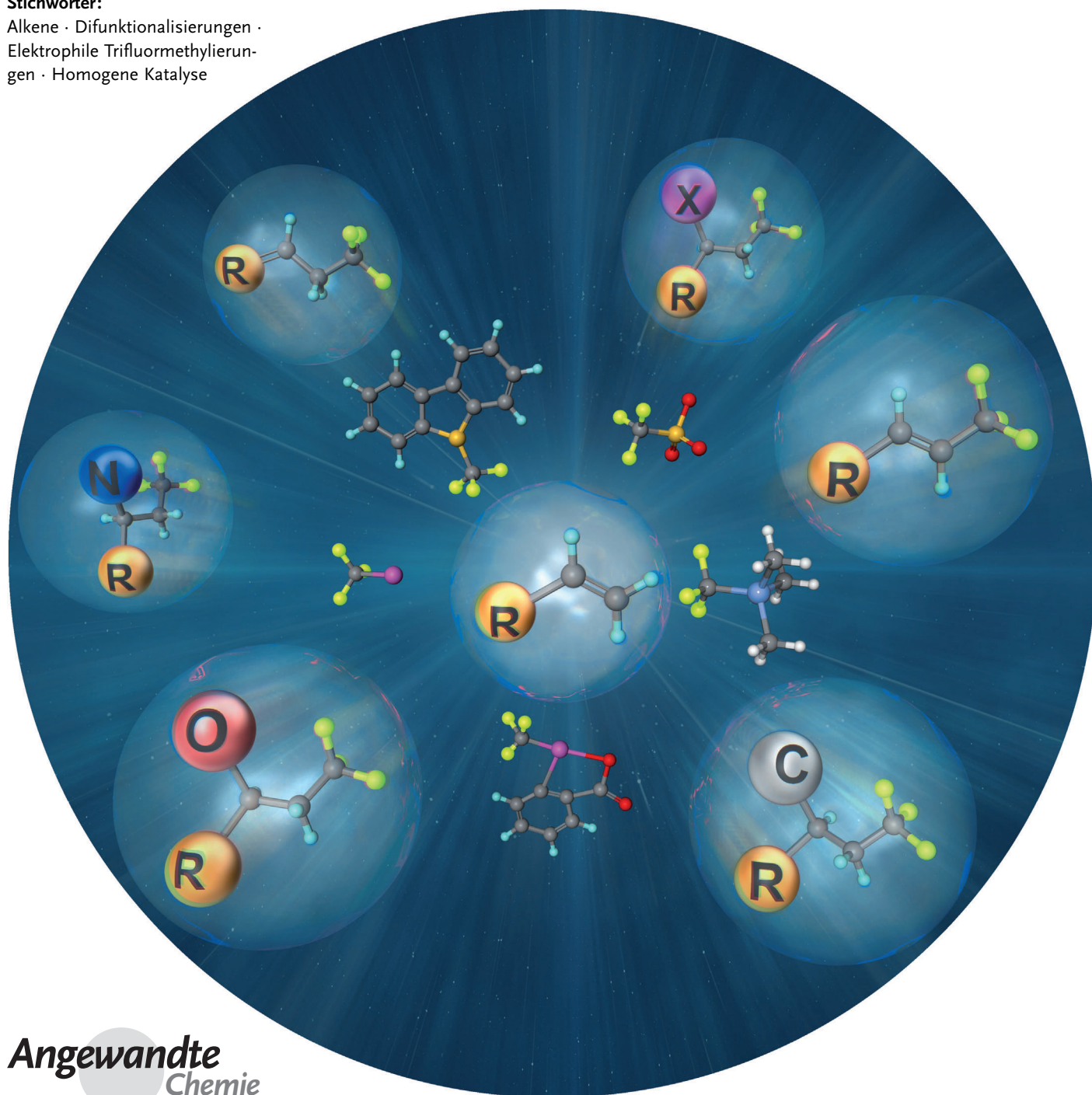


Trifluormethylierung von Alkenen unter gleichzeitiger Einführung weiterer funktioneller Gruppen

*Hiromichi Egami und Mikiko Sodeoka**

Stichwörter:

Alkene · Difunktionalisierungen · Elektrophile Trifluormethylierungen · Homogene Katalyse



Die Trifluormethylgruppe ist Bestandteil vieler synthetischer bioaktiver Verbindungen, und die Difunktionalisierung von C=C-Bindung wurde als wirksame Strategie zum Aufbau von Verbindungen mit verschiedenen Funktionalitäten intensiv erforscht. Folgerichtig ist die difunktionalisierende Trifluormethylierung von Alkenen auf wachsendes Interesse gestoßen, da die Produkte potenzielle Bausteine für bioaktive Moleküle darstellen. Dieser Aufsatz stellt neueste Fortschritte bei der Trifluormethylierung von Alkenen unter gleichzeitiger Einführung weiterer funktioneller Gruppen vor.

1. Einführung

Gegenwärtig enthalten etwa 20 % aller pharmazeutischen Wirkstoffe und etwa 30 % aller Agrochemikalien ein oder mehrere Fluoratome,^[1] wobei die Trifluormethylgruppe besonders weitverbreitet ist. Das Fluoratom ist nach dem Wasserstoffatom das zweitkleinste Atom, und die C-F-Bindung ist nur 1.28-mal länger als die C-H-Bindung.^[2] Trotzdem ist deren Bindungsenergie viel höher als die der C-H-Bindung (C-F-Bindung: 105.4 kcal mol⁻¹, C-H-Bindung: 98.8 kcal mol⁻¹).^[3] Eine andere Eigenschaft des Fluoratoms ist seine hohe Elektronegativität. Hinsichtlich der elektronischen Eigenschaften ähnelt Fluor eher Sauerstoff als Wasserstoff (Pauling-Skala: F: 4.0, O: 3.5, H: 2.1),^[3] weswegen Fluor als funktionelles Quasi-Isoster von Sauerstoff genutzt wird.^[1]

Anstelle einer Methylgruppe wurde in verschiedene organische Gerüste die Trifluormethylgruppe eingeführt – bei Versuchen zur Verbesserung der Eigenschaften bioaktiver Moleküle, wie metabolischer Stabilität, Lipophilie und Selektivität. Bezüglich der Größe liegt die Trifluormethylgruppe tatsächlich näher bei einer Isopropylgruppe als bei einer Methylgruppe.^[4] Die Trifluormethylgruppe wirkt erwartungsgemäß als elektronenziehende Gruppe und hat einen wesentlichen Einfluss auf die pK_s-Werte und die Basizität benachbarter funktioneller Gruppen, wie Alkohol, Carbonsäure und Amin.^[5]

Viele Reaktionen wurden für den Aufbau von C-CF₃-Bindungen entwickelt. Die Produktmoleküle können grob in drei Typen eingeteilt werden: Alkinylverbindungen mit einer C_{sp}-CF₃-Bindung, aromatische Verbindungen oder Vinylverbindungen mit einer C_{sp2}-CF₃-Bindung und aliphatische Verbindungen mit einer C_{sp3}-CF₃-Bindung. Der Einführung einer Trifluormethylgruppe in Aryl- und Vinyleinheiten wurde in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit geschenkt. Von besonderem Interesse waren die übergangsmetallkatalysierte oder -vermittelte Trifluormethylierung über Kreuzkupplung – ausgelöst durch Spaltung nicht nur einer C-B-Bindung oder C-X-Bindung (X = I, Br, Cl), sondern auch einer C-H-Bindung – und radikalische Additionen mit einem in situ erzeugten Trifluormethylradikal. Über diese Reaktionstypen wurde an anderer Stelle ein Überblick gegeben.^[6]

Aliphatische Verbindungen mit einer Trifluormethylgruppe werden gewöhnlich unter Verwendung von Carbonylgruppen synthetisiert. Die Trifluormethylgruppe wird eingeführt durch einen nucleophilen Angriff eines Trifluor-

methylanion-Äquivalents an einer Carbonylgruppe oder durch Reaktion eines Enolats und Enamins mit einem elektrophilen Trifluormethylierungsreagens. Sowohl nicht-asymmetrische als auch asymmetrische Versionen dieser Reaktionen wurden in anderen Veröffentlichungen behandelt.^[7] Dagegen wird die zweifache Funktionalisierung von Alkenen gegenwärtig als eine der aussichtsreichsten Methoden zum Aufbau mehrfunktioneller aliphatischer Verbindungen angesehen. Deshalb konzentriert sich dieser Aufsatz auf neueste Fortschritte bei der Trifluormethylierung von Alkenen unter gleichzeitiger Einführung weiterer funktioneller Gruppen.

2. Trifluormethylierung unter Bildung einer C=C-Bindung

2.1. Aufbau allylischer Trifluormethylverbindungen

Das 1,1,1-Trifluor-3-buten-Gerüst wurde durch klassische Synthese über Kreuzkupplungen oder nucleophile Substitutionen aufgebaut.^[8,9] Beispielsweise wurde über Kreuzkupplungen von Vinylzinnverbindungen mit Trifluorethyljodid unter palladiumkatalysierten Bedingungen und über Reak-

Aus dem Inhalt

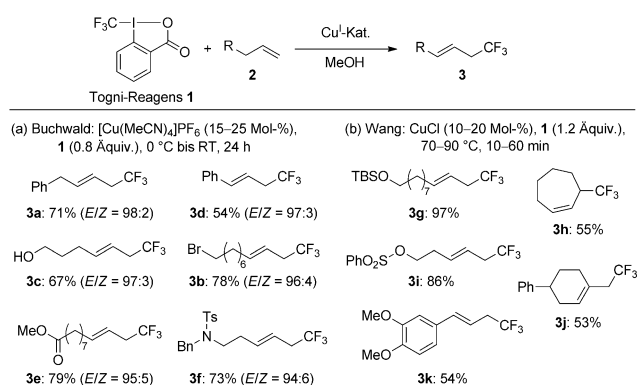
1. Einführung	8435
2. Trifluormethylierung unter Bildung einer C=C-Bindung	8435
3. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-O-Bindung	8439
4. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-N-Bindung	8442
5. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-C-Bindung	8443
6. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-X-Bindung	8446
7. Zusammenfassung	8447

[*] Dr. H. Egami, Prof. Dr. M. Sodeoka
Synthetic Organic Chemistry Laboratory, RIKEN
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198 (Japan)
E-Mail: sodeoka@riken.jp

Dr. H. Egami, Prof. Dr. M. Sodeoka
Sodeoka Live Cell Chemistry Project, ERATO, JST
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198 (Japan)
Prof. Dr. M. Sodeoka
RIKEN Center for Sustainable Resource Science
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198 (Japan)

tionen von Allylbromiden mit in situ erzeugten nucleophilen Cu-CF₃-Spezies berichtet.

2011 erzielten mehrere Gruppen unabhängig voneinander einen Durchbruch auf diesem Gebiet^[10–12] und veröffentlichten umweltverträgliche Verfahren zur Bildung einer allylischen CF₃-Bindung aus nicht vorfunktionalisierten Alkenen. Buchwald und Parsons realisierten diese Trifluormethylierung mit hoher Regio- und Stereoselektivität unter Verwendung einer kationischen Kupfer(I)-Spezies – [Cu(MeCN)₄]PF₆ – und des Togni-Reagens^[13] (**1**) in MeOH bei Raumtemperatur (Schema 1a).^[10] Ihre Bedingungen konnten

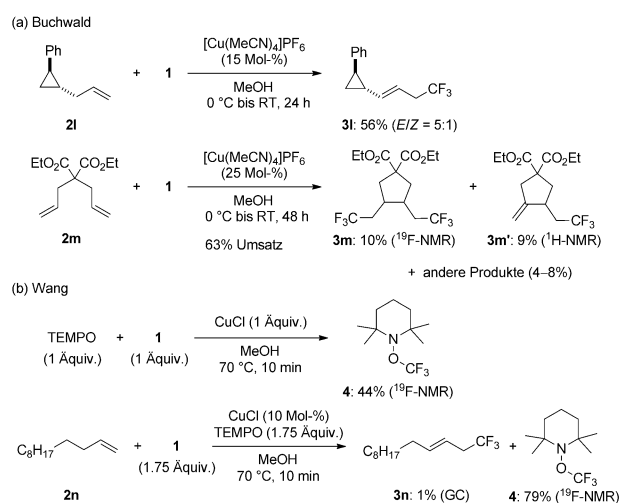


Schema 1. Trifluormethylierung einfacher Alkene unter Verwendung des Systems Cu^I/Togni-Reagens.

problemlos für Synthesen im Gramm-Maßstab angewendet werden. Wang und Mitarbeiter berichteten über die gleiche Reaktion in MeOH unter Verwendung von CuCl als Katalysator (Schema 1b).^[11] Zwar war unter ihren Bedingungen eine höhere Temperatur erforderlich, doch die Reaktionen waren nach sehr kurzer Zeit beendet, und es wurden in der Regel gute bis hohe Ausbeuten erzielt. Bemerkenswerterweise kann diese Reaktion auf cyclische 1,2- und 1,1-disubstituierte Alkene (**3h**, **3j**) angewendet werden, und verschiedene funktionelle Gruppen werden toleriert.

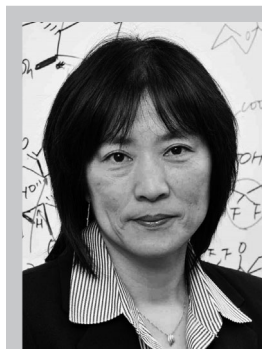
Der Reaktionsmechanismus dieser Trifluormethylierung ist auch nach verschiedenen Untersuchungen noch nicht klar. Buchwald zog drei Typen von Reaktionsmechanismen in Betracht: 1) allylische Oxidation und radikalische Trifluormethylierung, 2) radikalische Addition an die C=C-Bindung unter Atomtransfer und 3) elektrophile Trifluormethylierung über eine kationische Zwischenstufe.^[10] Um festzustellen, ob

die Bildung von Allylradiakalen möglich ist, wurde die Reaktion des Radikaluhr-Substrats **2l** untersucht (Schema 2a). Das Hauptprodukt war das normale Produkt der Trifluor-



Schema 2. Mechanistische Untersuchungen von Buchwald und Wang.

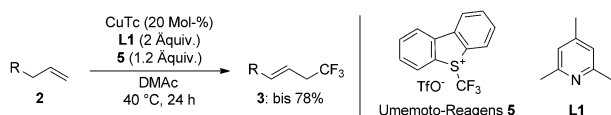
methylierung und nicht das Produkt der Cyclopropan-Ringöffnung, was darauf hindeutet, dass der allylische radikalische Reaktionsweg unwahrscheinlich ist. Es wurde außerdem das Dien **2m** mit einem quartären Kohlenstoffzentrum untersucht, und als Strukturen der zwei cyclisierten Produkte wurden die zweifach trifluormethylierte Verbindung **3m** und die *exo*-Methylen-Verbindung **3m'** ermittelt. In diesen Reaktionen wurden auch andere nichtidentifizierte Produkte gebildet. Gestützt auf diese Ergebnisse schloss Buchwald, dass der Mechanismus der Reaktion komplex ist und mehrere Wege umfasst.^[10] Wang et al. führten hingegen an, dass ein durch die Reaktion des Togni-Reagens mit CuCl erzeugtes Trifluormethylradikal wahrscheinlich die entscheidende Spezies dieser Reaktion ist, basierend auf der Hemmung der Reaktion durch TEMPO.^[11] Obwohl trifluormethyliertes TEMPO nachgewiesen wurde, konnte TEMPO unter Standardbedingungen sogar ohne ein Alken in das trifluormethylierte Produkt umgewandelt werden. Außerdem wurde kein Alkenradikal-Abfangprodukt festgestellt. Deshalb konnten einfache Versuche mit einem Radikalfänger unter Verwendung von **1** den Mechanismus der Trifluormethylierung nicht aufklären.



Mikiko Sodeoka erhielt ihren B.S. und M.S. an der Chiba University und promovierte dort. Nach Tätigkeiten am Sagami Chemical Research Center, an der Hokkaido University, der Harvard University und der University of Tokyo wurde sie 1996 Group Leader am Sagami Chemical Research Center. Danach war sie als Associate Professor an der University of Tokyo und seit 2000 als Full Professor an der Tohoku University tätig. Seit 2004 ist sie Chief Scientist am RIKEN.



Hiromichi Egami erhielt seinen B.S. und M.S. an der Kyushu University und promovierte dort unter der Leitung von Professor Tsutomu Katsuki. 2009 wechselte er als Research Scientist zum Sodeoka Live Cell Chemistry Project (ERATO) und wurde 2012 zum Group Leader befördert. Derzeit ist er als Assistant Professor in der Gruppe von Professor Yoshitaka Hamashima an der University of Shizuoka tätig.



Schema 3. Trifluormethylierung von Alkenen unter Verwendung des Umemoto-Reagens.

Liu und Mitarbeiter erschlossen die gleiche Reaktion unter Verwendung von CuTc (Tc = Thiophencarboxylat), Collidin und Umemoto-Reagens^[14] (**5**) in Dimethylacetamid (DMAc) (Schema 3).^[12] Ihre Reaktion hatte fast den gleichen Anwendungsbereich wie die Reaktionen der Gruppen von Buchwald und Wang. Die Stereoselektivität (*E/Z*) der gebildeten C=C-Bindung war vom verwendeten Substrat abhängig, im Allgemeinen wurden jedoch gute bis hohe Ausbeuten und Selektivitäten erzielt. Interessanterweise wurde ein Regioisomerengemisch erhalten, wenn [D₄]MeOH als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Das deutete offensichtlich darauf hin, dass ein anderer Reaktionsmechanismus als bei den Reaktionen von Buchwald oder Wang vorliegt. Gestützt auf theoretische Rechnungen schlug Liu den in Abbildung 1 dargestellten Reaktionsmechanismus vor: 1) Bildung der Cu^{III}-CF₃-Spezies, 2) koordinative Bindung des Alkens, 3) Insertion des Alkens in die Cu-CF₃-Bindung (Heck-artiger

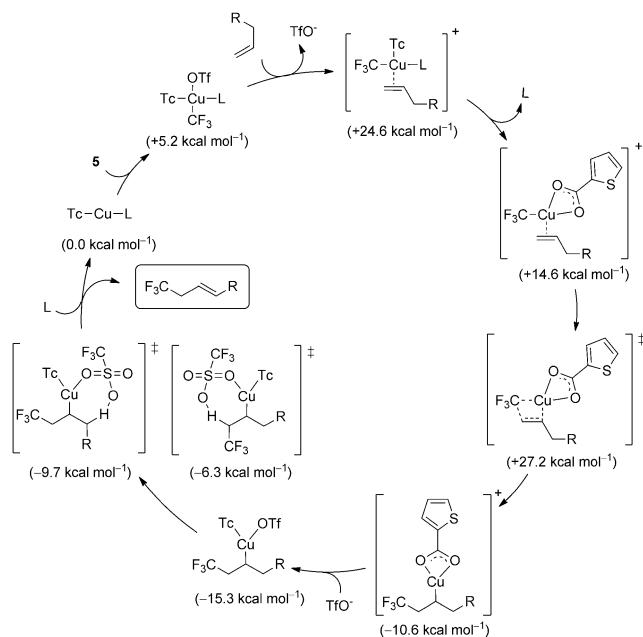
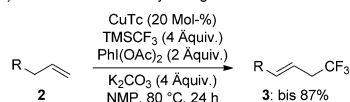


Abbildung 1. Von Liu vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

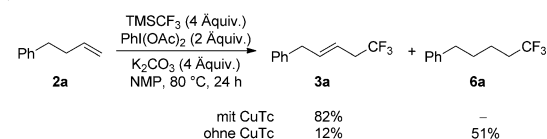
Übergangszustand mit viergliedrigem Ring) und 4) deprotonierende reduktive Eliminierung.

2012 berichteten Qing und Mitarbeiter über die kupferkatalysierte oxidative Trifluormethylierung von Alkenen mit allylischen Protonen unter Verwendung der Kombination TMSCF₃/PhI(OAc)₂/K₂CO₃ (Schema 4a).^[15] Diese Bedingungen lieferten trifluormethylierte allylische Produkte in guten Ausbeuten. Das Substratspektrum war breit, Epoxid-

(a) Oxidative Trifluormethylierung von Alkenen



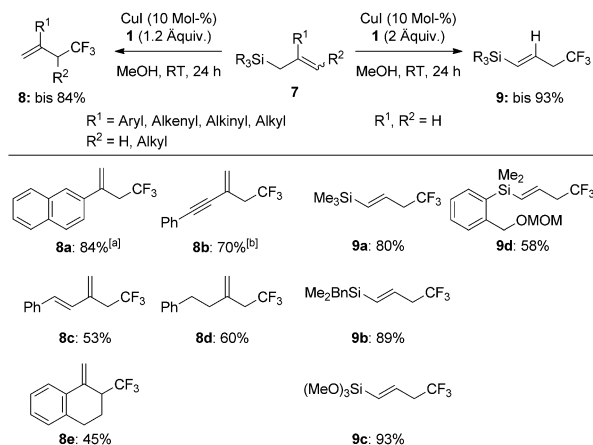
(b) Reaktion mit oder ohne CuTc



Schema 4. Trifluormethylierung von Alkenen unter oxidativen Bedingungen.

und Alkylbromideinheiten wurden jedoch aufgrund von Nebenreaktionen nicht toleriert. Interessanterweise führte die Reaktion ohne Kupferkatalysator zum trifluormethylierten allylischen Produkt **3a** (12%) und aliphatischen Produkt **6a** (51%) (Schema 4b).^[10–12] Das weist darauf hin, dass der Kupferkatalysator entscheidend für die Selektivität dieser Trifluormethylierung, nicht aber für die Reaktivität ist und dass sich der Reaktionsmechanismus wahrscheinlich von dem der oben erwähnten Reaktionen unterscheidet. Außerdem wurde beobachtet, dass im ¹⁹F-NMR-Spektrum das Signal von PhI(CF₃)(OAc), das ein Äquivalent des Togni-Reagens ist, fehlt.^[16]

Sodeoka und Mitarbeiter konzentrierten sich auf die Trifluormethylierung nucleophilerer Allylsilane als Substrate (Schema 5).^[17,18] Bei davon unabhängigen Untersuchungen der Trifluormethylierung einfacher C=C-Bindungen, die auf



Schema 5. Trifluormethylierung von Allylsilanen. [a] 72 h Reaktionsdauer. [b] Mit CuI (50 Mol-%).

der erfolgreichen Trifluormethylierung von Indolen basierten,^[19] waren sie auf einen begrenzten Substratanwendungsbereich gestoßen, wie bei den Trifluormethylierungen der Gruppen von Buchwald, Wang und Liu. Unter Anwendung der neu gefundenen Bedingungen konnten sowohl geminal disubstituierte Allylsilane als auch trisubstituierte Allylsilane sogar bei Raumtemperatur mit guten Ausbeuten in die entsprechenden desilylierten Produkte **8** umgewandelt werden.

Interessanterweise lieferten monosubstituierte Allylsilane ($R^1 = H$; $R^2 = H$) ohne Substituent in β -Stellung die trifluormethylierten Vinylsilanderivate **9**. Gestützt auf diese Ergebnisse postulierte Sodeoka, dass die Stabilität des Carbokations in β -Stellung zum Siliciumatom ein entscheidender Faktor bei der Produktbildung ist. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus ist in Abbildung 2 veranschaulicht. Die

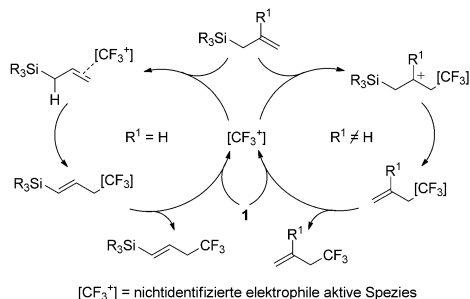


Abbildung 2. Von Sodeoka vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

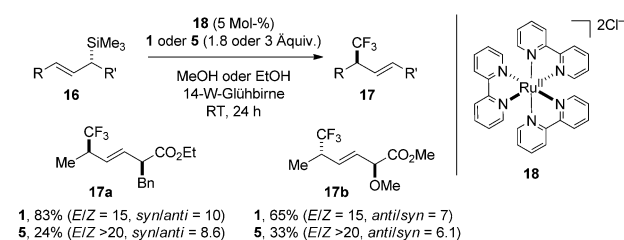
Reaktion eines 2-substituierten Allylsilans verläuft über die Bildung der kationischen Zwischenstufe, wobei das Silylkation gebildet und durch 2-Iodbenzoat oder Methanol abgefangen wird, unter gleichzeitiger Bildung der C=C-Bindung. Wenn im Substrat kein Substituent in β -Stellung zum Siliciumatom vorhanden ist, erfolgt eine Deprotonierung in Allylstellung, die gegenüber der Bildung eines Carbokations bevorzugt ist, nach koordinativer Bindung der Alkeneinheit an die nichtidentifizierte elektrophile aktive Spezies. Anschließend wird das Produkt durch reduktive Eliminierung unter Bildung der C-CF₃-Bindung freigesetzt.

Gouverneur et al. berichteten unabhängig davon über die gleiche Reaktion, konzentrierten sich jedoch vor allem auf stärker substituierte Allylsilane.^[20] Ein bemerkenswertes Ergebnis war, dass die Verwendung von Hünig-Basis die unerwünschte Protodesilylierung unterdrückte und die Produktausbeuten erhöhte, insbesondere bei den Reaktionen trisubstituierter Allylsilane. Gouverneur untersuchte auch den Reaktionsmechanismus mithilfe des Radikalur-Substrats **7h** (Schema 6a). Eine sorgfältige Analyse zeigte die Bildung von 10 % des üblichen trifluormethylierten Produkts **8h**, 8 % des

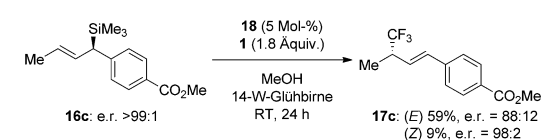
zweifach trifluormethylierten Produkts **10**, 9 % des 1-Trifluormethyl-5-methoxy-Produkts **11** und Spuren von **12** und **13**. Außerdem wurde der Verbleib der Silylgruppe in der Reaktion des cyclischen Allylsilans **14** verfolgt, wobei das durch Methanol abgefangene Produkt **15** in 46 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 6b). Wie Gouverneur anmerkte, deuten die Produkte **8h** und **11** sowie **15** darauf hin, dass wahrscheinlich ein siliciumstabilisiertes β -Kation eine entscheidende Zwischenstufe ist. Diese Ergebnisse stimmen mit Sodeokas Reaktionsmechanismus überein. Die Bildung von **10** setzt aber einen radikalischen Weg voraus. Deshalb konnte der Mechanismus mit Addition eines Trifluomethylradikals, das durch Einelektronentransfer von Cu^I zum Togni-Reagens erzeugt wird, und anschließender Übertragung zum Allylsilan und Oxidation des gebildeten Kohlenstoffradikals nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Ausdehnung des Substratanwendungsbereiches wurde 2013 durch den Einsatz eines Photoredoxkatalysators erreicht.^[21] Die Gruppe von Gouverneur befasste sich mit der Bildung eines stereogenen Zentrums mit einer Trifluormethylgruppe, doch das Reaktionssystem unter Verwendung eines Kupferkatalysators war bei internen Allylsilanen nicht wirksam. Deshalb wurde der Photoredoxkatalysator **18** als Reagens für den Einelektronentransfer eingesetzt, um ein Trifluomethylradikal aus einem elektrophilen Trifluormethylierungsreagens zu erzeugen (Schema 7). Diese

(a) Trifluormethylierung eines verzweigten Allylsilans

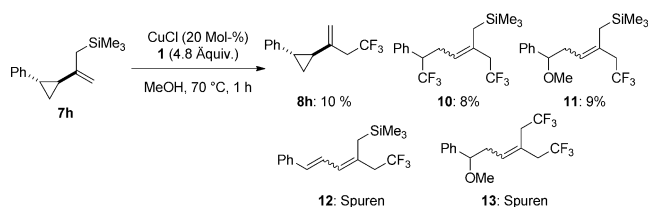


(b) Trifluormethylierung eines enantiomerenangereicherten Allylsilans

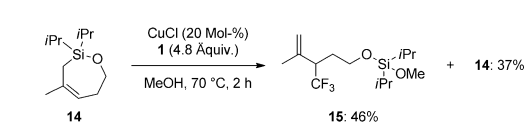


Schema 7. Trifluormethylierung interner Alkene.

(a) Trifluormethylierung eines Radikalur-Substrats



(b) Trifluormethylierung eines cyclischen Allylsilans



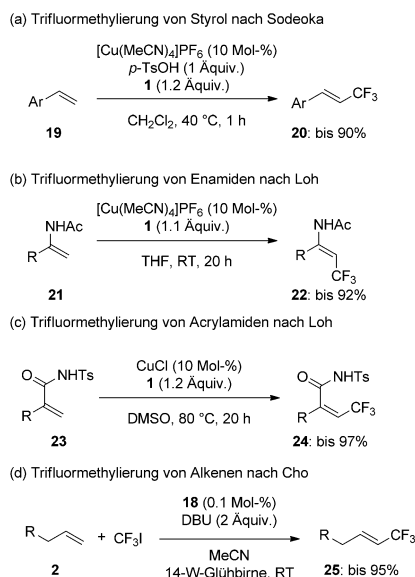
Schema 6. Mechanistische Untersuchungen von Gouverneur.

Reaktion verlief mit hoher Stereospezifität. Gestützt auf die Korrelation der Stereochemie zwischen Allylsilanen und den entsprechenden Produkten ist es wahrscheinlich, dass die Reaktionsart eine *anti*-S_E2'-Addition ist. Gouverneur erwähnte, dass die sterische Beschaffenheit von Allylsilanen die Regioselektivität der radikalischen Trifluomethyladdition erheblich beeinflusst.

2.2. Aufbau von trifluormethylierten Alkenen

Trifluormethylalkenyl-Spezies sind entscheidende Strukturkomponenten sowohl in der pharmazeutischen Chemie als

auch in der Materialchemie.^[14] Verfahren zur Synthese dieser Einheit wurden intensiv erforscht,^[8a, 22] doch die direkte Trifluormethylierung von nicht vorfunktionalisierten Alkenen ist noch selten. Die katalytische Reaktion zur Einführung einer Trifluormethylgruppe wurde kürzlich durch Verwendung vorfunktionalisierter Substrate realisiert.^[23] Hingegen wurde 2012 eine direkte Trifluormethylierung von einfachen C=C-Bindungen erreicht. Sodeoka und Mitarbeiter veröffentlichten die Synthese von β -Trifluormethylstyrolen aus Styrolderivaten (Schema 8a).^[24] Bei der Untersuchung der



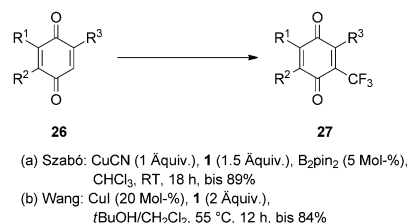
Schema 8. Direkte olefinische Trifluormethylierungsreaktionen.

Oxytrifluormethylierung (Schema 11) beobachteten Sodeoka et al., dass bei Verwendung einer Brønsted-Säure, wie *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH), in der Reaktion mit dem System Cu^I/Togni-Reagens das entsprechende Produkt in hoher Ausbeute und mit hoher Selektivität erhalten wurde. Sie folgerten, dass diese Reaktion über Oxytrifluormethylierung und E1-Reaktion von 2-Iodbenzoat abläuft. Zur gleichen Zeit stellten Loh und Feng fest, dass die Reaktion eines Enamids mit dem System Cu^I/Togni-Reagens in THF olefinische Trifluormethylierungsprodukte liefern kann (Schema 8b).^[25] Sie postulierten, dass die Produkte durch Trifluormethylierung des Enamids unter Bildung des α -trifluormethylierten Imins und nachfolgende Tautomerisierung des Imins zum Enamid gebildet werden. 2013 berichteten dieselben Autoren über die Trifluormethylierung von Acrylamiden unter ähnlichen Bedingungen (Schema 8c). In diesem System wurde *Z*-Selektivität beobachtet. Das Lösungsmittel DMSO fungierte als Ligand zur Stabilisierung der Reaktionszwischenstufe, während die Selektivität durch koordinative Bindung der Amideinheit an das Kupferion bewirkt wurde.^[26]

Cho und Mitarbeiter nutzten die Photoredoxkatalyse mit einem Rutheniumkomplex bei Raumtemperatur zum Aufbau einer trifluormethylierten Alkenyleinheit aus einfachen Alkenen (Schema 8d).^[27] Dem Ergebnis von Stephenson äh-

nelnd (Schema 28a),^[28] wurde das Iodtrifluormethylierungsprodukt in 95 % Ausbeute erhalten, wenn als Base TMEDA oder Et₃N anstatt DBU eingesetzt wurde. Es wurde berichtet, dass die Behandlung des Iodtrifluormethylierungsprodukts mit DBU zur Trifluormethylalkenyl-Verbindung führt.^[28] Bei Verwendung von weniger als 2 Äquivalenten DBU verringerte sich die Produktausbeute. Es wurde angenommen, dass DBU als reduktiver Löscher für den Photokatalysator und als Base für die E2-Reaktion dient.

2013 beschrieben Szabó et al.^[29] und Wang et al.^[30] unabhängig voneinander die Trifluormethylierung von Chinonderivaten (Schema 9). Diese Gruppen stellten im Wesentlichen die gleiche Arbeitshypothese auf: Ein aus dem Togni-Reagens und dem Cu^I-Salz gebildetes Trifluomethylradikal kuppelt mit dem Chinonderivat. Die Reaktionsbedingungen unterscheiden sich jedoch etwas. Szabó und Mitarbeiter führten diese Trifluormethylierung mit einer stöchiometrischen Menge an CuCN und einer katalytischen Menge an B₂Pin₂ bei Raumtemperatur durch, während Wang et al. bei 55 °C eine katalytische Menge an CuI in *t*BuOH/CH₂Cl₂ verwendeten.

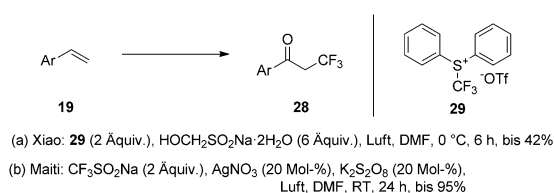


Schema 9. Trifluormethylierung von Chinonen.

3. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-O-Bindung

1987 veröffentlichten Fuchikami und Mitarbeiter eine bahnbrechende Oxytrifluormethylierungsreaktion.^[31] Unter Verwendung von CF₃I wurde eine palladiumkatalysierte Oxytrifluormethylierung von Allylalkoholen erreicht. Später wurden die elektrochemische Oxytrifluormethylierung mit Trifluoressigsäure (TFA) als Trifluormethylquelle^[32] und die Oxytrifluormethylierung über eine Iodtrifluormethylierung mit CF₃I/Radikalinitiator^[33] beschrieben.

2011 berichteten Xiao et al. über ein Verfahren zur Synthese von α -Trifluormethylketon-Derivaten aus Styrolen unter Nutzung eines Trifluomethylradikals, das durch Behandlung von *S*-(Trifluormethyl)diphenylsulfoniumtriflat (Yagupolskii-Reagens, **29**) mit HOCH₂SO₂Na·2H₂O als Reduktionsmittel, jedoch mit geringer Ausbeute, in Luft erzeugt wurde (Schema 10a).^[34] Xiao bestätigte, dass in der Reaktion CF₃H und CF₃CF₃ gebildet werden, was auf die Erzeugung eines Trifluomethylradikals hinweist. Die Quelle für Sauerstoff in den Produkten ist molekularer Sauerstoff, da die Verwendung von H₂¹⁸O keine ¹⁸O-markierten Produkte lieferte und in einer Stickstoffatmosphäre das erwünschte Produkt nicht gebildet wurde. Unter Anwendung dieser Umwandlung vollzogen Maiti et al. 2013 mit Langlois-Reagens (CF₃SO₂Na)^[35] die Synthese von α -Trifluormethylketonen

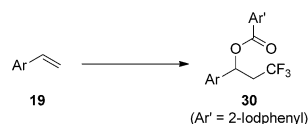


Schema 10. Aerobe Oxytrifluormethylierung von Styrolen.

aus Styrolderivaten (Schema 10a).^[36] Unter milden Reaktionsbedingungen wurden gute bis hohe Ausbeuten erzielt. Diese Reaktion war auch auf interne Styrole anwendbar. Um die Sauerstoffquelle zu bestätigen, wurde isotonenmarkierter molekularer Sauerstoff verwendet und durch MS-Analyse das entsprechende Produkt mit ¹⁸O nachgewiesen. Das Ergebnis zeigte eindeutig, dass die Sauerstoffquelle dieser Reaktion molekularer Sauerstoff in Luft ist.

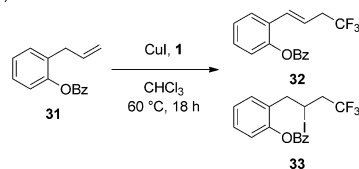
2012 veröffentlichten Szabó und Mitarbeiter eine bemerkenswerte kupferkatalysierte Trifluormethylierung von Alkenen und Alkinen unter gleichzeitiger Bildung einer C-O-Bindung (Schema 11a).^[37] Diese Reaktion lieferte β -Trifluormethylester-Derivate in guten Ausbeuten, erforderte

(a) Oxytrifluormethylierung von Styrolen in nichtalkoholischer Lösung

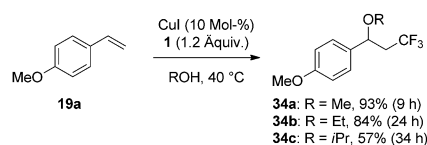


Szabó: CuI (10 Mol-%), **1** (1.5 Äquiv.), CHCl₃, 60 °C oder 120 °C/ μ W, bis 86%
 Sodeoka: [Cu(MeCN)₄]PF₆ (10 Mol-%), **1** (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23 °C, bis 95%

(b) Reaktion von **31** nach Szabó



(c) Oxytrifluormethylierung in alkoholischer Lösung nach Sodeoka



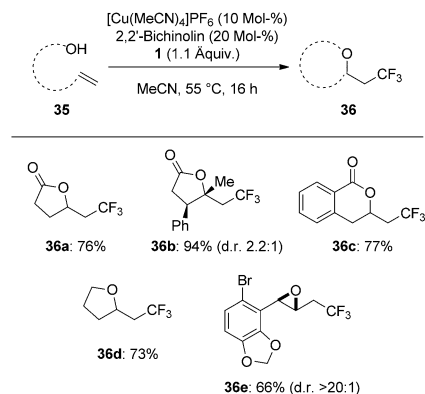
Schema 11. Oxytrifluormethylierungsreaktionen von Styrolen.

jedoch Mikrowellenbestrahlung oder eine lange Reaktionszeit. Sie erwähnten, dass die Reaktion eines elektronenreichen Substrats schneller ablief und die sterische Hinderung des Substrats die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflusste. Um den Reaktionsmechanismus zu erkunden, wurde der Zusatz eines Radikalfängers untersucht. Es wurde gefunden, dass TEMPO die Reaktion vollständig unterbindet. Außerdem wurden bei der Reaktion von **31** das Produkt der allylischen Trifluormethylierung, **32**, und das Iodtrifluormethylierungsprodukt **33** erhalten (Schema 11b). Gestützt auf diese Er-

gebnisse führte Szabó an, dass sowohl diese Reaktion als auch die Trifluormethylierung von Buchwald/Wang über die gleiche Zwischenstufe verlaufen kann und dass der Mechanismus mit einem Trifluormethylradikal verbunden sein kann. Andere Möglichkeiten, wie die Bildung eines Cu^{III}-CF₃-Komplexes als aktive Spezies, wurden jedoch nicht ausgeschlossen.

Zur gleichen Zeit beschrieben Sodeoka und Mitarbeiter eine ähnliche Oxytrifluormethylierung von Styrolderivaten (Schema 11a).^[24] In ihrem Bericht über die Trifluormethylierung von Allylsilanen (Schema 5) hatten sie erwähnt, dass bei der Reaktion von Allylsilanen, die einen elektronenreichen Arylring aufweisen, das Methoxytrifluormethylierungsprodukt erhalten wird.^[17] Folglich erwarteten sie, dass das Abfangen der kationischen Zwischenstufe mit unterschiedlichen Sauerstoffnucleophilen zu funktionalisierten trifluormethylierten Verbindungen führen würde. Interessanterweise lieferte die Reaktion in alkoholischem Lösungsmittel das trifluormethylierte Alkoholaddukt (Schema 11c), während die Reaktion in Dichlormethan das 2-Iodbenzoat-Addukt lieferte, wie Szabó beobachtete (Schema 11a). Sodeokas Reaktionsbedingungen erwiesen sich als milder und ermöglichten einen breiten Reaktionsbereich, und es wurden in der Regel hohe Produktausbeuten erzielt.

Buchwald und Zhu veröffentlichten eine elegante Arbeit zur intramolekularen Oxytrifluormethylierung einfacher Alkene (Schema 12).^[38a] Es ist bekannt, dass ein Alken mit allylischen Protonen unter elektrophilen Trifluormethylierungsbedingungen das trifluormethylierte allylische Produkt liefert (siehe Abschnitt 2.1).^[10,11,17] Diese unerwünschte

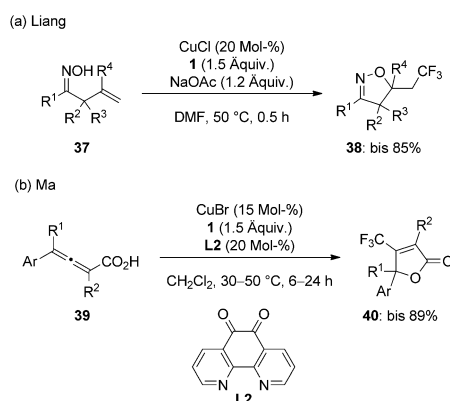


Schema 12. Intramolekulare Oxytrifluormethylierung von Alkenen.

Konkurrenzreaktion wurde durch Verwendung von 2,2'-Bichinolin als Ligand unterbunden. Bei dieser Oxytrifluormethylierung konnte Carbonsäure, Phenol oder Alkohol als Nucleophil eingesetzt werden. Drei- bis sechsgliedrige Ringe konnten unter den Standardbedingungen aufgebaut werden. Buchwald und Zhu postulierten, dass der Reaktionsmechanismus mit radikalischer Addition unter Atomtransfer verknüpft ist. Sie stellten jedoch keinen Reaktionsmechanismus auf, da bei der Reaktion in Gegenwart von TEMPO weder das vom Trifluormethylradikal abgeleitete TEMPO-Addukt

noch das Alkylradikal nachgewiesen wurde. Vor kurzem beschrieben dieselben Autoren eine asymmetrische Version dieser Trifluormethylierung.^[38b] Das ist das erste Beispiel einer erfolgreichen enantioselektiven Trifluormethylierung einfacher Alkene. Obwohl die Substrate auf Styrollderivate mit einer Carboxylgruppe als Nucleophil begrenzt waren, wurde eine gute Enantioselektivität erzielt. Interessanterweise wurden hinsichtlich des Verhältnisses der Stereoisomere und der Enantioselektivität unabhängig von der Stereochemie der Alkene ähnliche Ergebnisse erzielt.

2013 nutzte die Gruppe von Liang und Mitarbeitern die kupferkatalysierte intramolekulare Oxytrifluormethylierung zur Synthese von Isoxazolen mit einer Trifluorethylgruppe (Schema 13a).^[39] Es wurden verschiedene Isoxazoline erhalten und in der Regel gute Ausbeuten erzielt. Danach be-

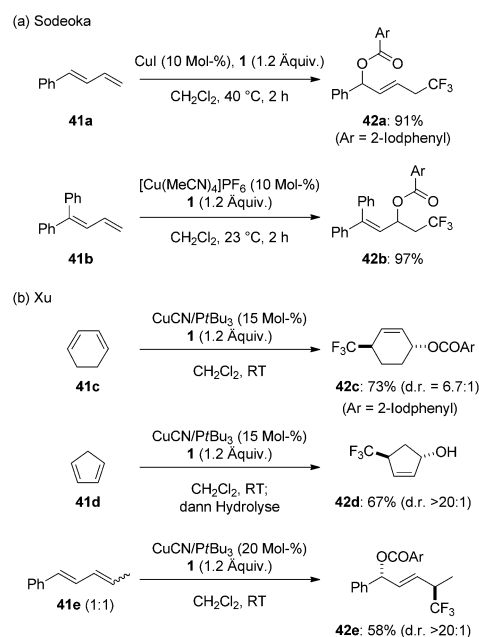


Schema 13. Intramolekulare Oxytrifluormethylierung.

richteten Ma und Yu über die intramolekulare Oxytrifluormethylierung von 2,3-Allensäuren unter Bildung von Butenoliden mit einer Trifluormethylgruppe (Schema 13b).^[40] Im Substrat war ein Arylring erforderlich, um die Reaktivität zu erhöhen. Es wurden gute bis hohe Ausbeuten an Butenoliden erhalten.

Die Gruppe von Cho beschrieb ebenfalls die Oxytrifluormethylierung – über Iodtrifluormethylierung unter Verwendung des Photoredoxkatalysators **18**.^[41] Sie konzentrierte sich auf eine intramolekulare Reaktion, wobei aus einem Allylalkohol ein trifluormethyliertes Epoxid gebildet wurde, und wählte die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei ihrer Trifluormethylierung unter Bildung einer C=C-Bindung (Schema 8d). Das weist darauf hin, dass unter diesen Reaktionsbedingungen die Bildung des Epoxidrings schneller als die Bildung der C=C-Bindung über Deprotonierung in α -Stellung zur Trifluormethylgruppe abläuft, wenn Allylalkohole als Substrat verwendet werden.

Xu und Mitarbeiter berichteten kürzlich über einen Ligandeneffekt bei der Oxytrifluormethylierung von Dienderivaten.^[42] Die Oxytrifluormethylierung von Dien mit dem System CuI/Togni-Reagens hatten Sodeoka et al. bereits ohne Zusatz eines Additivs realisiert.^[24] In diesem Fall führten 1-substituierte 1,3-Butadiene zu Produkten der 1,4-Addition, während 1,1-disubstituierte Diene Produkte der 1,2-Oxytrifluormethylierung lieferten (Schema 14a). Aufgrund

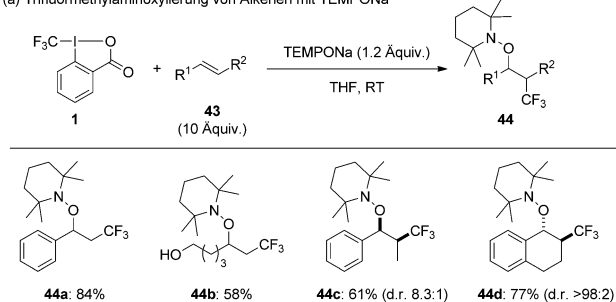


Schema 14. Oxytrifluormethylierung von Dienen.

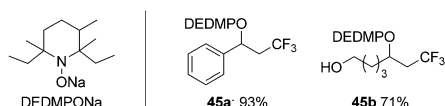
der geringen Produktselektivität war die Methode jedoch nicht für interne Diene geeignet. Um diese Beschränkung zu überwinden, führten Xu et al. ein Screening der Reaktionsbedingungen durch. Sie stellten fest, dass die Kombination von CuCN und PtBu_3 das gewünschte Produkt der 1,4-Oxytrifluormethylierung mit guter Selektivität liefert (Schema 14b). So wurde aus Cyclopentadien das 1,4-Addukt **42d** mit hoher Diastereoselektivität erhalten. Xu et al. postulierten, dass die aktive Spezies eine Cu^{III} -Zwischenstufe ist und die Reaktion über eine Allylradikal-Zwischenstufe abläuft.

Demgegenüber bedienten sich Studer und Li eines besonderen Verfahrens zur Trifluormethylierung von Alkenen über die Addition eines Trifluormethylradikals (Schema 15).^[43] Während bei den Methoden von Szabó, Sodeoka und Buchwald gewöhnlich das Togni-Reagens eingesetzt wurde, erzeugten sie das Trifluormethylradikal durch Behandlung mit TEMPONa, das als Reagens für den Elektronentransfer diente. Auf diese Weise konnte ihre Reaktion, die sie als Trifluormethylaminooxylierung bezeichneten, trifluormethylierte TEMPO-Addukte liefern. Die N-O-Bindung kann unter reduzierenden Bedingungen leicht gespalten werden. Studer und Li demonstrierten, dass die Reaktion der N-O-Bindungsspaltung mit Zink in Essigsäure die entsprechenden Alkoholderivate ergibt. Ihre Reaktion hatte einen breiten Anwendungsbereich. Diese besondere Verfahrensweise war nicht nur bei terminalen Alkenen, sondern auch bei internen Alkenen sowie bei konjugierten und nichtkonjugierten Substraten anwendbar. Es ist erwähnenswert, dass bei der Reaktion interner Alkene im Allgemeinen eine höhere Diastereoselektivität beobachtet wurde. Bei kupferkatalysierten Trifluormethylierungen hemmte TEMPO vollständig die Trifluormethylierung. Selbst wenn TEMPO als Zwischenstufe im Reaktionsgemisch vorläge, würde die oben erwähnte Reaktion ablaufen. Der entscheidende Punkt ist vermutlich die langsame Zugabe von TEM-

(a) Trifluormethylaminoxilylierung von Alkenen mit TEMPONa



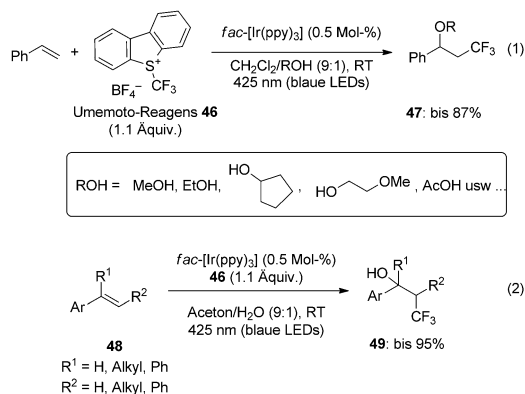
(b) mit DEDMPONa



Schema 15. Oxytrifluormethylierung mit TEMPONa.

PONa, da eine geringe Konzentration des Nitroxids eine geringe Konzentration des TEMPO-Radikals gewährleisten kann und die Bildung von TEMPO- CF_3 unter Kupplung des CF_3 -Radikals und des TEMPO-Radikals verhindern kann. Übereinstimmend mit dieser Überlegung beobachteten Studer und Li, dass die Verwendung von DEDMPONa, das sperriger als TEMPONa ist, die Produktausbeute und die Selektivität der Cycloaddition des Diensubstrats erhöht (Schema 15b). Vor kurzem berichteten Qing und Mitarbeiter außerdem über die kupferkatalysierte Trifluormethylamin-oxylierung von Alkenen mit drei Komponenten unter Verwendung des Systems Langlois-Reagens/*tert*-Butylhydroperoxid (TBHP)^[23b,44] und von Hydroxamsäure.^[45]

Akita und Koike et al., die sich in letzter Zeit auf die Photoredoxkatalyse konzentriert haben, vollzogen mit drei Komponenten eine Oxytrifluormethylierung von C=C-Bindungen unter Einsatz eines $\text{fac-}[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ -Katalysators (Schema 16; ppy = 2-Phenylpyridin).^[46] Die Auswahl des Trifluormethylierungsreagens war entscheidend. Das Umemoto-Reagens war selektiv für die erwünschte Reaktion, während die Bildung olefinischer Nebenprodukte beobachtet wurde, wenn das Togni-Reagens verwendet wurde. Hinsichtlich des Sauerstoffnucleophils weist diese Reaktion den



Schema 16. Oxytrifluormethylierung unter Photoredoxkatalyse.

breitesten Anwendungsbereich auf. Außer Essigsäure konnten auch Alkohole und Wasser in die Produkte eingeführt werden. Darüber hinaus war diese Radikalreaktion sogar auf ein internes Alken anwendbar, wie es auch unter Studers Bedingungen der Fall war. Interessanterweise lief die Reaktion statt unter blauen LEDs bei Einwirkung von Sonnenlicht glatt ab. Akita und Koike schlugen einen Reaktionsmechanismus mit den folgenden Schritten vor: 1) Anregung eines Ir-Photoredoxkatalysators, 2) Einelektronentransfer vom angeregten Ir-Komplex zum Umemoto-Reagens, 3) Bildung des CF_3 -Radikals, 4) Addition des CF_3 -Radikals an das Alken, 5) Einelektronenoxidation des gebildeten Kohlenstoffradikals und 6) Abfangen des Carbokations mit Alkoholen oder Wasser (Abbildung 3).

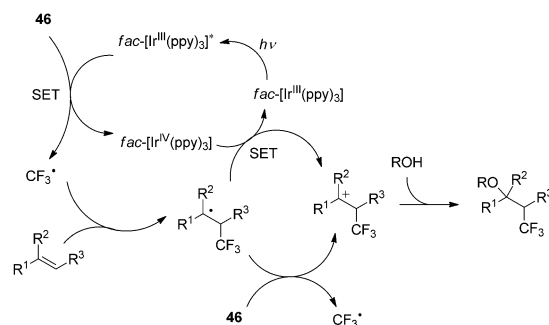
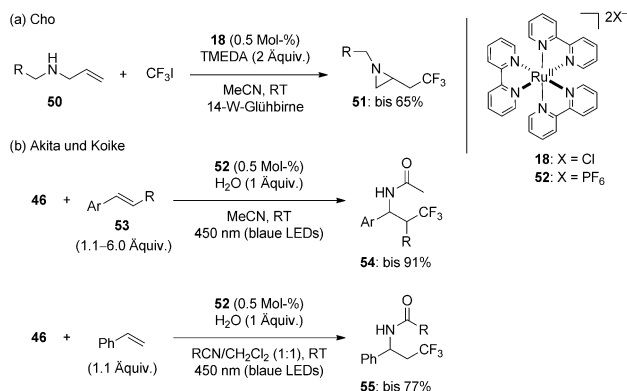


Abbildung 3. Von Akita und Koike vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

4. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-N-Bindung

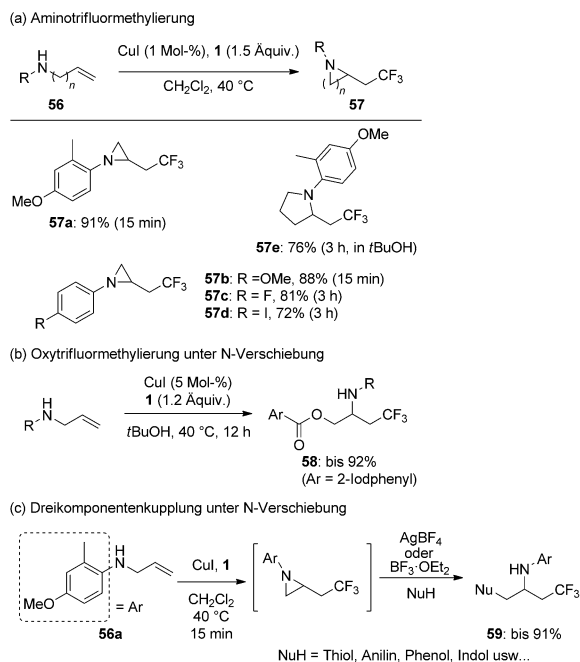
2013 realisierten drei Gruppen unabhängig voneinander die Aminotrifluormethylierung von C=C-Bindungen. Im Anschluss an ihre Trifluormethylierung unter Bildung einer C=C-Bindung^[27] und einer C-O-Bindung (siehe Schema 8d) beschrieb die Gruppe von Cho die Aminotrifluormethylierung von Allylbenzylaminen, wodurch trifluormethylierte Aziridine erhalten wurden (Schema 17a).^[41] Ihre Aminotrifluormethylierung verläuft wahrscheinlich über Iodtrifluormethylierung und Ringschluss über Iodidsubstitution durch die Aminenheit. Aufgrund von Überreaktion und Nebenreaktionen wurden jedoch nur mäßige Produktausbeuten erzielt.

Akita und Koike beschrieben die Amidotrifluormethylierung von Styrolderivaten mittels einer Ritter-Reaktion (Schema 17b).^[47] Gestützt auf ihre Oxytrifluormethylierung (Schema 16)^[46] stellten sie die Hypothese auf, dass eine kationische Zwischenstufe mit Nitrilen abgefangen werden kann, wonach die Addition von Wasser zu den entsprechenden Amidon führt. In diesem System wurde die Oxytrifluormethylierung als Nebenreaktion angesehen. Allerdings wurde das übliche Oxytrifluormethylierungsprodukt als Hauptprodukt erhalten, wenn ein Überschuss an Wasser verwendet wurde. Wurde jedoch nur ein Äquivalent Wasser eingesetzt, wurden die gewünschten Trifluormethylierungsprodukte gebildet.



Schema 17. Aminotrifluormethylierung mit Photoredoxkatalysator.

Sodeoka und Mitarbeiter entwickelten die Aminotrifluormethylierung von Alkenylaminen unter Bildung von Aziridinen und Pyrrolidinen mit einer Trifluormethylgruppe und die sequenzielle Ringöffnungsreaktion von Aziridinen in situ (N-migratorische Oxytrifluormethylierung und N-migratorische Dreikomponentenkupplung; Schema 18).^[48] Die Produkte – β -Trifluormethylamin-Derivate – waren nützliche Zwischenprodukte für die Synthese bioaktiver Verbindungen mit einer Trifluormethylgruppe.^[49] Obwohl für den Schritt der Ringöffnung von Aziridinen in der Dreikomponentenkupplung zusätzlich eine Lewis-Säure erforderlich war (außer bei der Zugabe von 2-Iodbenzoat), wurden gute bis hohe Ausbeuten der gewünschten Produkte erzielt (Schema 18c). Es ist bemerkenswert, dass in dieser Reaktion verschiedene Nucleophile eingesetzt werden konnten, wie Thiol, Anilin, Phenol und Indol.

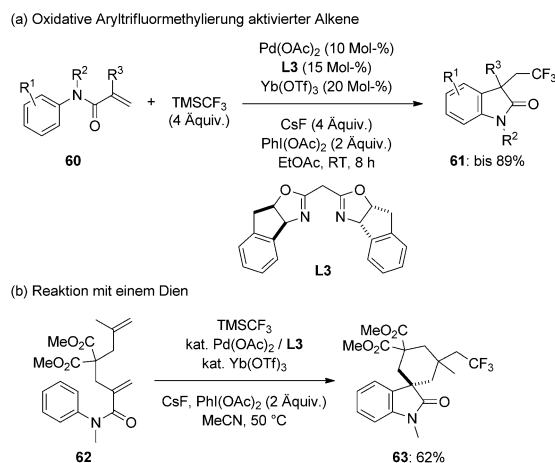


Schema 18. Aminotrifluormethylierung von Alkenylaminen.

5. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-C-Bindung

5.1. Aufbau von Carbocyclen und Heterocyclen

Anfang 2012 realisierten Liu und Mitarbeiter die durch Palladium/Ytterbium katalysierte Aryltrifluormethylierung von Acrylanilinderivaten mit $\text{TMSCF}_3/\text{CsF}/\text{PhI}(\text{OAc})_2$.^[50] Diese Reaktion lieferte Oxindole mit einer Trifluormethylgruppe in guten bis hohen Ausbeuten (Schema 19). Die Re-



Schema 19. Carbotrifluormethylierung unter oxidativen Bedingungen.

aktion hatte einen breiten Anwendungsbereich, und verschiedene funktionelle Gruppen wurden toleriert. Es ist erwähnenswert, dass unter diesen Bedingungen das Spirooxindolderivat **63** aus dem Dien **62** als einziges Diastereomer in 62% Ausbeute erhalten wurde. Der Mechanismus wurde durch Anwendung von deuterierten Substraten, ESI-MS-Analyse und ¹⁹F-NMR-Analyse umfassend untersucht. In der intermolekularen oder intramolekularen Reaktion wurde kein kinetischer Isotopeneffekt beobachtet. Zudem ergaben Konkurrenzreaktionen zwischen einem üblichen Substrat und einem Substrat mit einer elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Gruppe die Produkte im Verhältnis 1:1. Die Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen und der intermolekulare kinetische Isotopeneffekt weisen eindeutig darauf hin, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht die Spaltung der C-H-Bindung ist. Der intramolekulare kinetische Isotopeneffekt könnte darauf hindeuten, dass die Bildung der C_{Ar}-C_{sp³}-Bindung über eine elektrophile aromatische Substitution verläuft. Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Zwischenstufen **65** und **68** wurden durch ESI-MS-Analyse nachgewiesen, die Zwischenstufe **68** wurde außerdem in einer stöchiometrischen Reaktion mittels ¹⁹F-NMR-Analyse identifiziert. Diese Ergebnisse stimmen mit den von Sanford und Mitarbeitern veröffentlichten Daten für Aryl-Pd^{IV}-CF₃-Spezies überein.^[51]

Die Trifluormethylierung einfacher Alkene mit allylischen Protonen, die mit der Bildung einer intramolekularen C_{Ar}-C_{sp³}-Bindung verbunden ist, wurde Anfang 2013 von Sodeoka und Mitarbeitern beschrieben (Schema 20).^[52] Es ist

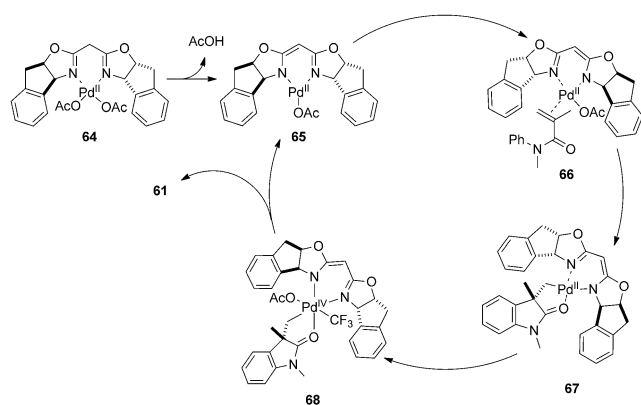
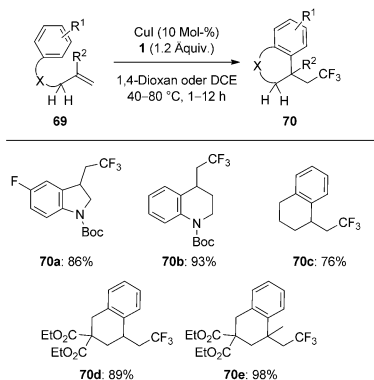
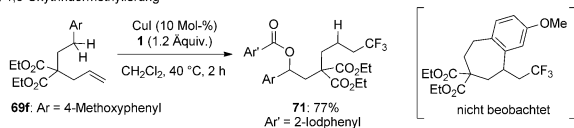


Abbildung 4. Von Liu vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

(a) Trifluormethylierung unter Bildung von Carbo- und Heterocyclen



(b) 1,6-Oxytrifluormethylierung

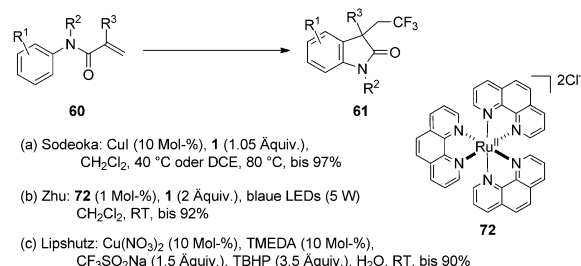


Schema 20. Carbotrifluormethylierung einfacher Alkene.

bekannt, dass gewöhnlich trifluormethylierte allylische Verbindungen gebildet werden, wenn einfache Alkene mit allylischen Protonen oxidativen Trifluormethylierungsbedingungen ausgesetzt werden (Schema 1). Sodeoka und Mitarbeiter stellten fest, dass die Auswahl des Katalysators und des Lösungsmittels entscheidend für eine selektive Produktsteuerung ist und dass die Kombination aus einem unpolaren Lösungsmittel und Kupferiodid als Katalysator zu den gewünschten Produkten der Carbotrifluormethylierung führt. Verschiedene funktionelle Gruppen wurden unter diesen Bedingungen toleriert, und es wurden gute bis hohe Ausbeuten erhalten. Reaktionen unter Bildung fünf- und sechsgliedriger Ringe liefen glatt ab.^[53] Es erfolgte keine Trifluormethylierung unter Bildung eines siebengliedrigen Ringes. Anstelle der Cyclisierung, die über eine 1,5-Hydridverschiebung stattfinden könnte, wurde die 1,6-Oxytrifluormethylierung beobachtet (Schema 20b). Die Reaktionsgeschwindigkeit der Bildung eines sechsgliedrigen Ringes war höher als die der Bildung eines fünfgliedrigen Ringes. Ausgehend von diesen Phänomenen wird ersichtlich, dass die Wechselwir-

kung zwischen Arylring und Alken entscheidend für die Reaktivität und Selektivität dieser Trifluormethylierung ist.

Mit diesem System demonstrierten Sodeoka und Mitarbeiter auch die Trifluormethylierung von Acrylaniliden unter gleichzeitigem Aufbau von Oxindolgerüsten (Schema 21 a).^[54]



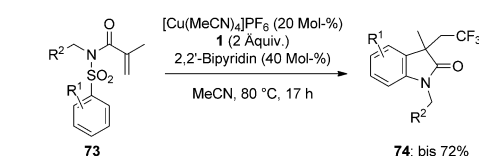
Schema 21. Carbotrifluormethylierung zur Synthese von Oxindolderivaten unter Verwendung des Togni-Reagens.

Liu et al. berichteten, dass kein Oxindol erhalten wurde, wenn ein Palladiumkatalysator und Togni- oder Umemoto-Reagens eingesetzt wurden,^[50] während Sodeoka und Mitarbeiter feststellten, dass Kupferiodid die erwünschte Reaktion wirksam katalysiert. Diese prägnante Methode lieferte in der Regel Oxindolderivate mit einer 3-Trifluorethylgruppe in hohen bis hervorragenden Ausbeuten, und verschiedene funktionelle Gruppen waren tolerant gegenüber den Reaktionsbedingungen, wie das der Fall bei Lius Verfahren war. Später veröffentlichten Zhu und Mitarbeiter eine ähnliche Reaktion unter Verwendung des Photoredoxkatalysators $[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$ (**72**) statt eines Kupfersalzes (Schema 21 b),^[55] während Lipshutz et al. die kupferkatalysierte Reaktion mit der Kombination von Langlois-Reagens und TBHP in Wasser beschrieben (Schema 21 c).^[56]

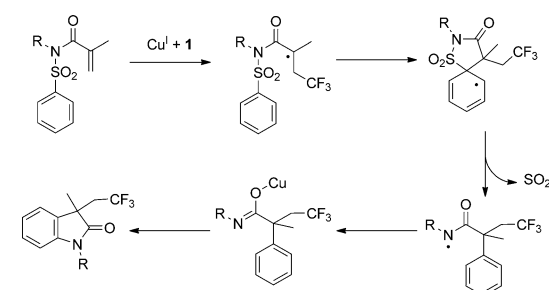
Nevado et al. demonstrierten kürzlich die mit einer desulfonylierenden Arylwanderung/Cyclisierung verbundene Trifluormethylierung (Schema 22 a).^[57] Obwohl die Trifluormethylierung eines 3-substituierten Acrylanilids in der Regel ein Gemisch aus 4- und 6-substituierten Oxindolderivaten liefert, wurde mit Nevados Verfahren ein 6-substituiertes Oxindol als einziges Produkt erhalten. Folglich könnte diese Trifluormethylierung eine ergänzende Methode zur Synthese von 6-substituierten Oxindolderivaten darstellen. Die größte Einschränkung dieses Verfahrens war, dass die Reaktion zu *N*-Alkyloxindolen führt (Schema 26). Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus ist in Schema 22 b dargestellt. Der Mechanismus umfasst: 1) Radikalerzeugung nach Bildung der C-CF₃-Bindung, 2) 5-*ipso*-Cyclisierung; 3) Desulfonylierung, 4) Oxidation des intermediären Amidylradikals und 5) Bildung des Oxindolgerüstes (Schema 22 b). Vor kurzem zeigten dieselben Autoren, dass das Iodoniumion als Katalysator dieser Reaktionstypen wirken kann.^[58]

Liang und Mitarbeiter berichteten über die Trifluormethylierung von 1,6-Eninen (Schema 23).^[59] Diese Reaktion lieferte Carbocyclen und Heterocyclen mit einer Trifluorethylgruppe an einem quartären Kohlenstoffzentrum und einer Vinylestereinheit. Obwohl die Details des Reaktionsmechanismus noch unklar sind, könnte diese Trifluormethy-

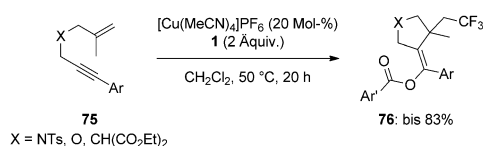
(a) Synthese von Oxindolen mit einer Trifluorethylgruppe



(b) vorgeschlagener Mechanismus



Schema 22. Trifluormethylierung mit desulfonylierender Arylwanderung/Cyclisierung.

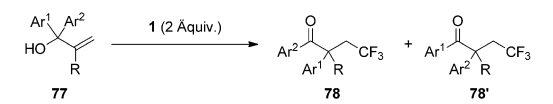


Schema 23. Trifluormethylierung von 1,6-Eninen.

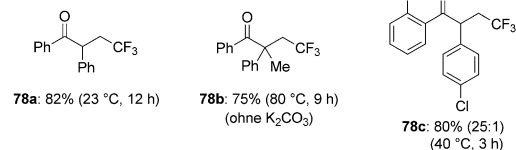
lierung einhergehen mit einer durch Trifluormethylierung ausgelösten Carbocyclisierung und dem Abfangen eines Vinylkation-Äquivalents durch Iodbenzoat.

5.2. Aufbau von β -trifluormethylierten Carbonylverbindungen

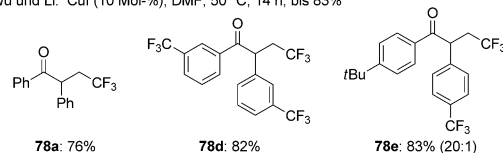
Sodeoka und Mitarbeiter realisierten auch eine Carbo-trifluormethylierung unter gleichzeitiger Bildung einer C_{sp}³-C_{Ar}-Bindung über die 1,2-Wanderung einer Arylgruppe.^[60] Mit dieser Reaktion konnten α -substituierte β -trifluormethylierte Carbonylverbindungen, die für die Synthese bioaktiver Verbindungen wichtig sind,^[61] hoch effizient aus Diarylallylalkoholen hergestellt werden (Schema 24a). Es wurde gefunden, dass Eisen(II)-acetat ein besserer Katalysator als Kupferionen ist und dass K₂CO₃ die Reaktion beschleunigt. Im Unterschied zu anderen Trifluormethylierungen war bei Substraten mit einer elektronenziehenden Gruppe an einem Arylring die Reaktionsgeschwindigkeit höher als bei Substraten mit einer elektronenschiebenden Gruppe. Ein Arylring mit einer elektronenziehenden Gruppe war tatsächlich die für die Wanderung geeignetere Einheit, und eine selektive Wanderung wurde in der Reaktion unsymmetrischer Substrate beobachtet. Diese Ergebnisse könnten einer radikal-vermittelten Neophyl-Umlagerung entsprechen.^[62] Außerdem hemmten *ortho*-Substituenten die Arylwanderung, wahrscheinlich wegen der sterischen Hinderung. Bei der Reaktion von Arylallylalkoholen konnte kein Produkt der Alkylgruppenwanderung festgestellt werden. Basierend



(a) Sodeoka: Fe(OAc)₂ (15 Mol-%), K₂CO₃ (1 Äquiv.), 1,4-Dioxan, bis 92%



(b) Wu und Li: CuI (10 Mol-%), DMF, 50 °C, 14 h, bis 83%



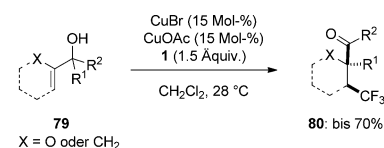
Schema 24. Trifluormethylierung über 1,2-Arylwanderung.

auf diesen Ergebnissen ist es wahrscheinlich, dass diese Reaktion über eine nichtkationische Zwischenstufe mit Radikalcharakter abläuft.

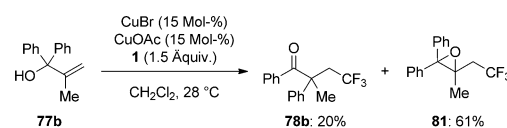
Unabhängig davon untersuchten Wu, Li und Mitarbeiter die Trifluormethylierung von α,α -Diarylallylalkoholen unter radikalischer 1,2-Arylwanderung (Schema 24b).^[63] Nach einem Screening der Reaktionsbedingungen entschieden sie sich dafür, CuI in DMF als Katalysator einzusetzen. Wu et al. beschrieben nicht nur die Trifluormethylierung von symmetrischen, sondern auch von unsymmetrischen Substraten, wobei unter ihren Bedingungen bei unsymmetrischen Substraten eine hohe Selektivität beobachtet wurde. Sie kamen außerdem zu dem Schluss, dass diese Reaktion nach Addition eines aus dem Togni-Reagens erzeugten Trifluomethylradikals eine Neophyl-Umlagerung ist.

Tu und Mitarbeiter berichteten hingegen über die kupferkatalysierte Trifluormethylierung mit anschließender Semipinacol-Umlagerung (Schema 25).^[64] Das Hauptmerkmal dieser Arbeit ist die Verwendung von Dihydropyranderivaten. Interessanterweise stellten sie fest, dass die Kombination von CuOAc und CuBr zu besseren Ergebnissen führte als der Einsatz von CuOAc oder CuBr allein. Unter Tus Bedingungen lieferte die Reaktion von **77b** das Epoxid **81** als Hauptprodukt in 61 % Ausbeute zusammen mit 20 % von **78b** (Schema 25b). In der Reaktion unsymmetrischer Substrate

(a) Trifluormethylierung von cyclischen Substraten



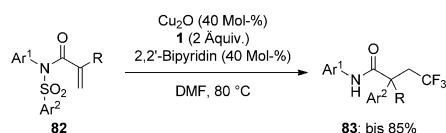
(b) Reaktion mit 77b



Schema 25. Trifluormethylierung cyclischer Alkene über 1,2-Umlagerung.

wanderte eine Arylgruppe mit einer elektronenziehenden Gruppe unter Bildung des entsprechenden Produkts. Gestützt auf ihre Ergebnisse legten Tu et al. nahe, dass der Reaktionsweg vom Substrat abhängt und dass Reaktionen von Substraten mit zwei aromatischen Ringen über eine radikalische 1,2-Wanderung (Neophyl-Umlagerung) erfolgen.

Bei der Untersuchung der Trifluormethylierung über desulfonylierende Arylwanderung (Schema 22) beobachteten Nevado und Mitarbeiter, dass α -Aryl- β -trifluormethylamid-Derivate erhalten wurden, wenn die Verbindung **82** mit einer N-Arylgruppe verwendet wurde (Schema 26).^[57] Sie folger-

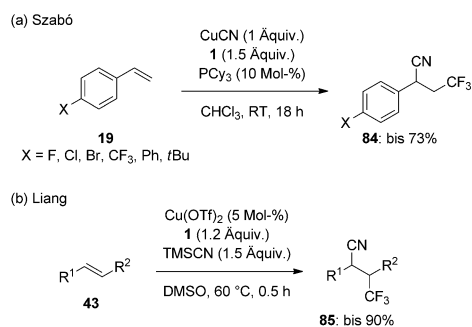


Schema 26. Trifluormethylierung über desulfonylierende Arylwanderung.

ten, dass der entscheidende Punkt für die Produktselektivität die günstige Abspaltung eines Wasserstoffatoms vom Reaktionsmedium ist, wenn der Substituent an einem Stickstoffatom eine Arylgruppe ist.

5.3. Aufbau von β -trifluormethylierten Nitrilen

Die Cyanotrifluormethylierung von Styrolderivaten mit einer stöchiometrischen Menge an CuCN wurde von Szabó und Mitarbeitern vollzogen (Schema 27 a).^[65] Diese Reaktion



Schema 27. Cyanotrifluormethylierung.

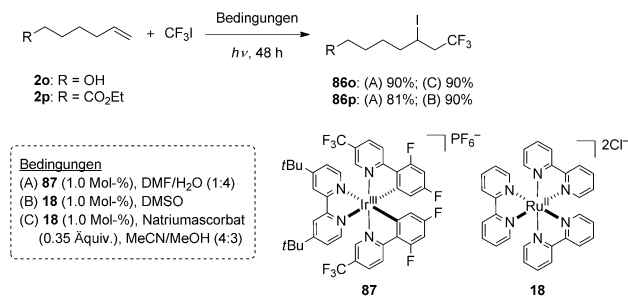
war wirksam bei Substraten mit einer elektronenziehenden Gruppe an einem Arylring, wobei gute Ausbeuten erzielt wurden. Mit *p*-Methoxystyrol, das ein elektronenreiches Substrat ist, wurde jedoch das Oxytrifluormethylierungsprodukt erhalten. Erst kürzlich veröffentlichten Liang et al. ihre katalytische Version der Cyanotrifluormethylierung unter Verwendung von Trimethylsilylcyanid als Cyanidquelle (Schema 27 b).^[66] Interessanterweise konnte diese Reaktion nicht nur bei Styrolderivaten, sondern auch bei aliphatischen Alkenen erfolgreich angewendet werden.

6. Trifluormethylierung unter Bildung einer C-X-Bindung

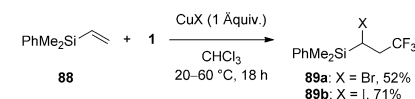
Die Halogentrifluormethylierung ist seit langem von Interesse, wobei der Schwerpunkt der Erforschung dieser difunktionalisierenden Trifluormethylierung auf Radikalreaktionen unter Atomtransfer liegt.^[7] Typische Methoden zur Erzeugung eines Trifluormethylradikals sind die Anwendungen der Systeme CF₃I/Photobestrahlung, CF₃I/Me₃Al, CF₃I/Et₃B/Luft und CF₃SO₂Cl/[RuCl₂(PPh₃)₃].^[18,67] Die Produkte wurden für weitere Umwandlungen genutzt. So wurde ein Zwischenprodukt der Iodtrifluormethylierung durch Addition eines Sauerstoffnucleophils an die C-X-Bindung in situ in ein Oxytrifluormethylierungsprodukt umgewandelt,^[33,41] während Hydrierungsbedingungen zu trifluormethylierten Alkanen führten.^[67a,g]

2011 beschrieben Stephenson und Mitarbeiter die Iodtrifluormethylierung einfacher Alkene mit einer Kombination aus CF₃I und einem Ir- oder Ru-Photoredoxkatalysator unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht während ihrer Arbeiten zur radikalischen Addition unter Atomtransfer (Schema 28 a).^[28]

(a) Trifluormethylierung mithilfe von Photoredoxkatalysatoren



(b) Halogentrifluormethylierung mit stöchiometrischen Mengen eines Kupfersalzes



Schema 28. Halogentrifluormethylierung von Alkenen.

Unter dem Gesichtspunkt der grünen Chemie ist die Anwendung der Photobestrahlung, insbesondere der Bestrahlung mit Sonnenlicht, ein Gegenstand wachsenden Interesses. Photoredoxkatalysatoren wurden bereits in Trifluormethylierungsreaktionen eingesetzt, dies war jedoch die erste Darstellung der Iodtrifluormethylierung von Alkenen mit einem Photoredoxkatalysator.

Bei ihren Untersuchungen zur Oxytrifluormethylierung beobachteten Szabó et al. eine Halogentrifluormethylierungsreaktion von als Substrat eingesetzten Vinylsilanen (Schema 11 a).^[37] Obwohl eine stöchiometrische Menge an CuI oder CuBr erforderlich war und die Substrate auf Vinylsilane beschränkt waren, lieferte diese Reaktion wichtige Synthesebausteine (Schema 28 b).

7. Zusammenfassung

In diesem Aufsatz haben wir uns auf neueste Fortschritte bei der Trifluormethylierung von Alkenen konzentriert. In letzter Zeit wurden viele leistungsfähige Methoden erschlossen, wie deprotonierende Trifluormethylierung, Oxytrifluormethylierung, Aminotrifluormethylierung, Carbotrifluormethylierung und Halogenotrifluormethylierung. Diese Methoden dienen dazu, in organische Gerüste eine Trifluormethylgruppe gleichzeitig mit einer weiteren funktionellen Gruppe in β -Stellung zur Trifluormethylgruppe einzuführen. Die Verfahrensweisen bei diesen Reaktionen beinhalten im Wesentlichen die Anwendung elektrophiler Trifluormethylierungsreagentien,^[68] die oxidative Reaktion mit einem nucleophilen Trifluormethylierungsreagens und die photoredoxkatalysierte Reaktion unter Bildung eines Trifluormethylradikals. Insbesondere die Entwicklung elektrophiler Trifluormethylierungsreagentien – Togni-Reagentien^[13] und Umemoto-Reagentien^[14] – hat enorm zu den neuesten Fortschritten auf diesem Gebiet beigetragen, doch die eigentlichen aktiven Spezies und die Reaktionswege müssen in den meisten Fällen noch ermittelt werden. Deshalb sind umfassende mechanistische Untersuchungen erforderlich, um die Reaktivität und Selektivität in diesen Systemen zu begründen und deren Nutzen für die Synthese zu erweitern. Wir glauben, dass diese Reaktionen zur Entwicklung neuartiger Wirkstoffe und Agrochemikalien beitragen werden. Zum Aufbau neuer Gerüste, die eine Trifluormethylgruppe tragen, werden jedoch noch andere Verfahren der Trifluormethylierung von Alkenen benötigt.

Eingegangen am 23. Oktober 2013

Online veröffentlicht am 24. Juni 2014

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] a) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) J.-P. Bégue, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2008**; c) I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, Oxford, **2009**; d) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589; e) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643; f) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218–234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214–231; g) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5558–5572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432–5446; h) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303–319; i) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; j) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; k) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477; l) V. Gouverneur, K. Müller, *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications*, Imperial College Press, London, **2012**; m) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372–8423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264; n) I. Ojima, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6358–6383.
- [2] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [3] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- [4] J. A. MacPhee, A. Panaye, J.-E. Dubois, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3553–3562.
- [5] a) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11; b) M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemBioChem* **2007**, *2*, 1100–1115.
- [6] Übersichten zur Aryltrifluormethylierung: a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555–6666; b) S. Roy, B. T. Gregg, G. W. Gribble, V.-D. Le, S. Roy, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161–2195; c) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521; d) H. Amii, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2011**, *69*, 752–762; e) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744–1754; f) A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9082–9090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950–8958; g) Y. Ye, M. S. Sanford, *Synlett* **2012**, *23*, 2005–2013; h) T. Liu, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679–6687; i) S. Barata-Valejo, A. Postigo, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 3051–3069.
- [7] Übersichten zu Trifluormethylierungen zur Bildung von C_{sp}³-CF₃-Bindungen: a) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757–1777; b) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786; c) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613–7632; d) B. R. Langlois, *Synthesis* **2003**, *35*, 0185–0194; e) T. Billard, B. R. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891–897; f) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975–996; g) N. Shibata, S. Mizuta, H. Kawai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2633–2644; h) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1–PR43; i) M. Médebielle, W. R. Dolbier, Jr., *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 930–942; j) Y. Zheng, J.-A. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2745–2750; k) A. D. Dilman, V. V. Levin, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 831–841; l) S. Barata-Valejo, A. Postigo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1889–1899; m) Y. Macé, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479–2494.
- [8] a) T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186–5189; b) S. Matsubara, M. Mitani, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5857–5860; c) H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94; d) D.-B. Su, J.-X. Duan, Q.-Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689–7690; e) J.-P. Bouillon, C. Maliverney, R. Merényi, H. G. Viehe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2147–2149; f) Q.-Y. Chen, J.-X. Duan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1389–1391; g) J.-X. Duan, D.-B. Su, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 279–284; h) J. Kim, J. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2728–2734; i) Y. Miyake, S. Ota, Y. Nishibayashi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13255–13258.
- [9] Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion kann ebenfalls zur Bildung der 1,1,1-Trifluor-3-buten-Einheit genutzt werden: a) T. Furukawa, T. Nishimine, E. Tokunaga, K. Hasegawa, M. Shiro, N. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3972–3975; b) Y. Li, F. Liang, Q. Li, Y.-C. Xu, L. Jiang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6082–6085.
- [10] A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9286–9289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120–9123.
- [11] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410–16413.
- [12] 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.
- [13] a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586; b) I. Kieltch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 768–771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757; c) 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; d) M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951–957; e) 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; f) V. Matousek, E. Pietrasia, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763–6768.
- [14] a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579–3582; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164; c) T. Umemoto, K. Adachi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*,

- 5692–5699; d) T. Umemoto, S. Ishihara, K. Adachi, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 77–82; e) T. Ono, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 163–166; f) T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905–6917.
- [15] L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2106–2109.
- [16] Vor kurzem berichteten Liu, Wang und Mitarbeiter über den Nachweis des in situ durch das System $\text{TMSCF}_3/\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{KF}$ erzeugten Ions PhICF_3^+ durch ESI-MS-Analyse: C. Xu, J. Liu, W. Ming, Y. Liu, J. Liu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9104–9109.
- [17] R. Shimizu, H. Egami, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4655–4658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4577–4580.
- [18] Ojima und Mitarbeiter beschrieben die Perfluoralkylierung von Allylsilanen unter Einsatz eines Eisenkatalysators: a) T. Fuchikami, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 303–306; b) T. Fuchikami, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 307–308.
- [19] a) R. Shimizu, H. Egami, T. Nagi, J. Chae, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5947–5949; b) A. Miyazaki, R. Shimizu, H. Egami, M. Sodeoka, *Heterocycles* **2012**, *86*, 979–983.
- [20] S. Mizuta, O. Galicia-López, K. M. Engle, S. Verhoog, K. Wheelhouse, G. Rassias, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8583–8587.
- [21] S. Mizuta, K. M. Engle, S. Verhoog, O. Galicia-López, M. O'Duill, M. Médebielle, K. Wheelhouse, G. Rassias, A. L. Thompson, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1250–1253.
- [22] a) T. Fuchikami, M. Yatabe, I. Ojima, *Synthesis* **1981**, 365–366; b) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1453–1454; c) M. Fujita, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3655–3658; d) T. Allmendinger, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 339–340; e) T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3307–3313; f) T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2008–2010; g) T. Yamazaki, K. Mizutani, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6046–6059; h) M. Shimizu, T. Fujimoto, H. Minezaki, T. Hata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6947–6948; i) T. Kobayashi, T. Eda, O. Tamura, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3156–3159; j) T. Hanamoto, N. Morita, K. Shindo, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4279–4285; k) T. Konno, J. Chae, M. Kanda, G. Nagai, K. Tamura, T. Ishihara, H. Yamana, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7571–7580; l) S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2633–2641; m) G. K. S. Prakash, H. S. Krishnan, P. V. Jog, A. P. Iyer, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1146–1149; n) M. Omote, M. Tanaka, A. Ikeda, S. Nomura, A. Tarui, K. Sato, A. Ando, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2286–2289.
- [23] a) L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060–5063; b) J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300–4302; c) T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342–2345; d) E. J. Cho, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6552–6555; e) A. Parsons, T. D. Senecal, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3001–3004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947–2950; f) Z. He, T. Luo, M. Hu, Y. Cao, J. Hu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4010–4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3944–3947; g) Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2037–2039; h) Z. Li, Z. Cui, Z.-Q. Liu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 406–409.
- [24] H. Egami, R. Shimizu, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5503–5506. Nach Einreichung dieses Aufsatzes wurde über die Synthese von β -Trifluormethylstyrolen unter ähnlichen Bedingungen wie bei Sodeokas Verfahren berichtet: X.-P. Wang, J.-H. Lin, C.-P. Zhang, J.-C. Xiao, X. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2635–2640.
- [25] C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458–3462.
- [26] C. Feng, T.-P. Loh, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12640–12643; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12414–12417.
- [27] N. Iqbal, S. Choi, E. Kim, E. J. Cho, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383–11387.
- [28] a) J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160–4163; b) C.-J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875–8884.
- [29] N. O. Ilchenko, P. G. Janson, K. J. Szabó, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6614–6616.
- [30] X. Wang, Y. Ye, G. Ji, Y. Xu, S. Zhang, J. Feng, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3730–3733.
- [31] T. Fuchikami, Y. Shibata, H. Urata, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 521–524.
- [32] a) K. Uneyama, S. Watanabe, Y. Tokunaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1976–1981; b) Y. Sato, S. Watanabe, K. Uneyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1840–1843.
- [33] a) T. Yajima, H. Nagano, C. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7027–7029; b) T. Yajima, C. Saito, H. Nagano, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10203–10215.
- [34] C.-P. Zhang, Z.-L. Wang, Q.-Y. Chen, C.-T. Zhang, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6632–6634.
- [35] a) B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528; b) B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6763–6768.
- [36] A. Deb, S. Manna, A. Modak, T. Patra, S. Maity, D. Maiti, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9929–9932; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9747–9750.
- [37] P. G. Janson, I. Ghoneim, N. O. Ilchenko, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2882–2885.
- [38] a) R. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462–12465; b) R. Zhu, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12887–12890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12655–12658.
- [39] Y.-T. He, L.-H. Li, Y.-F. Yang, Y.-Q. Wang, J.-Y. Luo, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5687–5689.
- [40] Q. Yu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13304–13308.
- [41] E. Kim, S. Choi, H. Kim, E. J. Cho, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6209–6212.
- [42] D.-F. Lu, C.-L. Zhu, H. Xu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2478–2482.
- [43] Y. Li, A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8345–8348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8221–8224.
- [44] Ausgewählte Berichte zur Trifluormethylierung unter Verwendung des Systems Langlois-Reagens/TBHP: a) Y. N. 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; b) Y. Ye, S. A. Kunzi, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979–4981; c) Y. Li, L. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2628–2630; d) Y.-D. Yang, K. Iwamoto, E. Tokunaga, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5510–5512.
- [45] X.-Y. Jiang, F.-L. Qing, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14427–14430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14177–14180.
- [46] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9705–9709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567–9571.
- [47] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136–2139.
- [48] H. Egami, S. Kawamura, A. Miyazaki, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7995–7998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7841–7844. Nach Einreichung dieses Aufsatzes wurde über die Aminotrifluormethylierung von Alkenylaminen unter Bedingungen, die denen bei Sodeokas Verfahren sehr ähnlich sind, berichtet: J.-S. Lin, Y.-P. Xiong, C.-L. Ma, L.-J. Zhao, B. Tan, X.-Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1332–1340.
- [49] Ausgewählte Berichte: a) C. Jäckel, M. Salwiczek, B. Koksche, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4305–4309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4198–4203; b) H.-P. Chiu, Y. Suzuki, D. Gullickson, R. Ahmad, B. Kokona, R. Fairman, R. P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15556–15557; c) H.-P. Chiu, B. Kokona, R. Fairman, R. P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13192–13193; d) B. C. Buer, J. Chugh, H. M. Al-Hashimi, E. N. G. Marsh, *Biochemistry* **2010**, *49*, 5760–5765; e) C. R. Hopkins, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 3–4.

- [50] X. Mu, T. Wu, H.-Y. Wang, Y.-L. Guo, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 878–881.
- [51] a) N. D. Ball, J. B. Gary, Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7577–7584; b) J. M. Racowski, N. D. Ball, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18022–18025.
- [52] H. Egami, R. Shimizu, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4092–4095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4000–4003. Nach Einreichung dieses Aufsatzes wurde eine ähnliche Reaktion veröffentlicht: X. Dong, R. Sang, Q. Wang, X.-Y. Tang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16910–16915.
- [53] Zard et al. demonstrierten die schrittweise Synthese des Indolinderivats **51a** bei ihrer radikalischen Thiotrifluormethylierung: F. Bertrand, V. Pevere, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069–1071.
- [54] H. Egami, R. Shimizu, M. Sodeoka, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 51–55.
- [55] P. Xu, J. Xie, Q. Xue, C. Pan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039–14042.
- [56] F. Yang, P. Klumphu, Y.-M. Liang, B. H. Lipshutz, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 936–938.
- [57] W. Kong, M. Casimiro, E. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14480–14483.
- [58] W. Kong, M. Casimiro, N. Fuentes, E. Merino, C. Nevado, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13324–13328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13086–13090. Studer et al. veröffentlichten die Trifluormethylierung von Isocyaniden mit Tetrabutylammoniumiodid (TBAI): B. Zhang, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10992–10995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795.
- [59] P. Gao, X.-B. Yan, T. Tao, F. Yang, T. He, X.-R. Song, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14420–14424.
- [60] H. Egami, R. Shimizu, Y. Usui, M. Sodeoka, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7346–7348.
- [61] Ausgewählte Berichte: a) M. R. Schneider, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1494–1498; b) V. Lubczyk, H. Bachmann, R. Gust, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5358–5364.
- [62] a) M. Tada, K. Inoue, M. Okabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1420–1423; b) C. S. A. Antunes, M. Bietti, G. Ercolani, O. Lanzalunga, M. Salamone, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3884–3891.
- [63] X. Liu, F. Xiong, X. Huang, L. Xu, P. Li, X. Wu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7100–7104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6962–6966.
- [64] Z.-M. Chen, W. Bai, S.-H. Wang, B.-M. Yang, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9963–9967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9781–9785.
- [65] N. O. Ilchenko, P. G. Janson, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11087–11091.
- [66] Y.-T. He, L.-H. Li, Y.-F. Yang, Z.-Z. Zhou, H.-L. Hua, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 270–273.
- [67] a) K. Maruoka, H. Sano, Y. Fukutani, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1689–1692; b) Y. Takeyama, Y. Ichinose, K. Oshima, K. Uchimoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3159–3162; c) C. P. Andrieux, L. Gelis, J.-M. Saveant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4961–4964; d) N. Kamigata, T. Fukushima, Y. Terakawa, M. Yoshida, H. Sawada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 627–633; e) K. Tsuchii, M. Imura, N. Kamada, T. Hirao, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6658–6665; f) J. Ignatowska, W. Dmowski, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 997–1006; g) T. Yajima, H. Nagano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2513–2515; h) T. Tono, A. Nishikawa, T. Yajima, H. Nagano, K. Mikami, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1331–1335.
- [68] N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 65.