

Trifluormethylierungen

Sandmeyer-Trifluormethylierung von Aryldiazoniumtetrafluorboraten**

Grégory Danoun, Bilguun Bayarmagnai, Matthias F. Grünberg und Lukas J. Goossen*

Die Entwicklung neuer Methoden zur Einführung von Trifluormethylgruppen in funktionalisierte Moleküle ist aufgrund deren Vorkommens in vielen umsatzstarken Pharmazeutika, Agrochemikalien und Funktionsmaterialien von großer Bedeutung.

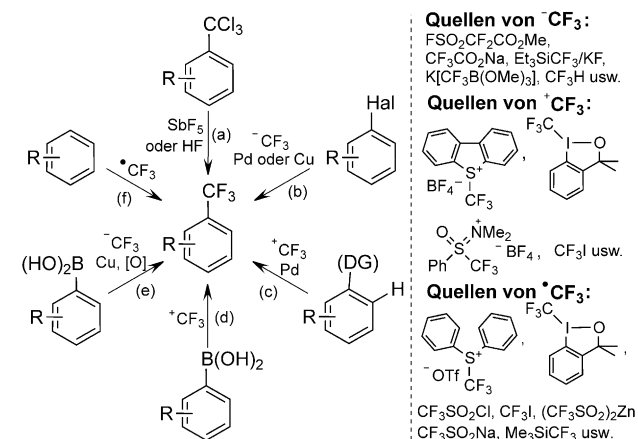
Die Trifluormethylgruppen verleihen Wirkstoffen vielerlei vorteilhafte Eigenschaften, wie eine höhere metabolische Stabilität, eine erhöhte Lipophilie und ein größeres Dipolmoment.^[1] Celecoxib, Dutasterid, Fluoxetin und Sitagliptin sind nur einige Beispiele umsatzstarker Arzneimittel mit Trifluormethylgruppen, bei den Agrochemikalien sind z. B. Bflubutamid, Diflufenican und Norflurazon zu nennen.^[2] Altbekannte Synthesemethoden für Benzotrifluoride, z. B. die Swarts-Reaktion, erfordern meist raue Reaktionsbedingungen und sind nur auf ein beschränktes Substratspektrum anwendbar, sodass ihr Einsatz häufig nur zu Anfang einer Synthesesequenz möglich ist (Schema 1 a).^[3]

Aufbauend auf grundlegenden Arbeiten zu Cu- und Pd-Perfluoralkylkomplexen von McLoughlin, Yagupolskii, Burton, Chambers, Grushin und anderen wurden in letzter Zeit erhebliche Fortschritte bei der Entwicklung von Trifluormethylierungsreaktionen gemacht, die die selektive Einführung von CF₃-Gruppen in hochfunktionalisierte Zwischenprodukte in späten Syntheseschritten ermöglichen.^[4] Eine Fülle neuer Reaktionen wurde erschlossen, die sich grob in fünf Kategorien unterteilen lässt (Schema 1 b–f).^[5] Zur ersten gehören Kupplungen von Arylhalogeniden mit nukleophilen CF₃-Reagentien (b), in der Regel stöchiometrisch eingesetzte Kupfer-CF₃-Komplexe.^[5b,d,6] Letztere können zum Teil auch in situ aus Kupfersalzen und Rupperts Reagens (CF₃SiMe₃),^[7] Fluoroform,^[8] Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat,^[9] Trifluoracetatsalzen,^[5e,10] Trifluoressigsäuremethylester^[11] oder Fluorsulfonyldifluoressigsäure^[12] erzeugt werden. Grushin,^[5d] Sanford^[13] und Buchwald^[14] entwickelten Trifluormethylierungen von Arylhalogeniden, die auf Palladium-Komplexen basieren.

Palladium-Komplexe vermitteln auch C-H-Funktionalisierungen von Arenen mit Trifluormethylierungsreagentien (c). Beispiele dafür sind die *ortho*-Trifluormethylierung von donorstibstituierten Arenen mit Umemotos Reagens nach Yu et al.^[15] und die Pd-katalysierte Kupplung von Arenen mit Perfluoroalkylidenen nach Sanford et al.^[16] Kürzlich wurden auch C-H-Trifluormethylierungen von Heteroarenen mit nukleophilen Trifluormethylierungsreagentien unter oxidativen Bedingungen publiziert.^[17] Als Beispiele für Kupplungen von Arylnukleophilen mit elektrophilen CF₃-Quellen (d) seien die von Shen und Liu vorgestellten Kupplungen von Arylboronsäuren mit Tognis und Umemotos Reagens genannt.^[18] Sanford et al. setzten einen Kupfer/Ruthenium-Photokatalysator ein, um eine radikalische Trifluormethylierung von Boronsäuren zu erreichen.^[19]

Kupferkatalysierte Synthesen von Benzotrifluoriden ausgehend von Boronsäuren und CF₃SiMe₃ oder K⁺[CF₃B(OMe)₃]⁻, wie sie von Qing et al.^[20] und unserer Gruppe^[21] vorgestellt wurden, repräsentieren oxidative Kupplungen von Arylnukleophilen mit nukleophilen CF₃-Reagentien (e). Auf dem Gebiet radikalischer Trifluormethylierungen von Arenen (f) leistete Langlois bahnbrechende Arbeiten.^[22] Baran^[23] und MacMillan^[24] publizierten kürzlich moderne Varianten dieses Reaktionskonzepts basierend auf Peroxid- oder Rutheniuminitiatoren.

Vom praktischen Standpunkt her sind nukleophile Reagentien aus folgenden Gründen besonders attraktiv für die Einführung von Trifluormethylgruppen: CF₃SiMe₃ und K⁺[CF₃B(OMe)₃]⁻ sind in großen Mengen zu mäßigen Preisen erhältlich, gut lagerfähig und leicht handhabbar. Sie sind nicht nur aus Fluorhalogenkohlenwasserstoffen zugänglich, son-



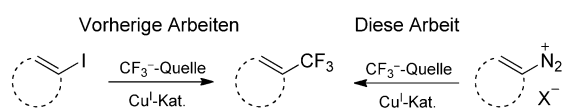
Schema 1. Strategien zur Einführung von Trifluormethylgruppen.

[*] Dr. G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, Prof. Dr. L. J. Goossen
FB Chemie – Organische Chemie
Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Straße, Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Deutschland)
E-Mail: goossen@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/goossen>

[**] Wir danken der Landesgraduiertenförderung Rheinland-Pfalz (Stipendium für M.F.G.), Nanokat für finanzielle Unterstützung und Umicore für das Bereitstellen der Metallkatalysatoren.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201304276> zu finden.

dern auch aus Fluoroform, einem Nebenprodukt bei der Teflonproduktion.^[25] Eine der verbreitetsten Methoden zur Einführung von Halogeniden und verwandten Nucleophilen ist die Sandmeyer-Reaktion.^[26] Aromatische Amine, die in großer struktureller Vielfalt verfügbar sind, werden dabei z. B. mit NaNO₂ oder organischen Nitriten diaziiert. Nach Zusatz des entsprechenden Kupfer(I)-Halogenids wird Stickstoff freigesetzt und ein Halogenid regioselektiv anstelle der ehemaligen Aminogruppe eingebaut. Ausgehend von unseren Erfahrungen mit kupferkatalysierten Trifluormethylierungen von Aryliodiden waren wir davon überzeugt, dass eine ähnliche Strategie die Synthese von Benzotrifluoriden auch ausgehend von aromatischen Aminen erlauben sollte (Schema 2).^[27,28]



Schema 2. Trifluormethylierung mit nukleophilen Reagentien.

Um die Realisierbarkeit dieses Ansatzes zu überprüfen, setzten wir 4-Methoxyphenyldiazoniumtetrafluorborat (**1**) mit K⁺[(CF₃)B(OMe)₃]⁻ in Gegenwart von 20 Mol-% CuI und 1,10-Phenanthrolin in DMSO bei 60 °C um, Bedingungen, die sich für die Trifluormethylierung von Aryliodiden als optimal erwiesen hatten.^[9] Das trifluormethylierte Produkt **2** wurde in der Tat gebildet, allerdings in mäßiger Ausbeute und zusammen mit dem Protodediazotierungsprodukt Anisol. Ermutigt von diesem Ergebnis führten wir eine systematische Optimierung der Reaktionsbedingungen für dieses Modell-system durch (Tabelle 1).

Ein entscheidender Anstieg der Ausbeuten wurde dadurch erreicht, dass das Diazoniumsalz langsam zu einer aus dem Kupfersalz und K⁺[(CF₃)B(OMe)₃]⁻ zuvor gebildeten Trifluormethyl-Kupferspezies zugesetzt wurde (Nr. 1). Die Kombination von Rupperts Reagens (TMSCF₃)^[29] und Caesiumfluorid lieferte höhere Ausbeuten als das mildere Borat-Reagens (Nr. 2), woraufhin wir die weitere Optimierung mit diesem Reagens durchführten. Das gewünschte Produkt wurde in 63 % Ausbeute erhalten, als das Diazoniumsalz zu einer Lösung von Kupfer(I)-iodid, Caesiumfluorid und TMSCF₃ in Acetonitril zugegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt wurde (Nr. 2).

Als wichtigstes Nebenprodukt wurde das iodierte Aren gebildet, weshalb wir das Kupferiodid gegen Kupfersalze mit anderen Gegenionen austauschten (Nr. 3–5). Unter diesen erwies sich Kupferthiocyanat als am effektivsten. Das gewünschte Benzotrifluorid **2** wurde in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten (Nr. 5). Mit dieser Kupferquelle wurden weder die Bildung des Protodediazotierungsprodukts Anisol noch die des Arylthiocyanids beobachtet. Das einzige detektierbare Nebenprodukt war Di(*p*-methoxy)azobenzol (2 %).

Kupfer(0)- und Kupfer(II)-Salze waren weniger effektiv, was im Einklang mit unserer Hypothese ist, dass die Reaktion mechanistisch mit der Sandmeyer-Reaktion verwandt ist (Nr. 6 und 7). Ähnlich wie bei anderen Reaktionen mit Di-

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.

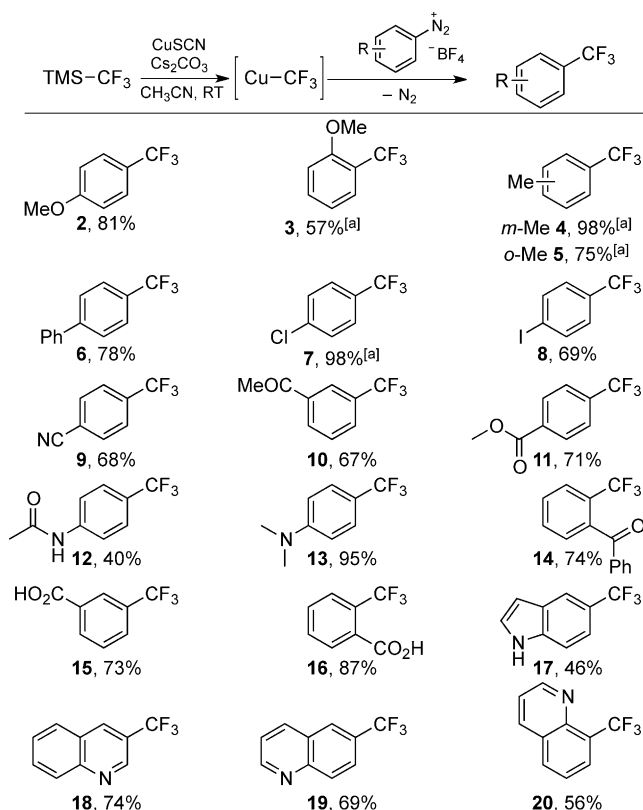
Nr.	[Cu]	Additiv	Ausbeute [%] ^[a]
1 ^[b]	CuI	CsF	30 ^[d]
2	CuI	CsF	63
3	[Cu(MeCN) ₄]BF ₄	CsF	62
4	CuOAc	CsF	81
5	CuSCN	CsF	98
6	Cu	CsF	0
7	Cu(OAc) ₂	CsF	21
8	CuSCN	KF	Spuren
9	CuSCN	NaF	0
10	CuSCN	Cs ₂ CO ₃	98
11	CuSCN	–	0
12	–	Cs ₂ CO ₃	0
13 ^[d]	CuSCN	Cs ₂ CO ₃	98
14 ^[e]	CuSCN	Cs ₂ CO ₃	72

Reaktionsbedingungen: 0.75 mmol TMSCF₃, 0.75 mmol [Cu], 0.75 mmol Additiv, 1 mL MeCN, 10 Minuten, Raumtemperatur, anschließend tropfenweise Zugabe von 0.5 mmol **1** in 1 mL MeCN, 12 h, Raumtemperatur. [a] Ausbeuten ermittelt durch ¹⁹F-NMR-Spektroskopie mit Trifluoethanol als internem Standard. [b] KCF₃B(OMe)₃ anstatt TMSCF₃, bei 60 °C. [c] Ausbeuten ermittelt durch ¹⁹F-NMR-Spektroskopie mit 1,3-Difluorbenzol als internem Standard. [d] Mit 0.3 mmol CuSCN. [e] In-situ-Diazotierung aus *p*-Anisidin mit *tert*-Butylnitrit/*p*TSA. TMS = Trimethylsilyl, *p*TSA = *p*-Toluolsulfonsäure.

azoniumsalzen erwies sich Acetonitril als das effektivste Lösungsmittel (siehe die Hintergrundinformationen). Neben CsF wurden noch zahlreiche andere Additive daraufhin untersucht, ob sie den Transfer der CF₃-Gruppe vom Silicium zum Kupfer fördern. Unter den getesteten Fluoridsalzen war jedoch nur CsF effektiv (Nr. 5, 8, 9). Die Variation des Caesium-Gegenions zeigte, dass Carbonat und Fluorid gleichermaßen effektiv sind, während die Ergebnisse mit anderen Gegenionen schlechter waren (Nr. 5 und 10). Kontrolleexperimente bestätigten, dass die Reaktion ohne Kupfer oder basisches Additiv nicht abläuft (Nr. 11 und 12). Die Kupfermenge konnte auf 60 Mol-% reduziert werden, ohne dass dies die Ausbeute negativ beeinflusste (Nr. 13). Bei diesem Reaktionsprototyp bewirkte eine weitere Reduktion der Katalysatormenge jedoch unvollständige Umsätze. Die Beobachtung, dass vollständiger Umsatz auch mit substöchiometrischen Kupfermengen erzielt werden konnte, gibt jedoch Anlass zur Hoffnung, dass diese Reaktion in naher Zukunft auch mit wirklich katalytischen Kupfermengen durchführbar sein wird. Als *p*-Methoxyanilin mit *tert*-Butylnitrit/*p*-Toluolsulfonsäure (*p*TSA) in situ diaziiert wurde, und die so erzeugte Diazoniumsalz-Lösung ohne weitere Aufarbeitung unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen weiter umgesetzt wurde, konnte das Produkt in 72 % Ausbeute, bezogen auf das Anilin, isoliert werden (Nr. 14).

Nachdem wir auf diese Weise eine effiziente Versuchsvorschrift für eine Sandmeyer-Trifluormethylierung identifiziert hatten, untersuchten wir als Nächstes ihre Anwendungsbreite. Verschiedenste Aryldiazoniumtetrafluorborate

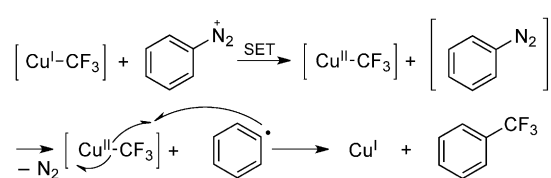
konnten dabei problemlos und in hohen Ausbeuten in die entsprechenden Benzotrifluoride überführt werden (Schema 3). Lediglich bei einigen einfachen, niedrigsieden-



Schema 3. Anwendungsbreite der Sandmeyer-Trifluormethylierung. Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol TMS-CF₃, 0.6 mmol CuSCN, 1.5 mmol Cs₂CO₃, 2 mL MeCN, 10 min, Raumtemperatur, anschließend tropfenweise Zugabe von 1.0 mmol Aryldiazoniumtetrafluorborat in 2 mL MeCN, 12 h, Raumtemperatur; Ausbeuten an isoliertem Produkt. [a] Ausbeuten ermittelt durch ¹⁹F-NMR-Spektroskopie mit Trifluorethanol als internem Standard.

den Substraten konnten die Produkte aufgrund ihrer Flüchtigkeit nicht in den hohen Ausbeuten isoliert werden, die aufgrund der spektroskopischen Analysen erwartet wurden. Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Substrate gaben gleichermaßen hohe Ausbeuten, und viele gängige Funktionalitäten wie Ester-, Ether-, Amino-, Keto-, Carboxylat-, Cyan- und sogar Iodgruppen wurden toleriert. Dies unterstreicht die Einsetzbarkeit der neuen Methode für die Trifluormethylierung komplexer, hochfunktionalisierter Intermediate in späten Stufen innerhalb einer Synthesesequenz. Verschiedene Heterocyklen wurden ebenfalls in guten Ausbeuten trifluormethyliert. Die meisten Produkte wurden in so reiner Form gebildet, dass ihre Isolierung problemlos möglich war. Nur in wenigen Fällen mussten die Produkte aufwändig von Spuren an protodiazotierten Nebenprodukten getrennt werden.

Wir gehen davon aus, dass diese Reaktion analog zu Sandmeyer-Halogenierungen von Diazoniumsalzen abläuft, für die ein radikalischer Reaktionsmechanismus postuliert wird (Schema 4).^[30] Es ist plausibel, dass die aus dem Kup-



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus.

fersalz und dem TMS-CF₃ in Anwesenheit von Caesiumbasen erzeugte Trifluormethyl-Kupfer(I)-Spezies zunächst ein Elektron auf das Diazoniumsalz transferiert. Das so gebildete Diazoradikal setzt Stickstoff unter Bildung eines Arylradikals frei, welches die Trifluormethylgruppe vom Kupfer(II)-Intermediat abstrahiert und so das trifluormethylierte Produkt sowie eine Kupfer(I)-Spezies bildet.

Insgesamt ermöglicht die neuentwickelte Sandmeyer-Trifluormethylierung die einfache Synthese trifluormethylierter Verbindungen aus den entsprechenden aromatischen Aminen bei Raumtemperatur unter milden Bedingungen. Das Ziel weiterführender Forschungsarbeiten ist die Kombination der Diazotierung und der Sandmeyer-Reaktion zu einer Eintopfreaktion, sowie die Verringerung der Kupfermenge auf wahrhaftig katalytische Mengen.

Experimentelles

Standardprozedur zur Synthese von Benzofluoriden aus den entsprechenden Aryldiazoniumsalzen: In einem trockenen 20-mL-Reaktionsgefäß mit teflonbeschichtetem Rührfisch wurden Kupferthiocyanat (73.5 mg, 0.60 mmol) und Caesiumcarbonat (489 mg, 1.50 mmol) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Acetonitril (2 mL) und Trifluormethyltrimethylsilan (240 µL, 1.50 mmol) wurden mit einer Spritze zugegeben. Die so erhaltene Suspension wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde tropfenweise eine Lösung des Aryldiazoniumtetrafluorborats (1 mmol) in Acetonitril (2 mL) zugeetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Kieselgur (5 g) filtriert, und mit Diethylether (20 mL) nachgespült. Die erhaltene organische Lösung wurde mit Wasser (3 × 10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und aufkonzentriert (700 mbar, 40°C). Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Pentan/Diethylether-Gradient).

Eingegangen am 17. Mai 2013

Online veröffentlicht am 5. Juli 2013

Stichwörter: Diazoniumsalze · Kupfer · Sandmeyer-Reaktion · Trifluormethylierungen

[1] T. Yamazaki, T. Taguchi, I. Ojima in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, Chichester, **2009**, S. 3–46.

[2] a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330; b) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, 5, 570–589.

[3] a) F. Swarts, *Bull. Acad. R. Belg.* **1892**, 24, 309–314; b) J. H. Simons, C. J. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 492–492; c) G. A. Boswell, W. C. Ripka, R. M. Scribner, C. W. Tullock, *Org. React.* **1974**, 21, 30–44; d) H. Sawada, M. Nakayama, M.

- Yoshida, T. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 423–431.
- [4] Übersichtsartikel zur Trifluormethylierung: a) A. T. Osleya, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521; b) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744–1754; d) Z. Jin, G. B. Hammond, B. Xu, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 67–83; Kupfer-vermittelte Trifluormethylierungen: e) T. Liu, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679–6687; radikalische Trifluormethylierungen: f) A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9082–9090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950–8958; Trifluormethylierungen via C-H-Aktivierung: g) H. Liu, Z. Gu, X. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 617–626.
- [5] a) C. C. R. McLoughlin, J. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921–5940; b) N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, 932–933; c) K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, 1719–1720; d) D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832–834; e) D. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 921–926; f) F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327–330; g) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645.
- [6] a) O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. Martínez Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7797–7801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655–7659; b) H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3877–3882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793–3798.
- [7] a) H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94; b) G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600–8601; c) G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vicic, *Organometallics* **2008**, *27*, 6233–6235.
- [8] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901–20913.
- [9] T. Knauber, F. Arikian, G.-V. Rösenthaler, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689–2697.
- [10] K. A. McReynolds, R. S. Lewis, L. K. G. Ackerman, G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, D. A. Vicic, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1108–1112.
- [11] a) B. R. Langlois, N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318–1325; b) T. Schareina, X.-F. Wu, A. Zapf, A. Cotté, M. Gotta, M. Beller, *Top. Catal.* **2012**, *55*, 426–431.
- [12] Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 705–706.
- [13] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878–2879.
- [14] a) E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681; b) B. S. Samant, G. W. Kabalka, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7236–7238.
- [15] X. Wang, L. Truesdale, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649.
- [16] R. N. Loy, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2548–2551.
- [17] L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298–1304.
- [18] a) T. Liu, Q. Sheng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342–2345; b) J. Xu, D. Luo, B. Xiao, Z. Liu, T. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4300–4302.
- [19] a) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034–9037; b) Y. Ye, S. A. Künzi, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979–4981.
- [20] L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060–5063.
- [21] B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1577–1581.
- [22] a) B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528; b) J.-B. Tommasino, A. Brondex, M. Médebielle, M. Thomalla, B. R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, 1697–1699.
- [23] a) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herle, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95–99; b) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411–14415.
- [24] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228.
- [25] a) G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324–1327; b) S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848–8856.
- [26] a) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633–1635; b) H. H. Hodgson, *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251–277; c) A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643.
- [27] Für die Trifluormethylierung von α -Diazoestern, siehe: M. Hu, C. Ni, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15257–15260.
- [28] Während der Begutachtung dieser Zuschrift wurde eine ähnliche, auf Umemos Reagens basierende Trifluormethylierung veröffentlicht: J.-J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.-J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, DOI: 10.1021/ja404217t.
- [29] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.
- [30] a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2942–2948; b) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792.