

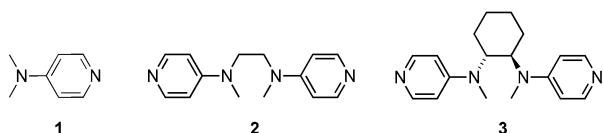
Hydrodefluorierung

Selektive katalytische Hydrodefluorierung als Schlüsselschritt zur Synthese bisher unzugänglicher Aminopyridinderivate**

Gabriel Podolan, Dieter Lentz* und Hans-Ulrich Reißig*

Der Firma Bayer zum 150. Jubiläum gewidmet

Die Synthese spezifisch substituierter Pyridinderivate ist und bleibt eine bedeutende Aufgabe für die präparative organische Chemie, denn neue Mitglieder dieser Heterocyclenklasse werden als Bausteine für die supramolekulare Chemie, als Materialkomponenten und nicht zuletzt zur Herstellung von Pharmaka benötigt.^[1] 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, **1**) ist ein basischer Katalysator, der für viele wichtige Transformationen eingesetzt wird,^[2] es ist aber auch ein exzellenter Ligand zur Stabilisierung von Nanopartikeln, da das Lewis-basische Ringstickstoffatom an Metalloberflächen koordiniert.^[3] Das Interesse an multivalenten Liganden^[4] veranlasste uns, die Synthese von divalenten Analoga von **1**, besonders die der Verbindungen **2** und **3**, zu versuchen (Schema 1).^[5] Während **2** in mäßigen Ausbeuten durch nuc-

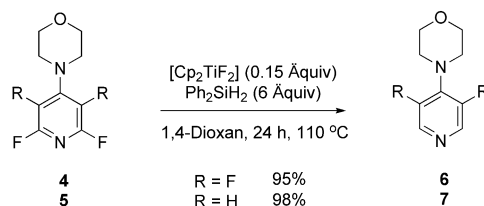


Schema 1. DMAP (**1**), divalentes BiDMAP **2**, cyclisches divalentes BiDMAP **3**.

leophile Substitution von 4-Chlorpyridin mit dem entsprechenden Diamin zugänglich war, konnte die chirale divalente Verbindung **3**, die ein starres Rückgrat enthält, nicht hergestellt werden. Versuche zur nucleophilen Substitution an 4-Halogenpyridinen mit *trans*-1,2-Diaminocyclohexan in An- oder Abwesenheit von Palladium-Katalysatoren^[6] waren ebenso erfolglos wie die Verwendung von 4-(Methylamino)pyridin als Nucleophil in Reaktionen mit difunktionalisierten Cyclohexanderivaten.^[5] Die hohe sterische Hinderung des disubstituierten Cyclohexangerüsts macht offenbar jede Art von Substitution sehr ungünstig.

Wir entwickelten deshalb ein neues Konzept, um Verbindungen wie **3** durch günstigere Reaktionen zugänglich zu machen: die nucleophile Substitution von (oligo)fluorierten Pyridinen^[7] und die anschließende Transformation von C-F in C-H-Bindungen durch katalytische Hydrodefluorierung (HDF).^[8,9] In fluorierten Pyridinderivaten ermöglicht der starke elektronenziehende Effekt eine selektive nucleophile Substitution in 4- oder 2-/6-Position der heterocyclischen Arene.^[7] Deshalb sind 4-Aminopyridinderivate mit zusätzlichen Fluorsubstituenten leicht erhältlich^[10] und mögliche Vorstufen für Verbindungen wie **2** und **3**. Die katalytische HDF wurde an zahlreichen Substraten ausführlich studiert,^[8] aber wegen der meist teuren erforderlichen Reagentien und Katalysatoren sowie wegen ihres eingeschränkten Substratspektrums recht selten für die Synthese genutzt.^[9] Unsere Synthesestrategie fußt auf dem Umweg der nucleophilen aromatischen Substitution zur Knüpfung der C-N-Bindung mit anschließender katalytischer HDF zur Synthese der bisher unzugänglichen Aminopyridinderivate. Dazu verwendeten wir das kürzlich für die Hydrodefluorierung von Fluoralkenen entwickelte System [Cp₂TiF₂]/Diphenylsilan.^[11,12]

Zum Test der katalytischen HDF von fluorierten Aminopyridinderivaten wurde 2,3,5,6-Tetrafluor-4-morpholinopyridin (**4**) als Modellverbindung im Lösungsmittel 1,4-Dioxan umgesetzt (Schema 2). Unter optimierten Reaktionsbedin-



Schema 2. Regioselektive katalytische Hydrodefluorierungen der Modellverbindungen **4** und **5**.

gungen bei Temperaturen zwischen 90 und 110 °C mit 15 Mol-% des Präkatalysators erhielten wir eine Ausbeute des zweifach hydrodefluorierten Produkts **6** von 95 %. Diese Bedingungen ermöglichten somit die regioselective Substitution der reaktiveren Fluoratome an C-2 und C-6.^[7] Geringere Präkatalysatormengen führten zu unvollständigem Umsatz. Mit 1,2-Dimethoxyethan als Solvens verlief die Reaktion deutlich langsamer: Hier wurden 96 h benötigt, um eine vergleichbare Ausbeute von 92 % zu erreichen. Höhere Katalysatormengen führten vor allem zur Zersetzung von **4**

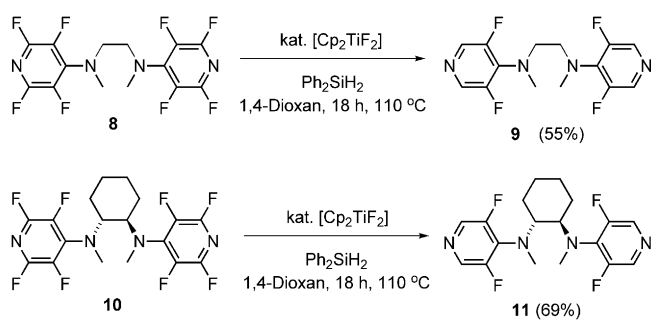
[*] Dr. G. Podolan, Prof. Dr. D. Lentz, Prof. Dr. H.-U. Reißig
 Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
 Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
 E-Mail: dieter.lentz@fu-berlin.de
 hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 765 „Multivalency“, GRK 1582 „Fluorine as Key Element“ und Le 423/17-1) sowie Bayer HealthCare für Unterstützung. Dank gilt auch Dr. M. F. Kühnel für experimentelle Hilfestellung und hilfreiche Diskussionen sowie V. Rojek für orientierende Experimente. P. Jungk danken wir für seine Mithilfe bei der Herstellung der Ausgangsmaterialien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301927> zu finden.

und von denkbaren (Zwischen)produkten; das vollständig defluorierte Produkt 4-Morpholinopyridin (**7**) konnte in keinem Fall nachgewiesen werden. Um zu zeigen, dass die „inerten“ Fluoratome an C-3 und C-5 von **4** für eine erfolgreiche HDF nicht erforderlich sind, wurde auch 2,6-Difluor-4-morpholinopyridin (**5**) unter den optimierten Bedingungen eingesetzt. Dies ergab **7** in ausgezeichneter Ausbeute, was das Potenzial unserer Methode zur Synthese vollständig defluorierter Aminopyridine unterstreicht.

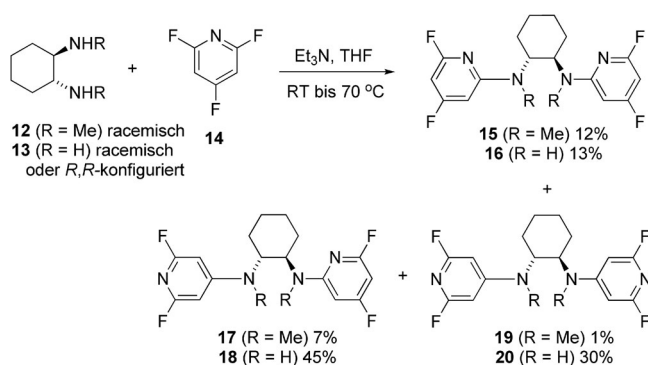
Nach der HDF von einfachen Aminopyridinen wurde die Methode auf weitere Oligofluor-substituierte Pyridinderivate angewendet. Die Bis(aminotetrafluoraminopyridin)derivate **8** und **10** mit unterschiedlichen Spacern waren durch nucleophile Substitution von Pentafluorpyridin mit den entsprechenden Diaminen leicht zugänglich. Die Substitution erfolgte hoch selektiv an der C-4-Position des Pyridinrings. Die katalytische HDF wurde nun mit 30 Mol-% des Präkatalysators vorgenommen, da zwei Pyridinringe defluoriert werden sollten. Die Zielprodukte **9** und **11** wurden regioselektiv und in guten Ausbeuten erhalten (Schema 3).



Scheme 3. Regioselective HDF der divalenten Pyridinderivate **8** und **10** (**10** und **11** sind racemische Gemische).

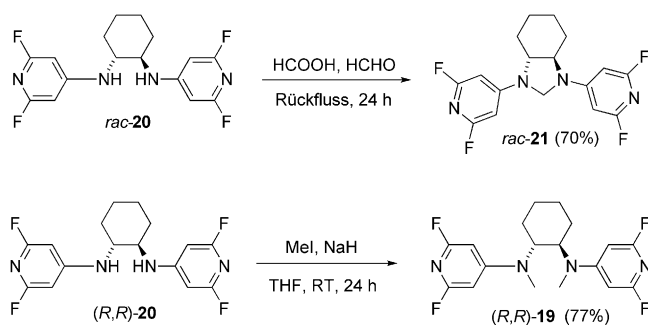
Während die nucleophile Substitution von Pentafluorpyridin regioselektiv an C-4 erfolgte, fanden wir bei der Verwendung von 2,4,6-Trifluorpyridin als Elektrophil eine überraschende Abhängigkeit vom Substitutionsgrad der angreifenden Stickstoffatome des *trans*-1,2-Diaminocyclohexans. Das bis(N-methylierte) Edukt **12** lieferte das gewünschte Produkt **19** einer zweifachen Substitution an C-4 nur in 1% Ausbeute, während die beiden weiteren Regioisomere **15** und **17** zumindest in 12 und 7% isoliert wurden. Wesentlich effizienter im Sinne der C-4/C-4-Disubstitution verlief die Reaktion des primären Diamins **13** (racemisch oder als *R,R*-Enantiomer eingesetzt), das in immerhin 30% Ausbeute zum gewünschten Produkt **20** führte (Schema 4). Die drei Regioisomere **16**, **18** und **20** konnten leicht durch Säulenchromatographie getrennt werden. Die Regioselectivität der nucleophilen Substitution hängt offenbar stark von der sterischen Hinderung des angreifenden Stickstoffatoms ab.

Die NH-Gruppen von **20** sollten methyliert werden, was beim Versuch einer reduktiven Alkylierung mit Formaldehyd überraschenderweise zum bicyclischen Derivat **21** führte. Durch Deprotonierung von **20** mit Natriumhydrid und anschließende Reaktion mit Methyljodid wurde jedoch die ge-



Scheme 4. Nucleophile Substitutionen der *trans*-1,2-Diaminocyclohexanderivate **12** und **13** mit 2,4,6-Trifluorpyridin.

wünschte Vorstufe **19** für die katalytische HDF in guter Ausbeute erhalten (Schema 5).

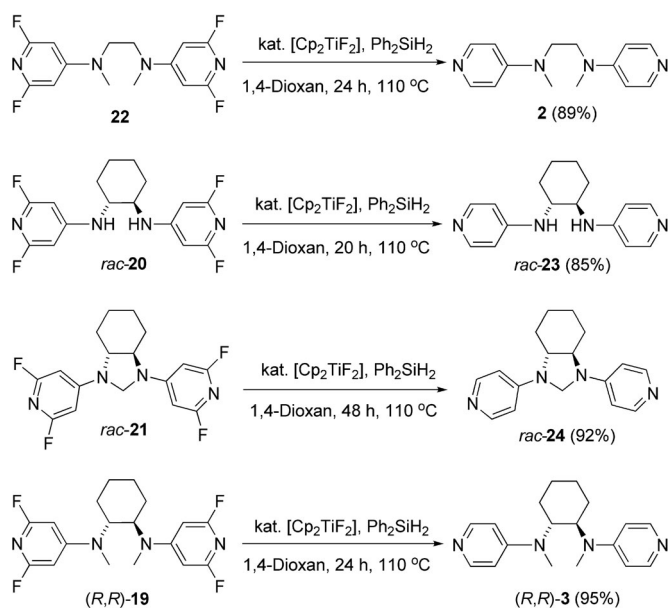


Scheme 5. N-Alkylierungen des Aminopyridinderivates **20** zu **21** und **19**.

Mit den Bis(2,6-difluorpyridyl)verbindungen **22** (Synthese siehe Hintergrundinformationen), **20**, **21** und **19** wurde die katalytische HDF unter den Standardbedingungen (d.h. 7.5 Mol-% Präkatalysator pro Fluorsubstituent) durchgeführt. Die Substrate wurden in die divalenten DMAP-Analoga **2**, **23**, **24** bzw. **3** in hervorragenden Ausbeuten von 85–92% überführt (Schema 6). Besonders die Herstellung des lange gesuchten Produkts **3** in racemischer und enantiomerenreiner Form (*R,R*-Enantiomer) soll an dieser Stelle hervorgehoben werden.

Mechanistische Studien der HDF mit Fluoralkenen legten nahe, dass eine Titan(III)-hydrid-Spezies katalytisch aktiv ist. Die Reaktion mit dem Substrat ergibt Biscyclopentadienylfluoridotitan(III), das vom Silan wieder in das Hydrid überführt wird.^[11b,c] Für die HDF wurden ein Insertions-/β-Fluorideliminierungs-Mechanismus oder eine σ-Bindungsmetathese vorgeschlagen. Da sich die hier untersuchten Pyridinderivate strukturell von Fluoralkenen deutlich unterscheiden und auch die Reaktionsbedingungen nicht vergleichbar sind, könnten an der HDF der fluorierten Pyridinderivate auch andere Zwischenstufen beteiligt sein.

Wir konnten hier zeigen, dass sich durch Kombination der nucleophilen aromatischen Substitution von (oligo)fluorierten Pyridinderivaten mit der katalytischen HDF zuvor unzugängliche Aminopyridinderivate herstellen lassen. Die



Schema 6. Katalytische HDF der Pyridinderivate **22**, **20**, **21** und **19** zu den divalenten DMAP-Analoga **2**, **23**, **24** bzw. **3**.

Fluorsubstituenten werden zunächst zur Aktivierung und als Abgangsgruppen bei der nucleophilen Substitution genutzt, aber sie werden trotz der Stärke der C-F-Bindung von etwa 500 kJ mol^{-1} ^[13] im entscheidenden HDF-Schritt, der ohne teure Katalysatoren effektiv abläuft, regioselektiv entfernt. Verbindungen wie das enantiomerenreine divalente DMAP-Analogon **3** sollten interessante Eigenschaften als Lewis-Basen oder als chirale Liganden haben.^[14] Unsere HDF-Methode sollte auch für die Synthese von spezifisch fluorsubstituierten Pharmaka^[15] oder für kürzlich entwickelte Methoden zur C-C-Kupplung mit C-F-Bindungen von Interesse sein.^[16]

Experimentelles

Typisches Experiment zur Titan-katalysierten HDF von Pyridinderivat **4**: 2,3,5,6-Tetrafluor-4-morpholinopyridin (**4**; 50 mg, 0.21 mmol), Titanocendifluorid (7 mg, 0.032 mmol, 15 Mol-%), Diphenylsilan (0.235 mL, 1.27 mmol, 6 Äquiv., von CaH_2 abdestilliert) und absolutisiertes 1,4-Dioxan (2 mL) werden in ein mit Young-Ventil ausgestattetes Schlenk-Gefäß überführt. Die Mischung wird durch wiederholtes Kühlen mit flüssigem Stickstoff und Evakuieren entgast und danach kurz mit einer Heizpistole erhitzt, bis die gelbe Farbe nach Dunkelbraun umschlägt. Die Lösung wird anschließend 24 h auf 110 °C erhitzt und nach dem Abkühlen mit MeOH (2 mL) und Wasser (20 mL) versetzt. Extraktion mit Diethylether ($3 \times 30 \text{ mL}$), Trocknen mit Na_2SO_4 , Filtration und Einengen im Vakuum liefert das Rohprodukt. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigsäureethylester/Hexan 1:4–1:1) liefert **6** als farblosen Feststoff (40 mg, 95 %, Schmp. 56–58 °C).

Eingegangen am 7. März 2013

Online veröffentlicht am 9. Mai 2013

Stichwörter: Fluor · Homogene Katalyse · Hydrodefluorierung · Pyridin · Titankatalysatoren

- [1] Ausgewählte Arbeiten: a) M. Altuna-Urquijo, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6111–6113; b) J. Dash, T. Lechel, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5541–5544; c) M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10096–10097; d) J. Barluenga, A. J. Aquino, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Tetrahedron* **2008**, 64, 778–786; e) S. Cacchi, G. Fabrizi, E. Filisti, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2629–2632; f) S. Liu, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6918–6919; g) J. R. Manning, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8602–8603; h) D. Craig, F. Paina, S. C. Smith, *Chem. Commun.* **2008**, 3408–3410; i) W. Aida, W. Ohtsuki, M. Ishibashi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 369–373; j) T. Lechel, J. Dash, P. Hommes, D. Lentz, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 726–732; k) M. Ohashi, I. Takeda, M. Ikawa, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18018–18021; l) C. Eidamshaus, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6056–6069; m) C. Lau, G. C. Tsui, M. Lautens, *Synthesis* **2011**, 3908–3914; n) S. Yamamoto, K. Okamoto, M. Murakoso, Y. Kuninobu, K. Takai, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3182–3185; o) R. M. Martin, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2501–2507. Neuere Übersichtsartikel: p) M. D. Hill, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12052–12062; q) T. Lechel, H.-U. Reißig, *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1835–1845.
- [2] a) Übersicht: G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 569–583; Studien zu DMAP-Analoga: b) S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4751–4757; c) I. Held, S. Xu, H. Zipse, *Synthesis* **2007**, 1185–1196; d) F. Brotzel, B. Kempf, T. Singer, H. Zipse, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 336–345; e) N. D. Rycke, G. Berionni, F. Couty, H. Mayr, R. Goumont, O. R. P. David, *Org. Lett.* **2011**, 13, 530–533; f) N. De Rycke, F. Couty, O. R. P. David, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12852–12871; g) C. Lindner, R. Tandon, B. Maryasin, E. Larionov, H. Zipse, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1406–1442.
- [3] Arbeiten zu Goldnanopartikeln: a) D. Gittins, F. Caruso, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3089–3092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3001–3004; b) V. Gandubert, R. Lennox, *Langmuir* **2005**, 21, 6532–6539.
- [4] a) H. Wang, Y. Koshi, D. Minato, H. Nonaka, S. Kiyonaka, Y. Mori, S. Tsukiji, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12220–12228; b) C. Fasting, C. A. Schalley, M. Weber, O. Seitz, S. Hecht, B. Koksche, J. Dornedde, C. Graf, E.-W. Knapp, R. Haag, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 10622–10650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10472–10498.
- [5] M. Taszarek, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2011**.
- [6] a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805–818; b) J. F. Hartwig, M. Koley, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852–860; c) K. W. Anderson, M. Mendez-Perez, J. Priego, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9563–9573.
- [7] a) L. Estel, F. Marsais, G. Queguiner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2740–2744; b) H. Benmansour, R. D. Chambers, P. R. Hoskin, G. Sandford, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 133–137; c) R. D. Chambers, M. A. Hassan, P. R. Hoskin, A. Kenwright, P. Richmond, G. Sandford, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 135–146; d) R. D. Chambers, P. R. Hoskin, G. Sandford, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2788–2795; e) G. Sandford, R. Slater, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, A. Vong, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7208–7216; f) A. Baron, G. Sandford, R. Slater, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, A. Vong, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9377–9381; g) J. A. Christopher, L. Brophy, S. M. Lynn, D. D. Miller, L. A. Sloan, G. Sandford, *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 447–454; h) R. Ranjbar-Karimi, M. Mashak-Shoshtari, S. Hashemi-Uderji, R. Kia, *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 285–290.
- [8] Übersichtsartikel: a) J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, C. E. Osterberg, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 373–431; b) J. Burdeniuc, B.

- Jedlicka, R. H. Crabtree, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 145–154; c) T. G. Richmond in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: S. Murai), Springer, New York, **1999**, S. 243–269; d) T. Braun, R. N. Perutz, *Chem. Commun.* **2002**, 2749–2757; e) W. D. Jones, *Dalton Trans.* **2003**, 3991–3995; f) H. Torrens, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1957–1985; g) R. N. Perutz, T. Braun, *Comprehensive Organometallic Chemistry III* (Hrsg.: R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, S. 725–758; h) V. D. Shteingarts, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 797–805; i) H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119–2183; j) T. Braun, F. Wehmeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 613–625; k) J.-F. Paquin, *Synlett* **2011**, 289–293; l) E. Clot, O. Eisenstein, N. Jasim, S. A. Macgregor, J. E. McGrady, R. N. Perutz, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 333–348; m) S. A. Johnson, J. A. Hatnean, M. E. Doster, *Prog. Inorg. Chem.*, Vol. 57 (Hrsg.: K. D. Karlin), Wiley, Hoboken, **2012**, S. 255–352; n) A. Nova, R. Mas-Ballesté, A. Lledós, *Organometallics* **2012**, *31*, 1245–1256; o) M. Klahn, U. Rosenthal, *Organometallics* **2012**, *31*, 1235–1244; p) M. F. Kühnel, D. Lentz, T. Braun, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3412–3433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3328–3348.
- [9] Ausgewählte Originalarbeiten: a) M. Aizenberg, D. Milstein, *Science* **1994**, *265*, 359–361; b) J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, *Chem. Commun.* **1996**, 1115–1116; c) B.-H. Kim, H.-G. Woo, W.-G. Kim, S.-S. Youn, T.-S. Hwang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 211–214; d) J. Vela, J. M. Smith, Y. Yu, N. A. Ketterer, C. J. Flaschenriem, R. J. Lachicotte, P. L. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7857–7870; e) U. J. Fiedler, M. Klahn, P. Arndt, W. Baumann, A. Spannenberg, V. V. Burlakov, U. Rosenthal, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *261*, 184–189; f) K. Fuchibe, Y. Ohshima, K. Mitomi, T. Akiyama, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1158–1167; g) T. Braun, D. Noveski, M. Ahijado, F. Wehmeier, *Dalton Trans.* **2007**, 3820–3825; h) C. Douvris, O. V. Ozerov, *Science* **2008**, *321*, 1188–1190; i) S. P. Reade, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1847–1861; j) D. Breyer, T. Braun, A. Penner, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7513–7520; k) S. A. Prihodko, N. Y. Adonin, V. N. Parmon, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2265–2268; l) J. A. Panetier, S. A. Macgregor, M. K. Whittlesey, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2835–2838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2783–2786; m) J. Wu, S. Cao, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1582–1586; n) C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Organometallics* **2012**, *31*, 27–30; o) W. Zhao, J. Wu, S. Cao, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 574–578; p) Y. Sawama, Y. Yabe, M. Shigetsura, T. Yamada, S. Nagata, Y. Fujiwara, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 777–782; q) P. Fischer, K. Götz, A. Eichhorn, U. Radius, *Organometallics* **2012**, *31*, 1374–1383; r) G. A. Selivanova, A. V. Reshetov, I. V. Beregovaya, N. V. Vasileva, I. Y. Bagryanskaya, V. D. Shteingarts, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 64–72; s) S. Yow, S. J. Gates, A. J. P. White, M. R. Crimmin, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12727–12731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12559–12563; t) H. Lv, Y.-B. Cai, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3285–3289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3203–3207.
- [10] a) R. Ranjbar-Karimi, M. Mousavi, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 587–591; b) P. Jungk, Masterarbeit, Freie Universität Berlin, **2011**; c) R. Ranjbar-Karimi, M. Mashak-Shoshtari, A. Darehkordi, *Ultrasonics* **2011**, *18*, 258–263.
- [11] a) M. F. Kühnel, D. Lentz, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2995–2998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2933–2936; b) M. F. Kühnel, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2011**; c) M. F. Kühnel, P. Holstein, M. Kliche, J. Krüger, S. Matthies, D. Nitsch, J. Schutt, M. Sparenberg, D. Lentz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10701–10714.
- [12] Versuche zur Reduktion von fluorierten Aminopyridinderivaten mit stöchiometrischen Mengen LiAlH₄ verliefen völlig unselektiv (Lit. [10b]); siehe auch: R. D. Chambers, C. W. Hall, J. Hutchinson, R. W. Millar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1705–1713.
- [13] Y.-R. Luo, *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC, Boca Raton, **2007**.
- [14] Chirale DMAP-Analoga: E. Larionov, M. Mahesh, A. C. Spivey, Y. Wei, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9390–9399 zit. Lit.
- [15] Ausgewählte Übersichtsarbeiten: a) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds*, Springer, Berlin, **2000**; b) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589; d) V. A. Soloshonok in *ACS Symp. Ser.*, Vol. 911, American Chemical Society, Washington, DC, **2005**; e) K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2006**; f) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; g) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2007**; h) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; i) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; j) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081.
- [16] Ausgewählte neue Arbeiten: a) T. Schaub, M. Backers, U. Radius, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15964–15965; b) A. D. Sun, J. A. Love, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2750–2753; c) M. Tobisu, T. Xu, T. Shimasaki, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505–19511; d) D. Yu, Q. Shen, L. Lu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1798–1804; e) Y. Nakamura, N. Yoshikai, L. Ilies, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3316–3319; f) M. D. Breyer, T. Braun, P. Kläring, *Organometallics* **2012**, *31*, 1417–1424.