

Einführung von Fluor und fluorhaltigen funktionellen Gruppen

Theresa Liang, Constanze N. Neumann und Tobias Ritter*

Stichwörter:

C-H-Funktionalisierung · Fluor ·

Homogene Katalyse ·

Trifluormethylierung ·

Übergangsmetalle



Die wichtigsten konzeptionellen Fortschritt auf dem Gebiet der Fluorierungen der letzten zehn Jahre wurden durch die Organo- und Übergangsmetallkatalyse ermöglicht. Die schwierigste Umwandlung ist weiterhin die Bildung der C-F-Stammbindung, was in erster Linie eine Folge der hohen Hydratationsenergie von Fluorid, starker Metall-Fluor-Bindungen und der hoch polarisierten Bindungen zu Fluor ist. Den meisten Fluorierungen fehlt es immer noch an Allgemeingültigkeit, Vorhersagbarkeit und Kosteneffizienz. Trotz der Einschränkungen sind fluorierte Verbindungen mit modernen Fluorierungsmethoden leichter zugänglich als je zuvor. Vor allem beginnen sich die modernen Methoden auf Forschungsgebiete auszuwirken, die keine großen Materialmengen benötigen, z. B. die Wirkstoffentwicklung und die Positronenemissionstomographie. Diese Entwicklungen werden in diesem Aufsatz zusammengefasst und vor dem Hintergrund konventioneller Fluorierungsmethoden diskutiert.

Aus dem Inhalt

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1. Fluorierung | 8373 |
| 2. Fluormethylierung | 8385 |
| 3. Difluormethylierung | 8387 |
| 4. Trifluormethylierung | 8390 |
| 5. Trifluorethylierung und Perfluoralkylierung | 8399 |
| 6. Trifluormethylether, -sulfide und -amine | 8401 |
| 7. Fluorierte Alkene | 8406 |
| 8. Fluorierung mit ^{18}F für die Positronenemissionstomographie (PET) | 8408 |
| 9. Ausblick | 8410 |

Einleitung

Die mehr als 100-jährige Entwicklung der Fluorierungschemie begann in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts mit den ersten Beispielen für nucleophile und elektrophile Fluorierungen.^[1] Dennoch sind diese Reaktionen auch heute noch mit beträchtlichen Schwierigkeiten verbunden. Das derzeitige Interesse an Fluorierungen beruht weitgehend auf den Eigenschaften, die eine Fluorsubstitution Verbindungen wie Pharmazeutika,^[2] Agrochemikalien,^[3] Materialien^[4] und radioaktiven Tracern für die Positronenemissionstomographie (PET)^[5] verleihen kann. Obwohl der Nutzen von Fluor seit langem geschätzt wird, sind die Fluorierungsmethoden noch immer nicht allgemein anwendbar, praxisnah und vorhersehbar. Die hohe Elektronegativität von Fluor und die hohe Hydratationsenergie des Fluoridanions sind weitgehend der Grund dafür, dass Kohlenstoff-Fluor-Bindungen schwierig zu knüpfen sind.^[6] In der Natur bilden Halogenperoxid- asen^[7] Tausende von Organochloriden und Organobromiden,^[8] doch eine Fluorperoxidase wurde nicht identifiziert. Fluor steht in der Häufigkeit der Elemente in der Erdkruste zwar an 13. Stelle,^[9] es sind aber nur eine Handvoll durch natürliche Biosynthese entstandene Organofluoride^[9] bekannt.^[10]

Vor wenigen Jahrzehnten resultierte die Einführung mehrerer Fluorierungsreagentien wie Selectfluor^[11] und DAST (Diethylaminoschwefeltrifluorid)^[12] in der raschen Entwicklung neuer Fluorierungsmethoden. Ein ähnlicher Sprung in der Fluorierungschemie, den wir auf verstärkte Bemühungen in Bezug auf den katalytischen Einbau von Fluor zurückführen, ist in den vergangenen zehn Jahren zu

beobachten. Aus dem Verschmelzen von Fluorierungsschemie und organischer Synthese, die lange als getrennte Gebiete betrachtet wurden, ergaben sich die jüngsten Fortschritte, die den Schwerpunkt dieses Aufsatzes bilden. Klassische Fluorierungen^[13] und ihre Bedeutung für moderne Entwicklungen werden kurz besprochen, sodass die moderne Fluorierungschemie^[14] ins richtige Licht gerückt wird. Neben der Knüpfung von C-F-Bindungen werden auch Methoden zur Einführung fluorierte funktioneller Gruppen vorgestellt, die eine ganz andere Reaktivität haben als ihre nicht-fluorierten Analoga. Beispielsweise ist die Trifluormethylgruppe formal eine fluorsubstituierte Methylgruppe, ihre Reaktivität unterscheidet sich aber signifikant von der einer Methylgruppe, sodass sie als eigene funktionelle Gruppe betrachtet werden sollte. Wir versuchen, die vor 2013 veröffentlichten Fluorierungsstrategien anhand der genannten Leitlinien zu besprechen und bedauern, dass wir aus Platzgründen keine vollständigere Übersicht über das Gebiet geben konnten.

1. Fluorierung

Fluor kann für viele nützliche Eigenschaften sorgen, wenn es in ein Molekül eingebaut wird. So lässt sich durch Modulation des $\text{p}K_{\text{a}}\text{H}$ -Werts funktioneller Gruppen in Nachbar-

[*] Dr. T. Liang, C. N. Neumann, Prof. T. Ritter
 Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University
 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
 E-Mail: ritter@chemistry.harvard.edu
 Homepage: <http://www.chem.harvard.edu/groups/ritter/>

schaft zum Fluorsubstituenten^[2a,15] eine erhöhte Membranpenetration bei physiologischem pH-Wert erreichen.^[16] Die gegenüber ihren nicht-fluorierten Analoga höhere Lipophilie fluorierter Arene^[15,17] kann in der Wirkstoffentwicklung von Vorteil sein.^[2a,c-e,g,h] In der medizinischen Chemie wird Fluor manchmal als Isoster für Wasserstoff verwendet, sein Van-der-Waals-Radius gleicht aber eher dem von Sauerstoff (1.47 Å für Fluor gegenüber 1.52 Å für Sauerstoff und 1.20 Å für Wasserstoff).^[18] Strategisch lassen sich fluorierte Verbindungen als Inhibitoren von Übergangszuständen verwenden.^[2c]

Die hohe Elektronegativität von Fluor trägt infolge der Coulomb-Anziehung zwischen Kohlenstoff und Fluor in der polarisierten kovalenten Bindung zur Stärke der Kohlenstoff-Fluor-Bindung bei; die starke Bindungspolarisierung^[2f,19] führt zu Anziehungswechselwirkungen der C-F-Einheit mit Wasserstoffbrückendonen,^[20] anderen fluorierten Verbindungen,^[4c,d,h,21] polaren funktionellen Gruppen wie Carbonylgruppen^[22] und hydrophoben Einheiten.^[23] Die Bindungsaffinität fluorierter Verbindungen zu Proteinen kann erhöht sein,^[22,23c,24] was wahrscheinlich auf polare anziehende Wechselwirkungen zurückzuführen ist.^[25] Diese Eigenschaft wird allerdings in vielen Fällen empirisch nachgewiesen und im Nachhinein erklärt, ist aber nur schwer vorhersehbar oder zu planen. Die meisten, aber nicht alle fluorierten Verbindungen^[26] haben zudem erhöhte metabolische Stabilität, indem sie unerwünschte oxidative Stoffwechselwege hemmen.^[27]

1.1. Elektrophile Fluorierung

Die meisten elektrophilen Fluorierungsreagentien werden letztlich aus Fluorgas erhalten, dem stärksten bekannten oxidierenden Element, das durch Elektrolyse von Kaliumdifluorid in Fluorwasserstoff synthetisiert wird.^[28] Elektrophile Fluorierungen mit stark oxidierenden Fluorierungsmitteln,^[29] z.B. gasförmigem Fluor, Hypofluoriten, Fluoroxyulfaten oder Perchlorylfuorid, sind wegen der hohen Reaktivität der Reagentien schwierig durchzuführen. Als stabilere elektrophile Fluorierungsquelle wurde Xenondifluorid entwickelt, das aber wegen seines hohen Oxidationspotentials funktionelle Gruppen nur begrenzt toleriert.^[13e] Die Einführung kristalliner, unter Laborbedingungen stabiler

Fluorierungsreagentien, z.B. *N*-Fluorbis(phenyl)sulfonimid (NFSI)^[30] und ähnliche Verbindungen,^[30,31] *N*-Fluorpyridiniumsalze^[32] und 1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluorborat) (Selectfluor, F-TEDA-BF₄)^[11] trug entscheidend zur Entwicklung selektiver Fluorierungsmethoden bei, die funktionelle Gruppen tolerieren (Abbildung 1). *N*-Fluorverbindungen können zwar formal als

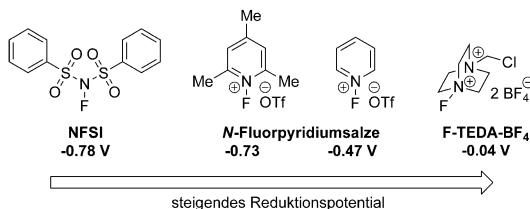


Abbildung 1. Redoxpotentiale kristalliner, unter Laborbedingungen stabiler Fluorierungsmittel (gegen SCE).

Quelle für das Fluoroniumkation („F⁺“) dienen, aber die N-F-Bindungen sind so polarisiert, dass das Fluoratom eine negative Partialladung trägt. Die Reaktionen könnten über einen S_N2-Austausch mit nucleophilem Angriff am Fluoratom verlaufen, denn die σ_{N-F}^{*}-Orbitale sind am Stickstoffatom für einen nucleophilen Angriff sterisch unzugänglich. Möglicherweise sind der kleine Orbitalkoeffizient am Fluoratom und das niedrige Energieniveau des σ_{N-F}^{*}-Orbitals der Grund für konkurrierende Mechanismen wie den Einelektronentransfer. Der insgesamt als Zweielektronenoxidation ablaufende Prozess ist Gegenstand häufiger Diskussionen, als Fluorierungsmechanismen wurden auch zwei Einelektronentransfers oder ein konzertierter Zweielektronentransfer vorgeschlagen.^[33]

1.1.1. Elektrophile Fluorierung zur Synthese fluorierter aromatischer Kohlenstoffzentren

Metallorganische Hauptgruppenderivate lassen sich elektrophil zu Arylfluoriden fluorieren. Später erkannte man den größeren Anwendungsbereich von Organoübergangsmetallverbindungen, die Arylfluoride über ein breiteres Spektrum von Mechanismen liefern als die entsprechenden Hauptgruppenderivate, was zum Erfolg ihrer Verwendung



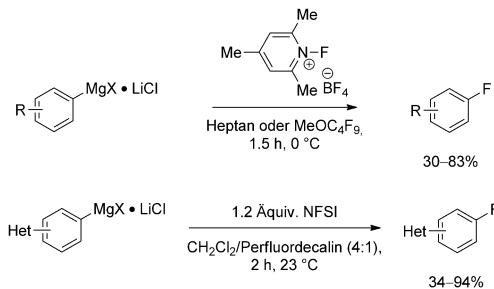
Theresa Liang, geboren 1985 in San Jose, Kalifornien, studierte an der University of California-Berkeley, wo sie unter der Anleitung von Prof. Richmond Sarpong Forschungsarbeiten zur Totalsynthese durchführte. Anschließend wechselte sie an die Harvard University und promovierte dort 2012 bei Prof. Tobias Ritter über die Trifluormethoxylierung von Arylnucleophilen und die Fluorierung strukturell komplexer Naturstoffe. Zurzeit verbringt sie ein Postdoktorat an der University of California-Berkeley bei Prof. Richmond Sarpong.



Constanze Neumann wurde 1988 in Fürth geboren und erhielt ihren MChem an der University of Oxford. Nach Forschungsarbeiten bei Prof. Timothy J. Donohoe wechselte sie an die Harvard University, wo sie bei Prof. Tobias Ritter an ihrer Dissertation arbeitet. Das Thema ihrer Arbeit ist die Entwicklung neuer Methoden zur C-H-Funktionalisierung von Arenen.

bei der Bildung von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen beiträgt. Die direkte Umwandlung aromatischer C-H-Bindungen in entsprechende C-F-Bindungen, die funktionelle Gruppen toleriert und mit planbarer Regioselektivität abläuft, bildet heute eine Forschungsgrenze auf dem Gebiet.

Die Fluorierung von Arenen durch elektrophile aromatische Substitution (C-H → C-F) ist schwieriger als andere Halogenierungen, möglicherweise weil sich die Elektronegativität von Fluor ungünstig auf die geschwindigkeitsbestimmende Bildung des Halogencyclohexadienyl-Kations auswirkt. Arylmethylverbindungen, darunter solche von Zinn,^[34] Quecksilber,^[34d,35] Blei,^[34b,36] Germanium,^[34f] Silicium^[37] und Bor,^[38] können mit gasförmigem Fluor, Xenondifluorid, Hypofluoriten und Fluoroxyulfaten zu fluorierten Arenen reagieren; das Substratspektrum ist jedoch begrenzt, weil die hohe Reaktivität der Reagentien häufig zu unselektiver Fluorierung führt. Arylnucleophile mit elektropositiveren Metallen, beispielsweise Aryllithiumderivate,^[39] lassen sich hingegen mit weniger reaktiven elektrophilen Fluorierungsmitteln wie N-fluorierten Reagentien umsetzen. Diese basischen Nucleophile können aber über einen Einelektronentransfer zu Nebenprodukten durch Protonierung/Demetallierung führen. Die Fluorierung von Grignard-Verbindungen mit elektrophilen N-fluorierten Reagentien ist für einfache Arylnucleophile die zuverlässigste Methode, allerdings ist ihr Anwendungsbereich wegen der Basizität und Nucleophilie der Arylmagnesiumderivate begrenzt (Schema 1). Durch geeignete Wahl von Lösungsmittel und Reagentien lässt sich die Bildung unerwünschter Produkte durch Protonierung/Demetallierung minimieren.^[40] Meng und Li berich-



Schema 1. Synthese von Arylfluoriden aus Aryl-Grignard-Verbindungen.

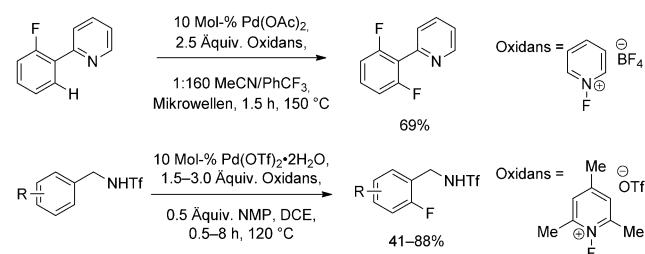


Tobias Ritter wurde 1975 in Lübeck geboren. Er studierte in Braunschweig, Bordeaux, Lausanne und Stanford. Nach Forschungsarbeiten bei Prof. Barry M. Trost in Stanford promovierte er 2004 bei Prof. Erick M. Carreira an der ETH Zürich. Danach arbeitete er als Postdoktorant bei Prof. Robert H. Grubbs am Caltech. 2006 wurde er Assistant Professor am Department of Chemistry and Chemical Biology in Harvard. 2010 wurde er zum Associate Professor befördert, bevor er 2012 Professor für Chemie und Chemische Biologie wurde.

teten kürzlich über die regioselektive *para*-Fluorierung von Aniliden mit PhI(OPiv)₂ und Fluorwasserstoff/Pyridin.^[41]

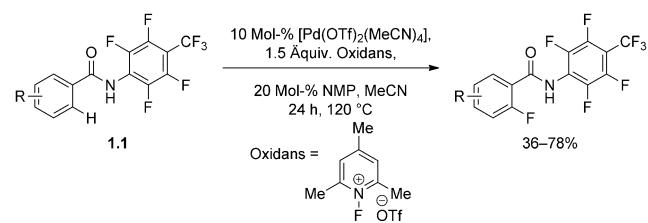
Eine Fluorierung mit redoxaktiven Übergangsmetallen, die funktionelle Gruppen toleriert und regioselektiv abläuft, kann über hochvalente Organoübergangsmetallfluoride als Zwischenstufen verlaufen. Nach Knüpfung der Metall-Kohlenstoff-Bindung durch Transmetallierung oder direkte C-H-Metallierung wird das Metallzentrum mit einem elektrophilen Fluorierungsmittel oxidiert. Abhängig von den Reaktionsbedingungen führt die Oxidation zur Bildung einer hochvalenten monometallischen Zwischenstufe^[42] oder eines hochvalenten Mehrmetallkomplexes.^[43]

Die ersten übergangsmetallkatalysierten aromatischen Fluorierungen entwickelten Sanford und Yu unter Verwendung einer *ortho*-koordinierenden Gruppe (Schema 2).^[44a,b]



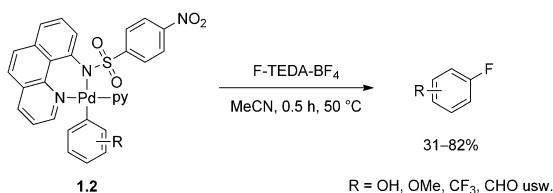
Schema 2. N-dirigierte Pd-katalysierte Fluorierung von Arenen. NMP = N-Methylpyrrolidin; DCE = Dichlorethan; Tf = Trifluormethansulfonyl.

Die direkte C-H-Fluorierung ist zwar wünschenswert, da sie aber koordinierende Gruppen erfordert, ist die strukturelle Vielfalt der Substrate für diese Reaktion derzeit begrenzt. Das Problem der doppelten Fluorierung durch zwei sequenzielle *ortho*-Fluorierungen wurde mit der schwach koordinierenden anionischen *ortho*-dirigierenden N-Perfluortolylamidgruppe wie in dem Benzoësäurederivat **1.1** gelöst, das den raschen Austausch des monofluorierten Produkts durch das Substrat ermöglicht und so die hohe Selektivität für die Monofluorierung bewirkt (Schema 3).^[44c]

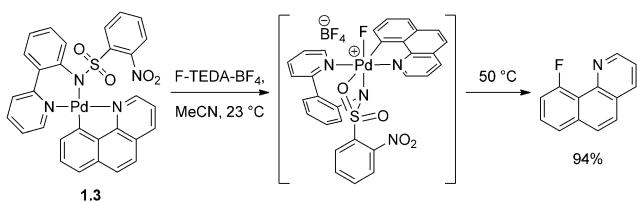


Schema 3. N-Perfluortolylamid-dirigierte Pd-katalysierte Fluorierung von Arenen.

Die Fluorierung der aus Arylboronsäuren erhaltenen Pd^{II}-Arylbenzochinolininsulfonamid-Komplexe **1.2** mit F-TEDA-BF₄ toleriert eine Reihe funktioneller Gruppen (Schema 4),^[44d] allerdings muss der Pd-Komplex in stöchiometrischer Menge eingesetzt werden. Mechanistische Untersuchungen zur Oxidation des Benzochinolinphenylpyridin-sulfonamid-stabilisierten Palladium(II)-Komplexes **1.3** mit F-



Schema 4. Fluorierung von Pd^{II} -Benzochinolylsulfonamid-Komplexen mit F-TEDA- BF_4 .



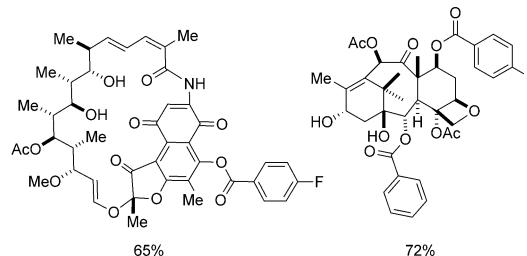
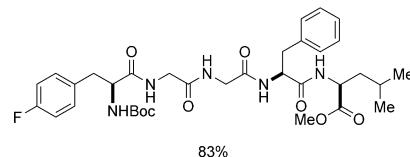
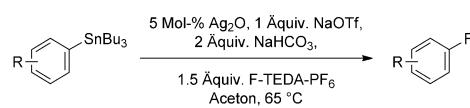
Schema 5. Reduktive Eliminierung aus Pd^{IV} -Phenylpyridylsulfonamid-Komplexen.

TEDA- BF_4 sprechen für eine κ^3 -Sulfonamid- Pd^{IV} -Fluoridspezies als ausgeprägte Zwischenstufe, aus der unter reduktiver Eliminierung Arylkohlenstoff-Fluor-Bindungen gebildet werden (Schema 5).^[45]

Nach ersten Arbeiten von Tius und Kawakami zur Fluorierung mit XeF_2 in Gegenwart von Silber^[34,46] wurde die silbervermittelte Fluorierung funktionalisierter Arylstannane,^[47] Arylborationen^[48] und Arylsilane^[49] entwickelt. Diese Umwandlungen verlaufen vermutlich über hochvalente Silberverbindungen mit mehreren Zentren, die durch Oxidation von Ag^I -Komplexen mit F-TEDA- PF_6 und nachfolgende reduktive Eliminierung erhalten werden. Die Bildung von C-F-Bindungen durch reduktive Eliminierung ist generell schwierig und erfordert hohe Temperaturen zur Überwindung der oft hohen Aktivierungsbarrieren. Die Redoxsynergie mehrerer Metallzentren könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Fluorierung von Arylstannen und Arylborationen mit Silber bei 23 °C abläuft. Nach Entdeckung der silbervermittelten Fluorierung mit einer Reihe von Arylnucleophilen wurde eine silberkatalysierte Fluorierung entwickelt, die jedoch die Verwendung der toxischen Arylstannane erfordert. Diese Methode bietet in Bezug auf die Substrate und die Toleranz funktioneller Gruppen bisher das breiteste Spektrum auf dem Gebiet; sie lässt sich unter anderem auf stickstoffhaltige Heteroaryl- und Mesitylnucleophile, Nucleophile mit elektronenreichen, elektronenarmen, elektrophilen und protischen funktionellen Gruppen sowie auf strukturell komplexe Naturstoffsubstrate anwenden (Schema 6).^[50]

1.1.2. Elektrophile Fluorierung zur Synthese fluorierter sp^3 -Kohlenstoffzentren

Nucleophile, die in aliphatischen elektrophilen Fluorierungen eingesetzt werden, sind häufig stabilisierte Carbanionen, wie sie z. B. aus β -Ketocarbonylverbindungen erhalten werden. Aliphatische Fluoride können auch durch Reak-



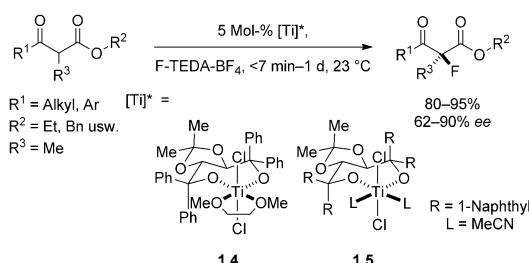
Schema 6. Ag-katalysierte Fluorierung strukturell komplexer Arylstannane. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

onskaskaden aus Fluorierung und nucleophiler Addition an Doppelbindungen,^[51] die auch für Alkine beschrieben wurden,^[52] synthetisiert werden. Sowohl für die Fluorierung C-H-acider Substrate^[53] als auch für die Fluorierungs-/Additionskaskaden sind enantioselektive Varianten bekannt, die durch Lewis-Säuren, Organokatalysatoren oder Phasentransferkatalysatoren vermittelt werden. Die Knüpfung aliphatischer C-F-Bindungen über radikalische Zwischenstufen kann das Substratspektrum der Zweielektronentransferprozesse ergänzen.

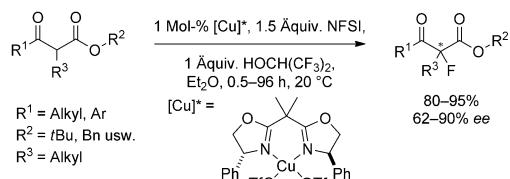
1.1.2.1. Elektrophile Fluorierung aktivierter Methylen- und Methingruppen

Bei der α -Fluorierung von Carbonyl-, α' -Ketocarbonyl- und ähnlichen Carbonylderivaten mit oxidierenden Fluorierungsmitteln wie gasförmigem Fluor,^[54] Alkylhypofluorit,^[55] Perchlorylfluorid,^[29b,56] Fluoroxysulfat^[57] oder XeF_2 ^[58] entstehen neben den α -monofluorierten Produkten im Allgemeinen auch die unerwünschten α,α -difluorierten Derivate.^[56c,58] Daher wurde die selektive α -Monofluorierung von Carbonylverbindungen mit elektrophilen Fluorierungsagentien wie *N*-Fluorpyridiniumsalzen, NFSI und F-TEDA- BF_4 durchgeführt, die weniger reaktiv und besser mit funktionellen Gruppen vereinbar sind.^[13,32a,b,f,h,33b,59] Die asymmetrische α -Fluorierung von Carbonylsubstraten wurde zunächst mit chiralen elektrophilen Fluorierungsmitteln^[31b,c,60] und später mit chiralen Katalysatoren untersucht, die als Zwischenstufen chirale Enolate bilden.

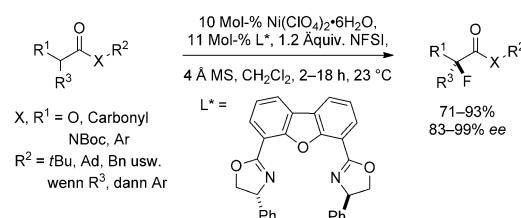
Mehrere Methoden nutzten zur Steuerung der enantioselektiven Fluorierung die Zweipunktbinding von Dicarboxylverbindungen an chirale Lewis-Säure-Komplexe. Die asymmetrische Fluorierung von β -Ketoestern gelang Togni et al. mit den Titan-TADDOLat-Katalysatoren **1.4** und **1.5** (Schema 7),^[61] Ma und Cahard sowie Shibata et al. mit Cu^{II} - (Schema 8)^[62] bzw. Ni^{II} -BOX-Komplexen (Schema 9),^[63] Togni et al. mit dem chiralen Bis(imino)bis(phosphoran)ruthen-



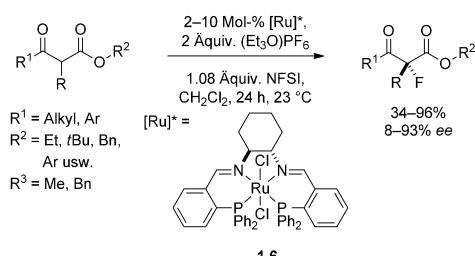
Schema 7. Ti-katalysierte asymmetrische α -Fluorierung von β -Ketoestern.



Schema 8. Cu-katalysierte asymmetrische α -Fluorierung von β -Ketoestern.



Schema 9. Ni-katalysierte asymmetrische α -Fluorierung von β -Ketoestern und *N*-Boc-Oxindolen. Ad=Adamantyl; Bn=Benzyl.

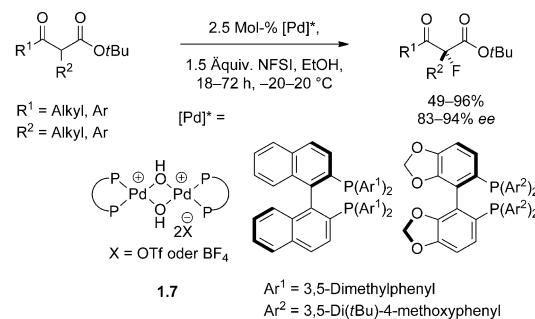


Schema 10. Ru-katalysierte asymmetrische α -Fluorierung von β -Ketoestern.

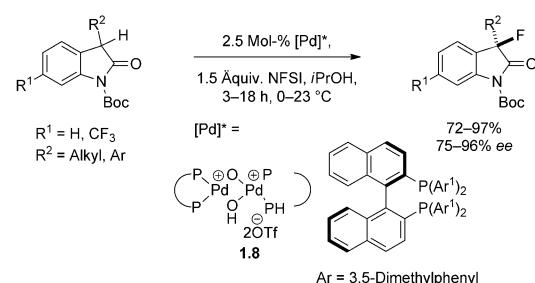
nium(II)-Komplex **1.6** (Schema 10)^[64] sowie Inanaga et al. mit Scandiumbinaphthylphosphatkomplexen.^[65] Die Ni-katalysierte Reaktion mit 10 Mol-% Katalysator verfügt über das bisher breiteste Substratspektrum und ermöglicht die α -Fluorierung zahlreicher β -Ketoester und *N*-Boc-geschützter Amide^[63] mit 71–93 % Ausbeute und 83–99 % ee. Die katalytische enantioselektive α -Fluorierung von α -substituiertem Methyl-*tert*-butylmalonat wurde unter chiraler Lewis-Säure-Katalyse mit Zn^{II}-Acetat, dem Liganden (*R,R*)-4,6-Di-

benzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazolin) und NFSI durchgeführt.^[66] Diese Methode wurde speziell für das Malonatsubstrat im Zusammenhang mit der enantioselektiven Synthese fluorierter Lactame optimiert.

Die von Sodeoka et al. entwickelten chiralen Pd-BINAP-Komplexe **1.7** und **1.8** katalysieren die enantioselektive Fluorierung von α -Ketoestern,^[67] β -Ketoestern (Schema 11),^[68] β -Ketophosphonaten,^[69] Oxindolen (Schema 12)^[70] und α -Esterlactonen/-lactamen.^[71] Chirale



Schema 11. Pd-katalysierte asymmetrische α -Fluorierung von β -Ketoestern.

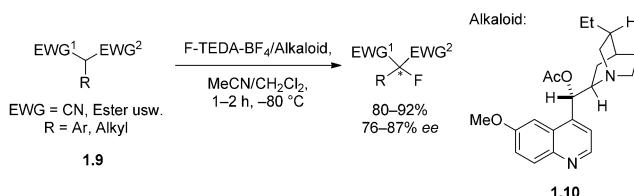


Schema 12. Pd-katalysierte asymmetrische α -Fluorierung von Oxindolen.

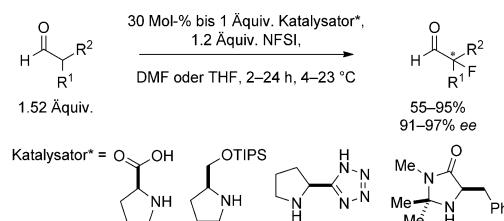
Palladiumkomplexe eigneten sich besonders zur α -Fluorierung von acyclischen α -Ketoestern, cyclischen und acyclischen *tert*-Butyl- β -ketoestern sowie Oxindolen mit elektro-nisch unterschiedlichen α -Aryl- und Alkylsubstituenten.^[67-68, 70]

Organokatalysatoren induzieren Enantioselektivität, indem sie als chirale Fluorierungsreagentien wirken oder mit dem Substrat zu chiralen Nucleophilen reagieren.

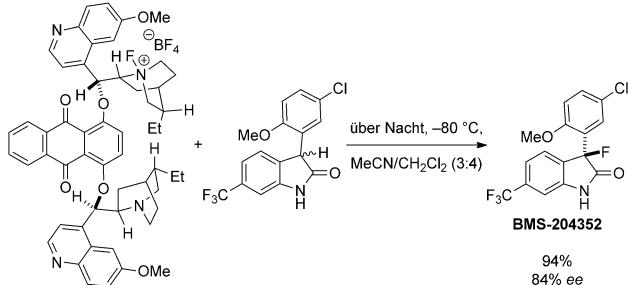
Nucleophile werden mit einem achiralen Fluorierungs-mittel in Gegenwart von Cinchona-Alkaloiden enantioselektiv fluoriert. Takeuchi et al. gelang die enantioselektive Fluorierung der aktivierten Methingruppen in **1.9** mit der stöchiometrischen Menge eines Cinchona-Alkaloidderivats wie **1.10** (Schema 13).^[72] Cinchona-Alkaloi-de vermittelten auch die enantioselektive α -Fluorierung von Silylenolethern, C-H-aciden α,α -Cyanoestern, β -Ketoestern und Oxindolen.^[73] Diese Methode fand Anwendung in der Synthese von BMS-204352 (Schema 14),^[74] das als Kaliumkanal-Aktivator wirkt und auch mit chiralen Scandium-Lewis-Säuren als Katalysatoren hergestellt wurde.^[75] Die enantioselektive α -



Schema 13. Enantioselektive Fluorierung C-H-acider Substrate in Gegenwart eines Cinchona-Alkaloids.



Schema 16. Organokatalytische asymmetrische α -Fluorierung α -verzweigter Aldehyde. TIPS = Triisopropylsilyl.



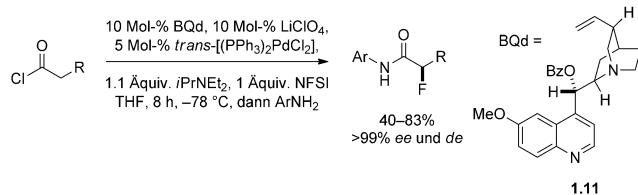
Schema 14. Enantioselektive, durch N-Fluorammoniumsalze von Cinchona-Alkaloiden vermittelte α -Fluorierung von Oxindolen.

Fluorierung von β -Ketoestern lässt sich durch Thioharnstoffderivate von Cinchona-Alkaloiden katalysieren.^[76] Enantioselektive Fluorierungen mit Cinchona-Alkaloiden tolerieren gegenwärtig zwar nur ein kleineres Substratspektrum als Lewis-Säure-katalysierte Fluorierungen von β -Ketoestern und Oxindolen, haben aber den Vorteil, dass die keine Zwei-Punkt-Bindungsstelle benötigen.

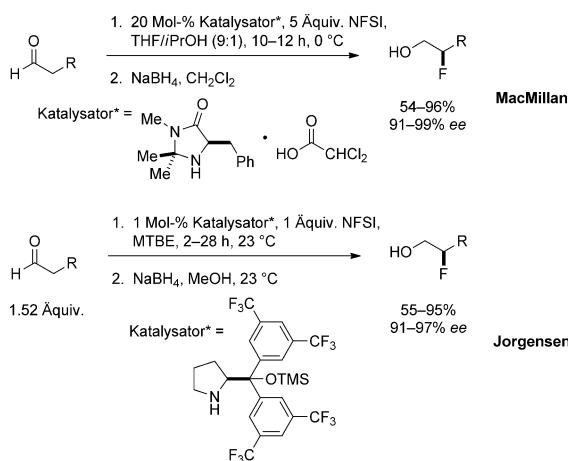
Die enantioselektive organokatalytische α -Fluorierung von Aldehyden haben Enders und Huttler,^[77] Beeson und MacMillan (Schema 15),^[78] Jørgensen et al. (Schema 15)^[79] sowie Barbas et al. (Schema 16)^[80] beschrieben; Ketone können analog unter Enaminkatalyse enantioselektiv α -fluoriert werden.^[81] Die von MacMillan entwickelte Methode zur α -Fluorierung von Aldehyden hat ein breiteres Sub-

stratspektrum, dagegen benötigt die von Jørgensen beschriebene Methode geringere Mengen an Katalysator und elektrophilem Fluorierungsreagens. Die enantioselektive α -Fluorierung verzweigter Aldehyde ist zwar schwierig, Barbas erhielt jedoch vielversprechende Ausbeuten von 98–99 % und 45–66 % ee für diese Substratklasse. Die erhaltenen fluorierten Aldehyde sind besonders nützlich für die Synthese enantiomerenreiner β -Fluoramine, die durch Kondensation des enantiomerenangereicherten fluorierten Aldehyds mit einem chiralen Sulfinylimin und gezielte Reduktion zugänglich sind.^[82]

Lectka et al. verwendeten für die enantioselektive α -Fluorierung von Säurechloriden die Kombination eines Palladiumkatalysators mit dem chiralen Nucleophil 1.11 und einem Alkalimetall (Schema 17).^[83] Das von einem Cinch-



Schema 17. Organokatalytische asymmetrische α -Fluorierung von Säurechloriden. Bz = Benzoyl.

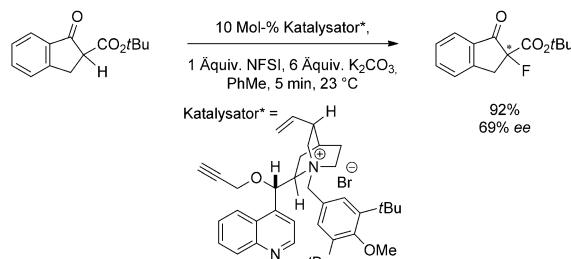


Schema 15. Organokatalytische asymmetrische α -Fluorierung von Aldehyden.

ona-Alkaloid abgeleitete Nucleophil reagiert in Gegenwart des Palladiumkatalysators mit dem Säurechlorid zu einer chiralen zwitterionischen Amidenolat-Zwischenstufe. Beide Katalysatoren bewirken zusammen die Bildung des chiralen Enolats für die Fluorierung. Man nimmt an, dass das Lithiumkation NFSI für den nucleophilen Angriff des chiralen Enolats durch Chelatisierung des Sulfonylsauerstoffatoms aktiviert. Nach der Fluorierung liefert die Zugabe eines Aminnucleophils das α -fluorierte Amid mit > 99 % ee und de. Auch Thioharnstoffderivate von Cinchona-Alkaloiden können als synergistische difunktionelle Katalysatoren für die asymmetrische α -Fluorierung cyclischer und acyclischer β -Ketoester mit NFSI verwendet werden.^[76] Der Katalysator kann als Base (über die Chinuclidineinheit) und auch als Wasserstoffbrückendorf wirken (über die Thioharnstoffgruppe) und führt vermutlich über Wasserstoffbrücken mit dem Substrat und NFSI zu guter Enantioselektivität.

Für die enantioselektive Fluorierung kann die Phasentransferkatalyse (PTC)^[84] Vorteile bieten, beispielsweise einfache Verfahren. Da die Bildung chiraler enger Ionen-

paare entscheidend für die Induktion von Enantioselektivität ist, werden bei der PTC unpolare Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Toluol bevorzugt, in denen die Ionenpaare assoziiert bleiben. Als kationische Phasentransferkatalysatoren für die enantioselektive Fluorierung von β -Ketoestern wurden chirale quartäre Ammoniumsalze eingesetzt, wobei die Ionenpaarung zwischen dem Enolat und dem chiralen Ammonium-Gegenion erfolgt (Schema 18).^[85] Bisher wurden



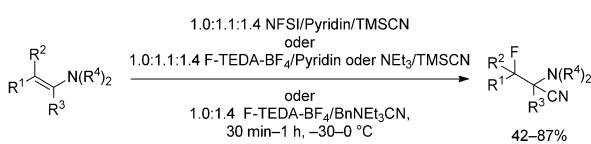
Schema 18. Enantioselektive α -Fluorierung von β -Ketoestern mit quartären Ammoniumsalzen.

bei der α -Fluorierung von β -Ketoestern nur Enantioselektivitäten bis zu 69% erreicht, was wahrscheinlich auf die ungenügend enge Ionenpaarung zwischen dem chiralen Ammoniumsalz und dem Enolat oder eine schnelle Nebenreaktion zurückzuführen ist.

Ein von Jørgensen et al. beschriebener unkonventioneller Synthesezugang zu chiralen Allyl- und Propargylfluoriden nutzt die Organokatalyse für den asymmetrischen Fluorierungsschritt mit nachfolgender Einführung der Alkenyl- oder Propargylgruppe.^[86] α -Methylstyrol reagiert mit einem *N*-Fluorpyridiniumsalz und Ytterbium(III)-triflat als Katalysator unter oxidativer Fluorierung der allylischen C-H-Bindung.^[87] Durch elektrophile Fluordesilylierung von Allenyl- und Allylsilanen werden Propargyl- und Allylfluoride erhalten.^[88] Gouverneur et al. haben acyclische sekundäre Allylfluoride durch Kreuzmetathese mit anschließender elektrophiler Fluordesilylierung hergestellt,^[89] und chirale tertiäre Allylfluoride sind durch elektrophile Fluordesilylierung in Gegenwart eines Cinchona-Alkaloids zugänglich.^[90]

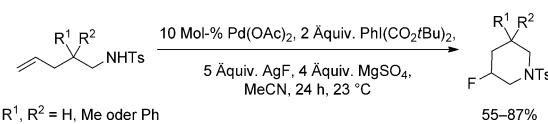
1.1.2.2. Fluorierung und nucleophile Addition an Doppelbindungen

Aktivierte Alkene, z.B. Enamine, können ohne Katalysator fluoriert werden. So verläuft die Fluorcyanierung von Enaminen vermutlich über eine elektrophile Fluorierung des Enamins mit NFSI, der eine Afbangreaktion der Iminumzwischenstufe mit Cyanid folgt (Schema 19).^[51a]

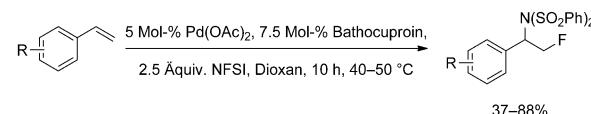


Schema 19. Fluorcyanierung von Enaminen.

Bei nicht aktivierten Alkenen muss die Fluorierung/nucleophile Addition durch einen Katalysator vermittelt werden. Sowohl die intramolekulare Aminofluorierung nicht aktiverter Alkene (Schema 20)^[51b] als auch die intermolekulare Aminofluorierung von Styrolen (Schema 21)^[51c] werden



Schema 20. Intramolekulare Pd-katalysierte Aminofluorcyclisierung von Alkensulfonamiden.

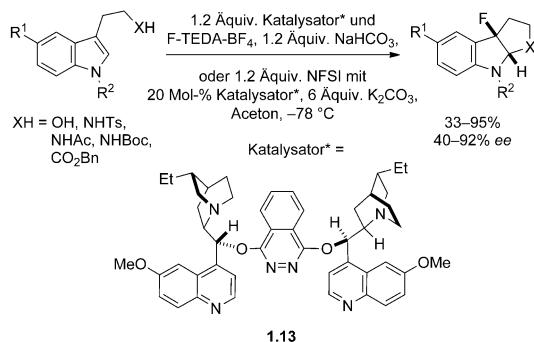


Schema 21. Intermolekulare Aminofluorierung von Styrolen mit NFSI.

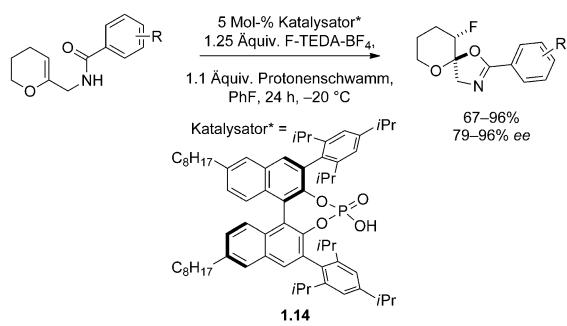
durch Palladiumkatalysatoren erleichtert, wie Liu et al. beschrieben haben. Beide Reaktionen sind zwar Aminofluorierungen von Alkenen, sie unterscheiden sich aber durch die verwendeten Methoden und die vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen. Die intramolekulare Variante mit dem Substrat **1.12** nutzt ein Iod(III)-Oxidans zusammen mit Fluorid für die oxidative Fluorierung eines Komplexes, der durch intramolekulare Aminopalladierung mit einem Alken erhalten wurde. Die intermolekulare Aminofluorierung verläuft dagegen vermutlich über eine Fluorpalladierung unter Beteiligung von Substrat, NFSI und aktivem Palladiumkomplex mit anschließender Oxidation zu einer vermuteten Pd^{IV} -Spezies, der eine reduktive Eliminierung unter Bildung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung folgt. Auch die Bildung von C-F-Bindungen an sp^3 -Kohlenstoffzentren durch reduktive Eliminierung aus hochvalenten Übergangsmetallkomplexen^[91] wurde an Pt^{IV} -Komplexen untersucht.^[91c] Durch Oxidation stöchiometrischer Alkyl-Au^I-Komplexe mit XeF_2 entstehen Au^{III}-Zwischenstufen, deren reduktive Eliminierung die entsprechenden aliphatischen Fluoride liefert.^[91a] Die Tendenz zu β -Hydrid-Eliminierung aus Au^{III}-Komplexen sowie die Notwendigkeit, das starke Oxidationsmittel XeF_2 zu verwenden, haben das Substratspektrum auf meist β,β -disubstituierte Alkane beschränkt. Des Weiteren haben Sanford et al. über die Synthese von Alkyfluoriden durch reduktive Eliminierung aus Pd^{IV} -Komplexen berichtet.^[91c]

Bei der enantioselektiven Fluorcyclisierung von Indolen, die durch Cinchona-Alkaloiide vermittelt oder katalysiert wird, beruht die Enantioselektivität vermutlich auf dem chiralen Fluorierungsreagens, das aus dem achiralen Fluorierungsmittel und dem Cinchona-Alkaloid **1.13** entsteht (Schema 22).^[92]

Toste et al. gelang eine enantioselektive Fluorspirocyclisierung unter chiraler anionischer PTC, wobei durch Paarung des chiralen Anions **1.14** mit kationischem F-TEDA ein chirales elektrophiles Fluorierungsreagens gebildet wird (Schema 23).^[93] Da F-TEDA-BF₄ im verwendeten Solvens



Schema 22. Enantioselektive, durch Cinchona-Alkaloide vermittelte oder katalysierte Fluorcyclisierungen. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

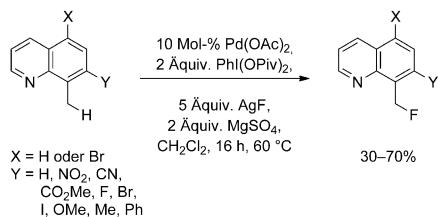


Schema 23. Enantioselektive Spirocyclisierungen unter chiraler anionischer Phasentransferkatalyse.

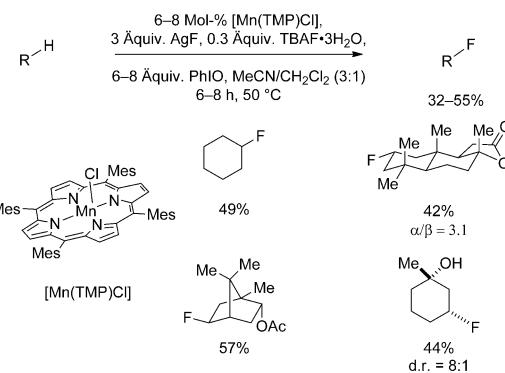
nur schwer löslich ist und so die Nebenreaktion minimiert wird, verläuft die Fluorierung/Spirocyclisierung unter Katalyse durch ein chirales Anion mit bis 96 % ee. Analog können Enamide unter PTC mit chiralen Anionen enantioselektiv zu α -Fluoriminen^[94] oder α -Fluoralkyoxyprodukten fluoriert werden.^[95]

1.1.3. Übergangsmetallkatalysierte oxidative Fluorierung aliphatischer C-H-Bindungen mit Fluorid

Die übergangsmetallkatalysierte oxidative Fluorierung aliphatischer C-H-Bindungen mit Fluorid wurde 2012 erstmals beschrieben.^[96] Sanford et al. nutzten für die Pd(OAc)₂-katalysierte oxidative Fluorierung funktionalisierter 8-Methylchinolinylsubstrate eine hypervalente Iodverbindung in Gegenwart von Silberfluorid (Schema 24).^[96b] Die Reaktion verläuft vermutlich über hochvalente Palladiumfluoridzwischenstufen und wird durch die gleichzeitige Verwendung von



Schema 24. Pd-katalysierte N-dirigierte oxidative Fluorierung von sp^3 -C-H-Bindungen mit AgF und PhI(OPiv)₂. Piv = Pivaloyl.

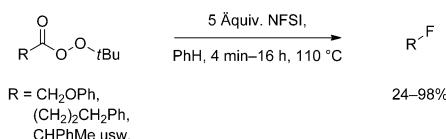


Schema 25. Mn-katalysierte oxidative aliphatische Fluorierung mit AgF/TBAF-3H₂O und Iodosylbenzol. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

PhI(OPiv)₂ und AgF ermöglicht. Die oxidative C-H-Fluorierung aliphatischer Substrate mit Silberfluorid und Iodosylbenzol in Gegenwart eines Mangan(III)-Porphyrrin-Katalysators gelang Groves et al. (Schema 25).^[96a] Bei dieser Umwandlung soll eine intermediaire Mn^V-Oxoverbindung, die durch Oxidation des Mn^{III}-Katalysators mit PhIO entsteht, zunächst einen radikalischen C-H-Bindungsbruch bewirken. Danach erfolgt die radikalische Rekombination zwischen dem Substrat und einem Mn^{IV}-Difluoridkomplex, der aus AgF und einem Mn^{IV}-Hydroxidkomplex gebildet wurde. Besonders ist, dass der Fluoridaustausch gegen den Hydroxidliganden an Mangan schneller erfolgt als die Reaktion zwischen dem Alkyradikal und dem Mn^{IV}-Hydroxidkomplex, woraus Selektivität für die Fluorierung gegenüber der Hydroxylierung resultiert.

1.1.4. Fluorierung über einen Radikalmechanismus

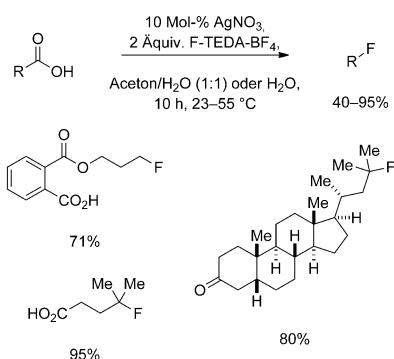
Die N-F-Bindungen elektrophiler Fluorierungsmittel haben relativ niedrige Dissoziationsenergien (2.84 eV für *N*-Fluorsultam).^[97] Eine Reihe von *tert*-Butylalkylperoxyaten reagierte mit NFSI unter Photolyse oder Thermolyse zu den entsprechenden Alkylfluoriden (Schema 26).^[98] Primäre Al-



Schema 26. Fluorierung von *tert*-Butylalkylperoxyaten mit NFSI.

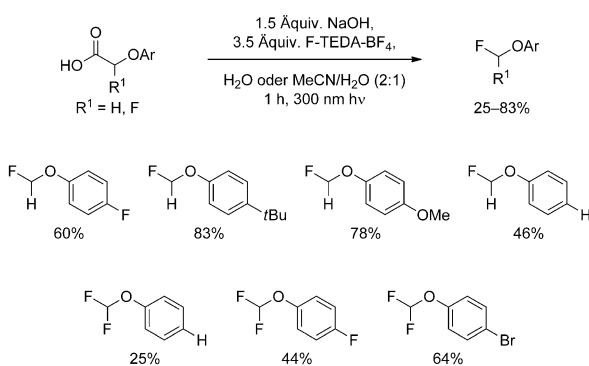
kylfluoride wurden nicht effizient gebildet, was für den vermuteten Mechanismus über radikalische Zwischenstufen spricht.

Die von Patrick et al. zuerst untersuchte Fluorierung unter Decarboxylierung^[99] wurde kürzlich von Li et al. auf die silberkatalysierte Umsetzung sekundärer und tertiärer aliphatischer Carbonsäuren mit F-TEDA-BF₄ Silber angewendet (Schema 27).^[100] Diese Methode ergänzt die üblichen nucleophilen Fluorierungen mit Reagentien wie DAST. Die



Schema 27. Ag-katalysierte decarboxylierende Fluorierung aliphatischer Carbonsäuren mit F-TEDA.

während der Reaktion ablaufende Ag-vermittelte Decarboxylierung zu einem Alkyradikal wurde zwar nachgewiesen, doch der genaue Mechanismus der entscheidenden C-F-Bindungsbildung ist noch unbekannt. Die photolytische Fluor-decarboxylierung von α -Aryloxyessigsäuren und α -Aryloxy- α -fluoresigsäuren zu Arylfluormethylethern bzw. Aryldifluormethylethern gelang durch Umsetzung der Säure mit NaOH und F-TEDA-BF₄ (Schema 28).^[101]



Schema 28. Decarboxylierende photolytische Fluorierung von α -Aryloxycarboxylicäuren mit F-TEDA und NaOH.

1.2. Nucleophile Fluorierung

Die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der nucleophilen Fluorierung sind letztlich eine Folge der hohen Elektronegativität von Fluor, die zu den hohen kinetischen Barrieren für die Knüpfung der C-F-Bindung beiträgt, obwohl die thermodynamische Antriebskraft der stärksten bekannten Kohlenstoff-Heteroatom-Einfachbindung wirkt. Die Tendenz von Fluorid, starke Wasserstoffbrücken zu bilden, kann seine Nucleophilie in Gegenwart von Wasserstoffbrückendonoren schwächen. Der strikte Ausschluss potenzieller Wasserstoffbrückendonoren macht Fluorid zu einem guten Nucleophil, erhöht aber auch seine Basizität, die oft zu Nebenreaktionen führt.

Eine Verwendung von Alkalimetallfluoriden ist wünschenswert, da sie vor allem im Vergleich zu elektrophilen Fluorierungsreagentien billiger sind.^[102] Diese Salze sind

aufgrund ihrer starken Gitterenergie schwache Nucleophile und in organischen Solventien schwer löslich. Durch Verwendung von Kronenethern, z. B. [18]Krone-6, zusammen mit Alkalimetallfluoriden kann die Löslichkeit von Fluoridsalzen wie KF erhöht werden, wodurch oft auch die Reaktivität steigt.^[103] Aprotische und besonders polare aprotische Lösungsmittel^[103b, 104] sind bei nucleophilen Fluorierungen bevorzugt, damit die Nucleophilie der Fluorid-Anionen nicht durch Wasserstoffbrücken beeinträchtigt wird; die gleichzeitig steigende Basizität von Fluorid kann jedoch zur Bildung von Nebenprodukten durch Eliminierung führen. Durch Zugabe tertiärer Alkohole, z. B. *tert*-Butanol,^[105] bleibt die Nucleophilie von Fluorid erhalten, während seine Basizität gesenkt und damit die Bildung unerwünschter Nebenprodukte verringert wird. Häufig verwendete lösliche Fluoridquellen sind Tetrabutylammoniumdifluorotriphenylsilicat (TBAT), Tetramethylammoniumfluorid (TMAF) und Tetra-butylammoniumfluorid (TBAF, das auch wasserfrei hergestellt werden kann^[106]).

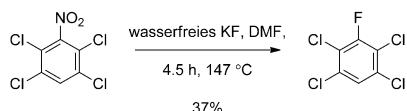
Die Fluorodesoxygierung von Kohlenstoffzentren erfordert im Allgemeinen spezielle Fluorierungsmittel, die das Sauerstoffatom aktivieren und desoxygenieren und eine Fluoridquelle bieten. Verschiedene Aryl- und Aminoschwefeltrifluoride^[12a, 107] und ihre Derivate sowie 2,2-Difluorimidazolinreagentien^[108] bewirken Fluorodesoxygierungen. Für den Austausch von Schwefel gegen Fluorid bei Fluorodesfuranierungen wurden mehrere Reagenzien auf der Basis von Fluorwasserstoff entwickelt.^[109] Als Synthesemethode für Organofluoride wurde die elektrochemische Fluorierung mit Alkalimetallfluoriden untersucht.^[110] Die Katalyse ermöglichte viele nucleophile Fluorierungen, die auf andere Weise kinetisch nur schwer zu erreichen sind, beispielsweise die Fluorierung von Arenen. Unkatalysiert läuft die nucleophile aromatische Substitution durch Fluorid mit elektronenreichen Substraten nicht ab, weil der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Addition des Nucleophils an das Aren unter Bildung eines Meisenheimer-Komplexes ist.^[111] Außerdem sind durch nucleophile Fluorierungen mit chiralen Übergangsmetall- und Organokatalysatoren enantiomerenangereicherte fluorierte Verbindungen zugänglich.

1.2.1. Nucleophile Fluorierung zur Synthese fluorierter aromatischer Kohlenstoffzentren

S_NAr-Reaktionen werden heute industriell im Halex-Prozess („halogen exchange“) genutzt,^[112] allerdings muss das Aren normalerweise eine oder mehrere elektronenziehende Gruppen tragen. Die aromatische Substitution, ob katalysiert oder nicht, ist derzeit eine der direktesten Methoden zur nucleophilen regioselektiven Einführung von Fluor. Eine Erweiterung des Substratspektrums ist wünschenswert, weil die nucleophile Fluorierung gegenüber der elektrophilen Fluorierung bevorzugt ist: in der Industrie wegen der geringen Kosten von Alkalimetallfluoriden und bei radiochemischen Anwendungen wegen des leichten Zugangs zu [¹⁸F]Fluorid.

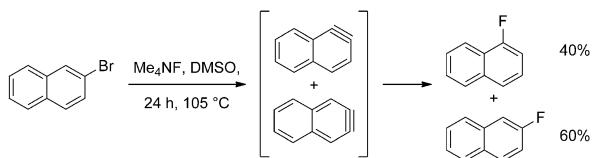
1.2.1.1. Herkömmliche nucleophile Fluorierungsmethoden mit Hauptgruppenelementen

Balz und Schiemann beschrieben 1927 als erste die nucleophile Fluorierung von Arenen durch thermische Zersetzung von Aryldiazoniumtetrafluoroboraten;^[113] diese Methode wurde später verbessert.^[114] Dem 1936 entwickelten Austausch von Chlorid in 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol mit wasserfreiem Kaliumfluorid unter verschärften Bedingungen (Halex-Prozess)^[115] folgte die Fluordenitrierung von Arenen durch *ipso*-Angriff am nitrosubstituierten Kohlenstoffatom (Schema 29).^[116] Neuere Arbeiten auf diesem Gebiet er-



Schema 29. Nucleophile aromatische Substitution mit KF.

möglichen die Fluorierung elektronenarmer Chlor-, Nitro- oder Trimethylammoniumarene mit wasserfreiem Tetrabutylammoniumfluorid bei Raumtemperatur mit bis zu 95 % Ausbeute.^[117] Arylfluoride sind auch durch Umsetzung von Arylbromiden mit wasserfreiem Tetramethylammoniumfluorid zugänglich; tatsächlich werden bei der Reaktion durch Fluorid aber intermediäre Arine abgefangen, die durch Abspaltung von Bromid mit dem stark basischen wasserfreien Fluorid gebildet wurden, sodass ein Gemisch aus Konstitutionsisomeren entsteht (Schema 30).^[118] Weiterhin wurden die

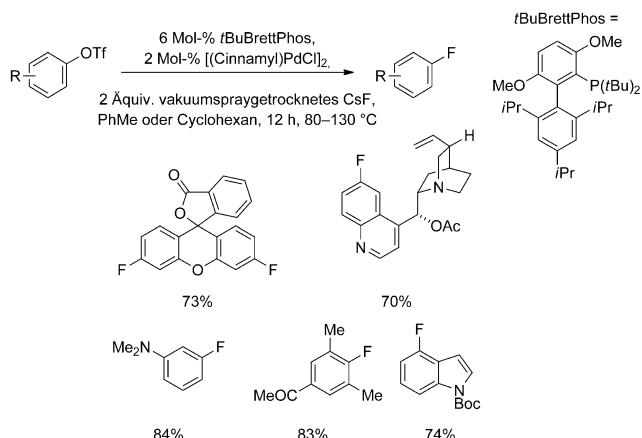


Schema 30. Fluorierung von Naphthalen bromid über intermediäre Arine.

zweistufige nucleophile Fluoridemettallierung toxischer Organothallium(III)-Substrate^[119] sowie Diaryliodoniumsubstrate untersucht.^[120] Mit einigen der genannten Methoden lassen sich zwar einfache fluorierte Arene herstellen, sogar in industriellem Maßstab,^[112] aber keine von ihnen toleriert viele funktionelle Gruppen oder bietet ein breites Substratspektrum.

1.2.1.2. Übergangsmetallkatalysierte oder -vermittelte nucleophile Fluorierungen

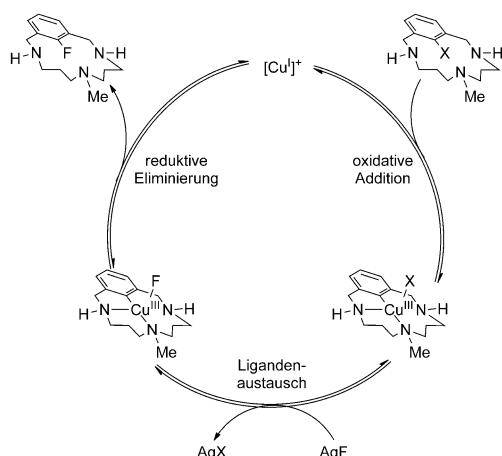
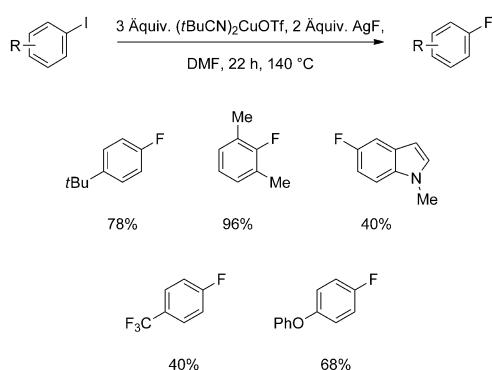
Die übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplung mit Fluorid als Nucleophil wurde mit späten Übergangsmetallen wie Nickel, Kupfer, Ruthenium, Rhodium, Palladium, Iridium und Platin untersucht.^[121] Die reduktive Eliminierung von C-F-Bindungen aus Pd^{II}-Komplexen ist nicht einfach, und dieser Schritt wird mit zunehmender Elektronegativität des nucleophilen Kupplungspartners immer schwieriger. Pd^{II}-



Schema 31. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Aryltriflaten mit CsF.

Komplexe, die durch einzähnige Liganden stabilisiert sind, bilden leicht fluoridverbrückte Dimere, aus denen noch nie eine reduktive Eliminierung nachgewiesen wurde. Buchwald et al. entwickelten die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Aryltriflaten mit Fluorid (Schema 31),^[121g,122] wobei der sperrige einzähnige Phosphanligand *t*BuBrettPhos entscheidend für die erfolgreiche reduktive C-F-Eliminierung aus einem einkernigen, dreifach koordinierten Palladium(II)-Komplex war. Die Fluorierung von Aryltriflaten bietet ein breites Substratspektrum und ist mit nucleophilen funktionalen Gruppen vereinbar, die bei elektrophilen Fluorierungsmethoden wegen der konkurrierenden Fluorierung der elektronenreichen Positionen oft nicht toleriert werden. Protische funktionelle Gruppen sind mit den Reaktionsbedingungen nicht vereinbar, und in einigen Fällen wurden Konstitutionsisomere gebildet, was möglicherweise auf die Verwendung basischer Fluoridsalze zurückzuführen ist.^[122] Wichtig ist, dass die Entstehung reduzierter Arene (Bildung einer C-H- anstelle einer C-F-Bindung) auf ein Minimum gesenkt werden konnte, was die Reinigung der erhaltenen Fluorarene erleichtert. Anwendungen für die Positronenemission wurden untersucht, sind derzeit aber auf die Synthese von Radiotraceren mit geringer spezifischer Aktivität beschränkt.^[123]

Die Arbeitsgruppe von Ribas berichtete über eine sequenzielle oxidative Addition und reduktive C-F-Eliminierung über einen Cu^I-Cu^{III}-Zyklus mit einem ausgeklügelten Substrat, das die Isolierung wichtiger Zwischenstufen ermöglichte (Schema 32).^[121f] Durch oxidative Addition von Kupfer(I) an das durch den Tris(amin)liganden gestützte Arylhalogenid entsteht zunächst ein Kupfer(III)-Komplex, dessen Ligandenaustausch mit Silberfluorid einen Cu^{III}-Fluoridkomplex ergibt, aus dem das Arylfluorid reduktiv eliminiert wird. Die kupfervermittelte Fluorierung elektro- nreicher, elektronenarmer sowie gehinderter Aryliodide mit drei Äquivalenten eines Kupfer(I)-Komplexes und AgF haben Hartwig und Fier beschrieben (Schema 33).^[124] Dabei entstehen hydrodehalogenierte Nebenprodukte, die die Reinigung der Arylfluoride erschweren.

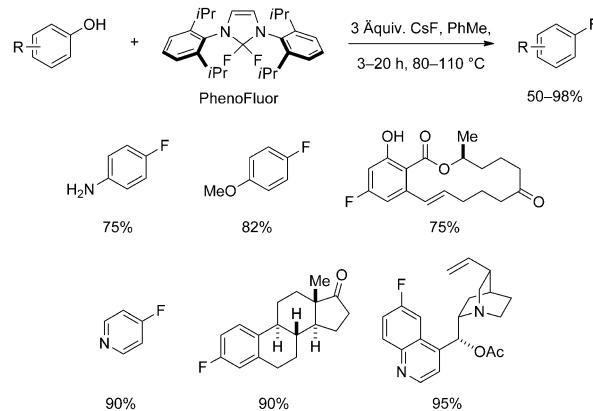
**Scheme 32.** Cu-catalysierter Halogenidaustausch an Arenen mit AgF.**Scheme 33.** Cu-vermittelte Fluorierung von Aryliodiden mit AgF.

1.2.1.3. Nucleophile Desoxyfluorierung

Die Hydroxygruppe in Phenolen kann direkt durch Fluorid substituiert werden, daher ist eine vorherige Funktionalisierung des Phenols nicht erforderlich. Die Monodesoxyfluorierung von Catechol durch Oxidation zum *ortho*-Chinon und nachfolgende Umsetzung mit Deoxo-Fluor^[125] liefert ein Isomerengemisch *ortho*-fluorierter Phenole. Eine der ersten Desoxyfluorierungen eines nitrosubstituierten Phenols wurde mit *N,N'*-Dimethyl-2,2-difluorimidazolidin durchgeführt.^[108a] Wir haben eine allgemeine Methode für die *ipso*-Desoxyfluorierung von Phenolen mit dem kommerziell erhältlichen Difluorimidazolinreagens PhenoFluor und Calciumfluorid beschrieben (Schema 34).^[108b] Mit dieser Methode wurden elektronenarme, elektroneutrale und elektronenreiche Aryl- und Heteroarylfluoride aus den entsprechenden Phenolvorstufen synthetisiert.

1.2.2. Nucleophile Fluorierung zur Synthese fluorierter sp³-Kohlenstoffzentren

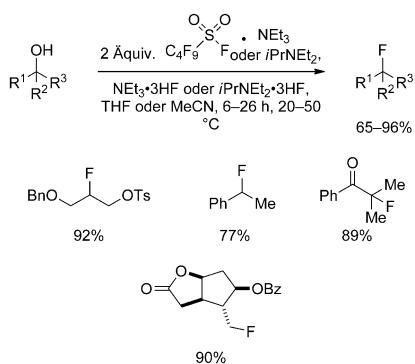
Die nucleophile Fluorierung an primären sp³-Kohlenstoffzentren durch geeignete Wahl von Fluoridquelle, Abgangsgruppe und Lösungsmittel ist gut untersucht.^[13a, 103a, 126] Dagegen ist die nucleophile Fluorierung an sekundären oder

**Scheme 34.** Desoxyfluorierung von Phenolen mit PhenoFluor.

tertiären sp³-Kohlenstoffzentren von Natur aus schwieriger, und eine allgemeine, mit funktionellen Gruppen vereinbare Methode steht derzeit nicht zur Verfügung. Sekundäre oder tertiäre Carbinole können mit Schwefeltetrafluorid oder seinen Derivaten desoxyfluoriert werden, häufig treten jedoch konkurrierende Eliminierungen^[12a] oder Umlagerungen^[12a, 127] auf. Die Halogenfluorierung von Alkenen gelang durch Umsetzung des Alkens mit N-Iodsuccinimid und Tetraalkylammoniumhydrogenfluorid.^[128] Epoxide^[129] und Aziridine^[130] werden durch Fluorid nucleophil zu vicinalen Fluoralkoholen bzw. Fluoraminen geöffnet, aus denen Fluoralkane mit mehreren vicinalen Fluoratomen erhalten wurden.^[129d, 131]

Carbonylverbindungen wurden zuerst mit Schwefeltetrafluorid in geminale Difluormethylenderivate überführt.^[132] Die Toxizität und Flüchtigkeit von Schwefeltetrafluorid führte später dazu, weniger flüchtige Reagentien wie Aryl- und Aminoschwefeltrifluoride zu entwickeln und einzusetzen.^[12a, 107] Zur Fluorierung oxygenierter (Carbonyl-, Hydroxy-) oder sulfuriert (Thiocarbonyl-, Sulfid-) Substrate wird am häufigsten DAST^[12] verwendet.^[107c, 133] Mechanistisch beginnt die Fluorierung mit diesem Reagens vermutlich mit einem nucleophilen Angriff des Alkoholsubstrats auf das Schwefelatom von DAST, durch den eine Alkoxyaminodifluorsulfan-Zwischenstufe entsteht,^[134] die für den S_N2-Angriff durch Fluorid aktiviert ist. Einige Fluorierungen mit DAST liefern jedoch Produkte, die für einen S_N1-Mechanismus sprechen.^[133b] Zu den Nachteilen von DAST gehören auch seine Feuchtigkeitsempfindlichkeit und die Explosionsneigung beim Erhitzen.^[107e]

Außer mit DAST lassen sich Desoxyfluorierungen und Dethiofluorierungen auch mit einer Reihe anderer Reagenzien durchführen: Dazu gehören Pyridiniumpoly(hydrogenfluorid) (Olah-Reagens),^[109a,b,d] Nitrosoniumtetrafluoroborat/Pyridiniumpoly(hydrogenfluorid),^[109c] Triethylaminotri(hydrogenfluorid) (TREAT-HF),^[109e] Perfluor-1-butansulfonylfluorid (PBSF),^[135] das Sulfonylfluorid/TREAT-HF-Gemisch (Schema 35),^[136] das Yarovenko-Reagens,^[137] das Ishikawa-Reagens,^[138] TFEDMA,^[139] *N,N'*-Dimethyl-2,2-difluorimidazolidin,^[108a] 4-Morpholinoschwefeltrifluorid,^[107d, 140] Deoxo-Fluor,^[107f, 141] Bromtrifluorid^[142] und 4-*tert*-Butyl-2,6-dimethylphenylschwefeltrifluorid (Fluolead) (Abbildung 2).^[143]



Schema 35. Desoxyfluorierung verschiedener Alkohole mit dem Perfluorbutansulfonylfluorid-Triethylamin-Addukt und TREAT-HF.

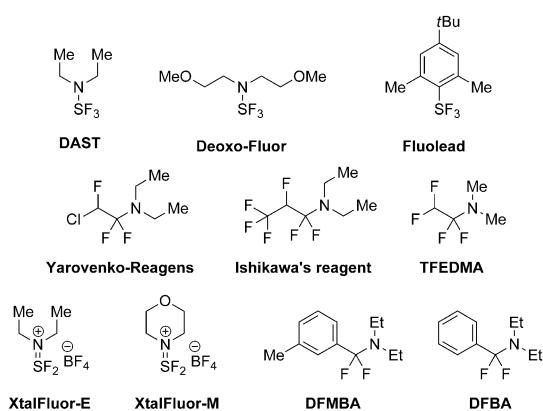
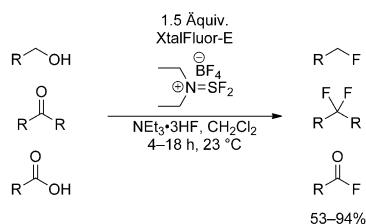


Abbildung 2. Ausgewählte Reagenzien für die Desoxofluorierung.

Deoxo-Fluor ist das derzeit am häufigsten verwendete Reagens für Fluorierungen und gilt als sicherere und thermisch stabile Alternative zu DAST, ist aber ähnlich feuchtigkeitsempfindlich und neigt zu Zersetzung unter Bildung von giftigem HF. Das Olah-Reagens enthält HF und wirkt daher ähnlich korrosiv und toxisch. TREAT-HF wird als weniger gefährliches Reagens angesehen und ist so mild, dass es in Borosilikatglasgeräten verwendet werden kann.

Die Entwicklung des nicht explosiven, kristallinen und weniger feuchtigkeitsempfindlichen Desoxyfluorierungsmittels XtalFluor-E (Diethylaminodifluorsulfoniumtetrafluoroborat)^[144] und ähnlicher Reagentien^[145] führte dazu, dass bei Fluordesxygenierungen weniger Nebenprodukte gebildet wurden (Schema 36). Anders als mit DAST oder Deoxo-Fluor erfordert die Fluorierung mit Reagentien wie XtalFluor die Zugabe eines Aminhydrogenfluorids wie Triethylamin-

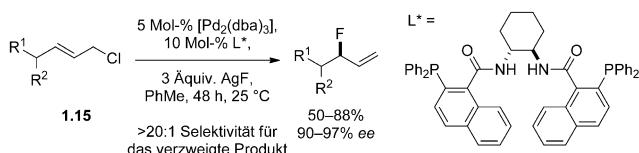


Schema 36. Desoxyfluorierung von Alkoholen, Carbonylverbindungen und Carbonsäuren mit XtalFluor-E.

tris(hydrogenfluorid) als Fluoridquelle, weil nach der Zugabe eines Alkohols zu XtalFluor die Diethylaminogruppe vollständig protoniert ist und das Fluorid nicht freigesetzt wird. Statt durch Zugabe einer externen Fluoridquelle kann das Fluorid auch durch Deprotonierung mit DBU frei gesetzt werden.

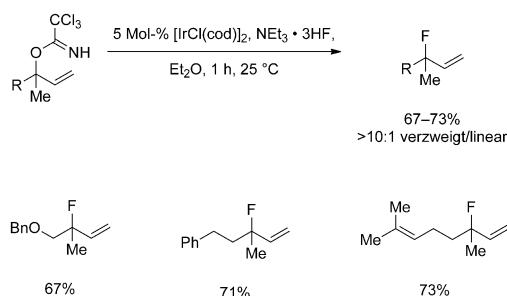
Propargylfluoride können durch Desoxyfluorierung von Propargylalkoholen mit DAST^[146] oder durch Fluorierung aktiverer Propargylsubstrate,^[147] beispielsweise Propargylmesylate oder Propargylsilylether, synthetisiert werden. Weitere, für die Synthese von Propargylfluoriden häufig verwendete Desoxyfluorierungsmittel sind SF_4 ,^[147a,b,148] Dialkylaminoschweifeltrifluoride,^[147c,d,f,g] das Yarovenko-Reagens (Abbildung 2)^[149] und das Ghosez-Reagens (*N,N*-Diisopropyl-1-fluor-2-methylpropenamin).^[150] Grée et al. synthetisierten chirale Propargylfluoride durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion chiralier, nicht racemischer Propargylalkohole mit Fluorid.^[151] Diese Methode ist substratabhängig; aus vielen chiralen Propargylalkoholen werden über einen konkurrierenden $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus racemische Produkte oder solche mit geringerem Enantiomerenüberschuss erhalten. Die Mehrzahl der Synthesen von Propargylfluoriden erfolgt durch nucleophile Fluorierung, Hammond et al.^[152] sowie Gouverneur et al.^[88a] haben aber auch elektrophile Fluorierungen zur Herstellung dieser Verbindungen untersucht.

Middleton hat erstmals die Dehydroxyfluorierung von Allylalkoholen mit DAST beschrieben;^[146] sie diente später zur Untersuchung der Fluorierung von Allylalkoholen mit verschiedenen Substituenten und Substitutionsmustern.^[153] Durch vorübergehende Komplexierung des π -Systems von Allylalkoholen mit der stöchiometrischen Menge Rhenium^[154] oder Eisen^[155] kann die Allylumlagerung – eine häufige Nebenreaktion – während der Dehydroxyfluorierung verhindert werden. Die Komplexierung chiraler racemischer Allylalkohole führt zu zwei diastereomeren Übergangsmetallkomplexen, die getrennt und stereospezifisch fluoriert werden können. Der Nutzen dieser Methode ist begrenzt, da das Übergangsmetall in stöchiometrischer Menge eingesetzt werden muss und zusätzliche Blockierungs- und Entblockierungsschritte erforderlich sind. Außer mit DAST lassen sich Dehydroxyfluorierungen auch mit Reagentien wie Bis(dialkylamino)schweifeldifluoriden,^[146,156] dem Yarovenko-Reagens,^[157] dem Ghosez-Reagens^[158] und IF_5 in $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ ^[159] durchführen. Die Reaktivität anderer aktivierter Allylsubstrate wurde ebenfalls untersucht.^[160] Ein interessanter Zugang zu Allylfluoriden ist der Tsuji-Trost-Austausch einer Abgangsgruppe durch Fluorid, der durch einen Übergangsmetallkomplex katalysiert wird. Da Fluorid eine bessere Abgangsgruppe ist als das in Tsuji-Trost-Reaktionen häufig als Abgangsgruppe verwendete Acetat,^[161] war die Wahl einer geeigneten Abgangsgruppe entscheidend für die Entwicklung dieser Umwandlung. Die selektive Synthese linearer oder verzweigter Allylfluoride ist ein weiteres Problem^[162] der allylischen Tsuji-Trost-Austauschreaktion. Doyle et al. berichteten über eine enantioselektive Fluorierung cyclischer^[163] und acyclischer Allylchloride (Schema 37)^[164] in Gegenwart eines chiralen Palladiumkatalysators, die mit den meisten Substraten mit Selektivitäten >20:1 (verzweigt:linear) verlief. Die Reaktion toleriert eine Reihe funktioneller



Schema 37. Pd-katalysierte enantioselektive Synthese verzweigter Allylfluoride.

Gruppen, allerdings sind für optimale Ausbeuten derzeit noch lange Reaktionszeiten und ein Überschuss Silberfluorid erforderlich. Oxabicyclische Alkene reagieren mit Fluorid und einem Rhodiumkatalysator unter Ringöffnung.^[165] Sekundäre und tertiäre Allylfluoride lassen sich aus den Allylchloracetamiden **1.16** unter Iridiumkatalyse herstellen (Schema 38),^[166] und terminale Allylfluoride wurden palla-



Schema 38. Ir-katalysierte Fluorierung allylischer Trichloracetamide. cod = Cyclooctadienyl.

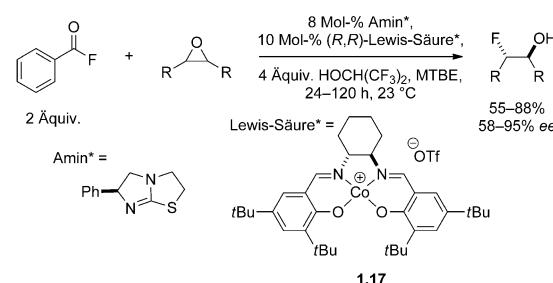
diumkatalysiert von Gouverneur und Brown^[167] aus Cinnamylallylcarbonaten sowie von Wu und Lauer^[168] aus Cinnamylallylphosphorthioatestern synthetisiert.

1.2.3. Nucleophile Fluorierung von Alkenen und Epoxiden

Außer durch S_N2 -Reaktionen sind fluorierte sekundäre und tertiäre Kohlenstoffzentren auch durch Bromfluorierung von Alkenen^[169] und durch Epoxidöffnung mit Fluorid zugänglich. Haufe und Bruns berichteten als erste über die asymmetrische Öffnung von *meso*-Epoxiden mit Fluorid in Gegenwart der stöchiometrischen Menge eines chiralen Lewis-Säure-Komplexes,^[170] und später beschrieben Doyle et al. die Öffnung nichtlinearer *meso*-Epoxide und terminaler Epoxide mit dem Co^{III} -Salen-Katalysator **1.17** (Schema 39).^[171] Durch In-situ-Freisetzung von Fluorid aus Benzoylfluorid wurden Nebenreaktionen sowie eine Inhibition des Katalysators unterdrückt. Mechanistische Untersuchungen, wonach die geschwindigkeitsbestimmende Epoxidöffnung über einen Bimetallkomplex verläuft, führten zur Entwicklung eines effizienteren dimeren Katalysators mit zwei verknüpften Cobalt(salen)-Einheiten (Schema 39).

2. Fluormethylierung

Fluorierte funktionelle Gruppen wie Monofluormethyl- und Difluormethylgruppen haben als Sauerstoffmimetika in



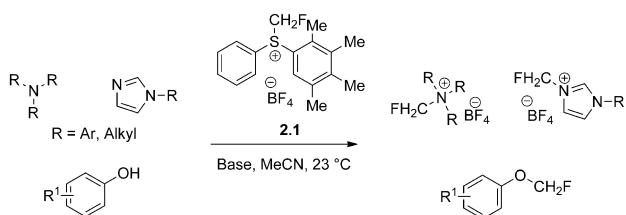
Schema 39. Co^{III} -katalysierte asymmetrische Öffnung von *meso*-Epoxiden mit Fluorid. MTBE = Methyl-*tert*-butylether.

Nucleotiden, Phosphat- und Sulfatresten Verwendung gefunden.^[172]

Die Einführung von Fluormethylgruppen durch eine S_N2 -Reaktion mit Fluormethylhalogeniden ist schwieriger als die entsprechende Methylierung mit Methylhalogenidreagentien, weil im Übergangszustand an dem pentakoordinierten Kohlenstoffatom, das durch das elektronegative Fluor funktionalisiert ist, eine positive Partialladung aufgebaut wird. Eine elektrophile Fluormethylierung erfordert daher reaktive Nucleophile und Fluormethylierungsreagentien mit guten Abgangsgruppen. Difluormethylierungen und Trifluormethylierungen über einen S_N2 -Mechanismus werden zunehmend erschwert durch die verstärkte destabilisierende Wirkung jedes weiteren Fluoratoms. Die nucleophilen Fluormethylierung von Elektrophilen basiert auf der Verwendung von Fluormethidäquivalenten, die normalerweise mesomere stabilisierende Gruppen, beispielsweise Sulfone, enthalten. Viele α -fluorierte Carbanionen sind kinetisch instabil, da sie 1,1-Eliminierungen zu Carbenen eingehen. Auch das seltene Beispiel einer radikalischen Fluormethylierung wurde beschrieben.^[173]

2.1. Elektrophile Methoden der Fluormethylierung

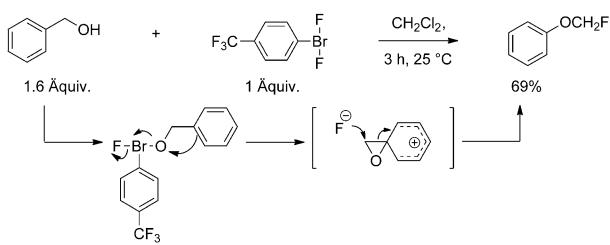
Die Fluormethylierung von Phenolen, Thiophenolen sowie von Imidazol und Indol lässt sich nach Hu et al. mit Chlorfluormethan als Alkylierungsreagens durchführen.^[174] Die Reaktion soll über einen S_N2 -Mechanismus und nicht über Einelektronentransferprozesse ablaufen.^[174] Monofluormethylierte Amine, Ether und Sulfide können instabil sein, weil die Hyperkonjugation des freien Elektronenpaares mit den σ_{C-F}^* -Orbitalen zur Verlängerung der C-F-Bindung und schließlich zur Abspaltung von Fluorid führen kann. Prakash und Olah et al. haben das Fluormethylsulfoniumreagens **2.1** entwickelt, mit dem tertiäre Amine, Imidazole, Phosphane, Kohlenstoffnucleophile und sogar Carbon- und Sulfonsäuren fluormethyliert werden (Schema 40).^[175] Der Mechanismus der elektrophilen Fluormethylierung ist bisher ungeklärt, denkbar sind sowohl Zweielektronen- als auch Einelektronentransfers. Da das Reagens **2.1** durch Alkylierung von Natriumthiophenolat mit Chlorfluormethan hergestellt wird, ist eine Fluormethylierung mit Chlorfluormethan effizienter und kann mit reaktiven Substraten wie Phenolen, Thiophenolen und Imidazolen ähnliche Ausbeuten liefern.^[175] Die



Schema 40. Monofluormethylierung verschiedener N-, O- und C-Nucleophile.

elektrophile Fluormethylierung von Kohlenstoffnucleophilen ist auf Methinnucleophile mit mesomeren stabilisierenden Gruppen beschränkt, weil die Reaktionsprodukte der entsprechenden Methylennucleophile zur Eliminierung von Fluorwasserstoff neigen. Als weiteres Reagens wird das von Shibata et al. entwickelte *N*-Dimethyl-*S*-fluormethyl-*S*-phenylsulfoximinium zur Fluormethylierung am Sauerstoffatom von Nucleophilen wie Phenolen und α -Carbonylenolen eingesetzt; die Ursache für die Chemoselektivität wird derzeit noch untersucht.^[176] Eine elektrophile Fluormethylierung von Arylnucleophilen wurde unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben.

Eine weitere Synthesemethode für fluormethyierte Ether ist die durch XeF_2 ^[177] oder Aryldifluor- λ^3 -broman induzierte oxidative Umlagerung von Benzylalkoholen (Schema 41)^[178],



Schema 41. Oxidative Umlagerung von Benzylalkohol zu Monofluormethylphenol mit Aryldifluor- λ^3 -broman.

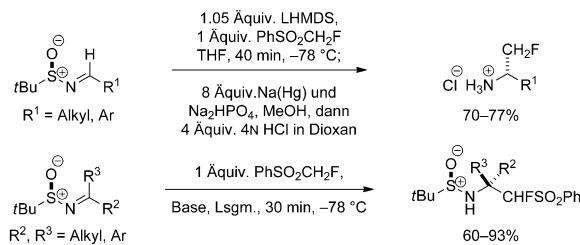
die unter Phenylgruppenbeteiligung an der Aryl-C-O-Bindungsbildung in der Synthese von Aryl- α -fluormethylethern abläuft. Auch durch elektrophile Fluorierung von *O,S*-Acetalen^[179] oder α -Carboxymethylethern^[99, 180] lassen sich α -Fluormethylether erhalten. Auf ähnliche Weise kann die C-H-Bindung der Methylgruppe von Methylsulfid mit *N*-Fluorpyridiniumtriflat zu α -Fluormethylsulfiden oxidiert werden.^[181]

2.2. Nucleophile Methoden zur Fluormethylierung

α -Fluormethylether^[182] und α -Fluormethylsulfide^[183] können aus Chlormethylethern bzw. -thioethern durch Austausch von Chlorid mit KF synthetisiert werden. Da die nucleophile Substitution das Erhitzen in siedendem Acetonitril erfordert, zersetzen sich die Ausgangsverbindungen häufig, bevor die Substitution stattfindet. Außerdem wurden nucleophile Fluorierungsmittel wie DAST,^[184] Tetrabutylammoniumdihydrogentrifluorid^[185] und Deoxo-

Fluor^[141c] eingesetzt, um Fluor-Pummerer-Umlagerungen von Sulfiden und Sulfoxiden zu α -Fluormethylsulfiden zu induzieren. Anzumerken ist, dass α -Fluormethylsulfide unter Normalbedingungen leicht zu den entsprechenden α -Fluormethylsulfoxiden oxidiert werden.

Im Allgemeinen werden für nucleophile Fluormethylierungen Elektrophile mit Fluormethidäquivalenten eingesetzt, die durch elektronenziehende Gruppen stabilisiert sind und aus Pränucleophilen wie Fluorbis(phenylsulfonyl)methan (FBSM) oder α -Fluor(phenylsulfonyl)methan (FSM) durch Deprotonierung gebildet werden. Die diastereoselektive Fluormethylierung chiraler *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)aldimine^[186] und -ketimine^[187] (Schema 42) und chiraler α -Amino-*N*-(*tert*-

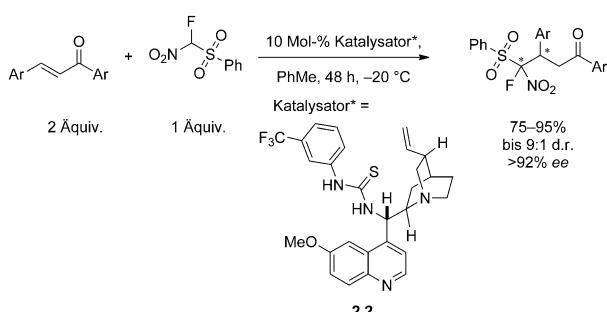


Schema 42. Addition von Monofluormethyl-Pränucleophilen an chirale *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)aldimine und -ketimine. LHMDS = Lithium-hexamethyldisilazid.

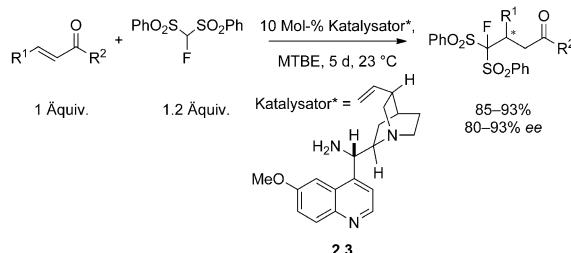
butylsulfinyl)aldimine^[188] wurde ebenso beschrieben wie die Fluormethylierung von Aldehyden^[189] (mit anschließender Ritter-Reaktion zu α -fluormethylierten Acetamiden)^[190] und die 1,4-Fluormethylierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen.^[191] Da ein chirales Auxiliar verwendet wird, muss die chirale Verbindung in stöchiometrischer Menge eingesetzt werden, aber die Reaktion kann mit >99:1 Seitenselektivität durchgeführt werden. Die Diastereoselektivität beruht vermutlich auf einem geschlossenen sechsgliedrigen Übergangszustand, in dem das Metallkation durch die dirigierende Sulfinylgruppe und das α -Fluor(phenylsulfonyl)methyl-Anion chelatisiert ist. Auch die Fluorbenzylierung mit Fluorbenzylsulfon-Pränucleophilen wurde beschrieben.^[192]

Die nucleophile Reaktivität resonanzstabilisierter Fluormethyl-Anionen wurde in der Mitsunobu-Reaktion von Alkoholen^[193] sowie in Substitutionsreaktionen mit Alkylhalogeniden^[194] zur Synthese von Monofluoralkenen genutzt. Durch Hydrofluormethylallylierung von Alkinen mit Palladiumkatalysatoren^[195] wurden 3-Fluorpropene erhalten. Die enantioselektive Fluormethylierung wurde unter Übergangsmetall- Phasentransfer- oder Organokatalyse mit Fluormethyl-Pränucleophilen, meist FBSM, durchgeführt. Ähnlich wie die asymmetrische allylische Alkylierung mit anderen Nucleophilen mit pK_a -Werten ≤ 10 verläuft die palladiumkatalysierte asymmetrische Alkylierung von Allylacetaten mit FBSM^[196] sehr wahrscheinlich über eine externe Addition des Fluormethyl-Nucleophils an den chiralen Palladium-Allyl-Komplex zum enantiomerenangereicherten fluormethylierten Produkt. Die Kreuzkupplung von 2-Pyridylsulfonyliodfluormethan mit Aryliodiden über Kupfer(I)-Salze wurde ebenfalls beschrieben.^[197] Enantiomerenangereicherte

α -monofluormethylierte Amine wurden durch phasentransferkatalysierte enantioselektive Mannich-Reaktion mit FBSM synthetisiert.^[198] Die Ionenpaarung zwischen dem chiralen Ammoniumsalz und dem α,α -substituierten Fluormethyl-Anion in einem polaren aprotischen Solvens bewirkte die enantioselektive Addition an das intermediäre Imin. Bei der enantioselektiven Addition von α -Fluor- α -nitro(phenylsulfonyl)methan (Schema 43)^[199] oder FBSM (Schema 44)^[200] an α,β -ungesättigte Ketone zu β -fluormethyl-



Schema 43. Organokatalytische enantioselektive konjugierte 1,4-Addition eines Fluormethyl-Pränuclöphils an α,β -ungesättigte Arylketone.



Schema 44. Organokatalytische enantioselektive konjugierte 1,4-Addition eines Fluormethyl-Pränuclöphils an α,β -ungesättigte Arylketone.

thylierten Ketonen wurden die von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Verbindungen **2.2** und **2.3** als difunktionelle Organokatalysatoren eingesetzt. Man nimmt an, dass die Enantioselektivität durch Wasserstoffbrücken sowohl des Elektrophils als auch des Nucleophils mit der Chinuclidineinheit und dem Thioharnstoff (Schema 43) oder dem Amin (Schema 44) induziert wird.

3. Difluormethylierung

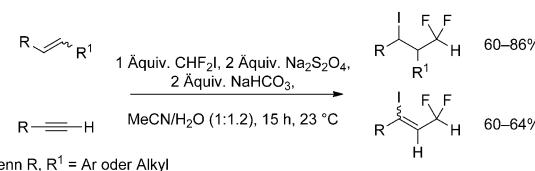
Moleküle mit α -Fluor- und α,α -Difluorgruppen sind wichtige Komponenten von Pestiziden und Pharmazeutika.^[201] Da die α,α -Difluormethylgruppe als Wasserstoffbrückendorf wirken kann, wurde sie unter anderem als potenzieller Ersatz für Hydroxygruppen untersucht.^[202] Viele Methoden zur elektrophilen Difluormethylierung wie auch zur elektrophilen Trifluormethylierung (Abschnitt 4) beruhen auf radikalischer Reaktivität. Diese ist wahrscheinlich eine Folge der Stabilität, die radikalische Zwischenstufen durch eine mehrfache Fluorsubstitution erhalten, womit auch erklärt ist, dass radikalisch ablaufende elektrophile Mono-

fluormethylierungen selten sind. Weiterhin verlaufen etliche elektrophile Difluormethylierungen über Difluorcarbenzwschenstufen. Das π -Donorvermögen von Fluor verleiht Difluorcarbenen wie auch Difluorradikalen Stabilität gegenüber ihren nicht-fluorierten Analoga und führt zu mittlerer kontrollierter Reaktivität.^[13g] Die gegenüber XFHC-H (X ist eine Abgangsgruppe) höhere Acidität von XF₂C-H erleichtert die Bildung von F₂CX⁻, der Vorstufe von Difluorcarbenen. Bei der Entwicklung nucleophiler Difluormethylierungen muss die Neigung des Difluormethyl-Anions zu α -Eliminierung und Zerfall berücksichtigt werden; dieses Problem wird häufig durch die Verwendung von Pränuclöphilen gelöst, die durch elektronenziehende Gruppen stabilisiert sind. Typische Difluormethyl-Pränuclöphile, z. B. Difluormethylphenylsulfon, enthalten einen Substituenten, der das Anion durch Mesomerie stabilisieren kann, und oft einen weiteren Substituenten (normalerweise ein Halogenid oder eine Silylgruppe), der zur Bildung des Anions dient.

3.1. Elektrophile Methoden zur Difluormethylierung

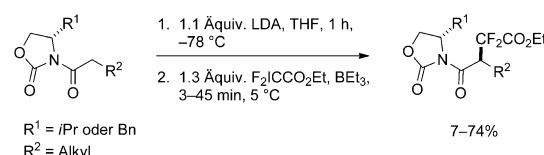
3.1.1. Radikalische Difluormethylierung

Die radikalische Difluormethylierung von Alkenen und Alkinen mit Difluoriodmethan wird durch Natriumdithionit als Radikalstarter erleichtert (Schema 45).^[203] Auf ähnliche



Schema 45. Radikalische Addition von Iododifluoromethan an Alkene und Alkine.

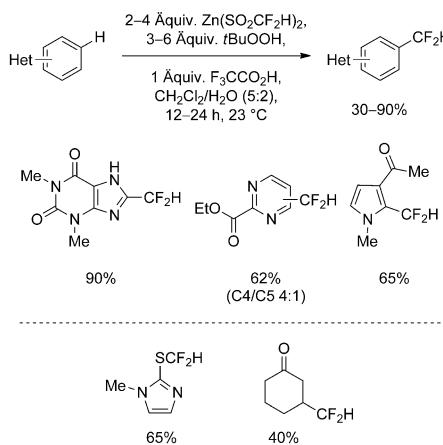
Weise wurden Alkene mit Difluordibrommethan oder Difluorbromchloromethan und dem Radikalstarter CuCl difluormethyliert.^[204] Die radikalische α -Difluormethylierung von Enaminen und Inaminen^[205] lässt sich mit Difluordihalogenmethanreagentien unter UV-Bestrahlung durchführen. Außerdem können Alkene mit Halogendifluorsulfiden,^[206] Halogendifluorsulfonyl-,^[207] Halogendifluorsulfonamid-^[208] und Halogendifluorsulfanylreagentien^[209] sowie mit Halogendifluormethan^[203,210] in Gegenwart geeigneter Radikalstarter difluormethyliert werden. Für die α -Difluormethylierung von Enolaten mit Iododifluoracetat wurde der Radikalstarter Triethylboran eingesetzt (Schema 46).^[211] Nach Verseifung



Schema 46. Diastereoselektive, durch ein chirales Auxiliar vermittelte α -Alkylierung mit einem Difluormethylierungsreagens. LDA = Lithium-diisopropylamid.

des Imids zur Carbonsäure und decarboxylierender Bromierung liefert die Reduktion der Kohlenstoff-Brom-Bindung in der erhaltenen Difluorbrommethylverbindung das difluormethylierte Produkt. Ein Beispiel für die enantioselektive α -Difluormethylierung ist die Reaktion von Octanal mit Ethyl-difluoriodacetat unter Photoredoxkatalyse.^[212]

Baran et al. entwickelten die radikalische Difluormethylierung von C-H-Bindungen in Heteroarenen mit *tert*-Butylwasserstoffperoxid und kristallinem, unter Laborbedingungen stabilem $Zn(SO_2CF_2H)_2$, die bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck ablief (Schema 47).^[213] Stabile Fluoralkyl-

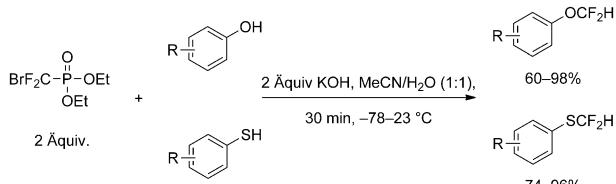


Schema 47. Radikalische Difluormethylierung von Heteroarenen mit $\text{Zn}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ und *tert*-Butylwasserstoffperoxid.

metallsulfinat-Komplexe waren schon vorher zur Bildung von Trifluormethylradikalen für die radikalische Trifluormethylierung von Heteroarenen verwendet worden, aber mit $Zn-(SO_2CF_3)_2$ als Quelle für Difluormethylradikale sind funktionalisierte Heteroarene in größerer Vielfalt und mit höheren Ausbeuten zugänglich. Die in der Reaktion entstehenden Difluormethylradikale reagieren – wahrscheinlich wegen ihrer elektrophilen Eigenschaften – bevorzugt mit den elektronenarmen Positionen von Arenen und π -Systemen, z.B. der β -Position von Enonen.

3.1.2. Elektrophile Difluormethylierung über Carbenzwischenstufen

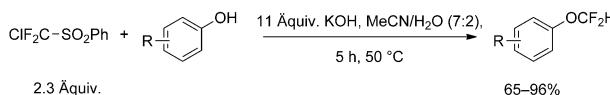
Aryldifluormethylether und -thioether sind aus Phenoxidien^[214] bzw. Thiophenolaten^[214c-e,g] durch Umsetzung mit einer Difluorcarbenquelle, z.B. Difluorhalogenmethan,^[214a-e] Diethylbromdifluormethylphosphonat (Schema 48)^[214g] oder



Schema 48. Difluormethylierung von Phenolen und Thiophenolen mit Ethylbromdifluormethylphosphonat.

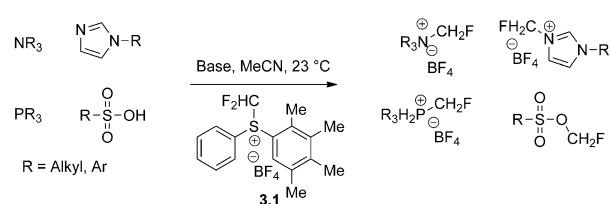
Fluorsulfonyldifluoresigsäurerereagentien zugänglich.^[214f] Die von Zafrani et al. beschriebene Difluormethylierung mit Diethylbromdifluormethylphosphonat liefert die besten Ergebnisse und ermöglicht die Difluormethylierung einfacher elektronenreicher oder elektronenarmer Phenole und Thio-phenole mit 60–96 % Ausbeute (Schema 48).^[214g] Zudem gehen enolisierbare funktionelle Gruppen wie Acetylgruppen keine Nebenreaktionen mit dem Reagens ein. Der vermutete Mechanismus für die Bildung von Difluorcarben aus Diethylbromdifluormethylphosphonat verläuft über eine Verseifung des Diethylphosphonats, bei der das Difluorbrom-methyl-Anion frei wird, aus dem durch α -Eliminierung von Bromid Difluorcarben entsteht.

Fluorierte Alkohole,^[214f,215] Chinoxalinone^[216] sowie Amide und Oxime^[217] werden mit verschiedenen Difluormethylierungsreagentien *O*-difluormethyliert. Nicht-fluorierte aliphatische Alkohole sind noch immer schwierige Substrate für diese Reaktion und ergeben oft niedrige Ausbeuten.^[218] Auf ähnliche Weise lassen sich Stickstoffnucleophile wie Azole,^[219] 2-Mercaptoazole,^[220] Sulfonamide,^[221] Sulfanylterrazole,^[222] Benzotriazole und Tetrazole,^[223] 2-Acetaminopyridin^[224] und Indazole^[225] in *N*-difluormethylierte Produkte überführen. Früher wurden Difluormethylierungen mit Reagentien wie Zn(CF₃)Br,^[226] Cd-(CF₃)₂^[226a,b,d,227] und Bi(CF₃)₃/AlCl₃^[226d] durchgeführt, die alle über Difluorcarbenzwischenstufen reagieren. In jüngerer Zeit wurde Difluorcarben aus den für die Ozonschicht unschädlichen Reagentien 2-Chlor-2,2-difluoracetophenon^[228] und Chlordifluormethylphenylsulfon (Schema 49)^[229] hergestellt und mit Nucleophilen zu *O*- und *N*-difluormethylierten Produkten umgesetzt.



Schema 49. Difluormethylierung von Phenolen mit Chlordifluormethyl-phenylsulfon.

Etliche Nucleophile, z.B. tertiäre Amine, Imidazole, Phosphane und Sulfonate, reagieren mit der von Prakash et al. entwickelten Difluormethylsulfoniumverbindung **3.1** zu *N*-, *P*- und *O*-difluormethylierten Produkten (Schema 50); allerdings werden mit Phenolen, Kohlenstoffnucleophilen und primären oder sekundären Aminen nicht die entsprechenden difluormethylierten Produkte erhalten. Einige stärker basische Nucleophile sind nicht kompatibel mit dem



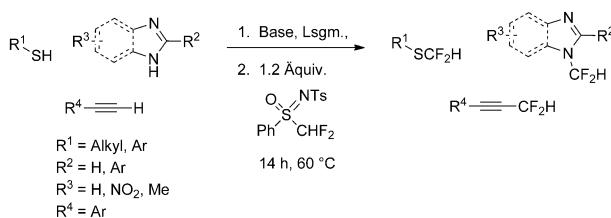
Schema 50. Difluoralkylierung von tertiären Aminen und Phosphanen, Imidazolen und Sulfonsäuren.

Reagens, was sich mit dessen Zerfall durch Abspaltung des aciden Protons an der Difluormethylgruppe in Gegenwart des Nucleophils erklären ließe.^[230] Analog lassen sich N-, P- und S-Nucleophile mit *N,N*-Dimethyl-*S*-difluormethyl-*S*-phenylsulfoximiniumtetrafluoroborat alkylieren.^[218]

Die Difluormethylierung von C-Nucleophilen mit pK_a -Werten (in DMSO) im Bereich 16.3–19.1 mit Chlordifluormethan (Freon R-22) liefert die zugehörigen Produkte in 7–64% Ausbeute.^[231] Enolate reagieren mit Chlordifluormethan zu α -difluormethylierten Carbonylverbindungen,^[232] und für die diastereoselektive α -Difluormethylierung von *N*-Acylloxazolidinonen wurde Bromdifluormethan verwendet.^[233] Trimethylsilylfluorsulfonyldifluoracetat (TFDA), das ebenfalls als Difluorcarbenquelle wirkt, reagiert mit Alkenen,^[234] Alkinen^[234d] und Ketonen^[235] unter Bildung geminaler Difluorcyclopropane, Difluorcyclopropene bzw. Difluorpropanether. Weniger verbreitet sind Difluormethylierungen an Heteroatomen mit diesem Reagens.^[234a, 236]

3.1.3. Elektrophile Difluormethylierung über andere Mechanismen

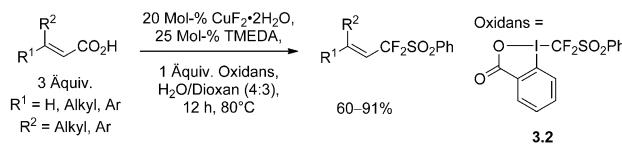
Die Entwicklung des Alkylierungsmittels *N*-Tosyl-*S*-difluormethyl-*S*-phenylsulfoximin ermöglichte die Difluormethylierung von S-, N- und C-Nucleophilen (Schema 51).^[237]



Schema 51. Difluormethylierung von S-, C- und N-Nucleophilen mit *N*-Tosyl-*S*-difluormethyl-*S*-phenylsulfoximin.

Untersuchungen zum Deuteriumaustausch ergaben, dass die Bildung intermedierer Difluorcarbene unwahrscheinlich ist, denn bei diesem Mechanismus laufen wahrscheinlich Deprotonierungs-/Protonierungsschritte ab, die zu einem Deuteriumeinbau führen würden, der nicht nachgewiesen wurde. Hiermit ließe sich erklären, warum das Sulfoximiniumreagens nicht für die Difluormethylierung von Phenolen geeignet ist, die nachweislich mit Difluorcarben reagieren. Aryl- α,α -difluorether können aber durch oxidative Umlagerung von Aldehyden mit Difluorarylbroman synthetisiert werden.^[238]

Bei der Umsetzung von Iodtrifluormethan mit Lithium-enolaten erfolgt die Alkylierung selektiv unter Austausch von Fluorid und nicht von Iodid.^[239] Dieser selektive Fluoridaustausch wird auf die Aktivierung von Fluorid mit Lithium zurückgeführt, die auf der Bildung von Lithiumfluorid, dem Alkalimetallhalogenid mit der höchsten Gitterenergie, beruht.^[240] Die kupferkatalysierte Difluormethylierung α,β -ungesättigter Carbonsäuren mit dem elektrophilen Difluormethyliodoniumreagens **3.2** verlief unter Decarboxylierung und Erhalt der Doppelbindungsgeometrie mit 60–91% Ausbeute (Schema 52).^[241] Boronsäuren lassen sich mit Kupfer,



Schema 52. Cu-katalysierte decarboxylierende Difluormethylierung α,β -ungesättigter Carbonsäuren. TMEDA = Tetramethylenthylendiamin.

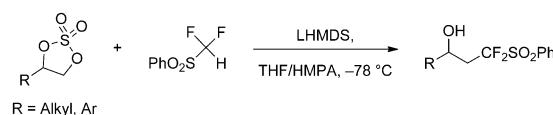
Ethyldifluoriodacetat und *N,N*-Diethyldifluoriodacetamid difluormethylieren.^[242]

3.2. Nucleophile Methoden zur Difluormethylierung

Nucleophile Synthesemethoden für α,α -Difluormethylen-ether sind zwar weiterhin in Gebrauch, ihre Bedeutung geht jedoch mit der Entwicklung milderer, effizienter elektrophiler Difluormethylierungen zurück. α,α -Difluorierte Ether wurden durch nucleophile Fluorodesulfurierung von Thionoestern^[141a,i] und Xanthaten^[205, 214b, 243] sowie durch nucleophile Fluorodesoxygenierung von Arylformylestern^[244] synthetisiert. Auf ähnliche Weise kann die α,α -Difluorierung von Thioacetal-geschützten Estern mit TREAT-HF und Brom erfolgen.^[245] Durch Fluorierung von Carbonaten mit SF₄ werden Bis(alkoxy)difluormethanprodukte erhalten.^[246] Die Synthese α -fluorierter Ether, Sulfide, Amine und Phosphane ist Thema einer umfassenden Übersicht.^[201b]

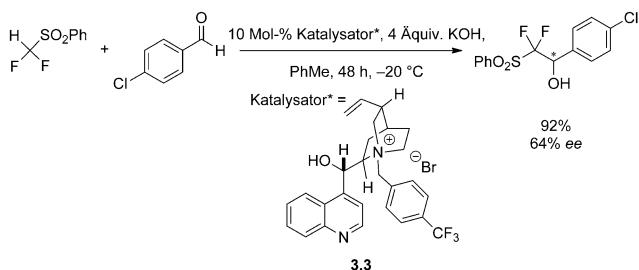
3.2.1. Nucleophile Difluorierung unter Bildung von $C_{sp^3}\text{-CF}_2\text{X}$ -Bindungen

C-H-acide Difluormethyl-Pränucleophile mit elektronenziehenden Sulfon-, Sulfoxid- oder Phosphonatgruppen werden vor der Reaktion mit Alkylhalogeniden,^[247] Carboonylsubstraten,^[190, 248] chiralen Sulfinyliminen,^[249] Aminosulfinyliminen^[188] und cyclischen Sulfaten (Schema 53) oder



Schema 53. Ringöffnung cyclischer Sulfate mit Difluormethylphenylsulfon. HMPA = Hexamethylphosphortriamid.

Sulfimidaten deprotoniert.^[250] Auch Difluormethylphenylsulfoxid^[251] und Difluormethylphosphonate^[252] wurden als Reagentien eingesetzt. Nach der Einführung des Pränucleophils in das Substrat wird die elektronenziehende Gruppe, beispielsweise ein Sulfon, unter Bildung der Difluormethylgruppe abgespalten. Die oben genannten Difluormethyl-Pränucleophile sind leicht herzustellen,^[214e,g, 253] nach der Deprotonierung thermisch stabil^[254] und die elektronenziehende Gruppe kann nach der Difluormethylierung abgespalten werden.^[254] Die enantioselektive Addition von Difluormethylphenylsulfon an Aldehyde mit dem Phasentransferkatalysator **3.3** verlief mit Enantioselektivitäten im Bereich von 4–64% ee (Schema 54).^[255]



Schema 54. Enantioselektive Addition eines Fluormethyl-Pränucleophils an Arylaldehyde mit dem chiralen Ammoniumsalz eines Cinchona-Alkaloids als Katalysator.

Das elektronenreiche organische Reduktionsmittel Tetrakis(dimethylamino)ethylen (TDAE) hat ein ähnliches Oxidationspotential wie Zinkmetall^[256] und kann zwei Elektronen über zwei sequenzielle Einelektronentransfers (single-electron transfer, SET) übertragen. TDAE reduziert die Kohlenstoff-Halogen-Bindung in Difluormethyl-Pränucleophilen unter Bildung von Difluormethyl-Anionäquivalenten, die mit Aldehyden reagieren können.^[257] Trimethylsilyldifluormethyl-Pränucleophile reagieren mit Carbonylsubstraten in Gegenwart von Fluorid oder Lewis-Säuren.^[258] Silylierte Difluormethyl-Pränucleophile haben unter anderem den Vorteil, dass sie leicht herzustellen^[259] und kompatibel mit enolisierbaren Carbonylverbindungen sind. Vor kurzem wurde das Reagens (*R*)-*N*-*tert*-Butyldimethylsilyl-*S*-difluormethyl-*S*-phenylsulfoximin für die diastereoselektive nucleophile Difluormethylierung von Arylketonen entwickelt.^[260]

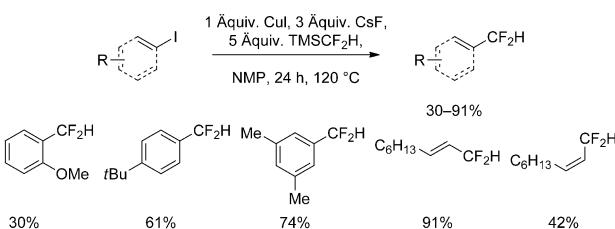
3.2.2. Nucleophile Difluorierung unter Bildung von C_{sp}²-CF₂X-Bindungen

Cadmiumdifluormethylphosphonate reagieren mit Iodarenen in Gegenwart von Kupferchlorid unter Kreuzkupplung zu Aryldifluormethylphosphonaten (Schema 55).^[261]



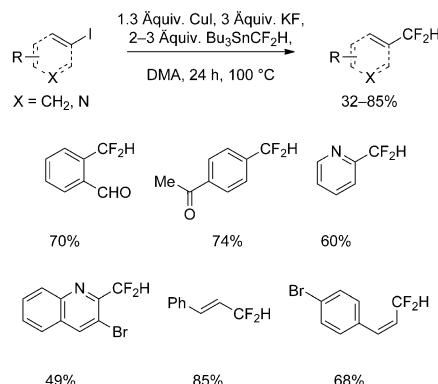
Schema 55. Cu-vermittelte Kreuzkupplung eines von Cadmium abgeleiteten Difluormethyl-Pränucleophils mit Aryliodiden.

Analog gehen von Halogendifluoracetat abgeleitete Difluormethylierungsreagentien auf Kupferbasis Kreuzkupplungen mit Aryl- oder Alkenyliodiden ein.^[262] Amii et al. berichteten über die kupferkatalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Ethyltrimethylsilyldifluoracetat zu substituierten Difluormethylbenzoaten, die durch Verseifung und Decarboxylierung in Difluormethylarene überführt wurden.^[263] Die kupferkatalysierte Kreuzkupplung von Ethyl-*ortho*-iodbenzoaten mit Zinkdiethyldifluormethylphosphonat wurde von Zhang et al. beschrieben.^[264] Hartwig et al. gelang die direkte, durch Kupfersalze vermittelte Difluormethylierung von Aryl- und Alkenyliodiden mit fünf Äqui-



Schema 56. Direkte Difluormethylierung von Aryl- und Alkenyliodiden mit Kupferiodid und TMSCF₂H.

valenten des Difluormethyl-Pränucleophils TMSCF₂H (Schema 56).^[265] Diese Methode toleriert elektronenreiche und elektronenarme funktionelle Gruppen und führt direkt mit 30–91 % Ausbeute zu den gewünschten difluormethylierten Produkten. Prakash et al. entwickelten kürzlich eine Methode zur Difluormethylierung von Aryl-, Alkenyl- und Heteroarylhalogeniden mit Bu₃SnCF₂H und Kupfersalzen (Schema 57).^[266] Difluormethylarene können auch durch nucleophile Desoxyfluorierung aromatischer Aldehyde mit Deoxo-Fluor synthetisiert werden.^[267]



Schema 57. Direkte Difluormethylierung von Aryl-, Heteroaryl- und Alkenyliodiden mit Kupferiodid und Bu₃SnCF₂H. DMA = N,N-Dimethylacetamid.

4. Trifluormethylierung

Trifluormethylgruppen sind elektronenziehende Substituenten, die die Lipophilie von Verbindungen erhöhen.^[15] Die Funktionalisierung des Zytostatikums Epothilon mit einer Trifluormethylgruppe (später Fludelon genannt) ist ein Beispiel dafür, wie die metabolische Stabilität der Verbindung unter Erhaltung der zytotoxischen Wirksamkeit durch die Trifluormethylierung erhöht wird.^[268] Es besteht daher großes Interesse an der Entwicklung von Methoden zur kontrollierten Einführung von Trifluormethylgruppen in niedermolekulare Verbindungen. Im Vergleich zur Mono- und Difluormethylierung stehen für die Einführung von Trifluormethylgruppen weniger Synthesestrategien zur Verfügung: Da drei der vier Substituenten am Kohlenstoffatom vorgegeben sind, kann nur ein weiterer Substituent variiert werden, was die

Synthesemöglichkeiten einschränkt. Die Übergangsmetall-vermittelte Trifluormethylierung wird erschwert durch die starke Metall-CF₃-Bindung, die sowohl von dem polaren Bindungsbeitrag als auch von der Rückbindung besetzter Metall-d-Orbitale mit den σ^*_{C-F} -Bindungen herröhrt, sodass eine hohe Potentialbarriere für die Bildung der C-CF₃-Bindung resultiert.

4.1. Elektrophile Trifluormethylierung

Eine Reihe von Substraten kann mit Reagentien und unter Bedingungen trifluormethyliert werden, die mit funktionellen Gruppen vereinbar sind. Im Labor werden kristalline und leicht zu wiegende elektrophile Trifluormethylierungsmittel wegen ihrer einfachen Handhabung bevorzugt, während bei industriellen Verfahren auf preiswertere Reagenzien wie CF₃I oder, noch besser, CF₃H Wert gelegt wird.

Das Aufkommen weit verbreiteter kristalliner elektrophiler Trifluormethylierungsmittel (Abbildung 3)^[269] wie der



Abbildung 3. Eine Auswahl häufig verwendeter elektrophiler Reagenzien zur Trifluormethylierung.

Togni-Reagenzien,^[270] der *S*-(Trifluormethyl)dibenzothiophenumsalze^[271] und der *S*-Trifluormethyldiarylsulfoniumsalze^[272] ermöglichte die Entwicklung von Methoden, die mit funktionellen Gruppen vereinbar sind und ein breites Substratspektrum umfassen. Diese Trifluormethylierungsreagenzien sind Zweielektronenoxidantien, doch die genauen Mechanismen der Trifluormethylierung sind in vielen Fällen noch nicht bekannt; der Mechanismus könnte über zwei SET-Prozesse oder über einen Zweielektronentransfer mit gleichzeitiger oder nachfolgender Übertragung der Trifluormethylgruppe ablaufen.^[273]

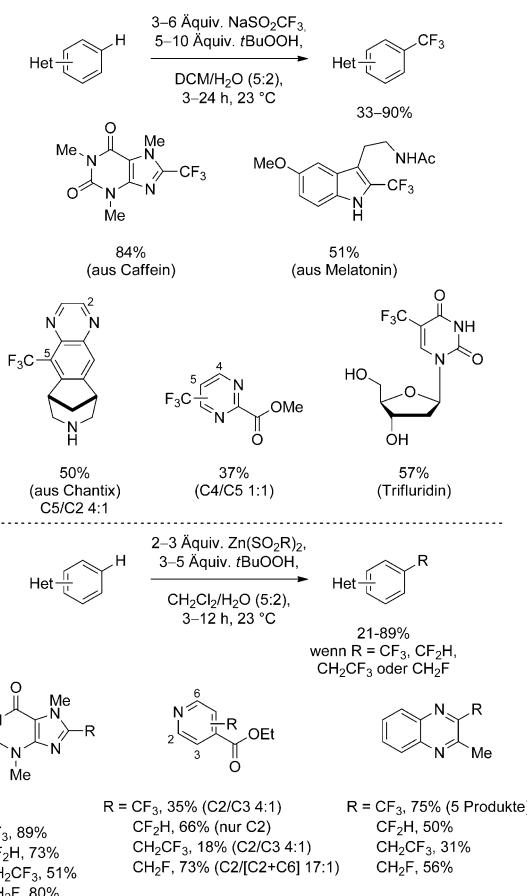
Statt mit elektrophilen Reagenzien lässt sich die Trifluormethylierung auch mit nucleophilen Trifluormethylierungsmitteln zusammen mit Oxidantien durchführen. Übergangsmetalle haben in der Synthese von Trifluormethylarenen aus Arylnucleophilen durch Redoxreaktionen am Metallzentrum die Bindungsbildung zwischen dem Arylkohlenstoffatom und der Trifluormethylgruppe erleichtert. Organokatalysatoren ermöglichen hingegen die Entwicklung enantioselektiver α -Trifluormethylierungen^[274] von Carbonylsubstraten über radikalische und nichtradikalische Mechanismen.

4.1.1. Elektrophile Synthesemethoden für trifluormethylierte sp²-Kohlenstoffzentren über Radikale

Erste Arbeiten zur radikalischen Trifluormethylierung von Arenen durch photochemisch induzierte radikalische Addition von Trifluoriodmethan an substituierte Benzole^[275]

und Imidazole^[276] oder Blitzthermolyse von Aryltrifluoracetaten^[277] ergaben ein Gemisch trifluormethylierter Produkte in ca. 15% Ausbeute. Später wurde die Kupfer(II)-katalysierte elektrophile radikalische Trifluormethylierung elektronenreicher Arene mit Natriumtrifluormethylsulfonat eingeführt.^[278] Nachfolgende Arbeiten galten der Entwicklung effizienter und selektiver Trifluormethylierungen, wie sie kürzlich durch eine radikalische Reaktion gelang.^[279]

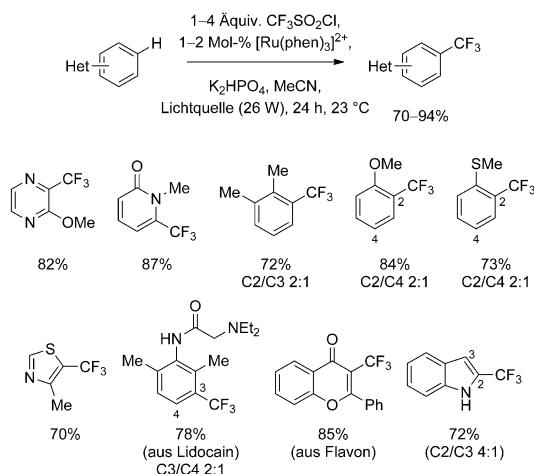
Eine direkte Trifluormethylierung von C-H-Bindungen würde die Präfunktionalisierung unnötig machen, ist aber wegen der Reaktionsträgheit aromatischer C-H-Bindungen schwierig. Die meisten N-Heteroarene und elektronenreiche Arene reagieren mit dem Togni-Reagens zu mehrfach trifluormethylierten Produkten.^[280] Langlois et al. beschrieben erstmals die Verwendung des festen, unter Laborbedingungen stabilen Reagens NaSO₂CF₃ für die radikalische Trifluormethylierung elektronenreicher Arene.^[278] Baran et al. nutzten dieses Reagens zusammen mit einem Überschuss *tert*-Butylwasserstoffperoxid für die Trifluormethylierung von Heteroarenen (Schema 58).^[281] Die Methode ist einfach



Schema 58. Radikalische Trifluormethylierung von Heteroarenen.

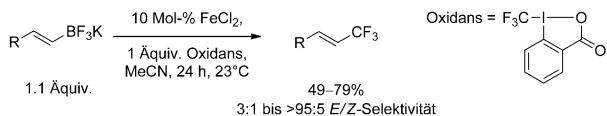
durchzuführen und läuft bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck ohne zusätzliche Katalysatoren über in situ gebildete elektrophile CF₃-Radikale ab. Die Selektivität dieser Reaktion reicht von einem 1:1-Gemisch isomerer Produkte bis zur Bildung eines einzigen Isomers. Seitdem

haben Baran et al. die radikalische Trifluormethylierung mit $Zn(SO_2CF_3)_2$ verbessert und den Anwendungsbereich mit weiteren fluorierten Zinksulfinsalzen auf eine Vielzahl fluorierte Derivate ausgedehnt.^[213b] MacMillan et al. beschrieben die Bildung des elektrophilen CF_3 -Radikals durch Photoredoxkatalyse mit einem redoxaktiven Ruthenium(II)-Katalysator und CF_3SO_2Cl und erhielten so monotrifluormethylierte Heteroarene und trifluormethylierte Arene (Schema 59).^[282] Die von Baran und MacMillan entwickelten



Schema 59. Ru-photoredoxkatalysierte Trifluormethylierung von Arenen und Heteroarenen.

Methoden ermöglichen die effiziente direkte Synthese strukturell komplexer Trifluormethylarene, was vorher nicht möglich war. Die eisenkatalysierte radikalische Trifluormethylierung von Arenen und Heteroarenen ergibt für die meisten Substrate weniger als 50 % Ausbeute,^[283] dagegen liefert die Fe^{II} -katalysierte Trifluormethylierung von Kaliumalkenyltrifluorboraten mit dem Togni-Reagens II die gewünschten trifluormethylierten Alkene mit 49–79 % Ausbeute und bis zu >95:5 E/Z-Selektivität (Schema 60).^[284]

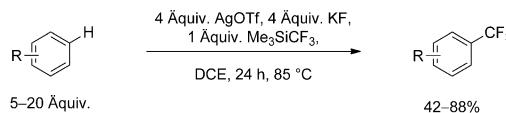


Schema 60. Fe^{II} -katalysierte Trifluormethylierung von Kaliumalkenyltrifluorboraten mit dem Togni-Reagens II.

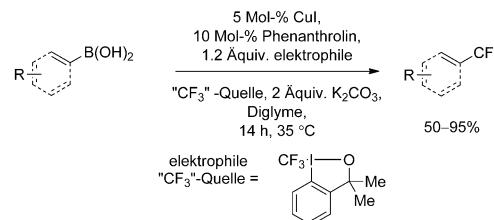
Auch die silbervermittelte Trifluormethylierung nicht aktivierte Arene und Heteroarene mit $TMSCF_3$ soll über einen Radikalmechanismus zu trifluormethylierten Produkten verlaufen (Schema 61).^[285]

4.1.2. Elektrophile Synthesemethoden für trifluormethylierte sp - und sp^2 -Kohlenstoffzentren mit Kupfer

Die kupferkatalysierte Trifluormethylierung von Boronsäuren gelingt nach zwei Methoden: 1) durch Oxidation mit

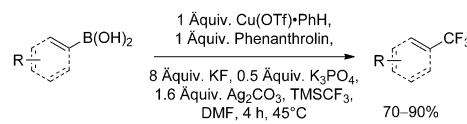


Schema 61. Ag-vermittelte Trifluormethylierung nichtaktivierter Arene.



Schema 62. Cu-katalysierte elektrophile Trifluormethylierung von Aryl- und Alkenylboronsäuren mit dem Togni-Reagens.

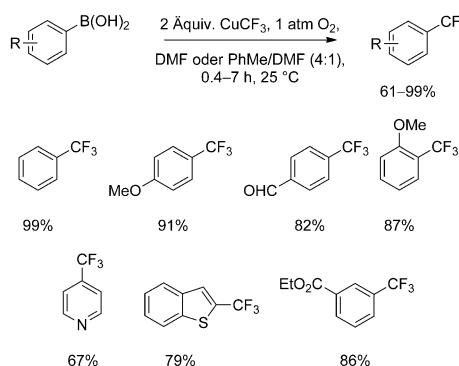
einem elektrophilen Trifluormethylierungsreagens oder 2) durch Verwendung eines Oxidationsmittels zusammen mit einem Trifluormethyl-Anionäquivalent. Aryl- und Alkenylboronsäuren wurden von Shen und Liu mit dem Togni-Reagens (Schema 62)^[286] und von Liu et al.^[287] sowie von Xiao et al.^[288] mit Diaryltrifluormethylsulfoniumsalzen in Trifluormethylderivate überführt. Die von Shen beschriebene Methode umfasst ein breites Substratspektrum, benötigt eine geringere Menge des Kupferkatalysators und liefert die trifluormethylierten Produkte in 50–95 % Ausbeute. Ein Beispiel für die gemeinsame Verwendung einer nucleophilen Trifluormethylquelle mit einem Oxidationsmittel ist die oxidative kupfervermittelte Trifluormethylierung von Aryl- und Alkenylboronsäuren mit Silbercarbonat und Trimethylsilyl-trifluormethan ($TMSCF_3$), die in der Arbeitsgruppe von Qing entwickelt wurde (Schema 63).^[289, 290] Eine Ergänzung der



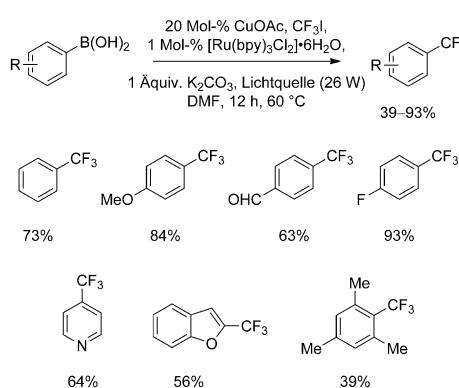
Schema 63. Cu-vermittelte elektrophile Trifluormethylierung von Aryl- und Alkenylboronsäuren.

von Shen beschriebenen Methode ist die ähnliche Reaktion mit Sauerstoff anstelle der weniger erwünschten Metalloxidantien, über die Buchwald et al. berichteten.^[291] Gooßen et al. verwendeten statt $TMSCF_3$ das kristalline und lagerfähige Kaliumtrifluormethyltrimethoxyborat zusammen mit Sauerstoff als terminalem Oxidans.^[292] Die Arbeitsgruppe von Grushin hat eine Methode zur Trifluormethylierung von Arylboronsäuren entwickelt, bei als CF_3 -Quelle das billige Fluoroform zusammen mit Kupferkomplexen eingesetzt wird (Schema 64).^[293] Sanford et al. berichteten über die radikalische Trifluormethylierung von Arylboronsäuren mit CF_3I unter Cu/Ru-Cokatalyse (Schema 65),^[294] die sich später mit $NaSO_2CF_3$ als Quelle für das CF_3 -Radikal besser durchführen ließ.^[295]

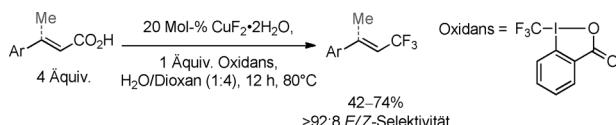
Fluorierungen



Schema 64. Cu-vermittelte Trifluormethylierung von Arylboronsäuren mit aus CHF₃ gebildetem CuCF₃.



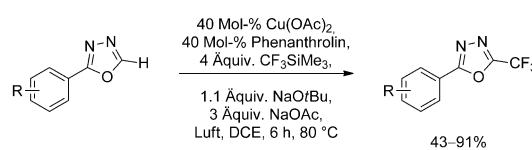
Schema 65. Cu-katalysierte Trifluormethylierung von Arylboronsäuren mit [Ru(bpy)₃Cl₂]·6 H₂O und CF₃I. bpy = Bipyridin.



Schema 66. Cu-katalysierte Trifluormethylierung α,β-ungesättigter Carbonsäuren mit dem Togni-Reagens II.

α,β-Ungesättigte Carbonsäuren^[241] werden mit dem Togni-Reagens II und einem Kupferkatalysator unter Decarboxylierung zu trifluormethylierten Alkenen umgesetzt, die mit 42–74 % Ausbeute und ≥92:8 Selektivität für das *E*-Isomer erhalten werden (Schema 66). Mit dieser von Hu et al. beschriebenen Reaktion sind Trifluormethylalkene aus α,β-ungesättigten Estern und anderen Carbonsäurederivaten nach Verseifen leicht zugänglich.

Ein eindrucksvolles Beispiel für die Steuerung der Reaktivität durch Übergangsmetalle ist die als Eintopfreaktion geführte Reaktionssequenz aus Aren-C-H-Borylierung und Trifluormethylierung.^[296] Die direkte Trifluormethylierung von Heteroarenen gelingt durch kupferkatalysierte oxidative Umsetzung mit TMSCF₃ und Bis(*tert*-butyl)peroxid^[297] oder Sauerstoff als Oxidationsmittel (Schema 67).^[297] Auch die oxidative Trifluormethylierung terminaler Alkine mit Ag₂CO₃^[298] oder Luftsauerstoff^[290,299] wurde untersucht. Die Verwendung von Sauerstoff als stöchiometrischem (terminalem) Oxidans vermeidet große Abfallmengen und macht großtechnische Trifluormethylierungen besser durchführbar.

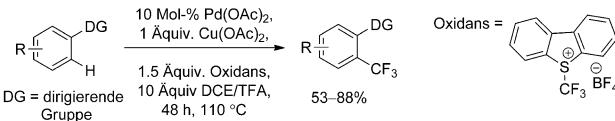


Schema 67. Cu-katalysierte Trifluormethylierung von 1,3,4-Oxadiazolen.

und ökonomischer. Die regioselektive Trifluormethylierung von Indolen war lange Zeit eine Herausforderung; sie gelang selektiv an der C2-Position mit einem elektrophilen Trifluormethylierungsreagens unter Kupferkatalyse^[300] sowie palladiumkatalysiert^[301] durch Umsetzung mit PhI(OAc)₂ und dem Trifluormethyl-Anion.

4.1.3. Elektrophile Synthesemethoden für trifluormethylierte sp²-Kohlenstoffzentren mit anderen Übergangsmetallen

Eine Trifluormethylierung von Arenen unter Rheniumkatalyse ist möglich, führt aber mit Gesamtausbeuten von 11–77 % zu mehreren isomeren Produkten.^[302] Bessere Ergebnisse wurden mit dirigierenden Stickstoffgruppen erhalten, wie die regioselektive elektrophile Trifluormethylierung von Arenen zeigt (Schema 68).^[303] Anders als bei der palladiumkatalysierten N-dirigierte Fluorierung von Arenen entstehen bei der N-dirigierte elektrophile Trifluormethylierung von Arenen keine *ortho*,*ortho*-ditrifluormethylierten Pro-



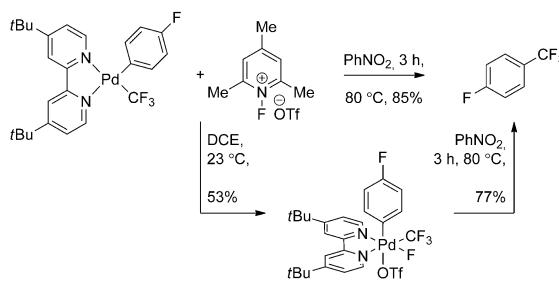
Schema 68. Pd-katalysierte N-dirigierte Trifluormethylierung von Arenen. TFA = Trifluoressigsäure.

dukte, weil eine zweite Cyclometallierung sehr wahrscheinlich sterisch gehindert ist. Auf ähnliche Weise gelingt mithilfe der dirigierenden Triazingruppe die *ortho*-Trifluormethylierung von Aryltriazenen mit TMSCF₃ und vier Äquivalenten Silberfluorid.^[304]

Auf der Basis von Untersuchungen zur reduktiven Eliminierung aus Pd^{IV}-Komplexen unter Bildung von Trifluormethylarenen^[305] wurde die reduktive Eliminierung von Arylkohlenstoff-CF₃ aus hochvalenten Organometallkomplexen realisiert (Schema 69).^[306] Außerdem entdeckte man, dass cyclometallierte Benzochinolin-Pd^{II}-Acetat-Dimere zu Pd^{III}-Pd^{III}-Dimeren oxidiert wurden,^[307] die in Gegenwart von Essigsäure/Wasser zu Pd^{IV}-Komplexen disproportionierten.^[308] Diese Arbeiten belegen, dass eine Aryltrifluormethylierung über hochvalente Palladiumzwischenstufen möglich ist.

4.1.4. Elektrophile Synthesemethoden für trifluormethylierte sp³-Kohlenstoffzentren

1949 berichtete Haszeldine über die photochemische und thermische Addition von Trifluormethylradikalen an

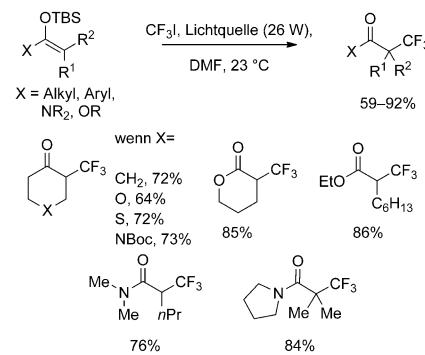


Scheme 69. Reduktive Eliminierung von Pd^{IV} -Komplexen unter Bildung von Trifluormethylarenen.

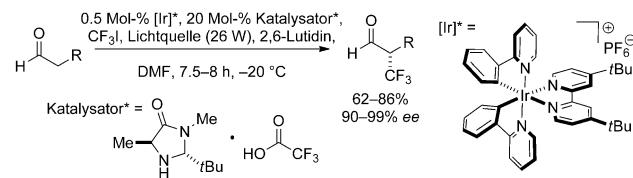
Alkene.^[309] In Gegenwart von Ruthenium(II)-Komplexen wurden die Additionsprodukte von Trifluormethylsulfonylchlorid an Alkene unter Abspaltung von SO_2 kontrolliert erhalten.^[310] Das anhaltende Interesse an der kontrollierten Addition fluorierter Reagenzien an Doppelbindungen führte zur Entwicklung der Lauroylperoxid-initiierten radikalischen Addition von Aminotrifluorethyldithiocarbamat an Alkene zu α -Trifluormethylaminen.^[311] Die Einführung von Trifluormethylgruppen in Nachbarstellung zu funktionellen Aminogruppen gelang auch mit anderen Methoden, beispielsweise der Benzoylperoxid-vermittelten oxidativen Kupplung zwischen dem α -Kohlenstoffatom des Amins und TMSCF_3 ^[312] und der Synthese von *anti*- α -Trifluormethyl- β -aminoalkoholen durch eine Dreikomponenten-Kondensation.^[313] Studer und Li haben kürzlich die kontrollierte radikalische Trifluormethylaminoalkoxylierung nichtaktivierter Alkene mit dem Togni-Reagens II, TEMPO und Natriummetall beschrieben.^[314]

Mit einem chiralen Auxiliar funktionalisierte Lithium-imidenolate können mit Trifluoriodmethan in Gegenwart des Radikalstarters Triethylboran trifluormethyliert werden.^[315] Diese Reaktion fand später breitere Anwendung bei Lithium- und Titanenolaten von Ketonen.^[316] Analog lassen sich durch ein chirales Auxiliar funktionalisierte Zirconiumenolate in Gegenwart eines Rutheniumkatalysators mit bis zu 99 % Ausbeute und $\geq 9:1$ Diastereoselektivität trifluormethylieren und perfluoralkylieren.^[317] Mit der Verwendung des Togni-Reagens zur diastereoselektiven α -Trifluormethylierung chiraler Imide wird die für diese Reaktion sonst notwendige Kondensation von gasförmigem Iodtrifluormethan umgangen.^[318] Auch cyclische Ketone und Carbonsäurederivate wurden durch photochemische Radikalreaktionen α -trifluormethyliert (Schema 70).^[319] Als weitere Quelle für Trifluormethylgruppen wurde das Trifluoracetaldehydmethylhalbacetal in der säurevermittelten Friedel-Crafts-Reaktion mit Arenen eingesetzt.^[320]

In einer ersten Arbeit zur enantioselektiven α -Trifluormethylierung von Enolaten berichten Umemoto und Adachi über die Umsetzung chiraler (Boran-Lewis-Säure)-Enolat-Addukte mit Trifluormethylsulfoniumreagentien zu α -Trifluormethylcarbonylderivaten.^[271c] Enantioselektive Trifluormethylierungen von β -Ketoestern mit chiralen Guanidinbasen sollen über chirale Enolat-Guanidinium-Komplexe verlaufen.^[321] Spätere Methoden zur enantioselektiven α -Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen nutzen die Bildung chiraler Enamine unter Organokatalyse. So be-

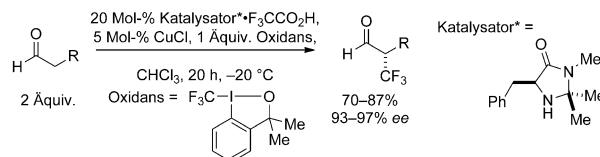


Scheme 70. Photochemische α -Trifluormethylierung von Silylenol-ethern.



Scheme 71. Ir-photoredoxkatalysierte α -Trifluormethylierung von Aldehyden.

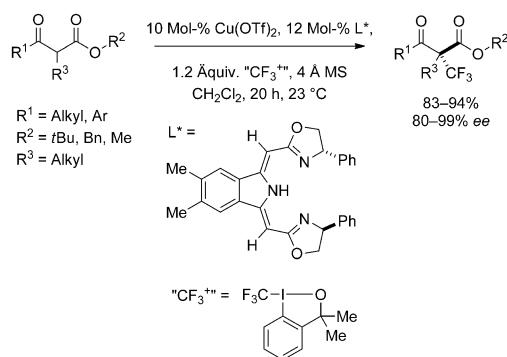
schrieben MacMillan et al. die enantioselektive α -Trifluormethylierung von Aldehyden unter Ir-Photoredox-Cokatalyse (Schema 71).^[212] Diese Photoredoxreaktion verläuft über einen Radikalmechanismus, was für die organokatalytische α -Trifluormethylierung von Aldehyden mit Trifluormethyl-iodoniumsalzen, die im folgenden Jahr von der gleichen Arbeitsgruppe beschrieben wurde, wahrscheinlich nicht zutrifft (Schema 72).^[322a] Diese Reaktion erfordert zwei Äquivalente



Scheme 72. Organokatalytische α -Trifluormethylierung von Aldehyden mit dem Togni-Reagens.

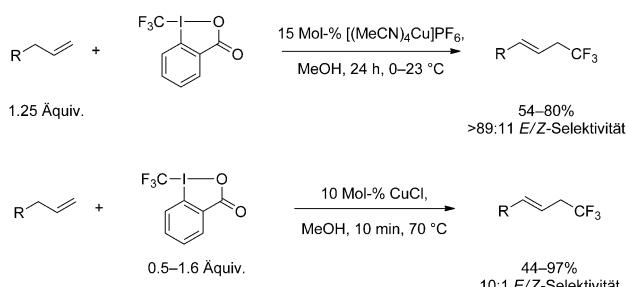
Aldehyd, ist unter Laborbedingungen durchführbar und liefert die Produkte mit ähnlichen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen wie die photochemische Methode mit CF_3I . Gade hat eine milde kupferkatalysierte α -Trifluormethylierung von α -aciden β -Ketoestern mit 80–99 % *ee* beschrieben (Schema 73).^[322b]

Die ersten Synthesemethoden für 3,3,3-Trifluorpropen-gruppen waren die Trifluormethylierung präfunktionalisierter Allylnucleophile, z.B. Allylsilane^[323] und Allylstannane,^[324] und die Trifluorethylierung von Alkenylstannanen.^[324] Außerdem wurde die allylische Trifluormethylierung von Allyl-halogeniden^[325] mit TMSCF_3 und der stöchiometrischen Menge Kupfer beschrieben. Später wurden nichtaktivierte Alkene als Substrate für die Trifluormethylierung untersucht,



Schema 73. Cu^{II}-katalysierte elektrophile α -Trifluormethylierung von β -Ketoestern mit dem Togni-Reagens I.

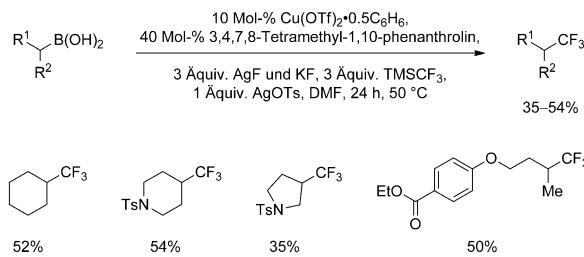
um so die Verwendung der toxischen Stannylvorstufen zu vermeiden. Wie Buchwald und Parsons berichteten, führen die C-H-Aktivierung terminaler Alkene an der Allylposition und die Oxidation mit dem Togni-Reagens II in Gegenwart von Cu^I-Salzen als Katalysator mit >9:1 E/Z-Selektivität zu Allylprodukten mit endständiger Trifluormethylgruppe (Schema 74, oben).^[326] Diese Umwandlung wurde später auch



Schema 74. Cu-katalysierte allylische C-H-Trifluoromethylierung.

auf die intramolekulare Oxytrifluoromethylierung terminaler Alkene angewendet.^[327] Die kupferkatalysierte Allyl-C-H-Trifluoromethylierung terminaler Alkene haben Qing,^[328] Fu und Liu^[329] sowie Wang et al. beschrieben (Schema 74, unten).^[330] Für diese Umwandlung vermuten Wang et al. einen Einelektronentransfer; Buchwald et al. haben durch Untersuchungen mit Radikalfängern und Radical-Clock-Substraten nachgewiesen, dass ein Mechanismus über freie Allylradike unwahrscheinlich ist. Weitere Reaktionen von Alkenen mit elektrephilen Trifluormethylierungsmitteln sind die oxidative Trifluormethylierung von Styrolen zu α -Trifluormethylketonen^[331] und eine Reaktionskaskade aus Arencyclisierung und Trifluormethylierung mit aktivierten Alkenen.^[332] Vor kurzem gelang die oxidative Trifluormethylierung primärer und sekundärer Alkylboronsäuren (Schema 75) mit einer substöchiometrischen Menge Kupfersalz in Gegenwart von Silbersalzen und TMSCF₃, die mit 36–78% bzw. 35–54% Ausbeute zu den entsprechenden Produkten führte.^[333]

Für die Trifluormethylierung von Schwefel- und Kohlenstoffnucleophilen wurde eine Reihe elektrephiler Reagentien synthetisiert, darunter Trifluormethylazosulfonyle, ^[334]



Schema 75. Cu-vermittelte oxidative Trifluoromethylierung sekundärer Alkylboronsäuren.

Perfluoriodoniumsalze,^[335] (Trifluormethyl)dibenzothiophenium-, -selenophenium- und -telluropheniumsalze,^[271a,b,336] *N*-Trifluormethyl-*N*-nitrosobenzolsulfonamid^[337] und *N*-Trifluormethyl-*N*-nitroso-Reagentien.^[338] Die gebräuchlicheren, von Togni entwickelten hypervalenten Iodreagentien wurden zur Trifluormethylierung von Kohlenstoff- und Schwefelnucleophilen^[270,273a,339] sowie von Sulfonaten verwendet.^[340] Des Weiteren wurde das fluorierte Johnson-Reagens [(Oxido)phenyl(trifluormethyl)- λ^4 -sulfanylidene]dimethylammoniumtetrafluoroborat zur Trifluormethylierung C-H-acider Substrate entwickelt.^[341]

4.2. Nucleophile Trifluoromethylierung

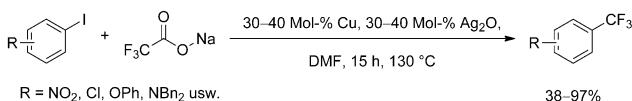
Trifluormethylierte Produkte wurden anfangs durch nucleophile Fluoridaustausch an Trihalogenmethylsubstraten oder durch Fluorodesoxygenierung von Carbonsäurederivaten unter drastischen Bedingungen synthetisiert.^[1c,342] Später Methoden nutzten stabilisierte Trifluormethyl-Anionäquivalente für Kreuzkupplungen, Substitutionen oder Additionen mit Elektrophilen. Die nucleophile Trifluormethylierung mit dem Trifluormethyl-Anion ist schwierig, weil als Konkurrenzreaktion die Eliminierung von Fluorid zu Difluorcarben abläuft. Die relativen Geschwindigkeiten des produktiven und des Zerfallswegs sowie die Geschwindigkeit, mit der das Trifluormethyl-Anion aus dem Pränucleophil gebildet wird, sind von großer Bedeutung, sodass die Wahl des richtigen Pränucleophils entscheidend für den Erfolg einer nucleophilen Trifluormethylierung ist. Das Trifluormethyl-Anion wird durch Reduktion von Trifluormethyliodid oder Trifluormethylbromid mit Übergangsmetallen oder organischen Reduktionsmitteln oder durch Transmetallierung des Pränucleophils unter Bildung einer metallgebundenen CF₃-Gruppe erhalten.

TMSCF₃, ein häufig verwendetes Pränucleophil für das Trifluormethyl-Anion, ist eine hydrolyseempfindliche Flüssigkeit und schwieriger zu handhaben als wägbare kristalline Reagentien. Diese wurden ebenfalls als Trifluormethyl-Pränucleophile entwickelt, können aber recht teuer sein. Trifluoracetatsalze sind billig und leicht zu handhaben, aber bisher wurde keine milde und mit funktionalen Gruppen kompatible Trifluormethylierung mit diesem Pränucleophil beschrieben. Auch das preiswerte gasförmige Trifluormethan kann für Trifluormethylierungen eingesetzt werden.^[293,343]

4.2.1. Nucleophile Synthesemethoden für trifluormethylierte sp^2 -Kohlenstoffzentren

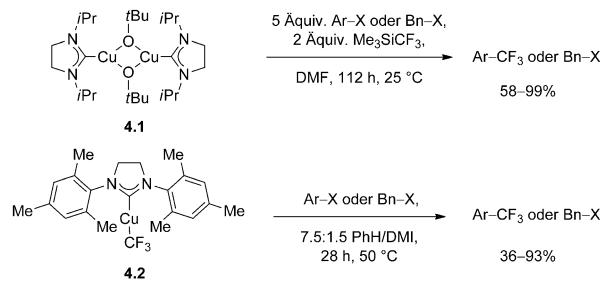
Swarts berichtete 1898 erstmals über die Synthese von Trifluormethylbenzol durch nucleophile Substitution des entsprechenden Trichlorids mit Fluorid.^[1c,344] In ähnlicher Weise wurden durch vollständige Fluorierung des Carbonylkohlenstoffatoms von Benzoesäuren mit SF₄ trifluormethylierte Arene erhalten.^[342] Bessere Ausbeuten lieferte die Synthese von Trifluormethylbenzol aus Iodbenzol mit Kupferpulver und CF₃I,^[345] und spätere Optimierungen mit verschiedenen Kupferquellen und Metallgemischen ermöglichen niedrigere Reaktionstemperaturen.^[346] Untersuchungen durch Burton ergaben, dass ein Trifluormethyl-Kupferkomplex, der durch Reduktion des Dihalogendifluormethans mit Zinkmetall und Metathese mit einem Kupfer(I)-Salz entsteht, die Trifluormethylierung bewirkt.^[347] Diese Entdeckung führte zur Entwicklung verschiedener Methoden für die Trifluormethylierung von Arylbromiden,^[348] Arylchloriden,^[349] aliphatischen^[350] und heteroaromatischen Halogeniden^[351] mit Kupfer-Trifluormethylkomplexen.

Kupfer wurde stöchiometrisch wie auch katalytisch zusammen mit verschiedenen Reagentien verwendet: Dibromdifluormethan,^[352] Natriumtrifluoracetat,^[353] Methyltrifluoracetat,^[354] Fluorsulfonyldifluormethyliodid,^[355] Ethylchlordifluoracetat/KF,^[356] Bis(trifluormethyl)quecksilber^[357] und S-(Trifluormethyl)diphenylsulfoniumtriflat.^[358] Dieses Reagens ist besonders interessant, weil ein elektrophiles kristallines Trifluormethylierungsmittel in situ zu einem nucleophilen Trifluormethyl-Kupferkomplex reduziert werden kann, der trifluormethylierte Heteroarene aus den entsprechenden Iodiden zugänglich macht. Auch die Trifluormethylierung von Arylhalogeniden durch elektrochemische Reduktion mit einer Kupferanode und CF₃Br^[359] sowie durch Bildung eines Trifluormethyl-Kupferkomplexes über die Cuprierung von Fluoroform^[360] wurde untersucht. In einigen Fällen erleichtert eine Cokatalyse mit Silber(I) die Trifluormethylierung (Schema 76^[353d,361]).



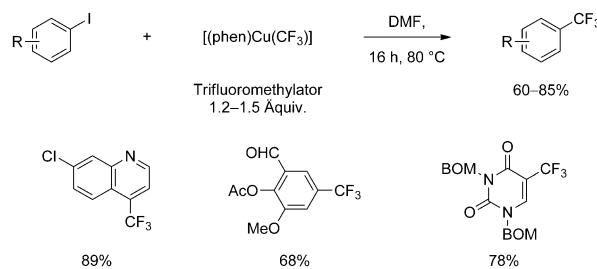
Schema 76. Cu/Ag-cokatalysierte Trifluormethylierung von Aryliodiden mit Natriumtrifluoracetat.

Die von Ruppert et al. zuerst beschriebenen Trifluormethylorganosilane^[362] werden in Kreuzkupplungen und Additionen am häufigsten als nucleophile Trifluormethylierungsreagentien verwendet. Beispielsweise können Trimethylsilyl-trifluormethan (TMSCF₃) und Triethylsilyltrifluormethan (TESCF₃) mit Fluorid zum Trifluormethyl-Anion desilyliert werden. Der erste Bericht zur kupfervermittelten Trifluormethylierung von Aryliodiden mit TMSCF₃/KF^[363] von Fuchikami und Urata bildete die Grundlage für die Trifluormethylierung/Kreuzkupplung mit Trifluormethyltrialkylsilanen. Die Reaktion von Arylhalogeniden mit Trifluormethylorganosilanen zu trifluormethylierten Arenen führten Vicic

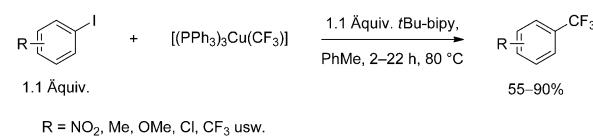


Schema 77. Cu-vermittelte Trifluormethylierung organischer Halogenide mit TMSCF₃. DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon.

et al. mit den Kupfer-Carbenkomplexen **4.1** und **4.2** (Schema 77)^[364] und Weng et al. mit Kupfer/Silber-Cokatalysatoren durch,^[361] Amii et al. verwendeten Kupferkatalysatoren mit Stickstoffliganden,^[365] Hartwig et al. setzten einen isolierten Kupfer-Phenanthrolinkomplexe in stöchiometrischer Menge ein (Schema 78),^[366] und Grushin et al. verwendeten Kupfer-Phosphankomplexe ebenfalls in stöchiometrischer Menge (Schema 79).^[367] Die von Hartwig et al.



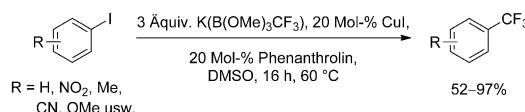
Schema 78. Trifluormethylierung von Arylhalogeniden mit Trifluoromethylator. BOM = Benzyloxymethyl.



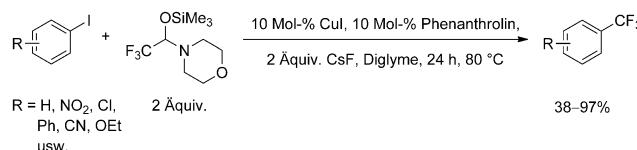
Schema 79. Trifluormethylierung von Arylhalogeniden mit einem Cu-Phosphan-Trifluormethyl-Komplex. bipy = Bipyridin.

entwickelte Methode toleriert die meisten funktionellen Gruppen und ermöglicht die Trifluormethylierung elektronenärmer, elektronenreicher und auch *ortho,ortho*-disubstituierter Arene; das von Amii et al. entwickelte Katalysatorsystem benötigt hingegen nur 10 Mol-% Kupferkatalysator und liefert trifluormethylierte Arene in 44–99 % Ausbeute.

Die Einführung der kupferkatalysierten Trifluormethylierung von Aryliodiden mit Trifluormethylboratsalzen (Schema 80)^[368] oder α -Trifluormethylmorpholinotrimethylsilylether (Fluoralhalbaminal) (Schema 81)^[369] erfolgte mit dem Zweck, die flüchtigen und feuchtigkeitsempfindlichen Trifluormethyltrialkylsilane zu ersetzen. Trifluormethylboratsalze sind kristalline, an der Luft stabile und lagerfähige Reagenzien, die in Gegenwart von Kupfersalzen als Trifluormethyl-Anionendonor wirken können.^[368] Auch Flu-



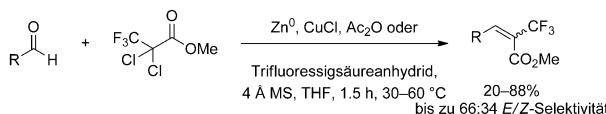
Schema 80. Cu-katalysierte Trifluormethylierung von Arylhalogeniden mit Kaliumtrifluormethyltrimethoxyborat.



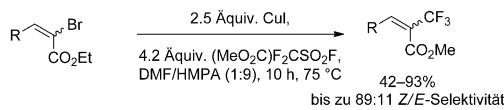
Schema 81. Cu-katalysierte Trifluormethylierung von Arylhalogeniden mit einem Fluoralhalbaminal.

oralhalbaminal hat sich als stabile und billige Quelle für das Trifluormethyl-Anion erwiesen, allerdings sind für die Reaktion zwei Äquivalente Reagens bezogen auf das Substrat erforderlich.^[370] Dies ist vermutlich auf die Dimerisierung des Reagens zu einer Silicatspezies zurückzuführen, die dann als reaktiver Trifluormethyl-Anionendonor wirkt.^[370b]

Die durch Zink und Kupfer(I) vermittelte Umsetzung von Methyl- α -trifluormethyl- α,α -dichloracetat mit Aldehyden in Acetanhydrid oder Trifluoracetanhydrid führte über eine Reformatsky-Reaktion mit nachfolgender Eliminierung zu Trifluormethylalkenen (Schema 82).^[371] Diese Produkte sind auch zugänglich durch Umsetzung von Alkenylbromiden mit nucleophilen Trifluormethyl-Kupferkomplexen, die aus Fluorsulfonyldifluoracetat (Schema 83),^[372] Quecksilberbis(trifluormethyl)^[373] oder TMSCF₃^[374] erhalten werden.

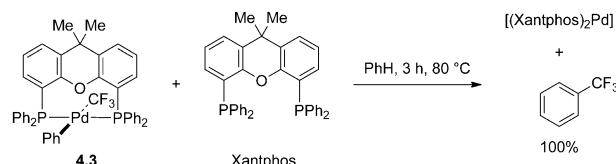


Schema 82. Cu-vermittelte sequentielle Reformatsky-Reaktion und Eliminierung unter Bildung trifluormethylierter Alkene.



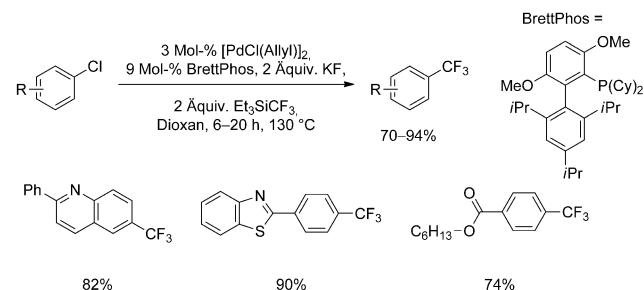
Schema 83. Cu-vermittelte Trifluormethylierung von Alkenylbromiden.

Die starke Pd-CF₃-Bindung in Trifluormethyl-Palladiumkomplexen macht die reduktive Eliminierung von Trifluormethylarenen schwieriger als die reduktive Eliminierung aus Arylmethyl-Palladiumkomplexen, die glatt zu Toluol verläuft.^[375] Grushin et al. gelang die reduktive Eliminierung aus Pd^{II}-Arylkomplexen unter Bildung von Ar-CF₃-Bindungen mit dem Chelatliganden XantPhos bei 80 °C (Schema 84),



Schema 84. Reduktive Eliminierung von Trifluormethylarenen aus einem Pd^{II}-Komplex.

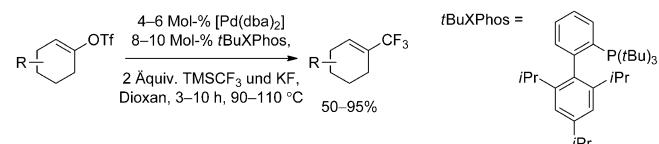
Komplex 4.3).^[376] Buchwald et al. beschrieben die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Arylchloriden mit TESCF₃ und BrettPhos, einem sterisch anspruchsvollen ein-zähnigen Phosphan, das die reduktive Eliminierung aus dem T-förmigen Trifluormethylaryl-Palladiumphosphankomplex ermöglicht (Schema 85).^[377] Protische funktionelle Gruppen



Schema 85. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit TMSCF₃.

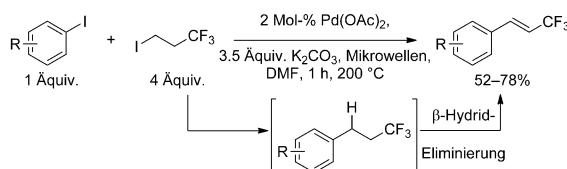
werden nicht toleriert, möglicherweise weil das Trifluormethyl-Anion zu Fluoroform protoniert wird, elektronenreiche und elektronenarme Arylchloride sowie Heteroarylchloride können aber trifluormethyliert werden.

Durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von TMSCF₃ mit Alkenylsulfonaten werden trisubstituierte Trifluormethylalkene erhalten (Schema 86).^[378] Eine unge-



Schema 86. Pd-katalysierte Trifluormethylierung von Alkenyltriflaten.
dba = Dibenzylidenaceton.

wöhnliche Methode zur Einführung von Trifluormethylalkenylgruppen in Arene ist die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung und β -Hydrid-Eliminierung, die selektiv zu disubstituierten *E*-Trifluormethylalkenen führt (Schema 87).^[379] Eine durch Kupferiodid vermittelte elektrophile Trifluormethylierung von Alkinen mit dem Togni-Reagens II liefert trisubstituierte Trifluormethylalkenylcarbonate.^[380] β -Trifluormethylstyrole werden durch Kreuzkupplung von Aryliodiden mit *E*-Trimethylsilyl-3,3,3-trifluoropropen unter Retention der Doppelbindungsconfiguration erhalten.^[381]

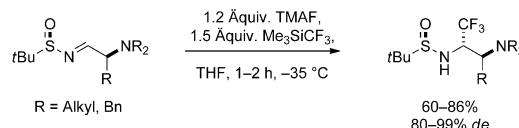


Schema 87. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Aryliodiden mit 1,1,1-Trifluor-3-iodpropan und nachfolgender β -Hydrid-Eliminierung.

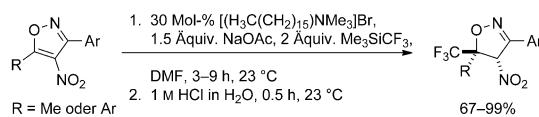
4.2.2. Nucleophile Synthesemethoden für trifluormethylierte sp³-Kohlenstoffzentren

Quecksilber-,^[382] Zink-^[226a,c,383] und Cadmiumderivate^[226a,384] wurden zwar als Trifluormethylierungsmittel untersucht, ihre schwierige und ineffiziente Herstellung machte die Anwendung jedoch unzweckmäßig. Heute werden Trifluormethylorganosilane im Labor am häufigsten als nucleophile Trifluormethylierungsreagentien verwendet.

Nach der Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) oder Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsilicat (TASF) kann Trifluormethyltrimethylsilan (TMSCF₃) mit Aldehyden,^[385] Estern,^[386] *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)iminen,^[387] Amino-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)iminen (Schema 88),^[388] *N*-Tosyldiminen,^[389] Diketo-^[390] und α - β -ungesättigten Carbonylverbindungen,^[391] Iminen/Iminium-derivaten^[392] und Isoxazolen (Schema 89)^[393] reagieren. Die



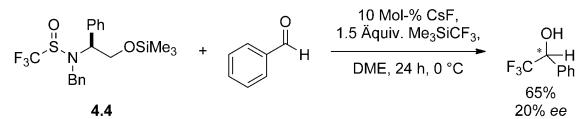
Schema 88. Diastereoselektive Addition von TMSCF₃ an *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)imine.



Schema 89. Diastereoselektive Addition von TMSCF₃ an Isoxazole.

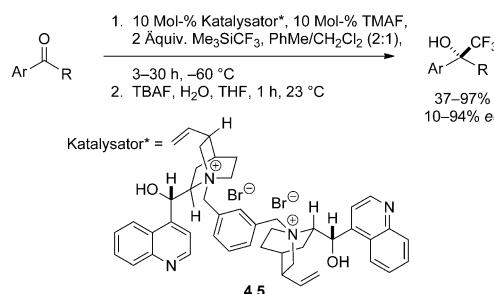
Fluoridquelle ist vor allem bei enolisierbaren Substraten wesentlich zum Aufbau der Trifluormethylierungsreaktivität. Basische Metallfluoride können enolisierbare Substrate in α -Stellung deprotonieren, daher wurden Tetraalkylammoniumfluoride eingesetzt, weil sie das richtige Maß an Nucleophilie und Basizität haben. Des Weiteren wurden nucleophile Trifluormethylierungen von Carbonylverbindungen und ihren Derivaten mit Lewis-Säuren und Lewis-Basen^[258e,394] sowie mit Tri-*tert*-butylphosphoran als Desilylierungsmittel durchgeführt.^[395]

Erste Arbeiten zur enantioselektiven Addition der Trifluormethylgruppe beinhalteten die Verwendung chiraler Aminauxiliare wie **4.4** (Schema 90)^[396] oder die asymmetrische Induktion durch chirale dirigierende Sulfinylgruppen.^[397] Die enantioselektive Addition des Trifluormethyl-Anions an



Schema 90. Synthese enantiomerangereicherter trifluormethylierter Alkohole mit einem chiralen Amin als Auxiliar.

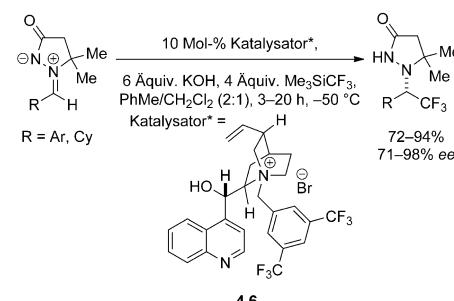
Carbonylelektrophile war schwierig, weil eine enge Ionenpaarung zwischen dem chiralen Katalysator und dem Substrat nur schwer zu erreichen ist. Chirale, von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete Katalysatoren wie **4.5** ermöglichen die asymmetrische Trifluormethylierung aromatischer Aldehyde und Ketone,^[398] cyclischer elektroneutraler aromatischer Ketone (Schema 91)^[399] und Alkinylketone.^[400] Anstelle der



Schema 91. Phasentransferkatalysierte enantioselektive Addition von TMSCF₃ an Arylketone. TMAF = Tetramethylammoniumfluorid; TBAF = Tetrafluorammoniumfluorid.

hygroskopischen chiralen Ammoniumfluoridsalze können chirale Ammoniumbromide mit exogenem Kaliumfluorid eingesetzt werden.^[401] Da Kaliumfluorid jedoch schwerlöslich in polaren aprotischen Lösungsmitteln ist, wurde Phenoxid als Desilylierungsmittel für TMSCF₃ untersucht.^[402] Außer Carbonylverbindungen haben sich auch aktivierte Azomethinimine als geeignete Substrate für die enantioselektive Trifluormethylierung mit dem chiralen Ammoniumbromidkatalysator **4.6** erwiesen (Schema 92).^[403]

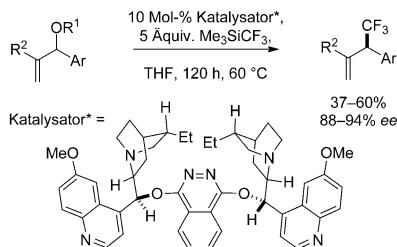
Weitere, für Trifluormethylierungen verwendete nucleophile Reagenzien sind α -Trifluormethylmorpholino-trimethylsilylether,^[370b] α -Trifluormethylpiperazinotrimethylsilylether^[370a,404] und Kaliumtrifluormethylborate.^[405] Nucleophile Trifluormethylierungsreagentien entstanden



Schema 92. Phasentransferkatalysierte enantioselektive Addition von TMSCF₃ an Azomethinimine.

auch durch Reduktion von Trifluoriodmethan mit TDAE^[406] sowie aus Kupfer in Verbindung mit Methylfluorsulfonyldifluoracetat,^[407] Chlordifluoracetat,^[408] Methylchloridifluoracetat,^[356,409] Bromtrifluormethan^[410] und Natriumtrifluoracetat.^[411] Es gibt zwar viele Methoden auf der Basis von Kupfer, sie müssen aber für praktische Anwendungen in effizienten Substitutions- und Additionsreaktionen weiterentwickelt werden. Neuere Arbeiten berichteten über die Umsetzung von $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuCF}_3$ -Komplexen mit Propargylhalogeniden, die unter Substitution des Halogenids zu den Trifluormethylprodukten führte,^[412] sowie über die Trifluormethylierung von α -Diazoestern mit Kupfersalzen, TMSCF_3 und CsF .^[413]

Enantiomerenangereicherte Trifluormethylallylverbindungen können durch enantioselektive Trifluormethylierung der Baylis-Hilman-Addukte von Allylacetaten (Schema 93)^[414] und Allylcarbonaten synthetisiert werden.^[415] Das Substratspektrum ist auf Verbindungen mit einer Estergruppe in β -Stellung zur allylischen Acetat- oder Carbonatgruppe begrenzt.



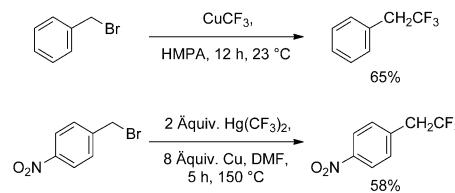
Schema 93. Enantioselektive Synthese trifluormethylierter Allylprodukte mit einem Cinchona-Alkaloid als Katalysator.

5. Trifluorethylierung und Perfluoralkylierung

Die direkte Einführung von Trifluorethylgruppen im Rahmen der Synthese von Verbindungen, von denen viele Anwendungen als Pharmazeutika finden,^[416] lässt sich mit Trifluormethylhalogenmethan entweder nucleophil (d.h. Kreuzkupplung von Aryliodid mit Trifluormethyliodmethan) oder elektrophil (d.h. Kreuzkupplung von Arylborsäuren mit Trifluormethyliodmethan) durchführen. Für die Trifluorethylierung von N-, O- und S-Nucleophilen wurden verschiedene elektrophile Reagentien auf der Basis von Iod entwickelt. Analog lassen sich Perfluoralkylierungen elektrophil, z.B. mit Perfluoralkyliodoniumsalzen, oder nucleophil mit Reagentien durchführen, die durch Reduktion von Perfluoralkylhalogeniden mit Kupfer, Zink oder organischen Reduktionsmitteln erhalten werden.

5.1. Trifluorethylierung

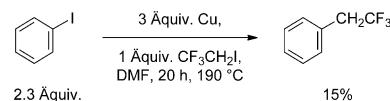
Trifluorethylierte Arene wurden zuerst durch nucleophile Substitution des entsprechenden Benzylbromids mit Trifluormethylkupfer- oder Bis(trifluormethyl)quecksilber-Reagentien synthetisiert (Schema 94).^[364,417] Eine neue und



Schema 94. Synthese trifluorethylierter Arene mit nucleophilen Trifluormethylierungsreagentien.

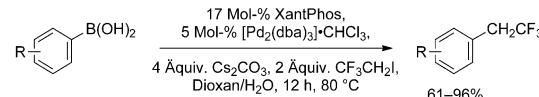
leicht durchzuführende Methode zur Bildung des Trifluormethylkupferkomplexes ist die Reduktion von *S*-(Trifluormethyl)diphenylsulfoniumtriflat mit metallischem Kupfer bei 60 °C, die mit 36–83 % Ausbeute zu den trifluorethylierten Arenen führt.^[418]

McLoughlin und Thrower haben die erste direkte Trifluorethylierung von Iodbenzol durch kupfervermittelte nucleophile Reaktion mit 1-Iod-2,2,2-trifluorethan beschrieben (Schema 95).^[417a] Von Nachteil sind hierbei der benötigte



Schema 95. Cu-vermittelte Kreuzkupplung von Aryliodiden mit Trifluormethyliodmethan.

Überschuss an Aryliodid und die niedrigen Ausbeuten der Trifluorethylarene. Später berichteten Hartwig und Culkin über die reduktive Eliminierung von *para*-Trifluorethyltoluol aus einem Aryltrifluorethyl-Pd^{II}-Komplex und bewiesen damit, dass die aromatische C-CH₂CF₃-Bindung auf diesem Weg gebildet werden kann.^[419] Trifluorethylierte Arene oder Alkene sind durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Trifluormethyliodmethan mit Aryl- oder Alkenylboronsäuren oder ihren Estern (Schema 96)^[420] oder mit Alkenylstan-



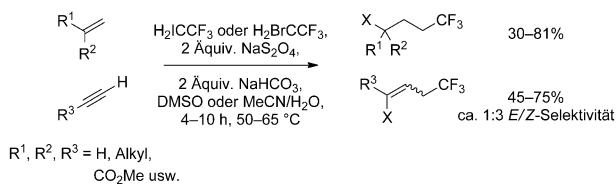
Schema 96. Pd-katalysierte Trifluorethylierung von Arylborsäuren.

nanen^[324] zugänglich. Diese Methode hat einen breiten Anwendungsbereich in Bezug auf Substrate und Vereinbarkeit mit funktionellen Gruppen und ermöglicht die Trifluorethylierung von *meta*-Aminophenylboronsäure ohne Bildung *N*-trifluorethylierter Nebenprodukte. Darüber hinaus ergänzt die Kreuzkupplung von Boronsäuren und ihren Estern mit Trifluormethyliodmethan die Trifluorethylierungen mit Arylhalogeniden.

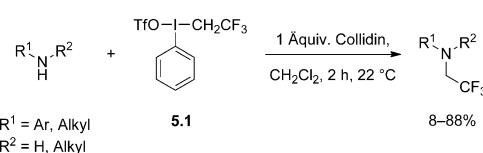
Durch Einelektronenreduktion von 1,1,1-Trihalogen-2,2,2-trifluorethanreagentien mit Zinkpulver entstehen Trifluordihalogenethanzink-Nucleophile, die in Additionsreak-

tionen an Aldehyde verwendet wurden.^[421] Für die elektrophile Trifluorethylierung von Alkenen^[422] und Alkinen^[422b] über Radikalmechanismen werden halogenierte Trifluorethane und Radikalstarter, z.B. Kupfersalze^[422a] oder Natriumdithionit, eingesetzt (Schema 97).^[422b]

Die Trifluorethylierung von Stickstoffnucleophilen, z.B. Anilin, Amine (Schema 98), Imidazole und Pyridine, sowie



Schema 97. Radikalische Addition von Trifluormethylhalogenmethan an Alkene und Alkine.

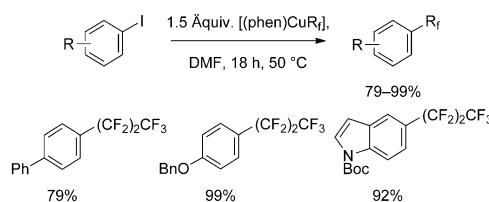


Schema 98. Trifluorethylierung von Aminen mit einem elektrophilen hypervalenten Iodreagens.

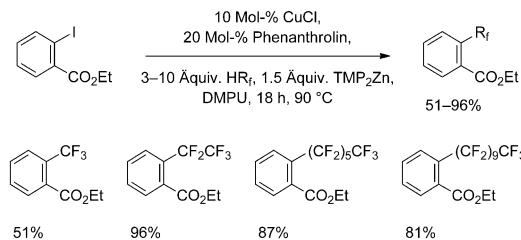
von Phenolen, Alkoholen, Carbonsäuren und Thiolen gelingt mit Trifluorethyliodoniumsalzen,^[423] die elektrophile Trifluorethylgruppen bilden.^[423b,c,424] Aus Kohlenstoffnucleophilen werden trifluorethylierte Produkte in 25–36 % Ausbeute erhalten, dagegen gelingt die α -Trifluorethylierung von Silylenolethern mit 49–92 % Ausbeute.^[425] Das Reagens **5.1** ermöglicht die Trifluorethylierung am Heteroatom bei einem breiteren Substratspektrum nichtaromatischer N-, O- und S-Nucleophile als früher beschrieben.^[424c]

5.2. Perfluoralkylierung

Zur Herstellung von Perfluoralkylarenen aus Arylhalogeniden^[417a] und von Perfluoralkyl-substituierten Alkenen aus Alkenylhalogeniden^[426] wurden zuerst nucleophile Perfluoralkylkupferreagentien eingesetzt. Durch Verwendung ionischer Flüssigkeiten als Lösungsmittel für die Perfluoralkylierung von Arylhalogeniden konnte die Reaktionstemperatur von 150 auf 75 °C gesenkt werden.^[427] Hartwig et al. untersuchten die Perfluoralkylierung von Alkenyl- und Arylhalogeniden mit isolierten Perfluoralkylkupfer-Phenanthrolinkomplexen (Schema 99),^[366] und Ishikawa und Kitazume verwendeten Palladiumkatalysatoren und Zinkmetall unter Ultraschall.^[428] Chambers nutzte anstelle von Perfluoralkylhalogeniden Natriumperfluoralkylcarboxylate^[429] und Daugulis verwendete 1*H*-Perfluoralkane^[433] für die Perfluoralkylierung. Mit der von Hartwig beschriebenen Methode sind elektronenreiche und elektronenarme Perfluoralkylarene und -heteroarene bei 50 °C in 88–99 % Ausbeute erhältlich, und das von Daugulis entwickelte Verfahren macht



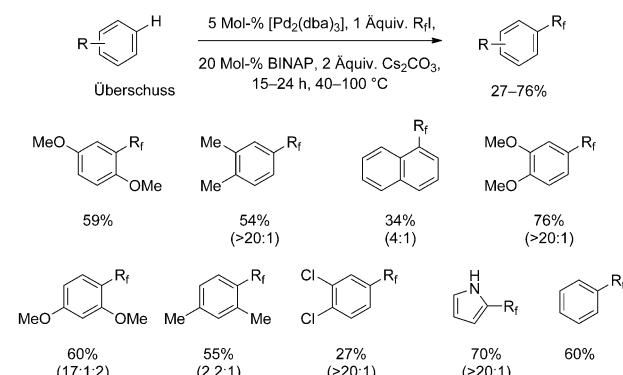
Schema 99. Perfluoralkylierung von Aryliodiden mit einem Cu-Phenanthrolin-Perfluoralkyl-Komplex.



Schema 100. Cu-katalysierte Perfluoralkylierung von Aryliodiden. DMPU = 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-on.

aus 1*H*-Perfluoralkanen im Bereich von Trifluormethan bis zu 1*H*-Perfluordecan perfluoralkylierte Produkte zugänglich (Schema 100).^[343] Shen et al. haben Arylboronsäuren elektrophil mit Perfluoralkylhalogenid und Kupfer bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck mit 29–65 % Ausbeute zu perfluoralkylierten Arenen umgesetzt.^[424]

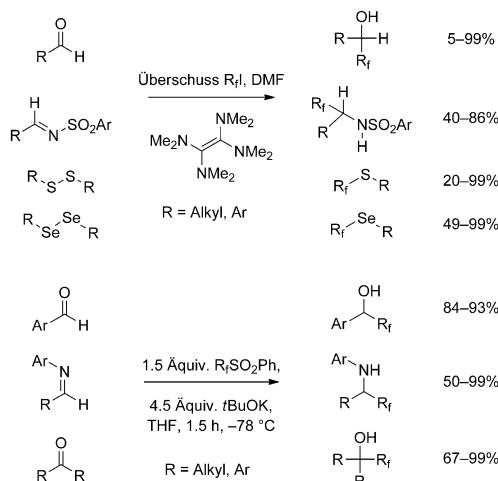
Eine allgemeine Methode zur Perfluoralkylierung von Arenen durch eine als Eintopfreaktion geführte sequenzielle Borylierung/Perfluoralkylierung haben Hartwig et al. beschrieben.^[296b] Sanford berichtete über die Perfluoralkylierung von Arenen mit einem Palladium-BINAP-Katalysator und Perfluoralkylhalogenid, bei der das Aren in Lösungsmittelmengen eingesetzt wird (Schema 101).^[430]



Schema 101. Pd-katalysierte Perfluoralkylierung nichtaktivierter Arene mit Perfluoralkyliodid.

Die radikalische Addition von Halogenperfluoralkylsulfonylhalogeniden an Alkene kann mit Benzoylperoxid^[431] oder Ruthenium(II)-Katalysatoren durchgeführt werden.^[432] Perfluoralkylübergangsmetallkomplexe reagieren mit Alkinen,^[433] Dienen und Allylhalogeniden^[434] sowie Propargyl-

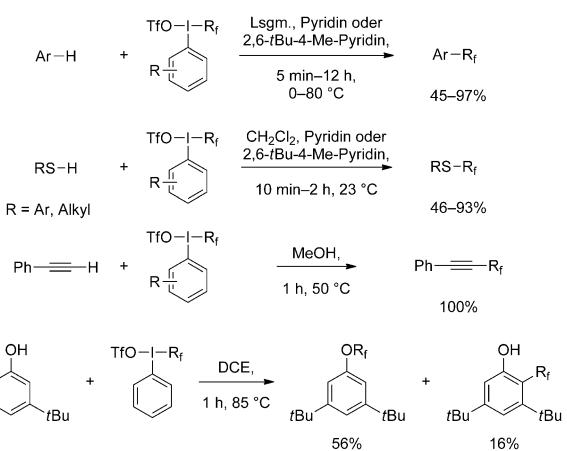
halogeniden^[435] zu den entsprechenden perfluoralkylierten Alkenen und Allenen. Nucleophile Reagentien wie die Perfluoralkyldeivate von Lithium,^[436] Magnesiumbromid,^[437] Calcium,^[438] Zinn,^[439] Trimethylsilan^[440] und Zink (mit einem Palladium- oder Nickelkatalysator)^[434, 441] wurden verwendet, bevor Dolbier et al. TDAE/Perfluoralkylhalogenid als Reagens zur direkten und zweckmäßigen Perfluoralkylierung von Aldehyden, Ketonen, Iminen, Disulfiden und Diseleniden entwickelten (Schema 102),^[442] das nonafluorbutyierte Pro-



Schema 102. Zwei Methoden zur Addition von Perfluoralkylgruppen an Carbonylverbindungen und Carbonylderivate.

dukte in 20–98 % Ausbeute liefert. Prakash et al. berichteten über die ähnliche Alkoxid-induzierte Freisetzung von Perfluoralkyl-Anionen aus Pentafluorethylphenylsulfonreagentien, deren Umsetzung mit Carbonylverbindungen und Iminen mit 50–99 % Ausbeute verläuft (Schema 102).^[443]

Arylperfluoralkyliodoniumchloride wurden von Yagupolskii et al. als Reagentien für die Perfluoralkylierung von Thio- und Selenonucleophilen entwickelt.^[444] Umemoto et al. erhielten später durch Austausch von Chlorid gegen das weniger koordinierende Triflat-Gegenion das elektrophilere Reagens FITS (Perfluoralkylphenyliodoniumtrifluoromethansulfonat) zur Perfluoralkylierung (Schema 103) von Carbanion-Nucleophilen,^[445] Arenen,^[446] Thiophenolen und Thiolen am Schwefelatom,^[335] substituierten Phenolen am Sauerstoffatom,^[447] Alkinen^[448] und Alkylenolethern am Kohlenstoffatom.^[449] Außerdem können Alkene mit FITS zu Perfluoralkylalkenen umgesetzt werden.^[450] Die α -Perfluoralkylierung von Silylenolethern mit Perfluoralkylhalogeniden kann durch den Radikalbildner Triethylboran initiiert werden.^[451] Bei einer weiteren Methode zur *O*- und *S*-Perfluoralkylierung von Phenolaten bzw. Thiophenolaten werden Tetrafluordihalogenethan und Perfluordihalogenkane verwendet.^[452] Man nimmt an, dass bei dieser Reaktion das Perfluoralkylierungsmittel *in situ* in eine perfluorierte Alkenzwischenstufe überführt wird; hierfür sprechen separate Berichte über die *O*-Perfluoralkylierung von Phenol mit Perfluorpropylen^[453] und die *N*-Perfluoralkylierung mit Tetrafluorethylen.^[454]



Schema 103. Perfluoralkylierung von Arenen, Sulfiden, terminalen Alkinen und 3,5-Di-tert-Butylphenol mit elektrophilen hypervalenten Iodreaktanten.

Neben den Perfluoralkylsubstituenten hat der Pentafluorsulfanylsubstituent in jüngster Zeit steigendes Interesse gefunden. Dieser Substituent ist chemisch inert, erhöht die Lipophilie und könnte sich als nützliche Gruppe in Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln erweisen.^[455] Einfache Pentafluorsulfanyl-substituierte Verbindungen sind kommerziell erhältlich, aber die schwierige Synthese und die Auflagen für giftige Reagentien sind derzeit nachteilig für die Entwicklung neuer Methoden zum Einbau der SF₅-Gruppe in strukturell komplexe Substrate.

6. Trifluormethylether, -sulfide und -amine

Trifluormethoxylierte und trifluormethylthiolisierte Verbindungen haben als Pflanzenschutzmittel, Pharmazeutika und elektrooptische Materialien Verwendung gefunden.^[456] Da der Einbau der Trifluormethoxy- oder Trifluormethylthiogruppe die Lipophilie erhöht,^[457] sind diese beiden funktionellen Gruppen als Substituenten für Verwendungszwecke in der medizinischen Chemie von Interesse. Zudem kann der Trifluormethoxysubstituent, der im Gegensatz zu der normalerweise in der Arenebene liegenden Methoxygruppe orthogonal zur ihr orientiert,^[2a] Konformationsänderungen induzieren, was für zusätzliche Bindungsaffinität von Nutzen sein kann. Trifluormethylamine haben als Fluorierungsmittel Verwendung gefunden;^[458] diese Verbindungen neigen zur Abspaltung von Fluorid mit anschließender Hydrolyse des resultierenden Iminium- oder Iminderivats, sodass viele Trifluormethylamine schwer zu isolieren und zu lagern sind.

Die Schwierigkeit der Trifluormethylierung von Heteroatomen hängt von der Nucleophilie des Heteroatoms ab, sie ist am Stickstoff- oder Sauerstoffatom schwerer als am Schwefelatom.^[459] Demzufolge verläuft die klassische Synthese von Trifluormethylethern und -aminen über eine Präfunktionalisierung am Sauerstoff- oder Stickstoffatom mit funktionellen Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen und nachfolgender Einführung von Fluor. Viele Synthesemethoden für Trifluormethylether und -amine tolerieren kaum

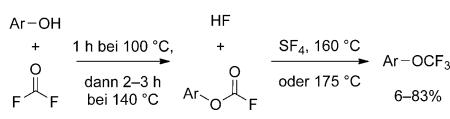
funktionelle Gruppen, weil Fluorwasserstoff, Lewis-Säuren oder thermisch instabile, reaktive Trifluormethylierungsmittel verwendet werden. Trifluormethylsulfide sind hingegen mit einer Reihe elektrophiler Trifluormethylierungsreagenzien leichter zugänglich. Außerdem ist freies Trifluormethylthiolat stabiler und nucleophil als Trifluormethoxid, das bei erhöhter Temperatur Fluorid eliminiert, was die Entwicklung von Kreuzkupplungsmethoden zur Synthese von Trifluormethylsulfiden erleichtert hat.

6.1. Synthese von Trifluormethylethern

Das Knüpfen der Sauerstoff-CF₃-Bindung sowie der Kohlenstoff-OCF₃-Bindung ist vor allem aus zwei Gründen schwierig: Zum einen reagieren die Trifluormethylierungsreagentien mit Kohlenstoffpositionen des oxygenierten Nucleophils zu Nebenprodukten, und zum anderen sind viele Trifluormethoxidsalze thermisch instabil. Während für die Synthese von Trifluormethylethern viele nucleophile Fluorodesulfurierungen und Fluorodesoxygenierungen funktionalisierter Alkohole und Phenole existieren, gelang die Knüpfung von Sauerstoff-CF₃- und Kohlenstoff-OCF₃-Bindungen mit weniger Methoden. Die Synthese von Aryl trifluormethylethern durch O-Trifluormethylierung von Phenolen mit den thermisch instabilen O-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Reagentien ist wegen der konkurrierenden C-Trifluormethylierung oder nicht praktikabler Reaktionsbedingungen derzeit nur begrenzt anwendbar. Dagegen liefert die O-Trifluormethylierung primärer und sekundärer Alkohole mit dem thermisch stabilen Togni-Reagens die gewünschten Trifluormethylether. [460]

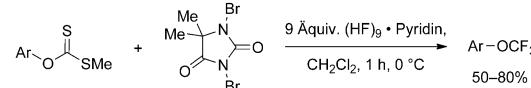
6.1.1. Synthese von Aryl trifluormethylethern

Nucleophile Fluorierungen von Aryl trichlormethylethern,^[461] Arylchlorothionoformaten,^[461b, 462] Phenylfluorformaten^[463] und Arylxanthaten^[464] sind die häufigsten Synthesemethoden für Trifluormethoxyarene. Eine allgemein anwendbare, zweckmäßige und mit funktionellen Gruppen vereinbare Trifluormethylierung von Phenolen gibt es bisher noch nicht. Aryl trichlormethylether,^[461b,d] die in situ^[461e] oder vor der Reaktion durch Chlorierung des Arylmethylethers^[461a,c,f] hergestellt wurden, oder Arylchlorothionoformate^[461b, 462] können mit Fluorwasserstoff,^[461e, 465] SbF₅,^[461g] SbF₃ in Gegenwart von SbF₅^[461a,b, 466] oder MoF₆^[462, 467] nucleophil fluoriert werden. Auf ähnliche Weise lassen sich Phenolfluorformate mit SbF₃ oder SF₄/HF zu Trifluormethoxyarenen umsetzen (Schema 104).^[463] Arylxanthate dienten als



Ar = Ph, o-NO₂-C₆H₄, 2,4-diBr-C₆H₃, m-OH-C₆H₄, p-Cl-C₆H₄ usw.

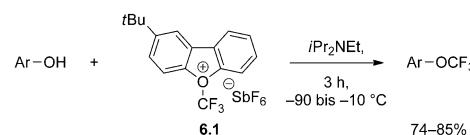
Schema 104. Synthese von Aryl trifluormethylethern über intermediäre Fluorformate.



Schema 105. Synthese von Aryl trifluormethylethern durch Fluoridesulfurierung von Arylxanthaten.

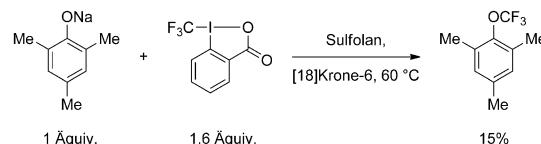
Substrate für die Fluoridesulfurierung mit HF/Pyridin und dibromiertem Hydantoin (Schema 105).^[464a]

Umemoto et al. berichteten, dass Phenolderivate mit O-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Reagenten in Gegenwart von Alkylaminbasen zu Trifluormethoxyarenen reagieren (Schema 106).^[459] Das wirksame Reagens **6.1** muss vor der



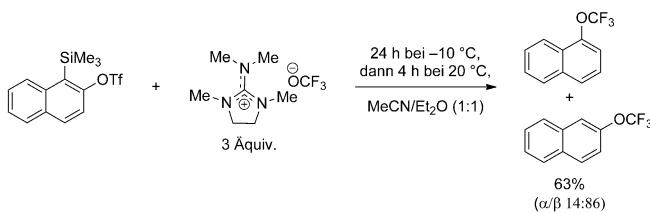
Schema 106. O-Trifluormethylierung von Phenolen zu Aryl trifluormethylethern.

Verwendung photochemisch durch Zersetzung des Trifluormethoxybiaryl-Diazoniumsalzes bei -100 bis -90 °C hergestellt werden. Togni et al. untersuchten die Trifluormethylierung von Phenolen mit dem Togni-Reagens II und erhielten aus 2,4,6-Trimethylphenol neben C-Trifluormethylierungsprodukten den Trifluormethylether in 15 % Ausbeute (Schema 107).^[273b]

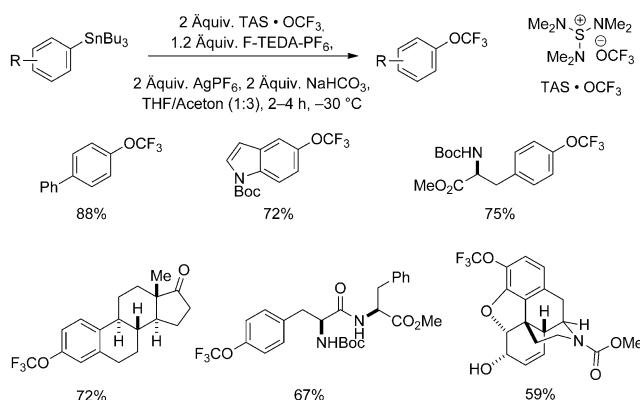


Schema 107. O-Trifluormethylierung von Phenolen mit dem Togni-Reagens II.

Die Verwendung des Trifluormethoxid-Anions zur Bildung der Aryl-C-O-Bindung ist noch nicht so gut untersucht wie andere Methoden. Die S_NAr-Reaktion mit Trifluormethoxid wurde zwar versucht, es wurden jedoch Produkte einer S_NAr-Reaktion mit Fluorid erhalten, was wahrscheinlich auf dem Zerfall von Trifluormethoxid in flüchtiges Carbonyldifluorid und Fluorid beruht.^[468] Kolomeitsev et al. berichteten, dass bei Zugabe von Trifluormethoxid-Anionen zu Benz-inen die Phenyl- und Naphthyl-C-OCF₃-Bindungen von Aryl trifluormethylethern gebildet werden (Schema 108).^[468] Arylstannane und Arylboronsäuren reagieren mit Tris(dimethylamino)sulfoniumtrifluormethoxid unter silbervermittelten Kreuzkupplung zu funktionalisierten Aryl trifluormethylethern (Schema 109).^[469] Diese Methode liefert die Kreuzkupplungsprodukte funktionalisierter Arylstannane und Arylboronsäureester mit Trifluormethoxid. Heteroarylnucleophile und nucleophile Amine können dagegen nicht auf diese Weise umgesetzt werden. Kürzlich wurden



Schema 108. Addition des Trifluormethoxid-Anions an *ortho*-Tri-methylsilylnaphthyltriflat über ein intermediäres Arin.

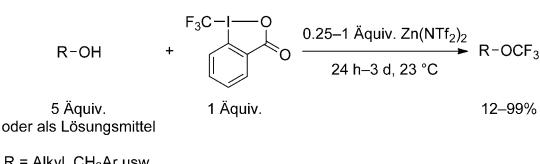


Schema 109. Ag-vermittelte Kreuzkupplung von Arylstannanen mit einem Trifluormethoxidsalz.

sauerstoffgebundene Trifluormethoxidkomplexe von Kupfer und Gold hergestellt und untersucht, um Einblicke in die Wechselwirkungen zwischen dem Übergangsmetall und dem Trifluormethoxid-Anion zu erhalten.^[470] Erste Arbeiten zur direkten C-H-Funktionalisierung von Arenen mit Trifluormethylhypofluorit ergaben Gemische, die neben trifluormethoxilierten Arenen überwiegend fluorierte Arene enthielten.^[471]

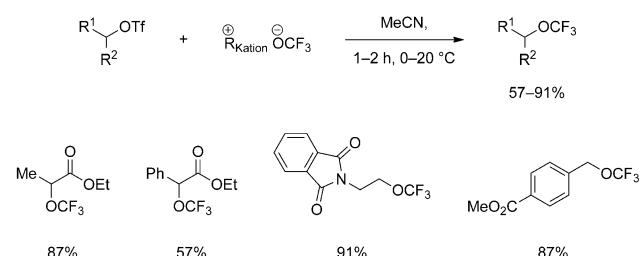
6.1.2. Synthese von Alkyltrifluormethylethern

Alkyltrifluormethylether lassen sich durch Trifluormethylierung von Alkoholen oder durch Austausch einer Abgangsgruppe an Alkyelektrophilen durch das Trifluormethoxid-Anion synthetisieren. Primäre und sekundäre Alkohole werden mit dem Togni-Reagens in Gegenwart von $Zn(NTf_2)_2$ trifluormethyliert (Schema 110).^[460a] Togni et al. vermuten, dass der lösliche Zinkkatalysator mit den nicht nucleophilen Triflimid-Anionen das Reagens durch Koordinierung an dessen Carboxygruppe für den Angriff aktiviert. Die Umsetzung des Togni-Reagens II mit Tetrahydrofuran verläuft in



Schema 110. O-Trifluormethylierung von Alkoholen mit dem Togni-Reagens II.

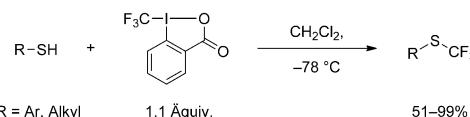
Gegenwart von Lewis- oder Brønsted-Säuren unter Ringöffnung zu polymeren Trifluormethylethern,^[460b] und mit Sulfosäuren reagiert es zu *O*-trifluormethylierten Sulfosäuren.^[340] Umemoto et al. berichteten über die Umsetzung von 2-Phenylethanol, *n*-Decanol und (2-Naphthyl)methanol mit *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuranium-Reagentien (in Schema 106 mit Phenolen gezeigt) zu den entsprechenden Alkyltrifluormethylethern.^[459] Analog zur Fluorierung von Arylxanthaten^[464a] wurden Alkylxanthate mit BrF_3 zu Alkyltrifluormethylethern umgesetzt,^[464b] Alkyltriflate wurden hingegen mit Trifluormethoxid substituiert (Schema 111).^[468]



Schema 111. Synthese von Trifluormethylethern durch Substitution von Alkyltriflatten mit Trifluormethoxidsalzen.

6.2. Synthese von Trifluormethylsulfiden

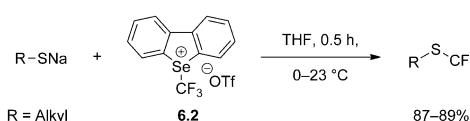
Die Alkylierung von Thiolen mit verschiedenen elektrophielen Trifluormethylierungsreagentien hat sich als effiziente Synthesemethode für Trifluormethylsulfide erwiesen. Togni et al. haben die *S*-Trifluormethylierung eines breiten Spektrums aliphatischer Thiole und Thiophenole (Schema 112)^[273a] und *S*-Hydrogenphosphorothiolate^[472] mit dem



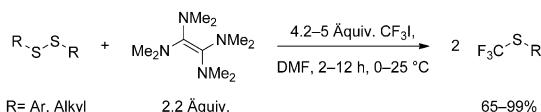
Schema 112. *S*-Trifluormethylierung von Thiolen mit dem Togni-Reagens II.

Togni-Reagens II beschrieben und später auf die Trifluormethylierung von Cysteinresten in Peptidsubstraten angewendet.^[473] Umemoto und Ishihara haben auf ähnliche Weise mit dem *Se*-(Trifluormethyl)dibenzoselenophenium-Reagens **6.2** *S*-trifluormethylierte Thiole erhalten (Schema 113).^[271b]

Langlois et al. berichteten über die Synthese von Trifluormethylsulfiden durch photolytische Desulfonylierung und Radikalrekombination von Aryl- und Alkyltrifluormethyl-

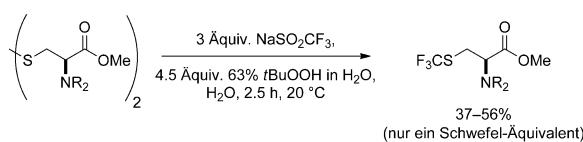


Schema 113. *S*-Trifluormethylierung von Natriumthiolaten mit *S*-(Trifluormethyl)dibenzoselenopheniumtriflat.

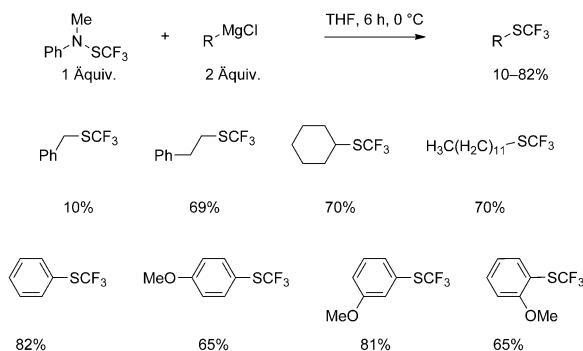


Scheme 114. S-Trifluoromethylation of Disulfides.

thiosulfonaten^[474] sowie durch Trifluormethylation von Disulfiden^[475] mit TMSCF₃. Dolbier et al. entwickelten eine ähnliche Methode zur Trifluormethylation von Disulfiden mit einem Gemisch aus TDAE und Iodtrifluormethan (Schema 114),^[476] mit der beide Schwefelatome einfacher Disulfide mit 65–99 % Ausbeute trifluormethyliert werden. Cysteinderivate wurden mit Natriumtrifluormethylsulfinat und *tert*-Butylwasserstoffperoxid trifluormethyliert (Schema 115).^[477] Die Synthese von Trifluormethylsulfiden aus Aryl- und Alkyl-Grignard-Nucleophilen mit Trifluormethansulfanamid-Reagentien als elektrophiler Quelle für „SCF₃-Gruppen“ wurde ebenfalls beschrieben (Schema 116).^[478]

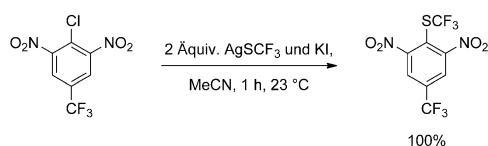


Scheme 115. S-Trifluoromethylation of Cysteine Derivatives.

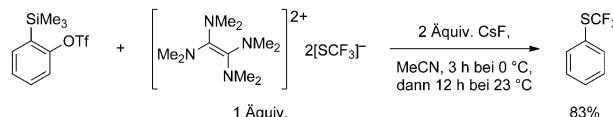


Scheme 116. Grignard-Reaction with Trifluormethansulfanamide to Trifluoromethylsulfides.

Der Austausch von Chlorid durch S_NAr-Reaktion elektronenärmer Chlorarene mit Silbertrifluormethylthiolat liefert die gewünschten Aryltrifluormethylsulfide, auch wenn das Substratspektrum begrenzt ist (Schema 117).^[479] Analog zur Synthese von Aryltrifluormethylthern wurde aus *ortho*-



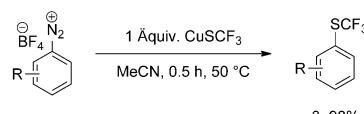
Scheme 117. Nucleophilic aromatic substitution with Silver Trifluoromethylthiolate.



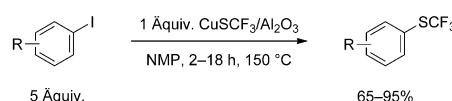
Scheme 118. Addition des Trifluoromethylthiolat-Anions an *ortho*-Tri-methylsilylphenyltriflat über ein intermediäres Arin.

Trimethylsilylphenyltrifluormethansulfonat ein intermediäres Benz-in hergestellt, das mit TDAE/Bis(trifluormethylthiolat) zu Phenyltrifluormethylsulfid reagiert (Schema 118).^[468] Beide Methoden liefern die Trifluormethylsulfide mit hohen Ausbeuten, sind aber auf elektronenarme Arene bzw. nicht funktionalisierte *ortho*-Tri-methylsilylaryltriflate beschränkt.

Clark et al. synthetisierten Aryltrifluormethylsulfide aus Aryldiazoniumsalzen (Schema 119)^[480] und elektronenarmen Aryliodiden (Schema 120)^[481] durch Reaktion mit zuvor her-



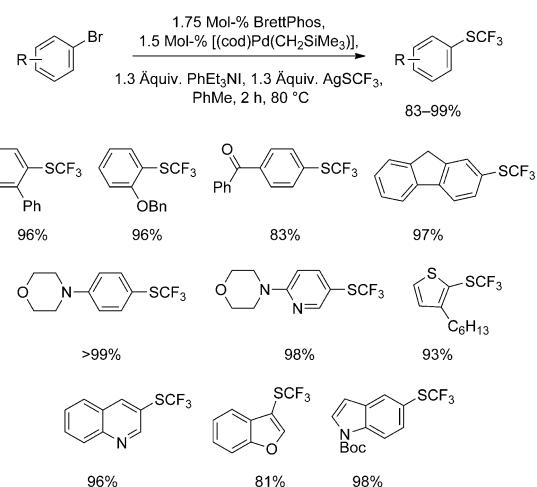
Scheme 119. Synthesis of Aryltrifluoromethylthioethers from Aryldiazonium Salts with Copper Trifluoromethylthiolate.



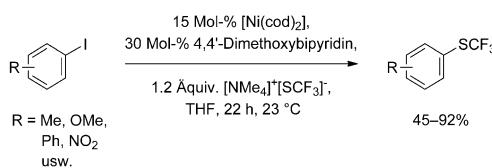
Scheme 120. Synthesis of Aryltrifluoromethylthioethers from Aryliodides and Copper Trifluoromethylthiolate.

gestelltem Kupfertrifluoromethylthiolat. Chen und Duan berichteten über die Trifluormethylthiolierung von Aryliodiden mit *in situ* aus Kupfer, Schwefel (S₈) und Fluorsulfonyldi-fluorester bei 100 °C hergestelltem Kupfertrifluoromethylthiolat.^[482]

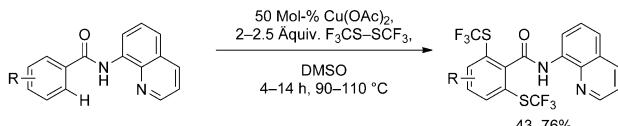
Die palladiumkatalysierte Synthese einer Reihe aromatischer und heteroaromatischer Trifluormethylthioether mit Silbertrifluoromethylthiolat als Nucleophil und Arylbromid-elektrophilen wurde von Buchwald et al. entwickelt (Schema 121).^[483] Die Arbeitsgruppe von Vicic überführte Aryliodide in Aryltrifluoromethylsulfide durch Umsetzung mit Tetramethylammoniumtrifluoromethylthiolat und einem Nickelkatalysator (Schema 122).^[484] Mit dieser Methode wurden später auch Boronsäuresubstrate unter Kupferkatalyse umgesetzt.^[485] Die nickelkatalysierte Trifluormethylthiolierung einfacher Aryliodide läuft zwar bei Raumtemperatur und ohne Silbertrifluoromethylthiolat ab, ihr Substratspektrum ist aber begrenzter als das der von Buchwald beschriebenen palladiumkatalysierten Reaktion. Qing et al. erhielten durch Kupfer(I)-katalysierte Kreuzkupplung von Arylboronsäuren mit Schwefel (S₈) und TMSCF₃ sowie zwei Äquivalenten Silbercarbonat bei Raumtemperatur die gewünschten Produkte in 58–91 % Ausbeute.^[486] Terminale Alkine erwiesen sich ebenfalls als geeignete Substrate für diese Umwand-



Schema 121. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Arylbromiden mit Silbertrifluormethylthiolat und einem tetrasubstituierten Ammoniumiodid als Aktivator.



Schema 122. Ni-katalysierte Kreuzkupplung von Aryliodiden mit Tetramethylammoniumtrifluormethylthiolat.



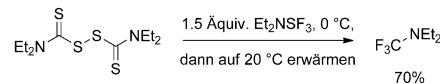
Schema 123. Cu-katalysierte N-dirigierte C-H-Funktionalisierung von Arenen mit Trifluormethylsulfonylgruppen.

lung.^[487] Vor kurzem berichteten Daugulis et al. über die Amid-dirigierte C-H-Funktionalisierung von Arenen mit Trifluorsulfenylgruppen durch kupferkatalysierte Umsetzung mit Trifluormethyldisulfid (Schema 123).^[488]

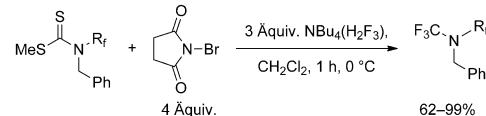
6.3. Synthese von Trifluormethylaminen

Die Herstellung primärer und sekundärer Alkyltrifluormethylamine ist schwierig, da sie leicht zerfallen – meist unter Eliminierung von Fluorid; tertiäre Alkyltrifluormethylamine können zwar synthetisiert werden, sind aber schwer zu isolieren.^[488] Bei Stickstoffnucleophilen mit weniger nucleophilen freien Elektronenpaaren am Stickstoffatom, z.B. Aniline, Pyridin und Azole, gelingen die Trifluormethylierung und die Isolierung der Produkte.^[489,489]

Zu den wichtigsten Synthesemethoden für Trifluormethylamine gehören die nucleophile Fluorierung von Thiocar-

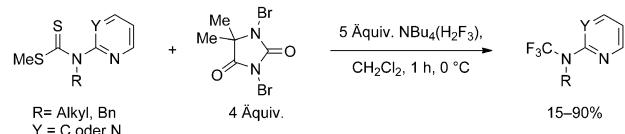


Schema 124. Fluorodesulfurierung eines Thiuramdisulfids.



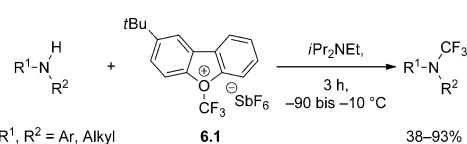
Schema 125. Fluorodesulfurierung von Dithiocarbamaten.

bonyl-funktionalisierten Aminen und die *N*-Trifluormethylierung von Aminen. Die Amine werden zunächst als Thiuramdisulfide (Schema 124)^{[107c], [490]} *N*-Alkyldithiocarbamate (Schema 125)^[491] oder Formamide^[458, 492] derivatisiert und danach nucleophil fluoriert. Die Formamidmethode liefert die Trifluormethylamine im Allgemeinen in hohen Ausbeuten, erfordert aber die Verwendung von gasförmigem und giftigem SF₄. Diese Funktionalisierungs-/Fluorierungssequenz wurde auch für *N*-Perfluoralkyldithiocarbamate und *N*-Heteroaryldithiocarbamate beschrieben (Schema 126).^[493]



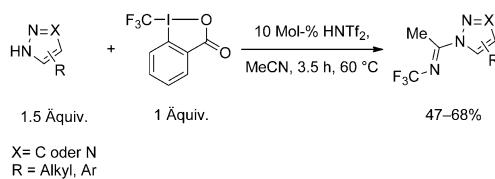
Schema 126. Fluorodesulfurierung von *N*-Heteroaryldithiocarbamaten.

Stickstoffnucleophile reagieren mit *S*-(Trifluormethyl)di-benzo-thiopheniumsalzen zu *C*-trifluormethylierten Produkten,^[271b] aber ihre Umsetzung mit dem *O*-(Trifluormethyl)dibenzoxoniumreagens **6.1** liefert *N*-trifluormethylierte Aniline, primäre, sekundäre und tertiäre Alkylamine und Stickstoffarene (Schema 127).^[459] Das von Umemoto be-



Schema 127. Elektrophile *N*-Trifluormethylierung von Aminen.

schriebene, thermisch instabile Reagens **6.1** ist das gleiche wie für die *O*-Trifluormethylierung von Phenolen. Die *N*-Trifluormethylierung von Nitrilen im Anschluss an eine Ritter-Reaktion mit Azolen haben Togni et al. beschrieben (Schema 128).^[495] Die gleiche Arbeitsgruppe berichtet später über die direkte *N*-Trifluormethylierung von Azolen mit 13–66 % Ausbeute.^[489] Des Weiteren gehen primäre Phosphane mit dem Togni-Reagens II eine *P*-Trifluormethylierung ein.^[496]



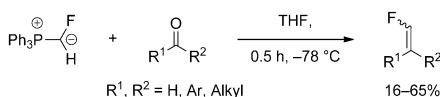
Schema 128. N-Trifluoromethylierung von Ritter-Reaktionsprodukten.

7. Fluorierte Alkene

Fluoralkene werden als Peptidmimetika^[497] und Monomere in Polymerisationsreaktionen verwendet, beispielsweise in der Synthese von Teflon.^[498] Da die Fluoralkeneinheit hinsichtlich Größe und Dipolmoment einer Amidbindung gleicht, aber schwer zu hydrolysieren ist,^[499] wurden Verbindungen mit einem Fluoralken-Strukturmotiv als Peptidase-Inhibitoren eingesetzt.^[500]

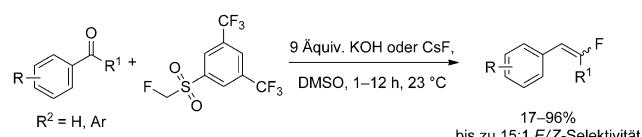
7.1. Synthese von Monofluoralkenen

Monofluoralkene können durch Wittig-Olefinierung von Carbonylverbindungen mit Triphenylphosphoniummono-fluormethylid (Schema 129),^[501] durch Peterson-Olefinierung



Schema 129. Synthese von Monofluoralkenen durch Wittig-Olefinierung von Carbonylverbindungen.

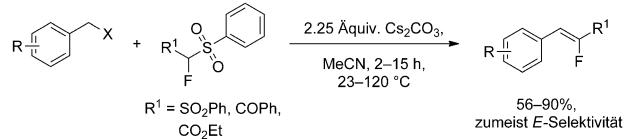
von Aldehyden mit α -Fluor- α -trialkylsilylestern mit 50:1 Z/E-Stereoselektivität^[502] sowie durch Fluormethylenierung von Ketonen unter modifizierten Julia-Kocienski-Bedingungen^[503] mit \leq 15:1 E/Z-Stereoselektivität synthetisiert werden (Schema 130).^[503a] α -Fluorstyrole lassen sich aus α,α -Aryl-



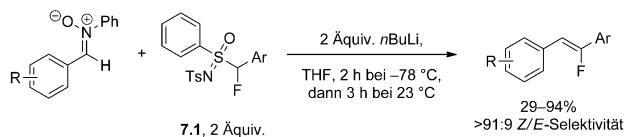
Schema 130. Synthese von Monofluoralkenen durch Julia-Kocienski-Reaktion mit Carbonylverbindungen.

fluormethyl-2-benzathiazolylsulfonen und Paraformaldehyd in Gegenwart einer Base herstellen.^[504] Außerdem wurde die Einführung der Monofluormethingruppe durch Aldolkondensationen beschrieben.^[505]

Eine Additions-/Eliminierungs-Sequenz von Fluor-bis(phenylsulfonyl)methan mit Alkylhalogeniden lieferte ebenfalls Monofluoralkene (Schema 131).^[194] Die dabei auftretende E-Selektivität ist vermutlich auf den Nachbargruppeneffekt der Arylgruppe im Eliminierungsschritt zurückzuführen. Die stereoselektive Synthese von Z-Fluoralkenen



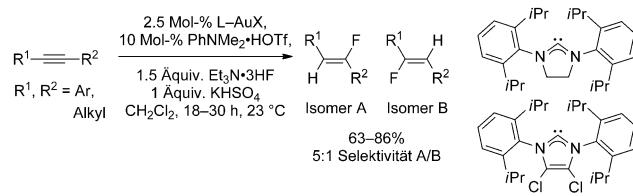
Schema 131. Synthese von Monofluoralkenen durch Julia-Kocienski-Reaktion mit Benzylhalogeniden.



Schema 132. Synthese von Monofluoralkenen durch Addition eines Nitrons an ein Fluormethyl-Pränucleophil.

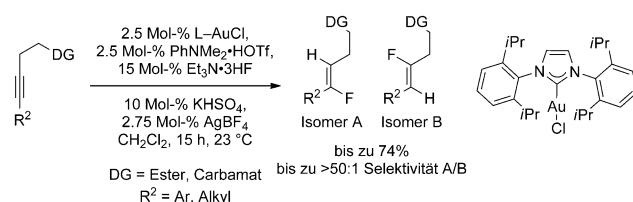
gelang durch Addition des Fluorsulfoxims 7.1 an Nitrone und nachfolgende Eliminierung von Nitrosobenzol (Schema 132).^[506] Man nimmt an, dass die beiden Arylgruppen in dem Übergangszustand, der das nicht favorisierte E-Isomer bildet, *gauche*-Position haben, sodass bevorzugt das Z-Isomer entsteht.

Die ersten Synthesen von Monofluoralkenen durch Hydrofluorierung von Alkinen wurden mit trägegebundenem Dihydrogentrifluorid^[507] und Tetrabutylammoniumdihydrogentrifluorid durchgeführt.^[508] Sadighi et al. gelang eine übergangsmetallvermittelte Hydrofluorierung durch reversible Reaktion substituierter Alkine mit Triethylamin-Fluorwasserstoff und einem Goldkatalysator (Schema 133).^[509]



Schema 133. Au-katalysierte Hydrofluorierung von Alkinen.

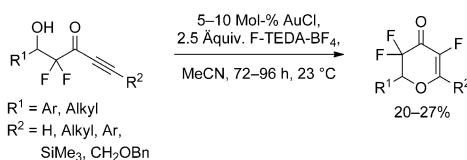
Danach beschrieben Miller et al. die goldkatalysierte N-dirigierte Synthese von Fluoralkenen aus disubstituierten Alkinen und Triethylamin/Fluorwasserstoff, die mit > 50:1 Regioselektivität verläuft (Schema 134).^[510] Die Reaktion kann auch Ester-dirigiert ablaufen, allerdings ist die Regioselekti-



Schema 134. Au-katalysierte esterdirigierte Hydrofluorierung von Alkinen.

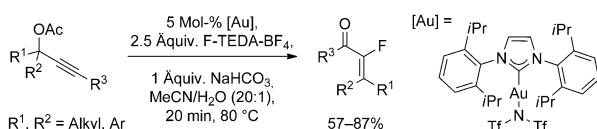
vität niedriger und beträgt in einigen Fällen 1:1.5 zugunsten von Isomer B (siehe Schema 134).

Die von Tius und Kawakami beschriebene silbervermittelte Fluordestannylierung von Alkenylstannanen ist ein Beispiel für die Synthese von Fluoralkenen durch elektrophile Fluorierung.^[34i,46] Gouverneur et al. beschrieben die goldkatalysierte Cyclisierung/Fluorierung von Propargylketonen mit F-TEDA-BF₄ zu cyclischen vinylogen α-Fluorosten (Schema 135),^[511] wobei das Nebenprodukt haupt-



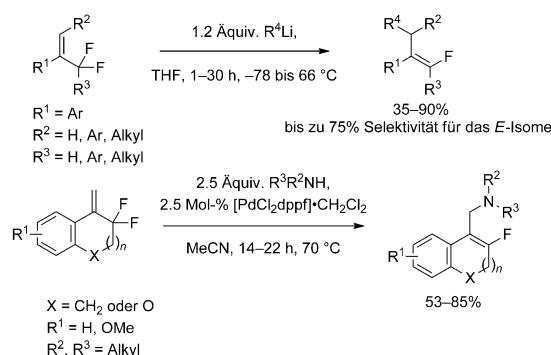
Schema 135. Au-katalysierte Fluorcyclisierung von Propargylketonen.

sächlich aus der konkurrierenden Protodeaurierung resultierte. Wie Nevado und de Haro berichteten, lassen sich auch die Zwischenstufen der unter Gold-Carben-Katalyse umgelagerten Propargylacetate elektrophil zu α-Fluorenonen fluorieren (Schema 136).^[512] Diese Umlagerung wurde nur für alkyl- oder phenylsubstituierte Propargylacetate beschrieben.



Schema 136. Synthese von α-Fluorenonenen durch Au-katalysierte 1,3-Acyloxyumlagerung von Propargylacetaten.

Paquin et al. synthetisierten fluorierte Allylprodukte mit umgelagerter Doppelbindung durch nucleophile S_N2'-Additionen von 3,3-Difluorpropenen mit Cupraten,^[513] Organolithiumreagentien^[514] und Aminen^[515] (Schema 137). Im Gegensatz zur Reaktion mit den nucleophilen Organolithiumderivaten mussten die 3,3-Difluorpropene für die Umsetzung mit den neutralen Aminnucleophilen zunächst durch Palla-



Schema 137. Addition von Alkyllithium und Pd-katalysierte Addition von Aminen an 3,3-Difluorpropene.

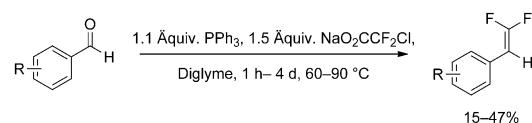
diumkomplexe als Allylrest aktiviert werden. Monoiodalkene werden mit Organolithiumreagentien lithiiert und mit N-Fluor-N-tert-butylphenylsulfonamid unter Erhaltung der Doppelbindungsgeometrie fluoriert,^[516] dagegen lagern sich Trifluormethyltosylhydrazone mit einem Überschuss an Alkyllithiumreagens zu Monofluoralkenen um.^[517]

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung terminaler Alkine mit Iodfluoralkenen liefert fluorierte Enine,^[518] und durch Kreuzkupplung von Fluorvinyltosylat mit Boronsäuren werden terminale Fluoralkene erhalten.^[519] Freon-113 (1,1,1-Difluorchlor-2,2,2-dichlorfluorethan) reagiert mit Arylhydrazonen und einem Kupferkatalysator unter Abspaltung von N₂ zu fluorierten Alkenderivaten.^[520]

7.2. Synthese von α,α -Difluoralkenen und 1,2-Difluoralkenen

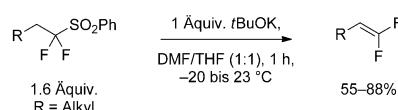
7.2.1. Synthese von α,α -Difluoralkenen

Difluoralkene werden mit ähnlichen Methoden synthetisiert wie Monofluoralkene: durch Wittig- (Schema 138)^[501b,c,521] und Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinie-



Schema 138. Synthese von Difluoralkenen durch Wittig-Olefinierung von Aldehyden.

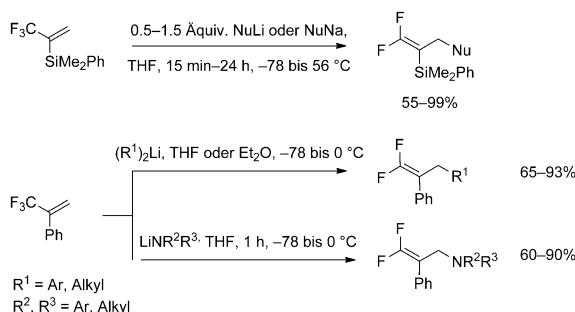
rung^[522] sowie durch Difluormethylenierung mit Bis(trifluormethyl)quecksilber,^[523] mit Kupfer und Difluordibrommethan^[524] oder mit Difluorphenylsulfenyltrimethylsilan.^[525] Im Allgemeinen werden bei der Difluormethylenierung von Carbonylverbindungen Ausbeuten <70% erhalten. Die zur Synthese von Monofluoralkenen aus Alkylhalogeniden und Fluormethylphenylsulfon verwendete Additions-/Eliminierungs-Sequenz^[526] haben Prakash et al. adaptiert und Difluoralkene aus Alkylhalogeniden und Difluormethylphenylsulfon synthetisiert (Schema 139).^[526b] Diese Methode erfor-



Schema 139. Eliminierung von fluormethylalkylierten Verbindungen zu Difluoralkenen.

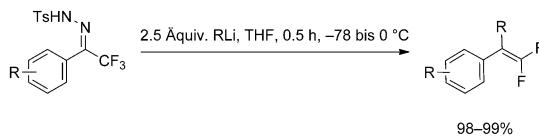
dert zwar einen leichten Überschuss der Ausgangsverbindung gegenüber der Base, dennoch bietet sie einen präparativ nützlichen Zugang zu aliphatischen und aromatischen Difluoralkenen.

Geminal substituierte Trifluormethylmethoxyphenylsilyl-alkene können durch S_N2'-Addition verschiedener Nucleophile, z.B. LAH, Organolithiumreagentien und Lithiumenolate, in 1,1-Difluoralkene überführt werden (Schema 140).^[527] Auf ähnliche Weise werden geminale Difluoralkenylamine^[528]



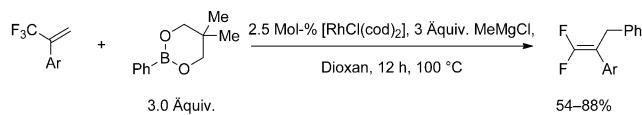
Schema 140. S_N2' -Addition verschiedener Nucleophile an 3,3,3-Trifluoropropen.

aus Trifluormethylstyrolen nach Addition von Lithiumamid oder allylischen Difluoralkenen^[529] oder von Organolithiumreagentien (Schema 140) durch Umlagerung erhalten. Vor kurzem wurde eine Reihe von 3-Fluorpyrazolen durch Addition substituierter Hydrazinnucleophile an Trifluormethylstyrol und nachfolgende intramolekulare Cyclisierung hergestellt.^[530] Trifluormethyltosylhydrazone lagern sich durch Umsetzung mit 2.5 Äquivalenten *n*BuLi oder Methylolithium unter Abspaltung von Stickstoffgas und Tolylsulfinat zu Difluoralkenen um (Schema 141).^[517] Außerdem induziert *n*BuLi die Ringöffnung von Chlordifluormethylepoxiden zu 1,1-Difluorallylalkoholen.^[531]



Schema 141. Alkyllithium-induzierte Umlagerung von Aryltrifluormethyltosylhydrazenen zu terminalen 1,1-Difluorstyrolen.

Kreuzkupplungen sind ein nützlicher Weg zur Einführung von Difluoralkenylgruppen aus kommerziell erhältlichen Arenvorstufen. Die Trifluormethylgruppen von α -Trifluormethylstyrolen reagieren in Gegenwart von Rhodiumkatalysatoren unter β -Eliminierung von Fluorid und gehen danach eine Kreuzkupplung mit Arylboronäuren zu 1,1-Difluorallylarylpunkten ein (Schema 142).^[532] Die palladium-

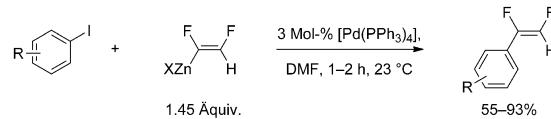


Schema 142. Rh-katalysierte Kupplung von 3,3,3-Trifluoropropen mit Arylboronäureester unter Eliminierung von β -Fluorid.

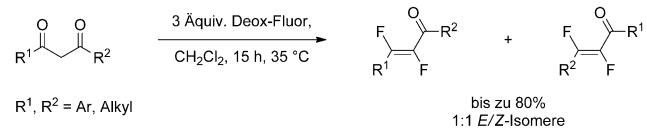
katalysierte Kreuzkupplung von Difluoralkenylzinkreagentien mit Aryliodiden führt zu Difluorstyrylprodukten,^[533] und durch Kreuzkupplung von Difluorenolderivaten, z. B. α,α -Difluorketeniodacetalen, mit Stannanen oder Boronsäuren werden Aryldifluorenole erhalten.^[534]

7.2.2. Synthese von 1,2-Difluoralkenen

1,2-Difluoralkene können mit bis zu 97% Ausbeute und bis zu 99:1 *E/Z*-Selektivität durch Eliminierung von Bromwasserstoff aus 1,1,1-Dibromfluor-2-fluor-substituierten Substraten^[535] sowie durch Protodesilylierung von 1,2-Difluor-1-silylalkenen hergestellt werden.^[536] Ihre Synthese von Difluorolefinen durch Kreuzkupplung des fluorierten Alkenylzinkreagens mit Aryliodiden (Schema 143)^[537] ermöglicht die späte Einführung vicinaler Difluoralkenylgruppen in Arene. Die Umsetzung von α -Ketocarbonylverbindungen mit Deoxo-Fluor liefert α,β -Difluorenone (Schema 144).^[538]



Schema 143. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Aryliodiden mit 1,2-Difluoralkenylzinkreagentien.



Schema 144. Synthese von α,β -Difluorenonen durch nucleophile Fluorierung mit Deoxo-Fluor.

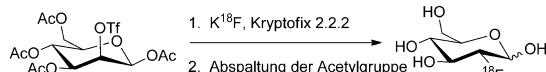
8. Fluorierung mit ^{18}F für die Positronenemissionstomographie (PET)

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine weit verbreitete klinische Technik zur Krebsdiagnose, und auch andere Anwendungen in der medizinischen Forschung und der Patientenversorgung zeichnen sich ab.^[5c,d] Die PET beruht auf der Verwendung radioaktiver Tracer, die ein Radionuklid enthalten, das durch Positronenemission zerfällt, beispielsweise ^{18}F . Einfache Radiotracer mit ^{18}F können durch konventionelle Fluorierungen synthetisiert werden. Diese Methoden sind jedoch normalerweise kaum mit funktionellen Gruppen vereinbar und können daher keine komplizierten, biomedizinisch relevanten Verbindungen als PET-Tracer liefern. Da ^{18}F eine kurze Halbwertszeit von 110 min hat, muss seine Einführung in einem späten Synthesestadium des Radiotracers erfolgen, sodass ein unproduktiver Zerfall möglichst vermieden wird. Die Zeit, die für die Synthese von Radiotracern, ihre Reinigung und Formulierung für die Injektion benötigt wird, sollte weniger als zwei Halbwertszeiten des Radionuklids betragen. Die ideale Methode zur Einführung von ^{18}F toleriert funktionelle Gruppen, ist schnell, wenig wasserempfindlich und ergibt nur ein fluoriertes Produkt, dessen Reinigung unkompliziert ist. Wir gehen hier nur auf die jüngsten, konzeptionell neuen Methoden zur Knüpfung von C- ^{18}F -Bindungen ein; zu umfassenden Übersichten siehe Lit. [5a–e, 552].

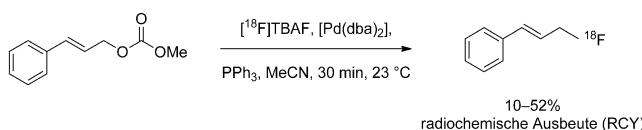
8.1. Nucleophile Methoden zum Einbau von ^{18}F

^{18}F wird durch Beschuss von ^{18}O -angereichertem Wasser mit Protonen hergestellt, wobei eine wässrige Lösung von $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid mit hoher spezifischer Aktivität erhalten wird. Die Desolvatisierung zu wasserfreiem $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid ist wegen der starken Wasserstoffbrücken zwischen den Fluoridanionen und Wasser schwierig.^[6] Die spezifische Aktivität von $[^{18}\text{F}]$ -angereichertem Fluorgas ist allgemein niedriger als die von $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid, aber dank jüngster Fortschritte wird auch für $[^{18}\text{F}]$ - F_2 höhere spezifische Aktivität erreicht.^[539] Die zweckmäßigste und am besten zugängliche $[^{18}\text{F}]$ -Quelle ist $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid.

Bei Fluorierungen mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid handelt es sich meist um Substitutionsreaktionen an Alkyl- oder Arylelektrophilen, die durch geeignete Austrittsgruppen funktionalisiert sind. Normalerweise werden Alkalialze zusammen mit Kryptanden eingesetzt, die die Nucleophilie von Fluorid steigern.^[5d] Das Lösungsmittel wird so gewählt, dass $\text{S}_{\text{N}}2$ - und S_{NAr} -Reaktionen gefördert werden, wobei am häufigsten polare aprotische Solventien wie DMF, DMSO und Acetonitril verwendet werden. Mit *tert*-Butanol lässt sich die Basizität von $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid für aliphatische Substitutionsreaktionen mildern.^[105] Der am häufigsten verwendete Radiotracer für die Bildgebung, 2-Desoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluor-D-glucose ($[^{18}\text{F}]$ FDG), wird durch nucleophile Substitution von Triflat als Austrittsgruppe an einem Mannosederivat mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid hergestellt (Schema 145).^[540] Gouverneur et al. beschrieben die erste palladiumkatalysierte Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid zur Synthese $[^{18}\text{F}]$ -funktionalisierter Allylfluoride (Schema 146).^[167]



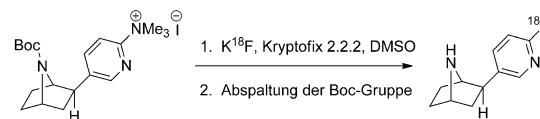
Schema 145. Nucleophile radiochemische Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid zu $[^{18}\text{F}]$ FDG.



Schema 146. Pd-katalysierte allylische Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid.

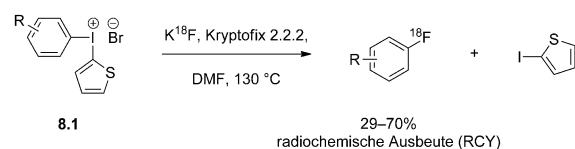
$[^{18}\text{F}]$ -Markierte Arene können durch nucleophile aromatische Substitution mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid synthetisiert werden.^[541] Damit diese Reaktionen ablaufen können, müssen die aromatischen Substrate im Allgemeinen in *ortho*- oder *para*-Stellung zur Austrittsgruppe mindestens eine elektronenziehende Gruppe tragen, die eine Nitro-, Trialkylammonium-, Halogenid- oder Sulfonatgruppe sein kann. Radioaktive Liganden für den nikotinischen Acetylcholinrezeptor wurden durch nucleophile aromatische Substitution synthetisiert (Schema 147).^[542]

Durch Fluorierung der Diaryliodoniumsalze **8.1** mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid werden radioaktiv markierte Arylfluoride erhalten.



Schema 147. Nucleophile aromatische Substitution mit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid.

ten.^[543] Die Selektivität der Fluorierung für die beiden iodgebundenen Arene hängt von der elektronischen Struktur der Arene (das elektronenärmeren Aren wird fluoriert) und der sterischen Umgebung des Iodatoms ab (*ortho*-substituierte Arene werden wegen des *ortho*-Effekts^[544] leichter fluoriert) (Schema 148). Als nicht reaktiver Ligand am Iodatom kann



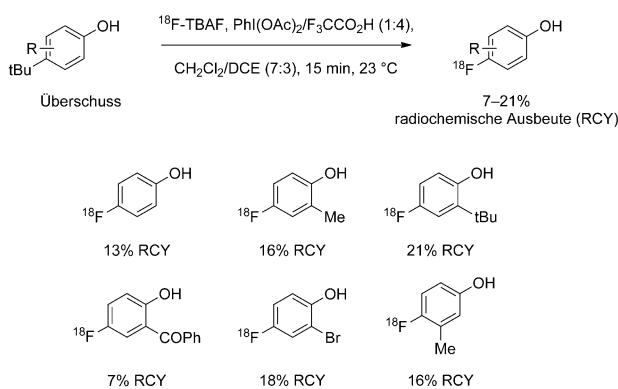
Schema 148. Nucleophile radiochemische Fluorierung von Aryl(2-thienyl)iodoniumbromiden.

das elektronenreiche 2-Thiophen verwendet werden.^[543b] Auch das Gegenion der Iodoniumsalze wirkt sich erheblich auf die Ausbeute der Fluorierung aus: Stärker dissoziierende und nicht nucleophile Gegenionen begünstigen höhere radiochemische Ausbeuten, die mit *ortho*-substituierten Substraten 60% erreichen können. Mit der Verfügbarkeit direkter Synthesen der strukturell komplexen Diaryliodoniumsalze würden der Nutzen der Methode und ihre Anwendung zur Synthese von PET-Tracern steigen. Die heutigen Synthesen von Aryliodoniumsalzen verwenden oft starke Lewis- oder Brønsted-Säuren.^[545]

8.2. Elektrophile Methoden zum Einbau von ^{18}F

Mehrere $[^{18}\text{F}]$ -markierte elektrophile Fluorierungsmittel wurden aus gasförmigem $[^{18}\text{F}]$ -Fluor synthetisiert, darunter $[^{18}\text{F}]$ -Acetylhypofluorit,^[546] $[^{18}\text{F}]$ -Xenondifluorid,^[546a, 547] $[^{18}\text{F}]$ -markierte *N*-Fluorsulfonamide und *N*-Fluorsulfonimide,^[548] $[^{18}\text{F}]$ -*N*-Fluorpyridiniumsalze^[549] und $[^{18}\text{F}]$ -TEDA-Salze.^[539b] Die elektrophile Radiofluorierung durch direkte Fluorierung von Substraten wie Alkenen,^[550] z.B. zur Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FDG und ähnlichen Zuckern, oder von Arenen,^[551] beispielsweise für die Synthese von $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-3,4-dihydroxyphenylalanin ($[^{18}\text{F}]$ F-DOPA), kann zu mehrfach fluorierten Produkten führen und toleriert normalerweise keine funktionellen Gruppen. Dagegen ermöglicht die radiochemische Fluordemettallierung von Arylorganometallreagentien,^[548a] Arylsilanen^[37c,d] und Arylstannanen^[34a,c, 546b] die selektive Fluorierung.

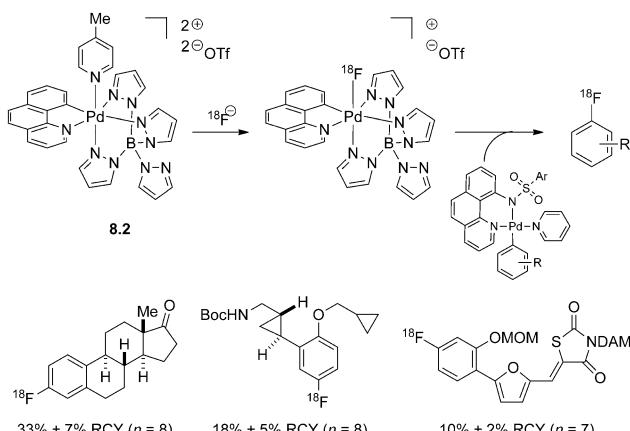
Gouverneur et al. entwickelten die oxidative Fluorierung von *para*-*tert*-Butylphenolen, die in Gegenwart von Iodbenzoldiacetat und Trifluoressigsäure in Dichlormethan unter Austausch der *para*-*tert*-Butylgruppe durch $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid verläuft (Schema 149).^[552] Als Mechanismus der Reaktion wird



Scheme 149. Oxidative radiochemical Fluorierung von *para*-*tert*-Butylphenolen mit [¹⁸F]-Fluorid und Iodbenzoldiacetat.

eine oxidative Fluorierung/Desaromatisierung mit nachfolgender Rearomatisierung vermutet. Mit verschiedenen *para*-*tert*-Butylphenolen wurden radiochemischen Ausbeuten im Bereich von 7–21 % erhalten, und die Reaktion toleriert ein breites Spektrum elektronisch unterschiedlicher *ortho*-Substituenten, darunter Halogenide, weitere *tert*-Butylgruppen, Carbonylverbindungen und Alkene.

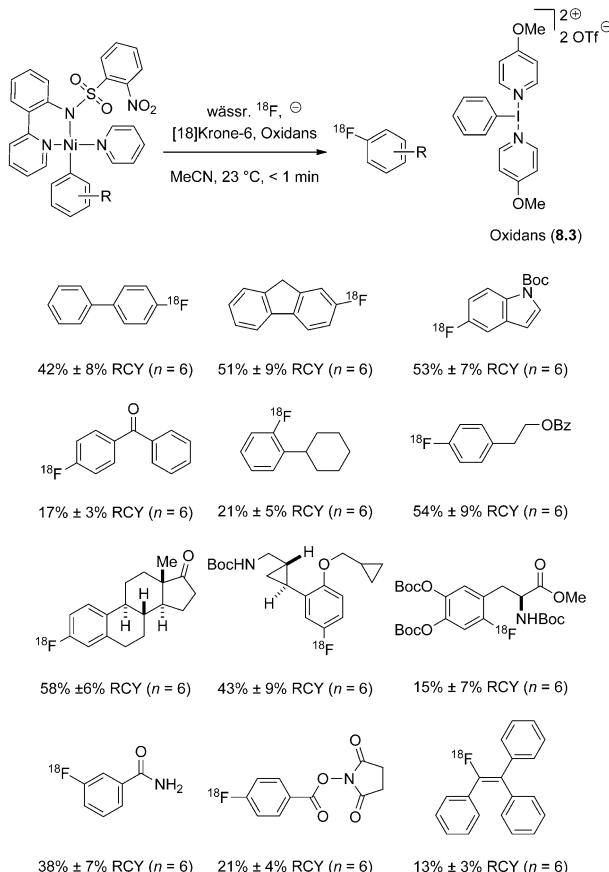
Eine elektrophile Radiofluorierung, die Arylfluoride mit hoher spezifischer Aktivität liefert, nutzt den Pd^{IV}-Komplex **8.2** zum Einbau von [¹⁸F]-Fluorid in strukturell komplexe Arene (Schema 150).^[553] Der Pd^{IV}-Komplex bindet das Flu-



Scheme 150. Herstellung eines elektrophilen [¹⁸F]-Pd^{IV}-Fluorierungsreagens mit [¹⁸F]-Fluorid zur Synthese [¹⁸F]-markierter Arylfluoride.

rid und wirkt dann als elektrophiles [¹⁸F]-FluorierungsmitTEL. Als mögliche Reaktionsmechanismen wurden sowohl der direkte S_N2-Transfer als auch ein elektronengekoppelter Fluoridtransfer vorgeschlagen. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass [¹⁸F]-Fluorid in einem späten Synthesestadium in funktionalisierte Arene eingebaut werden kann. Zudem ist der Pd^{IV}-[¹⁸F]-Komplex thermisch stabil und unempfindlich gegenüber Wasser.

Ni^{II}-Arylpypyridylsulfonamidkomplexe reagieren mit dem Oxidationsmittel **8.3** in Gegenwart von wässriger [¹⁸F]-Fluoridlösung mit 13–58 % radiochemischer Ausbeute zu struk-



Scheme 151. Synthese [¹⁸F]-markierter Arylfluoride aus Ni^{II}-Komplexen, einem Oxidationsmittel und wässriger [¹⁸F]-Fluoridlösung.

turell komplexen [¹⁸F]-markierten Arenen (Schema 151).^[554] Durch Verwendung einer wässrigen [¹⁸F]-Fluoridlösung entfallen der zeitraubende Anionenaustausch und azeotrope Trocknungsschritte in der Synthese von PET-Tracern. Die Radiofluorierung verläuft bei Raumtemperatur in weniger als einer Minute vollständig ab.

9. Ausblick

Die wichtigsten konzeptionellen Fortschritte auf dem Gebiet der Fluorierungen in weiterem Sinn gab es in den vergangenen zehn Jahren bei Reaktionen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Fluor- und Kohlenstoff-CF₃-Bindungen, vor allem solchen unter Organo- oder Übergangsmetallkatalyse. Die schwierigste Umwandlung ist weiterhin die Bildung der C-F-Stammbindung, was in erster Linie eine Folge der hohen Hydratationsenergie von Fluorid, starker Metall-Fluor-Bindungen und der hoch polarisierten Bindungen zu Fluor ist.

Fluorierungsreaktionen sind noch immer nicht allgemein planbar und anwendbar. Beispielsweise ist die Verwendung häufig genutzter elektrophiler Fluorierungs- und Trifluormethylierungsmittel in industriellem Maßstab oft nicht kostengünstig. Auch nucleophile Methoden erfordern häufig teure Reagenzien oder Katalysatoren, die die Brauchbarkeit moderner Fluorierungsreaktionen für großtechnische Syn-

thesen verringern. Trotz dieser Einschränkungen sind fluorierte Verbindungen mit modernen Fluorierungsmethoden leichter zugänglich als je zuvor. Vor allem beginnen sich die modernen Methoden auf Forschungsgebiete auszuwirken, die keine großen Materialmengen benötigen, z. B. die Wirkstoffentwicklung und die PET. Den Schwerpunkt künftiger Forschung auf dem Gebiet sollte die Entwicklung praktischer und selektiver Fluorierungen mit leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen und kostengünstigen Reagentien einnehmen. Die ideale Fluorierungsreaktion wäre vorhersehbar und allgemein anwendbar, würde funktionelle Gruppen tolerieren und unter Verwendung von Fluorid und einem leicht erhältlichen billigen Katalysator ablaufen.

Wir danken Dr. Jean Raynaud, Anthony R. Mazzotti, Dr. Jochen R. Brandt, Dr. Ming-Yu Ngai und Dr. Takeru Furuya für hilfreiche Diskussionen.

Eingegangen am 14. August 2012
Online veröffentlicht am 19. Juli 2013

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) A. Borodine, *Ann. Chem. Pharm.* **1863**, *126*, 58–62; b) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *235*, 233–255; c) F. Szwarts, *Bull. Acad. R. Med. Belg.* **1898**, *35*, 375–420.
- [2] a) H. J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643; b) K. L. Kirk, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1445–1445; c) K. L. Kirk, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1447–1456; d) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; e) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; f) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319; g) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; h) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpont, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992–1012; i) F. M. D. Ismail, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27–33; j) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303–319.
- [3] a) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589; b) P. Maienfisch, R. G. Hall, *Chimia* **2004**, *58*, 93–99.
- [4] a) F. Guittard, E. T. de Givenchy, S. Geribaldi, A. Cambon, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 85–96; b) F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, R. Ragni, *Chem. Commun.* **2007**, 1003–1022; c) M. Cametti, B. Crousse, P. Metrangolo, R. Milani, G. Resnati, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 31–42; d) R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496–3508; e) C. M. Kassis, J. K. Steehler, D. E. Betts, Z. B. Guan, T. J. Romack, J. M. DeSimone, R. W. Linton, *Macromolecules* **1996**, *29*, 3247–3254; f) M. G. Dhara, S. Banerjee, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 1022–1077; g) S. Schlögl, R. Kramer, D. Lenko, H. Schroettner, R. Schaller, A. Holzner, W. Kern, *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 2321–2330; h) D. Anton, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 1197–1205; i) H. Saito, E. Nakagawa, T. Matsushita, F. Takeshita, Y. Kubo, S. Matsui, K. Miyazawa, Y. Goto, *IEICE Transactions on Electronics* **1996**, *E79C*, 1027–1034; j) P. Kirsch, A. Hahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3095–3100; k) Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 723–733.
- [5] a) M. E. Phelps, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 9226–9233; b) R. Bolton, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 485–528; c) S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501–1516; d) L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853–2873; e) P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9136–9172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998–9033; f) R. Littich, P. J. H. Scott, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1132–1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1106–1109.
- [6] J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91–124.
- [7] a) F. C. Kupper, N. Schweigert, E. A. Gall, J. M. Legendre, H. Vilter, B. Kloareg, *Planta* **1998**, *207*, 163–171; b) C. Slednick, B. J. Hamstra, V. L. Pecoraro in *Metal Sites in Proteins and Models: Phosphatases, Lewis Acids and Vanadium*, Bd. 89 (Hrsg.: H. A. O. Hill, P. J. Sadler, A. J. Thomson), Springer, Berlin, **1997**, S. 51–108; c) A. S. Eustáquio, F. Pojer, J. P. Noe, B. S. Moore, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 69–74.
- [8] G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141–152.
- [9] D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.
- [10] a) M. Sanada, T. Miyano, S. Iwadare, J. M. Williamson, B. H. Arison, J. L. Smith, A. W. Douglas, J. M. Liesch, E. Inamine, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 259–265; b) K. A. Reid, J. T. G. Hamilton, R. D. Bowden, D. O'Hagan, L. Dasaradhi, M. R. Amin, D. B. Harper, *Microbiology* **1995**, *141*, 1385–1393; c) C. Schaffrath, S. L. Cobb, D. O'Hagan, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4069–4071; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3913–3915; d) C. D. Murphy, C. Schaffrath, D. O'Hagan, *Chemosphere* **2003**, *52*, 455–461; e) C. J. Dong, F. L. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, D. O'Hagan, J. H. Naismith, *Nature* **2004**, *427*, 561–565.
- [11] R. E. Banks, S. N. Mohialdin Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 595–596.
- [12] a) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578; b) W. J. Middleton, E. M. Bingham, *Org. Synth.* **1988**, *50*, 440–441.
- [13] a) M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 659–680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 647–667; b) J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123–3197; c) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555–6666; d) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505–519; e) M. A. Tius, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6605–6634; f) W. R. Dobbier, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557–1584; g) D. L. S. Brahms, W. P. Dailey, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585–1632; h) D. J. Burton, Z. Y. Yang, W. M. Qiu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641–1715; i) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757–1777; j) J. A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119–6146; k) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1–43; l) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31–44.
- [14] Z. Jin, G. B. Hammond, B. Xu, *Aldrichimica Acta* **2012**, *43*, 67–83.
- [15] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- [16] a) M. B. van Niel, I. Collins, M. S. Beer, H. B. Broughton, S. K. F. Cheng, S. C. Goodacre, A. Heald, K. L. Locker, A. M. MacLeod, D. Morrison, C. R. Moyes, D. O'Connor, A. Pike, M. Rowley, M. G. N. Russell, B. Sohal, J. A. Stanton, S. Thomas, H. Verrier, A. P. Watt, J. L. Castro, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087–2104; b) M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Roeder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Mueller, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115.
- [17] a) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525–616; b) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitan, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207–1216; c) C. Hansch, S. D. Rockwell, P. Y. C. Jow, A. Leo, E. E. Steller, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 304–306; d) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.
- [18] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [19] D. Peters, *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 561–563.
- [20] a) R. J. Abraham, T. A. D. Smith, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1949–1955; b) F. Lahmani, A. Zehnacker, G. Denisov, G. G. Furin, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 8633–8639; c) T. A. Evans, K. R. Seddon, *Chem. Commun.* **1997**, 2023–2024; d) M. Pham, M. Gdaniec, T. Polonski, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3731–3734; e) H. J. Schneider, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1381–1394; f) J. D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 614–621.

- [21] A. Berkessel, J. A. Adrio, D. Huettenhain, J. M. Neudorfl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421–8426.
- [22] a) J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, U. O. Sander, A. D'Arcy, M. Stihle, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2611–2615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2507–2511; b) F. Hof, D. M. Scofield, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5166–5169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5056–5059; c) J. Olsen, P. Seiler, B. Wagner, H. Fischer, T. Tschopp, U. Obst-Sander, D. W. Banner, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1339–1352; d) J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–675; e) R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1820–1839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788–1805.
- [23] a) A. Hoffmann-Röder, E. Schweizer, J. Egger, P. Seiler, U. Obst-Sander, B. Wagner, M. Kansy, D. W. Banner, F. Diederich, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1205–1215; b) J. C. Biffinger, H. W. Kim, S. G. DiMaggio, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622–627; c) C. Y. Kim, P. P. Chandra, A. Jain, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9620–9627.
- [24] a) K. H. Piepenbrink, O. Y. Borbulevych, R. F. Sommese, J. Clemens, K. M. Armstrong, C. Desmond, P. Do, B. M. Baker, *Biochem. J.* **2009**, *423*, 353–361; b) T. R. Burke, B. Ye, X. J. Yan, S. M. Wang, Z. C. Jia, L. Chen, Z. Y. Zhang, D. Barford, *Biochemistry* **1996**, *35*, 15989–15996; c) A. DerHovanessian, J. B. Doyon, A. Jain, P. R. Rablen, A. M. Sapse, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1359–1362; d) J. B. Doyon, A. Jain, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 183–185; e) C. Y. Kim, J. S. Chang, J. B. Doyon, T. T. Baird, C. A. Fierke, A. Jain, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12125–12134; f) F. Abbate, A. Casini, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 303–308; g) Y. L. Chou, D. D. Davey, K. A. Eagen, B. D. Griedel, R. Karanjawala, G. B. Phillips, K. L. Sacchi, K. J. Shaw, S. C. Wu, D. Lentz, A. M. Liang, L. Trinh, M. M. Morrissey, M. J. Kochanny, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 507–511; h) H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1358–1363; i) C. C. Kotoris, M. J. Chen, S. D. Taylor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3275–3280; j) J. M. Domagala, L. D. Hanna, C. L. Heifetz, M. P. Hutt, T. F. Mich, J. P. Sanchez, M. Solomon, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 394–404; k) J. M. Domagala, C. L. Heifetz, T. F. Mich, J. B. Nichols, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 445–448; l) G. L. Grunewald, M. R. Seim, J. Lu, M. Makboul, K. R. Criscione, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2939–2952; m) B. D. Roth, D. F. Ortwine, M. L. Hoeffle, C. D. Stratton, D. R. Sliskovic, M. W. Wilson, R. S. Newton, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 21–31; n) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250; o) E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, K. Scherer, J. A. Olsen, C. Fah, P. Seiler, U. Obst-Sander, B. Wagner, M. Kansy, F. Diederich, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 611–621.
- [25] S. G. DiMaggio, H. Sun, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1473–1482.
- [26] a) S. Kaufman, *Biochim. Biophys. Acta* **1961**, *51*, 619–621; b) G. Guroff, J. W. Daly, D. M. Jerina, J. Renson, B. Witkop, S. Udenfriend, *Science* **1967**, *157*, 1524–1530.
- [27] a) W. E. Barnette, *Crit. Rev. Biochem.* **1984**, *15*, 201–235; b) T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347–1365; c) M. VanHeek, C. F. France, D. S. Compton, R. L. McLeod, N. P. Yumibe, K. B. Alton, E. J. Sybertz, H. R. Davis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *283*, 157–163; d) J. W. Clader, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1–9.
- [28] G. Villalba, R. U. Ayres, H. Schroder, *J. Ind. Ecol.* **2007**, *11*, 85–101.
- [29] a) D. H. R. Barton, A. K. Ganguly, R. H. Hesse, S. N. Loo, M. M. Pechet, *Chem. Commun.* **1968**, 806–808; b) W. A. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 83–84; c) D. H. R. Barton, N. D. Westcott, H. T. Toh, G. Tarzia, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 122–123; d) J. Airey, D. H. R. Barton, A. K. Ganguly, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *An. Quim.* **1974**, *70*, 871–875.
- [30] E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 187–189.
- [31] a) W. E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 452–454; b) E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6087–6090; c) E. Differding, R. W. Lang, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1248–1252; d) F. A. Davis, W. Han, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1631–1634; e) G. Resnati, D. D. Desmarteau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4925–4929; f) F. A. Davis, P. Zhou, C. K. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3971–3974.
- [32] a) T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4465–4468; b) T. Umemoto, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3271–3274; c) K. Tomita, K. Kawada, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 52–52; d) T. Umemoto, K. Tomita, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 14–14; e) T. Umemoto, G. Tomizawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2705–2708; f) T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563–8575; g) T. Umemoto, K. Harasawa, G. Tomizawa, K. Kawada, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1081–1092; h) T. Umemoto, G. Tomizawa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6563–6570; i) T. Umemoto, M. Nagayoshi, K. Adachi, G. Tomizawa, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3379–3385.
- [33] a) P. T. Nyffeler, S. G. Duron, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C. H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196–217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212; b) G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvert, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1737–1755.
- [34] a) M. J. Adam, B. D. Pate, T. J. Ruth, J. M. Berry, L. D. Hall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 733–733; b) M. J. Adam, J. M. Berry, L. D. Hall, B. D. Pate, T. J. Ruth, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 658–660; c) M. J. Adam, T. J. Ruth, S. Jivan, B. D. Pate, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 329–337; d) M. R. Bryce, R. D. Chambers, S. T. Mullins, A. Parkin, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *26*, 533–534; e) M. R. Bryce, R. D. Chambers, S. T. Mullins, A. Parkin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1623–1624; f) H. H. Coenen, S. M. Moerlein, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 63–75; g) H. F. Hodson, D. J. Madge, D. A. Widdowson, *Synlett* **1992**, 831–832; h) D. P. Matthews, S. C. Miller, E. T. Jarvi, J. S. Sabol, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3057–3060; i) M. A. Tius, J. K. Kawakami, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1461–1471.
- [35] a) G. W. M. Visser, B. W. Vonhalteren, J. D. M. Herscheid, G. A. Brinkman, A. Hoekstra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 655–656; b) G. W. M. Visser, C. N. M. Bakker, B. W. Vonhalteren, J. D. M. Herscheid, G. A. Brinkman, A. Hoekstra, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1886–1889; c) K. P. Butin, Y. M. Kiselev, T. V. Magdesieva, O. A. Reutov, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 235, 127–133.
- [36] a) G. V. De Meio, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1065–1066; b) G. V. De Meio, J. Morgan, J. T. Pinhey, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8129–8138.
- [37] a) A. P. Lothian, C. A. Ramsden, *Synlett* **1993**, 753–755; b) M. Tredwell, V. Gouverneur, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 26–32; c) P. Di Raddo, M. Diksic, D. Jolly, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 159–160; d) M. Speranza, C. Y. Shiue, A. P. Wolf, D. S. Wilbur, G. Angelini, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *30*, 97–107; e) P. L. Coe, A. M. Stuart, D. J. Moody, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 27–32; f) A. M. Stuart, P. L. Coe, D. J. Moody, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *88*, 179–184.

- [38] a) L. J. Diorazio, D. A. Widdowson, J. M. Clough, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8073–8088; b) C. Cazorla, E. Metay, B. Andrioletti, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3936–3938; c) V. V. Grushin, M. M. Kantor, T. P. Tolstaya, T. M. Shcherbina, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Übers.)* **1984**, *33*, 2130–2135.
- [39] a) J. DeYoung, H. Kawa, R. J. Lagow, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 811–812; b) V. Snieckus, F. Beaulieu, K. Mohri, W. Han, C. K. Murphy, F. A. Davis, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3465–3468; c) D. W. Slocum, P. Shelton, K. M. Moran, *Synthesis* **2005**, 3477–3498.
- [40] a) P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2265–2268; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2219–2222; b) S. Yamada, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2261–2264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2215–2218; c) P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1775–1778.
- [41] T. Tian, W.-H. Zhong, S. Meng, X.-B. Meng, Z.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 728–732.
- [42] a) L. V. Desai, K. J. Stowers, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13285–13293; b) K. J. Stowers, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4584–4587.
- [43] a) D. C. Powers, D. Y. Xiao, M. A. L. Geibel, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14530–14536; b) D. C. Powers, T. Ritter, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 302–309.
- [44] a) K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134–7135; b) X. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520–7521; c) K. S. L. Chan, M. Wasa, X. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9247–9250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9081–9084; d) T. Furuya, H. M. Kaiser, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6082–6085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993–5996.
- [45] a) T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060–10061; b) T. Furuya, D. Benitez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793–3807.
- [46] a) M. A. Tius, J. K. Kawakami, *Synlett* **1993**, 207–208; b) M. A. Tius, J. K. Kawakami, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3997–4010.
- [47] T. Furuya, A. E. Strom, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662–1663.
- [48] T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860–2863.
- [49] P. Tang, T. Ritter, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4449–4454.
- [50] P. Tang, T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12150–12154.
- [51] a) A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, V. A. Tartakovskiy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5367–5370; b) T. Wu, G. Yin, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16354–16355; c) S. Qiu, T. Xu, J. Zhou, Y. Guo, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2856–2857; d) T. Xu, X. Mu, H. Peng, G. Liu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8326–8329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8176–8179.
- [52] a) H. Peng, G. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 772–775; b) T. Xu, G. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5416–5419.
- [53] N. Shibata, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 469–483.
- [54] a) S. T. Purrington, N. V. Lazaridis, C. L. Bumgardner, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2715–2716; b) R. D. Chambers, J. Hutchinson, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *89*, 229–232.
- [55] W. J. Middleton, E. M. Bingham, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4845–4846.
- [56] a) H. Gershon, S. G. Schulman, A. D. Spevack, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 536–541; b) B. L. Shapiro, M. M. Chrysam, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 880–893; c) C. E. Inman, R. E. Oesterling, E. A. Tyckowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6533–6535.
- [57] S. Stavber, M. Zupan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 795–796.
- [58] B. Zajc, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 573–575.
- [59] a) G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791–2796; b) F. A. Davis, W. Han, C. K. Murphy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4730–4737.
- [60] D. Cahard, C. Audouard, J. C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699–3701.
- [61] a) L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530–4533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359–4362; b) L. Hintermann, M. Persegiani, A. Togni, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1421–1435; c) S. Piana, I. Devillers, A. Togni, U. Rothlisberger, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1021–1024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 979–982; d) R. Frantz, L. Hintermann, M. Persegiani, D. Broggini, A. Togni, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1709–1712; e) A. Bertogg, L. Hintermann, D. P. Huber, M. Persegiani, M. Sanna, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 353–403.
- [62] J. A. Ma, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1007–1011.
- [63] N. Shibata, J. Kohno, K. Takai, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4276–4279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204–4207.
- [64] a) M. Althaus, C. Becker, A. Togni, A. Mezzetti, *Organometallics* **2007**, *26*, 5902–5911; b) M. Althaus, A. Togni, A. Mezzetti, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 702–707.
- [65] S. Suzuki, H. Furuno, Y. Yokoyama, J. Inanaga, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 504–507.
- [66] D. S. Reddy, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 170–174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 164–168.
- [67] S. Suzuki, Y. Kitamura, S. Lectard, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4659–4663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4581–4585.
- [68] a) Y. Hamashima, K. Yagi, H. Takano, L. Tamas, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530–14531; b) Y. Hamashima, H. Takano, D. Hotta, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3225–3228.
- [69] a) Y. Hamashima, T. Suzuki, Y. Shimura, T. Shimizu, N. Umabayashi, T. Tamura, N. Sasamoto, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1447–1450; b) Y. Hamashima, T. Suzuki, H. Takano, Y. Shimura, Y. Tsuchiya, K.-i. Moriya, T. Goto, M. Sodeoka, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7168–7179.
- [70] Y. Hamashima, T. Suzuki, H. Takano, Y. Shimura, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164–10165.
- [71] T. Suzuki, T. Goto, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 246–250.
- [72] N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728–10729.
- [73] N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001–7009.
- [74] N. Shibata, T. Ishimaru, E. Suzuki, K. L. Kirk, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2494–2497.
- [75] J. Li, Y. Cai, W. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9148–9155.
- [76] J. Xu, Y. Hu, D. Huang, K.-H. Wang, C. Xu, T. Niu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 515–526.
- [77] D. Enders, M. R. M. Hutt, *Synlett* **2005**, 991–993.
- [78] T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828.
- [79] M. Marigo, D. I. Fielenbach, A. Brauton, A. Kjøersgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769–3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703–3706.
- [80] D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3772–3776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706–3710.
- [81] P. Kwiatkowski, T. D. Beeson, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738–1741.
- [82] M. L. Schulte, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5684–5687.
- [83] J. Erb, D. H. Paull, T. Dudding, L. Belding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7536–7546.
- [84] a) A. W. Herriott, D. Picker, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2345–2349; b) M. Makosza, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399–1403;

- c) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682.
- [85] D. Y. Kim, E. J. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 545–547.
- [86] H. Jiang, A. Falcicchio, K. L. Jensen, M. W. Paixao, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7153–7157.
- [87] M. Yamanaka, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2403–2406.
- [88] a) L. Carroll, M. C. Pacheco, L. Garcia, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2006**, 4113–4115; b) G. Giuffredi, C. Bobbio, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5361–5364; c) Y. H. Lam, C. Bobbio, I. R. Cooper, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5106; d) Y. H. Lam, M. N. Hopkinson, S. J. Stanway, V. Gouverneur, *Synlett* **2007**, 3022–3026; e) S. Purser, B. Odell, T. D. W. Claridge, P. R. Moore, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9176; f) S. Purser, C. Wilson, P. R. Moore, V. Gouverneur, *Synlett* **2007**, 1166–1168; g) H. Teare, F. Huguet, M. Tredwell, S. Thibaudeau, S. Luthra, V. Gouverneur, *ARKIVOC* **2007**, *10*, 232–244; h) H. Teare, E. G. Robins, E. Årstad, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2007**, 2330; i) M. Tredwell, V. Gouverneur, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 26–32; j) M. Tredwell, K. Tenza, M. C. Pacheco, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4495–4497.
- [89] S. Thibaudeau, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4891–4893.
- [90] B. Greedy, J. M. Paris, T. Vidal, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3413–3416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3291–3294.
- [91] a) N. P. Mankad, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 72–76; b) K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134–7135; c) J. M. Racowski, J. B. Gary, M. S. Sanford, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3470–3473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3414–3417.
- [92] O. Lozano, G. Blessley, T. M. del Campo, A. L. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8255–8259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105–8109.
- [93] V. Rauniyar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, *334*, 1681–1684.
- [94] R. J. Phipps, K. Hiramatsu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8376–8379.
- [95] T. Honjo, R. J. Phipps, V. Rauniyar, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9822–9826; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9684–9688.
- [96] a) W. Liu, X. Huang, M.-J. Cheng, R. J. Nielsen, W. A. Goddard III, J. T. Groves, *Science* **2012**, *337*, 1322–1325; b) K. B. McMurtrey, J. M. Racowski, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4094–4097.
- [97] C. P. Andrieux, E. Differding, M. Robert, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6592–6599.
- [98] M. Rueda-Becerril, C. Chatalova-Sazepin, J. C. T. Leung, T. Okbinoglu, P. Kennepohl, J.-F. Paquin, G. M. Sammis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4026–4029.
- [99] T. B. Patrick, K. K. Johri, D. H. White, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4158–4159.
- [100] F. Yin, Z. Wang, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10401–10404.
- [101] J. C. T. Leung, C. Chatalova-Sazepin, J. G. West, M. Rueda-Becerril, J.-F. Paquin, G. M. Sammis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10962–10965; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10804–10807.
- [102] C. B. McPake, G. Sandford, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 844–851.
- [103] a) C. L. Liotta, H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250–2252; b) J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429–452.
- [104] D. W. Kim, C. E. Song, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10278–10279.
- [105] a) D. W. Kim, D.-S. Ahn, Y.-H. Oh, S. Lee, H. S. Kil, S. J. Oh, S. J. Lee, J. S. Kim, J. S. Ryu, D. H. Moon, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16394–16397; b) D. W. Kim, H.-J. Jeong, S. T. Litn, M.-H. Sohn, J. A. Katzenellenbogen, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 957–962.
- [106] H. R. Sun, S. G. DiMango, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050–2051.
- [107] a) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4751–4752; b) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3058–3063; c) L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik, A. V. Kiranov, *Synthesis* **1973**, 787–789; d) K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 405–413; e) P. A. Messina, K. C. Mange, W. J. Middleton, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 137–143; f) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, *Chem. Commun.* **1999**, 215–216; g) X. Bi, *Synlett* **2006**, 2515–2516; h) T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199–18205.
- [108] a) H. Hayashi, H. Sonoda, K. Fukumura, T. Nagata, *Chem. Commun.* **2002**, 1618–1619; b) P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482–11484.
- [109] a) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881; b) G. A. Olah, X. Y. Li, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1993**, 693–699; c) C. York, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9–14; d) I. Bucsi, B. Tork, A. I. Marco, G. Rasul, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7728–7736; e) G. Haufe, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 99–113; f) T. Yoshiyama, T. Fuchigami, *Chem. Lett.* **1992**, 1995–1998; g) T. Fuchigami, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7190–7192.
- [110] T. Sawamura, K. Takahashi, S. Inagi, T. Fuchigami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4489–4492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4413–4416.
- [111] J. Meisenheimer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *323*, 205–246.
- [112] B. Langlois, L. Gilbert, G. Forat in *Industrial Chemistry Library*, Bd. 8 (Hrsg.: D. Jean-Roger, R. Serge), Elsevier, Amsterdam, **1996**, S. 244–292.
- [113] G. Balz, G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1186–1190.
- [114] G. C. Finger, R. E. Oesterling, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2593–2596.
- [115] H. B. Gottlieb, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 532–533.
- [116] G. C. Finger, C. W. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6034–6037.
- [117] H. Sun, S. G. DiMango, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2786–2791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2720–2725.
- [118] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *Organometallics* **2008**, *27*, 4825–4828.
- [119] a) E. C. Taylor, E. C. Bigham, D. K. Johnson, A. McKillop, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 362–363; b) I. F. Gun'kin, A. Y. Pan'kst'yanyov, S. S. Popova, V. I. Kleimenova, *Russ. J. Gen. Chem.* **2000**, *70*, 37–39.
- [120] M. Vanderpuy, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *21*, 385–392.
- [121] a) V. V. Grushin, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1006–1014; b) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *Organometallics* **2007**, *26*, 4997–5002; c) V. V. Grushin, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 160–171; d) D. V. Yandulov, N. T. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1342–1358; e) S.-B. Zhao, R.-Y. Wang, H. Nguyen, J. J. Becker, M. R. Gagne, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 443–445; f) A. Casitas, M. Canta, M. Sola, M. Costas, X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19386–19392; g) D. A. Watson, M. J. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. Garcia-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661–1664; h) T. Noël, T. J. Maimone, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9062–9065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8900–8903; i) P. Barthazy, L. Hintermann, R. M. Stoop, M. Worle, A. Mezzetti, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2448–2453; j) P. Barthazy, R. M. Stoop, M. Worle, A. Togni, A. Mezzetti, *Organometallics* **2000**, *19*, 2844–2852.

- [122] T. J. Maimone, P. J. Milner, T. Kinzel, Y. Zhang, M. K. Takase, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18106–18109.
- [123] J. Cardinale, J. Ermert, F. Kübler, A. Helfer, M. R. Brandt, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 450–453.
- [124] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10795–10798.
- [125] H. Nemoto, T. Nishiyama, S. Akai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2714–2717.
- [126] a) N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida, T. Tatsumi, *Chem. Lett.* **1981**, 761–764; b) D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216–3219; c) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4207–4210; d) A. S. Pilcher, H. L. Ammon, P. Deshong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166–5167.
- [127] C. F. Ye, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1869–1872.
- [128] M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1215–1218.
- [129] a) T. Hamatani, S. Matsubara, H. Matsuda, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2875–2881; b) M. Nicoletti, D. O'Hagan, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 482–483; c) L. Hunter, D. O'Hagan, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16422–16423; d) L. Hunter, D. O'Hagan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2843–2848.
- [130] a) S. Noritake, N. Shibata, H. Kawai, M. K. Pandy, S. Nakamura, T. Toru, *Heterocycl. Commun.* **2009**, *15*, 105–113; b) B. Duthion, D. G. Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4620–4623; c) G. Alvernhe, S. Lacombe, A. Laurent, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 289–292.
- [131] D. O'Hagan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3689–3699.
- [132] a) W. C. Smith, C. W. Tullock, E. L. Muetterties, W. R. Hasek, F. S. Fawcett, V. A. Engelhardt, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3165–3166; b) W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 543–551.
- [133] a) T. J. Tewson, M. J. Welch, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1090–1092; b) K. Boulton, B. E. Cross, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1354–1357; c) S. Castillon, A. Dessinges, R. Faghili, G. Lukacs, A. Olesker, T. T. Thang, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4913–4917; d) G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5–8; e) S. V. Pansare, J. C. Vedera, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4804–4810; f) D. F. Shellhamer, D. T. Anstine, K. M. Gallego, B. R. Ganesh, A. A. Hanson, K. A. Hanson, R. D. Henderson, J. M. Prince, V. L. Heasley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 861–866; g) G. Hagele, A. Haas, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *76*, 15–19; h) D. F. Shellhamer, A. A. Briggs, B. M. Miller, J. M. Prince, D. H. Scott, V. L. Heasley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 973–977; i) S. B. Ferreira, *Synlett* **2006**, 1130–1131; j) M. Hudlicky, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 373–384; k) A. J. Ratcliffe, I. Warner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3881–3884; l) S. Das, S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, R. Gree, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5305–5307; m) W. J. Middleton, E. M. Bingham, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883–2887; n) M. Kirihara, K. Niimi, T. Momose, *Chem. Commun.* **1997**, 599–600; o) M. Kirihara, K. Niimi, M. Okumura, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 220–222.
- [134] A. Sutherland, J. C. Vedera, *Chem. Commun.* **1999**, 1739–1740.
- [135] B. Bennua-Skalmowski, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2611–2614.
- [136] J. J. Yin, D. S. Zarkowsky, D. W. Thomas, M. M. Zhao, M. A. Huffman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1465–1468.
- [137] N. N. Yarovenko, M. A. Raksha, *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 2159–2163.
- [138] A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3377–3380.
- [139] V. A. Petrov, S. Swearingen, W. Hong, W. Chris Petersen, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 25–31.
- [140] R. Surmont, G. Verniest, A. De Groot, J. W. Thuring, N. De Kimpe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2751–2756.
- [141] a) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. S. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054; b) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2713–2715; c) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Synthesis* **2002**, 2561–2578; d) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *116*, 23–26; e) R. P. Singh, B. Twamley, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1918–1924; f) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6063–6065; g) G. R. Krow, G. L. Lin, K. P. Moore, A. M. Thomas, C. DeBrosse, C. W. Ross, H. G. Ramjit, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1669–1672; h) Y. Chang, A. Tewari, A.-I. Adi, C. Bae, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9837–9842; i) G. S. Lal, E. Lobach, A. Evans, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4830–4832.
- [142] a) R. Sasson, A. Hagooly, S. Rozen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 769–771; b) S. Rozen, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 803–812; c) Y. Hagooly, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6780–6783; d) Y. Hagooly, R. Sasson, M. J. Welch, S. Rozen, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2875–2880; e) O. Cohen, Y. Hagooly, S. Rozen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1361–1365; f) U. Farooq, A.-u.-H. A. Shah, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1036–1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1018–1020; g) Y. Hagooly, O. Cohen, S. Rozen, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 392–394.
- [143] R. P. Singh, T. Umemoto, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3113–3121.
- [144] F. Beaulieu, L.-P. Beauregard, G. Courchesne, M. Couturier, F. LaFlamme, A. L'Heureux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050–5053.
- [145] A. L'Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. LaFlamme, M. Mirmehrbani, S. Tadayon, D. Tovell, M. Couturier, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401–3411.
- [146] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578.
- [147] a) F. Benayoud, D. J. deMendonca, C. A. Digits, G. A. Moniz, T. C. Sanders, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5159–5164; b) A. M. Kornilov, A. E. Sorochinskii, V. P. Kukhar, *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2520–2523; c) T. Asai, Y. Morizawa, T. Shimada, T. Nakayama, M. Urushihara, Y. Matsumura, A. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 273–276; d) Y. Matsumura, T. Asai, T. Shimada, T. Nakayama, M. Urushihara, Y. Morizawa, A. Yasuda, T. Yamamoto, B. Fujitani, K. Hosoki, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 353; e) Y. Matsumura, T. Nakano, T. Asai, Y. Morizawa, *ACS Symp. Ser.* **1996**, *639*, 83–94; f) Y. Matsumura, T. Shimada, T. Nakayama, M. Urushihara, T. Asai, Y. Morizawa, A. Yasuda, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8771–8782; g) Y. Matsumura, T. Shimada, S. Z. Wang, T. Asai, Y. Morizawa, A. Yasuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 3523–3531; h) E. Haloui, C. B. Nasr, D. Canet, *J. Mol. Struct.* **1982**, *95*, 231–235; i) A. Khanous, A. Gorgues, J. Cousseau, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *49*, 401–408; j) M. Shimizu, S. Kanemoto, Y. Nakahara, *Heterocycles* **2000**, *52*, 117–120.
- [148] R. E. A. Dear, E. E. Gilbert, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 819–823.
- [149] L. I. Zakharkin, B. A. Kvasov, V. N. Lebedev, *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, *41*, 2694–2697.
- [150] L. F. Tietze, U. Bothe, I. Schuberth, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 836–842.
- [151] a) M. Prakesch, D. Grée, R. Grée, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3146–3151; b) M. Prakesch, E. Kerouredan, D. Grée, R. Grée, J. DeChancie, K. N. Houk, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 537–541; c) M. Prakesch, D. Grée, R. Grée, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 175–181; d) D. Grée, V. Madiot, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6399–6402; e) V. Madiot, D. Grée, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6403–6406; f) V. Madiot, P. Lesot, D. Grée, J. Courtieu, R. Grée, *Chem. Commun.* **2000**, 169–170; g) V. L. Manthati, A. S. K. Murthy, F. Caijo, D. Drouin, P. Lesot, D. Grée, R. Grée, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2306–2310.
- [152] a) Z. Wang, Y. Gu, A. J. Zapata, G. B. Hammond, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 127–132; b) A. J. Zapata, Y. Gu, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 227–234.

- [153] a) A. Boukerb, D. Grée, M. Laabassi, R. Grée, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *88*, 23–27; b) D. Grée, L. Vallerie, R. Grée, L. Toupet, I. Washington, J. P. Pelicier, M. Villacampa, J. M. Pérez, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2374–2381; c) G. M. Blackburn, D. E. Kent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 511–513; d) G. M. Blackburn, D. E. Kent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 913–917; e) G. B. Hammond, D. J. deMendonca, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 189–197.
- [154] S. Legoupy, C. Crévisy, J. C. Guillemin, R. Grée, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *93*, 171–173.
- [155] D. M. Grée, C. J. M. Kermarrec, J. T. Martelli, R. L. Grée, J. P. Lellouche, L. J. Toupet, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1918–1919.
- [156] a) C. D. Poulter, P. L. Wiggins, T. L. Plummer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1532–1538; b) J. Mann, G. P. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2884–2885.
- [157] a) B. E. Cross, P. Hendley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2523–2525; b) R. E. Banks, B. E. Cross, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 512–515; c) R. E. Banks, J. H. Bateson, B. E. Cross, A. Erasmusson, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, *2*, 46; d) A. P. Kozikowski, J. P. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4309–4312.
- [158] F. Munyemana, A. M. Frisque-Hesbain, A. Devos, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3077–3080.
- [159] N. Yoneda, T. Fukuhara, *Chem. Lett.* **2001**, 222–223.
- [160] a) D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216–3219; b) P. S. Bhadury, M. Pandey, D. K. Jaiswal, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *73*, 185–187; c) D. Guijarro, M. Yus, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 53–57; d) D. Albanese, D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9587–9589; e) J. Villeras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924–926; f) J. Ichihara, T. Matsuo, T. Hanafusa, T. Ando, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 793–794; g) J. Ichihara, Y. Takai, T. Hanafusa, K. Tomioka, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *71*, 131–133; h) K. Bannai, T. Toru, T. Ōba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6735–6746; i) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881; j) J. Mann, B. Pietrzak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2681–2685; k) J. Ichikawa, K. i. Sugimoto, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1987**, 1985–1988.
- [161] A. Hazari, V. Gouverneur, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1322–1325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1296–1299.
- [162] L. Hintermann, F. Lang, P. Maire, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1397–1412.
- [163] M. H. Katcher, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17402–17404.
- [164] M. H. Katcher, A. Sha, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15902–15905.
- [165] J. Zhu, G. C. Tsui, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12519–12522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12353–12356.
- [166] J. J. Topczewski, T. J. Tewson, H. M. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19318–19321.
- [167] C. Hollingworth, A. Hazari, M. N. Hopkinson, M. Tredwell, E. Benedetto, M. Huiban, A. D. Gee, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2661–2665; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2613–2617.
- [168] A. M. Lauer, J. Wu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5138–5141.
- [169] G. Haufe, G. Alvernhe, A. Laurent, T. Ernest, O. Goj, S. Kroger, A. Sattler, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 159–168.
- [170] a) S. Bruns, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 247–254; b) G. Haufe, S. Bruns, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 165–171.
- [171] a) J. A. Kalow, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3268–3269; b) J. A. Kalow, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16001–16012.
- [172] a) G. M. Blackburn, T. D. Perree, A. Rashid, C. Bisbal, B. Lebleu, *Chem. Scri.* **1986**, *26*, 21–24; b) D. P. Phillion, D. G. Cleary, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2763–2764; c) D. B. Berkowitz, Q. R. Shen, J. H. Maeng, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6445–6448; d) D. B. Berkowitz, M. Bose, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 13–33; e) J. Lapierre, V. Ahmed, M. J. Chen, M. Ispahany, J. G. Guillemette, S. D. Taylor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 151–155; f) T. R. Burke, Jr., *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1465–1471.
- [173] G. K. S. Prakash, I. Ledneczki, S. Chacko, S. Ravi, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1036–1040.
- [174] W. Zhang, L. Zhu, J. Hu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10569–10575.
- [175] G. K. S. Prakash, I. Lednueki, S. Chacko, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 557–560.
- [176] Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1925–1929; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885–1889.
- [177] S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4355–4356.
- [178] M. Ochiai, A. Yoshimura, T. Mori, Y. Nishi, M. Hirobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3742–3743.
- [179] Q. B. Lu, T. Benneche, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 850–852.
- [180] T. B. Patrick, K. K. Johri, D. H. White, W. S. Bertrand, R. Mokhtar, M. R. Kilbourn, M. J. Welch, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 138–141.
- [181] T. Umemoto, G. Tomizawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3625–3629.
- [182] a) R. Ringom, T. Benneche, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 41; b) C. T. Mason, C. C. Allain, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1682–1684; c) M. Schlosser, O. Desponds, R. Lehmann, E. Moret, G. Rauchschwalbe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10175–10203.
- [183] K. M. More, J. Wemple, *Synthesis* **1977**, 791–792.
- [184] a) S. F. Wnuk, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4757–4760; b) M. J. Robins, S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3800–3801.
- [185] S. Furuta, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8243–8246.
- [186] Y. Li, C. F. Ni, J. Liu, L. J. Zhang, J. Zheng, L. G. Zhu, J. B. Hu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1693–1696.
- [187] J. Liu, L. Zhang, J. Hu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5377–5380.
- [188] J. Liu, Y. Li, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3119–3121.
- [189] a) X. Shen, L. Zhang, Y. Zhao, L. Zhu, G. Li, J. Hu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2636–2640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2588–2592; b) T. Furukawa, Y. Goto, J. Kawazoe, E. Tokunaga, S. Nakamura, Y. Yang, H. Du, A. Kakehi, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1686–1691; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1642–1647.
- [190] J. Liu, C. Ni, Y. Li, L. Zhang, G. Wang, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6753–6756.
- [191] G. K. S. Prakash, X. Zhao, S. Chacko, F. Wang, H. Vaghoo, G. A. Olah, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, DOI: 10.3762/bjoc.4.17.
- [192] Y. Arroyo, M. Ascension Sanz-Tejedor, A. Parra, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5314–5318.
- [193] G. K. S. Prakash, S. Chacko, S. Alconcel, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5021–5024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4933–4936.
- [194] G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127–1130.
- [195] C. Ni, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7252–7255.
- [196] T. Fukuzumi, N. Shibata, M. Sugiura, H. Yasui, S. Nakamura, T. Toru, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5095–5099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973–4977.
- [197] Y. Zhao, B. Gao, C. Ni, J. Hu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6080–6083.
- [198] S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394–6395.
- [199] G. K. S. Prakash, F. Wang, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 4090–4094.
- [200] H. W. Moon, M. J. Cho, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4896–4898.
- [201] a) F. R. Leroux, B. Manteau, J.-P. Vors, S. Pazanok, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, DOI: 10.3762/bjoc.4.13; b) B. Manteau, S. Pazanok, J.-P. Vors, F. R. Leroux, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140–158.

- [202] J. A. Erickson, J. I. McLoughlin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626–1631.
- [203] P. Cao, J. X. Duan, Q. Y. Chen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 737–738.
- [204] J. Gonzalez, C. J. Foti, S. Elsheimer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4322–4325.
- [205] I. Rico, D. Cantacuzene, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3405–3408.
- [206] V. Reutrakul, T. Thongpaisanwong, P. Tuchinda, C. Kuhakarn, M. Pohmakotr, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6913–6915.
- [207] a) Y. Li, J. Liu, L. Zhang, L. Zhu, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5824–5827; b) Y. Li, H. Li, J. Hu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 478–483.
- [208] J. Zhu, F. Wang, J. Hu, *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 95–102.
- [209] X. Yang, X. Fang, X. Yang, M. Zhao, Y. Han, Y. Shen, F. Wu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2259–2269.
- [210] a) R. Miethchen, M. Hein, H. Reinke, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 919–923; b) S. Tews, R. Miethchen, H. Reinke, *Synthesis* **2003**, 707–716.
- [211] K. Iseki, D. Asada, M. Takahashi, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1314–1317.
- [212] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- [213] a) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494–1497; b) 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.
- [214] a) R. F. Clark, J. H. Simons, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6618–6618; b) T. G. Miller, J. W. Thanassi, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2009–2012; c) I. Rico, C. Wakselman, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4209–4213; d) I. Rico, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 323–326; e) B. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *41*, 247–261; f) Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *44*, 433–440; g) Y. Zafrani, G. Sod-Moriah, Y. Segall, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5278–5283.
- [215] J. Mizukado, Y. Matsukawa, H. D. Quan, M. Tamura, A. Sekiya, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 400–404.
- [216] K. Morimoto, K. Makino, G. Sakata, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *59*, 417–422.
- [217] E. Nawrot, A. Jonczyk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 943–947.
- [218] G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, C. Ni, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792–798.
- [219] J. W. Lyga, R. M. Patera, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 141–145.
- [220] K. I. Petko, L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 211–214.
- [221] K. I. Petko, A. A. Tolmachev, L. M. Yagupol'skii, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1030–1034.
- [222] K. I. Petko, L. M. Yagupol'skii, *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 601–602.
- [223] A. Jończyk, E. Nawrot, M. Kisielewski, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1587–1591.
- [224] M. Ando, T. Wada, N. Sato, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3805–3808.
- [225] M. Pelc, W. Huang, J. Trujillo, J. Baldus, S. Turner, P. Kleine, S. Yang, A. Thorarensen, *Synlett* **2010**, 219–222.
- [226] a) D. J. Burton, D. M. Wiemers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5014–5015; b) J. M. Paratian, E. Labbe, S. Sibille, J. Y. Nedelec, J. Perichon, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *487*, 61–64; c) W. Tyrra, D. Naumann, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 283–286; d) S. V. Pasenok, N. V. Kirij, Y. L. Yagupolskii, D. Naumann, W. Tyrra, A. Fitzner, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1999**, *625*, 834–838.
- [227] M. A. Guerra, T. R. Bierschenk, R. J. Lagow, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4103–4105.
- [228] L. Zhang, J. Zheng, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9845–9848.
- [229] J. Zheng, Y. Li, L. Zhang, J. Hu, G. J. Meuzelaar, H.-J. Federsel, *Chem. Commun.* **2007**, 5149–5151.
- [230] a) G. K. S. Prakash, C. Weber, S. Chacko, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863–1866; b) G. K. S. Prakash, C. Weber, S. Chacko, G. A. Olah, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 920–923.
- [231] E. Nawrot, A. Jonczyk, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 466–469.
- [232] T. Y. Shen, S. Lucas, L. H. Sarett, *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 43–47.
- [233] K. Iseki, D. Asada, M. Takahashi, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1205–1215.
- [234] a) M. Rapp, X. Cai, W. Xu, W. R. Dolbier, Jr., S. F. Wnuk, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 321–328; b) W. R. Dolbier, F. Tian, J. X. Duan, A. R. Lia, S. Ait-Mohand, O. Bautista, S. Buathong, J. M. Baker, J. Crawford, P. Anselme, X. H. Cai, A. Modzelewski, H. Koroniak, M. A. Battiste, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 459–469; c) F. Tian, V. Kruger, O. Bautista, J. X. Duan, A. R. Li, W. R. Dolbier, Q. Y. Chen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 563–564; d) F. Wang, W. Zhang, J. Zhu, H. Li, K.-W. Huang, J. Hu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2411–2413.
- [235] X. H. Cai, Y. Zhai, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4210–4215.
- [236] a) W. Xu, K. A. Abboud, I. Ghiviriga, W. R. Dolbier, Jr., M. Rapp, S. F. Wnuk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5549–5551; b) K. Fuchibe, Y. Koseki, T. Aono, H. Sasagawa, J. Ichikawa, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 52–60.
- [237] W. Zhang, F. Wang, J. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2109–2112.
- [238] M. Ochiai, A. Yoshimura, M. M. Hoque, T. Okubo, M. Saito, K. Miyamoto, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5568–5571.
- [239] K. Mikami, Y. Tomita, Y. Itoh, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3907–3910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3819–3822.
- [240] D. Morris, *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 197–198.
- [241] Z. He, T. Luo, M. Hu, Y. Cao, J. Hu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4010–4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3944–3947.
- [242] Q. Qi, Q. Shen, L. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6548–6551.
- [243] a) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Synlett* **1994**, 251; b) A. Haas, M. Spitzer, M. Lieb, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1329–1340.
- [244] D. C. England, L. R. Melby, M. A. Dietrich, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5116–5122.
- [245] P. Kirsch, M. Bremer, A. Taugerbeck, T. Wallmichrath, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1528–1532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1480–1484.
- [246] P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 11–15.
- [247] a) G. K. S. Prakash, J. B. Hu, W. Ying, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4315–4317; b) G. K. Surya Prakash, J. B. Hu, Y. Wang, G. A. Olah, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2218–2223; c) G. K. S. Prakash, C. Ni, F. Wang, J. Hu, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2607–2611; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2559–2563.
- [248] Y. Zhao, B. Gao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5790–5793.
- [249] Y. Li, J. Hu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2541–2544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2489–2492.
- [250] C. Ni, J. Liu, L. Zhang, J. Hu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 800–803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 786–789.
- [251] L. Zhu, Y. Li, C. Ni, J. Hu, P. Beier, Y. Wang, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1241–1247.
- [252] P. Beier, A. V. Alexandrova, M. Zibinsky, G. K. S. Prakash, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10977–10985.
- [253] a) J. Hine, J. J. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6178–6181; b) M. Zupan, *J. Fluorine Chem.* **1976**, *8*, 305–309.
- [254] a) G. K. S. Prakash, J. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921–930; b) J. Hu, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1130–1139.
- [255] C. Ni, F. Wang, J. Hu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, DOI: 10.3762/bjoc.4.21.
- [256] N. Wiberg, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 809–822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 766–779.
- [257] G. K. S. Prakash, Y. Wang, J. B. Hu, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1361–1367.
- [258] a) T. Hagiwara, T. Fuchikami, *Synlett* **1995**, 717–718; b) G. Bissky, V. I. Staninets, A. A. Kolomeitsev, G. V. Rosenthaler,

- Synlett **2001**, 374–378; c) C. F. Ni, J. B. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8273–8277; d) G. K. S. Prakash, J. B. Hu, Y. Wang, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 527–532; e) S. Mizuta, N. Shibata, S. Ogawa, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Chem. Commun.* **2006**, 2575–2577; f) M. Pohmakotr, D. Panichakul, P. Tuchinda, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9429–9436; g) J. Liu, C. Ni, F. Wang, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1605–1608; h) G. Fourrière, J. Lalot, N. Van Hijfte, J.-C. Quiroin, E. Leclerc, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7048–7050; i) L. Zhu, Y. Li, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6150–6152; j) J. Zhu, F. Wang, W. Huang, Y. Zhao, W. Ye, J. Hu, *Synlett* **2011**, 899–902; k) M. Obayashi, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2327–2328.
- [259] G. K. S. Prakash, J. B. Hu, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457–4463.
- [260] X. Shen, W. Zhang, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16999–17002.
- [261] W. M. Qiu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2745–2748.
- [262] K. Sato, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 509–515.
- [263] K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, H. Amii, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5560–5563.
- [264] Z. Feng, F. Chen, X. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1938–1941.
- [265] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5524–5527.
- [266] G. K. S. Prakash, S. K. Ganesh, J.-P. Jones, A. Kulkarni, K. Masood, J. K. Swabeck, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12090–12094.
- [267] R. P. Singh, D. Chakraborty, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 153–160.
- [268] A. Rivkin, K. Biswas, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4081–4084.
- [269] N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, DOI: 10.3762/bjoc.6.65.
- [270] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2579–2586.
- [271] a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579–3582; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156–2164; c) T. Umemoto, K. Adachi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5692–5699; d) E. Magnier, J. C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1301–1304; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1279–1282.
- [272] a) L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *Zh. Org. Khim.* **1984**, 20, 115–118; b) Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390–1397; c) J. J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656–2660.
- [273] a) I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 768–771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754–757; b) K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7678–7685.
- [274] N. Shibata, S. Mizuta, H. Kawai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2633–2644.
- [275] J. M. Birchall, G. P. Irvin, R. A. Boyson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 435–439.
- [276] a) H. Kimoto, S. Fujii, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2867–2872; b) H. Kimoto, S. Fujii, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1060–1064.
- [277] Y. Kobayashi, A. Nakazato, I. Kumadaki, R. Filler, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 32, 467–470.
- [278] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525–7528.
- [279] a) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8950–8958; b) Y. Ye, M. S. Sanford, *Synlett* **2012**, 23, 2005–2013.
- [280] M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 951–957.
- [281] 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.
- [282] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, 480, 224–228.
- [283] T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uraguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 98–105.
- [284] A. T. Parsons, T. D. Senecal, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3001–3004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2947–2950.
- [285] Y. Ye, S. H. Lee, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5464–5467.
- [286] T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2342–2345.
- [287] J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4300–4302.
- [288] C.-P. Zhang, J. Cai, C.-B. Zhou, X.-P. Wang, X. Zheng, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9516–9518.
- [289] L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5060–5063.
- [290] X. Jiang, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1251–1257.
- [291] T. D. Senecal, A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1174–1176.
- [292] B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1577–1581.
- [293] P. Novák, A. Lishchynskyi, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7887–7890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7767–7770.
- [294] Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9034–9037.
- [295] Y. Ye, S. A. Kuenzi, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4979–4981.
- [296] a) T. Liu, X. Shao, Y. Wu, Q. Shen, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 555–558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 540–543; b) N. D. Litvinas, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 551–554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 536–539.
- [297] L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1298–1304.
- [298] K. Zhang, X.-L. Qiu, Y. Huang, F.-L. Qing, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 58–61.
- [299] L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7262–7263.
- [300] R. Shimizu, H. Egami, T. Nagi, J. Chae, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5947–5949.
- [301] X. Mu, S. Chen, X. Zhen, G. Liu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6039–6042.
- [302] E. Mejía, A. Togni, *ACS Catal.* **2012**, 2, 521–527.
- [303] a) X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3648–3649; b) X.-G. Zhang, H.-X. Dai, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11948–11951.
- [304] A. Hafner, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3773–3775; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3713–3715.
- [305] N. D. Ball, J. B. Gary, Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7577–7584.
- [306] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2878–2879.
- [307] D. C. Powers, E. Lee, A. Ariaifard, M. S. Sanford, B. F. Yates, A. J. Canty, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12002–12009.
- [308] Y. Ye, N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14682–14687.
- [309] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856–2861.
- [310] N. Kamigata, T. Fukushima, M. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1559–1560.
- [311] F. Gagosz, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655–2657.
- [312] L. Chu, F.-L. Qing, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6285–6287.
- [313] G. K. S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3173–3176.
- [314] Y. Li, A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8345–8348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8221–8224.
- [315] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2169–2170.
- [316] a) Y. Itoh, K. Mikami, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4883–4885; b) Y. Itoh, K. Mikami, *Org. Lett.* **2005**, 7, 649–651.

- [317] A. T. Herrmann, L. L. Smith, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6976–6979.
- [318] V. Matoušek, A. Togni, V. Bizet, D. Cahard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762–5765.
- [319] P. V. Pham, D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6243–6246; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119–6122.
- [320] a) G. K. S. Prakash, F. Paknia, H. Vaghoo, G. Rasul, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2219–2226; b) G. K. S. Prakash, F. Paknia, T. Mathew, G. Mloston, J. P. Joschek, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4128–4131.
- [321] S. Noritake, N. Shibata, Y. Nomura, Y. Huang, A. Matsnev, S. Nakamura, T. Toru, D. Cahard, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3599–3604.
- [322] a) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986–4987; b) Q.-H. Deng, H. Wadeppohl, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769–10772.
- [323] a) R. Shimizu, H. Egami, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4655–4658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4577–4580; b) S. Mizuta, O. Galicia-Lopez, K. M. Engle, S. Verhoog, K. Wheelhouse, G. Rassias, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8583–8587.
- [324] S. Matsubara, M. Mitani, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5857–5860.
- [325] a) D. B. Su, J. X. Duan, Q. Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689–7690; b) Q. Y. Chen, J. X. Duan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1389; c) J. X. Duan, D. B. Su, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 279–284; d) J. Kim, J. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2728–2734; e) Y. Miyake, S.-i. Ota, Y. Nishibayashi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13255–13258.
- [326] A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9286–9289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120–9123.
- [327] R. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462–12465.
- [328] L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2106–2109.
- [329] J. Xu, Y. Fu, D.-F. Luo, Y.-Y. Jiang, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15300–15303.
- [330] X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410–16413.
- [331] C.-P. Zhang, Z.-L. Wang, Q.-Y. Chen, C.-T. Zhang, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6632–6634.
- [332] X. Mu, T. Wu, H.-Y. Wang, Y.-L. Guo, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 878–881.
- [333] J. Xu, B. Xiao, C.-Q. Xie, D.-F. Luo, L. Liu, Y. Fu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12719–12722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12551–12554.
- [334] A. Sekiya, T. Umemoto, *Chem. Lett.* **1982**, 1519–1520.
- [335] T. Umemoto, Y. Kuriu, *Chem. Lett.* **1982**, 65–66.
- [336] a) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 181–187; b) J. A. Ma, D. Cahard, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8726–8729.
- [337] T. Umemoto, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3929–3930.
- [338] a) T. Umemoto, O. Miyano, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *22*, 91–94; b) T. Umemoto, H. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 631–632; c) T. Umemoto, O. Miyano, *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 2205–2207; d) T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 447–452.
- [339] I. Kieltsch, P. Eisenberger, K. Stanek, A. Togni, *Chimia* **2008**, *62*, 260–263.
- [340] R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993–5995.
- [341] S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465–3468.
- [342] W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 543–551.
- [343] I. Popov, S. Lindeman, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9286–9289.
- [344] H. S. Booth, H. M. Elsey, P. E. Burchfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2066–2069.
- [345] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4095–4096.
- [346] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Sato, N. Hara, E. Chikami, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2334–2339.
- [347] D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832–834.
- [348] Y. Kobayashi, T. Yamada, A. Ohsawa, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1839–1839.
- [349] a) J. H. Clark, M. A. McClinton, R. J. Blade, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 638–639; b) J. H. Clark, M. A. McClinton, C. W. Jones, P. Landon, D. Bishop, R. J. Blade, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2133–2136; c) J. X. Duan, D. B. Su, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 279–284; d) J. X. Duan, D. B. Su, J. P. Wu, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 167–169.
- [350] Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4071–4072.
- [351] a) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 661–664; b) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, T. Asai, M. Nakano, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2755–2761; c) F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327–330; d) F. Cottet, M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559–1568.
- [352] J. H. Clark, J. E. Denness, M. A. McClinton, A. J. Wynd, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *50*, 411–426.
- [353] 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) 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; d) Y. Li, T. Chen, H. Wang, R. Zhang, K. Jin, X. Wang, C. Duan, *Synlett* **2011**, 1713–1716.
- [354] B. R. Langlois, N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318–1325.
- [355] Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 2385–2387.
- [356] D. B. Su, J. X. Duan, Q. Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689–7690.
- [357] N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, 932–933.
- [358] C.-P. Zhang, Z.-L. Wang, Q.-Y. Chen, C.-T. Zhang, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1936–1940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896–1900.
- [359] J. M. Paratian, S. Siblette, J. Perichon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 53–54.
- [360] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901–20913.
- [361] Z. Weng, R. Lee, W. Jia, Y. Yuan, W. Wang, X. Feng, K.-W. Huang, *Organometallics* **2011**, *30*, 3229–3232.
- [362] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195–2198.
- [363] H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94.
- [364] a) G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600–8601; b) G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vicic, *Organometallics* **2008**, *27*, 6233–6235.
- [365] M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909–1911.
- [366] H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3877–3882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793–3798.
- [367] O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adan, M. Martinez Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7797–7801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655–7659.
- [368] T. Knauber, F. Arikan, G.-V. Roeschenthaler, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689–2697.

- [369] H. Kondo, M. Oishi, K. Fujikawa, H. Amii, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1247–1252.
- [370] a) T. Billard, B. R. Langlois, G. Blond, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8777–8780; b) T. Billard, S. Bruns, B. R. Langlois, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2101–2103.
- [371] T. Allmendinger, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 339–340.
- [372] a) X. G. Zhang, F. L. Qing, Y. G. Yang, J. Yu, X. K. Fu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2953–2955; b) F. L. Qing, X. G. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5929–5931; c) X. G. Zhang, F. L. Qing, Y. Y. Peng, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 79–82; d) F. L. Qing, X. G. Zhang, Y. Y. Peng, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 185–187.
- [373] I. Nowak, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2678–2681.
- [374] A. Hafner, S. Braese, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3044–3048.
- [375] a) F. Ozawa, K. Kurihara, M. Fujimori, T. Hidaka, T. Toyoshima, A. Yamamoto, *Organometallics* **1989**, *8*, 180–188; b) J. M. Brown, P. J. Guiry, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 249–259.
- [376] a) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645; b) V. I. Bakhtutov, F. Bozoglian, K. Gomez, G. Gonzalez, V. V. Grushin, S. A. Macgregor, E. Martin, F. M. Miloserdov, M. A. Novikov, J. A. Panetier, L. V. Romashov, *Organometallics* **2012**, *31*, 1315–1328.
- [377] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.
- [378] E. J. Cho, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6552–6555.
- [379] G. K. S. Prakash, H. S. Krishnan, P. V. Jog, A. P. Iyer, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1146–1149.
- [380] P. G. Janson, I. Ghoneim, N. O. Ilchenko, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2882–2885.
- [381] M. Omote, M. Tanaka, A. Ikeda, S. Nomura, A. Tarui, K. Sato, A. Ando, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2286–2289.
- [382] a) H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2948–2952; b) H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2953–2956.
- [383] a) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1981**, 1679–1680; b) M. M. Kremlev, W. Tyrra, A. I. Mushta, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 212–216.
- [384] D. J. Burton, Z. Y. Yang, K. J. Macneil, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *52*, 251–255.
- [385] M. Fujita, M. Obayashi, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4135–4145.
- [386] J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mlostov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 880–881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820–821.
- [387] a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2847–2850; b) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 609–610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589–590; c) Y. Kawano, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 894–895.
- [388] G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538–6539.
- [389] a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Synlett* **2001**, 77–78; b) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 422–423.
- [390] R. P. Singh, J. M. Leitch, B. Twamley, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1436–1440.
- [391] D. V. Sevenard, V. Y. Sosnovskikh, A. A. Kolomeitsev, M. H. Konigsmann, G. V. Rosenthaler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7623–7627.
- [392] a) G. K. S. Prakash, R. Mogi, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3589–3592; b) V. V. Levin, M. A. Kozlov, Y.-H. Song, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3108–3111; c) R. T. Gritsenko, V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2994–2997.
- [393] H. Kawai, K. Tachi, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7949–7952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7803–7806.
- [394] a) T. Hagiwara, T. Kobayashi, T. Fuchikami, *Main Group Chem.* **1997**, *2*, 13–15; b) G. K. S. Prakash, C. Panja, H. Vaghoo, V. Surampudi, R. Kultyshev, M. Mandal, G. Rasul, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6806–6813; c) L. Bernardi, E. Indrigo, S. Pollicino, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1428–1430.
- [395] S. Mizuta, N. Shibata, T. Sato, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Synlett* **2006**, 267–270.
- [396] S. Roussel, T. Billard, B. R. Langlois, L. Saint-James, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939–944.
- [397] H. Sugimoto, S. Nakamura, Y. Shibata, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337–1340.
- [398] a) K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3137–3138; b) S. Caron, N. M. Do, P. Arpin, A. Larivee, *Synthesis* **2003**, 1693–1698.
- [399] S. Mizuta, N. Shibata, S. Akiti, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707–3710.
- [400] H. Kawai, K. Tachi, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5104–5107.
- [401] S. Mizuta, N. Shibata, M. Hibino, S. Nagano, S. Nakamura, T. Toru, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8521–8528.
- [402] a) H. Nagao, Y. Kawano, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2406–2412; b) H. Nagao, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 666–667.
- [403] H. Kawai, A. Kusuda, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6442–6445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324–6327.
- [404] T. Billard, B. R. Langlois, G. Blond, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1467–1471.
- [405] V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 281–284.
- [406] a) G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 429–433; b) W. Xu, W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4741–4745; c) M. Médebielle, W. R. Dolbier, Jr., *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 930–942.
- [407] Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 705–706.
- [408] J. G. Macneil, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 225–227.
- [409] Q. Y. Chen, J. X. Duan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4241–4244.
- [410] J. M. Paratian, E. Labbe, S. Sibille, J. Perichon, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *489*, 137–143.
- [411] Y. Chang, C. Cai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3161–3164.
- [412] T. S. N. Zhao, K. J. Szabo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3966–3969.
- [413] M. Hu, C. Ni, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15257–15260.
- [414] T. Furukawa, T. Nishimine, E. Tokunaga, K. Hasegawa, M. Shiro, N. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3972–3975.
- [415] Y. Li, F. Liang, Q. Li, Y.-c. Xu, Q.-R. Wang, L. Jiang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6082–6085.
- [416] a) M. Steinman, J. G. Topliss, R. Alekel, Y. S. Wong, E. E. York, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1354–1360; b) E. H. Banitt, W. E. Coyne, J. R. Schmid, A. Mendel, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1130–1134; c) E. H. Banitt, W. R. Bronn, W. E. Coyne, J. R. Schmid, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 821–826; d) J. R. Wetterau, R. E. Gregg, T. W. Harrity, C. Arbeeny, M. Cap, F. Connolly, C. H. Chu, R. J. George, D. A. Gordon, H. Jamil, K. G. Jolibois, L. K. Kunschman, S. J. Lan, T. J. Maccagnan, B. Ricci, M. J. Yan, D. Young, Y. Chen, O. M. Fryszman, J. V. H. Logan, C. L. Musial, M. A. Poss, J. A. Robl, L. M. Simpkins, W. A. Slusarchyk, R. Sulsky, P. Taunk, D. R. Magnin, J. A. Tino, R. M. Lawrence, J. K. Dickson, S. A. Biller, *Science* **1998**, *282*, 751–754; e) J. A. Robl, R. Sulsky, C. Q. Sun, L. M. Simpkins, T. Wang, J. K. Dickson, Y. Chen, D. R. Magnin, P. Taunk, W. A. Slusarchyk, S. A. Biller, S. J. Lan, F. Connolly, L. K. Kunschman, T. Sabrah,

- D. Jamil, D. Gordon, T. W. Harrity, J. R. Wetterau, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 851–856.
- [417] a) V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921–5940; b) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4071–4072; c) N. V. Kondratenko, E. P. Vechirkov, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, 932–933; d) H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94; e) Q. Y. Chen, J. X. Duan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1389; f) J. X. Duan, Q. Y. Chen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 725–730; g) J. M. Paratian, E. Labbé, S. Sibille, J. P  richon, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *489*, 137–143; h) J. Kim, J. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2728–2734.
- [418] H. Kawai, T. Furukawa, Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3596–3599.
- [419] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 3398–3416.
- [420] Y. Zhao, J. Hu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1057–1060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1033–1036.
- [421] M. Fujita, T. Morita, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2135–2138.
- [422] a) M. Van Der Puy, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 133–140; b) Z. Y. Long, Q. Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8487–8490.
- [423] a) T. Umemoto, Y. Gotoh, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *28*, 235–239; b) T. Umemoto, Y. Gotoh, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 231–236; c) J. Zhang, G. R. Martin, D. D. DesMarteau, *Chem. Commun.* **2003**, 2334–2335.
- [424] a) T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2008–2010; b) V. Montanari, G. Resnati, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8015–8018; c) T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3307–3313.
- [425] T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3823–3825.
- [426] a) M. Le Blanc, G. Santini, J. Guion, J. G. Riess, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3195–3201; b) G. Santini, M. Leblanc, J. G. Riess, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2411–2414; c) P. L. Coe, N. E. Milner, J. A. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 654–656; d) G. J. Chen, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 207–228.
- [427] J. C. Xiao, C. F. Ye, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1963–1965.
- [428] T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 137–140.
- [429] G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, D. G. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 921–926.
- [430] R. N. Loy, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2548–2551.
- [431] L. F. Chen, J. Mohtasham, G. L. Gard, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 329–347.
- [432] N. Kamigata, T. Fukushima, Y. Terakawa, M. Yoshida, H. Sawada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 627–633.
- [433] T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 1453–1454.
- [434] T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186–5191.
- [435] D. J. Burton, G. A. Hartgraves, J. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3699–3702.
- [436] a) O. R. Pierce, E. T. McBee, G. F. Judd, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 474–478; b) P. Johncock, *J. Organomet. Chem.* **1969**, *19*, 257–265; c) P. G. Gassman, N. J. Oreilly, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5243–5246; d) P. G. Gassman, N. J. Oreilly, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2481–2490.
- [437] a) E. T. McBee, C. W. Roberts, A. F. Meiners, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 335–337; b) E. T. McBee, H. P. Braendlin, R. D. Battershell, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1131–1133; c) D. D. Denson, C. F. Smith, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1974**, *3*, 247–258; d) C. F. Smith, E. J. Soloski, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1974**, *4*, 35–45; e) N. Thoai, *J. Fluorine Chem.* **1975**, *5*, 115–125; f) K. von Werner, A. Gisser, *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 387–394.
- [438] a) G. Santini, M. Leblanc, J. G. Riess, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 678–679; b) G. Santini, M. Leblanc, J. G. Riess, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *140*, 1–9.
- [439] T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1981**, 1337–1338.
- [440] R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984–989.
- [441] N. J. O'Reilly, M. Maruta, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1984**, 517–520.
- [442] C. Pooput, W. R. Dolbier, M. Medebielle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564–3568.
- [443] G. K. S. Prakash, Y. Wang, R. Mogi, J. Hu, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2932–2935.
- [444] L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Kondratenko, V. V. Orda, *Synthesis* **1978**, 835–837.
- [445] T. Umemoto, Y. Kuriu, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5197–5200.
- [446] T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, *Chem. Lett.* **1981**, 1663–1666.
- [447] T. Umemoto, O. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3361–3362.
- [448] T. Umemoto, Y. Kuriu, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3579–3582.
- [449] T. Umemoto, Y. Kuriu, S. Nakayama, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4101–4102.
- [450] T. Umemoto, Y. Kuriu, S. Nakayama, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1169–1172.
- [451] K. Miura, M. Taniguchi, K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6391–6394.
- [452] a) I. Rico, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 759–764; b) I. Rico, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 765–770.
- [453] M. T. Kolycheva, I. I. Gerus, V. P. Kukhar, *Amino Acids* **1993**, *5*, 99–101.
- [454] T. Takagi, M. Tamura, M. Shibakami, H. D. Quan, A. Sekiya, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 15–17.
- [455] S. Altomonte, M. Zanda, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 57–93.
- [456] F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856.
- [457] P. Jeschke, E. Baston, F. R. Leroux, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1027–1034.
- [458] W. Dmowski, M. Kami  ski, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 219–228.
- [459] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905–6917.
- [460] a) R. Koller, K. Stanek, D. Stoltz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4396–4400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332–4336; b) S. Fantasia, J. M. Welch, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1779–1782.
- [461] a) L. M. Yagupolskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1955**, *105*, 100–102; b) N. N. Yarovenko, A. S. Vasileva, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, *28*, 2502–2504; c) L. M. Yagupolskii, V. I. Troitskaya, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, *31*, 915–924; d) R. Louw, P. W. Franken, *Chem. Ind.* **1977**, 127–128; e) A. E. Feiring, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2907–2910; f) L. M. Yagupolskii, V. V. Orda, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 1979–1984; g) J. Salomé, C. Mauger, S. Brunet, V. Schanen, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1947–1950.
- [462] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2253–2256.
- [463] W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1–11.
- [464] a) M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4173–4176; b) I. Ben-David, D. Rechavi, E. Mishani, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 75–78; c) K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 471–484.
- [465] Bayer Farbwerke Hoechst, Pat., *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 14803.
- [466] L. M. Yagupolskii, V. F. Bystrov, A. U. Stepanyants, Y. A. Filakov, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 3682–3690.
- [467] B. Manteau, P. Genix, L. Breton, J.-P. Vors, S. Pazenok, F. Giornal, C. Leuenberger, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6043–6066.

- [468] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–454.
- [469] C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13308–13310.
- [470] C.-P. Zhang, D. A. Vacic, *Organometallics* **2012**, *31*, 7812–7815.
- [471] F. Venturini, W. Navarrini, A. Famulari, M. Sansotera, P. Dar-dani, V. Tortelli, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 43–48.
- [472] N. Santschi, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4189–4193.
- [473] S. Capone, I. Kieltsch, O. Floegel, G. Lelais, A. Togni, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2035–2056.
- [474] T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3813–3820.
- [475] T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865–6868.
- [476] C. Pooput, M. Medebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301–303.
- [477] B. Langlois, D. Montegre, N. Roidot, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 63–66.
- [478] F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10528–10531; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382–10385.
- [479] D. J. Adams, J. H. Clark, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1456–1460.
- [480] D. J. Adams, A. Goddard, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **2000**, 987–988.
- [481] J. H. Clark, C. W. Jones, A. P. Kybett, M. A. McClinton, J. M. Miller, D. Bishop, R. J. Blade, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 249–255.
- [482] Q. Y. Chen, J. X. Duan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 918–919.
- [483] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7450–7452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312–7314.
- [484] C.-P. Zhang, D. A. Vacic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183–185.
- [485] C.-P. Zhang, D. A. Vacic, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1756–1758.
- [486] C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2542–2545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492–2495.
- [487] C. Chen, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454–12457.
- [488] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240.
- [489] K. Niedermann, N. Früh, R. Senn, B. Czarniecki, R. Verel, A. Togni, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6617–6621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6511–6515.
- [490] W. Tyrra, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 189–194.
- [491] M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4177–4178.
- [492] W. Dwowski, M. Kaminski, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 207–218.
- [493] M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3983–3984.
- [494] M. Kuroboshi, K. Mizuno, K. Kanie, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 563–566.
- [495] K. Niedermann, N. Frueh, E. Vinogradova, M. S. Wiehn, A. Moreno, A. Togni, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1091–1095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1059–1063.
- [496] N. Armanino, R. Koller, A. Togni, *Organometallics* **2010**, *29*, 1771–1777.
- [497] a) P. A. Bartlett, A. Otake, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3107–3111; b) R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101–2110.
- [498] a) J. F. Lontz, W. B. Happoldt, *Ind. Eng. Chem.* **1952**, *44*, 1800–1805; b) K. L. Berry, J. H. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5195–5197.
- [499] a) T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungerbuhler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7301–7304; b) T. Allmendinger, P. Furet, E. Hungerbuhler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7297–7300; c) L. G. Boros, B. Decorte, R. H. Gimí, J. T. Welch, Y. Wu, R. E. Handschumacher, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6033–6036.
- [500] J. T. Welch, J. Lin, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 291–304.
- [501] a) M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis* **1969**, 75–76; b) S. Hayashi, T. Nakai, N. Ishikawa, D. J. Burton, D. G. Naae, H. S. Kesling, *Chem. Lett.* **1979**, 983–986; c) D. A. Dixon, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7172–7177.
- [502] J. T. Welch, R. W. Herbert, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4782–4784.
- [503] a) G. K. S. Prakash, A. Shakhmin, M. Zibinsky, I. Ledneczki, S. Chacko, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1192–1197; b) L. Zhu, C. Ni, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5089–5100.
- [504] S. K. Mandal, A. K. Ghosh, R. Kumar, B. Zajc, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3164–3167.
- [505] T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1981**, 1259–1260.
- [506] W. Zhang, W. Huang, J. Hu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10042–10045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9858–9861.
- [507] P. Albert, J. Cousseau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 961–962.
- [508] A. Gorgues, D. Stephan, J. Cousseau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1493–1494.
- [509] J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Mueller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736–7737.
- [510] B. C. Gorske, C. T. Mbafana, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4318–4321.
- [511] M. Schuler, F. Silva, C. Bobbio, A. Tessier, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8045–8048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927–7930.
- [512] T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248–249.
- [513] a) Y. Nakamura, M. Okada, M. Koura, M. Tojo, A. Saito, A. Sato, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 627–636; b) T. Narumi, A. Niida, K. Tomita, S. Oishi, A. Otaka, H. Ohno, N. Fujii, *Chem. Commun.* **2006**, 4720–4722; c) T. Narumi, K. Tomita, E. Inokuchi, K. Kobayashi, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4332–4346.
- [514] M. Bergeron, T. Johnson, J.-F. Paquin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11308–11312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11112–11116.
- [515] J.-F. Paquin, *Synlett* **2011**, 289–293.
- [516] S. H. Lee, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2445–2447.
- [517] M. Kang, S.-A. Lee, N. Kang, B. Moon, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3022–3030.
- [518] Z. Y. Yang, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1369–1372.
- [519] H. Zhang, C.-B. Zhou, Q.-Y. Chen, J.-C. Xiao, R. Hong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 560–563.
- [520] V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7519–7527.
- [521] a) S. A. Fuqua, W. G. Duncan, R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1027–1029; b) S. A. Fuqua, W. G. Duncan, R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2543–2545; c) D. G. Naae, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1971**, *1*, 123–125; d) D. G. Naae, D. J. Burton, *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 197–200; e) G. A. Wheaton, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 917–927; f) P. Jubault, C. Feasson, N. Collignon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 850–856.
- [522] S. R. Piettre, L. Cabanas, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5881–5884.
- [523] I. Nowak, M. J. Robins, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 721–724.
- [524] V. G. Nenajdenko, G. N. Varseev, V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 115–118.
- [525] M. Pohmakotr, K. Boonkitpattarakul, W. Ieawsuwan, S. Jarusophon, N. Duangdee, P. Tuchinda, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5973–5985.
- [526] a) J. S. Sabol, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3101–3104; b) G. K. S. Prakash, J. B. Hu, W. Ying, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5315–5318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5203–5206.

- [527] J. Ichikawa, Y. Ishibashi, H. Fukui, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 707–710.
- [528] a) J. P. Bégué, D. Bonnetdelpon, M. H. Rock, *Synlett* **1995**, 659–660; b) J. P. Bégué, D. BonnetDelpon, M. H. Rock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1409–1413.
- [529] J. P. Bégué, D. Bonnetdelpon, M. H. Rock, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5003–5006.
- [530] K. Fuchibe, M. Takahashi, J. Ichikawa, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12225–12228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12059–12062.
- [531] J. P. Bégué, D. Bonnetdelpon, J. M. Percy, M. H. Rock, R. D. Wilkes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1857–1857.
- [532] T. Miura, Y. Ito, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1006–1007.
- [533] P. A. Morken, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1167–1172.
- [534] G. A. DeBoos, J. J. Fullbrook, W. M. Owton, J. M. Percy, A. C. Thomas, *Synlett* **2000**, 963–966.
- [535] M. Kuroboshi, N. Yamada, Y. Takebe, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6271–6274.
- [536] S. Martin, R. Sauvretre, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 155–161.
- [537] C. R. Davis, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7237–7240.
- [538] R. P. Singh, U. Majumder, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6263–6267.
- [539] a) J. Bergman, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24*, 677–683; b) H. Teare, E. G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6973–6976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6821–6824.
- [540] K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stocklin, *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 235–238.
- [541] a) M. Attiná, F. Cacace, A. P. Wolf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 108–109; b) G. Angelini, M. Speranza, A. P. Wolf, C. Y. Shieue, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 177–191.
- [542] Y. S. Ding, S. J. Gatley, J. S. Fowler, N. D. Volkow, D. Aggarwal, J. Logan, S. L. Dewey, F. Liang, F. I. Carroll, M. J. Kuhar, *Synapse* **1996**, *24*, 403–407.
- [543] a) V. W. Pike, F. I. Aigbirhio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2215–2216; b) T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018–8025.
- [544] Y. Yamada, M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 1860–1863.
- [545] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214–9234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.
- [546] a) R. Chirakal, G. Firnau, J. Couse, E. S. Garnett, *Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 651–653; b) M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bida, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1992**, *43*, 989–996.
- [547] a) H. D. Frame, J. L. Huston, I. Sheft, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 1549–1550; b) G. Firnau, R. Chirakal, S. Sood, E. S. Garnett, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1981**, *18*, 7–8; c) C. Y. Shieue, K. C. To, A. P. Wolf, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1983**, *20*, 157–162; d) F. I. Aigbirhio, V. W. Pike, R. G. Smith, C. A. Ramsden, *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*, 231P–232P; e) N. Vasdev, B. E. Pointner, R. Chirakal, G. J. Schrobilgen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12863–12868.
- [548] a) N. Satyamurthy, G. T. Bida, M. E. Phelps, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 733–738; b) H. Teare, E. G. Robins, E. Årstad, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2007**, 2330.
- [549] F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1988**, *25*, 999–1006.
- [550] T. Ido, C. N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich, D. E. Kuhl, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1978**, *14*, 175–183.
- [551] G. Firnau, E. S. Garnett, R. Chirakal, S. Sood, C. Nahmias, G. Schrobilgen, *Appl. Radiat. Isot.* **1986**, *37*, 669–675.
- [552] Z. Gao, Y. H. Lim, M. Tredwell, L. Li, S. Verhoog, M. Hopkinson, W. Kaluza, T. L. Collier, J. Passchier, M. Huiban, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6837–6841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6733–6737.
- [553] E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science* **2011**, *334*, 639–642.
- [554] E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456–17458.