

Technische Universität Kaiserslautern  
Fachbereich Chemie

# Neue Methoden zu Regioselektiven C-C-Bindungsknüpfungen

Decarboxylierende Biarylsynthesen – Katalytische Trifluormethylierungen

Am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern zur Erlangung des  
akademischen Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

eingereichte

Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Thomas Knauber

angefertigt im Arbeitskreis von

Prof. Dr. Lukas J. Goßen







Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2007 bis Juni 2011 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Lukas J. Goßen am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Promotionskommission

Vorsitzender: Prof. Dr. S. Kubik

1. Beichterstatter: Prof. Dr. L. J. Goßen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Sitzmann

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 01.07.2011



### **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet, sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe. Kooperationsprojekte sind ausdrücklich als solche gekennzeichnet und die Mitarbeiter genannt. Die Arbeit liegt weder in gleicher noch in ähnlicher Form in einem anderen Prüfungsverfahren vor.

Kaiserslautern, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Thomas Knauber





## **Danksagung**

Meinem Mentor Prof. Dr. L. J. Gooßen gebührt mein großer Dank für seine inspirierende chemische Kreativität, die interessanten Aufgabenstellungen und die großen Freiräumen bei der Bearbeitung der Themen. Für das entgegengebrachte Vertrauen und die große Unterstützung bin ich Herrn Gooßen sehr verbunden. Frau Dr. Gooßen gebührt mein Dank für die große Unterstützung beim Durchsehen vieler Manuskripte.

Herrn Prof. Dr. Sitzmann und Herrn Prof. Dr. Kubik danke ich herzlich für das Erstellen des Zweitgutachtens bzw. für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Allen derzeitigen und ehemaligen Kollegen des Arbeitskreises spreche ich meinen Dank für die Arbeitsatmosphäre, interessanten Diskussionen und fruchtbare Zusammenarbeit. Besonders hervorheben möchte ich Herrn Dr. Blanchot, Frau Dr. Zimmermann, Frau Buba, Herrn Ahmad Kahn, Herrn Dr. Rudolphi, Frau Mamone, Herrn Kerner, Herrn Grünberg, Herrn Arndt und Frau Dr. Rodríguez-Garrido.

Frau Müller und Herrn Dr. Kelm danke ich für das Messen der Magnetresonanzspektren und der Analytikabteilung, Frau Biel, Frau Dusch, Frau Ellmer, Frau Bergsträßer, für die Elementaranalysen. Dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Niedner-Schatteburg, insbesondere Herrn Menges danke ich für die Aufnahme der ESI-Massenspektren. Herrn Bergsträßer gebührt mein Dank für die Bearbeitung der kristallographischen Daten. Den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe danke ich für die stete Versorgung mit den benötigten Chemikalien.

Meinem ehemaligen Auszubildenden Herrn Bauer und meinen ehemaligen Forschungspraktikanten Frau Buba, Herrn Grünberg, Herrn Kerner und Frau Radlow danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Bearbeitung der Forschungsprojekte.

Herrn Dr. Rudolphi bin ich für die Durchsicht des Manuskripts sehr verbunden.

Meiner Familie und meinen Freunden, besonders Herrn Dr. Blanchot, Frau Münch und Herrn Schulz danke ich für die Unterstützung und für den Rückhalt, und ich möchte mich entschuldigen, dass ich mich viel zu selten gemeldet habe.

Für die finanzielle Unterstützung bedanke ich mich bei der Stipendienstiftung des Landes Rheinland-Pfalz, der Deutschen Forschungsgesellschaft und Herrn Prof. Dr. Gooßen.



## Abkürzungen

Ac	Acetyl	$\mu$ W	Mikrowellenstrahlung
acac	Acetylacetonat	Ms	Methylsulfonyl
AcOH	Essigsäure	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Ad.	Adamantyl	<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -Butyl
Äquiv.	Äquivalent	Neocup.	Neocuproin, 2,9-Diphenyl-1,10-phenanthrolin
Ar	Arylrest	NHC	<i>N</i> -heterocyclischer Carbenligand
Bathophen.	Bathophenanthrolin, (4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin)	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
BINAP	Bis-(di-phenylphosphino)-1,1'-binaphthalin	<sup>n</sup> Pr	<i>n</i> -Propyl
bipy	2,2'-Bipyridin	Nu	Nucleophil
Bn	Benzyl	org.	organisch
BOC	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	Ph <sub>3</sub> As	Triphenylarsin
Brett-Phos	2-(Dialkylphosphino)3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl	PCy <sub>3</sub>	Tricyclohexylphosphin
Bz	Benzoyl	Ph	Phenyl
Cinn.	Cinnamyl, 3-Phenylprop-2-enyl	Ph <sub>2</sub> P <sup>i</sup> Pr	Diphenylisopropylphosphin
COD	1,5-Cyclooctadien	Phen.	1,10-Phenanthrolin
Cy	Cyclohexyl	Piv	Pivaloylrest
$\delta$	Chemische Verschiebung	PivOH	Pivaloylcarbonsäure
dba	Dibenzylidenacetone, 1,5-diphenyl-penta-1,4-dien-3-on	ppm	parts per million
DCE	1,2-Dichlorethan	R	organischer Rest
DIPPE	1,2-Bis-(diisopropylphosphino)-ethan	RT	Raumtemperatur
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	Ru-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	SET	Single Electron Transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-dihydroimidazol-2-yliden
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylenurea	TASF	Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluor-trimethylsilicat
DPE-Phos	Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
DPPE	1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan	TBAT	Tetrabutylammoniumtriphenyldifluor-silicat
dppp	1,1-Bis-(diphenylphosphino)-propan	(2-Tol) <sub>3</sub> P	Tris-(2-Tolyl)phosphin
DMSO	Dimethylsulfoxid	<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Et	Ethyl	TDA	Tris-(3,6-dioxaheptyl)amin
<i>F</i> 6-acac	Hexafluoracetylacetonat	TEAF	Tetraethylammoniumfluorid
GC	Gaschromatograph	TES	Triethylsilyl
HEPA	Hexaethylphosphoramid	Tf	Trifluormethansulfonyl
HMPA	Hexamethylphosphoramid	TFA	Trifluoressigsäure

i. Vak.	im Vakuum	THF	Tetrahydrofuran
Im.	Imidazolyl	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
<sup>i</sup> Pr	Isopropyl	TMS	Trimethylsilyl
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)- imidazol-2-yliden	Tol.	Toluol
<i>J</i>	Kopplungskonstante	Tol-BINAP	Bis-(di-4-tolylphosphino)-1,1'- binaphthalin
John-Phos	(2-Biphenyl)dialkylphosphin	Ts	4-Tolylsulfonyl
L	Ligand	X	Halogenid
LDA	Lithiumdiisopropylamid	Xantphos	9,9-Dimethyl-4,5-bis- (diphenylphosphino)xanthen
MeCN	Acetonitril	X-Phos	2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'- triisopropylbiphenyl
Me	Methyl		
Mes	Mesityl		

## Nummerierung der Verbindungen

Die große Zahl der in dieser Arbeit bezeichneten Verbindungen erschwert eine durchgehende Nummerierung, die dem Leser dienen soll, die Strukturen aus Grafiken und Tabellen eindeutig und übersichtlich zuzuordnen. Die Verbindungen wurden deshalb in den jeweiligen Kapiteln getrennt nummeriert. Die Bezeichnung setzt sich jeweils aus der Nummer der zweiten Überschriftsebene und einer durchlaufenden Nummer zusammen, die durch einen Bindestrich getrennt werden. Beispielsweise trägt die 24. Verbindung des Kapitels 4.2 die Nummer 4.2-24. Die stark verallgemeinerten Strukturen in Schemata, die Reaktionsprinzipien erläutern, wurden nicht nummeriert. In beigefügten Publikationen sind die Strukturen jeweils durchgehend nummeriert. Zur Vermeidung von Doppelbenennungen, vor allem im experimentellen Teil, werden die Verbindungen mit einem eindeutigen Kürzel des Fachjournals und der der publizieren Nummerierung bezeichnet. Beispielsweise bezeichnet *CEJ-3a* die Verbindung 3a aus dem Journal *Chemistry a European Journal*. Die durchlaufenen Zwischenstufen der Katalysezyklen sind jeweils mit römischen Zahlen nummeriert. Verbindungen, die in mehreren Kapiteln vorkommen, sind jeweils unterschiedlich nummeriert.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>GLIEDERUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>DECARBOXYLIERENDE KATALYTISCHE KUPPLUNGSREAKTIONEN.....</b>	<b>5</b>
3.1	EINLEITUNG IN KATALYTISCHE BINDUNGSKNÜPFUNGEN .....	5
3.1.1	<i>Übergangsmetallkatalysierte C-C-Bindungsknüpfungen .....</i>	<i>5</i>
3.1.1.1	Kreuzkupplungsreaktionen.....	7
3.1.1.2	Mizoroki-Heck-Reaktion.....	10
3.1.1.3	Tsuji-Trost-Reaktion .....	14
3.1.2	<i>C-C-Bindungsknüpfungen in biologischen Systemen.....</i>	<i>15</i>
3.1.3	<i>Kupfervermittelte Decarboxylierungen aromatischer Carbonsäuren.....</i>	<i>17</i>
3.1.4	<i>Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen .....</i>	<i>18</i>
3.2	AUFGABENSTELLUNG .....	25
3.3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	26
3.3.1	<i>Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylchloriden mit Kaliumcarboxylaten.</i> <i>26</i>	
3.3.2	<i>Effiziente Synthese von Telmisartan über die decarboxylierende Biarylsynthese.....</i>	<i>27</i>
3.3.3	<i>Synthese von Xenalipin über die decarboxylierende Kreuzkupplung.....</i>	<i>28</i>
3.3.3.1	Einleitung in die Thematik .....	28
3.3.3.2	Eintopfsynthesen von Kaliummonoisopropylphthalat.....	30
3.3.3.3	Optimierung der Decarboxylierenden Kreuzkupplung.....	31
3.4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....	37
3.5	FORTSCHRITTE IN DECARBOXYLIERENDEN BINDUNGSKNÜPFUNGEN.....	38
3.5.1	<i>Decarboxylierende Reaktionen mit Elektrophilen.....</i>	<i>38</i>
3.5.1.1	Katalytische Protodecarboxylierungsreaktionen.....	38
3.5.1.2	Decarboxylierende Reaktionen mit Kohlenstoffelektrophilen.....	40
3.5.2	<i>Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen .....</i>	<i>41</i>
3.5.2.1	Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit bimetalischen Katalysatorsystemen .....	41
3.5.2.2	Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit monometalischen Katalysatorsystemen .....	44
3.5.3	<i>Decarboxylierende oxidative C-H-Arylierungen.....</i>	<i>45</i>
<b>4</b>	<b>KATALYTISCHE TRIFLUORMETHYLIERUNGSREAKTIONEN .....</b>	<b>48</b>
4.1	EINLEITUNG .....	48
4.1.1	<i>Eigenschaften fluoriertes und trifluormethylierter Verbindungen .....</i>	<i>48</i>
4.1.2	<i>Reagenzien und Reaktionen zur Trifluormethylierung organischer Moleküle.....</i>	<i>50</i>
4.1.2.1	Nucleophile Substitutionen mit Fluorid – die Swarts Reaktion.....	51
4.1.2.2	Radikalische Trifluormethylierungsreaktionen.....	53
4.1.2.3	Elektrophile Trifluormethylierungsreaktionen .....	54
4.1.2.4	Nucleophile Trifluormethylierungen .....	61
4.1.3	<i>Übergangsmetallvermittelte Trifluormethylierungsreaktionen .....</i>	<i>69</i>
4.1.3.1	Kupfervermittelte Trifluormethylierungsreaktionen.....	69

4.1.3.2	Kupfervermittelte oxidative Trifluormethylierungen .....	75
4.1.3.3	Kupferkatalysierte Trifluormethylierungsreaktionen .....	76
4.1.3.4	Eigenschaften und Reaktionen von Pd- und Ni-CF <sub>3</sub> -Komplexen .....	79
4.1.3.5	Palladiumkatalysierte Trifluormethylierungen .....	82
4.2	AUFGABENSTELLUNG .....	87
4.3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....	88
4.3.1	<i>Cu-katalysierte Trifluormethylierungen von Aryliodiden mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat</i> .....	88
4.3.2	<i>Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen mit Kalium(trifluormethyl)-trimethoxyborat</i> ..	89
4.3.3	<i>Palladiumkatalysierte Trifluormethylierungen</i> .....	94
4.3.3.1	Einleitung in die Thematik .....	94
4.3.3.2	Synthese der neuen Generation an Buchwald-Biarylphosphinen .....	94
4.3.3.3	Palladiumkatalysierte Trifluormethylierung von Aryltriflaten .....	95
4.3.4	<i>Decarboxylierende palladiumkatalysierte Kupplung mit Trifluoracetaten – ein neues Konzept für eine nachhaltige Trifluormethylierungsreaktion</i> .....	97
4.3.4.1	Einleitung in die Thematik .....	97
4.3.4.2	Decarboxylierung von Trifluoracetaten .....	99
4.4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....	104
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>106</b>
5.1	ALLGEMEINE ARBEITSTECHNIKEN .....	106
5.1.1	<i>Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel</i> .....	106
5.2	ANALYTISCHE METHODEN .....	107
5.2.1	<i>Dünnschichtchromatographie</i> .....	107
5.2.2	<i>Säulenchromatographische Methoden</i> .....	107
5.2.3	<i>Gaschromatographie</i> .....	107
5.2.4	<i>Massenspektroskopie</i> .....	108
5.2.5	<i>High-Performance-Liquid-Chromatography</i> .....	108
5.2.6	<i>Infrarotspektroskopie</i> .....	108
5.2.7	<i>Kernresonanzspektroskopie</i> .....	108
5.2.8	<i>Elementaranalysen</i> .....	109
5.2.9	<i>Mikrowellenreaktor</i> .....	109
5.2.10	<i>Electrospray-Ionisations Massenspektrometrie (ESI-MS)</i> .....	109
5.2.11	<i>Durchführung der Reihenversuche</i> .....	110
5.3	DECARBOXYLIERENDE KREUZKUPPLUNG VON KALIUMBENZOATEN MIT ARYLCHLORIDEN .....	112
5.3.1	<i>Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese von Kaliumbenzoaten</i> .....	112
5.3.2	<i>Allgemeine Versuchsvorschriften zur Decarboxylierenden Kreuzkupplung von Kaliumbenzoaten mit Arylchloriden</i> .....	114
5.4	SYNTHESE VON TELMISARTAN MITTELS DECARBOXYLIERENDER KREUZKUPPLUNG .....	118
5.4.1	<i>Synthese der Startmaterialien</i> .....	118
5.4.2	<i>Synthese von Telmisartan</i> .....	120
5.5	SYNTHESE VON XENALIPIN (3.5-1, 4'-TRIFLUORMETHYL-2-BIPHENYLCARBONSÄURE) .....	127



5.5.1	<i>Synthese der Phthalsäure-Derivate</i> .....	127
5.5.2	<i>Synthese von 4-(Trifluormethyl)-2'-biphenylcarbonsäuren über decarboxylierende Kreuzkupplungen</i> .....	133
5.6	KUPFERKATALYSIERTE TRIFLUORMETHYLIERUNG VON IODAROMATEN .....	136
5.6.1	<i>Startmaterialsynthesen</i> .....	136
5.6.2	<i>Synthese von Kalium(trifluormethyl)trialkoxyboraten</i> .....	141
5.6.3	<i>Allgemeine Versuchsvorschrift für die Cu-katalysierte Trifluormethylierung von Iodaromaten mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat</i> .....	143
5.7	TRIFLUORMETHYLIERUNG VON CARBONYLVERBINDUNGEN .....	156
5.7.1	<i>Synthese der Startmaterialien</i> .....	156
5.7.2	<i>Allgemeine Versuchsvorschrift zur Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat</i> .....	158
5.8	SYNTHESE DER BRETT-PHOS-LIGANDENSYSTEME.....	171
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>175</b>
6.1	LITERATURSTELLEN .....	175
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>197</b>
<b>8</b>	<b>KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN</b> .....	<b>198</b>



## 1 Zusammenfassung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden neue katalytische Methoden zur regioselektiven Knüpfung von C-C-Bindungen vorgestellt. Die Methoden sind breit anwendbar, besitzen eine gute Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und erlauben präparativ arbeitenden Chemikern einen einfachen Zugang zu wertvollen Verbindungen, die zuvor nur durch Verwendung luft- und feuchtigkeitsempfindlicher, oder teurer Reagenzien in abfallintensiven Prozessen zugänglich waren.

Im ersten Teil der Arbeit wurden erfolgreich Arylchloride als elektrophile Kupplungspartner für decarboxylierende Biarylsynthesen erschlossen.<sup>81</sup> Sie sind preiswert, in großer struktureller Vielfalt gut verfügbar, und stellen wegen der geringeren Molmasse des Chlorids im Vergleich zu Arylbromiden oder -iodiden atomökonomische Kupplungspartner dar, die somit besonders attraktive Kohlenstoffelektrophile für industrielle Anwendungen sind.

Die notorisch unreaktive Kohlenstoff-Chlor-Bindung wird durch ein optimiertes Pd-Katalysatorsystem effizient aktiviert und mit einem Kupferorganyl verknüpft, das gleichzeitig aus der Decarboxylierung eines Benzoessäurederivates in Gegenwart eines Cu-Katalysator gebildet wurde. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen werden elektronenarme und elektronenreiche Arylchloride in durchweg guten Ausbeuten mit *ortho*-substituierten Benzoensäuren zu den entsprechenden Biarylen verknüpft. Das Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Bettina Zimmermann bearbeitet und stellt auch einen Teil ihrer Dissertation dar.

Das große synthetische Potential der neuen Reaktion wurde im Rahmen der effizienten Synthese der Wirkstoffs Telmisartan unter Beweis gestellt.<sup>83</sup> Die Syntheseroute zeichnet sich durch die einfache Durchführbarkeit der einzelnen Stufen, die Verwendung von preiswerten Reagenzien und die Vermeidung höchst abfallintensiver Transformationen aus. Im Schlüsselschritt wird die Biaryleinheit aus den preisgünstigen Massenchemikalien Phthalsäureanhydrid und 4-Chlorbenzaldehyd über eine decarboxylierende Kreuzkupplung dargestellt. In einer anschließenden reduktiven Aminierungs/Cyclisierungssequenz wird der Biarylbaustein mit dem heterocyclischen Rest verknüpft, und das Zielmolekül wurde in nur acht Stufen in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 35% hergestellt.

In Kooperation mit unserem Industriepartner wurde die neue decarboxylierende Biarylsynthese zu einem großtechnisch anwendbaren Verfahren zur Synthese des pharmakologisch wertvollen Syntheseintermediates Xenalipin (4-(Trifluormethyl)-2'-biphenylcarbonsäure) optimiert.<sup>97</sup> Das entwickelte Verfahren basiert auf der Verwendung von

Phthalsäureanhydrid, 4-Chlorbenzotrifluorid, Isopropylalkohol und Kaliumhydroxid, die in einer sequentiellen Eintopfsynthese in sehr guter Ausbeute decarboxylierend zum Zielmolekül verknüpft werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden neue Reagenzien und Reaktionen entwickelt, mit denen Trifluormethylgruppen selektiv in organische Moleküle eingeführt werden. Die neuen Reagenzien zeichnen sich durch ihre gute Verfügbarkeit, ihre hohe Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit, sowie durch ihre einfache Handhabung aus, und sie besitzen eine hohe Kompatibilität mit funktionellen Gruppen. Die Entwicklung einer decarboxylierenden palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion von Arylchloriden mit gut verfügbaren und preiswerten Trifluoracetaten wurde als Fernziel zukünftiger Arbeiten vorgestellt.

Im ersten Projekt auf dem Gebiet regioselektiver Trifluormethylierungen wurden Kalium(trifluormethyl)trialkoxyborate als neue CF<sub>3</sub>-Quellen für nucleophile Trifluormethylierungsreaktionen erschlossen. Die stabilen kristallinen Salze sind in nahezu quantitativer Ausbeute aus Kaliumfluorid, einem Trialkoxyborat und Rupperts Reagenz zugänglich, gut lagerfähig und somit einfach zu handhaben. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Boratsalze werden maßgeblich durch die Alkoxysubstituenten bestimmt.

Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat wurde erfolgreich als nucleophile CF<sub>3</sub>-Quelle in Cu-katalysierten Trifluormethylierungsreaktionen von Aryliodiden eingesetzt.<sup>291</sup> Das optimierte Katalysatorsystem wird aus 20 mol% Kupfer(I)iodid und 20 mol% 1,10-Phenanthrolin *in situ* generiert und vermittelt die regioselektive Trifluormethylierung von Aryliodiden bei 60 °C in DMSO. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen werden substituierte elektronarme und elektronenreiche, sowie heterocyclische Aryliodide in durchweg hervorragenden Ausbeuten umgesetzt. Das neue Katalysatorsystem übertrifft die Reaktivität und Anwendungsbreite des aktivsten literaturbekanntesten Systems.<sup>267</sup>

Darüber hinaus eignet sich das Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat auch zur Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen. Nicht-enolisierbare, aromatische Aldehyde und Ketone wurden mit einem geringen Überschuss des Boratsalzes bei 60 °C in THF selektiv trifluormethyliert, und die jeweiligen Alkohole wurden in durchweg guten Ausbeuten erhalten. Das Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Annette Buba und Herrn Bilal Ahmad Khan durchgeführt und wird auch einem Teil ihrer Dissertationen bilden. Eine vergleichbare Trifluormethylierungsreaktion wurde von Dilman et al. veröffentlicht,<sup>229</sup> während wir das Manuskript unseres Verfahrens anfertigten.

Parallel zu den Arbeiten auf dem Gebiet der Cu-katalysierten Trifluormethylierung von Aryliodiden wurde versucht, die weniger reaktiven Arylhalogenide durch Aktivierung mit Palladiumkatalysatoren als elektrophile Kupplungspartner in Trifluormethylierungsreaktionen zu nutzen. Die Verwendung der neuen Generation leistungsfähiger, elektronenreicher und sperriger Biphenylphosphine ermöglichte es erstmals, Aryltriflate mit Rupperts Reagenz in Gegenwart von Cäsiumfluorid palladiumkatalysiert mit nucleophilen Trifluormethylgruppen zu verknüpfen. Das Zielmolekül wurde neben großen Mengen an monofluorierten Produkten erhalten, die aus einer katalytischen Substitution mit der Fluoridbase gebildet werden. In nachfolgenden Experimenten wurden Kalium(trifluormethyl)trialkoxylborate als fluoridfreie Trifluormethylierungsreagenzien eingesetzt, die sich unter den benötigten Reaktionsbedingungen jedoch zersetzen, und Kupplungsreaktionen mit den Alkoxysubstituenten werden anstelle einer Trifluormethylierung beobachtet. Gleichzeitig zu diesen Arbeiten gelang der Gruppe von Buchwald ein Durchbruch auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktionen von Arylchloriden mit nucleophilen Trifluormethylierungsreagenzien.

Im nachfolgenden Projekt wurde die Decarboxylierungsreaktion von Trifluoracetaten anhand leicht durchführbarer Testreaktionen untersucht, und Reaktionsbedingungen wurden identifiziert, die als Grundlage für eine systematische Entwicklung einer decarboxylierenden palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion dienen. Die Ergebnisse der Testreaktionen legen nahe, dass die Decarboxylierung von Trifluoracetaten ein rein thermisch induzierter Prozess ist. Die Löslichkeit der Salze im Reaktionsmedium beeinflusst stark deren Decarboxylierungsrate. Unter den untersuchten Verbindungen wurde die höchste Aktivität mit Kaliumtrifluoracetat in aprotisch polaren Lösungsmitteln beobachtet. Das Salz setzt in NMP bereits bei 110 °C Kohlendioxid frei, und die Reaktion verläuft in jenem Temperaturbereich von 130–140 °C effizient ab, in dem auch die palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion durchgeführt werden. Ergänzende Testreaktionen zeigten, dass die Ergebnisse der palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion ebenfalls stark von der Wahl des Lösungsmittels bestimmt werden. In aprotischen und nur schwach polaren Solventien werden gute Umsätze erzielt. Eine große Herausforderung bleibt die Suche nach einem geeigneten Reaktionsmedium, in dem sowohl die Trifluoracetate gut löslich und somit decarboxylierbar sind, als auch die palladiumkatalysierte Trifluormethylierung effizient abläuft.

## 2 Gliederung

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei große Themengebiete. Im ersten wird in die Thematik decarboxylierender Kreuzkupplungsreaktionen eingeführt, und die Erweiterung der der Anwendungsbreite der decarboxylierenden Biarylsynthese von Arylbromiden auf Arylchloride als elektrophile Kupplungspartner wird vorgestellt. Die Entwicklung des Cu/Pd-Katalysatorsystems, dessen Anwendung in der organischen Synthese und die Optimierung der Reaktion zu einem großtechnisch anwendbaren Verfahren sind in Kapitel 3.3, 3.3.2 und 3.3.3 beschrieben. Der zweite Teil der Arbeit behandelt die Entwicklung neuer Reagenzien und Reaktionen, mit denen Trifluormethylgruppen selektiv in organische Moleküle eingeführt werden können. In Kapitel 4.3 und 4.3.2 wird die Entwicklung eines neuen Reagenzes für nucleophile Trifluormethylierungsreaktionen und in Kapitel 4.3.3 werden die Ergebnisse der palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktionen beschrieben. Das Konzept einer decarboxylierenden palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion und die Durchführbarkeit der Schlüsselschritte werden in Kapitel 4.3.4 vorgestellt.

Zu Beginn der jeweiligen Kapitel wird eine Einführung in die Thematik gegeben und der aktuelle Stand der Forschung vorgestellt. Die Zielsetzung und Aufgabenstellungen der einzelnen Projekte werden formuliert und anschließend die erhaltenen Ergebnisse diskutiert. Kopien der Manuskripte bereits veröffentlichter Ergebnisse sind den betreffenden Abschnitten der Arbeit angefügt. In die publizierten Arbeiten wird kurz eingeleitet, sowie die Aufgabenverteilung gemeinsam bearbeiteter Projekte erläutert. Am Ende der Kapitel werden die Ergebnisse knapp zusammengefasst und ein Ausblick auf zukünftige Arbeiten gegeben. Parallel durchgeführte und weiterführende Arbeiten der eigenen oder anderer Gruppen auf den jeweiligen Forschungsgebieten werden gegebenenfalls am Ende der entsprechenden Kapitel beschrieben. Die experimentellen Daten finden sich nach Themengebieten geordnet in einem gemeinsamen experimentellen Teil am Ende der Arbeit.

### 3 Decarboxylierende katalytische Kupplungsreaktionen

#### 3.1 Einleitung in katalytische Bindungsknüpfungen

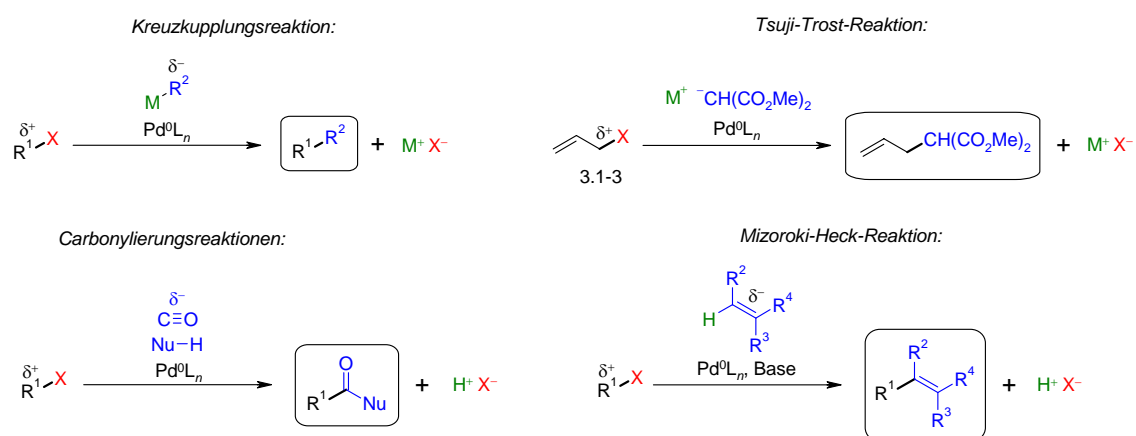
##### 3.1.1 Übergangsmetallkatalysierte C-C-Bindungsknüpfungen

Nach der Ostwaldschen Definition ist ein Katalysator ein Stoff, der die Gleichgewichtseinstellung einer chemischen Reaktion beschleunigt, ohne dabei selbst verbraucht zu werden.<sup>1</sup> Ein Katalysator senkt die Aktivierungsenergie einer chemischen Transformation durch das Durchlaufen eines alternativen Reaktionspfades herab. Bei gegebener Temperatur stellt sich das Gleichgewicht zwischen Edukten und Produkten schneller ein, oder bei gegebener Reaktionszeit kann die Reaktionstemperatur herabgesetzt werden. Ostwald wurde 1909 für seine Pionierarbeiten auf dem Gebiet der Katalyse mit dem Nobelpreis für Chemie gewürdigt.<sup>2a</sup> Hauptgruppenelemente wie z.B. Bor und Aluminium, aber auch Übergangsmetalle wie z.B. Nickel, Palladium, Platin, Rhodium, Ruthenium, Mangan, Chrom und viele weitere<sup>3</sup> wurden bereits sehr früh als Katalysatoren in Hydrierungen,<sup>4</sup> Oxidationen,<sup>5</sup> aber auch in C-C-Bindungsknüpfungen wie z.B. Roelens Oxo-Prozess eingesetzt.<sup>6</sup> Das große synthetische Potential übergangsmetallkatalysierter Reaktionen wurde in den 1950er Jahren vor allem durch Zieglers Polymerisation von Ethylen<sup>7</sup> und die Entwicklung der Wacker Oxidation von Olefinen zu Aldehyden<sup>8</sup> erkannt, und in den folgenden Jahrzehnten wurden äußerst wertvolle katalytische Transformationen entwickelt.<sup>3</sup> Viele dieser Arbeiten werden als Meilensteine der Chemie angesehen und wurden mit Nobelpreisen gewürdigt (E. Ziegler; G. Natta 1963;<sup>2b</sup> E. O. Fischer, G. Wilkinson 1973;<sup>2c</sup> W. S. Knowles, R. Noyori, K. B. Sharpless 2001;<sup>2d</sup> Y. Chauvin, R. H. Grubbs, R. R. Schrock 2005;<sup>2e</sup> R. F. Heck, E. Negishi, A. Suzuki 2010<sup>2f</sup>).

In (homogen-)katalysierten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen ist Palladium wohl eines der am häufigsten eingesetzte Übergangsmetalle.<sup>9</sup> Dies hat mehrere Gründe: Palladiumkomplexe sind wegen des Ionenradius des Metalls hinreichend reaktiv und gleichzeitig stabil. Palladiumkomplexe liegen bevorzugt in den Oxidationsstufen 0 und +2 vor, wobei die Energiedifferenz zwischen beiden Oxidationsstufen mit 0.915 eV recht gering ist. Dadurch sind reversible Zwei-Elektronen-Prozesse (Oxidation und Reduktion) unter den gleichen Reaktionsbedingungen nebeneinander möglich – eine Grundvoraussetzung für einen katalytischen Prozess. In den niedrigen Oxidationsstufen besitzen Palladiumverbindungen die Elektronenkonfigurationen  $d^{10}$  ( $\text{Pd}^0$ ) und  $d^8$  ( $\text{Pd}^{\text{II}}$ ) und bilden bereitwillig koordinativ ungesättigte Komplexe mit 16 oder weniger Valenzelektronen. Dadurch erklären sich die

Neigung zu konzertierten Prozessen, die hohe Affinität von Palladiumkomplexen zu weichen Donoratomen, sowie die Vielzahl selektiver Transformationen.<sup>9</sup> Palladium ist mit 2.20 auf der Pauling-Skala ein relativ elektronegatives Metall, und die Reaktionen von Palladiumorganen unterscheiden sich deutlich von denen elektropositiver Metalle wie z.B. Magnesium (1.13 nach Pauling) oder Lithium (0.98 nach Pauling). Aufgrund der recht hohen Elektronegativität sind Palladiumverbindungen ausgesprochen unreaktiv gegenüber polaren funktionellen Gruppen, und palladiumkatalysierte Reaktionen weisen oftmals eine große Chemoselektivität auf. Grob verallgemeinert lässt sich die Reaktivität von Palladiumkomplexen in organischen Synthesen als „weich“ charakterisieren, wobei sich Pd<sup>0</sup>-Komplexe als nucleophil und Pd<sup>II</sup>-Komplexe als elektrophil klassifizieren lassen.<sup>9</sup>

Synthetisch besonders wertvoll sind palladiumkatalysierte C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen, bei denen Kohlenstoffelektrophile mit Kohlenstoffnucleophilen an den durch die Abgangsgruppen vorgegebenen Positionen verknüpft werden. Die wichtigsten Reaktionstypen, die dem allgemeinen Reaktionsprinzip gehorchen sind Kreuzkupplungsreaktionen,<sup>10</sup> Tsuji-Trost-Allylierungen<sup>11</sup> und Carbonylierungsreaktionen<sup>12</sup> (Schema 1). In einen weiter gefassten Rahmen folgen auch die Mizoroki-Heck-Vinylierungen nach diesem Reaktionsprinzip, wobei die Regioselektivität zum größten Teil durch die elektronischen Eigenschaften des Olefins bestimmt wird.<sup>13</sup>



Schema 1. Fundamentale Pd-katalysierte C-C-Bindungsknüpfungen.

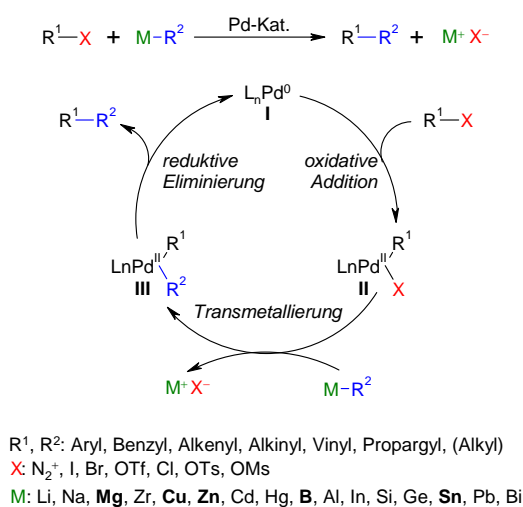
Wie aus allen Reaktionen in Schema 1 ersichtlich, wird durch die Verwendung von Abgangsgruppen zwangsläufig ein unerwünschtes Koppelprodukt, meist ein Metallsalz, in äquimolaren Mengen erzeugt, das am Ende der Reaktion vom gewünschten Produkt abgetrennt und umweltgerecht entsorgt werden muss. Das führt zu einem Mehraufwand und schmälert die Wirtschaftlichkeit der Transformation. Aus Schema 1 ist auch ersichtlich, dass durch eine geschickte Wahl der Abgangsgruppen nicht nur die Regiochemie einer



Transformation, sondern auch die Identität der Koppelprodukte in einem weiten Rahmen steuerbar sind. Im Idealfall werden lediglich leicht zu entsorgende oder recycelbare Koppelprodukte erzeugt. In den folgenden Abschnitten werden die Reaktionstypen kurz vorgestellt und Lösungsansätze diskutiert, die eine Verminderung der Abfalllast der Kupplungen erlauben. Carbonylierungsreaktionen werden nicht vorgestellt, da diese über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen. Die Nutzung von Kohlenmonoxid als C<sub>1</sub>-Baustein in palladiumkatalysierten Reaktionen ist eingehend in Übersichtsartikeln<sup>14</sup> und Fachbüchern<sup>15</sup> beschrieben.

### 3.1.1.1 Kreuzkupplungsreaktionen

Seit den 1960er Jahren wurde eine beträchtliche Anzahl übergangsmetallkatalysierter Kreuzkupplungsreaktionen entwickelt, in denen Kohlenstoffelektrophile mit nucleophilen Metallorganen unter Ausbildung einer neuen C-C-Bindung miteinander verknüpft werden (Schema 9).<sup>16</sup> Das grundlegende Prinzip aller Kreuzkupplungsreaktionen lässt sich durch einen dreistufigen Katalysezyklus beschreiben (Schema 2).<sup>17</sup>



Schema 2. Allgemeiner Katalysezyklus palladiumkatalysierter Kreuzkupplungsreaktionen.

Das Kohlenstoffelektrophil addiert oxidativ an einen Pd<sup>0</sup>-Komplex **I** unter Bildung eines elektrophilen Organo-Pd<sup>II</sup>-Komplexes **II**, auf den das Metallorganyl den organischen Rest transmetalliert, wobei das Koppelprodukt, in der Regel ein anorganisches Salz, freigesetzt wird. Der gebildete Diorgano-Pd<sup>II</sup>-Komplex **III** eliminiert das Kupplungsprodukt reaktiv und schließt den Katalysezyklus.<sup>18</sup>

Der große Erfolg übergangsmetallkatalysierter Kreuzkupplungen ist mehreren Gründen geschuldet: Die Reaktionen besitzen eine erstaunliche Vielseitigkeit hinsichtlich der verknüpfbaren Kohlenstoffreste. Aryl-, Benzyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Vinyl- und Propargylreste lassen sich miteinander regioselektiv an den von den beiden Abgangsgruppen

vorgegebenen Positionen verbinden.<sup>16</sup> Mit speziell optimierten Katalysatorsystemen gelingen sogar Alkyl-Kupplungen, die wegen konkurrierender  $\beta$ -Hydrid-Eliminierungen (vgl. Mizoroki-Heck-Reaktionen, Kapitel 3.1.1.2) besonders herausfordernd sind.<sup>19</sup>

Als Kohlenstoffelektrophile werden bevorzugt Halogenide oder auch Pseudohalogenide wie z.B. Diazoniumsalze oder Sulfonate eingesetzt.<sup>16</sup> Die Reaktivität der Abgangsgruppen in katalytischen Kupplungen nimmt in der Reihe  $N_2^+ > I > Br \approx OTf > Cl > OTs > OMs$  ab.<sup>16</sup>

Viele verschiedene präformierte Metallorganyle können als nucleophile Kupplungspartner eingesetzt werden. Unter den eingesetzten Metallorganylen sind reaktive Grignardreagenzien (Kumada-Kupplung)<sup>20</sup> recht gut und preiswert verfügbar. Im Gegensatz zeichnen sich die Metallorganyle der Elemente  $Cu^{21}$  (Sonogashira Alkinylierung),  $Zn^{22}$  (Negishi-Kupplung),  $Sn^{23}$  (Migita-Kosugi-Stille-Kupplung) und  $B^{24}$  (Suzuki-Miyaura-Kupplung) durch ihre hohe Kompatibilität mit funktionellen Gruppen aus. In den vergangenen Jahren wurden zunehmend Kupplungen mit relativ ungiftigen, leicht handhabbaren, luft- sowie feuchtigkeitsstabilen Boronsäuren und deren Derivaten zu einer beachtlichen Leistungsfähigkeit optimiert.<sup>24</sup>

Synthetisch besonders wertvoll sind Aryl-Aryl-Kupplungen, bei denen unsymmetrische Biaryle erhalten werden können, die über traditionelle Syntheserouten kaum zugänglich sind. In vielen verkaufsstarken Medikamenten wie z.B. Valsartan (**3.1-1**),<sup>25</sup> und Telmisartan (**3.1-1**),<sup>26</sup> oder auch Pflanzenschutzmitteln wie Boscalid (**3.1-3**)<sup>27</sup> und Bixafen (**3.1-4**)<sup>28</sup> finden sich Biaryluntereinheiten (Abbildung 1), die über Kreuzkupplungsreaktionen hergestellt werden.

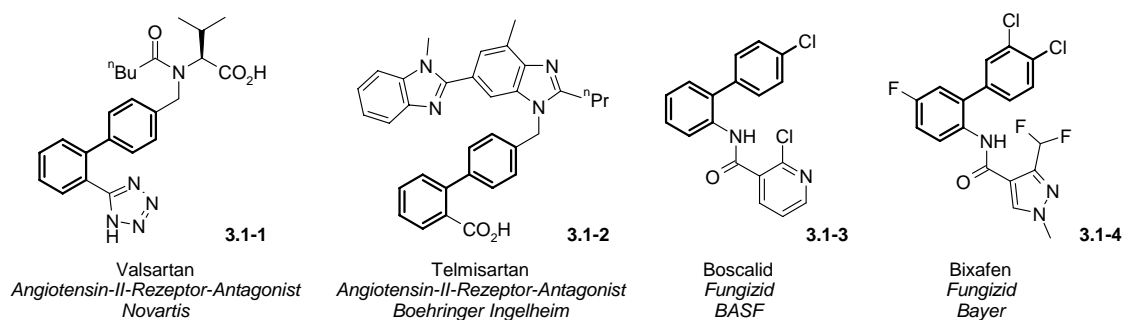
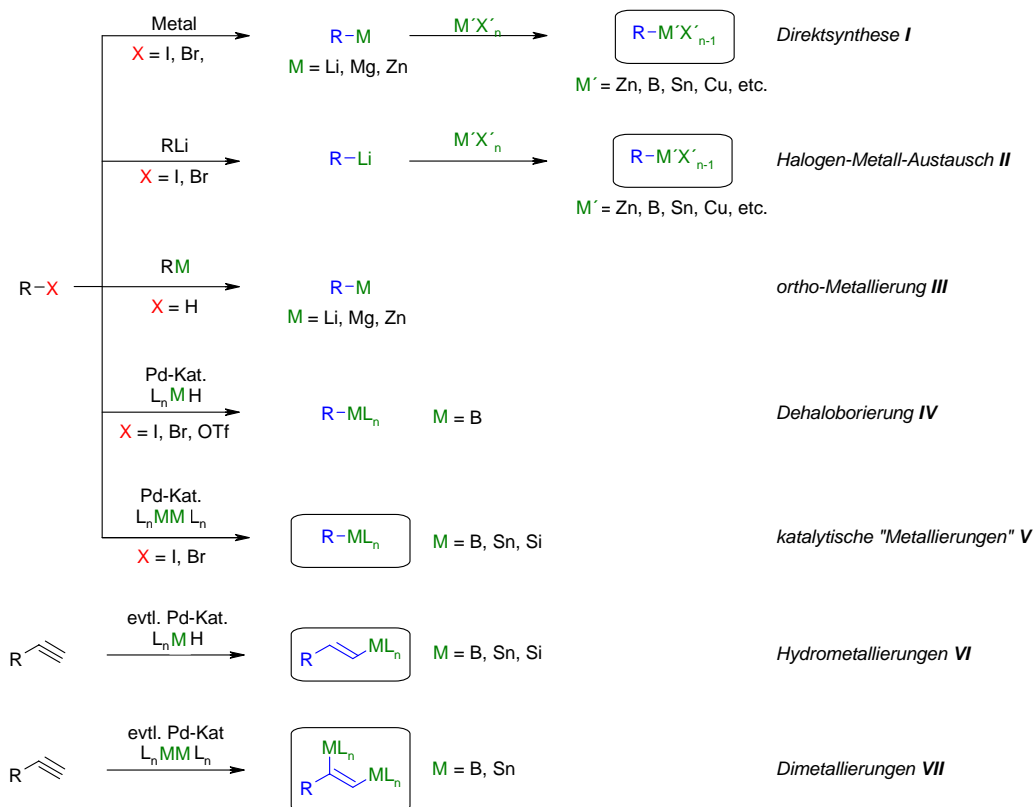


Abbildung 1. Kommerziell bedeutsame Wirkstoffe mit unsymmetrisch substituierten Biaryluntereinheiten.

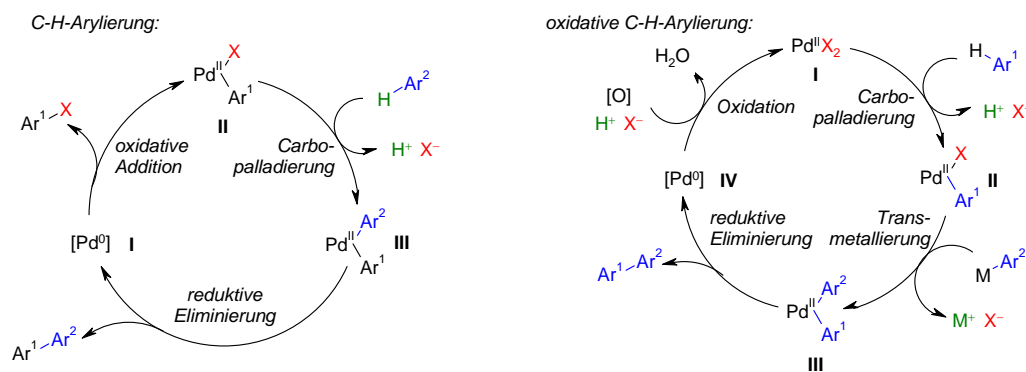
Trotz der vielen Vorteile haben alle Kreuzkupplungsreaktionen zwei intrinsische Nachteile. Zwangsläufig fallen stöchiometrische Mengen eines ggf. toxischen Metallsalzes bei der Kupplungsreaktion an, und die eingesetzten Organometallspezies müssen in vorangehenden Syntheseschritten hergestellt werden. Die allgemeinen Syntheserouten sind in Schema 3 dargestellt.<sup>29</sup>



Schema 3. Gängige Syntheserouten präformierter Metallorganyle.

Zur Präformierung der Kohlenstoffnucleophile haben sich zweistufige Syntheserouten besonders bewährt. Im ersten Schritt werden gut verfügbare organische Halogenverbindungen durch Reaktionen mit den Elementen (Reaktion I) oder über einen Halogenmetallaustausch (Reaktion II) in reaktive Lithium-, Magnesium- oder Zinkorganyle überführt.<sup>29</sup> Aromatische Verbindungen mit dirigierenden Gruppen wurden ebenfalls erfolgreich über *ortho*-Metallierungen (Reaktion III) in reaktive Metallorganyle überführt.<sup>30</sup> In einem zweiten Syntheseschritt werden die Organyle in weniger reaktive und somit lagerstabilere Zink-, Kupfer-, Zinn- und Borverbindungen umgesetzt,<sup>29</sup> wobei ein Äquivalent eines Metallsalzes anfällt. Die Anwendungsbreite der Reaktionssequenzen ist auf jene Substrate beschränkt, die auch mit den reaktiven Metallorganylen kompatibel sind. Eine weitere Zugangsmöglichkeit zu Metallorganylen stellen übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen organischer Halogenide mit substituierten Boranen<sup>31</sup> (Reaktion IV) oder Dielementverbindungen<sup>32</sup> (Reaktion IV) dar. Der präparative Nutzen dieser Reaktionen wird durch die teilweise erheblichen Kosten der Hauptgruppenverbindungen<sup>33</sup> eingeschränkt, auch fallen stöchiometrische Mengen unerwünschter Salze an. Die Abfallproblematik wird durch Hydrometallierungen (Reaktion VI) oder Dimetallierungen (Reaktion VII) von C-C-Mehrfachbindungen vermindert, jedoch limitieren die Preise der benötigten Substrate die präparative Anwendbarkeit dieser Reaktionen.

Inspiziert von den Pionierarbeiten von Fujiwara und Moritani<sup>34a-b</sup> wurden in den vergangenen Jahren eine beachtliche Anzahl an Übergangsmetallkatalysierten C-H-Arylierungen entwickelt, in denen aromatische Verbindungen als nucleophile Kupplungspartner eingesetzt werden.<sup>35</sup> Die Prinzipien der katalytischen C-H-Arylierungen lassen sich durch zwei allgemeine Reaktionsmechanismen beschreiben,<sup>36</sup> die in Schema 4 am Beispiel palladiumkatalysierter Reaktionen diskutiert werden.



Schema 4. Verallgemeinerte Mechanismen der C-H-Arylierungsreaktionen.

Der erste Mechanismus (Schema 4, links) beginnt mit der oxidativen Addition eines Arylhalogenids oder -pseudohalogenids an einen Übergangsmetallkatalysator **I** unter Bildung einer elektrophilen Aryl-Pd<sup>II</sup>-Spezies **II**, die in einer Carbopalladierung mit dem nucleophilen Aromaten reagiert. Der gebildete Diaryl-Palladiumkomplex **III** eliminiert reaktiv das Produkt und schließt den Katalysezyklus. Der Mechanismus der oxidativen C-H-Arylierungen (Schema 4, rechts) beginnt mit der Carbopalladierung eines nucleophilen Aromaten durch einen Pd<sup>II</sup>-Komplex **I**. Auf den gebildeten Aryl-Pd<sup>II</sup>-Komplex **II** transmetalliert ein Kohlenstoffnucleophil einen Arylrest, und aus der gebildeten Diaryl-Pd<sup>II</sup>-Spezies **III** wird das Produkt reaktiv eliminiert. Ein zusätzlicher Oxidationsschritt regeneriert den ursprünglichen Pd<sup>II</sup>-Komplex **I** und schließt den Katalysezyklus.

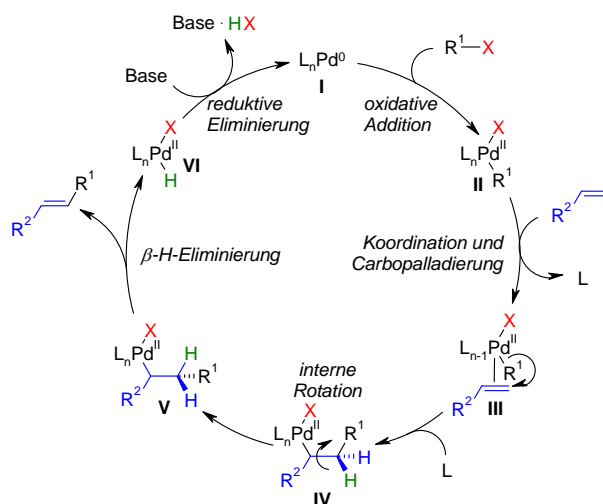
Die Kontrolle der Chemo- sowie der Regioselektivität der Arylierungsreaktionen gelingt aufgrund der geringen chemischen Unterschiede der C-H-Bindungen nur mit speziell gestalteten Substraten oder durch Verwendung von dirigierenden Gruppen.<sup>35</sup>

Die Entwicklung abfallminimierter Kreuzkupplungsreaktionen, in denen preiswerte, einfach zu handhabende und ungiftige Substrate eingesetzt werden, ist weiterhin von hohem synthetischem Interesse.

### 3.1.1.2 Mizoroki-Heck-Reaktion

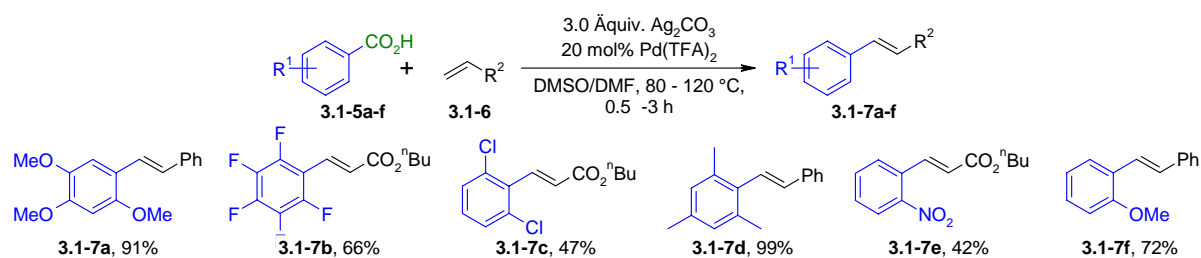
In den frühen 1970er Jahren entdeckten die Gruppen von Mizoroki<sup>37</sup> und Heck<sup>38</sup> unabhängig voneinander, dass Aryl-, Benzyl und Styrylhalogenide in Gegenwart von

Palladiumkomplexen und einer Aminbase mit einem Alken reagieren und die korrespondierenden aryl-, benzyl- und styrylsubstituierten Olefine erhalten werden. Seit ihrer Entdeckung wurde die Mizoroki-Heck-Reaktion zu einer wertvollen Transformation in der organischen Chemie entwickelt,<sup>39</sup> und die Anwendungsbreite dieser Reaktion ist in zahlreichen Übersichtsartikeln dokumentiert.<sup>40</sup> Ein vereinfachter, allgemeiner Katalysezyklus ist in Schema 4 dargestellt.



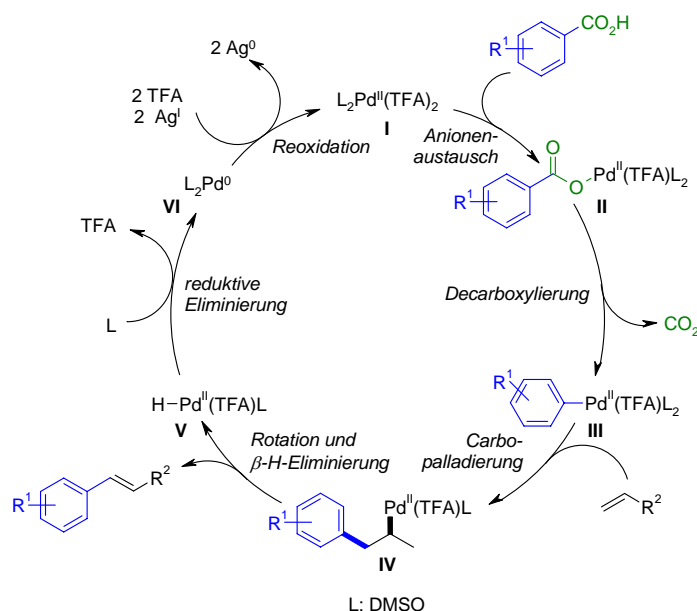
Schema 5. Postulierter Katalysezyklus der Mizoroki-Heck-Reaktion.

Nach Austausch eines Liganden koordiniert das Olefin an eine freie Koordinationsstelle des Palladiumkomplexes II, der aus der oxidativen Addition des Organohalogenids an einen Pd<sup>0</sup>-Komplex I hervorgegangen ist. Über eine *syn*-selektive Carbopalladierung entsteht der Komplex IV, aus dem nach einer internen Rotation des Methylengruppenrestes das Produkt über eine *syn*-selektive β-Hydrideliminierung freigesetzt wird. Mit Hilfe einer Base wird der ursprüngliche Pd<sup>0</sup>-Komplex regeneriert und der Katalysezyklus geschlossen. Ein Äquivalent eines Metall- bzw. Ammoniumsalzes fällt zwangsläufig als Koppelprodukt der Reaktion an. In den vergangenen Jahren wurden abfallminimierte Varianten der Mizoroki-Heck-Reaktion beschrieben, in denen aromatische C-H-Bindungen unter oxidativen Reaktionsbedingungen vinyliert werden. Dieser Reaktionstyp ist als Fujiwara-Reaktion bekannt.<sup>34</sup> Ergänzend wurden Reaktionen entwickelt, in denen Carbonsäuren oder deren Derivate anstelle von Arylhalogeniden als Kupplungspartner eingesetzt werden.<sup>41</sup> Die erste decarboxylierende Mizoroki-Heck-Reaktion von aromatischen und heterocyclischen Carbonsäuren (**3.1-5a-f**) mit Olefinen (**3.1-6**) wurde 2002 von Myers et al. beschrieben (Schema 6).<sup>42</sup>



Schema 6. *Oxidative decarboxylierende Mizoroki-Heck-Reaktion nach Myers.*

Die Vinylierungsreaktion wird von  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  in Gegenwart überstöchiometrischer Mengen an Silbercarbonat in einem Gemisch aus DMSO und DMF vermittelt und ist hinsichtlich beider Kupplungspartner breit anwendbar. Auf der Grundlage der Reaktionen isolierter Pd-Komplexe und DFT-Berechnungen wurde der in Schema 7 illustrierte Katalysezyklus postuliert.<sup>43</sup>



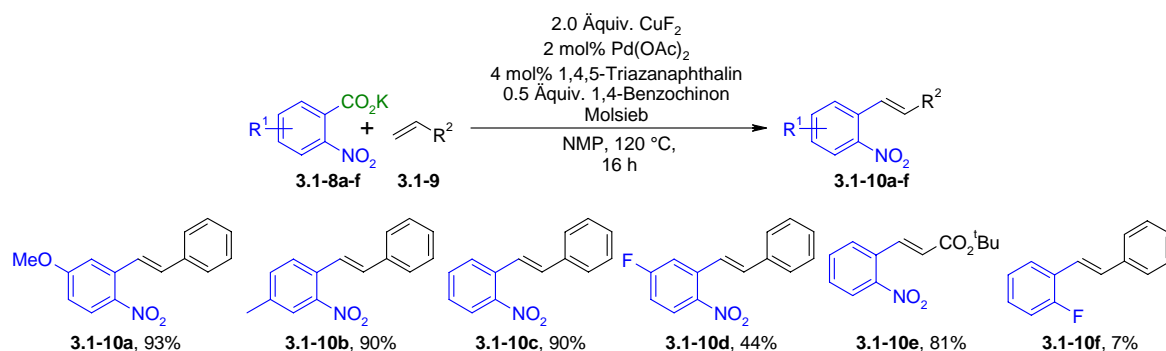
Schema 7. *Postulierter Mechanismus der decarboxylierenden Mizoroki-Heck-Reaktion.*

Im Gegensatz zum klassischen Mechanismus beginnt der Zyklus mit einem *trans*- $\text{Pd}^{\text{II}}$ -TFA-Komplex **I** an den zwei Moleküle des Lösungsmittels DMSO koordinieren. Der Komplex nimmt das Carboxylat durch Anionenaustausch gegen ein Trifluoracetat auf (**II**). Im nachfolgenden Decarboxylierungsschritt dissoziiert ein Lösungsmittelligand ab und das Palladiumzentrum tritt in Wechselwirkung mit dem *ipso*-Kohlenstoffatom der Carboxylatgruppe.<sup>43</sup> Nach Decarboxylierung entsteht aus dem  $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Carboxylat eine Aryl- $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Spezies **III**, vergleichbar derer, die durch oxidative Addition von Arylhalogeniden an  $\text{Pd}^0$ -Komplexe entstehen würde. Die Insertion des Olefins, die interne Rotation und die  $\beta$ -Hydrideliminierung folgen nun dem traditionellen Mizoroki-Heck-Mechanismus. Anschließend ist ein zusätzlicher Oxidationsschritt notwendig, um die freigesetzte

$\text{Pd}^0$ -Spezies **VI** wieder in die katalytisch aktive  $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Spezies **I** zu überführen und den Cyclus erneut beginnen zu können. Durch diesen Oxidationsschritt wird das bei der Decarboxylierung des Carbonsäuresalzes primär gebildete Arylanionenäquivalent gewissermaßen zum Arylkationenäquivalent umgepolt.

Die Transformation erschließt aromatische Carbonsäuren als Kupplungspartner für Mizoroki-Heck-Vinylierung und ergänzt hervorragend das Substratspektrum der gewöhnlich eingesetzten Arylhalogenide. Das benötigte Reoxidans Silbercarbonat ist natürlich ein kostspieliges Reagenz, und dessen überstöchiometrische Verwendung macht die Reaktion aus ökonomischer und ökologischer Sicht unattraktiv.

Die decarboxylierende Mizoroki-Heck-Reaktion wurde in den nachfolgenden Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. Die Gruppe von Su entwickelte nacheinander zwei Reaktionsvarianten, in denen Benzochinon<sup>44</sup> bzw. molekularer Sauerstoff<sup>45</sup> als Reoxidans eingesetzt werden, wodurch die Wirtschaftlichkeit gesteigert und die Abfalllast oxidativer, decarboxylierender Mizoroki-Heck-Reaktionen verringert werden konnten. Die Anwendungsbreite dieser Reaktionen ist auf elektronenreiche Benzoesäuren beschränkt, die vielfach über einen Methoxy- oder Fluorsubstituenten in *ortho*-Position zum Carboxylat verfügen. Im großen Unterschied dazu konnte in unserem Arbeitskreis ein Verfahren entwickelt werden, in dem elektronenarme 2-Nitrobenzoesäuren (**3.1-8a-f**) durch Verwendung von  $\text{CuF}_2$  als Reoxidans effizient vinyliert werden (Schema 8).<sup>46</sup>

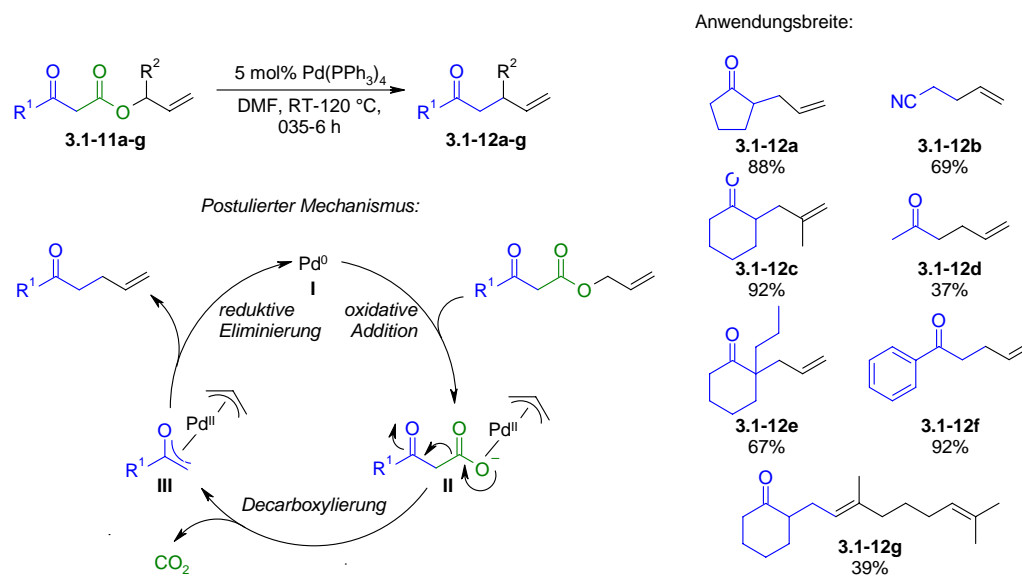


Schema 8. *Decarboxylierende oxidative Olefinierung von 2-Nitrobenzoesäuren.*

Einige Testreaktionen legen nahe, dass die Decarboxylierung am Kupfermediator stattfindet und die gebildeten Aryl-Kupfer-Spezies den Arylrest auf den Palladiumkatalysator transferieren.<sup>46</sup> Das neue bimetallische Katalysatorsystem eröffnet Perspektiven, wie die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Heck-Reaktion hinsichtlich der Carbonsäuren erweitert werden kann.

### 3.1.1.3 Tsuji-Trost-Reaktion

Eine nucleophile Substitution von präformierten  $\pi$ -Allylpalladiumchloridkomplexen wurde 1965 von Tsuji et al. beschrieben und wenig später wurde auch eine katalytische Variante der Reaktion entwickelt.<sup>47</sup> Die Gruppe von Trost erkannte 1973, dass alkyl-substituierte  $\pi$ -Allylpalladium-Komplexe mit Kohlenstoffnucleophilen in hoher Regio- und Stereoselektivität substituiert werden.<sup>48</sup> In den folgenden Jahrzehnten wurde die Tsuji-Trost-Reaktion kontinuierlich weiterentwickelt.<sup>49</sup> In den frühen 1980er Jahren wurde die erste abfallminimierte, decarboxylierende palladiumkatalysierte Allylierungsreaktion unabhängig von Tsuji<sup>50</sup> und Seagusa<sup>51</sup> entwickelt (Schema 9).



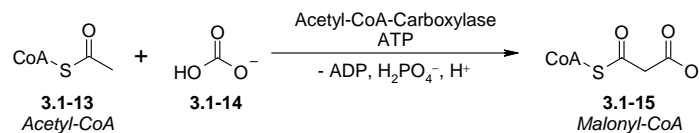
Schema 9. Decarboxylierende Allylierung nach Seagusa.

Ein Pd<sup>0</sup>-Komplex **I** addiert oxidativ an einen Allylester (**3.1-11a-g**), wobei ein kationischer  $\pi$ -Allyl-Pd<sup>II</sup>-Komplex **II** gebildet wird. Das gebildete  $\beta$ -Oxocarboxylat decarboxyliert in einer in Retro-Oxo-En-Reaktionen<sup>52</sup> und ein Kohlenstoffnucleophil wird *in situ* erzeugt, das den  $\pi$ -Allyl-Pd<sup>II</sup>-Komplex **III** entweder direkt oder nach Koordination angreift. Die reduktive Eliminierung des Produktes regeneriert den ursprünglichen Pd<sup>0</sup>-Komplex **I** und schließt den Katalysecyclus. Als einziges Nebenprodukt der decarboxylierenden Allylierungsreaktionen fällt gasförmiges Kohlendioxid an, so dass diese Transformationen zu den atomökonomischsten, regioselektiven C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen zählen. In den vergangenen Jahrzehnten wurden die decarboxylierenden Allylierungsreaktionen weiterentwickelt und erreichen mittlerweile eine beeindruckende Anwendungsbreite, Regio- und Stereoselektivität.<sup>53</sup> Die großen Fortschritte auf dem Gebiet der decarboxylierenden Allylierungsreaktionen wurden kürzlich von Tunge et al. in einem Übersichtsartikel detailliert beschrieben<sup>54</sup> und werden in dieser Arbeit nicht weiter vorgestellt.



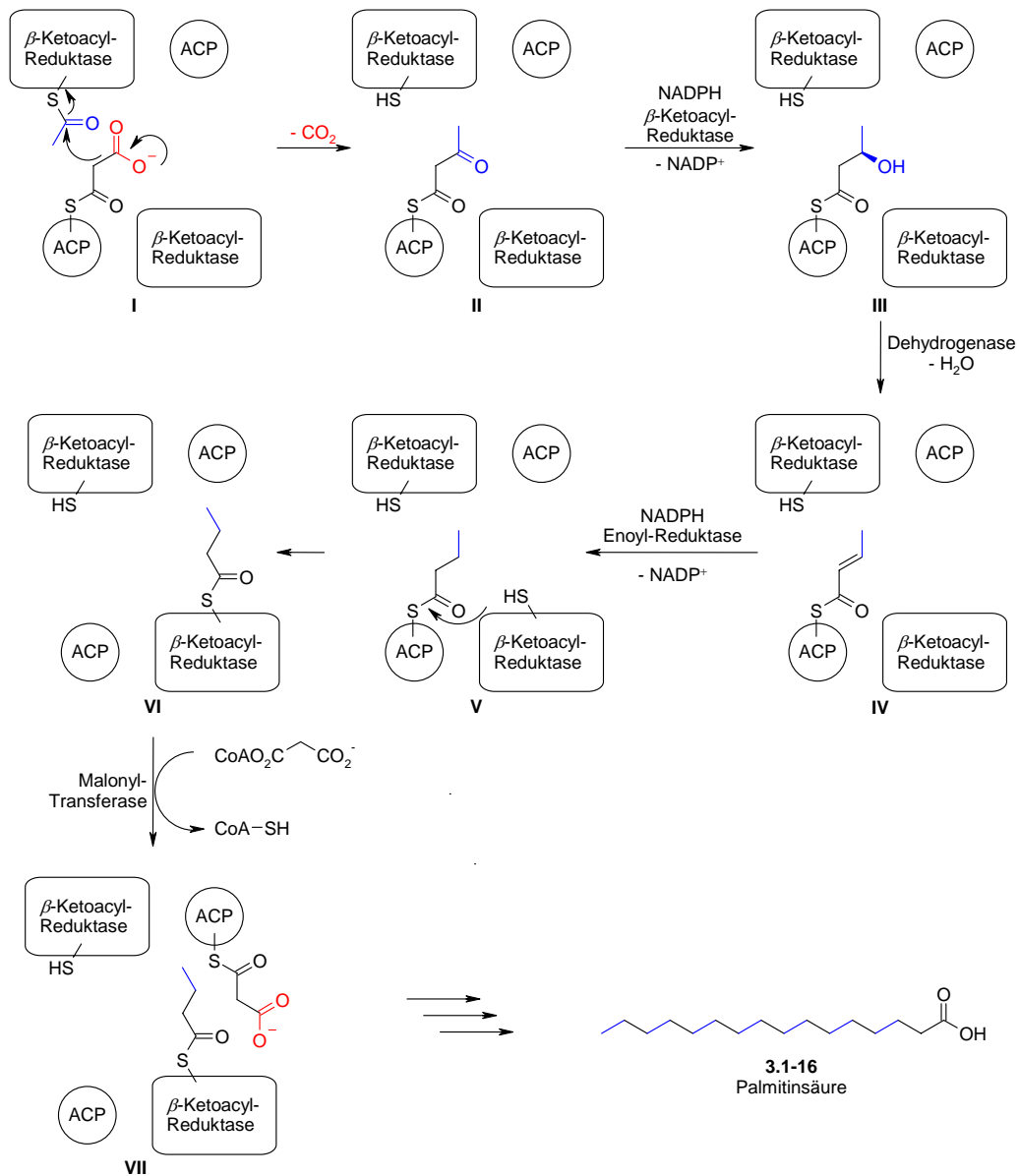
### 3.1.2 C-C-Bindungsknüpfungen in biologischen Systemen

In biologischen Organismen findet eine erstaunliche Vielzahl von Stoffwechselprozessen simultan statt.<sup>55</sup> Die einzelnen Prozesse werden in wässrigen Medien und in einem engen Temperaturbereich in speziellen Kompartimenten der Zellen durchgeführt, so dass sich die einzelnen Syntheseprozesse nicht unkontrolliert beeinflussen können. Damit die Reaktionen hinreichend schnell ablaufen, werden alle Schritte von Enzymen katalysiert.<sup>56</sup> Diese sind Biokatalysatoren, deren Rückgrat aus Peptidketten zusammengesetzt ist, die ein aktives Zentrum räumlich umschließen.<sup>56</sup> Dieses kann aus mehreren organischen funktionellen Gruppen bestehen, die eine Reaktion organokatalytisch vermitteln, oder auch ein Metallzentrum enthalten. Die Enzyme beschleunigen nicht nur die Reaktion, sondern bewirken auch die hohe Regio- und Stereoselektivität der Transformationen.<sup>56</sup> In biologischen Systemen dienen u.a. Carboxylate in Decarboxylierungsreaktionen als Abgangsgruppen zur Erzeugung von Kohlenstoffnucleophilen bzw. zur Aktivierung benachbarter C-H-Bindungen.<sup>57</sup> Das Konzept wird am Beispiel Fettsäurebiosynthese vorgestellt.<sup>58</sup> Die Fettsäuresynthese findet im Cytosol statt und verwendet Acetyl-CoA (**3.1-13**) als C<sub>2</sub>-Baustein, weswegen natürliche Fettsäuren in der Regel geradzahlig sind. Aufgrund der hohen Aktivierungsenergie der Aldolkondensation zweier Moleküle Acetyl-CoA (**3.1-13**) wird eines der Acetate zunächst zu Malonyl-CoA (**3.1-15**) carboxyliert (Schema 10), um die C-H-Bindung für die nachfolgende Addition zu aktivieren und das Gleichgewicht durch irreversible Freisetzung von Kohlendioxid auf die Seite der Produkte zu verschieben.<sup>59</sup>



Schema 10. *Biosynthese von Malonyl-CoA aus Acetyl-CoA.*

Die Synthese der Fettsäuren wird durch die Fettsäuresynthase, einem Enzymkomplex, katalysiert.<sup>60</sup> In Eukaryoten sind die einzelnen Enzyme an eine große Polypeptidkette aneinander gebunden. Der Komplex besteht aus zwei identischen Untereinheiten, deren Ketten jeweils in drei Domänen gefaltet sind. Die Domäne 1 ist für die Substrataufnahme und die Kondensation verantwortlich. Sie enthält die Acyl-Transferase (AT), die Malonyl-Transferase (MT) und die  $\beta$ -Ketoacyl-Synthase (KE). Die zweite Domäne ist die Reduktionseinheit, die sich aus einem Acyl-Carrier-Protein (ACP), der  $\beta$ -Ketoacyl-Reduktase, einer Dehydrogenase und der Enoyl-Reduktase zusammensetzt.<sup>60</sup> Die dritte Domäne ist für die Freisetzung von Palmitat (**3.1-16**) verantwortlich. Sie enthält eine Thioesterase. Die Fettsäuresynthese ist in Schema 11 dargestellt.<sup>61</sup>



Schema 11. *Biosynthese von Palmitinsäure an eukaryotischer Fettsäuresynthase.*

Im ersten Schritt wird ein Acylrest von Acetyl-CoA (3.1-13) auf die Acetyltransferase und anschließend auf die  $\beta$ -Ketoacyl-Synthase (KE) übertragen (I). Gleichzeitig wird ein Malonylrest von Malonyl-CoA (3.1-15) auf die Malonyl-Transferase (MT) und anschließend auf ein Acyl-Carrier-Protein (ACP) übertragen (I). Die beiden Proteine befinden sich auf gegenüberliegenden Seiten der Kette. Die Domäne 1 tritt nun mit den Domänen 2 und 3 der gegenüberliegenden Kette in Wechselwirkung. Der Malonylrest addiert unter Decarboxylierung an die Acylgruppe und der gebildete Acetacetylrest wird auf die drei Enzyme der Domäne 2 übertragen (II). An der  $\beta$ -Ketoacyl-Reduktase wird die Ketogruppe von NADPH zum entsprechenden D-Alkohol reduziert (III), dieser wird von der Dehydratase eliminiert (IV) und schließlich die entstandene Doppelbindung von der Enoyl-Reduktase mit NADPH hydriert (V). Der gebildete Butyrylrest wird vom Acyl-Carrier-Protein auf die

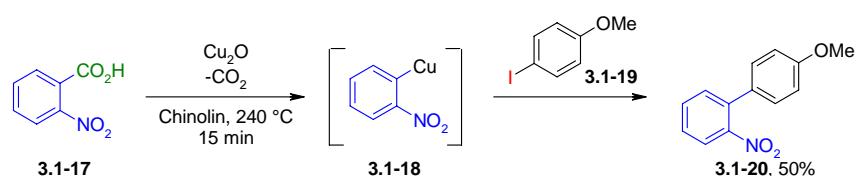
$\beta$ -Ketoacyl-Synthase (KE) übertragen (VI) und mit einem weiteren Malonylrest (3.1-15) decarboxylierend verknüpft, das am gegenüberliegenden ACP gebunden ist (VII). Nach fünf weiteren Durchläufen entsteht ein Palmitylrest (3.1-16), der von der Thioesterase der Domäne 3 abgespalten wird.

Die Biosynthese der Fettsäuren verdeutlicht eindrucksvoll, dass Carbonsäuren für regio- und stereoselektive katalytische Knüpfungen neuer C-C-Bindungen genutzt werden können, wobei durch Decarboxylierung lediglich Kohlendioxid als Koppelprodukt gebildet wird.

### 3.1.3 Kupfervermittelte Decarboxylierungen aromatischer Carbonsäuren

Preiswerte und in großer struktureller Vielfalt gut verfügbare Carbonsäuren als Substrate für regioselektive C-C-Bindungsknüpfungen zu nutzen, ist ein interessantes Konzept um die Abfalllast der übergangsmetallvermittelten Kreuzkupplungsreaktionen zu verringern. Als Koppelprodukt sollte lediglich unbedenkliches Kohlendioxid entstehen. Eine Grundvoraussetzung für die Realisierbarkeit einer decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion ist, dass die eingesetzten Carbonsäuren an einem (Übergangs-)Metall decarboxylieren, wobei Metallorganyle *in situ* generiert werden, die sich anschließend katalytisch mit Kohlenstoffelektrophilen kuppeln lassen.

Die Pionierarbeiten von Shepard,<sup>62</sup> Gilman,<sup>63</sup> Nilsson,<sup>64</sup> Cohen<sup>65</sup> und Sheppard et al.<sup>66</sup> zeigen, dass einige reaktive aromatische Carbonsäuren wie z.B. Furancarbonsäuren, Thiophencarbonsäuren oder 2-Nitrobenzoesäuren in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen eines Kupfer-<sup>62</sup> oder Quecksilbersalzes<sup>63</sup> bei Temperaturen von ca. 240 °C Kohlendioxid freisetzen. In Kreuzungsexperimenten konnte 1966 die Gruppe von Nilsson<sup>64</sup> demonstrieren, dass die Cu-vermittelten Decarboxylierungsreaktionen über die Bildung von Cu-Organyle (3.1-18) verlaufen, die mit Aryliodiden (3.1-19) analog zu Ullmann-Kupplungen<sup>67</sup> als Biaryle (3.1-20) abgefangen werden (Schema 12).



Schema 12. Kreuzungsexperiment nach Nilsson.

Weitere mechanistische und kinetische Untersuchungen von Nilsson,<sup>64</sup> Cohen<sup>65</sup> und Sheppard et al.<sup>66</sup> bestätigten die intermediäre Bildung von Kupferorganyle (3.1-18), die in der Regel rasch zu den entsprechenden Aromaten protolysieren, oder in (Homo-)Kupplungsreaktionen abreagieren,<sup>65</sup> weswegen nur in wenigen Ausnahmefällen Aryl-Kupfer-Komplexe aus einem

Reaktionsmedium isoliert werden konnten. Der Gruppe von Sheppard gelang dies mit einem besonders stabilen Pentafluorphenyl-Kupfer(I)-Chinolin-Komplex.<sup>66</sup>

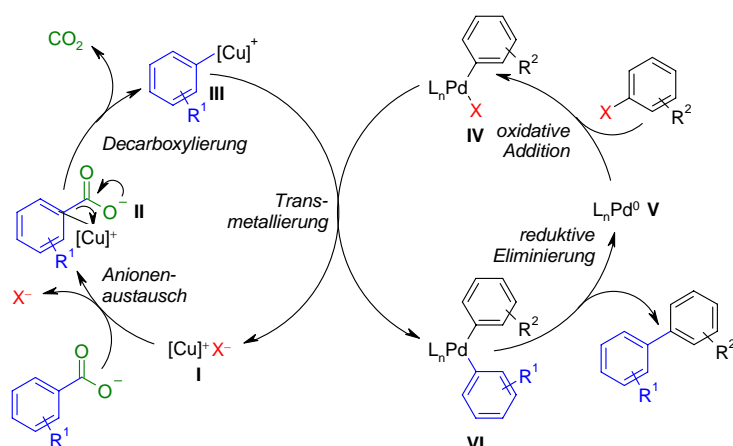
Alle Decarboxylierungsreaktionen folgen einer Kinetik erster Ordnung bezüglich der Kupferbenzoate. Aus den erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten berechnen sich negative Aktivierungsentropien, die für hoch geordnete Übergangszustände charakteristisch sind.<sup>64</sup>

Eine homolytische C-C-Bindungsspaltung wurde anhand von Kontrollexperimenten ausgeschlossen.<sup>64</sup> Die Konfiguration isomerenreiner 2,3-Diphenylpropencarbonsäuren bleibt bei der Cu-katalysierten Decarboxylierungsreaktion erhalten. In einem radikalischen Prozess müsste eine rasche Isomerisierung der Doppelbindung auftreten.<sup>68</sup>

Die Lösungsmittel zeigen einen starken Einfluss auf die Decarboxylierungsreaktion. Die besten Ergebnisse wurden in aprotisch polaren *N*-heterocyclischen Lösungsmitteln wie Pyridin oder Chinolin beobachtet, die an Kupferspezies koordinieren und diese so stabilisieren können.<sup>65</sup> In aprotisch polaren Lösungsmitteln wie z.B. Methylnaphthalin gelingt die Decarboxylierung effektiv erst durch einen Zusatz von chelatisierenden *N*-Donorliganden wie 2,2'-Bipyridin oder 1,10-Phenanthrolin.<sup>65</sup> Im Gegensatz zu den Lösungsmitteln und Liganden zeigte die Oxidationsstufe der Cu-Salze keinen Einfluss auf die Reaktionsrate. Kupfer(II)-Salze werden noch vor dem Erreichen der Reaktionstemperatur zu Cu<sup>I</sup>-Verbindungen reduziert.<sup>64-66</sup>

#### 3.1.4 Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen

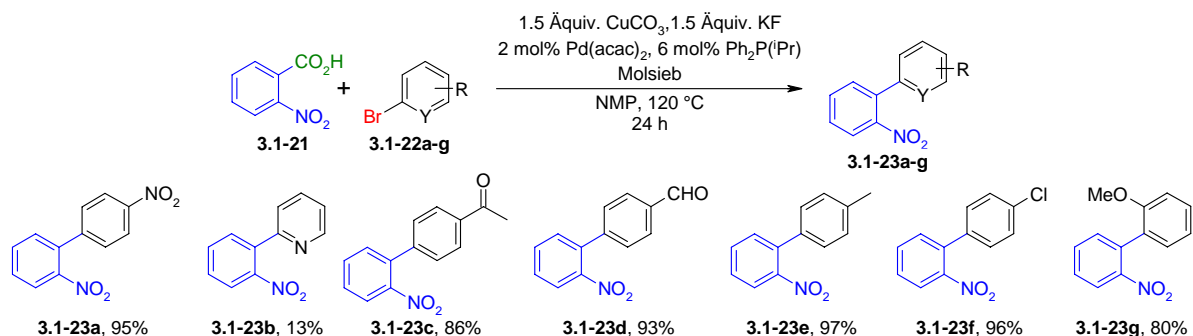
Die Pionierarbeiten<sup>62-66</sup> auf dem Gebiet der kupfervermittelten Decarboxylierungsreaktionen zeigten, dass durch die Extrusion von Kohlendioxid aus aromatischen Carbonsäuren Kupferorganyle *in situ* generiert werden.<sup>64</sup> Der Schlüssel zur Entwicklung einer breit anwendbaren decarboxylierenden Biarylsynthese lag in der Verwendung eines bimetallischen Cu/Pd-Katalysatorsystems.<sup>69</sup> Die Carbonsäuren werden durch den Cu-Katalysator unter Extrusion von Kohlendioxid in Cu-Organyle überführt, die von einem Pd-Cokatalysator mit einem Kohlenstoffelektrophil verknüpft werden. Ein plausibler Mechanismus einer solchen decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion ist in Schema 13 dargestellt.



Schema 13. *Postulierter Mechanismus der decarboxylierenden Kreuzkupplung.*

In einer Salzmetathese tauscht das Kupferkation **I** sein Gegenion mit einem Carboxylat aus, und unter Extrusion von Kohlendioxid wird aus dem entstandenen Cu-Carboxylat **II** eine Aryl-Kupfer-Spezies **III** gebildet. Diese überträgt den Arylrest auf einen Aryl-Palladium-Komplex **IV**, der seinerseits aus der oxidativen Addition eines Arylhalogenids an einen Pd<sup>0</sup>-Komplex **V** gebildet wurde. Der entstandene Diaryl-Palladiumkomplex **VI** eliminiert reaktiv das Produkt und regeneriert den ursprünglichen Pd<sup>0</sup>-Komplex **I**. Die Kreuzkupplung kann mit nur katalytischen Mengen beider Metalle verlaufen, wenn das gebildete Kupferhalogenid **I** erneut mit einem Carboxylat zum Cu-Carboxylat-Komplex **II** austauscht. In einem solchen bimetallischen Katalysatorsystem müssen die Reaktionsraten der Decarboxylierung und der Kreuzkupplung genau aufeinander abgestimmt sein, um unerwünschte Nebenreaktionen wie die Protolyse der empfindlichen Kupferorganyle durch das Reaktionsmedium zu vermeiden.

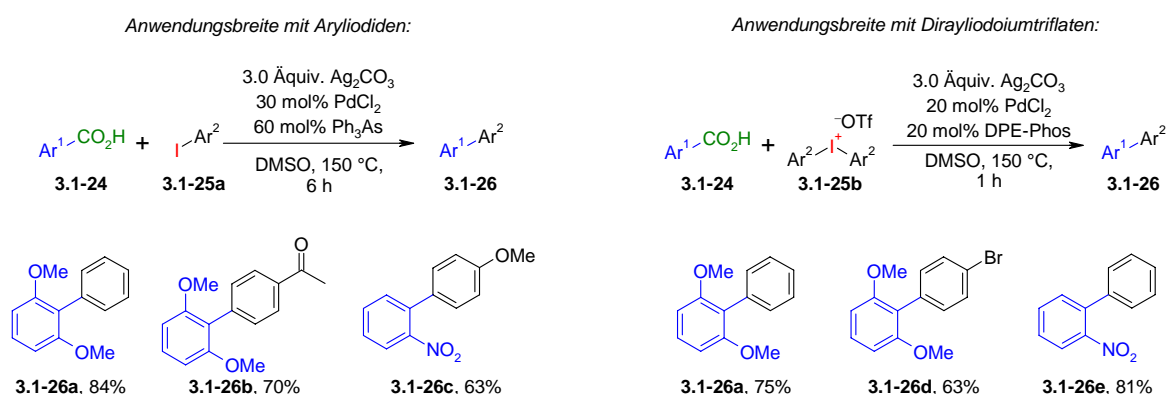
Ein Durchbruch in decarboxylierenden Biarylsynthesen gelang 2006 unserer Arbeitsgruppe mit der Entwicklung der ersten decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion reaktiver 2-Nitrobenzoesäure mit elektronenreichen, elektronenarmen und heterocyclischen Arylbromiden (Schema 14).<sup>69</sup>



Schema 14. *Erste decarboxylierende Biarylsynthese.*

Ein Katalysatorsystem aus Palladium(II)acetylacetonat, Diphenylisopropylphosphin und der Base Kaliumfluorid vermittelt bei 120 °C die decarboxylierende Kreuzkupplung in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Kupfer(II)carbonat. Unter den Reaktionsbedingungen werden viele funktionelle Gruppen wie Ester, Ether, Thioether, Ketone, Aldehyde und Nitrile toleriert.

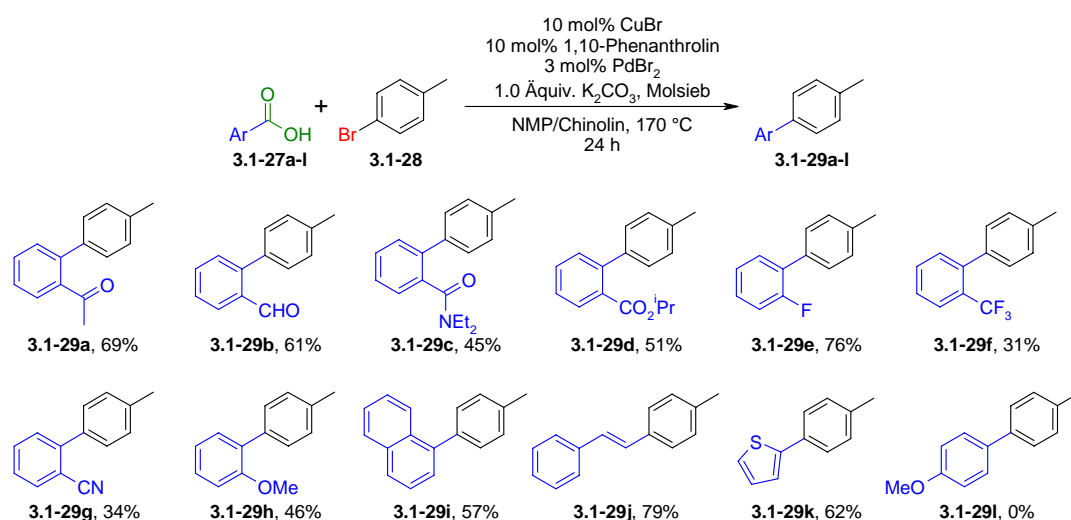
In diesen Arbeiten wurde ebenfalls gezeigt, dass auch stöchiometrische Mengen an Silbercarbonat anstelle von Kupfercarbonat in der decarboxylierenden Biarylsynthese eingesetzt werden können.<sup>69</sup> Das Konzept wurde 2006 von Becht et al. aufgegriffen und weiter entwickelt (Schema 15).<sup>70</sup>



Schema 15. Decarboxylierende Kreuzkupplungen nach Becht et al.

Die optimierten Katalysatorsysteme vermitteln eine decarboxylierende Kreuzkupplung *ortho*-substituierter Benzoesäuren (**3.1-24**) mit Aryliodiden (**3.1-25a**) und Diaryliodoniumsalzen (**3.1-25b**), wobei überstöchiometrische Mengen an teurem Silbercarbonat, und hohe Katalysatorbeladungen von bis zu 30 mol% Palladium(II)chlorid eingesetzt werden.

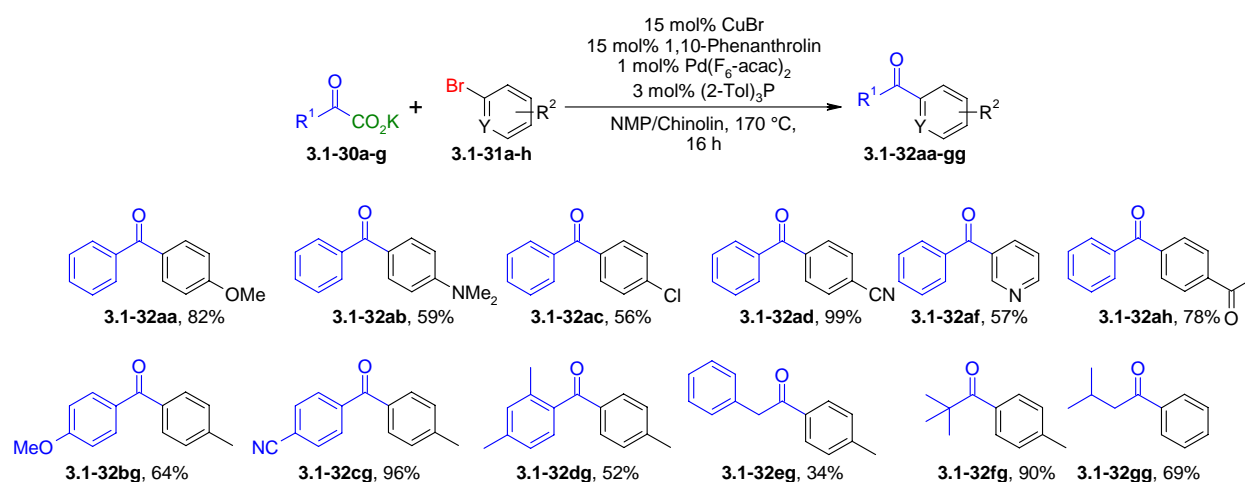
Durch einen Zusatz von chelatisierenden *N*-Donorliganden und der gleichzeitigen Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 160 °C gelang unserer Arbeitsgruppe 2006 eine decarboxylierende Biarylsynthese zu entwickeln, in der nur katalytische Mengen eines Kupfersalzes eingesetzt werden.<sup>69</sup> Das Katalysatorsystem wird aus 10 mol% CuBr/1,10-Phenanthrolin und 3 mol% Palladium(II)bromid in einem Gemisch aus NMP und Chinolin *in situ* gebildet und vermittelt die decarboxylierende Kreuzkupplung *ortho*-substituierter Benzoesäuren (**3.1-27a–l**) mit Arylbromiden (Schema 16).<sup>69</sup>



Schema 16. Anwendungsbreite Cu/Pd-katalysierten decarboxylierenden Kreuzkupplung hinsichtlich der Carbonsäuren.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen werden elektronenreiche, wie elektronenarme *ortho*-substituierte Benzoesäuren (**3.1-27a-l**) in mäßigen bis guten Ausbeuten mit 4-Bromtoluol (**3.1-28**) decarboxylierend verknüpft, wobei funktionelle Gruppen wie z.B. Keto-, Formyl-, Diethylamido-, Isopropoxy-, Methoxy-, Cyano-, Fluor- und Trifluormethylgruppen toleriert werden. Besonders reaktive 2-Thiophencarbonsäure (**3.1-27k**) und Zimtsäure (**3.1-27j**) wurden ebenfalls erfolgreich umgesetzt.

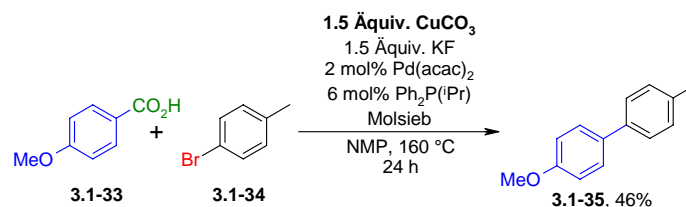
In nachfolgenden Arbeiten wurde ein im präparativen Maßstab durchführbares Verfahren für die decarboxylierende Biarylsynthese entwickelt<sup>71</sup> und das synthetische Potential an der Synthese des Blutdrucksenkers Valsartan demonstriert (Abbildung 1).<sup>72</sup> Die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung wurde auf  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren erweitert.<sup>73</sup> Diese Transformation ermöglicht einen regioselektiven und abfallminimierten Zugang zu Arylketonen, die über klassische Synthesen<sup>74</sup> nur schwer bzw. abfallintensiv zugänglich sind. In Gegenwart eines optimierten Cu/Pd-Katalysatorsystems werden aromatische und aliphatische  $\alpha$ -Oxo-Carbonsäuren (**3.1-30a-g**) mit Arylbromiden (**3.1-31a-h**) verknüpft (Schema 17).



Schema 17. Anwendungsbreite der decarboxylierenden Arylketonsynthese.

Die Ketone (**3.1-32aa–gg**) wurden in durchweg guten bis hervorragenden Ausbeuten erhalten, dabei werden viele funktionelle Gruppen toleriert. Decarbonylierungsprodukte der intermediär gebildeten Palladiumacylspezies wurden nicht beobachtet.

In den entwickelten Cu/Pd-katalysierten decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktionen werden  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren und *ortho*-substituierte Benzoesäurederivate effizient mit Arylbromiden verknüpft,<sup>69–73</sup> wohingegen die Kupplung nicht-*ortho*-substituierter Benzoesäuren nur durch die Verwendung stöchiometrischer Mengen eines Kupfersalzes gelingt (Schema 18).<sup>69</sup>

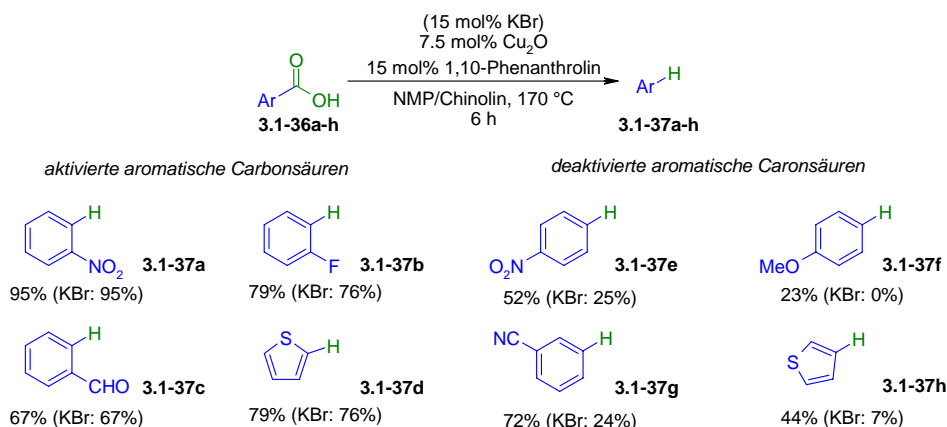


Schema 18. Decarboxylierende Kupplung von 4-Methoxybenzoesäure mit Bromtoluol.

Beispielsweise wurde die elektronenreiche 4-Methoxybenzoesäure (**3.1-33**) in Gegenwart eines Überschuss an Kupfercarbonat mit 4-Bromtoluol (**3.1-34**) in einer befriedigenden Ausbeute von 46% zum entsprechenden Biaryl **3.1-35** verknüpft.

Um den Substituenteneinfluss der der Benzoesäuren in den Cu/Pd-katalysierten decarboxylierenden Biarylsynthesen zu erklären, wurde der Cu-katalysierte Decarboxylierungsschritt in ausführlichen Protodecarboxylierungsexperimenten systematisch untersucht (Schema 19).<sup>69;75</sup>

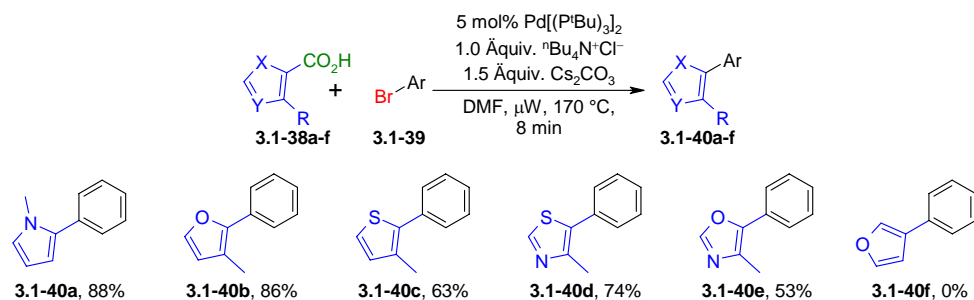




Schema 19. Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren in Gegenwart von KBr.

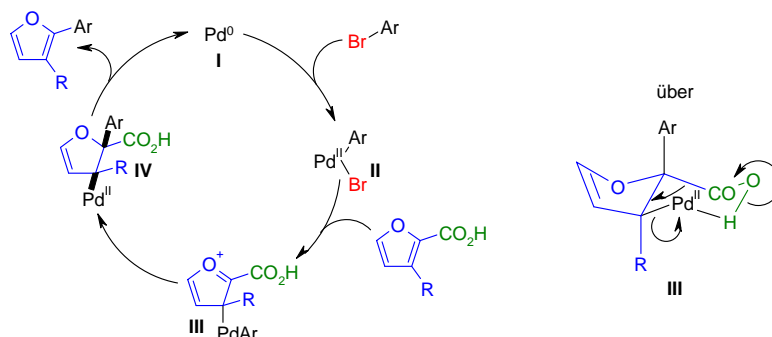
Die Ergebnisse zeigen, dass alle untersuchten, substituierten Benzoesäuren (z.B. **3.1-36a–h**) in Gegenwart des Cu<sup>I</sup>/1,10-Phenanthrolin-Katalysators erfolgreich protodecarboxyliert werden können. Durch einen Zusatz von Halogenidsalzen, die zwangsläufig bei der Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden gebildet werden, konnte die unterschiedliche Reaktivität der Benzoesäuren in den Kupplungsreaktionen erklärt werden (Schema 19, Ausbeuten in Klammern). Die Klasse der reaktiven, *ortho*-substituierten Benzoesäuren (z.B. **3.1-36a–d**) wird auch in Gegenwart von Kaliumbromid in die entfunktionalisierten Aromaten überführt. Im Unterschied dazu behindert ein Zusatz von nur 15 mol% Kaliumbromid die Protodecarboxylierung der deaktivierten, nicht-*ortho*-substituierten Benzoesäuren (z.B. **3.1-36e–h**). Folglich wurde mit einem Kupfer(I)bromid abgeleiteten Katalysatorsystem ebenfalls kein Umsatz beobachtet. Die Bildung von Cu-Carboxylaten, scheint lediglich mit *ortho*-substituierten Benzoesäuren in Gegenwart von Halogenidionen bevorzugt zu sein, deren Substituenten zusätzlich an den Cu-Katalysator koordinieren können. Die experimentellen Daten decken sich mit den Ergebnissen aus DFT-Berechnungen (B3LYP/6-311G\*\*).<sup>75</sup> Die Decarboxylierung ist für alle berechneten Benzoesäuren an einem Cu<sup>I</sup>/1,10-Phenanthrolin-Komplex bei 25 °C sowohl endotherm, als auch endergonisch. Elektronegative Substituenten in *ortho*-Position senken die Aktivierungsenergie der Decarboxylierung herab. Beispielsweise beträgt sie für 2-Fluorbenzoesäure 31 kcal mol<sup>-1</sup> und für 4-Fluorbenzoesäure 36 kcal mol<sup>-1</sup>. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Reaktivität der Benzoesäuren in Cu-katalysierten Decarboxylierungsreaktionen durch induktive Effekte der Substituenten über das  $\sigma$ -Gerüst bestimmt wird. Mesomere Effekte über das  $\pi$ -System des Aromaten scheinen nur eine untergeordnete Rolle in den Decarboxylierungsreaktionen zu spielen.

Gleichzeitig zur Entwicklung der ersten bimetallichen Katalysatorsysteme wurde 2006 von Bilodeau und Forgione die erste monometallische, palladiumkatalysierte decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion beschrieben (Schema 20).<sup>76</sup>



Schema 20. Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung nach Bilodeau und Forgiere.

Fünfgliedrige, heterocyclische aromatische Carbonsäuren (**3.1-28a-f**) werden Pd-katalysiert mit Arylbromiden bei 170 °C in einem Mikrowellenreaktor umgesetzt. Die Gruppe von Reynolds entwickelte später eine weitere Variante der Reaktion, um hoch funktionalisierte 3,4-Dihydroxypyrrole mit Arylbromiden decarboxylierend zu kuppeln.<sup>77</sup> Die erhaltenen elektronenreichen Moleküle sind für optische Materialien interessant.<sup>78</sup> Der Mechanismus der Pd-katalysierten decarboxylierenden Kupplung fünfgliedriger, heterocyclischer aromatischer Carbonsäuren ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Gruppe von Steglich postulierte im Rahmen der der Totalsynthese des Naturstoffs Lamellarin L einen Mechanismus, der analog zur Mizoroki-Heck-Reaktion verläuft (Schema 21),<sup>79</sup> wobei zuerst die C-C-Bindungsknüpfung und anschließend die Decarboxylierung stattfindet.



Schema 21. Postulierter Mechanismus der Pd-katalysierten Kreuzkupplung 2-heterocyclischer Carbonsäuren.

Diese Hypothese wird gestützt von der Beobachtung, dass die Carboxylatgruppe immer an dem Kohlenstoffatom gebunden sein muss, das auch in einer Mizoroki-Heck-Reaktion bevorzugt vinyliert würde. Beispielsweise wird Furan-2-carbonsäure regioselektiv an der 2-Position monoaryliert, wohingegen die Furan-3-carbonsäure unter den identischen Reaktionsbedingungen nicht umgesetzt wird.

### 3.2 Aufgabenstellung

Die erste Teilaufgabe der Arbeit bestand darin, die Anwendungsbreite der Cu/Pd-katalysierten Biarylsynthese von Arylbromiden auf Arylchloride als elektrophile Kupplungspartner zu erweitern. Das neue katalytische Verfahren sollte als eine synthetische und industriell anwendbare Alternative zu Kreuzkupplungsreaktionen präformierter Organometall-Verbindungen etabliert werden. Das Ziel sollte in drei Stufen erreicht werden:

1. Ein effizientes Katalysatorsystem sollte entwickelt werden, das die notorisch unreaktiven Arylchloride für die decarboxylierende Kreuzkupplung aktiviert.<sup>80</sup> Die Anwendungsbreite der neuen Reaktion sollte an einer hinreichend großen Zahl an Modellverbindungen aufgezeigt werden. Das Teilprojekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Bettina Zimmermann bearbeitet und stellt auch einen Teil ihrer Dissertationsarbeit dar.
2. Das synthetische Potential des neuen Verfahrens sollte in der Synthese des Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Telmisartan unter Beweis gestellt werden. Die Syntheseroute sollte möglichst wenige Schritte umfassen und auf preiswerten, ungiftigen, sowie gut verfügbaren Reagenzien aufbauen. Die Biaryluntereinheit des Wirkstoffs sollte über eine decarboxylierende Kreuzkupplung eines Phthalsäurederivates mit 4-Chlorbenzaldehyd hergestellt und in einer reduktiven Aminierungs/Cyclisierungssequenz mit dem heterocyclischen Baustein verknüpft werden.
3. Die großtechnische Anwendbarkeit decarboxylierender Biarylsynthesen sollte anhand der Synthese der pharmakologisch wertvollen Zwischenverbindung Xenalipin (4-(Trifluormethyl)-2'-biphenylcarbonsäure) aus den preisgünstigen Massenchemikalien Phthalsäureanhydrid, 4-Chlorbenzotrifluorid, Isopropylalkohol und Kaliumhydroxid demonstriert werden.

### 3.3 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.3.1 Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylchloriden mit Kaliumcarboxylaten.

In der nachfolgenden Publikation wird die Entwicklung eines Cu/Pd-Katalysatorsystems erläutert, das die decarboxylierende Biarylsynthese von *ortho*-substituierten Benzoesäuren mit Arylchloriden vermittelt. Eine große Herausforderung war es, einen geeigneten sperrigen und elektronenreichen Liganden zu identifizieren, der die Aktivierung der unreaktiven Arylchloride ermöglicht, ohne gleichzeitig an den Cu-Cokatalysator zu koordinieren und so den Decarboxylierungsschritt zu behindern. Als Testsystem wurde reaktive 2-Nitrobenzoesäure und 4-Tolylchlorid gewählt, die unter jenen Reaktionsbedingungen umgesetzt wurden, die sich zuvor bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung von Arylbromiden bewährt hatten. Die Optimierung des Katalysatorsystems, sowie die Untersuchung der Anwendungsbreite hinsichtlich der Arylchloride wurde von Frau Bettina Zimmermann durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Umsetzung besonders reaktiver Benzoesäuren wie z.B. Kaliummonoisopropylphthalat, Thiophencarbonsäure, Zimtsäure und einigen substituierten 2-Nitrobenzoesäuren bearbeitet, die zu unerwünschten Nebenreaktionen wie Protodecarboxylierungen oder auch Isomerierungen neigen, weswegen eine spezielle Optimierung der Reaktionsbedingungen für diese Substrate erforderlich war. Die Ergebnisse wurden 2008 in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* bzw. *Angewandte Chemie International Edition* veröffentlicht.<sup>81</sup> Eine Kopie des Manuskripts ist nachfolgend beigefügt.

### 3.3.2 *Effiziente Synthese von Telmisartan über die decarboxylierende Biarylsynthese*

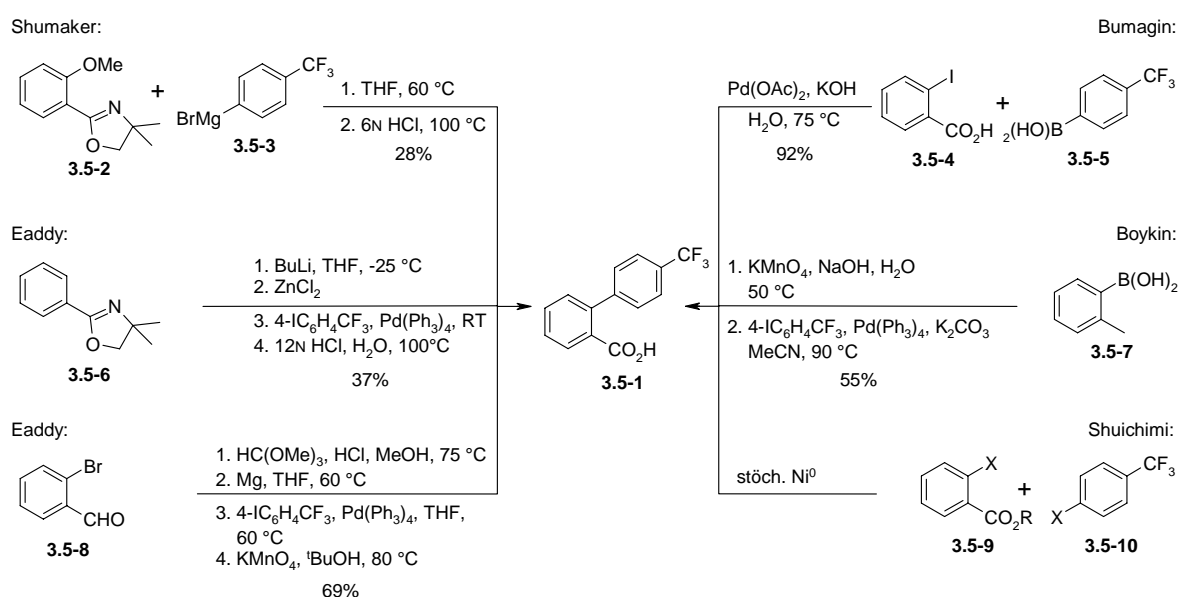
In der nachfolgenden Publikation wird die Synthese des blutdrucksenkenden Wirkstoffs Telmisartan über eine decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion und eine reduktive Aminierung beschrieben. Die Durchführbarkeit der Schlüsselschritte der Syntheseroute wurde zuvor an stark vereinfachten Modellverbindungen gezeigt.<sup>82</sup> Eine Herausforderung war es, die Bedingungen der Modellreaktionen auf die eigentlichen Substrate zu übertragen, sowie die Reaktionen in einem größeren Maßstab durchzuführen. Die Zielverbindung Telmisartan konnte über acht Stufen in guter Gesamtausbeute hergestellt werden. Die Ergebnisse wurde 2008 in *Journal of Organic Chemistry* veröffentlicht,<sup>83</sup> nachfolgend ist eine Kopie des Manuskripts beigefügt.

### 3.3.3 Synthese von Xenalipin über die decarboxylierende Kreuzkupplung

#### 3.3.3.1 Einleitung in die Thematik

Trifluormethylierte 2-Biphenylcarbonsäuren sind wichtige Zwischenprodukte für die Synthese pharmakologisch höchst interessanter Verbindungen.<sup>84</sup> Die häufig eingesetzte Ausgangsverbindung Xenalipin (4-(Trifluormethyl)-2'-biphenylcarbonsäure, **3.5-1**) ist selbst pharmakologisch aktiv. Im Tierversuch senkt sie den Cholesteringehalt, sowie den Anteil an Triglyceriden im Blutplasma<sup>85</sup> und ist daher als Arzneimittel zur Prävention von Herzkreislauferkrankungen interessant.

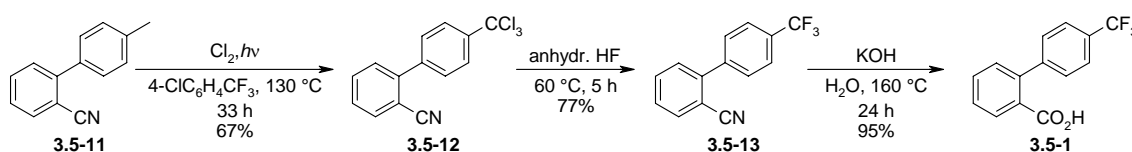
Die Synthese von Xenalipin über Kreuzkupplungsreaktionen ist nicht trivial. Die in industriellen Verfahren oftmals eingesetzten leicht zugänglichen, preiswerten und reaktiven Metallorganyle wie z.B. Grignardreagenzien oder Lithiumverbindungen gehen unerwünschte Nebenreaktionen mit der Carboxylatgruppe ein. Um diese Limitierung zu umgehen wurden mehrstufige Verfahren entwickelt, in denen die Carboxylgruppe vor der Kupplungsreaktion geschützt wird, oder es werden mildere Organometallspezies eingesetzt.<sup>86-92</sup> Die gängigen Syntheserouten sind in Schema 22 zusammengestellt.



Schema 22. Traditionelle Syntheserouten für Xenalipin.

Die Gruppe von Shumaker patentierte ein Verfahren, in dem 2-(2-Anisyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin (**3.5-2**) mit 4-(Trifluormethyl)phenylmagnesiumbromid (**3.5-3**) in einer Variante der Wurtz-Kupplung<sup>93</sup> in niedriger Ausbeute verknüpft wird.<sup>86</sup> Das Oxazolinderivat wurde zuvor aus 2-Methoxybenzoesäure, Thionylchlorid und 2-Amino-2-methyl-1-propanol kondensiert<sup>94</sup> und kann durch Sieden in verdünnter Salzsäure entschützt werden. Die

Oxazolidinschutzgruppe wurde auch von Eaddy et al. zur Synthese von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Xenalipin über eine palladiumkatalysierte Negishi-Kupplung mit 4-Iodbenzotrifluorid eingesetzt.<sup>87</sup> Die Gesamtausbeute der Syntheseroute ist gering. Die gleiche Gruppe patentierte ein mehrstufiges Verfahren, in dem geschützter 2-Brombenzaldehyd (**3.5-8**) in das entsprechende Grignardreagenz überführt, mit 4-Iodbenzotrifluorid in einer Pd-katalysierten Kumada-Kupplung verknüpft und im nachfolgenden Schritt nach Entschützung zum Zielmolekül in mäßiger Gesamtausbeute oxidiert wird.<sup>88</sup> Die Verwendung von weniger reaktiveren Boronsäurederivaten als nucleophile Kupplungspartner erlaubt den direkten Einsatz der Carbonsäuren.<sup>89-91</sup> Die Gruppe von Shuichimi patentierte ein Verfahren, in dem 2-Halogenbenzoesäuren mit 4-Halogenbenzotrifluoriden in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an kanzerogenen Nickelverbindungen gekuppelt werden.<sup>92</sup> Ein alternativer Zugang zu Xenalipin wurde von Marhold et al. beschrieben, in der das Zielmolekül über eine Swarts-Reaktion<sup>95</sup> aus 2-Cyano-4'-methylbiphenyl (**3.5.11**) hergestellt wird (Schema 23),<sup>96</sup> das als Baustein in der Synthese des Wirkstoffes Valsartan eingesetzt wird<sup>25</sup> und kostengünstig in großen Mengen verfügbar ist.



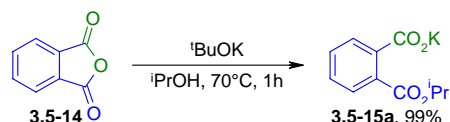
Schema 23. Industrielle Synthese von Xenalipin über eine modifizierte Swarts Reaktion.

Die Wirtschaftlichkeit aller beschriebenen Prozesse wird durch die vielstufigen, abfallintensiven Syntheserouten, die teilweise erheblichen Kosten der Startmaterialien und die durchweg mäßigen Ausbeuten limitiert. Eine abfallminimierte Synthese von Xenalipin aus preisgünstigen und gut verfügbaren Ausgangssubstanzen ist von hohem industriellem Interesse.

Im Rahmen der Telmisartansynthese (Kapitel 3.3.2) wurde eine decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion entwickelt, in der 2-Biphenylcarbonsäuren aus den Phthalsäureanhydrid und Chloraromaten in hohen Ausbeuten zugänglich sind.<sup>83</sup> Der Preis, die Verfügbarkeit und die leichte Handhabbarkeit der Kupplungspartner machen diese Synthese attraktiv für ein industrielles Verfahren zur Synthese von Xenalipin. In Kooperation mit unserem Industriepartner wurde die decarboxylierende Biarylsynthese für einen großtechnisch anwendbaren Prozess optimiert.

### 3.3.3.2 Eintopfsynthesen von Kaliummonoisopropylphthalat

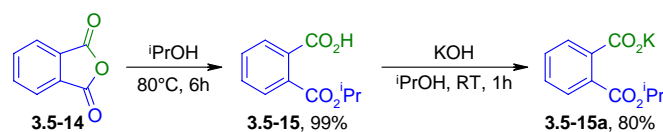
Im ersten Abschnitt der Verfahrensentwicklung wurde die bislang aufwändige Synthese des Kaliummonoisopropylphthalats optimiert. Eine präparativ einfache und schnell durchführbare Laborsynthese, sowie eine industriell anwendbare, zweistufige Synthese wurden entwickelt. Kalium-*tert*-butylat wurde als Base in der Laborsynthese verwendet, da durch deren Verwendung das Carbonsäuresalz in nur einem synthetischen Schritt direkt aus Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**) in nahezu quantitativer Ausbeute hergestellt wird (Schema 24).



Schema 24. Laborsynthese von Kaliummonoisopropylphthalat.

Zunächst wird aus Isopropylalkohol und Kalium-*tert*-butylat eine Lösung von Kaliumisopropanolat frisch hergestellt, Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**) zugegeben und das gebildete Salz **3.5-15a** durch Zugabe von Diethylether ausgefällt.

In der industriell anwendbaren Syntheseroute wurde die brennbare und selbstentzündliche Base Kalium-*tert*-butylat durch Kaliumhydroxid ersetzt (Schema 25).



Schema 25. Industriesynthese von Kaliummonoisopropylphthalat.

Im ersten Schritt wird Phthalsäureanhydrid durch Sieden in Isopropylalkohol in Phthalsäuremonoisopropylester (**3.5-15a**) in nahezu quantitativer Ausbeute überführt. Die Reaktionszeit von 6 h muss eingehalten werden, um die Menge an schwer abtrennbaren Umesterungsprodukten wie Phthalsäure und Diisopropylphthalat möglichst gering zu halten. Nach längeren Reaktionszeiten von 16 h konnte ein Anteil von ca. 16% der genannten Nebenprodukte gaschromatographisch bzw. mittels HPLC detektiert werden.

Im zweiten Syntheseschritt wird der Halbester mit einer Lösung aus Kaliumhydroxid in Isopropylalkohol deprotoniert. Die Reaktion verläuft sehr schnell und ist nach Zutropfen der Base vollständig, ohne dass eine Verseifung des Monoesters (**3.5-15**) zu Phthalsäure mittels HPLC-Analyse der Reaktionsmischung beobachtet wird. Das Salz **3.5-15a** kann durch Zugabe von Diethylether in hoher Ausbeute ausgefällt werden. Im industriellen Prozess werden beide Schritte ohne Isolierung der Zwischenprodukte in einem Reaktionsgefäß durchgeführt. Nach Zugabe der Base wird das hochsiedende Lösungsmittel NMP zugegeben



und das gebildete Wasser, sowie der überschüssige Alkohol werden abdestilliert. Die so erhaltene Lösung des Salzes in NMP wird in der Kreuzkupplungsreaktion direkt eingesetzt.

### 3.3.3.3 Optimierung der Decarboxylierenden Kreuzkupplung

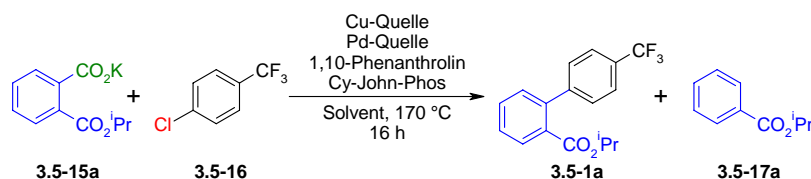
Im nächsten Projektabschnitt wurde die decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion von Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-15a**) mit preiswertem 4-Chlorbenzotrifluorid (**3.5-16**) hinsichtlich einer großtechnischen Anwendbarkeit optimiert (Tabelle 1). Als Ausgangspunkt wurden die Reaktionsbedingungen und das Katalysatorsystem gewählt, welche sich zuvor im Kreuzkupplungsschritt der Telmisartansynthese bewährt hatten.<sup>83</sup> Im Gegensatz zur Originalvorschrift wurde Cyclohexyl-John-Phos verwendet, das unser Industriepartner selbst hergestellt.

Erfreulicherweise wurde unter den Reaktionsbedingungen, die sich zuvor in der Telmisartansynthese bewährt hatten, das gewünschte Produkt (**3.5-1a**) in einer guten Ausbeute von 69% erhalten (Eintrag 1). Als einziges nennenswertes Nebenprodukt wurde Benzoessäureisopropylester in 30% detektiert, der aus der Protodecarboxylierung des Kaliummonoisopropylphthalats gebildet wurde. Kontrollexperimente ergaben, dass beide Katalysatormetalle, sowie der Phosphinligand für eine erfolgreiche Umsetzung erforderlich sind.

Im nächsten Schritt konnte das ursprüngliche NMP/Chinolin-Lösungsmittelgemisch gegen ein Gemisch aus Mesitylen und NMP ersetzt werden, ohne dass die erhaltenen Ausbeuten stark beeinflusst wurden (Einträge 2–3). Mesitylen ist im Gegensatz zu NMP bzw. Chinolin wasserunlöslich und kann nach wässriger Aufarbeitung der Reaktionslösung einfach entsorgt, oder nach fraktionierter Destillation wieder verwendet werden. In reinem Mesitylen lösen sich die Startmaterialien bei Raum- bzw. Reaktionstemperatur jedoch kaum, und es werden schwer rührbare Suspensionen erhalten, weswegen die Ausbeuten an gewünschtem Biaryl nur gering sind (Eintrag 2). Die Löslichkeit der verwendeten Salze wurde durch einen Zusatz von 25% NMP verbessert und das für das Produkt **3.5-1a** wurde eine Ausbeute von 70% detektiert (Eintrag 3). Die Verwendung einer größeren Menge an NMP (50%) zeigte keinen Einfluss auf die Ausbeute des Produktes.

Die Wirtschaftlichkeit der Kreuzkupplungsreaktion konnte gesteigert werden, indem die Menge des eingesetzten Kaliummonoisopropylphthalats (**3.5-15a**) von ursprünglich 1.5 Äquivalenten auf nur 1.2 Äquivalenten verringert wurde (Eintrag 4). Geringere Mengen des **3.5-15a** führen zu deutlich verminderten Ausbeuten. Ein Überschuss von 1.5 Äquivalenten an 4-Chlorbenzotrifluorids hatte keinen positiven Einfluss auf die Ausbeuten.

Tabelle 1. Optimierung der decarboxylierenden Kreuzkupplung von Kaliummonoisopropylphthalat mit 4-Chlorbenzotrifluorid.



#	Solvent	<b>15a</b> [Äquiv.]	Cu-Quelle [mol%]	Pd-Quelle [mol%]	<b>1a</b> [%] <sup>a</sup>	<b>17a</b> [%] <sup>a</sup>
1	NMP/Chin. <sup>a</sup>	1.5	Cu <sub>2</sub> O (5.0)	Pd(dba) <sub>2</sub> (2.0)	69	30
2	Mes	"	"	"	51	6
3	Mes/NMP <sup>a</sup>	"	"	"	70	27
4	"	1.2	"	"	71	26
5	"	1.1	"	"	63	25
6	"	1.2	"	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.3)	69	28
7	"	"	"	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1)	45	27
8	"	"	Cu <sub>2</sub> O (1.5)	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.3)	71	28
9	"	"	Cu <sub>2</sub> O (0.5)	"	43	16
10	"	"	CuO (3.0)	"	74	30
11	"	"	CuF <sub>2</sub> (3.0)	"	61	29
12	"	"	CuCl (3.0)	"	75	28
13	"	"	CuBr (3.0)	"	65	27
14	"	"	CuI (3.0)	"	32	19
15	"	"	CuCl (3.0)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.3)	68	27
16	"	"	"	PdCl <sub>2</sub> (0.3)	65	26
17	"	"	"	PdBr <sub>2</sub> (0.3)	66	28
18	"	"	"	PdI <sub>2</sub> (0.3)	32	26
19	"	"	"	Pd(Cl) <sub>2</sub> MeCN <sub>2</sub> (0.3)	81	28
20	"	"	"	Pd(acac) <sub>2</sub> (0.3)	81	29
21	" <sup>c</sup>	"	CuCl (3.0)	Pd(acac) <sub>2</sub> (0.3)	72	38
22	" <sup>c</sup>	"	CuCl (5.0)	Pd(acac) <sub>2</sub> (0.5)	77	39

Reaktionsbedingungen: Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-15a**), 4-Chlorbenzotrifluorid (**3.5-16**), Kupfersalz, 1,10-Phenanthrolin (äquimolar zur Kupferkonzentration), Palladiumquelle, 2-(Biphenyl)-dicyclohexylphosphin (Cyclohexyl-John-Phos) (2.0 Äquivalente pro Palladium), wasserfreies und deoxygeniertes Lösungsmittel, 170 °C, 16 h. a) Ausbeuten wurden gaschromatographisch mit *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt und mit Responsefaktoren der Reinsubstanzen korrigiert. b) Lösungsmittelgemische im Verhältnis 3:1. c) kommerziell erhältliche Lösungsmittel.

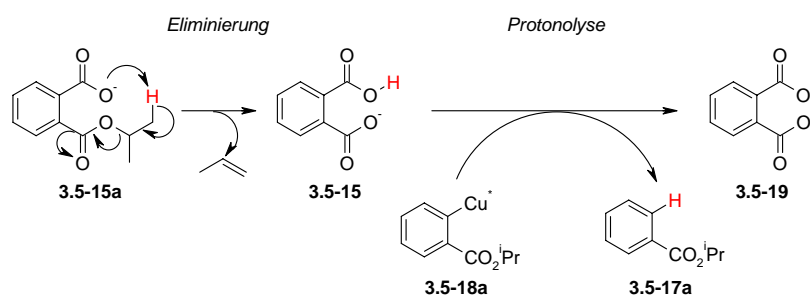
Im nächsten Schritt wurden die Konzentrationen der Kupfer- bzw. Palladiumpräkatalysatoren und Katalysatormetalle stufenweise verringert, wobei das Verhältnis zwischen Katalysatormetall und Ligand beibehalten wurde (Einträge 6–9). Die optimierten Katalysatorkonzentrationen betragen 1.5 mol% für Cu<sub>2</sub>O und für 0.3 mol% Pd(dba)<sub>2</sub> (Eintrag 8). Geringere Katalysatorbeladungen führen zu niedrigen Umsätzen (Einträge 7 und 9).

Eine Variation ausgewählter Kupfer- und Palladiumquellen zeigte, dass alle untersuchten Metallverbindungen die decarboxylierende Kreuzkupplung vermitteln (Einträge 10–20). Unter den untersuchten Kupferverbindungen wurden die besten Ergebnisse mit CuO (Eintrag 10) und CuCl (Eintrag 12) erhalten, in deren Gegenwart wird das Produkt (**3.5-1a**) in einer Ausbeute von ca. 75% gebildet. Die beiden Präkatalysatoren unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich der Geschwindigkeiten, mit denen die katalytisch aktiven Cu<sup>I</sup>-Spezies gebildet werden. Die für Cu<sup>I</sup>/1,10-Phenanthrolin-Komplexe charakteristische orange-rote Farbe bildet sich mit CuCl bereits beim Erwärmen der Reaktionslösung, und ab Temperaturen von 110 °C werden klare Reaktionslösungen erhalten. Hingegen wird das schwerlösliche CuO erst nach Erreichen der Reaktionstemperatur reduziert, und der Farbumschlag wird nach einigen Minuten bei 170 °C beobachtet, wonach die Decarboxylierungsreaktion rasch einsetzt. In den nachfolgenden Experimenten wurde leicht lösliches CuCl eingesetzt. Durch eine Variation der Palladiumpräkatalysatoren (Einträge 15–20) konnten die Ausbeuten in Gegenwart von [(MeCN)<sub>2</sub>Pd(Cl)<sub>2</sub>] (Eintrag 19) bzw. Pd(acac)<sub>2</sub> (Eintrag 20) auf 81% verbessert werden. In den weiteren Kupplungsreaktionen wurde das preisgünstigere Palladium(II)acetylacetonat verwendet.

Im letzten Optimierungsschritt wurde der Einfluss von ungetrockneten Lösungsmitteln untersucht (Einträge 21–22). Eine spezielle Trocknung bzw. destillative Aufreinigung von Lösungsmitteln ist in industriellen Prozessen wegen des großen Aufwands und den damit verbundenen Mehrkosten unüblich. Die Solventien Mesitylen und NMP können auch ohne eine vorherige Aufreinigung direkt aus frisch geöffneten Gebinden einer Reinheit von >99% eingesetzt werden, wenn eine geringfügig höhere Katalysatorkonzentration eingesetzt wird (Eintrag 22). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen vermittelt ein Katalysatorsystem, das aus 5.0 mol% CuCl, 5.0 mol% 1,10-Phenanthrolin, 0.5 mol% Pd(acac)<sub>2</sub> und 1.0 mol% Cyclohexyl-John-Phos gebildet wird, die decarboxylierende Kreuzkupplung von 4-Chlorbenzotrifluorid mit 1.2 Äquivalenten Kaliummonoisopropylphthalat bei 170 °C in guter Ausbeute von 77%. Die entwickelte Biarylsynthese ist problemlos auf einen größeren Maßstab von 100 mmol anwendbar, und das Zielmolekül **3.5-1a** wird in vergleichbar guter Ausbeute isoliert.

Trotz sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluss wurde in allen Kreuzkupplungsexperimenten Benzoessäureisopropylester (**3.5-17a**) in Ausbeuten von ca. 25% als Nebenprodukt beobachtet, das aus der Protonolyse der intermediär gebildeten Cu-Organyle (**3.5-18a**) stammt. Durch eine Variation der eingesetzten Phthalsäurederivate konnte Eliminierungsreaktionen der Ester

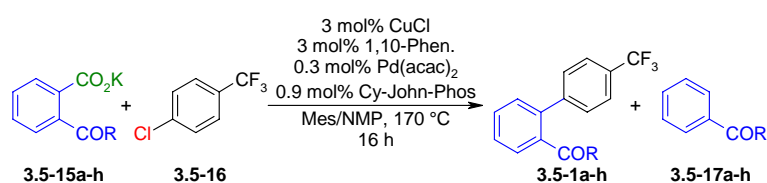
(Schema 26) im basischen Reaktionsmedium als eine mögliche Protonenquelle ausgeschlossen werden.



Schema 26. Mögliche Eliminierung als Protonenquelle.

Die Kaliumsalze **3.5-15a–h** verschiedener Phthalsäurehalbester bzw. -amide wurden hergestellt und unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 2). Zu einem besseren Vergleich der Ergebnisse wurden äquimolare Mengen der Kupplungspartner eingesetzt.

Tabelle 2. Einfluss verschiedener Kaliumalkoxyphthalate in der Kreuzkupplung.



#	3.5-15	OR	3.5-1 [%]	3.5-17 [%]
1	<b>b</b>	NEt <sub>2</sub>	8	-
2	<b>a</b>	O <sup>i</sup> Pr	51	23
3	<b>c</b>	OMe	19	10
4	<b>d</b>	O <sup>t</sup> Bu	9	15
5	<b>e</b>	OCy	12	27
6	<b>f</b>	OCH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	31	22
7	<b>g</b>	OBn	26	27
8	<b>h</b>	O <sup>n</sup> Bu	27	21

Reaktionsbedingungen: Kaliumphthalat (**3.5-15a–5**, 2.00 mmol, 1.0 Äquiv.), 4-Chlorbenzotrifluorid (**3.5-16**, 361 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) CuCl (5.94 mg, 0.06 mmol), 1,10-Phenanthrolin (10.8 mg, 0.06 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (1.83 mg, 0.006 mmol), Cy-John-Phos (6.31 mg, 0.012 mmol), wasserfreies und deoxygeniertes Mes/NMP (4.0 mL, 3:1), 170°C, 16 h. Ausbeuten wurden mit *n*-Tetradecan als interner Standard per GC ermittelt.

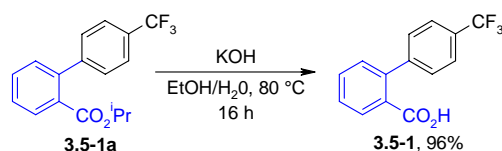
Mit allen untersuchten Esterderivaten wurden nennenswerte Mengen der entsprechenden Protodecarboxylierungsprodukte nachgewiesen (Einträge 2–8), und Eliminierungsreaktionen konnten somit als Protonenquelle ausgeschlossen werden. Eine Ausnahme unter den Derivaten ist das Phthalsäuremonoamid (**3.5-15b**), das als einziges keine Protodecarboxylierungsreaktion zeigt (Eintrag 1). Das Salz des Amids ist im Lösungsmittel-

gemischt jedoch nur schwer löslich, so dass nur sehr geringe Ausbeuten von 8% an **3.5-1b** erhalten wurden. Die Kreuzkupplungsreaktion mit Phthalsäureamiden wurde nicht weiter verfolgt.

Die höchste Ausbeute wurde mit Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-15a**) erhalten (Eintrag 2). Unter den Reaktionsbedingungen stellt der Isopropylester den besten Kompromiss zwischen Reaktivität und Stabilität dar. Der Methylester (**3.5-15c**) unterliegt Umesterungsreaktionen (Eintrag 3), so dass der Reaktionsmischung Phthalsäure (29%), Phthalsäuredimethylester (37%) und geringe Mengen an Phthalsäureanhydrid (< 5%) mittels HPLC durch einen Vergleich mit den Reinsubstanzen nachgewiesen wurde. Sperrige Ester waren dagegen unreaktiv und lagen am Ende der Reaktion unverändert vor (Einträge 4 und 5). Die sterisch weniger anspruchsvollen Neopentyl- (**3.5-15f**, Eintrag 6), Benzyl- (**3.5-15g**, Eintrag 7) oder *n*-Butylester (**3.5-15h**, Eintrag 8) wurden in geringem Umfang umgesetzt, und die Optimierung der decarboxylierenden Kreuzkupplung wurde nicht weiter verfolgt.

Die Decarboxylierungsstudien von Cohen et al. hatten gezeigt, dass sich die nach der Decarboxylierung gebildeten Cu-Organyle im Reaktionsmedium in der Regel nicht ansammeln, sondern mit dem Lösungsmittel abreagieren.<sup>65</sup> Demzufolge ist eine Reaktion der nach Decarboxylierung gebildeten Cu-Organyle mit dem Lösungsmittel NMP nicht auszuschließen. Eine Beschleunigung des Kreuzkupplungskatalysators durch Zusatz eines anderen Phosphinligandens könnte helfen, diese unerwünschte Nebenreaktion zu minimieren, indem ständig eine hinreichend große Konzentration einer Aryl-Palladium-Spezies zur Umsetzung mit dem Kupferorganyl bereitgestellt wird. Diese Strategie wurde wegen der höheren Kosten spezieller Phosphinliganden nicht weiter verfolgt.

Im letzten Projektabschnitt wurde die Verseifung des 4-(Trifluormethyl)-2'-biphenylcarbonsäureisopropylesters zu Xenalipin durchgeführt (Schema 27).



Schema 27. Verseifung von **3.5-1a** zu Xenalipin (**3.5-1**).

Der Ester wurde in wässriger Kaliumhydroxidlösung über Nacht zum Sieden erhitzt. Nach Ansäuern der Reaktionslösung fiel das Produkt aus der Lösung aus und wurde in fast quantitativer Ausbeute und hervorragender Reinheit isoliert. Dieser Schritt wird im industriellen Prozess in NMP durchgeführt.

In Kooperation mit unserem Industriepartner wurde eine industriell anwendbare Synthese von Xenalipin über die decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion entwickelt. Alle

Verfahrensschritte können in einer sequentiellen Eintopfsynthese durchgeführt werden und ermöglichen ein effizientes und nachhaltiges Produktionsverfahren. Das entwickelte Verfahren wurde zusammen mit unserem Industriepartner zum Patent angemeldet.<sup>97</sup>

### 3.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil der Arbeit wurden erfolgreich neue Cu/Pd-Katalysatorsysteme entwickelt, die decarboxylierende Biarylsynthesen von *ortho*-substituierten Benzoesäuren mit Arylchloriden vermitteln.<sup>81</sup> Das synthetische Potential der decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion und dessen großtechnische Anwendbarkeit wurden an der Synthese von Telmisartan<sup>83</sup> und Xenalipin<sup>97</sup> unter Beweis gestellt. Eine große Herausforderung zukünftiger Arbeiten bleibt die Entwicklung neuer, effizienter Katalysatorsysteme, die zum einen eine Absenkung der Reaktionstemperatur unterhalb von 100 °C erlauben, und zum anderen neue Kohlenstoffelektrophile wie z.B. Arylmesylate oder sogar Arylether als Kupplungspartner erschließen.

### 3.5 Fortschritte in decarboxylierenden Bindungsknüpfungen

Parallel zu den eigenen Arbeiten wurden in den vergangenen fünf Jahren decarboxylierende Reaktionen rasant weiterentwickelt und neue Reaktionsmodi erschlossen. Mittlerweile finden sich bei einer Stichwortsuche unter dem Begriff „decarboxylative coupling“ weit über 100 Publikationen, von denen 19 vor 2006 veröffentlicht wurden. Die Fortschritte auf dem Gebiet wurden ausführlich in Übersichtartikeln zusammengestellt,<sup>98</sup> und die prominentesten Vertreter werden nach Reaktionstyp und Art der Bindungsknüpfung geordnet im folgenden Kapitel kurz vorgestellt. Radikalische Decarboxylierungsreaktionen z.B. von geschützten Aminosäuren<sup>99</sup> unter oxidativen Bedingungen werden im Rahmen dieser Arbeit nicht besprochen.<sup>100</sup>

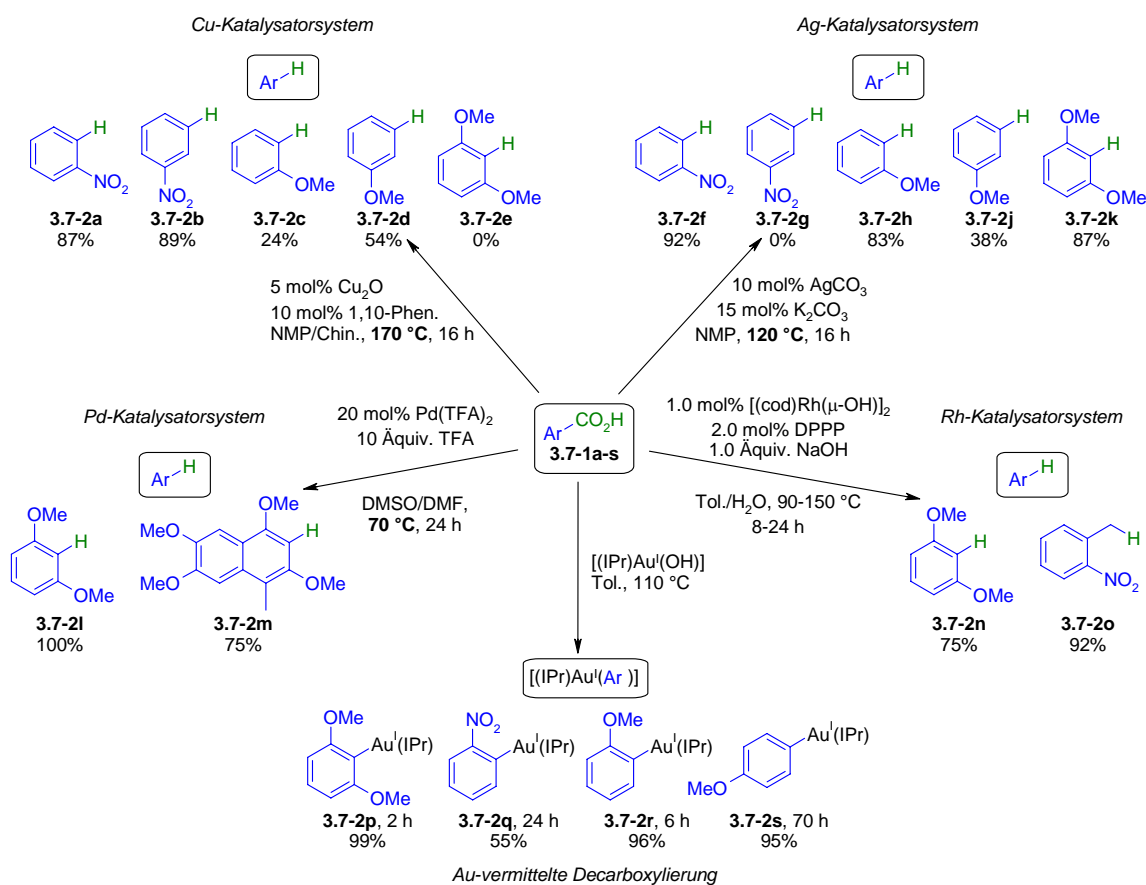
#### 3.5.1 Decarboxylierende Reaktionen mit Elektrophilen

##### 3.5.1.1 Katalytische Protodecarboxylierungsreaktionen

Protodecarboxylierungsreaktionen werden präparativ genutzt, um Carboxylatgruppen zu entfernen, die aus den Startmaterialien der eingeschlagenen Syntheseroute stammen.<sup>65;101</sup> Neben den synthetischen Anwendungen sind Protodecarboxylierungen hilfreiche Modellreaktionen zur der Entwicklung komplexerer Transformationen, wie z.B. decarboxylierender Kreuzkupplungen.<sup>75;103</sup> Seit der Entwicklung der ersten kupfer- und quecksilbervermittelten Reaktionen wurden die Protodecarboxylierungen von aromatischen Carbonsäuren kontinuierlich weiterentwickelt, und Cu-,<sup>75;102</sup> Ag-,<sup>103</sup> Pd-,<sup>104</sup> sowie Rh-katalysierte,<sup>105</sup> aber auch Au-vermittelte<sup>106</sup> Verfahren stehen zur Verfügung (Schema 28). In unserer Arbeitsgruppe wurden effiziente Cu<sup>I</sup>/1,10-Phenanthrolin-Katalysatoren entwickelt, mit denen *ortho*- wie auch nicht-*ortho*-substituierte aromatische sowie heterocyclische Carbonsäuren (z.B. **3.7-1a-e**) glatt bei 170 °C decarboxyliert werden (Schema 28, links oben).<sup>75;102</sup> Der Decarboxylierungsschritt wurde mit Hilfe von DFT-Berechnungen untersucht, und die Ergebnisse führten zur systematischen Entwicklung eines effizienten silberbasiertem Katalysatorsystems (Schema 28, rechts oben).<sup>103a-b</sup> In dessen Gegenwart werden heterocyclische und *ortho*-substituierte Benzoesäuren (z.B. **3.7-1f-k**) bereits bei milden 80–120 °C protodecarboxyliert (Schema 28).<sup>103</sup> Das Ag-Katalysatorsystem vermittelt effizient die Protodecarboxylierung aktivierter *ortho*-substituierter Benzoesäuren und besonders erfreulich ist, dass elektronenreiche methoxysubstituierte (z.B. **3.7-1k**), halogenierte und heterocyclische aromatische Carbonsäuren in ausgezeichneten Ausbeuten umgesetzt werden können, die in Cu-katalysierten Reaktionen recht unreaktiv sind. Fast gleichzeitig zu diesen



Arbeiten entwickelten Larrosa et al. ein Ag-basiertes Katalysatorsystem, das eine vergleichbare Anwendungsbreite besitzt.<sup>103c-d</sup> Ein silberbasiertes Katalysatorsystem wurde von Jafarpour et al. zur Protodecarboxylierung von Coumarincarbonsäuren beschrieben.<sup>103e</sup>



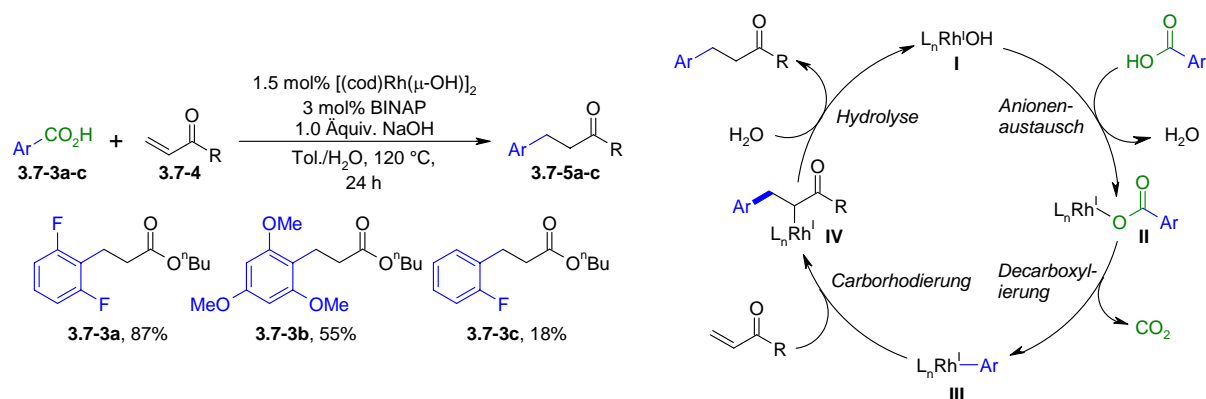
Schema 28. Neue Übergangsmetallkatalysierte Protodecarboxylierungsreaktionen.

Reaktive Benzoesäuren (z.B. **3.7-1l-o**) mit zwei elektronegativen *ortho*-Substituenten, wie z.B. 2,6-Dimethoxybenzoesäure, 2,6-Difluorbenzoesäure oder Pentafluorbenzoesäure können auch in Gegenwart weiterer Übergangsmetalle bei milden Reaktionsbedingungen protodecarboxyliert werden (Schema 28). Die Gruppe von Kozłowski entwickelten ein palladiumbasiertes Katalysatorsystem (Schema 28, mitte links),<sup>104a</sup> und Zhao et al. beschrieben die Entwicklung eines Rhodiumkatalysators (Schema 28, mitte rechts).<sup>105</sup> Interessanterweise lassen sich die eingesetzten Carbonsäuren auch mit einem Überschuss starker Brønstedsäuren decarboxylieren.<sup>107</sup> Eine vergleichbare Anwendungsbreite zu den Cu- bzw. Ag-katalysierten Reaktionen besitzt die kürzlich von Nolan et al. beschriebene Au-vermittelte Decarboxylierungsreaktion (Schema 28, unten).<sup>106</sup> Die Reaktionen sind unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit, und die nach Decarboxylierung gebildeten Aryl-Au<sup>I</sup>-Komplexe (z.B. **3.7-2p-s**) konnten isoliert und charakterisiert werden. Die Gruppe von Kolarovič<sup>108</sup> entwickelte 2009 eine breit anwendbare Protodecarboxylierungsreaktion von 2-

Alkynylcarbonäuren bei Raumtemperatur. Die Decarboxylierung kann sowohl durch Palladium- als auch durch Cu-Salze katalysiert werden.

### 3.5.1.2 Decarboxylierende Reaktionen mit Kohlenstoffelektrophilen

In den vergangen zwei Jahren wurden die ersten übergangsmetallkatalysierten decarboxylierenden 1,2- bzw. 1,4-Additionsreaktionen beschrieben. Die Gruppe von Zhao entwickelte auf der Basis von Protodecarboxylierungsexperimenten eine Rh-katalysierte 1,4-Additionsreaktion an Acrylsäurederivate (Schema 29).<sup>109</sup>



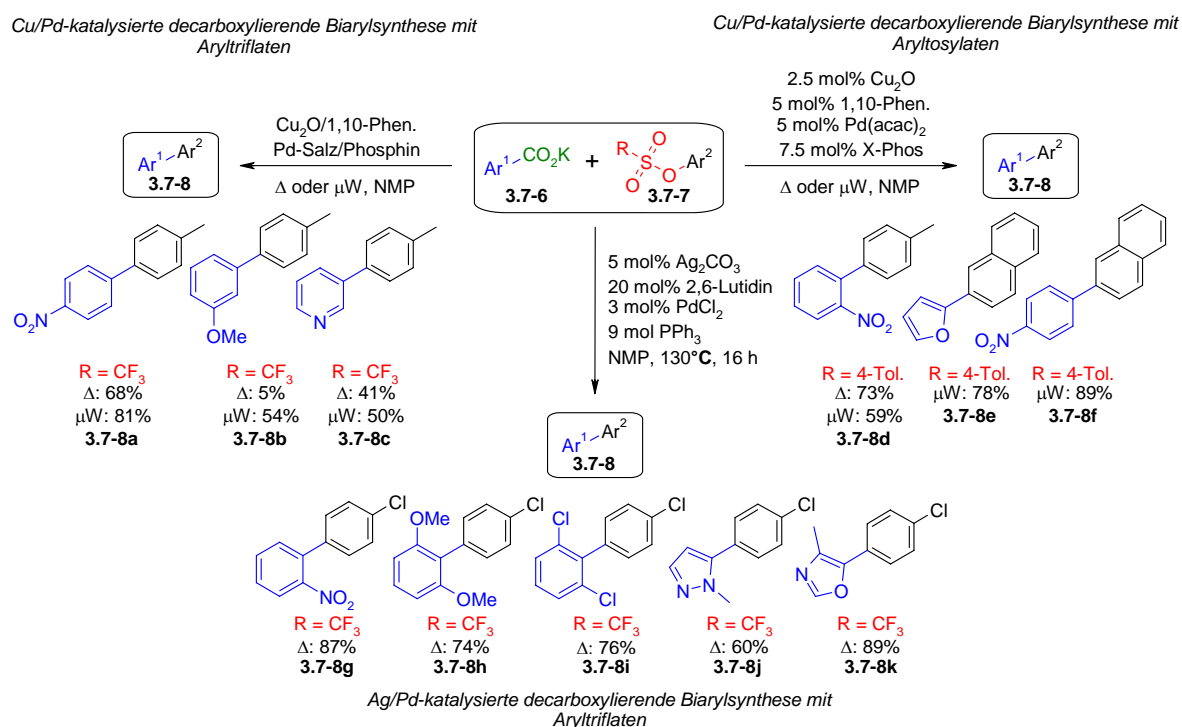
Schema 29. Rhodiumkatalysierte decarboxylierende 1,4-Addition nach Zhao.

Die Anwendungsbreite der Additionsreaktion ist auf besonders aktivierte Benzoesäuren (z.B. **3.7-3a-c**) limitiert, die über bis-*ortho*-Fluor- bzw. bis-*ortho*-Methoxysubstituenten verfügen. Die Reaktion wird von einem Rh<sup>I</sup>-Katalysator vermittelt. Die Carbonsäure koordiniert an den Rh<sup>I</sup>-Komplex **I** und nach Decarboxylierung wird ein Aryl-Rh<sup>I</sup>-Komplex **III** gebildet, an den ein Olefin koordiniert. Nach einer Carborhodierung wird die Kohlenstoff-Rh<sup>I</sup>-Bindung durch das zugesetzte Wasser hydrolysiert und der Katalysezyclus geschlossen. Unter den Reaktionsbedingungen erfolgt die Hydrolyse des Rhodiumorganyls **IV** schneller, als die  $\beta$ -Hyrideliminierung einer konkurrierenden Mizoroki-Heck-Reaktion (vgl. Kapitel 3.1.1.2). Eine palladiumkatalysierte decarboxylierende 1,2-Addition an elektronenarme Benzaldehyde bzw. elektronenarmen aromatischen *N*-Tosyliminen wurde von Wu et al beschrieben.<sup>110</sup> Der Gruppe von Larhed gelang die Entwicklung einer Pd-katalysierten decarboxylierenden Addition von aromatischen Carbonsäuren an einfache aliphatische Nitrile.<sup>111</sup> Die Anwendungsbreite beider Reaktionen ist ebenfalls auf aktivierte bis-*ortho*-substituierte Benzoesäuren beschränkt.

## 3.5.2 Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen

## 3.5.2.1 Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit bimetallicen Katalysatorsystemen

Die decarboxylierenden Biarylsynthesen mit bimetallicen Katalysatorsystemen wurden parallel zu den eigenen Arbeiten kontinuierlich in unserem Arbeitskreis weiterentwickelt. Die Arbeiten wurden von Frau Dr. Nuria Rodríguez-Garrido, Herrn Christophe Linder und Herrn Paul P. Lange durchgeführt. Der Schlüssel, um das volle Substratspektrum *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierter Benzoesäuren erfolgreich in decarboxylierenden Kreuzkupplungen einsetzen zu können, lag in der Verwendung von Arylsulfonaten (**3.7-7**) wie Aryltriflaten<sup>112</sup> oder Aryltosylaten<sup>113</sup> als elektrophilen Kupplungspartner. Deren Abgangsgruppen koordinieren nur schwach an den Decarboxylierungskatalysator und erlauben so die notwendige Salzmetathese mit einem deaktivierten Benzoat.<sup>75;103</sup> Darüber hinaus werden die Arylsulfonate über Veresterungen von Phenolen mit den entsprechenden Sulfonsäureanhydriden oder -chloriden hergestellt,<sup>114</sup> wodurch das Substitutionsmuster der verfügbaren Kohlenstoffelektrophile wertvoll ergänzt wird, da die eingesetzten Phenole über andere Syntheserouten als Arylhalogenide hergestellt werden. Die entwickelten bimetallicen Biarylsynthesen sind in Schema 30 vorgestellt.



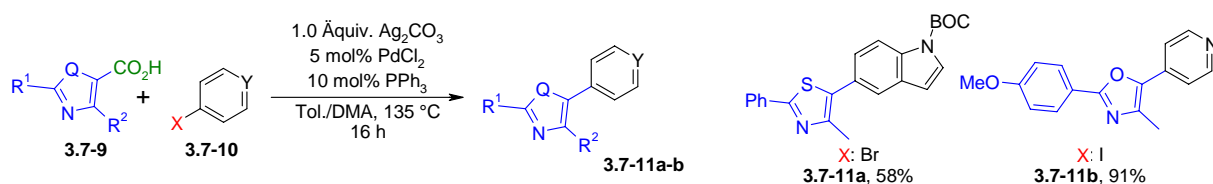
Δ: 7.5 mol% Cu<sub>2</sub>O, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Pd<sub>2</sub>, 4.5 mol% Tol-BINAP, 170 °C, 24h  
 μW: 1.5 mol% Cu<sub>2</sub>O, 3 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Pd(acac)<sub>2</sub>, 6 mol% (2-Tol)<sub>3</sub>P, 190 °C/150 W, 2.5 min

Schema 30. Fortschritte in bimetallicen decarboxylierenden Biarylsynthesen.

Unter optimierten Reaktionsbedingungen werden Benzoesäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster in Gegenwart eines Cu/Pd-Katalysators decarboxylierend mit elektronenreichen und einigen elektronenarmen Aryltriflaten verknüpft (Schema 30, links).<sup>115</sup> Als besonders nützlich erwies sich, die Durchführung der decarboxylierenden Kreuzkupplungen in einem Mikrowellenreaktor.<sup>115;116</sup> Die erhaltenen Ausbeuten sind durchweg höher, als bei konventioneller Wärmezufuhr. Der Einsatz des sperrigen und elektronenreichen Biphenylphosphinligandens X-Phos<sup>117</sup> erlaubte es zum ersten Mal, die preiswerten, einfach herzustellenden,<sup>118</sup> jedoch unreaktiven Aryltosylate als elektrophile Kupplungspartner in Cu/Pd-katalysierten decarboxylierenden Kreuzkupplungen erfolgreich einzusetzen (Schema 30, rechts). Die Ergebnisse der Protodecarboxylierungsexperimente und DFT-Berechnung<sup>103a-b</sup> in unserem Arbeitskreis dienten dabei als Grundlage zur Entwicklung eines bimetalischen Ag/Pd-Katalysatorsystems, das eine decarboxylierende Kreuzkupplung von *ortho*-substituierten Benzoesäuren mit Aryltriflaten bereits bei 120–130 °C effizient vermittelt (Schema 30, unten).<sup>119</sup> Das Ag/Pd-Katalysatorsystem ergänzt das verfügbare Substratspektrum, in dem polychlorierte, fünfgliedrige heterocyclische und stark elektronenreiche Carbonsäuren erfolgreich umgesetzt werden, die in Gegenwart der Cu-basierten Katalysatoren nicht diese Reaktivität zeigen.

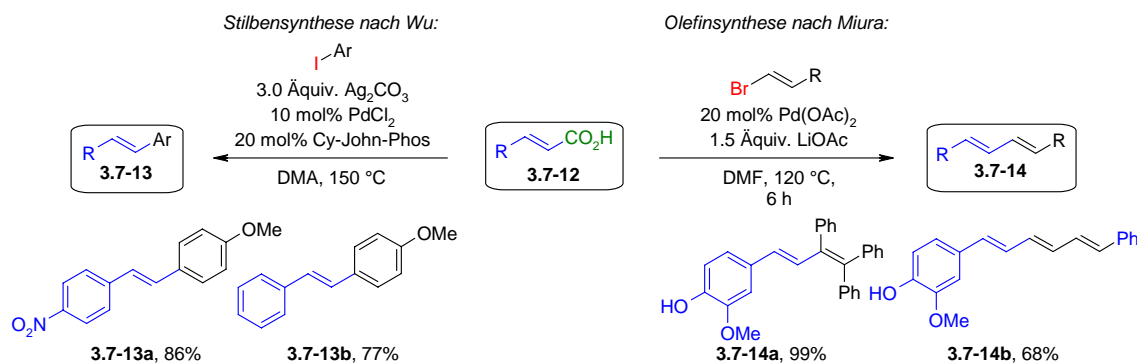
Gleichzeitig zu den Arbeiten in unserem Arbeitskreis wurden decarboxylierende Kreuzkupplungen von aromatischen Carbonsäuren mit Aryliodiden durch Wu et al.<sup>120</sup> und Crabtree et al.<sup>121</sup> entwickelt. Der Nachteil dieser Reaktionen ist die zwangsläufige Verwendung von überstöchiometrischen Mengen an teuren Silbersalzen.

Die decarboxylierenden Kreuzkupplungen von heteroaromatischen Carbonsäuren<sup>122</sup> bzw. von Zimtsäurederivaten mit Aryl-<sup>123</sup> bzw. Vinylhalogeniden<sup>124</sup> wurden weiterentwickelt und eröffnen einen neuen Zugang zu wertvollen Verbindungen für die Synthese von Pharmazeutika, Pflanzenschutzmitteln, Naturstoffen und funktionellen Materialien. Die Gruppe von Greaney entwickelte 2010 eine Ag/Pd-Katalysatorsystem, das die decarboxylierende Kreuzkupplung heterocyclischer Carbonsäuren (**3.7-9**) mit heteroaromatischen Arylhalogeniden (**3.7-10**) vermittelt (Schema 31).<sup>122</sup>



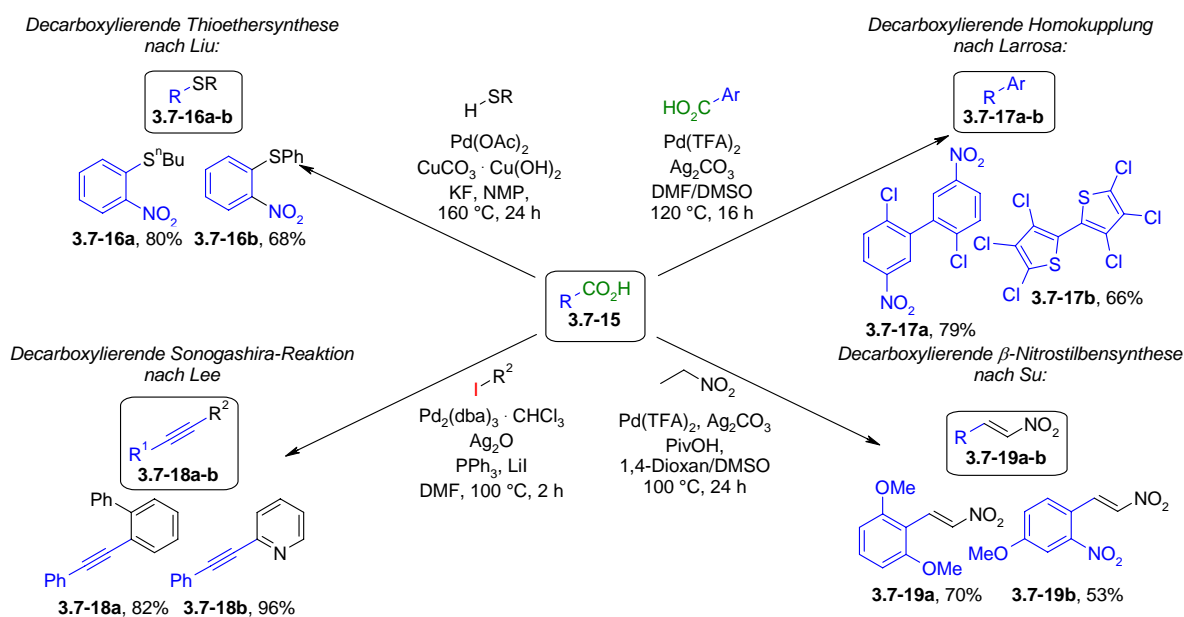
Schema 31. *Decarboxylierende Synthese heterocyclischer Biaryle nach Greaney.*

Die Gruppen von Wu<sup>123</sup> und Miura<sup>124</sup> beschrieben die Entwicklung zweier Katalysatorsysteme, die effizient eine *E*-selektive decarboxylierende Kupplung von substituierten *E*-Zimtsäuren (**3.7-12**) mit Arylhalogeniden,  $\beta$ -Bromstyrolen und 1-Brom-4-phenylbutadienen vermitteln (Schema 32).



Schema 32. Decarboxylierende Kreuzkupplungen von aromatischen Vinylcarbonsäuren.

In den vergangenen zwei Jahren wurden noch verschiedene weitere decarboxylierende bimetallische Kreuzkupplungen entwickelt (Schema 33).



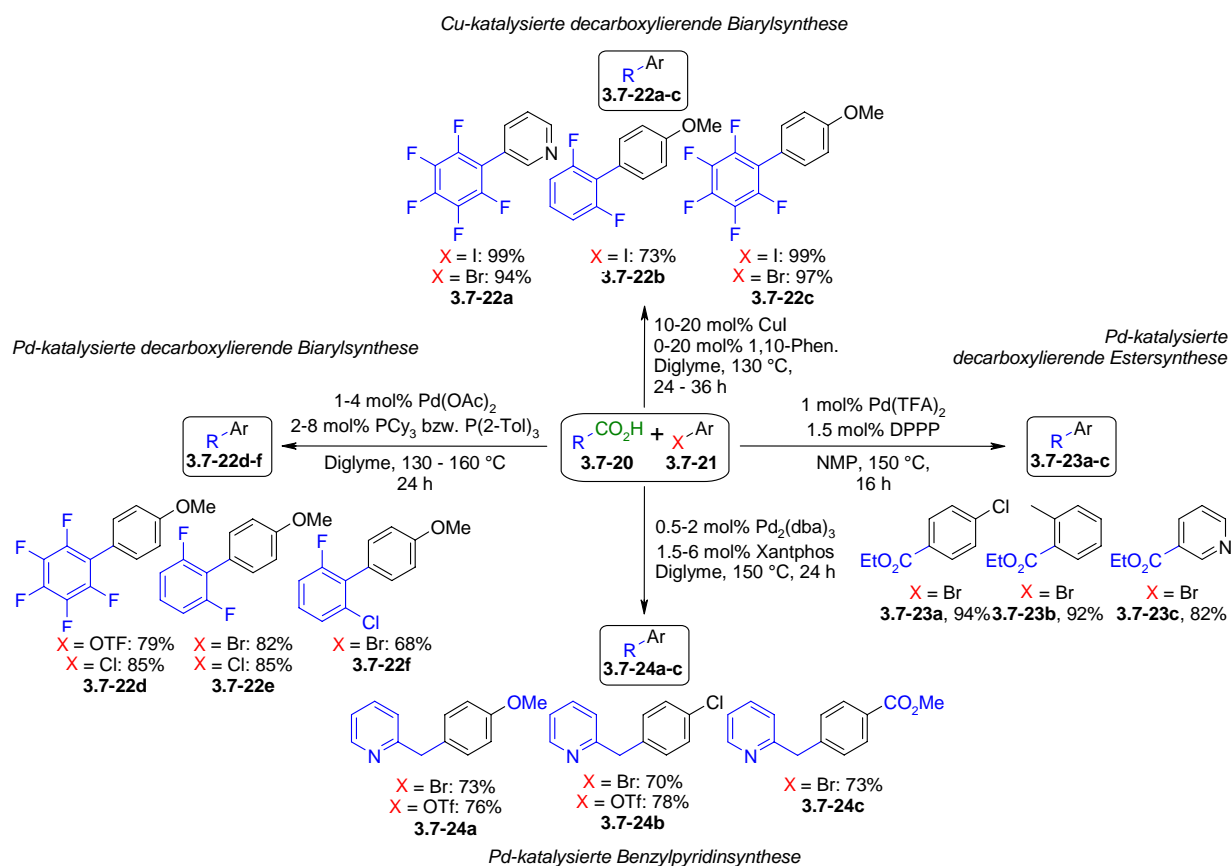
Schema 33. Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit bimetallischen Katalysatoren.

Die Gruppe von Liu beschrieb eine kupfervermittelte, Pd-katalysierte decarboxylierende C-S-Kupplungsreaktion, in der elektronenarme Benzoesäuren mit Thiolen gekuppelt werden (Schema 33, oben links).<sup>125</sup> Larrosa et al. beschrieb eine Ag/Pd-vermittelte decarboxylierende Homokupplung von aromatischen oder auch heterocyclischer Carbonsäuren (Schema 33, oben rechts).<sup>126</sup> Basierend auf den Protodecarboxylierungs-experimenten von Kolarovič<sup>108</sup> wurden mehrere katalytische Verfahren entwickelt, die decarboxylierende Kupplungen von Alkynylcarbonsäuren unter milden Reaktionsbedingungen vermitteln (Schema 33, unten

links).<sup>127</sup> Ein Ag/Pd-Katalysatorsystem wurde von Su et al. entwickelt, das aromatische und heterocyclische Carbonsäuren mit Nitromethan decarboxylierend zu 1-Nitrostyrolen (z.B. **3-7-19a-b**, Schema 33, unten rechts) verknüpft.<sup>128</sup>

### 3.5.2.2 Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit monometallischen Katalysatorsystemen

Gleichzeitig zur Entwicklung der bimetallichen Katalysatorsysteme entwickelte die Gruppe von Liu decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen, die von monometallischen Katalysatoren vermittelt werden (Schema 34).<sup>129</sup>



Schema 34. *Decarboxylierende Kreuzkupplungen mit monometallischen Katalysatoren nach Liu.*

Die Gruppe entwickelte 2009 die erste Cu-katalysierte decarboxylierende Biarylsynthese, in der Aryliodide und sogar Arylbromide mit aktivierten, polyfluorierten Benzoesäuren verknüpft werden (Schema 34, oben).<sup>129a</sup> Die Autoren postulierten einen Mechanismus auf Basis von DFT-Berechnungen, in dem nach Decarboxylierung eine Perfluoraryl-Kupfer(I)-Spezies gebildet wird, die dann das Arylhalogenid oxidativ addiert und anschließend das Produkt nach reduktiver Eliminierung freisetzt. Diese Klasse der aktivierten, polyfluorierten

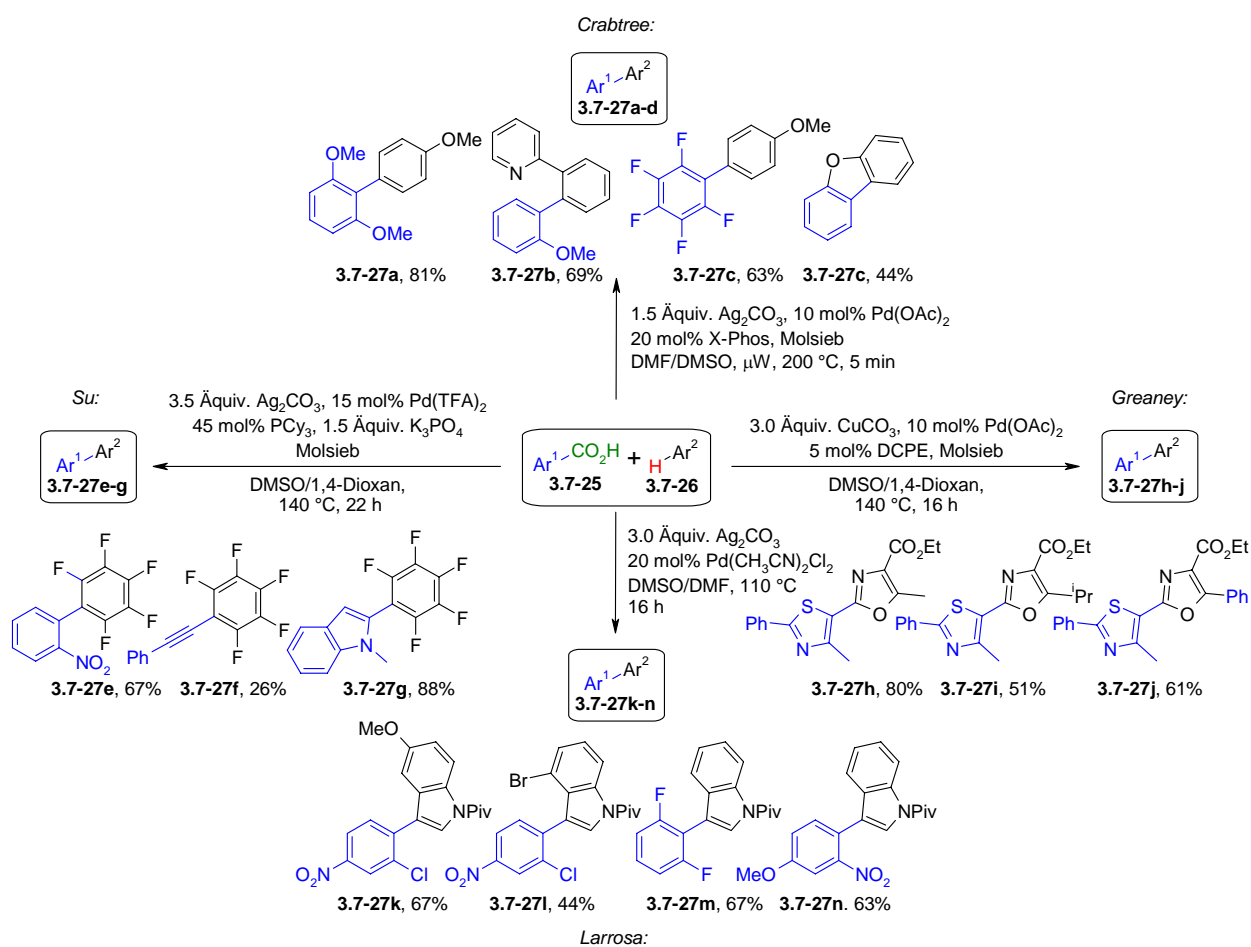
Benzoessäuren wurde ebenfalls erfolgreich in palladiumkatalysierten decarboxylierenden Biarylsynthesen mit Arylbromiden, –triflaten und –chloriden umgesetzt (Schema 34, links).<sup>129b</sup> Die DFT-Berechnungen des Katalysezyklus legen nahe, dass die Extrusion von CO<sub>2</sub> aus einem Palladium-Benzoat-Komplex stattfindet und dies den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion darstellt. Die Anwendungsbreite der palladiumkatalysierten decarboxylierenden Kreuzkupplungen konnte erfolgreich auf weitere Carbonsäuren erweitert werden. Oxalsäurehalbestere wurden in Gegenwart eines Palladiumkatalysators decarboxylierend mit elektronenreichen und elektronenarmen Arylbromiden verknüpft (Schema 34, rechts), wodurch typische Carbonylierungsprodukte (z.B. **3.7-23a–b**) erhalten werden, ohne den Einsatz von toxischem Kohlenmonoxidgas.<sup>129c</sup> Ein *in situ* generierter Pd-Xantphos-Komplex vermittelt die decarboxylierende Kupplung von (2-Pyridinyl)essigsäuren mit Arylhalogeniden (Schema 34, unten).<sup>129d</sup> DFT-Berechnungen legen nahe, dass im Übergangszustand der Decarboxylierung das Stickstoffatom des Heterocyclus an den Palladium-Komplex koordiniert und so erst die Extrusion von Kohlendioxid ermöglicht.

Die Gruppe von Miura entwickelte verschiedene monometallische Katalysatorsysteme, die unter Decarboxylierung die Mehrfacharylierungsreaktion heterocyclischer Carbonsäuren und *ortho*-Vinylisierung von Benzoessäuren vermitteln.<sup>130</sup>

Die Fortschritte auf dem Gebiet der decarboxylierenden Kreuzkupplungen mit monometallischen Katalysatorsystemen sind beeindruckend, jedoch leiden die Reaktionen an der Beschränkung auf eine limitierte Anzahl aktivierter Benzoessäuren, die sich an Palladiumkatalysatoren effizient decarboxylieren lassen.

### 3.5.3 Decarboxylierende oxidative C-H-Arylierungen

Seit 2008 wurden erste decarboxylierende oxidative Direktarylierungsreaktionen entwickelt, in denen substituierte aromatische Carbonsäuren decarboxylierend mit Aromaten unter Funktionalisierung aromatischer C-H-Bindungen verknüpft werden (Schema 35).<sup>121</sup> Dabei werden zwei nucleophile Kohlenstoffspezies katalytisch miteinander verknüpft, weswegen stöchiometrische Mengen eines zusätzlichen Oxidationsmittels benötigt werden, um den Katalysator zu regenerieren, wozu häufig Silbercarbonat eingesetzt wird.



Schema 35. *Decarboxylierende oxidative C-H-Arylierungen.*

Der Grundstein für die Entwicklung decarboxylierender oxidativer C-H-Arylierungen wurde 2008 von Crabtree et al. im Kontext Ag/Pd-katalysierter decarboxylierender Biarylsynthesen gelegt (Schema 35, oben).<sup>121</sup> Aktivierte Benzoesäuren wurden in Gegenwart eines Pd-Katalysators und eines Überschusses an Silbercarbonat in einem Mikrowellenreaktor mit Anisol umgesetzt. Die intramolekulare Variante der Reaktion wurde von Glorius et al. 2009 weiterentwickelt.<sup>131</sup> Der Gruppe von Su gelang es, die Anwendungsbreite der intermolekularen decarboxylierenden C-H-Arylierung auf polyfluorierte Aromaten zu erweitern (Schema 35, links).<sup>132</sup> Die intermolekulare Variante eignet sich besonders zur Synthese heteroaromatischer Biaryle. Die Gruppe von Larrosa beschrieb 2009 eine decarboxylierende C-H-Arylierung von substituierten *N*-Pivaloylindole mit elektronenreichen und elektronenarmen Benzoesäuren (Schema 35, unten).<sup>133</sup> Die Autoren postulierten, dass die decarboxylierenden Arylierungsreaktionen dem „klassischen“ Arylierungsmechanismus (vgl. Kapitel 3.1.1.1, Schema 4) folgen, wobei das Silbersalz sowohl die Decarboxylierung der Benzoesäure vermittelt, als auch zur Reoxidation des Palladiumkatalysators dient. Die Ag/Pd-vermittelte decarboxylierende Arylierung von Indolen wurde von Su et al. auf weitere



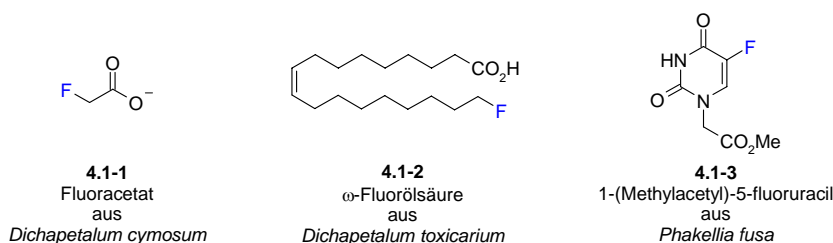
Derivate erweitert.<sup>134</sup> Der Gruppe von Tan gelang es, weitere aromatische Heterocyclen wie Thiazole, Benzothiazole und Benzoxazole decarboxylierend zu arylieren.<sup>135</sup> Eine große Zahl heterocyclischer Biaryle (z.B. **3.7-27h-j**) wurde von Greaney et al. über die decarboxylierende Arylierung von heterocyclischen Carbonsäuren mit aromatischen Heterocyclen hergestellt (Schema 35, rechts).<sup>136</sup> Als Decarboxylierungskatalysator und Reoxidationsmittel wurden 3.0 Äquivalente Kupfer(II)carbonat eingesetzt, was gegenüber den Reaktionen mit Silbercarbonat einen Kostenvorteil darstellt. Die decarboxylierenden oxidativen C-H-Arylierungen erlauben es, in einer formalen Umpolung der Reaktivität Arylhalogenide durch aromatische Carbonsäuren zu ersetzen und so ein ergänzendes Substratspektrum zu erschließen. Die zwangsläufige Verwendung eines Reoxidationsmittels schmälert die Wirtschaftlichkeit dieser Transformationen.

## 4 Katalytische Trifluormethylierungsreaktionen

### 4.1 Einleitung

#### 4.1.1 Eigenschaften fluorierter und trifluormethylierter Verbindungen

Elementares Fluor wurde 1886 von Henri Moissau erstmals aus der Elektrolyse von Kaliumfluorid in flüssigem Fluorwasserstoff hergestellt.<sup>137</sup> Das Halogen besitzt die Elektronenkonfiguration  $[(1s^2)(2s^3)(2p^5)]$  und sein Van-der-Waals-Radius ist mit 1.47 Å nur geringfügig größer als der des kleinsten Elements Wasserstoff mit 1.2 Å. Wegen der unbesetzten Elektronenschale und der geringen Größe ist es mit 4.0 auf der Pauling-Skala das elektronegativste und reaktivste Element des Periodensystems.<sup>138</sup> Fluor reagiert selbst mit Edelgasen, beispielsweise mit Xenon zu  $XeF_2$ .<sup>138</sup> In der Natur kommt es aufgrund der hohen Reaktivität nur in Verbindungen vor. Die häufigsten fluoridhaltigen Mineralien sind Fluorapatit ( $CaF_2$ ), Kryolith ( $Na_3AlF_6$ ) und Fluorapatit ( $Ca_5(PO_4)_3F$ ). Im Gegensatz zu den höheren Halogenen<sup>139</sup> sind fluorhaltige Naturstoffe bis auf wenige Beispiele fast völlig unbekannt (Schema 36).<sup>140</sup>



Schema 36. Einige Beispiele fluorhaltiger Naturstoffe.

Fluoracetat (**4.1-1**) ist der erste isolierte fluorhaltige Naturstoff und wurde in der südafrikanischen Pflanze *Dichapetalum Cymosum* nachgewiesen.<sup>141</sup> Die Verbindung kommt auch in weiteren Pflanzen der Gattung *Dichapatalum* aus Zentralafrika, den westaustralischen Leguminosearten *Gastrolobium* und *Oxylobium*, sowie in südamerikanischen *Palicourea marcgravii* vor.<sup>142</sup> Die weiteren bekannten fluorhaltigen Naturstoffe sind oftmals höhere Homologe des Fluoracetats. Beispielsweise wurde  $\omega$ -Fluorölsäure (**4.1-2**) in den Samen der westafrikanischen Pflanze *Dichapetalum toxicarium* nachgewiesen.<sup>143</sup> Aus dem Meeresschwamm *Phakellia fusca* konnten 5-Fluoruracilderivate (**4.1-3**) isoliert werden.<sup>144</sup> Über die Biosyntheserouten dieser fluorhaltigen Naturstoffe ist noch recht wenig bekannt.

Das Unvermögen der meisten Organismen Kohlenstoff-Fluorbindungen auf-, um- oder abzubauen, wird in Medikamenten<sup>145</sup>, Pflanzenschutzmitteln<sup>146</sup> und funktionellen Materialien<sup>147</sup> gezielt ausgenutzt. Die fluorierten Derivate besitzen meist deutlich veränderte

physikalische und chemische Eigenschaften. Durch eine selektive Fluorierung an metabolisch labilen Positionen des Wirkstoffs können Deaktivierungen, z.B. durch das Enzym Cytochrom P450, und eine anschließende Ausscheidung des Moleküls unterbunden werden.<sup>145;148</sup>

Die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe kann durch die Einführung von Fluorsubstituenten gesteigert werden.<sup>145c</sup> Beispielsweise können die  $pK_s$ -Werte der Substanzen durch die Fluorsubstituenten so verändert werden, dass diese deutlich besser vom Zielorganismus aufgenommen werden können.<sup>149</sup> Auch kann die Lipophilie der Stoffe durch Fluorierung bzw. durch die Einführung perfluorierter Gruppen gesteigert werden und so der passive Transport der Wirkstoffe durch die unpolare Zellmembran verbessert werden.<sup>150</sup>

Eine geschickte Fluorierung kann auch die Rezeptorbindungsaffinität des Wirkstoffes und so dessen Wirksamkeit bzw. Wirkungsdauer erhöhen,<sup>145c</sup> in dem bestimmte Konformationen fixiert, oder elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Wirkstoff durch einen Fluorsubstituenten verstärkt werden.<sup>151</sup>

In den vergangenen Jahrzehnten wurden wegen des großen Interesses an fluorierten Wirkstoffen und funktionellen Materialien neue Reaktionen und Reagenzien entwickelt, die selbst in komplexe organische Moleküle die regio- und stereoselektive Einführung von Fluorsubstituenten erlauben. Die Fortschritte auf dem Gebiet der Monofluorierungsreaktionen wurden in zahlreichen Übersichtsartikeln zusammengefasst<sup>152</sup> und werden im Rahmen dieser Arbeit nicht näher diskutiert.

Unter den fluorhaltigen Molekülen sind Verbindungen mit Trifluormethylgruppen wegen deren außergewöhnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften besonders wertvoll für Pharmazeutika,<sup>145</sup> Pflanzenschutzmittel<sup>146</sup> und funktionellen Materialien.<sup>147</sup> Die  $CF_3$ -Gruppe ist mit einem Van-der-Waals-Radius von 2.7 Å bzw. einem Van-der-Waals-Volumens von 42.5 Å<sup>3</sup> nur geringfügig größer als eine Methylgruppe, die einen Van-der-Waals-Radius von 2.0 Å und ein Van-der-Waals-Volumen von 16.8 Å<sup>3</sup> besitzt.<sup>153</sup> Durch die drei stark elektronenziehenden Fluoratome ist die Trifluormethylgruppe mit 3.45 auf der Pauling-Skala etwa so elektronegativer wie Sauerstoff (3.44).<sup>154</sup> Die geringe Polarisierbarkeit der Gruppe führt vielfach zu einer hohen Lipophilie der trifluormethylierten Verbindung<sup>151d</sup> und die mit 116 kcal mol<sup>-1</sup> starken C-F-Bindungen zu einer großen Stabilität der Gruppe. Ein Austausch einer Methyl- oder sogar einer Methoxygruppe gegen eine Trifluormethylgruppe in einem Wirkstoff lässt folglich eine verbesserte Bioverfügbarkeit und metabolische Stabilität erwarten, wobei der Enzym-Substrat-Komplex wegen der geringen Größenunterschiede der Substituenten nur minimal verändert wird.

Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass eine Vielzahl kommerziell bedeutsamer Verbindungen eine Trifluormethylgruppe enthalten. Einige Vertreter aus der medizinischen Chemie, aus dem Pflanzenschutz und den Materialwissenschaften sind in Abbildung 2 vorgestellt.

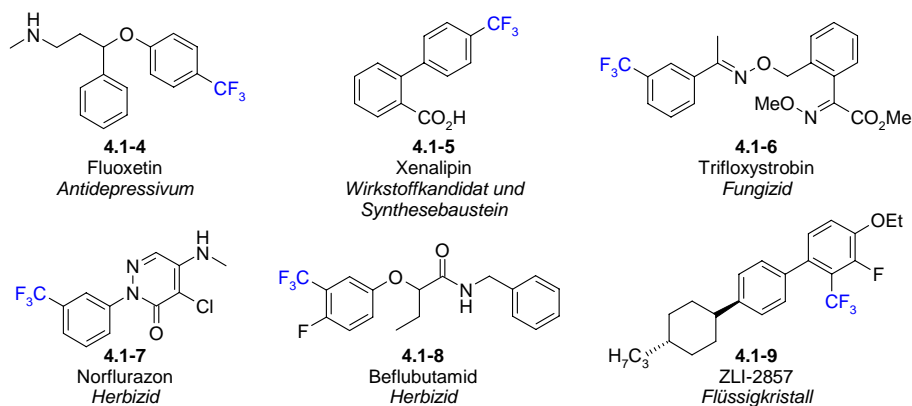


Abbildung 2. *Trifluormethylierte Pharmaka, Pflanzenschutzmittel und funktionelle Materialien.*

Der Wirkstoff Fluoxetin (**4.1-4**) zählt zu den selektiven-Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und wurde von Eli Lilly unter der Bezeichnung Prozac® bzw. Serafene® zur Behandlung von Depressionen entwickelt.<sup>155</sup> Seit der Markteinführung in den späten 1980er Jahren war es eines der meist verschriebenen Antidepressiva. Xenalipin (**4.1-5**) ist ein Wirkstoffkandidat, der zur Absenkung der Blutfette interessant ist und als Synthesebaustein für eine Vielzahl bioaktiver Verbindungen verwendet wird.<sup>84;85</sup> Im vorangegangenen Kapitel 3.3.3 wurde beschrieben, wie die Substanz über eine decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktion zugänglich ist. Das Fungizid Trifloxystrobin (**4.1-6**) zählt zur verkaufsstarken Klasse der Strobilurinfungizide und wird von der Bayer AG unter dem Namen Flint® gehandelt.<sup>156</sup> Eine Trifluormethylgruppe in *meta*-Position des Phenylrings ist eine Schlüsselfunktionalität in den so genannten bleichenden Herbiziden, wie z.B. Norflurazon (**4.1-7**) und Beflubutamid (**4.1-8**). Diese Substanzklasse inhibiert die Carotinoidbiosynthese auf der Stufe des Enzyms Phytoen-Desaturase.<sup>146</sup> Die Verbindung ZLI-2857 (**4.1-9**) ist ein typischer Vertreter polyfluorierter Verbindungen, die in Flüssigkristallmischungen z.B. in LCD-Monitoren eingesetzt werden.<sup>157</sup>

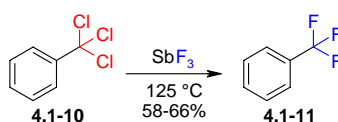
#### 4.1.2 Reagenzien und Reaktionen zur Trifluormethylierung organischer Moleküle

Angetrieben von der steigenden Nachfrage an trifluormethylierten Verbindungen wurden in den vergangenen Jahrzehnten neue Reaktionen und Reagenzien entwickelt, die eine Einführung von CF<sub>3</sub>-Gruppen in organische Moleküle erlauben. Die Fülle an verfügbaren

Trifluormethylierungsreaktionen lässt sich grob in zwei Kategorien unterteilen. In der ersten werden an einem bereits im der Zielstruktur enthaltenen Kohlenstoffatom drei neue Kohlenstoff-Fluor-Bindungen geknüpft. Solche Transformationen werden als Swarts-Reaktionen bezeichnet.<sup>95</sup> Große Forschungsanstrengungen in den vergangenen Jahrzehnten führten zur Entwicklung zur zweiten Kategorie von Reagenzien und Reaktionen, mit denen die CF<sub>3</sub>-Gruppe als Ganzes auf das Zielmolekül unter Knüpfung einer neuen C-C-Bindung übertragen wird. Die Fortschritte auf dem Gebiet wurden in zahlreichen Übersichtsartikeln zusammengefasst.<sup>158</sup> Die zur Verfügung stehenden Trifluormethylquellen können nach der Art der C-C-Bindungsknüpfung in radikalische Trifluormethylierungen, in Reaktionen unter formaler Übertragung einer elektrophilen CF<sub>3</sub>-Gruppe auf ein Nucleophil und nucleophile Trifluormethylierungsreaktionen eingeteilt werden.

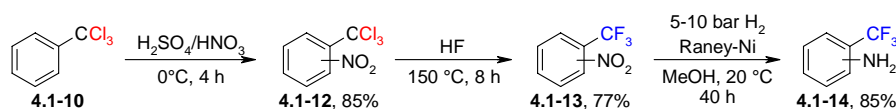
#### 4.1.2.1 Nucleophile Substitutionen mit Fluorid – die Swarts Reaktion

Im Jahre 1898 beschrieb Swarts, dass Benzotrichlorid (**4.1-10**) in der Gegenwart von Antimontrifluorid in Benzotrifluorid (**4.1-11**) überführt wird (Schema 37).<sup>95</sup>



Schema 37. *Synthese von Benzotrifluorid nach Swarts.*

Seit ihrer Entdeckung wurde die Swarts Reaktion zu einer vielfach eingesetzten Synthese von einfachen trifluormethylierten Verbindungen weiterentwickelt.<sup>159</sup> Die Swarts Reaktion wird noch heute in industriellen Verfahren genutzt, um strukturell einfache trifluormethylierte Synthesebausteine herzustellen. Oftmals werden Benzotrichloride als Ausgangsverbindungen eingesetzt, die aus radikalischen Chlorierungen oder Friedel-Crafts-Alkylierungen leicht und preiswert zugänglich sind. Anstelle der toxischen Antimonfluoride wird neben Gemischen von AlCl<sub>3</sub>/FCCl<sub>3</sub><sup>160</sup> hauptsächlich wasserfreier Fluorwasserstoff eingesetzt.<sup>161</sup> Beispielsweise können synthetisch wertvolle *meta*- und *para*-substituierte Trifluormethylaniline in einem mehrstufigen industriellen Prozess aus gut verfügbarem und preiswertem Benzotrichlorid in durchweg guten Ausbeuten hergestellt werden (Schema 38).<sup>162</sup>



Schema 38. *Industrielle Synthese von meta- und para-substituierten Trifluormethylanilinen.*

Das Benzotrichlorid (**4.1-10**) wird zunächst nitriert, das erhaltene Isomerengemisch (**4.1-12**) mit wasserfreiem Fluorwasserstoff bei rauen Reaktionsbedingungen umgesetzt und abschließend an Raney-Nickel zu den gewünschten Anilinen (**4.1-14**) reduziert.

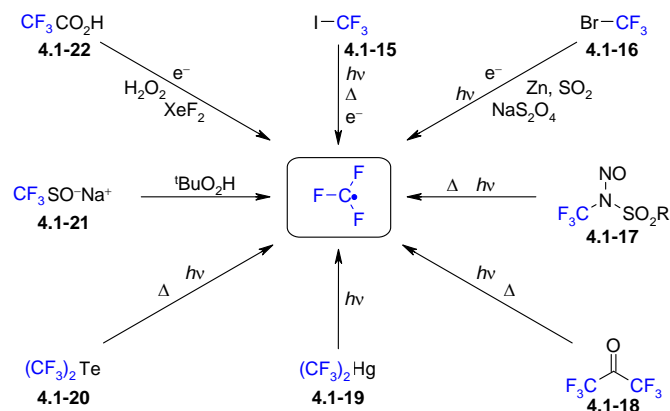
Neben den vielfach verwendeten Benzotrichloriden werden auch Benzoessäurederivate mit speziell entwickelten Reagenzien wie z.B. substituierter Phenylschwefeltrifluoride in die entsprechenden Benzotrifluoride überführt.<sup>163</sup> Dithiobenzoensäuren werden bei sehr milden Reaktionsbedingungen mit Xenondifluorid umgesetzt.<sup>164</sup>

Die Anwendungsbreite der Reaktionen vom Swarts-Typ ist wegen der oftmals drastischen Reaktionsbedingungen und reaktiven Reagenzien auf besonders stabile Substrate, wie z.B. Aromaten, limitiert und nur eine geringe Zahl robuster funktioneller Gruppen werden toleriert. Die Reaktionen dürfen nur in Laboratorien durchgeführt werden, die für einen Umgang mit toxischem und flüchtigem Fluorwasserstoff ausgerüstet sind. Die Swarts-Reaktionen eignen sich somit hauptsächlich zur Anwendung in großtechnischen Prozessen.<sup>95;159;161;162</sup>

Neben diesen offensichtlichen synthetischen und präparativen Limitierungen sind Swarts-Reaktionen darüber hinaus weder atomökonomisch noch ökologisch. Es werden giftige und reaktive Reagenzien benötigt und enorme Mengen an Abfällen produziert um eine Methylgruppe in eine Trifluormethylgruppe umzuwandeln. Pro CF<sub>3</sub>-Gruppe werden in der Regel sechs Äquivalente an Chlorwasserstoff gebildet. Die Entwicklung effizienter Verfahren zur Einführung von Trifluormethylgruppen in organische Moleküle ist daher für synthetische und industrielle Anwendungen von hohem Interesse.

### 4.1.2.2 Radikalische Trifluormethylierungsreaktionen

Trifluormethylradikale lassen sich mittlerweile aus vielen Reagenzien und Reagenzkombinationen photochemisch, elektrochemisch und thermisch herstellen (Schema 39).<sup>165-178</sup>

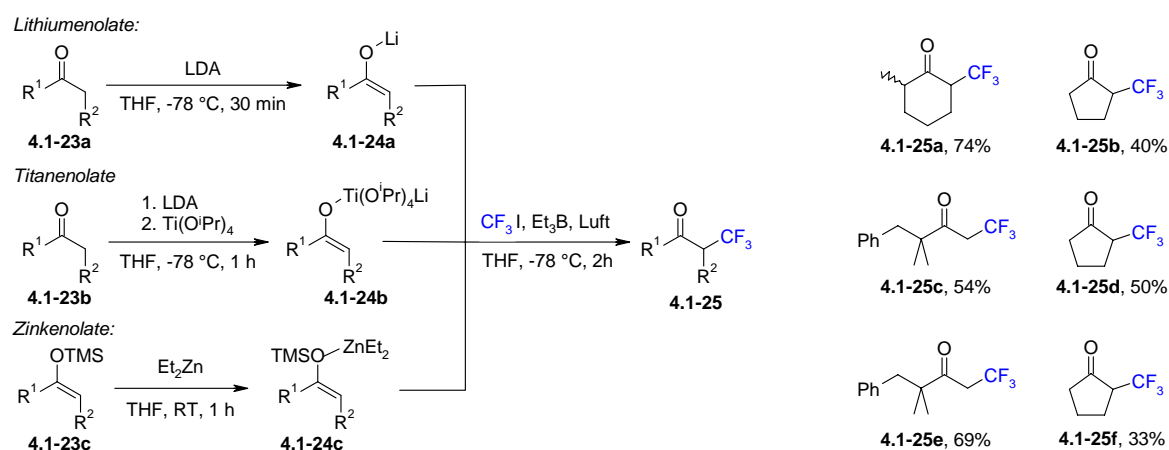


Schema 39. Reagenzien und Reagenzkombinationen zur radikalischen Trifluormethylierung.

Für photochemische Umsetzungen haben sich Iodtrifluormethan (4.1-15),<sup>165</sup> Bromtrifluormethan (4.1-16),<sup>166</sup> *N*-Trifluormethyl-*N*-nitrososulfonamide (4.1-17),<sup>167</sup> Hexafluoraceton (4.1-18)<sup>168</sup> und 1,2-Bis(trifluormethyl)-diazene<sup>169</sup> sowie Bis(trifluormethyl)-quecksilber (4.1-19),<sup>170</sup> Bis(trifluormethyl)tellur (4.1-20),<sup>171</sup> Tris(trifluormethyl)-antimon<sup>170a;171</sup> bewährt. Trifluormethylradikale können auch elektrochemisch aus gepufferten Lösungen von Trifluoressigsäure (4.1-22)<sup>172</sup> oder aus Bromtrifluormethan (4.1-16)<sup>173</sup> erzeugt werden.

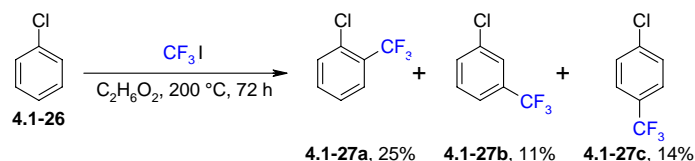
Präparativ einfach werden CF<sub>3</sub>-Radikale thermisch erzeugt. Gängige Reagenzkombinationen sind Trifluormethylsulfinate (4.1-21) und *tert*-Butylhydroperoxid,<sup>174</sup> Trifluoressigsäure (4.1-22) und Wasserstoffperoxid<sup>175</sup> oder Trifluormethylbromid, das mit Zink, Schwefeldioxid oder Natriumdithionit aktiviert wird.<sup>176</sup> Vereinzelt wurde auch die Verwendung von Xenondifluorid in Trifluoressigsäure beschrieben.<sup>177</sup> In modernen Methoden wird vielfach ungiftiges Iodtrifluormethan in Kombination mit Triethylboran verwendet.<sup>178</sup>

Die aus den verschiedenen Reagenzien zugänglichen Trifluormethylradikale besitzen einen elektrophilen Charakter und reagieren bevorzugt mit elektronenreichen, ungesättigten organischen Molekülen. Beispielsweise werden Lithium- (4.1-24a),<sup>178a,b</sup> Zink (4.1-24b)<sup>178c,f</sup> und Titanenolate (4.1-24c)<sup>178d,e</sup> regioselektiv radikalisch trifluormethyliert (Schema 40).



Schema 40. Radikalische Trifluormethylierung in situ generierter Enolate.

Die Enolate werden durch Deprotonierung der entsprechenden Ketone (**4.1-23a–b**) mit LDA oder durch Entschützung von silylierten Enolethern (**4.1-23c**) mit  $\text{Et}_2\text{Zn}$  oder  $n\text{-BuLi}$  in THF erzeugt und anschließend mit einem großen Überschuss von bis zu 10 Äquivalenten gasförmigem Trifluormethyljodid in befriedigenden bis guten Ausbeuten trifluormethyliert. Die elektrophilen Trifluormethylradikale reagieren auch mit elektronenreichen aromatischen Verbindungen,<sup>158a;179</sup> wobei die Reaktionen selten regioselektiv verlaufen und daher schwer trennbare Produktgemische erhalten werden (Schema 41).



Schema 41. Radikalische Trifluormethylierung von Chlorbenzol.

Beispielsweise kann Chlorbenzol (**4.1-26**) mit Iodtrifluormethan im Druckautoklaven bei 200 °C umgesetzt werden, wobei die Gesamtausbeute der Reaktion mit 50% mäßig ist und alle Regioisomere (**4.1-27a–c**) in nennenswerten Anteilen erhalten wurden.<sup>180</sup>

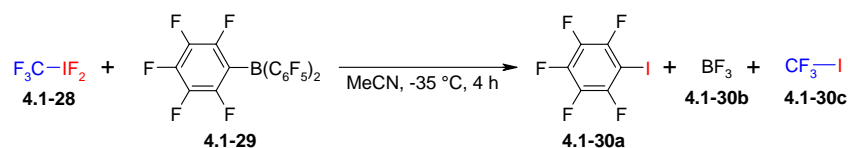
Radikalische Trifluormethylierungen weisen insgesamt den Nachteil auf, dass die eingesetzten  $\text{CF}_3$ -Quellen vielfach toxisch, teuer oder bei Raumtemperatur gasförmig sind und daher schwer zu handhaben sind. Darüber hinaus ist die Verwendung von Halonen stark reglementiert,<sup>181</sup> da viele Vertreter der Verbindungsklasse ozonschädlich sind.

### 4.1.2.3 Elektrophile Trifluormethylierungsreaktionen

Die Existenz hochenergetischer Trifluormethylkationen konnte unter ungewöhnlichen Reaktionsbedingungen wie z.B. in Gasphasenexperimenten spektroskopisch nachgewiesen werden.<sup>182</sup> Unter gewöhnlichen Reaktionsbedingungen versagen jedoch alle klassischen Methoden zur Trifluormethylierung von Nucleophilen aufgrund der hohen Elektronegativität



des Kohlenstoffatoms der  $\text{CF}_3$ -Gruppe.<sup>154</sup> Dadurch wird die Bindung zur Abgangsgruppe derart polarisiert, dass eine nucleophile Substitutionsreaktion an der Abgangsgruppe und nicht an der  $\text{CF}_3$ -Gruppe stattfindet (Schema 42).



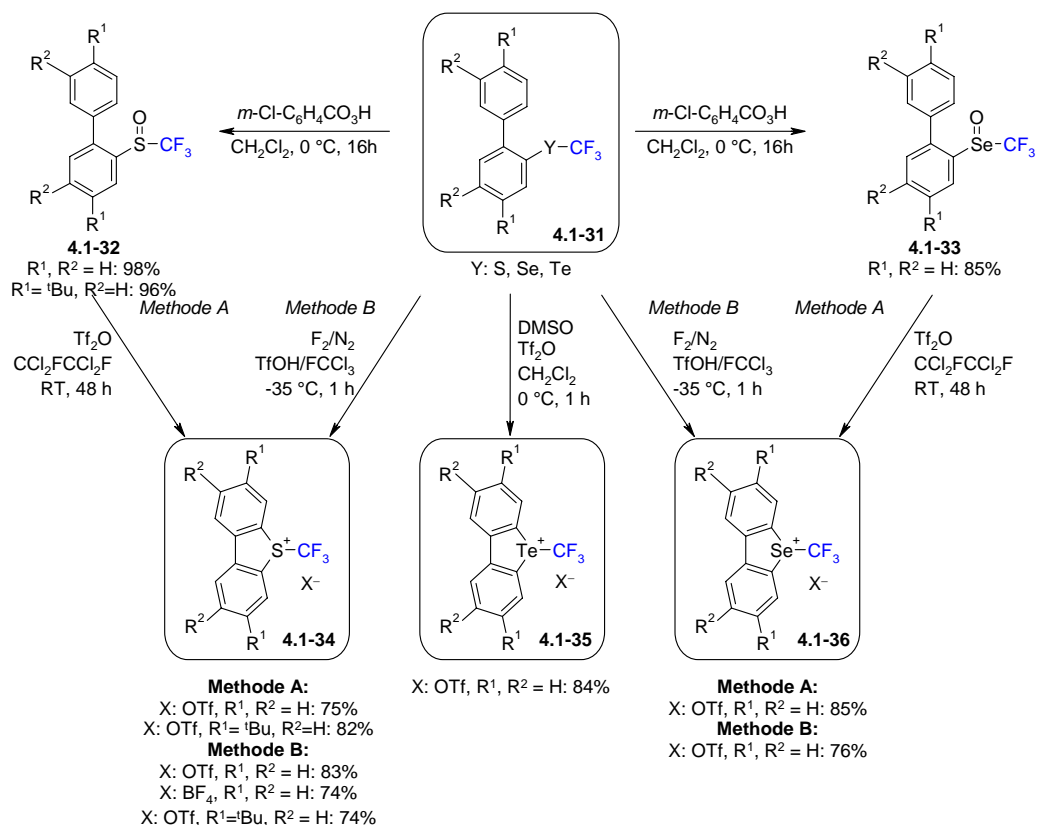
Schema 42. *Nucleophile Substitution an  $\text{CF}_3\text{IF}_2$ .*

Selbst hochreaktives  $\text{CF}_3\text{IF}_2$  (**4.1-28**) reagiert mit Tris(-pentafluorphenyl)boran (**4.1-29**) bei  $-35^\circ\text{C}$  noch unter Substitution am Iodatomben und Pentafluoriodobenzol (**4.1-30a**) wurde als Hauptprodukt NMR-spektroskopisch nachgewiesen.<sup>183</sup>

Im Jahr 1984 konnte die Gruppe von Yagupolskii erstmals demonstrieren, dass in der Tat Nucleophile mit elektrophilen  $\text{CF}_3$ -Reagenzien trifluormethyliert werden können.<sup>184</sup> Inspiriert von diesen Pionierarbeiten gelang es Umemoto und Mitarbeitern, (Trifluormethyl)dibenzochalconiumsalze (**4.1-34**, **4.1-35**, **4.1-36**) als eine neue Klasse lagerstabiler elektrophiler Trifluormethylierungsreagenzien zu etablieren.<sup>158b,185</sup> Die Chalconiumsalze sind in mehrstufigen Synthesen aus den entsprechenden *ortho*-substituierten Biphenylen (**4.1-31**) in durchweg guten Ausbeuten herstellbar (Schema 43).

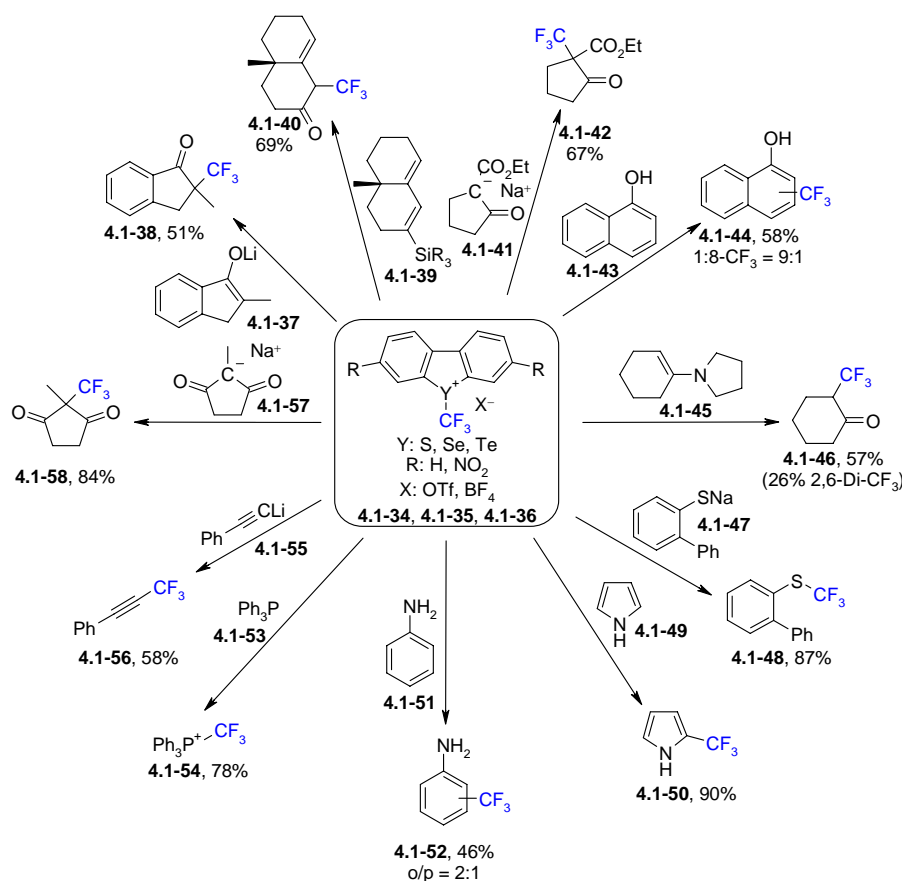
Die Produkte sind über zwei verschiedene Synthesewege zugänglich. Im ersten (Methode A) werden die trifluormethylierten 2-Biphenylsulfide und -selenide (**4.1-31**) mit *meta*-Chlorperbenzoesäure zu den entsprechenden Sulfinen (**4.1-32**) bzw. Selenoxiden (**4.1-33**) in guten Ausbeuten oxidiert, die anschließend mit einem Überschuss an Trifluorsulfonsäureanhydrid zu den entsprechenden S- bzw. Se- $\text{CF}_3$ -Dibenzochalconiumsalzen (**4.1-34**, **4.1-36**) in guten bis sehr guten Ausbeuten cyclisiert werden.<sup>185a</sup>

Über einen zweiten Syntheseweg (Methode B) sind die Produkte direkt aus den trifluormethylierten 2-Biphenylsulfiden, -seleniden und -telluriden (**4.1-31**) in nur einer Stufe durch Fluorierung mit verdünntem Fluorgas in Trichlorfluormethan bei niedrigen Temperaturen ebenfalls in guten Ausbeuten zugänglich. Diese schnelle und einstufige Syntheseroute kann wegen des hochreaktiven Fluorgases nur unter strengen Sicherheitsvorkehrungen in speziell dafür ausgelegten Laboratorien durchgeführt werden.<sup>185a</sup>



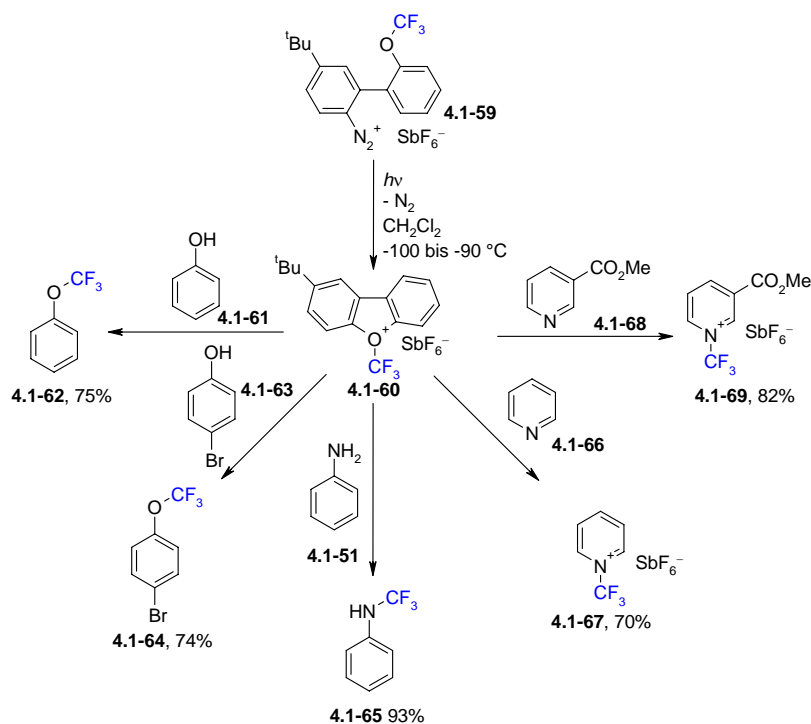
Schema 43. *Synthese verschiedener (Trifluormethyl)dibenzochalconiumsalse.*

Der große Vorteil der erhaltenen elektrophilen Trifluormethylierungsreagenzien gegenüber anderen  $CF_3$ -Quellen liegt in ihren unterschiedlichen Potentialen,  $CF_3$ -Gruppen zu übertragen. Das elektrophile Trifluormethylierungsreagenz kann passend zur Stärke des Nucleophils ausgewählt werden. Die Stärke der  $CF_3$ -Reagenzien nimmt von Tellur über Selen zu Schwefel zu, wobei elektronenziehende Substituenten wie Nitrogruppen oder Sulfonsäuren an den Dibenzochalconiumringen zusätzlich die Übertragung der  $CF_3$ -Gruppe begünstigen. Das reaktivste isolierbare Elektrophil ist 3,7-Dinitro-*S*-(trifluormethyl)dibenzothiopheniumtriflat (**4.1-34a**). In Gegenwart dieser Reagenzien können viele unterschiedliche Kohlenstoffnucleophile, Thiolate und einige Aromaten trifluormethyliert werden (Schema 44).<sup>185a,b</sup> Kohlenstoffelektrophile wie z.B. Enolate (**4.1-37**), Enamine (**4.1-45**) und Acetylide (**4.1-55**) reagieren bei tiefen Temperaturen glatt mit *S*-(Trifluormethyl)dibenzothiopheniumtriflat (**4.1-36**).<sup>185</sup> Phosphine wie z.B. Triphenylphosphin (**4.1-53**) werden mit reaktivem 3,7-Dinitro-*S*-(trifluormethyl)dibenzothiopheniumtriflat (**4.1-34**) selektiv am Phosphoratom trifluormethyliert.



Schema 44. Anwendungsbreite der elektrophilen Umemoto-Reagenzien.

Starke Nucleophile wie das Natrium-2-phenylthiophenol (**4.1-47**) reagieren am besten mit dem weniger reaktiven *Se*-(Trifluormethyl)dibenzoseleniumtriflat (**4.1-35**).<sup>185</sup> Aromatische Alkohole wie z.B. das Naphthol (**4.1-43**) werden am aromatischen Ring trifluormethyliert, wobei keine Trifluormethylierung des Sauerstoffs beobachtet wurde. Die Reaktion verläuft nicht regioselektiv, und ein Gemisch aus 1-Trifluormethyl- und 8-Trifluormethylnaphtol (**4.1-44**) wird in nur mäßiger Ausbeute erhalten.<sup>185</sup> Weitere elektronenreiche Aromaten wie Anilin (**4.1-51**) reagieren ebenfalls unselektiv unter Trifluormethylierung des aromatischen Rings. Ein 2:1-Gemisch aus *ortho*- und *para*-Trifluormethylanilin (**4.1-52**) wurde in einer mäßigen Ausbeute von 46% erhalten.<sup>185</sup> Heterocyclische elektronenreiche Aromaten wie das Pyrrol (**4.1-49**) werden selektiv in 2-Position in hervorragender Ausbeute trifluormethyliert.<sup>185</sup> Die elektrophile Trifluormethylierung harter Stickstoff- und Sauerstoffnucleophile gelang erstmals Umemoto et al. durch Entwicklung von hochreaktiven *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuraniumsalzen (**4.1-63**) (Schema 45).<sup>158;186</sup>



Schema 45. *In situ* Trifluormethylierung harter Nucleophile mit *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuraniumhexafluoroantimonat (**4.1-60**).

Die *O*-(Trifluormethyl)dibenzofuraniumsalze (**4.1-60**) können nicht isoliert werden, da sie bereits bei Temperaturen über  $-30$  °C zu Dibenzofuran und Tetrafluormethan bzw. Trifluormethyltriflat zerfallen, weswegen sie bei tiefen Temperaturen *in situ* aus den entsprechenden Diazoniumsalzen (**4.1-59**) durch Bestrahlung mit UV-Licht generiert werden. Die Reaktivität der Benzofuranisalze wird stark vom Gegenion bestimmt. Die höchste Reaktivität wurde mit Hexafluoroantimonat in der Referenzreaktion mit Phenol (**4.1-61**) beobachtet. Aromatische und aliphatische Alkohole, sowie Amine wie Anilin (**4.1-51**) und Pyridin (**4.1-66**) werden mit diesem Reagenz bei  $-100$  °C in Dichlormethan in durchweg guten Ausbeuten am Heteroatom trifluormethyliert, wobei keine Nebenreaktionen mit den aromatischen Systemen beobachtet wurden.

Der Mechanismus der elektrophilen Trifluormethylierung mit Dibenzochalconiumsalzen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Gruppe von Umemoto postulierte basierend auf kinetischen Studien der Trifluormethylierung von Anilin mit elektronenreichen und elektronenarmen *S*-(Trifluormethyl)dibenzothiopheniumtriflaten (**4.1-34**), dass die Reaktion über eine nucleophile Substitution am Thiopheniumsalz verläuft.<sup>187</sup> Der Angriff des Nucleophils erfolgt dem postulierten Mechanismus zufolge nicht über die Rückseite der Trifluormethylgruppe, sondern auf der Seite der  $\text{CF}_3$ -Schwefelbindung.<sup>187</sup> Lediglich die Trifluormethylierungsreaktionen mit den *O*- $\text{CF}_3$ -Reagenzien (**4.1-60**) verlaufen über einen

klassischen S<sub>N</sub>2-Mechanismus. Auf Basis von NMR-Experimenten, photochemischen Umsetzungen und Abfangreaktionen postulierte 2010 die Gruppe von Magnier, dass die Trifluormethylierungsreaktion von Anilin mit den Trifluormethyldibenzochalconiumsalzen über einen SET-Mechanismus verläuft<sup>188</sup>. Eine abschließende Klärung des Reaktionsmechanismus steht noch aus.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden die Synthesen der elektrophilen Dibenzochalconiumsalze stetig verbessert,<sup>189</sup> die Reaktionsbedingungen für die Trifluormethylierung optimiert,<sup>190</sup> und durch Zusatz chiraler Auxiliare wie entsprechende Lewis-Säuren oder Cinchona-Alkaloid-abgeleiteten Phasentransferkatalysatoren gelangen den Gruppen von Umemoto und Cahard sogar die ersten enantioselektiven Trifluormethylierungsreaktionen von Enolaten.<sup>158h;191</sup>

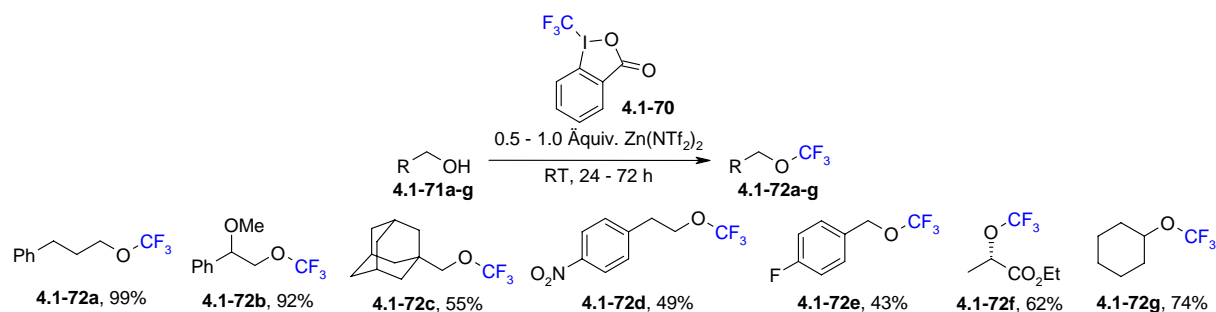
Auch die acyclischen *S*-(Trifluormethyl)diarylsulfoniumsalze wurden durch die Gruppen von Shevree<sup>192</sup>, Magnier<sup>193</sup> und Yagupolskii<sup>194</sup> weiterentwickelt, so dass die neuen Derivate mittlerweile die Leistungsfähigkeit der Umemoto-Dibenzochalconium-Verbindungen erreichen.

In Ergänzung zu den elektrophilen Dibenzochalconiumsalzen wurden leistungsstarke hypervalente Iod<sup>III</sup>-Verbindungen entwickelt. Der Grundstein wurde 1978 von Yagupolskii mit der Synthese von (Perfluoralkyl)aryliodoniumchlorid gelegt,<sup>195</sup> das zu den leistungsstarken (Perfluoralkyl)phenyliodoniumtrifluormethansulfonaten (FITS-Reagenzien) bzw. (Perfluoralkyl)phenyliodoniumsulfate (FIS-Reagenzien) weiterentwickelt wurde, die sich zur Einführung von Perfluoralkylgruppen in Kohlenstoff- und Schwefelnucleophile eignen.<sup>158b;196</sup> Die trifluormethylierten acyclischen hypervalenten Iod<sup>III</sup>-Verbindungen sind thermisch labil und zersetzen sich bereits während ihrer Synthese.<sup>197</sup>

Der Durchbruch auf dem Gebiet der elektrophilen Trifluormethylierungsreaktionen mit hypervalenten Iod<sup>III</sup>-Reagenzien gelang 2006 der Gruppe von Togni durch die Herstellung cyclischer Derivate.<sup>198</sup> Die neuen elektrophilen hypervalenten I<sup>III</sup>-CF<sub>3</sub>-Reagenzien (**4.1-70**) ermöglichen die Einführung von Trifluormethylgruppen in eine Vielzahl von nucleophilen organischen Verbindungen.<sup>199</sup> Heteroaromaten werden in Gegenwart katalytischer Mengen einer milden Lewis-Säure wie z.B. Zinkbis(trifluormethylsulfonyl)imid oder Kupferacetat bevorzugt in 2-Position trifluormethyliert.<sup>200</sup> Elektronenreiche Aromaten wie Phenole und Aniline werden in *ortho*- und *para*-Position am Ring trifluormethyliert.<sup>200</sup>

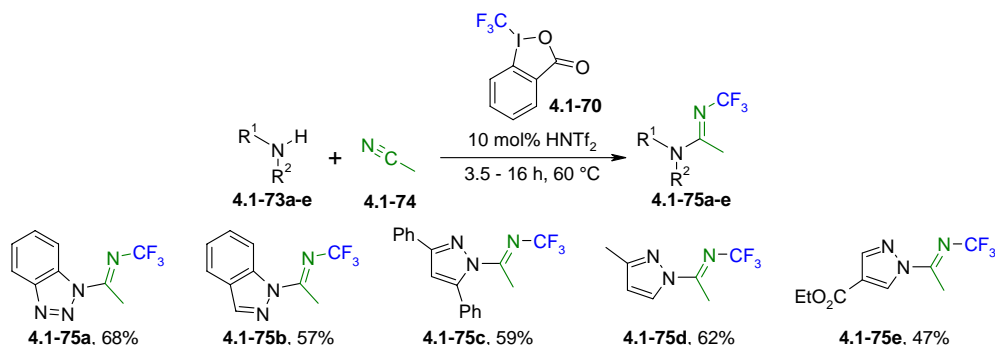
Eine elektrophile Trifluormethylierung harter Sauerstoffnucleophile wurde 2008 erstmals von Togni beobachtet,<sup>201</sup> und die Reaktion wurde zu einem Verfahren weiterentwickelt, mit dem

durch Zusatz der Lewis-Säure, Zinkbis(trifluormethylsulfonyl)amid, erstmals aliphatische Alkohole (**4.1-71a–g**) am Sauerstoffatom trifluormethyliert werden können (Schema 46).<sup>202</sup>



Schema 46. *O*-Trifluormethylierung aliphatischer Alkohole.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen werden die entsprechenden Alkohole als Lösungsmittel eingesetzt. Ebenfalls der Gruppe von Togni gelang kürzlich auch ein weiterer Fortschritt auf dem Gebiet der elektrophilen Trifluormethylierung von Stickstoffnucleophilen.<sup>203</sup> Substituierte Triazole und Indazole (**4.1-73a–e**) werden mit der Verbindung **4.1-70** in einer säurekatalysierten Ritter-Reaktion<sup>204</sup> in die entsprechenden *N*-trifluormethylamidin-substituierten Derivate (**4.1-75a–e**) überführt (Schema 47).<sup>203</sup>



Schema 47. *N*-Trifluormethylierende Ritter-Reaktion mit Triazolen und Indazolen.

Das Substrat Acetonitril dient gleichzeitig als Lösungsmittel der Reaktion. Das elektrophile Trifluormethylierungsreagenz **4.1-70** wird durch Protonierung aktiviert, und nach Reaktion mit einem Molekül Acetonitril entsteht ein *N*-Trifluormethylnitriliumion, das mit dem Heterocyclus reagiert, wobei die Brønsted-Säure regeneriert wird.

Das 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benzotriazin-2(1H)-on (**4.1-70**) wurde von MacMillan et al. 2010 erfolgreich in einer enantioselektiven  $\alpha$ -Trifluormethylierung von enolisierbaren Aldehyden eingesetzt.<sup>205</sup>

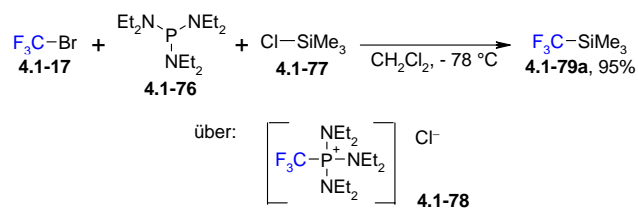
Seit den ersten Berichten von Yagupolskii et al. wurden in den vergangenen Jahrzehnten äußerst leistungsstarke elektrophile Trifluormethylierungsreagenzien entwickelt, mit denen Kohlenstoff-, oder Heteroatomnucleophile regioselektiv und sogar enantioselektiv

trifluormethyliert werden. Elektronenreiche Aromaten reagieren mit den Reagenzien unselektiv, so dass oftmals Gemische der trifluormethylierten Regioisomere erhalten werden. Die Verwendung von elektrophilen Trifluormethylierungsreagenzien ist grundsätzlich mit hohen Kosten und großen Abfallmengen verbunden. Beispielsweise überträgt Umemotos *S*-(Trifluormethyl)dibenzothiopheniumtriflat (**4.1-36**) lediglich 17% seines Gesamtgewichts auf das organische Substrat; die verbleibenden 83% müssen als Abfall entsorgt werden. Ein weiterer Nachteil ist mit den Synthesen dieser Verbindungen verbunden, in denen hochreaktive oder preisintensive Reagenzien eingesetzt werden.

#### 4.1.2.4 Nucleophile Trifluormethylierungen

Nucleophile Trifluormethylierungen stellen eine weitere Strategie dar, um Trifluormethylgruppen in organische Moleküle einzuführen. Dabei werden formal Trifluormethylanionenäquivalente auf eine elektrophile Gruppe übertragen. Solche Reaktionen sind keinesfalls trivial, da Trifluormethylanionen äußerst instabil sind und rasch in *E<sub>i</sub>*-Reaktionen zu einem Fluorid und einem Difluorcarben zerfallen.<sup>206</sup> In den vergangenen Jahrzehnten wurden drei Methoden entwickelt, um Trifluormethylanionen hinreichend zu stabilisieren, so dass sie mit einem Elektrophil reagieren können. Die erste Möglichkeit besteht darin, die negative Ladung am Kohlenstoffatom des CF<sub>3</sub>-Anions auf leere Orbitale von Schwermetallionen zu verteilen, um so hinreichend stabile nucleophile Trifluormethylierungsreagenzien zu erzeugen. In frühen Versuchsvorschriften wurden dazu Zn, Hg, Cd, Ge oder Cu eingesetzt.<sup>207</sup> Unter diesen Metallverbindungen haben sich die relativ untoxischen Cu-CF<sub>3</sub>-Verbindungen für die regioselektive Trifluormethylierung von Aromaten bewährt.<sup>207</sup> Diese Reaktionen werden eingehend in den Kapiteln 4.1.3.1, 4.1.3.2 und 4.1.3.3 besprochen. Als zweite Option können die Trifluormethylanionen durch eine labile kovalente Bindung an ein Halbmetall wie Zinn,<sup>207</sup> Silizium<sup>158d</sup> oder Bor<sup>228</sup> stabilisiert werden. Der prominenteste Vertreter dieser Substanzklasse ist das von Ruppert et al. synthetisierte Trifluormethyltrimethylsilan.<sup>158d;208</sup> Bei der dritten Methode werden die Trifluormethylanionen direkt nach ihrer Erzeugung von einem Elektrophil abgefangen, das in einem nachfolgenden Schritt die CF<sub>3</sub>-Gruppe auf das Zielmolekül überträgt. Für diese Aufgabe hat sich das Lösungsmittel DMF bewährt.<sup>206</sup>

In der Gruppe von Ruppert gelangen 1984 die ersten Synthesen trifluormethylierter Silane (Schema 48).<sup>208</sup> Bei möglichst tiefer Temperatur wird das entsprechende Chlorsilan (**4.1-77**) mit Trifluormethylbromid (**4.1-17**, Frigen) in Dichlormethan vorgelegt, kanzerogenes Hexaethylphosphoramid (**4.1-76**, HEPA) langsam zugetropft und die Trifluormethyltrialkylsilane (**4.1-79**) werden nach Destillation erhalten.

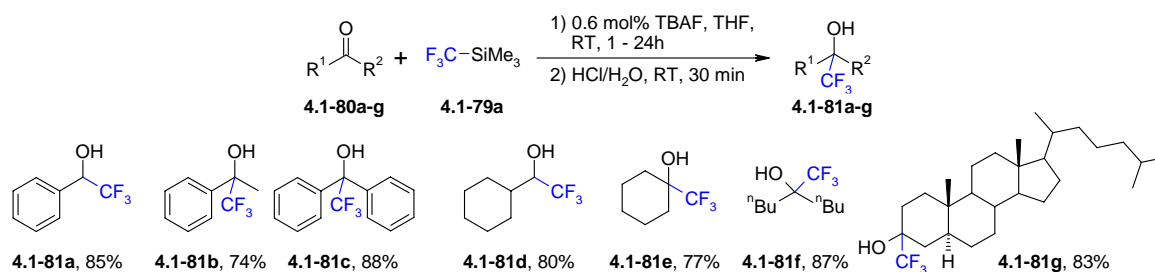


Schema 48. *Synthese von CF<sub>3</sub>-TMS (4.1-89) nach Ruppert.*

Die Bildung von trifluormethylierten Phosphoniumintermediaten (**4.1-78**) konnte von Röschenthaler et al. kristallographisch nachgewiesen werden.<sup>209</sup> Die Reaktion wurde zur Herstellung von Silanen mit Perfluoralkylgruppen genutzt,<sup>210</sup> und die Syntheseroute wurde in den nachfolgenden Jahren durch die Entwicklung verschiedener aluminiumvermittelter Verfahren kontinuierlich verbessert, wodurch auf die Verwendung des kanzerogenen HEPA verzichtet werden konnte.<sup>211</sup> Ein Ersatz für CF<sub>3</sub>I oder ozonschädliches CF<sub>3</sub>Br steht bisher noch nicht zur Verfügung.

Das Rupperts Reagenz (**4.1-79a**) ist eine farblose und extrem flüchtige Flüssigkeit, die bereits bei 40 °C siedet. An Luft oder in Gegenwart von Feuchtigkeit zersetzt sie sich innerhalb weniger Tage. Die CF<sub>3</sub>-Si-Bindung ist in Rupperts Reagenz aufgrund der elektrostatischen Abstoßung der beiden positiv polarisierten Atome mit 1.923 Å im Vergleich zu einer CH<sub>3</sub>-Si-Bindung<sup>212</sup> von 1.888 Å relativ lang und mit einer Kraftkonstante von 2.63 N cm<sup>-1</sup> recht schwach.<sup>213</sup> Die spektroskopischen Daten lassen erwarten, dass die CF<sub>3</sub>-Si-Bindung in Gegenwart eines geeigneten Aktivators bei milden Reaktionsbedingungen leicht gespalten und die CF<sub>3</sub>-Gruppe auf ein Elektrophil übertragen werden kann.

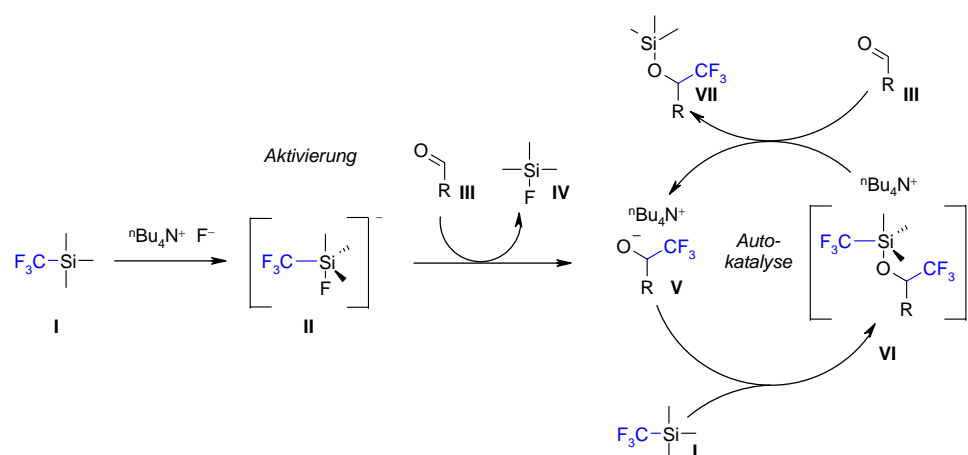
Die erste nucleophile Trifluormethylierung von Kohlenstoffelektrophilen mit Trifluormethyltrimethylsilan (**4.1-79a**, Rupperts Reagenz) gelang 1989 der Gruppe von Prakash und Olah.<sup>214</sup> Viele aromatische und aliphatische Carbonylverbindungen (**4.1-80a–g**) wurden mit Rupperts Reagenz (**4.1-79a**) in die entsprechenden trifluormethylierten Alkohole (**4.1-81a–g**) überführt (Schema 49).



Schema 49. *Nucleophile Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen mit Rupperts Reagenz.*



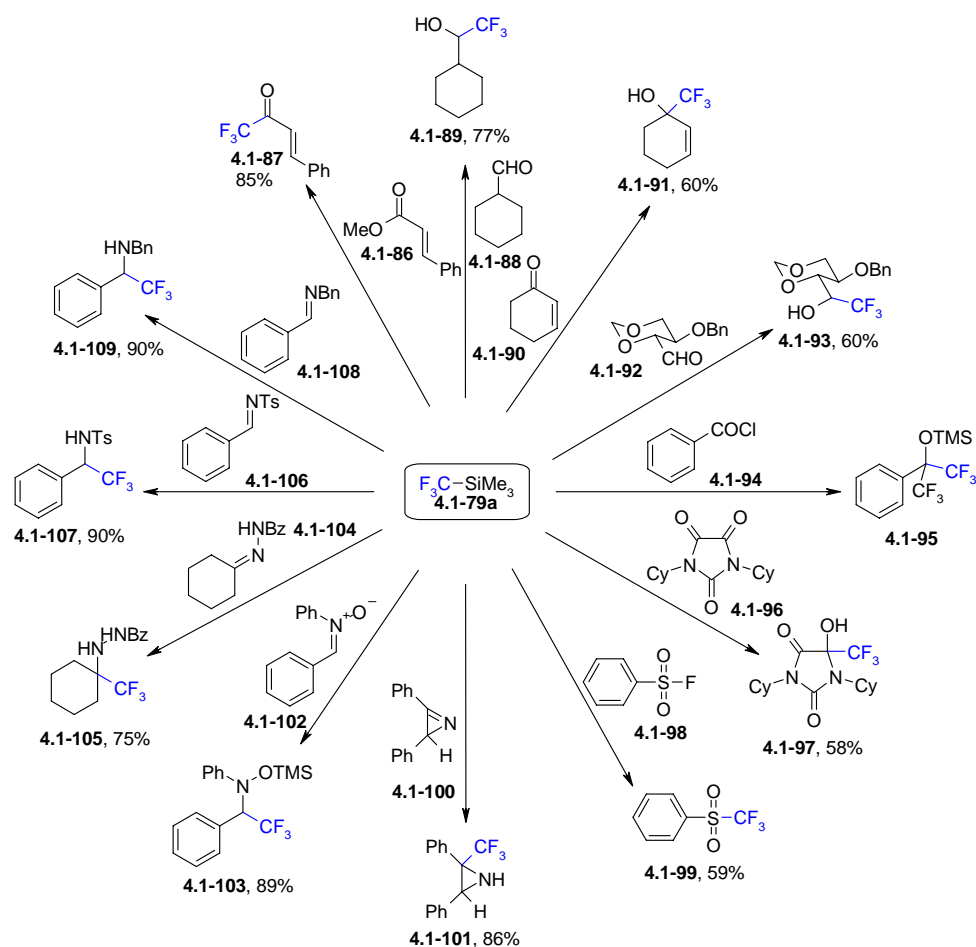
Die Trifluormethylierungsreaktion wird mit einem geringen Überschuss an TMS-CF<sub>3</sub> (**4.1-79a**) in THF bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach beendeter Reaktion werden die entsprechenden Alkohole (**4.1-81a-g**) durch Zusatz verdünnter Salzsäure aus den zunächst gebildeten silylierten Derivaten freigesetzt. Der Schlüssel zur nucleophilen Trifluormethylierung mit Rupperts Reagenz (**4.1-79a**) lag in einem Zusatz katalytischer Mengen Tetrabutylammoniumfluorid, mit dem das Rupperts Reagenz aktiviert und so die autokatalytische Trifluormethylierungsreaktion von Carbonylverbindungen initiiert wird (Schema 50).<sup>214</sup>



Schema 50. *Autokatalytische Trifluormethylierung mit dem Aktivator TBAF.*

Das Fluorid koordiniert an das Siliziumatom des Trifluormethyltrimethylsilans **I** unter Ausbildung einer pentakoordinierten Spezies **II**, die auf das elektrophile Carbonylkohlenstoffatom die Trifluormethylgruppe überträgt. Bei Raumtemperatur gasförmiges Trimethylsilylfluorid **IV** (Sdp. 16 °C) entweicht aus der Reaktionslösung, und das entstandene trifluormethylierte Alkoholat **V** aktiviert ein weiteres Molekül Trifluormethyltrimethylsilan **I**. In Abwesenheit eines Initiators wird kein Umsatz beobachtet. Wesentliche Triebkraft der Reaktion ist die Ausbildung recht stabiler Silizium-Fluor bzw. Silizium-Sauerstoffbindungen, weswegen vielfach fluorid-<sup>215</sup> oder sauerstoffhaltige<sup>216</sup> Lewis-Basen zur Aktivierung von Rupperts Reagenz (**4.1-89**) zugesetzt werden, aber auch andere Verbindungen haben sich für diese Aufgabe bewährt.<sup>217</sup>

Seit dem ersten Bericht von Prakash und Olah wurde die nucleophile Trifluormethylierung mit Rupperts Reagenz zu einer äußerst leistungsfähigen und breit anwendbaren Methode zur Trifluormethylierung von Elektrophilen ausgebaut.<sup>214-227</sup> Bei milden Reaktionsbedingungen werden viele Kohlenstoffelektrophile regioselektiv in Gegenwart eines basischen Aktivators umgesetzt, wobei keine speziellen Reaktionsapparaturen oder Sicherheitsvorkehrungen erforderlich sind (Schema 51).



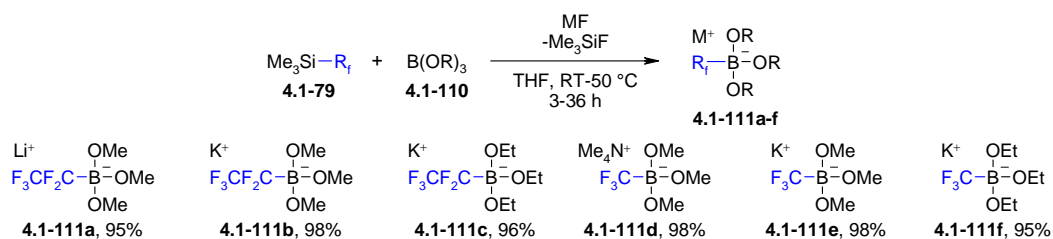
Schema 51. *Nucleophile Trifluormethylierung von Elektrophilen mit Rupperts Reagenz.*

In Gegenwart katalytischer Mengen an TBAF werden Aldehyde (4.1-88), Ketone (4.1-90) und Michael-Systeme (4.1-86) bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten trifluormethyliert.<sup>214;218</sup> Unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen können Lactole und Lactone (4.1-92) verschiedener Saccharide bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  mit katalytischen Mengen an TEAF in befriedigenden Ausbeuten umgesetzt werden.<sup>219</sup>

Reaktive Carbonsäurechloride (4.1-94) reagieren direkt zu den entsprechenden bistrifluormethylierten Alkoholen (4.1-95),<sup>218;220</sup> wobei oftmals Produktgemische der Alkohole und geringen Mengen der Trifluormethylketone erhalten werden. Eine selektive Monotrifluormethylierung von Carbonsäureestern zu den jeweiligen Ketonen wurde 1998 von Prakash und Olah et al. entwickelt.<sup>221</sup> In Gegenwart katalytischer Mengen TBAF konnten verschiedene Carbonsäuremethylester in guten Ausbeuten in die entsprechenden Trifluormethylketone überführt werden. Der Schlüssel für diese synthetisch wertvolle Reaktion, lag in der Zugabe einer wasserfreien TBAF-Lösung bei tiefer Temperatur. Weniger reaktive Carbonsäureamide (4.1-96) können ebenfalls trifluormethyliert werden, wobei die entsprechenden Halbaminale (4.1-97) erhalten werden.<sup>222</sup>

Die Trifluormethylierung von Iminen galt lange Zeit als schwierig. Die Gruppe von Laurent beschrieb 1994, dass einige gespannte und reaktive Azirine (**4.1-100**) mit Rupperts Reagenz und katalytischen Mengen an TEAF selektiv zu *E*-Aziridinen (**4.1-101**) trifluormethyliert werden können.<sup>223</sup> Eine der ersten breit anwendbaren Additionen von CF<sub>3</sub>-Gruppen an Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen wurde von Nelson et al. 1999 vorgestellt. Reaktive *N*-Arylnitronen (**4.1-102**) wurden mit TMS-CF<sub>3</sub> umgesetzt und die trifluormethylierten Amin-*N*-Oxide (**4.1-103**) erhalten.<sup>224</sup> Gute Ausbeuten wurden mit Kalium-*tert*-butylat als Aktivator anstelle von TBAF erzielt. Aromatische und aliphatische Benzoylhydrazone (**4.1-104**) können mit Rupperts Reagenz mit überstöchiometrischen Mengen an Natriumacetat trifluormethyliert werden.<sup>225</sup> Die Hydrazone müssen zunächst für die Additionsreaktion mit der starken Lewis-Säure Bortrifluorid-Etherat aktiviert werden. In der Gruppe von Prakash und Olah wurden die unreaktiven *N*-Tosylimine (**4.1-106**) mit Rupperts Reagenz erfolgreich durch Zusatz der speziellen Base TBAT (Tetrabutylammonium-(triphenylsilyl)-difluorosilicat) trifluormethyliert.<sup>226</sup> Elektrophile Sulfonsäurefluoride (**4.1-98**) wurden ebenfalls erfolgreich umgesetzt.<sup>227</sup>

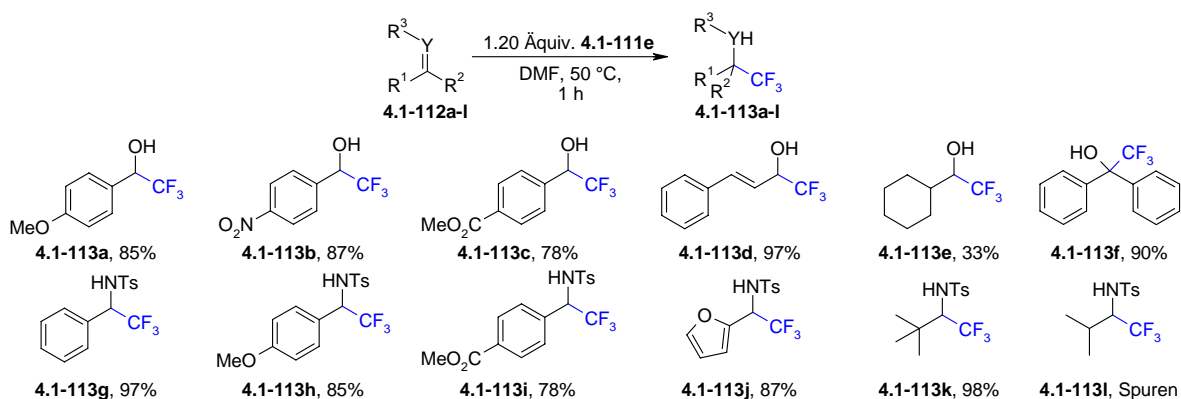
Die Gruppe von Rösenthaller beschrieb 2003 ein Verfahren, in dem luft- und feuchtigkeitsstabile Alkali(perfluoralkyl)trialkoxycarbonate (**4.1-111a-f**) in hervorragenden Ausbeuten aus den entsprechenden Perfluoralkyltrimethylsilanen (**4.1-79**), Trialkoxyboraten (**4.1-110**) und einer Fluoridbase hergestellt werden (Schema 52).<sup>228</sup>



Schema 52. *Synthese von perfluoralkylgruppenhaltigen Boratsalzen nach Röschenthaler.*

Die jeweiligen Silane (**4.1-79**) werden bei milden Reaktionsbedingungen mit einer Fluoridquelle aktiviert und die Perfluoralkylgruppen werden von den Lewis-Säuren unter Bildung tetrakoordinierter Boratsalze aufgenommen (**4.1-111a-f**).

Parallel zu unseren Arbeiten auf dem Gebiet katalytischer Trifluormethylierungsreaktionen mit dieser Reagenzklasse (vgl. Kapitel 4.3 und 4.3.2), beschrieb die Gruppe von Dilman 2010 eine nucleophile Trifluormethylierungsreaktion von Carbonylverbindungen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.1-111e**).<sup>229</sup> Elektronenarme und elektronenreiche Carbonylverbindungen (**4.1-112a-l**) konnten mit dem Boratsalz **4.1-111e** unter milden Reaktionsbedingungen trifluormethyliert werden (Schema 53).



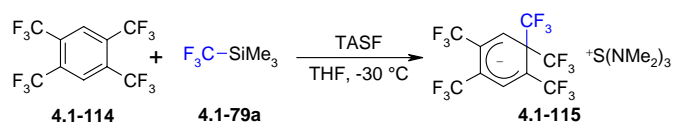
Schema 53. *Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (4.1-122b) nach Dilman.*

Die Trifluormethylierungsreaktionen werden mit 1.2 Äquivalenten an Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.1-111e**) in DMF bei 50 °C durchgeführt. Aromatische Aldehyde, Ketone und *N*-Tosylimine wurden in durchweg guten Ausbeuten zu den jeweiligen trifluormethylierten Alkoholen bzw. Aminen (**4.1-113a-l**) umgesetzt. Bei Verwendung von enolisierbaren Verbindungen traten als Nebenreaktionen Aldolreaktionen auf, und daher wurden Produktgemische erhalten.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden ebenfalls stereoselektive nucleophile Trifluormethylierungsreaktionen mit Rupperts Reagenz (**4.1-79a**) oder dessen Derivaten

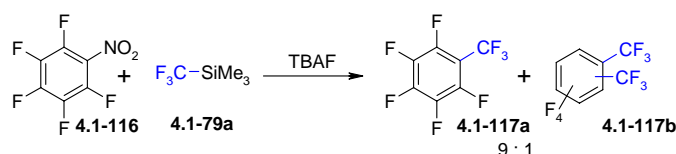
entwickelt.<sup>230</sup> Die Fortschritte in enantioselektiven Trifluormethylierungsreaktionen wurden in Übersichtartikeln zusammengefasst<sup>158g-i</sup> und werden an dieser Stelle nicht vorgestellt.

Nucleophile Trifluormethylierungsreaktionen aromatischer Verbindungen mit Rupperts Reagenz gelingen nur mit besonders elektronenarmen Aromaten. Beispielsweise konnte ein polytrifluormethylierten Meisenheimer-Komplex (**4.1-115**) von Yagupolskii et al. synthetisiert und charakterisiert werden (Schema 54).<sup>231</sup>



Schema 54. *Nucleophile Trifluormethylierung von 1,2,4,5-Tetrakis(trifluormethyl)benzol.*

In Gegenwart stöchiometrischer Mengen an TASF (Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat) wurde 1,2,4,5-Tetratrifluormethylbenzol (**4.1-114**) mit Rupperts Reagenz bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  in THF selektiv an einem *ipso*-Kohlenstoffatom trifluormethyliert. Die gleiche Gruppe beschreiben eine Trifluormethylierungsreaktion von stark elektronenarmen Pentafluornitrobenzol (**4.1-116**) (Schema 55).<sup>158d</sup>



Schema 55. *Nucleophile Trifluormethylierung von Pentafluornitrobenzol.*

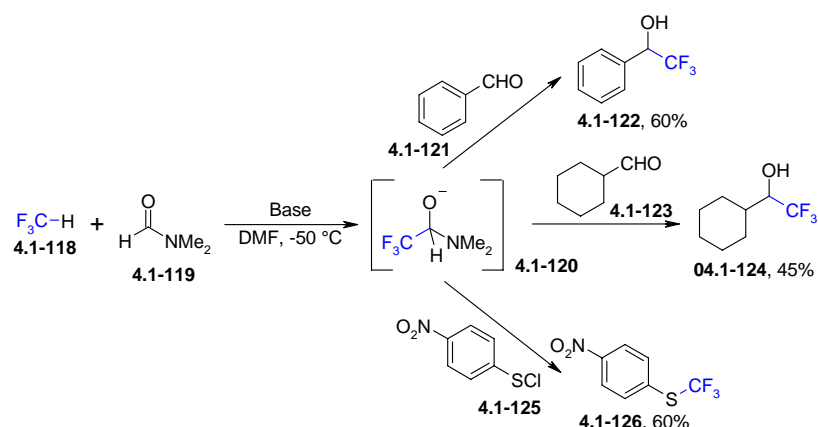
Die Reaktion verläuft mit wasserfreiem TBAF in guter Selektivität unter Substitution der Nitrogruppe ab. Neben dem monotrifluormethylierten Produkt (**4.1-117a**) wurden geringe Mengen an bistrifluormethylierten Produkten (**4.1-117b**) detektiert, die aus der nucleophilen aromatischen Substitution eines Fluorids entstanden sind. Die Reaktion ist auf dieses Substrat beschränkt, bereits mit Dinitrobenzol werden komplexe Produktgemische erhalten.<sup>158d</sup>

Zur Einführung von nucleophilen Trifluormethylgruppen haben sich neben den Verfahren mit Trifluormethyltrialkylsilanen bewährt, in denen die labilen Trifluormethylanionen direkt nach ihrer Erzeugung vorübergehend durch die Addition an ein Elektrophil stabilisiert und erst in einem nachfolgenden Reaktionsschritt auf das Zielmolekül übertragen werden.<sup>232-236</sup>

Eine äußerst attraktive und atomökonomische Quelle für Trifluormethylanionen ist Fluoroform, das in großen Mengen als gasförmiges Abfallprodukt (Sdp.  $-82\text{ }^\circ\text{C}$ ) bei der Teflonproduktion anfällt und als starkes Treibhausgas die Umwelt belastet.

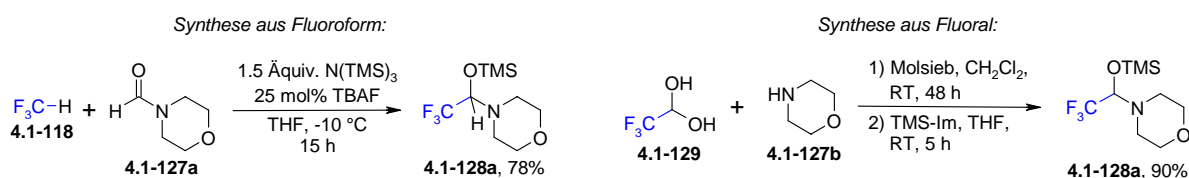
Pionierarbeiten von Shono et al. hatten 1991 gezeigt, dass sich in elektrochemischen Reaktionen aus Fluoroform (**4.1-118**) in der Tat Trifluormethylanionen generieren und auf

Carbonylverbindungen übertragen lassen, wenn die Reaktion in DMF als Lösungsmittel durchgeführt wird.<sup>232</sup> Ein ähnliches elektrochemisches Verfahren wurde von Troupel et al. zur Trifluormethylierung aromatischer Aldehyde mit Fluoroform (**4.1-118**) genutzt.<sup>233</sup> Die Durchführung der Reaktionen wurde von Normant<sup>234</sup> et al. und Roques et al.<sup>235</sup> durch die Verwendung Kalium-*tert*-butylat bzw. Kaliumdimethylat apparativ vereinfacht. Die Basen werden in DMF gelöst, Fluoroform eingeleitet und das intermediär gebildete thermisch labile Halbaminanion (**4.1-120**) überträgt die Trifluormethylgruppe auf das Elektrophil (Schema 56).



Schema 56. *Nucleophile Trifluormethylierung mit Fluoroform (4.1-118).*

Auf diesen Arbeiten aufbauend entwickelte die Gruppe von Langlois et al. ein breit anwendbares Vierkomponentensystem aus  $\text{HCF}_3$ , DMF, TBAF und  $(\text{TMS})_3\text{N}$  zur Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen, Disulfiden und Diseleniden.<sup>236</sup> Eine Weiterentwicklung des Verfahrens stellen die lagerstabilen silylierten Halbaminanreagenzien (z.B. **4.1-128a**) dar. Die thermisch stabilen Verbindungen können sowohl über die Deprotonierung von Fluoroform (**4.1-118**) in Gegenwart von Formylmorpholin (**4.1-127a**),  $(\text{TMS})_3\text{N}$  und TBAF,<sup>237</sup> als auch über die Kondensation von Fluoraldehyd (**4.1-129**)<sup>238</sup> mit den entsprechenden Aminen (z.B. **4.1-127b**) und anschließender Silylierung hergestellt werden (Schema 57).



Schema 57. *Synthese der lagerstabilen Halbaminanreagenzien.*

Zahlreiche Carbonylverbindungen wurden mit diesen Reagenzien (**4.1-128**) in der Gegenwart von katalytischen Mengen an Cäsiumfluorid zu den jeweiligen trifluormethylierten Alkoholen

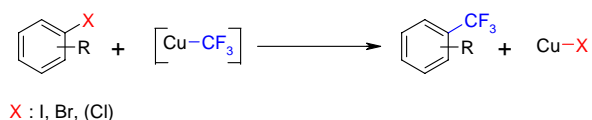
umgesetzt, wobei die Anwendungsbreite der Reaktion vergleichbar zu denjenigen ist, in denen Rupperts Reagenz als  $\text{CF}_3$ -Quelle eingesetzt wird.<sup>239</sup>

Seit den Pionierarbeiten von Prakash und Olah erlauben nucleophile Trifluormethylierungsreaktionen mittlerweile eine regio- und sogar stereoselektive Funktionalisierung komplexer organischer Verbindungen. Der große Erfolg der nucleophilen Trifluormethylierungsreaktionen beruht zu einem großen Teil auf der Verwendung von Rupperts Reagenz zur Übertragung von Trifluormethylgruppen. Die Handhabung des Reagenzes stellt jedoch einen großen Nachteil dar. Die Entwicklung neuer lagerstabiler Trifluormethylierungsreagenzien ist weiterhin von großem Interesse.

#### 4.1.3 Übergangsmetallvermittelte Trifluormethylierungsreaktionen

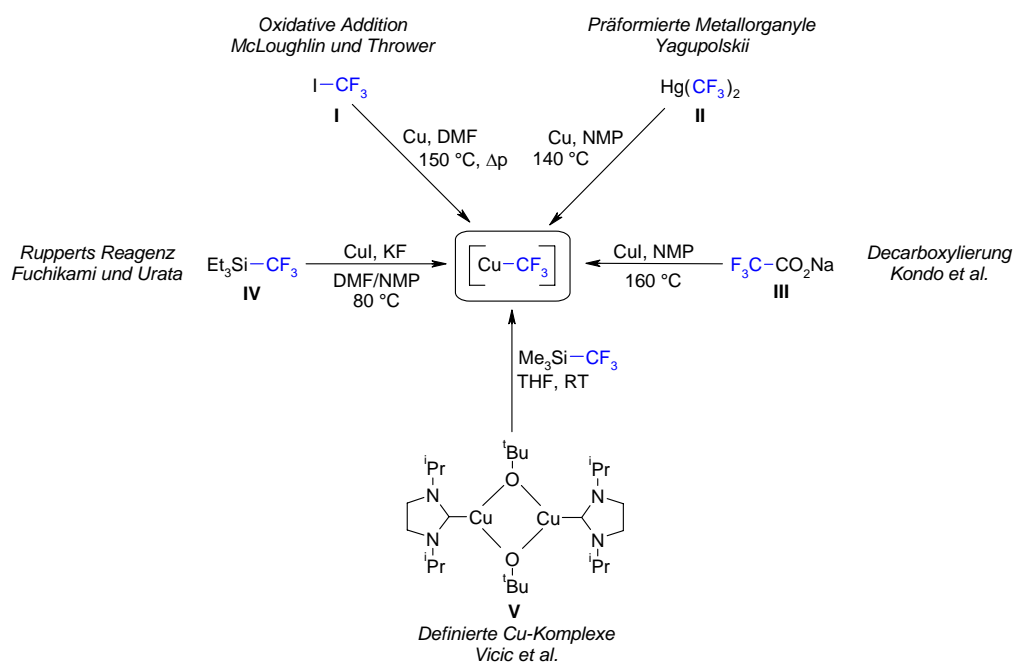
##### 4.1.3.1 Kupfervermittelte Trifluormethylierungsreaktionen

Kupfervermittelte Trifluormethylierungsreaktionen wurden seit den Pionierarbeiten von McLoughlin und Thrower 1965<sup>240</sup> zu einer breit anwendbaren und effektiven Methoden zur regioselektiven Einführung von  $\text{CF}_3$ -Gruppen in aromatische Systeme entwickelt.<sup>158</sup> Durch die Verwendung der Kupfertrifluormethylreagenzien können Arylhalogenide chemo- und regioselektiv in die entsprechenden Benzotrifluoride überführt werden (Schema 58).

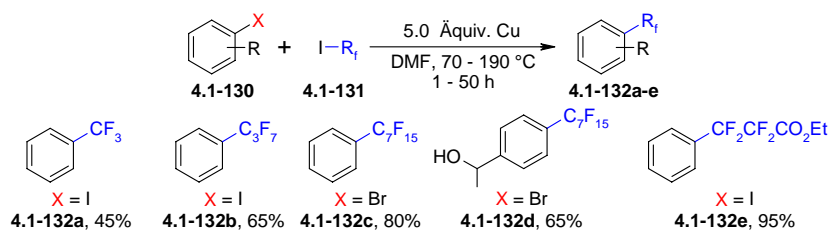


Schema 58. *Cu*-vermittelte Trifluormethylierungen von Arylhalogeniden.

Die Mehrheit der bekannten Verfahren geht von den reaktiven Aryliodiden als Startmaterialien aus. Die Umsetzung reaktiver elektronenarmer Arylbromide und Arylchloride wurde vereinzelt beschrieben.<sup>158</sup> Die verschiedenen *Cu*-vermittelten Trifluormethylierungsreaktionen können je nach Ursprung der  $\text{CF}_3$ -Gruppe in fünf unterschiedlichen Synthesestrategien eingeteilt werden, die in Schema 59 vorgestellt sind.


 Schema 59. *Syntheserouten von Trifluormethylkupferspezies.*

Trifluormethylkupferverbindungen können durch die oxidative Addition von polyfluorierten Verbindungen wie z.B.  $\text{CF}_3\text{I}$ ,  $\text{CF}_3\text{Br}$  oder  $\text{CF}_2\text{Br}_2$  an elementares Kupfer (Route I),<sup>240–244</sup> oder über die Metathese mit präformierten Metallorganyle wie z.B.  $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{Cd}(\text{CF}_3)_2$  erzeugt werden (Route II).<sup>245–248</sup> Decarboxylierungsreaktionen von Trifluoressigsäurederivate oder Fluorsulfonyldifluoressigsäure wurden erfolgreich zur Erzeugung von  $\text{CuCF}_3$ -Spezies genutzt (Route III).<sup>249–256</sup> In Gegenwart von Kupferverbindungen können Rupperts Reagenz oder dessen Derivate als Trifluormethylquelle eingesetzt werden (Route IV).<sup>257;258</sup> Die Verwendung präformierter  $\text{Cu}-\text{CF}_3$ -Komplexe wurden ebenfalls beschrieben (Route V).<sup>259–261</sup> Die oxidative Addition von Polyfluoriodalkanen an elementares Kupfer ist die älteste Synthesestrategie und wurde in den Pionierarbeiten von McLoughlin und Thrower genutzt um perfluorierte Seitenketten regioselektiv in Aromaten einzuführen. (Schema 60).<sup>240;241</sup>


 Schema 60. *Cu-vermittelte Perfluoralkylierung von Arylhalogeniden.*

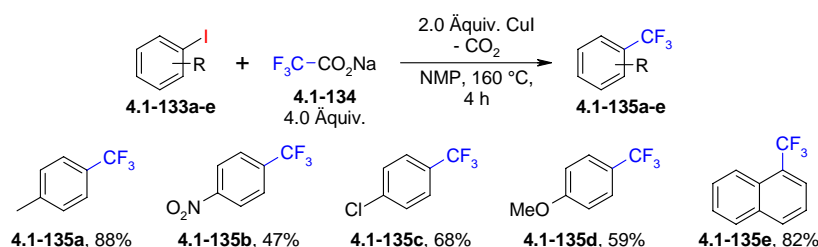
In der Gruppe von Kobayashi wurde das Verfahren weiterentwickelt, so dass aromatische und heterocyclische Aryliodide und –bromide mit Iodtrifluormethan<sup>242</sup> oder auch mit dem preisgünstigeren Trifluormethylbromid<sup>243</sup> zu den jeweiligen Benzotrifluoriden umgesetzt werden. Die Reaktionen werden in Druckgefäßen unter rauen Reaktionsbedingungen in 70



aprotisch polaren Lösungsmitteln mit einem großen Überschuss an Kupferpulver und Perfluoriodalkan durchgeführt und finden eine breite Anwendung in der Synthese pharmakologisch interessanter Bausteine.<sup>244</sup>

Die Gruppe von Yagupolskii beschrieb 1980 die erste Trifluormethylierung von Aryliodiden mit Trifluormethylkupferspezies, die aus der Reaktion von präformiertem  $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$  und aktiviertem Kupferpulver hergestellt wurden (Schema 59).<sup>245</sup> Das  $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$  ist aus der Pyrolyse von Quecksilbertrifluoracetat zugänglich.<sup>245</sup> Präformierte Zn- bzw. Cd- $\text{CF}_3$ -Reagenzien wurde von Burton et. al. zur Metathese mit  $\text{CuI}$  eingesetzt.<sup>246</sup> Die Reagenzien wurden bei tiefen Reaktionstemperaturen aus den Elementen und  $\text{CF}_2\text{Br}_2$  über mechanistisch komplexe Radikal- und Carbenintermediate gebildet. Die Gruppe konnte in NMR-Studien erstmals die Bildung von Trifluormethylkupferverbindungen belegen, und in nachfolgenden Arbeiten wurden die unterschiedlichen Spezies charakterisiert.<sup>247</sup> Bei tiefen Reaktionstemperaturen entsteht aus  $\text{CuI}$  und  $\text{Cd}(\text{CF}_3)_2$  nur eine einzige  $\text{CuCF}_3$ -Spezies,  $[(\text{CF}_3)\text{Cu}]^+\text{I}^-$ , die beim Erwärmen auf Raumtemperatur in  $[(\text{CF}_3)_2\text{Cu}]^-\text{CdI}^+$  und  $[(\text{CF}_3)_4\text{Cu}^{\text{III}}]^- \text{CdI}^+$  zerfällt. Die beiden Verbindungen zersetzen sich bei Raumtemperatur über Difluorcarbene weiter zu  $\text{CuCF}_2\text{CF}_3$ . Die durchlaufenen Cu-Spezies unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Reaktivität gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff.<sup>247</sup> Durch einen Zusatz von *N,N*-Diethylthiuramdisulfid zu den Reaktionslösungen konnte erstmals ein  $\text{Cu}^{\text{III}}\text{-CF}_3$ -Komplex,  $[(\text{Et}_2\text{NCS})\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_2]$ , isoliert und charakterisiert werden.<sup>247b</sup> Die entwickelten Zn- bzw. Cd- $\text{CF}_3$ -Reagenzien wurden von weiteren Gruppen zur Trifluormethylierung eingesetzt.<sup>248</sup> Die Anwendbarkeit der präformierten trifluormethylierten Organometallspezies wird jedoch durch deren hohe Toxizität (Hg, Cd) oder deren Reaktivität (Zn) limitiert.

Preisgünstige und lagerstabile Salze der Trifluoressigsäure (**4.1-134**) wurden 1981 von der Gruppe von Kondo als  $\text{CF}_3$ -Quelle in Cu-vermittelten decarboxylierenden Trifluormethylierungen von Aryliodiden erschlossen (Schema 61).<sup>249</sup>

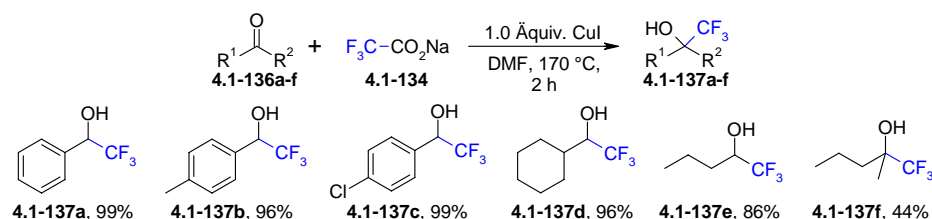


Schema 61. Cu-vermittelte decarboxylierende Trifluormethylierung von Iodaromaten.

In den nachfolgenden Jahren wurden weitere Methoden entwickelt, die Trifluoroacetate decarboxylierend mit Aryliodiden und einigen aktivierten Arylbromiden umsetzen.<sup>250</sup> Die Reaktionen werden im Allgemeinen mit einem großen Überschuss an Trifluoroacetat unter

rauen Reaktionsbedingungen in einem aprotisch-polaren Lösungsmittel, in denen die Salze gut löslich sind und in Gegenwart überstöchiometrischer Mengen von Kupfersalzen wie CuI oder CuBr durchgeführt.<sup>250</sup>

Die Gruppe von Cai zeigte 2005, dass die durch Decarboxylierung von Trifluoracetaten gebildeten Cu-CF<sub>3</sub>-Spezies auch zur Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen eingesetzt werden können (Schema 62).<sup>251</sup>



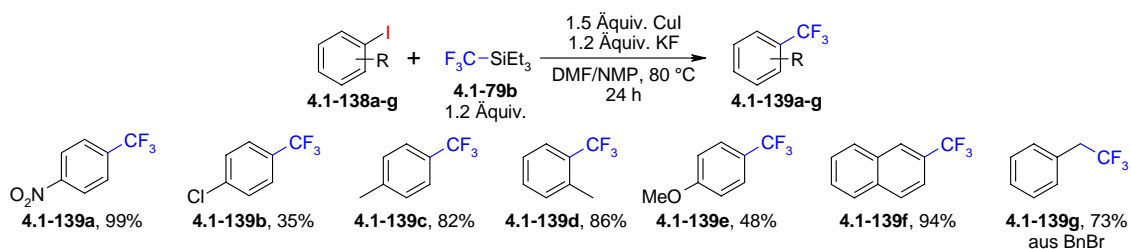
Schema 62. *Decarboxylierende kupfervermittelte Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen.*

Aromatische und aliphatische Carbonylverbindungen (**4.1-136a-f**) werden unter rauen Reaktionsbedingungen bei 170 °C in DMF mit einem großen Überschuss an Natriumtrifluoroacetat in Gegenwart eines Äquivalentes an CuI in die jeweiligen trifluormethylierten Alkohole (**4.1-137a-f**) überführt.

Mechanistische Untersuchungen von Chambers et al. zeigen, dass nach Decarboxylierung nucleophile Cu-CF<sub>3</sub>-Spezies gebildet werden, die anschließend mit dem Aryliodid reagieren.<sup>252</sup> Elektronenziehende Substituenten am Aromaten beschleunigen die Reaktion. Anhand der erhaltenen Ergebnisse konnten radikalische C-CF<sub>3</sub>-Bindungsknüpfungen mit elektrophilen Trifluormethylradikalen ausgeschlossen werden, die bevorzugt mit elektronenreichen aromatischen Verbindungen reagieren.

Decarboxylierende Trifluormethylierungsreaktionen bei deutlich mildereren Reaktionsbedingungen wurden mit Fluorsulfonsäure(difluor)essigsäuremethylester,<sup>253</sup> Chlordifluor-essigsäuremethylester,<sup>254</sup> oder Kaliumperfluorpropionat bzw. Kaliumperfluorbutyrat<sup>255</sup> erreicht. Unter Decarboxylierung und Desulfonierung zersetzen sich diese Verbindungen zu Difluorcarbenen und einem Fluorid, die beide mit dem anwesenden Kupferkationen zu Trifluormethylkupferspezies reagieren. Besonders reaktives Kalium-3-oxa- $\omega$ -fluorsulfonylperfluorpentanoat (FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>K) lässt sich bereits bei milden 45 °C in der Gegenwart von CuI decarboxylieren und die gebildete Cu-CF<sub>3</sub>-Spezies mit einem Iodaromaten umsetzen.<sup>256</sup>

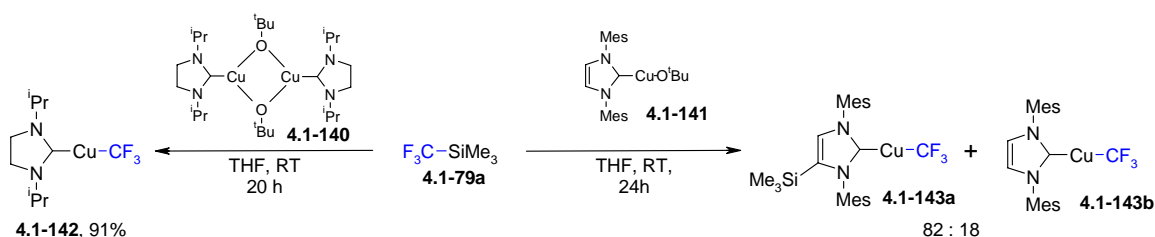
Zwei Jahre nachdem Rupperts Reagenz erfolgreich in nucleophilen Trifluormethylierungen von Carbonylverbindungen eingesetzt wurde,<sup>214</sup> nutzten Urata und Fuchikami das  $\text{CF}_3\text{-SiEt}_3$ -Derivat in kupfervermittelten Trifluormethylierungen von Iodaromaten (Schema 63).<sup>257</sup>



Schema 63. *Cu*-vermittelte Trifluormethylierung von Iodaromaten mit Rupperts Reagenz.

Bei milden Reaktionsbedingungen werden elektronenarme und elektronenreiche Iodaromaten (**4.1-138a-g**) in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten  $\text{CuI}$  und 1.2 Äquivalenten des Aktivators  $\text{KF}$  mit einem Überschuss an  $\text{CF}_3\text{-SiEt}_3$  (**4.1-79b**) umgesetzt. Seit diesem ersten Bericht wurde Rupperts Reagenz und dessen Derivate bevorzugt als  $\text{CF}_3$ -Quelle zur Erzeugung von  $\text{Cu-CF}_3$ -Spezies für Trifluormethylierungsreaktionen aromatischer Verbindungen verwendet.<sup>258</sup> Beispielsweise gelang so der Gruppe von Kolomeitsev mit  $\text{CuI}$ , Kaliumfluorid und Rupperts Reagenz die Synthese von Hexa(trifluormethyl)benzol in einer Ausbeute von 48%.<sup>247c</sup>

Die Verwendung von Rupperts Reagenz (**4.1-79a**) hat auch die Synthese definierter  $\text{Cu-CF}_3$ -Komplexe deutlich vereinfacht. Basische  $\text{Cu}$ -Komplexe werden in recht einfach durchführbaren Reaktionen mit Rupperts Reagenz umgesetzt. Die Gruppe von Vicić beschrieb 2008 die erste Synthese verschiedener NHC- $\text{Cu-CF}_3$ -Komplexe ausgehend von den entsprechenden NHC- $\text{Cu-tert-Butylat}$ -Komplexe (**4.1-140** und **4.1-141**) (Schema 64).<sup>259</sup>

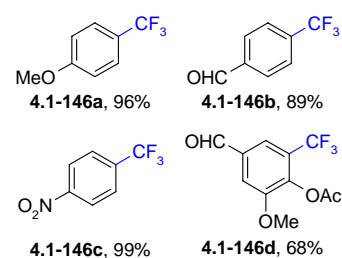
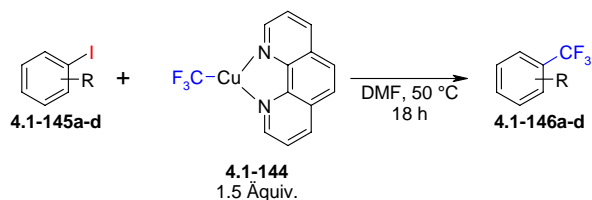


Schema 64. *Synthese definierter NHC-Cu-CF<sub>3</sub>-Komplexe.*

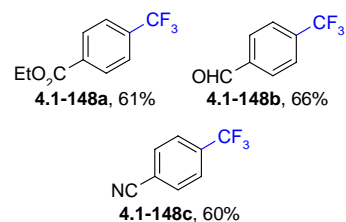
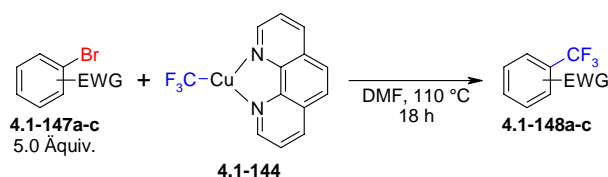
Ungesättigte NHC-Liganden (**4.1-141**) reagierten mit Rupperts Reagenz unter Silylierung des Liganden (**4.1-143a**). Diese Nebenreaktion lässt sich vermeiden, indem ausschließlich die gesättigten NHC-Komplexe (**4.1-140**) eingesetzt werden. Elektronenarme, elektronenreiche und heterocyclische Iodaromaten werden durch diese Komplexe trifluormethyliert, jedoch ergibt sich hinsichtlich der Ausbeuten kein Vorteil, durch den Einsatz der präformierten Komplexe. Die besten Ausbeuten an trifluormethylierten Produkten wurden mit *in situ*

generierten Cu-CF<sub>3</sub>-Verbindungen erhalten. Eine vergleichbare Trifluormethylierungsreaktion mit definierten 1,10-Phenanthrolin-Cu-CF<sub>3</sub>-Komplexen (**4.1-144**) wurde kürzlich von Hartwig et al. beschrieben (Schema 65).<sup>260</sup>

Reaktion und Anwendungsbreite bzgl. der Aryliodide:



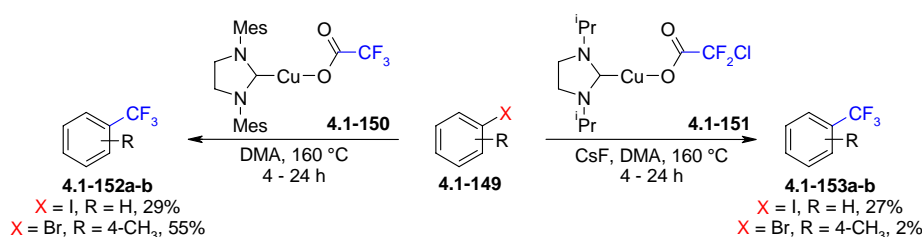
Reaktion und Anwendungsbreite bzgl. der Arylbromide:



Schema 65. Trifluormethylierung mit präformierten 1,10-Phenanthrolin-Cu-CF<sub>3</sub>-Komplexen.

In Gegenwart des präformierten 1,10-Phenanthrolin-Cu-CF<sub>3</sub>-Komplexes (**4.1-144**) wurden Aryliodide (z.B. **4.1-145a-d**) und einige Vertreter elektronenarmer Arylbromide (**4.1-147a-c**) umgesetzt, wobei gute Ausbeuten an den jeweiligen Benzotrifluoriden (**4.1-146a-d** bzw. **4.1-148a-c**) nur durch die Verwendung eines Überschusses der jeweiligen Substrate erhalten wurden. Erstaunlicherweise wurden unter den Reaktionsbedingungen Formylgruppen toleriert.

Die Entwicklung der ersten decarboxylierenden Trifluormethylierungsreaktion mit definierten NHC-Cu-Trifluoracetat-Komplexen (**4.1-150** bzw. **4.1-151**) wurde 2010 von Vicic et al. beschrieben (Schema 66).<sup>261</sup>

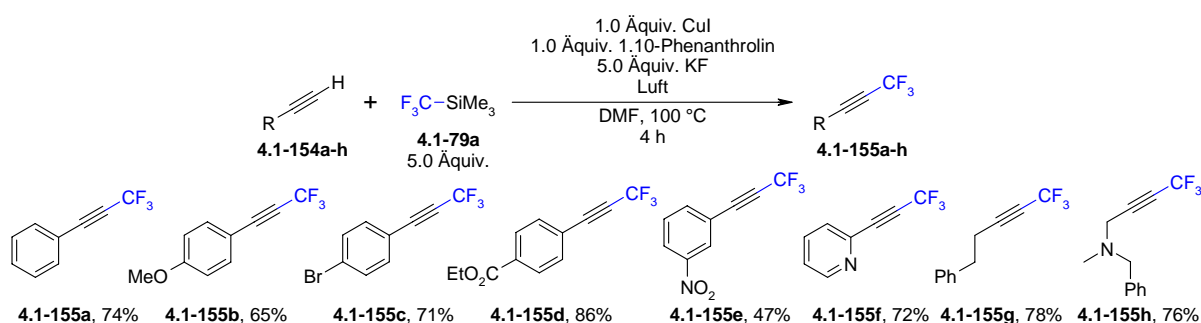


Schema 66. Decarboxylierende Trifluormethylierung mit präformierten NHC-Cu-Trifluoracetat-Komplexen.

Die präformierten Komplexe werden bei 160 °C unter Extrusion von Kohlendioxid mit einem Überschuss des jeweiligen Aryliodids bzw. Arylbromids umgesetzt.

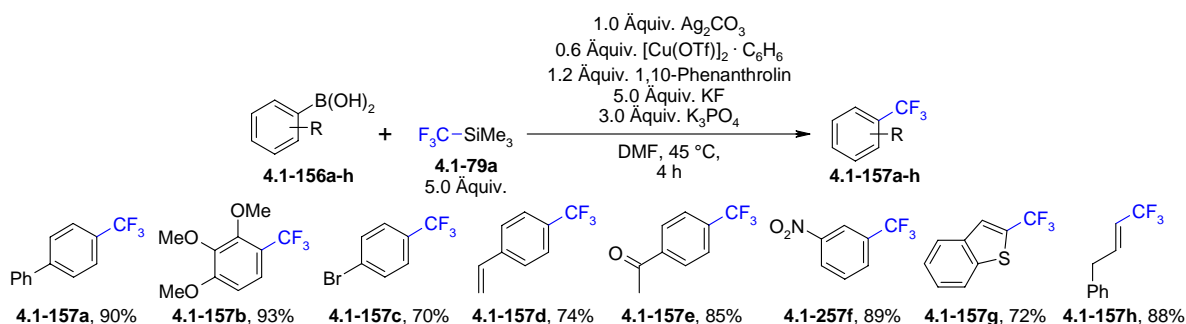
### 4.1.3.2 Kupfervermittelte oxidative Trifluormethylierungen

Eine neue Klasse Cu-vermittelter Trifluormethylierungsreaktionen wurde 2010 von Quing und Chu entwickelt.<sup>262</sup> Dabei werden leicht zugängliche Kohlenstoffnucleophile mit Rupperts Reagenz in Gegenwart eines Kupfer-1,10-Phenanthrolin-Komplexes unter oxidativen Bedingungen trifluormethyliert. In dieser Reaktionsklasse wird zumindest formal die Reaktivität der nucleophilen Trifluormethylierungsreagenzien umgepolt. Die Gruppe konnte zahlreiche Alkine (**4.1-154a–h**) mit Trifluormethyltrimethylsilan (**4.1-79a**) oxidativ trifluormethylieren (Schema 67).<sup>262</sup>



Schema 67. Kupfervermittelte oxidative Trifluormethylierung von Alkinen.

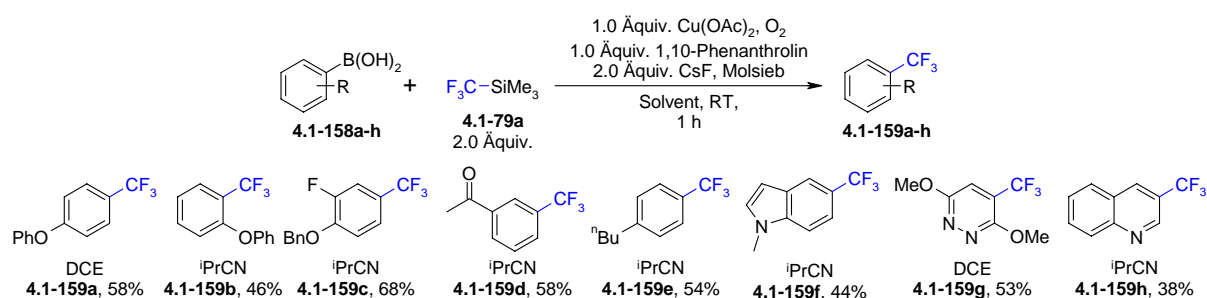
Die Reaktion wird unter aeroben Bedingungen bei 100 °C in DMF über einen Kupferkomplex vermittelt, der *in situ* aus CuI und 1,10-Phenanthrolin gebildet wird. Der Schlüssel zur Minimierung unerwünschter, aerober Glaser-Kupplungen<sup>263</sup> der Alkine lag in deren langsamen Zugabe. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden substituierte aromatische und aliphatische Alkine in durchweg guten Ausbeuten trifluormethyliert. Die gleiche Gruppe berichtete, dass auch Arylboronsäuren (**4.1-156a–h**) in Gegenwart eines Cu-Mediators oxidativ mit Rupperts Reagenz (**4.1-79a**) trifluormethyliert werden können (Schema 68).<sup>264</sup>



Schema 68. Kupfervermittelte oxidative Trifluormethylierung von Boronsäuren.

Die Reaktionen werden bei 45 °C in DMF durch stöchiometrischen Mengen Kupfer(II)triflat, dem Liganden 1,10-Phenanthrolin und einem Gemisch der Basen KF und K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> vermittelt, wobei ein Äquivalent an Silbercarbonat als Oxidans eingesetzt wird. Gute Ausbeuten werden

mit einem Überschuss von fünf Äquivalenten des Rupperts Reagenz (**4.1-79a**) erhalten. Die Gruppe von Buchwald entwickelte 2011 eine preisgünstigere Variante der Cu-vermittelten oxidativen Trifluormethylierung von Arylboronsäuren (Schema 69).<sup>265</sup>



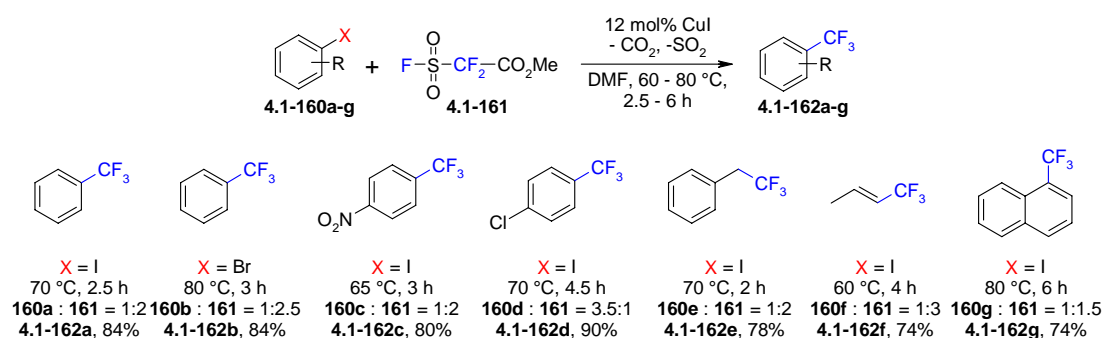
Schema 69. Cu-vermittelte oxidative Trifluormethylierung von Boronsäuren mit Sauerstoff.

Aromatische und heterocyclische Boronsäuren (**4.1-158a–h**), wurden bei Raumtemperatur in Dichlorethan bzw. Isopropylnitril in Gegenwart von Cu(II)acetat, 1,10-Phenanthrolin, Cäsiumfluorid und Rupperts Reagenz trifluormethyliert, wobei molekularer Sauerstoff als Reoxidans eingesetzt wurde.

Die oxidativen Cu-vermittelten Trifluormethylierungen eröffnen einen neuen Zugang zu hochfunktionalisierten trifluormethylierten Verbindungen, die aus kommerziell gut verfügbaren Kohlenstoffnucleophilen hergestellt werden.

### 4.1.3.3 Kupferkatalysierte Trifluormethylierungsreaktionen

Die erste kupferkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion wurde 1989 von Chen und Wu entwickelt, in der Methyl difluoracetylsulfonsäurefluorid (**4.1-161**) als CF<sub>3</sub>-Quelle eingesetzt wurde (Schema 70).<sup>266</sup>

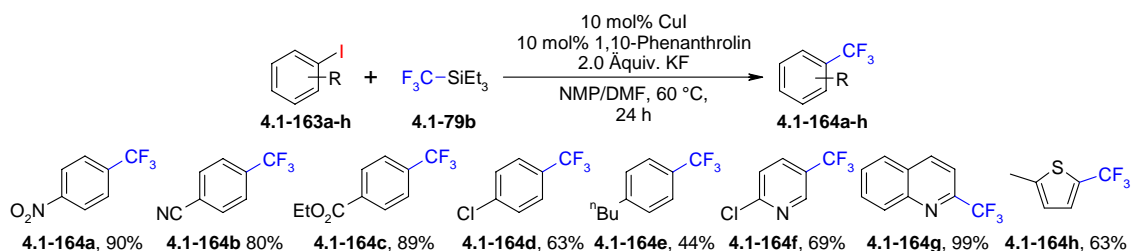


Schema 70. Erste kupferkatalysierte decarboxylierende und desulfonierende Trifluormethylierung.

In Gegenwart von nur 12 mol% CuI werden Aryl-, Alkenyl- und Alkylidide bzw. einige –bromide mit FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (**4.1-161**) decarboxylierend/desulfonierend bei 60–80 °C in durchweg guten Ausbeuten trifluormethyliert. Der Schlüssel zu einer katalytischen

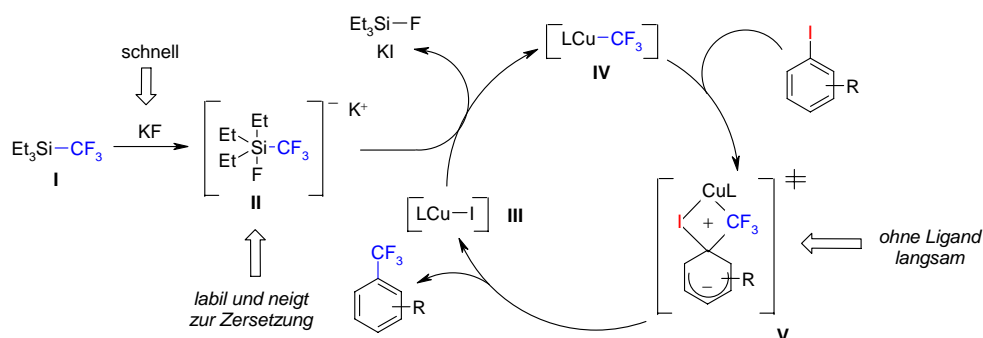
Reaktionsführung lag in der Optimierung von Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Stöchiometrie für jedes einzelne Substrat. Dadurch konnte die Reaktionsrate der Decarboxylierung/Desulfonierungsreaktion perfekt auf die des Cu-vermittelten Iodid-CF<sub>3</sub>-Austauschs abgestimmt und dadurch unproduktive Zersetzungen der anionischen Trifluormethylspezies minimiert werden. Die besonders reaktiven fluorierten Fluorsulfonylcarboxylate sind jedoch nur begrenzt kommerziell erhältlich und darüber hinaus recht teuer.

Fast 20 Jahre später beschrieb die Gruppe von Amii eine weitere Cu-katalysierte Trifluormethylierungsreaktion von Aryliodiden mit einem Derivat des Rupperts Reagenzes.<sup>267</sup> Eine katalytische Reaktionsführung gelang durch die Zugabe des chelatisierenden Stickstoffliganden 1,10-Phenanthrolin (Schema 71).



Schema 71. Cu-katalysierte Trifluormethylierung mit Trifluormethyltriethylsilan.

In der Gegenwart eines Katalysators, der *in situ* aus CuI und 1,10-Phenanthrolin in DMF gebildet wird, können bereits bei 60 °C hauptsächlich elektronenarme Aryliodide (**4.1-164a–h**) mit einem Überschuss von zwei Äquivalenten CF<sub>3</sub>-SiEt<sub>3</sub> (**4.1-79b**) in Kombination mit dem Aktivator KF in guten Ausbeuten trifluormethyliert werden. Der postulierte Mechanismus der Reaktion ist in Schema 72 dargestellt.<sup>267</sup>



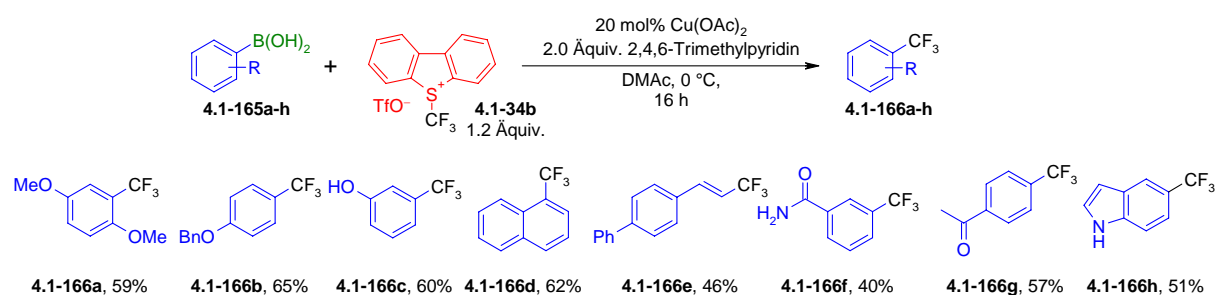
Schema 72. Postulierter Mechanismus der kupferkatalysierten Trifluormethylierung.

Das Fluorid koordiniert an das Siliziumatom des CF<sub>3</sub>-SiEt<sub>3</sub> **I**, und die aktivierte pentakoordinierte Spezies **II** überträgt die CF<sub>3</sub>-Gruppe auf einen Cu<sup>I</sup>/1,10-Phenanthrolin-Komplex **III** unter Bildung einer nucleophilen Cu-CF<sub>3</sub>-Spezies **IV**. In einem konzertierten  $\sigma$ -Bindungsmetatheseschritt (**V**) wird die CF<sub>3</sub>-Gruppe vom Kupferkomplex auf das Aryliodid



übertragen, wobei das Produkt freigesetzt und der ursprüngliche Cu-1,10-Phenanthrolin-Komplex **III** regeneriert wird. Die Reaktion kann nur dann effektiv verlaufen, wenn die Aktivierung des CF<sub>3</sub>-Reagenzes und die  $\sigma$ -Bindungsmetathese mit annähernd gleicher Reaktionsgeschwindigkeit ablaufen. Der Ligand erfüllt in diesem Zusammenhang zwei Aufgaben. Durch Koordination wird die Nucleophilie der CuCF<sub>3</sub>-Spezies erhöht, und so die Bindungsmetathese beschleunigt. Dadurch ist stets eine genügend hohe Konzentration des Cu-1,10-Phenanthrolin-Komplexes vorhanden, um eine CF<sub>3</sub>-Gruppe vom aktivierten Rupperts Reagenz aufzunehmen, bevor dieses sich zersetzt. Zudem stabilisiert der Ligand die labile CuCF<sub>3</sub>-Spezies und minimiert so unerwünschte Nebenreaktionen.

Die Gruppe von Liu beschrieb kürzlich einen neuen Ansatz zur Cu-katalysierten Synthese von trifluormethylierten Aromaten.<sup>268</sup> In der Reaktion werden aromatische Boronsäuren in Gegenwart eines Cu-Katalysators mit elektrophilem Umemotos Reagenz regioselektiv trifluormethyliert (Schema 73).



Schema 73. Cu-katalysierte Trifluormethylierung von Arylboronsäuren mit Umemotos Reagenz.

Das Katalysatorsystem wird *in situ* aus 20 mol% Cu(OAc)<sub>2</sub> und 2.0 Äquivalenten des basischen Liganden 2,4,6-Trimethylpyridin gebildet und vermittelt bei 0 °C die Kupplung elektronenarmer, wie elektronenreicher und heterocyclischer Arylboronsäuren (**4.1-165a-h**) mit einem Überschuss an Umemotos Reagenz (**4.1-36b**). Viele funktionelle Gruppen werden unter den Reaktionsbedingungen toleriert, darunter sind auch Verbindungen mit aciden Protonen wie z.B. Phenole, Amide und Amine, die nucleophile Trifluormethylierungsreagenzien protolysieren. Die Transformation ist ideal für eine selektive Einführung von Trifluormethylgruppen in hoch funktionalisierte Verbindungen und äußerst interessant für den Aufbau von Substanzbibliotheken in der medizinischen Chemie. Der extrem hohe Preis und die aufwändige Synthese des verwendeten elektrophilen Trifluormethylierungsreagenzes limitiert jedoch die Anwendung der Reaktion in größeren Maßstäben.

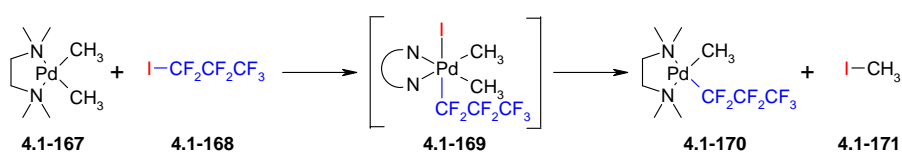


#### 4.1.3.4 Eigenschaften und Reaktionen von Pd- und Ni-CF<sub>3</sub>-Komplexen

In den vergangenen Jahren wurden äußerst effiziente Kupferkatalysatoren entwickelt, die eine regioselektive Einführung von CF<sub>3</sub>-Gruppen aus kommerziell erhältlichen Trifluormethylierungsreagenzien in aromatische Verbindungen ermöglichen.<sup>158</sup> Selbst die effektivsten Katalysatorsysteme bleiben bis auf wenige Ausnahmen hauptsächlich auf Aryliodide als aromatische Kupplungspartner limitiert. Diese sind in übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen mit Abstand die reaktivsten Arylhalogenide, jedoch auch die teuersten. Eine katalytische Trifluormethylierung von preisgünstigen und in großer struktureller Vielfalt erhältlichen Arylbromiden bzw. Arylchloriden ist daher von hohem wirtschaftlichem und synthetischem Interesse.

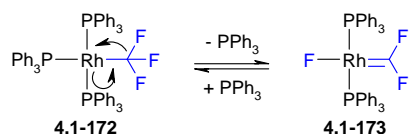
Die Entwicklung von Katalysatorsystemen zur Trifluormethylierung der weniger reaktiven Arylhalogenide ist eine große Herausforderung. Das Katalysatormetall muss diese Verbindungen für die Kupplungsreaktion hinreichend aktivieren, aber auch gleichzeitig zur Freisetzung der trifluormethylierten Produkte mittels reduktiver Eliminierung in der Lage sein. Die bewährten Katalysatormetalle wie z.B. Nickel oder Palladium bilden äußerst stabile und unreaktive M-CF<sub>3</sub>-Komplexe aus, deren Reaktivität sich stark von denen der nicht-fluorierten Analoga unterscheidet.<sup>269</sup>

Die Synthese trifluormethylgruppenhaltiger Übergangsmetallkomplexe<sup>270</sup> wurde erheblich durch die Verwendung von Rupperts Reagenz vereinfacht.<sup>158</sup> Chloro-Komplexe mit stark koordinierenden, zweizähligen Phosphinliganden reagieren glatt mit einem Gemisch aus CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> und TBAF unter Bildung der entsprechenden CF<sub>3</sub>-Komplexe.<sup>271</sup> Die selektive Synthese von CF<sub>3</sub>-Komplexen mit nur schwach koordinierenden, einzähligen Phosphinliganden gelingt mit Rupperts Reagenz aus den Fluorid-Komplexen, die zuvor aus den Chloro-Komplexen über eine Ligandensubstitution mit Silberfluorid hergestellt wurden.<sup>275;272</sup> Reaktivitätsstudien dieser Komplexe ergaben, dass Trifluormethylgruppen nur schwer reduktiv eliminiert werden können, und stattdessen durchlaufen die Komplexe teilweise unerwartete Reaktionspfade. Beispielsweise wurde ausschließlich Methyljodid (**4.1-171**) aus einem höchst reaktiven Pd<sup>IV</sup>-Komplex (**4.1-169**) reduktiv eliminiert, der aus der oxidativen Addition von Heptafluorpropyliodid (**4.1-168**) an [(TMEDA)Pd<sup>II</sup>(CH<sub>3</sub>)] (**4.1-167**) hervorging (Schema 74).<sup>273</sup>



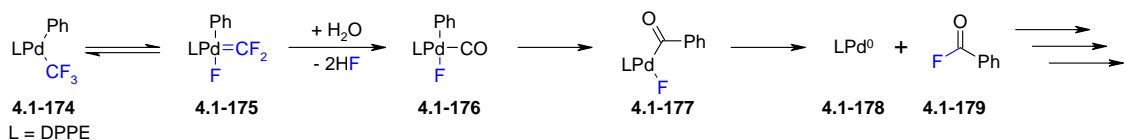
Schema 74. Reduktive Eliminierung von Methyljodid von einem Pd<sup>IV</sup>-Perfluoralkyl-Komplex.

Eine markante Reaktion von  $\text{CF}_3$ -Metall-Komplexe ist die Bildung von carbenoiden Spezies über  $\alpha$ -Eliminierungen von Fluorid aus den Trifluormethyliganden (Schema 75).<sup>269;270</sup>



Schema 75. Gleichgewicht zwischen Trifluormethyl- und Difluorcarben-Komplexen.

Die Reaktion ist reversibel, und am Beispiel des  $\text{CF}_3$ -analogen Wilkinson-Katalysators konnten sogar beide Spezies isoliert und charakterisiert werden (**4.1-172** bzw. **4.1-173**).<sup>279</sup> Die Metall-Difluorcarben-Komplexe reagieren sowohl mit Nucleophilen als auch mit Elektrophilen und sind somit schwer als Fischer- bzw. Schrock-Carbene einzuordnen.<sup>270;274</sup> Daraus erklärt sich auch die große Empfindlichkeit der  $\text{CF}_3$ -M-Komplexe gegenüber Feuchtigkeitsspuren, die viele unerwünschte Nebenreaktionen induzieren.<sup>275</sup>



Schema 76. Feuchtigkeitsinduzierte Reduktion von  $[(dppe)\text{Pd}(\text{Ph})(\text{CF}_3)]$  (**4.1-174**).

Nach einer  $\alpha$ -Eliminierung am  $\text{CF}_3$ -Liganden reagiert der carbenoide Palladiumkomplex (**4.1-175**) mit einem Molekül Wasser unter Bildung eines Aryl-Palladium-Carbonyl-Komplexes (**4.1-176**). Der Carbonylligand insertiert migratorisch in die Palladium-Aryl-Bindung und die reduktive Eliminierung von Benzoylfluorid (**4.1-179**) generiert eine  $\text{Pd}^0$ -Spezies (**4.1-178**), die weitere Nebenreaktionen eingehen kann.<sup>275</sup>

Die Unterschiede in der Reaktivität und Stabilität der  $\text{M-CF}_3$ -Komplexe gegenüber den entsprechenden  $\text{M-CH}_3$ -Komplexen wird durch die besonderen elektrostatischen und chemischen Eigenschaften der Trifluormethylgruppe hervorgerufen. Die Anwesenheit eines Trifluormethylsubstituenten verringert die Elektronendichte der Verbindung im Vergleich zum nicht fluorierten Analogon.<sup>276</sup> Gleichzeitig üben  $\text{CF}_3$ -Substituenten starke induktive  $\beta$ -Effekte aus und führen so zu einer Erhöhung der Ladungsdichte am *ipso*-Atom.<sup>277</sup> Beispielsweise nehmen die induzierten Ladungen alternierend entlang einer Kohlenstoffkette gemäß  $\text{F}^{\delta^-} \leftarrow \text{C}^{\delta^+} \leftarrow \text{C}^{\delta\delta^-} \leftarrow \text{C}^{\delta\delta^+}$  etc. ab. In quadratisch planaren  $\text{L}_3\text{M-CF}_3$ -Komplexen führen die Trifluormethyliganden zu einer Erhöhung der negativen Ladungsdichte an den Zentralmetallen, und gleichzeitig werden die Energien aller *d*-Orbitale abgesenkt, wodurch die Komplexe stabiler und unreaktiver werden.<sup>278</sup> Die Gruppe von Grushin untersuchte diesen Effekt an  $[(\text{PH}_3)_2\text{Rh}(\text{CH}_3)_2]$  (**4.1-180**) und  $[(\text{PH}_3)_2\text{Rh}(\text{CH}_3)_2]$  (**4.1-181**).<sup>278b-c</sup> Beide

Verbindungen verfügen über vier besetzte  $d$ -Orbitale und ein höher liegendes unbesetztes  $d(x^2-y^2)$ -Orbital. Ein paarweiser Vergleich der jeweiligen Orbitalenergien ergab, dass die Orbitale des  $\text{CF}_3$ -Komplexes (**4.1-181**) um 9–15 kcal mol<sup>-1</sup> stabiler sind als jene des  $\text{CH}_3$ -Komplexes (**4.1-180**). Die Berechnungen der Ladungsverteilungen in den beiden Rh-Komplexen zeigen, dass der trifluormethylierte Komplex eine größere negative Ladung am Rhodium besitzt als sein nicht fluoriertes Gegenstück (Abbildung 3).

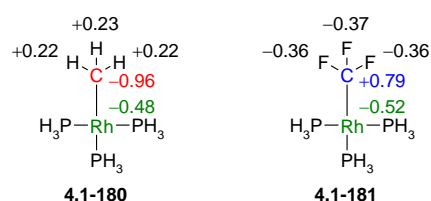
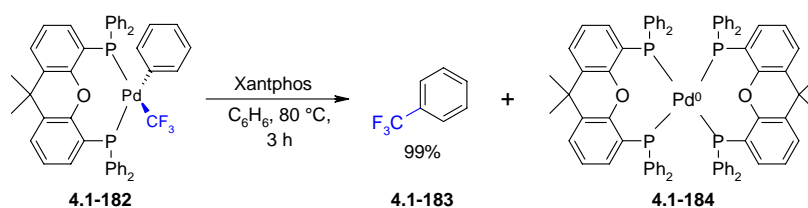


Abbildung 3. Berechnete Ladungsverteilungen in Trifluormethyl- und Methyl-Wilkinson-Katalysatoren.

Die Erhöhung der Ladungsdichte am Zentralmetall durch die induktiven Effekte führt zu einem ungewöhnlich starken *trans*-Effekt des  $\text{CF}_3$ -Liganden, dessen Stärke mit dem einer Methylgruppe vergleichbar ist.<sup>279</sup>

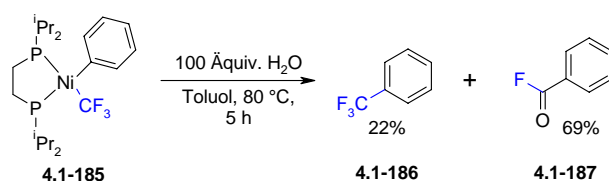
Einen großen Durchbruch auf dem Gebiet der palladiumvermittelten Trifluormethylierungsreaktionen beschrieben 2006 Grushin und Mitarbeiter.<sup>280</sup> Die Gruppe demonstrierte, dass Benzotrifluoride von definierten Palladiumkomplexen reduktiv eliminiert werden können, und damit der Schlüsselschritt einer Pd-katalysierten Trifluormethylierungsreaktion in der Tat durchführbar ist (Schema 77).



Schema 77. Erste quantitative reductive Eliminierung einer  $\text{CF}_3$ -Gruppe von einem definierten Pd- $\text{CF}_3$ -Komplex.

Aus dem präformierten [(Xantphos)Pd(Ph)( $\text{CF}_3$ )]-Komplex (**4.1-182**) wird Benzotrifluorid (**4.1-183**) bereits bei 50–80 °C nahezu quantitativ reduktiv eliminiert. Eine katalytische Reaktionsführung konnte bisher nicht realisiert werden.

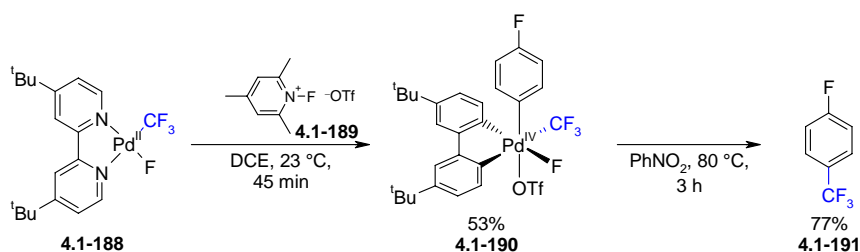
Zwei Jahre später beschrieb die Gruppe von Vicic, dass reductive Eliminierungen von Trifluormethylgruppen und Arylresten auch mit definierten Nickel-Komplexen möglich sind (Schema 78).<sup>281</sup>



Schema 78. Reduktive Eliminierung einer  $CF_3$ -Gruppe aus einem definierten Ni- $CF_3$ -Komplex.

Benzotrifluorid (**4.1-186**) wurde bei 80 °C aus dem präformierten Komplex [(dippe)Ni(Ph)( $CF_3$ )] (**4.1-185**) reaktiv eliminiert. Der Schlüssel, um die Reaktion erfolgreich durchzuführen, lag im Zusatz eines Wasserüberschusses. Die Ausbeute an trifluormethyliertem Produkt (**4.1-186**) ist mit 22% gering, und große Mengen (69%) an Benzoylfluorid (**4.1-187**) wurden als Hauptprodukt erhalten, das aus der Hydrolyse von Nickel-Difluorcarben-Spezies gebildet wird. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Schlüsselschritt übergangsmetallkatalysierter Trifluormethylierungsreaktionen auch mit Nickelkomplexen durchführbar ist.

Inspiziert von den Pionierarbeiten von Grushin und Vici veröffentlichte die Gruppe von Sanford innerhalb weniger Wochen vor Publikation von Yus Pd-katalysierter Trifluormethylierungsreaktion<sup>282</sup> (vgl. Kapitel 4.1.3.5) die erste reductive Eliminierung von  $CF_3$ -Gruppen von präformierten und äußerst reaktiven Pd(IV)-Komplexen (Schema 79).<sup>283</sup>



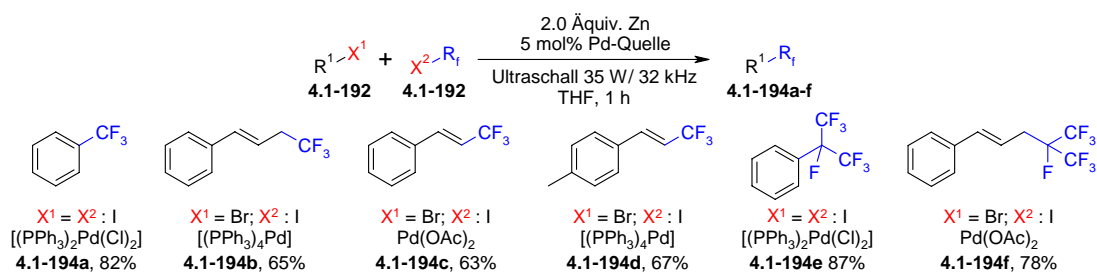
Schema 79. Reduktive Eliminierung von  $CF_3$ -Gruppen aus definierten Pd<sup>IV</sup>- $CF_3$ -Komplexen.

Die präformierten [(bipy)Pd(Ar)( $CF_3$ )]-Komplexe (z.B. **4.1-188**) werden mit dem ungewöhnlichen und teuren Oxidans *N*-Fluor-2,4,6-trimethylpyridiniumtriflat (**4.1-189**) in Pd<sup>IV</sup>-Komplexen (z.B. **4.1-190**) überführt, die bei 80 °C die entsprechenden Benzotrifluoride (z.B. **4.1-191**) reaktiv eliminieren. Die Reaktion ist von einem akademischen Standpunkt aus betrachtet interessant, das bei diesem Reaktionstyp zwingend notwendige Oxidationsmittel limitiert jedoch erheblich die praktische Anwendbarkeit dieser Transformation.

#### 4.1.3.5 Palladiumkatalysierte Trifluormethylierungen

Die erste palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion wurde 1982 von Kitazume und Ishikawa. beschrieben.<sup>284</sup> Aryliodide und Vinylbromide werden mit Perfluoralkyl- bzw.

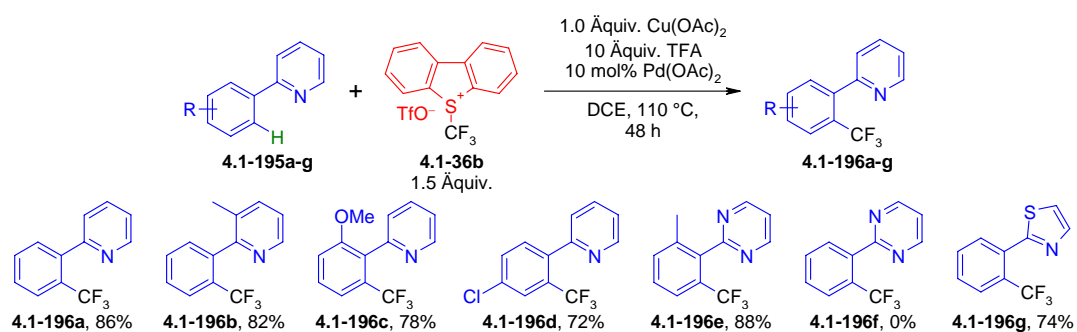
Trifluormethylzink in Gegenwart katalytischer Mengen eines Palladiumsalzes unter Einwirkung von Ultraschall gekuppelt (Schema 80).



Schema 80. *Ultraschallunterstützte palladiumkatalysierte Trifluormethylierung.*

Die Trifluormethylzinkspezies werden aus Zinkstaub und den Perfluoralkyliodiden (**4.1-192**) bzw. Trifluormethyliodid *in situ* hergestellt. Erstaunlicherweise zeigen viele, auch strukturell einfache Palladiumkomplexe eine katalytische Aktivität in dieser Reaktion. Die Ausbeuten der ultraschallunterstützten Reaktionen sind durchweg befriedigend. Unter gewöhnlichen Reaktionsbedingungen wird kein Umsatz beobachtet. Es kann jedoch angezweifelt werden, dass diese Transformation tatsächlich über eine „klassische“ Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion verläuft, da die Referenzreaktion ohne einen zugesetzten Palladiumpräkatalysator fehlt.

Die Gruppe von Yu beschrieb 2010 die erste palladiumkatalysierte *ortho*-Trifluormethylierung.<sup>282</sup> Viele 2-Arylpyridine (**4.1-195a–g**) wurden unter C-H-Aktivierung mit Umemotos Reagenz (**4.1-34b**) trifluormethyliert (Schema 81). Die Reaktionen werden bei 110 °C in mit einem Überschuss an Trifluoressigsäure in Gegenwart von 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> und einem Äquivalent des Reoxidans Cu(OAc)<sub>2</sub> in 1,2-Dichlorethan durchgeführt. Die sterisch weniger abgeschirmten *ortho*-C-H-Bindungen werden selektiv funktionalisiert, so dass die mono-trifluormethylierten Verbindungen in durchweg guten Ausbeuten erhalten werden.

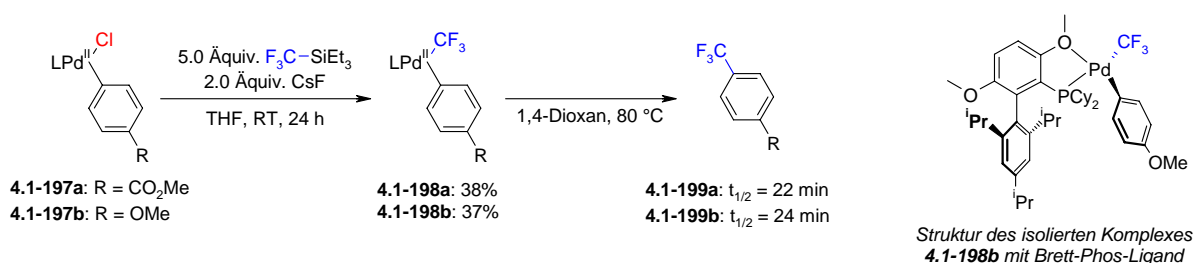


Schema 81. *Pd-katalysierte ortho-Trifluormethylierung heterocyclischer Aromaten.*

Die Vermeidung einer Mehrfachsubstitution beruht auf der Einführung stark elektronenziehender Trifluormethylgruppen, wodurch die erhaltenen elektronenarmen

Produkte nur noch schlecht funktionalisiert werden können. Mechanistische Studien von Sanford et al. zeigen, dass Pd<sup>II</sup>-Komplexe mit Umemotos-Reagenz zu Pd<sup>IV</sup>-Komplexen oxidiert werden,<sup>285</sup> so dass ein Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>-Mechanismus plausibel für diese Transformation zu sein scheint. Die praktische Anwendbarkeit und der wirtschaftliche Nutzen dieser Reaktion werden durch die Kosten erheblich limitiert, die mit der Verwendung elektrophiler CF<sub>3</sub>-Quellen verbunden sind.

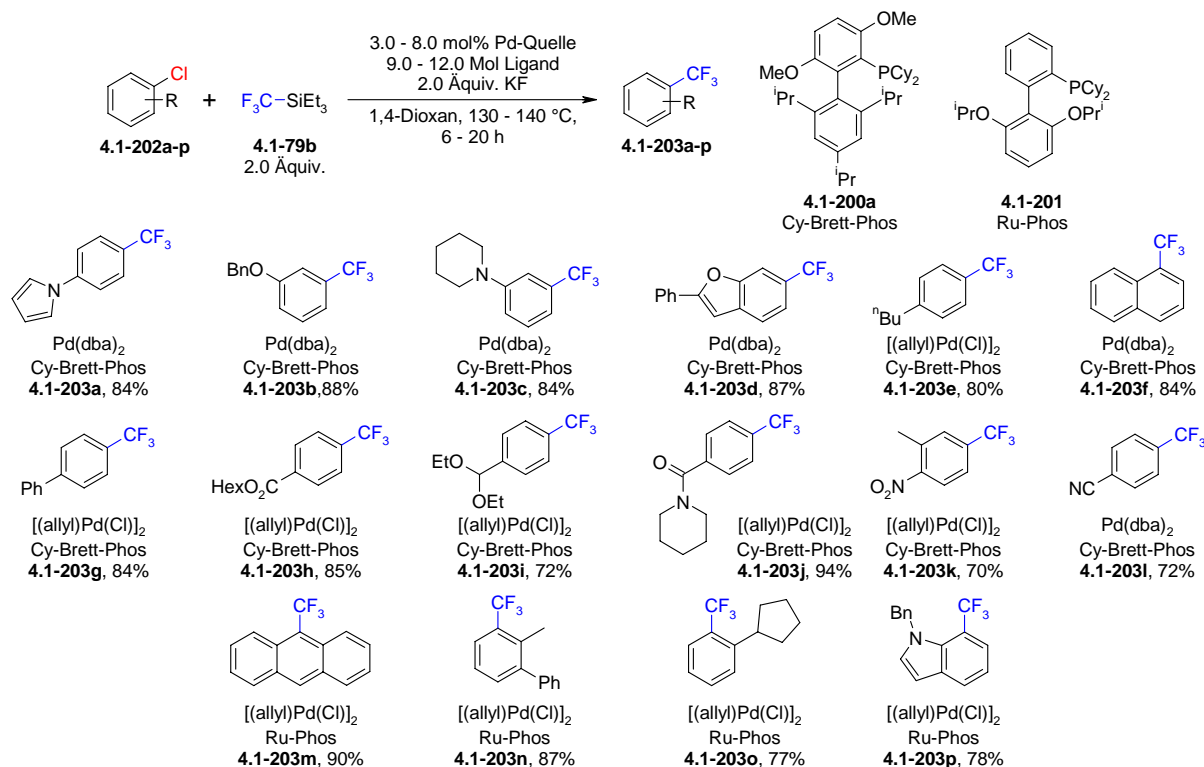
Gleichzeitig zu unseren Arbeiten (vgl. Kapitel 4.3.3) setzte die Gruppe von Buchwald 2010 einen Meilenstein auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktionen durch die Entwicklung eines äußerst effizienten Pd-Katalysatorsystems, das zum ersten Mal eine Trifluormethylierung von Arylchloriden mit einem Derivat von Rupperts Reagenz vermittelt.<sup>286</sup> Der Schlüssel zur reduktive Eliminierung der trifluormethylierten Produkte aus dem katalytisch aktiven Pd-Komplex, lag in der Verwendung einer neuen Generation sperriger und elektronenreicher Biarylphosphinliganden (**4.1-200**),<sup>287</sup> die sich zuvor durch eine herausragend hohe Aktivität in palladiumkatalysierten Nitrierungs-<sup>288</sup> und Fluorierungsreaktionen<sup>289</sup> ausgezeichnet hatten. Das Potential dieser Liganden zur Vermittlung einer reduktive Eliminierung von CF<sub>3</sub>-Gruppen mit Arylresten, wurde zunächst an präformierten Aryl-Pd<sup>II</sup>-Komplexen (**4.1-198**) demonstriert (Schema 82).<sup>286</sup>



Schema 82. Reduktive Eliminierung von Benzotrifluoriden aus definiertem-Pd<sup>II</sup>-Komplexen.

Die präformierten Komplexe **4.1-198a** und **4.1-198b** wurden in THF bei Raumtemperatur mit Rupperts Reagenz, das mit Cäsiumfluorid aktiviert wurde, umgesetzt und die erhaltenen trifluormethylierten Pd-Komplexe konnten in einer Ausbeute von 38% bzw. 37% isoliert werden und deren Struktur analysiert werden. Im Festkörper koordiniert die 3-Methoxygruppe des Liganden an das Palladiumzentrum des Komplexes **4.1-198b** (vgl. Schema 82). Aus den Verbindungen werden bei 80 °C in 1,4-Dioxan die jeweiligen Benzotrifluoride (**4.1-199**) in nahezu quantitativer Ausbeute reaktiv eliminiert. Die Reaktion folgt einer Kinetik erster Ordnung, und aus DFT-Berechnungen wurde eine Aktivierungsbarriere von ca. 22 kcal mol<sup>-1</sup> berechnet.<sup>286</sup>

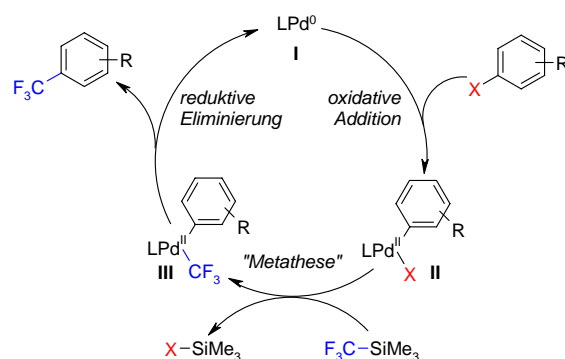
Auf Grundlage der stöchiometrischen Experimente wurde ein effizientes Katalysatorsystem entwickelt, das eine regioselektive Trifluormethylierung von preisgünstigen Arylchloriden (**4.1-202a–p**) effizient vermittelt (Schema 83).



Schema 83. *Palladiumkatalysierte Trifluormethylierung von Arylchloriden.*

Das Katalysatorsystem wird aus  $[(allyl)PdCl]_2$  und Cy-Brett-Phos (**4.1-200a**) in 1,4-Dioxan bei 130–140 °C *in situ* generiert und es vermittelt die Trifluormethylierung von elektronenarmen, elektronenreichen und heterocyclischen Arylchloriden (**4.1-202a–p**) mit einem Überschuss an Trifluormethyltriethylsilan (**4.1-79b**) und Kaliumfluorid in durchweg hervorragenden Ausbeuten. Durch die Verwendung dieser Base wurde die Bildung von monofluorierten Nebenprodukten unterbunden, die aus einer unerwünschten palladiumkatalysierten Fluorierungsreaktion stammen.<sup>289</sup> Durch die Verwendung von Trifluormethyltriethylsilan (**4.1-79b**) als thermisch robustere  $CF_3$ -Quelle konnten gute Umsätze erhalten werden. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen werden viele funktionelle Gruppen toleriert. Verbindungen mit aciden Protonen wie OH- oder NH-Gruppen führen zu einer Protolyse der nucleophilen  $CF_3$ -Quelle unter Bildung von flüchtigem Fluoroform. Interessanterweise wurden sperrige Substrate (**4.1-202m–p**) erfolgreich mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Liganden Ru-Phos (**4.1-201**) umgesetzt, der ebenfalls eine Alkoxygruppe besitzt, die evtl. an das Palladiumzentrum koordinieren kann. Die Autoren postulieren auf Basis der stöchiometrischen Experimente mit den präformierten

Palladiumkomplexen, dass die Trifluormethylierungsreaktion über einen „klassischen“  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Mechanismus verläuft (Schema 84).<sup>286</sup>



Schema 84. Postulierter Reaktionsmechanismus der Pd-katalysierten Trifluormethylierung.

Das Arylhalogenid wird oxidativ an einen *in situ* generierten Brett-Phos-Pd<sup>0</sup>-Komplex **I** addiert, wodurch ein Aryl-Pd<sup>II</sup>-Komplex **II** gebildet wird, auf die im nächsten Schritt ein nucleophiles Trifluormethylierungsreagenz eine CF<sub>3</sub>-Gruppe überträgt. Eine reduktive Eliminierung setzt das Produkt frei und regeneriert den ursprünglichen Brett-Phos-Pd<sup>0</sup>-Komplex **I**.

Der potentielle synthetische Nutzen der Reaktion ist enorm. Die praktische Anwendbarkeit und die Wirtschaftlichkeit des neuen Verfahrens werden jedoch durch den Preis der notwendigen Trifluormethylquelle CF<sub>3</sub>TES eingeschränkt. Das Trifluormethyltriethylsilan ist teuer und kann in der Reaktion nicht durch das relativ günstigere Rupperts Reagenz ersetzt werden. Trotz dieses gravierenden Nachteils eröffnet die Reaktion neue Perspektiven, wie nachhaltige und breit anwendbare Trifluormethylierungen von gut verfügbaren und preiswerten Substraten in zukünftigen Arbeiten realisiert werden können.



## 4.2 Aufgabenstellung

Die zweite Teilaufgabe der Arbeit bestand darin, neue katalytische Reaktionen zu entwickeln, mit denen Trifluormethylgruppen regioselektiv in organische Moleküle eingeführt werden können, wobei die eingesetzten Trifluormethylierungsreagenzien gut zugänglich und leicht in ihrer Handhabung sein sollten.

1. Im ersten Teilprojekt sollten Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborate als nucleophile  $\text{CF}_3$ -Quellen in kupferkatalysierten Trifluormethylierungsreaktionen von Aryliodiden eingesetzt werden. Die Anwendungsbreite der neuen Reaktion sollte an einer geeigneten Anzahl an Modellverbindungen aufgezeigt werden.
2. Die präparativen Vorteile, die sich durch die Verwendung der Boratsalze als nucleophile  $\text{CF}_3$ -Quelle ergeben, sollten am Beispiel der Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen aufgezeigt werden. Das Teilprojekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Annette E. Buba und Herrn Bilal Ahmad Kahn durchgeführt und wird auch ein Teil ihrer Dissertationen bilden.
3. An geeigneten Testreaktionen sollte die Durchführbarkeit einer palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion untersucht werden und die Kalium(trifluormethyl)-trialkoxyborate als basen-freie Trifluormethylierungsreagenzien eingesetzt werden.
4. Die Decarboxylierungsreaktion von Trifluoracetaten sollte untersucht und Reaktionsbedingungen identifiziert werden, auf deren Grundlage eine decarboxylierende palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion von Arylchloriden entwickelt werden kann.

### 4.3 Ergebnisse und Diskussion

#### 4.3.1 *Cu-katalysierte Trifluormethylierungen von Aryliodiden mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat*

In der nachfolgenden Publikation wird die Entwicklung einer Cu-katalysierten Trifluormethylierungsreaktion von Aryliodiden mit Kalium(trifluormethyl)trialkoxymboraten als nucleophile CF<sub>3</sub>-Quellen erläutert. Das Projekt wurde bereits 2005 in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Rösenthaller begonnen und im Rahmen einer Diplomarbeit von Herrn Fatih Arikan bearbeitet.<sup>290</sup> In diesen Arbeiten konnte erstmals gezeigt werden, dass die Kalium(trifluormethyl)trialkoxymborate Trifluormethylgruppen auf Aryliodide in Gegenwart stöchiometrischer Mengen eines Kupfermediators übertragen. Eine katalytische Reaktionsführung konnte damals trotz großer Anstrengungen nicht erreicht werden. Die Arbeiten auf dem Gebiet wurden nach dem Durchbruch in Cu-katalysierten Trifluormethylierungsreaktionen von Amii et al.<sup>267</sup> wieder aufgenommen. In den ersten Versuchsreihen wurden die Ergebnisse von Herrn Arikan reproduziert, und durch den Zusatz eines chelatisierenden Stickstoffliganden konnte erstmalig ein katalytischer Umsatz des eingesetzten Aryliodids mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat erreicht werden. Das Katalysatorsystem und die Reaktionsbedingungen wurden systematisch optimiert und die Anwendungsbreite der neuen katalytischen Trifluormethylierungsreaktion an einer großen Zahl an Modellverbindungen aufgezeigt. Die Ergebnisse wurden 2011 in Form eines ausführlichen Berichts in der Fachzeitschrift *Chemistry – A European Journal* veröffentlicht.<sup>291</sup> Eine Kopie des Manuskripts ist nachfolgend beigelegt.

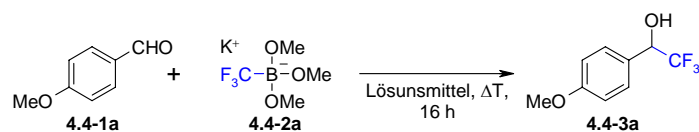
#### 4.3.2 *Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat.*

Trifluormethylierte Alkohole werden gewöhnlich aus den entsprechenden Aldehyden bzw. Ketonen mit Rupperts Reagenz hergestellt, das mit einer präzisen Menge an geeigneter Base aktiviert werden muss.<sup>158d</sup> Die praktische Durchführbarkeit der Reaktionen wird durch die Hygroskopie eingesetzten Salze wie z.B. von CsF oder TBAF<sup>215;216</sup> erschwert. Die Salze müssen vor der Verwendung in den Trifluormethylierungsreaktionen getrocknet werden, um eine Hydrolyse des nucleophilen Trifluormethylierungsreagenz zu Fluoroform zu vermeiden. Das ist insbesondere für TBAF schwierig, da es sich bei der thermischen Trocknung zu Buten und Ammoniumfluorid zersetzt,<sup>292</sup> weswegen das Salz vielfach in Lösung von Feuchtigkeitsspuren befreit wurde.<sup>221;293</sup> Die Durchführung der Trifluormethylierungsreaktionen wird zusätzlich durch die chemischen und physikalischen Eigenschaften der eingesetzten CF<sub>3</sub>-Quellen wie z.B. die des Rupperts Reagenzes erschwert.

Im Unterscheid dazu ist Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**) ein kristallines, stabiles und leicht zu handhabendes Salz, das als nucleophile CF<sub>3</sub>-Quelle in Cu-katalysierten Trifluormethylierungen von elektronenreichen, elektronenarmen und heterocyclischen Aryliodiden erfolgreich eingesetzt wurde.<sup>291</sup> Die Verbindung ist in nahezu quantitativer Ausbeute einfach aus Kaliumfluorid, Trimethoxyborat und Rupperts Reagenz zugänglich (vgl. Kapitel 4.1.2.4).<sup>228</sup>

Die Entwicklung einer breit anwendbaren und dabei einfach durchführbaren Trifluormethylierungsreaktion von Carbonylverbindungen mit lagerstabilem und einfach zu handhabenden, kristallinen Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**) wird in diesem Kapitel beschrieben. Das Projekt wurde in enger Zusammenarbeit mit Frau Annette Buba und Herrn Bilal Ahmad Khan durchgeführt.

In einer ersten Testreaktion wurde untersucht, ob Carbonylverbindungen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**) unter Bildung der trifluormethylierten Alkohole reagieren (Reaktionsschema in Tabelle 3). Als Testsubstrat wurde elektronenreicher und mäßig reaktiver 4-Anisaldehyd (**4.4-1a**) gewählt, der mit einem Äquivalent an Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-1a**) bei 60 °C in DMSO umgesetzt wurde (Eintrag 1). Erfreulicherweise wurde das gewünschte Produkt (**4.4-3a**) unter den Reaktionsbedingungen in einer Ausbeute von 70% neben 28% unumgesetzten Aldehyd (**4.4-1a**) gaschromatographisch und mittels <sup>19</sup>F-NMR-Analyse detektiert.

Tabelle 3. Optimierung der Trifluormethylierung von 4-Anisaldehyd (**4.4-1a**) mit Kalium-(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**).


#	Lösungsmittel	<b>4.4-2a</b> [Äquiv.]	T [°C]	<b>4.4-3a</b> [%] <sup>a</sup>	<b>4.4-1a</b> [%] <sup>a</sup>
1	DMSO	1.0	60	70 <sup>b</sup>	28
2	Toluol	"	"	-	> 99
3	THF	"	"	86	14
4	1,4-Dioxan	"	"	79	19
5	Diglyme	"	"	70	30
6	DMF	"	"	87	12
7	NMP <sup>d</sup>	"	"	-	-
8	THF	"	45	70	30
9	"	"	RT	27	73
10	"	"	80	76	24
11	"	1.25	60	99	-

Reaktionsbedingungen: 4-Anisaldehyd (**4.4-1a**, 68.1 mg, 0.50 mmol), Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**), wasserfreies und deoxygeniertes Lösungsmittel (2.0 mL), 16 h. a) Ausbeuten wurden gaschromatographisch mit *n*-Tetradecan als interner Standard bestimmt und mit Responsefaktoren der Reinsubstanzen korrigiert. b) Ausbeute zusätzlich mittels <sup>19</sup>F-NMR-Analyse mit Benzotrifluorid als internem Standard bestimmt. c) Peak vom Lösungsmittel überlagert. d) Lösungsmittel zersetzt sich.

Eine systematische Variation der Lösungsmittel zeigte, dass die Löslichkeit des Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborats (**4.4-2a**) die Ergebnisse der Trifluormethylierungsreaktionen maßgeblich bestimmt (Einträge 2–7). Die besten Ausbeuten von 86% bzw. 87% wurden in THF (Eintrag 3) und DMF (Eintrag 6) erhalten, in denen das Salz **4.4-2a** vollständig löslich ist. Niedrigere Umsätze wurden in den Ethern 1,4-Dioxan (Eintrag 4) und Diglyme (Eintrag 5) detektiert. In aprotisch polarem NMP (Eintrag 7) wurde unter den Reaktionsbedingungen die Zersetzung des Lösungsmittels beobachtet, und in der braunschwarzen Reaktionsmischung konnte weder das gewünschte Produkt, noch der 4-Anisaldehyd (**4.4-1a**) gaschromatographisch detektiert werden. In unpolarem Toluol ist das Boratsalz **4.4-1a** unlöslich, und die ursprünglich eingesetzte Menge an Aldehyd (**4.4-1a**) lag am Ende der Reaktion unverändert vor (Eintrag 2). Die nachfolgenden Experimente wurden in THF durchgeführt, da es im Unterschied zu DMF weniger giftig ist.

Die optimale Reaktionstemperatur beträgt 60 °C (Einträge 8–10). Unterhalb der Temperatur waren die Reaktionen recht langsam und deutlich geringere Ausbeuten an **4.4-3a** wurden beobachtet (Einträge 8 und 9). Eine Zersetzung des Salzes zu flüchtigen Fluorkohlenwasserstoffen trat ab Temperaturen von ca. 80 °C auf (Eintrag 10).

Durch einen Zusatz von 1.25 Äquivalenten der CF<sub>3</sub>-Quelle wurde in THF bei 60 °C ein vollständiger Umsatz des 4-Anisaldehyds in den entsprechenden trifluormethylierten Alkohol **4.4-3a** erreicht (Eintrag 11)

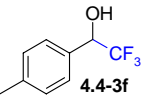
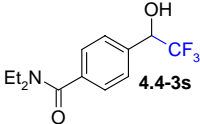
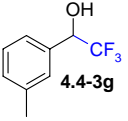
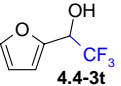
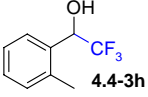
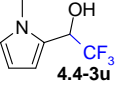
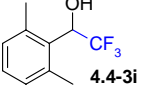
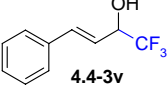
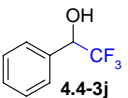

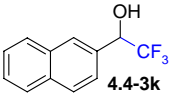
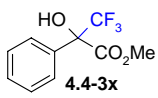
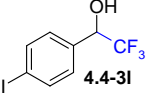
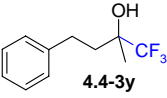
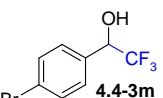
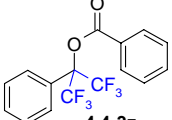
Die Trifluormethylierungsreaktionen sind unter den optimierten Reaktionsbedingungen präparativ äußerst einfach durchzuführen. Das Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**) wird an der Luft eingewogen und das Reaktionsgefäß mit Stickstoff inertisiert, um Oxidationen empfindlicher Aldehyde zu vermeiden. Anschließend werden Lösungsmittel, sowie die jeweilige Carbonylverbindung (**4.4-1**) zugegeben und bei Reaktionstemperatur über Nacht gerührt. Robuste Verbindungen wie 4-Anisaldehyd (**4.4-1a**) können auch unter aeroben Reaktionsbedingungen problemlos umgesetzt werden. Anstelle des getrockneten THF kann das Lösungsmittel auch aus frisch geöffneten Gebinden direkt eingesetzt werden.

Die Anwendungsbreite der effizienten und präparativ leicht durchführbaren Trifluormethylierungsreaktion wurde hinsichtlich der Carbonylverbindungen (**4.4-1a-z**) untersucht (Tabelle 4).

Tabelle 4. Anwendungsbreite der nucleophilen Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen (**4.4-1a-z**) mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**).

$$\text{R}^1\text{-C(=O)-R}^2 \xrightarrow[\text{THF, 60 }^\circ\text{C, 16 h}]{1.25 \text{ Äquiv. } \mathbf{4.4-2a}} \text{R}^1\text{-C(OH)(CF}_3\text{)-R}^2$$

Produkt	Ausbeute [%] <sup>a</sup>	Produkt	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
 <b>4.4-3a</b>	85	 <b>4.4-3n</b>	74
 <b>4.4-3b</b>	79	 <b>4.4-3o</b>	59
 <b>4.4-3c</b>	84	 <b>4.4-3p</b>	75
 <b>4.4-3d</b>	83	 <b>4.4-3q</b>	92
 <b>4.4-3e</b>	78	 <b>4.4-3r</b>	77
Produkt	Ausbeute [%] <sup>a</sup>	Produkt	Ausbeute [%] <sup>a</sup>

	75		83
	87		49
	80		53
	79		77
	92		79
	91		30
	87		37
	70		49

Reaktionsbedingungen: Carbonylverbindung (**4.4-1a–z**, 1.00 mmol), Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol), wasserfreies und deoxygeniertes THF (4.0 mL), 60 °C, 16 h. a) isolierte Ausbeuten.

Substituierte aromatische Aldehyde und Ketone werden unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat in durchweg guten Ausbeuten in die jeweiligen trifluormethylierten Alkohole (**4.4-3a–z**) überführt, wobei viele funktionelle Gruppen toleriert werden. Elektronenarme und elektronenreiche Benzaldehydderivate (**4.4-1a–s**) werden in guten Ausbeuten mit dem Boratsalz trifluormethyliert, und selbst weniger reaktive Derivate wie z.B. 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**4.4-1c**) oder sperriger 2,6-Dimethylbenzaldehyd (**4.4-1i**) werden erfolgreich umgesetzt. Unter den Reaktionsbedingungen werden viele funktionelle Gruppen wie Amine, Thioether, Halogenide, Methylsulfonylgruppen, Amide und Ester problemlos toleriert. Erfreulicherweise werden Carbonsäureester glatt umgesetzt und die **4.4-3q** konnte in hervorragender Ausbeute isoliert werden. Etwas niedrigere Ausbeuten wurden für leichtflüchtige Produkte wie z.B. 1-(4-Fluorphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (**4.4-3o**), sowie mit den heterocyclischen Verbindungen **4.4-3t** und **4.4-3u** erhalten.

Michael-Systeme werden mit dem Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat regioselektiv an der Carbonylfunktion trifluormethyliert. Die Testverbindung *E*-Zimtaldehyd (**4.4-1v**) wurde in guter Ausbeute ausschließlich an der Carbonylgruppe funktionalisiert. Die Beobachtung, dass das nucleophile CF<sub>3</sub>-Reagenzes mit der härteren Carbonylgruppe bevorzugt reagiert, erlaubt das CF<sub>3</sub>-Boratsalz nach dem HSAB-Prinzip als hartes Reagenz zu kategorisieren.

Ketone (**4.4-1w–y**) werden unter den optimierten Reaktionsbedingungen ebenfalls mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat trifluormethyliert. Die besten Ergebnisse wurden mit Diarylketonen wie dem cyclischen Fluorenon (**4.4-1w**) erhalten, für das der entsprechende Alkohol in 79% Ausbeute isoliert wurde.

Enolisierbare Ketone (**4.4-x–y**) wurden insgesamt in nur niedrigen Ausbeuten trifluormethyliert. Neben den trifluormethylierten Alkoholen (**4.4-3x–y**) wurden in den Reaktionsgemischen große Mengen an Aldolreaktionsprodukten zusammen mit gasförmigen Verbindungen detektiert. Aus der Beobachtung wurde geschlussfolgert, dass die  $\alpha$ -C-H-aciden Carbonylverbindungen durch das lewis-saure Borat enolisiert werden und mit einem weiteren Molekül Aldehyd bzw. Keton reagieren. Die dabei freigesetzten Protonen protolysieren die CF<sub>3</sub>-Anionenäquivalente zu gasförmigen Fluoroform und verschieben das Reaktionsgleichgewicht zugunsten des Kondensationsproduktes.

Wie erwartet, werden besonders reaktive Carbonylverbindungen wie z.B. Benzoylchlorid (**4.4-1z**) mit dem CF<sub>3</sub>-Boratsalz zweifach trifluormethyliert.<sup>218,220</sup> Das intermediär gebildete  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluoracetophenon reagiert mit einem weiteren Molekül des Boratsalzes, und das gebildete Bis-(Trifluormethyl)phenylmethanol (**4.4-3z**) wird mit Benzoylchlorid verestert.

Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat wurde als stabile und leicht handhabbare nucleophile CF<sub>3</sub>-Quelle für präparativ einfach durchführbare Trifluormethylierungsreaktionen von Carbonylverbindungen eingesetzt. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen werden elektronenreiche, elektronenarme aromatische und auch heterocyclische Carbonylverbindungen mit nur 1.25 Äquivalenten an Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat in THF bei 60 °C in durchweg guten Ausbeuten selektiv trifluormethyliert. Das Verfahren besitzt eine ausgezeichnete Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und zeichnet sich durch seine präparativ einfache Durchführbarkeit aus. Kurz vor Fertigstellung des Manuskriptes zur Veröffentlichung der Ergebnisse wurde ein vergleichbares Verfahren von Dilman et al. beschrieben,<sup>229</sup> das bereits im vorangegangenen Kapitel 4.1.2.4 vorgestellt wurde.

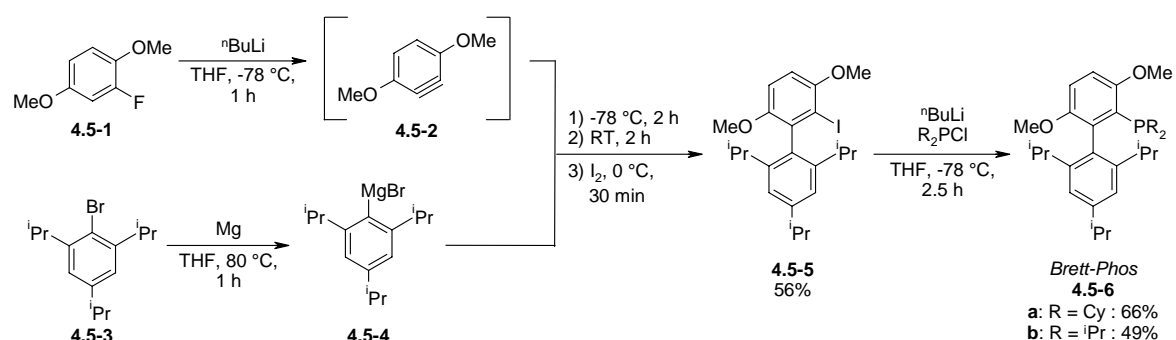
### 4.3.3 Palladiumkatalysierte Trifluormethylierungen

#### 4.3.3.1 Einleitung in die Thematik

Die grundlegenden Arbeiten von Grushin et al. demonstrieren, dass alle Schlüsselschritte einer palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion in Modellreaktionen präformierter Palladiumkomplexe durchführbar sind (Kapitel 4.1.3.4).<sup>271;272;275;280</sup> Eine katalytische Reaktionsführung kann durch den Zusatz eines Ligandens gelingen, der sowohl die oxidative Addition, als auch die anspruchsvolle reduktive Eliminierung möglich macht. Die Gruppe von Buchwald beschrieb die Entwicklung einer neuen Klasse an leistungsstarken, sperrigen und elektronenreichen Biphenylphosphinen (Brett-Phos),<sup>287</sup> in deren Gegenwart selbst palladiumkatalysierte Fluorierungen von Aryltriflaten mit einfachen Alkalifluoriden gelingen.<sup>289</sup> Diese neue Ligandenklasse war aufgrund ihrer herausragenden Fähigkeit zur reduktiven Eliminierung anspruchsvoller Substrate aus Palladiumkomplexen,<sup>288;289</sup> ein großer Fortschritt bei der Entwicklung Pd-katalysierter Trifluormethylierungen.

#### 4.3.3.2 Synthese der neuen Generation an Buchwald-Biarylphosphinen

Die neuen leistungsstarken Biarylphosphine wurden nach von Buchwald und Mitarbeitern entwickelten Verfahren erfolgreich hergestellt.<sup>287</sup> Die sterischen und elektronischen Eigenschaften der neuen Biarylphosphine wurden durch Variation der Alkylreste an den Phosphinen modifiziert. Die Synthese der Liganden erfolgte über eine modulare, zweistufige Syntheseroute (Schema 85).



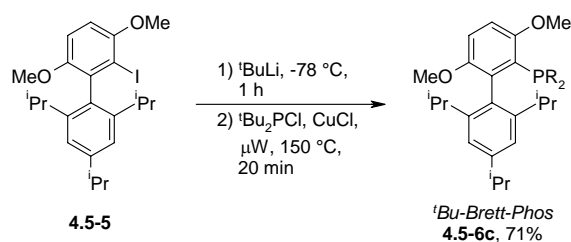
Schema 85. Synthese der Brett-Phos-Liganden.

Im ersten Syntheseschritt wurde der Biarylbaustein 2,4,6-Trisisopropyl-2'-iod-3',6'-dimethoxybiphenyl (**4.5-5**) aus 1,4-Dimethoxy-2-fluorbenzol (**4.5-1**) und 2,4,6-Trisisopropylbrombenzol (**4.5-3**) hergestellt. Zunächst wurde bei tiefen Temperaturen das 1,4-Dimethoxy-2-fluorbenzol (**4.5-1**) in THF mit *n*-Butyllithium in das entsprechende Arin **4.5-2** überführt und mit 2,4,6-Trisisopropylphenylmagnesiumbromid (**4.5-4**) umgesetzt, das zuvor gesondert synthetisiert wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit einer Lösung von Iod in



THF versetzt, und das Zielmolekül **4.5-5** wurde durch Kristallisation aus dem Rohprodukt in verhältnismäßig guter Ausbeute von 56% erhalten. Das entspricht fast der doppelten Ausbeute, die Buchwald et al. 2008 beschrieben.<sup>287a</sup> Neben dem gewünschten Produkt wurden Homokupplungsprodukte, Iodaddukte und Hydrolysate der jeweiligen Organometallspezies detektiert.

Im zweiten Syntheseschritt wurde der Biarylbaustein **4.5-5** mit einem Dialkylchlorphosphin zu den gewünschten Birarylphosphinen **4.5-6** umgesetzt. Hierfür wurde das Iodbiphenyl **4.5-5** zuerst bei tiefen Temperaturen mit *n*-Butyllithium lithiiert und anschließend mit Diisopropylchlorphosphin bzw. Dicyclohexylchlorphosphin verknüpft. Nach Kristallisation wurden Cyclohexyl-Brett-Phos (**4.5-6a**) in einer guten Ausbeute von 66% und das Diisopropylderivat (**4.5-6b**) in mäßiger Ausbeute von 49% erhalten. Die Reaktionszeit der *tert*-Butyl-Brett-Phos-Synthese konnte von 48 h auf nur 20 min verkürzt werden, indem ein Reaktionsschritt im Mikrowellenreaktor durchgeführt wurde. (Schema 86).



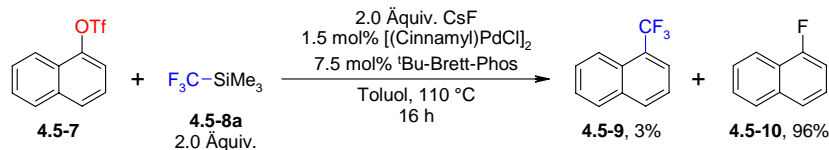
Schema 86. Mikrowellenunterstützte Synthese von *t*-Bu-Brett-Phos.

Der Biarylbaustein **4.5-5** wurde bei tiefer Temperatur in THF mit *tert*-Butyllithium lithiiert, mit einem Äquivalent Kupferchlorid und Di-*tert*-butylchlorphosphin versetzt, und nach langsamem Auftauen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung im Mikrowellenreaktor bei 150 °C gerührt. Das Zielmolekül **4.5-6c** wurde in guter Ausbeute von 71% nach Kristallisation erhalten.

#### 4.3.3.3 Palladiumkatalysierte Trifluormethylierung von Aryltriflaten

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse erster Testreaktionen vorgestellt, auf deren Grundlage eine palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion von weniger reaktiven Arylhalogeniden mit Kalium(trifluormethyl)trialkoxyboraten entwickelt werden kann. Die Arbeiten wurden kurz nach Erscheinen der palladiumkatalysierten Fluorierungsreaktion<sup>289</sup> von Aryltriflaten mit Cäsiumfluorid aufgenommen. In Gegenwart des Katalysatorsystems der palladiumkatalysierten Fluorierungsreaktion wurde 1-Naphthyltriflat (**4.5-7**) mit Rupperts Reagenz (**4.5-8a**) umgesetzt, das mit Cäsiumfluorid aktiviert wurde (Schema 87). Dieses Testsystem wurde gewählt, da alle Reaktionsprodukte problemlos gaschromatographisch

nachgewiesen werden können. Ferner sollten unter den Reaktionsbedingungen alle Schlüsselschritte durchführbar sein, inklusive der Übertragung der Trifluormethylgruppe auf den katalytisch aktiven Palladium-Brett-Phos-Komplex.



Schema 87. Testsystem zur Pd-katalysierten Trifluormethylierung von 1-Naphthyltriflat mit Rupperts Reagenz.

Erfreulicherweise wurde in diesem ersten Versuchsansatz das trifluormethylierte Produkt **4.5-9** in einer Ausbeute von 3% neben 96% 1-Fluornaphthalin (**4.5-10**) nachgewiesen. Das Ergebnis demonstriert, dass sich mit Hilfe der neuen Klasse an leistungsstarken Biarylphosphinliganden (**4.5-6**) in der Tat weniger reaktive Arylhalogenide bzw. Aryltriflate durch einen Palladiumkatalysator trifluormethylieren lassen. Referenzreaktionen bestätigten, dass ohne den Zusatz des Palladiumpräkatalysators, sowie ohne den Liganden keine Produkte gebildet werden. Im Anschluss wurden zahlreiche Testreaktionen durchgeführt, in denen Präkatalysator, Lösungsmittel, Reaktionstemperatur, Ligand und basisches Additiv variiert wurden. Die teilweise unbefriedigenden Ergebnisse bestätigten die besondere Leistungsfähigkeit des ursprünglichen Katalysatorsystems. In allen erfolgreichen Reaktionen wurden neben dem gewünschten trifluormethylierten Produkt große Mengen an 1-Fluornaphthalin (**4.5-10**) nachgewiesen, das über eine palladiumkatalysierte Fluorierungsreaktion gebildet wird. Interessanterweise wurde bei Variation der Fluoridsalze beobachtet, dass mit Kaliumfluorid äquimolare Mengen der beiden Produkte gebildet werden, jedoch nur noch in Ausbeuten von jeweils 1%. Zur Vermeidung der Fluorierungsreaktion wurden in den folgenden Versuchen Kalium(trifluormethyl)trialkoxycarbonate als fluorid-freie Trifluormethylierungsreagenzien eingesetzt, die Trifluormethylgruppen auch in Abwesenheit einer Base übertragen. Die Ergebnisse der Reaktionen zeigen, dass sich das einfache Methoxyderivat unter den Reaktionsbedingungen ab einer Temperatur von ca. 80 °C zu gasförmigen Fluorkohlenwasserstoffen zersetzt. Anstelle des trifluormethylierten Produktes wurde die Bildung von 1-Methoxynaphthalin in Ausbeuten von 20–30% beobachtet. Unterhalb der Zersetzungstemperatur wurde in den untersuchten Lösungsmitteln kein Umsatz des Startmaterials beobachtet. In einer weiteren Versuchsreihe wurde das thermisch robustere Kalium(trifluormethyl)tribenzyloxyborat eingesetzt. Dieses Derivat wurde in Gegenwart des Palladiumkatalysators in 1,4-Dioxan, in dem das Salz gut löslich ist, bei 110 °C mit reaktivem 4-Chlornitrobenzol umgesetzt. Das Substrat wurde gewählt, da die Signale der Produkte nicht

mit jenen von Benzylalkohol überlagern, der nach Hydrolyse in der wässrigen Aufarbeitung des Reaktionsansatzes aus dem Boratsalz freigesetzt wird. In der Reaktionsmischung wurde neben unumgesetzten Startmaterial 10% Dibenzylether detektiert, der aus der Zersetzung des Borates stammt. Gleichzeitig zur Durchführung der Testreaktionen gelang der Gruppe von Buchwald ein Durchbruch in Pd-katalysierten Trifluormethylierungsreaktionen (vgl. Kapitel 4.1.3.5). Nachfolgende Arbeiten konzentrierten sich auf die Erschließung der gut verfügbaren Trifluoracetate als Trifluormethylquellen.

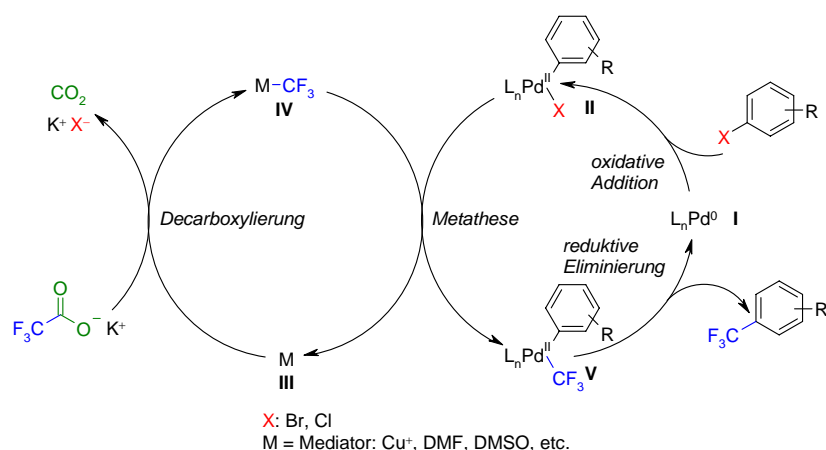
#### 4.3.4 *Decarboxylierende palladiumkatalysierte Kupplung mit Trifluoracetaten – ein neues Konzept für eine nachhaltige Trifluormethylierungsreaktion*

##### 4.3.4.1 **Einleitung in die Thematik**

In nur fünf Jahren wurden beeindruckende Fortschritte auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktionen erzielt.<sup>158</sup> Die Entwicklung der ersten palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion durch die Gruppe von Buchwald stellt einen Meilenstein auf dem Gebiet dar.<sup>287</sup> Ein effizientes Katalysatorsystem vermittelt eine regioselektive Trifluormethylierung von strukturell vielfältigen und preiswert gut verfügbaren Arylchloriden. Die synthetische Anwendbarkeit und der wirtschaftliche Nutzen dieser Reaktion werden durch die Verwendung der extrem teuren CF<sub>3</sub>-Quelle, Trifluormethyltriethylsilan, erheblich eingeschränkt.

Trotz dieses gravierenden Nachteils steckt in der Transformation das Potential für eine synthetische Alternative zur abfallintensiven Swarts-Reaktion.<sup>95</sup> Der Schlüssel zur Entwicklung einer solchen Reaktion liegt in der Verwendung einer nucleophilen CF<sub>3</sub>-Quelle, die in großen Mengen preiswert gut verfügbar und leicht zu handhaben ist. In diesem Zusammenhang sind Trifluoracetate zweifellos eine der attraktivsten Quellen für Trifluormethylgruppen.

Die Pionierarbeiten auf dem Gebiet der Cu-vermittelten decarboxylierenden Trifluormethylierungen demonstrierten, dass Trifluoracetate unter Extrusion von Kohlendioxid nucleophile Trifluormethylanionenäquivalente bilden, die in Gegenwart von Kupfersalzen auf Aryliodide übertragen werden können (vgl. Kapitel 4.1.3).<sup>249;250;252</sup> Die Entwicklung einer decarboxylierenden palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion von Arylchloriden mit Trifluoracetaten als CF<sub>3</sub>-Quelle ist somit sowohl für synthetische, als auch für industrielle Anwendungen von hohem Interesse. Ein möglicher Mechanismus der Reaktion ist in Schema 88 vorgestellt.



Schema 88. *Postulierter Mechanismus einer Pd-katalysierten decarboxylierenden Trifluormethylierung*

Der postulierte Katalysezyklus der decarboxylierenden Trifluormethylierung beginnt mit der oxidativen Addition eines Arylhalogenids an einen Phosphin-Pd<sup>0</sup>-Komplex I unter Bildung einer Aryl-Pd<sup>II</sup>-Spezies II, auf den eine nucleophile Trifluormethylgruppe IV übertragen wird, die aus der Decarboxylierung eines Trifluoroacetates stammt. Eine reduktive Eliminierung setzt das trifluormethylierte Produkt frei und regeneriert den ursprünglichen Pd<sup>0</sup>-Komplex I.

Wie aus dem postulierten Mechanismus ersichtlich, kann eine decarboxylierende Pd-katalysierte Trifluormethylierungsreaktion nur unter bestimmten Grundvoraussetzungen funktionieren. Die Decarboxylierung der Trifluoroacetate muss unter den gleichen Reaktionsbedingungen ablaufen, unter denen auch der Pd-Katalysator effizient arbeitet. Die nach Decarboxylierung intermediär gebildeten Trifluormethylanionen müssen durch einen geeigneten Cokatalysator bzw. ein Additiv hinreichend stabilisiert werden, damit die CF<sub>3</sub>-Gruppen auf den Pd-Katalysator übertragen werden können, bevor diese sich zu Difluorcarbenen zersetzen. Um diese unerwünschte Nebenreaktion zu vermeiden, müssen die beiden Teilprozesse in annähernd gleicher Reaktionsgeschwindigkeit ablaufen.

#### 4.3.4.2 Decarboxylierung von Trifluoracetaten

Die Cu-vermittelten decarboxylierenden Trifluormethylierungsreaktionen von Aryliodiden mit Trifluoracetaten werden bei recht rauen Reaktionsbedingungen bei Temperaturen von 160 °C durchgeführt.<sup>249–251</sup> Über den Mechanismus der Decarboxylierung ist bislang nur wenig bekannt. Die Arbeiten von Chambers et al. deuten an,<sup>252</sup> dass Trifluoracetate auch in Abwesenheit von Kupfermediatoren zu Fluoroform protodecarboxylieren, wobei der Decarboxylierungsschritt nicht näher untersucht wurde.

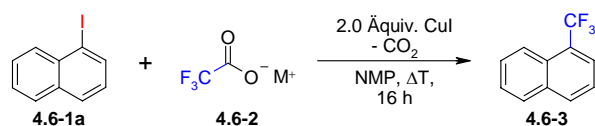
Im nachfolgenden Teilprojekt wurde die Decarboxylierung verschiedener Trifluoracetate untersucht. Der Schwerpunkt der Arbeiten wurde auf die Identifizierung von Reaktionsbedingungen gelegt, unter denen die Entwicklung einer decarboxylierenden palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion möglich sein kann.

Die Untersuchung der Decarboxylierung der Trifluoracetate ist aufgrund der hohen Flüchtigkeit der gebildeten Produkte, z.B. Fluoroform, mit einem erheblichen apparativen und analytischen Aufwand verbunden. Anstelle von Protodecarboxylierungsreaktionen wurde die Decarboxylierung an präparativ einfach durchführbaren Testreaktionen untersucht, in denen die gebildeten Trifluormethylnucleophile auf ein Elektrophil übertragen werden und so eine einfache Analytik der Produkte erlauben.

Als Testreaktionen wurden die Cu-vermittelte decarboxylierende Trifluormethylierung von Aryliodiden<sup>249–252</sup> und die decarboxylierende Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen<sup>251</sup> gewählt, in denen jeweils 1-Iodnaphthalin (**4.6-1a**) bzw. 4-Anisaldehyd (**4.6-4**) als Testsubstrate eingesetzt wurden, da deren Reaktionsprodukte problemlos gaschromatographisch analysiert werden können. Diese Reaktionen erlauben Rückschlüsse aus den erhaltenen Umsätzen bzw. Ausbeuten auf die Decarboxylierungsraten, da die Erzeugung der Trifluormethylanionen aus den Trifluoracetaten vermutlich den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Vergleichbare Cu-vermittelte Reaktionen laufen auch bei wesentlich mildereren Reaktionsbedingungen effizient ab.

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Reaktionstemperatur untersucht, ab der eine decarboxylierende Cu-vermittelte Trifluormethylierung von 1-Iodnaphthalin (**4.6-1a**) durchführbar ist. Dazu wurde getrocknetes Lithium- (**4.6-2a**), Natrium- (**4.6-2b**), Kalium- (**4.6-2c**) und Silbertrifluoracetat (**4.6-2d**) als CF<sub>3</sub>-Quelle eingesetzt, und die Reaktionen wurden in wasserfreiem NMP in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten CuI durchgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5. *Decarboxylierungsexperimente von Trifluoracetaten mit Cu-Testsystem.*



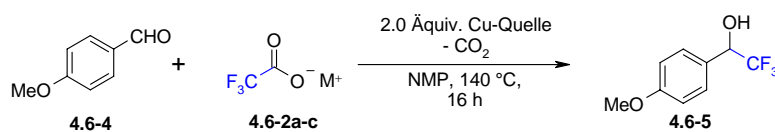
#	T [°C]	M: Li <sup>+</sup> ; <b>4.6-3</b> [%]	M: Na <sup>+</sup> ; <b>4.6-3</b> [%]	M: K <sup>+</sup> ; <b>4.6-3</b> [%]	M: Ag <sup>+</sup> ; <b>4.6-3</b> [%]
1	110	-	7	14	-
2	120	-	17	48	-
3	130	4	66	88	-
4	140	19	81	93	- <sup>a</sup>
5	150	26	99	96	- <sup>b</sup>
6	160	28	93	99	13 <sup>c</sup>

Reaktionsbedingungen: 1-Iodnaphthalin (**4.6-1a**, 65.5 mg, 0.25 mmol, 37.7  $\mu$ L), Trifluoacetat (**4.6-2**, 1.00 mmol, 4.0 \u00c4quivalente), Kupfer(I)iodid (97.1 mg, 0.5 mmol), wasserfreies und deoxygeniertes NMP (2.0 mL), 16 h. Ausbeuten wurden gaschromatographisch detektiert und mit Responsefaktoren der Reinsubstanzen korrigiert. a) 30% Naphthalin; b) 61% Naphthalin; c) 87% Naphthalin.

Alle untersuchten Trifluoroacetate (**4.6-2a–d**) generieren unter Extrusion von Kohlendioxid Trifluormethylanionenspezies, die Cu-vermittelt auf 1-Iodnaphthalin (**4.6-1a**) \u00fcbertragen werden (Eintr\u00e4ge 1–6). Die erhaltenen Ausbeuten an 1-Trifluormethylnaphthalin (**4.6-3**) werden stark durch die L\u00f6slichkeit der eingesetzten Salze beeinflusst (Eintrag 3). Die besten Ergebnisse wurden mit Kaliumtrifluoroacetat (**4.6-2c**) erhalten, das die h\u00f6chste L\u00f6slichkeit unter den eingesetzten Derivaten besitzt. Das Salz beginnt bereits bei 110 °C zu decarboxylieren, so dass hervorragende Ausbeuten wurden in einem Temperaturbereich von 130–140 °C erhalten (Eintr\u00e4ge 3 und 4). Das nur schwer l\u00f6sliche Lithiumtrifluoroacetat (**4.6-2a**) scheint unter den untersuchten Trifluoroacetaten die geringste Reaktivit\u00e4t zu besitzen. Selbst 16 h bei 160 °C wurden nur geringe Mengen an Produkt detektiert (Eintrag 6). Ebenso wurden niedrige Ums\u00e4tze mit Silbertrifluoroacetat (**4.6-2d**) beobachtet, das m\u00f6glicherweise \u00fcber einen radikalischen Mechanismus reagiert.<sup>294</sup>

Die Rolle des Cu-Mediators wurde in der nachfolgenden Versuchsreihe an der decarboxylierenden Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen<sup>251</sup> untersucht (Tabelle 6). Das Testsubstrat 4-Anisaldehyd (**4.6-4**) wurde in NMP bei 140 °C mit Lithium- (**4.6-2a**), Natrium- (**4.6-2b**) und Kaliumtrifluoroacetat (**4.6-2c**) umgesetzt.

Tabelle 6. Einfluss von CuI auf die decarboxylierende Addition von Trifluormethylgruppen an 4-Anisaldehyd.



#	Cu	M: Li <sup>+</sup> ; 4.6-5 [%]	M: Na <sup>+</sup> ; 4.6-5 [%]	M: K <sup>+</sup> ; 4.6-5 [%]
1	-	-	20	22
2	CuI	-	73	44

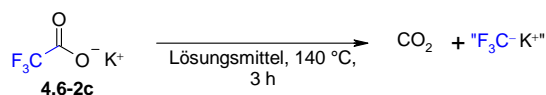
Reaktionsbedingungen: 4-Anisaldehyd (**4.6-4**, 34.0 mg, 0.25 mmol, 30.4  $\mu$ L), Trifluoroacetat (**4.6-2**, 1.00 mmol, 4.0 Äquivalente), Kupfer(I)iodid (97.1 mg, 0.5 mmol), wasserfreies und deoxygeniertes NMP (2.0 mL), 140 °C, 16 h. Ausbeuten wurden gaschromatographisch detektiert und mit Responsefaktoren der Reinsubstanzen korrigiert.

Der trifluormethylierte Alkohol **4.6-5** wird auch in Abwesenheit des Cu-Mediators in niedrigen Ausbeuten aus 4-Anisaldehyd (**4.6-4**) gebildet (Eintrag 1). Die Ausbeuten werden durch Zusatz eines Kupfersalzes deutlich verbessert (Eintrag 2). Gute Ergebnisse wurden mit den leichter löslichen Kalium- (**4.6-2c**) bzw. Natriumsalz (**4.6-2b**) erhalten. Das Lithiumsalz (**4.6-2a**) war unter den Reaktionsbedingungen unreaktiv. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Decarboxylierung der Trifluoroacetate ein unkatalysierter, rein thermisch induzierter Prozess ist, und der fördernde Effekt eines zugesetzten Kupfersalzes hauptsächlich auf der effizienten Stabilisierung intermediär gebildeter labiler CF<sub>3</sub>-Spezies beruht.

In einem anschließenden Testexperiment wurde die Reaktionsrate der Decarboxylierung von Kaliumtrifluoroacetat untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die thermisch induzierte Zersetzung von Kaliumtrifluoroacetat bei 140 °C in NMP langsam genug ist, um die Reaktion zumindest theoretisch mit einem weiteren katalytischen Schritt zu kombinieren. Nach 2 h lagen in der Reaktionslösung noch 58 % der Carbonsäure vor. Die präparativ einfachste Methode zur Verfolgung des Reaktionsumsatzes der Decarboxylierungsreaktion war der Zusatz eines internen Standards und anschließende <sup>19</sup>F-NMR-Analyse.

Nachfolgend wurde der Einfluss der Polarität des Lösungsmittels auf die Decarboxylierungsreaktion untersucht (Tabelle 7). Hierfür wurde Kaliumtrifluoroacetat (**4.6-2c**) bei 140 °C in den untersuchten Lösungsmitteln 3 h gerührt, und der Reaktionsumsatz wurde anschließend mittels <sup>19</sup>F-NMR-Analyse bestimmt.

Tabelle 7. Lösungsmiteleinfluss auf die Decarboxylierung von Kaliumtrifluoracetat.



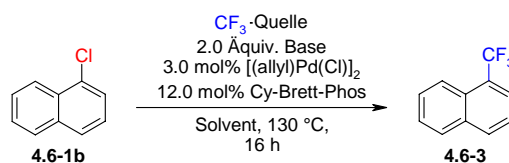
#	Lösungsmittel	Umsatz <b>4.6-2c</b> [%]
1	Mesitylen	0
2	1,4-Dioxan	17
3	Diglyme	29
4	DMSO	66
5	NMP	68

Reaktionsbedingungen: Kaliumtrifluoracetat (76.1 mg, 0.5 mmol), wasserfreies und deoxygeniertes Lösungsmittel (2.0 mL), 140 °C, 3 h. Ausbeuten wurden mittels <sup>19</sup>F-NMR-Analyse mit  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorethanol als internem Standard bestimmt.

Die Decarboxylierungsrate des Kaliumtrifluoracetats wird durch dessen Löslichkeit bestimmt und steigt mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels (Einträge 1–5). Die höchsten Umsätze wurden in DMSO (Eintrag 4) und NMP (Eintrag 5) erzielt. Das Kaliumsalz **4.6-2c** war bei Raumtemperatur in aprotisch unpolarem Mesitylen kaum löslich, und demzufolge wurde unter den Reaktionsbedingungen kein Umsatz des Salzes beobachtet (Eintrag 1).

In einer abschließenden Versuchsreihe wurde untersucht, ob die Reaktionsbedingungen unter denen sich Trifluoracetate decarboxylieren lassen, mit denen der palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion vereinbar sind (Tabelle 8). Die Reaktionen wurden unter den von Buchwald et al. beschriebenen Reaktionsbedingungen mit 1-Chlornaphthalin (**4.6-1b**) als Testsubstrat durchgeführt.

Tabelle 8. Testreaktionen zur decarboxylierenden Pd-katalysierten Trifluormethylierung.



#	CF <sub>3</sub> -Quelle	Base	Solvent	<b>4.6-3</b> [%]	<b>4.6-1b</b> [%]
1	CF <sub>3</sub> -TES	KF	1,4-Dioxan	59	22 <sup>a</sup>
2	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> K	-	1,4-Dioxan	-	96 <sup>c</sup>
3	CF <sub>3</sub> -TES	KF	NMP	-	80 <sup>b</sup>
4	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> K	-	NMP	-	59 <sup>d</sup>

Reaktionsbedingungen: 1-Chlornaphthalin (**4.6-1b**, 45.2 mg, 0.25 mmol, 37.6  $\mu$ L), CF<sub>3</sub>-Quelle: CF<sub>3</sub>-TES (97.0 mg, 0.50 mmol, 99.0  $\mu$ L); Kaliumtrifluoracetat (152 mg, 1.00 mmol), Kaliumfluorid (29.0 mg, 0.50 mmol), [(allyl)Pd(Cl)]<sub>2</sub> (3.60 mg, 7.50  $\mu$ mol), Cy-Brett-Phos (16.1 mg, 30.0  $\mu$ mol), wasserfreies und deoxygeniertes Lösungsmittel, 130 °C, 16 h. Alle Ausbeuten wurden gaschromatographisch mit *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt und mit Responsefaktoren der Reinsubstanzen korrigiert. a) Neben 6% Naphthalin und 4% 1,1'-Binaphthalin. b) neben 10% 1,1'-Binaphthalin. c) neben unumgesetztem Kaliumtrifluoracetat. d) vollständiger Umsatz an Kaliumtrifluoracetat; 7% Naphthalin und 16% 1,1'-Binaphthalin.



Die eingesetzten Lösungsmittel zeigten einen starken Einfluss auf die Aktivität des Palladiumkatalysators. In 1,4-Dioxan wird das 1-Chlornaphthalin (**4.6-1b**) mit Trifluormethyltriethylsilan bei 130 °C in einer Ausbeute von 59% umgesetzt (Eintrag 1). In der Reaktionsmischung wurde neben dem gewünschten 1-Trifluormethylnaphthalin (**4.6-3**), unumgesetztes Startmaterial, Naphthalin und 1,1'-Binaphthalin detektiert, die aus Dehalogenierungen und Homokupplungsreaktionen stammen. Aufgrund der geringen Löslichkeit des Kaliumtrifluoracetats (**4.6-2c**) unter den Reaktionsbedingungen kann es nur langsam decarboxylieren und so als CF<sub>3</sub>-Quelle anstelle des Trifluormethyltriethylsilans dienen (Eintrag 2). Ein Einbruch der Aktivität des Palladiumkatalysators wird hingegen in einem aprotisch polaren Lösungsmittel wie z.B. NMP beobachtet, in dem das Kaliumtrifluoracetat gut löslich und somit leichter decarboxylierbar ist (Einträge 3 und 4). Die Ergebnisse der Testexperimente zeigen, dass zumindest theoretisch eine decarboxylierende palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion entwickelt werden kann. Eine große Herausforderung ist die Suche nach einem geeigneten Reaktionsmedium, in dem sowohl die Trifluoracetate löslich und decarboxylierbar sind, als auch der Palladiumkatalysator effizient arbeiten kann.

#### 4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im zweiten Teil der Arbeit gelang es, neue Methoden zu entwickeln, mit denen Trifluormethylgruppen selektiv in organische Moleküle eingeführt werden. Im Rahmen der Arbeiten wurde neue Perspektiven für die Entwicklung nachhaltiger Trifluormethylierungsreaktionen eröffnet, und die Entwicklung einer decarboxylierenden palladiumkatalysierten Trifluormethylierungsreaktion von Arylchloriden mit Trifluoracetaten wurde als Fernziel zukünftiger Arbeiten vorgestellt.

Im ersten Teilprojekt wurden Kalium(trifluormethyl)trialkoxycarbonate als neue, leicht zugängliche, lagerstabile und leicht zu handhabende  $\text{CF}_3$ -Quellen für breit anwendbare Cu-katalysierte Trifluormethylierungen von Aryliodiden<sup>291</sup> und für nucleophile Trifluormethylierungen von Carbonylverbindungen eingesetzt.

Eine Aufgabe zukünftiger Arbeiten ist es, die Boratsalze als vorteilhafte und vielfältig einsetzbare Trifluormethylierungsreagenzien zu etablieren. In einem laufenden Projekt werden die Kalium(trifluormethyl)trialkoxycarbonate in oxidativen Cu-vermittelten Trifluormethylierungen von Arylboronsäuren erfolgreich eingesetzt. Die Arbeiten werden von Frau Buba und Herrn Ahmad Khan durchgeführt. Bereits in der frühen Entwicklungsphase sind die Reaktionen deutlich einfacher und kostengünstiger durchzuführen als die besten literaturbekannten Verfahren.<sup>265;268</sup> Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der (Trifluormethyl)trialkoxycarbonate werden maßgeblich durch die Alkoxysubstituenten bestimmt und es ist somit wahrscheinlich, dass durch Variation der Seitenketten maßgeschneiderte nucleophile Trifluormethylierungsreagenzien für spezielle synthetische Aufgaben wie z.B. für palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktionen entwickelt werden können.

Eine große Herausforderung bleibt die Entwicklung eines nachhaltigen Zugangs zu den Boratsalzen zu eröffnen, so dass auf das Rupperts Reagenz als  $\text{CF}_3$ -Quelle verzichtet werden kann. In diesem Zusammenhang ist Fluoroform, ein umweltbelastendes Abfallprodukt der Teflonproduktion, die wohl attraktivste Trifluormethylquelle. Eine Deprotonierung des Fluoroforms durch eine geeignete Base in Gegenwart von stabilisierenden Trialkoxycarbonaten könnte einen neuen Zugang zu den (Trifluormethyl)trialkoxycarbonaten schaffen und das Abfallprodukt in ein synthetisch wertvolles, leicht zu handhabendes und lagerstabiles nucleophiles Trifluormethylierungsreagenz veredeln.

Im zweiten Teilprojekt wurde in ersten Testreaktionen erfolgreich demonstriert, dass eine palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion von weniger reaktiven Arylhalogeniden bzw. -pseudohalogeniden mit aktiviertem Rupperts Reagenz durch den Zusatz der neuen

Generation an leistungsstarken Biarylphosphine in der Tat durchführbar ist. Gleichzeitig zur Durchführung der Testreaktionen beschrieb die Gruppe von Buchwald die erste palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion von Arylchloriden mit teurem Trifluormethyltriethylsilan als  $\text{CF}_3$ -Quelle.

Im letzten Teilprojekt der Arbeit wurden anhand geeigneter Testreaktionen für die Decarboxylierung von Trifluoracetaten Reaktionsbedingungen identifiziert, auf deren Basis eine decarboxylierende palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion systematisch entwickelt werden kann. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Decarboxylierung von Trifluoracetaten ein rein thermisch induzierter Prozess ist. Die Decarboxylierungsraten werden durch die Löslichkeiten der Salze im Reaktionsmedium stark beeinflusst. Die höchste Decarboxylierungsaktivität wurde mit Kaliumtrifluoracetat in aprotisch polaren Lösungsmitteln beobachtet. Das Salz beginnt bereits bei  $110\text{ }^\circ\text{C}$  in NMP Kohlendioxid freizusetzen, und die Reaktion verläuft effizient in einem Temperaturbereich von  $130\text{--}140\text{ }^\circ\text{C}$  ab, in dem auch die palladiumkatalysierte Trifluormethylierungsreaktion durchgeführt wird. Ergänzende Testreaktionen zeigten, dass die Ausbeuten der Pd-katalysierten Trifluormethylierungsreaktion ebenfalls stark von der Wahl des Lösungsmittels bestimmt werden. Gute Umsätze werden in aprotischen und nur schwach polaren Solventien erzielt. Eine große Herausforderung ist ein geeignetes Reaktionsmedium zu finden, in dem sowohl die Trifluoracetate löslich und decarboxylierbar sind, als auch der Palladiumkatalysator effizient arbeiten kann. In diesem Zusammenhang bleibt auch die Entwicklung neuer Ligandensysteme von hohem Interesse, die eine übergangsmetallvermittelte Trifluormethylierungsreaktion mit den weniger reaktiven Arylhalogeniden effizient vermitteln.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitstechniken

#### 5.1.1 *Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel*

Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden bei einer Reinheit von  $\geq 95\%$  direkt eingesetzt, ansonsten wurden diese nach bekannten Verfahren aufgereinigt. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Verbindungen wurden unter Stickstoff oder Argon gelagert. Extrem empfindliche Stoffe wurden mit Hilfe von Standard-Schlenk-Techniken unter Stickstoff gehandhabt. In der Regel wurden Feststoffe an Luft eingewogen, im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) von Luft und Feuchtigkeit befreit und anschließend die Reaktionsapparatur mit Stickstoff rückbefüllt. Reaktionen, die unter Schutzatmosphäre, mit getrockneten und deoxygenierten Lösungsmitteln durchgeführt wurden, sind als solche in den jeweiligen Versuchsvorschriften gekennzeichnet. Flüssige Reagenzien wurden mittels Durchleiten von Argon (mindestens 15 min) von Sauerstoff befreit. Die Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Verfahren getrocknet und über aktivierten Molsieben der Porengröße  $3 \text{ \AA}$  gelagert.<sup>295</sup> Die verwendeten Molsiebe wurden in einem Mikrowellenofen ( $3 \times 2$  min, 600 W) erhitzt und heiß im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Anorganische Salze wie z.B. KF,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  oder  $\text{K}_3\text{PO}_4$  wurden im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) bei  $200 \text{ }^\circ\text{C}$  über Nacht getrocknet und unter Stickstoff gelagert. Kupfersalze wurden vor der Verwendung mindestens 3 h im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) bei  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  getrocknet. Organische Salze wie z. B. Kaliumtrifluoracetat wurden bis maximal  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) über Nacht getrocknet. Nach einmaligem Öffnen des Gebindes wurde erneut getrocknet. Salze aromatischer Carbonsäuren wurden vor der Verwendung mindestens 1 h im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) bei Raumtemperatur getrocknet. Die Konzentration gelöster metallorganischer Verbindungen wie z.B. *n*-BuLi wurden vor ihrem Einsatz titrimetrisch bestimmt.

## 5.2 Analytische Methoden

### 5.2.1 Dünnschichtchromatographie

Es wurden Kieselgel 60 Dünnschichtplatten auf Aluminium- oder Kunststoffolie der Firmen *Merck* und *Macherey & Nagel* verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden in der Regel die Fluoreszenzlösungen bei 254 nm genutzt.

### 5.2.2 Säulenchromatographische Methoden

Säulenchromatographische Trennung der Produkte wurde mit Hilfe eines *Combi Flash Companion-Chromatographie-Systems* der Firma *Isco-Systems* vorgenommen. Das System besteht aus einer Chromatographiesäule mit Probenaufgabereinheit und einem Fraktionssammler mit einem Diodenarray-Detektor. Als Säulen werden kommerziell erhältliche Flashchromatographie-Kartuschen mit 4 g, 12 g und 40 g Kieselgelfüllungen verwendet. Individuelle Parameter für das Trennproblem werden über die Software *PeakTrak* eingegeben. Die Zusammensetzung des Eluenten kann während der Trennung an das Trennproblem angepasst werden. Die Software *PeakTrak* zeigt das Echtzeitdetektorsignal und die Zusammensetzung des Eluenten an. Wird eine bestimmte Signalintensität überschritten, beginnt das Gerät die Fraktion zu sammeln und zeigt diese farblich getrennt im Display an. Zur Probenvorbereitung werden in der Regel die Rohprodukte als Lösung in Chloroform auf wenige Gramm Kieselgel adsorbiert, getrocknet, auf eine Kieselgelvorsäule beladen und in die Probenaufgabereinheit eingestellt. Nach beendeter Chromatographie werden die erhaltenen Fraktionen gaschromatographisch oder per Dünnschichtchromatographie analysiert und konzentriert.

### 5.2.3 Gaschromatographie

Zur gaschromatographischen Analyse wurden ein *Hewlett Packard 6890* und ein *Hewlett Packard 5890 Series II* Chromatograph verwendet. Zur Trennung wurden HP-5-Säulen oder vergleichbare Säulen mit 5 % Phenyl-Methyl-Siloxan ( $30\text{ m} \times 320\text{ }\mu\text{m} \times 1.0\text{ }\mu\text{m}$ ) der Firmen *Agilent*, *Macherey & Nagel* und *Perkin Elmer* verwendet. Die Injektortemperatur betrug  $220^{\circ}\text{C}$  und die des Detektors  $330^{\circ}\text{C}$ . In der Regel wurde ein Temperaturprogramm mit einer Anfangstemperatur von  $60^{\circ}\text{C}$  für 2 min, einem linearen Temperaturanstieg auf  $300^{\circ}\text{C}$  mit einer Rate von  $30^{\circ}\text{C}/\text{min}$  und 3 min bei dieser Temperatur verwendet.

#### 5.2.4 Massenspektroskopie

Massenspektren wurden an einem *GC-MS Saturn 2100 T* der Firma *Varian* aufgenommen. Die Ionisation erfolgte per Elektronenstoßionisation (EI). Die angegebenen Intensitäten der Signale beziehen sich auf das Verhältnis zum intensivsten Peak. Für Fragmente mit einer Isotopenverteilung ist jeweils nur der intensivste Peak eines Isotopomers aufgeführt.

#### 5.2.5 High-Performance-Liquid-Chromatography

High Performance Liquid Chromatographie wurde an einem LC-2010A-Gerät der Fa. *Shimadzu* durchgeführt. Als Stationäre Phase diente eine Reversed Phase Säule LiChroCart PAH C 18 der Fa. *Merck KGaA* mit einem Partikeldurchmesser von  $5\ \mu\text{m}$ , die bei einer konstanten Ofentemperatur von  $60\ \text{°C}$  und einem Druck von 125 bar betrieben wurde. In der Regel wurden Acetonitril und Wasser als Eluenten mit einer Flussrate von 1 ml/min eingesetzt. Der Gradient beginnt bei 15 Vol% Acetonitril für 2 min, steigt linear innerhalb von 8 min auf 85 Vol%. Dieses Lösungsmittelverhältnis bleibt 3.5 min konstant, anschließend wird es innerhalb von 0.1 min auf 15 Vol% Acetonitril verringert und bleibt abschließend 3 min konstant. In der Standardkonfiguration wurden  $10^0\ \mu\text{L}$  der Probe in den Rheodyn geben. Diese Menge ist je nach Bedarf manuell im verwendeten Steuerungs- und Auswertungsprogramm *Class-VP* der Fa. *Shimadzu* zu reduzieren.

#### 5.2.6 Infrarotspektroskopie

Infrarot-Schwingungsspektren wurden an einem Fourier Transform Infrared Spektrometer FT/IR der Fa. *Perkin Elmer* mit Luft als Background aufgenommen. Der Messbereich liegt zwischen 4000–450 Wellenzahlen. Feststoffe wurden mit KBr verrieben und als Pressling vermessen. Flüssige Proben wurden als dünner Film zwischen NaCl-Platten vermessen. Die Angabe der Schwingungen erfolgt in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ). Die Intensität der Signale ist mit s (strong), m (medium) und w (weak) angegeben. Breite Signale sind als solche gekennzeichnet.

#### 5.2.7 Kernresonanzspektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden bei Raumtemperatur an den Spektrometern FT-NMR DPX 200, DPX 400 und Avance 600 der Fa. *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben [ppm], als Referenz dienen die Signale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei  $^1\text{H}$ -Spektren (Chloroform: 7.25 ppm, Methanol: 3.35 ppm, Dimethylsulfoxid: 2.50 ppm) bzw. die entsprechenden Resonanzsignale bei  $^{13}\text{C}$ -Spektren (Chloroform: 77.0 ppm, Methanol:

49.3 ppm, Dimethylsulfoxid: 37.7 ppm). Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, dt = Dublett eines Triplets, t = Triplett, q = Quartet, quint = Quintett, sept = Septett, m<sub>c</sub> = zentriertes Multiplett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz [Hz] abgegeben. Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgte mit den Programmen: *topspin* (Bruker) und *ACD-Labs 7.0* (Advanced Chemistry Development Inc.) bzw. *ACD-Labs 12.0*.

#### 5.2.8 Elementaranalysen

Elementaranalysen (C,H,N-Analyse) wurden mit einem *Elementar Analyzer 2400 CHN* der Firma *Perkin Elmer* oder einem *Elemental Analyzer vario Micro cube* durchgeführt.

#### 5.2.9 Mikrowellenreaktor

Die Reaktionen wurden in einem *Initiator* Mikrowellenreaktor der Firma *Biotage* in ausgeheizten Reaktionsgefäßen der Größen 0.2–0.5 mL, 0.5–2.0 mL, 2.0–5.0 mL bzw. 10–20 mL mit einem teflonbeschichteten Rührkern unter Stickstoff durchgeführt. Die Steuerung erfolgte mit der Softwareversion 2.5. Darin können die Parameter Vorrührzeit, Reaktionsdauer, Reaktionstemperatur, die Größe des Reaktionsgefäßes, Absorptionsrate und Kühlmöglichkeiten eingestellt werden. Die Reaktionszeit wird nach Erreichen der Reaktionstemperatur gezählt. Die Steuerungssoftware stellt die aktuelle Reaktionsdauer, Druck und Temperatur der Probe graphisch dar. Die Messung der Reaktionstemperatur erfolgt über einen IR-Sensor, der die Temperatur an der Glaswand bestimmt. Eine Kühlung der Reaktionsgefäße durch einen Pressluftstrom erfolgte erst nach Ablauf der Reaktionszeit. In der Regel wurden feste Startmaterialien in der Reaktionsgefäß eingewogen, mit einem Rührkern versehen, verschlossen und 30 min im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) von Luft- und Feuchtigkeitsspuren befreit. Das Gefäß wurde mit Stickstoff rückbefüllt, Lösungsmittel, flüssige Reagenzien oder Stammlösungen über eine Kanüle zugespritzt und im Stickstoffgegenstrom wurde das Reaktionsgefäß mit einer neuen Aluminium-Bördelkappe verschlossen. Nach dem Abschluss des Experiments wurde die Probe analysiert und ggf. mit geeigneten Verfahren aufgearbeitet. Die verwendeten Parameter sind beim jeweiligen Experiment angegeben.

#### 5.2.10 Electrospray-Ionisations Massenspektrometrie (ESI-MS)

Electrospray-Ionisations Massenspektrometrie (ESI-MS) wurde an einem *Bruker Esquire 3000plus* mit Ionenfalle durchgeführt. Die Ionenquelle wurde mit negativer Electrospray Ionisierungsmethode betrieben. Die Messgeschwindigkeit betrug  $1650 \text{ m/z s}^{-1}$  in der höchsten

Auflösung (0.3 FWHM / m/z), und einem Messbereich von 50-1500 m/z. Alle Spektren wurden mindestens über fünf Minuten gemittelt. Die vermessenen Proben wurden auf 0.003 molL<sup>-1</sup> verdünnt. Die Verbindungen 1-[4-*N*-Butyrylamino-3-methyl-5-nitrophenyl]-3*N*-methylbenzimidazol, 1-[4-*N*-Butyrylamino-3-methyl-5-aminophenyl]-3*N*-methylbenzimidazol, 4'-[(2-Butyrylamino-3-methyl-5-(1*N*-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-phenylamino)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäureisopropylester wurden in Isopropylalkohol vermessen, Telmisartan in einer 1:1-Lösung aus Isopropylalkohol und DMSO. Die Proben wurden kontinuierlich mit einer Spritzenpumpe mit einer Rate von 4 µL/min in die ESI-Kammer eingespritzt. Stickstoff mit einer Flussrate von 3.0 Lmin<sup>-1</sup> bei 300 °C wurde zum Trocknen eingesetzt. Die Lösungen mit einer Druck von 4 psi (275.8 mbar) und einer Spannung von 4.5 kV versprüht. Das Gerät wurde mit der Bruker Esquire Control 5.3 Software gesteuert und die Auswertung der Spektren erfolgte mit Bruker Data Analysis 3.4 Software.

#### 5.2.11 Durchführung der Reihenversuche

Alle Reihenversuche wurden in kommerziell erhältlichen Rollrandgefäßen für die Head-Space-Gaschromatographie durchgeführt. Die Größe des verwendeten Reaktionsgefäßes ist in nachfolgenden Versuchsdurchführungen explizit angegeben. Die Rollrandgefäße wurden mit Aluminium-Bördelkappen mit Teflon-beschichteten Butylgummisepten verschlossen. In der Regel waren die verwendeten Bördelkappen mit Perforationen versehen, die bei einem Überdruck von mehr als 0.5 bar ausreißen, um ein Platzen des Reaktionsgefäßes zu verhindern. Die Reaktionsgefäße wurden in ca. 8 cm hohen zylindrischen Aluminiumblöcken temperiert, die in ihrem Durchmesser den Heizplatten von Labor-Magnetrührern (z.B. Heidolph Mr Hei-Standard) entsprechen. Die Aluminiumblöcke wurden mit zehn 7 cm tiefen Bohrungen vom Durchmesser der Reaktionsgefäße und einer Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen. Zum Evakuieren und Inertisieren der Reaktionsgefäße wurden spezielle Vakuumverteiler angefertigt, die an die an die Schlenk-Linie angeschlossen werden können. Diese bestehen aus einem Stahlrohr, an dem zehn vakuumfeste 3 mm dicke Teflonschläuche mit Luer-Lock-Spritzennadeln-Adaptoren am Ende angebracht sind und einer Olive zum Anschließen an einen Vakuumschlauch der Schlenk-Linie.

Zum Durchführen der Katalysereihenversuche wurden in der Regel alle festen Reagenzien in ein Rollrandglas eingewogen, das zuvor min. 3 h im Trockenschrank bei 120 °C gelagert und mit einem Gummiseptum verschlossen auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Ein 20 mm teflonbeschichteter Magnetrührkern wurde zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einer Aluminium-Bördelkappe verschlossen. Jeweils zehn Reaktionsgefäße wurden in den Aluminiumblock gestellt und über Hohladeln, die durch die Septenkappen gestochen



wurden, mit dem Vakuumverteiler verbunden. Die Reaktionsansätze wurden unter Rühren zur Homogenisierung der Feststoffe im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) min. 30 min evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Über ein Ventil mit einem Blasenähler am Vakuumverteiler wurde der Druck mit der Außenatmosphäre angeglichen und deoxygenierte Lösungsmittel über Spritzen in die Reaktionsgefäße gegeben. Flüssige Reagenzien wurden mit Hilfe von Mikroliterspritzen zugespritzt. Nach dem alle Reagenzien und Lösungsmittel zugegeben waren, wurde das Ventil geschlossen und unter Stickstoff der Vakuumverteiler entfernt. Die Reaktionsansätze wurden auf Reaktionstemperatur erhitzt. Alle angegebenen Reaktionstemperaturen, soweit nicht anders angegeben, beziehen sich auf die Temperaturen der Heizblöcke, die erfahrungsgemäß  $\pm 2$  °C von den Temperaturen in den Reaktionsgefäßen abweichen. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Reaktionsgefäße auf Raumtemperatur abgekühlt und evtl. vorhandene Überdrucke mittels einer Kanüle vorsichtig abgelassen. Eine definierte Menge eines internen Standards für die Gaschromatographie, in der Regel *n*-Tetradecan, wurde mit einer Mikroliterspritze zugespritzt. Das Reaktionsgemisch wurde homogenisiert, das Gefäß geöffnet und 2 ml eines organischen Lösungsmittel, meistens destilliertes Ethylacetat, zugegeben. Das Gemisch wurde mit einer graduierten Pipette homogenisiert, eine Probe von ca. 1 mL entnommen und in ein 6 mL Rollrandglas gegeben, das mit 2 mL des organischen Lösungsmittel und 2 mL einer wässrigen Waschphase gefüllt war. Die Phasen wurden mit der Pipette gut durchmischt, die Phasen getrennt und eine Probe von 1 mL aus der organischen Phase entnommen. Diese wurde durch ca. 1 g Magnesiumsulfat in ein 2 mL GC-Probengläschen filtriert. Hierzu wurden Einweg-Pasteurpipetten verwendet, die mit einem Wattepfropfen versehen waren. Die GC-Probe wurde mit dem organischen Lösungsmittel auf 2 mL aufgefüllt und gaschromatographisch analysiert (ggf. mit einem angeschlossenen Massenspektrometer). Die Umsätze, Ausbeuten und Selektivitäten wurden mit Hilfe des internen Standards bestimmt und mit Responsefaktoren aller flüchtigen Verbindungen korrigiert. Die so erhaltenen Ausbeuten stimmen in Regel mit den isolierten Ausbeuten überein. Zur Isolierung der erhaltenen Produkte wurde die GC-Probe mit der verdünnten Reaktionslösung und dem Inhalt des Extraktions-Rollrandglases vereinigt und nach bekannten Methoden aufgearbeitet.

Mit Hilfe dieser Arbeitstechnik ist es möglich, eine Vielzahl von Experimenten unter gleichen Reaktionsbedingungen in deutlich kürzerer Zeit durchzuführen. Die so gewonnene Fülle an experimentellen Daten wie z.B. Beobachtungen, Versuchsdurchführungen, und Analytik wurden mit Hilfe des elektronischen Laborjournalssystems *Open Inventory* erfasst. Nur durch die Verwendung der Parallelisierungstechniken und des Laborjournalssystems war es möglich,

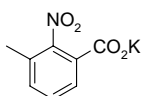
die für die Entwicklung der neuen Katalysereaktionen benötigte Zahl an Experimenten in überschaubarer Zeit durchzuführen. Innerhalb dieser Dissertation wurden ca. 4000 Experimente durchgeführt. Aufgrund der großen Zahl ist es verständlich, dass nicht auf jedes einzelne Ergebnis eingegangen wird. Im Folgenden werden allgemeine Versuchsvorschriften der Reihenversuche, die Versuchsvorschriften der isolierten Produkte, sowie die Synthese der Startmaterialien vorgestellt.

### 5.3 Decarboxylierende Kreuzkupplung von Kaliumbenzoaten mit Arylchloriden

#### 5.3.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Synthese von Kaliumbenzoaten

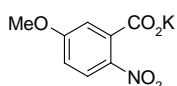
In einem 100 mL Rundkolben wurde die Benzoesäure (20.0 mmol) in siedendem Ethanol (15.0 mL) gelöst, und eine siedende Lösung von Kalium-*tert*-butylat (20.0 mmol) innerhalb von 10 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit Diethylether ( $2 \times 50$  mL) gewaschen und i. Vak. ( $1 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet.

#### Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat (ACIE-1a) [CAS: 80841-44-7]:



Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (1.81 g, 10.0 mmol) und Kalium-*tert*-butylat (1.68 g, 15.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (1.76 g, 81%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, MeOH-*D*<sub>4</sub>):  $\delta = 6.14\text{--}6.25$  (m, 1 H), 5.86–5.99 (m, 2 H), 0.82 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz, MeOH-*D*<sub>4</sub>):  $\delta = 171.5, 152.1, 134.0, 133.7, 131.2, 130.9, 129.2, 17.5$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2953$  (w), 3616 (s), 1578 (m), 1382 (m), 855 (w), 770 (m), 610 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.:  $>230$  °C (Ethanol). Anal. ber für. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>KNO<sub>4</sub> (%): C: 43.83; H: 2.76; N: 6.39; gefunden: C: 43.82; H: 2.70; N: 6.33.

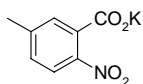
#### Kalium-3-methoxy-5-nitrobenzoat (ACIE-1b) [CAS: 1071850-00-4]:



Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 3-Methoxy-5-nitrobenzoesäure (1.97 g, 10.0 mmol) und Kalium-*tert*-butylat (1.68 g, 15.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (1.83 g, 78%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 8.17$  (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.07 (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 3.96

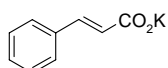
(s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 174.7, 164.4, 139.0, 137.0, 127.1, 114.0, 112.0, 56.3$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3081$  (w), 1709 (s), 1609 (s), 1589 (s), 1491 (s), 1457 (s), 1425 (s), 1064 (s), 1024 (m), 926 (m), 868 (s), 838 (s), 762 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 214–216 °C (Ethanol). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_6\text{KNO}_5$  (%): C: 40.85; H: 2.57; N: 5.95; gefunden: C: 40.65; H: 2.82; N: 5.62.

**Kalium-3-methyl-5-nitrobenzoat (ACIE-1c) [CAS: 59639-92-8]:**



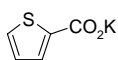
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 3-Methyl-5-nitrobenzoesäure (1.81 g, 10.0 mmol) und Kalium-*tert*-butylat (1.68 g, 15.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (1.99 g, 91%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{MeOH-}D_4$ ):  $\delta = 7.73$  (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{MeOH-}D_4$ ):  $\delta = 174.2, 146.0, 145.2, 138.5, 129.9, 129.7, 124.7, 21.4$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3010$  (w), 1578 (s), 1510 (s), 1416 (m), 1340 (s), 901 (w), 855 (m), 840 (w), 808 (w), 767 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 191–193 °C (Ethanol). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_6\text{KNO}_4$  (%): C: 43.83; H: 2.76; N: 6.39; gefunden: C: 43.68; H: 2.83; N: 6.37.

**Kalium-(*E*)-cinnamat (ACIE-1k) [CAS: 63073-96-1]:**



Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus (*E*)-Zimtsäure (3.02 g, 20.4 mmol) und Kalium-*tert*-butylat (2.29 g, 20.4 mmol) hergestellt. Das Produkt (3.56 g, 94%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.48$ – $7.51$  (m, 2 H), 7.31– $7.36$  (m, 4 H), 6.42 (d,  $^3J = 16.1$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 175.7, 140.8, 135.1, 129.6, 128.9, 127.7, 124.2$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3010$  (w), 2980 (w), 2975 (w), 1639 (s), 1555 (s), 1449 (m), 1409 (s), 1383 (m), 1244 (w), 1164 (w), 1072 (w), 968 (w), 914 (w), 876 (w), 848 (w), 770 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: > 230 °C (Ethanol). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_7\text{KO}_2$  (%): C: 58.04; H: 3.79; gefunden: C: 58.20; H: 3.92.

**Kalium-2-thiophencarboxylat (ACIE-1l) [CAS: 33311-42-2]:**



Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Thiophencarbonsäure (2.00 g, 15.3 mmol) und Kalium-*tert*-butylat (1.72 g, 15.3 mmol) hergestellt. Das Produkt (2.25 g, 88%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR

(600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 7.52$  (dd,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 2 H), 7.06 (t,  $^3J = 4.4$  Hz, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 170.1, 141.2, 131.0, 130.6, 127.9$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3071$  (w), 1589 (s), 1559 (s), 1523 (s), 1429 (s), 1389 (s), 1375 (s), 1341 (m), 1220 (w), 1112 (w), 1076 (w), 1034 (w), 858 (m), 800 (s), 778 (s), 688 (s) cm<sup>-1</sup>. Schmp.: > 230 °C (Ethanol). Anal. ber. für C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>KO<sub>2</sub>S (%): C: 36.13; H: 1.82; S: 19.29; gefunden: C: 36.38; H: 1.99; S: 19.17.

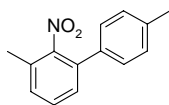
### 5.3.2 *Allgemeine Versuchsvorschriften zur Decarboxylierenden Kreuzkupplung von Kaliumbenzoaten mit Arylchloriden*

#### **Methode A**

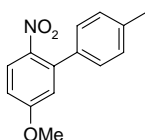
In einem 20 mL Rollrandglas wurde das Kaliumbenzoat, die Kupferquelle, die Palladiumquelle und Liganden eingewogen, dreimal evakuiert ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) und mit Stickstoff rückbefüllt. Wasserfreies und deoxygeniertes NMP (1.5 mL), 4-Chlortoluol und der interne Standard *n*-Tetradecan (50  $\mu$ L) wurden zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei 160 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit wässriger Salzsäure (1N, 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2  $\times$  20 mL) reextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/*n*-Hexan-Gradient) gereinigt.

#### **Methode B:**

Die Versuchsvorschrift basiert auf Methode A. Als Lösungsmittel wurde ein wasserfreies, sowie deoxygeniertem Gemisch aus NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL) verwendet.

**4'-Methyl-3-methyl-2-nitrobiphenyl (ACIE-4a) [CAS: 1071850-13-9]:**

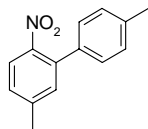
Das Produkt wurde nach Methode A aus Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat (**ACIE-1a**, 264 mg, 1.20 mmol), 4-Chlortoluol (**ACIE-2b**, 127 mg, 1.00 mmol, 120  $\mu\text{L}$ ), Kupfer(I)iodid (19.0 mg, 10.0  $\mu\text{mol}$ ), 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 10.0  $\mu\text{mol}$ ), Palladium(II)iodid (7.2 mg, 2.00  $\mu\text{mol}$ ) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (6.0 mg, 2.00  $\mu\text{mol}$ ) bei 170  $^{\circ}\text{C}$  hergestellt. Die Zielverbindung (182 mg, 80 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.38 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1 H), 7.19–7.25 (m, 6 H), 2.36 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.8, 138.3, 134.3, 133.7, 129.9, 129.9, 129.6, 129.4, 128.6, 127.8, 21.2, 17.4 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2920 (w), 1615 (w), 1524 (s), 1471 (s), 1366 (s), 1282 (w), 1184 (w), 1110 (m), 1038 (w), 851 (m), 820 (m), 781 (s), 711 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 227 (85) [ $\text{M}^+$ ], 210 (100), 199 (53), 182 (64), 165 (57), 156 (31). Schmp.: 72–74  $^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (%): C: 73.99; H: 5.77; N: 6.16; gefunden: C: 73.99; H: 5.77; N: 6.09.

**4'-Methyl-5-methoxy-2-nitrobiphenyl (ACIE-4b) [CAS: 1071850-24-2]:**

Das Produkt wurde nach Methode B aus Kalium-5-methoxy-2-nitrobenzoat (**ACIE-1b**, 310 mg, 1.30 mmol), 4-Chlortoluol (**ACIE-2b**, 127 mg, 1.00 mmol, 120  $\mu\text{L}$ ), Kupfer(I)iodid (5.7 mg, 3.00  $\mu\text{mol}$ ), 1,10-Phenanthrolin (9.0 mg, 5.00  $\mu\text{mol}$ ), Palladium(II)iodid (7.2 mg, 2.00  $\mu\text{mol}$ ) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (6.0 mg, 2.00 mmol) bei 170  $^{\circ}\text{C}$  hergestellt. Die Zielverbindung (184 mg, 76 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.99 (d,  $^3J$  = 9.2 Hz, 1 H), 7.23–7.30 (m, 4 H), 6.96 (dd,  $^3J$  = 8.9 Hz,  $^3J$  = 2.9 Hz, 1 H), 6.88 (d,  $^3J$  = 2.9 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.4, 139.4, 138.0, 135.2, 129.3, 127.7, 126.9, 117.0, 112.9, 112.7, 55.9, 21.2 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3081 (w), 2971 (w), 1609 (m), 1579 (s), 1567 (m), 1517 (s), 1505 (s), 1475 (w), 1345 (s), 1300 (s), 1220 (s), 1180 (m), 1108 (m), 1028 (m), 1014 (m), 836 (m), 816 (m), 758 (w), 618 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 243 (76) [ $\text{M}^+$ ], 226 (100), 200 (43), 172 (76), 153 (25), 115 (22), 63 (14). Schmp.: 77–79  $^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/*n*-Hexan).

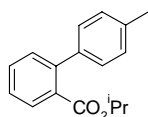
Anal. ber. für  $C_{14}H_{13}NO_3$  (%): C: 68.01; H: 5.39; N: 5.60; gefunden: C: 68.10; H: 5.39; N: 5.76.

**4'-Methyl-5-methyl-2-nitrobiphenyl (ACIE-4c) [CAS: 70689-98-4]:**



Das Produkt wurde nach Methode B aus Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**ACIE-1c**, 263 mg, 1.20 mmol), 4-Chlortoluol (**ACIE-2b**, 127 mg, 1.00 mmol, 120  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (3.8 mg, 2.00  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (3.6 mg, 2.00  $\mu$ mol) und Palladiumacetylacetonat (6.1 mg, 2.00  $\mu$ mol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (6.0 mg, 2.00  $\mu$ mol) bei 170 °C hergestellt. Die Zielverbindung (170 mg, 75 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.78 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.20–7.26 (m, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.0, 143.2, 137.9, 136.4, 134.7, 132.5, 129.9, 128.3, 127.7, 124.3, 21.3, 21.2 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3083 (w), 3025 (w), 2917 (w), 1525 (s), 1465 (m), 1369 (s), 1184 (w), 1174 (w), 1112 (w), 1020 (w), 852 (m), 822 (m), 784 (s), 712 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 227 (51) [ $\text{M}^+$ ], 210 (100), 199 (75), 182 (57), 165 (56), 156 (24). Schmp.: 71–73 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $C_{14}H_{13}NO_2$  (%): C: 73.99; H: 5.77; N: 6.16; gefunden: C: 73.60; H: 5.97; N: 6.08.

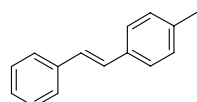
**4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäureisopropylester (ACIE-4f) [CAS: 937166-54-6]:**



In einem 20 mL Rollrandglas wurde Kupfer(I)oxid (7.00 mg, 0.050 mmol), 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 10.0  $\mu$ mol), 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (11.9 mg, 4.00  $\mu$ mol) und Bis(dibenzylidenaceton)palladium (11.7 mg, 2.00  $\mu$ mol) eingewogen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Eine Lösung aus Kaliummonoisopropylphthalat (370 mg, 1.50 mmol), Chlortoluol (127 mg, 1.00 mmol, 120  $\mu$ L), dem internen Standard *n*-Tetradecan (50  $\mu$ L) in einem Gemisch aus wasserfreiem NMP (1.5 mL) und Chinolin (0.5 mL) wurde zugespritzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 170 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit wässriger Salzsäure (1N, 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2  $\times$  20 mL) reextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Der

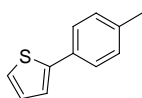
verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/*n*-Hexan-Gradient) gereinigt. Das Produkt (165 mg, 65 %) wurde als gelbes Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.86 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H), 7.54 (td, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, 1 H), 7.40–7.45 (m, 2 H), 7.28 (q, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 4 H), 5.08 (sept., <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.13 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.4, 142.1, 138.5, 136.6, 131.8, 130.7, 130.4, 129.3, 128.6, 128.2, 126.8, 68.3, 21.3, 21.1 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2979 (m), 1717 (s), 1597 (w), 1465 (w), 1445 (m), 1385 (w), 1288 (s), 1280 (s), 1108 (s), 1086 (m), 1046 (w), 918 (w), 820 (w), 760 (m) cm<sup>-1</sup>. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 254 (54) [M<sup>+</sup>], 212 (64), 195 (100), 165 (64), 152 (58), 115 (12). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (%): C: 80.29; H: 7.13; gefunden: C: 80.05; H: 7.08.

**(*E*)-1-Methylstilben (*ACIE-4k*) [CAS: 1860-17-9]:**



Das Produkt wurde nach Methode B aus Kalium-(*E*)-cinnamat (*ACIE-1k*, 187 mg, 1.00 mmol), 4-Chlortoluol (*ACIE-2b*, 127 mg, 1.00 mmol, 120 μL), CuF<sub>2</sub> (10.2 mg, 10.0 μmol), 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 10.0 μmol), Bis(dibenzylidenaceton)palladium (11.7 mg, 2.00 μmol) und 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (6.0 mg, 2.00 μmol) hergestellt. Die Zielverbindung (159 mg, 82 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46–7.53 (m, 5 H), 7.38–7.43 (m, 2 H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2 H), 5.59 (dd, <sup>3</sup>J = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J = 1.3 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.6, 137.5, 134.6, 129.4, 128.7, 128.6, 127.8, 127.4, 126.4, 126.4, 21.2 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3079 (w), 3021 (w), 2913 (w), 2853 (w), 1593 (w), 1507 (m), 1447 (m), 1429 (m), 1304 (w), 970 (s), 862 (w), 806 (s), 750 (m), 708 (m), 690 (s), 530 (s) cm<sup>-1</sup>. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 194 (100) [M<sup>+</sup>], 189 (3), 179 (52), 152 (3), 115 (7), 63 (4). Schmp.: 116–117 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub> (%): C: 92.74; H: 7.26; gefunden: C: 92.68; H: 7.36.

**2-(4-Tolyl)thiophen (**4l**) [CAS: 16939-04-1]:**



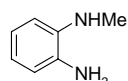
Das Produkt wurde nach Methode B aus Kalium-2-thiophencarboxylat (*ACIE-1l*, 167 mg, 1.00 mmol), 4-Chlortoluol (*ACIE-2b*, 152 mg, 1.20 mmol), CuF<sub>2</sub> (10.2 mg, 10.0 μmol), 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 10.0 μmol), PdI<sub>2</sub> (7.20 mg, 0.020 μmol) und 2-(Di-*tert*-

butylphosphino)biphenyl (6.00 mg, 2.00  $\mu\text{mol}$ ) bei 170 °C hergestellt. Die Zielverbindung (113 mg, 65 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.57 (t,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2 H), 7.28–7.33 (m, 2 H), 7.24 (d,  $^3J$  = 7.8, 2 H), 7.12 (dd,  $^3J$  = 5.0 Hz,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.6, 137.4, 131.7, 129.6, 128.0, 125.9, 124.3, 122.6, 21.2 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2911 (w), 1653 (w), 1499 (m), 1457 (w), 1429 (w), 1124 (m), 958 (w), 850 (w), 808 (s), 798 (s), 686 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 174 (100) [ $\text{M}^+$ ], 147 (5), 141 (13), 128 (13), 115 (12), 45 (10). Schmp.: 61–63 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{S}$  (%): C: 75.83; H: 5.78, S: 18.4; gefunden: C: 75.79, H: 5.82, S: 18.06.

## 5.4 Synthese von Telmisartan mittels Decarboxylierender Kreuzkupplung

### 5.4.1 Synthese der Startmaterialien

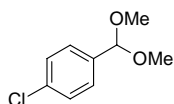
#### *N*-Methyl-1,2-phenylendiamin [CAS: 4760-34-3]:



Eine abgeänderte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>296</sup> In einem 50 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurde unter Stickstoff *N*-Methyl-2-nitroanilin (9.86 g, 64.8 mmol) und Eisenspäne (13.9 g, 250 mmol) in Ethanol (100 mL) suspendiert und auf 60 °C erhitzt. Konzentrierte wässrige Salzsäure (12N, 150 mL) wurde innerhalb von 30 min zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die grünliche Reaktionsmischung mit wässriger NaOH-Lösung (6N, 100 mL) auf pH = 14 eingestellt und mit Ethylacetat (3  $\times$  100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebene braune Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur: 70 °C bei  $3 \times 10^{-3}$  mbar) gereinigt und Zielmolekül wurde (6.92 g, 90 %) als farbloses, licht- und luftempfindliches Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.10 (m, 1 H), 6.81–6.96 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.3, 133.8, 120.1, 117.8, 115.6, 110.3, 30.3 ppm. MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 122 [ $\text{M}^+$ ] (100), 107 (52), 80 (9), 65 (3), 53 (4). IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3650 (br, s), 2345 (br., s), 1967 (m), 1617 (s), 1609 (m), 1559 (w), 1501 (s), 1459 (s), 1447 (m), 1405 (m), 1339 (m), 1132 (m), 1116 (m), 1054 (w), 886 (m), 768 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$  (%): C: 68.82; H: 8.25; N: 22.93; Gefunden: C: 68.51; H: 8.27; N: 23.04.

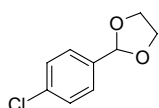
#### 4-Chlorbenzaldehydedimethylacetal (*JOC-2b*) [CAS: 3395-81-1]:



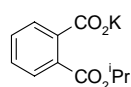


Eine abgeänderte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>297</sup> In einem 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter, der mit Molsieben (3 Å) gefüllt wurde, und Rückflusskühler wurde 4-Chlorobenzaldehyd (7.11 g, 50.5 mmol), 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (881 mg, 5.12 mmol) in einem Methanol/Chloroform-Gemisch (200 mL, 1:1) gelöst und 8 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (2 × 200 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Chloroform (2 × 20 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Die verbliebene farblose Flüssigkeit wurde mittels Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur: 140 °C bei 30 mbar) gereinigt und 4-Chlorbenzaldehyddimethylacetal (8.73 g, 93 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30–7.42 (m, 4 H), 5.37 (s, 1 H), 3.30 (s, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.5, 133.9, 128.1, 128.0, 101.9, 52.1 ppm. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 187 [M<sup>+</sup>] (1), 155 (100), 139 (8), 111 (6), 91 (15), 75 (18). IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2985 (m), 2854 (m), 1559 (w), 1505 (m), 1487 (w), 1388 (m), 1215 (m), 1089 (s), 1081 (s), 1050 (m), 1013 (m), 722 (m) cm<sup>-1</sup>. Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub> (%): C: 57.92; H: 5.94; Gefunden: C: 57.73; H: 6.04.

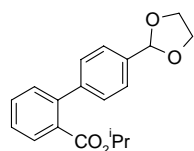
### 2-(4-Chlorophenyl)-1,3-dioxolan (JOC-2c) [CAS: 2403-54-5]:



Die Verbindung wurde analog zu 4-Chlorbenzaldehyddimethylacetal hergestellt: Als Ausgangsverbindungen wurden 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (907 mg, 5.27 mmol), 4-Chlorobenzaldehyd (7.13 g, 50.8 mmol), Ethylenglycol (31.0 g, 500 mmol, 28 mL) und Chloroform (100 mL) eingesetzt. Das Zielmolekül (8.70 g, 92 %) wurde nach Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur: 130 °C bei 30 mbar) als farblose Flüssigkeit erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37 (m, 4 H), 5.74 (s, 1 H), 3.90–4.08 (m, 4 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.5, 134.5, 128.2, 127.7, 102.6, 64.9 ppm. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 184 [M<sup>+</sup>] (21), 183 (100), 149 (14), 119 (9), 89 (14), 73 (41). IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2965 (w), 2939 (w), 2887 (w), 1616 (m), 1496 (s), 1452 (s), 1411 (m), 1343 (m), 1199 (s), 1120 (m), 1101 (m), 1049 (m), 1019 (w), 851 (m), 803 (m) cm<sup>-1</sup>. Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub> (%): C: 58.55; H: 4.91; gefunden: C: 58.71; H: 5.03.

**Kaliummonoisopropylphthalat (JOC-1) [CAS: 1071850-03-7]:**

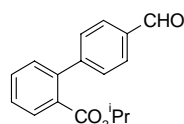
In einem 100 mL Rundkolben mit Hahn wurde unter Stickstoff Phthalsäureanhydrid (5.61 g, 50.0 mmol), Kalium-*tert*-butylat (7.41 g, 50.0 mmol) in Isopropylalkohol (40 mL) suspendiert und 1 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Diethylether (50 mL) zugegeben, so dass ein Feststoff ausfiel. Dieser wurde filtriert, mit Diethylether (3 × 100 mL) gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Die Zielverbindung (12.1 g, 93 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.72$  (m, 1 H), 7.52–7.55 (m, 1 H), 7.40–7.43 (m, 2 H), 5.09–5.15 (sept.,  $^3J = 6.4$  Hz, 1 H), 1.30 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 177.0, 169.5, 140.6, 132.3, 128.8, 128.5, 127.3, 126.7, 70.8, 20.8$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2981$  (m), 1715 (s), 1563 (s), 1392 (s), 1274 (s), 1077 (s), 756 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 189–191 °C (Zersetzung; Isopropylalkohol/ Diethylether). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{KO}_4$  (%): C: 53.64; H: 4.50; gefunden: C: 53.82; H: 4.64.

5.4.2 *Synthese von Telmisartan***4'-(1,3-Dioxolanyl)-2-biphenylcarbonsäureisopropylester (JOC-3c) [CAS: 1083158-70-6]:**

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurde unter Stickstoff Phthalsäureanhydrid (6.66 g, 45.0 mmol) und Kalium-*tert*-butylat (5.05 g, 45.0 mmol) in wasserfreiem Isopropylalkohol (60 mL) suspendiert, 1 h bei 70°C gerührt und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) konzentriert. Wasserfreies Chloroform (60 mL) wurde zugegeben, 5 min gerührt und konzentriert. Dies wurde mit wasserfreiem *n*-Hexan (2 × 60 mL) wiederholt. Kupfer(I)oxid (215 mg, 1.50 mmol), 1,10-Phenanthrolin (541 mg, 3.00 mmol), Bis(di-benzylidenaceton)palladium(0) (345 mg, 0.60 mmol) 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (489 mg, 1.50 mmol), 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dioxolan (5.54 g, 30.0 mmol) und ein deoxygeniertes Gemisch aus wasserfreiem NMP/Chinolin (60 mL, 3:1) wurden zugegeben. Das rotbraune Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 170 °C gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur durch eine mit gepresstem Celite (7 g) und Kieselgel (8 g) belegte Filterfritte filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat (4 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit wässriger Salzsäure (1N, 200 mL) gewaschen und die wässrige Phase

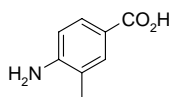
wurde mit Ethylacetat ( $2 \times 60$  mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebene braune Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur:  $180$  °C bei  $3 \times 10^{-3}$  mbar) gereinigt und das Zielmolekül (7.97 g, 85%) als gelbes Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.80$  (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.48–7.50 (m, 2 H), 7.43–7.46 (m, 1 H), 7.35–7.37 (m, 1 H), 7.29–7.33 (m, 3 H), 5.83 (s, 1 H), 4.93–4.99 (sept.,  $^3J = 6.4$  Hz, 1 H), 4.04–4.10 (m, 2 H), 3.95–4.00 (m, 2 H), 0.99 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.9, 142.1, 141.4, 136.7, 131.5, 130.6, 130.2, 129.3, 128.1, 127.0, 125.9, 103.2, 68.2, 64.9, 21.0$  ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2980$  (m), 2883 (m), 1715 (s), 1283 (s), 1083 (s), 764 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 312 [ $\text{M}^+$ ] (12), 311 (44), 269 (100), 252 (11), 239 (23), 225 (20), 197 (14), 181 (20), 152 (14), 73 (23). Anal. ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (%): C: 73.06; H: 6.45; gefunden: C: 73.01; H: 6.49.

#### 4'-Formyl-2-biphenylcarbonsäureisopropylester (*JOC-3a*) [CAS: 1083158-68-2]:



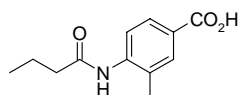
Eine Lösung von 4'-(1,3-Dioxolanyl)-2-biphenylcarbonsäureisopropylester (*JOC-3c*, 3.34 g, 10.7 mmol) in einem Gemisch aus Isopropylalkohol (40 mL) und wässriger Salzsäure (2N, 20 mL) wurde 3 h auf  $80$  °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung in wässrige gesättigte Natriumbicarbonatlösung (150 mL) gegeben und mit Ethylacetat (100 mL,  $2 \times 40$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL), gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Zielverbindung (2.82 g, 98%) wurde als gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.03$  (s, 1 H), 7.86–7.89 (m, 3H), 7.51 (dt,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.38$  Hz, 1 H), 7.42–7.45 (m, 3 H), 7.30–7.31 (m, 1 H), 4.96 (sept.,  $^3J = 6.3$  Hz, 1 H), 1.01 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.8, 167.3, 148.0, 141.0, 135.0, 131.1, 130.2, 129.9, 129.3, 129.1$  (2 C), 127.8, 68.6, 21.2 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2983$  (m), 1718 (s), 1694 (s), 1605 (s), 1280 (s), 1105 (s), 765 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 268 [ $\text{M}^+$ ] (32), 225 (100), 209 (32), 181 (34), 152 (28), 115 (4), 77 (3). Schmp.:  $55$ – $57$  °C ( $\text{CHCl}_3/n$ -Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (%): C: 76.10; H: 6.01; gefunden: C: 76.12; H: 5.96.

#### 4-Amino-3-methylbenzoesäure (*JOC-15a*) [CAS: 2486-70-6]:



Aktiviertes Palladium auf Aktivkohle (10%, 106 mg, 0.100 mmol) und 3-Methyl-4-nitrobenzoesäure (**15**, 18.1 g, 100 mmol) wurden in einem Edelstahlautoklaven in Methanol (50 mL) suspendiert und in einer Wasserstoffatmosphäre (10 bar) 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur, wurde das Reaktionsgemisch durch eine Filterfritte, die mit gepresstem Celite (3 g) und Kieselgel (3 g) gelegt war, filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden konzentriert. Das Zielmolekül (14.4 g, 94%) wurde als bräunlicher Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*D*6): δ = 7.54 (s, 1 H), 7.52 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H), 6.60 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 2.06 (s, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*D*6): δ = 167.8, 151.3, 131.9, 129.0, 119.9, 117.2, 112.7, 17.4 ppm. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 151 [M<sup>+</sup>] (100), 134 (81), 105 (61), 77 (30), 51 (12). Schmp.: 218–220 °C (Ethylacetat). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3456 (m), 3398 (m), 2990 (br., m), 1694 (s), 1652 (s), 1617 (s), 1562 (m), 1510 (w), 1438 (m), 1315 (s), 1295 (s), 1289 (s), 1010 (m), 975 (w), 789 (m) cm<sup>-1</sup>. Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (%): C: 63.56; H: 6.00; N: 9.27; gefunden: C: 63.81; H: 6.09; N: 9.31.

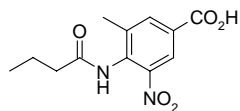
#### ***N*-Butyryl-4-amino-3-methylbenzoesäure (*JOC*-15b) [CAS: 1016696-74-4]:**



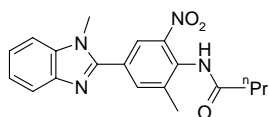
In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler und 25 mL Tropftrichter wurde 4-Amino-3-methylbenzoesäure (**JOC**-15a, 10.6 g, 70.0 mmol) in einem Gemisch aus Pyridin (11.1 g, 79.1 mmol, 11.3 mL) und Chloroform (150 mL) gelöst. Butyrylchlorid (7.46 g, 70.0 mmol, 7.3 mL) wurde innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugetropft und nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 12 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit wässriger Salzsäure (5N, 60 mL) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit wässriger Salzsäure (2N, 2 × 50 mL) und Wasser (2 × 50 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Produkt (14.5 g, 94%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*D*6): δ = 9.30 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.61 (sext., <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H), 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*D*6): δ = 171.4, 167.1, 140.8, 131.5, 130.4, 127.4, 126.6, 123.7, 37.9, 18.8, 17.9, 13.7 ppm. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 249 [M<sup>+</sup>] (25), 204 (11), 179

(100), 134 (56), 83 (25), 69 (25), 55 (39). Anal. ber. für  $C_{12}H_{15}NO_3$  (%): C: 65.14; H: 6.83; N: 6.33; gefunden: C: 65.10; H: 6.91; N: 6.19.

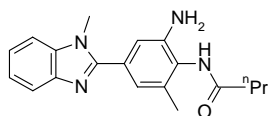
***N*-Butyryl-4-amino-3-methyl-5-nitrobenzoesäure (JOC-16) [CAS: 959987-48-5]:**



Eine Lösung aus rauchender Salpetersäure (100%, 25 mL) und Schwefelsäure (80%, 75 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, *N*-Butyryl-4-amino-3-methylbenzoesäure (**JOC-15b**, 9.13 g, 41.3 mmol) portionsweise unter starken Rühren innerhalb von 15 min zugegeben und 4 h bei 0 °C gerührt. Wasser (300 mL) wurde zur Reaktionslösung zugegeben, das Gemisch 15 min gerührt, der ausgefallene Feststoff filtriert, mit Wasser ( $5 \times 50$  mL) neutral gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Das Zielmolekül (10.7 g, 98%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO-*D*6):  $\delta$  = 9.99 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 2.31–2.34 (m, 5 H), 1.58 (sext.,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H), 0.90 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, DMSO-*D*6):  $\delta$  = 171.5, 165.6, 146.0, 136.8, 135.1, 132.7, 128.3, 123.1, 37.4, 18.5, 18.1, 13.7 ppm. MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 266 [ $M^+$ ] (1), 248 (22), 224 (100), 196 (50), 179 (41), 150 (8), 104 (8), 71 (24), 43 (33). Anal. ber. für  $C_{12}H_{14}N_2O_5$  (%): C: 54.13; H: 5.30; N: 10.52; gefunden: C: 54.19; H: 5.47; N: 10.69.

**1-[4-*N*-Butyrylamino-3-methyl-5-nitrophenyl]-3*N*-methylbenzimidazol (*JOC*-16a) [CAS: 1083158-66-0]:**

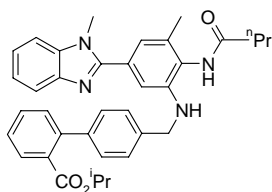
In einem 100 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurde unter Stickstoff *N*-Butyryl-4-amino-3-methyl-5-nitrobenzoesäure (*JOC*-16, 3.99 g, 15.0 mmol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (3.74 g, 23.0 mmol) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (40 mL) so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet war. *N*-Nethyl-1,2-phenylendiamin (1.83 g, 15.0 mmol, 1.71 mL) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser (200 mL) gegossen und mit konzentriertem wässriger Ammoniaklösung auf pH = 9 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit Diethylether (2 × 10 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Die beiden erhaltenen Feststofffraktionen ergaben die Zielverbindung (4.33 g, 82%) als gelblicher Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*6): δ = 10.01 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.70 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.24–7.33 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.35 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.63 (sext., <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2 H), 0.94 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*D*6): δ = 171.2, 150.5, 146.3, 142.3, 137.1, 136.6, 134.7, 129.8, 127.8, 122.7, 122.5, 122.1, 119.0, 110.6, 37.2, 31.6, 18.3, 17.8, 13.4 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3240 (br., m), 2963 (m), 1701 (s), 1654 (s), 1542 (s), 1358 (s), 1086 (m), 748 (s) cm<sup>-1</sup>. ESI-MS *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> 350.0; ber. für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 351.1. Schmp.: 151–153 °C (CHCl<sub>3</sub>/*n*-Hexan). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (%): C: 64.76; H: 5.72; N: 15.90; gefunden: C: 64.54; H: 5.81; N: 15.93.

**1-[4-*N*-Butyrylamino-3-methyl-5-aminophenyl]-3*N*-methylbenzimidazol (*JOC*-4) [CAS: 1083158-65-9]:**

In einem Edelstahlautoklaven wurden aktiviertes Palladium auf Aktivkohle (10%, 638 mg, 0.60 mmol) und 1-[4-*N*-Butyrylamino-3-methyl-5-nitrophenyl]-3*N*-methylbenzimidazol (*JOC*-16a, 6.40 g, 18.2 mmol) in Methanol (100 mL) suspendiert und in einer Wasserstoffatmosphäre (10 bar) 12 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur

wurde das Reaktionsgemisch durch eine Filterfritte, die mit gepresstem Celite (3 g) und Kieselgel (3 g) gelegt war, filtriert. Der Filterkuchen wurde mit siedendem Isopropylalkohol (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden konzentriert und das verbliebene Rohprodukt wurde aus wässrigem Methanol (60 %) umkristallisiert. Das Produkt (5.56 g, 90%) wurde als farbloses Monohydrat erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>): δ = 9.08 (s, 1 H), 7.65 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.55 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.21–7.27 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.36 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.66 (sext., <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 2 H), 0.96 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>): δ = 171.5, 153.6, 144.9, 142.5, 136.6, 136.0, 128.4, 123.3, 122.2, 121.9, 118.9, 118.8, 114.0, 110.5, 37.6, 31.8, 18.9, 18.4, 13.9 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3342 (br., m), 3216 (br., m), 2962 (m), 1655 (s), 1620 (s), 1473 (s), 744 (s) cm<sup>-1</sup>. ESI-MS *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> 321.0; ber. für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 321.0. Schmp.: 187–189 °C (H<sub>2</sub>O/MeOH). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (%): C: 67.04; H: 7.11; N: 16.46; gefunden: C: 66.81; H: 7.42; N: 16.39.

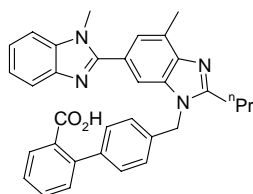
**4'-[(2-Butyrylamino-3-methyl-5-(1*N*-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-phenylamino)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäureisopropylester (*JOC-18*) [CAS: 1252764-17-2]:**



In einem 100 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurde 1-[4-*N*-Butyrylamino-3-methyl-5-aminophenyl]-3-*N*-methylbenzimidazol (*JOC-4*, 340 mg, 1.00 mmol), 4'-Formyl-2-biphenylcarbonsäureisopropylester (*JOC-3a*, 269 mg, 1.00 mmol), aktiviertes Palladium auf Aktivkohle (10%, 80.1 mg, 8.00 μmol) und 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (20.4 mg, 120 μmol) suspendiert. Frisch destilliertes Tetramethyl-*ortho*-carbonat (545 mg, 4.00 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch konzentriert, in Isopropylalkohol aufgenommen und in einem Edelstahlautoklaven überführt. Das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre (10 bar) 16 h bei 50 °C gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch eine Filterfritte filtriert, die mit gepresstem Celite (4 g) und Kieselgel (4 g) gelegt war. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat (3 × 25 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden mit wässriger Ammoniaklösung (pH = 10, 150 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 50 mL) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat) gereinigt und das Zielmolekül (414 mg, 72%)

wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.66 (s, 1 H), 7.76–7.79 (m, 2 H), 7.48 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.30–7.40 (m, 7 H), 7.26–7.27 (m, 1 H), 7.21 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.92 (sept.,  $^3J$  = 6.2 Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.58 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.81 (sext.,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2 H), 1.02 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3 H), 0.98 (d,  $^3J$  = 6.2 Hz, 6H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.8, 168.1, 154.8, 143.8, 142.4, 141.9, 140.3, 137.8, 136.3, 135.8, 131.6, 130.9, 130.6, 129.5, 128.7, 128.4, 127.1, 126.7, 123.7, 122.7, 122.4, 120.1, 119.1, 110.5, 109.8, 68.4, 47.4, 38.5, 31.3, 21.3, 19.7, 18.7, 13.9 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3422 (br., m), 2965 (m), 1718 (s), 1664 (s), 1591 (s), 1466 (s), 1284 (s) 1105 (m), 745 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS  $m/z$ :  $[\text{M-H}]^-$  573.3; ber. für  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M-H}]^-$ : 573.3. Schmp.: 92–94 °C ( $\text{Et}_2\text{O}/n$ -Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$  (%): C: 75.24; H: 6.66; N: 9.59; gefunden: C: 75.01; H: 6.52; N: 9.59.

**4'-[(1,4'-Dimethyl-2'-propyl-[2,6'-bi-1*H*-benzimidazol]-1'-yl)methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure (Telmisartan) (JOC-5) [CAS: 144701-48-4]:**



In einem 50 mL Rundkolben wurde 4'-[(2-Butyrylamino-3-methyl-5-(1*N*-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-phenylamino)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäureisopropylester (**JOC-18**, 575 mg, 1.00 mmol) in Eisessig (40 mL) 3 h zum Sieden erhitzt und konzentriert. Ethanol (10 mL) und wässrige Natronlauge (2*N*, 10 mL) wurden zugegeben und 18 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit wässriger Salzsäure (6*N*, 2.6 mL) auf pH = 5–6 angesäuert, die erhaltene Suspension wurde im Eisbad 1 h gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (2 × 10 mL) und Diethylether (2 × 10 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die Zielverbindung (473 mg, 92%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.36 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1 H), 8.01 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1 H), 7.49 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 1 H), 7.43 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1 H), 7.38 (d,  $^3J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.28–7.34 (m, 5 H), 7.15 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.10 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2 H), 2.68 (s, 3H), 1.96 (sext.,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 1.13 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.1, 156.4, 153.9, 143.5, 142.7, 141.7, 141.0, 135.5, 134.5, 133.9, 133.7, 130.4, 130.2, 129.3, 128.9, 128.8, 127.4, 127.0, 123.5, 123.1, 123.1, 121.8, 119.7, 111.2, 109.4, 48.7, 31.7, 30.0, 22.4, 16.9, 14.1 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3433 (br, m), 3059 (w), 2953 (m), 1697 (s), 1464 (s), 1266 (s), 1091 (s), 865 (w),

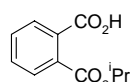


830 (w), 815 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  513.2; ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 573.3. Schmp.: 261-263 °C ( $\text{CHCl}_3/n$ -Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$  (%): C: 77.02; H: 5.88; N: 10.89; gefunden: C: 76.94; H: 6.02; N: 11.01.

## 5.5 Synthese von Xenalipin (3.5-1, 4'-Trifluormethyl-2-biphenylcarbonsäure)

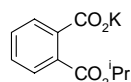
### 5.5.1 Synthese der Phthalsäure-Derivate

#### Synthese von Phthalsäuremonoisopropylester (3.5-15) [CAS: 35118-50-4]:



Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**, 14.8 g, 100 mmol) wurde in einem 100 mL Rundkolben mit Rückflusskühler in  $^1\text{PrOH}$  (50 mL) suspendiert und 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der klaren Lösung auf Raumtemperatur wurde eingengt und der verbliebene farblose ölige Rückstand wurde i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet, wobei dieser langsam auskristallisierte und das Produkt (20.8 g, 99%) als farbloser Feststoff erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.46 (s, 1 H), 7.85 (d,  $^3J=7.6$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $^3J=7.6$  Hz, 1 H), 7.54 (t,  $^3J=7.6$  Hz, 1 H), 7.49 (t,  $^3J=7.6$  Hz, 1 H), 5.24 (sept.,  $^3J=6.2$  Hz, 1 H), 1.32 (d,  $^3J=6.7$  Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.6, 167.5, 133.7, 132.0, 130.4, 129.6, 129.5, 128.5, 69.5, 21.3 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3432 (br., s), 1729 (s), 1697 (s), 1599 (m), 1577 (m), 1489 (m), 1415 (s), 1288 (s), 1258 (s), 1248 (s), 1146 (s), 1130 (s), 1104 (s), 1076 (s), 1038 (m), 914 (s), 742 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 174  $[\text{M}^+]$  (1), 163 (1), 104 (100), 149 (1), 76 (56) 74 (10), 50 (30). Schmp.: 81–83 °C (Isopropylalkohol). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (%): C: 63.45; H: 5.81; gefunden: 63.63; H: 5.78.

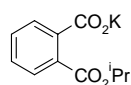
#### Synthese von Kaliummonoisopropylphthalat (3.5-15a) aus Phthalsäuremonoisopropylester (3.5-15) [CAS: 107180-03-7]:



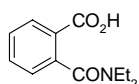
Phthalsäuremonoisopropylester (**3.5-15**, 3.5-10.4 g, 50.0 mmol) wurde in einem 250 mL Rundkolben in Isopropylalkohol (20 mL) gelöst und eine Lösung von Kaliumhydroxid (3.30 g, 50.0 mmol) in Isopropylalkohol (30 mL) wurde innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der verbliebene farblose Feststoff in MTBE (100 mL) aufgenommen. Die Suspension wurde 15 min gerührt, wobei ein voluminöser farbloser Feststoff ausfiel, der filtriert, mit MTBE ( $3 \times 50$  mL) gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar)

getrocknet wurde. Das Salz (9.82 g, 80%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7.64 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H), 7.42–7.52 (m, 2 H), 7.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H), 5.09 (sept., <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H), 1.29 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 176.6, 169.9, 141.0, 132.3, 129.2, 128.84, 128.75, 127.4, 70.8, 21.3 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2981 (m), 1715 (s), 1563 (s), 1392 (s), 1274 (s), 1077 (s), 756 (m) cm<sup>-1</sup>. Schmp.: 202–204 °C (Zersetzung; Isopropylalkohol/MTBE). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>KO<sub>4</sub> (%): C: 53.64; H: 4.50. Gefunden: C: 53.82; H: 4.64.

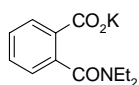
**Synthese von Kaliummonoisopropylphthalat (3.5-15a) aus Phthalsäureanhydrid (3.5-14)**  
**[CAS: 107180-03-7]:**



In einem 500 mL Rundkolben wurde Kalium-*tert*-butylat (22.4 g, 200 mmol) in Isopropylalkohol (200 g) bei 70°C gelöst. Zu der klaren, farblosen Lösung wurde gepulvertes Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**, 29.6 g, 200 mmol) zugegeben und 1 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der verbliebene farblose, wachsig Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O (160 g) suspendiert, filtriert und mit Et<sub>2</sub>O (2 × 110 g) gewaschen. Der Filterkuchen wurde in Et<sub>2</sub>O (160 g) erneut suspendiert, filtriert, mit Et<sub>2</sub>O (2 × 110 g) gewaschen und für 16 h i. Vak. (3 × 10<sup>-3</sup> mbar) getrocknet. Das Salz (42.4 g, 86%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, MeOH-*D*<sub>4</sub>): δ = 7.73 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1 H), 7.48–7.51 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 5.20 (sept., <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H), 1.36 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, MeOH-*D*<sub>4</sub>): δ = 177.3, 169.3, 143.9, 132.5, 130.2, 129.7, 128.5, 128.1, 70.1, 22.1 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2981 (m), 1715 (s), 1563 (s), 1392 (s), 1274 (s), 1077 (s), 756 (m) cm<sup>-1</sup>. Schmp.: 203–205 °C (Zersetzung, Isopropylalkohol/Et<sub>2</sub>O). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>KO<sub>4</sub> (%): C: 53.64; H: 4.50. gefunden: C: 53.82; H: 4.64.

**Synthese Phthalsäuremono-*N,N*-diethylamid (3.5-15ba) [CAS: 4166-52-3]:**

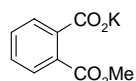
In einem 250 mL Rundkolben mit Rückflusskühler wurde Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**, 14.8 g, 100 mmol) in Chloroform (100 mL) suspendiert, Diethylamin (7.31 g, 100 mmol, 10.3 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die klare Reaktionslösung konzentriert, der verbliebene ölige Rückstand wurde in Ethanol (60 g) gelöst, wässrige Salzsäure (1N, 260 g) und Wasser (50 g) wurden zugetropft. Der ausgefallene gelbliche Feststoff wurde filtriert, mit Wasser (3 × 50 mL) gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Das Produkt (11.9 g, 54%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten. Das Produkt liegt in Form von zwei unterschiedlichen Rotameren vor.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO-*D*6):  $\delta = 7.92$  (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 3.37–3.45 (m, 2 H), 2.98 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 2 H), 1.11 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.92 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, DMSO-*D*6):  $\delta = 169.4, 167.1, 139.4, 132.5, 130.2, 128.5, 128.3, 126.8, 42.3, 38.1, 13.5, 12.0$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3350$  (br., s), 3070 (w), 2980 (w), 1697 (s), 1587 (s), 1573 (s), 1555 (s), 1463 (s), 1453 (m), 1268 (s), 1258 (s), 1222 (s), 1194 (m), 1078 (m), 878 (w), 770 (m). MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 223 [ $\text{M}^+ + 2\text{H}^+$ ] (1), 196 (2), 168 (1), 104 (100), 76 (49), 74 (11), 50 (25). Schmp.: 153–155 °C (Ethanol/ $\text{H}_2\text{O}$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (%): C: 65.14; H: 6.83; N: 6.33; gefunden: C: 65.03; H: 6.97; N: 6.19.

**Synthese von Kalium-2-(diethylcarbamoyl)-benzoat (3.5-15b) [CAS: 1071849-90-5]:**

In einem 250 mL Rundkolben wurde Phthalsäuremono-*N,N*-diethylamid (**3.5-15ba**, 11.1 g, 50.0 mmol) in EtOH (50 g) gelöst. Eine Lösung aus Kalium-*tert*-butylat (5.61 g, 50.0 mmol) in EtOH (20 mL) wurde innerhalb von 20 min zugetropft. Die Lösung wurde konzentriert und der verbliebene farblose Rückstand wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  (160 g) suspendiert, filtriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 50 mL) gewaschen und 16 h i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Das Produkt (11.4 g, 88%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Das Produkt liegt in Form von zwei unterschiedlichen Rotameren vor.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOH-*D*4):  $\delta = 7.93$ –7.96 (m, 1 H), 7.39–7.46 (m, 2 H), 7.16–7.19 (m, 1 H), 3.55 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.15 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H), 1.27 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.03 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, MeOH-*D*4):  $\delta = 174.9, 173.6, 138.7, 137.5, 130.8, 130.7, 129.3, 127.2, 44.5, 40.1, 13.9, 12.9$  ppm. IR (KBr):

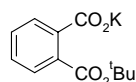
$\tilde{\nu}$  = 2981 (m), 2937 (m), 2877 (w), 1623 (s), 1607 (s), 1585 (s), 1565 (s), 1489 (s), 1445 (s), 1379 (s), 1296 (s), 1222 (m), 1108 (m), 1080 (m), 944 (w), 836 (s), 774 (s), 750 (m), 720 (s), 708 (m). Schmp.: >230 °C (Ethanol/Et<sub>2</sub>O). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>KNO<sub>3</sub> (%): C: 55.58; H: 5.44; N: 5.40; gefunden: C: 55.32; H: 5.58; N: 5.29.

### Synthese von Kaliummonomethylphthalat (3.5-15c) [CAS: 55562-19-1]:

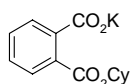


Analog zur Synthese von Kaliummonoisopropylphthalat (3.5-15a) wurden Kalium-*tert*-butylat (5.61 g, 50.0 mmol), Methanol (35.0 g, 1.09 mol) und Phthalsäureanhydrid (3.5-14, 7.41 g, 50.0 mmol) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Produkt (9.94 g, 91%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.55–7.45 (m, 4 H), 3.74 (s, 2 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.8, 168.3, 134.9, 132.6, 130.4, 130.2, 129.6, 128.8, 52.2 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3040 (m), 1716 (s), 1559 (s), 1402 (s), 1268 (s), 1079 (s), 758 (m) cm<sup>-1</sup>. Schmp.: 195–197 °C (Zersetzung, Methanol/Et<sub>2</sub>O). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>4</sub> (%): C: 49.53; H: 3.23; gefunden: 49.42; H: 3.36.

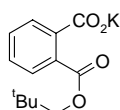
### Synthese von Kaliummono-*tert*-butylphthalat (3.5-15d):



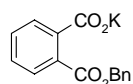
Analog zur Synthese vom Kaliummonoisopropylphthalat (3.5-15a) wurden Kalium-*tert*-butylat (5.61 g, 50.0 mmol), *tert*-Butanol (42.0 g, 567 mmol) und Phthalsäureanhydrid (3.5-14, 7.41 g, 50.0 mmol) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Produkt (12.1 g, 93%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.64 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.33–7.56 (m, 3 H), 1.54 (s, 9 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 177.0, 169.8, 141.0, 132.3, 130.6, 129.1, 129.0, 127.6, 84.0, 28.0 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3019 (w), 2998 (w), 1714 (s), 1560 (s), 1397 (s), 1272 (s), 1082 (s), 755 (m) cm<sup>-1</sup>. Schmp.: 216–217 °C (Zersetzung; *tert*-Butanol/Et<sub>2</sub>O). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>KO<sub>4</sub> (%): C: 55.36; H: 5.03; gefunden: C: 55.42; H: 4.98.

**Synthese von Kaliummonocyclohexylphthalat (3.5-15e):**

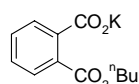
Analog zur Synthese von Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-15a**) wurden Kalium-*tert*-butylat (5.61 g, 50.0 mmol), Cyclohexanol (50 g, 499 mmol) und Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**, 7.41 g, 50.0 mmol) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Produkt (13.0 g, 91%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*D4*):  $\delta = 7.74$  (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.44–7.52 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 4.94–5.01 (m, 1 H), 1.96 (m, 2 H), 1.76–1.87 (m, 2 H), 1.55–1.66 (m, 3 H), 1.36–1.48 (m, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, MeOH-*D4*):  $\delta = 177.0, 169.2, 143.8, 132.4, 130.4, 129.7, 128.6, 128.2, 74.8, 32.4, 26.6, 24.7$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2097$  (w), 1718 (s), 1557 (s), 1411 (s), 1267 (s), 1074 (s), 769 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 192–194 °C (Zersetzung, Cyclohexanol/Et<sub>2</sub>O). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>KO<sub>4</sub> (%): C: 58.72; H: 5.28; gefunden: C: 58.54; H: 5.31.

**Synthese von Kaliummononeopentylphthalat (3.5-15f):**

Neopentylalkohol (25.0 g, 284 mmol) wurde in einem 250 mL Rundkolben eingewogen, auf 70 °C erwärmt wobei der Alkohol schmolz. Kalium-*tert*-butylat (5.61 g, 50.0 mmol) wurde hinzugeben und so lange gerührt bis eine klare, farblose Lösung erhalten wurde. Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**, 7.41 g, 50.0 mmol) wurde zugegeben, 10 min gerührt und die farblose, schwer rührbare Reaktionsmasse wurde auf Raumtemperatur gekühlt, in Et<sub>2</sub>O (176 g) suspendiert, filtriert und mit Et<sub>2</sub>O (2 × 80 g) gewaschen. Der erhaltene Filterkuchen wurde erneut in Diethylether (150 g) suspendiert, filtriert, mit Diethylether (2 × 50 g) gewaschen und 16 h i. Vak. (3 × 10<sup>-3</sup> mbar) getrocknet. Das Produkt (13.1 g, 95%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*D4*):  $\delta = 7.84$ –7.86 (m, 1 H), 7.59–7.62 (m, 2 H), 7.47–7.52 (m, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 1.13 (s, 9 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, MeOH-*D4*):  $\delta = 176.8, 170.0, 143.5, 132.8, 130.5, 130.0, 129.1, 128.7, 76.0, 32.3, 27.2$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3001$  (w), 1716 (s), 1558 (s), 1402 (s), 1269 (s), 1077 (s), 761 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp. 199–201 °C (Zersetzung; Neopentylalkohol/Et<sub>2</sub>O). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>KO<sub>4</sub> (%): C: 56.91; H: 5.51; gefunden: C: 57.12; H: 5.36.

**Synthese von Kaliummonobenzylphthalat (3.5-15g) :**

Analog zur Synthese von Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-15a**) wurden Kalium-*tert*-butylat (11.2 g, 100 mmol), Benzylalkohol (50.0 g, 462 mmol) und Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**, 14.8 g, 100 mmol) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Produkt (28.9 g, 98%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-*D6*):  $\delta = 7.72$  (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.44 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.27–7.39 (m, 6 H), 5.21 (s, 2 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO-*D6*):  $\delta = 170.2, 169.0, 141.1, 136.5, 133.0, 129.2, 128.7, 128.3, 127.9, 127.7, 127.5, 126.2, 66.0$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3020$  (w), 2095 (w), 1715 (s), 1560 (s), 1398 (s), 1273 (s), 1073 (s), 776 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 204–206 °C (Zersetzung, Benzylalkohol/ $\text{Et}_2\text{O}$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{KO}_4$  (%): C: 61.21; H: 3.77; gefunden: C: 61.10; H: 3.84.

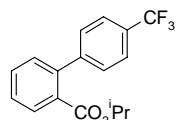
**Synthese von Kaliummono-*n*-butylphthalat (3.5-15h) [CAS: 73008-66-9]:**

In einem 100 mL Rundkolben wurde Kalium-*tert*-butylat (5.61 g, 50.0 mmol) bei 70 °C in *n*-Butanol (100 g, 1.35 mol) gelöst. Zu der klaren, farblosen Lösung wurde gepulvertes Phthalsäureanhydrid (**3.5-14**, 7.41 g, 50.0 mmol) zugegeben, 1 h bei 70 °C gerührt und konzentriert. Der verbliebene Rückstand wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) gelöst und bei 0 °C mit *n*-Hexan ausgefällt und 16 h i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Das Produkt (9.72 g, 75%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOH-*D4*):  $\delta = 7.76$  (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 4.31 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2 H), 1.72–1.78 (m, 2 H), 1.45–1.52 (m, 2 H), 0.99 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz, MeOH-*D4*):  $\delta = 177.2, 169.9, 143.8, 132.7, 129.79, 129.75, 128.7, 128.2, 66.3, 31.7, 20.3, 14.2$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2095$  (w), 1714 (s), 1562 (s), 1399 (s), 1272 (s), 1071 (s), 775 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 188–190 °C (Zersetzung; *n*-Butanol/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{KO}_4$  (%): C: 55.36; H: 5.03; Gefunden: C: 55.28; H: 5.16.

### 5.5.2 Synthese von 4-(Trifluormethyl)-2'-biphenylcarbonsäuren über decarboxylierende Kreuzkupplungen

Die verschiedenen 4-Trifluormethyl-2'-biphenylcarbonsäureester wurde ab einer GC-Ausbeute von 30% isoliert.

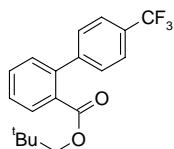
#### Decarboxylierende Kreuzkupplung von 4-Chlorbenzotrifluorid mit Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-1a**) [CAS: 66179-65-3]:



In einem 50 mL Rollrandglas wurden Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-15a**, 1.18 g, 4.80 mmol), Kupfer(I)chlorid (19.8 mg, 20.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (36.0 mg, 20.0  $\mu$ mol), Pd(acac)<sub>2</sub> (6.1 mg, 2.00  $\mu$ mol) und Cy-John-Phos (21.0 mg, 6.00  $\mu$ mol) eingewogen, i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) 30 min getrocknet, 4-Chlorbenzotrifluorid (**3.5-16**, 722 mg, 4.00 mmol, 535  $\mu$ L) und ein deoxygeniertes Gemisch aus Mesitylen und NMP (8.0 mL, 3:1) wurden zugegeben. Das rötlich-braune Gemisch wurde 16 h bei 170 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde *n*-Tetradecan (153 mg, 0.77 mmol, 200  $\mu$ L) zugegeben und eine GC-Probe entnommen. Das Reaktionsgemisch wurde durch gepresstes Celite (5.00 g), das mit Kieselgel (5.00 g) bedeckt war, filtriert und der Filtrerrückstand wurde mit Ethylacetat (4  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit wässriger Salzsäure (1N, 100 mL) gewaschen, und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2  $\times$  30 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebene braune Öl wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient) aufgereinigt. Das Produkt (858 mg, 70%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.92 (m, 1 H), 7.67 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H), 7.52–7.59 (m, 1 H), 7.42–7.51 (m, 3 H), 7.31–7.37 (m, 1 H), 5.02 (sept., <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H), 1.05 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.5, 145.4, 141.0, 131.4, 131.2, 130.4, 130.0, 128.8, 129.2 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.4 Hz), 127.8, 124.8 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 124.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271.9 Hz), 68.7, 21.2 ppm. <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -62.37 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2989 (m), 1715 (s), 1619 (s), 1457 (m), 1447 (m), 1407 (s), 1385 (m), 1373 (s), 1326 (s), 1282 (s), 1164 (s), 1126 (s), 1108 (s), 1098 (s), 1068 (s), 914 (m), 844 (s), 768 (s), 748 (s), 608 (s). MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 308 [M<sup>+</sup>] (22), 265 (100), 249 (45), 201 (41), 152 (21),

43 (12). Schmp.: 47–49 °C (Methanol). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (%): C: 66.23; H: 4.90; gefunden: C: 66.19; H: 4.98.

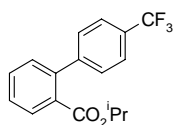
### Synthese von 4<sup>2</sup>-Trifluormethyl-2-biphenylcarbonsäureneopentylester (3.5-1f):



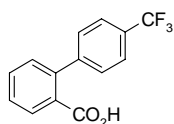
In einem 20 mL Rollrandglas wurden Kaliummononeopentylphthalat (**3.5-15f**, 551 mg, 2.00 mmol), Kupfer(I)chlorid (5.9 mg, 6.00  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (10.8 mg, 6.00  $\mu$ mol), Pd(acac)<sub>2</sub> (1.8 mg, 0.60  $\mu$ mol) und Cy-John-Phos (6.3 mg, 1.8  $\mu$ mol) eingewogen, i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) 30 min getrocknet, 4-Chlorbenzotrifluorid (**3.5-16**, 361 mg, 2.00 mmol, 267  $\mu$ L) und ein deoxygeniertes Gemisch aus Mesitylen und NMP (4.0 mL, 3:1) wurden zugegeben. Das rötlich-braune Gemisch wurde 16 h bei 170 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde *n*-Tetradecan (100  $\mu$ L) hinzugeben und eine GC-Probe entnommen. Das Reaktionsgemisch wurde durch gepresstes Celite (5.00 g), das mit Kieselgel (5.00 g) bedeckt war, filtriert und der Filtrückstand wurde mit Ethylacetat (4  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit wässriger Salzsäure (1N, 50mL) gewaschen und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2  $\times$  30 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebene braune Öl wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient) aufgereinigt. Das Produkt (229 mg, 34%) wurde als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.08 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.39–7.46 (m, 3 H), 7.31 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 0.72 (s, 9 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.3, 145.3 (q, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.5 Hz), 141.1, 133.3, 131.3, 131.1, 130.6, 130.2, 128.7, 127.9, 125.1 (q, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4.0 Hz), 126.9 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271.9 Hz), 74.9, 30.9, 26.1 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2963 (m), 2871 (w), 1781 (s), 1617 (m), 1475 (m), 1403 (m), 1326 (s), 1190 (s), 1168 (s), 1128 (s), 1070 (s), 1022 (w), 952 (w), 866 (m), 772 (m). MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 336 [M<sup>+</sup>] (5), 2626 (25), 249 (100), 201 (40), 152 (18), 70 (23), 41 (14). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (%): C: 67.07; H: 5.32; gefunden; 66.86; H: 5.47.



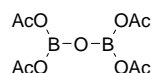
### Großansatz der decarboxylierenden Kreuzkupplung von 4-Chlorbenzotrifluorid mit Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-1a**) [CAS: 666179-65-3]:



In einem ofengetrocknetem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurde Kaliummonoisopropylphthalat (**3.5-15a**, 26.6 g, 108 mmol), Kupfer(II)oxid (358 mg, 4.50 mmol), 1,10-Phenanthrolin (811 mg, 4.50 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (137 mg, 45.0 μmol) und Cy-John-Phos (315 mg, 90.0 μmol) eingewogen und 1 h i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Die Apparatur wurde mit Stickstoff rückbefüllt, ein deoxygeniertes, wasserfreies Gemisch aus Mesitylen/NMP (180 mL, 3:1) und 4-Chlorbenzotrifluorid (**3.5-16**, 16.6 g, 92.2 mmol, 12.3 mL) wurden zugegeben. Die grau-schwarze Suspension wurde bei 180 °C Ölbadtemperatur 16 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Apparatur mit Ethylacetat (50 mL) gespült und die rötlich-braune Reaktionsmischung durch Celite (15 g) filtriert, das mit Kieselgel (20 g) bedeckt war. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat ( $3 \times 100$  mL) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit wässriger Salzsäure (1N,  $3 \times 450$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat ( $2 \times 100$  mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (150 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebene braune Öl wurde i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) fraktionierend destilliert. Das Produkt (20.8 g, 73%) wurde als gelbes Öl erhalten. Der verbliebene braun-schwarze Destillationsrückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient) aufgereinigt und eine zweite Fraktion an Produkt (1.81 g, Reinheit: 95%, 6%) isoliert. Insgesamt wurde 4'-Trifluormethyl-2-biphenylcarbonisopropylester (**3.5-1a**) in einer Ausbeute von 79% isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92 (m, 1 H), 7.67 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H), 7.52–7.59 (m, 1 H), 7.42–7.51 (m, 3 H), 7.31–7.37 (m, 1 H), 5.02 (sept., <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H), 1.05 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.5, 145.4, 141.0, 131.4, 131.2, 130.4, 130.0, 129.2 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.4 Hz), 128.8, 127.8, 124.8 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 124.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271.9 Hz), 68.7, 21.2 ppm. <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -62.37 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2989 (m), 1715 (s), 1619 (s), 1457 (m), 1447 (m), 1407 (s), 1385 (m), 1373 (s), 1326 (s), 1282 (s), 1164 (s), 1126 (s), 1108 (s), 1098 (s), 1068 (s), 914 (m), 844 (s), 768 (s), 748 (s), 608 (s). MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 308 [M<sup>+</sup>] (22), 265 (100), 249 (45), 201 (41), 152 (21), 43 (12). Sdp.: 98–99 °C ( $3 \times 10^{-3}$  mbar). Schmp.: 47–49 °C (Methanol). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (%): C: 66.23; H: 4.90; gefunden: C: 66.19; H: 4.98.

**Synthese von Xenalipin (3.5-1) [CAS: 84392-17-6]:**

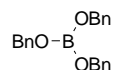
In einem 100 mL Rundkolben wurde 4-(Trifluormethyl)-2'-biphenylcarbonsäureisopropylester (**3.5-1a**, 3.67 g, 11.9 mmol) in Ethanol (20 mL) gelöst, eine Lösung von Kaliumhydroxid (30.2 g, 53.8 mmol) in Wasser (50 mL) zugegeben und das Gemisch 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit wässriger Salzsäure auf pH = 1 angesäuert und der ausgefallene Feststoff filtriert, mit Wasser ( $3 \times 20$  mL) gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Das Produkt (3.04 g, 96%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-*D*6):  $\delta$  = 12.97 (br. s., 1 H), 7.90 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.75 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.45–7.62 (m, 4 H), 7.37 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO-*D*6):  $\delta$  = 169.2, 145.6 (br, s), 140.4, 132.0, 131.4, 130.8, 129.9, 129.4, 128.4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.4$  Hz), 128.2, 125.0 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 123.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.9$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz, DMSO-*D*6):  $\delta$  = -61.12 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3502 (br., s), 1699 (s), 1685 (s), 1617 (m), 1597 (m), 1455 (m), 1405 (m), 1326 (s), 1308 (s), 1300 (s), 1180 (s), 1108 (s), 944 (w), 842 (s), 742 (m). MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 266 [ $\text{M}^+$ ] (100), 265 (88), 202 (10), 201 (15), 152 (27), 151 (10), 69 (19), 50 (12). Schmp.: 170–172 °C (Ethanol/ $\text{H}_2\text{O}$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$  (%): C: 63.16; H: 3.41; gefunden: C: 63.23; H: 3.46.

**5.6 Kupferkatalysierte Trifluormethylierung von Iodaromaten***5.6.1 Startmaterialsynthesen***Tetraacetyldiborat [CAS: 5187-37-1]:**

Eine modifizierte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>298</sup> In einem 500 mL Rundkolben mit Hahn wurde unter Stickstoff Borsäure (49.5 g, 800 mmol) in Essigsäureanhydrid (245 g, 2.40 mol, 225 mL) suspendiert und langsam in einem Wasserbad auf 60 °C erwärmt. Die Reaktion setzt heftig ein. Das Gemisch wurde 1 h zum Sieden erhitzt und auf 5 °C gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde unter Stickstoff filtriert, mit wasserfreiem Diethylether ( $2 \times 200$  mL) gewaschen und i. Vak. ( $1 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Tetraacetyldiborat (85.6 g, 78%) wurde als farbloser, luft- und feuchtigkeitsempfindlicher Feststoff erhalten, der unter Stickstoff gelagert wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.23 (s, 12 H) ppm,  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 178.2, 22.5 ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.14 ppm. IR 136

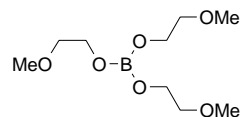
(KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3216 (s), 1457 (s), 1196 (m), 880 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp. 148–150 °C (Essigsäureanhydrid/ $\text{Et}_2\text{O}$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{B}_2\text{O}_9$  (%): C: 35.09; H: 4.42; gefunden: C: 34.87; H: 4.56.

**Tribenzylborat (CEJ-2b) [CAS: 2467-18-7]:**



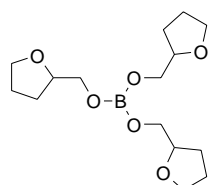
In einem 100 mL Rundkolben mit Hahn wurden Tetraacetyldiborat (13.7 g, 50.0 mmol) und Benzylalkohol (32.4 g, 300 mmol, 31.1 mL) unter Stickstoff 30 min auf 150 °C erhitzt und das Gemisch fraktionierend (Pflanzenfettbadtemperatur: 223 °C bei  $3 \times 10^{-3}$  mbar) destilliert. Das Produkt (25.3 g, 76%) wurde als farbloses, luft- und feuchtigkeitsempfindliches Öl erhalten, das unter Stickstoff gelagert wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46–7.61 (m, 15 H), 5.23 (s, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139.8, 128.2, 127.1, 126.6, 65.4 ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.89 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3031 (s), 2891 (s), 1473 (s), 1339 (s), 1024 (m) 896 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Sdp.: 200 °C ( $3 \times 10^{-3}$  mbar). Anal. ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BO}_3$  (%): C: 75.93; H: 6.37; Gefunden: C: 75.96; H: 6.40.

**Tris(2-methoxyethyl)borat (CEJ-2c) [CAS: 14983-42-7]:**



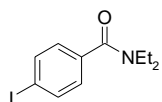
In einem 100 mL Rundkolben mit Hahn wurden Tetraacetyldiborat (13.7 g, 50.0 mmol) und Ethylenglykolmonomethylether (22.8 g, 300 mmol, 23.8 mL) unter Stickstoff 30 min auf 150 °C erhitzt und das Gemisch fraktionierend (Ölbadtemperatur: 150 °C bei  $3 \times 10^{-3}$  mbar) destilliert. Das Produkt (15.2 g, 64%) wurde als farbloses luft- und feuchtigkeitsempfindliches Öl erhalten, das unter Stickstoff gelagert wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.84 (s, 6 H), 3.34–3.45 (m, 6 H), 3.27 (s, 9 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 72.7, 62.3, 58.5 ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.05 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2852 (s), 1725 (w), 11334 (m), 1128 (m), 1028 (m), 844 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Sdp.: 102 °C ( $5 \times 10^{-3}$  mbar). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{BO}_6$  (%): C: 45.79; H: 8.97; gefunden: C: 45.47; H: 8.81.

**Tris(2-tetrahydrofuranlylmethyl)borat (CEJ-2d) [CAS: 6293-11-4]:**



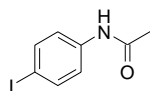
In einem 100 mL Rundkolben mit Hahn wurden Tetraacetyldiborat (13.7 g, 50.0 mmol) und Tetrahydrofurfurylalkohol (30.6 g, 300 mmol, 29.1 mL) unter Stickstoff 30 min auf 150 °C erhitzt und das Gemisch fraktionierend (Pflanzenfettbadtemperatur: 210°C bei  $3 \times 10^{-3}$  mbar) destilliert. Das Produkt (15.1 g, 48%) wurde als farbloses luft- und feuchtigkeitsempfindliches Öl erhalten, das unter Stickstoff gelagert wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.59\text{--}3.98$  (m, 15 H), 1.48–1.93 (m, 12 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 78.2, 67.9, 65.5, 27.3, 25.4$  ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 18.01$  ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2949$  (s), 2871 (s), 1753 (w), 1459 (s), 1130 (s), 1076 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Sdp.: 163°C ( $3 \times 10^{-3}$  mbar). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{BO}_6$  (%): C: 45.79; H: 8.97; gefunden: C: 45.81; H: 8.96.

#### 4-Iod-*N,N*-diethylbenzamid (*CEJ-4u*) [CAS: 95725-04-5]:



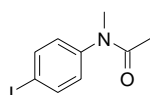
Eine Suspension aus 4-Iodbenzoesäure (5,06 g, 20.0 mmol) und Thionylchlorid (32.8 g, 276 mmol, 20 mL) wurde so lange zum Sieden erhitzt bis die Gasentwicklung beendet war (ca. 3 h). Der Überschuss an Thionylchlorid wurde i. Vak. ( $1 \times 10^{-3}$  mbar) entfernt, das verbliebene braune Öl in Chloroform (50 mL) gelöst und eine Lösung von Diethylamin (14.2 g, 194 mmol, 20 mL) in Chloroform bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung ( $2 \times 50$  mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Chloroform ( $2 \times 20$  mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Der verbliebene braune Rückstand wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Die Zielverbindung (5.57 g, 92%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Das Produkt liegt in Form von zwei unterschiedlichen Rotameren vor.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.68$  (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 1.17 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.0, 137.3, 136.5, 127.9, 94.9, 43.1, 39.2, 14.1, 12.7$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3448$  (w), 2993 (w), 1615 (s), 1464 (s), 1095 (m) 826 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 229 [ $\text{M}^+$ ] (100), 127 (20), 102 (82), 75 (40), 50 (24). Schmp.: 80–82 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INO}$  (%): C: 43.58; H: 4.65; N: 4.62; gefunden: C: 43.61; H: 4.52; N: 4.71.

#### 4-Iodoacetanilid [CAS: 622-50-4]:



Eine Lösung von 4-Iodanilin (4.38 g, 20.0 mmol), Pyridin (1.59 g, 20.0 mmol, 1.6 mL) und Acetylchlorid (1.60 g, 20.0 mmol, 1.5 mL) in Chloroform (20 mL) wurde 16 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger Salzsäure (1N, 50 mL) und gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Chloroform (2 × 20 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebene braune Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert und die Zielverbindung (3.81 g, 73%) als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>): δ = 10.02 (s, 1 H), 7.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 2 H), 2.03 (s, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>): δ = 168.5, 139.1, 137.3, 121.2, 86.3, 24.1 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3289 (br., s), 1666 (s), 1528 (s) 1389 (s) 1307 (s) 1001 (m), 816 (m) cm<sup>-1</sup>. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 261 [M<sup>+</sup>] (40), 219 (100), 92 (14), 65 (19), 43 (17). Schmp.: 174–176 °C (Ethanol). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INO (%): C: 36.81; H: 3.09; N: 5.37; gefunden: C: 36.78; H: 3.10; N: 5.26.

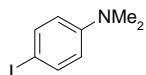
#### ***N*-Methyl-4-iodoacetanilid (CEJ-4v) [CAS: 62404-59-5]:**



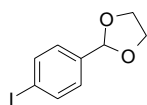
Eine modifizierte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>299</sup> In einem 100 mL Rundkolben mit Hahn wurde eine Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (60%, 480 mg, 12 mmol) unter Stickstoff vorgelegt, mit wasserfreiem *n*-Pentan (20 mL) gewaschen, evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Dies wurde insgesamt dreimal wiederholt. Eine Lösung von 4-Iodoacetanilid (2.61 g, 10.0 mmol) in wasserfreiem THF (50 mL) wurde zugegeben, 15 min gerührt und Methyljodid (1.70 g, 12.0 mmol, 747 μL) bei 5 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Chloroform (50 mL) verdünnt und mit wässriger Salzsäure (1N, 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform (2 × 20 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt (2.81g, 83%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (m, 2 H), 6.92 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.0, 144.1, 138.7, 128.9, 92.6, 36.9, 22.3 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  bar = 2927 (w), 1644 (s), 1482 (s) 1379 (m), 1006 (m), 823 (m), 552 (m) cm<sup>-1</sup>. MS (Ion

trap, EI):  $m/z$  (%) = 275 [ $M^+$ ] (36), 233 (100), 105 (18), 77 (21), 63 (17), 56 (68). Schmp.: 144–146 °C ( $CHCl_3$ ). Anal. ber. für  $C_9H_{10}INO$  (%): C: 39.30; H: 3.66; N: 5.09; gefunden: C: 39.53; H: 3.66; N: 5.07.

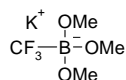
**4-(*N,N*-Dimethyl)iodanilin (CEJ-4w) [CAS: 698-70-4]:**



Eine modifizierte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>300</sup> Eine Mischung aus wässriger Schwefelsäure (3M, 19.6 g, 32 mmol, 10.7 mL) und wässriger Formaldehydlösung (37%, 6.49 g, 80.0 mmol, 6.0 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, und eine Suspension von 4-Iodanilin (4.38 g, 20 mmol) und fein gemörsertem Natriumborhydrid (4.54 g, 120 mmol) in THF (40 mL) so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur nicht über 20 °C stieg. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung mit Natriumhydroxid auf pH = 13 eingestellt und mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Zielmolekül (4.89 g, 99%) wurde als schwarzer Feststoff erhalten.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.48 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 2 H), 6.51 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 2 H), 2.93 (s, 6 H) ppm.  $^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 149.8, 137.5, 114.7, 77.5, 40.4 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3340 (w), 2873 (w), 1587 (s), 1357 (s), 1169 (m), 802 (s)  $cm^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 247 [ $M^+$ ] (100), 127 (3), 119 (22), 104 (10), 50 (5). Schmp.: 78–80 °C (Ethylacetat). Anal. ber. für  $C_8H_{10}IN$  (%): C: 38.89; H: 4.08; N: 5.67; gefunden: C: 38.51; H: 3.87; N: 5.61.

***p*-(1,3-Dioxolan-2-yl)-iodbenzol (CEJ-4x) [CAS: 135862-47-4]:**

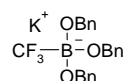
Die Verbindung wurde analog zu 4-Chlorbenzaldehydedimethylacetal hergestellt: Als Ausgangsverbindungen wurden 4-Iodbenzaldehyd (1.56 g, 6.45 mmol), 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (207 mg, 1.20 mmol), Ethylenglycol (16.7 g, 269 mol, 15 mL) und Chloroform (50 mL) verwendet. Das Produkt (1.74 g, 98%) wurde farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73$  (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2 H),  $7.23$  (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2 H),  $5.76$  (s, 1 H),  $3.99$ – $4.14$  (m, 4 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137.6$ ,  $137.3$ ,  $128.2$ ,  $103.0$ ,  $95.0$ ,  $65.2$  ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2874$  (w),  $1589$  (w),  $1420$  (m),  $1076$  (s),  $1005$  (s),  $817$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) =  $275$  [ $\text{M}^+$ ] (100),  $231$  (29),  $204$  (22),  $105$  (43),  $91$  (15),  $73$  (41),  $51$  (16). Schmp.:  $48$ – $50$  °C ( $\text{CHCl}_3$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_2$  (%): C: 39.16; H: 3.29; gefunden: C: 39.23; H: 3.40.

**5.6.2 Synthese von Kalium(trifluormethyl)trialkoxyboraten****Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (CEJ-3a) [CAS: 626232-25-5]:**

In einem 250 mL Rundkolben mit Hahn wurde wasserfreies Kaliumfluorid (5.81 g, 100 mmol) unter Stickstoff in wasserfreiem THF (200 mL) suspendiert, Trimethoxyborat (**CEJ-2a**, 12.8 g, 122 mmol, 14 mL) und (Trifluormethyl)trimethylsilan (**CEJ-1**, Rupperts Reagenz, 15.2 g, 107 mmol, 17 mL) zugegeben und solange bei Raumtemperatur gerührt bis eine farblose Lösung erhalten wurde (ca. 24–48 h). Die Lösung wurde auf die Hälfte ihres Volumens eingengt, wasserfreies *n*-Pentan (150 mL) zugegeben und der ausgefallene Feststoff filtriert, mit wasserfreiem *n*-Pentan ( $2 \times 100$  mL) gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) getrocknet. Das Salz (20.7 g, 98%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.28$  (s, 9 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 48.9$  ppm; die  $\text{CF}_3$ -Gruppe wurde nicht detektiert.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 74.79$  (m,  $^2J_{\text{B-F}} = 28.7$  Hz,  $^2J_{\text{B-F}} = 29.8$  Hz) ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -1.16$  (m,  $^2J_{\text{B-F}} = 30.5$  Hz;  $^2J_{\text{B-F}} = 28.2$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2957$  (m),  $2842$  (m),  $1073$  (s),  $881$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.:  $116$ – $118$  °C (THF). Anal. ber. für  $\text{C}_4\text{H}_9\text{BF}_3\text{KO}_3$  (%): C: 22.66; H: 4.28; gefunden: C: 22.71; H: 4.32. Kristallstrukturdaten:  $[\text{C}_4\text{H}_9\text{BF}_3\text{KO}_3]_3 \cdot \text{THF}$ , Molekulargewicht  $708.17$   $\text{g mol}^{-1}$ , Kristallgröße  $0.18 \times 0.17 \times 0.14$  mm, Kristallsystem monoklin, Raumgruppe

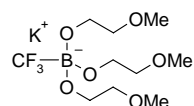
$P2_1$ , Elementarzellenabmessungen  $a = 11.5330(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.0452(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 12.6021(2) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 105.191(2)^\circ$ ,  $Z = 2$ ,  $D_{\text{ber.}} 1.518 \text{ Mg m}^{-3}$ , Absorptionskoeffizient  $4.816 \text{ mm}^{-1}$ , Wellenlänge  $1.54184 \text{ \AA}$ ,  $T = 150(2) \text{ K}$ ,  $2\theta_{\text{max}} = 62.72^\circ$ , Reflektionen gesammelt/einmalig 10391/10391, finale  $R$ -Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R = 0.0516$ ,  $wR = 0.1474$ , größter diff. Peak und Loch  $0.790$  und  $-0.422 \text{ e \AA}^{-3}$ .

### Kalium(trifluormethyl)tribenzyloxyborat (**CEJ-3b**) [CAS: 626232-25-5]:



In einem 100 mL Rollrandglas wurde wasserfreies Kaliumfluorid (2.91 g, 50.0 mmol) unter Stickstoff in wasserfreiem THF (60 mL) suspendiert, Tribenzylborat (**CEJ-2b**, 20.1 g, 59.8 mmol) und (Trifluormethyl)trimethylsilan (**CEJ-1**, Rupperts Reagenz, 8.53 g, 60.0 mmol, 9.5 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch so lange gerührt, bis eine Lösung erhalten wurde (ca. 24–48 h). Das Gemisch wurde konzentriert, der verbliebene Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -Pentan (1:1) suspendiert und der ausgefallene Feststoff filtriert, mit wasserfreiem  $n$ -Pentan ( $2 \times 50 \text{ mL}$ ) gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3} \text{ mbar}$ ) getrocknet. Das Produkt (8.44 g, 38%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  (m, 15 H), 4.69 (s, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.8, 128.6, 127.7, 127.0, 65.4$  ppm; die  $\text{CF}_3$ -Gruppe wurde nicht detektiert.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -68.15$  (m) ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 0.41$  (m,  $^2J_{\text{B-F}} = 25.8 \text{ Hz}$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3027$  (w), 2859 (w), 1653 (m), 1451 (m), 1076 (s), 896 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.:  $>300 \text{ }^\circ\text{C}$  (Zersetzung bei  $170\text{--}176 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -Pentan). Anal. ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BF}_3\text{KO}_3$  (%): C: 60.01; H: 4.81; gefunden: C: 59.73; H: 4.96.

### Kalium(trifluormethyl)tris(2-methoxyethyl)borat (**CEJ-3c**) [Reaxys Registry Number: 21208638]:

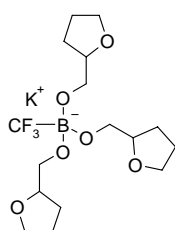


In einem 100 mL Rollrandglas wurde wasserfreies Kaliumfluorid (2.63 g, 45.2 mmol) unter Stickstoff in wasserfreiem THF (60 mL) suspendiert, Tris(2-methoxyethyl)borat (**CEJ-2c**, 11.8 g, 49.5 mmol) und (Trifluormethyl)trimethylsilan (**CEJ-1**, Rupperts Reagenz, 7.68 g, 54.0 mmol, 8.6 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch so lange gerührt, bis eine Lösung erhalten wurde (ca. 24–48 h). Das Gemisch wurde konzentriert, der verbliebene Rückstand in wasserfreiem  $n$ -Pentan (100 mL) suspendiert, der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit wasserfreiem  $n$ -Pentan ( $2 \times 50 \text{ mL}$ ) gewaschen und i. Vak. ( $3 \times 10^{-3} \text{ mbar}$ ) getrocknet. Das



Zielmolekül (10.5 g, 67%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.62\text{--}3.71$  (m, 6 H),  $3.48\text{--}3.56$  (m, 6 H),  $3.33$  (s, 9 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 73.1, 60.1, 58.0$  ppm; die  $\text{CF}_3$ -Gruppe wurde nicht detektiert.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -74.73$  (m,  $^2J_{\text{F-B}} = 29.9$  Hz,  $^2J_{\text{F-B}} = 28.4$  Hz) ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -1.12$  (m,  $^2J_{\text{B-F}} = 29.7$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2895$  (m),  $1559$  (w),  $1090$  (s),  $872$  (m),  $682$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.:  $106\text{--}108$  °C (THF/*n*-Pentan). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BF}_3\text{KO}_3$  (%): C: 34.90; H: 6.15; gefunden: C: 34.81; H: 6.28.

**Kalium(trifluormethyl)tris(2-methoxyethyl)borat (CEJ-3d) [Reaxys Registry Number: 21208640]:**



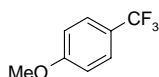
In einem 100 mL Rollrandglas wurde wasserfreies Kaliumfluorid (2.37 g, 40.9 mmol) unter Stickstoff in wasserfreiem THF (60 mL) suspendiert, Tris(tetrahydrofurfurylalkohol)borat (**CEJ-2d**, 13.9 g, 43.9 mmol) und (Trifluormethyl)trimethylsilan (**CEJ-1**, Rupperts Reagenz, 6.83 g, 48.0 mmol, 7.6 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch so lange gerührt, bis eine Lösung erhalten wurde (ca. 24–48 h). Das Gemisch wurde konzentriert, der verbliebene Rückstand in wasserfreiem *n*-Pentan (100 mL) suspendiert, der ausgefallene Feststoff filtriert, mit wasserfreiem *n*-Pentan ( $2 \times 50$  mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Zielmolekül (7.47 g, 43%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.96$  (m, 3 H),  $3.69\text{--}3.81$  (m, 6 H),  $3.56$  (m, 3 H),  $3.46$  (m, 3 H),  $1.80\text{--}1.98$  (m, 9 H),  $1.50\text{--}1.61$  (m, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 79.5, 68.0, 63.6, 26.8, 25.2$  ppm; die  $\text{CF}_3$ -Gruppe wurde nicht detektiert.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -74.87$  (q,  $^2J_{\text{B-F}} = 31.4$  Hz) ppm.  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -1.16$  (m,  $^2J_{\text{B-F}} = 29.7$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2881$  (m),  $1653$  (w),  $1559$  (w),  $1080$  (s),  $898$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.:  $142\text{--}144$  °C (THF/*n*-Pentan). Anal. ber. für (%)  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BF}_3\text{KO}_6$ : C: 45.51; H: 6.44; gefunden: C: 45.86; H: 6.58.

**5.6.3 Allgemeine Versuchsvorschrift für die Cu-katalysierte Trifluormethylierung von Iodaromaten mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat**

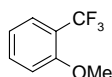
In einem 20 mL Rollrandglas wurde Kupfer(I)iodid (152 mg, 0.800 mmol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 0.800 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**) (2.54 g, 12.0 mmol) eingewogen, evakuiert ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) und mit Stickstoff rückbefüllt.

Wasserfreies, deoxygeniertes DMSO (8.0 mL) und das Aryliodid (4.00 mmol) wurden zugespritzt. Feste Aryliodide wurden mit den anderen Feststoffen direkt in das Reaktionsgefäß eingewogen. Die erhaltene rot-braune Suspension wurde 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Diethylether (20 mL) verdünnt und mit wässriger Salzsäure (1N, 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2 × 10 mL) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung (25%, 50 mL) gewaschen, um Spuren von Kupfersalzen zu entfernen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2 × 10 mL) reextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (30 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel über eine 50 cm Vigreux-Kolonnen entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in der Regel mittels Kugelrohrdestillation bei Raumdruck gereinigt.

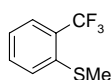
#### 4-Trifluormethylanisol (*CEJ-5a*) [CAS: 402-52-8]:



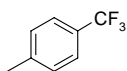
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Iodanisol (*CEJ-4a*, 936 mg, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0 μmol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0 μmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (*CEJ-3a*, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (537 mg, 77%) wurde als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.56 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H), 6.98 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.0, 126.6 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 122.8 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33.3 Hz), 124.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271.0 Hz), 113.9, 55.4 ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -61.45 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2963 (m), 1616 (s), 1521 (s), 1328 (s), 1260 (s), 1161 (s), 1110 (s), 836 (s), 600 (s) cm<sup>-1</sup>. MS (Ion trap, EI): m/z (%) = 176 [M<sup>+</sup>] (100), 157 (1), 145 (22), 127 (14), 113 (21), 79 (12), 63 (17). Sdp.: 170 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O (%): C: 54.55; H: 4.01; gefunden: C: 54.31; H: 4.23.

**2-Trifluormethylanisol (CEJ-5b) [CAS: 395-48-28]:**

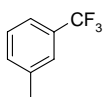
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Iodanisol (**CEJ-4b**, 936 mg, 4.00 mmol, 523  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (584 mg, 83%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.61 (d,  $^3J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1 H), 7.00–7.07 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.5 (q,  $^4J_{\text{C-F}}$  = 1.9 Hz), 133.3, 127.0 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 5.6 Hz), 123.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 272.8 Hz), 119.3, 118.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 31.4 Hz), 111.9, 55.7 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.37 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2980 (w), 1610 (s), 1498 (s), 1324 (s), 1116 (s), 1059 (s), 756 (s), 648 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 176 [ $\text{M}^+$ ] (100), 157 (12), 145 (18), 127 (23), 113 (24), 83 (12), 63 (18). Sdp.: 170 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 54.55; H: 4.01; gefunden: C: 54.37; H: 4.15.

**2-Trifluormethylthioanisol (CEJ-5c) [CAS: 322-58-7]:**

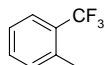
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Iodthioanisol (**CEJ-4c**, 1.04 g, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (699 mg, 91%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.46–7.53 (m, 1 H), 7.38 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1 H), 7.19–7.27 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.2, 131.9, 127.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 30.5 Hz), 127.2, 126.54 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 5.6 Hz), 124.6, 123.9 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 273.7 Hz), 16.1 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61.68 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2926 (w), 1593 (s), 1440 (s), 1312 (s), 1256 (s), 1174 (s), 1047 (s), 760 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 192 [ $\text{M}^+$ ] (100), 171 (10), 159 (22), 127 (11), 109 (9), 69 (11). Sdp.: 180 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{S}$  (%): C: 48.86; H: 3.67; S: 16.68; gefunden: C: 48.86; H: 3.69; S: 16.57.

**4-Methylbenzotrifluorid (CEJ-5d) [CAS: 6140-17-6]:**

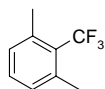
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Iodtoluol (**CEJ-4d**, 872 mg, 4.00 mmol, 522  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (475 mg, 74%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.55 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.0, 129.3, 127.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 32.3 Hz), 125.1 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 124.5 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 271.9 Hz), 21.3 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.27 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2939 (w), 1610 (m), 1462 (s), 1316 (s), 1169 (s), 1118 (s), 1060 (s), 766 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 160 [ $\text{M}^+$ ] (50), 141 (30), 109 (12), 91 (100), 65 (15). Sdp.: 130 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3$  (%): C: 60.00; H: 4.41; gefunden: C: 59.91; H: 4.46.

**3-Methylbenzotrifluorid (CEJ-5e) [CAS: 401-79-6]:**

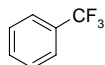
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 3-Iodtoluol (**CEJ-4e**, 872 mg, 4.00 mmol, 514  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (563 mg, 88%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.32–7.57 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.7, 132.4, 130.6 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 32.3 Hz), 128.6, 125.7 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 124.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 272.8 Hz), 122.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 21.2 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.67 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2995 (w), 1595 (w), 1467 (m), 1330 (s), 1163 (s), 1075 (s), 792 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 160 [ $\text{M}^+$ ] (47), 141 (10), 109 (13), 91 (100), 69 (14). Sdp.: 130 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3$  (%): C: 60.00; H: 4.41; gefunden: C: 59.91; H: 4.38.

**2-Methylbenzotrifluorid (CEJ-5f) [CAS: 13630-19-8]:**

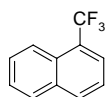
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Iodtoluol (**CEJ-4f**, 872 mg, 4.00 mmol, 510  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0 mmol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (450 mg, 70%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.68$  (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.43–7.54 (m, 1 H), 7.25–7.39 (m, 2 H), 2.57 (d,  $^5J_{\text{H-F}} = 1.0$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.6$  (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 131.8, 131.6 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz), 128.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.6$  Hz), 127.4, 125.7 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.6$  Hz), 124.7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$  Hz), 19.2 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -61.70$  ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2926$  (w), 1617 (m), 1484 (m), 1324 (s), 1163 (s), 1067 (s), 1019 (m), 821 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 160 [ $\text{M}^+$ ] (55), 141 (12), 109 (12), 91 (100), 65 (16). Sdp.: 130  $^\circ\text{C}$  (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3$  (%): C: 60.00; H: 4.41; gefunden: C: 60.16; H: 4.52.

**2,6-Dimethyl-benzotrifluorid (CEJ-5g) [CAS: 41818-96-6]:**

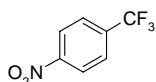
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 1,3-Dimethyl-2-iodbenzol (**CEJ-4g**, 928 mg, 4.00 mmol, 577  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (411 mg, 59%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27$ –7.32 (m, 1 H), 7.13 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 2 H), 2.55 (t,  $^5J_{\text{H-F}} = 1.0$  Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 137.4$  (t,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$  Hz), 130.8, 130.1, 127.5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.1$  Hz), 126.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 276.1$  Hz), 21.4 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 4.2$  Hz).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -54.01$  ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2977$  (m), 1596 (m), 1433 (s), 1290 (s), 1112 (s), 1036 (s), 773 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 174 [ $\text{M}^+$ ] (70), 159 (37), 133 (14), 109 (15), 105 (100), 79 (23), 63 (11). Sdp.: 170  $^\circ\text{C}$  (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3$  (%): C: 62.07; H: 5.21, gefunden: C: 62.16; H: 5.14.

**$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluol (*CEJ-5h*) [CAS: 98-08-8]:**

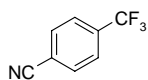
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus Iodbenzol (*CEJ-4h*, 816 mg, 4.00 mmol, 448  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (*CEJ-3a*, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (533 mg, 91%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.66 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.47–7.59 (m, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 131.7, 130.7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz), 128.7, 125.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 124.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.9$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.82 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3075 (w), 1610 (m), 1456 (m), 1324 (s), 1175 (s), 1126 (s), 1070 (s), 1026 (s), 924 (m), 769 (s), 694 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 146 [ $\text{M}^+$ ] (100), 145 (46), 127 (63), 125 (10), 96 (53). Sdp.: 120 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3$  (%): C: 57.54; H: 3.45; gefunden: C: 57.46; H: 3.51.

**1-Trifluormethylnaphthalin (*CEJ-5i*) [CAS: 6140-17-6]:**

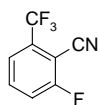
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 1-Iodnaphthalin (*CEJ-4i*, 1.02 g, 4.00 mmol, 584  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0 mmol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (*CEJ-3a*, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (761 mg, 97%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.34 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.03 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.95 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.59–7.79 (m, 2 H), 7.52 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.4, 133.9, 132.7, 128.7, 127.6, 126.5, 126.0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.6$  Hz), 124.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$  Hz), 124.65 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.6$  Hz), 124.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.8$  Hz), 124.1 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59.59 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3059 (w), 1586 (w), 1514 (m), 1354 (m), 1316 (s), 1262 (s), 1119 (s), 1067 (s), 976 (s), 803 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 196 [ $\text{M}^+$ ] (100), 195 (29), 177 (18), 175 (11), 146 (52), 126 (9), 99 (4), 50 (8). Sdp.: 200 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3$  (%): C: 67.35; H: 3.60; gefunden: C: 67.23; H: 3.85.

**4-Trifluormethylnitrobenzol (CEJ-5j) [CAS: 402-54-0]:**

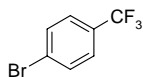
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Iodnitrobenzol (**CEJ-4j**, 977 mg, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (622 mg, 81%) wurde als farbloser Feststoff nach Umkristallisation aus Methanol erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.34 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2 H), 7.84 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.0, 135.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 33.3 Hz), 126.7 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 124.0, 123.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 272.8 Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -63.31 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2929 (w), 1534 (m), 1320 (s), 1136 (m), 1067 (s), 857 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 191 [ $\text{M}^+$ ] (36), 172 (15), 161 (30), 145 (100), 125 (41), 113 (16), 95 (49), 75 (48), 50 (42). Schmp.: 39–41 °C (MeOH). Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_2$  (%): C: 43.99; H: 2.11; N: 7.33; gefunden: C: 44.15; H: 2.20; N: 7.18.

**4-Trifluormethylbenzonitril (CEJ-5k) [CAS: 455-18-5]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Iodbenzonitril (**CEJ-4k**, 916 mg, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (652 mg, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.78–7.93 (m, 2 H), 7.66–7.78 (m, 2 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134.4 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 33.3 Hz), 132.6, 126.1 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 123.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 272.8 Hz), 117.3, 116.0 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -63.68 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3108 (w), 2235 (m), 1623 (m), 1412 (s), 1321 (s), 1175 (s), 1069 (s), 846 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 171 [ $\text{M}^+$ ] (100), 152 (42), 121 (81), 102 (13), 75 (24), 69 (23). Sdp.: 170 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{N}$  (%): C: 56.15; H: 2.36; N: 8.19; gefunden: C: 56.13; H: 2.40; N: 8.23.

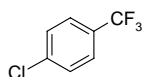
**2-Fluor-6-trifluormethylbenzonitril (CEJ-5l) [CAS: 133116-83-3]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Fluor-6-iodbenzonitril (**CEJ-4l**, 988 mg, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0 mmol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (576 mg, 76%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75\text{--}7.84$  (m, 1 H), 7.64 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.49 (t,  $^3J = 8.4$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.2$  (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 261.7$  Hz), 135.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 9.3$  Hz), 134.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 122.5 (m), 121.7 (dq,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.8$  Hz,  $^1J_{\text{H-F}} = 273.7$  Hz), 120.1 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 110.2, 99.4 (m) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -103.26$  (m, 1 F),  $-62.30$  (m, 3 F) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3099$  (w), 2241 (m), 1613 (m), 1469 (s), 1328 (s), 1192 (s), 1142 (s), 915 (s), 807 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 189 [ $\text{M}^+$ ] (100), 170 (60), 139 (51), 100 (19), 75 (9), 69 (18). Sdp.: 170 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_4\text{N}$  (%): C: 50.81; H: 1.60; N: 7.41; gefunden: C: 50.68; H: 1.85; N: 7.24.

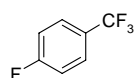
**4-Brombenzotrifluorid (CEJ-5m) [CAS: 402-43-7]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Brom-1-iodbenzol (**CEJ-4m**, 1.16 g, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0 mmol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (837 mg, 93%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.60$  (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.48 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 132.1$ , 129.6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 126.8 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 126.4 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 123.9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.9$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.71$  ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2925$  (w), 1602 (m), 1484 (m), 1325 (s), 1166 (s), 1128 (s), 1011 (s), 830 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 225 [ $\text{M}^+$ ] (12), 224 (100), 207 (19), 205 (19), 146 (10), 145 (99), 126 (11), 125 (27), 95 (20), 75 (42). Sdp.: 160 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrF}_3$  (%): C: 37.37; H: 1.79; gefunden: C: 37.46; H: 1.91.

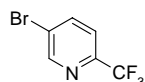


**4-Chlorbenzotrifluorid (CEJ-5n) [CAS: 96-56-6]:**

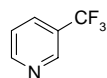
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Chlor-1-iodbenzol (**CEJ-4n**, 1.04 g, 4.32 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (583 mg, 75%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.55$  (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.45 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.2$ , 129.1, 129.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 126.7 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 123.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.9$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -62.75$  ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2930$  (w), 1611 (s), 1406 (m), 1325 (s), 1169 (s), 1065 (s), 834 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 180 [ $\text{M}^+$ ] (100), 161 (46), 145 (62), 130 (31), 95 (10), 75 (42). Sdp.: 140 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClF}_3$  (%): C: 46.57; H: 2.23; gefunden: C: 46.36; H: 2.64.

**4-Fluorbenzotrifluorid (CEJ-5o) [CAS: 402-44-8]:**

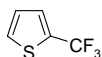
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Fluor-1-iodbenzol (**CEJ-4o**, 897 mg, 4.00 mmol, 466  $\mu\text{L}$ ), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0 mmol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (533 mg, 81%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.64$  (m, 2 H), 7.17 (t,  $^3J = 8.4$  Hz, 2 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.4$  (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 184.0$  Hz, CF), 127.6 (m), 126.8 (dq,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 123.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 115.9 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.2$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -114.5$  (m, 1 F), -62.02 (3 F) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2958$  (w), 1579 (w), 1483 (s), 1229 (s), 1160 (m), 1011 (m), 822 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 164 [ $\text{M}^+$ ] (92), 163 (27), 145 (100), 114 (79), 75 (37), 69 (12). Sdp.: 100 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_4$  (%): C: 51.23; H: 2.46; gefunden: C: 51.08; H: 2.57.

**4-Brom-2-trifluormethylpyridin (CEJ-5p):**

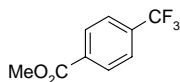
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Brom-2-iodpyridin (**CEJ-4p**, 1.14 g, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (732 mg, 81%) wurde als farbloser Feststoff nach Umkristallisation aus Methanol erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.80 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.7$  Hz, 1 H), 8.03 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.2$  Hz, 1 H), 7.60 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 151.3, 144.7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35.2$  Hz), 140.0, 124.0, 121.7 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 121.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.6$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -68.00 (d,  $J = 13.8$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2937 (w), 1581 (w), 1334 (s), 1181 (s), 1097 (s), 1010 (m), 843 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 226 [ $\text{M}^+$ ] (100), 225 (45), 208 (17), 206 (17), 158 (18), 156 (19), 146 (48), 126 (25), 96 (11), 69 (39). Schmp.: 36–38  $^\circ\text{C}$  (MeOH). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}_3\text{N}$  (%): C: 31.89; H: 1.34; N: 6.20; gefunden: C: 31.65; H: 1.65; N: 6.07.

**3-Trifluormethylpyridin (CEJ-5q) [CAS: 3796-23-4]:**

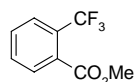
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 3-Iodpyridin (**CEJ-4q**, 820 mg, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (480 mg, 82%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.86 (s, 1 H), 8.77 (d,  $^3J = 3.5$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.34–7.47 (m, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.9, 146.6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 132.9 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 126.6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 123.3, 123.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.79 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3010 (w), 1600 (m), 1429 (m), 1329 (s), 1162 (s), 1081 (s), 814 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 147 [ $\text{M}^+$ ] (100), 128 (39), 127 (55), 120 (13), 100 (19), 78 (29), 69 (35). Sdp.: 110  $^\circ\text{C}$  (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{N}$  (%): C: 48.99; H: 2.74; N: 9.52, gefunden: C: 49.86; H: 2.82; N: 9.49.

**2-Trifluormethylthiophen (CEJ-5r) [CAS: 86093-76-7]:**

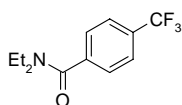
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Iodthiophen (**CEJ-4r**, 857 mg, 4.00 mmol, 451  $\mu\text{L}$ ), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (519 mg, 85%) wurde als farblose, stark leicht Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.51 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.05–7.13 (m, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 131.4 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37.9 Hz), 128.9 (m), 128.6 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 126.9, 122.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 269.1 Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -54.95 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2924 (m), 1559 (m), 1465 (s), 1458 (s), 1324 (m), 1296 (s), 1157 (s), 1008 (m), 828 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 152 [ $\text{M}^+$ ] (100), 133 (99), 102 (59), 83 (14), 75 (15). Sdp.: 60 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_3\text{S}$  (%): C: 39.47; H: 1.99; S: 21.08; gefunden: C: 39.31; H: 2.10; S: 21.01.

**Methyl-4-trifluormethylbenzoat (CEJ-5s) [CAS: 2967-66-0]:**

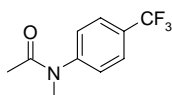
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus Methyl-4-iodbenzoat (**CEJ-4s**, 1.05 g, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (685 mg, 84%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.14 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.68 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.8, 134.4 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 33.3 Hz), 133.3, 129.9, 125.3 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 123.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 272.8 Hz), 52.4 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -63.27 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2956 (m), 1740 (s), 1435 (s), 1314 (s), 1142 (s), 1054 (s), 769 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 204 [ $\text{M}^+$ ] (1), 185 (15), 173 (100), 145 (58), 135 (13), 95 (10), 75 (15). Sdp.: 200 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$  (%): C: 52.95; H: 3.46; gefunden: C: 52.99; H: 3.40.

**Methyl-2-trifluormethylbenzoat (CEJ-5t) [CAS: 344-96-7]:**

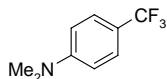
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus Methyl-2-iodbenzoat (**CEJ-4t**, 1.05 g, 4.00 mmol, 606  $\mu$ L), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (783 mg, 96%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.68–7.85 (m, 2 H), 7.49–7.66 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.2, 131.7, 131.1, 131.0 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz), 130.1, 128.6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 126.6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.6$  Hz), 123.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$  Hz), 52.7 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59.79 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3007 (m), 1742 (s), 1430 (s), 1310 (s), 1135 (s), 1036 (s), 770 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 204 [ $\text{M}^+$ ] (2), 184 (11), 173 (100), 145 (51), 125 (11), 75 (13). Sdp.: 210  $^\circ\text{C}$  (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$  (%): C: 52.95; H: 3.46; gefunden: C: 52.86; H: 3.47.

**4-Trifluormethyl-*N,N*-diethylbenzamid (CEJ-5u) [CAS: 95725-04-5]:**

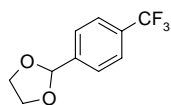
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Iod-*N,N*-diethylbenzamid (**CEJ-4u**, 1.21 g, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (933 mg, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Zielmolekül liegt in Form von zwei unterschiedlichen Rotameren vor.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.59 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.42 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2 H), 3.49 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 2 H), 3.14 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 2 H), 1.18 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.5, 140.6, 130.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 126.5, 125.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 123.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$  Hz), 43.0, 39.1, 13.9, 12.5 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.92 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2978 (m), 1635 (s), 1432 (m), 1326 (s), 1167 (s), 1064 (s), 1018 (m), 848 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 246 [ $\text{M}^+$ ] (38), 244 (25), 173 (100), 145 (38), 95 (6), 50 (4). Sdp.: 220  $^\circ\text{C}$  (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$  (%): C: 58.77; H: 5.75; N: 5.71; gefunden: C: 58.87; H: 5.89; N: 5.79.

***N*-Methyl-4-trifluormethylacetanilid (*CEJ-5v*):**

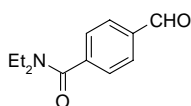
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus *N*-Methyl-4-iodacetanilid (***CEJ-4v***, 1.10 g, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (***CEJ-3a***, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (832 mg, 96%) wurde als farbloser Feststoff nach Umkristallisation aus *n*-Hexan erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.65 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.9, 147.5, 138.8, 127.3 (br., s), 126.7 (br., s), 123.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 272.8 Hz), 37.0, 22.4 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.60 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3061 (w), 1661 (s), 1610 (s), 1325 (s), 1159 (s), 1120 (s), 1066 (m), 858 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 217 [ $\text{M}^+$ ] (32), 175 (91), 174 (100), 145 (19), 127 (14), 95 (8), 75 (10). Schmp.: 84–86 °C (*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$  (%): C: 55.30; H: 4.64; N: 6.45; gefunden: C: 55.15; H: 4.79; N: 6.51.

**4-Trifluormethyl-*N,N*-dimethylanilin (*CEJ-5w*) [CAS: 329-17-9]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-*N,N*-Dimethyl-iodanilin (***CEJ-4w***, 988 mg, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (***CEJ-3a***, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (393 mg, 52%) wurde als gelber Feststoff nach Umkristallisation aus Methanol erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2 H) 6.73 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2 H), 3.04 (s, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.2, 126.2 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 125.2 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 270.0 Hz), 117.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 33.3 Hz), 111.1, 40.0 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -60.72 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2898 (br, m), 1893 (w), 1618 (s), 1328 (s) 1232 (s), 1098 (s), 944 (m), 818 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 189 [ $\text{M}^+$ ] (71), 188 (100), 170 (13), 145 (13), 119 (15), 118 (18), 63 (4). Schmp.: 55–57 °C (MeOH). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$  (%): C: 57.14; H: 5.33; N: 7.40; gefunden: C: 57.10; H: 5.37; N: 7.38.

***p*-(1,3-Dioxolan-2-yl)-benzotrifluorid (CEJ-5x):**

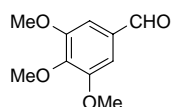
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus *p*-(1,3-Dioxolan-2-yl)-iodbenzol (**CEJ-4x**, 1.10 g, 4.00 mmol), Kupfer(I)iodid (152 mg, 80.0  $\mu$ mol), 1,10-Phenanthrolin (144 mg, 80.0  $\mu$ mol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**CEJ-3a**, 2.54 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Produkt (741 mg, 84%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50–7.75 (m, 4 H), 5.87 (s, 1 H), 3.94–4.19 (m, 4 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.4, 131.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 32.4 Hz), 126.8, 125.3 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 3.7 Hz), 124.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 272.8 Hz), 102.7, 65.3 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.68 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2890 (br, s), 1930 (br, s), 1621 (w), 1585 (m), 1427 (s), 1325 (s), 1125 (s), 1017 (s), 833 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 218 [ $\text{M}^+$ ] (15), 217 (100), 173 (18), 149 (17), 145 (16), 127 (12), 119 (14), 73 (35). Sdp.: 220 °C (Kugelrohr). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$  (%): C: 55.05; H: 4.16; gefunden: C: 55.13; H: 4.02.

**5.7 Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen****5.7.1 Synthese der Startmaterialien****4-Formylbenzoesäurediethylamid (4.4-1s) [CAS: 58287-77-7]:**

Die Reaktion wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift durchgeführt.<sup>301</sup> In einem 100 mL Rundkolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurde 4-Carboxybenzaldehyd (1.50 g, 10 mmol) in Dichlormethan (40 mL) gelöst, Oxalylchlorid (6.48 g, 50.0 mmol, 4.85 mL) zugegeben und DMF (20  $\mu$ L) zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde bei 55 °C so lange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der verbliebene bräunliche Feststoff wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst und Diethylamin (2.19 mg, 30.0 mmol, 3.10 mL) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit halbgesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (500 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 20$  mL) reextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Produkt (1.60 g, 78%) wurde als gelbes Öl erhalten. Das Zielmolekül liegt in Form von zwei unterschiedlichen

Rotameren vor.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.97$  (s, 1 H), 7.85 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 2 H), 3.49 (q,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.15 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 2 H), 1.19 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 3 H), 1.04 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.4$ , 169.6, 142.8, 136.3, 129.7, 126.7, 43.1, 39.2, 14.0, 12.7 ppm. MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 207 [ $\text{M}^+$ ] (16), 206 (100), 205 (34), 204 (12), 134 (9), 133 (93), 105 (25). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (%): C: 70.22; H: 7.37; N: 6.82; gefunden: C: 70.26; H: 7.15; N: 6.96.

### 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (4.4-1i) [CAS: 86-81-7]:

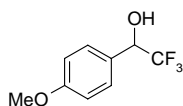


Die Reaktion wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift durchgeführt.<sup>302</sup> In einem Edelstahlautoklaven wurde 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (10.6 g, 50.0 mmol),  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (152 mg, 0.500 mmol), Dicyclohexylphenylphosphin (6.86 mg, 2.50 mmol) und Pivalinsäureanhydrid (27.9 g, 150 mmol, 30.7 mL) in THF (100 mL) gelöst. Der Autoklav wurde verschlossen und fünfmal evakuiert (10 mbar) und mit Stickstoff rückbefüllt. Wasserstoffgas (40 bar) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Überdruck abgelassen, die Reaktionslösung konzentriert, in Ethylacetat (100 mL) aufgenommen, mit wässriger Salzsäure (1N, 150 mL) und halbgesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (150 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden jeweils mit Ethylacetat (2 × 20 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Das verbliebne braune Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Das Produkt (8.63 g, 88%) siedet bei 140 °C ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) und wird als farbloses Öl erhalten, das schnell erstarrt.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.75$  (s, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 3.73–3.86 (m, 9 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 190.7$ , 153.3, 143.2, 131.4, 106.3, 60.6, 55.9 ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3091$  (w), 2987 (m), 2841 (m), 2753 (w), 1685 (s), 1585 (s), 1505 (s), 1457 (s), 1435 (s), 1423 (s), 1391 (s), 1332 (s), 1234 (s), 1146 (s), 1128 (s), 992 (s), 846 (s), 758 (s), 730 (s). MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 196 [ $\text{M}^+$ ] (100), 181 (52), 153 (10), 125 (33), 110, (31), 92 (21), 65 (17). Schmp.: 74–76 °C (erstarrte Schmelze). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (%): C: 61.22; H: 6.16; gefunden: C: 61.46; H: 6.26.

### 5.7.2 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat

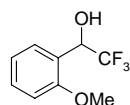
In einem 20 mL Rollrandglas wurde Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (265 mg, 1.25 mmol) eingewogen, evakuiert ( $3 \times 10^{-3}$  mbar) und mit Stickstoff rückbefüllt. Wasserfreies, deoxygeniertes THF (4.0 mL) und die Carbonylverbindung (1.00 mmol) wurden zugespritzt. Feste Carbonylverbindungen wurden zusammen mit dem Boratsalz direkt in das Reaktionsgefäß eingewogen. Die erhaltene farblose Lösung wurde 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit wässriger Salzsäure (1N, 50 mL) versetzt und mit Ethylacetat ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (30 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient) gereinigt.

#### 1-(4-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethanol (4.4-3a) [CAS: 1737-25-5]:

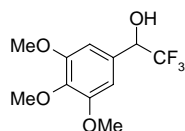


Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Anisaldehyd (**4.4-1a**, 136 mg, 1.00 mmol, 121  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (176 mg, 85%) wurde als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.89–6.92 (m, 2 H), 4.91 (dd, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.14 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.4, 128.8, 126.1, 124.3 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 282.1 Hz), 114.0, 72.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.4 Hz), 55.3 ppm. <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -78.51 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 6.9 Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3300 (br, s), 2939 (m), 2913 (m), 1897 (w), 1613 (s), 1587 (w), 1517 (s), 1465 (m), 1443 (w), 1254 (s), 1174 (s), 1128 (s), 1074 (m), 1032 (m), 872 (w), 820 (m), 778 (w), 730 (w), 694 (w) cm<sup>-1</sup>. MS (Ion trap, EI): *m/z* (%) = 206 [M<sup>+</sup>] (32), 138 (9), 137 (100), 109 (44), 94 (28), 77 (22), 69 (8). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (%): C: 52.52; H: 4.40; gefunden: C: 52.52; H: 4.54.

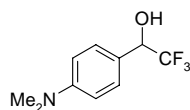


**1-(2-methoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethanol (4.4-3b) [CAS: 26902-84-1]:**

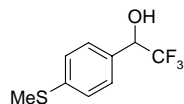
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Anisaldehyd (**4.4-1b**, 136 mg, 1.00 mmol, 117  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (163 mg, 79%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.33–7.45 (m, 2 H), 6.98–7.08 (m, 1 H), 6.95 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1 H), 5.29 (quin.,  $^3J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.91 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.5, 130.5, 129.2, 123.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.9$  Hz), 122.1, 121.0, 111.2, 69.5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz), 55.6 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -78.06 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3300 (br, s), 2945 (s), 2843 (m), 1703 (w), 1603 (s), 1591 (s), 1493 (s), 1467 (s), 1274 (s), 1258 (s), 1252 (s), 1064 (s), 1050 (s), 1028 (s), 872 (m), 758 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 206 [ $\text{M}^+$ ] 206 (45), 189 (25), 138 (9), 137 (100), 121 (18), 109 (11), 107 (74). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$  (%): C: 52.52; H: 4.40; gefunden: C: 52.61; H: 4.46.

**1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethanol (4.4-3c) [CAS: 207502-47-4]:**

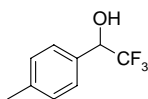
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**4.4-1c**, 200 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (222 mg, 84%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.64 (s, 2 H), 4.93 (q,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.7$  Hz, 1 H), 3.77–3.88 (m, 8 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.1, 138.3, 129.9, 125.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.0$  Hz), 104.5, 72.7, (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 31.4$  Hz) 60.8, 56.1 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -78.18 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3406 (br, s), 3005 (m), 2940 (m), 2840 (m), 1598 (s), 1507 (s), 1463 (s), 1414 (s), 1329(s), 1236 (s), 1128 (s), 998 (s), 820 (m), 683 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 267 [ $\text{M}^+$ ] (16), 266 (100), 251 (10), 197 (36), 169 (49), 154 (10), 138 (16). Schmp.: 96–98  $^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$  (%): C: 49.63; H: 4.92; gefunden: C: 49.74; H: 5.01.

**1-(4-*N,N*-Dimethylaminophenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3d) [CAS: 75822-13-8]:**

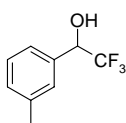
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd (**4.4-1d**, 149 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (180 mg, 82%) wurde als gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.73 (d,  $^3J = 9.0$  Hz, 2 H), 4.92 (q,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.7$  Hz, 1 H), 2.99 (s, 9 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.2$ , 128.4, 121.4, 124.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 112.1, 72.8 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz), 40.3 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.42$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3366$  (br, s), 2899 (w), 1621 (s), 1533 (s), 1447 (w), 1365 (m), 1349 (m), 1260 (s), 1234 (m), 1192 (s), 1166 (s), 1118 (s), 1064 (s), 946 (w), 804 (s), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 220 [ $\text{M}^+$ ] (67), 219 (100), 218 (15), 150 (94), 122 (34), 120 (39), 107 (19). Schmp.: 100–102 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$  (%): C: 54.79; H: 5.52; N: 6.39; gefunden: C: 55.20; H: 5.54; N: 6.45.

**1-(4-(Methylthio)phenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3e) [CAS: 122035-81-8]:**

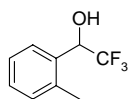
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Methylthiobenzaldehyd (**4.4-1e**, 152 mg, 1.00 mmol, 134  $\mu\text{L}$ ) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (172 mg, 78%) wurde als gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.34 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 4.92–5.08 (m, 1 H), 3.08 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.4$ , 130.4, 127.8, 126.1, 124.14 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 72.15 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 31.4$  Hz), 15.3 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.38$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3339$  (br, s), 2925 (m), 1751 (w), 1602 (m), 1497 (m), 1438 (m), 1266 (s), 1168 (s), 1126 (s), 958 (w), 871 (m), 811 (s), 678 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 223 [ $\text{M}^+$ ] (20), 222 (100), 221 (7), 154 (8), 153 (55), 125 (10), 109 (15). Schmp.: 40–42 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{OS}$  (%): C: 48.64; H: 4.08; S: 14.43; gefunden: C: 48.78; H: 3.77; S: 14.41.

**1-(4-Methylphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3f) [CAS: 446-65-1]:**

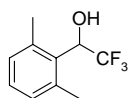
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Methylbenzaldehyd (**4.4-1f**, 120 mg, 1.00 mmol, 118  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (143 mg, 75%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.36 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2 H), 7.24 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2 H), 4.77–5.01 (m, 1 H), 3.02 (d,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139.5, 131.0, 129.3, 127.3, 124.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 282.1 Hz), 72.6 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 31.4 Hz), 21.1 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -78.35 (d,  $^3J_{\text{H-F}}$  = 6.9 Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3330 (br, s), 2927 (m), 1685 (w), 1517 (w), 1457 (w), 1381 (w), 1270 (s), 1170 (s), 1128 (s), 1074 (m), 872 (w), 848 (w), 806 (m), 778 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 173 [ $\text{M}^+$ ] (10), 123 (10), 121 (100), 93 (42), 91 (64), 77 (16), 65 (12). Anal. ber. für (%)  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$ : C: 56.84; H: 4.77; gefunden: C: 56.74; H: 4.89.

**1-(3-Methylphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3g) [CAS: 1737-23-1]:**

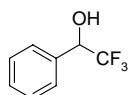
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 3-Methylbenzaldehyd (**4.4-1g**, 120 mg, 1.00 mmol, 122  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (165 mg, 87%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.08–7.34 (m, 4 H), 4.90 (q,  $^3J_{\text{H-F}}$  = 6.3 Hz, 1 H), 2.83 (br. s, 1 H), 2.35 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.4, 133.9, 130.3, 128.5, 128.0, 124.5, 125.1 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 282.1 Hz), 72.8 (q,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 32.4 Hz), 21.3 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -78.24 (d,  $^3J_{\text{H-F}}$  = 6.9 Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3330 (br, s), 2925 (m), 1705 (m), 1653 (w), 1593 (w), 1457 (w), 1266 (s), 1162 (s), 1128 (s), 1074 (m), 712 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 190 [ $\text{M}^+$ ] (21), 173 (15), 121 (100), 93 (67), 91 (79), 77 (16), 65 (14). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 56.84; H: 4.77; gefunden: C: 57.04; H: 4.91.

**1-(2-Methylphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3h) [CAS: 438-24-4]:**

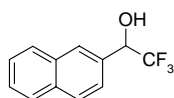
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Methylbenzaldehyd (**4.4-1h**, 120 mg, 1.00 mmol, 116  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (153 mg, 80%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.62$  (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.28–7.35 (m, 2 H), 7.18–7.26 (m, 1 H), 5.33 (q,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.3$  Hz, 1 H), 2.63 (br. s., 1 H), 2.40 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.5$ , 132.5, 130.6, 129.3, 126.9 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz), 126.4, 124.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.0$  Hz), 68.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz), 19.2 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -77.73$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3330$  (br, s), 3015 (w), 2860 (w), 1709 (w), 1607 (w), 1493 (m), 1463 (m), 1445 (w), 1383 (w), 1268 (s), 1172 (s), 1134 (s), 1114 (s), 1062 (m), 1052 (m), 866 (m), 836 (m), 760 (m), 728 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 190 [ $\text{M}^+$ ] (22), 173 (31), 172 (73), 171 (15), 121 (100), 93 (56), 91 (100), 65 (19). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 56.84; H: 4.77; gefunden: C: 57.06; H: 4.84.

**1-(2,6-Dimethylphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3i):**

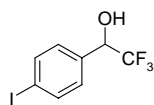
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,6-Dimethylbenzaldehyd (**4.4-1i**, 132 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (160 mg, 79%) wurde als gelbes Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.01$ –7.08 (m, 1 H), 6.94 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H), 5.44 (m, 1 H), 2.62 (d,  $^3J = 5.1$  Hz, 1 H), 2.35 (br., s., 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.2$  (br., s), 129.7, 129.7, 128.9, 124.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.9$  Hz), 70.5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz), 20.9 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.8$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -75.31$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.0$  Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3330$  (br, s), 3015 (w), 2850 (w), 1705 (w), 1593 (w), 1587 (w), 1467 (m), 1383 (w), 1268 (s), 1164 (s), 1126 (s), 1076 (m), 1026 (w), 922 (w), 866 (w), 820 (w), 774 (m), 690 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 204 [ $\text{M}^+$ ] (11), 187 (33), 186 (91), 135 (100), 133 (18), 107 (94), 105 (45), 91 (44). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 58.82; H: 5.43; gefunden: C: 58.21; H: 5.57.

**1-Phenyl-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3j) [CAS: 340-05-6]:**

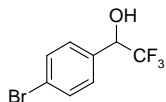
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus Benzaldehyd (**4.4-1j**, 106 mg, 1.00 mmol, 101  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (161 mg, 92%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39\text{--}7.53$  (m, 5 H), 4.95–5.12 (m, 1 H), 2.69 (d,  $^3J = 3.5$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133.9, 129.6, 128.7, 127.5, 124.1$  (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 72.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.35$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3330$  (br, s), 3037 (w), 1707 (w), 1457 (m), 1268 (s), 1172 (s), 1128 (s), 1064 (m), 1030 (w), 866 (w), 834 (w), 706 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 175 [ $\text{M}^+$ ] (1), 159 (18), 137 (5), 109 (12), 107 (100), 79 (26), 77 (14). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 54.55; H: 4.01; gefunden: C: 54.19; H: 3.94.

**1-(2-Naphthyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3k) [CAS: 1645-50-7]:**

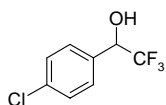
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Naphthylaldehyd (**4.4-1k**, 160 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (207 mg, 91%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.79\text{--}8.01$  (m, 4 H), 7.48–7.67 (m, 3 H), 5.14 (q,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.4$  Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133.7, 132.8, 131.2, 128.5, 128.2, 127.7, 127.3, 126.8, 126.5, 124.2, 123.8$  (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 72.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -77.81$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3367$  (br, s), 3065 (w), 2905 (w), 1601 (w), 1508 (m), 1429 (w), 166 (m), 1342 (m), 1262 (s), 1247 (s), 1196 (s), 1124 (s), 1084 (m), 969 (w), 822 (s), 751 (m), 701 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 227 [ $\text{M}^+$ ] (13), 226 (100), 209 (15), 157 (55), 129 (43), 128 (25), 127 (9). Schmp.: 84–86  $^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 63.73; H: 4.01; gefunden: C: 63.75; H: 3.91.

**1-(4-Iodphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3l) [CAS: 857521-44-9]:**

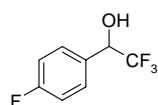
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Iodbenzaldehyd (**4.4-1l**, 234 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (262 mg, 87%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.74$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.19 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 2.85 (d,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137.7$ , 133.4, 129.2, 123.9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.0$  Hz), 95.6, 72.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.42$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.7$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3304$  (br, s), 3015 (w), 1910 (m), 1792 (w), 1626 (w), 1592 (s), 1567 (w), 1488 (s), 1399 (s), 1353 (s), 1256 (s), 1116 (s), 1006 (s), 949 (m), 863 (s), 792 (s), 725 (s), 683 (m), 663 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 302 [ $\text{M}^+$ ] (5), 282 (8), 235 (4), 234 (14), 233 (100), 232 (4), 106 (4), 105 (10), 78 (5). Schmp.: 67–68 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{IO}$  (%): C: 31.81; H: 2.00; gefunden: C: 31.76; H: 1.88.

**1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3m) [CAS: 76911-73-4]:**

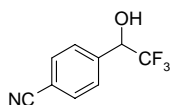
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Brombenzaldehyd (**4.4-1m**, 185 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (179 mg, 70%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.53$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.32 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 4.95 (q,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.5$  Hz, 1 H), 3.02 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 132.7$ ; 131.8. 129.0. 123.8. 123.7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 72.2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.46$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3368$  (br, s), 2940 (w), 1908 (w), 1594 (w), 1493 (s), 1404 (w), 1356 (m), 1258 (s), 1175 (s), 1126 (s), 1076 (s), 1011 (s), 949 (w), 864 (m), 798 (s), 728 (m), 686 (m), 671 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 256 [ $\text{M}^+$ ] (18), 254 (22), 239 (18), 237 (18), 187 (100), 185 (97), 157 (14). Schmp.: 53–55 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}$  (%): C: 37.68; H: 2.37; gefunden: C: 38.17; H: 2.40.

**1-(4-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3n) [CAS: 446-66-2]:**

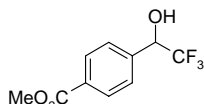
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Chlorbenzaldehyd (**4.4-1n**, 146 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (155 mg, 74%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31\text{--}7.45$  (m, 4 H), 4.99 (m, 1 H), 2.79 (d,  $^3J = 3.1$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.6, 132.2, 128.8, 128.8, 124.0$  (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 72.1 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.53$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3330$  (br. S), 2923 (w), 1717 (w), 1599 (m), 1581 (w), 1495 (s), 1411 (m), 1268 (s), 1074 (s), 1016 (s), 872 (m), 848 (m), 810 (s), 732 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 210 [ $\text{M}^+$ ] (11), 193 (18), 143 (42), 142 (11), 141 (100), 113 (26), 77 (25). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}$  (%): C: 45.63; H: 2.87; gefunden: C: 45.49; H: 2.87.

**1-(4-Fluorphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3o) [CAS: 50562-19-1]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Fluorbenzaldehyd (**4.4-1o**, 124 mg, 1.00 mmol, 108  $\mu\text{L}$ ) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (114 mg, 59%) wurde als farbloses, leichtflüchtiges Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.45$  (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 2.72 (d,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.4$  (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 248.8$  Hz, CF), 129.7 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 129.3 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 9.3$  Hz), 124.1 (q,  $^1J_{\text{C-CF}_3} = 283.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 115.7 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.2$  Hz), 72.2 (q,  $^2J_{\text{C-CF}_3} = 32.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -111.96\text{--}111.69$  (m, 1 F), -78.67 (d,  $^3J_{\text{H-CF}_3} = 6.9$  Hz, 3 F) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3330$  (br, s), 2860 (w), 1705 (w), 1609 (m), 1513 (s), 1419 (w), 1272 (s), 1232 (s), 1176 (s), 1130 (s), 1072 (m), 1016 (w), 874 (m), 856 (m), 822 (s), 794 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 194 [ $\text{M}^+$ ] (7), 177 (20), 127 (14), 126 (7), 125 (100), 123 (11), 97 (37), 77 (15). Anal. ber. für  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_4\text{O}$  (%): C: 49.50; H: 3.12; gefunden: C: 49.10; H: 3.13.

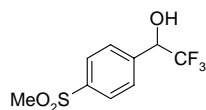
**1-(4-Cyanophenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3p) [CAS: 107018-37-1]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Cyanobenzaldehyd (**4.4-1p**, 131 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (150 mg, 75%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.67\text{--}7.77$  (m, 2 H), 7.56–7.67 (m, 2 H), 5.12 (m, 1 H), 3.28 (d,  $^3J = 3.1$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 139.0, 132.3, 128.2, 125.2$  (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.0$  Hz), 118.2, 113.1, 71.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.18$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3391$  (br, s), 3015 (w), 2244 (s), 1734 (w), 1718 (w), 1654 (w), 1610 (m), 1560 (w), 1508 (w), 1412 (m), 1349 (m), 1267 (s), 1204 (m), 1156 (s), 1128 (s), 1089 (m), 858 (m), 817 (s), 691 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 202 [ $\text{M}^+$ ] (10), 202 (100), 134 (8), 132 (37), 104 (53), 102 (6), 77 (10). Schmp.: 99–101 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$  (%): C: 53.74; H: 3.01; N: 6.96; gefunden: C: 54.16; H: 2.93; N: 7.01.

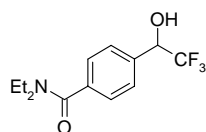
**4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxyethyl)-benzoesäuremethylester (4.4-3q) [CAS: 108636-85-2]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Formylbenzoesäuremethylester (**4.4-1q**, 172 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (215 mg, 92%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.94$  (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.47 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 4.95–5.07 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.60 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.0, 139.0, 130.9, 129.7, 127.5, 124.0$  (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.0$  Hz), 72.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz), 52.4 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -78.14$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.5$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3392$  (br., m), 3023 (w), 2967 (w), 2855 (w), 1699 (s), 1441 (m), 1417 (m), 1330 (s), 1300 (s), 1248 (s), 1178 (s), 1116 (s), 1078 (m), 1022 (w), 724 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 235 [ $\text{M}^+$ ] (100), 203 (39), 165 (8), 127 (11), 105 (16), 91 (12). Schmp.: 54–56 °C. Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$  (%): C: 51.29; H: 3.87; gefunden: C: 51.29; H: 3.96.

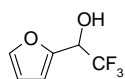


**1-(4-Methylsulfonylphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3r) [CAS: 107018-37-1]:**

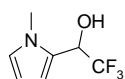
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Methylsulfonylbenzaldehyd (**4.4-1r**, 194 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (165 mg, 77%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.91$  (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.68 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H), 5.15 (m, 1 H), 3.14 (s, 1 H), 3.05 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ):  $\delta = 141.4$ , 141.2, 128.6, 127.0, 124.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.0$  Hz), 69.6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.5$  Hz), 43.4 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.12$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 254 [ $\text{M}^+$ ] (1), 207 (3), 185 (22), 139 (10), 138 (100), 121 (57), 76 (10), 50 (16). Schmp.: 116–118 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$  (%): C: 42.52; H: 3.57; S: 12.61; gefunden: C: 42.93; H: 6.62; S: 12.86.

**4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxyethyl)-benzoesäurediethylamid (4.4-3s):**

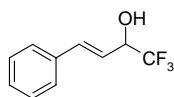
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Formylbenzoesäurediethylamid (**4.4-1s**, 205 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (209 mg, 76%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Das Produkt liegt in Form von 2 unterschiedlichen Rotameren vor.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ):  $\delta = 7.56$  (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.38 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2 H), 6.93 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 3.35–3.48 (m, 2 H), 3.16 (br. s., 2 H), 1.14 (br. s., 3 H), 1.04 (br. s., 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ):  $\delta = 169.6$ , 137.8, 136.6, 127.7, 126.0, 124.9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.2$  Hz), 70.2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.1$  Hz), 42.8 (br), 38.7 (br), 14.0 (br), 12.8 (br) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ):  $\delta = -76.80$  (s) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3186$  (br, s), 2988 (s), 2938 (s), 2877 (s), 2800 (w), 1923 (w), 1602 (s), 1521 (w), 1479 (s), 1460 (s), 1448 (s), 1384 (w), 1362 (m), 1348 (m), 1254 (s), 1167 (s), 1125 (s), 1100 (s), 1020 (m), 944 (m), 864 (m), 811 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 276 [ $\text{M}^+$ ] (11), 275 (16), 274 (63), 204 (12), 203 (100), 127 (10), 105 (11). Schmp.: 141–143 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$  (%): C: 56.72; H: 5.86; N: 5.09; gefunden: C: 56.76; H: 5.85; N: 5.13.

**1-(2-Furyl)-2,2,2-trifluorethanol (4.4-3t) [CAS: 35304-68-8]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2-Furaldehyd (**4.4-1t**, 96.0 mg, 1.00 mmol, 83.0  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (81.6 mg, 49%) wurde als farblose, leichtflüchtige Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.48 (m, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 6.44 (m, 1 H), 5.06 (q,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.9$  Hz, 1 H), 2.80 (br. s., 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 147.1 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 143.7, 123.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 281.1$  Hz), 110.8, 110.2, 67.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34.2$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -77.98 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.7$  Hz) ppm. MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 166 [ $\text{M}^+$ ] (30), 149 (7), 127 (12), 101 (9), 99 (13), 97 (100), 69 (50), 50 (13). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2$  (%): C: 43.39; H: 3.03; gefunden: C: 43.67; H: 2.78.

**1-(1-methyl-2-pyrrolyl)-2,2,2-trifluoroethanol (4.4-3u) [CAS: 70783-51-6]:**

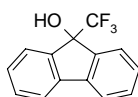
Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus *N*-Methyl-2-formylpyrrol (**4.4-3u**, 109 mg, 1.00 mmol, 108  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (96 mg, 54%) wurde als farbloser, leichtflüchtiger Feststoff<sup>303</sup> erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400-MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.67 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.10–6.13 (m, 1 H), 5.01 (q,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.7$  Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.42 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 125.6, 124.8, 124.1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 109.3, 107.5, 66.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 33.3$  Hz), 34.2 ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -76.97 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3525 (br, s), 2929 (w), 1653 (m), 1559 (m), 1497 (w), 1387 (w), 1260 (m), 1168 (s), 1182 (s), 1108 (m), 1064 (w), 862 (m), 740 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 179 [ $\text{M}^+$ ] (88), 162 (36), 112 (19), 110 (100), 82 (95), 80 (30), 67 (32). Schmp.: 46–48 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für (%)  $\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$ : C: 46.93; H: 4.50; N: 7.82; gefunden: C: 46.81; H: 4.47; N: 7.82.

**(E)-1,1,1-Trifluor-4-phenyl-3-buten-2-ol (4.4-3v) [CAS: 70783-51-6]:**

Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus (*E*)-Zimtaldehyd (**4.4-1v**, 132 mg, 1.00 mmol, 126  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (156 mg, 77%) wurde als farbloser Feststoff

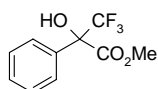
erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39\text{--}7.44$  (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 6.85 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1 H), 6.21 (dd,  $^3J = 16.0$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 2.68 (d,  $^3J = 4.3$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.4, 135.4, 128.8, 128.8, 126.9, 120.6$ , (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 124.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$  Hz), 71.7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -78.99$  (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.9$  Hz) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3306$  (br, s), 2850 (w), 1961 (w), 1734 (w), 1654 (m), 1579 (w), 1477 (m), 1452 (m), 1370 (m), 1269 (s), 1172 (s), 1129 (s), 1049 (s), 971 (s), 885 (m), 814 (m), 753 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 202 [ $\text{M}^+$ ] (52), 185 (16), 133 (100), 115 (35), 105 (15), 103 (18), 55 (19). Schmp.: 45–47 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 59.41; H: 4.49; gefunden: C: 59.14; H: 4.48.

### 9-(Trifluormethyl)-fluoren-9-ol (4.4-3w) [CAS: 120747-41-3]:



Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus 9-Fluorenol (4.4-1w, 182 mg, 1.00 mmol) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (4.4-2a, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (189 mg, 79%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.50$  (m, 4 H), 7.30 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.18 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.83 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.1, 141.0, 130.9, 128.5, 125.2$ , (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 125.1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283.9$  Hz), 120.4, 81.4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.4$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -78.51$  (s) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3413$  (br, s), 3068 (w), 1707 (s), 1609 (s), 178 (m), 1453 (s), 1376 (m), 1261 (s), 1154 (s), 1110 (s), 1059 (s), 959 (m), 935 (m), 770 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 251 [ $\text{M}^+$ ] (8), 250 (51), 233 (7), 182 (15), 181 (100), 153 (18), 152 (21). Schmp.: 80–82 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$  (%): C: 67.20; H: 3.79; gefunden: C: 66.73; H: 3.79.

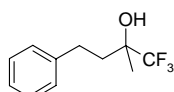
### 2-Hydroxy-2-phenyl-3,3,3-trifluorpropionsäuremethylester (4.4-3x) [CAS:20445-36-7]:



Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus Phenylglyoxylsäuremethylester (4.4-1x, 166 mg, 1.00 mmol, 144  $\mu\text{L}$ ) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (4.4-2a, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (70.0 mg, 30%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.76\text{--}7.84$  (m, 2 H), 7.39–7.46 (m, 3 H), 4.35 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.4, 129.6, 128.9, 128.4, 131.2$  (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 267.3$  Hz), 126.70 (m), 78.0 (q,

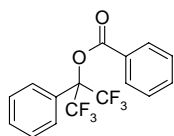
$^2J_{C-F} = 30.5$  Hz), 54.6 ppm.  $^{19}F$ -NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -76.35$  (s) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2860$  (br., s), 1697 (s), 1581 (s), 1559 (s), 1487 (s), 1449 (s), 1413 (s), 1385 (s), 1336 (s), 1276 (s), 1240 (s), 1200 (s), 1166 (s), 1114 (s), 1028 (s), 1002 (s), 922 (s), 854 (m), 808 (m), 776 (s), 726 (s)  $cm^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 248 [ $M^+$ ] (1), 232 (9), 231 (74), 230 (7), 175 (19), 106 (8), 105 (100), 77 (9). Anal. ber. für  $C_{10}H_9F_3O_3$  (%): C: 51.29; H: 3.87; gefunden: C: 50.91; H: 4.05.

### 2-Methyl-4-phenyl-1,1,1-trifluorpropan-2-ol (4.4-3y) [CAS: 120714-66-1]:



Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus Benzylacetone (**4.4-1y**, 148 mg, 1.00 mmol, 150  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (80.0 mg, 37%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.31$ – $7.38$  (m, 2 H), 7.21– $7.29$  (m, 3 H), 2.74– $2.87$  (m, 2 H), 2.19 (s, 1 H), 2.03 (ddd,  $^3J = 15.6$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 2 H), 1.48 (s, 3 H) ppm.  $^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 141.2$ , 128.6, 128.3, 126.2, 126.4 (q,  $^1J_{C-F} = 285.8$  Hz), 73.6 (q,  $^2J_{C-F} = 27.7$  Hz), 36.9, 28.9, 20.2 ppm.  $^{19}F$ -NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -82.92$  (s) ppm. IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3330$  (br, s), 3027 (s), 2871 (m), 1705 (w), 1653 (w), 1603 (w), 1497 (m), 1455 (m), 1385 (m), 1318 (m), 1266 (m), 1168 (s), 1102 (s), 1068 (m), 1030 (w), 980 (w), 910 (w), 876 (w), 762 (w)  $cm^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 218 [ $M^+$ ] (10), 200 (44), 132 (12), 131 (100), 105 (27), 91 (45), 65 (11), 43 (12). Anal. ber. für  $C_{11}H_{13}F_3O$  (%): C: 60.55; H: 6.00; gefunden: C: 60.69; H: 6.20.

### $\alpha,\alpha$ -Bis(trifluormethyl)benzylbenzoat (4.4-3z) [CAS: 40999-26-6]:

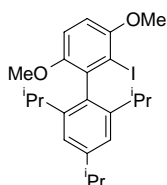


Die Zielverbindung wurde analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift aus Benzoylchlorid (**4.4-1z**, 142 mg, 1.00 mmol, 117  $\mu$ L) und Kalium(trifluormethyl)-trimethoxyborat (**4.4-2a**, 265 mg, 1.25 mmol) hergestellt. Das Produkt (85.3 mg, 245  $\mu$ mol, 49%) wurde als farbloses Öl erhalten.  $^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.15$  (m, 2 H), 7.65– $7.72$  (m, 1 H), 7.54 (t,  $^3J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.40– $7.50$  (m, 5 H) ppm.  $^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 161.9$ , 134.4, 130.3, 130.2, 128.9, 128.6, 128.1, 127.1, 126.7, 121.9 (q,  $^1J_{C-F} = 289.8$  Hz) 83.6 (quint.,  $^2J_{C-F} = 30.7$  Hz) ppm.  $^{19}F$ -NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -70.16$  (s) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3071$  (w), 2959 (w), 2855 (w), 1757 (s), 1599 (w), 1453 (m), 1270 (s), 1240 (s), 1226 (s), 1192 (s), 1180

(s), 1104 (s), 1096 (s), 1082 (s), 1070 (s), 992 (s), 948 (s), 722 (s), 700 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (Ion trap, EI):  $m/z$  (%) = 348 [ $M^+$ ] (7), 331 (12), 227 (6), 106 (8), 105 (100), 77 (19), 51 (9). Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_2$  (%): C: 55.18; H: 2.89; gefunden: C: 54.83; H: 3.14.

## 5.8 Synthese der Brett-Phos-Ligandensysteme

### 2-Iod-3,6-dimethoxy-2',4',6'-tris(isopropyl)-1,1'-biphenyl (4.5-5) [CAS: 1070663-76-1]:

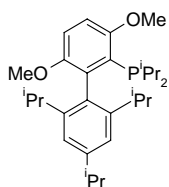


Eine modifizierte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>304</sup> In einem 500 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurden unter Stickstoff Magnesiumspäne (2.00 g, 82.3 mmol) und 1-Brom-2,4,6-triisopropylbenzol (**4.5-3**, 14,8 g, 52,3 mmol) in wasserfreiem THF (120 mL) zum Sieden erhitzt, 1,2-Dibromethan (109 mg, 0.58 mmol, 50  $\mu\text{L}$ ) zugespitzt und das Reaktionsgemisch 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Titer der braun-grauen Grignardreagenzlösung bestimmt und die im nächsten Schritt benötigte Menge unter Stickstoff in den Tropftrichter der nachfolgend beschriebenen Versuchapparatur dekantiert.

In einem 1 L Dreihalskolben mit Rückflusskühler und 250 mL Tropftrichter wurde unter Stickstoff 1,4-Dimethoxy-2-fluorbenzol (**4.5-1**, 5.21 g, 33.4 mmol) in wasserfreiem THF (300 mL) gelöst und in einem Ethanol/Flüssigstickstoffbad auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und eine *n*-Butyllithiumlösung in Hexan (1.6M, 33.0 mmol, 20.6 mL) wurde mit einer Spritze innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei gleicher Temperatur gerührt und die zuvor hergestellte Grignardreagenzlösung (**4.5-4**, 0.3M, 35.0 mmol, 117 mL) wurde innerhalb von 60 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 60 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, innerhalb von 1 h langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 2 h gerührt. Das Gemisch wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und eine Lösung von Iod (9.9 g, 39.0 mmol) in wasserfreiem THF (40 mL) innerhalb von 30 min zugetropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde nach beendeter Zugabe weitere 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde konzentriert, der verbliebene bräunliche Rückstand in Chloroform (300 mL) gelöst und mit wässriger Natriumsulfitlösung (0.5M, 200 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform ( $2 \times 100$  mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Der verbliebene bräunliche

Feststoff wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Das Produkt (8.73 g, 56%) wurde in Fraktionen als leicht gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.07 (s, 2 H), 6.90 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 1 H), 6.82 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.98 (sept.,  $^3J$  = 6.9 Hz, 1 H), 2.39 (sept.,  $^3J$  = 6.8 Hz, 2 H), 1.34 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6 H); 1.21 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6 H), 1.03 (d,  $^3J$  = 6.8 Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.4, 152.3, 148.1, 145.6, 136.2, 135.8, 120.6, 110.0, 109.2, 96.4, 56.7, 55.5, 34.0, 30.8, 24.5, 24.0, 23.6 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2955 (s), 1567 (m), 1459 (s), 1258 (s), 1086 (m), 1032 (s), 876 (m), 754 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 196–197 °C (Ethylacetat). Anal. ber. für (%)  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{IO}_2$ : C: 59.23; H: 6.70; gefunden: C: 59.29; H: 6.72. Die Spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>304</sup>

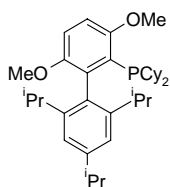
**Diisopropyl-[3,6-dimethoxy-2',4',6'-tris(isopropyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin,  $i\text{Pr}$ -Brett-Phos (4.5-6b) [CAS: 10070663-78-3]:**



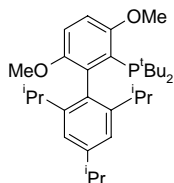
Eine modifizierte Literaturvorschrift wurde befolgt:<sup>304</sup> In einem 50 mL Rundkolben mit Hahn wurde unter Stickstoff 2-Iod-3,6-dimethoxy-2',4',6'-tris(isopropyl)-1,1'-biphenyl (**4.5-5**, 998 mg, 2.14 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) gelöst, einem Ethanol/Flüssigstickstoffbad auf -78 °C gekühlt und eine *n*-Butyllithiumlösung in Hexan (1.6M, 2.50 mmol, 1.56 mL) wurde mit einer Spritze innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Diisopropylchlorphosphin (397 mg, 2.60 mmol, 414  $\mu\text{L}$ ) wurde innerhalb von 10 min zugetropft, weitere 60 min bei -78 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 60 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine Filterfritte filtriert, die mit gepresstem Celite (3 g) und Kieselgel (3 g) belegt war. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat ( $4 \times 20$  mL) extrahiert, die vereinigten Extrakte konzentriert und der verbliebene Feststoff wurde aus Aceton umkristallisiert. Das Produkt (759 mg, 66%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.98 (s, 2 H), 6.84–6.89 (m, 1 H), 6.77–6.83 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 2.95 (sept.,  $^3J$  = 6.8 Hz, 1 H), 2.38–2.53 (m, 4 H), 1.32 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 6 H), 1.19 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 6 H), 1.09 (dd,  $^3J_{\text{H-P}}$  = 15.8 Hz,  $^3J$  = 6.8 Hz, 6 H), 0.94 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 6 H), 0.86 (dd,  $^3J_{\text{H-P}}$  = 12.5 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.2 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.7 Hz), 152.2 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 11.1 Hz), 146.9, 145.8 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.9 Hz), 138.8 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 36.1 Hz), 132.6 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 8.3 Hz), 127.9 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 28.7 Hz), 120.1, 110.7, 108.6, 55.1,

54.6, 33.8, 30.5, 26.6 (d,  $J_{C-P}$  = 14.8 Hz) 25.0, 24.0, 23.4, 22.2 (d,  $J_{C-P}$  = 25.0 Hz), 21.6 (d,  $J_{C-P}$  = 12.9 Hz) ppm.  $^{31}\text{P}$ -NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.01 (br. s). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2955 (s), 2863 (m), 1603 (w), 1581 (m), 1457 (s), 1421 (s), 1379 (m), 1359 (m), 1254 (s), 1174 (m), 1086 (s), 1046 (s), 1016 (s), 888 (m), 872 (m), 806 (s), 714 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 148–150 °C (Aceton). Anal. ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{P}$  (%): 76.28; H: 9.93; gefunden: C: 76.07; H: 10.16.

**Dicyclohexyl-[3,6-dimethoxy-2',4',6'-tris(isopropyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin, Cy-Brett-Phos (4.5-6a) [CAS: 10070663-78-3]:**



Eine modifizierte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>304</sup> In einem 50 mL Rundkolben mit Hahn wurde unter Stickstoff 2-Iod-3,6-dimethoxy-2',4',6'-tris(isopropyl)-1,1'-biphenyl (**4.5-5**, 998 mg, 2.14 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) gelöst, einem Ethanol/Flüssigstickstoffbad auf -78 °C gekühlt und eine *n*-Butyllithiumlösung in Hexan (1.6M, 2.50 mmol, 1.56 mL) wurde mit einer Spritze innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Dicyclohexylchlorphosphin (637 mg, 2.60 mmol, 416  $\mu\text{L}$ ) wurde innerhalb von 10 min zugetropft, weitere 60 min bei -78 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 60 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine Filterfritte filtriert, die mit gepresstem Celite (3 g) und Kieselgel (3 g) belegt war. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat (4  $\times$  20 mL) extrahiert, die vereinigten Extrakte konzentriert und der verbliebene Feststoff wurde aus Aceton umkristallisiert. Das Produkt (759 mg, 66%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.99 (s, 2 H), 6.75–6.91 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 2.87–3.03 (m, 1 H), 2.45 (m, 2 H), 2.15–2.30 (m, 2 H), 1.83 (d,  $^3J$  = 11.3 Hz, 2 H), 1.57–1.77 (m, 6 H), 1.05–1.49 (m, 23 H), 0.86–1.04 (m, 8 H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.2 (d,  $J_{C-P}$  = 3.7 Hz), 152.2 (d,  $J_{C-P}$  = 10.2 Hz), 146.8, 145.9, 139.3 (d,  $J_{C-P}$  = 36.1 Hz), 132.5 (d,  $J_{C-P}$  = 8.2 Hz), 126.6 (d,  $J_{C-P}$  = 28.7); 120.1, 110.6, 108.5, 55.1, 54.6, 36.6 (d,  $J_{C-P}$  = 14.8 Hz), 33.8, 32.8, (d,  $J_{C-P}$  = 24.0 Hz), 30.9 (d,  $J_{C-P}$  = 11.1 Hz), 30.5, 27.9 (d,  $J_{C-P}$  = 8.3 Hz), 27.5 (d,  $J_{C-P}$  = 12.9 Hz), 26.5, 25.0, 24.0, 23.5 ppm.  $^{31}\text{P}$ -NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -1.64 (s) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3049 (w), 2923 (m), 2847 (m), 1615 (w), 1463 (m), 1443 (s), 1419 (m), 1381 (s), 1324 (m), 1280 (m), 1180 (w), 850 (w), 774 (s), 748 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Schmp.: 195–197 °C (Aceton). Anal. ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{P}$  (%): 78.32; H: 9.95; gefunden: C: 78.27; H: 9.90. Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

**Di-*tert*-butyl-[3,6-dimethoxy-2',4',6'-tris(isopropyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin, 'Bu-Brett-Phos (4.5-6c) [CAS: 1160861-53-9]**

Eine modifizierte Literaturvorschrift wurde befolgt.<sup>305</sup> In einem 250 mL Rundkolben mit Hahn wurde 2-Iod-3,6-dimethoxy-2',4',6'-tris(isopropyl)-1,1'-biphenyl (**4.5-5**, 4.41 g, 9.45 mmol) in wasserfreiem THF (75 mL) gelöst, einem Ethanol/Flüssigstickstoffbad auf -78 °C gekühlt und eine *tert*-Butyllithiumlösung in Pentan (1.7M, 18.9 mmol, 11.1 mL) wurde mit einer Spritze innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Wasserfreies Kupfer(I)chlorid (936 mg, 9.45 mmol) wurde zugegeben und Di-*tert*-butylchlorphosphin (1.99 g 11.0 mmol, 2.09 mL) wurde innerhalb von 10 min zugetropft. Das gelb-grüne Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, unter Stickstoff in 20 mL Mikrowellengefäße überführt und im Mikrowellenreaktor (1 min Vorrühren, hohe Absorptionsrate) bei 150 °C 20 min gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die gelbe Suspension durch eine Filterfritte filtriert, die mit gepresstem Celite (5 g) und Kieselgel (5 g) belegt war. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat (5 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden mit wässriger Ammoniaklösung (25%, 3 × 50 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden jeweils mit Ethylacetat (2 × 30 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Der verbliebene gelbliche Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert und das Produkt (3.24 g, 71%) als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.96 (s, 2 H), 6.85 (q, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 2.94 (sept., <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1 H), 2.49 (sept., <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H), 1.31 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 7 H), 1.21 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 6 H), 1.12 (d, J = 11.7 Hz, 18 H), 0.93 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6 H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 155.7 (d, J<sub>C-P</sub> = 2.2 Hz), 152.3 (d, J<sub>C-P</sub> = 11.3 Hz), 147.0, 146.5, 140.0 (d, J<sub>C-P</sub> = 37.7 Hz); 132.8 (d, J<sub>C-P</sub> = 7.7 Hz), 119.8, 110.7, 108.0, 54.1, 53.8, 34.0 (d, J<sub>C-P</sub> = 7.3 Hz), 33.5, 31.9, 31.6, 31.0 (d, J<sub>C-P</sub> = 2.6 Hz), 25.5, 24.1, 23.4 (d, J<sub>C-P</sub> = 1.1 Hz) ppm. <sup>31</sup>P-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 33.94 ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (s), 2865 (s), 1579 (m), 1457 (s), 1220 (s), 1084 (m), 1018 (s), 800 (m) cm<sup>-1</sup>. Schmp.: 165–167 °C (Methanol). Anal. ber. für C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>O<sub>2</sub>P (%): C: 76.82; H: 10.19; gefunden: C: 76.85; H: 9.93. Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur.



## 6 Literaturverzeichnis

### 6.1 Literaturstellen

- <sup>1</sup> a) W. Ostwald; *Z. Phys. Chem.* **1894**, *15*, 705–706, b) M. Berzelius, *Ann. Chem. Phys.* **1835**, 146–151.
- <sup>2</sup> a) [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1909/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1909/); b) [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1963/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1963/); c) [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1973/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1973/); d) [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2001/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/); e) [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2005/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/); f) [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/).
- <sup>3</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 1, 3–15 und darin zitierte Literaturstellen.
- <sup>4</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 2, 2715–2849 und darin zitierte Literaturstellen.
- <sup>5</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 2, 2853–2862; 2881–2912 und darin zitierte Literaturstellen.
- <sup>6</sup> a) B. Cornils, W. A. Herrmann, M. Rasch, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2219–2238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2144–2163; b) O. Roelen DE849548, **1938/1952**.
- <sup>7</sup> K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Briel, H. Martin, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 541–636.
- <sup>8</sup> J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedelmeier, R. Sieber, R. Ruttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182; b) J. Smidt, R. Sieber, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 626; c) W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 241–243; d) W. G. Loyd, B. J. Luberoff, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3949–3952.
- <sup>9</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 1, 17–22.
- <sup>10</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 1, 215–1107.
- <sup>11</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 2, 1663–1917.
- <sup>12</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 2, 2309–2705.

- <sup>13</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**, Vol. 1, 1123–1651.
- <sup>14</sup> a) A. Yamamoto, T. Yamamoto, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *12*, 1799–1808; b) I. I. Yoiseev, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *61*, 1755–1762; c) J.-J. Brunet, R. Chauvin, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 89–95; d) A. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1027–1037; e) M. Beller, M. Eckert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1010–1027; f) B. Gabriele, G. Salerno, M. Costa, *Top Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 239–272.
- <sup>15</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 2, 2309–2712.
- <sup>16</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 1, 229–1119 und darin zitierte Literatur.
- <sup>17</sup> E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 1, 127–145 und darin zitierte Literatur.
- <sup>18</sup> C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.
- <sup>19</sup> a) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492; b) J. Terao, N. Kambe, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545–1554; c) J. Terao, N. Kambe, *Bull. Chem. Soc. Jpn. Vol.* **2006**, *79*, 663–672; d) D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384–387.
- <sup>20</sup> a) R. J. P. Corriu, J. P. Mase, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a; b) K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268–9269; c) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376; d) K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958–1969; e) E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 34–40.
- <sup>21</sup> a) E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 1, 493–549 und darin zitierte Literatur; b) L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257; c) H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263; d) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; e) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017.
- <sup>22</sup> a) E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 1, 229–247 und darin zitierte Literatur; b) S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729–6731; c) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684; d) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823; e) E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168–3170; f) A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani Jr., A. Silveira Jr., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358–360; g) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.

- 23 a) E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 1, 263–284 und darin zitierte Literatur; b) D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55–C57; c) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302; d) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423–1424; e) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, C36–C38; e) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638; f) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981–4991; g) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998; h) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1613–1618; i) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; j) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.
- 24 a) E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 1, 249–262 und darin zitierte Literatur; b) N. Miyaoura A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867; c) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437–3440; d) N. Miyaouraa; T. Yanagia; A. Suzukia, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519; e) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419–422; f) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213–222; g) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; h) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *56*, 263–303; i) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168; j) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568; k) P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145–157; l) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- 25 a) P. Bühlmayer, F. Ostermayer, T. Schmidlin, EP443983, **1991**; b) P. Bühlmayer, F. Ostermayer, T. Schmidlin, US5339578, **1995**; c) P. Bühlmayer, P. Furet, L. Criscione, M. de Gasparo, S. Whitebread, T. Schmidlin, R. Lattmann, J. Wood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 29–34; d) Novartis Pharma Schweiz, AG, *Health & Science* **2005**, *2*, 8–9; d) J. McMurry, S. Solomon, K. Pieper, S. Reed, J. Rouleau, E. Velazquez, H. White, J. Howlett, K. Swedberg, A. Maggioni, L. Køber, F. Van de Werf, R. Califf, M. Pfeffer, *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, 726–733.
- 26 a) H. Kakuta, K. Sudoh, M. Sasamata, S. Yamagishi, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* **2005**, *25*, 41–46; b) W. Kirch, B. Horn, J. Schweizer, *Eur. J. Clin. Invest.* **2001**, *31*, 698–706; c) U. J. Ries, G. Mihm, B. Narr, K. M. Hasselbach, H. Wittneben, M. Entzeroth, J. C. A. van Meel, W. Wienen, N. H. Hael, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4040–4051.
- 27 a) J. H. Leiminger, H. Hausladen, *Gesunde Pflanzen* **2011**, *63*, 11–18; b) H. F. Avenot, T. J. Michailides, *Crop Protection* **2010**, *29*, 643–651; c) E. Ammermann, R. Stierl, G. Lorenz, U. Schoefl, S. Strathmann, K. Schelberger, T. Christen, WO2003090538, **2003**.
- 28 a) A. van Almsick, T. Bretschneider, M. Es-Sayed, H. Helmke, W. Thielert, Wolfgang, *Nachrichten aus der Chemie* **2009**, *57*, 264–265, b) E. Haden, C. Habicher, D. Voeste, M. Merk, M. Nidenbrueck, WO2008092836, **2008**; c) J. Dietz, M. Vrettou, B. Mueller, J. Renner, S. Ulmschneider, J. K. Lohmann, DE102008000872, **2008**.
- 29 a) E. Negishi, J. E. Bäckval, S. Cacchi, T. Hayashi, Y. Ito, M. Kosugi, S. I. Murahashi, K. Oshima, Y. Yamamoto, *Handbook of Oganopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, **2002**; Vol 1, 369–370 und darin zitierte Literatur; b) P. Knochel, M. J. Rozema, C. E. Tucker, C. Retherford, M. Furlong, S. A. Rao, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 361–369; c) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.*

- 1993, 93, 2117–2188, d) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302–4320.
- 30 a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109–112, b) G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber.* **1940**, 73, 1191–1218; c) J. M. Mallan, R. L. Bebb, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 693–755; d) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306–312; d) V. Snieckus, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 2047–2056; e) Victor Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933; f) B. Chauder, L. Green, V. Snieckus, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1521–1529.
- 31 M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 165–168.
- 32 a) T. Ishiyama, N. Matsuda, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11018–11019; b) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510; c) T. Ishiyama, M. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Commun.* **1997**, 689–690; d) H. E. Burks, J. P. Morken, *Chem. Commun.* **2007**, 4717–4725; e) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 392–402; f) T. Miura, Y. Takahashi, M. Murakami, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1743–1745.
- 33 a) I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2320–2354; b) F.-C. Fang, C.-C. Chu, C.-H. Huang, G. Raffy, A. Del Guerzo, K.-T. Wong, D. M. Bassani, *Chem. Commun.* **2008**, 6369–6371, c) C. F. Nising, U. K. Schmid, M. Nieger, S Bräse, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6830–6833; d) C. Xu, J.-F. Gong, M.-P. Song, Y.-J. Wu, *Transition Met. Chem.* **2009**, 34, 175–179.
- 34 a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119–1122; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166–7169. c) R. S. Shue, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 1510–1511; d) T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1476–1477; e) M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1221–1226; f) J. Tsuji, H. Nagashima, *Tetrahedron* **1984**, 48, 2699–2702; g) C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2097–2100; h) H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6144–6148; i) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9578–9579; j) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586–1587. k) O. Maruyama, M. Yoshidomi, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *Chem. Lett.* **1979**, 8, 1229–1230; l) M. Dams, D. E. de Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3512–3515.
- 35 a) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1082–1146; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624–655, c) J. A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 540–548; d) L.-S. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1058–1068; d) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094–5115; e) G. P. Chiusoli, M. Catellani, M. Costa, E. Motti, N. Della Ca, G. Maestri, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 456–469.
- 36 L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH Weinheim, 1. Aufl. **2009**, 363–399.
- 37 T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
- 38 a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518–5526; b) R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
- 39 a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345–390; b) G. D. Daves Jr., A. Hallberg, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1433–1445; c) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473–2506; d) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2–7; e) C. Amatore, A.

- Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321; f) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; g) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963.
- 40 a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; b) Y. Zang, G. Wu, G. Angel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590–8592; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; d) J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2006**, 421–429; e) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7; i) A. Pfalz, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 16–22; asymmetrische Vinylierung unter Bildung quaternärer Kohlenstoffzentren: f) S. E. Gibson, R. J. Middleton, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 447–471; g) M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371–7395; h) O. Loiseleur, M. Hayashi, M. Keenan, N. Schmees, A. Pfalz, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 16–22; i) M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1–15; j) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449–7476.
- 41 a) L. J. Gooßen, J. Paetzold, L. Winkel, *Synlett* **2002**, 1721–1723; b) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1115–1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095–1095; c) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1285–1289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–1241.
- 42 a) A. G. Meyers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251; b) D. Tanaka, A. G. Meyers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433–436.
- 43 a) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323–10333; b) S.-L. Zhang, Y. Fu, R. Shang, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638–646.
- 44 P. Hu, J. Kann, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341–2344.
- 45 Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4992–4995.
- 46 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, doi: 10.3762/bjoc.6.43.
- 47 a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388; b) K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3821–3824; c) G. Hata, K. Takahashi, A. Miyake, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1392–1393.
- 48 a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294; Retention stereogener Zentren mit weichen Nucleophilen: b) G. Giambastiani, G. Poli, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9608–9609; Inversion stereogener Zentren mit harten Nucleophilen: c) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140–145.
- 49 a) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; b) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203–214; c) C. Moberg, U. Bremberg, K. Hallman, M. Svensson, P.-O. Norrby, A. Hallberg, M. Larhed, I. Csöreg, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477–1483; d) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2769; e) B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1–14; f) T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580–2584.
- 50 I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199–3202.
- 51 T. Tsuda, Y. Chujo, S. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381–6384.

- 52 a) A. N. Nesmeyanov, I. F. Lusenko, S. N. Anachemko, *Org. Khim.* **1950**, *132*, 136; b) J. V. Rund, R. A. Plane, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 367–371; für decarboxylierende Claisen-Umlagerungen: c) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706; d) S. R. Wilson, M. F. Price, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722–725; e) A. M. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
- 53 a) M. Nakamura, A. Hajara, K. Endo, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7414–7417; b) S.-L. You, L.-X. Dai, *Angew. Chem.* **2005**, *118*, 5372–5374; c) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; d) J. T. Mohr, T. Nishimata, D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11348–11349; e) H. He, X.-J. Zheng, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4339–4341; f) S. R. Waetzig, J. A. Tunge; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4138–4139; g) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11852–11853; h) C. Wang, J. A. Tunge; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8118–8119; i) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343–18357.
- 54 J. D. Weaver, A. Recio III, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913.
- 55 D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Biochemie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 4. Aufl., **2009**.
- 56 J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin, 5. Auflage, **2003**, 210–247.
- 57 S. Bräse, J. Bülle, A. Hüttermann, *Organische und bioorganische Chemie*, Wiley-VCH Verlag Weinheim, 1. Aufl., **2008**, 525–531.
- 58 J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin, 5. Auflage, **2003**, 681.
- 59 J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin, 5. Auflage, **2003**, 677.
- 60 J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin, 5. Auflage, **2003**, 679–681.
- 61 J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin, 5. Auflage, **2003**, 660–691.
- 62 A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083–2090.
- 63 H. Gilman, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3302–3313.
- 64 a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423–426; b) J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 3451–3456; c) M. Nilsson, C. Ullenius; *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998–2002.
- 65 a) T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189–3190; b) T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837–848.
- 66 A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187–3189.
- 67 a) F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber.* **1901**, *34*, 2174–2185; b) F. Ullmann, *Ann.* **1904**, *332*, 38–81; c) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139–196; d) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- 68 a) L. A. Singer, N. P. Kong, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5213–5219; b) J. A. Kampmeier, R. M. Fantazier; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1959–1964.

- 69 a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664; b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.
- 70 a) J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781–1783; b) J.-M. Becht, C. Le Drian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3161–3164.
- 71 L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, B. Zimmermann, T. Knauber, S. E. Denmark, N. S. Werner, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 196–208.
- 72 L. J. Gooßen, B. Melzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *19*, 7473–7476.
- 73 L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- 74 Friedel-Crafts-Acylierungen a) J. M. Crafts, E. Ador, *Ber.* **1877**, *10*, 2173–2176; b) N. O. Colloway, *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 327–392; c) P. H. Gore, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 229–281; d) J. K. Groves, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 229–281; e) J. Ross, J. Xiao, *Green Chem.* **2002**, *4*, 129–133; Weinrebamide: f) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818; g) A. R. Tunoori, J. M. White, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4091–4093; h) L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2534–2537, i) J. C. S. Woo, E. Fenster, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8984–8986.
- 75 L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246.
- 76 a) P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351; b) F. Bilodeau, M.-C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1150–1156.
- 77 F. A. Arroyave, J. R. Reynolds, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1328–1331.
- 78 a) R. M. Walczak, J. R. Reynolds, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1121–1131; b) C. A. Thomas, K. Zong, P. Schottland, J. R. Reynolds, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 222–225; c) G. Sonmez, I. Schwendeman, P. Schottland, K. Zong, J. R. Reynolds, *Macromolecules* **2003**, *36*, 639–647; d) T. Darmanin, F. Guittard, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7928–7933.
- 79 C. Peschko, C. Winkelhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147–1152.
- 80 a) A. F. Littke, G. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387–3388; b) A. F. Littke, G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211; c) U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366–374; d) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473; e) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544; f) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564; g) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830–1833; h) W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93–98; i) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805; k) S. Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2001**, 2408–2409; l) T. E. Pickett, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3767–3769; m) G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513–1516; n) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848–1849; o) D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588–5594.
- 81 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7211–7214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103–7106.
- 82 T. Knauber, Diplomarbeit **2007**, TU-Kaiserslautern.

- 83 L. J. Goossen, T. Knauber, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8631–8634.
- 84 a) S. Peukert, R. K. Jain, A. Geisser, Y. Sun, R. Zhang, A. Bourret, A. Carlson, J. DaSilva, A. Ramamurthy, J. F. Kelleher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 328–331; b) J. Li, B. S. Bronk, J. P. Dirlam, A. E. Blize, P. Bertinato, B. H. Jaynes, A. Hickman, C. Miskell, U. A. Pillai, J. S. Tibbitts, M. L. Haven, N. L. Kolosko, C. J. Barry, T. B. Manion; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1996–1999, c) J. Li, P. Bertinato, H. Cheng, B. M. Cole, B. S. Bronk, B. H. Jaynes, A. Hickman, M. L. Haven, N. L. Kolosko, C. J. Barry, T. B. Manion, *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3039–3042; d) J. A. Robl, R. Sulsky, C.-Q. Sun, L. M. Simpkins, T. Wang, J. K. Dickson Jr., Y. Chen, D. R. Magnin, P. Taunk, W. A. Slusarchyk, S. A. Biller, S.-J. Lan, F. Connolly, L. K. Kunselman, T. Sabrah, H. Jamil, D. Gordon, T. W. Harrity, J. R. Wetterau, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 851–856; e) P. W. Baures, S. A. Peterson, J. W. Kelly, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1389–1401.
- 85 M. C. Lewis, G. L. Hodgson, T. K. Shumaker, D. H. Namm, *Atherosclerosis* **1987**, *67*, 27–35.
- 86 L. N. Lawrence, M. T. Burke, G. L. Hodgson Jr., T. K. Shumaker, EP0059983, **1982**.
- 87 J. A. Hill, J. F. Eaddy, *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1992**, *12*, 1011–1017.
- 88 J. A. Eaddy, US457852, **1984**.
- 89 D. N. Korolev, N. A. Bumagin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4225–4229.
- 90 B. Tao, S. C. Goel, J. Singh, D. W. Boykin; *Synthesis* **2002**, *8*, 1043–1046.
- 91 A. Meudt, S. Scherer, DE19963563, **1999**.
- 92 F. Shuichimi JP20044067595, **2004**.
- 93 a) A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1855**, *44*, 275–312; b) A. Wurtz, *Ann.* **1855**, *96*, 364–375.
- 94 A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787–2793.
- 95 F. Swarts, *Bull. Acad. R. Belg.* **1892**, *24*, 309.
- 96 P. Müller, A. Marhold, K. Peilstöcker, EP1223158, **2001**.
- 97 A. Cotté, M. Kreis, L. J. Gooßen, T. Knauber, Patentanmeldung DE10100059, **2010**.
- 98 a) O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1373–1375; b) L. J. Gooßen, K. Gooßen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder, B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725–1733; c) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120; d) L. J. Gooßen, F. Collet, K. Gooßen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629; e) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, eingeladene Publikation.
- 99 a) H.-P. Bi, Q. Teng, M. Guan, W.-W. Chen, Y.-M. Liang, X. Yoa, C.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 783–788; b) H.-P.-Bi, L. Zhao, Y.-M- Liang, C. J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 792–795; c) C. Zhang, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1798–1799.
- 100 a) O. Toussaini, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3229–3233; b) Y. Yoshimi, S. Hayashi, K. Nishikawa, Y. Haga, K. Meada, T. Morita, T. Itou, Y. Okada, N. Ichinose, M. Hatanaka, *Molecules* **2010**, *15*, 2623–2630; c) Y. Yoshimi, K. Kobayashi, H. Kamakura, K. Nishikawa, Y. Haga, K. Meada, T. Morita, T. Itou, Y. Okada, M. Hatanaka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2332–2334; d) P. A. Krasusky, I. V.



- Kolomitsyn, E. M. Botov, R. M. Carlson, I. G. Semenova, A. A. Fokin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8687–8691; e) O. Toussaini, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3819–3822; f) V. F. Patel, G. Pattenden, D. M. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2729–2734; g) F. Minisci, E. Vismara, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4803–4806; h) R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *49*, 4447–4450; i) H.-P. Bi, W.-W. Chen, Y.-M. Liang, C. J. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3246–3249; j) W.-Y. Yu, W. N. Sit, Z. Zhou, A. S.-C. Chan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3174–3177, k) F. R. Stermitz, W. H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3427–3431.
- <sup>101</sup> a) G. A. Olah, K. Laali, A. K. Mehrotra, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3360–3362; b) W. Horper, F.-J. Marner, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 451–456; c) C. Pulgarin, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 876–880; d) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5939–5942. e) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *S. Z. Tetrahedron* **1987**, *43*, 4321–4328.
- <sup>102</sup> L. J. Gooßen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623.
- <sup>103</sup> a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430–442; b) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun.* **2009**, 7173–7175; c) J. Cornella, C. Sanchez, D. Banana, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176–7178; d) P. Lu, C. Sanchez, J. Cornella, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5710–5713; e) F. Jafarpour, N. Jalalimanesh, M. B. A. Olia, A. O. Kashani, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9508–9511.
- <sup>104</sup> a) J. S. Dickstein, C. A. Mulroony, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441–2444; b) L. Xue, W. Su, Z. Lin, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9815–9822.
- <sup>105</sup> Z.-M. Sun, J. Zhang, P. Zhao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 992–995.
- <sup>106</sup> S. Dupuy, F. Lazreg, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2011**, asap, doi: 10.1039/c1cc10917k.
- <sup>107</sup> R. W. Hay, M. J. Taylor, *Chem. Comm.* **1966**, 525b–526b.
- <sup>108</sup> A. Kolarovič, Z. Fáberová, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7199–7202.
- <sup>109</sup> Z.-M. Sun, P. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6726–6730.
- <sup>110</sup> Y. Luo, J. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3785–3787.
- <sup>111</sup> J. Lindh, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7733–7737.
- <sup>112</sup> a) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735–762; b) A. F. Littke, C. Dai, C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028; c) J. Luuie, M. S. Driver, B. C. Hamann; J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268–1273; d) A. Zhang, J. L. Neumeyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 201–203; e) A. B. Dounay, K. Hatanaka, J. J. Kodanko, M. Oestreich, L. E. Overman, L. A. Pfeifer, M. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6261–6271.
- <sup>113</sup> A. Littke, Ed.: *L. Ackermann Modern Arylation Methods* Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, 25–67.
- <sup>114</sup> A. L. Thompson, G. W. Kabalka, M. R. Akula, J. W. Huffman, *Synthesis* **2005**, 547–550.
- <sup>115</sup> a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248–15249; b) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*,

- 9336–9349; c) P. P. Lange, L. J. Gooßen, P. Podmore, T. Underwood, N. Sciammetta, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3628–3630.
- 116 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2667–2674.
- 117 a) F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534–1544; b) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473; c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438–6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338–6361.
- 118 R. Otto, *Chem. Ber.* **1886**, 19, 1832–1835.
- 119 L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3906–3909.
- 120 Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4635–4638.
- 121 A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312–6314.
- 122 F. Zhang, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4745–4747.
- 123 Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 863–865.
- 124 M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, 10, 592–595.
- 125 Z. Duan, S. Ranjit, P. Zhang, X. Liu, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3666–3669.
- 126 J. Cornella, H. Lahlali, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8276–3278.
- 127 Palladium-katalysierte decarboxylierende Sonogashira-Reaktionen: a) J. Moon, M. Jeong, H. Nam, J. Ju, J. H. Moon, H. M. Jung, S. Lee, *Org. Lett.* **2008**, 10, 945–948; b) J. Moon, M. Jang, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1403–1406; c) W.-W. Zhang, X.-G. Zhang, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5259–5264; Cu-katalysierte decarboxylierende Sonogashira-Reaktionen: D. Zhao, C. Gao, X. Su, Y. He, J. You, Y. Xue, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9049–9051; Ag/Pd-katalysierte decarboxylierende Sonogashira-Reaktionen: a) H. Kim, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2827–2832; b) C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4779–4781; Decarboxylierende Glaser-Kupplungen: M. Yu, D. Pan, W. Jia, W. Chen, N. Jiao, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1287–1290; Decarboxylierende Hetroatomkupplungen: a) W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2000–2003; b) S. Ranjit, Z. Duan, P. Zhang, X. Liu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4134–4136.
- 128 M. Zhang, J. Zhou, J. Kann, M. Wang, W. Su, M. Hong, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5455–5447.
- 129 a) R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yz, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9350–9354; b) R. Shang, Q. Xu, Y.-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1000–1003; c) R. Shang, Y. Fu, J.-B. Li, S.-L. Zhang, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5738–5739; d) R. Shang, Z.-W. Yang, Y. Wang, S.-L. Zhang, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14391–14393.
- 130 a) M. Mayasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2683–2688; b) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851–1854; c) S. Mochida, K. Hirano, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5776–5779; d) T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5286–5287; e) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851–1854; f) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1159–1162.
- 131 C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4194–4195.

- 132 H. Zhao, Y. Wie, J. Xu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 882–893.
- 133 J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506–5509.
- 134 J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876–5881.
- 135 K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C.-C. Guo, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564–1567.
- 136 F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768–2771.
- 137 A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 91.–100. Aufl., **1985**, Walter de Gruyter, Berlin, New York, 387–389.
- 138 a) W. Grochala, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1533–1696; b) J. H. Holloway, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 149–158; c) J. F. Lehmann, H. P. A. Mercier, G. J. Schrobilgen, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233–234*, 1–39; d) K. O. Christe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1419–1421.
- 139 a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7–55, b) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 1–6; c) G. W. Gribble, *Chemosphere* **2003**, *52*, 289–297; d) G. W. Gribble, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1699–1712.
- 140 D. O'Hagen, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127–133.
- 141 a) J. S. C. Marais, *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1943**, *18*, 203; b) J. S. C. Marais, *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1944**, *20*, 67.
- 142 a) D. O'Hagan, R. Perry, J. M. Lock, J. J. M. Meyer, L. Dasaradhi, J. T. G. Hamilton, D. B. Harper, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1043–1045; b) R. J. Hall, *New Phytol.* **1972**, *71*, 855–871.
- 143 a) R. A. Peters, P. J. Hall, P. F. V. Ward, N. Sheppard, *Biochem. J.* **1960**, *77*, 17–22; b) P. F. V. Ward, R. J. Hall, R. J. Peters, *Nature* **1964**, *201*, 611–612.
- 144 X.-H. Xu, G.-M. Yao, Y.-M. Li, J.-H. Lu, C.-J. Lin, X. Wang, C.-H. Kong, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 285–288.
- 145 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, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013–1029; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; d) K. L. Kirk, *Org. Proc. Res. Devel.* **2008**, *12*, 305–321.
- 146 P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.
- 147 P. Kirsch, M. Bremer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4216–4235.
- 148 S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, H. R. Davis Jr., N. Yumibe, J. W. Clader, D. A. Burnett, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973–980.
- 149 a) M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy and K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115; b) M. Rowley, D. J. Hallett, S. Goodacre, C. Moyes, J. Crawforth, T. J. Sparey, S. Patel, R. Marwood, S. Patel, S. Thomas, L. Hitzel, D. O'Connor, N. Szeto, J. L. Castro, P. H. Hutson, A. M. Macleod, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1603–1614.
- 150 B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- 151 a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; b) M. A. Massa, D. P. Spangler, R. C. Durley, B. S. Hickory, D. T. Connolly, B. J. Witherbee, M. E. Smith,

- J. A. Sikorski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1625–1628; c) A. G. Myers, J. K. Barbay, B. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7207–7219; d) N. Muller, *J. Pharm. Sci.* **1986**, *75*, 987–991; e) D. Cantacuzene, K. L. Kirk, D. H. McCulloh, C. R. Creveling, *Science* **1979**, *204*, 1217–1219; f) A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Müller and F. Diederich, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–675.
- 152 a) D. Cahard, X. Xu, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 558–568; b) O. Serdyuk, A. Butin, V. Abaev, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 296–319; c) A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok; *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 127–139; d) R. Smits, C. Damiano Cadicamo, K. Burgerc, B. Kokscho, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727–1739; e) V. A. Brunet, D. O'Hagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1179–1182; f) G. K. S. Prakash, P. Beier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2172–2174; g) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214–231; h) S. Roze, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 803–812; i) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31–44; j) D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 225–231; k) S. Rozen, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 243–248.
- 153 D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367; Im Vergleich besitzt eine Trichlormethylgruppe einen Van-der-Waals-Radius von 3.5 Å und ein Van-der-Waals-Volumen von 8.98 Å<sup>3</sup>.
- 154 J. E. Huheey, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3284–3291.
- 155 D. T. Wong, K. W. Perry, F. P. Bymaster, *Nature Rev. Drug Dis.* **2005**, *4*, 764–774.
- 156 P. Margot, F. Huggenberger, J. Amrein, B. Weiss, *BCPC Conf. Pests. Dis.* **1998**, *2*, 375–382.
- 157 V. Reiffenrath, J. Krause, H. J. Plach, G. Weber, *Liq. Cryst.* **1989**, *5*, 159–170.
- 158 a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555–6666; b) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757–1777; c) T. Umemoto *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 211–213; d) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786; e) G. K. S. Prakash, J. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921–930; f) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 957–996; Stereoselektive Trifluormethylierungen: g) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119–6146; h) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1–PR43; i) T. Billard, B. R. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891–897; Übergangsmetallkatalysierte Trifluormethylierungsreaktionen: j) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, asap, doi.org/10.1021/cr1004293.
- 159 a) H. S. Booth, H. M. Esley, P. E. Burchfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2066–2069; b) J. H. Simmons, C. J. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 492; b) H. S. Booth, D. R. Martin, F. E. Kendall, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2523–2525; c) D. R. Martin, W. D. Cooper, D. R. Spessard, H. S. Booth, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 809–810; d) G. A. Olah, A. A. Oswald, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1568–1569; e) H. Schröder, R. Rätz, W. Schnabel, H. Ulrich, E. Kober, C. Grundmann, *J. Org. Chem.* **1961**, *27*, 2589–2592;
- 160 a) A. L. Henne, M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1697–1698; b) J. Riera, J. Castaiier, J. Carilla, A. Robert, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3825–3828; c) J. Castaiier, J. Riera, J. Carilla, A. Robert, E. Molins, C. Miravittlest, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 103–110.
- 161 a) M. Debois, FR2538380, **1982**; b) R. Nasu, I. Shigehara, J. Kawashima, M. Maeda, EP137424, **1985**; c) A. Marhold, E. Klauke, DE2928745, **1981**; d) A. Marhold, E. Klauke, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *18*, 281–291, e) S. Debargo, B. Violeau, N. Bendaoud, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1747–1750; f) S.

- Debarge, K. Kassou, H. Carreyre, B. Violeau, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 21–23; g) A. Piou, S. Celerier, S. Brunet, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1241–1246.
- <sup>162</sup> A. Marhold, K. Baumann, EP1099686, **2000**.
- <sup>163</sup> a) T. Umemoto, R. Singh, WO2009/76345, **2009**; b) T. Umemoto, P. J. Prendergast WO2008/13550, **2008**; c) T. Umemoto, Y. Xu, US7265247, **2007**; d) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054; e) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, *Chem. Commun.* **1999**, 215–216.
- <sup>164</sup> M. Zupan, Z. Bregar, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3357–3358.
- <sup>165</sup> a) J.M. Birchall, G. P. Irvin, R. A. Boyson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 435–439; b) H. Kimoto, S. Fujii, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1060–1064; c) H. Kimoto, S. Fujii, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2867–2872; d) M. Nishida, H. Kimoto, S. Fujii, Y. Hayakawa, L. A. Cohen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2255–2259; e) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S.-I. Murakami, T. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1247–1249; f) Y. Girard, J. G. Atkinson, P. C. Bélanger, J. J. Fuentes, J. Rokach, C. S. Rooney, D. C. Remy, C. A. Hunt, *C.A. J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3220–3234.
- <sup>166</sup> a) T. Akiyama, K. Kato, M. Kajitani, Y. Sakaguchi, J. Nakamura, H. Hayashi, A. Sugimori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3531–3537; b) A. Sugimori, K. Kato, T. Akiyama, JP6127927, **1986**.
- <sup>167</sup> a) T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, *59*, 447–452; b) T. Umemoto, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3929–3930.
- <sup>168</sup> a) S. W. Charles, E. Wittle, *Trans. Faraday Soc.* **1960**, *56*, 794–801; b) J. L. Holmes, K. O. Kutschke, *Trans. Faraday Soc.* **1962**, *58*, 333–341; c) S. W. Charles, J. T. Pearson, E. Wittle. *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 1156–1162.
- <sup>169</sup> a) A. P. Stefani, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3661–3666; b) I. M. Whittemore, A. P. Stefani, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3799–3803; c) A. P. Stefani, L. Herk, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4732–4736.
- <sup>170</sup> a) D. Naumann, J. Kischkewitz, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 265–281; b) J. Banush, J. Emeleus, R. N. Haszeld, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3041–3045; c) R. C. Dobbie, H. J. Emeleus *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 367–370; d) H. J. Emeleus, H. Pugh *J. Chem. Soc.* **1960**, 1108–1112.
- <sup>171</sup> a) D. Naumann, J. Kischkewitz, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *47*, 283–299; b) D. Naumann, B. Wilkes, J. Kischkewitz, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *30*, 73–87.
- <sup>172</sup> J. H. P. Utley, R. J. Holman, *Electrochimica Acta* **1976**, *21*, 987–989.
- <sup>173</sup> C. P. Andrieux, L. Gelis, J.-M. Saveant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4961–4964.
- <sup>174</sup> B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528
- <sup>175</sup> a) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 909–914. b) H. Sawada, M. Nakayama, M. Yoshida, T. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 423–431.
- <sup>176</sup> a) M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2293–2299; b) B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528.

- 177 a) Y. Tanabe, N. Matsuo, N. Ohno, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4582–4585; b) A. Gregorcic, M. J. Zupan, *Org. Chem.* **1979**, *44*, 4120–4122.
- 178 a) Y. Itoh, K. Mikami, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 649–651; b) Y. Itoh, K. Mikami, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4883–4885; c) K. Mikami, Y. Tomita, Y. Ichikawa, K. Arnikura, Y. Itoh, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4671–4673; d) Y. Itoh, K. N., Houk, K. Mikami, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8918–8925; e) Y. Itoh, K. Mikami, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 539–544; f) Y. Tomita, Y. Ichikawa, Y. Itoh, K. Kawada, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 892–8925.
- 179 a) J. H. Tobin, US4038331, **1977**; b) A. B. Cowell, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 345–356; c) C. Wakselman, M. J. Tordeux, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1701–1703; d) T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 447–452.
- 180 E. S. Huysen, E. Bedard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1588–1590.
- 181 The Vienna Convention for the Protection of the Ozone Layer & The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer; United Nations Environment Programme, **2000**, Kenia, <http://www.unep.org/ozone>.
- 182 a) M. E. Crestoni, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 6197–6202; b) R. A. Morris, A. A. Viggiano, J. F. Paulson, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 3564–3565; c) K. O. Christe, B. Hoge, J. A. Boatz, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, J. A. Sheehy, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3132–3142.
- 183 W. Tyrre, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *45*, 401–416.
- 184 L. M. Yagupolskii, N. V. Konradenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Übersetzung)* **1984**, *20*, 103–106.
- 185 a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579–3582; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164.
- 186 T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905–6917.
- 187 T. Ono, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 163–166.
- 188 Y. Macé, C. Pradet, M. Popkin, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5388–5391.
- 189 a) T. Umemoto, S. Ishihara, K. Asachi, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 77–82; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 75–81; c) A. Matsnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokanaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572–576.
- 190 J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8726–8729.
- 191 a) T. Umemoto, K. Adachi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8726–8729; b) S. Noritake, N. Shibata, Y. Nomura, Y. Huang, A. Matsnev, S. Nakamura, D. Cahard, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3599–3604.
- 192 J.-J. Yang, R. I. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656–2660.
- 193 a) E. Magnier, J. C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279–1282; b) Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390–1397.
- 194 L. M. Yagupolskii, A. V. Matsnev, R. K. Orlova, B. G. Deryabkin, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *128*, 131–136.

- 195 L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Konradenko, V. V. Orda, *Synthesis* **1978**, 835–837.
- 196 a) T. Umemoto, T. Kuriu, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5197–5200; b) L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 1–28; c) T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano, S.-I. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 31, 37–56; d) L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 1–28; e) T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano, S.-I. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1982**, 20, 695–698; f) T. Umemoto, Y. Kuriu, S. Nakayama, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1471–1477; g) T. Umemoto, Y. Kuriu, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3579–3582; h) T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5186–5191; i) Shuyama, H. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 29, 467–470; j) T. Umemoto, O. Miyana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 3361–3362; k) T. Umemoto, Y. Kuriu, *Chem. Lett.* **1982**, 65–66.
- 197 a) J. Baumanns, L. Deneken, D. Naumann, M. Schmeisser, *J. Fluorine Chem.*, **1973**, 3, 323–327; b) D. Naumann, L. Deneken, E. Renk, *J. Fluorine Chem.* **1975**, 5, 509–519.
- 198 P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2579–2586.
- 199 a) I. KIELTSCH, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754–757; b) S. Capone, I. Kieltsch, O. Flögel, G. Lelais, A. Togni, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 2035–2056; c) P. Eisenberger, I. Kieltsch, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575–1577; d) N. Armanino, R. Koller, A. Togni, *Ornaometallics* **2010**, 29, 1771–1777; e) R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993–5995.
- 200 a) M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 951–957; b) R. Shimizu, H. Egami, T. Nagi, J. Chae, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5947–5949.
- 201 K: Stanek; R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7678–7685.
- 202 R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4332–4336.
- 203 K. Niedermann, N. Früh, E. Vinogradova, M. S. Wiehn, A. Moreno, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1059–1063.
- 204 a) J. J. Ritter, J. Kalish, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4048–4050; b) J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4045–4048.
- 205 A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4986–4987.
- 206 B. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, 185–194.
- 207 a) D. J. Burton, Z. Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, 48, 189–275; b) D. J. Burton, Z. Y. Yang, P. A. Morken, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2993–3063.
- 208 I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195–2198.
- 209 A. N. Chernega, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskij, A. Gentsch, G.-V. Rösenthaller, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 70, 271–275.
- 210 a) V. Broicher, D. Geffken, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 381, 315–320; b) G. J. Chen, L. S. Chen, K. C. Eapen, W. E. Ward, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 61–66; c) H. Beckers, H. Bürger, P. Bursch, I. Ruppert, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 316, 41–50; c) H. Beckers, H. Bürger, R. Eujen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1988**, 563, 38–47; d) L. D. Field, M. P. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7601–7604.

- 211 a) P. Ramaiah, R. Krishnamurti, G. K. S. Prakash, *Org. Synth.* **1995**, 72, 232–237; b) G. K. S. Prakash, D. Deffieux, A. K. Yudin, G. A. Olah, *Synlett* **1994**, 1057–1058; c) J. Grobe, J. Hegge, *Synlett* **1995**, 641–642.
- 212 a) R. Gajda, A. Katrusiak, *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 211–214; b) L. O. Brockway, H. O. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 2036–2044; c) W. F. Sheehan, V. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3956; d) B. Beagley, J. J. Monaghan, T. G. Hewitt, *J. Mol. Struct.* **1971**, 8, 401–411.
- 213 a) H. Berkers, H. Bürger, R. Eujen, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 461–466; b) H. Beckers, H. Bürger, R. Eujen, *J. Mol. Struct.* **1986**, 140, 281–301; c) R. Eujen, *Spectrochim. Acta* **1987**, 43A, 1165–1169.
- 214 G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393–395.
- 215 a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 123–131; b) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613–7632; c) R. P. Singh, J. M. Leitch, B. Twamley, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1436–1440; d) R. P. Singh, D. Chakraborty, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 153–160; e) J. C. Blazejewski, E. Anselmi, M. P. Wilmshurst, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5475–5478; f) V. A. Petrov, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6959–6963; g) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Synlett* **2001**, 77–78; h) G. K. S. Prakash, R. Mogi, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3589–3592; i) A. Hoffmann-Röder, P. Seiler, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2267–2269; j) R. P. Singh, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1047–1049; k) V. Ya, V. Y. Sosnovskikh, D. V. Sevenard, B. I. Usachev, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2097–2099; l) V. Ya, V. Y. Sosnovskikh, B. I. Usachev, D. V. Sevenard, G.-V. Rösenthaller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7747–7754; m) V. Y. Sosnovskikh, B. I. Usachev, D. V. Sevenard, G.-V. Rösenthaller, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 779–784.
- 216 Alkolate: a) D. W. Nelson, R. A. Easley, B. N. V. Pinteá, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 25–28; b) D. W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2572–2582; Carbonate: c) 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; Carboxylate: d) T. Mukaiyama, Y. Kawano, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 88–89; e) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 422–423; f) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1133–1145.
- 217 Phosphine: a) J. Kim, J. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2728–2734; b) T. Hagiwara, T. Kobayashi, T. Fuchikami, *Main Group Chem.* **1997**, 2, 13–15; c) S. Mizuta, N. Shibata, T. Sato, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Synlett* **2006**, 267–270; Amin-N-Oxide: d) G. K. S. Prakash, M. Mandal, C. Panja, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 61–63; e) 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; N-heterocyclische Carbene: e) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290–1309; f) V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5130–5135; g) J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2193–2196; Weitere: h) T. Hagiwara, H. Mochizuki, T. Fuchikami, *Synlett* **1997**, 587–588; i) K. Iwanami, T. Oriyama, *Synlett* **2006**, 112–114; j) S. Mizuta, N. Shibata, S. Ogawa, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Chem. Commun.* **2006**, 2575–2577; k) D. V. Sevenard, V. Y. Sosnovskikh, A. A. Kolomeitsev, M. H. Königsmann, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7623–7627.
- 218 R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984–989.
- 219 P. Murnier, D. Picq, D. Anker, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8241–8244.



- 220 L. A. Babadzhanova, N. V. Kirij, Y. L. Yagupolskii, W. Tyrre, D. Naumann, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1813–1820.
- 221 J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820–821.
- 222 V. Broicher, D. Geffken, *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 929–931.
- 223 C. P Félix, N. Khatimi, A. J. Laurent, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3303–3304.
- 224 a) D. W. Nelsn, R. A. Easley, B. N. V. Pintea, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 25–28; b) D. W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2572–2582.
- 225 A. D. Dilman, D. E. Arkhipov, V. V. Levin, P. A. Belyakov, A. A. Korlyukov, M. I. Stuchkova, V. A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5643–5646.
- 226 V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struckkova, V. A. Tartakovsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5226–530.
- 227 V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 255–257.<sup>228</sup> a) D. J. Brauer, H. Bürger, F. Dörrenbach, B. Krumm, G. Pawelke, W. Weuter, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *385*, 161–172; b) A. A. Kolomeitsev, A. A. Kadyrov, J. Szczepokowska-Sztolcman, M. Milewska, H. Koroniak, G. Bissky, J. A. Barten, G.-V. Röschenthaler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8273–8277; c) G. A. Molander, *Organometallics* **2003**, *22*, 3313–3315.
- 229 V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 281–284.
- 230 a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589–590; b) S. Roussel, T. Billard, B. R. Langlois, L. Saint-James, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939–944; c) F. Massicot, N. Monnier-Benoit, N. Deka, R. Plantier-Royen, C. Portella, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1174–1180; d) J. Nonnenmacher, F. Massicot, F. Grellepois, C. Portelle, *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 7990–7995; e) X. Hu, J. Wang, W. Li, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4378–4380; f) H. Kawai, A. Kusuda, S. Mizuta, S. Nakamura, Y. Funahashi, H. Masuda, N. Shibata, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 762–765; g) H. Kawai, A. Kusuda, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324–6327; h) H. Kawai, K. Tachi, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5104–5107; i) Y. N. Belokon, Z. T. Gugkaeva, V. I. Maleev, M. A. Moskalenko, M. North, A. T. Tsaloev, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1793–1796.
- 231 A. A. Kolomeitzev, V. N. Movchun, Y. L. Yagupolskii, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6191–6192.
- 232 T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. Kashimura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2–4.
- 233 R. Barhdadi, M. Troupel, J. Périchon, *Chem. Commun.* **1998**, 1251–1252.
- 234 a) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2973–2976; b) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275–283.
- 235 J. Russel, N. Roques, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771–13782.
- 236 S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848–8856.
- 237 T. Billard, B. R. Langlois, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2101–2103.
- 238 T. Billard, B. R. Langlois, G. Blond, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8777–8780.

- 239 B. R. Langlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 173–179.
- 240 V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, US3408411, **1965**.
- 241 V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921–5940.
- 242 a) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *47*, 4095–4096; b) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Sato, N. Hara, E. Chikami, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2334–2339; c) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, T. Asai, M. Nakano, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 2755–2761; d) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, K. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 536–537; e) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Hanzawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3009–3012; f) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 661–664.
- 243 a) J. Yamashita, H. Matsumoto, K. Kobayashi, K. Noguchi, M. Yasumoto, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2287–2292; b) J. M. Paratian, S. Sibille, J. Perichon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 53–54.
- 244 a) J. Leroy, C. Wakselman, P. Lacroix, O. Kahn, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *40*, 23–32; b) K. J. Gould, C. N. Manners, D. W. Payling, J. L. Suschitzky, E. Wells, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1445–1453; c) M. Koyama, T. Takagi, A. Ando, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1466–1474; d) M. H. Potashman, J. Bready, A. Coxon, T. M. DeMelfi, L. DiPietro, N. Doerr, D. Elbaum, J. Estrada, P. Gallant, J. Germain, Y. Gu, J.-C. Harmange, S. A. Kaufman, R. Kendall, J. L. Kim, G. N. Kumar, A. M. Long, S. Neervannan, V. F. Patel, A. Polverino, P. Rose, S. van der Plas, D. Whittington, R. Zanon, J. Zhao, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4351–4373.
- 245 N. V. Konradenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, 932–933.
- 246 D. J. Burton, D. M. Wiemers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5014–5015.
- 247 a) D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 834–835; b) M. A. Willert-Porada, D. J. Burton, N. C. Baenziger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1633–1634; c) A. Kuett, V. Movchun, T. Rodima, T. Dansauer, E. B. Rusanov, I. Leito, I. Kaljurand, J. Koppel, V. Pihl, I. Koppel, G. Ovsjannikov, L. Toom, M. Mishima, M. Medebielle, E. Lork, G.-V. Rösenthaller, I. A. Koppel, S. A. Kolomeitsev, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2607–2620; d) M. M. Kremlev, W. Tyrre, A. I. Mushta, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 212–216.
- 248 a) V. Nair, G. S. Buenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8502–8504; b) V. Nair, D. F. Purdy, T. B. Sells, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 878–879; c) G. Chauviere, C. Viode, J. Perie, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 119–126; d) Y. Terazono, D. Dolphin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1892–1900.
- 249 K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, 1719–1720.
- 250 a) H. Suzuki, Y. Yoshida, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1982**, 135–136; b) M. Mintas, H. Guesten, P. G. Williard, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1989**, *48*, 341–344; c) C. H. Lin, S. R. Haadsma, M. F. Piercey, A. G. Romero, W. H. Darlington, WO1990/15047, **1990**; d) H. J. Barbosa, E. A. Collins, C. Hamdouchi, E. J. Hembre, P. A. Hipskind, R. D. Johnston, J. Lu, M. J. Rupp, T. Takakuwa, R. C. Thompson, US7612067, **2009**.
- 251 Y. Chang, C. Cai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3161–3164.
- 252 G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, D. G. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 921–926.

- 253 a) Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 2385–2387; b) F. L. Qing, J. Fan, H.-B. Sun, X.-J. Yue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3053–3057; c) F.-L. Qing, J. Fan, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *96*, 159–161; d) E. A. Veliz, O. M. Stephens, P. A. Beal, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2969–2972; d) T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701–2704; e) C.-L. Wang, H.-Q. Li, W.-D. Meng, F.-L. Qing, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4456–4469; f) L. M. Jin, L. Chen, J.-J. Yin, C.-C. Guo, Q.-Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3994–4001; g) L.-M. Jin, L. Chen, J.-J. Yin, J.-M. Zhou, C.-C. Guo, Q.-Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 527–536; h) G. L. Grunewald, M. R. Seim, J. Lu, M. Makboul, K. R. Criscione, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2939–2952. i) F. A. Romero, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14004–14005; j) J. Lee, T. Park, S. Jeong, K.-H. Kim, C. Hong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1284–1287; k) X. Du, X. Chen, J. T. Mihalic, J. Deignan, J. Duquette, A.-R. Li, B. Lemon, J. Ma, S. Miao, K. Ebsworth, T. J. Sullivan, G. Tonn, T. L. Collins, J. C. Medina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 608–213; l) F. S. Kimball, F. A. Romero, C. Ezzili, J. Garfinkle, T. J. Rayl, D. G. Hochstatter, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 937–947; m) C. L. Yeates, J. F. Batchelor, E. C. Capon, N. J. Cheesman, M. Fry, A. T. Hudson, M. Pudney, H. Trimming, J. Woolven, J. M. Bueno, J. Chicharro, E. Fernandez, J. M. Fiandor, D. Gargallo-Viola, F. Gomez de las Heras, E. Herreros, M. L. Leon, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2845–2852; n) K. Shibata, M. Yoshida, T. Doi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1674–1677; o) C. Liu, Q.-Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3680–3686; p) C. Liu, D.-M. Shen, Q.-Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2732–2736.
- 254 a) J. G. Jr. MacNeil, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 225–227; b) D. Su, J. Duan, Q. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689–7690; c) J. Duan, D. Su, Q. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 279–284; d) J. Duan, D. Su, J. Wu, Q. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 167–169; e) J. Dade, O. Provot, H. Moskowitz, J. Mayrargue, E. Prina, *E. Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 480–483; f) J. J. Van Veldhuiz, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502–12508; g) J. M. Bentley, D. R. Adams, D. Bebbington, K. R. Benwell, M. J. Bickerdike, J. E. P. Davidson, C. E. Dawson, C. T. Dourish, M. A. J. Duncton, S. Gaur, A. R. George, P. R. Giles, R. J. Hamlyn, G. A. Kennett, A. R. Knight, C. S. Malcolm, H. L. Mansell, A. Misra, N. J. T. Monck, R. M. Pratt, K. Quirk, J. R. A. Roffey, S. P. Vickers, I. A. Cliffe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2367–2370.
- 255 K. W. Palmer, P. R. Resnick, US5475165, **1995**.
- 256 Z.-Y. Long, J.-X. Duan, Y.-B. Lin, C.-Y. Guo, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *78*, 177.
- 257 H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94.
- 258 a) F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327–330; b) F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11869–11874; c) F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3793–3798; d) F. Cottet, M. Marull, F. Mongin, D. Espinosa, M. Schlosser, *Synthesis* **2004**, 1619–1624; e) T. Mano, R. W. Stevens, K. Ando, K. Nakao, Y. Okumura, M. Sakakibara, T. Okumura, T. Tamura, K. Miyamoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3879–3887; f) M. C. Nunez, M. G. Pavani, M. Diaz-Gavilan, F. Rodriguez-Serrano, J. A. Gomez-Vidal, J. A. Marchal, A. Aranega, M. A. Gallo, A. Espinosa, J. M. Campos, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11724–11733; g) S.-Y. Takizawa, J.-I. Nishida, T. Tsuzuki, S. Tokito, Y. Yamashita, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4308–4319; h) N. Hoefgen, H. Stange, R. Schindler, H.-J. Lankau, C. Grunwald, B. Langen, U. Egerland, P. Tremmel, M. N. Pangalos, K. L. Marquis, T. Hage, B. L. Harrison, M. S. Malamas, N. J. Brandon, T. Kronbach, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4399–4411; i) W. E. Childers, L.

- M. Havran, M. Asselin, J. J. Bicksler, D. C. Chong, G. T. Grosu, Z. Shen, M. A. Abou-Gharbia, A. C. Bach, B. L. Harrison, N. Kagan, T. Kleintop, R. Magolda, V. Marathias, A. J. Robichaud, A. L. Sabb, M.-Y. Zhang, T. H. Andree, S. H. Aschmies, C. Beyer, T. A. Comery, M. Day, S. M. Grauer, Z. A. Hughes, S. Rosenzweig-Lipson, B. Platt, C. Pulicicchio, D. E. Smith, S. J. Sukoff-Rizzo, K. M. Sullivan, A. Adedoyin, C. Huselton, W. D. Hirst *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4066–4084.
- 259 a) G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vivic, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *130*, 8600–8601; b) G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vivic, *Organometallics* **2008**, *27*, 6233–6235.
- 260 H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793–3798.
- 261 K. A. McReynolds, R. S. Lewis, L. K. G. Ackerman, G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, D. A. Vivic, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1108–1112.
- 262 L. Chu, F.L. Quing, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7262–7263.
- 263 a) C. Glaser, *Ber.* **1869**, *2*, 422–424; b) P. Siemsen, R. C. Livingston, R. C. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- 264 L. Chu, F.-L. Quing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060–5063.
- 265 T. D. Senecal, A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1174–1176.
- 266 Q. Chen, S. Wu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705–706.
- 267 M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909–1911.
- 268 J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300–4302.
- 269 R. P. Hughes, *Adv. Organomet. Chem.* **1990**, *31*, 183–267.
- 270 a) J. A. Morrison, *Adv. Organomet. Chem.* **1993**, *35*, 211–239; b) P. J. Brothers, W. R. Roper, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1293–1326; c) F. G. A. Stone, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 227–234.
- 271 a) F. L. Taw, B. L. Scott, J. L. Kiplinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14712–14713; b) J. Vicente, J. Gil-Rubio, J. Guerrero-Leal, D. Bautista, *Organometallics* **2004**, *23*, 4871–4881; c) D. Naumann, N. V. Kirij, N. Maggiasosa, W. Tyrre, Y. L. Yagupolskii, M. S. Wickleder, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2004**, *630*, 746–751; d) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 3398–3416.
- 272 a) V. V. Grushin, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 160–171, b) S. L. Fraser, M. Yu Antipin, V. N. Khroustalyov, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4769–4770.
- 273 R. P. Hughes, J. S. Overby, A. Williamson, K.-C. Lam, T. E. Concolino, A. L. Rheingold, *Organometallics* **2000**, *19*, 5190–5201.
- 274 G. Frenking, N. Fröhlich, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717–774.
- 275 V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4632–4641.
- 276 Theoretische Berechnungen: a) R. W. Taft, R. T. C. Brownlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7007–7019;  $\pi$ -Induktionsmodell: b) D. Holtz, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 139–145; Elektronenionisationen: c) S. A. Holmes, T. D. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2337–2341; Weitere: d) G. L. Nelson, G. C. Levy, J. D. Cargioli, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3089–3094; e) J. Jullien, A. L. Martin-Christol, H. Stahl-Lariviere, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1117–1123; f) J. B. Levy, *Struct. Chem.* **1999**, *10*, 121–127; g) D. J. Brockway, B. O. West, A. M. Bond, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**,

- 1891–1898; h) I. Kieltsch, G. G. Dubinina, C. Hamacher, A. Kaiser, J. Torres-Nieto, J. M. Hutchison, A. Klein, Y. Budnikova, D. A. Vicic, *Organometallics* **2010**, *29*, 1451–1456.
- 277 a) J. A. Pople, M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4253–4261, b) D. W. Davis, M. S. Banna, D. A. Shirley, *J. Chem. Phys.* **1974**, *60*, 237–245; c) M. H. Palmer, *J. Mol. Struct.* **2000**, *500*, 225–243.
- 278 D. S. Yang, G. M. Bancroft, R. J. Puddephatt, J. S. Tse, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2496–2501; b) J. Goodman, V. V. Grushin, R. B. Larichev, S. A. Macgregor, W. J. Marshall, D. C. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4236–4238; c) J. Goodman, V. V. Grushin, R. B. Larichev, S. A. Macgregor, W. J. Marshall, D. C. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12013–12026.
- 279 a) T. G. Appleton, M. H. Chisholm, H. C. Clark, L. E. Manzer, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1786–1794; b) T. G. Appleton, H. C. Clark, L. E. Manzer, *Coord. Chem. Rev.* **1973**, *10*, 335–422; c) M. A. Bennett, H.-K. Chee, G. B. Robertson, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 1061–1070; d) M. A. Bennett, H.-K. Chee, J. Jeffery, G. B. Robertson, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 1071–1076; e) R. P. Hughes, M. A. Meyer, M. D. Tawa, A. J. Ward, A. Williamson, A. L. Rheingold, L. N. Zakharov, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 747–756.
- 280 V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645.
- 281 G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, J. L. Miller, D. A. Vicic, *Organometallics* **2008**, *27*, 3933–3938.
- 282 X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649.
- 283 N. D. Ball; J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878–2879.
- 284 T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chemistry Lett.* **1982**, 137–140.
- 285 Y. Ye, N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14682–14687
- 286 E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.
- 287 a) B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552–13554; b) B. P. Fors, K. Dooleweerd, Q. Zeng, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6576–6583.
- 288 B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *131*, 12989–12899.
- 289 D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661–1664.
- 290 F. Arikan, Diplomarbeit, RWTH Aachen **2005**.
- 291 T. Knauber, F. Arikan, G.-V. Rösenthaller, L. J. Goßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689–2697.
- 292 a) R. K. Sharma, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2111–2114, b) D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawryniewicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216–3219.
- 293 H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050–2051.
- 294 E. K. Fields, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 916–920.
- 295 W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals* Butterworth Heinemann Oxford, 4. Aufl., **1997**.

- <sup>296</sup> L. Wang, P. Li, Z. Wu, J. Yan, M. Wang, Y. Ding, *Synthesis* **2003**, *13*, 2001–2004.
- <sup>297</sup> G. Drefahl, D. Lorenz, *J. Prakt. Chem.* **1964**, *24*, 106–111.
- <sup>298</sup> H. Meerwein, H. Maier-Hüser, *J. Prakt. Chem.* **1932**, *134*, 51–52.
- <sup>299</sup> Y. Peng, H. Liu, M. Tang, L. Cai, V. Pike, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1339–1344.
- <sup>300</sup> A. Guimanini, G. Chiavari, M. M. Musiani, P. Rossi, *Synthesis* **1980**, *9*, 743–746.
- <sup>301</sup> X. Zhang, K. C. Rice, S. N. Calderon, H. Kayakiri, L. Smith, A. Coop, A. E. Jacobson, R. B. Rothman, P. Davis, C. M. Dersch, F. Porreca, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5455–5463.
- <sup>302</sup> L. J. Goößen, B. A. Khan, T. Fett, M. Treu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2166–2170.
- <sup>303</sup> Die Verbindung sublimiert im Vorratsgefäß und lange, farblose Nadeln werden erhalten.
- <sup>304</sup> P. B. Fors, D. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552–13554
- <sup>305</sup> B. P. Fors, K. Dooleweerd, Q. Zeng, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6576–6583.

## 7 Lebenslauf

### Thomas Knauber

#### Persönliche Daten

---

Name	Thomas Knauber
Anschrift	Kurt Schumacher Str. 34, 67663 Kaiserslautern
Telefon	0049 631 3705469
Email	<a href="mailto:knauber@chemie.uni-kl.de">knauber@chemie.uni-kl.de</a>
Geburtsdatum	05.10.1982
Geburtsort	Neustadt an der Weinstraße
Nationalität	deutsch

#### Schulische Ausbildung

---

1989-1993	Grundschule Schöntalschule, Neustadt a. d. Weinstraße
1993-2002	Leibniz Gymnasium, Neustadt a. d. Weinstraße, Abiturnote 1.8

#### Hochschulstudium

---

Okt. 2002 – Sept. 2007	Studium der Chemie, Technische Universität Kaiserslautern
Sept. 2007	Diplom in Chemie, Abschlussnote 1.1
Jan. 2007 – Sept. 2009	Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen Thema: „Ein neuer Zugang zu Telmisartan <i>via</i> decarboxylierende Kreuzkupplung“
Seit Okt. 2007	Dissertation in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen Thema: „Neue Methoden zu Regioselektiven C-C-Bindungs-knüpfern“

---

#### Auslandsaufenthalte

---

März - Apr. 2008	Forschungsaufenthalt bei Novartis, Basel, Schweiz
------------------	---

#### Stipendien

---

Nov 2007- Dez. 2009	Stipendienstiftung des Landes Rheinland-Pfalz (vormals Landesgraduierertenförderung)
---------------------	--

## 8 Kristallographische Daten

Kalium(trifluomethyl)trimethoxyborat [CAS: 626232-25-5]:

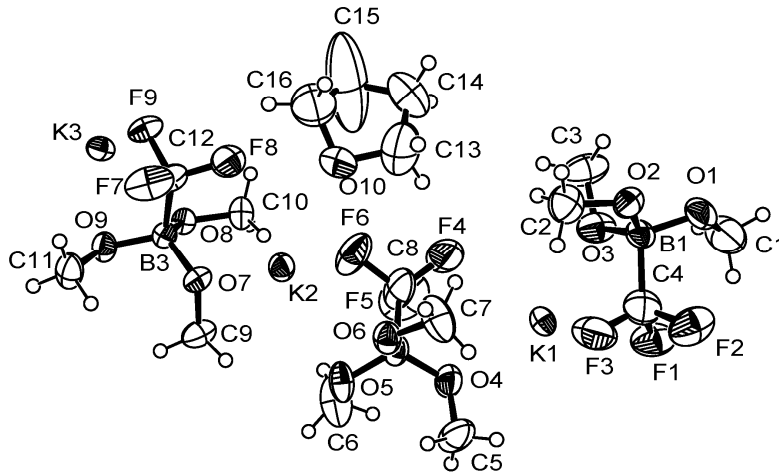


Abbildung 4. *Asymmetrische Elementarzelle 3a; thermische Ellipsoide bei 50% Wahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und Winkel [ $^\circ$ ]: B3-O7 1.488(6), B3-O8 1.1.473(6), B3-O9 1.455(6), B3-C12 1.646(7); O7-B3-O8 115.1(4), O7-B3-O9 116.4(4), O9-B3-O8 101.2(4), O7-B3-C12 103.7(4), O8-B3-C12 110.0(4), O9-B3-C12 110.6(4)*



**Table 1. Crystal data and structure refinement for 10158o.**

Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> B <sub>3</sub> F <sub>9</sub> K <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	
Formula weight	708.17	
Crystal colour and habit	colorless prism	
Crystal size (mm)	0.18 x 0.17 x 0.14	
Temperature (K)	150(2)	
Wavelength (Å)	1.54184	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.5330(2) Å	<i>α</i> = 90°
	<i>b</i> = 11.0452(2) Å	<i>β</i> = 105.191(2)°
	<i>c</i> = 12.6021(2) Å	<i>γ</i> = 90°
Volume (Å <sup>3</sup> )	1549.22(5)	
<i>Z</i>	2	
Calculated density (Mg/m <sup>3</sup> )	1.518	
Absorption coefficient (mm <sup>-1</sup> )	4.816	
F(000)	728	
<i>θ</i> -range for data collection (°)	3.63/62.72	
Index ranges	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -14 ≤ <i>l</i> ≤ 14	
Reflections collected	10391	
Independent reflections	4462 ( <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0196)	
Completeness to <i>θ</i> = 62.72°	99.4 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents (Multiscan)	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.60435	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data/restraints/parameters	4462/1/379	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.041	
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0516, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1474	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0538, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1498	
Absolute structure parameter	0.001(13)	
Largest diff. peak and hole (e·Å <sup>-3</sup> )	0.790/-0.422	

**Definitions:**

$$R_1 = \frac{\sum \|F_o\| - |F_c\|}{\sum |F_o\|}$$

$$wR_2 = \sqrt{\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]}}$$

$$Goof = \sqrt{\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)]}{(n - p)}}$$

*n* = number of reflections; *p* = number of parameters

**Notes on the refinement of 10158o.**

Each asymmetric unit contains three target molecules with one coordinated THF. All the hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined by using a riding model.

**Table 2. Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ] and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for 10158o.**

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2955(7)	2143(11)	10648(7)	96(3)
C(2)	4610(6)	-241(7)	8120(6)	64(2)
C(3)	3508(8)	2585(7)	8034(6)	80(2)
C(4)	5281(6)	933(6)	10546(6)	65(2)
C(5)	9534(7)	2239(8)	10307(5)	77(2)
C(6)	10415(8)	4068(6)	8474(8)	86(3)
C(7)	7846(6)	551(8)	8281(8)	81(2)
C(8)	7726(7)	3375(8)	7559(6)	78(2)
C(9)	10917(5)	3730(6)	5766(4)	54(1)
C(10)	8315(5)	5209(5)	4471(5)	47(1)
C(11)	11370(6)	2916(6)	3303(5)	59(2)
C(12)	8587(5)	2815(4)	3175(4)	41(1)
C(13)	5538(11)	564(17)	5491(10)	142(5)
C(14)	4523(8)	1131(14)	4824(10)	120(4)
C(15)	5013(19)	1399(19)	3940(20)	266(16)
C(16)	5842(8)	418(11)	3891(8)	100(3)
O(1)	3031(3)	1172(5)	9938(3)	66(1)
O(2)	3841(3)	42(3)	8834(3)	48(1)
O(3)	4383(4)	2199(4)	8984(4)	63(1)
O(4)	8697(3)	2779(4)	9459(3)	56(1)
O(5)	9991(4)	2881(3)	8180(4)	54(1)
O(6)	8719(3)	1297(3)	7999(3)	45(1)
O(7)	10002(3)	3150(3)	4959(2)	39(1)
O(8)	9177(3)	4959(3)	3876(2)	34(1)
O(9)	10585(3)	3885(3)	3324(3)	44(1)
O(10)	6468(4)	595(8)	4965(4)	90(2)
F(1)	5609(4)	1880(4)	11251(3)	77(1)
F(2)	5101(4)	25(4)	11269(3)	82(1)
F(3)	6280(3)	613(5)	10309(4)	85(1)
F(4)	6626(4)	3041(7)	7612(3)	113(2)
F(5)	7767(6)	4561(5)	7787(5)	119(2)
F(6)	7689(4)	3311(5)	6481(3)	92(2)
F(7)	8948(4)	1669(3)	3045(3)	70(1)
F(8)	7640(3)	2650(4)	3613(3)	64(1)
F(9)	8076(3)	3202(3)	2125(2)	47(1)
K(1)	6532(1)	3314(1)	9800(1)	38(1)
K(2)	8797(1)	1375(1)	5781(1)	39(1)
K(3)	8936(1)	5526(1)	1694(1)	41(1)
B(1)	4083(5)	1136(5)	9506(5)	44(1)
B(2)	8812(5)	2547(5)	8360(5)	42(1)
B(3)	9645(4)	3716(5)	3886(4)	33(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 10158o.

C(1)-O(1)	1.414(10)	C(15)-H(15A)	0.9900
C(1)-H(1A)	0.9800	C(15)-H(15B)	0.9900
C(1)-H(1B)	0.9800	C(16)-O(10)	1.371(11)
C(1)-H(1C)	0.9800	C(16)-H(16A)	0.9900
C(2)-O(2)	1.453(8)	C(16)-H(16B)	0.9900
C(2)-H(2A)	0.9800	O(1)-B(1)	1.455(7)
C(2)-H(2B)	0.9800	O(1)-K(3)#2	2.728(4)
C(2)-H(2C)	0.9800	O(1)-K(1)#1	3.200(6)
C(3)-O(3)	1.415(8)	O(2)-B(1)	1.460(7)
C(3)-H(3A)	0.9800	O(2)-K(1)#1	2.678(3)
C(3)-H(3B)	0.9800	O(2)-K(3)#2	3.143(4)
C(3)-H(3C)	0.9800	O(3)-B(1)	1.432(7)
C(4)-F(3)	1.312(8)	O(3)-K(1)	2.717(4)
C(4)-F(1)	1.360(8)	O(4)-B(2)	1.447(6)
C(4)-F(2)	1.407(8)	O(4)-K(1)	2.708(4)
C(4)-B(1)	1.652(9)	O(5)-B(2)	1.483(7)
C(4)-K(1)	3.255(7)	O(5)-K(3)#3	2.867(4)
C(4)-K(1)#1	3.529(6)	O(5)-K(2)	3.409(4)
C(5)-O(4)	1.375(8)	O(6)-B(2)	1.449(7)
C(5)-H(5A)	0.9800	O(6)-K(3)#3	2.764(3)
C(5)-H(5B)	0.9800	O(6)-K(2)	2.821(3)
C(5)-H(5C)	0.9800	O(7)-B(3)	1.448(6)
C(6)-O(5)	1.414(8)	O(7)-K(2)	2.757(3)
C(6)-H(6A)	0.9800	O(8)-B(3)	1.473(6)
C(6)-H(6B)	0.9800	O(8)-K(2)#4	2.750(3)
C(6)-H(6C)	0.9800	O(8)-K(3)	2.763(3)
C(7)-O(6)	1.416(8)	O(9)-B(3)	1.455(6)
C(7)-H(7A)	0.9800	O(9)-K(2)#4	2.987(4)
C(7)-H(7B)	0.9800	O(9)-K(3)	3.012(3)
C(7)-H(7C)	0.9800	O(10)-K(2)	2.750(5)
C(8)-F(5)	1.339(11)	F(1)-K(1)	2.829(5)
C(8)-F(4)	1.340(10)	F(2)-K(1)#1	2.757(4)
C(8)-F(6)	1.349(8)	F(3)-K(1)	3.082(6)
C(8)-B(2)	1.662(9)	F(4)-K(1)	2.804(4)
C(8)-K(1)	3.452(6)	F(6)-K(2)	2.752(4)
C(9)-O(7)	1.413(6)	F(8)-K(2)	3.053(4)
C(9)-H(9A)	0.9800	F(9)-K(3)	2.856(3)
C(9)-H(9B)	0.9800	F(9)-K(1)#5	3.006(3)
C(9)-H(9C)	0.9800	K(1)-O(2)#6	2.678(3)
C(10)-O(8)	1.421(6)	K(1)-F(2)#6	2.757(4)
C(10)-H(10A)	0.9800	K(1)-F(9)#7	3.006(3)
C(10)-H(10B)	0.9800	K(1)-O(1)#6	3.200(6)
C(10)-H(10C)	0.9800	K(1)-B(1)#6	3.362(6)
C(11)-O(9)	1.407(7)	K(2)-O(8)#3	2.750(3)
C(11)-H(11A)	0.9800	K(2)-O(9)#3	2.987(4)
C(11)-H(11B)	0.9800	K(2)-B(3)#3	3.411(5)
C(11)-H(11C)	0.9800	K(2)-B(2)	3.494(6)
C(12)-F(7)	1.356(6)	K(2)-K(3)#3	3.6709(13)
C(12)-F(8)	1.359(6)	K(3)-O(1)#8	2.728(4)
C(12)-F(9)	1.368(5)	K(3)-O(6)#4	2.764(3)
C(12)-B(3)	1.646(7)	K(3)-O(5)#4	2.867(4)
C(13)-C(14)	1.398(17)	K(3)-O(2)#8	3.143(4)
C(13)-O(10)	1.401(11)	K(3)-B(3)	3.334(5)
C(13)-H(13A)	0.9900	K(3)-B(2)#4	3.438(5)
C(13)-H(13B)	0.9900	K(3)-B(1)#8	3.479(5)
C(14)-C(15)	1.412(18)	K(3)-K(2)#4	3.6709(13)
C(14)-H(14A)	0.9900	K(3)-K(1)#5	3.9856(13)
C(14)-H(14B)	0.9900	B(1)-K(1)#1	3.362(6)
C(15)-C(16)	1.456(18)	B(1)-K(3)#2	3.479(5)
		B(2)-K(3)#3	3.438(5)

B(3)-K(2)#4	3.411(5)	B(2)-C(8)-K(1)	83.7(3)
O(1)-C(1)-H(1A)	109.5	O(7)-C(9)-H(9A)	109.5
O(1)-C(1)-H(1B)	109.5	O(7)-C(9)-H(9B)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
O(1)-C(1)-H(1C)	109.5	O(7)-C(9)-H(9C)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5	H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5	H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
O(2)-C(2)-H(2A)	109.5	O(8)-C(10)-H(10A)	109.5
O(2)-C(2)-H(2B)	109.5	O(8)-C(10)-H(10B)	109.5
H(2A)-C(2)-H(2B)	109.5	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
O(2)-C(2)-H(2C)	109.5	O(8)-C(10)-H(10C)	109.5
H(2A)-C(2)-H(2C)	109.5	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
H(2B)-C(2)-H(2C)	109.5	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
O(3)-C(3)-H(3A)	109.5	O(9)-C(11)-H(11A)	109.5
O(3)-C(3)-H(3B)	109.5	O(9)-C(11)-H(11B)	109.5
H(3A)-C(3)-H(3B)	109.5	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
O(3)-C(3)-H(3C)	109.5	O(9)-C(11)-H(11C)	109.5
H(3A)-C(3)-H(3C)	109.5	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(3B)-C(3)-H(3C)	109.5	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
F(3)-C(4)-F(1)	104.2(5)	F(7)-C(12)-F(8)	103.2(4)
F(3)-C(4)-F(2)	104.1(6)	F(7)-C(12)-F(9)	104.1(4)
F(1)-C(4)-F(2)	100.9(5)	F(8)-C(12)-F(9)	104.2(4)
F(3)-C(4)-B(1)	117.2(5)	F(7)-C(12)-B(3)	115.1(4)
F(1)-C(4)-B(1)	116.4(6)	F(8)-C(12)-B(3)	114.8(4)
F(2)-C(4)-B(1)	112.1(5)	F(9)-C(12)-B(3)	114.1(4)
F(3)-C(4)-K(1)	70.7(4)	C(14)-C(13)-O(10)	109.2(9)
F(1)-C(4)-K(1)	59.9(3)	C(14)-C(13)-H(13A)	109.8
F(2)-C(4)-K(1)	156.2(4)	O(10)-C(13)-H(13A)	109.8
B(1)-C(4)-K(1)	90.2(3)	C(14)-C(13)-H(13B)	109.8
F(3)-C(4)-K(1)#1	106.1(4)	O(10)-C(13)-H(13B)	109.8
F(1)-C(4)-K(1)#1	140.0(4)	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.3
F(2)-C(4)-K(1)#1	46.6(3)	C(13)-C(14)-C(15)	97.1(9)
B(1)-C(4)-K(1)#1	70.6(3)	C(13)-C(14)-H(14A)	112.3
K(1)-C(4)-K(1)#1	156.9(2)	C(15)-C(14)-H(14A)	112.3
O(4)-C(5)-H(5A)	109.5	C(13)-C(14)-H(14B)	112.3
O(4)-C(5)-H(5B)	109.5	C(15)-C(14)-H(14B)	112.3
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.9
O(4)-C(5)-H(5C)	109.5	C(14)-C(15)-C(16)	106.1(12)
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5	C(14)-C(15)-H(15A)	110.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5	C(16)-C(15)-H(15A)	110.5
O(5)-C(6)-H(6A)	109.5	C(14)-C(15)-H(15B)	110.5
O(5)-C(6)-H(6B)	109.5	C(16)-C(15)-H(15B)	110.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.7
O(5)-C(6)-H(6C)	109.5	O(10)-C(16)-C(15)	92.2(13)
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5	O(10)-C(16)-H(16A)	113.3
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5	C(15)-C(16)-H(16A)	113.3
O(6)-C(7)-H(7A)	109.5	O(10)-C(16)-H(16B)	113.3
O(6)-C(7)-H(7B)	109.5	C(15)-C(16)-H(16B)	113.3
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16B)	110.6
O(6)-C(7)-H(7C)	109.5	C(1)-O(1)-B(1)	117.0(5)
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5	C(1)-O(1)-K(3)#2	119.9(4)
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5	B(1)-O(1)-K(3)#2	108.7(3)
F(5)-C(8)-F(4)	103.8(6)	C(1)-O(1)-K(1)#1	135.8(5)
F(5)-C(8)-F(6)	104.9(7)	B(1)-O(1)-K(1)#1	83.5(3)
F(4)-C(8)-F(6)	104.8(7)	K(3)#2-O(1)-K(1)#1	84.10(12)
F(5)-C(8)-B(2)	115.4(7)	C(2)-O(2)-B(1)	118.9(4)
F(4)-C(8)-B(2)	113.0(6)	C(2)-O(2)-K(1)#1	118.1(4)
F(6)-C(8)-B(2)	113.8(5)	B(1)-O(2)-K(1)#1	104.8(3)
F(5)-C(8)-K(1)	81.0(4)	C(2)-O(2)-K(3)#2	131.2(3)
F(4)-C(8)-K(1)	50.8(3)	B(1)-O(2)-K(3)#2	90.6(3)
F(6)-C(8)-K(1)	155.2(5)	K(1)#1-O(2)-K(3)#2	86.03(9)
		C(3)-O(3)-B(1)	115.5(5)

C(3)-O(3)-K(1)	124.2(4)	F(2)#6-K(1)-F(9)#7	131.22(10)
B(1)-O(3)-K(1)	120.3(3)	F(4)-K(1)-F(9)#7	142.04(10)
C(5)-O(4)-B(2)	116.4(4)	F(1)-K(1)-F(9)#7	64.81(9)
C(5)-O(4)-K(1)	117.4(4)	O(2)#6-K(1)-F(3)	121.08(12)
B(2)-O(4)-K(1)	120.7(3)	O(4)-K(1)-F(3)	87.88(13)
C(6)-O(5)-B(2)	117.3(4)	O(3)-K(1)-F(3)	60.87(12)
C(6)-O(5)-K(3)#3	135.4(5)	F(2)#6-K(1)-F(3)	132.51(12)
B(2)-O(5)-K(3)#3	99.5(3)	F(4)-K(1)-F(3)	97.51(19)
C(6)-O(5)-K(2)	135.8(5)	F(1)-K(1)-F(3)	41.53(13)
B(2)-O(5)-K(2)	80.8(3)	F(9)#7-K(1)-F(3)	79.70(10)
K(3)#3-O(5)-K(2)	71.00(9)	O(2)#6-K(1)-O(1)#6	43.83(11)
C(7)-O(6)-B(2)	118.4(5)	O(4)-K(1)-O(1)#6	96.01(13)
C(7)-O(6)-K(3)#3	121.3(4)	O(3)-K(1)-O(1)#6	126.15(12)
B(2)-O(6)-K(3)#3	105.1(3)	F(2)#6-K(1)-O(1)#6	56.18(11)
C(7)-O(6)-K(2)	118.4(4)	F(4)-K(1)-O(1)#6	99.31(18)
B(2)-O(6)-K(2)	105.3(3)	F(1)-K(1)-O(1)#6	124.17(12)
K(3)#3-O(6)-K(2)	82.19(9)	F(9)#7-K(1)-O(1)#6	84.44(9)
C(9)-O(7)-B(3)	116.8(4)	F(3)-K(1)-O(1)#6	162.66(12)
C(9)-O(7)-K(2)	114.1(3)	O(2)#6-K(1)-C(4)	103.41(15)
B(3)-O(7)-K(2)	127.6(3)	O(4)-K(1)-C(4)	111.50(16)
C(10)-O(8)-B(3)	118.8(4)	O(3)-K(1)-C(4)	46.65(15)
C(10)-O(8)-K(2)#4	119.3(3)	F(2)#6-K(1)-C(4)	113.41(17)
B(3)-O(8)-K(2)#4	103.6(2)	F(4)-K(1)-C(4)	109.4(2)
C(10)-O(8)-K(3)	125.4(3)	F(1)-K(1)-C(4)	24.57(15)
B(3)-O(8)-K(3)	99.3(2)	F(9)#7-K(1)-C(4)	83.06(13)
K(2)#4-O(8)-K(3)	83.50(9)	F(3)-K(1)-C(4)	23.70(15)
C(11)-O(9)-B(3)	118.5(4)	O(1)#6-K(1)-C(4)	146.84(15)
C(11)-O(9)-K(2)#4	128.1(4)	O(2)#6-K(1)-B(1)#6	24.82(13)
B(3)-O(9)-K(2)#4	93.9(3)	O(4)-K(1)-B(1)#6	120.65(15)
C(11)-O(9)-K(3)	137.7(3)	O(3)-K(1)-B(1)#6	106.57(14)
B(3)-O(9)-K(3)	89.5(2)	F(2)#6-K(1)-B(1)#6	47.80(12)
K(2)#4-O(9)-K(3)	75.46(9)	F(4)-K(1)-B(1)#6	114.86(18)
C(16)-O(10)-C(13)	101.1(7)	F(1)-K(1)-B(1)#6	102.14(15)
C(16)-O(10)-K(2)	128.7(5)	F(9)#7-K(1)-B(1)#6	84.05(11)
C(13)-O(10)-K(2)	128.6(6)	F(3)-K(1)-B(1)#6	143.66(14)
C(4)-F(1)-K(1)	95.5(4)	O(1)#6-K(1)-B(1)#6	25.46(12)
C(4)-F(2)-K(1)#1	111.7(3)	C(4)-K(1)-B(1)#6	122.29(17)
C(4)-F(3)-K(1)	85.6(4)	O(2)#6-K(1)-C(8)	132.65(19)
C(8)-F(4)-K(1)	107.5(4)	O(4)-K(1)-C(8)	44.92(15)
C(8)-F(6)-K(2)	117.9(4)	O(3)-K(1)-C(8)	102.64(19)
C(12)-F(8)-K(2)	102.5(3)	F(2)#6-K(1)-C(8)	87.39(15)
C(12)-F(9)-K(3)	112.4(3)	F(4)-K(1)-C(8)	21.7(2)
C(12)-F(9)-K(1)#5	161.9(3)	F(1)-K(1)-C(8)	146.91(18)
K(3)-F(9)-K(1)#5	85.64(8)	F(9)#7-K(1)-C(8)	122.47(15)
O(2)#6-K(1)-O(4)	124.60(13)	F(3)-K(1)-C(8)	105.59(18)
O(2)#6-K(1)-O(3)	106.38(14)	O(1)#6-K(1)-C(8)	88.81(18)
O(4)-K(1)-O(3)	128.92(15)	C(4)-K(1)-C(8)	123.7(2)
O(2)#6-K(1)-F(2)#6	67.77(11)	B(1)#6-K(1)-C(8)	110.56(18)
O(4)-K(1)-F(2)#6	127.73(15)	O(8)#3-K(2)-O(10)	125.92(18)
O(3)-K(1)-F(2)#6	71.79(14)	O(8)#3-K(2)-F(6)	146.98(13)
O(2)#6-K(1)-F(4)	139.68(17)	O(10)-K(2)-F(6)	82.7(2)
O(4)-K(1)-F(4)	62.96(11)	O(8)#3-K(2)-O(7)	88.42(10)
O(3)-K(1)-F(4)	81.10(16)	O(10)-K(2)-O(7)	128.37(15)
F(2)#6-K(1)-F(4)	77.90(14)	F(6)-K(2)-O(7)	83.69(14)
O(2)#6-K(1)-F(1)	80.38(13)	O(8)#3-K(2)-O(6)	94.22(9)
O(4)-K(1)-F(1)	119.96(13)	O(10)-K(2)-O(6)	94.56(13)
O(3)-K(1)-F(1)	61.98(12)	F(6)-K(2)-O(6)	64.41(11)
F(2)#6-K(1)-F(1)	112.03(15)	O(7)-K(2)-O(6)	122.96(11)
F(4)-K(1)-F(1)	133.88(19)	O(8)#3-K(2)-O(9)#3	46.22(9)
O(2)#6-K(1)-F(9)#7	63.72(9)	O(10)-K(2)-O(9)#3	88.06(17)
O(4)-K(1)-F(9)#7	79.08(10)	F(6)-K(2)-O(9)#3	132.79(11)
O(3)-K(1)-F(9)#7	126.79(11)	O(7)-K(2)-O(9)#3	134.64(10)

O(6)-K(2)-O(9)#3	70.38(10)	O(1)#8-K(3)-B(3)	139.15(13)
O(8)#3-K(2)-F(8)	123.83(10)	O(8)-K(3)-B(3)	25.85(11)
O(10)-K(2)-F(8)	69.80(14)	O(6)#4-K(3)-B(3)	92.88(12)
F(6)-K(2)-F(8)	78.33(11)	F(9)-K(3)-B(3)	47.55(10)
O(7)-K(2)-F(8)	58.71(9)	O(5)#4-K(3)-B(3)	119.32(13)
O(6)-K(2)-F(8)	141.35(11)	O(9)-K(3)-B(3)	25.87(10)
O(9)#3-K(2)-F(8)	140.16(10)	O(2)#8-K(3)-B(3)	95.06(11)
O(8)#3-K(2)-O(5)	90.54(9)	O(1)#8-K(3)-B(2)#4	107.37(15)
O(10)-K(2)-O(5)	127.78(14)	O(8)-K(3)-B(2)#4	106.71(12)
F(6)-K(2)-O(5)	56.65(12)	O(6)#4-K(3)-B(2)#4	24.02(13)
O(7)-K(2)-O(5)	81.94(9)	F(9)-K(3)-B(2)#4	152.79(12)
O(6)-K(2)-O(5)	41.14(10)	O(5)#4-K(3)-B(2)#4	25.18(13)
O(9)#3-K(2)-O(5)	96.52(9)	O(9)-K(3)-B(2)#4	93.40(13)
F(8)-K(2)-O(5)	123.28(10)	O(2)#8-K(3)-B(2)#4	147.10(13)
O(8)#3-K(2)-B(3)#3	24.82(11)	B(3)-K(3)-B(2)#4	112.55(13)
O(10)-K(2)-B(3)#3	102.00(19)	O(1)#8-K(3)-B(1)#8	23.32(13)
F(6)-K(2)-B(3)#3	154.63(11)	O(8)-K(3)-B(1)#8	107.74(12)
O(7)-K(2)-B(3)#3	110.92(11)	O(6)#4-K(3)-B(1)#8	146.35(13)
O(6)-K(2)-B(3)#3	90.27(11)	F(9)-K(3)-B(1)#8	84.18(12)
O(9)#3-K(2)-B(3)#3	25.18(10)	O(5)#4-K(3)-B(1)#8	102.51(13)
F(8)-K(2)-B(3)#3	126.84(12)	O(9)-K(3)-B(1)#8	142.54(13)
O(5)-K(2)-B(3)#3	103.53(11)	O(2)#8-K(3)-B(1)#8	24.80(12)
O(8)#3-K(2)-B(2)	105.54(11)	B(3)-K(3)-B(1)#8	118.43(14)
O(10)-K(2)-B(2)	103.32(15)	B(2)#4-K(3)-B(1)#8	122.74(15)
F(6)-K(2)-B(2)	45.86(12)	O(1)#8-K(3)-K(2)#4	148.14(12)
O(7)-K(2)-B(2)	101.88(12)	O(8)-K(3)-K(2)#4	48.10(7)
O(6)-K(2)-B(2)	23.58(13)	O(6)#4-K(3)-K(2)#4	49.58(7)
O(9)#3-K(2)-B(2)	92.72(11)	F(9)-K(3)-K(2)#4	105.58(6)
F(8)-K(2)-B(2)	123.79(12)	O(5)#4-K(3)-K(2)#4	61.41(9)
O(5)-K(2)-B(2)	24.77(12)	O(9)-K(3)-K(2)#4	51.96(8)
B(3)#3-K(2)-B(2)	109.31(13)	O(2)#8-K(3)-K(2)#4	133.00(7)
O(8)#3-K(2)-K(3)#3	48.41(6)	B(3)-K(3)-K(2)#4	58.04(9)
O(10)-K(2)-K(3)#3	130.40(13)	B(2)#4-K(3)-K(2)#4	58.77(10)
F(6)-K(2)-K(3)#3	101.87(9)	B(1)#8-K(3)-K(2)#4	137.02(10)
O(7)-K(2)-K(3)#3	101.11(7)	O(1)#8-K(3)-K(1)#5	53.00(12)
O(6)-K(2)-K(3)#3	48.23(7)	O(8)-K(3)-K(1)#5	109.25(7)
O(9)#3-K(2)-K(3)#3	52.58(7)	O(6)#4-K(3)-K(1)#5	140.75(8)
F(8)-K(2)-K(3)#3	159.80(7)	F(9)-K(3)-K(1)#5	48.77(5)
O(5)-K(2)-K(3)#3	47.59(7)	O(5)#4-K(3)-K(1)#5	144.27(10)
B(3)#3-K(2)-K(3)#3	56.03(9)	O(9)-K(3)-K(1)#5	104.78(8)
B(2)-K(2)-K(3)#3	57.28(9)	O(2)#8-K(3)-K(1)#5	42.10(6)
O(1)#8-K(3)-O(8)	131.04(11)	B(3)-K(3)-K(1)#5	96.29(9)
O(1)#8-K(3)-O(6)#4	127.96(13)	B(2)#4-K(3)-K(1)#5	142.81(10)
O(8)-K(3)-O(6)#4	95.22(10)	B(1)#8-K(3)-K(1)#5	53.01(10)
O(1)#8-K(3)-F(9)	96.71(13)	K(2)#4-K(3)-K(1)#5	154.31(3)
O(8)-K(3)-F(9)	63.63(9)	O(3)-B(1)-O(1)	118.4(5)
O(6)#4-K(3)-F(9)	128.78(10)	O(3)-B(1)-O(2)	116.4(5)
O(1)#8-K(3)-O(5)#4	93.78(15)	O(1)-B(1)-O(2)	100.9(4)
O(8)-K(3)-O(5)#4	102.78(11)	O(3)-B(1)-C(4)	102.9(4)
O(6)#4-K(3)-O(5)#4	47.22(11)	O(1)-B(1)-C(4)	108.3(5)
F(9)-K(3)-O(5)#4	166.32(11)	O(2)-B(1)-C(4)	109.9(5)
O(1)#8-K(3)-O(9)	157.39(14)	O(3)-B(1)-K(1)#1	166.5(4)
O(8)-K(3)-O(9)	45.87(9)	O(1)-B(1)-K(1)#1	71.0(3)
O(6)#4-K(3)-O(9)	70.75(11)	O(2)-B(1)-K(1)#1	50.4(2)
F(9)-K(3)-O(9)	61.17(9)	C(4)-B(1)-K(1)#1	81.8(3)
O(5)#4-K(3)-O(9)	108.81(12)	O(3)-B(1)-K(3)#2	107.1(3)
O(1)#8-K(3)-O(2)#8	44.31(11)	O(1)-B(1)-K(3)#2	47.9(2)
O(8)-K(3)-O(2)#8	90.19(9)	O(2)-B(1)-K(3)#2	64.6(2)
O(6)#4-K(3)-O(2)#8	171.07(11)	C(4)-B(1)-K(3)#2	148.5(4)
F(9)-K(3)-O(2)#8	60.09(9)	K(1)#1-B(1)-K(3)#2	71.24(10)
O(5)#4-K(3)-O(2)#8	124.56(11)	O(4)-B(2)-O(6)	116.8(5)
O(9)-K(3)-O(2)#8	117.91(10)	O(4)-B(2)-O(5)	114.8(5)

O(6)-B(2)-O(5)	100.7(4)
O(4)-B(2)-C(8)	103.9(4)
O(6)-B(2)-C(8)	110.6(5)
O(5)-B(2)-C(8)	110.2(5)
O(4)-B(2)-K(3)#3	113.1(3)
O(6)-B(2)-K(3)#3	50.9(2)
O(5)-B(2)-K(3)#3	55.3(2)
C(8)-B(2)-K(3)#3	142.9(3)
O(4)-B(2)-K(2)	167.3(4)
O(6)-B(2)-K(2)	51.2(2)
O(5)-B(2)-K(2)	74.4(3)
C(8)-B(2)-K(2)	79.6(3)
K(3)#3-B(2)-K(2)	63.95(9)
O(7)-B(3)-O(9)	116.4(4)
O(7)-B(3)-O(8)	115.1(4)
O(9)-B(3)-O(8)	101.2(4)
O(7)-B(3)-C(12)	103.7(4)
O(9)-B(3)-C(12)	110.6(4)
O(8)-B(3)-C(12)	110.0(4)
O(7)-B(3)-K(3)	168.8(3)
O(9)-B(3)-K(3)	64.6(2)
O(8)-B(3)-K(3)	54.9(2)
C(12)-B(3)-K(3)	85.7(2)
O(7)-B(3)-K(2)#4	104.2(3)
O(9)-B(3)-K(2)#4	60.9(2)
O(8)-B(3)-K(2)#4	51.6(2)
C(12)-B(3)-K(2)#4	151.5(3)
K(3)-B(3)-K(2)#4	65.94(10)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,y-1/2,-z+2 #2 -x+1,y-1/2,-z+1 #3 -x+2,y-1/2,-z+1  
 #4 -x+2,y+1/2,-z+1 #5 x,y,z-1 #6 -x+1,y+1/2,-z+2  
 #7 x,y,z+1 #8 -x+1,y+1/2,-z+1

**Table 4. Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for 10158o.**

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11}+\dots+2hka^*b^*U_{12}]$$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
C(1)	66(4)	137(8)	88(5)	-53(6)	24(4)	-12(5)
C(2)	71(4)	56(4)	68(4)	4(3)	22(3)	-7(3)
C(3)	104(5)	52(4)	64(4)	8(3)	-14(4)	-9(4)
C(4)	64(4)	60(4)	66(4)	-13(3)	11(3)	-16(3)
C(5)	83(4)	98(6)	47(3)	12(3)	14(3)	42(4)
C(6)	112(6)	41(3)	134(7)	-23(4)	81(5)	-15(3)
C(7)	65(4)	74(4)	116(6)	-5(4)	46(4)	-17(4)
C(8)	95(5)	88(5)	62(4)	6(4)	39(4)	44(4)
C(9)	63(3)	55(3)	38(2)	-2(2)	1(2)	-9(3)
C(10)	54(3)	41(3)	52(3)	-2(2)	27(2)	-2(2)
C(11)	65(3)	63(4)	56(3)	17(3)	29(3)	30(3)
C(12)	56(3)	30(2)	35(2)	4(2)	5(2)	1(2)
C(13)	137(10)	204(16)	99(7)	6(9)	58(7)	-36(11)
C(14)	58(4)	169(12)	139(9)	1(9)	35(5)	10(6)
C(15)	300(20)	220(20)	390(30)	210(20)	280(30)	160(19)
C(16)	97(6)	105(7)	98(6)	-30(6)	24(5)	-21(5)
O(1)	44(2)	95(3)	59(2)	-25(2)	15(2)	-27(2)
O(2)	58(2)	45(2)	39(2)	0(2)	10(2)	-22(2)
O(3)	66(2)	50(2)	63(2)	9(2)	-2(2)	-17(2)
O(4)	55(2)	70(3)	48(2)	4(2)	23(2)	14(2)
O(5)	64(2)	39(2)	73(2)	-2(2)	45(2)	6(2)
O(6)	47(2)	44(2)	49(2)	2(2)	20(1)	8(2)
O(7)	45(2)	39(2)	29(1)	1(1)	5(1)	-2(1)
O(8)	39(2)	29(2)	36(2)	2(1)	12(1)	3(1)
O(9)	48(2)	47(2)	42(2)	11(2)	21(1)	12(2)
O(10)	45(2)	154(6)	65(3)	12(3)	4(2)	-1(3)
F(1)	82(2)	60(2)	73(2)	1(2)	-8(2)	-23(2)
F(2)	110(3)	55(2)	68(2)	18(2)	2(2)	-20(2)
F(3)	55(2)	103(3)	85(3)	-5(3)	-2(2)	7(2)
F(4)	68(2)	208(7)	60(2)	13(3)	13(2)	66(3)
F(5)	168(5)	73(3)	113(4)	9(3)	32(4)	72(4)
F(6)	125(3)	106(3)	52(2)	27(2)	35(2)	64(3)
F(7)	99(3)	27(2)	68(2)	-2(1)	-10(2)	10(2)
F(8)	63(2)	73(2)	54(2)	2(2)	11(2)	-31(2)
F(9)	61(2)	40(2)	33(1)	4(1)	-2(1)	-1(1)
K(1)	35(1)	32(1)	50(1)	-8(1)	16(1)	-1(1)
K(2)	38(1)	41(1)	39(1)	6(1)	13(1)	5(1)
K(3)	36(1)	42(1)	41(1)	12(1)	4(1)	-6(1)
B(1)	38(3)	41(3)	49(3)	2(2)	9(2)	-11(2)
B(2)	48(3)	40(3)	41(3)	2(2)	20(2)	10(2)
B(3)	38(2)	30(2)	33(2)	0(2)	11(2)	2(2)



**Table 5. Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] for 10158o.**

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	3584	2057	11337	145
H(1B)	2165	2134	10803	145
H(1C)	3062	2911	10296	145
H(2A)	4724	487	7715	97
H(2B)	4233	-875	7599	97
H(2C)	5391	-527	8565	97
H(3A)	2897	1953	7805	120
H(3B)	3892	2739	7440	120
H(3C)	3127	3330	8199	120
H(5A)	9994	1643	10009	115
H(5B)	9124	1833	10798	115
H(5C)	10080	2857	10720	115
H(6A)	10042	4629	7880	130
H(6B)	11290	4089	8595	130
H(6C)	10208	4309	9150	130
H(7A)	8026	479	9082	121
H(7B)	7861	-254	7957	121
H(7C)	7049	911	7997	121
H(9A)	11671	3704	5544	81
H(9B)	11025	3314	6472	81
H(9C)	10691	4575	5840	81
H(10A)	7505	5105	3987	70
H(10B)	8414	6045	4742	70
H(10C)	8431	4652	5095	70
H(11A)	11638	2559	4038	88
H(11B)	12068	3212	3074	88
H(11C)	10951	2301	2781	88
H(13A)	5347	-286	5628	170
H(13B)	5793	986	6208	170
H(14A)	4298	1870	5168	144
H(14B)	3825	577	4610	144
H(15A)	5443	2184	4056	320
H(15B)	4370	1444	3239	320
H(16A)	5447	-384	3759	120
H(16B)	6328	567	3363	120







*“There must be some kind of way out of here,” said the joker to the thief,*

*“There’s too much confusion, I can’t get no relief.*

*Businessman they drink my wine, blow man dig my earth,*

*None will level on the line, nobody offered his word, hey.”*

*“No reason to get excited,” the thief he kindly spoke.*

*“There are many here among us, who feel that life is but a joke.*

*But you and I we’ve been, through that and this is not our fate.*

*So let us stop talk falsely now, the hour is getting late.”*

*All along the watchtower*

*Princes kept the view*

*While all the women came and went*

*And barefoot servants, too.*

*Outside in the cold distance*

*A wildcat did growl.*

*Two riders were approaching*

*And the wind began to howl.*

Bob Dylan

Jimi Hendrix

