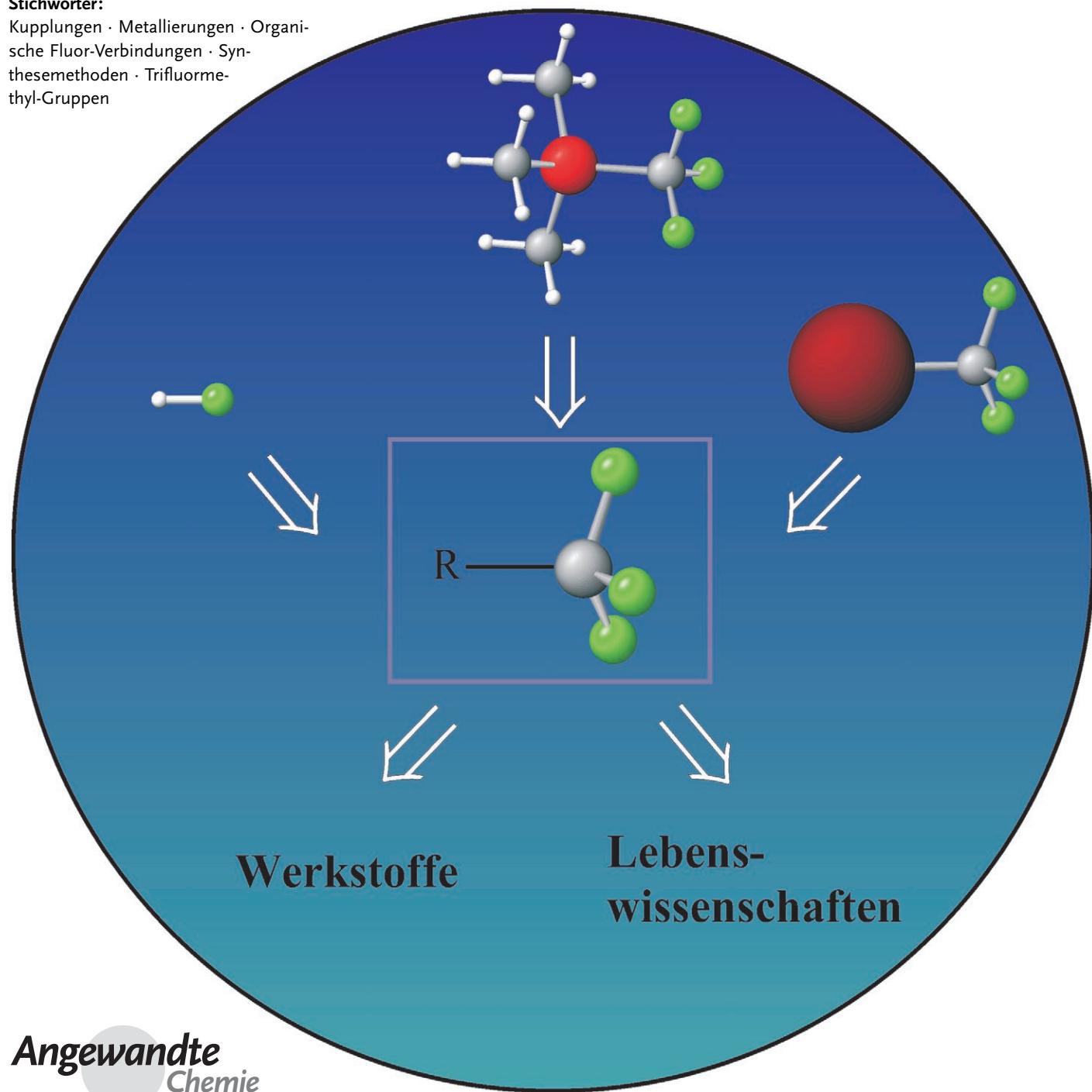


CF₃-substituierte aromatische und heterocyclische Bausteine

Manfred Schlosser*

Stichwörter:

Kupplungen · Metallierungen · Organische Fluor-Verbindungen · Synthesemethoden · Trifluormethyl-Gruppen



Fluor bleibt ein Geheimtipp in den Lebenswissenschaften, da sich mit diesem Element biologische Eigenschaften abstimmen lassen. Die Synthese fluorhaltiger Zielverbindungen ist jedoch nicht immer einfach: Praktisch jedes Fluor-Atom, das an ein organisches Gerüst angeheftet wird, muss letztlich einer anorganischen Quelle entnommen werden. Ausschlaggebend für die Syntheseplanung ist die Entscheidung, auf welcher Stufe und wie das Halogen eingeführt werden soll. Gängige technische Verfahren, insbesondere die Verdrängung von Chlor mit wasserfreiem Fluorwasserstoff oder mit Kaliumfluorid, lassen sich schwerlich zweckmäßig im Labormaßstab ausführen. Allgemeingültige Methoden für Industrie wie Hochschulbereich finden deshalb großen Anklang. Für die Synthese CF₃-substituierter Arene oder Heterocyclen gibt es zwei hervorragende Möglichkeiten: Die CF₃-Gruppe kann paketweise durch Kupplung eines geeigneten Substrats mit *in situ* erzeugtem (Trifluormethyl)kupfer übertragen werden, oder man kann von einem CF₃-haltigen Aren oder Heterocyclus als Grundgerüst ausgehen und dieses mit den noch fehlenden Teilen vervollständigen.

1. Einleitung

Nicht mehr als eine Handvoll organischer Fluor-Verbindungen kommt in der Natur vor und selbst dies nur in geringen Mengen.^[1] Jegliche fluorhaltige Substanz, die für grundlegende Untersuchungen gebraucht wird oder als Wirk- oder Werkstoff in den Handel kommt, ist von Menschenhand geschaffen. Dies erfordert eine fallbezogene „Methodologie“, also die Kenntnis geeigneter Methoden, ihre kritische Beurteilung und ihre Unterordnung unter einen wohlüberlegten Syntheseplan. Fluor, das in organische Produkte Aufnahme gefunden hat, entstammt im Allgemeinen anorganischen Quellen wie elementarem Fluor (entweder als mit Stickstoff verdünntes Gas eingesetzt^[2] oder elektrochemisch erzeugt^[3]), Perchlorylfluorid,^[4] heterocyclischen N-Fluorammonium-Salzen,^[5,6] N-Fluorsulfonamiden und -imiden,^[5,7] Fluorwasserstoff,^[8] Schwefeltetrafluorid^[9] oder dessen Derivaten wie Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST)^[10] und verwandten Verbindungen,^[11] Kaliumfluorid^[12] oder Antimontrifluorid.^[13] Der springende Punkt ist oftmals, zu überlegen, ob die Fluor-„Markierung“ in einem frühen oder späten Stadium der Synthesekette in das organische Gerüst eingeführt werden soll. Man kann dieser Entscheidung aus dem Wege gehen, wenn man ein käufliches Ausgangsmaterial findet, das bereits die erforderliche Zahl von Fluor-Atomen an der gewünschten Stelle enthält. In der Tat sind mittlerweile Hunderte oder gar Tausende vielseitig verwendbarer, kleiner Bausteine (meist mit Molekulargewichten im Bereich von 100 bis 200) in den Katalogen spezialisierter Lieferfirmen aufgeführt. Der vorliegende Aufsatz möchte auf die Möglichkeiten, die dieser Vorrat an organischen Fluor-Verbindungen bietet, aufmerksam machen.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5559
2. Iod/Trifluormethyl-Austausch unter Mitwirkung von Kupfer	5559
3. (Trifluormethyl)naphthaline	5560
4. Das Prinzip regiochemisch erschöpfender Funktionalisierung	5563
5. Pyridine und Chinoline	5563
6. Pyrimidine und Pyrazole	5567
7. Indole	5569
8. Schlussfolgerungen und Ausblick	5570

2. Iod/Trifluormethyl-Austausch unter Mitwirkung von Kupfer

Eine Trifluormethyl-Einheit kann in verschiedener Weise an einem Kohlenstoff-Gerüst angebracht werden. So können Trifluormethyl-Gruppen mit sekundären oder tertiären Kohlenstoff-Zentren verknüpft werden, indem entsprechende Alkyl(trifluormethyl)diazene (Azo-Verbindungen, die leicht durch Kondensation aliphatischer Amine mit Trifluornitrosomethan herzustellen sind) photolysiert werden.^[14] Es wäre verdienstvoll, diese vielversprechende Methode und ihr praktisches Potenzial systematisch zu erkunden.

Die unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten verlockendste Methode ist die Umsetzung einer Trichlormethyl-Vorstufe mit wasserfreiem Fluorwasserstoff.^[15] Alternativ kann jede Carboxy-Gruppe mit Fluorwasserstoff und Schwefeltetrafluorid,^[16] seinerseits eine Lagerform von Fluorwasserstoff, in eine Trifluormethyl-Einheit umgewandelt werden. Beide Möglichkeiten haben den gleichen Nachteil: Es braucht Erfahrung im Umgang mit den gefährlichen Reagentien sowie eine passende Geräteausstattung. Der Durchschnittschemiker verfügt über keines davon. Die Fluor-desulfurierung von Dithiocarbonsäuremethylestern mit einem großen Überschuss an aminkomplexiertem Fluorwas-

[*] Prof. M. Schlosser
 Institut de Chimie moléculaire et biologique
 Ecole Polytechnique Fédérale, BCh
 1015 Lausanne (Schweiz)
 Fax: (+41) 216-939-365
 E-Mail: manfred.schlosser@epfl.ch
 und
 Faculté des Sciences
 Université, BCh
 1015 Lausanne (Schweiz)

serstoff und einem milden Oxidationsmittel wie *N*-Bromsuccinimid wurde bislang nur im kleinen Maßstab versucht.^[17]

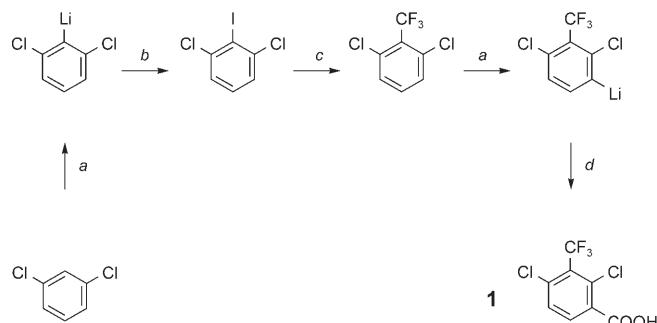
Trifluormethylolithium,^[18] anders als beispielsweise Di-bromfluormethylolithium,^[19] zerfällt selbst bei tiefsten Temperaturen wegen unverzüglich einsetzender Eliminierungs- und Substitutionsreaktionen. Andererseits kann Trifluormethanid (das Trifluormethyl-Anion) glatt aus (Trifluormethyl)trimethylsilan^[20] oder Trifluormethan (Fluoroform)^[21] freigesetzt und in situ abgefangen werden. Unter solchen Bedingungen lassen sich natürlich nur hochreaktive Elektrophile, im Wesentlichen Carbonyl-Verbindungen, umsetzen.

Es bedarf der Mithilfe einer Übergangselementes, um eine Trifluormethyl-Gruppe mit einem ungesättigten Kohlenstoff-Zentrum zu verknüpfen. Gestützt auf bahnbrechende Vorarbeiten von McLoughlin,^[22] Kobayashi,^[23] Yagupolskii,^[24] Kondo,^[25] Burton^[26] et al. haben Fuchikami et al.^[27] eine einfache Labormethode entwickelt, bei der die CF₃-Einheit dem (Trifluormethyl)trimethylsilan, dem so genannten Ruppert-Prakash-Reagens,^[20a, 28, 29] entnommen und als Ganzes („paketweise“) über eine in situ erzeugte (Trifluormethyl)kupfer-Spezies an einen brom- oder iodsubstituierten aromatischen Kondensationspartner weitergereicht wird. Dank Feinabstimmung konnte diese Methode in jüngster Zeit auch auf anspruchsvollere Substrate, insbesondere auf sterisch gehinderte und heterocyclische, ausgedehnt werden.^[30] Beispielsweise wurde so erstmals 2,6-Dichlorbenzotrifluorid aus 1,3-Dichlorbenzol mittels Lithiierung, Iodierung und abschließender Umsetzung mit (Trifluormethyl)trimethylsilan in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid und sprühgetrocknetem Kaliumfluorid hergestellt (Schema 1).^[31] Seine Umsetzung zunächst mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LITMP) und anschließend mit Kohlendioxid gab 2,4-Dichlor-3-(trifluormethyl)benzoësäure (**1**, 71 %).^[31]

Die anderen fünf Dichlorbenzotrifluoride sind allesamt käuflich, funktionalisierte Derivate waren dagegen bislang gänzlich unbekannt. Positionsspezifische Metallierung und Abfangen der entstehenden Zwischenstufen mit einer Vielzahl von Elektrophilen eröffneten inzwischen einen bequemen Zugang zu neuen Synthesebausteinen für die auf Lebenswissenschaften ausgerichtete Forschung und trugen auf diese Weise dazu bei, die kombinatorische Synthese von Katalog-Chemikalien unabhängig zu machen.^[31]



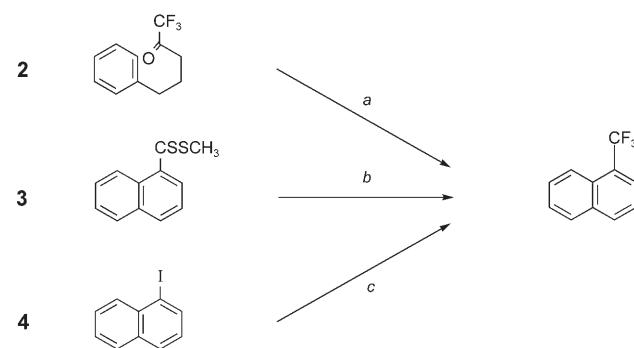
Manfred Schlosser, geboren in Ludwigshafen, studierte Chemie mit Nebenfach Medizin in Heidelberg und promovierte dort 1960 bei Georg Wittig. Nach der Habilitation 1966 in Heidelberg übernahm er die Stelle eines Oberarztes am Deutschen Krebsforschungszentrum. Er wurde 1971 an die Universität Lausanne berufen und später dem dortigen Zweig der Eidgenössischen Technischen Hochschule angegliedert. Ein beträchtlicher Teil seiner Forschung ist der Suche nach einem vertieften Verständnis der chemischen Reaktivität als solcher und dem Verhalten metallorganischer Verbindungen im Besonderen gewidmet.



Schema 1. Herstellung von 2,6-Dichlorbenzotrifluorid durch I/CF₃-Austausch und anschließende Funktionalisierung zur 2,4-Dichlor-3-(trifluormethyl)benzoësäure (**1**). a) LITMP in THF bei −75 °C; b) elementares Iod; c) (H₃C)₃SiCF₃ + KF + Cul in einem 1:1-Gemisch aus Dimethylformamid und *N*-Methylpyrrolidon bei +25 °C; d) 1. Trockeneis, 2. Salzsäure.

3. (Trifluormethyl)naphthaline

Trifluormethyl-substituierte Naphthaline waren unter den ersten Synthesezielen, die das Potenzial der (Trifluormethyl)kupfer-Methode aufzeigten. Das 1-Isomer (Schema 2)

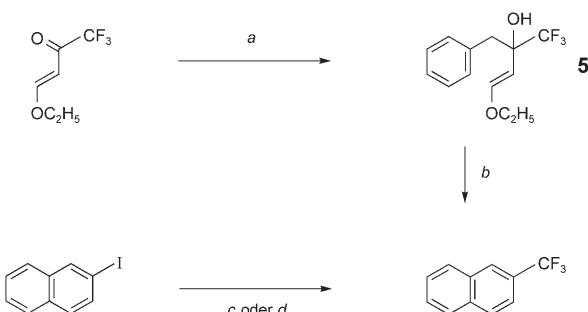


Schema 2. Drei Wege zum 1-(Trifluormethyl)naphthalin. a) 1. FeCl₃ in Dichlormethan bei +20 °C, 2. Dehydrierung (mit einem Oxidationsmittel wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon); b) N-Bromsuccinimid und überschüssiger Fluorwasserstoff; c) FSO₂CF₂CF₂OCF₂COOK + Cul in Dimethylformamid bei +45 °C.

war zuvor aus Naphthalin-1-carbonsäure und Schwefeltetrifluorid,^[32] durch Friedel-Crafts-artige Cyclisierung^[33] von 1,1,1-Trifluor-5-phenyl-2-pentanon (**2**) zum 4-Trifluormethyl-1,2-dihydrornaphthalin mit nachfolgender Oxidation und durch fluorolytische Spaltung des Xanthogenates **3** erhalten worden;^[34] es kann außerdem leicht und in zufrieden stellender Ausbeute (61 %) aus 1-Iodnaphthalin (**4**) und Kalium-(2-fluorsulfonyl-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)difluoracetat in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid hergestellt werden.^[35]

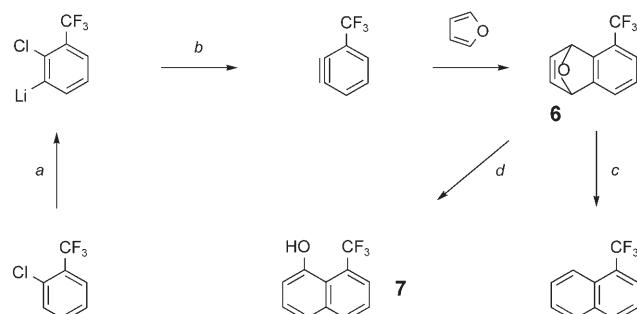
2-(Trifluormethyl)naphthalin ist ebenfalls durch eine Folge von C-C-Verknüpfung und Cyclisierung erhältlich. Die Anlagerung von Benzylmagnesiumbromid an 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-but-en-2-on und der anschließende säurekatalysierte Ringschluss der Zwischenstufe **5** führen unter Abspaltung von Wasser und Ethanol zum Endprodukt in 46 % Gesamt-Ausbeute.^[36] Die iodverdrängende CF₃-Übertragung aus

(Trifluormethyl)trimethylsilan^[27] oder Natriumtrifluoracetat^[37] scheint erneut der unmittelbarste und einfachste Zugang zu sein (Schema 3).



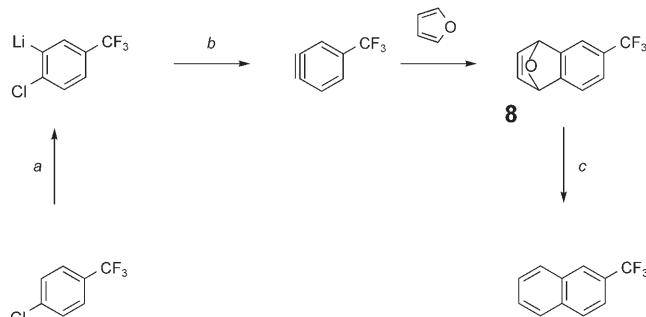
Schema 3. Cyclisierung und I/CF₃-Austausch als Wege zum 2-(Trifluormethyl)naphthalin. a) Benzylmagnesiumbromid; b) 4-Toluolsulfonsäure in Toluol; c) (H₃C)₃SiCF₃ + KF + Cul in einem 1:1-Gemisch aus Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon bei +25 °C; d) NaOOCCF₃ + Cul in N,N-Dimethylacetamid bei +160 °C.

(Trifluormethyl)trimethylsilan ist als Reagens ein Grenzfall. Weil es außer den drei ans Silicium-Atom gebundenen Methyl-Gruppen gerade ein einziges fluorsubstituiertes Kohlenstoff-Atom enthält, ist es keine rein anorganische Substanz mehr, ist aber auch nur minimal organisch. Wir fragten uns, ob ausgewachsene organische Ausgangsstoffe nicht eine planmäßigere und anpassungsfähigere Route zu fluorinierten Naphthalinen erschließen könnten. In der Tat hat sich der unlängst begangene Arin-Weg zu (Trifluormethyl)naphthalinen und deren Derivaten^[38] als ebenso ergiebig erwiesen wie die früher erkundeten, analogen Verfahren zur Herstellung von (Trifluormethoxy)naphthalinen^[39] und Fluornaphthalinen.^[40] Nach der Lithiierung von 2-Chlorbenzotrifluorid in Nachbarstellung zum Cl-Atom^[41] muss die -75 °C kalte Lösung lediglich durch eine Teflon-Kanüle in normal temperiertes Furan überführt werden, um eine sofortige β-Eliminierung von Lithiumchlorid auszulösen. Das solcherart freigesetzte 1,2-Didehydro-3-(trifluormethyl)benzol geht unverzüglich eine [4+2]-Cycloaddition zum 1,4-Epoxy-1,4-dihydro-5-(trifluormethyl)naphthalin ein (**6**; 76%; Schema 4).^[38] Das Diels-Alder-Produkt **6** lässt sich leicht mit Zink^[39] oder niedervalentem Titan^[38] zum 1-(Trifluormethyl)naphthalin (**7**) reduzieren.



Schema 4. Der Arin-Weg zu 1-(Trifluormethyl)naphthalin und seinen Derivaten. a) Butyllithium in THF bei -75 °C; b) Einspeisen in Furan bei +25 °C; c) Titanetetrachlorid und Zinkpulver in THF; d) Chlorwas-serstoff in Ethanol.

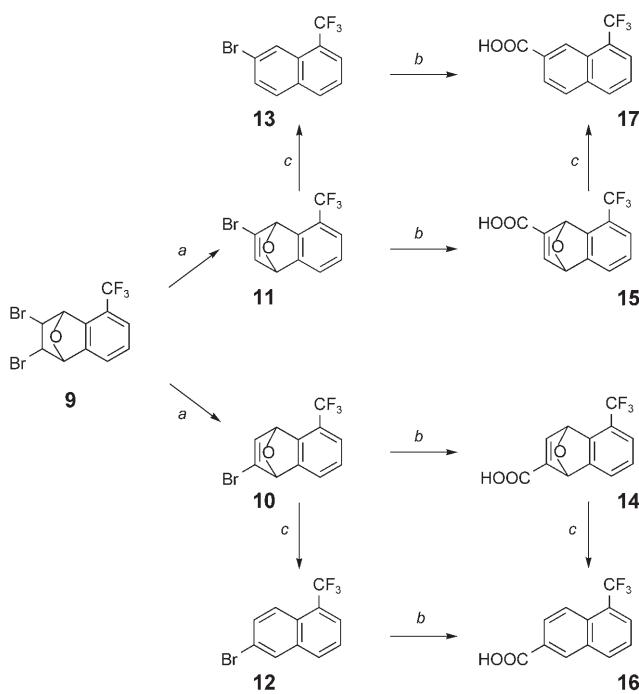
thyl)naphthalin (82 %) desoxygenieren oder säurekatalysiert zum 8-Trifluormethyl-1-naphthol (**7**; 81 %) isomerisieren (Schema 4).^[38] Auf die gleiche Weise wurde 1-Chlor-4-trifluormethylbenzol mit Furan zum 1,4-Epoxy-1,4-dihydro-6-(trifluormethyl)naphthalin (**8**; 75 %) verknüpft.^[38] Die Zwischenstufe lässt sich erneut glatt zum 2-(Trifluormethyl)naphthalin (82 %) reduzieren (Schema 5).^[38]



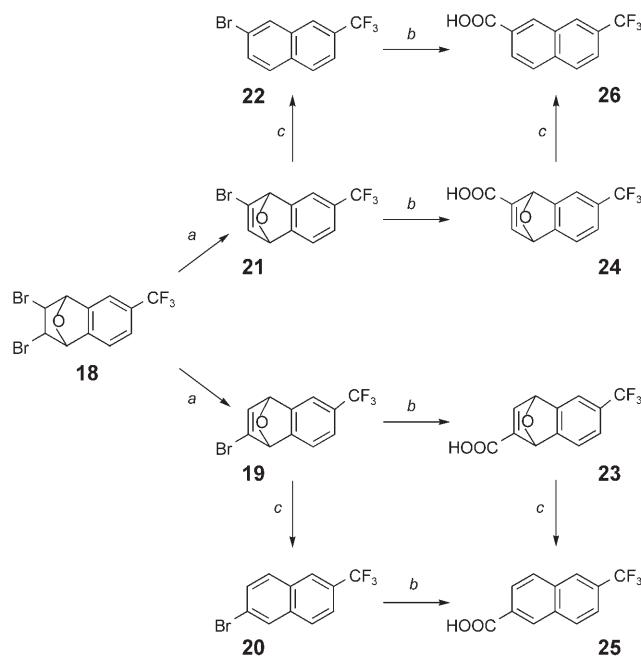
Schema 5. Der Arin-Weg zu 2-(Trifluormethyl)naphthalin. a) Butyllithium in THF bei -75 °C; b) Einspeisen in Furan bei +25 °C; c) Titantetrachlorid und Zinkpulver in THF.

Naphthaline sind „privilegierte Strukturen“ für das Wirkstoff-Design.^[42] Trotzdem finden sich in der Fachliteratur nur wenige funktionalisierte Derivate, die außerdem mit Heterosubstituenten wie Halogenen oder Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Alkoxy- und Dialkylamino-Gruppen ausgestattet sind. Wenn repräsentative Beispiele so dünn gesät sind, deutet dies auf praktische Schwierigkeiten bei ihrer Herstellung hin. Monosubstituierte Naphthaline verfügen über sieben unbesetzte Stellungen. Elektrophile neigen dazu, mehrere davon gleichzeitig anzugreifen. Jeder Versuch, dieses Problem zu überwinden, ist daher willkommen.

Wir wollen zunächst zeigen, wie Carboxy-Gruppen und andere funktionelle Gruppen in ausgewählte Stellungen im CF₃-fernen Ring von (Trifluormethyl)naphthalinen eingeführt werden können. Elementares Brom addiert sich glatt an die olefinische Doppelbindung des Cycloadduktes **6**, wenn das Hochtemperatur-Verfahren von Balci^[43] angewendet wird.^[38] Drei Stereoisomere, die 2-*endo*-3-*exo*-, 2-*exo*-3-*exo*- und 2-*exo*-3-*endo*-Dibrom-Verbindungen **9**, bilden sich in einem 1:1:1-Verhältnis. Sie lassen sich säulenchromatographisch trennen. Werden sie mit Kalium-*tert*-butylalkoholat behandelt, geben die erste und die letzte der genannten Komponenten 2- bzw. 3-Brom-1,4-epoxydihydronaphthalin (**10** bzw. **11**), wogegen das *exo*,*exo*-Isomer ein ebenfalls säulenchromatographisch trennbares 1:1-Gemisch dieser Substanzen liefert. Halogen/Metall-Permutation mit nachfolgender Carboxylierung und Neutralisierung gibt die Epoxy-naphthalinsäuren **14** und **15**, die sich mittels Desoxygenierung in die (Trifluormethyl)naphthalinsäuren **16** und **17** überführen lassen.^[38] Umgekehrt können 2- und 3-Brom-1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalin (**10** und **11**) erst zu den Naphthalinen **12** bzw. **13** reduziert und danach mit Butyllithium und Trockeneis umgesetzt werden, was ebenfalls zu den Säuren **16** und **17** führt (Schema 6).^[38]



Schema 6. 5- und 8-Trifluormethyl-2-naphthalinsäuren (**16** und **17**) aus 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalin **6** über die Zwischenstufen **9** und **10**–**15**. a) Kalium-*tert*-butylalkoholat in THF bei 0°C; b) 1. Butyllithium in THF bei –75°C, 2. Trockeneis im Überschuss, 3. Salzsäure; c) Titantetrachlorid und Zinkpulver in THF bei +68°C (Rückflusstemperatur).

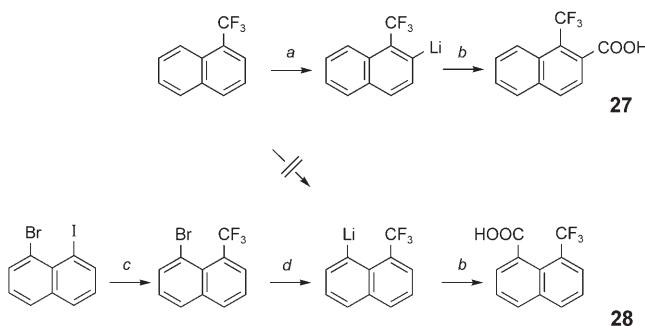


Schema 7. 6- und 7-Trifluormethyl-2-naphthalinsäuren (**25** und **26**) aus 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalin **8** über die Zwischenstufen **18** und **19**–**24**. a) Kalium-*tert*-butylalkoholat in THF bei 0°C; b) 1. Butyllithium in THF bei –75°C, 2. Trockeneis im Überschuss, 3. Salzsäure; c) Titantetrachlorid und Zinkpulver in THF bei +68°C (Rückflusstemperatur).

Auch die Brom-Verbindung **18** wurde aus dem Epoxydihydronaphthalin **8** (siehe Schema 5) zugänglich gemacht. Sie lässt sich mühelos in die Dehydrobromierungsprodukte **19**–**22** sowie in die Naphthalinsäuren **23**–**26** bei erneut hohen Ausbeuten überführen (Schema 7).^[38] Regioisomere und Stereoisomere sind auch hier chromatographisch trennbar.

Anzumerken ist die Allgemeingültigkeit dieser Vorgehensweise. Kohlendioxid ist eines der typischen Reagenzien zum Abfangen metallorganischer Zwischenstufen. Spezies, wie sie sich durch eine Halogen/Metall-Permutation aus den Vorstufen **10**–**13** und **19**–**22** erzeugen lassen, reagieren jedoch mit allen Arten von Elektrophilen, weshalb Hunderte anders funktionalisierter (Trifluormethyl)naphthaline auf die gleiche Weise hergestellt werden können.

Metallierung (Wasserstoff/Metall-Permutation) ist der Schlüsselschritt der Wahl zur Funktionalisierung des CF₃-tragenden Rings. Wie sich herausstellte, deprotoniert LITMP das 1-(Trifluormethyl)naphthalin ausschließlich an der 2-Stellung, auch wenn die entsprechende Carbonsäure **27** nur in mäßiger Ausbeute (27–42 %) zu isolieren ist (Schema 8).^[44] Das Nichtvorhandensein des *peri*-Isomers musste einwandfrei belegt werden, weil andere 1-Naphthalin-Substituenten, wie Dimethylamino-^[45] und (Dimethylamino)methyl-Gruppen,^[46] nur die 8-Stellung oder, wie Methoxy-Gruppen,^[47] gleichzeitig die 2- und 8-Stellung aktivieren. Dazu wurde 8-Trifluormethyl-1-naphthalinsäure (**28**) aus dem bekannten 1-Brom-8-iodnaphthalin durch I/CF₃-Austausch und anschließende Halogen/Metall-Permutation sowie Carboxylierung in 70% Gesamtausbeute synthetisiert (Schema 8). Mithilfe

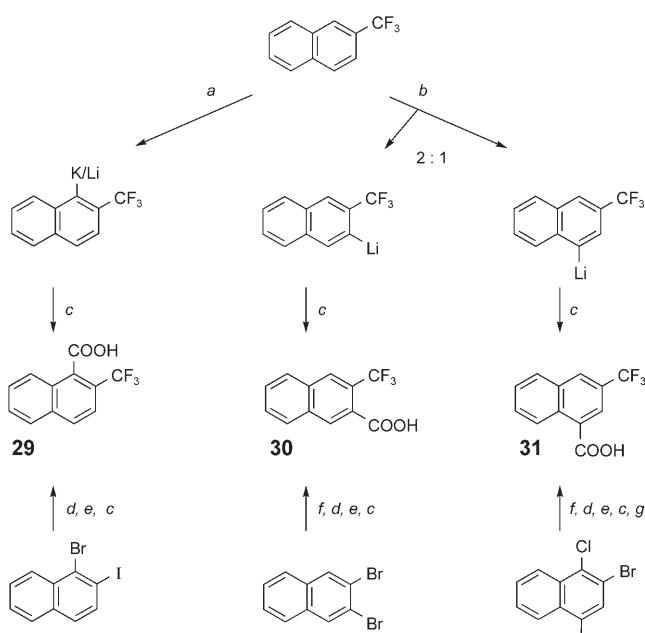


Schema 8. Selektive Herstellung von 1-Trifluormethyl-2-naphthalinsäure (**27**) und 8-Trifluormethyl-1-naphthalinsäure (**28**). a) LITMP in THF bei –25°C; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; c) (H₃C)₂SiCF₃ + KF + Cul im 1:1-Gemisch von Dimethylformamid und *N*-Methylpyrrolidon bei +25°C; d) Butyllithium in THF bei –75°C.

dieser authentischen Probe als gaschromatographischer Referenzsubstanz ließ sich jede Verunreinigung der Säure **27** durch das Regioisomer **28** endgültig ausschließen (Schema 8).^[44]

2-(Trifluormethyl)naphthalin lässt sich durch *tert*-Butyllithium in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat, einem unserer superbasischen Mischmetall-Reagentien,^[48] vollkommen selektiv an der 1-Stellung metallieren, wie der Erhalt von reiner 2-Trifluormethyl-1-naphthalinsäure (**29**; 21%) klar belegt (Schema 9).^[44] Dagegen führen einfache Alkyllithium-Verbindungen unweigerlich zu Regioisomeren-

Gemischen. So greift *sec*-Butyllithium gleichzeitig die 3- und 4-Stellung im Verhältnis 2:1 an, mit einer Gesamtausbeute von 75%.^[44] Nach Carboxylierung und Neutralisierung kann die Hauptkomponente 3-Trifluormethyl-2-naphthalinsäure (**30**) durch Kristallisieren rein erhalten werden. Das Nebenprodukt 3-Trifluormethyl-1-naphthalinsäure (**31**) lässt sich durch Vergleich der Retentionszeit mit der einer unabhängig aus 2,4-Dibrom-1-chlornaphthalin hergestellten Probe identifizieren (Schema 9).^[44]



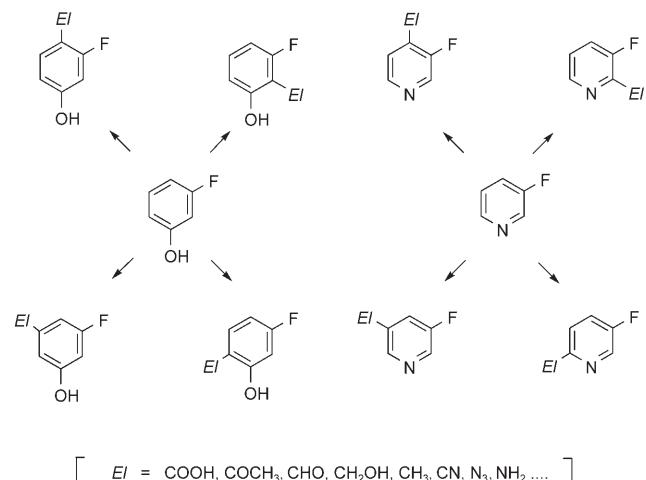
Schema 9. Sowohl regioselektive wie unselektive Metallierung von 2-(Trifluormethyl)naphthalin. a) *tert*-Butyllithium und Kalium-*tert*-butylalkoholat in THF bei -75 °C; b) *sec*-Butyllithium in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin (TMEDA) in THF bei -75 °C; c) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; d) (H₃C)₂SiCF₃ + KF + Cul im 1:1-Gemisch aus Dimethylformamid und *N*-Methylpyrrolidon bei +25 °C; e) 1. Isopropylmagnesiumchlorid in THF bei 0 °C; f) 1. Isopropylmagnesiumchlorid in THF bei -10 °C, 2. elementares Iod; g) Ammoniumformiat und Palladium auf Tierkohle in Methanol bei +25 °C.

4. Das Prinzip regiochemisch erschöpfender Funktionalisierung

Dieser Abschnitt leitet von der Aren- zur Heterocyclen-Chemie über. Zudem wird ein aktuelles Konzept vorgestellt: das Streben nach regiochemisch lückenloser („erschöpfender“) Funktionalisierung von Grundkörpern.

Ist ein bestimmtes molekulares Gebilde als Syntheseziel festgelegt, muss man den besten Weg finden, der zu dieser Substanz in der gewünschten Menge und Reinheit führt. Außer ökonomischen Gesichtspunkten gibt es dabei keine besonderen Vorlieben bezüglich der anzuwendenden Methoden. Die Ausgangslage ist ganz anders, wenn es gilt, einen Baustein aufzuspüren, der die biologische Aktivität einer pharmazeutischen oder agrochemischen Schlüsselsubstanz verbessert. In einer solchen Erkundungsphase ist strukturelle

Vielfalt die Richtschnur und die Zusammenstellung einer Sammlung („Bibliothek“) von möglichst vielen Isosteren oder Analoga das dringlichste Anliegen. Anders ausgedrückt, solange man keine genaue Vorstellung über das optimale Substituentenmuster hat, tut man gut daran, ganze Familien verwandter Strukturen zu erfassen, um dann diejenige aufzuspüren, die den gewünschten Kriterien am besten entspricht. Insbesondere würde man sich einen Zugang zu allen denkbaren Regiosomeren wünschen, um sicher zu gehen, weder einen Treffer noch neue Erkenntnisse zu verpassen. Die „Baukasten-Methoden“^[49,50] wurden ausgearbeitet, just um diese Aufgabe in einer rationalen und zuverlässigen Weise zu erleichtern. Die Einführung einer funktionellen Gruppe in jeder der freien Stellungen im 3-Fluorphenol und 3-Fluorpyridin, zwei typischen Substraten, möge zur Erläuterung des Prinzips dienen (Schema 10).^[51]

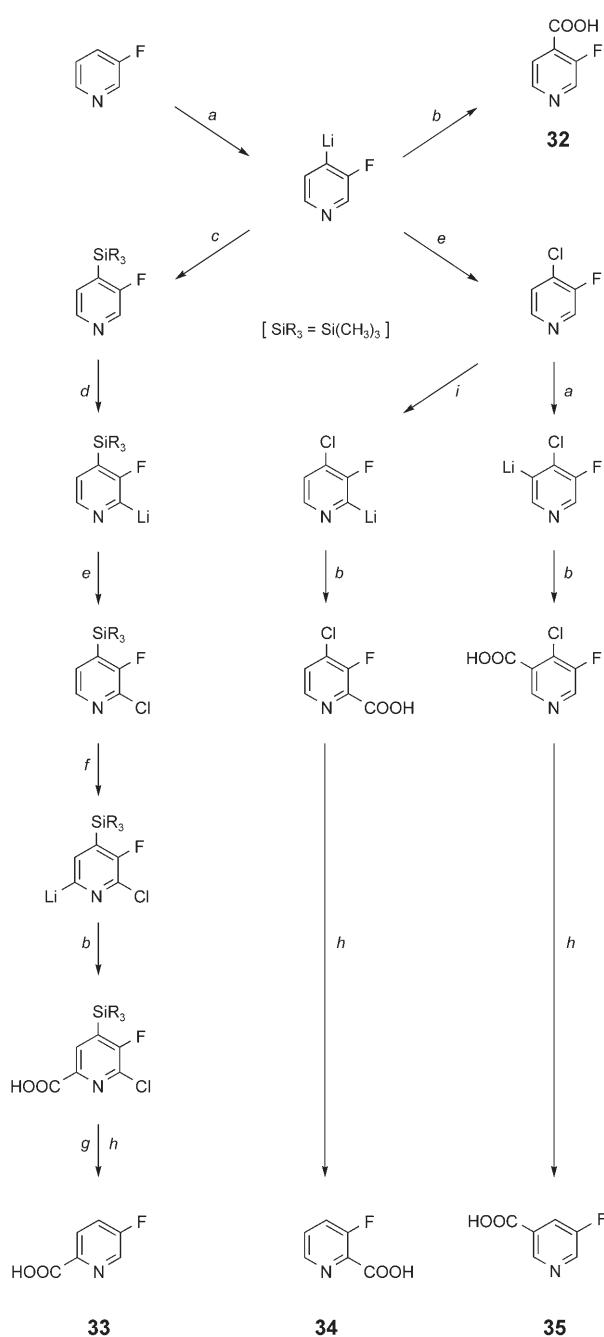


[El = COOH, COCH₃, CHO, CH₂OH, CH₃, CN, N₃, NH₂ ...]

Schema 10. Das Prinzip „regiosomaler erschöpfender Funktionalisierung“, angewendet auf 3-Fluorphenol und 3-Fluorpyridin.

5. Pyridine und Chinoline

Anhand von 3-Fluorpyridin (Schema 11) werden einige wichtige Möglichkeiten zur Verwirklichung der angestrebten regiochemischen Vielfalt veranschaulicht. Die Acidität an den Positionen des Pyridin-Rings wächst mit deren Abstand zum Stickstoff-Atom im Ring.^[52] Lithiumdiisopropylamid (LIDA) und andere gängige Basen deprotonieren deshalb 3-Fluorpyridin an der 4- und nicht an der 2-Stellung. Nachfolgende Carboxylierung liefert die 3-Fluorpyridin-4-carbonsäure (**32**; 84%). Die 2-Stellung kommt zum Zug, wenn die 4-Stellung durch eine Trialkylsilyl-Gruppe abgeschirmt ist. Wird die metallorganische Zwischenstufe erneut mit Trockeneis abgefangen und dann protodesilyliert, erhält man 3-Fluorpyridin-2-carbonsäure (**34**; 79% Gesamtausbeute). Stattdessen kann man auch eine zweite Schutzgruppe einführen, entweder wieder eine Trialkylsilyl-Gruppe oder ein Chlor-Atom. Da die sperrige Trialkylsilyl-Gruppe nicht nur die Stellung, mit der sie verknüpft ist, sondern auch deren unmittelbare Umgebung blockiert, bleibt die 6-Stellung der einzige Ort, der für eine weitere Metallierung in Frage

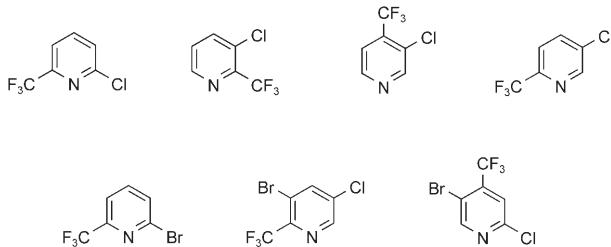


Schema 11. Die regiochemisch erschöpfende Funktionalisierung von 3-Fluorpyridin. a) LIDA in THF bei -75°C ; b) 1. Trockeneis, 2. Salzsäure; c) Chlortrimethylsilan; d) LITMP in THF bei -75°C ; e) 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan; f) Überschuss an Butyllithium und LIDMAE in Hexanen bei -75°C ; g) Tetrabutylammoniumfluorid-Hydrat (TBAF) in THF bei $+25^{\circ}\text{C}$; h) Ammoniumformiat in Methanol in Gegenwart von Palladium auf Tierkohle bei $+50^{\circ}\text{C}$; i) LITMP in Et_2O bei -75°C .

kommt. Dies geschieht am wirkungsvollsten mit einem Überschuss von „Caubères Base“ (LIC-LIDMAE):^[53] Butyllithium in Gegenwart von Lithium-2-(dimethylamino)-ethanolat (LIDMAE). Nach Carboxylierung und Entfernen der Silyl- und Chlor-Substituenten erhält man 5-Fluorpyridin-2-carbonsäure (**33**; 26 % Gesamtausbeute). 4-Chlor-3-flu-

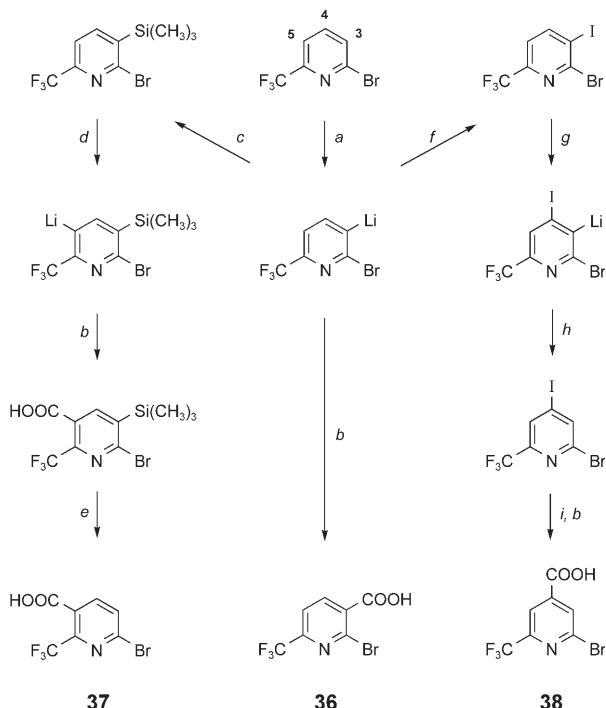
pyridin, durch Abfangen der lithiierten Zwischenstufe mit 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan erhältlich, gehört zu der ansehnlichen Reihe von Substraten, die über die begehrte „reagensgesteuerte wahlweise Positionsselektivität“^[47,54,55] von Metallierungen gebieten. Anders als Trialkylsilyl-Gruppen blockiert Chlor lediglich die Stellung, an der es sich selbst befindet, und aktiviert gleichzeitig die Nachbarstellungen. Deshalb deprotoniert LIDA sauber die 5-Stellung und erschließt damit den Weg zur 5-Fluorpyridin-3-carbonsäure (**35**; 77 % Gesamtausbeute). Wird die Lithiierung jedoch mit LITMP in Diethylether vorgenommen, sucht das Reagens zusätzliche Koordination zu erlangen und nutzt dazu das am Stickstoff-Atom verfügbare freie Elektronenpaar. Die De-protonierung findet deshalb jetzt an der 2-Stellung statt und liefert, nach Carboxylierung und hydrogenolytischer Reduktion, 3-Fluorpyridin-2-carbonsäure (**34**; 63 % Gesamtausbeute) (Schema 11).^[51]

2-Chlor-3-, 2-Chlor-4- und 2-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin sind käuflich, wenngleich zu schier unerschwinglichen Preisen (20000–25000 € mol⁻¹). Wir haben durch kupfer-vermittelten I/CF_3 -Austausch unter anderem 2-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin,^[50] 3-Chlor-2-(trifluormethyl)pyridin,^[56] 3-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin,^[57] 5-Chlor-2-(trifluormethyl)pyridin,^[58] 2-Brom-6-(trifluormethyl)pyridin,^[50] 3-Brom-5-chlor-2-(trifluormethyl)pyridin^[56] und 5-Brom-2-chlor-4-(trifluormethyl)pyridin^[56] hergestellt, um die breite Anwendbarkeit der Methode aufzuzeigen (Schema 12). Da wir somit über ausreichende Mengen dieser reizvollen Verbindungen verfügten, setzten wir mehrere davon als Substrate für regiochemisch erschöpfende Funktionalisierungen ein.



Schema 12. Chlor- und Brom-substituierte (Trifluormethyl)pyridine, allesamt durch Kupfer-vermittelten I/CF_3 -Austausch hergestellt.

Ausgehend von 2-Brom-6-(trifluormethyl)pyridin lässt sich die 3-Stellung nach Behandlung mit LIDA bei -85°C ^[56] (statt wie üblich bei Trockeneistemperatur) unmittelbar funktionalisieren, beispielsweise zur Säure **36** (49 %; Schema 13). Die Metallierung wird zur 5-Stellung umgelenkt, wenn die 3-Stellung durch eine Trimethylsilyl-Gruppe geschützt ist. Carboxylierung und Protodesilylierung liefern die 6-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure (**37**; 42 % Gesamtausbeute).^[56] Die noch fehlende isomere Säure **38** (56 % Gesamtausbeute) kann man leicht nach gezielter Halogen-Wanderung^[47,59] erhalten. Wirkt LIDA auf 2-Brom-3-iod-6-(trifluormethyl)pyridin ein, wird ein Proton aus der 4-Stellung abgelöst, und sogleich danach kommt es zu einem Platzwechsel zwischen Lithium, das die 3-, und Iod, das die 4-Stellung besetzt. Neutralisierung und nachfolgende Halogen/



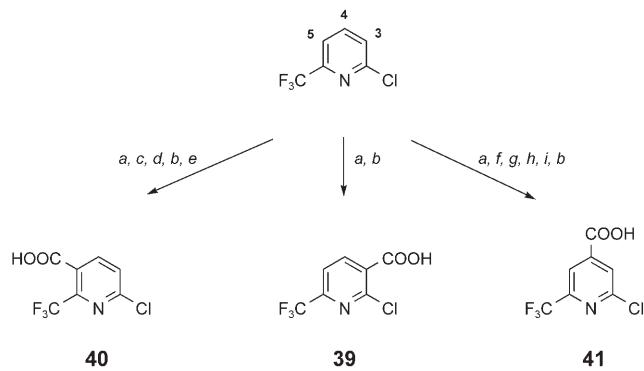
Schema 13. Die regiochemisch erschöpfende Funktionalisierung von 2-Brom-6-(trifluormethyl)pyridin. a) LIDA in THF bei -85 °C; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; c) Chlortrimethylsilan; d) LITMP in THF bei -75 °C; e) TBAF in THF unter Rückfluss; f) elementares Iod; g) LIDA in THF bei -75 °C; h) verdünnte Salzsäure; i) Lithiumtributylmagnesiumchlorid in THF bei 0 °C.

Metall-Permutation zwischen 2-Brom-4-iod-6-(trifluormethyl)pyridin und Isopropylmagnesiumchlorid beenden die Reaktionsfolge (Schema 13).^[56]

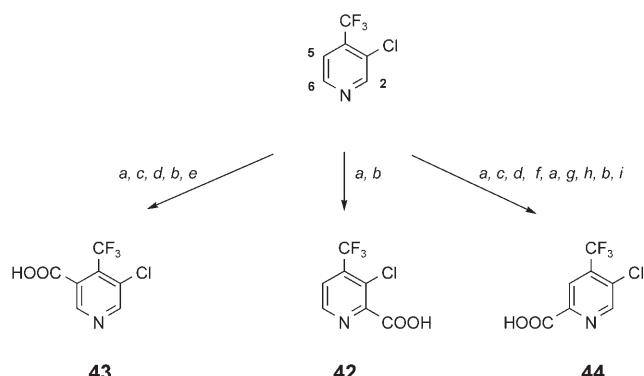
Die gleichen Methoden wurden verwendet, um das isologe 2-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin zur 2-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure (**39**; 60 % Gesamtausbeute), 6-Chlor-2-(trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure (**40**; 79 %) und 2-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin-4-carbonsäure (**41**; 51 %) abzuwandeln (Schema 14).^[57] Der einzige Unterschied war, dass die Iod/Lithium-Permutation mit Lithiumtributylmagnesiat^[60,61] anstatt, wie im vorangehenden Beispiel, mit dem reaktionsträgeren Isopropylmagnesiumchlorid ausgeführt wurde. Das einzelne Halogen-Atom in 2- oder 6-Stellung der Säuren **37–41** lässt sich natürlich von jedem gängigen Nucleophil verdrängen.

Ein gleichartiges Vorgehen führte auch mit 3-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin zum Ziel (Schema 15).^[57] Die 3-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure (**42**; 57 %) entstand nach direkter Metallierung, diesmal mit LITMP in Diethylether (oder in Tetrahydrofuran) bei -100 °C, und die isomeren 5-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäuren und -2-carbonsäuren (**43** und **44**; 61 bzw. 29 % Gesamtausbeute) wurden über 3-Chlor-4-trifluormethyl-2-(trimethylsilyl)pyridin als der gemeinsamen Zwischenverbindung erhalten (Schema 15).^[57]

Weitere Beispiele belegen die Vielseitigkeit der „Baukasten-Methoden“.^[49] Sie bedürfen nur geringer Anpassung, um in allen möglichen Situationen zu bestehen. 3-Chlor-2-



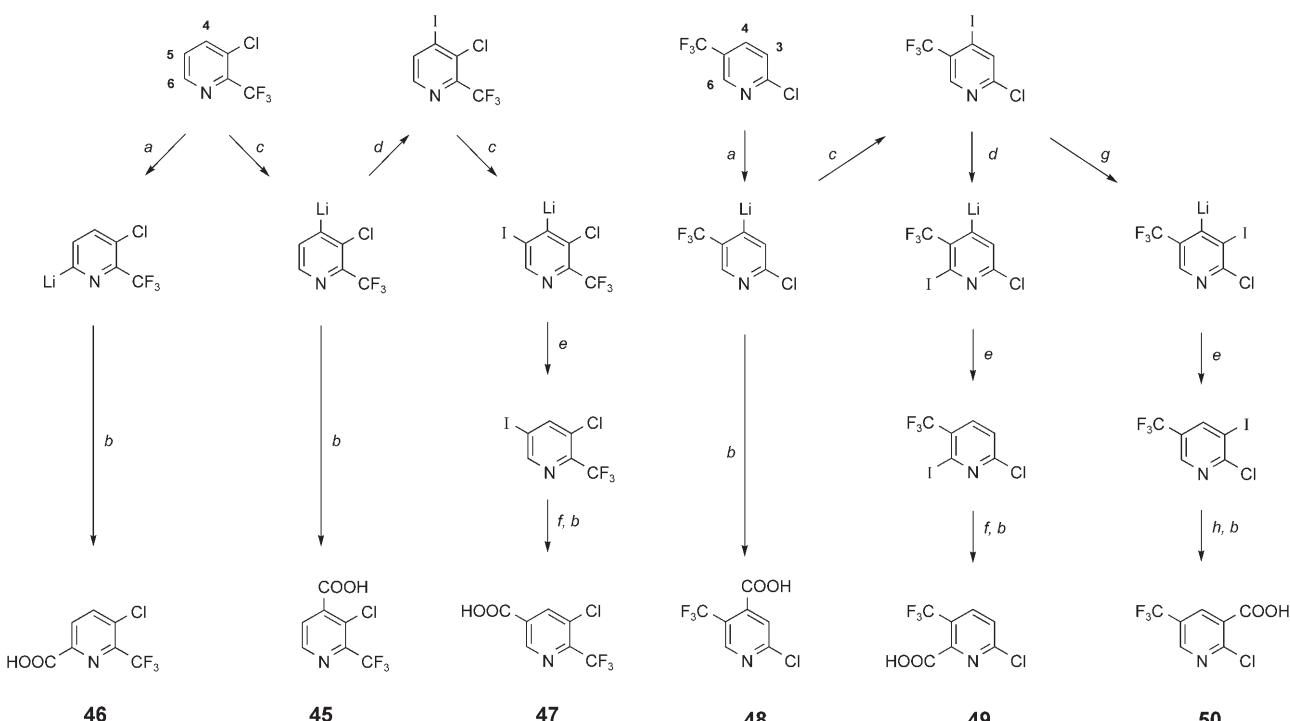
Schema 14. Die regiochemisch erschöpfende Funktionalisierung von 2-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin. a) LIDA in THF bei -85 °C; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; c) Chlortrimethylsilan; d) LITMP in THF bei -75 °C; e) TBAF in THF unter Rückfluss; f) elementares Iod; g) LIDA in THF bei -75 °C; h) verdünnte Salzsäure; i) Lithiumtributylmagnesiat in THF bei 0 °C.



Schema 15. Die regiochemisch erschöpfende Funktionalisierung von 3-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin. a) LITMP in Et₂O oder THF bei -100 °C; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; c) Chlortrimethylsilan; d) LITMP in THF bei -75 °C; e) wässrige NaOH-Lösung bei +100 °C; f) elementares Iod; g) verdünnte Salzsäure; h) Butyllithium in Toluol bei -75 °C; i) TBAF in THF unter Rückfluss.

(trifluormethyl)pyridin benötigt keine Silyl-Schutzgruppe, um zuerst das Metall und dann die funktionelle Gruppe in die 6-Stellung zu lenken. Das koordinationssuchende Gemisch („Caubère-Base“) aus Butyllithium und Lithium-2-(dimethylamino)ethanolat, beide in großem Überschuss eingesetzt, metalliert ausschließlich dort und erschließt somit einen bequemen Zugang zur 5-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure (**46**; 26 %).^[56] Umgekehrt begünstigen übliche Reaktionsbedingungen (z.B. LIDA in Tetrahydrofuran bei -75 °C) die Deprotonierung der acidesten Stellung. Dies führt unmittelbar zur isomeren 3-Chlor-2-(trifluormethyl)pyridin-4-carbonsäure (**45**; 81 %) und – über 3-Chlor-4- und 3-Chlor-5-Iod-2-(trifluormethyl)pyridin (das zweitgenannte aus LIDA-ausgelöster Halogen-Wanderung hervorgegangen; ähnlich wie zuvor in Schema 13) – zur 5-Chlor-6-(trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure (**47**; 46 % Gesamtausbeute; Schema 16).^[56]

Lithiumdialkylamide wie LIDA oder LITMP metallieren 2-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridin ebenfalls sauber an der 4-

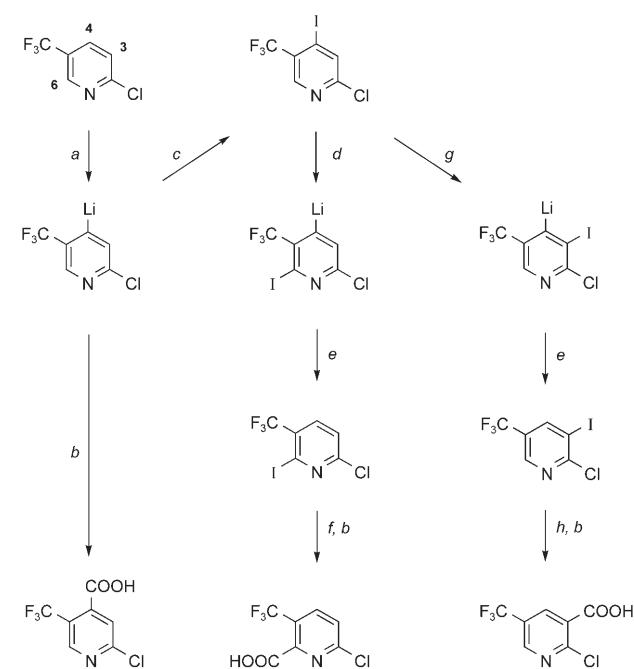


Schema 16. Die regiochemisch erschöpfende Funktionalisierung von 3-Chlor-2-(trifluormethyl)pyridin. a) Butyllithium und Lithium-2-(dimethylamino)ethanolat in Hexanen bei -75°C ; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; c) LIDA in THF bei -75°C ; d) elementares Iod; e) verdünnte Salzsäure; f) Isopropylmagnesiumchlorid in THF bei 0°C .

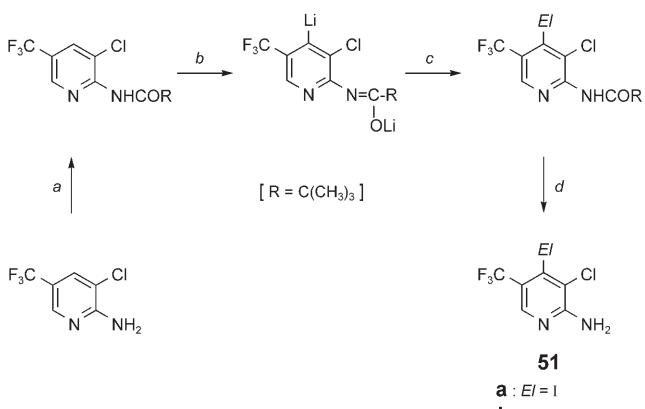
Stellung.^[57] Carboxylierung und Iodierung liefern sofort 2-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-4-carbonsäure (**48**; 87%) bzw. 2-Chlor-4-iod-5-(trifluormethyl)pyridin (67%). Die letztgenannte Verbindung verfügt über eine seltene Art wahlweiser Stellungsselektivität: LIDA verursacht die Deprotonierung der 6-Stellung, wo letztlich das schwere Halogen-Atom bindet, während das Lithium-Ion die 4-Stellung besetzt. Dagegen greift das schlanke Lithiumpiperid (LIPIP) die 3-Stellung an und löst so die Wanderung des Iod-Atoms, im Austausch gegen das Lithium-Ion, zu dieser Stelle aus. Neutralisierung, Halogen/Metall-Permutation und Carboxylierung geben schließlich 6-Chlor-3-(trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure (**49**; 42 % Gesamtausbeute) und 2-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure (**50**; 20 % Gesamtausbeute; Schema 17).^[57]

2-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin lässt sich glatt mit zwei Äquivalenten LIDA metallieren, wenn zuvor die Amino-Gruppe acyliert worden ist. Nach elektrophiler Substitution mit elementarem Iod oder Benzaldehyd und hydrolytischer Abspaltung der Pivaloyl-Schutzgruppe gelangt man zu 2-Amino-3-chlor-4-iod-5-(trifluormethyl)pyridin (**51a**; 47 % Gesamtausbeute) und 2-Amino-3-chlor-4-(α -hydroxybenzyl)-5-(trifluormethyl)pyridin (**51b**; 39 % Gesamtausbeute; Schema 18).^[56]

Der vorangehende Teil behandelte ein halbes Dutzend Substrate, die allesamt ein Chlor- oder Brom-Atom zusätzlich zu einer CF₃-Einheit enthielten. Dies wirft nun die Frage auf, ob sich auch einfache (Trifluormethyl)pyridine in aus Metal-



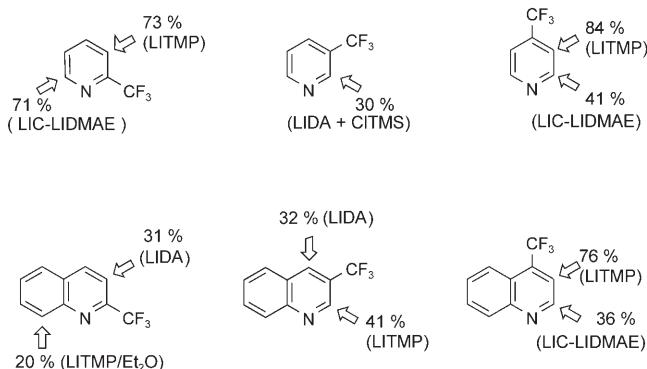
Schema 17. Die regiochemisch erschöpfende Funktionalisierung von 2-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridin. a) LIDA in Gegenwart von Lithium-*N,N*-diisopropylcarbamat (1.0 Äquiv.) und Lithiumbromid (0.1 Äquiv.) in THF bei -75°C ; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; c) elementares Iod; d) LIDA in THF bei -75°C ; e) verdünnte Salzsäure; f) Isopropylmagnesiumchlorid in THF bei -75°C ; g) Lithiumpiperid in THF bei 0°C ; h) Butyllithium in THF bei -75°C .



Schema 18. Die stellungsspezifische Funktionalisierung von 2-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin. a) Pivaloylchlorid und Pyridin in Dichlormethan bei $+40^{\circ}\text{C}$ (Rückflusstemperatur); b) LIDA (2.0 Äquiv.) in THF bei -75°C ; c) 1. elementares Iod oder Benzaldehyd, 2. verdünnte Salzsäure; d) 20-proz. wässrige Schwefelsäure unter Rückfluss.

lierung und Abwandlung bestehenden Reaktionsfolgen umsetzen lassen. Das 3-Isomer stellte sich wegen seiner extremen Anfälligkeit für nucleophile (het)aromatische Substitutionen als ein schwieriger Fall heraus. Selbst unter In-situ-Abfangbedingungen mit Chlortrimethylsilan konnten höchstens 30 % an Produkt isoliert werden.^[62] Das entstandene 3-

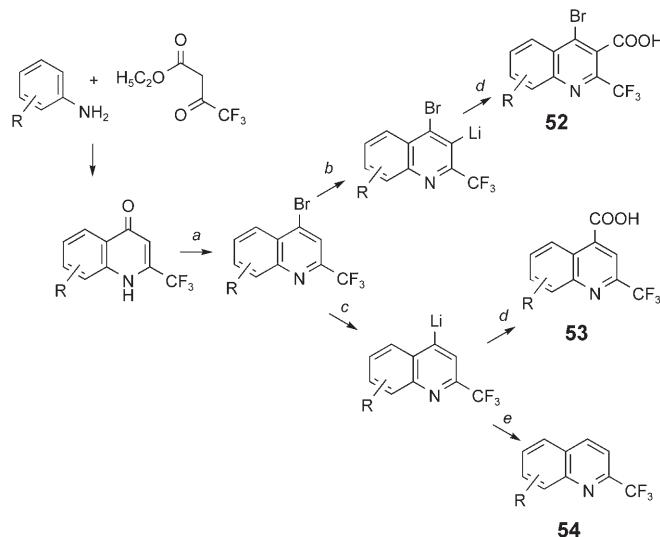
Trifluormethyl-2-(trimethylsilyl)pyridin ist freilich ein Ausgangspunkt für weitere Funktionalisierungen, da die Silyl-Gruppe nicht nur durch ein Wasserstoff-Atom, sondern auch leicht durch ein Brom- oder Iod-Atom und oftmals auch einen Nitro-Rest ersetzt werden kann.^[63] 2- und 4-(Trifluormethyl)pyridin verursachen keine Schwierigkeiten und bieten sogar den Bonus reagensgesteuerter wahlweiser Stellungsselektivität. Während LITMP glatt die 3-Stellung deprotoniert, greift die Caubère-Base LIC-LIDMAE ausschließlich die 6-Stellung an (Schema 19).^[62] Das gleiche Reagens lithiert 4-(Trifluormethyl)chinolin an der 2-Stellung, LITMP lithiert hingegen an der 3-Stellung.^[62] 3-(Trifluormethyl)chinolin reagiert mit LITMP und LIDA (beides in THF) an der 2- bzw. 4-Stellung, und 2-(Trifluormethyl)chinolin reagiert mit LITMP (in Et₂O) und mit LIDA (in THF) an der 8- bzw. 3-Stellung (Schema 19).^[62] Die Produkte werden meist nur in mäßiger Ausbeute erhalten, da offensichtlich eine Komplexbildung zwischen der metallorganischen Zwischenstufe und dem metallierenden Reagens einen vollständigen Ablauf der Reaktion verhindert. Dies bedeutet keinen großen Nachteil, weil das unverbrauchte Ausgangsmaterial nahezu vollständig wiedergewonnen und erneut eingesetzt werden kann.



Schema 19. Die direkte Metallierung und nachfolgende Funktionalisierung von 2-, 3- und 4-Trifluormethyl-substituierten Pyridinen und Chinolinen. [Gezeigt ist die Ausbeute des In-situ-Abfangproduktes 3-Trifluormethyl-2-(trimethylsilyl)pyridin (in der Mitte der oberen Reihe) und, in allen anderen Fällen, die Ausbeuten der nach Carboxylierung isolierten Säuren.] CITMS = Chlortrimethylsilan, LIDA = Lithiumdiisopropylamid, LIC = Butyllithium, LIDMAE = Lithium-2-(dimethylamino)ethanolat, LITMP = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid.

Die drei (Trifluormethyl)pyridine lassen sich bequem aus den entsprechenden Iodpyridinen herstellen,^[30] und das 3-(Trifluormethyl)chinolin kann aus 3-Bromchinolin durch Kondensation mit in situ erzeugtem (Trifluormethyl)kupfer erhalten werden.^[23a,b] Die beiden übrigen Chinolinisomere sind sehr gut gemäß den nachfolgend beschriebenen, allgemein anwendbaren und ergiebigen Verfahren zugänglich.

4,4-Trifluoracetessigsäureethylester vereinigt sich glatt mit einer Vielfalt von Anilinen (das R in Schema 20 bedeutet dabei einen beliebigen Substituenten), wobei ein β -Imino-buttersäureethylester („Anil“ oder eher dessen tautomerer β -Anilinocrotonsäureester) entsteht, der thermisch zu einem 2-Trifluormethyl-4(1*H*)-chinolinon cyclisiert werden kann. Beim Erhitzen mit Phosphoryltribromid bildet sich ein 4-



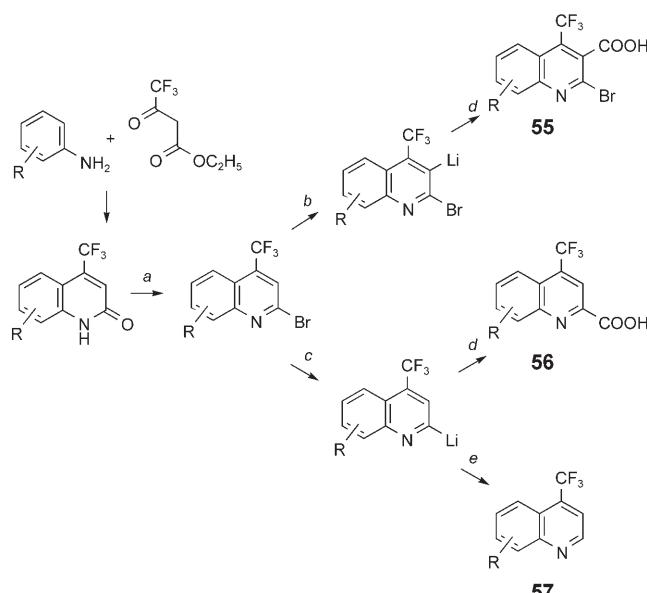
Schema 20. 2-Trifluormethyl-4(1*H*)-chinolinone als Vorstufen einer Vielfalt von 2-(Trifluormethyl)chinolin-Derivaten. a) Phosphoryltribromid (Phosphoroxybromid) bei +150°C; b) LIDA in THF bei -75°C; c) Butyllithium in THF bei -75°C; d) 1. Trockenesis im Überschuss, 2. Salzsäure; e) Wasser.

Brom-2-(trifluormethyl)chinolin, das entweder einer Wasserstoff/Metall-Permutation (mit LIDA) oder einer Halogen/Metall-Permutation (mit Butyllithium) zugeführt werden kann. Carboxylierung der metallorganischen Zwischenstufen liefert 4-Brom-2-(trifluormethyl)chinolin-3-carbonsäuren (**52**) bzw. 2-(Trifluoromethyl)chinolin-4-carbonsäuren (**53**), wogegen das Ablösen mit Wasser die Heterocyclen **54** ohne weitere funktionelle Gruppen gibt (Schema 20).^[64]

Der gleiche 4,4-Trifluoracetessigsäureethylester und die gleichen Aniline können auch andersartig verknüpft werden. Dabei wird eine Carboxanilid-Zwischenstufe durchlaufen, und bei der Cyclisierung entstehen die regiosomeren 4-Trifluormethyl-2(1*H*)-chinolinone (Schema 21).^[65] In beiden Reihen ziehen Kondensation und Cyclisierung den Verlust je eines Moleküls Wasser und Ethanol nach sich. Es ist einzige die genaue Arbeitvorschrift, die den Mechanismus und damit die Reihenfolge der Abspaltung sowie letztlich das unterschiedliche Ergebnis bestimmt.^[65,66] Die 2-Brom-4-(trifluormethyl)chinoline, die man mit Phosphoryltribromid erhält, liegen wieder an einer Reaktionsgabelung. Metallierung führt zu 2-Brom-4-(trifluormethyl)chinolin-3-carbonsäuren (**55**), Halogen/Metall-Permutation zu 4-(Trifluormethyl)chinolin-2-carbonsäuren (**56**) oder 4-(Trifluormethyl)chinolinen (**57**) (Schema 21).

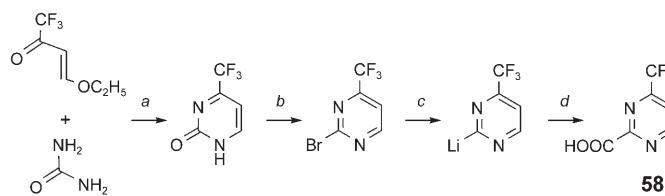
6. Pyrimidine und Pyrazole

Da Pyrimidine anfällig für nucleophile Additionen samt nachfolgender Dimerisierung oder Oligomerisierung sind,^[67] müssen Metalle mit Vorsicht eingeführt werden. Recht saubere Halogen/Metall-Permutationen gelingen bei der Reaktion von 2-Brom-4-(trifluormethyl)pyrimidin,^[68] 5-Brom-4-chlor-6-(trifluormethyl)pyrimidin^[68] sowie 4,5-Dibrom-6-(trifluormethyl)pyrimidin^[68] mit Butyllithium oder Isopropyl-



Schema 21. 4-Trifluoromethyl-2(1*H*)-chinolinone als Vorstufen einer Vielfalt von 4-(Trifluormethyl)chinolin-Derivaten. a) Phosphoryltribromid (Phosphoroxybromid) bei +150 °C; b) LIDA in THF bei -75 °C; c) Butyllithium in THF bei -75 °C; d) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; e) Wasser.

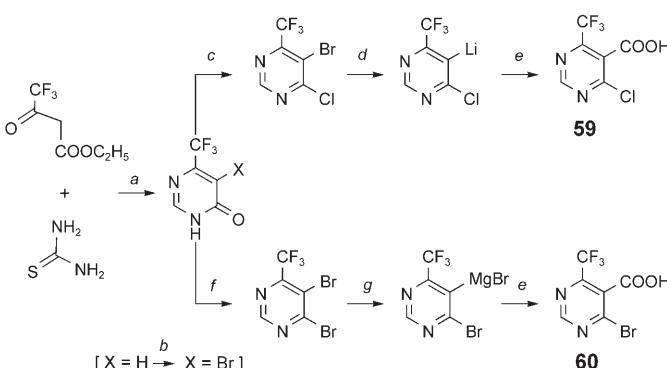
magnesiumchlorid als Austauschreagentien. Nach dem Carboxylieren und Neutralisieren erhält man 4-(Trifluormethyl)pyrimidin-2-carbonsäure (**58**; 36 %) und 4-Chlor- oder 4-Brom-6-(trifluormethyl)pyrimidin-5-carbonsäure (**59** bzw. **60**; 73 bzw. 54 %; Schemata 22 und 23).^[69]



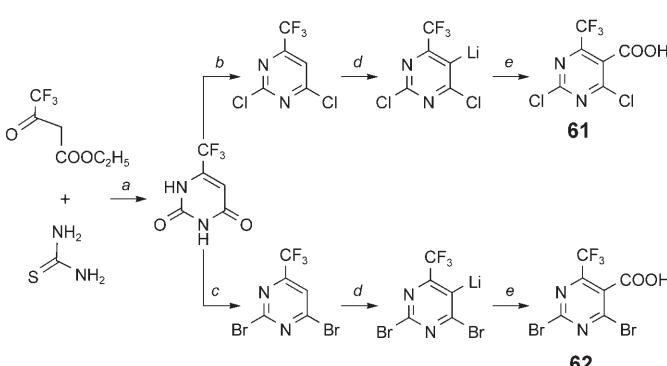
Schema 22. Brom/Lithium-Permutation als Schlüsselschritt zur Funktionalisierung von 2-Brom-4-(trifluormethyl)pyrimidin. a) Konz. Salzsäure und Ethanol während 48 h bei +25 °C; b) Phosphoryltribromid bei +150 °C; c) Butyllithium in Toluol bei -90 °C; d) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure.

Doppelt aktivierte Stellungen sind hinreichend acid, um bereits von LITMP deprotoniert zu werden. 2,4-Dichlor- und 2,4-Dibrom-6-(trifluormethyl)pyrimidin lassen sich so glatt lithieren und durch Carboxylieren in die Säuren **61** (79 %) und **62** (89 %) überführen (Schema 24).^[69]

Wie schon vorher bei den Chinolinen, erweist sich Brom auch bei CF₃-markierten Pyrazolen als wertvoller Hilfssubstituent. 1-Methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol, mühsam in 26 % Ausbeute aus 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-butene und Methylhydrazin hergestellt, reagiert mit Butyllithium ausschließlich an der Methyl-Gruppe.^[70] LIDA, das gleichzeitig die 3- und 4-Stellungen angreift, gibt 30 % 1-Methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol-4-carbonsäure (**63**) und Spuren (unge-



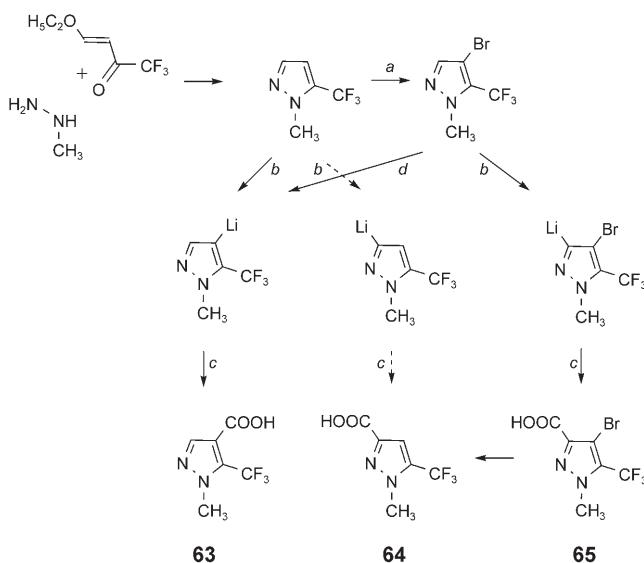
Schema 23. Brom/Lithium-Permutation als Schlüsselschritt zur Funktionalisierung von 4,5-Dibrom-6-(trifluoromethyl)pyrimidin und 5-Bromo-4-chlor-6-(trifluoromethyl)pyrimidin. a) H₂O₂ im Überschuss bei +80 °C; b) Brom in Essigsäure bei +80 °C; c) Phosphoryltrichlorid bei +120 °C; d) Butyllithium in Toluol bei -75 °C; e) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; f) Phosphoryltribromid bei +150 °C; g) Isopropylmagnesiumchlorid in Et₂O bei 0 °C.



Schema 24. Wasserstoff/Metall-Permutation („Metallierung“) als Schlüsselschritt zur Funktionalisierung von 2,4-Dichlor- und 2,4-Dibrom-6-(trifluoromethyl)pyrimidin. a) Natriummethanolat in Ethanol unter Rückfluss während 24 h; b) Phosphoryltrichlorid bei +120 °C; c) Phosphoryltribromid bei +150 °C; d) LIDA in THF bei -75 °C; e) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure.

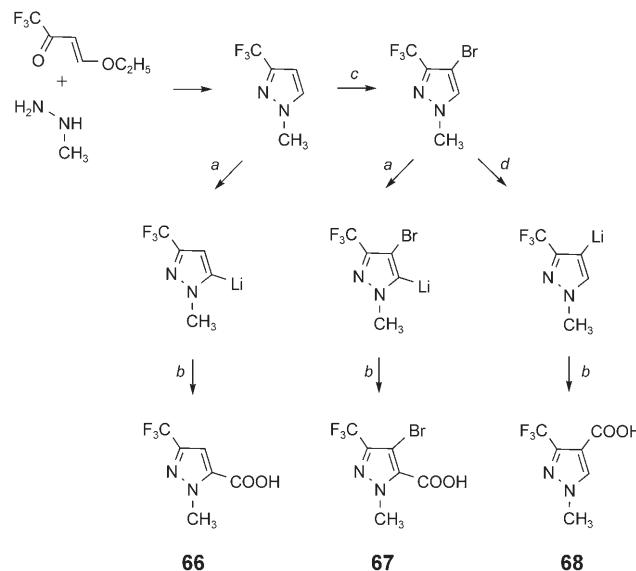
fähr 4 %) der isomeren 3-Carbonsäure **64** nach Carboxylierung. Beide Produkte lassen sich selektiv aus 4-Brom-1-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazol erzeugen, das eine durch Halogen/Metall-Permutation mit *tert*-Butyllithium und nachfolgende Carboxylierung (88 % **63**), das andere durch LIDA-vermittelte Metallierung, Carboxylierung (70 % bromierte Säure **65**) und anschließende Reduktion mit Zink (93 % Säure **64**) (Schema 25).

Die gleichen Ausgangsmaterialien 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-butene und Methylhydrazin geben unter geänderten Durchführungs- und Aufarbeitungsbedingungen das isomere 1-Methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol, erneut in nur mäßiger Ausbeute (49%).^[70] Aufeinanderfolgende Umsetzung mit LIDA und Trockeneis liefert 1-Methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-5-carbonsäure (**66**; 70%).^[70] Wird die gleiche Vorschrift auf das Bromierungsprodukt 4-Brom-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol angewendet, entsteht die 4-Brom-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-5-carbonsäure (**67**; 90 %), die natür-



Schema 25. Selektive Funktionalisierung von 1-Methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol sowohl an der 3- wie an der 4-Stellung. a) Elementares Brom und Eisenpulver bei +100 °C; b) LIDA in THF bei -75 °C; c) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; d) *tert*-Butyllithium in Et₂O bei -75 °C; e) Zinkpulver in 10-proz. wässrigem NaOH bei +25 °C.

lich zur Brom-freien Säure **66** reduziert werden kann.^[70] Die isomere 1-Methyl-3-(trifluormethyl)pyrazol-4-carbonsäure (**68**; 85%) erhält man schließlich, wenn das 4-Brompyrazol vor der Carboxylierung eine Halogen/Metall-Permutation durchläuft (Schema 26).

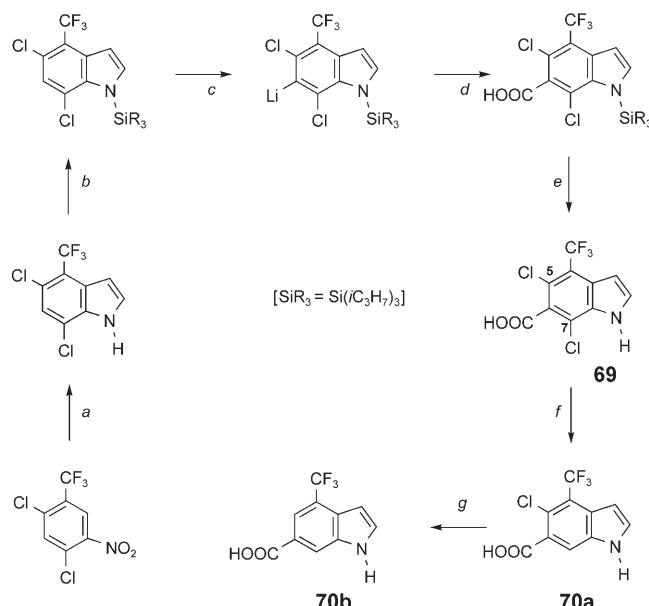


Schema 26. Selektive Funktionalisierung von 1-Methyl-3-(trifluormethyl)pyrazol sowohl an der 4- wie an der 5-Stellung. a) LIDA in THF bei -75 °C; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; c) elementares Brom und Eisenpulver bei +100 °C; d) *tert*-Butyllithium in Et₂O bei -75 °C.

7. Indole

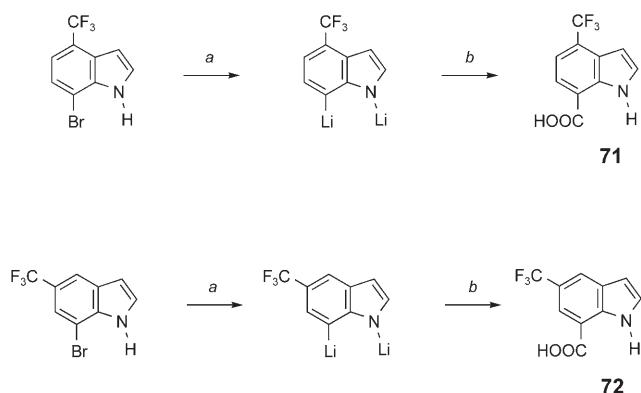
Indole werden leicht an der 2-Stellung metalliert^[71] und an der 3-Stellung direkt elektrophil substituiert.^[72] Es gibt allerdings keine allgemeingültigen Methoden für die selektive Einführung von Substituenten in den sechsgliedrigen aromatischen Ring. Deshalb kennt man nur wenige Indole, die zusätzlich zu einem Heteroelement auch eine funktionelle Gruppe im Benzol-Teil beherbergen. Wir haben unlängst alle zwölf Fluorindolcarbonsäuren, die diesem Strukturmuster entsprechen, beschrieben.^[73] Wir wenden uns nun trifluormethylierten Analoga zu.

Der einfachste Zugang zu benzosubstituierten Indolen ist die Bartoli-Cyclisierung,^[74] die allerdings im Allgemeinen nur mäßige bis schlechte Ausbeuten liefert. So führt die Umsetzung von käuflichem 2,4-Dichlor-5-nitrobenzotrifluorid mit einem Überschuss an Vinylmagnesiumbromid unmittelbar zu 5,7-Dichlor-4-(trifluormethyl)indol (84%). Das Anheften einer sperrigen Triisopropylsilyl(TIPS)-Gruppe schützt den heterocyclischen Teil vor Deprotonierung und lenkt das metallorganische Reagens (Butyllithium) zur 6-Stellung. Anschließende Carboxylierung und Protodesilylierung geben die 5,7-Dichlor-4-(trifluormethyl)indol-6-carbonsäure (**69**; 67%). Die reduktive Abspaltung des 7-Chlor-Atoms zur 5-Chlor-4-(trifluormethyl)indol-6-carbonsäure (**70a**; 82%) lässt sich durch katalytische Hydrierung erzielen; die anschließende Eliminierung des 5-Chlor-Atoms zur 4-(Trifluormethyl)indol-6-carbonsäure (**70b**; 96%) erfordert Zinkpulver^[75] in alkalischerem Medium oder in konzentriertem Ammoniak (Schema 27).^[73b]



Schema 27. Metallierung als der Schlüsselschritt zur Funktionalisierung von 5,7-Dichlor-4-(trifluormethyl)indol. a) Vinylmagnesiumbromid (3.0 Äquiv.); b) Trifluormethansulfonsäuretriisopropylsilylester; c) Butyllithium in THF bei -75 °C; d) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure; e) TBAF in THF bei +25 °C; f) Ammoniumformiat in Methanol und in Gegenwart von Palladium auf Tierkohle; g) Zinkpulver in wässrigem NaOH.

Die *N*-Schutzgruppe ist entbehrlich, wenn die lithiierte Zwischenstufe durch Halogen/Metall-Permutation statt durch Metallierung erzeugt wird. Die einfache Zugabe von 7-Brom-4- oder 7-Brom-5-(trifluormethyl)indol zu zwei Äquivalenten Butyllithium genügt, um eine *N,C*-dilithiierte Spezies zu bilden, die dann glatt in die entsprechenden 4- oder 5-(Trifluormethyl)indol-7-carbonsäuren (**71** oder **72**; 61 bzw. 78%) überführt werden kann (Schema 28).^[73b]



Schema 28. Halogen/Metall-Permutation als Schlüsselschritt zur Funktionalisierung von 7-Brom-4- und 7-Brom-5-(trifluormethyl)indol. a) Butyllithium in THF bei 0 °C; b) 1. Trockeneis im Überschuss, 2. Salzsäure.

8. Schlussfolgerungen und Ausblick

Der Ersatz eines Wasserstoff- oder Halogen-Atoms oder einer Amino-, Alkoxy- oder Alkyl-Gruppe durch eine CF₃-Einheit kann die physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften einer Leitsubstanz in vielfältiger Weise beeinflussen. Unter anderem ändern sich Gestalt und Größe,^[76] Acidität,^[77] Dipolmoment und Polarisierbarkeit,^[78] Lipophilie und Transportverhalten^[79] sowie chemische und metabolische Stabilität (oder Instabilität).^[80] All dies macht die CF₃-Gruppe zu einem begehrten strukturellen Joker, mit dessen Hilfe sich spezifische Aktivitätsprofile maßschneidern lassen.

Da organische Fluor-Verbindungen in der Natur so gut wie nicht vorkommen, müssen alle im Handel erhältlichen Produkte von Chemikern hergestellt werden. Dazu muss man entweder die gewünschte Zahl von Fluor-Atomen in ein vorgefertigtes Kohlenstoff-Gerüst einführen, oder man kann ein geeignetes Ausgangsmaterial wählen, das bereits die Fluor-Komponente enthält, und die gewünschten Strukturmerkmale, insbesondere funktionelle Gruppen, hinzufügen. Die zweite Vorgehensweise bietet einzigartige Vorteile, wenn eine Vielzahl neuer Synthesebausteine für die Lebenswissenschaften entwickelt werden soll.

In dieser Hinsicht erweist sich die symbiotische Verquickung der Chemie der organischen Fluor-Verbindungen und der metallorganischen Chemie als besonders lohnend. Da die Trifluormethyl-Einheit weiterreichende Nachbargruppeneffekte entfaltet als einzelne Fluor-Atome, erleichtert dieser „altruistische“^[81] Substituent nicht nur die Deprotonierung angrenzender *ortho*-Stellungen, sondern auch weiter ent-

fernter *meta*- or *para*-Stellungen. Das Einspannen von metallorganischen Verbindungen zum Erreichen der Syntheseziele verspricht mehrfachen Gewinn.

- Es gibt keine regiochemischen Einschränkungen. Bei Einsatz der „Baukasten-Methoden“^[49] kann jede bevorzugte Stellung in einem Trifluormethyl-substituierten Aren oder Heterocyclosum gebändigt und das Metallierungsreagens an eine ansonsten weniger reaktive Stelle gelenkt werden.
- Kohlendioxid ist vermutlich das populärste Abfangreagens, das zur Charakterisierung metallorganischer Zwischenstufen verwendet wird. Aber Dutzende, wenn nicht gar Hunderte, anderer Elektrophile stehen für denselben Zweck bereit^[82] und eröffnen damit einen Zugang zu unzähligen neuen Strukturmustern. Außer Carbonsäuren und ihren Derivaten können ebenso Carboxaldehyde, Ketone, Alkohole, Phenole, Thiole, Sulfin- und Sulfonsäuren, Amine, Azide, Nitrile, Phosphine, Phosphonig-, Phosphinig- und Phosphonsäuren hergestellt werden, um nur einige der bekanntesten Stoffklassen zu nennen.
- Metallorganische Reagenzien lassen sich sicher und einfach handhaben, wobei Inertgasatmosphäre im Allgemeinen nur bei Reaktionen im kleinen Maßstab (< 50 mmol) erforderlich ist. Nur ganz selten muss man tiefer als Trockeneis-Temperatur kühlen; ja selbst *ortho*-lithiierte Fluor-, Chlor- und Bromarene erweisen sich als erstaunlich temperaturunempfindlich, wenn sie durch zusätzliche elektronegative Substituenten stabilisiert sind. Beispielsweise übersteht 2-Brom-6-(trifluormethoxy)phenyllithium^[39] kurzzeitig Temperaturen von -25 °C. Da metallorganische Reaktionen rasch und glatt abzulaufen pflegen, können sie oftmals weiter vereinfacht werden, indem man mehrere Schritte zu einem Eintopf-Verfahren zusammenlegt.^[83,84]

Ich bin den Drs. Frédéric Bailly, Carla Bobbio, A. Ginanneschi, Elena Marzi, Eric Masson, Marc Marull, Florence Mongin, Levente Ondi, Jean-Noël Volle und, ganz besonders, Fabrice Cottet für hervorragende und innovative Beiträge zu dem sich stürmisch entwickelnden Gebiet der CF₃-Chemie zu Dank verpflichtet. Unsere Arbeiten wurden über Jahre hinweg finanziell unterstützt von der F. Hoffmann-LaRoche AG, Basel, und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Bern [Gesuche 20-55'303-98, 20-63'584-00 und 20-100'336-02].

Eingegangen am 2. Februar 2006
Online veröffentlicht am 18. Juli 2006

-
- [1] a) D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133 [*Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 204996]; b) D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127–133.
 - [2] S. Rozen in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a*, Thieme, Stuttgart, **2000**), S. 167–187.
 - [3] K. Pohmer, A. Bulan in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a*, Thieme, Stuttgart, **2000**), S. 305–320.

- [4] M. Zupan in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a, Thieme, Stuttgart, 2000)*, S. 265–269.
- [5] G. G. Furin in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a, Thieme, Stuttgart, 2000)*, S. 432–499.
- [6] a) S. G. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791–2796; b) D. P. Matthews, S. C. Miller, E. T. Jarvi, J. S. Sabol, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3057–3060; c) R. E. Banks, I. Sharif, R. G. Pritchard, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1993**, *49*, 492–495 [*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 223259]; d) R. E. Banks, N. J. Lawrence, A. L. Popplewell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 343–344; e) P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196–217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212.
- [7] a) W. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 452–454; b) S. H. Lee, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2445–2447.
- [8] R. Mietchen, D. Peters in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a, Thieme, Stuttgart, 2000)*, S. 95–158.
- [9] a) G. A. Boswell, W. C. Ripka, *Org. React.* **1974**, *21*, 1–124; b) W. Dmowski in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a, Thieme, Stuttgart, 2000)*, S. 321–394.
- [10] a) M. Hudlicky, *Org. React.* **1988**, *35*, 513–637; b) M. H. Rock in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a, Thieme, Stuttgart, 2000)*, S. 167–187.
- [11] a) P. A. Messina, K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 137–143; b) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pasaresi, F. M. Prozonnic, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054; c) P. R. Singh, J. M. Shreeve, *Synthesis* **2002**, 2561–2578.
- [12] L. R. Subramanian, G. Siegemund in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a, Thieme, Stuttgart, 2000)*, S. 548–596.
- [13] L. M. Yagupolskii in *Organic-Fluorine Compounds (Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a, Thieme, Stuttgart, 2000)*, S. 509–534.
- [14] a) P. Görlitz, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 892–893; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 854–855; b) V. Hartkopf, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 444–444; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 443–443.
- [15] a) P. Osswald, F. Müller, F. Steinhäuser (IG Farben), DRP 575593, **1931**; *Chem. Zbl.* **1931**, 609; b) J. H. Simons, C. J. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 492–497; c) O. Scherer, *Angew. Chem.* **1939**, *52*, 457–459; d) W. A. Sheppard, C. M. Sharts, *Organic Fluorine Chemistry*, Benjamin, New York, **1969**, S. 71–81; e) U. Horn, F. Mutterer, C. D. Weis, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 190–211; f) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881; g) R. Nishiyama, K. Fujikawa, I. Yokomichi, T. Yasuhiro, S. Nishimura (Ishihara Sangyo Kasei), Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 55085564, **1978** [*Chem. Abstr.* **1981**, *94*, 47146]; h) T. Fukuhara, N. Yoneda, *Chem. Lett.* **1993**, 509–512; i) L. M. Yagupolskii, D. V. Fedyuk, K. I. Petko, V. I. Troitskaya, V. I. Rudyk, V. V. Rudyuk, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *106*, 181–187.
- [16] a) W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 543–551; b) M. S. Raasch, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1406–1409; c) D. G. Martin, F. Kagan, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3164–3168; d) M. P. Mertens, S. E. Saheb, *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 491–491; e) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Taguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 2335–2339.
- [17] a) M. Kuroboshi, K. Kanie, T. Hiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 235–250; b) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218–234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214–231.
- [18] M. Schlosser, B. Spahić, C. Le Van, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2586–2594.
- [19] a) M. Kuroboshi, N. Yamada, Y. Tokebe, T. Hiyama, *Synlett* **1995**, 987–988; b) M. Shimizu, N. Yamada, Y. Takebe, T. Hata, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1998**, *71*, 2903–2921.
- [20] a) R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984–989; b) J. Wiedemann, T. Heiner, G. Młostow, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 880–881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820–821; c) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613–7632.
- [21] a) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275–283; b) B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, 185–194.
- [22] V. C. R. McLoughlin, I. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921–5940.
- [23] a) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4095–4096; b) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Sato, N. Hara, E. Chikami, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2334–2339; c) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, T. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1839–1839; d) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Hanzawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3009–3012; e) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, T. Asai, M. Nakano, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2755–2762.
- [24] N. V. Konderatenko, E. P. Vechirk, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, 932–933.
- [25] a) K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, 1719–1720; b) H. Suzuki, Y. Yoshida, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1982**, 135–136; c) Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 705–706.
- [26] a) D. J. Burton, D. M. Wiemers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5014–5015; b) D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832–834.
- [27] H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94.
- [28] a) I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195–2198; b) G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 429–433.
- [29] a) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393–395; b) G. P. Stahly, D. R. Bell, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2873–2877; c) V. Broicher, D. Geffken, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5243–5244.
- [30] F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327–330.
- [31] E. Masson, E. Marzi, F. Cottet, C. Bobbio, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4393–4400.
- [32] B. V. Kunshenko, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim.* **1972**, *8*, 830–834 [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 19423].
- [33] D. Bonnet-Delpion, M. Charpentier-Morize, R. Jacquot, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 759–762.
- [34] M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1992**, 827–830.
- [35] Z.-Y. Long, J.-X. Duan, Y.-B. Lin, C. Y. Guo, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *78*, 177–181.
- [36] A. H. El-Sagheer, E. E.-D. M. Salem, J. M. Mellor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7383–7386.
- [37] V. P. Le, P. R. Wells, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1057–1061.
- [38] F. Bailly, F. Cottet, M. Schlosser, *Synthesis* **2005**, 791–797.
- [39] M. Schlosser, E. Castagnetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3991–3997.
- [40] E. Masson, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4401–4405.
- [41] F. Mongin, O. Desponds, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2767–2770.
- [42] „Topics in Drug Design and Discovery“: A. A. Patchett, R. P. Nargund, *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289–298 [*Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 317128].
- [43] a) A. Daştan, U. Demir, M. Balci, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6534–6538; b) A. Altundaş, A. Daştan, M. M. McKee, M. Balci, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6115–6120; c) A. Daştan, E. Uzundumlu, M. Balci, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2729–2739.
- [44] F. Cottet, E. Castagnetti, M. Schlosser, *Synthesis* **2005**, 798–803.

- [45] a) J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, K. Goubitz, C. Arlen, M. Pfeffer, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *246*, C75–C79; b) C. Kiefl, A. Mannscheck, *Synthesis* **1995**, 1033–1037.
- [46] a) R. L. Gay, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2297–2303; b) M. Julia, M. Duteil, J. Y. Lallemand, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 239–243; c) Z. Horii, Y. Matsumoto, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1245–1256.
- [47] M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975–3984, besonders 3977–3978.
- [48] a) M. Schlosser, S. Strunk, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741–744; b) M. Schlosser, H. Geneste, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1969–1973.
- [49] M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393.
- [50] M. Schlosser, *ACS Symp. Ser.* **2005**, *911*, 218–231.
- [51] E. Marzi, C. Bobbio, F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2116–2123.
- [52] a) I. F. Tupitsyn, N. K. Seminova, *Tr. Gos. Inst. Prikl. Khim.* **1962**, *49*, 120–132 [*Chem. Abstr.* **1964**, *60*, 6721c]; b) J. A. Zoltewicz, C. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3358–3359; c) J. A. Zoltewicz, G. Grahe, C. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5501–5505; d) I. F. Tupitsyn, N. N. Zatspina, A. V. Kirova, Y. L. Kaminskii, A. G. Ivanenko, *Reakts. Sposobn. Org. Soedin.* **1973**, *10*, 143–162 [*Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 114928v].
- [53] P. Gros, Y. Fort, P. Caubère, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 1685–1689.
- [54] a) G. Katsoulos, S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1992**, 360–362; b) M. Schlosser, F. Faigl, L. Franzini, H. Geneste, G. Katsoulos, G.-f. Zhong, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1439–1446; c) F. Mongin, R. Maggi, M. Schlosser, *Chimia* **1996**, *50*, 650–652.
- [55] M. Schlosser in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), 2. Aufl., Wiley, Chichester, **2002**, 1–352, besonders S. 253–259.
- [56] F. Cottet, M. Marull, F. Mongin, D. Espinosa, M. Schlosser, *Synthesis* **2004**, 1619–1624.
- [57] F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3793–3798.
- [58] F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11869–11874.
- [59] M. Schlosser, T. Rausis, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1018–1024.
- [60] T. Iida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841–4844.
- [61] A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333–4339.
- [62] M. Schlosser, M. Marull, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1567–1575.
- [63] C. Eaborn, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *100*, 43–57.
- [64] M. Marull, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1576–1588.
- [65] O. Lefebvre, M. Marull, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2115–2121.
- [66] M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 54–63.
- [67] T. J. Kress, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2081–2082.
- [68] L. Ondi, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714–3718.
- [69] M. Schlosser, O. Lefebvre, L. Ondi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1593–1598.
- [70] M. Schlosser, J.-N. Volle, F. Leroux, K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2913–2920.
- [71] a) D. A. Shirley, P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 375–378; b) R. J. Sundberg, H. R. Russel, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3324–3330; c) R. J. Sundberg, R. L. Parton, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 163–165; d) I. Hasan, E. R. Marinelli, L.-C. C. Lin, F. W. Fowler, A. B. Levy, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157–164.
- [72] J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, 3. Aufl., Stanley Thornes, Cheltenham, **1998**, S. 307–320.
- [73] a) M. Schlosser, A. Ginanneschi, F. Leroux, unveröffentlichte Ergebnisse; b) A. Ginanneschi, Dissertation, Ecole Polytechnique Fédérale, Lausanne, **2005**.
- [74] G. Bartoli, G. Palmieri, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129–2132.
- [75] a) P. J. Montagne, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1920**, *39*, 483–491, 492–494; b) M. Tashiro, G. Fukata, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 835–838; c) L. B. Fertel, N. J. O'Reilly, K. M. Callaghan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 261–263; d) C. Bobbio, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3039–3045.
- [76] a) M. Schlosser, D. Michel, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 99–108; b) M. Schlosser in *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoroorganic Compounds: Stereochemical Challenges and Biomedicinal Targets* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, **1999**, S. 613–659; c) F. Grein, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3823–3827; d) F. Leroux, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 644–649.
- [77] M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1538–1556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496–1513.
- [78] J. D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 614–621.
- [79] a) B. E. Smart in *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* (Hrsg.: R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow), Plenum, New York, **1994**, S. 57–88, besonders 64–65; b) J. C. Biffiger, H. W. Kim, S. G. DiMango, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622–627.
- [80] a) F. L. M. Pattison, R. L. Buchanan, F. H. Dean, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1700–1713; b) J. Fried, D. K. Mitra, M. Nagarajan, M. M. Mehrota, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 234–237; c) P. H. Stern, Y. Tanaka, H. F. DeLuca, N. Ikekawa, Y. Kobayashi, *Mol. Pharmacol.* **1981**, *20*, 460–462 [*Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 46392q]; d) K. Bannai, T. Toru, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3807–3819; e) J. Fried, E. A. Hallinan, M. J. Szewedo, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3871–3872; f) J. G. Dingwall, *Pestic. Sci.* **1994**, *41*, 259–267 [*Chem. Abstr.* **1994**, *212*, 127765a]; Vorlesung im Rahmen der Konferenz *Fluorine in the Service of Man*, University of Manchester, 9–11 Januar **1995**; g) T. Nakano, M. Makino, Y. Morizawa, Y. Matsumura, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1082–1084; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1019–1021; h) S. G. DiMango, P. H. Dussault, J. A. Schultze, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5312–5313; i) P. H. Buist, K. A. Alexopoulos, B. Behrouzian, B. Dawson, B. Black, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2617–2624.
- [81] a) M. Schlosser, F. Mongin, J. Porwiaski, W. Dmowski, H. H. Büker, N. M. M. Nibbering, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1281–1286; b) E. Marzi, F. Mongin, A. Spitaleri, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2911–2915.
- [82] M. Schlosser, J. Gorecka, E. Castagnetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 452–562.
- [83] F. Faigl, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3369–3370.
- [84] M. Schlosser, G.-f. Zhong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5441–5444.