naumann, J. Kischkewitz, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 265–281.
- [43] H. Sawada, M. Nakayama, M. Yoshida, T. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 423–431; siehe auch: M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 909–914.
- [44] C. Lai, T. E. Mallouk, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1359–1361.
- [45] Y. Tanabe, N. Matsuo, N. Ohno, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4582–4585; elektrochemische Oxidation: C. Depecker, H. Marzouk, S. Trevin, J. Devynck, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 739–742.
- [46] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528; elektrochemische Oxidation: J.-B. Tommasino, A. Brondex, M. Médebielle, M. Thomalla, B. R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, 1697–1699.
- [47] Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411–14415; siehe auch: Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494–1497.
- [48] a) N. Kamigata, T. Fukushima, M. Yoshida, *Chem. Lett.* **1990**, 649–650; b) N. Kamigata, T. Ohtsuka, T. Fukushima, M. Yoshida, T. Shimizu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1339–1346.
- [49] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228.
- [50] N. Iqbal, S. Choi, E. Ko, E. J. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2005–2008.
- [51] Y. Ye, S. H. Lee, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5464–5467.
- [52] Übersicht zu Me₃SiCF₃: G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.
- [53] E. Mejía, A. Togni, *ACS Nano* **2012**, *2*, 521–527.