

Ansätze zur Synthese Trifluormethoxy-substituierter Verbindungen

Anis Tlili,* Fabien Toulgoat* und Thierry Billard*

Fluor · Hypervalente Iodverbindungen · Synthesemethoden · Trifluormethoxid · Trifluormethoxylierungen

Aufgrund der einzigartigen Eigenschaften der Trifluormethoxygruppe finden Moleküle, die diesen Baustein enthalten, in verschiedenen Bereichen Anwendung, besonders in den Biowissenschaften. Obwohl also an dieser funktionellen Gruppe ein großes Interesse besteht, ist gegenwärtig nur eine geringe Anzahl an trifluormethoxylierten Molekülen präparativ zugänglich. In den letzten Jahren sind mehrere innovative und vielversprechende Strategien für die Synthese von trifluormethoxylierten Verbindungen beschrieben worden. In diesem Kurzaufsatz werden diese Methoden diskutiert, mit einem Fokus auf aktuelleren Fortschritten.

1. Einleitung

Seit ihrer Entdeckung in der Mitte des 20. Jahrhunderts wurden fluorierte Verbindungen wegen ihrer großen Anwendungsbreite immer bedeutsamer.^[1] Besonders die Biowissenschaften haben von fluorierten Molekülen mit ihren besonderen Eigenschaften profitiert.^[1g,2] Verbindungen mit einer an ein Heteroatom gebundenen CF₃-Gruppe zogen in den letzten Jahren zunehmend Interesse auf sich. Dank ihrer charakteristischen physikochemischen Eigenschaften ist die Trifluormethoxygruppe (OCF₃) von besonderem Wert; sie weist eine geeignete Lipophilie (Hansch-Parameter: $\pi_R = 1.04$),^[3] und spezifische elektronische Eigenschaften (Hammett-Konstanten: $\sigma_p = 0.35$, $\sigma_m = 0.38$; Swain-Lupton-Konstanten: $F = 0.39$, $R = -0.04$)^[4] und eine interessante meta-

bolische Stabilität auf. Des Weiteren zeigen trifluormethoxylierte Arene sehr spezifische strukturelle Eigenheiten.^[5] Wegen dieser einzigartigen Eigenschaften finden CF₃O-haltige Moleküle Anwendung als Medikamente

oder Agrochemikalien (Abbildung 1). Zum Beispiel ist Riluzol gegenwärtig das einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (Lou-Gehrig-Syndrom oder Charcot-Krankheit).^[6]

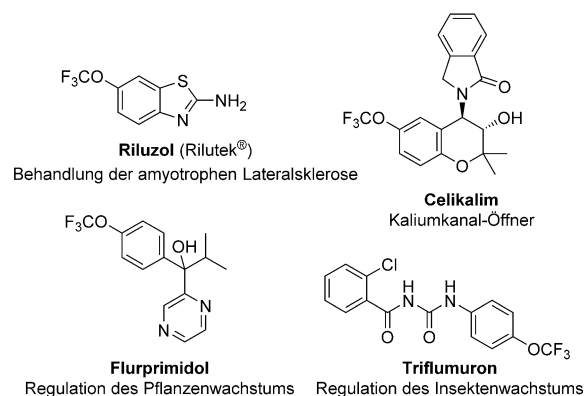


Abbildung 1. Einige CF₃O-haltige Medikamente und Agrochemikalien.

Es besteht also ein besonderes Interesse an diesen CF₃O-substituierten Molekülen, jedoch sind die Möglichkeiten für ihre Synthese sehr begrenzt. Bis vor kurzem beruhten die einzigen verfügbaren Methoden im Wesentlichen auf der De-novo-Synthese des OCF₃-Bausteins. Zudem waren diese Ansätze hinsichtlich der Substratmöglichkeiten sehr begrenzt (hauptsächlich Arene) und erforderten oft drastische Reaktionsbedingungen und aggressive Reagentien (z. B. HF).^[7] In den letzten Jahren wurden allerdings neue, vielversprechende

[*] Dr. A. Tlili, Dr. F. Toulgoat, Dr. T. Billard
Institute of Chemistry and Biochemistry (ICBMS-UMR CNRS 5246)
Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS
43 Bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne (Frankreich)
E-Mail: anis.tlili@univ-lyon1.fr
thierry.billard@univ-lyon1.fr

Dr. F. Toulgoat
CPE-Lyon, Campus LyonTech-la Doua
43 Bd du 11 Novembre 1918, F-69616 Villeurbanne (Frankreich)
E-Mail: fabien.toulgoat@cpe.fr

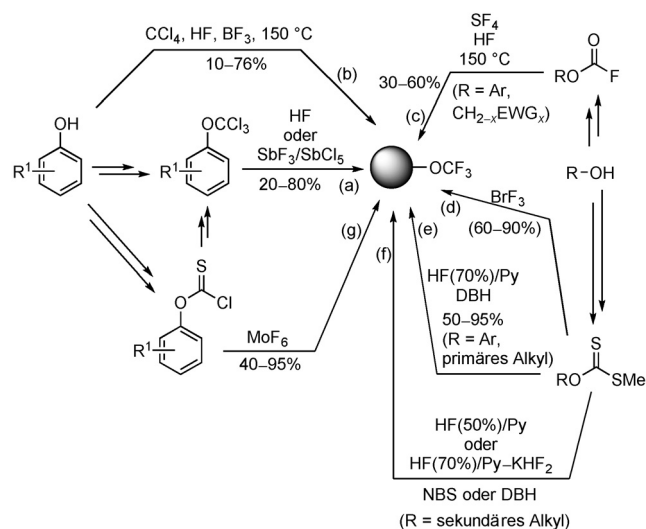
Dr. T. Billard
CERMEP—in vivo imaging
Groupement Hospitalier Est
59 Bd Pinel, F-69003 Lyon (Frankreich)

ID Die ORCID-Identifikationsnummern der Autoren dieses Artikels sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201603697> zu finden.

Strategien entwickelt, die dank der beeindruckenden Fortschritte in der Organofluorchemie besser kompatibel mit der Feinchemie sind. Es wurden vor allem Methoden für die direkte Einführung der CF_3O -Gruppe realisiert. In diesem Kurzaufsatz werden verschiedene Methoden für die Synthese von CF_3O -substituierten Molekülen diskutiert, wobei der Fokus auf neueren Ansätzen liegt.

2. De-novo-Synthese

Die erste Synthese von trifluormethoxylierten Arenen wurde 1955 beschrieben. Dabei wurden Trichlormethoxy-substituierte Arene in Gegenwart von wasserfreier Flusssäure oder $\text{SbF}_3/\text{SbCl}_5$ einer Cl-F-Austauschreaktion unterzogen (Schema 1a).^[8] Diese Methode wurde kürzlich an Pyridin-



Schema 1. De-novo-Synthese der OCF_3 -Gruppe ausgehend von Alkoholen. DBH = 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, EWG = elektronenziehende Gruppe, NBS = *N*-Bromsuccinimid, Py = Pyridin.

derivate angepasst.^[5e] Es wurde auch eine Eintopfreaktion entwickelt, die direkt von Anisolen ausgeht und die Gegenwart von CCl_4 , wasserfreiem HF und BF_3 erfordert (Schema 1b).^[9] Diese Strategie ist jedoch auf aromatische Substrate begrenzt und nicht mit allen funktionellen Gruppen kompatibel. Es wurden auch O-Aryl-substituierte Carbochloridothioate und Arylfluorformiate durch die Umsetzung mit MoF_6 ^[10] bzw. hochgradig toxischem gasförmigem SF_4 unter HF-Katalyse in Aryltrifluormethylether überführt (Schema 1c,g).^[11] Der letztgenannte Ansatz wurde auch für die erste Synthese von einigen aliphatischen Trifluormethylethern verwendet.^[12]

Später wurde die oxidative Fluordesulfurierung von *S*-Methylcarbonodithioaten entwickelt, um unter milderen Bedingungen, und zwar mit dem HF-Pyridin-Komplex in Gegenwart eines Oxidationsmittels im Überschuss (DBH, NBS oder *N*-Iodosuccinimid (NIS)), trifluormethoxylierte Verbindungen zu erhalten. Mit dieser Methode wurden sowohl aromatische als auch aliphatische Produkte mit ver-



Anis Tlili ist ein CNRS Research Fellow. Er promovierte in der Gruppe von Dr. M. Taillefer (Montpellier, Frankreich) und arbeitete als Postdoktorand bei Prof. M. Beller (Rostock, Deutschland) sowie bei Dr. T. Cantat und Dr. A. Marinetti (Paris, Frankreich). Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der homogenen Katalyse mit einem Fokus auf Fluorchemie.



Fabien Toulgoat ist Dozent an der École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lyon (CPE Lyon, Frankreich). Er promovierte auf dem Gebiet der Fluorchemie an der Universität von Lyon bei Dr. B. Langlois und forschte als Postdoktorand bei Prof. D. Enders (Aachen, Deutschland), Prof. A.-C. Gaumont (Caen, Frankreich) und Dr. J. Suffert (Straßburg, Frankreich). In seiner Forschung konzentriert er sich auf die Fluorchemie und neue Synthesemethoden, die auf nachhaltiger Chemie beruhen.



Thierry Billard ist ein CNRS Research Director. Er promovierte in Fluorchemie an der Universität von Lyon (Frankreich) bei Dr. B. Langlois und forschte als Postdoktorand auf dem Gebiet der medizinischen Chemie bei Prof. L. Ghosez (Universität von Louvain, Belgien) und in der Industrie (Rhône-Poulenc). Seine interdisziplinäre Forschung verbindet Chemie und Medizin mit dem Fokus auf Fluorchemie, medizinischer Chemie, Radiochemie und deren Anwendung in der medizinischen Bildgebung sowie in den Neurowissenschaften.

schiedenen Substituenten in guten Ausbeuten erhalten (Schema 1e,f).^[13] Es wurden auch ähnliche Reaktionen mit dem ungewöhnlichen Reagens BrF_3 durchgeführt, das sowohl ein Oxidations- als auch ein Fluorierungsmittel ist (Schema 1d).^[14]

Einige dieser Methoden könnten zwar für bestimmte Anwendungen interessant sein, haben aber auch wesentliche Nachteile, wie ihren begrenzten Anwendungsbereich, die Verwendung von aggressiven Reagentien und die Herstellung der erforderlichen Ausgangsstoffe. Demzufolge sind einfachere Strategien gefragt, die mit komplizierteren Molekülen kompatibel sind.

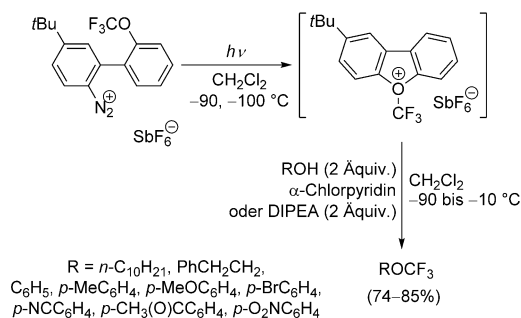
3. Indirekte Ansätze: Trifluormethylierung von Alkoholen oder hydroxylierten Verbindungen

Ein erster Ansatz für die Retrosynthese Trifluormethoxy-substituierter Verbindungen besteht in der Zerlegung der Bindung zwischen dem Sauerstoffatom und dem Trifluormethyl-Baustein. Für den entsprechenden Bindungsbildungsprozess sind verschiedene Strategien entwickelt worden.

3.1. Elektrophile Trifluormethylierung von Alkoholen oder hydroxylierten Derivaten

Von den bekannten elektrophilen Trifluormethylierungsreagentien^[15] wurden zwei Familien für die Trifluormethylierung von Alkoholen oder ihren Derivaten verwendet, und zwar (Trifluormethyl)dibenzochalkogenophenium-Salze („Umemoto-Reagentien“)^[16] und hypervalente Iodreagentien („Togni-Reagentien“).^[17]

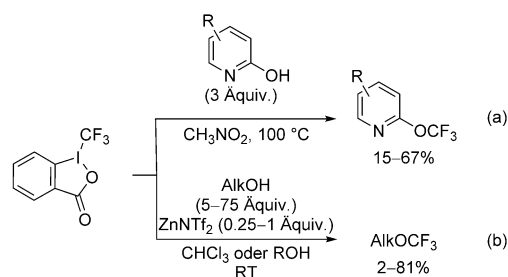
Wenn die Trifluormethylierung mit Umemoto-Reagentien durchgeführt wurde, zeigte sich jedoch, dass die C- gegenüber der O-Trifluormethylierung begünstigt wird.^[16,18] Um die Selektivität umzukehren, wurden O-CF₃-Oniumsalze als alternative elektrophile Trifluormethylierungsreagentien in Betracht gezogen. Es ist in der Tat zu erwarten, dass die sauerstoffbasierten Salze dank ihrer relativen Elektronegativitäten (O > S > Se > Te) eine positiver geladene CF₃-Gruppe tragen als die anderen Chalkogensalze. Dementsprechend wurden mehrere O-CF₃-Reagentien in situ durch den photochemischen Zerfall der entsprechenden 2-Trifluormethoxy-2'-diazoniumbiphenyl-Salze synthetisiert (Schema 2).^[16,18] Obwohl sich alle diese Salze oberhalb von –70 °C als thermisch instabil erwiesen haben,^[18] wurden sie erfolgreich für die Trifluormethylierung von aliphatischen Alkoholen und Phenolen eingesetzt (Schema 2).^[16,18]



Schema 2. Trifluormethylierung von Alkoholen unter Verwendung von OCF₃-Oniumsalzen.

Es stellte sich heraus, dass eine zweistufige Reaktion bei sehr geringer Temperatur (Zugabe des Alkohols und einer Base zu dem in situ vorab gebildeten O-CF₃-Oniumsalz) bevorzugt gegenüber dem thermischen Zerfall der 2-Trifluormethoxy-2'-diazoniumbiphenyl-Salze in Gegenwart einer äquimolaren Menge des Alkohols abläuft. Im Fall von Phenol wurden ähnliche Resultate erhalten, unabhängig davon, ob es als Lösungsmittel oder in großem Überschuss verwendet wurde. Diese Methode wurde auch an die Trifluormethylierung von Sulfonsäuren in Gegenwart von Pyridin oder Sulfonatsalzen angepasst.^[18]

Ähnlich wurde gefunden, dass die C-Trifluormethylierung während der Phenol-Trifluormethylierung mit dem Togni-Reagens begünstigt ist.^[19] Tatsächlich gelang die O-Trifluormethylierung von N-heteroaromatischen Phenolen erst kürzlich (Schema 3a) und erforderte eine hohe Reaktionstemperatur sowie einen Überschuss an Substrat.^[20] Es wurde angenommen, dass das acide phenolische Proton entschei-

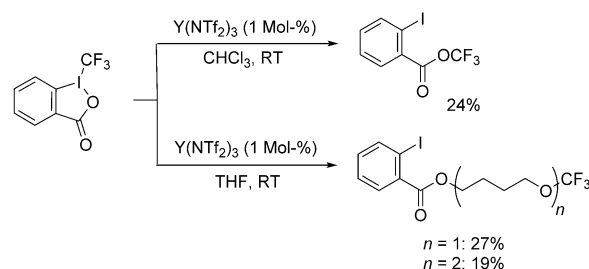


Schema 3. Synthese von Trifluormethylethern mit dem Togni-Reagens.

dend für die Aktivierung des Togni-Reagens ist, das anschließend über einen Ein-Elektronen-Transfer (SET)-Mechanismus weiterreagiert. Dennoch durchliefen Amino-substituierte Pyridine vorzugsweise eine C-Trifluormethylierung.

Die Trifluormethylierung von aliphatischen Alkoholen mit dem Togni-Reagens gelang bei Raumtemperatur in Gegenwart von Zinktriflimid (Schema 3b).^[21] Trotz dessen geringer Nucleophilie wurde das Triflimidanion trifluormethyliert, wenn das molare Verhältnis von Alkohol/Zn(NTf₂)₂ auf 5:1 verringert wurde. Es war somit ein Überschuss an Alkohol erforderlich, um gute Ausbeuten zu erzielen.

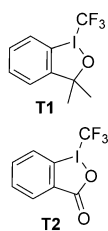
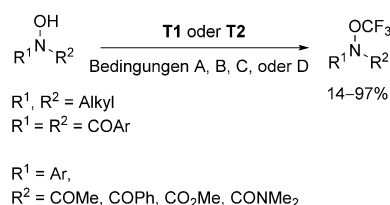
Bei der Optimierung dieser Reaktion wurde herausgefunden, dass freigesetzte 2-Iodobenzoesäure mit THF eine formale Ringöffnung/Veresterung/Oligomerisierung/Trifluormethylierung eingeht, wobei mit geringer Ausbeute Trifluormethylether gebildet werden (Schema 4).^[22]



Schema 4. Mit dem Togni-Reagens gebildete Trifluormethylester und -ether.

Die Trifluormethylierung von anderen hydroxylierten Verbindungen wurde ebenso untersucht. Wegen ihrer hohen Acidität sind Sulfonsäuren in der Lage, das Togni-Reagens ohne jegliche andere Zusätze zu aktivieren. Somit konnte eine Reihe von Sulfonsäuren in guten Ausbeuten trifluormethyliert werden.^[23] In ähnlicher Art und Weise konnten weniger acide Hydrogenphosphate in moderaten Ausbeuten (22–44 %) trifluormethyliert werden.^[24]

Ebenso wurden Hydroxylamine der Trifluormethylierung mit hypervalenten Iodreagentien (abgeleitet von Iodbenzoesäure oder Iodphenylpropylalkohol) unterzogen.^[25] Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn das Reagens mit einer Lewis-Säure aktiviert wurde, während das Substrat deprotoniert wurde (Schema 5).^[25] Diese doppelte Aktivierung war jedoch nicht immer notwendig (Schema 5). In der Tat konn-



Bedingungen A: **T1** (1.5 Äquiv.), CHCl_3 , -20°C bis RT

Bedingungen B: **T1** (1.1 Äquiv.), $(\text{NMe}_2)_2\text{C}=\text{NH}$ (1 Äquiv.), TMSOTf (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C bis RT

Bedingungen C: **T2** (1.5 Äquiv.), Et_3N (1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C bis RT

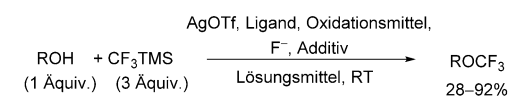
Bedingungen D: **T2** (1.2 Äquiv.), Cs_2CO_3 (10 Mol-%), CHCl_3 , RT

Schema 5. Trifluormethylierung von *N*-Hydroxylaminen mit Togni-Reagentien.

ten *N*-geschützte *N*-Arylhydroxylamine in Gegenwart einer katalytischen Menge an Base und ohne jegliche Lewis-Säuren mit dem Togni-Reagens trifluormethyliert werden (Schema 5, Bedingungen D).^[26]

3.2. Oxidative Kupplungen von Alkoholen mit nucleophilen Trifluormethylierungsreagentien

Oxidative Kupplungen mit nucleophilen Reagentien, wie dem Ruppert-Prakash-Reagens ((Trifluormethyl)trimethylsilan), bieten eine Alternative zur elektrophilen Trifluormethylierung.^[27] Dieser Ansatz wurde kürzlich von Qing und Mitarbeitern für eine bahnbrechende Synthese von Trifluormethylethern angewendet.^[28] Es gelang, Phenole bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Kombination von verschiedenen Komponenten, die im Überschuss verwendet werden müssen, zu trifluormethylieren (Schema 6).^[28a] Es mussten



Bedingungen für ArOH: AgOTf (3 Äquiv.), 2-Fluorpyridin (5 Äquiv.), Selectfluor (2 Äquiv.), NFSI (2 Äquiv.), CsF (6 Äquiv.), 2,4-Di-*tert*-butylphenol (0–2 Äquiv.), TfOH (1 Äquiv. mit HetArOH), $\text{PhCF}_3/\text{PhCH}_3$ (2:1)

Bedingungen für AlkOH: AgOTf (3 Äquiv.), 2-Fluorpyridin (3 Äquiv.), Selectfluor (1.5 Äquiv.), KF (4 Äquiv.), 2,4-Di-*tert*-butylphenol (0–2 Äquiv.), EtOAc

Schema 6. Oxidative Trifluormethylierung von Alkoholen. NFSI = *N*-Fluorbenzolsulfonamid, TMS = Trimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

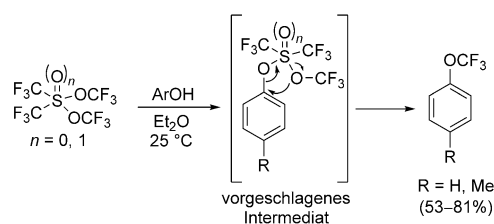
zwei Oxidationsmittel (*N*-Fluorbenzolsulfonamid und Selectfluor) gleichzeitig verwendet werden, um die Oxidation von $[\text{Ag}^{\text{I}}\text{CF}_3]$ zu $[\text{Ag}^{\text{III}}\text{CF}_3(\text{F})]$ zu vermitteln. Es wird angenommen, dass die anschließende Substitution des Fluorids mit einem Alkoxid unter Bildung von $[\text{Ag}^{\text{III}}(\text{CF}_3)(\text{OR})]$ der entscheidende Schritt dieser Umwandlung ist. Während bei Phenolen mit elektronenziehenden Gruppen moderate bis

gute Ausbeuten erzielt wurden, waren die Ausbeuten mit elektronenreichen Phenolen zunächst nicht optimal, da Nebenprodukte gebildet wurden. In der Tat konkurrieren zwei Reaktionen mit der gewünschten oxidativen Kupplung, und zwar die Bildung des entsprechenden Benzolsulfonats des Phenolausgangsstoffes und die C-Trifluormethylierung des aromatischen Rings. Um die Effizienz des Prozesses zu erhöhen und die Bildung der gewünschten Trifluormethylether zu vermitteln, musste ein weiteres elektronenreiches Phenol, und zwar 2,4-Di-*tert*-butylphenol, hinzugefügt werden (Schema 6).^[28a] Der Versuch, diesen Ansatz auf *N*-heteroaromatische Phenole auszuweiten, schlug anfangs fehl, wahrscheinlich wegen der Koordination des Stickstoffatoms an das Metallzentrum. Um diesen unerwünschten Prozess zu unterbinden, wurden die Stickstoffatome protoniert, und die entsprechenden Pyridiniumionen konnten anschließend in moderaten Ausbeuten trifluormethyliert werden (Schema 6).^[28a] Diese oxidative Kupplung wurde auch auf die Trifluormethylierung von aliphatischen Alkoholen angewendet (Schema 6).^[28b]

Diese Methode konnte auch für die Trifluormethylierung von verschiedenen komplizierteren Alkoholen in einem späten Stadium der Syntheseroute verwendet werden.^[28] In Bezug auf andere hydroxylierte Derivate sind keine Herstellungsmethoden berichtet worden. Allerdings wurde mit GC-MS und ^{19}F -NMR-Spektroskopie die Bildung von *N*-Trifluormethoxy-*N*-phenylacetamid (durch die oxidative Trifluormethylierung des entsprechenden Hydroxylamins) als ein Nebenprodukt bei der Oxytrifluormethylierung von Alkenen mit Natriumtrifluormethansulfonat und einem Hydroxylamin nachgewiesen.^[29]

3.3. Phenoltrifluormethylierung durch Phenolaktivierung und ipso-Trifluormethoxylierung

Die Synthese von Trifluormethoxybenzol und *para*-Trifluormethoxytoluol wurde unter Verwendung von Sulfuran oder Sulfuranoxid realisiert (Schema 7).^[30] Es wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, der auf einem nucleophilen Angriff des Phenols am Sulfuran und einer anschließenden intramolekularen Umlagerung beruht. Diese Methode konnte jedoch nicht für die Trifluormethylierung von sekundären oder tertiären Alkylalkoholen verwendet werden, da in diesen Fällen nur die entsprechenden Alkene gebildet wurden.



Schema 7. Trifluormethylierung von Phenolen unter Verwendung von Sulfuranderivaten.

3.4. Radikalische Trifluormethylierung

Es gibt nur wenige Berichte, in denen radikalische Trifluormethylierungen unter Bildung von Trifluormethylethern beschrieben werden. Zum Beispiel wurde im Reaktionsgemisch der Photoreaktion von *para*-Benzochinon mit $\text{Te}(\text{CF}_3)_2$ eine geringe Menge an Bis(trifluormethoxy)benzol beobachtet.^[31] Bis(trifluormethyl)nitroxyl wurde mit Trifluormethylphosphin, Arsin und Stibinderivaten trifluormethyliert.^[32] Nach diesen ersten Berichten wurde diese Reaktion jedoch nicht auf andere Nitroxylverbindungen ausgeweitet.

Des Weiteren wurde auch das TEMPO-Radikal trifluormethyliert.^[33] TEMPO wird normalerweise als Radikalfänger verwendet, und somit wird TEMPOCF_3 bei einer großen Reihe von radikalischen Trifluormethylierungen gebildet, bei denen CF_3 -Radikale entstehen.^[34] Die Detektion des Radikals wurde oft dazu genutzt, um den radikalischen Reaktionsweg nachzuweisen, aber es ist fast nie isoliert worden.^[33,34]

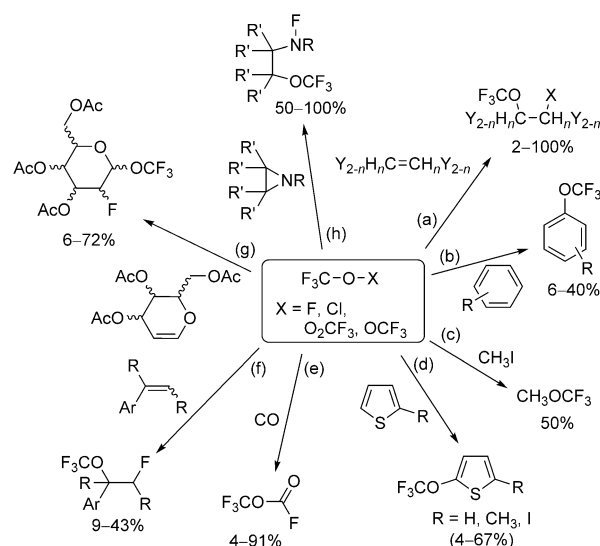
4. Direkte Trifluormethoxylierung

Auch wenn einige der genannten indirekten Methoden wertvolle Ansätze für die Herstellung verschiedener CF_3O -substituierter Moleküle bieten, beschränkt sich doch ihr Anwendungsbereich im Allgemeinen auf bestimmte Substrate. Aus retrosynthetischer Sicht ist eine andere Strategie die direkte Zerlegung der R-OCF_3 -Bindung. Dieser Ansatz erfordert jedoch die Entwicklung von CF_3O -Donorreagentien, was noch immer anspruchsvoll ist.

4.1. Radikalische Trifluormethoxylierung

Die radikalische Trifluormethoxylierung von perhalogenierten Alkenen wurde durch die Verwendung von Trifluormethylhypofluorit erreicht (Schema 8a),^[35] jedoch sind die Toxizität und die Explosionsneigung von Hypofluorit entscheidende Nachteile.^[36] Trifluormethylhypofluorit muss in Stickstoff verdünnt oder bei sehr niedrigen Temperaturen verwendet werden, um Explosionen zu vermeiden, wie sie mit Acetylen oder sogar Ethen beobachtet werden.^[35a] Außerdem mangelt es Additionsreaktionen an Alkene bisweilen an Selektivität.^[35i] Trifluormethylhypofluorit wurde als mildes elektrophiles Arenfluorierungsreagens beschrieben und kürzlich auch für die Arentrifluormethoxylierung verwendet (Schema 8b).^[36] Wenn ein halogeniertes Substrat (Iodmethan) mit Trifluormethylhypochlorit zur Reaktion gebracht wurde, entstand der entsprechende Trifluormethylmethylether in 50 % Ausbeute (Schema 8c).^[37] Der Trifluormethoxy-Baustein wurde auch in die vier Produkte (Mono-, Di-, Tri- und Tetramere) eingeführt, die während der Reaktion von Dichlordifluorethen mit $\text{CF}_3\text{O}_3\text{CF}_3$ generiert wurden.^[38]

Bis(trifluormethyl)peroxid, das selten bei Reaktionen mit Trifluormethylhypofluorit beobachtet worden ist,^[35e,h] reagiert mit 2-substituierten Thiophenen bei 200 °C in moderaten Ausbeuten unter Bildung der entsprechenden 2-substituierten 5-Trifluormethoxythiophene (Schema 8d).^[39]



Schema 8. Trifluormethoxylierung mit CF_3OX .

Des Weiteren wurde (Trifluormethyl)fluorformiat aus Trifluormethylhypofluorit und Kohlenmonoxid hergestellt (Schema 8e).^[40] Es wurden auch verschiedene Trifluormethylcarbonate ($\text{CF}_3\text{OC(O)OR}$) bei photochemischen Reaktionen von Trifluoressigsäure-Anhydrid in Gegenwart von CO und O_2 erhalten.^[41]

4.2. Gleichzeitige elektrophile Halogenierung und Trifluormethoxylierung

Außer dem radikalischen Mechanismus, der für Reaktionen mit Trifluormethylhypofluorit angenommen wurde, kann auch eine konzertierte elektrophile Fluorierung/Trifluormethoxylierung auftreten.^[42] Dieser Reaktionsweg ist in Einklang mit den hauptsächlichlichen *syn*-Produkten, die bei den Reaktionen mit Styrolderivaten^[42a] gebildet werden, und mit den Regioisomeren, die aus Kohlenhydraten erhalten werden (Schema 8f,g).^[43] In mehreren Fällen wurden zusätzlich zu den Trifluormethylethern di-Fluor-substituierte Verbindungen gebildet, was auf den Zerfall von Trifluormethanolat in Fluorid und Difluorphosgen zurückzuführen ist. Die Ringöffnung von Aziridinen mit Trifluormethylhypofluorit verläuft in einer ähnlichen Art und Weise (Schema 8h).^[44] Bei einem Vergleich der Addition von Trifluormethylhypofluorit und Hypochlorit an Alkene haben DesMarteau und Johri geschlussfolgert, dass die elektrophile Halogenierung/Trifluormethoxylierung mit dem letztgenannten Reagens ausgeprägter ist.^[35i] Es wurden jedoch in den meisten Fällen Isomerengemische erhalten.^[35i,45] Zudem wurde über ein Beispiel der Chlortrifluormethoxylierung von Isocyaniden berichtet.^[46]

4.3. Nucleophile Trifluormethoxylierung mit Difluorphosgen

Das Trifluormethanolatanion ist bekanntermaßen relativ instabil und zerfällt schnell zu Difluorphosgen und einem

Fluoridanion.^[47] Dieser Zerfallsprozess befindet sich jedoch in einem Gleichgewicht, das durch einen Überschuss an Reagens verschoben werden kann. Diese Strategie wurde angewendet, um einige Trifluormethoxidsalze^[47,48] herzustellen und um einige nucleophile Substitutionsreaktionen zu realisieren.^[37,49] Die Verwendung des gasförmigen und toxischen Difluorphosgens schränkt jedoch die Anwendbarkeit der Methode erheblich ein.

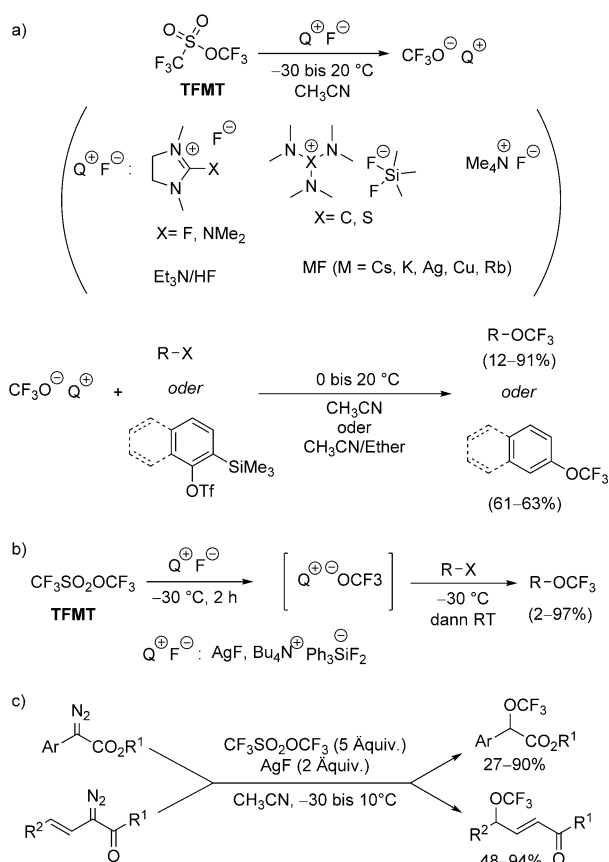
4.4. Nucleophile Trifluormethoxylierung ausgehend von Trifluormethyltrifluormethansulfonat

Obwohl die Synthese von Trifluormethyltrifluormethansulfonat (TFMT) schon lange bekannt ist,^[50] wurde sie erst in den letzten zehn Jahren wirklich in der Fluorchemie genutzt. Der quantitative Zerfall von TFMT zu Difluorphosgen (COF_2) über die Zersetzung des kurzlebigen Trifluormethanolats (CF_3O^-) konnte mit verschiedenen Nucleophilen, einschließlich Fluoridanionen, beobachtet werden.^[50] Die Bildung dieses instabilen Anions aus TFMT in Gegenwart von Fluoridquellen bei niedrigen Temperaturen (-30°C) wurde ebenfalls genutzt.^[51] Verschiedene Trifluormethanolatsalze wurden isoliert (Schema 9a),^[51a-c,e] das Trifluormethoxidanion (aus Silber und Tetrabutylammoniumtrifluormethoxid) kann aber auch in situ generiert werden (Sche-

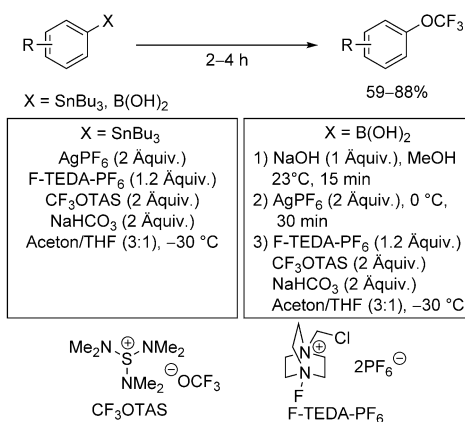
ma 9b).^[51d] Beide Methoden haben die Trifluormethoxylierung von Alkylhalogeniden oder -pseudohalogeniden (I, Br, OTf) ermöglicht, besonders für primäre oder aktivierte sekundäre Ausgangsstoffe; bei nichtaktivierten sekundären sowie tertiären Alkylhalogeniden wurde jedoch nahezu keine Reaktivität beobachtet. Diese Strategie konnte auf die Herstellung von einem α -trifluormethoxylierten Keton im Grammaßstab ausgeweitet werden.^[52]

Die nucleophile aromatische Substitution unter Verwendung von isolierten CF_3OM -Salzen war nicht erfolgreich. Statt der C-OCF₃-Bindungsbildung wurde nur die Bildung der C-F-Bindung beobachtet, was auf den Zerfall des Reagens in Difluorphosgen und Fluorid zurückzuführen ist.^[51a] Dagegen gelang die Trifluormethoxylierung von zwei Arinen, die in situ aus 2-(Trimethylsilyl)phenyltrifluormethansulfonat-Derivaten gebildet wurden.^[51a] Es sollte jedoch angemerkt werden, dass auch die direkte Fluorierung von Arin beobachtet wurde. Erst kürzlich gelang die Trifluormethoxylierung von α -Diazoestern unter Verwendung von einer Kombination aus TFMT und AgF .^[53] Im Falle der Vinyldiazoacetylverbindungen wurde eine $\text{S}_\text{N}2'$ -artige Reaktion beobachtet (Schema 9c).

Ein Durchbruch wurde von Ritter und Mitarbeitern erzielt, als sie 2011 den ersten direkten Ansatz für die Trifluormethoxylierung von Arenen beschrieben.^[54] Arylstannanderivate gingen unter oxidativen Bedingungen mit F-TEDA- PF_6 in Gegenwart von Tris(dimethylamino)sulfoniumtrifluormethoxid (CF_3OTAS) als Trifluormethoxylierungsmittel, das aus TFMT hergestellt wurde,^[47] eine Trifluormethoxylierung ein (Schema 10). Die Reaktionen wurden in Gegenwart



Schema 9. Nucleophile Trifluormethoxylierung mit Trifluormethyltrifluormethansulfonat (TFMT).



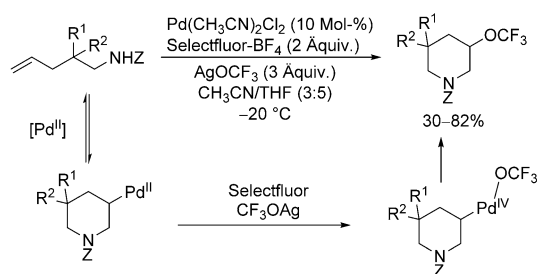
Schema 10. Silbervermittelte Trifluormethoxylierung von Arylstannanen und Arylboronsäuren.

von zwei Äquivalenten Silberhexafluorophosphat und Natriumbicarbonat bei -30°C in einem THF/Aceton-Gemisch durchgeführt. Sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Arene durchliefen die Trifluormethoxylierung in sehr guten bis hervorragenden Ausbeuten. Außerdem erwiesen sich auch so anspruchsvolle Verbindungen wie Morphinderivate als geeignete Substrate für diesen Prozess. Das entsprechende Produkt wurde in einer Ausbeute von 59% isoliert. Leider wurden außer dem gewünschten Produkt auch fluor-

destannylierte und protodestannylierte Nebenprodukte erhalten.

Diese Methode wurde zu einem dreistufigen Eintopfverfahren weiterentwickelt, bei dem Arylboronsäuren als Ausgangsstoffe fungierten. Die Bildung der erforderlichen Arensilber(I)-Komplexe wurde in zwei Stufen durch 1) die Zugabe von NaOH (1 Äquiv.) zur Arylboronsäure in Methanol bei Raumtemperatur und 15 min Rühren und 2) durch die Zugabe von Silberhexafluorophosphat (2 Äquiv.) bei 0 °C realisiert. Nach 30 min wurde mit CF₃OTAS und F-TEDA-PF₆ versetzt, um die gewünschten Produkten ebenfalls in sehr guten Ausbeuten zu erhalten (Schema 10). Auch hier waren sowohl Arene mit elektronenziehenden als auch solche mit elektronenschiebenden Gruppen geeignete Substrate.

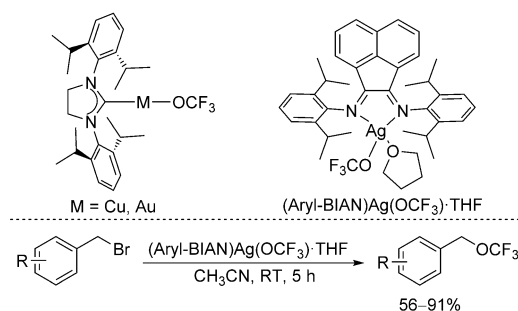
Die Effizienz von Palladium-katalysierten direkten Trifluormethoxylierungen wurde 2015 von Liu und Mitarbeitern entdeckt. Sie verwendeten als Schlüsselreagens AgOCF₃, das aus TFMT hergestellt wurde (Schema 11).^[55] Die Verwen-



Schema 11. Palladium-katalysierte intramolekulare Aminotrifluormethoxylierung von Alkenen.

dung von Palladium in hohen Oxidationsstufen war entscheidend für den Erfolg der Reaktion, da so die mögliche β -Fluorideliminierung, die oft bei trifluormethoxylierten Übergangsmetallkomplexen beobachtet wird, verhindert wurde. In der Tat ergab die intramolekulare Aminotrifluormethoxylierung von N-tosylierten Alkenylaminen unter milden Bedingungen 3-OCF₃-substituierte Piperidinderivate. Die Autoren haben ferner gezeigt, dass die Reaktion über eine reversible Aminopalladierung und eine anschließende Oxidation mit Selectfluor verläuft, wobei ein hochvalenter Alkyl-Pd(OCF₃)-Komplex entsteht, der eine reduktive Eliminierung eingeht.

Während die Kristallstrukturen von verschiedenen Alkalimetall-basierten Trifluormethanolat-Komplexen (MOCF₃, M = K, Rb, Cs) schon seit vielen Jahren bekannt sind,^[56] wurde erst 2012 von Vicic und Zhang über die ersten Kristallstrukturen der diskreten Kupfer- oder Goldanaloga berichtet.^[57] Diese Autoren hoben auch die große Sauerstoff- und Hitzeempfindlichkeit der Komplexe hervor. Es wurden N-heterocyclische Carbene (NHCs) als Liganden eingebracht, um die CF₃O-M-Bindung kovalenter zu gestalten und definierte Kupfer- und Goldkomplexe zu erhalten (Schema 12).^[57] Die Sperrigkeit der NHC-Liganden schien von entscheidender Bedeutung zu sein. Wenn [(SIPr)CuCl] oder [(SIPr)AuCl] (Schema 12, links) bei –30 °C mit AgOCF₃ (hergestellt aus TFMT) umgesetzt wurde, konnten in der Tat

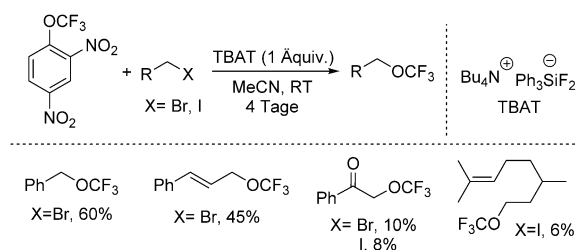


Schema 12. Übergangsmetall-Trifluormethoxid-Komplexe und ihre Anwendung bei Trifluormethoxylierungen.

der gewünschte Komplex isoliert und Kristallstrukturdaten gewonnen werden. Mit dem weniger sperrigen NHC-Liganden SImes (1,3-Dimesitylimidazolin-2-yliden) konnten die entsprechenden Komplexe zwar in situ gebildet, aber nicht isoliert werden. Die Silberanaloga erwiesen sich als noch empfindlicher als die Kupferverbindungen, da die Zugabe von SIPr und 1,10-Phenanthrolin zum Zerfall führte.^[57] Bislang wurden diese Komplexe noch nicht in die Trifluormethoxylierungsreaktionen einbezogen, wenngleich 2015 schließlich ein definierter Silber(I)-Trifluormethoxid-Komplex synthetisiert wurde.^[58] Dieser Komplex wurde in einer Ausbeute von 75 % aus AgOCF₃ (aus TFMT) und einem Bis(arylimino)acenaphthen (Aryl-BIAN, 1 Äquiv.) bei Raumtemperatur hergestellt und für die Trifluormethoxylierung von Benzylbromiden verwendet. Es wurden unabhängig von der Elektronenstruktur der Substituenten am aromatischen Ring (elektronenschiebende oder -ziehende) sehr gute bis hervorragende Ausbeuten erzielt.^[58] Die Gegenwart von Benzylchlorid wirkte sich dagegen nachteilig auf den Trifluormethoxylierungsprozess aus.

4.5. Nucleophile Trifluormethoxylierung mit 2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol

TFMT zeichnet sich bei verschiedenen Trifluormethoxylierungen durch eine vielseitige Reaktivität aus, ist aber immer noch teuer und wegen seines niedrigen Siedepunkts (21 °C) und seiner hohen Flüchtigkeit schwer handhabbar. Daher wurde ein alternativer Ansatz für die Generierung von Trifluormethoxidanionen vorgeschlagen: In Gegenwart einer Fluoridquelle kann 2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol ein Trifluormethoxidanion freisetzen, indem über einen S_NAr-Reaktionsweg 2,4-Dinitrofluorbenzol gebildet wird.^[59] Benzylbromid konnte somit trifluormethoxyliert werden, und die besten Reaktionsbedingungen umfassten die Verwendung von TBAT (Tetrabutylammoniumtriphenyldifluorosilicat) als Fluoridquelle (Schema 13). Das erwartete Produkt wurde binnen vier Tagen bei Raumtemperatur oder innerhalb von 20 h bei Erwärmung auf 50 °C in 60 % Ausbeute gebildet. Leider sind nach wie vor aktivierte Substrate erforderlich, um bei diesem Prozess moderate bis sehr gute Ausbeuten zu erzielen. Alternativ konnte Benzylbromid unter Mikrowellenbedingungen (100 °C, 20 min) trifluormethoxyliert werden,

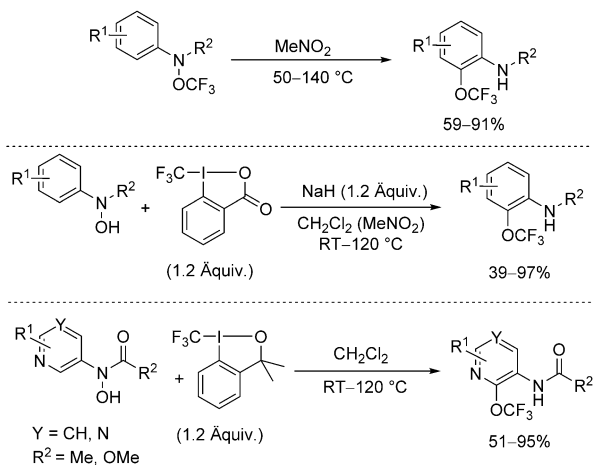


Schema 13. Nucleophile Trifluormethoxylierung mit 2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol.

wobei das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 70 % erhalten wurde.

4.6. Intramolekulare nucleophile Trifluormethoxylierung

2014 entwickelten Ngai und Mitarbeiter eine innovative Strategie für die Bildung von $C(sp^2)-OCF_3$ -Bindungen. Ihre Methode beruht auf der Trifluormethylierung von geschützten *N*-Aryl-*N*-hydroxylaminen und einer anschließenden intramolekularen Migration der OCF_3 -Gruppe zum Arylring.^[26,60] Die als Ausgangsstoffe verwendeten, trifluormethoxylierten Hydroxylamine wurden nach einem Verfahren hergestellt, das in Abschnitt 3.1 beschrieben wurde (siehe Schema 5). Wenn die isolierten Produkte bei 80 °C in $MeNO_2$ erhitzt wurden, konnte der OCF_3 -Baustein migrieren, und es wurde eine neue $C-OCF_3$ -Bindung gebildet (Schema 14). Dabei wurde eine Migration sowohl an die *ortho*- als auch an



Schema 14. Intramolekulare *ortho*-Trifluormethoxylierung durch OCF_3 -Migration.

die *para*-Position in Bezug auf die Aminogruppe beobachtet. Diese intramolekulare $C-OCF_3$ -Bindungsbildung konnte auch in zwei Stufen in einem Eintopfverfahren durchgeführt werden. Bei Verwendung eines leichten Überschusses an NaH (1.2 Äquiv.) konnte die gewünschte Reaktion ohne Reinigung des $N-OCF_3$ -Intermediats durchgeführt werden. In einigen Fällen genügte es, das Reaktionsgemisch einfach auf

50 °C zu erwärmen, um die gewünschten Produkte zu erhalten. Bei anderen Substraten war es notwendig, CH_2Cl_2 durch $MeNO_2$ zu ersetzen und das Gemisch auf bis zu 120 °C zu erhitzen (Schema 14). Die Reaktion ist leicht skalierbar, und es gelang den Autoren, mehr als 2 g trifluormethoxyliertes Aren herzustellen.^[26]

Diese Methoden konnten leicht auf die direkte Trifluormethoxylierung von Pyridin- und Pyrimidin-derivaten angewendet werden (Schema 14). Interessanterweise waren bei diesen Ausgangsstoffen keine Zusätze erforderlich.^[61] Unter diesen Reaktionsbedingungen wurden auch heterocyclische Verbindungen mit elektronenschiebenden und -ziehenden Substituenten toleriert und führten in sehr guten bis hervorragenden Ausbeuten zu den gewünschten Produkten.

Die Autoren nahmen an, dass die Reaktion über einen Ein-Elektronen-Transfer (SET) zwischen dem *N*-Aryl-*N*-hydroxylamin-Anion und dem Togni-Reagens verläuft. Gegenwärtig geht man davon aus, dass der OCF_3 -Migrationsschritt durch die heterolytische Spaltung der $N-OCF_3$ -Bindung über die Bildung eines Nitreniumions und eines Trifluormethoxydianions vollzogen wird. Der intramolekulare Ablauf dieser OCF_3 -Migration wurde durch ein Kreuzexperiment nachgewiesen.^[62]

5. Schlussfolgerungen

Obwohl die Trifluormethoxygruppe schon seit längerer Zeit bekannt ist, waren die zur Verfügung stehenden Methoden zur Synthese von CF_3O -substituierten Molekülen bis vor kurzem sehr begrenzt und im Wesentlichen auf aromatische Verbindungen beschränkt. Daher konnten die hervorragenden Eigenschaften der Trifluormethoxygruppe kaum untersucht werden.

Mit den bedeutenden Entwicklungen in der Fluorchemie in den vergangenen Jahren sind jedoch neue, innovative Methoden für die Synthese einer großen Zahl von trifluormethoxylierten Verbindungen verfügbar geworden. Außerdem sind die milden experimentellen Bedingungen bei diesen Ansätzen geeigneter für kompliziertere und oftmals empfindliche Substrate. Dies hat zu einem wiedererwarteten Interesse an CF_3O -substituierten Molekülen beigetragen und ermöglicht die Verwendung von CF_3O -Bausteinen als eine wichtige fluorhaltige funktionelle Gruppe.

Ungeachtet der bereits erzielten, beachtlichen Fortschritte bleibt aber noch viel zu tun, bis ein ausreichendes Repertoire an effizienten Hilfsmitteln für die Trifluormethoxylierung jeglicher Verbindungen zur Verfügung stehen wird. Besonders die direkte Trifluormethoxylierung ist noch ausbaufähig, auch wenn schon die richtige Richtung für weitere Fortschritte eingeschlagen wurde. Vor allem die Entwicklung von stabilen, leicht handhabbaren und effizienten CF_3O -Donorreagentien könnte zu einem Durchbruch auf diesem Forschungsgebiet führen.

Danksagung

Wir danken dem Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), der École Supérieure Chimie Physique Électronique de Lyon (CPE Lyon) und dem French Fluorine Network für Unterstützung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11726–11735
Angew. Chem. **2016**, 128, 11900–11909

- [1] a) A. Becker, *Inventory of Industrial Fluoro-biochemicals*, Eyrolles, Paris, **1996**; b) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3–11; c) J. D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, 5, 614–621; d) W. R. Dolbier, Jr., *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 157–163; e) M. Hird, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 2070–2095; f) M. Pagliaro, R. Ciriminna, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 4981–4991; g) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432–2506; h) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, 5, 570–589.
- [2] a) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359–4369; b) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881–1886.
- [3] a) C. Hansch, A. Leo, D. H. Hoekman, *Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants*, American Chemical Society, Washington, DC, **1995**; b) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 525–616.
- [4] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.
- [5] a) I. F. Shishkov, H. J. Geise, C. Van Alsenoy, L. V. Khristenko, L. V. Vilkov, V. M. Senyavian, B. Van der Veken, W. Herrebout, B. V. Lokshin, O. G. Garkusha, *J. Mol. Struct.* **2001**, 567–568, 339–360; b) D. Federsel, A. Herrmann, D. Christen, S. Sander, H. Willner, H. Oberhammer, *J. Mol. Struct.* **2001**, 567–568, 127–136; c) E. G. Kapustin, V. M. Bzhezovsky, L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 113, 227–237; d) J. Klocker, A. Karpfen, P. Wolschann, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 367, 566–575; e) B. Manseau, P. Genix, L. Brelot, J.-P. Vors, S. Pazenok, F. Giornal, C. Leuenberger, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6043–6066.
- [6] D. Moujalled, A. R. White, *CNS Drugs* **2016**, 30, 227–243.
- [7] F. R. Leroux, B. Manteau, J.-P. Vors, S. Pazenok, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4, 13.
- [8] a) L. M. Yagupol'skii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1955**, 105, 100–102; b) L. M. Yagupol'skii, V. V. Orda, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, 34, 1979–1984; c) L. M. Yagupol'skii, V. I. Troitskaya, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 915–924; d) N. N. Yarovenko, A. S. Vasil'eva, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, 28, 2502–2504.
- [9] A. E. Feiring, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2907–2910.
- [10] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 2253–2256.
- [11] W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1–11.
- [12] P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 11–15.
- [13] a) M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4173–4176; b) K. Kanie, Y. Tanaka, M. Shimizu, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1997**, 309–310; c) K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 471–484; d) M. Kuroboshi, K. Kanie, T. Hiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 235–250; e) J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, C. Wakselman, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1061–1063; f) J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, A. Wernicke, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 117, 161–166; g) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 44, 214–231; *Angew. Chem.* **2004**, 117, 218–234; h) R. Zriba, E. Magnier, J.-C. Blazejewski, *Synlett* **2009**, 1131–1135.
- [14] I. Ben-David, D. Rechavi, E. Mishani, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 75–78.
- [15] a) N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 65; b) S. Barata-Vallejo, B. Lantaño, A. Postigo, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16806–16829.
- [16] T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757–1778.
- [17] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 650–682.
- [18] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6905–6917.
- [19] K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7678–7685.
- [20] A. Liang, S. Han, Z. Liu, L. Wang, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5102–5106.
- [21] R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4332–4336; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4396–4400.
- [22] S. Fantasia, J. M. Welch, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1779–1782.
- [23] R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993–5995.
- [24] N. Santschi, P. Geissbühler, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 135, 83–86.
- [25] V. Matousek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3087–3092.
- [26] K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan, M.-Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 14559–14563; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 14787–14791.
- [27] L. Chu, F.-L. Qing, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1513–1522.
- [28] a) J.-B. Liu, C. Chen, L. Chu, Z.-H. Chen, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11839–11842; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 12005–12008; b) J.-B. Liu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5048–5051.
- [29] X.-Y. Jiang, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14177–14180; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 14427–14430.
- [30] T. Kitazume, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1978**, 17, 2173–2176.
- [31] D. Naumann, J. Kischkewitz, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 265–281.
- [32] a) H. G. Ang, K. K. So, *J. Fluorine Chem.* **1982**, 21, 221–242; b) H. G. Ang, W. S. Lien, *J. Fluorine Chem.* **1980**, 15, 453–470; c) H. G. Ang, K. K. So, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 433–450.
- [33] Y.-F. Wang, G. H. Lonca, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1067–1071; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 1085–1089.
- [34] A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8950–8958; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9082–9090.
- [35] a) J. A. C. Allison, G. H. Cady, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1089–1091; b) A. Sekiya, K. Ueda, *Chem. Lett.* **1990**, 19, 609–612; c) H. Di Loreto, J. Czarnowski, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 199–201; d) H. D. Loreto, J. Czarnowski, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 66, 1–4; e) W. Navarrini, A. Russo, V. Tortelli, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6441–6443; f) C. Corvaja, F. Cremonese, W. Navarrini, C. Tonelli, V. Tortelli, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3543–3546; g) F. Conti, C. Corvaja, F. Cremonese, W. Navarrini, V. Tortelli, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1995**, 91, 3813–3820; h) W. Navarrini, F. Venturini, M. Sansotera, M. Ursini, P. Me-trangolo, G. Resnati, M. Galimberti, E. Barchiesi, P. Dardani, *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 680–685; i) K. K. Johri, D. D. Des-Marteau, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 242–250.
- [36] F. Venturini, W. Navarrini, A. Famulari, M. Sansotera, P. Dardani, V. Tortelli, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 140, 43–48.
- [37] R. Minkwitz, D. Konikowski, *Z. Naturforsch. B* **1996**, 51, 147–148.
- [38] J. Czarnowski, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 37, 47–51.
- [39] W. J. Peláez, G. A. Argüello, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5242–5245.
- [40] a) P. J. Aymonino, *Chem. Commun.* **1965**, 241; b) L. Du, D. D. DesMarteau, V. Tortelli, M. Galimberti, *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 830–835; c) L. Du, D. D. DesMarteau, *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 1044–1046.
- [41] a) M. D. Manetti, M. A. B. Paci, G. A. Argüello, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 8523–8528; b) S. von Ahsen, P. García, H. Willner, M. B. Paci, G. A. Argüello, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5135–5141;

- c) P. García, H. Willner, M. B. Paci, G. A. Argüello, T. Berends, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 984–990.
- [42] a) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, G. P. Jackman, L. Ogunkoya, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 739–742; b) T. B. Patrick, G. L. Cantrell, S. M. Inga, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1409–1413; c) J. B. Levy, D. M. Sterling, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5615–5619.
- [43] a) J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. H. Hesse, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 309–310; b) J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. N. Johnson, R. H. Heese, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 351–359; c) E. L. Albano, R. L. Tolman, R. K. Robins, *Carbohydr. Res.* **1971**, *19*, 63–70; d) P. W. Kent, S. D. Dimitrijevič, *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 455–478; e) D. B. Boyd, B. J. Foster, L. D. Hatfield, W. J. Hornback, N. D. Jones, J. E. Munroe, J. K. Swartzendruber, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3457–3460; f) A. Dessinges, F. C. Escibano, G. Lukacs, A. Olesker, T. T. Thang, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1633–1634.
- [44] M. Seguin, J. C. Adenis, C. Michaud, J. J. Basselier, *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 201–211.
- [45] W. A. Kamil, F. Haspel-Hentrich, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 376–380.
- [46] B. Krumm, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3114–3116.
- [47] W. B. Farnham, B. E. Smart, W. J. Middleton, J. C. Calabrese, D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4565–4567.
- [48] M. E. Redwood, C. J. Willis, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1893–1898.
- [49] a) G. Kloeter, K. Seppelt, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 347–349; b) G. L. Trainor, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 545–563; c) W. B. Farnham, W. J. Middleton, EP164124A2, **1985**; d) M. Nishida, A. Vij, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6085–6092.
- [50] a) R. E. Nofle, G. H. Cady, *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1010–1012; b) M. O. Hassani, A. Germain, D. Brunel, A. Commeyras, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 65–68; c) Y. Katsuhara, D. D. DesMarteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2681–2686; d) Y. Katsuhara, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2441–2446; e) Y. Kobayashi, T. Yoshida, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3865–3866; f) R. E. Nofle, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1980**, *16*, 195–200; g) G. A. Olah, T. Ohyama, *Synthesis* **1976**, 319–320; h) G. A. Olah, T. Weber, O. Farooq, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 235–241; i) M. Oudrhiri-Hassani, D. Brunel, A. Germain, A. Commeyras, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 219–232; j) S. L. Taylor, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4147–4156.
- [51] a) A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–454; b) N. Ignatyev, W. Hierse, M. Seidel, A. Bathe, J. Schroeter, K. Koppe, T. Meier, P. Barthen, W. Frank, DE102008024221A1, **2009**; c) N. Ignatyev, W. Hierse, M. Seidel, M. Bathe, J. Schroeter, K. Koppe, T. Meier, P. Barthen, W. Frank, WO2009141053A1, **2009**; d) O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200–207; e) T. M. Sokolenko, Y. A. Davydova, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 20–25.
- [52] J. Barbion, S. Pazenok, J.-P. Vors, B. R. Langlois, T. Billard, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1037–1040.
- [53] G.-F. Zha, J.-B. Han, X.-Q. Hu, H.-L. Qin, W.-Y. Fang, C.-P. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7458–7461.
- [54] C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13308–13310.
- [55] C. Chen, P. Chen, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15648–15651.
- [56] J. Arlt, M. Jansen, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 321–327.
- [57] C.-P. Zhang, D. A. Vicic, *Organometallics* **2012**, *31*, 7812–7815.
- [58] S. Chen, Y. Huang, X. Fang, H. Li, Z. Zhang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19682–19686.
- [59] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831–2837.
- [60] K. N. Lee, J. W. Lee, M.-Y. Ngai, *Synlett* **2016**, *27*, 313–319.
- [61] P. Feng, K. N. Lee, J. W. Lee, C. Zhan, M.-Y. Ngai, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 424–429.
- [62] K. N. Lee, Z. Lei, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M.-Y. Ngai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5599–5605.

Eingegangen am 16. April 2016,
veränderte Fassung am 1. Juni 2016
Online veröffentlicht am 28. Juli 2016
Übersetzt von Katrin Harder, Hoppegarten