



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DEPARTMENT CHEMIE

ARBEITSKREIS FÜR BIOMIMETISCHE KATALYSE



Entwicklung und Aufklärung neuer  $\lambda^3$ -*F*-Iodan-basierter  
Strategien zur chemoselektiven Generierung von  
Heterozyklen und  
bei elektrochemischen Fluorierungen

Christoph Brunner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Hubert A. Gasteiger

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Tanja Gulder

2. Prof. Dr. Lukas Hintermann

Die Dissertation wurde am 25.04.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 16.05.2019 angenommen.



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2015 bis April 2019 unter der Leitung von Prof. Dr. Tanja Gulder in der Arbeitsgruppe für Biomimetische Katalyse der Technischen Universität München angefertigt.

Teile der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse waren bereits Gegenstand folgender Publikationen:

A. Ulmer, C. Brunner, A. M. Arnold, A. Pöthig, T. Gulder; A Fluorination/Aryl Migration/Cyclization Cascade for the Metal-Free Synthesis of Fluoro-Benzoxazepines; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3660-3664.

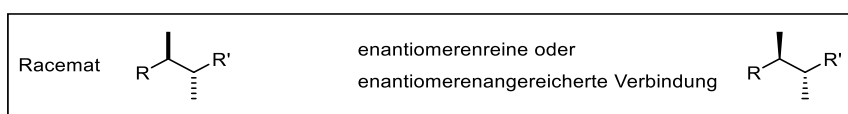
C. Brunner, A. Andries-Ulmer, G. M. Kiefl, T. Gulder; Hypervalent Fluoroiodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2615-2621.

A. Andries-Ulmer,<sup>1</sup> C. Brunner,<sup>1</sup> J. Rehbein, T. Gulder; Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034-13041.

Zudem wurden Teile der vorliegenden Arbeit auf verschiedenen internationalen Konferenzen präsentiert:

*On the Chemoselectivity of Hypervalent Iodane Triggered Fluorination Reactions* (Poster), 6<sup>th</sup> International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC) **2018**, Cardiff/Wales & 7<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress **2018**, Liverpool/England.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder -angereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.



---

<sup>1</sup> Geteilte Erstautoren



## **Danksagung**

Ich danke Frau Prof. Dr. Tanja Gulder, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Doktorarbeit in ihrer Arbeitsgruppe anfertigen zu können. Vielen Dank auch für die sowohl fachliche als auch finanzielle Unterstützung bei all meinen Projekten und bei meiner Teilnahme an internationalen Konferenzen. Darüber hinaus weiß ich die intensive Betreuung und die immer sehr hilfreichen Anregungen sehr zu schätzen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei all den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Gulder, die mich so schnell und herzlich in ihre Mitte integriert haben und mir immer bei Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen. Dabei möchte ich besonders Steffi, Qingqi, Jarek, Andi und Gabbo für die unvergesslichen Abende in unserem Kaffeeraum Danke sagen.

Bei meinen Forschungspraktikanten Nicole Artemis Marangos, Petra Bestler, Alexander Schmitt, Jan Hampe und Juanita Ferreira-Olmos möchte ich mich für ihre Hilfe im Labor und ihrem Beitrag zu dieser Doktorarbeit herzlich bedanken. Dies gilt auch für Ramona Schütt.

Weiterhin möchte ich Steffi und Qingqi für das Korrekturlesen dieser Arbeit danken.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern bedanken, die mich nicht nur während meiner Promotion, sondern auch bereits all die Jahre zuvor auf nur jede erdenkliche Art und Weise unterstützt haben. Der wichtigste Dank gilt aber meiner Frau Magdalena, welche mich während dieser Promotion immer wieder auf den Boden geholt hat und für arbeitsintensive Zeiten immer uneingeschränktes Verständnis gezeigt hat. Danke.



Für Magdalena

*„Ein Mensch für sich allein ist nichts,  
zwei Menschen, die zusammengehören, sind eine Welt.“*

*-anonym-*





## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
1.	Einleitung .....	1
2.	Kenntnisstand .....	5
2.1.	Knüpfung von <i>C,F</i> -Bindungen mit stickstoffbasierten Fluorierungsreagenzien....	5
2.2.	Hypervalente $\lambda^3$ -Iodane in Fluorierungsreaktionen.....	9
2.3.	Anodische Oxidation als umweltfreundliche Methode zur Generierung hypervalenter Iod(III)-Spezies.....	17
3.	Motivation und Zielsetzung.....	22
<b>II.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>25</b>
1.	Chemoselektive Umsetzung von Styrol-Derivaten mit dem zyklischen $\lambda^3$ - Fluoriodan 45 .....	25
1.1.	Iod(III)-vermittelte Synthese von Fluor-Azabenzoxazepinen 130 und Azaindolen 132 .....	25
1.2.	Mechanistische Untersuchungen und Etablierung einer Methodik zur chemo- und regiodivergenten <i>F</i> -Iodan vermittelten Umsetzung von Styrolen 78.....	34
2.	Fluorierungsreaktionen mit elektrochemisch generierten $\lambda^3$ - <i>F</i> -Iodanen.....	45
2.1.	Elektrochemische Synthese von Fluorbenziodoxolen 45 und Me-45 .....	45
2.2.	Elektrochemische <i>in situ</i> Fluorierungen mittels Iodaryl-Mediatoren.....	47
3.	Themenübergreifende Diskussion – Zusammenfassung und Perspektiven..	56
4.	Summary and Perspectives.....	62
<b>III.</b>	<b>Methoden- und Experimentalteil .....</b>	<b>67</b>
1.	Allgemeine Methoden.....	67
1.1.	Vorbemerkungen .....	67
1.2.	Lösungsmittel und Reagenzien.....	67
1.3.	Analytische Methoden und verwendete Geräte.....	68
2.	Synthesvorschriften & analytische Daten .....	71
2.1.	Chemische Synthese des Fluorbenziodoxols 45 und dessen Derivats Me-45.....	71

2.2.	Synthese der Tryptophan-Substrate 138 .....	75
2.3.	Weitere Substratsynthesen .....	79
2.4.	Elektrochemische Umsetzungen .....	84
<b>3.</b>	<b>Cyclovoltammogramme.....</b>	<b>86</b>
3.1.	Cyclovoltammogramme verschiedener Iodaryle .....	86
3.2.	Cyclovoltammogramme der Substrate.....	93
<b>4.</b>	<b>Supporting Informations.....</b>	<b>96</b>
4.1.	Hypervalent Fluoroiodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Aza- benzoxazepines and Azaindoles.....	96
4.2.	Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans.....	122
<b>IV.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>215</b>
<b>V.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>218</b>
<b>VI.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>225</b>
<b>1.</b>	<b>Erlaubnisschreiben der Verlage .....</b>	<b>225</b>
1.1.	Erlaubnis von John Wiley and Sons / European Journal of Organic Chemistry	225
1.2.	Erlaubnis von ACS Publications / Journal of the American Chemical Society.	232
<b>2.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>235</b>





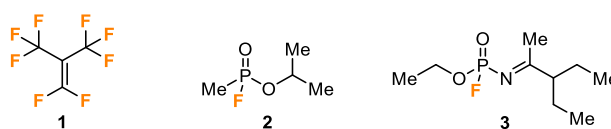
# I. Theoretischer Hintergrund

## 1. Einleitung

*“Science is a beautiful gift to humanity; we should not distort it.”*

(A. P. J. Abdul Kalam)

„Die Wissenschaft ist ein herrliches Geschenk an die Menschheit; wir sollten sie nicht entstellen.“ – dieses Zitat des Raketeningenieurs und ehemaligen Präsidenten der Republik Indiens, Avul Pakir Jainulabdeen Abdul Kalam, sollte uns stets daran erinnern, dass mit der Wissenschaft und damit ebenso mit der Chemie eine große Verantwortung einhergeht. Dies ist auch dringend nötig, da es aufgrund des immens raschen Technologieanstiegs in unserer Gesellschaft immer häufiger so erscheint, als könne die Menschheit fast täglich ihre Grenzen von neuem überwinden. Doch nicht alle Entdeckungen haben nur positive Effekte auf unsere Gesellschaft. Zwar wurden durch den Zugang zu neuen chemischen Verbindungen vor allem in der Medizin große Durchbrüche erzielt<sup>[1]</sup> und Krankheiten, die lange Zeit als unheilbar oder unbehandelbar galten, konnten plötzlich therapiert werden;<sup>[2]</sup> allerdings gibt es auch eine Schattenseite. So sind zum Beispiel einige der tödlichsten Kampfstoffe, welche uns heute bekannt sind, chemisch-synthetisierte Verbindungen. Dazu zählen unter anderem Perfluorisoobuten (**1**),<sup>[3]</sup> der Acetylcholinesterase-Hemmer Sarin (**2**)<sup>[4]</sup> und Nowitschok (z. B. A-234, **3**), eine Gruppe starker Nervengifte (Abbildung 1).<sup>[5]</sup> Insbesondere letztere haben in der näheren Vergangenheit großes öffentliches Aufsehen erregt, da sie bei dem Mordanschlag auf den russischen Überläufer und britischen Doppelagenten Sergei Skripal und seine Tochter Julia Skripal am 4. Mai 2018 im englischen Salisbury eingesetzt worden sein sollen.<sup>[5]</sup>



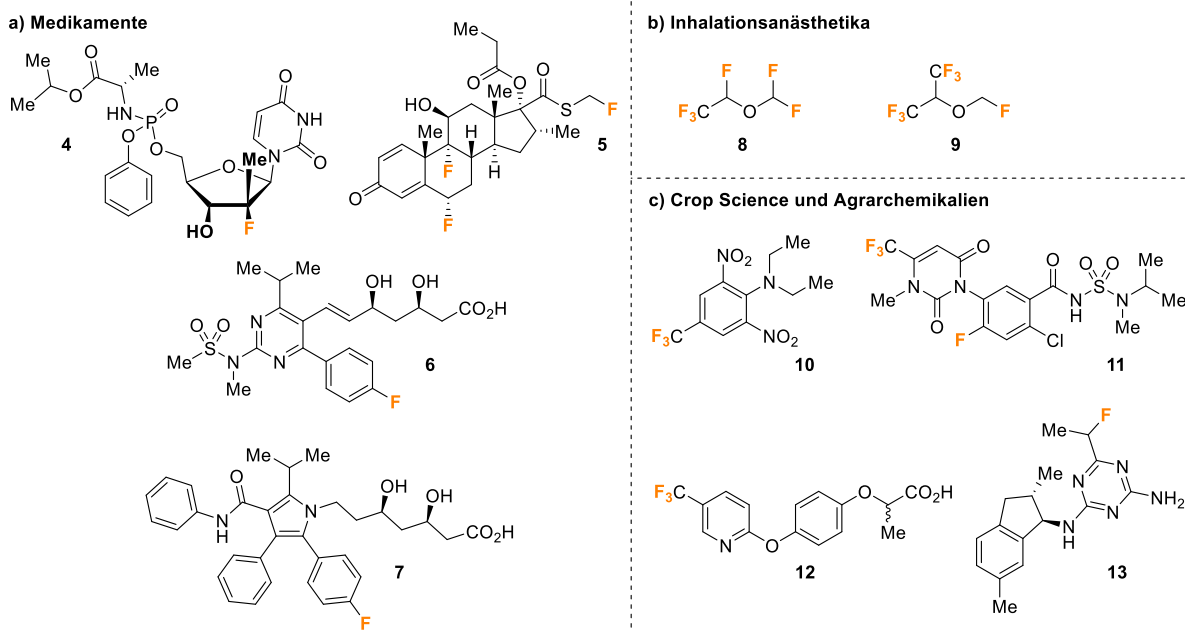
**Abbildung 1.** Strukturen der Kampfstoffe Perfluoroisobuten (**1**), Sarin (**2**) und Nowitschok A-234 (**3**).

Auffallend bei den genannten Kampfstoffen ist, dass alle drei Verbindungen ein oder mehrere Fluor-Atome beinhalten, was bei näherer Betrachtung allerdings kein Zufall ist. Die in den letzten Jahrzehnten gewonnenen Erkenntnisse über die Eigenschaften fluorhaltiger Verbindungen zeigen, dass die Einführung von Fluor in organische Moleküle die chemischen und (bio-)physikalischen Eigenschaften eines Stoffes wie kein anderes Element beeinflusst<sup>[6]</sup> und damit wesentlich zur Toxizität von Chemiewaffen beitragen kann. So stellen fluorierte Phosphonsäureester-Derivate wie Sarin (**2**) oder Nowitschok A-234 (**3**) hoch potente Acetylcholinesterase-Inhibitoren dar,<sup>[7]</sup> was vor allem an der Interaktion des Fluor-Substituenten mit dem aktiven Zentrum des Enzyms liegt und nach Abspaltung

von HF zur kovalenten Bindung des entstandenen Phosphonats an das aktive Zentrum und somit zur Inhibition des Enzyms führt.<sup>[7]</sup>

Eben durch dieses Verständnis der Wirkmechanismen bestimmter Stoffe und Struktur motive, können heute gezielt synthetische Moleküle für die verschiedensten Zwecke designt werden. Und obwohl dieses Wissen auch große Gefahren und Risiken mit sich bringt – was an den eingangs erwähnten Beispielen verdeutlicht wurde – finden fluorierte Verbindungen aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften eben auch gezielt Verwendung in einem breiten Spektrum diverser anderer Einsatzgebiete, welche heute aus dem Alltag nicht mehr wegzudenken wären. Insbesondere in Bereichen wie der Materialforschung,<sup>[8]</sup> der pharmazeutischen Industrie,<sup>[9]</sup> und der Agrarchemie,<sup>[10]</sup> sind fluorhaltige Verbindungen allgegenwärtig. So enthalten ca. 20% aller aktuell verschriebenen Medikamente mindestens ein Fluor-Atom;<sup>[11]</sup> vor allem unter den Blockbuster-Medikamenten befindet sich eine Vielzahl fluorsubstituierter Wirkstoffe. Dazu zählen unter anderem das Kombi-Präparat Harvoni (Sofosbuvir (**4**) + Ladipasvir), ein Arzneimittel zur Bekämpfung von Hepatitis C,<sup>[12]</sup> das Asthma lindernde Seretide (Fluticason (**5**) + Salmeterol)<sup>[13]</sup> und die beiden Cholesterinsenker Crestor (Rosuvastatin, **6**)<sup>[14]</sup> und Lipitor (Atorvastatin, **7**),<sup>[15]</sup> wobei letzteres zu den umsatzstärksten Medikamenten aller Zeiten gezählt wird (Abbildung 2a).<sup>[16]</sup> Darüber hinaus werden Fluor-Kohlenstoff-Verbindungen auch als Inhalationsanästhetika eingesetzt; dabei stellen Desfluran (**8**) und Sevofluran (**9**) die bekanntesten Vertreter dieser Klasse dar (Abbildung 2b).<sup>[1b]</sup> Aber nicht nur in der Medizin finden sich fluorierte Struktur motive. Mit einem Prozentsatz von 30-40% ist der Anteil fluorhaltiger Verbindungen bei den Agrarchemikalien sogar noch weit höher;<sup>[11]</sup> zu den prominentesten Beispielen gehören die Herbizide Trifluralin (**10**)<sup>[17]</sup> und Fluazifop (**12**),<sup>[18]</sup> sowie die Pflanzenschutzmittel Saflufenacil (**11**)<sup>[19]</sup> und Indaziflam (**13**)<sup>[20]</sup> (Abbildung 2c). Darüber hinaus finden <sup>18</sup>F-markierte Isotope in der nicht-invasiven Diagnostik wie etwa der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als Radiotracer Verwendung,<sup>[21]</sup> oder Fluor-Kohlenstoff-Verbindungen werden in Form äußerst stabiler und reaktionsträger Polymere – wie zum Beispiel Polytetrafluorethylen (PTFE) – als (chemische) Isolatoren und überaus resistente Reaktionsgefäße eingesetzt. Die chemische und biologische Beständigkeit von PTFE ermöglicht sogar den effektiven Einsatz als Implantate oder Prothesen für medizinische Zwecke.<sup>[22]</sup>

Bemerkenswert dabei ist auch, dass obwohl in der Natur nur eine einzige Enzym-Klasse bekannt ist, welche fluorierte Verbindungen herstellen kann<sup>[23]</sup> und fluorhaltige Naturstoffe deshalb überaus selten zu finden sind,<sup>[24]</sup> sich die moderne chemische Industrie die Eigenschaften von Fluor zu Nutze gemacht hat und eine Vielzahl unterschiedlicher Anwendungsmöglichkeiten nicht natürlich vorkommender Fluorverbindungen geschaffen hat.



**Abbildung 2.** Verwendung fluorhaltiger Verbindungen als a) Medikamente, b) Inhalationsanästhetika und c) Agrarchemikalien.

Dieses breite Anwendungsspektrum fluorhaltiger Verbindungen liegt vor allem in den einzigartigen Eigenschaften des Fluorsubstituenten begründet. Mit einem Van-der-Waals-Radius von 1,47 Å ist Fluor ein sehr kleines Atom,<sup>[25]</sup> das zudem noch über die höchste Elektronegativität aller bekannter Elemente verfügt, was die Ausbildung starker, polarer Wechselwirkungen – insbesondere Halogenbindungen – begünstigt. Die damit einhergehenden Änderungen der Lipophilie und somit verbesserte Bioverfügbarkeit sowie Pharmakokinetik fluorhaltiger Verbindungen verglichen mit nicht-fluorierten Analoga sind dabei besonders für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse.<sup>[9g]</sup> So wird die stark polarisierte *C,F*-Bindung in Fluor-Kohlenstoff-Verbindungen gezielt dazu genutzt, um Wechselwirkungen mit Wasserstoffbrückendonoren und funktionellen Gruppen wie Carbonylgruppen oder anderen Halogenen zu generieren.<sup>[8,26]</sup> Dies beeinflusst häufig die Bindungsstärke von Wirkstoffen an das aktive Zentrum im Zielmolekül oder führt zu signifikanten Konformationsänderungen bei den anvisierten Enzymen.<sup>[9g]</sup> Des Weiteren hat die Einführung von Fluor-Substituenten in organische Moleküle einen erheblichen Einfluss auf deren pKa-Wert<sup>[9a]</sup> und dient zudem als Werkzeug zur Modulation der Elektronendichte (hetero-)aromatischer Ringe, wodurch die Lipophilie von Wirkstoffen gezielt angepasst werden kann.<sup>[26c,27]</sup> Infolge dessen zeigen fluorhaltige Wirkstoffe häufig eine verbesserte Löslichkeit sowie Membranpermeabilität,<sup>[9a]</sup> was letztendlich in einer Erhöhung der Aktivität und Selektivität resultiert und damit auch in der Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften.<sup>[9a]</sup>

Obwohl fluorierte Verbindungen omnipräsent in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens sind, waren breit anwendbare Fluorierungsreaktionen lange Zeit rar und herkömmliche Methoden beschränkten sich

häufig auf strukturell einfache Substrate oder verwendeten äußerst reaktive Reagenzien und harsche Reaktionsbedingungen.<sup>[11]</sup> Vor allem aber mangelte es an selektiven Strategien zur Knüpfung von Fluor-Kohlenstoff-Bindungen. Erst in den letzten Jahren wurden hierbei signifikante Durchbrüche erzielt, was hauptsächlich am verbesserten Verständnis der Reaktionsmechanismen verschiedener Fluorierungsreagenzien liegt. Dennoch birgt dieses Gebiet – trotz der enormen Fortschritte, die bereits bei der selektiven Fluorierung errungen wurden – unverändert große Herausforderungen, da milde sowie ökologische und ökonomische Fluorierungsmethoden generell eine Seltenheit darstellen. Die Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten fluoriierter Verbindungen verlangt auch deshalb, diesem Gebiet weiterhin starke Aufmerksamkeit zu widmen, wodurch es unabdingbar ist, dass weitere Strategien zur Knüpfung von *C,F*-Bindungen etabliert werden.

Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Arbeit mit modernen Fluorierungsmethoden, wobei der Fokus auf die Etablierung neuer Strategien und auf das bessere Verständnis der Chemoselektivität gelegt wird. Zudem werden die synthetisierten Verbindungen auf ihr Potential als reaktive Intermediate für weitere Folgereaktionen und Funktionalisierungen evaluiert.

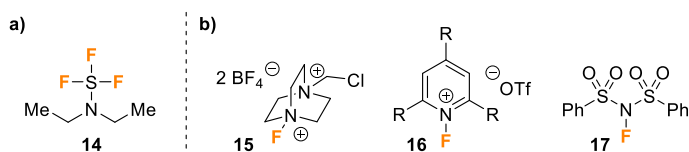


## 2. Kenntnisstand

### 2.1. Knüpfung von C,F-Bindungen mit stickstoffbasierten Fluorierungsreagenzien

Die Entwicklung von Methoden zur Einführung von Fluor-Substituenten in organische Moleküle hat eine lange Geschichte, welche auch von vielen Schwierigkeiten begleitet wurde. Dabei kommt Fluor in der Natur relativ häufig und hauptsächlich – gebunden als Fluorid – in Form verschiedenster Mineralien vor;<sup>[28]</sup> der größte Anteil davon ist in den Verbindungen Fluorit ( $\text{CaF}_2$ ) und Fluorapatit ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ) enthalten. Obwohl Fluor mit 525 ppm in der Erdkruste das fünfzehnt-häufigste Element darstellt<sup>[29]</sup> und sich die Verwendung fluorhaltiger Mineralien als nukleophile Fluorid-Quellen für Fluorierungsreaktionen damit aus finanziellen und ökologischen Gründen durchaus anbieten würde, wird der Einsatz von Fluorid als Reagenz von einigen Schwierigkeiten begleitet. Dies liegt vor allem an der hohen Basizität, am großen Oxidationspotenzial und an der geringen Nukleophilie des Anions.<sup>[11,30]</sup> Deshalb greift die Wissenschaft heute auf eine Vielzahl anderer nukleophiler Fluorierungsreagenzien zurück, welche diese Probleme geschickt umgehen können. Ein großer Durchbruch wurde dabei mit der Entdeckung von (Diethylamino)schwefeltrifluorid (**14**, DAST, Abbildung 3a)<sup>[31]</sup> erzielt, wodurch es möglich wurde, nukleophile Organofluorierungen selektiv und mittels einfach anwendbarer Protokolle durchzuführen.<sup>[32]</sup> Parallel dazu wurde eine Reihe weiterer nukleophiler Fluorierungsreagenzien zugänglich gemacht, zu denen auch Fluorwasserstoff-basierte Reagenzien zählen, wie etwa Triethylaminhydrofluorid-Verbindungen ( $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ ), das Olah-Reagenz ( $\text{Py}\cdot\text{HF}$ )<sup>[33]</sup> oder HF-DMPU-Komplexe,<sup>[34]</sup> und deren Reaktivität über die Basenstärke gesteuert werden kann.<sup>[35]</sup>

Elektrophile Fluorierungsreagenzien hingegen waren lange Zeit rar oder beschränkten sich häufig auf hoch toxische und sehr reaktive Verbindungen wie molekulares Fluor ( $\text{F}_2$ ), Xenondifluorid ( $\text{XeF}_2$ ) oder Fluoroxyltrifluormethan ( $\text{CF}_3\text{OF}$ ).<sup>[11]</sup> Erst durch die Etablierung von stickstoffbasierten Fluor-Verbindungen als elektrophile Reagenzien zur Knüpfung von Fluor-Kohlenstoff-Bindungen konnten diese Probleme zum größten Teil gelöst werden. Vor allem Verbindungen wie Selectfluor (**15**),<sup>[36]</sup> *N*-Fluorpyridiniumsalze **16**,<sup>[37]</sup> oder *N*-Fluorbis[(trifluormethyl)sulfonyl]imid (NFSI, **17**)<sup>[38]</sup> stellen eine mildere und stabilere Alternative zu herkömmlichen Reagenzien dar, ohne dass sie dabei an Selektivität einbüßen müssen (Abbildung 3b).



**Abbildung 3.** a) Struktur von DAST (**14**). b) Elektrophile *N*-Fluorierungsreagenzien – Selectfluor (**15**), *N*-Fluorpyridiniumsalze **16** und NFSI (**17**).

Die elektrophile Fluorierung mittels stickstoffbasierten Fluorierungsreagenzien war bereits Gegenstand zahlreicher Reviews,<sup>[39]</sup> und etablierte Methoden erstrecken sich heute über ein breites Spektrum sowohl inter- als auch intramolekularer Funktionalisierungen. Strittig ist noch, ob die Reaktionen einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus folgen oder einen radikalischen Verlauf nehmen. Hinweise gibt es auf beide Theorien, aufgrund der Kurzlebigkeit der untersuchten Intermediate ist der tatsächliche Mechanismus bislang aber noch ungeklärt. Nichtsdestotrotz können beide Ansätze zu einer effektiven Methodenentwicklung herangezogen werden, wodurch eine Vielzahl unterschiedlicher Substratklassen für Fluorierungsreaktionen zugänglich gemacht werden konnten.

So berichteten Jin-Quan Yu *et al.* 2009 von einer Pd-katalysierten Methode zur Fluorierung von Aromaten **18** mittels *N*-Fluor-2,4,6-trimethylpyridintriflat (**16a**), wobei die selektiv *ortho*-fluorierten Produkte **19** in guten bis exzellenten Ausbeuten von 41-88% isoliert werden konnten (Schema 1a, oben).<sup>[40]</sup> Grund für die ausgezeichnete Regioselektivität ist dabei der Triflimid-Substituent, welcher als dirigierende Gruppe fungiert. Außerdem wurde postuliert, dass das verwendete *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) entscheidend zur Stabilisierung des kationischen pentakoordinierten L<sub>2</sub>Pd(IV)ArIF Komplexes beiträgt,<sup>[41]</sup> was mitunter auch dazu führt, dass sowohl elektronenreiche als auch -arme Substrate toleriert werden. Da bei diesen Reaktionen die Verwendung von teurem Pd(OTf)<sub>2</sub> vorausgesetzt wird, beschäftigten sich viele neuere Ansätze aufbauend auf diesen Ergebnissen mit der Etablierung anderer Übergangsmetall-basierter Methoden. Von einer solchen, Silber-katalysierten Strategie zur aromatischen Fluorierung wurde 2010 berichtet (Schema 1a, unten).<sup>[42]</sup> Die Gruppe um T. Ritter entwickelte zur *late stage* Fluorierung von Arylstannanen **20** durch Selectfluor (**15**) ein Protokoll mit dem sowohl einfache als auch hoch komplexe Substrate in Ausbeuten bis zu 92% zu ihren fluorierten Analoga **21** umgesetzt werden konnten; einzig basische funktionelle Gruppen werden nicht akzeptiert. Im Vergleich zu einer von Buchwald zuvor publizierten Methodik<sup>[43]</sup> sind dabei die erheblich milderen Reaktionsbedingungen und die Toleranz protischer Gruppen erwähnenswert.

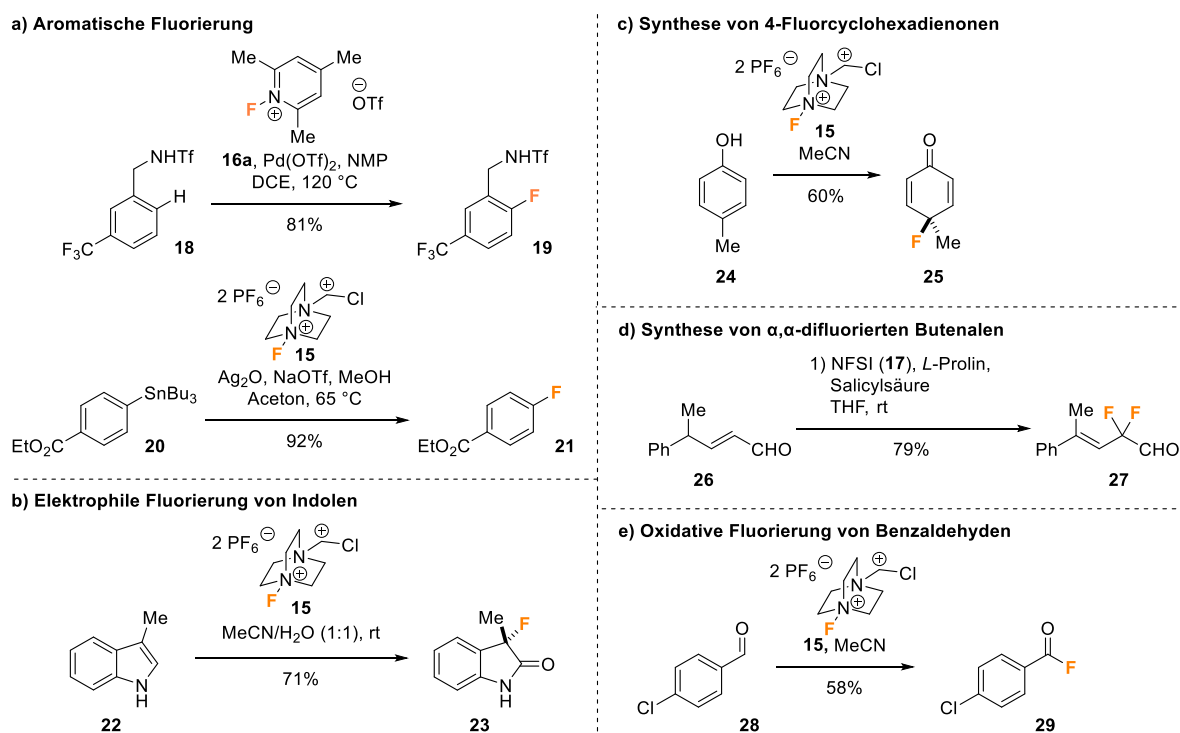
Bereits im Jahr 2000 wurde durch die Gruppe um Shibata von einer elektrophilen Fluorierung von Indolen **22** berichtet (Schema 1b).<sup>[44]</sup> Unter sehr milden Bedingungen konnte so mit Hilfe von Selectfluor (**15**) als Fluorierungsreagenz bei Raumtemperatur eine Reihe von 3-Fluoroxindolen **23** synthetisiert werden, darunter auch komplexe Verbindungen wie fluorierte Tryptophan-Derivate, welche hoch interessante Struktur motive für bioaktive Verbindungen und Inhibitoren darstellen.<sup>[45]</sup> Entscheidend für gute Ausbeuten war dabei eine 1:1 Mischung aus Acetonitril und Wasser als Lösungsmittel, was schließlich auch dazu beitrug, dass diese Methode erfolgreich zur Fluorierung von Naturstoffen eingesetzt werden konnte.<sup>[46]</sup>

Motiviert durch zahlreiche Anwendungen fluorierte Verbindungen in der pharmazeutischen Industrie kommen selektiven und einfach handhabbaren Fluorierungsmethoden zum Aufbau potentiell interessanter Struktur motive eine große Bedeutung zu. Dazu zählt auch die Synthese von Fluorzyklohexadienon-Derivaten **24** aus *para*-substituierten Phenolen **25** (Schema 1c),<sup>[47]</sup> wodurch sich selbst anspruchsvolle Östrogen-Steroide in sehr guten Ausbeuten bis zu 84% selektiv fluorieren lassen.

Die hohe Regioselektivität kombiniert mit einem milden und einfach durchzuführenden Protokoll, welches lediglich die Verwendung von Selectfluor (**15**) voraussetzt, machen diese Synthese zu einer idealen Alternative für die Einführung von Fluor-Substituenten in hoch komplexe Moleküle.

Eine weitere interessante Anwendung von *N,F*-Reagenzien wurde 2016 von M. Nakasone publiziert (Schema 1d) und beschreibt die organokatalytische Difluorierung von allylischen Aldehyden **26** unter Verwendung von NFSI (**17**).<sup>[48]</sup> Die synthetisierten  $\alpha,\alpha$ -difluorierten Butenale **27**, deren Strukturmotiv in vielen bioaktiven Verbindungen zu finden ist,<sup>[49]</sup> konnten mittels milder Reaktionsbedingungen in ausgezeichneter *E*-Selektivität aufgebaut werden. Zudem wurde gezeigt, dass eine Reihe weiterer Folgereaktionen möglich ist, so wie die reduktive Umsetzung zu  $\alpha,\alpha$ -difluorierten Alkoholen, oder die Generierung von Aminen, Carbonsäuren und Estern.

Neben zahlreichen Beispielen bezüglich der elektrophilen Fluorierungseigenschaften stickstoffbasierter Fluorierungsreagenzien gibt es auch Anwendungen, wo deren oxidative Eigenschaften genutzt werden. Einen solchen Fall stellt die Fluorierungen von Aldehyden **28** mittels Selectfluor (**15**) zur Generierung substituierter Benzaldehyde **29** dar (Schema 1e),<sup>[50]</sup> wobei letztere als hoch reaktive Intermediate für eine Reihe weiterer Funktionalisierungen, wie etwa die Generierung von Amiden oder Estern, identifiziert wurden. Entgegen den meisten anderen elektrophilen Fluorierungsreaktionen wird hierbei ein radikalischer Mechanismus postuliert.



**Schema 1.** Elektrophile und oxidative Fluorierungen mit prominenten *N,F*-Reagenzien.

Das breite Spektrum an tolerierten Substraten gegenüber elektrophilen Fluorierungsstrategien mit *N,F*-Reagenzien zeigt die enorme Bedeutung dieser Verbindungen in der modernen Synthesechemie, wobei die Entwicklung unterschiedlichster Methoden zur Einführung von Fluorsubstituenten in organische Moleküle erheblich zum Verständnis der Reaktionsmechanismen und Reaktivitäten stickstoffbasierter

Fluorierungsreagenzien beigetragen hat. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse konnten schließlich auch zur Entwicklung von einer Vielzahl enantioselektiver Methoden eingesetzt werden.<sup>[51]</sup>

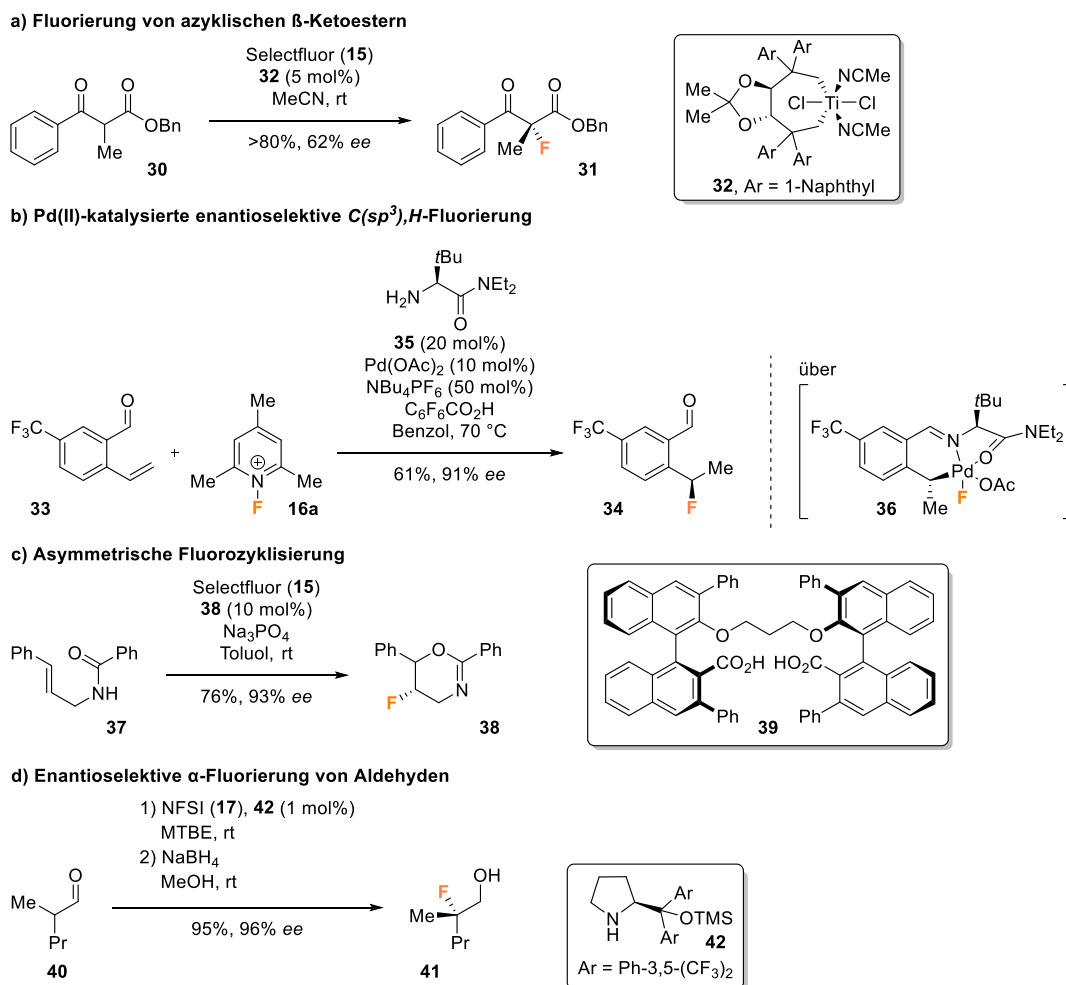
Der erste Ansatz zur katalytischen asymmetrischen Fluorierung wurde von Hintermann und Togni im Jahr 2000 veröffentlicht (Schema 2a) und beschreibt die enantioselektive Umsetzung von azyklischen  $\beta$ -Ketoestern **30** zu deren  $\alpha$ -fluorierten Analoga **31**.<sup>[52]</sup> Die Kombination von Selectfluor (**15**) mit katalytischen Mengen an Ti(TADDOLato) (**32**) führte zu hohen Ausbeuten von über 80% und einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 90%. Zudem wurde ein Model – kombiniert aus Daten, gewonnen durch Röntgenstrukturanalyse und computergestützten Berechnungen – zur Verfügung gestellt, welches die faciale Selektivität erklärt.<sup>[53]</sup> Obwohl *ee*-Werte von 90% nur von wenigen Substraten erreicht werden konnten und dies nach heutigen Maßstäben keine Standards mehr setzt, stellte diese Methode eine wegweisende Studie für zukünftige Strategien dar.

Heute, achtzehn Jahre später, gibt es eine Vielzahl weiterer Methoden, welche aufbauend auf diesen ersten Resultaten diverse Ansätze zur Weiterentwicklung enantioselektiver Fluorierungsreaktionen liefern. Dazu zählt auch die von Jin-Quan Yu *et al.* publizierte Pd(II)-katalysierte  $C(sp^3)$ ,*H*-Fluorierung von Vinylbenzaldehyden **33** mit *N*-Fluor-2,4,6-trimethylpyridinriflat (**16a**) und  $Bu_4NPF_6$  (Schema 2b).<sup>[54]</sup> Zur Kontrolle der Stereoselektivität der fluorierten Produkte **34** dienen katalytische Mengen an sterisch anspruchsvollen Aminosäureamiden **35**, welche mit dem Pd(II)-Katalysator und den Substraten ein  $Pd(IV)$ ,*F*-Intermediat **36** bilden und so selektiv die reduktive Eliminierung zur  $C(sp^3)$ ,*F*-Spezies begünstigen. Die generierten Verbindungen **34** wurden dadurch in guten Ausbeuten und mit durchgehend exzellenten *ee*-Werten von über 91% isoliert. Lediglich die für hohe Ausbeuten benötigte Pentafluorbenzoesäure zeigte in geringem Maße die Tendenz zu Nebenreaktionen, wie zum Beispiel eine  $C(sp^3)$ ,*O*- oder  $C(sp^2)$ ,*O*-Bindungsbildung.

Eine Übergangsmetall-freie Alternative zum stereoselektiven Aufbau von  $C(sp^3)$ ,*F*-Zentren bietet die dianionische Phasentransferkatalyse zur 6-*endo* Fluorzyklisierung von allylischen Amiden **37** mit Selectfluor (**15**), beschrieben durch die Gruppe um Hamashima (Schema 2c).<sup>[55]</sup> Die Methode zur Synthese fluorierte Dihydrooxazine **38** überzeugt durch eine große Substratbreite mit sowohl mono- und disubstituierten als auch zyklischen sowie azyklischen Verbindungen, welche mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 99% isoliert werden konnten; einzig die geringe Diastereoselektivität der linear disubstituierten Alkene ist zu bemängeln. Ausschlaggebend für die positiven Resultate ist die Verwendung des Katalysators **39** mit zwei Carbonsäure-Funktionalitäten, die nach Deprotonierung durch Natriumphosphat an das zweifach kationische Selectfluor (**15**) koordinieren und dadurch als asymmetrischer Phasentransferkatalysator dienen. Aufgrund der Toleranz dieser Methode gegenüber einer breiten Reihe unterschiedlicher Substrate stellt diese Strategie eine sehr nützliche Möglichkeit zum Aufbau hochfunktionalisierter Heterozyklen dar.

Eine weitere Methode, welche ebenfalls ganz ohne Übergangsmetalle auskommt, ist die NFSI (**17**) vermittelte, organokatalytische und enantioselektive  $\alpha$ -Fluorierung von Aldehyden **40** (Schema 2d).<sup>[56]</sup> Da die fluorierte Aldehyde während der Isolierung Anzeichen für Zersetzung aufwiesen, wurden sie

direkt zu den entsprechenden, stabileren Alkoholen **41** umgesetzt. Bemerkenswert hierbei ist, dass zum Erhalt der exzellenten *ee*-Werte zwischen 91 und 97% lediglich 1 mol% des Katalysators **42** nötig war.



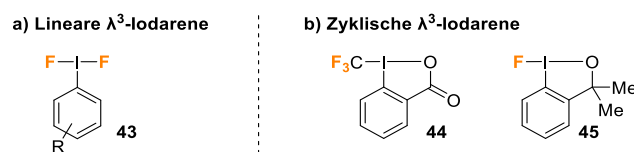
**Schema 2.** Enantioselektive Fluorierungsreaktionen mit *N,F*-Reagenzien.

Trotz der gewaltigen Fortschritte, welche ohne Zweifel in den letzten Jahrzehnten auf dem Gebiet der elektrophilen Fluorierung errungen wurden, wird dieses Feld noch immer von gewissen Limitierungen begleitet. Vor allem mangelt es einem Großteil der entwickelten – insbesondere der enantioselektiven – Strategien an einer generellen Anwendbarkeit und der Toleranz unterschiedlicher Substratklassen, die adressiert werden können.<sup>[51]</sup> Zudem wird die Herstellung der verwendeten Reagenzien von einigen Nachteilen begleitet, da sie meist sehr kostspielig ist und die Verwendung von Fluorgas voraussetzt, was deren Anwendbarkeit meist auf den Labormaßstab begrenzt.<sup>[11]</sup> Außerdem können Verbindungen wie Selectfluor (**15**) von einem atomökonomischen Gesichtspunkt aus wenig überzeugen.

## 2.2. Hypervalente $\lambda^3$ -Iodane in Fluorierungsreaktionen

Während sich *N,F*-Verbindungen in der jüngeren Vergangenheit als unentbehrliche Mittel zur elektrophilen Fluorierung etabliert haben, stand die Entwicklung völlig neuer Methoden zur Knüpfung von Fluor-Kohlenstoff-Bindungen nicht still und so trat aus dem Schatten eine weitere Klasse

elektrophiler Fluorierungsreagenzien hervor und zog die Aufmerksamkeit auf sich – die Gruppe der trivalenten  $\lambda^3$ -F-Iodane. Als 1886 das erste  $\lambda^3$ -Iodaren von Willgerodt beschrieben wurde,<sup>[57]</sup> konnte noch keiner ahnen, welch enormen Erfolg diese Verbindungsklasse in der modernen Synthesechemie haben würde.<sup>[11,58]</sup> Heutige Anwendungen reichen von Oxidationsreaktionen,<sup>[58e,58i,58j]</sup> über Zyklisierungen,<sup>[58d,58e,58h,58i]</sup> bis hin zu Atom-Transfer-Reaktionen<sup>[58c,58d,58f,58g]</sup> wie Halogenierungen<sup>[58a]</sup> und insbesondere Fluorierungen.<sup>[11]</sup> Die prominentesten linearen, trivalenten Fluoriodane stellen dabei die Difluoriodarene **43** dar (Abbildung 4a), Derivate des ursprünglichen Willgerodt Reagenzes. Dennoch wird ihre Verwendung von einigen Schwierigkeiten begleitet, wie etwa die hohe Reaktivität, die geringe chemische Stabilität und die anspruchsvolle Herstellung.<sup>[11]</sup> Erst mit der Entwicklung zyklischer  $\lambda^3$ -Iodane konnten einige dieser Probleme gelöst werden. Eins der bekanntesten Reagenzien dieser Gruppe ist das Togni-Reagenz II (**44**), welches zum ersten Mal 2006 von seinem Namensgeber, Antonio Togni, synthetisiert wurde (Abbildung 4b, links).<sup>[59]</sup> Als leicht handhabbare und luftstabile Verbindung bietet es ein breites Anwendungsspektrum für Trifluormethylierungsreaktionen.<sup>[60]</sup> Eine Weiterentwicklung für den Einsatz in elektrophilen Fluorierungsreaktionen stellt das erstmals 2012 von Legault und Prévost beschriebene Fluorbenziodoxol **45** dar (Abbildung 4b, rechts),<sup>[61]</sup> dessen außergewöhnliche Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit sowie die einfache Synthese – als erstes beschrieben von Togni<sup>[62]</sup> und Stuart<sup>[63]</sup> – ideale Voraussetzungen für die Anwendung als hypervalentes Fluorierungsreagenz schafft.



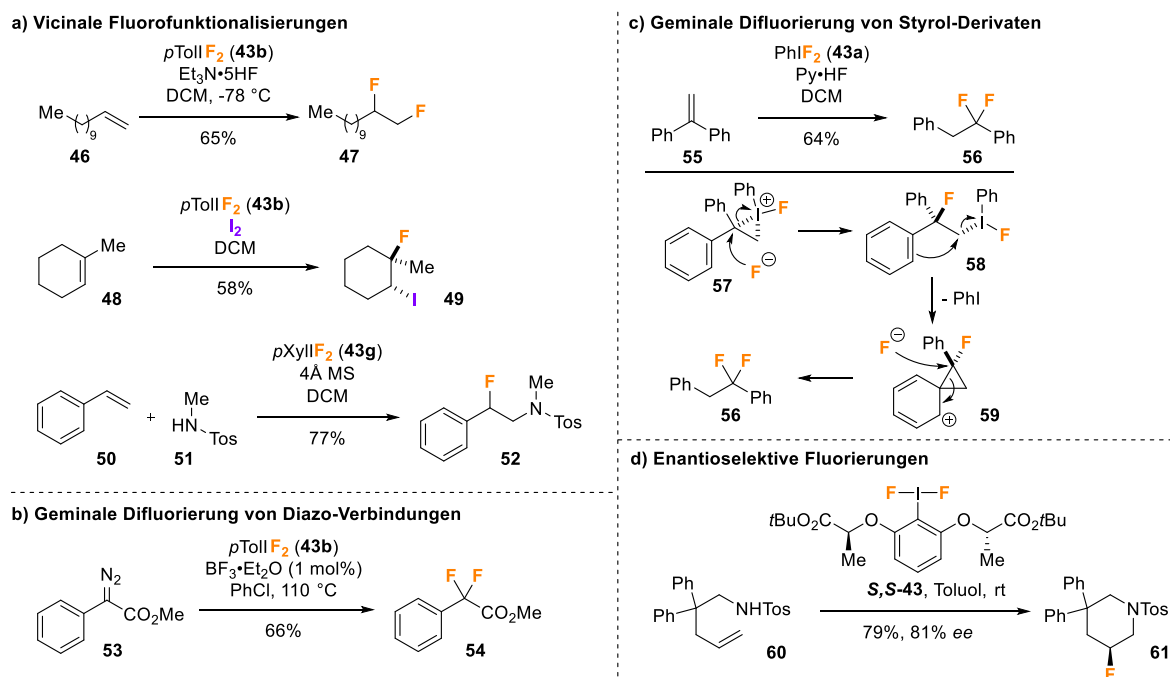
**Abbildung 4.** Auswahl an prominenten hypervalenten  $\lambda^3$ -Iodanen – Difluoriodarene **43**, das Togni-Reagenz II (**44**) und das zyklische Fluorbenziodoxol **45**.

Obwohl lineare F-Iodane **43** nicht ganz unkompliziert in ihrer Handhabung sind, gibt es trotzdem eine Reihe an elektrophilen Fluorierungsreaktionen, bei denen diese zum Einsatz kommen.<sup>[11]</sup> Vor allem Alkenfunktionalisierungen werden hierbei adressiert. Als anspruchsvolle Aufgabe haben sich dabei vicinale Fluorfunktionalisierungen herausgestellt, insbesondere die 1,2-Difluorierung. Die erste und für lange Zeit einzige Methode wurde 1998 von Hara *et al.* beschrieben und nutzte das hypervalente  $\lambda^3$ -Fluoriodan **43b** als elektrophiles Fluorierungsreagenz kombiniert mit den nukleophilen Eigenschaften von  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$  (Schema 3a, oben).<sup>[64]</sup> Die so erhaltenen difluorierten Produkte **47** wurden in guten Ausbeuten zwischen 53 und 70% isoliert. Ersetzt man dagegen  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$  durch Iod, lassen sich *vic*-Iodfluorierungen durchführen, was von der Gruppe um Marco Tingoli am Beispiel azyklischer und zyklischer Alkene **48** sowie Alkinen veranschaulicht wurde (Schema 3a, mitte).<sup>[65]</sup> Selbst dreifach-substituierte Substrate werden akzeptiert und die fluorierten Produkte **49** wurden in guten Diastereomerenverhältnissen erhalten. Dem selben Prinzip folgen auch noch weitere Fluorfunktionalisierungen wie zum Beispiel die 1,2-Phenylselenofluorierung von internen und

terminalen Alkenen,<sup>[66]</sup> oder die inter- als auch intramolekulare Aminofluorierung von Styrolen **50** mittels *p*XylIF<sub>2</sub> (**43g**), publiziert von Nevado *et al.* (Schema 3a, unten).<sup>[67]</sup> Auch hier wurden die Produkte **52** in guten Ausbeuten (53-80%) isoliert; lediglich die limitierte Substratbreite ist hier zu bemängeln.

Neben vicinalen Fluorfunktionalisierungen beschäftigen sich einige Methoden auch mit geminalen Difluorierungen. Dabei wurden in den letzten Jahren mehrere Strategien verfolgt. Die Gruppe um Murphy entwickelte eine Methode, mit der Diazo-Verbindungen **53** durch *para*-Iodtoluoldifluorid (**43b**) zu benzylich difluorierten Produkten **54** umgesetzt werden konnten (Schema 3b).<sup>[68]</sup> Der Mechanismus verläuft dabei über eine Addition des hypervalenten Iodreagenzes mit anschließender Übertragung beider Fluorliganden unter Abspaltung von Iodtoluol und N<sub>2</sub>. Entscheidend für gute Ausbeuten war dabei die Zugabe von 1 mol% BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O und Erhitzen auf 110 °C. Eine völlig andere Herangehensweise zur Einführung geminaler Fluorsubstituenten beschreibt dagegen die Difluorierung von Styrol-Derivaten **55** (Schema 3c).<sup>[69]</sup> Entgegen anfänglicher Erwartungen wurde hierbei keine 1,2-Fluorierung beobachtet, sondern es wurden ausschließlich 1,1-substituierte Produkte **56** erhalten. Die Einzigartigkeit dieser Reaktion lässt sich durch den besonderen Verlauf des Mechanismus erklären, bei dem eine Aryl-Migration im Mittelpunkt steht (Schema 3c, unten). Postuliert von Patrick<sup>[70]</sup> und Zupan<sup>[71]</sup> findet im ersten Schritt die Addition der hypervalenten Iod(III)-Verbindung **43a** an die Styrol-Doppelbindung statt, wodurch das dreigliedrige zyklische Iodan **57** gebildet wird. Durch den nukleophilen Angriff von Fluorid wird dieser Ring geöffnet, was zur Bildung der linearen Alkylidonium-Spezies **58** führt. Anschließend wird durch einen intramolekularen Angriff der aromatischen Doppelbindung das Zyklopropyl-Intermediat **59** generiert, während gleichzeitig Iodbenzol abgespalten wird. Nach der selektiven Öffnung des Spirozyklopropylrings und Rearomatisierung, eingeleitet durch den Angriff von Fluorid, werden so die 1,1-difluorierten Produkte **56** erhalten. Diese Ergebnisse haben den Grundstein für zahlreiche weitere Synthesen zur Generierung fluorierter Verbindungen gelegt und ermöglichten dabei den Zugang zu vollkommen neuen Reaktivitäten.

Durch die synthetisch vergleichsweise einfach realisierbare Möglichkeit zur Einführung chiraler Substituenten in Aryliodide wurden auch enantioselektive Fluorierungen wie die Fluorzyklisierung von ungesättigten Tosyl-Amiden **60** zu fluorierten 6-gliedrigen Heterozyklen **61** zugänglich gemacht (Schema 3d).<sup>[67]</sup> Mit der Verwendung des chiralen *F*-Iodans **S,S-43** gelang es so Nevado *et al.* intramolekulare Fluoraminierungen in guten Ausbeuten (63-90%) und mit einem Enantiomerenüberschuss von 61-88% durchzuführen. Die Methode stellte dabei die erste metallfreie Strategie zur Aminofluorierung dar, mit der es gelang, fluorierte Stereozentren unter milden Bedingungen regio- und enantioselektiv aufzubauen.



**Schema 3.** Fluorierungen mit linearen hypervalenten *F*-Reagenzien.

Angetrieben vom enormen Erfolg der linearen hypervalenten *F*-Iodane **43** und deren einzigartigen Reaktivitäten wurden einige Anstrengungen unternommen, um deren Stabilität zu verbessern und die Herstellung einfacher zu gestalten. Ein großer Durchbruch geschah schließlich im Jahr 2012 mit der Entdeckung des zyklischen Fluorbenziodoxols **45**,<sup>[61]</sup> welches viele der genannten Probleme beseitigt und zudem noch hoch interessante Reaktivitäten aufweist. Und so wurden im letzten halben Jahrzehnt eine Vielzahl an Anwendungen geschaffen, mit denen sich unterschiedliche Substratklassen und Reaktionen durch ein und dieselbe Verbindung adressieren lassen.<sup>[11,58a]</sup>

Die erste Anwendung des zyklischen  $\lambda^3$ -Iodans **45** als elektrophiles Fluorierungsreagenz wurde zeitgleich mit seiner veröffentlichten Synthese von Stuart beschrieben. Dabei wurde **45** dazu eingesetzt um aus 1,3-Dicarbonylverbindungen **62** deren  $\alpha$ -fluorierte Analoga **63** herzustellen (Schema 4a, oben),<sup>[63]</sup> wengleich bei den Reaktionen stets ein Gemisch aus mono- und difluorierten Produkten beobachtet wurde. Durch die Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  konnte zumindest bei Ester-Substraten das Verhältnis stark auf die Seite der monosubstituierten Produkte verschoben werden; Diketone hingegen lieferten fast ausschließlich die difluorierten Verbindungen. Daneben zeigte Szabó *et al.* 2014 dass sich **45** ebenso wie seine linearen Drivate **43** zur geminalen Difluorierung von Styrolen **64** eignet (Schema 4a, unten).<sup>[72]</sup> Essentiell für die Generierung der Produkte **65** war dabei der Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Silbertetrafluoroborat, welches in dieser Synthese zwei Rollen erfüllte. Zum einen wurde postuliert, dass  $\text{AgBF}_4$  durch Koordination zur Aktivierung des hypervalenten Iodans **45** beiträgt, was auch bereits Gegenstand von DFT-Rechnungen war,<sup>[73]</sup> und zum anderen diente  $\text{AgBF}_4$  als nukleophile Fluorid-Quelle.

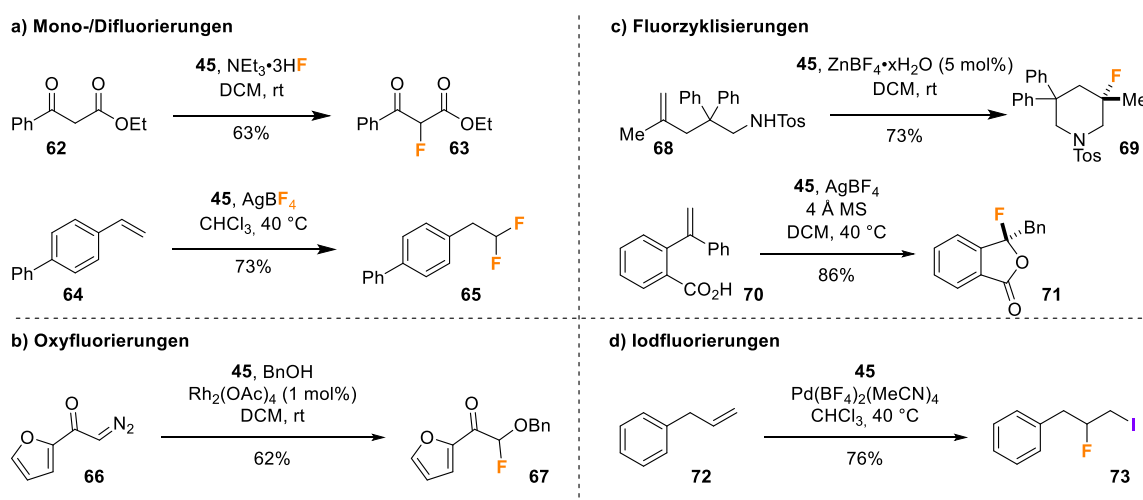
Vergleichbar mit der von Murphy publizierte Methode zur geminalen Difluorierung von Diazo-Verbindungen **52** (Schema 3b) wurde zudem von Szabó eine Strategie zur Rhodium-katalysierten



geminalen Oxyfluorierung von Diazocarbonyl-Verbindungen **66** entwickelt (Schema 4b).<sup>[74]</sup> Die Reaktionen verliefen dabei sehr schnell bei Raumtemperatur und lieferten die fluorierten Produkte **67** in guten Ausbeuten von 35 bis 62%. Obwohl einige der Reaktionen auch mit NFSI (**17**) als Fluor-Quelle funktionieren, lässt sich durch die Verwendung des *F*-Iodans **45** ein breiteres Spektrum an Substraten adressieren, worunter zyklische Verbindungen als auch Carbonsäuren fallen.

Das Fluoriodan **45** wurde zudem in verschiedenen intramolekularen Fluorzyklisierungen eingesetzt. Ein Beispiel dafür ist die ebenfalls von Szabó publizierte Aminofluorierung ungesättigter Amide **68** zur Herstellung fluorierter Piperidine **69**, Pyrrole und Azepane (Schema 4c, oben).<sup>[75]</sup> Zur Aktivierung des Fluorbenziodoxols **45** war es vonnöten katalytische Mengen an Übergangsmetall-basierten Komplexen wie  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  oder  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$  zuzusetzen, da die Abwesenheit solcher keinen Umsatz lieferte. Neben der Synthese stickstoffbasierter Ringe waren so auch Oxyfluorierungen und Carbofluorierungen möglich, wodurch ein breites Spektrum an weiteren fluorierten Heterozyklen aufgebaut werden konnte, darunter Pyrane, Oxepane und Zyklopentane. Eine weitere Anwendung von **45** zur intramolekularen Fluorofunktionalisierung ist die von Stuart *et al.* beschriebene Generierung zyklischer Ester **71** aus Styrolcarbonsäuren **70** (Schema 4c, unten),<sup>[76]</sup> welche das erste Beispiel einer komplexen Zyklisierungs-/1,2-Arylwanderungs-/Fluorierungs-Kaskade darstellt. Dabei konnten die fluorhaltigen *iso*-Benzofuranone **71** sowohl mit Silbertetrafluoroborat oder Molsieb als Additive in moderaten bis guten Ausbeuten (48-86%) isoliert werden.

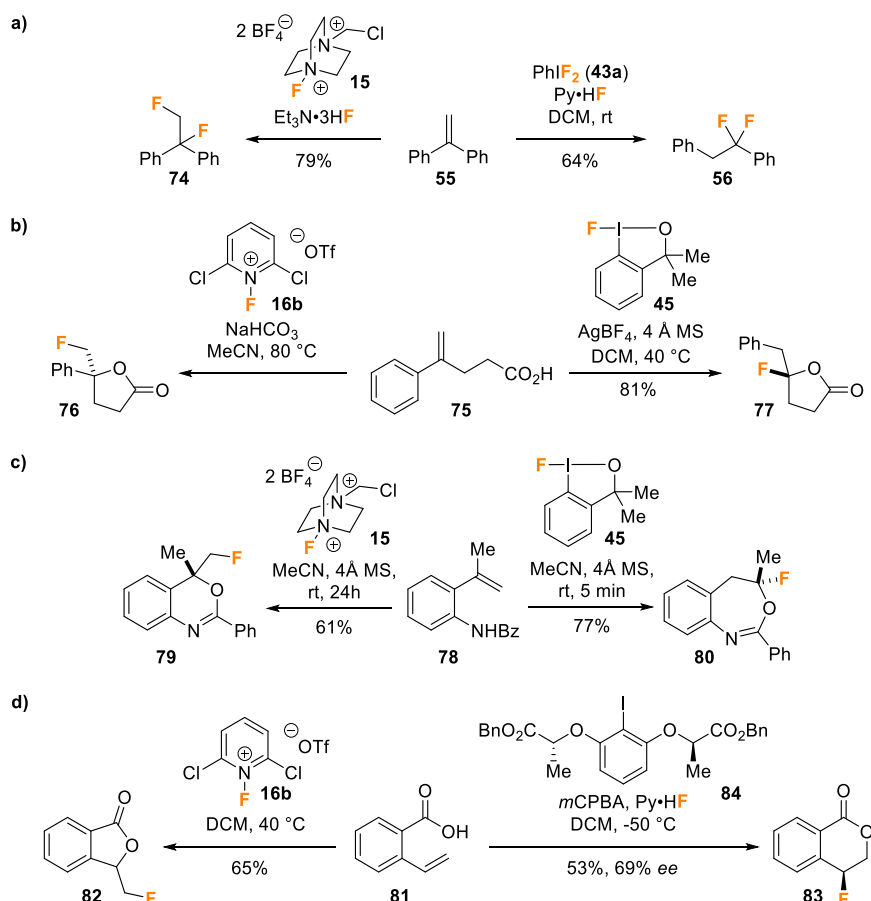
Einem ganz anderen Mechanismus folgt hingegen die von Szabó beschriebene Palladium-katalysierte Iodfluorierung von Allylbenzolderivaten **72** (Schema 4d),<sup>[77]</sup> wo **45** sowohl als Fluor- als auch Iod-Quelle dient. Zahlreiche ungesättigte Verbindungen, darunter auch vinyliche Substrate konnten so in guten Ausbeuten bis zu 78% zu ihren disubstituierten Produkten **73** umgesetzt werden. Als zentralen mechanistischen Schritt wird dabei eine Palladium-katalysierte Carboiodierung bei gleichzeitiger Spaltung der  $C(\text{sp}^2)$ -I-Bindung postuliert.



**Schema 4.** Fluorierungen mit dem zyklischen *F*-Benziodoxol **45**.

Mit der Fülle an verschiedenen Einsatzgebieten hypervalenter  $\lambda^3$ -Iodane kam begleitend auch ein immer stärker werdendes Interesse an den zu Grunde liegenden Reaktionsmechanismen und die eingesetzten Reagenzien wurden deshalb gezielt auf ihre einzigartigen Eigenschaften untersucht. Vor allem das Phänomen der Aryl-Migration fand bei mehreren Gruppen großen Anklang; insbesondere der Vergleich von Iod(III)-Verbindungen mit stickstoffbasierten Reagenzien war Gegenstand diverser Studien. Die überraschende Erkenntnis, die daraus gewonnen wurde, ist, dass die beiden Klassen elektrophiler Fluorierungsreagenzien häufig eine völlig unterschiedliche Chemoselektivität aufweisen. So wurde gezeigt, dass Styrole **55** mit Difluoriodbenzol (**43a**) zu den geminal difluorierten Produkten **56** reagieren,<sup>[69]</sup> wohingegen bei der Verwendung von Selectfluor (**15**) eine 1,2-Fluorierung (**74**) stattfindet (Schema 5a).<sup>[78]</sup> Diese Kuriosität beschreibt als erstes die beispiellose Reaktivität hypervalenter  $\lambda^3$ -Iodane und eröffnet gleichzeitig die Möglichkeit Fluorierungsreaktionen gezielt zu designen, da nun ausgehend von denselben Edukten selektiv verschiedene Produkte adressiert werden können. Auch Stuart führte Studien bezüglich dieser einzigartigen *F*-Reagenz-abhängigen Chemoselektivität durch, indem die Carbonsäure **75** zum einen mit dem Fluorbenziodoxol **45** und zum anderen mit dem *N*-Fluorpyridiniumsalz **16b** umgesetzt wurde (Schema 5b).<sup>[76,79]</sup> Hier zeigte sich ebenfalls, dass die Reaktion mit ersterem einen Aryl-Shift aufwies (**77**), wohingegen das stickstoffbasierte Reagenz das 5-*exo*-zyklisierte Lacton **76** lieferte. Parallel dazu wurde auch von Gulder *et al.* bei der Umsetzung von *o*-Styrolbenzamidin **78** mit dem zyklischen Fluoriodan **45** eine komplett andere Chemoselektivität beobachtet, als es bei der Verwendung von Selectfluor (**15**) der Fall war.<sup>[80]</sup> Dabei folgte die Reaktion mit **45** einer komplexen Fluorierungs-/1,2-Aryl-Migrations-/Zyklisierungs-Kaskade, welche schließlich in der Bildung von Fluorbenzoxazepinen **80** resultierte, wohingegen das stickstoffbasierte Reagenz **15** ausschließlich fluorierte Benzoxazine **79** generierte (Schema 5c).

Neben ihrer einzigartigen Chemoselektivität gibt es noch einen weiteren Vorteil, welchen hypervalente Fluoriodane gegenüber stickstoffbasierter *F*-Reagenzien aufweisen – die Möglichkeit die reaktive Iod(III)-Spezies katalytisch generieren zu können. Viele Probleme wie die Instabilität oder die Handhabung können dadurch umgangen werden, was auch am Beispiel der von Jacobsen *et al.* publizierten enantioselektiven Fluorzyklisierung von Styrol-basierten Carbonsäuren **81** zu zyklischen Estern **83** genutzt wurde (Schema 5d).<sup>[81]</sup> Als Oxidationsmittel dient hierbei *m*CPBA und Py·HF wird als Fluorid-Quelle eingesetzt. Entgegen der von Stuart publizierten Methode (Schema 4c, unten)<sup>[76]</sup> konnte bei dieser Herangehensweise keine Aryl-Migration beobachtet werden, allerdings zeigt auch diese Reaktion entscheidende Abhängigkeiten vom verwendeten Fluorierungsreagenz. Während die katalytische Iodan-vermittelte Reaktion mit **84** ausschließlich die 6-*endo*-zyklisierten Lactone **83** lieferte, resultierte der Einsatz des *N*-Fluorpyridiniumsalzes **16b** in der Bildung der 5-gliedrigen Heterozyklen **82**.



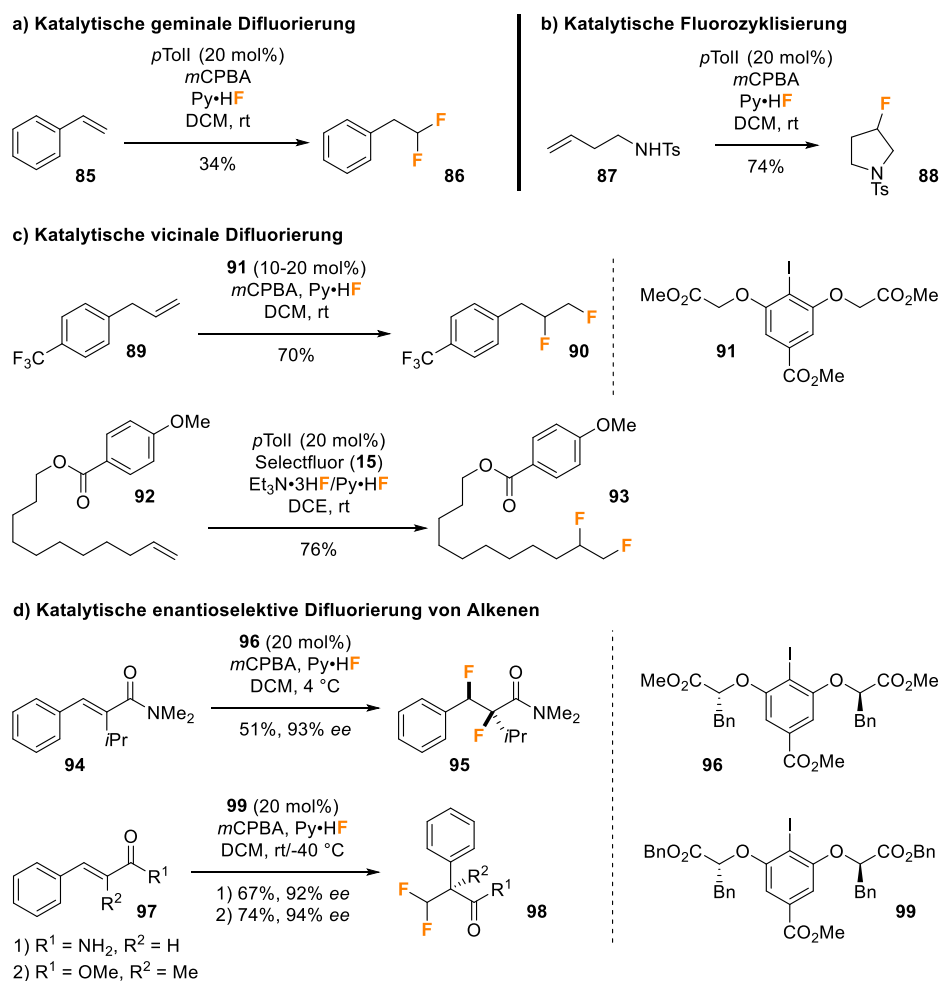
**Schema 5.** Chemoselektivität hypervalenter  $F$ -Reagenzien im Vergleich zu  $N,F$ -Reagenzien.

Aufgrund der offensichtlichen Vorteile *in situ* generierter  $\lambda^3$ - $F$ -Iodane wurden in den letzten Jahren einige Anstrengungen unternommen, um katalytische Fluorierungen für ein weites Spektrum an Substraten zugänglich zu machen. Als Resultat sind heute eine breite Palette unterschiedlicher katalytischer Fluorierungsreaktionen verfügbar. So berichtete Kitamura *et al.* 2015 von einer Methode zur geminalen Difluorierung von Styrolen **85** mittels katalytischer Generierung von Difluoriodtoluol **43a** aus 4-Iodtoluol **100b** durch *m*CPBA und  $\text{Py}\cdot\text{HF}$  (Schema 6a).<sup>[82]</sup> Die Reaktion zeigte ebenso eine Aryl-Migration wie schon bei den zuvor publizierten Strategien von Bockemüller/Tarlin<sup>[69]</sup> und Szabó.<sup>[72]</sup> Die difluorierten Produkte **86** wurden dabei in kurzer Zeit (30 min) und bei Raumtemperatur in allerdings nur moderaten Ausbeuten (31-66%) erhalten. Die vergleichsweise einfache Durchführung dieser Strategie ermutigte die Gruppe ihre Methode auch auf andere Substrate anzuwenden und so ließen sich substituierte Homoallylamine **87** erfolgreich zu 3-Fluorpyrrolidinen **88** zyklisieren (Schema 6b),<sup>[83]</sup> wobei die Ausbeuten hierbei wesentlich höher waren (60-86%).

Neben geminalen Difluorierungen und intramolekularen Fluorfunktionalisierungen lassen sich auch vicinale Difluorierungen durch katalytische Methoden adressieren. Dabei wurde von der Gruppe um Jacobsen gezeigt, dass sich unter Verwendung des Katalysators **91** Alkene **89** in guten Ausbeuten zu den 1,2-difluorierten Verbindungen **90** umsetzen lassen (Schema 6c, oben).<sup>[84]</sup> Eine andere Herangehensweise zum Aufbau geminal difluorierter Alkane **93** aus **92** beschrieb Gilmour *et al.*

(Schema 6c, unten).<sup>[85]</sup> Mit der Anpassung der Reaktivität der nukleophilen Fluorid-Quelle durch Verwendung einer Mischung aus  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  und  $\text{Py}\cdot\text{HF}$  konnten selbst mit Iodtoluol hohe Ausbeuten von bis zu 86% erzielt werden. Neu bei dieser Methode war dabei die Verwendung von Selectfluor (**15**) als Oxidationsmittel. Außerdem wurde gezeigt, dass sich diese Strategie mit chiralen Iodarylen auch enantioselektiv durchführen lässt.

Parallel dazu führte Jacobsen mehrere Studien bezüglich des Katalysator-Designs für asymmetrische Fluorierungen durch. Als vielversprechende Strukturen zur enantioselektiven Generierung fluorierter Produkte haben sich schließlich die Iodaryle **96** und **99** erwiesen. Je nach Substrat konnten dabei vicinal (**95**, Schema 6d, oben)<sup>[84]</sup> als auch geminal difluorierte Verbindungen (**98**, Schema 6d, unten)<sup>[86]</sup> aus Zimtsäurederivaten (**94**) und (**97**) hergestellt werden.



**Schema 6.** Katalytische Fluorierungen.

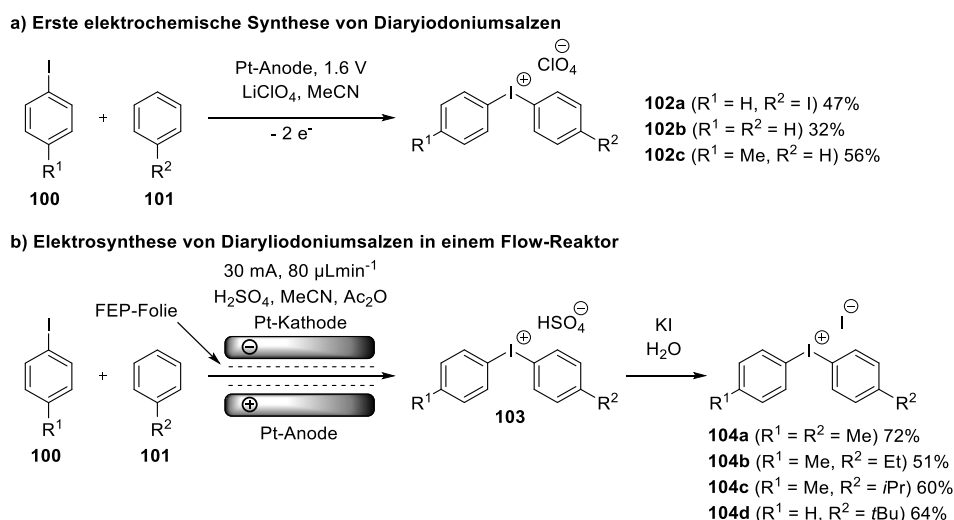
Obwohl katalytische Fluorierungen mittels hypervalenter  $\lambda^3$ -Iodane einige Probleme von Fluorierungsreaktionen mit Fluoriodanen (Stabilität, Handhabung, Herstellung etc.) adressieren, gibt es auch hier noch Verbesserungspotential. Insbesondere aus Aspekten der Atomökonomie aber auch unter Betrachtung von Gesichtspunkten wie der Toxizität der verwendeten nukleophilen Fluorid-Quellen, wäre es wünschenswert, wenn mildere und nachhaltigere Methoden zur Verfügung gestellt werden

könnten. Großes Potential bietet dabei der Einsatz elektrochemischer Oxidation zur Generierung der reaktiven Iod(III)-Spezies, da hierbei auf die Verwendung häufig teurer und toxischer Oxidationsmittel verzichtet werden kann.

### 2.3. Anodische Oxidation als umweltfreundliche Methode zur Generierung hypervalenter Iod(III)-Spezies

Elektrochemische Methoden zur Generierung hypervalenter Iod(III)-Verbindungen gibt es nicht erst seit kurzem. Vielmehr wurde schon vor langem das Potential dieser Strategie entdeckt und verschiedene Ansätze konnten dazu entwickelt werden.<sup>[87]</sup>

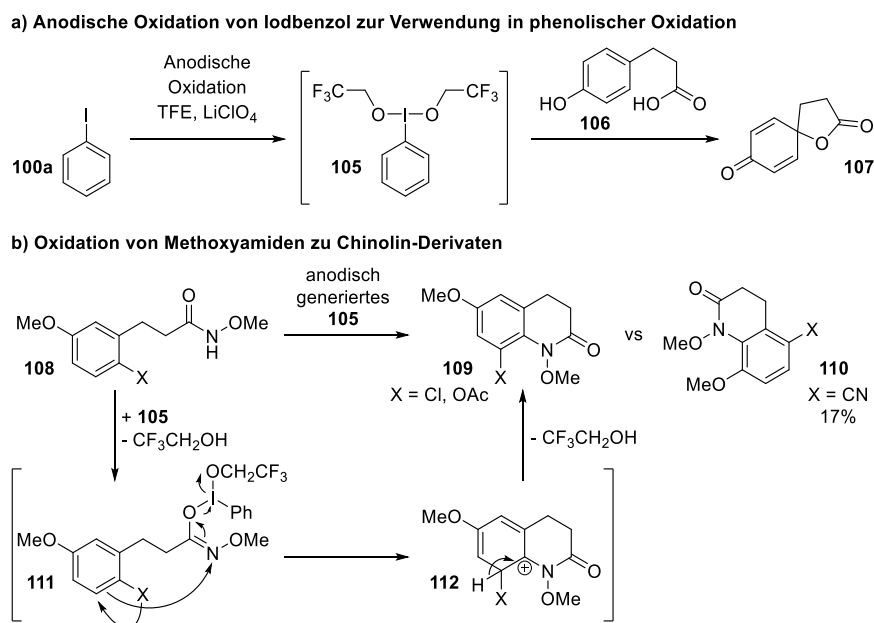
Die erste Methode zur elektrochemischen Synthese von hypervalenten  $\lambda^3$ -Iodanen – bereits 1966 von Hoffmann und Miller beschrieben – nutzte die potentiostatische Oxidation diverser Iodaryle **100** zur Kupplung mit Benzolderivaten **101** (Schema 7a).<sup>[88]</sup> Die Elektrolyse wurde bei 1.6 V (vs. Ag/AgNO<sub>3</sub>) mit Lithiumperchlorat als Elektrolyt in Acetonitril durchgeführt; als Elektrodenmaterial fand Platin Verwendung. Abhängig von den eingesetzten Verbindungen wurden nach Ablauf von 1.78 Cmol<sup>-1</sup> Diaryliodoniumperchlorate **102** in moderaten bis guten Ausbeuten (32-55%) isoliert. Die einfache Durchführung verknüpft mit dem synthetischen Wert dieser Methode – Diaryliodoniumsalze finden eine breite Anwendung in Kupplungsreaktionen<sup>[89]</sup> mit diversen Nucleophilen – legen somit den Grundstein für eine effektive Methodenentwicklung zur elektrochemischen Synthese hypervalenter Iod(III)-Spezies und motivierten gleichzeitig viele Gruppen die Entwicklung auf diesem Gebiet weiter voranzutreiben.<sup>[90]</sup> So publizierte Wirth *et al.* erst kürzlich ein Protokoll zur Elektrosynthese von Diaryliodoniumsalzen **103** in einem Flow-Reaktor (Schema 7b).<sup>[91]</sup> Das Reaktionsgemisch aus **100** und **101** wird bei einer konstanten Stromstärke von 30 mA an Platin-Elektroden, welche durch eine FEP-Folie voneinander getrennt sind, elektrolysiert und anschließend in eine wässrige KI-Lösung eingeleitet. Die Diaryliodoniumsalze **104** fallen dabei aus und lassen sich durch Filtration isolieren.



**Schema 7.** Elektrochemische Synthese von Diaryliodoniumsalzen.

Einen Schritt weiter zur Synthese neutraler  $\lambda^3$ -Iodane ging zum Beispiel die Gruppe um Nishiyama. 2008 wurde eine elektrochemische Methode zur Generierung von [Bis(trifluoroethoxy)iod]benzol-Derivaten publiziert (Schema 8a),<sup>[92]</sup> wobei die Reaktivität von **105** denen der kommerziell erhältlichen Iod(III)-Reagenzien wie etwa (Diacetoxyiod)benzol in nichts nachsteht. Bei der Elektrolyse in einer ungeteilten Glaskohlenstoff-Zelle, welche gleichzeitig als Anode dient und mit einem Platindraht als Kathode ausgestattet wurde, kam eine konstante Stromdichte von  $0.3 \text{ mAcm}^{-2}$  zum Einsatz; als Lösungsmittel wurde Trifluorethanol mit  $\text{LiClO}_4$  (0.05M) als Leitsalz verwendet. Obwohl die hergestellten  $\lambda^3$ -Iodane nur in Lösung stabil sind, wurde deren Anwendungsspektrum eindrucksvoll in diversen Oxidationsreaktionen unter Beweis gestellt.<sup>[93]</sup> Dazu zählt auch unter anderem die *in situ* Oxidation von 4-Hydroxyphenylpropionsäure (**106**), welche nach der elektrolytischen Generierung von **105** aus **100a** zur Reaktionsmischung zugegeben wurde (Schema 8a).<sup>[94]</sup> Hierbei zeigte sich ebenfalls die Überlegenheit des [Bis(trifluoroethoxy)iod]benzols **105** im Vergleich zu anderen Verbindungen wie [Bis(trifluoroethoxy)iod]benzol, da mit ersterem das Oxidationsprodukt **107** in nahezu quantitativer Ausbeute (97%) isoliert werden konnte, wohingegen letzteres lediglich 84% lieferte.

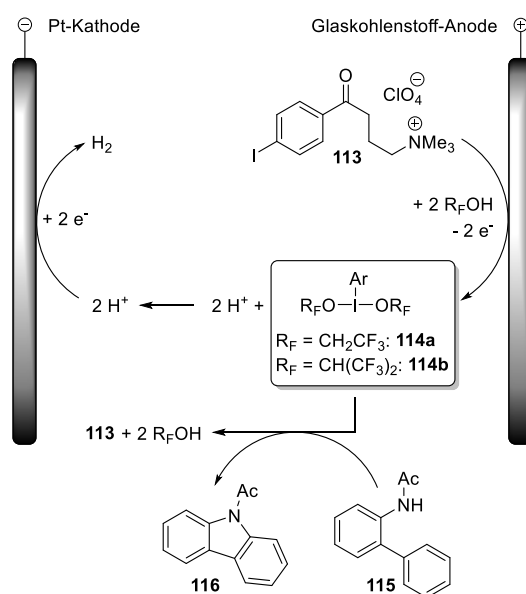
Das selbe anodisch generierte Iod(III)-Reagenz **105** wurde auch zur Synthese von Chinolin-Derivaten **109** und **110** aus Amid-Substraten **108** eingesetzt (Schema 8b).<sup>[95]</sup> Dabei war abhängig vom Aryl-Substituenten eine unterschiedliche Chemoselektivität zu beobachten. Während die Edukte **108** mit Chlor- und Acetoxy-Substituenten einen komplexen Mechanismus über die Intermediate **111** und **112** inklusive Wanderung des Substituenten aufwiesen, zeigte das Nitril-Derivat in geringem Maße (17%) das *ortho*-zyklisierte Produkt **110**.



Schema 8. Oxidative Heterozyklisierungen.

Eine Weiterentwicklung stellt der erst kürzlich von Francke *et al.* publizierte Redox Mediator **113** zur Knüpfung von *C,N*-Bindungen dar (Schema 9).<sup>[96]</sup> Bei dieser Iod(I)-Vorstufe befindet sich eine

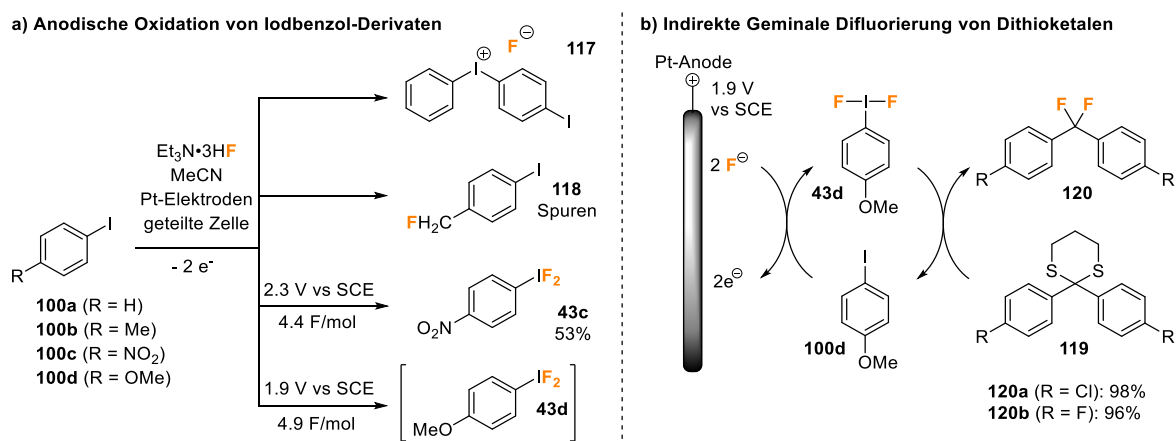
leitfähige Dimethylammoniumgruppe direkt im Molekül, was die Verwendung externer Elektrolyte hinfällig macht und gleichzeitig eine Wiederverwendung erleichtert. Zudem wird die benzyliche Position durch eine Carbonylgruppe geschützt, wodurch unerwünschte Nebenreaktionen verhindert werden. Die Generierung der hypervalenten Iod(III)-Spezies **114a** und **114b** aus **113** erfolgt durch anodische Oxidation in fluorierten Alkoholen (TFE/HFIP) bei einer Stromdichte von  $15 \text{ mAcm}^{-2}$  und  $2 \text{ Fmol}^{-1}$ , wobei erneut eine Glaskohlenstoff-Anode und eine Platin-Kathode zum Einsatz kamen. Zur Evaluierung der idealen Reaktionsbedingungen wurden Cyclovoltammogramme herangezogen, wodurch zu beobachten war, dass das HFIP-Elektrolytsystem eine höhere elektrochemische Stabilität aufweist und somit einer Reaktion in TFE vorzuziehen ist. Aufgrund der relativ hohen Oxidationspotentiale von 2.12 V und 2.16 V (vs. Ag/AgNO<sub>3</sub>) war es nicht möglich die Verbindung **113** katalytisch einzusetzen. Letztendlich konnte aber eine Methode etabliert werden, bei der sich **113** als externer Mediator nutzen ließ, wodurch eine breite Palette an C,C-, C,N- und C,O-Kupplungsreaktionen<sup>[96,97]</sup> zugänglich gemacht wurden, wie zum Beispiel die Umsetzung von **115** zu **116** zeigt.



**Schema 9.** Elektrochemische Generierung von hypervalenten Iod(III)-Spezies zur Knüpfung von C,N-Bindungen.

Erheblich schwieriger gestaltet sich hingegen die elektrochemische Generierung von hypervalenten  $\lambda^3$ -*F*-Iodanen. Einige der Probleme sowie erste Lösungsansätze wurden 1992 von Fuchigami und Fujita bei der anodischen Fluorierung von Iodarylen **100** beschrieben (Schema 10a).<sup>[98]</sup> Bei den Reaktionen in einer geteilten Zelle mit Platin-Elektroden wurde versucht mittels  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  als nukleophiler Fluorid-Quelle lineare (Difluoriod)aryle **43** zu synthetisieren, wobei abhängig vom Substituenten verschiedene Reaktivitäten zu beobachten waren. So zeigte die Elektrolyse von Iodbenzol (**100a**) lediglich die Bildung des Diaryliodoniumsalses **117**, wohingegen bei 4-Iodtoluol (**100b**) benzyliche Fluorierung (**118**) neben einer Reihe weiterer komplexer Produkte identifiziert werden konnten. Erst die Nitroverbindung **100c** lieferte das hypervalente Fluoriodan **43c** in 53% Ausbeute (2.3 V vs. SCE),

genauso wie 4-Iodanisol (**100d**) bei 1.9 V (vs. SCE). Die elektrochemisch generierten Fluoriodane sollten anschließend bei der Difluorierung von Dithioketalen **119** eingesetzt werden, was selbst in katalytischer Weise ermöglicht wurde (Schema 10b). Die Wahl des Katalysators fiel dabei aufgrund des niedrigeren Oxidationspotentials auf *para*-Iodanisol (**100d**). Die difluorierten Produkte **120** wurden in exzellenten Ausbeuten von bis zu 98% isoliert. Obwohl die Gruppe behauptet, die Reaktion funktioniere nicht ohne den Iodaryl-Katalysator **100d**, ist es dennoch fraglich, dass der Mechanismus wirklich über die hypervalente Iod(III)-Spezies verläuft, da hier eigentlich eine nukleophile Fluorierung vorliegt.

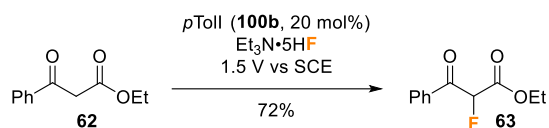


**Schema 10.** Anodische Oxidation von Iodbenzol-Derivaten **100** für die geminale Difluorierung von Dithioketalen **119**.

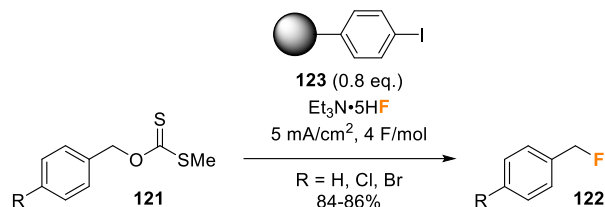
Vier Jahre später gelang es der Gruppe um Hara schließlich auch 4-Iodtoluoldifluorid (TolIF<sub>2</sub>, **43b**) elektrochemisch zu synthetisieren.<sup>[99]</sup> Durch potentiostatische Elektrolyse bei 1.5 V (vs. Ag/Ag<sup>+</sup>) in Et<sub>3</sub>N·5HF statt Et<sub>3</sub>N·3HF konnten so die von Fuchigami beschriebenen Probleme beseitigt werden. Der synthetische Nutzen dieser Methode wurde auch am Beispiel der  $\alpha$ -Fluorierung von Dicarbonyl-Verbindungen **62** gezeigt, wobei **100b** als stöchiometrischer Mediator eingesetzt wurde (Schema 11a). Zwei weitere Strategien wurden 2010 von Fuchigami *et al.* beschrieben, wobei bei beiden der Fokus auf recyclebare Mediatoren gelegt wurde. Die erste Anwendung nutzte dabei Polystyrol-gestütztes Iodbenzol **123**, welches bei der indirekten anodischen Fluorierung von Organoschwefelverbindungen wie Dithioketalen **119** oder Xanthogenaten **121** zum Einsatz kam (Schema 11b).<sup>[100]</sup> Mit Et<sub>3</sub>N·5HF als Fluorid-Quelle und Et<sub>4</sub>NCl als zusätzlicher Elektrolyt wurden die benzylich fluorierten Produkte **122** in durchgängig guten Ausbeuten (84-86%) isoliert.

Einen anderen Ansatz bietet Mediator **126**, welcher – ebenfalls wie **113** – einen intramolekularen Elektrolyten trägt und eine geschützte benzyliche Position aufweist. Auch hier konnten diverse Substrate **124** in einer ungeteilten Zelle bei einer konstanten Stromdichte von 5 mAcm<sup>-2</sup> fluoriert (**125**) werden.<sup>[101]</sup> Als Elektrodenmaterial wurde Platin eingesetzt, Fluorid-Quelle war Et<sub>3</sub>N·3HF. Das Iodaryl **126** kann dabei nach der Reaktion ohne Verlust seiner Aktivität zurückgewonnen werden.

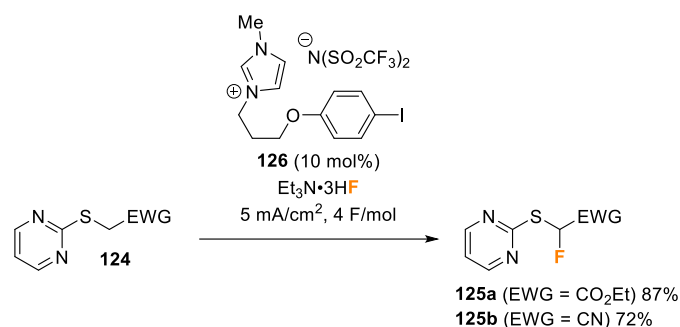


a) Indirekte anodische Fluorierung von  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen

## b) Indirekte anodische Fluorierung von Xanthogenaten



## c) Indirekte anodische Fluorierung von 2-Pyrimidylsulfiden



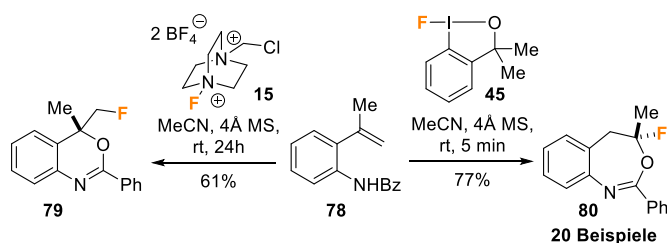
**Schema 11.** Indirekte anodische Fluorierungen.

Trotz erster Fortschritte auf dem Gebiet der elektrochemischen Erzeugung hypervalenter  $\lambda^3$ -Iodane mangelt es noch immer an einem generellen Verständnis der allgemeinen Reaktivitäten, was eine gezielte Methodenentwicklung äußerst schwierig gestaltet. Dies fängt bereits bei der Wahl des Elektrodenmaterials an und zieht sich über alle Reaktionsparameter hin. Aus diesem Grund ist es auch nicht verwunderlich, dass Synthesen, welche sich mit diesem Thema befassen, selbst heute noch ziemlich rar sind. Vor allem indirekte anodische Fluorierungen leiden dabei an den Eigenschaften der eingesetzten nukleophilen *F*-Reagenzien oder erfordern harsche Bedingungen, welche mit einem katalytischen Einsatz der hypervalenten Iod(I)-Mediatoren nicht vereinbar sind; auch eine breitere Akzeptanz unterschiedlicher Substratklassen wäre wünschenswert. Und eben diese Limitierungen, von welchen das Gebiet der indirekten anodischen Oxidation geplagt wird, sind es, die dieses Thema heute so aktuell und spannend gestalten. Die Vorteile, die dieser Ansatz liefert, sind offensichtlich und bieten einen enormen Anreiz für zukünftige Forschungen.

### 3. Motivation und Zielsetzung

Fluorierte Verbindungen stellen nicht nur wegen ihrer besonderen Eigenschaften ein interessantes Ziel in der organischen Chemie dar, sondern auch aufgrund ihrer Bedeutung hinsichtlich der Entwicklung neuer und selektiver Fluorierungsstrategien. Insbesondere hypervalenten  $\lambda^3$ -*F*-Iodan vermittelten Alkenfunktionalisierungen wurde in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit zuteil.<sup>[11,58a]</sup> Abgesehen davon, dass sich diese Verbindungen als eine leistungsstarke Alternative zu herkömmlichen elektrophilen Fluorierungsmethoden erwiesen haben, zeigen viele dieser Reagenzien<sup>[11]</sup> und Katalysatoren<sup>[102]</sup> einzigartige und unerwartete Reaktivitäten und Selektivitäten.<sup>[11,58j,103]</sup> Das Fluorbenziodoxol **45**,<sup>[61]</sup> stellt dabei ein prominentes Beispiel in der Gruppe der hypervalenten *F*-Iodane dar und hat sich seit seiner ersten veröffentlichten Synthese im Jahr 2013<sup>[104]</sup> als ein sehr effektives und breit anwendbares, elektrophiles Fluorierungsreagenz erwiesen.<sup>[72,74-77,104a,105]</sup> Da viele der grundlegenden Mechanismen dieser chemo- und regioselektiven Fluorierungen immer noch nicht vollständig geklärt sind, ist es für eine gezielte Methodenentwicklung essentiell wichtig, dass umfassende Studien diesbezüglich durchgeführt werden.<sup>[106]</sup>

Bereits Anfang 2015 begann auch unsere Forschungsgruppe mit der Untersuchung des zyklischen Fluoriodans **45** als Reagenz bei der Fluorierung von *o*-Styrolbenzamidin **78**, welche schließlich zu Beginn dieser Arbeit fertiggestellt wurde. Dabei war erneut eine *F*-Reagenz-abhängige Chemoselektivität zu beobachten. So wurden bei der Umsetzung mit Selectfluor (**15**) fluorierte Benzoxazine **79** isoliert, während das Fluorbenziodoxol **45** selektiv die Bildung von Fluorbenzoxazepinen **80** begünstigte (Schema 12).<sup>[80,107]</sup> Parallel zu den Arbeiten von Stuart *et al.*<sup>[76]</sup> wurde auch hier eine Fluorierungs-/1,2-Aryl-Migrations-/Zyklisierungs-Kaskade festgestellt, bei der sowohl elektronenreiche als auch -arme Substrate akzeptiert wurden. Die Bedeutung dieser Methodik lässt sich bereits daran erkennen, dass neben den selbst durchgeführten mechanistischen Studien auch von anderen Gruppen intensive DFT-Rechnungen dazu durchgeführt worden sind.<sup>[108]</sup> Zudem machen darüber hinaus die milden Bedingungen kombiniert mit der sehr schnellen Umsetzung diese Reaktion zu einem interessanten Ziel für weitere Untersuchungen.



**Schema 12.** *F*-Reagenz-abhängige, chemoselektive Umsetzung von Styrolen **78**.

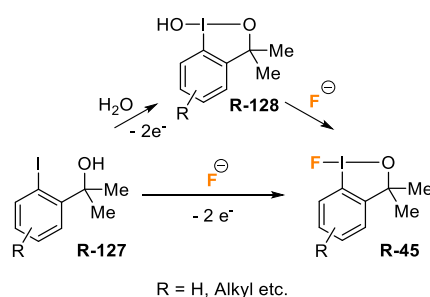
Aufgrund der Neuartigkeit der synthetisierten Strukturen ist es somit von großem Interesse, dass die etablierte Methode auf ihre Anwendbarkeit bezüglich weiterer Substratklassen überprüft wird. Außerdem besteht weiterhin die Notwendigkeit für ein besseres Verständnis Iod(III)-basierter

Fluorierungen, die Mechanismen hinter dieser Reaktion vollständig aufzuklären und zu diskutieren. Zudem sollen die fluorierten Verbindungen auf ihre Eigenschaften als reaktive Intermediate für weitere Funktionalisierungen evaluiert werden.

Die sich daraus ergebenden Schwerpunkte lauten im Detail:

- Erweiterung der Methodik bezüglich der Umsetzung heterozyklischer Styrol-Derivate
- Evaluierung der Reaktionsbedingungen zur Ausbeuteoptimierung
- Ermittlung der Substratbreite
- Durchführung experimenteller und computergestützter Studien bezüglich der genaueren Untersuchung des Reaktionsmechanismus zur Erklärung der Chemoselektivität
- Beurteilung der synthetisierten Fluorierungsprodukte auf ihre Eigenschaften als reaktive Intermediate für weitere Funktionalisierungen

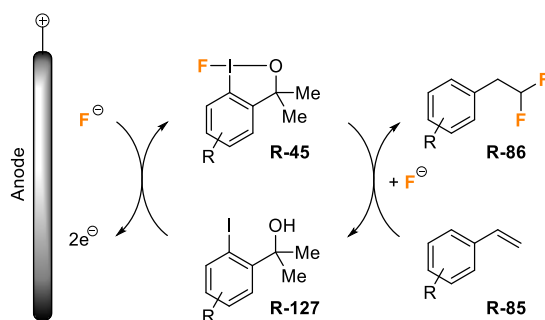
Während das zyklische *F*-Iodan **45** viele Vorteile mit sich bringt, wird dessen Anwendung gleichzeitig von einigen negativen Aspekten begleitet. Der große Nachteil von **45** ist dabei sein Preis; beim billigsten Hersteller kosten 10 g ca. 365 €. <sup>[109]</sup> Zudem beinhaltet seine Herstellung im Labormaßstab eine relativ langwierige, fünfstufige Synthesesequenz und auch von einem atomökonomischen Standpunkt aus kann das Fluoriodan **45** nicht überzeugen. Aus diesen Gründen soll eine Möglichkeit gefunden werden, mit der **45** *in situ* generiert werden kann. Der Iodalkohol **H-127**, der während den Umsetzungen als Nebenprodukt entsteht und welcher eine Vorstufe in der Synthese von **45** darstellt, soll dazu auf elektrochemischem Weg zu **45** oxidiert werden. Dies kann entweder direkt durch Reaktion mit einer Fluorid-Quelle stattfinden, oder es wird zuerst die hypervalente Hydroxy-Spezies **H-128** gebildet, welche anschließend zum Fluoriodan **45** weiterreagiert (Schema 13).



**Schema 13.** Elektrochemische Generierung von zyklischen  $\lambda^3$ -*F*-Iodanen **45**.

Um eine direkte Generierung von **45** aus **H-127** zu gewährleisten, müssen verschiedene Reaktionsparameter getestet werden: darunter Stromdichte, Ladungsmenge, Lösungsmittel und die Fluorid-Quelle. Neben  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ , welches auch bei der chemischen Herstellung von **45** zum Einsatz kommt, können weitere HF-Quellen wie  $\text{Py}\cdot\text{HF}$ , fluorhaltige Salze ( $\text{KF}$ ,  $\text{Bu}_4\text{NF}$  usw.) oder nukleophile Fluorierungsreagenzien ( $\text{Bu}_4\text{NSiF}_2\text{Ph}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{NSnF}_2\text{Ph}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ ) getestet werden.

Abschließend soll eine Methode entwickelt werden, mit der es möglich ist, Substrate *in situ* mit stöchiometrischen als auch katalytischen Mengen an **H-127** oder anderen Iodarylen **100** zu ihren fluorierten Produkten umzusetzen – unter elektrochemischer Regeneration von **R-45/43** aus **R-127/100**. Zur Evaluierung geeigneter Substrate werden mittels Cyclovoltammetrie deren Oxidationspotentiale mit denen der Iod(I)-Katalysatoren verglichen. Als erste Testreaktion bietet sich aufgrund der kurzen Reaktionszeiten die von Kitamura *et al.* publizierte katalytische, geminale Difluorierung<sup>[82]</sup> von Styrolen **R-85** zu **R-86** an (Schema 14).



**Schema 14.** Katalytische geminale Difluorierung von Styrolen **R-85** mit elektrochemisch generierten Fluorbenziodoxolen **R-45**.

Die einzelnen Arbeitsschritte lauten daher wie folgt:

- Evaluierung der Reaktionsbedingungen zur anodischen Generierung hypervalenter  $\lambda^3$ -Iodane, insbesondere von zyklischen Fluorbenziodoxolen **R-45**
- Optimierung der Reaktionsparameter für den *in situ* Einsatz der hergestellten *F*-Iodane als elektrophile Fluorierungsreagenzien mit dem Fokus auf eine breite Anwendbarkeit hinsichtlich verschiedener Substratklassen
- Anfertigung und Auswertung von Cyclovoltammogrammen bezüglich der Auslotung geeigneter Substrate in Hinsicht auf die Durchführung katalytischer, elektrochemischer Fluorierungen

## II. Ergebnisse und Diskussion

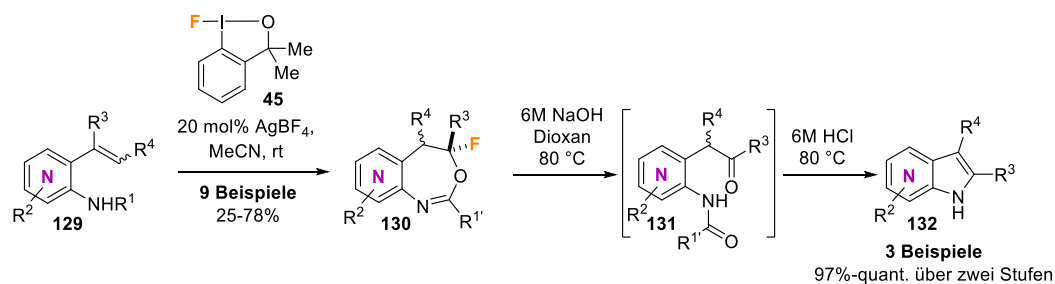
### 1. Chemoselektive Umsetzung von Styrol-Derivaten mit dem zyklischen $\lambda^3$ -Fluoriodan **45**

#### 1.1. Iod(III)-vermittelte Synthese von Fluor-Azabenzoxazepinen **130** und Azaindolen **132**

C. Brunner, A. Andries-Ulmer, G. M. Kiefl, T. Gulder; Hypervalent Fluoroiodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2615-2621.<sup>[110]</sup>

Elektrophile Fluorierungsreaktionen mit hypervalenten  $\lambda^3$ -F-Iodanen stellen in der modernen organischen Synthese eine sehr populäre und zudem hoch aktuelle Strategie zum Aufbau von Fluor-Kohlenstoff-Bindungen dar. Insbesondere dem 2012 entdeckten zyklischen Fluorbenziodoxol **45**,<sup>[61]</sup> wurde in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit gewidmet, da es viele Vorteile hypervalenter Iod(III)-Reagenzien in sich vereint, ohne dabei deren negative Eigenschaften zu teilen. Aufgrund seines stabilen Charakters verknüpft mit der einfachen Handhabung fand **45** Anwendung in einer breiten Palette von Fluorierungsreaktionen,<sup>[11]</sup> wobei zum Teil unerwartete Reaktivitäten und Selektivitäten auftraten. So geschehen auch 2015 in unserer Gruppe, als bei der Umsetzung von *o*-Styrolbenzamidin **78** nicht wie erwartet die Entstehung fluorierter Benzoxazine **79** beobachtet werden konnte, sondern stattdessen selektiv Fluor-Benzoxazepine **80** gebildet wurden (Schema 12).<sup>[80,107]</sup> Dieses Beispiel einer völlig neuen Fluorierungs-/1,2-Aryl-Migrations-/Zyklisierungs-Kaskade stellt eine effektive und milde Strategie zum Aufbau tertiärer  $C(sp^3)$ ,F-Motive dar und bietet Zugang zu einer Reihe neuer fluorierter Heterozyklen. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Reaktivität genauer untersucht und die Methode dahingehend erweitert, dass auch elektronenarme Pyridin-basierte Styrole **129** akzeptiert werden, wodurch strukturell neuartige Aza-Benzoxazepine **130** synthetisiert wurden (Schema 15). Während die zuvor etablierten Standardbedingungen hier keinen Umsatz aufwiesen, bestand der entscheidende Schritt, um Zugang zu dieser Verbindungsklasse zu erhalten, darin, dass zur Aktivierung des F-Reagenzes **45** katalytische Mengen einer Lewis-Säure zugesetzt werden, wobei  $AgBF_4$  die besten Ergebnisse lieferte; zudem war es für bessere Ausbeuten essentiell, dass die Menge an **45** auf 2.5 Äquivalente erhöht wurde. Mit diesen optimierten Bedingungen konnte so eine Reihe unterschiedlich substituierter und regioisomerer Pyridin-Substrate **129** in moderaten bis guten Ausbeuten (25-78%) umgesetzt werden. Abschließend wurden die fluorierten Produkte **130** auch dahingehend untersucht, ob sie sich als Ausgangsmaterialien für weitere Funktionalisierungen einsetzen lassen. Dazu sollte der Oxazepin-Ring hydrolytisch geöffnet werden, was schließlich auch durch Erhitzen unter basischen Bedingungen gelang und quantitativ die Ketone **131** lieferte. Säurekatalysierte Zykl kondensation der Rohproduktmischung in einer „Eintopf“-Manier führte unter gleichzeitiger Abspaltung des N-

Substituenten in hervorragenden Ausbeuten (97%-quant.) zur Bildung von Azaindolen **132** (Schema 15), welche unter anderem hoch interessante Struktur motive im Wirkstoffdesign darstellen.<sup>[111]</sup>



**Schema 15.** Umsetzung von Styrol-Derivaten **129** zu Fluor-Azabenzoxazepinen **130** und Azaindolen **132**.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Optimierungen bieten eine wertvolle Weiterentwicklung der bereits zuvor in unserem Arbeitskreis etablierten Fluorzyklisierung von Styrolen und gewähren gleichzeitig einen erweiterten Blick auf fluorhaltige Verbindungen in Hinsicht auf ihre Eigenschaften als reaktive Intermediate zur Synthese weiterer interessanter Struktur motive.

Fluorination | Very Important Paper |

 SPECIAL  
ISSUE

## VIP Hypervalent Fluoroiodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles

 Christoph Brunner,<sup>[a]</sup> Anna Andries-Ulmer,<sup>[a]</sup> Gabriel M. Kiefl,<sup>[a]</sup> and Tanja Gulder\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:** Fluorination reactions facilitated by hypervalent F-iodanes have experienced vivid attention recently, since they often lead to novel, fluorinated scaffolds not accessible with common electrophilic fluorination reagents. The fluorocyclization of styrenes equipped with an amide functionality in the *ortho* position using F-iodanes represents a transformation with unusual chemoselectivity. Within this context, the conversion of pyridine derivatives to fluoropyridyloxazepines, which consti-

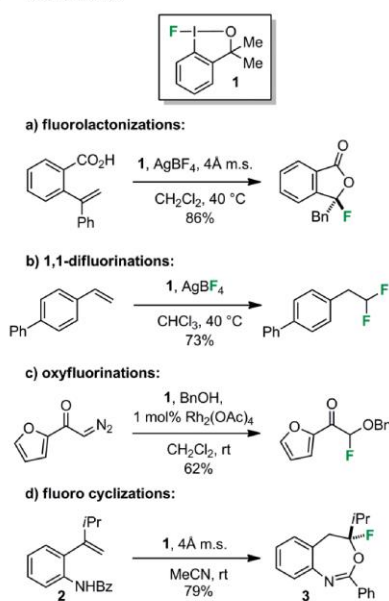
tutes a particular challenge due to the deactivating properties of the aza heterocycle, was accomplished in this work using the bench-stable  $\lambda^3$ -F-benziodoxole under Lewis acid catalysis. The versatility of the obtained F-heterocycles as building blocks in organic synthesis was demonstrated by their straightforward conversion into azaindoles in a one-pot, three-step reaction sequence.

## Introduction

Fluorine is often named the “magical atom”, since its incorporation into molecular scaffolds is in most cases accompanied with the introduction of highly beneficial features. This characteristic attributes to the uniqueness of fluorine compounds. It is thus not surprising that the field of fluorination chemistry has evolved rapidly within the last decades. Today, organofluorine compounds have a tremendous impact, not only on chemistry, but also on our daily lives. Fluorine-containing molecules are widespread, among pharmaceutical<sup>[1]</sup> and agrochemical<sup>[2]</sup> products, diagnostics,<sup>[1c,1f,3]</sup> and materials.<sup>[4]</sup> In order to further harness and improve the existing and to discover new intriguing features of this compound class, the structural space of fluorinated compounds must be continuously extended. The perpetual development of new fluorination methods and reagents is thus crucial to discover novel and distinct reactivities and selectivities.

Hypervalent fluoroiodanes are able to address these needs of contemporary fluorine chemistry.<sup>[5]</sup> Their high reactivity together with the chemical instability of these compounds, in particular of the linear derivatives, however, has hampered their breakthrough as versatile fluororeagents for a long time. With the introduction of the bench stable fluorobenziodoxole **1**<sup>[6]</sup> in 2013,<sup>[7]</sup> a new hypervalent iodine fluorine-transfer reagent has become available that often offers a complementary reactivity and/or chemoselectivity compared to common, previous F-reagents.<sup>[7a,8]</sup> The reaction scope of **1**, as yet explored, is capable of addressing both intramolecular reactions, such as fluoro-

lactonizations,<sup>[8a]</sup> as well as intermolecular processes, exemplified here by the *gem*-difluorinations<sup>[8d]</sup> and *gem*-oxyfluorinations<sup>[8b]</sup> (Scheme 1).


 Scheme 1. Selected examples for the use of F-iodane **1** in organic synthesis.

## Results and Discussion

Our group recently demonstrated the unusual fluorination reactivity of **1** in the conversion of *o*-amidyl styrenes **2**. In contrast

[a] Department of Chemistry and Catalysis Research Center (CRC), Technical University Munich, Lichtenbergstrasse 4, 85748 Garching, Germany  
E-mail: tanja.gulder@tum.de  
www.biomimeticcatalysis.ch.tum.de

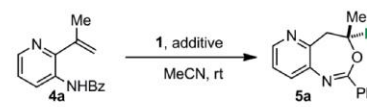
Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800129>.

to the common electrophilic aza fluorination agents, such as Selectfluor, employing **1** gave rise to a novel class of heterocyclic products, the fluorinated benzoxazepines **3** (Scheme 1d).<sup>[9]</sup> Their synthesis involves an unprecedented fluorination-rearrangement-cyclization-cascade reaction.<sup>[10]</sup> To explore the general applicability of this method, we set out to further explore the boundaries of this transformation by expanding the substrate scope of this fluorocyclization.

We decided to focus on starting materials bearing nitrogen containing heterocycles such as **4**. Since the pyridyl moiety represents a structural motif often responsible for exquisite pharmaceutical properties,<sup>[11]</sup> we reasoned that the preparation of such scaffolds is of high interest to the synthetic community and thus constitutes an intriguing platform for our hypervalent F-iodane-triggered reactions. We chose pyridyl styrene **4a** as our model substrate and treated it with **1** (Table 1), first using the conditions applied successfully for the conversion of the corresponding aniline-derived styrenes **2**.<sup>[9]</sup> However, no conversion of **4a** was achieved under these standard conditions (entry 1). Exchanging acetonitrile (MeCN) with polar as well as non-polar solvents did not lead to any transformation of starting material **4a** with or without molecular sieves added (see entries 1–2 and Table S2 in the Supporting information). The significantly lowered reactivity of the pyridyl substrates **4** towards electrophilic addition, when compared to their benzene analogs **2**, is the result of the highly deactivated alkene moiety in **4** caused by the electron-withdrawing properties of the pyridine ring. To test this hypothesis, the reactivity of **1** was enhanced by adding different Lewis and Brønsted acids to the reaction mixture (entries 3–10 and Table S1). Non-covalent interactions of the fluorine atom in **1** and the additive should lead to a decreased electron density at the hypervalent iodine atom and thus should activate it for the nucleophilic attack of **4**, the first step in the reaction sequence.<sup>[12]</sup> Almost all additives tested, except for BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (entry 8), triggered the conversion of **4a** with no observable starting material in the crude NMR spectra after the given time. Nevertheless, the desired fluoro-oxazepine **5a** was only formed in unsatisfying yields regardless of the presence of molecular sieves in the reaction mixture. The best results were achieved using trifluoroacetic acid (TFA, entry 5) giving **4a** in 49 % together with a complex mixture of unidentifiable decomposition products. The Lewis acid AgBF<sub>4</sub> (entries 3 and 4), which was already successfully employed in the *gem*-difluorination of styrenes (Scheme 1b),<sup>[8d,8e]</sup> gave the ring-closed compound **5a** as the only defined product already after 2 h in 37 % yield. To our surprise, no difluorination of **4a** was observed.

The breakthrough in the fluorocyclization of **4a** was accomplished by increasing the amount of the F-iodane **1** to 2.5 equiv. in the presence of a Lewis acid (entries 11–14 and Table S2, SI). AgBF<sub>4</sub> in acetonitrile showed again the highest reaction rate together with a clean conversion of **4a** to **5a**. Only catalytic amounts (20 mol-%) of AgBF<sub>4</sub> were necessary to exclusively deliver the benzoxazepine **5a** within 3 h and 63 % isolated yield (entry 12). A similar outcome was achieved using the Cu<sup>I</sup>-acetonitrile salt (entry 13), but only after prolonged reaction times of 18 h and in a lower isolated yield of **5a** (50 %).

Table 1. Optimization of the reaction conditions for the synthesis of pyridyloxazepine **5a**.<sup>[a]</sup>



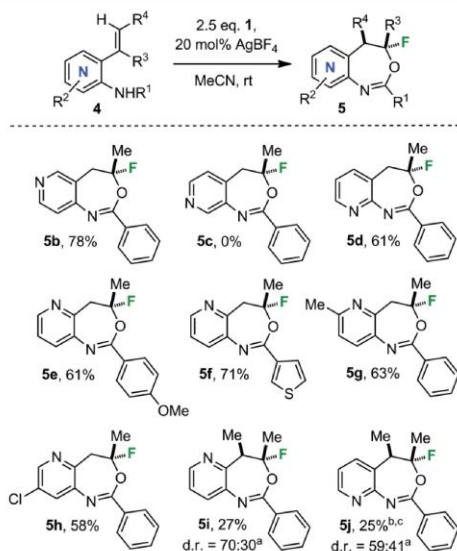
Additive	Time	Conversion	Yield of <b>5a</b>	
1 <sup>[b]</sup>	4 Å m.s.	21 h	–	
2 <sup>[b]</sup>	–	21 h	–	
3 <sup>[b]</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>[c]</sup>	2 h	>99 %	37 %
4 <sup>[b]</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>[d]</sup>	3 h	>99 %	24 %
5 <sup>[b]</sup>	TFA <sup>d</sup>	18 h	>99 %	49 %
6 <sup>[b]</sup>	CSA <sup>d</sup>	21 h	>99 %	37 %
7 <sup>[b]</sup>	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>[e]</sup>	18 h	>99 %	19 %
8 <sup>[b]</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>[e]</sup>	18 h	19 %	n.d.
9 <sup>[b]</sup>	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> ] <sup>[e]</sup>	18 h	>99 %	–
10 <sup>[b]</sup>	[Pd(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> ] <sup>d</sup>	18 h	decomp.	–
11 <sup>[c]</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>[d]</sup>	2 h	>99 %	quant.
12 <sup>[c]</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>[e]</sup>	3 h	>99 %	quant. (63 %) <sup>[f]</sup>
13 <sup>[c]</sup>	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> ] <sup>d</sup>	18 h	>99 %	quant. (50 %) <sup>[f]</sup>
14 <sup>[c]</sup>	–	21 h	6 %	n.d.

[a] The reactions were carried out using pyridylstyrene **4a** (1.0 equiv.), fluoro-iodane **1** and additive in MeCN (0.2 M). The reaction mixture was stirred at room temp. for the allotted time and then filtered through a silica plug. After solvent evaporation the yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy using an internal standard. [b] 1.2 equiv. **1** was used. [c] 2.5 equiv. **1** was used. [d] 1.0 equiv. additive was used. [e] 20 mol-% additive was used. [f] Isolated yield; m.s. = molecular sieves; n.d. = not determined.

Having discovered the optimum reaction conditions, we moved on to evaluate the substrate scope of our method. The versatility of this strategy was demonstrated in the preparation of a focused library, showing that our method is applicable to a variety of structurally different starting materials **4** (Scheme 2). The pyridyl heterocycles **5** were generally obtained in slightly lower yields (up to 78 %) than their phenyl derivatives **3**.<sup>[9]</sup> Starting material **4**, bearing different aryl amide fragments R<sup>1</sup> (→ **5e** and **5f**) as well as substituents on the aryl portion R<sup>2</sup> (→ **5g** and **5h**), were tolerated in this transformation. Besides the *gem*-disubstituted styrenes **4a–4h**, trisubstituted olefins, which are usually difficult to convert in electrophilic addition reactions, are likewise accepted as substrates. The corresponding products **5i** and **5j** showed, however, a high chemical instability, attributing for the rather low yields of 27 % and 25 % realized in the reaction of **4i** and **4j**. We also varied the position of the nitrogen in the pyridyl ring during this evaluation process. With exception of the 4-vinyl derivative **4c**, all other pyridine derivatives **4a**, **4b** and **4d** gave the corresponding heterocycles **5a**, **5b** and **5d** in good 61–78 % yield.

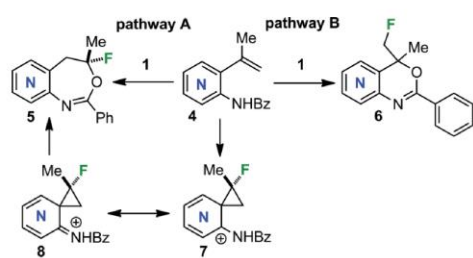
It is noteworthy that all substrates **4a–4j** perform an 1,2-aryl shift via the phenonium ion intermediate **7** during the reaction sequence, thus solely furnishing the azabenzoxazepine scaffold **5** (Scheme 3, pathway A). Non-rearranged F-oxazine products **6**, arising from a direct attack of the activated olefin portion in **4** (Scheme 3, pathway B), were not detected in the crude reaction mixture. Given the electron-poor nature of the pyridine ring, the addressed synthesis of fluoroazabenzoxazepines **5** was not expected at the first sight, since the generation of phenonium ions **7** should be highly dependent on the electronic properties





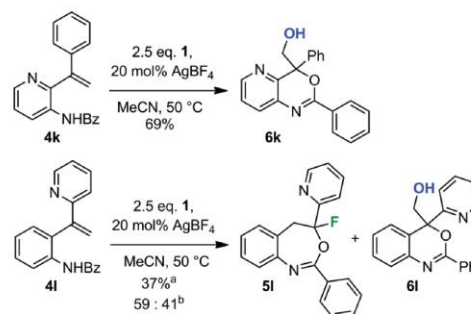
Scheme 2. Substrate scope for the synthesis of fluoro azabenzoxazepines **5**. The reactions were carried out using pyridylstyrene **4** (0.20 mmol, 1.0 equiv.), fluoroiodane **1** (140 mg, 0.50 mmol, 2.5 equiv.) and  $\text{AgBF}_4$  (7.78 mg, 0.04 mmol, 20 mol-%) in 1.00 mL of MeCN (0.2 M). The reaction mixture was stirred at room temp. for the allotted time. <sup>a</sup> dr was determined from the crude  $^1\text{H}$  NMR spectrum. <sup>b</sup> NMR yield; <sup>c</sup> the shown major diastereomer of **5j** was isolated in 15 %; dr = diastereomeric ratio.

of the aryl portion with regard to stabilization/destabilization of the cation. Interestingly, such a substrate independence for the aryl migration has been observed already earlier,<sup>[8a,8d,8e,9,13]</sup> namely, for the fluorocyclization of the phenyl derivatives **2**. The reactions there proceeded equally well for both types of substrates **2**, those bearing electron-rich and electron-poor aryl rings.<sup>[9]</sup> In our opinion, the  $+\pi$  effect of the amide nitrogen significantly contributes to the stabilization of the positive charge in **7** by the formation of **8**. This effect guarantees for the excellent chemo- and regioselectivity observed in the fluorination of **2** and **3** regardless of the electronic nature of the phenyl ring.



Scheme 3. Possible pathways for the fluorocyclization of **4**: a) involving a 1,2-aryl shift via the phenonium ion **7** and b) following a 6-exo ring closure reaction without 1,2-aryl migration.

The only tested substrates seemingly not following the proposed fluorination-1,2-aryl migration-cyclization cascade are the 1,1-diaryl-substituted alkenes **4k** and **4l** (Scheme 4). These compounds overall exhibited a very low reactivity towards the electrophilic addition of the hypervalent iodane **1**. Heating of the reaction mixture to 50 °C for several days was indispensable in order to trigger any conversion at all. Under these conditions, hydrolysis of the F-reagent **1** became a competing reaction pathway to the fluorination of the C=C double bond. The then in situ formed, non-fluorinated iodane species can likewise react with **4**, but now in a direct, 6-exo cyclization mode (Scheme 3b), as usually observed for the treatment of such starting materials with common electrophiles.<sup>[9,14]</sup> This mechanism was exclusively followed when the pyridyl amide **4k** was employed and the oxazine **6k** was delivered as the only product. To corroborate the above hypothesis, **4k** was also treated with the hydroxy analog of **1**. This transformation led to the exclusive formation of the six-membered heterocycle **6k**.

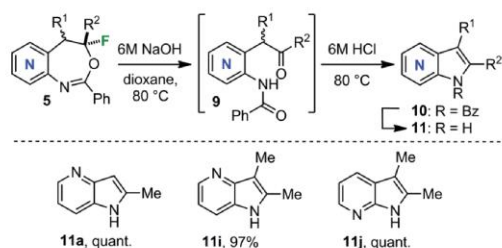


Scheme 4. Reactions of aryl-substituted azastyrenes **4**. The reactions were carried out using pyridylstyrene **4** (0.20 mmol, 1.0 equiv.), fluoroiodane **1** (140 mg, 0.50 mmol, 2.5 equiv.) and  $\text{AgBF}_4$  (7.78 mg, 0.04 mmol, 20 mol-%) in 1.00 mL of MeCN (0.2 M). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2–3 d. <sup>a</sup> NMR yield; <sup>b</sup> the ratio of **5i/6i** was determined from the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude  $^1\text{H}$  NMR spectrum.

For the pyridine benzamide substrate **4l** a 59:41 mixture of both the fluorinated seven-membered ring product **5i** and alcohol **6i** was obtained in 37 % yield,<sup>[15]</sup> showing nicely the two pathways operative. If the reaction was performed under anhydrous conditions, in order to steer the product selectivity towards the fluorobenzoxazepines **5i**, the desired product **5i** was built only in traces.

Having the structurally new azabenzoxazepines **5** in hands, we were curious to verify if these compounds can be utilized in further transformations. Hydrolysis of **5a** under basic conditions resulted in the formation of the benzyl ketone **9a** together with significant amounts of the 2-methyl azaindole **10a** in overall quantitative yield (Scheme 5). Intrigued by these results, we set out to optimize the reaction conditions to convert the oxazepines **5** directly to the corresponding heterocycles **10**. We reasoned that the development of such a one-pot synthesis constitutes a highly rewarding endeavor, since azaindoles **10**<sup>[11b,16]</sup> represent an important compound class due to its significance as pharmaceuticals.<sup>[17]</sup> The best results were realized

by heating **5** in 6 M NaOH. Subsequent treatment of the crude mixture with 6 M HCl again at elevated temperatures was necessary to complete the cyclocondensation of the ketone intermediate **9** (for further details on the optimization reactions see Table S3). The last reaction step was accompanied by *N*-debenzoylation, giving rise to the unprotected indoles **11** in a one-pot, three-steps reaction sequence with excellent isolated yields, reaching from 97 % to quantitative for the selected examples shown in Scheme 5.



Scheme 5. Transformation of oxazepines **5** into azaindoles **11**.

## Conclusions

In summary, we succeeded in extending the substrate scope of our unusual fluorocyclization triggered by the hypervalent  $\lambda^3$  F-iodane **1**. Employing the reaction conditions developed here, even highly deactivated styrenes **4** can be converted into the corresponding seven-membered ring products **5** in very good yields. Despite the electron-poor nature of the aryl moiety in **4**, all transformations proceeded via a fluorination-aryl migration-cyclization mechanism. This again impressively demonstrates the power and uniqueness of hypervalent F-iodanes, a reagent class that will continue to have a decisive impact on fluorine chemistry in the future.

## Experimental Section

**General Information:** Solvents used in reactions were p.a. grade. Solvents for chromatography were technical grade and distilled prior to use. Anhydrous dichloromethane, diethyl ether and THF were obtained from a MBraun MB-SPS 800 solvent purification system. Other dry solvents were obtained from Fluka and Acros in the highest purity available and used without further purification. Reagents were purchased at the highest commercial quality and used without further purification. The fluoroiodane **1** was purchased from Fluorochem and used without further purification. Yields refer to chromatographically and spectroscopically ( $^1\text{H}$  NMR) homogeneous materials, unless otherwise stated. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on Merck silica gel aluminium plates with F-254 indicator using UV light as the visualizing agent and an acidic solution of anisaldehyde, phosphomolybdic acid, or ceric ammonium molybdate, and heat as developing agents. Silica gel Merck 60 (particle size 40–60  $\mu\text{m}$ ) was used for flash column chromatography. Solvent mixtures are given in volume/volume ratios. NMR spectra were recorded on Bruker AV300, Bruker AV400, Bruker AV500, or Bruker AV500-cryo spectrometers. The spectra were calibrated using residual un-

deuterated solvent as an internal reference ( $\text{CHCl}_3$  @ 7.26 ppm  $^1\text{H}$  NMR,  $\text{CHCl}_3$  @ 77.00 ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR). The following abbreviations (or combinations thereof) were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, dt = doublet of triplets, q = quartet, m = multiplet, br = broad. In addition, the following abbreviations were used: EtOAc = ethyl acetate, MeCN = acetonitrile, TLC = thin layer chromatography, room temp. = room temperature, sat = saturated, Bz = Benzoyl. IR spectra were recorded on a JASCO FT-IR-4100 (ATR) and are reported in terms of frequency of absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ). Mass spectra were conducted on a Finnigan MAT S50 7000 (MS-EI, 70 eV; Cl, 100 eV), or a Thermo Scientific LTQ-FT ultra and ThermoFisher Scientific LTQ Orbitrap XL spectrometer (ESI HRMS). The following method was used for separation: 60 °C 3 min, 15 °C/min  $\rightarrow$  250 °C, 250 °C 5 min.

**General Procedure for the Synthesis of Pyridyl Oxazepines 5 (GP-A):** The corresponding pyridyl styrene **4** (0.20 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeCN (1.0 mL, 0.2 M) and fluoroiodane **1** (140 mg, 0.50 mmol, 2.5 equiv.) together with  $\text{AgBF}_4$  (7.78 mg, 0.04 mmol, 20 mol-%) were added and the mixture was stirred at room temperature until all the starting material was consumed according to TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the corresponding products **5**.

**4-Fluoro-4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-6*N*-pyridooxazepine (5a):** Following GP-A using **4a** (47.7 mg, 0.20 mmol), product **5a** was isolated after 3 h at room temperature as a brown oil (32.3 mg, 0.13 mmol) in 63 % yield.  $R_f$  = 0.65 (EtOAc/hexanes, 65:35);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.38 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 7.61 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.50–7.55 (m, 1 H), 7.49–7.42 (m, 2 H), 7.31 (dd,  $J$  = 8.1, 4.6 Hz, 1 H), 3.52–3.41 (m, 2 H), 1.78 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.9 (d,  $J$  = 2.2 Hz), 147.4 (d,  $J$  = 11.3 Hz), 146.3, 140.0, 133.5, 133.2, 131.9, 129.1, 128.5, 123.6, 121.8 (d,  $J$  = 229.4 Hz), 45.57 (d,  $J$  = 30.0 Hz), 25.22 (d,  $J$  = 29.3 Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -73.51 (dtd,  $J$  = 24.0, 17.7, 8.9 Hz) ppm. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 1627, 1203, 1188, 1105, 1061, 896, 768, 739, 691, 675  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 257 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  257.1085, found 257.1085.

**4-Fluoro-4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-7*N*-pyridooxazepine (5b):** Following GP-A using **4b** (47.7 mg, 0.20 mmol), product **5b** was isolated after 48 h at 60 °C as a colorless oil (40.0 mg, 0.16 mmol) in 78 % yield.  $R_f$  = 0.51 (EtOAc/hexanes, 65:35);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.57 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.24–8.14 (m, 2 H), 7.52–7.60 (m, 1 H), 7.41–7.51 (m, 2 H), 7.22 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H), 3.25 (dd, 14.4, 7.4, 1 H) 3.18 (dd, 14.6, 5.2, 1 H), 1.75 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.4, 154.9, 145.8 (d,  $J$  = 15.8 Hz), 133.2, 132.5, 129.8, 129.2, 128.7, 127.8, 121.5 (d,  $J$  = 231.1 Hz), 39.93 (d,  $J$  = 30.9 Hz), 25.33 (d,  $J$  = 28.8 Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -75.67 (s) ppm. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 1594, 1577, 1176, 1062, 766, 719, 691, 669  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 256 (85) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 194 (100) [ $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{FO}$ ] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  257.1085, found 257.1086.

**4-Fluoro-4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-8*N*-pyridooxazepine (5d):** Following GP-A using **4d** (47.7 mg, 0.20 mmol), product **5d** was isolated after 7 h at room temperature as a yellow oil (31.2 mg, 0.12 mmol) in 61 % yield.  $R_f$  = 0.62 (EtOAc/hexanes, 65:35);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.55 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1 H), 8.31–8.23 (m, 2 H), 7.61–7.51 (m, 1 H), 7.52–7.40 (m, 3 H), 7.12 (dd,  $J$  = 7.4, 4.9 Hz, 1 H), 3.20 (dd,  $J$  = 14.4, 8.2 Hz, 1 H), 3.10 (dd,  $J$  = 14.4, 4.0 Hz, 1 H), 1.71 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.9, 155.7 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 149.1, 137.9, 133.0, 132.3, 129.6, 128.4, 123.1 (d,  $J$  = 9.42 Hz), 122.4 (d,  $J$  = 229.1 Hz), 120.9, 41.51 (d,  $J$  = 31.5 Hz),



24.80 (d,  $J = 29.7$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -73.82$  (dddd,  $J = 26.0, 21.8, 15.3, 6.2$  Hz) ppm. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3101, 1652, 1595, 1578, 1189, 1132, 1084, 797, 701$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 257 (100) [M + H] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$  [M + H] $^+$  257.1085, found 257.1085.

**4-Fluoro-4-methyl-2-(4'-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-6*N*-pyridooxazepine (5e):** Following GP-A using **4e** (53.7 mg, 0.20 mmol), product **5e** was isolated after 3 h at room temperature as a yellow oil (35.0 mg, 0.12 mmol) in 61 % yield.  $R_f = 0.50$  (EtOAc/hexanes, 40:60);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.36$  (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1 H), 8.20–8.07 (m, 2 H), 7.58 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1 H), 7.31 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.58–3.35 (m, 2 H), 1.76 (d,  $J = 17.8$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.9, 154.3$  (d,  $J = 2.5$  Hz), 147.3 (d,  $J = 11.6$  Hz), 145.7, 140.6, 133.13, 131.07, 125.8, 123.6, 122.1 (d,  $J = 229.6$  Hz), 113.9, 55.61, 45.23 (d,  $J = 30.3$  Hz), 25.10 (d,  $J = 29.2$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -72.97$  (br) ppm. IR (film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1604, 1508, 1250, 1167, 1105, 1027, 896, 812$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 286 (94) [M] $^+$ , 266 (6) [M – HF] $^+$ , 224 (13), 209 (34), 135 (100) [M – MeOPhCO] $^+$ , 107 (6) [PhOMe] $^+$ , 77 (15) [Ph] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$  [M + H] $^+$  287.1190, found 287.1190.

**4-Fluoro-4-methyl-2-(3-thiophen)-4,5-dihydro-6*N*-pyridooxazepine (5f):** Following GP-A using **4f** (48.9 mg, 0.20 mmol), product **5f** was isolated after 2 h at room temperature as a yellow oil (37.0 mg, 0.14 mmol) in 71 % yield.  $R_f = 0.45$  (EtOAc/hexanes, 65:35);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.36$  (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1 H), 8.05 (dd,  $J = 3.1, 1.1$  Hz, 1 H), 7.68 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1 H), 7.57 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1 H), 7.34 (dd,  $J = 5.1, 3.1$  Hz, 1 H), 7.30 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1 H), 3.47 (dd, 14.3, 7.7, 1 H) 3.43 (dd, 14.1, 5.9, 1 H), 1.75 (d,  $J = 17.8$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 150.6$  (d,  $J = 2.3$  Hz), 147.4 (d,  $J = 11.3$  Hz), 146.2, 140.1, 137.2, 133.2, 130.8, 127.9; 126.3, 123.6, 121.7 (d,  $J = 229.6$  Hz), 45.51 (d,  $J = 30.1$  Hz), 25.19 (d,  $J = 29.1$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -73.80$  (dtd,  $J = 24.6, 17.5, 6.9$  Hz) ppm. IR (film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1627, 1247, 1193, 1107, 891, 792$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI):  $m/z$  (%) = 263 [M + H] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{OS}$  [M + H] $^+$  263.0649, found 263.0648.

**4-Fluoro-4,7-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-6*N*-pyridooxazepine (5g):** Following GP-A using **4g** (50.5 mg, 0.20 mmol), product **5g** was isolated after 18 h at room temperature as a yellow oil (34.0 mg, 126  $\mu\text{mol}$ ) in 63 % yield.  $R_f = 0.31$  (EtOAc/hexanes, 20:80);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.15$ –8.19 (m, 2 H), 7.49–7.54 (m, 2 H), 7.43–7.48 (m, 2 H), 7.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 3.38–3.53 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.80 (d,  $J = 17.8$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 155.3, 153.1$  (d,  $J = 2.2$  Hz), 146.5 (d,  $J = 11.0$  Hz), 137.4, 133.8, 133.7, 131.7, 129.0, 128.5, 123.2, 121.4 (d,  $J = 228.8$  Hz), 45.67 (d,  $J = 29.8$  Hz), 25.37 (d,  $J = 29.2$  Hz), 24.16 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -74.56$  (br) ppm. IR (film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1628, 1459, 1387, 1243, 1208, 1105, 1059, 896, 832, 773, 758, 691$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 270 (94) [M] $^+$ , 250 (57) [M – HF] $^+$ , 221 (36) [M – HF – 2Me] $^+$ , 208 (87), 145 (19) [M – HF – PhCO] $^+$ , 105 (100) [PhCO] $^+$ , 77 (47) [Ph] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}$  [M + H] $^+$  271.1241, found 271.1242.

**8-Chloro-4-fluoro-4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-6*N*-pyridooxazepine (5h):** Following GP-A using **4h** (54.5 mg, 0.20 mmol), product **5h** was isolated after 14 h at room temperature as a yellow oil (33.7 mg, 116  $\mu\text{mol}$ ) in 58 % yield.  $R_f = 0.58$  (EtOAc/hexane, 20:80);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.33$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 8.20–8.13 (m, 2 H), 7.62 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 7.57–7.50 (m, 1 H), 7.50–7.41 (m, 2 H), 3.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 1.78 (d,  $J = 17.8$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.6$  (d,  $J = 2.1$  Hz), 145.7 (d,  $J = 11.1$  Hz), 144.9, 140.6, 133.2, 132.9, 132.2, 131.6, 129.2, 128.5, 121.1 (d,  $J = 229.8$  Hz), 45.17 (d,  $J = 30.1$  Hz), 25.30 (d,  $J = 29.1$  Hz) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -74.86$  (tq,  $J = 17.2, 8.7, 7.1$  Hz) ppm. IR (film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1626, 1569, 1448, 1276, 1198, 1182, 1106, 1060, 901, 885, 767, 690$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 290 (66) [M] $^+$ , 270 (38) [M – HF] $^+$ , 228 (85), 165 (13) [M – HF – COPh] $^+$ , 105 (100) [PhCO] $^+$ , 77 (43) [Ph] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClFN}_2\text{O}$  [M + H] $^+$  291.0695, found 291.1693.

**4,5-Dimethyl-4-fluoro-2-phenyl-4,5-dihydro-6*N*-pyridooxazepine (5i):** Following GP-A using **4i** (50.5 mg, 0.20 mmol), product **5i** was isolated after 18 h at room temperature as a yellow oil (14.6 mg, 54.0  $\mu\text{mol}$ ) in 27 % yield and  $dr = 70:30$ .  $R_f = 0.38$  (EtOAc/hexanes, 20:80);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.42$  (dd,  $J = 4.7, 1.6$  Hz, 1 H), 8.38 (dd,  $J = 4.7, 1.6$  Hz, 1 H), 8.23–8.16 (m, 3 H), 7.68 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1 H), 7.64 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1 H), 7.56–7.49 (m, 2 H), 7.49–7.43 (m, 3 H), 7.30 (ddd,  $J = 8.0, 4.7, 2.0$  Hz, 2 H), 3.72 (p,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 3.60–3.49 (m, 1 H), 1.70 (d,  $J = 17.9$  Hz, 3 H), 1.60 (d,  $J = 18.8$  Hz, 2 H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.0, 151.9$  (d,  $J = 12.8$  Hz), 151.1, 149.6 (d,  $J = 2.2$  Hz), 146.1 (d,  $J = 13.5$  Hz), 142.8, 139.6, 137.8, 136.2, 134.1, 133.8, 133.5, 131.8, 131.6, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 127.6 (d,  $J = 178.8$  Hz), 123.3, 123.2, 118.0 (d,  $J = 223.1$  Hz), 51.19 (d,  $J = 25.8$  Hz), 47.35 (d,  $J = 26.6$  Hz), 25.95 (d,  $J = 30.3$  Hz), 21.98 (d,  $J = 29.1$  Hz), 12.39, 11.39 (d,  $J = 2.2$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -77.89$  (br), –88.81 (qd,  $J = 18.6, 8.0$  Hz) ppm. Due to broad signals of the minor diastereomer in the  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra, not all coupling signals could be determined. IR (film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1652, 1629, 1431, 1287, 1240, 1183, 1068, 901, 770, 693$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 270 (40) [M] $^+$ , 250 (31) [M – HF] $^+$ , 221 (19), 207 (100), 105 (58) [PhCO] $^+$ , 77 (33) [Ph] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}$  [M + H] $^+$  271.1241, found 271.1242.

**4,5-Dimethyl-4-fluoro-2-phenyl-4,5-dihydro-8*N*-pyridooxazepine (5j):** Following GP-A using **4j** (50.5 mg, 0.20 mmol) the product **5j** was produced in 25 % yield and a diastereomeric mixture of 59:41 after 47 h at room temperature. The major diastereomer of product **5h** was isolated as a colorless oil (8.20 mg, 30.2  $\mu\text{mol}$ ) in 15 % yield; The minor diastereomer of **5i** could not be isolated due to elimination followed by decomposition during purification.  $R_f = 0.27$  (pentane/EtOAc, 50:50);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.56$  (dd,  $J = 4.8, 1.9$  Hz, 1 H), 8.32–8.26 (m, 2 H), 7.57 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1 H), 7.54–7.41 (m, 3 H), 7.14 (dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz, 1 H), 3.33 (p,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 1.57 (d,  $J = 18.7$  Hz, 3 H), 1.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.2, 151.6, 148.8, 138.1, 133.4, 132.0, 129.4, 128.6$  (d,  $J = 9.9$  Hz), 128.4, 120.9, 118.6 (d,  $J = 224.0$  Hz), 46.9 (d,  $J = 26.1$  Hz), 26.1 (d,  $J = 30.6$  Hz), 12.2 (d,  $J = 2.3$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -87.32$  (qd,  $J = 18.9, 7.6$  Hz) ppm. IR (film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3058, 2987, 2924, 2853, 1652, 1577, 1428, 1285, 1263, 1207, 1124, 911, 780, 695$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 270 (90) [M] $^+$ , 207 (100), 105 (58); HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}$  [M + H] $^+$  271.1241, found 271.1240.

**2,4-Diphenyl-4,5-dihydropyrido[3,2-*d*][1,3]oxazepin-4-ol (6k):** Following GP-A using **4k** (60.1 mg, 0.20 mmol), product **6k** was isolated after stirring for 3 d at 50 °C as a colorless oil (43.7 mg, 0.14 mmol) in 69 % yield.  $R_f = 0.67$  (EtOAc/hexanes, 65:35);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.49$  (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1 H), 8.33–8.21 (m, 2 H), 7.64 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1 H), 7.59–7.43 (m, 3 H), 7.29–7.21 (m, 3 H), 7.40–7.29 (m, 3 H), 4.60 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1 H), 4.39 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1 H), 3.53 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.6, 147.0, 146.7, 139.5, 136.4, 132.4, 132.2, 131.8, 128.6, 128.6, 128.6, 128.5, 125.8, 124.6, 83.66, 68.69$  ppm. IR (film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3356, 1616, 1564, 1432, 1263, 696$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 317 (100) [M + H] $^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$  [M + H] $^+$  317.1285, found 317.1284.



**General Procedure for the Synthesis of Indoles (GP-B):** The pyridyl azepine **5** (0.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 1,4-dioxane (0.5 mL, 0.2 M) and 6 M NaOH (0.5 mL, 0.2 M) and the reaction mixture was heated to 80 °C until all the starting material was consumed according to TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was dissolved in 6 M HCl (1.0 mL, 0.1 M) and again stirred at 80 °C. Upon completion, the reaction was neutralized with 10 % aq. NH<sub>3</sub> and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the organic solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the corresponding indoles **11**.

**2-Methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine (11a):**<sup>[18]</sup> Following GP-B using **5a** (25.6 mg, 0.10 mmol), product **11a** was isolated after stirring for 48 h at 80 °C as a brown oil (13.2 mg, 0.10 mmol) in quantitative yield. *R*<sub>f</sub> = 0.22 (EtOAc/hexanes, 65:35); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.04 (s, 1 H), 8.36 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 2.50 (d, *J* = 0.9 Hz, 3 H) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 132 (68) [M]<sup>+</sup>, 131 (100).

**2,3-Dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine (11i):**<sup>[19]</sup> Following GP-B using **5i** (27.0 mg, 0.10 mmol), product **11i** was isolated after stirring for 20 h at 80 °C as colorless crystals (14.2 mg, 97.1 μmol) in 97 % yield. *R*<sub>f</sub> = 0.18 (EtOAc/hexanes, 65:35); m.p. ≥ 230 °C (DCM); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39 (dd, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1 H), 8.11 (br. s, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 146 (92) [M]<sup>+</sup>, 145 (100).

**2,3-Dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (11j):**<sup>[20]</sup> Following GP-B using **5j** (27.0 mg, 0.10 mmol), product **11j** was isolated after stirring for 48 h at 80 °C as colorless crystals (14.6 mg, 0.10 mmol) in quantitative yield. *R*<sub>f</sub> = 0.52 (pentane/EtOAc, 50:50); m.p. = 127 °C (DCM); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.13 (br. s, 1 H), 8.20 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.23 (d, *J* = 0.6 Hz, 3 H) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 146 (59) [M]<sup>+</sup>, 145 (100), 131 (35).

## Acknowledgments

This work was funded by the Emmy-Noether [Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), GU 1134-3] and Heisenberg (DFG, GU 1134-4) program of the German Research Foundation (DFG).

**Keywords:** Fluorinated compounds · Cyclization · Hypervalent Iodine · Benzoxazepines · Indoles

- [1] a) D. E. Yerien, S. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398–8427; b) E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832–2842; c) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359; d) K. Mueller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; e) J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506; f) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [2] a) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589; b) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856; c) P. Jeschke, *Pest. Manage. Sci.* **2010**, *66*, 10–27; d) P. Jeschke, T. Kaiho, *Iodine Chem. Appl.* **2015**, 439–455.
- [3] a) P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998–9033; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9136; b) M. Tredwell, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11426–11437; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11590.
- [4] R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496–3508.
- [5] a) S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6270–6288; b) A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8728–8739; c) A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435; d) P. A. Champagne, J. Desroches, J.-D. Hamel, M. Vandamme, J.-F. Paquin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073–9174.
- [6] C. Y. Legault, J. Prevost, *Acta Crystallogr., Sect. E* **2012**, *68*, 1238.
- [7] a) G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9263–9265; b) V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763–6768.
- [8] a) G. C. Geary, E. G. Hope, A. M. Stuart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14911–14914; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15124; b) W. Yuan, L. Eriksson, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8410–8415; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 8550; c) N. O. Ilchenko, M. A. Cortes, K. J. Szabó, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 447–450; d) N. O. Ilchenko, B. O. A. Tasch, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12897–12901; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13111; e) N. O. Ilchenko, K. J. Szabó, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 104–109; f) W. Yuan, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8533–8537; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8653; g) N. O. Ilchenko, M. Hedberg, K. J. Szabó, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1056–1061.
- [9] A. Ulmer, C. Brunner, A. M. Arnold, A. Poethig, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3660–3664.
- [10] T. Yan, B. Zhou, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9006–9011.
- [11] a) E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274; b) C. Cabrele, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109–10125.
- [12] B. Zhou, T. Yan, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6128–6131.
- [13] a) A. C. Boye, D. Meyer, C. K. Ingison, A. N. French, T. Wirth, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2157–2159; b) F. V. Singh, J. Rehbein, T. Wirth, *Chem. Open* **2012**, *1*, 245–250; c) L. Fra, A. Millan, J. A. Souto, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7349–7353; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7477.
- [14] a) V. Rauniyar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, *334*, 1681–1684; b) Y.-M. Wang, J. Wu, C. Hoong, V. Rauniyar, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928–12931.
- [15] Products **5i** and **6i** decomposed rapidly upon isolation and purification.
- [16] For selected examples on the synthesis of azaindoles **10** see ref<sup>[17e]</sup> and: a) S. Orgtjes, A. Breder, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2748–2751; b) H. A. Sharma, M. Todd Hovey, K. A. Scheidt, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9283–9286; c) M. Livecchi, G. Calvet, F. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5006–5016; d) M. McLaughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3307–3310; e) J.-Y. Merour, S. Routier, F. Suzener, B. Joseph, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4767–4834; f) S. H. Spergel, D. R. Okoro, W. Pitts, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5316–5319; g) D. Thomae, M. Jeanty, J. Coste, G. Guillaumet, F. Suzener, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3328–3336; h) A. Frischmuth, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10084–10088; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10268; i) N. M. Barl, E. Sansiaume-Dagoussat, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10093–10096; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10278.
- [17] a) S. Naud, I. M. Westwood, A. Faisal, P. Sheldrake, V. Bavetsias, B. Atrash, K.-M. J. Cheung, M. Liu, A. Hayes, J. Schmitt, A. Wood, V. Choi, K. Boxall, G. Mak, M. Gurden, M. Valenti, A. de Haven Brandon, A. Henley, R. Baker, C. McAndrew, B. Matijssen, R. Burke, S. Hoelder, S. A. Eccles, F. I. Raynaud, S. Linardopoulos, R. L. M. van Montfort, J. Blagg, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 10045–10065; b) V. Bavetsias, A. Faisal, S. Crumpler, M. Brown, M. Kosmopoulou, A. Joshi, B. Atrash, Y. Perez-Fuertes, J. A. Schmitt, K. J. Boxall, R. Burke, C. Sun, S. Avery, K. Bush, A. Henley, F. I. Raynaud, P. Workman, R. Bayliss, S. Linardopoulos, J. Blagg, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9122–9135; c) L. C. Cooper, G. G. Chicchi, K. Dinnell, J. M. Elliott, G. J. Hollingworth, M. M. Kurtz, K. L. Locker, D. Morrison, D. E. Shaw, K. L. Tsao, A. P. Watt, A. R. Williams, C. J. Swain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1233–1236; d) H. Koolman, T. Heinrich, H. Boettcher, W. Rautenberg, M. Reggelin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1879–1882; e) T. C. Leboho, S. F. van Vuuren, J. P. Michael, C. B. de Koning, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 307–315; f) Y. Mettrey, M. Gompel, V. Thomas, M. Garnier, M. Leost, I. Ceballos-Picot, M. Noble, J. Endicott, J.-M. Vierfond, L. Meijer, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 222–236; g) M. H. Norman, N. Chen, Z. Chen, C. Fotsch, C. Hale, N. Han, R. Hurt, T. Jenkins, J. Kincaid, L. Liu, Y. Lu, O. Moreno, V. J. Santora, J. D. Sonnenberg, W. Karbon, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4288–4312; h) F. Pin, F. Buron, F. Saab, L. Colliandre, S. Bourg, F. Schoentgen, R. Le Guevel, C. Guillouzo, S. Routier, *MedChemComm* **2011**, *2*, 899–903; i) R. Rai, A. Kolesnikov, P. A. Sprengeler, S. Torkelson, T. Ton, B. A. Katz, C. Yu, J. Hendrix, W. D. Shrader, R. Stephens, R. Cabuslay, E. Sanford, W. B. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2270–2273; j) D. P. Power, O.



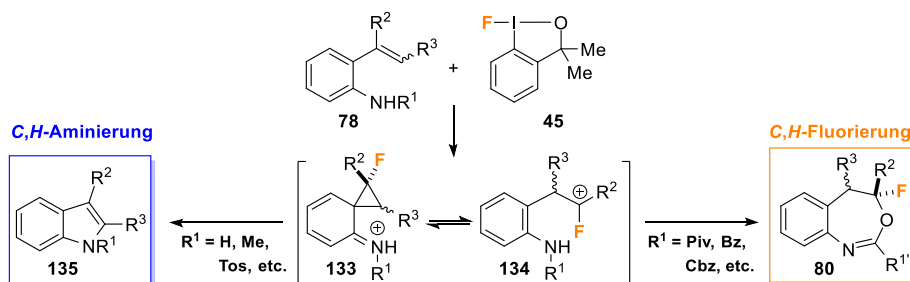
- Lozach, L. Meijer, D. H. Grayson, S. J. Connon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4940–4944.
- [18] C. Hudson, T. C. Barden, J. Jia, A. Mermerian, B. Peng, J. Yang, X. Y. Yu, K. Sprott, Ironwood Pharmaceuticals, WO **2012**/088431 A1, June 28, 2012.
- [19] a) K. Parrick, *J. Chem. Soc.* **1970**, 303–307; b) M. J. D. Pires, D. L. Poeira, S. I. Purificação, M. M. B. Marques, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3250–3253.
- [20] a) K. Parrick, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2455–2457; b) R. S. Alekseyev, S. R. Amirova, E. V. Kabanova, V. I. Terenin, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1305.

Received: January 23, 2018

## 1.2. Mechanistische Untersuchungen und Etablierung einer Methodik zur chemo- und regiodivergenten *F*-Iodan vermittelten Umsetzung von Styrolen **78**

A. Andries-Ulmer,<sup>2</sup> C. Brunner,<sup>2</sup> J. Rehbein, T. Gulder; Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034-13041.<sup>[112]</sup>

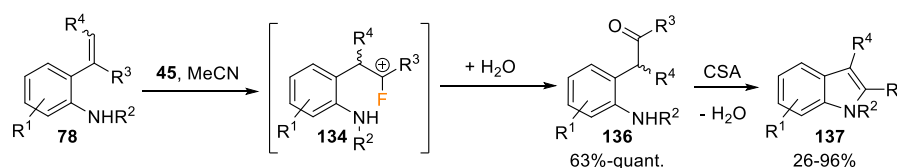
Der Einsatz hypervalenter *F*-Iodane führte in der jüngeren Vergangenheit immer wieder zur Entdeckung einzigartiger Reaktivitäten und Selektivitäten, insbesondere wenn man zum Vergleich stickstoffbasierte Fluorierungsreagenzien heranzieht. Obwohl die Untersuchung dieses Phänomens bereits Gegenstand zahlreicher mechanistischer Studien war,<sup>[73,106c,108,113]</sup> sind viele Hintergründe dieser Reaktivitäten noch nicht vollständig geklärt. Um die Entwicklung neuer Fluorierungsmethoden mittels  $\lambda^3$ -*F*-Iodanen zielgerichteter zu gestalten, sollten in dieser Arbeit umfassende Studien zur Aufklärung der ungewöhnlichen Chemodivergenz am Beispiel der von unserer Arbeitsgruppe publizierten Fluorierungs-/1,2-Aryl-Migrations-/Zyklisierungs-Kaskade zur Synthese von Fluor-Benzoxazepinen **80**,<sup>[80,107]</sup> durchgeführt werden. Genauere Untersuchungen gaben dabei eine überraschende *N*-Substituent-abhängige Chemoselektivität der Styrol-Edukte **78** preis. Während elektronenziehende Substituenten (Bz, Cbz, Piv, etc.) selektiv die Bildung fluorierter Benzoxazepine **80** fördern (*C,H*-Fluorierung), konnte bei Substraten mit elektronenschiebenden Substituenten (H, Me, etc.) eine *C,H*-Aminierung ohne Aryl-Migration hin zu Indolen **135** beobachtet werden. Diese einzigartige Entdeckung gab Anlass, dieses Phänomen genauer zu untersuchen, weshalb umfassende mechanistische Studien inklusive DFT-Rechnungen dazu durchgeführt wurden. Dabei konnte das spirozyklische *F*-Zyklopropan **133** als Schlüsselintermediat zur Erklärung der Selektivität identifiziert werden. Abhängig von der elektronischen Natur dieser Zwischenstufe, was wiederum durch den Stickstoff-Substituenten beeinflusst wird, liegt **133** entweder bevorzugt als Imminiumion, oder als offenes Carbokation **134** vor und beeinflusst dadurch die Produktselektivität hin zu einer (formalen) *C,H*-Aminierung oder *C,H*-Fluorierung (Schema 16).



**Schema 16.** *N*-Substituent-abhängige chemodivergente Transformierung von *o*-Styrolbenzamid **78**.

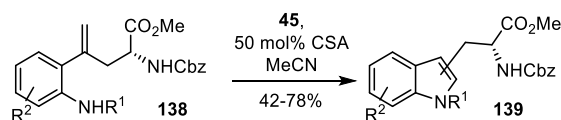
<sup>2</sup> Geteilte Erstautoren

Angetrieben durch diese erstaunlichen Ergebnisse sollten ausgehend von der selektiven Bildung des  $\alpha$ -Fluorcarbokations **134** weitere Funktionalisierungen ermöglicht werden. Dazu wurde **134** unter den Molsieb-freien Standardbedingungen der *C,H*-Fluorierung durch H<sub>2</sub>O abgefangen, um so selektiv Benzylketone **136** in guten bis exzellenten Ausbeuten (63%-quant.) zu generieren (Schema 17). Darüber hinaus wurde eine Strategie entwickelt, womit sich ein zusätzlicher Zykl kondensationschritt an die Reaktionssequenz anfügen lässt. Durch Verwendung von katalytischen Mengen an CSA konnten nun unter leicht sauren Bedingungen Indole **137** synthetisiert werden, welche in ihrem Substitutionsmuster orthogonal zu den Verbindungen **135** sind (Schema 17). Dieser milde Ansatz bietet eine breite Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen mit durchwegs hohen Ausbeuten bis zu 96%.



**Schema 17.** Umsetzung von *o*-Styrolbenzamidinen **78** zu Ketonen **136** und Indolen **137** über die Funktionalisierung des  $\alpha$ -Fluorcarbokations **134**.

Die etablierte Methode zur Generierung der inversen Indole **137** sollte zudem auf ihre Anwendbarkeit bezüglich strukturell komplexerer Substrate überprüft werden. Dazu wurden verschiedene chirale Substrate **138** unter den etablierten Bedingungen umgesetzt und dadurch Tryptophane **139** unter Erhalt der optischen Reinheit in guten Ausbeuten (42-78%) erhalten (Schema 18). Je nach Stickstoff-Substituent war es auch hier möglich, die zuvor beschriebene Regiodivergenz nachzuweisen.



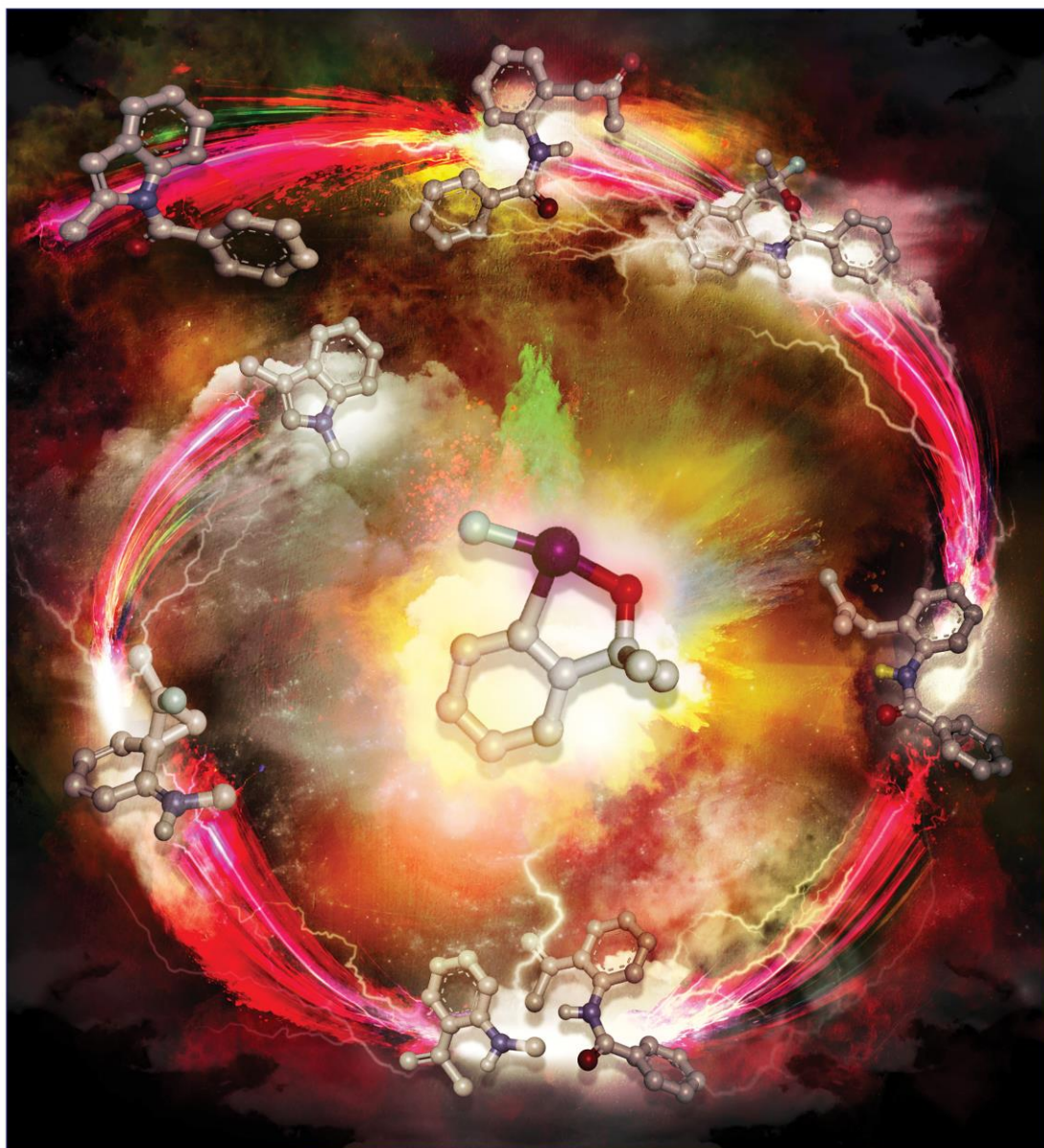
**Schema 18.** *F*-Iodan-vermittelte Kaskadenreaktion zur Synthese von Tryptophanen **139**.

Durch die durchgeführten mechanistischen Studien konnte ein bedeutender Beitrag zur Entwicklung zielgerichteter Alkenfunktionalisierungen mit dem zyklischen *F*-Iodan **45** geschaffen werden, wodurch es nun möglich ist, die Entstehung unterschiedlicher Produktklassen gezielt vorherzusagen und auch zu steuern. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse sollten somit einen positiven Einfluss auf zukünftige Strategien haben und eine wertvolle Grundlage für weitere Methoden bieten.

October 10, 2018  
Volume 140  
Number 40  
pubs.acs.org/JACS

# J | A | C | S

JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY



 ACS Publications  
Most Trusted. Most Cited. Most Read.

[www.acs.org](http://www.acs.org)

Reprinted with permission from A. Andries-Ulmer, C. Brunner, J. Rehbein, T. Gulder; Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034-13041. Copyright 2019 American Chemical Society.

<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.8b08350>



## Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans

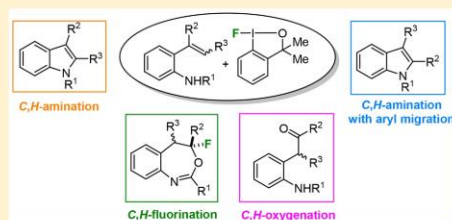
Anna Andries-Ulmer,<sup>†,§</sup> Christoph Brunner,<sup>†,§</sup> Julia Rehbein,<sup>\*,‡</sup> and Tanja Gulder<sup>\*,†,‡</sup>

<sup>†</sup>Department of Chemistry and Catalysis Research Center (CRC), Technical University of Munich, Lichtenbergstraße 4, 85748 Garching, Germany

<sup>‡</sup>Institute of Organic Chemistry, University of Regensburg, Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg, Germany

Supporting Information

**ABSTRACT:** Despite ample evidence for the unique reactivity offered by hypervalent *F*-iodanes, mechanistic investigations fall far behind. In order to shed light on the unusual behavior of such *F*-reagents, we conducted computational and experimental studies on the chemodivergent transformation of styrenes. We identified the spirocyclic *F*-cyclopropane as the common intermediate for both the *C,H*-fluorination and *C,H*-amination pathways. The fate of this key compound is determined by the extent of cationic charge delocalization controlled by the *N*-substituents. Exploiting this phenomenon, a multitude of different transformations have become available, leading, i.e., to the regiodivergent synthesis of indoles and tryptophans.

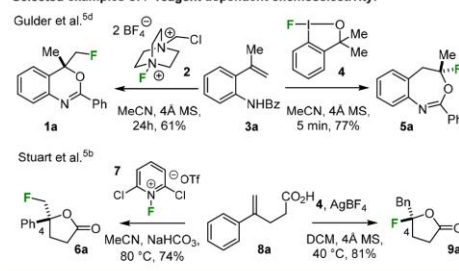


### INTRODUCTION

Hypervalent  $\lambda^3$ -iodane-mediated alkene functionalizations have significantly matured over the last years. Today, a manifold of different iodine-based reagents as well as catalytic systems are available, allowing for the introduction of a wide range of functionalities and thus giving rise to highly versatile building blocks.<sup>1</sup> In this context, fluorinations have recently raised huge attention among the synthetic community and iodane reagents<sup>1b</sup> and catalysts<sup>2</sup> have proven to be an exciting playground for the discovery of new, fascinating and often unexpected reactivities and selectivities.<sup>1a–e,2</sup> The fluorobenzenodioxole **4** constitutes such a prominent example<sup>3</sup> that brought new impetus in the field of electrophilic fluorinations. Since its synthesis was reported only in 2013,<sup>4</sup> **4** has emerged to an effective and broadly applicable source of fluorine with its reaction scope spanning from difluorinations to intra- and intermolecular fluorofunctionalizations<sup>4a,5</sup> and even radiofluorinations.<sup>5j,k</sup> But besides simply being an interesting alternative to established, electrophilic fluorination reagents, such as, e.g., selectfluor (**2**) or *N*-fluoro pyridinium salts **7**,  $\lambda^3$ -fluoro iodanes offer a completely new chemoselectivity, thus unlocking novel, as yet not accessible chemical space. Within our efforts to develop new and selective halogenation methods,<sup>6</sup> we recently reported on such an example showcasing the unique reactivity addressable with *F*-iodane **4** in the fluorocyclization of styryl benzamides **3** (Scheme 1).<sup>5d,j</sup> Treatment of substrate **3** with iodane **4** initiated a fluorination/1,2-aryl migration/ring closing cascade surprisingly giving rise to the formal seven-endo cyclization product **5**. Replacing **4** with other electrophilic F sources, such as **2**, solely afforded the benzoxazines **1**, as expected.<sup>5d</sup>

### Scheme 1. Examples of Chemoselective Conversions of Styrenes **3** Depending on the Electrophilic F-Reagent

Selected examples of *F*-reagent dependent chemoselectivity:



Such a distinct fluorination behavior is not restricted to this particular transformation, but can likewise be observed in other *F*-iodane mediated fluorinations, such as the fluorolactonizations reported by Stuart and co-workers.<sup>5b</sup> Although the *F*-iodane **4** closely resembles the structure of the well-studied Togni reagent,<sup>7</sup> it exhibits a different mechanistic behavior: density functional theory (DFT) calculations were indicative for an activation of the *F*-iodane **4** proceeds via coordination of H-bond donors or Lewis acids to the fluorine rather than to the oxygen atom.<sup>8</sup> Upon such an activation, **4** reacts with the alkene in an isomerization/

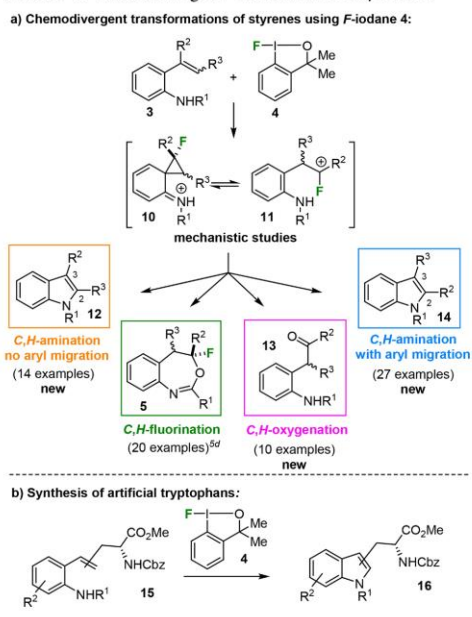
Received: August 5, 2018

Published: September 5, 2018

metathesis/nucleophilic substitution sequence.<sup>9</sup> Although the exploration of the fundamental pathways in these chemo- and regioselective fluorinations have lately become subject of extensive investigations,<sup>8–10</sup> the mechanisms operative in such transformations are still far from being understood. To harness the intriguing chemistry of fluoro  $\lambda^3$ -iodanes, the field now needs to advance from serendipity-driven to a more rational-based method development, making detailed investigations on the principles operative here inevitable.

We therefore set out to look closer into the unusual fluorination behavior of **4** with particular focus on the 1,2-aryl shift that is responsible for the distinct chemoselectivity.<sup>11</sup> During our experimental as well as theoretical investigations using the fluorocyclization of styryl benzamides **3** as our model reaction, a mutual influence of the introduced fluorine atom and the *N*-substituent  $R^1$  on the 1,2-aryl shift was revealed (Scheme 2a). Harnessing this observed, unique

### Scheme 2. Chemodivergent Conversion of Styrenes **3**



feature, a diverse set of regio- and chemodivergent (cascade) reactions became available, all starting from the same structural scaffold, the *N*-substituted styrene **3**. Besides being able to specifically target the formation of fluorinated products **5**, *C,H*-oxidations to benzylic ketones **13** as well as *C,H*-aminations to indoles with ( $\rightarrow$ **12**) and without ( $\rightarrow$ **14**) scrambling of the substituents became available. The utility of the developed methods was further demonstrated by establishing a metal-free, Cacchi-type annulation that provided easy access to optically pure, unnatural tryptophan analogues **16** (Scheme 2b).

## RESULTS AND DISCUSSION

**Mechanistic Investigations.** With our aim to further discover the realm of fluorination chemistry<sup>1b,12</sup> mediated by **4**, a comprehensive understanding of forming benzoxazepines **5** is necessary, in particular the reasons for the exquisite chemo- and regioselectivities. In order to answer these questions, we further explored the substrate scope of the fluorocyclization varying the *N*-substituent. Besides our former model substrate **3a** (Table 1, entry 1),<sup>5d</sup> the

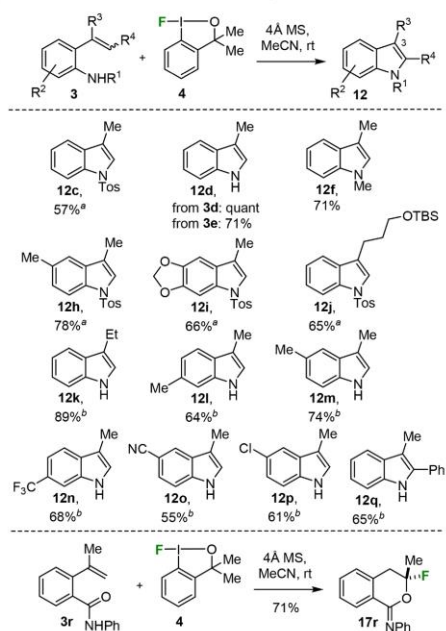
**Table 1. *N*-Substituent Dependent Product Selectivity<sup>ad</sup>**

R	time [h]	conversion	yield <sup>b</sup>	5:12 <sup>c</sup>
1 a: Bz	0.25	quant	90% (77%) <sup>d</sup>	100:0
2 b: Cbz	48	50%	18%	100:0
3 c: Tos	48	24%	24%	0:100
4 d: H	3	quant	quant (quant) <sup>d</sup>	0:100
5 e: TBDMS	3	quant	quant <sup>e</sup> (71%) <sup>d</sup>	0:100
6 f: Me	12	quant	quant (71%) <sup>d</sup>	0:100
7 g: Me, Bz	12	quant	quant (85%) <sup>d,g</sup>	100:0 <sup>f</sup>

<sup>a</sup>The reactions were carried out using styrene **3** (0.10 mmol, 1.0 equiv) and 0.12 mmol fluorine reagent **4** (1.2 equiv) in 0.50 mL of MeCN (0.2 M) at rt. <sup>b</sup>The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude product using an internal standard. <sup>c</sup>The ratio was determined from the crude <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>d</sup>Isolated yield. <sup>e</sup>The *N*-desilylated product **12d** was obtained. <sup>f</sup>The corresponding ketone **13g** was isolated as the benzoxazepinium product rapidly hydrolyzed upon workup. <sup>g</sup>Tos, *p*-toluene sulfonic acid; Piv, pivaloyl; Cbz, benzyl carbamate; Bz, benzoyl; TBDMS, *tert*-butyldimethylsilyl.

carbamate analogue **3b** gave the corresponding benzoxazepine **5b** as well, albeit in poor 18% yield (entry 2). To our surprise, the corresponding *N*-sulfonamide **3c** showed no formation of **5** at all. The *N*-tosylated 3-methylindole (**12c**, entry 3) was isolated together with significant amounts of starting material **3c**. Instead of the *C*(sp<sup>2</sup>),*H*-fluorination of the alkene moiety in **3** followed by rearrangement of the aniline ring, an exclusive *C*(sp<sup>3</sup>),*H*-amination devoid of any 1,2-aryl shift took place, at least formally. One explanation for this reactivity change might be the more nucleophilic character at the *N*-atom in **3c** as compared to the amides **3a** and carbamates **3b** (cf. Scheme 4). To test this hypothesis, *N*-silyl **3e**, *N*-Me **3f**, and the simple aniline derivative **3d** were employed. All substrates indeed delivered the corresponding 3-methylindoles **12d–12f** as the only products in excellent yields (entries 4–6). Interestingly, installing both an electron-withdrawing and -donating group at the nitrogen, such as in *N*-methyl benzamide **3g**, the *C,H*-fluorination including the aryl shift constituted the only reaction pathway again (entry 7).<sup>13</sup>

To test if this observation also holds true for styrenes **3** bearing different functional groups, we treated a small, but structurally diverse library of 13 selected derivatives **3** with the *F*-iodane **4** (Scheme 3). Throughout, no 1,2-aryl shift occurred and the 3-substituted indoles **12** were isolated in good to excellent yields as the only products.<sup>14</sup> These results unambiguously prove that the observed reactivity is the result of a general phenomenon.<sup>15,16</sup>

Scheme 3. Formation of 3-Substituted Indoles 12 and the 3-Fluoro Isochroman Derivative 17<sup>c</sup>

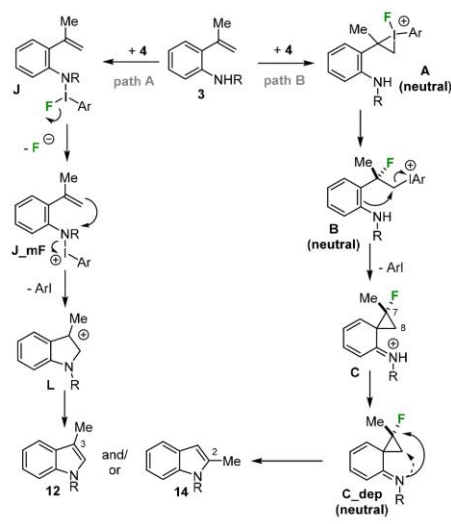
<sup>a</sup>The reaction was conducted at 60 °C. <sup>b</sup>0.7 equiv of 4 was used together with 5 equiv of pyridinium *p*-toluene sulfonate (PPTS). <sup>c</sup>The reactions were carried out using styrene 3 (0.20 mmol, 1.0 equiv) and 0.24 mmol fluorine reagent 4 (1.2 equiv) in 1.00 mL of MeCN (0.2M) at rt.

Rearrangement was observed again when the benzoic acid amide 3r was used as a substrate. The 3-fluorinated isochroman imine 17 was formed in 71%, a result being counterintuitive to a mechanism involving a phenonium ion intermediate as proposed earlier.<sup>5d,9</sup> These results, however, together with those obtained earlier<sup>5d</sup> clearly show that the chemoselectivity is completely independent of the electronic properties of the aromatic moiety. Product formation is instead exclusively determined by the *N*-substituent. This phenomenon was only observed when the hypervalent *F*-iodane 4 was employed. Interestingly, using other iodanes, like e.g., the chloro and bromo analogues of 4, led again to a complete switch in chemoselectivity now solely yielding the six-membered benzoxazines 1 (see Scheme 1 and Supporting Information (SI)). These results impressively confirm the different and unique reactivity pattern triggered by the fluoro iodane 4, not only when compared to other electrophilic *F*-reagents such as 2.

Intrigued by the obtained results and to further harness the observed chemoselectivity, a more detailed investigation on the mechanistic course was initiated. Addressing the correlation of product selectivity with the electronic nature of the *N*-substituents, computations were conducted for substrates 3a (*R* = Bz) and 3f (*R* = Me), which lead to opposed chemoselectivities under identical reaction condi-

tions (cf. Table 1). In principle, two reaction pathways can be envisioned (Scheme 4). Path A gives 3-methylindole 12 as

Scheme 4. Possible Mechanisms for the Conversion of 1,1-Disubstituted Styrenes 3



the single product via activation of the nitrogen atom. In this case, the nucleophilic nitrogen first reacts with the electrophilic iodine atom in 4, giving the hypervalent iodonium ion **J<sub>m</sub>F** after fluoride cleavage. The now electrophilic nitrogen in **J<sub>m</sub>F** is attacked intramolecularly by the olefin moiety, furnishing the carbocation **L** which is then transferred into the 3-methylindole 12 by proton abstraction. Such a mechanistic scenario<sup>17</sup> was already suggested earlier.<sup>15,16a,b</sup> As an alternative, the C,C double bond can be activated by 4 in a two-step process providing access to reactive compounds **B** and **C** that should lead, in principle, to both the 3- and 2-methylindole 12 and 14 or to the corresponding benzoxazepines 5 due to the ambivalent nucleophilicity of the amide group. If the mechanism proceeds via path B, the product selectivity would be determined by the electrophilicity of the cyclopropyl carbon atoms of **C**.

DFT computations<sup>18</sup> showed that, for this specific substrate class 3, the electrophilic activation of the nitrogen by 4 is in general strongly endergonic from 3 and 4 to **J** or **J<sub>m</sub>F** and thus thermodynamically less favorable when compared to path B (for details, see the SI). Consequently, only the alternative activation pathway B was examined in more detail. Suggested intermediates **A–C** were fully optimized for *R* = Me, Bz, and Tos (see the SI). It is known from the experimental work that the substrate is consumed within minutes without significant product formation implying low barriers for the first reaction step(s). The crucial intermediate that might explain the variation in product selectivity as a function of the *N*-substituent *R* was deemed to be intermediate **C**, which can, in principle, be attacked by the intramolecular nucleophile either at C7 or C8. To elucidate a potential rationale of why

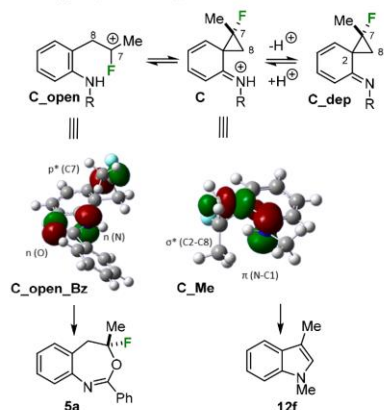
the electrophilic site changes by varying R and consequently the product selectivity, the inherent reactivity of C was explored. One could argue that C is only built in the case of R = Bz, where 5 occurs as the single product, whereas for R = Me no rearrangement process is needed and the postulated C would not be necessary. Calculations showed, however, that the activation barrier as well as the driving force for furnishing C is independent of R. This suggests C as a common intermediate irrespective of the N-substituent (Table 2).<sup>19</sup>

**Table 2.** Calculations of  $\Delta G^\ddagger$  and  $\Delta_R G$  for the Formation of the Spirocyclic Intermediate C\_dep

R	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	$\Delta_R G$ [kcal/mol]
1 a: Bz	23.5	-8.7
2 f: Me	22.5	-9.1

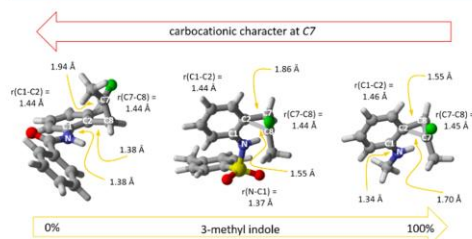
As for both substrates, 3a and 3f, the cyclopropyl compound C is accessible kinetically and thermodynamically, and the inherent reactivity of C must be the key to explain the chemoselectivity. Therefore, the electronic and nuclear structure of C were analyzed in more detail: According to NBO analysis for R = Me, intermediate C fashions a proper  $\sigma$ -bond between C2 and C7 (Scheme 5, right) and exists

**Scheme 5.** Intermediates C Determining the Chemodivergency in a Stepwise Process<sup>19</sup>



<sup>19</sup>Plotted NBOs of the carbocationic center C7 and the localized lone pair of the nitrogen atom and oxygen atom for C\_open\_Bz (left) and of the C7–C2  $\sigma$ -bond and the delocalized lone pair, such as, e.g., the iminium  $\pi$ -bond for C\_Me (right).

rather as an imine C\_Me, delocalizing the nitrogen atom lone pair and thereby reducing its availability to act as a nucleophile. This is not only reflected in the bond length and bond orders (cf. Figure 1), but also in the partial charges



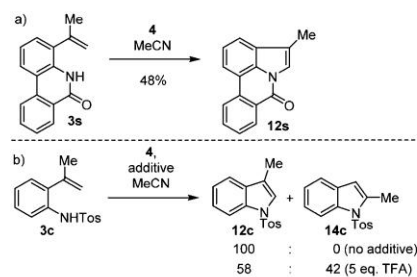
**Figure 1.** Correlation of the extent of the carbocationic character and product selectivity.

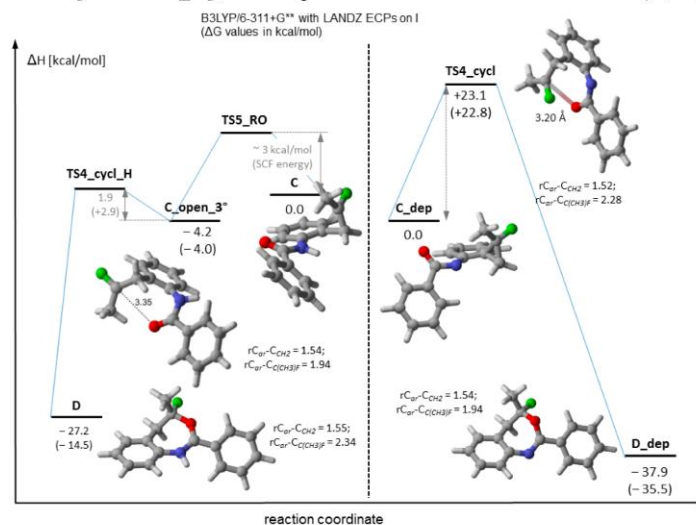
(see the SI). Translating the electronic structure into the HASAB concept, the lower polarization of the reaction centers suggests that the nitrogen atom adds preferably to the less polarized C8 position that is also less sterically hindered.

In contrast, visualization of the natural bond orbitals for R = Bz supported a  $sp^{2s}$ -hybridized C7 atom with an empty  $p$ -orbital pointing toward the  $\pi$ -cloud of the adjacent benzene ring (Scheme 5, left). The transformation of 3a thus proceeds via the  $\alpha$ -fluoro carbocation<sup>20</sup> C\_open, which is stabilized by the 2p nonbonded electron-pair back bonding of the F atom. Nucleophilic trapping of C\_open\_Bz can occur only at C7, exclusively delivering the formally rearranged benzoxazepine 5 as observed. Hammett analysis of the C,H-fluorination nicely supports the results of the calculations and thus of a positive charge being formed in the rate-determining step in the pathway to benzoxazepines 5 (see the SI). The Lewis basic carbonyl oxygen, which points directly to the carbocation at C7, further alleviates the positive charge in C\_open\_Bz (see Scheme 7). If this stabilization is missing, such as in lactam 3s, the reaction takes place without a 1,2-aryl shift, giving the 3-indole 12s (48% yield, Scheme 6a) with no 2-indole detectable at all.

Cheng et al. postulated—based on computations only—a mechanism of the cyclization proceeding solely via C\_Bz\_dep to D\_Bz\_dep.<sup>9</sup> For matters of comparison, we considered both pathways, via C\_Bz and C\_Bz\_dep toward D\_Bz and D\_Bz\_dep, respectively. The activation barriers

**Scheme 6.** Control Experiments



Scheme 7. Comparison of the Cyclization Pathways for the Iminium Ion C (Left) and the Imine C<sub>dep</sub> To Furnish the Corresponding Benzoxazepine D or D<sub>dep</sub>, Indicating a Preference of the Iminium Ion Pathway (Left)

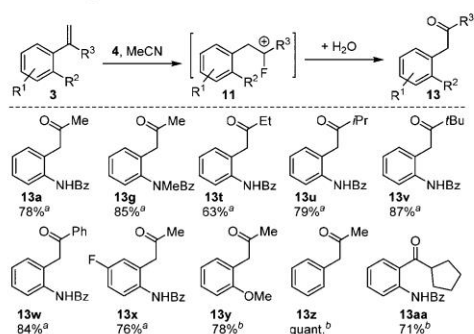
clearly favor the pathways via C<sub>Bz</sub>. Although deprotonation of C<sub>Bz</sub> would certainly enhance the nucleophilicity of the nitrogen atom in C and hence in principle allow for a facile cyclization toward the indole directly, the cyclization energy for C<sub>Bz</sub> to the transient D<sub>Bz</sub> is almost barrier-free (Scheme 7), implying that this reaction path cannot be suppressed under the standard reaction conditions. Moreover, the low cyclization barrier hints at C being present in very low concentrations.

Having found evidence for the hypothesis that the carbocationic character at the fluorinated carbon atom (C7) in the common intermediate C determines the product selectivity and that the carbocation C<sub>open</sub> is the preferred form for R = Bz and the iminium C for R = Me, it is now interesting to search for substrates that, in principle, provide access to both mechanistic pathways. This would give the possibility to prepare either 5/14 or 12 depending on the reaction conditions. Looking at the geometries, NBO charges, and orbitals of the intermediate of *N*-tosyl styrene 3c its electronic structure lies between that of 3a and 3f with regard to its carbocationic/imine character (Figure 1 and the SI). This should lead to an ambivalent behavior if our correlation holds true. Indeed, if the reaction mixture was treated with an acidic additive, thus shifting the equilibrium from C<sub>dep</sub> to C and as a consequence to C<sub>open</sub>, a 58:42 mixture of the regioisomers 12 and 14 was detectable (Scheme 6b).

**Cascade Reactions to Benzylic Ketones and Indoles Directed by Fluoride.** With this mechanistic insight in mind, we got intrigued by the idea to harness the selective formation of the  $\alpha$ -fluoro carbocation 11 in organic synthesis. Exploiting the introduced halogen atom as a traceless directing group and thus the reactivity of the  $\alpha$ -fluorinated carbocation 11, a plethora of novel transformations should be accessible, a concept Nature actually is applying with great success.<sup>21</sup> Probing this concept we next set out to trap 11 by

H<sub>2</sub>O, which was simply achieved by using the standard conditions for the C,*H*-fluorination but omitting the molecular sieve. The *F*-carbocation 11 collapsed rapidly upon nucleophilic attack of water to give exclusively the benzyl ketone 13. Such metal free oxidative rearrangements facilitated by hypervalent iodanes have ample precedence in literature.<sup>22</sup> These methods, however, often suffer from harsh conditions necessary to get satisfying conversions and often deliver regioisomeric product mixtures. This metal-free Wacker-type process triggered by 4 delivered the ketones 13 in 63% to even quantitative yield under mild conditions, even in the absence of the amide functionality (10 examples, Scheme 8). Only for the cyclohexene derivative 3aa the displacement of the hypernucleofuge occurred via ring contraction and not via a 1,2-aryl migration, giving the cyclopentane 13.

The *o*-nitrogen substituted ketones 13a, 13t–13x are of particular versatility, as they can serve as starting materials in indole syntheses. As the *F*-iodane 4 already showed a high functional group tolerance and the reaction to 13 proceeded under mild conditions, we were intrigued by the idea to add a cyclocondensation step to this fluorination/1,2-aryl migration/water addition sequence. Such a quadruple reaction cascade not only enables a chemo- but also a regiodivergent conversion of 3. Now indoles 14 are produced that are orthogonal in their substitution pattern to heterocycles 12 built via the imine pathway (see Scheme 3). Slightly acidic conditions were necessary to facilitate the cyclocondensation (cf. the SI). The best results were achieved by adding catalytic amounts camphorsulfonic acid (CSA, 50 mol %) to the reaction mixture. Only activation but no exchange of the fluoride in 4 by the CSA was observed (see the SI). Experiments using <sup>13</sup>C-labeled 3a together with NMR studies unambiguously corroborated that the indole 14 is generated following the envisaged 4-fold cascade reaction

Scheme 8. Substrate Scope for the Formation of Benzylic Ketones 13<sup>c</sup>

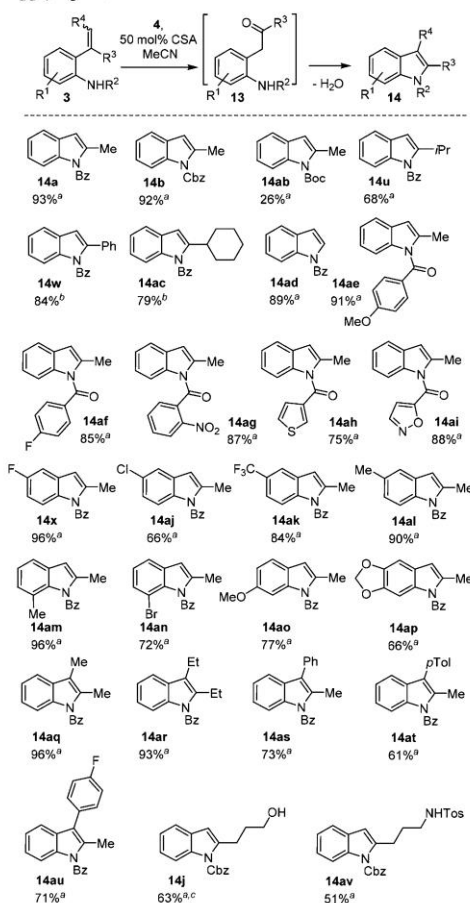
<sup>a</sup>The reaction was conducted at rt. <sup>b</sup>The reaction was conducted at 60 °C. <sup>c</sup>The reactions were carried out using styrene **3** (0.20 mmol, 1.0 equiv) and 0.24 mmol fluorine reagent **4** (1.2 equiv) in 1.00 mL of MeCN (0.2 M).

(cf. the SI). With these conditions to easily generate 2-substituted indoles **14** with high yields in hand, a survey of structurally different 1,1-substituted olefins **3** as substrates was conducted to elucidate the scope of this transformation (Scheme 9). Regardless of the electronic nature of the aromatic portion, only indoles **14** resulting from an aryl migration were isolated with excellent yields of up to 96%. This result again confirmed a mechanism via an *F*-carbocation **11** rather than a phenonium ion. Besides several amides **3**, the corresponding carbamates **3b**, **3j**, **3as** and **3av** were likewise capable of undergoing this transformation and even trisubstituted alkenes **3aq**–**3au** were smoothly converted to the rearranged heterocycles **14aq**–**14au**. This oxidative process is characterized by a broad functional group tolerance, including diverse alkyl, aryl, heteroaryl, halide, alkoxy, hydroxy, and amine substituents at various positions, and thus exceeds that of related metal-mediated transformations.<sup>23</sup> The unique chemoselectivity of **4** was impressively proven once again, as styrenes **3** treated with other known hypervalent iodanes, such as, e.g., the Koser reagent, always provided a mixture of 2- and 3-functionalized indoles **12** and **14**.<sup>15</sup>

The power of the established method was further demonstrated by its application to structurally complex, chiral substrates **15** (Scheme 10). The synthesis of several isotryptophan derivatives **16a**–**16d** with various substituents at the aryl moiety succeeded in very good 42%–78% yields. No loss of optical purity was detectable during this annulation event, making this method perfectly suited for a late stage introduction of the indole nucleus in complex substrates and thus a metal free Cacchi-type cyclization procedure possible.

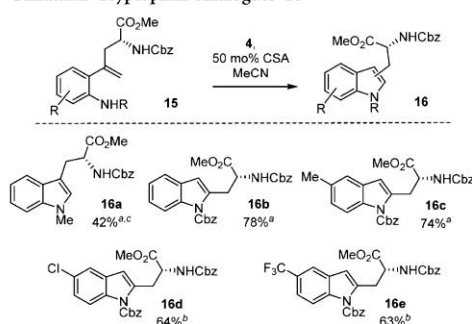
## CONCLUSIONS

With the mechanistic studies described above, the functionalization of alkenes using *F*-iodane **4** evolved from a phenomenon, relying on simple molecular properties, to a concept that now allows for predicting product formation. Computational and experimental investigations disclosed the

Scheme 9. Synthesis of C2-Substituted Indoles 14 Applying a 4-fold Cascade Reaction<sup>d</sup>

<sup>a</sup>The reaction was conducted at rt. <sup>b</sup>The reaction was conducted at 60 °C. <sup>c</sup>The *O*-TBDMS protected substrate **3aw** was used as substrate. <sup>d</sup>The reactions were carried out using styrene **3** (0.20 mmol, 1.0 equiv), 0.24 mmol fluorine reagent **4** (1.2 equiv), and 0.10 mmol CSA (0.5 equiv) in 1.00 mL of MeCN (0.2 M).

spiro compound **C** as the common key intermediate for the *C,H*-fluorination, *C,H*-oxidation, and *C,H*-amination of styrenes **3**. Depending on the electronic nature of intermediate **C**, in particular, the extent of its carbocationic character at *C7*, different downstream routes are accessible that give access to even different compound classes from the very same structural scaffold under identical reaction conditions. This insight on the mechanism allowed for the first time a streamlined and rational reaction design. With the selective trapping of the *F*-carbocation **11**, pathways to exploit the in situ installed *F* atom as a traceless directing group were discovered, paving the way to chemo- and

Scheme 10. F-Iodane 4 Triggered Cascade Reaction to Unnatural Tryptophan Analogues 16<sup>d</sup>

<sup>a</sup>The reaction was conducted at rt. <sup>b</sup>The reaction was conducted at 60 °C. <sup>c</sup>Decomposition of the electron-rich heterocycle occurred during purification. <sup>d</sup>The reactions were carried out using styrene 1 (0.10 mmol, 1.0 equiv), 0.12 mmol fluorine reagent 4 (1.2 equiv), and 0.05 mmol CSA (0.5 equiv) in 0.50 mL of MeCN (0.2 M).

regiodivergent synthetic routes, even when structurally complex molecules, such as the amino acid precursors 15, were employed. This concept should be easily transferable to other substrate classes thus now allowing one to discover new, as yet unexplored structural space. Overall, an important piece of the puzzle explaining the marvelous and, as yet, often surprising reactivity of hypervalent fluoro iodanes was provided that offers new opportunities to explore the unprecedented chemistry of hypervalent iodanes in the future.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/jacs.8b08350.

Additional studies, experimental procedures, and compound characterization (PDF)  
Copies of NMR spectra (PDF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Authors

\*julia.rehbein@uni-regensburg.de

\*tanja.gulder@tum.de

### ORCID

Tanja Gulder: 0000-0003-4870-2266

### Author Contributions

<sup>§</sup>A.A.-U. and C.B. contributed equally.

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was funded by the Emmy-Noether (DFG, T.G.: GU 1134-3 and J.R.: RE 3630/1-1) and Heisenberg (DFG, GU 1134-4) program of the German Research Foundation (DFG). We thank P. Bestler, R. Schütt, and R. Fisch for technical support.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Arnold, A. M.; Ulmer, A.; Gulder, T. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 8728–8739. (b) Kohlhepp, S. V.; Gulder, T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6270–6288. (c) Zhdankin, V. V.; Ed. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*; 2013; 480 pp. (d) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435. (e) Li, Y.; Hari, D. P.; Vita, M. V.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436–4454. (f) Romero, R. M.; Woeste, T. H.; Muñoz, K. *Chem. - Asian J.* **2014**, *9*, 972–983. (g) Brand, J. P.; Gonzalez, D. F.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102–115.
- (2) (a) Molnar, I. G.; Thiehoff, C.; Holland, M. C.; Gilmour, R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7167–7173. (b) Molnar, I. G.; Gilmour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5004–5007. (c) Woerly, E. M.; Banik, S. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13858–13861. (d) Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5000–5003. (e) Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *Science* **2016**, *353*, 51–54. (f) Banik, S. M.; Mennie, K. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9152–9155. (g) Mennie, K. M.; Banik, S. M.; Reichert, E. C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4797–4802.
- (3) Legault, C. Y.; Prévost, J. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *E68*, o1238.
- (4) (a) Geary, G. C.; Hope, E. G.; Singh, K.; Stuart, A. M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263–9265. (b) Matoušek, V.; Pietrasiak, E.; Schwenk, R.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763–6768.
- (5) (a) Ilchenko, N. O.; Tasch, B. O. A.; Szabó, K. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12897–12901. (b) Geary, G. C.; Hope, E. G.; Stuart, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14911–14914. (c) Yuan, W.; Szabó, K. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8533–8537. (d) Ulmer, A.; Brunner, C.; Arnold, A. M.; Poethig, A.; Gulder, T. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 3660–3664. (e) Yuan, W.; Eriksson, L.; Szabó, K. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8410–8415. (f) Ilchenko, N. O.; Cortes, M. A.; Szabó, K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 447–450. (g) Ilchenko, N. O.; Szabó, K. J. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 104–109. (h) Ilchenko, N. O.; Hedberg, M.; Szabó, K. J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1056–1061. (i) Brunner, C.; Andries-Ulmer, A.; Kiefl, G. M.; Gulder, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2615–2621. (j) Cortes Gonzalez, M. A.; Nordeman, P.; Bermejo Gomez, A.; Meyer, D. N.; Antoni, G.; Schou, M.; Szabo, K. J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4286–4289. (k) Yang, B.; Chansaenpak, K.; Wu, H.; Zhu, L.; Wang, M.; Li, Z.; Lu, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3497–3500.
- (6) (a) Arnold, A. M.; Pöthig, A.; Drees, M.; Gulder, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4344–4353. (b) Fabry, D. C.; Stodulski, M.; Hoerner, S.; Gulder, T. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 10834–10838. (c) Ulmer, A.; Stodulski, M.; Kohlhepp, S. V.; Patzelt, C.; Poethig, A.; Bettray, W.; Gulder, T. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 1444–1448. (d) Patzelt, C.; Pöthig, A.; Gulder, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3466–3469. (e) Stodulski, M.; Goetzinger, A.; Kohlhepp, S. V.; Gulder, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3435–3438. (f) Stodulski, M.; Kohlhepp, S. V.; Raabe, G.; Gulder, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2170–2176.
- (7) Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682.
- (8) (a) Zhou, B.; Xue, X.-s.; Cheng, J.-p. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1287–1291. (b) Zhou, B.; Yan, T.; Xue, X.-S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6128–6131.
- (9) Yan, T.; Zhou, B.; Xue, X.-S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9006–9011.
- (10) (a) Zhang, J.; Szabó, K. J.; Himo, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1093–1100. (b) Mai, B. K.; Szabo, K. J.; Himo, F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4483–4492.
- (11) It is noteworthy that aryl migrations are generally widespread among hypervalent iodane chemistry, but normally constitute undesired side reactions leading to regioisomeric product mixtures. For examples on the formation of regioisomers due to 1,2-aryl migration process, please see: (a) Boye, A. C.; Meyer, D.; Ingison, C. K.; French, A. N.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2157–2159.

(b) Prakash, O.; Pahuja, S.; Goyal, S.; Sawhney, S. N.; Moriarty, R. M. *Synlett* **1990**, 1990, 337–338 ref 15.

(12) (a) Campbell, M. G.; Ritter, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612–633. (b) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264. (c) Hollingworth, C.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2929–2942. (d) Hollingworth, C.; Gouverneur, V. *RSC Catal. Ser.* **2013**, *11*, 193–261. (e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. (f) Wolstenhulme, J. R.; Gouverneur, V. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3560–3570. (g) Chatalova-Sazepin, C.; Hemelaere, R.; Paquin, J.-F.; Sammis, G. M. *Synthesis* **2015**, *47*, 2554–2569. (h) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073–9174. (i) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.

(13) The conversion of **3g** without catalyst is in clear contrast to the calculations reported earlier by Cheng et al.<sup>9</sup> hypothesizing the necessity of activating **4** by the amide NH in order to facilitate the reaction.

(14) Less equivalents of **4** together with a buffered reaction mixture was inevitable in order to avoid degradation of products **12k–12p**.

(15) The oxidative cyclization of styrenes to indoles has been recently reported by Muñiz using a modified Koser reagent. In contrast to our method, they observed a scrambling of substituents. For that reference, see Fra, L.; Millan, A.; Souto, J. A.; Muñiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7349–7353.

(16) For further examples on hypervalent iodane triggered formations of indoles, see: (a) Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8316–8319. (b) Wu, M.; Yan, R. *Synlett* **2017**, *28*, 729–733. (c) Zhao, C.-Y.; Li, K.; Pang, Y.; Li, J.-Q.; Liang, C.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1919–1925. (d) Xia, H.-D.; Zhang, Y.-D.; Wang, Y.-H.; Zhang, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4052–4056.

(17) For hypervalent iodane triggered N-arylation reactions, the in situ formation of an electrophilic nitrogen was likewise postulated by Antonchick, A. P.; Samanta, R.; Kulikov, K.; Lategahn, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8605–8608.

(18) B3LYP/6-311+g(d,p) and LANL2DZ with LANL2DZ effective core potentials on iodine using the program package G09.D.01.

(19) Involvement of intramolecular hydrogen bond with N–H as a hydrogen bond donor and the carbonyl oxygen atom as a hydrogen bond acceptor are equally low in energy.<sup>9</sup> However, as the reaction proceeds even with NR<sub>2</sub> substrates, the transition states without the intramolecular hydrogen bonds are discussed.

(20) For examples of such  $\alpha$ -fluoro carbo cations, see: (a) Olah, G. A.; Cupas, C.; Comisarow, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 362–364. (b) Christe, K. O.; Zhang, X.; Bau, R.; Hegge, J.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sheehy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 481–487. (c) Prakash, G. K. S.; Rasul, G.; Burrichter, A.; Laali, K. K.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9253–9258. (d) Fuchibe, K.; Jyono, H.; Fujiwara, M.; Kudo, T.; Yokota, M.; Ichikawa, J. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 12175–12185. (e) Betterley, N. M.; Surawatanawong, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5666–5669. (f) Douvris, C.; Stoyanov, E. S.; Tham, F. S.; Reed, C. A. *Chem. Commun.* **2007**, 1145–1147. (g) Chambers, R. D.; Salisbury, M.; Apsey, G.; Moggi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 680–681. (h) Belen'kii, G. G. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *77*, 107–116.

(21) For selected examples on cryptic halogenations in biosynthesis, see: (a) Miles, Z. D.; Diethelm, S.; Pepper, H. P.; Huang, D. M.; George, J. H.; Moore, B. S. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1235–1242. (b) Vaillancourt, F. H.; Yeh, E.; Vosburg, D. A.; O'Connor, S. E.; Walsh, C. T. *Nature* **2005**, *436*, 1191–1194. (c) Nakamura, H.; Schultz, E. E.; Balskus, E. P. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13*, 916–921.

(22) (a) Tellitu, I.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2465–2470. (b) Purohit, V. C.; Allwein, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1650–1653. (c) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Tetrahedron*

*Lett.* **2004**, *45*, 6159–6163. (d) Futami, Y.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3182–3186. (e) Yusubov, M. S.; Yusubova, R. Y.; Funk, T. V.; Chi, K.-W.; Zhdankin, V. V. *Synthesis* **2009**, 2009, 2505–2508. (f) Ahmad, A.; Scarassati, P.; Jalalian, N.; Olofsson, B.; Silva, L. F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5818–5820.

(23) For selected reviews on transition-metal catalyzed indole formations, see: (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198. (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911. (c) Yoshikai, N.; Wei, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 466–478. (d) Inman, M.; Moody, C. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29–41. (e) Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596–2697. (f) Agasti, S.; Dey, A.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6544–6556.



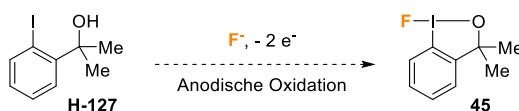
## 2. Fluorierungsreaktionen mit elektrochemisch generierten $\lambda^3$ -*F*-Iodanen

### 2.1. Elektrochemische Synthese von Fluorbenziodoxolen **45** und Me-**45**

Hypervalente  $\lambda^3$ -*F*-Iodane bieten ausgezeichnete Möglichkeiten zur Entdeckung neuer Reaktivitäten und Selektivitäten – wie auch erfolgreich an den zuvor dargestellten Ergebnissen veranschaulicht wurde. Dennoch wird der Einsatz vieler dieser Reagenzien von einigen Nachteilen begleitet. So stellt deren Handhabung aufgrund ihrer Reaktivität und geringen Stabilität ein nicht unerhebliches Problem in der organischen Synthese dar und auch aus atomökonomischer Sicht gibt es noch Verbesserungspotential, da zum einen bei der Herstellung eine nicht unerhebliche Menge an organischem Abfall produziert wird und zum anderen hypervalente Fluoriodane größere organische Moleküle darstellen, bei denen lediglich ein Fluoratom übertragen wird. Manche dieser Punkte konnten bereits durch die katalytische Verwendung verschiedener Iodaryle und *in situ* Oxidation zur reaktiven Iod(III)-Spezies adressiert werden.<sup>[82-86]</sup> Trotzdem gibt es auch bei diesen Methoden eine Kehrseite, welche vor allem auf die Toxizität und mangelhafte Atomökonomie der eingesetzten Oxidationsmittel zurückzuführen ist. Abhilfe kann hierbei der Einsatz elektrochemischer Oxidation schaffen, wodurch herkömmliche, chemische Oxidationsmittel hinfällig werden.

Vor allem das Fluorbenziodoxol **45** konnte in der jüngeren Vergangenheit aufgrund seiner außergewöhnlichen Stabilität und zum Teil einzigartigen Reaktivität bei der Entwicklung neuer Fluorierungsreaktionen überzeugen. Sein Anwendungsspektrum erstreckt sich sowohl über Mono-<sup>[63]</sup> als auch Difluorierungen,<sup>[72]</sup> bis hin zu inter-<sup>[74,77]</sup> und intramolekularen Fluorfunktionalisierungen.<sup>[75-76]</sup> Aber auch hier ist dessen Einsatz durch die langwierige Synthese des Reagenzes beziehungsweise seine hohen Kosten mit einigen Nachteilen verbunden. Die Regenerierung des zyklischen *F*-Iodans während der Reaktion mittels anodischer Oxidation sollte eine nachhaltige, katalytische Strategie ermöglichen und somit dazu beitragen, dessen Potential auf eine neue Stufe zu heben.

Um eine solche Strategie gewährleisten zu können, sollte der Iodalkohol **H-127** unter Verwendung diverser Fluoridquellen zur hypervalenten Spezies **45** umgesetzt werden (Schema 19); zur Evaluierung geeigneter Reaktionsparameter für die Elektrolyse wurde ein ElectraSyn 2.0 System von IKA herangezogen.

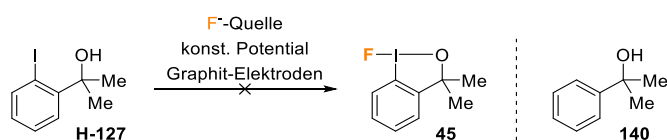


**Schema 19.** Schematische Darstellung zur elektrochemischen Generierung des Fluorbenziodoxols **45** aus dem Iodalkohol **H-127**.

Aufgrund der genaueren Reaktionsführung und somit besseren Ansteuerung des Oxidationspotentials während der Elektrolyse wurde zunächst eine potentiostatische Herangehensweise mit einer Ag/AgCl-Referenzelektrode gewählt. Dies sollte die schonendste Methode darstellen und gleichzeitig einen

effizienteren Wirkungsgrad im Vergleich zu einer galvanostatischen Umsetzung gewährleisten. Nach der Bestimmung der jeweiligen Oxidationspotentiale von **H-127** in unterschiedlichen Elektrolyten mittels Cyclovoltammetrie wurden schließlich zur elektrochemischen Generierung von **45** aus **H-127** verschiedene Bedingungen getestet (Tabelle 1); als Elektrodenmaterial kam Graphit zum Einsatz.

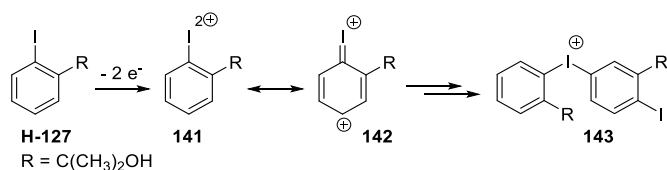
**Tabelle 1.** Potentiostatische Elektrolyse zur elektrochemischen Generierung des Fluorbenziodoxols **45** – Screening der Reaktionsparameter.



	F <sup>-</sup> -Quelle	Lösungsmittel	Potential	Ladung	Umsatz	Ausbeute
1	Bu <sub>4</sub> NF	MeCN	1.90 V	2.1 Fmol <sup>-1</sup>	20%	< 5%
2	Et <sub>3</sub> N·3HF	MeCN	2.20 V	2.2 Fmol <sup>-1</sup>	15%	< 5%
3	Et <sub>3</sub> N·3HF	MeCN	1.80 V	5.0 Fmol <sup>-1</sup>	21%	< 5%
4	Et <sub>3</sub> N·3HF	DCM	2.30 V	4.5 Fmol <sup>-1</sup>	22%	< 5%
5	Et <sub>3</sub> N·3HF	MeCN	9.00 V	2.1 Fmol <sup>-1</sup>	Zersetzung	< 5%
6	Py·HF	MeCN	2.20 V	2.1 Fmol <sup>-1</sup>	Zersetzung	< 5%

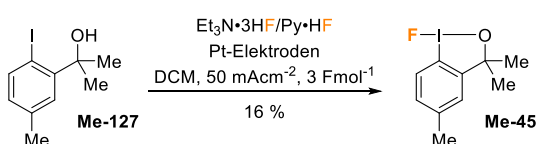
Zur Reaktion wurde der Iodalkohol **H-127** (500  $\mu$ mol, 1.0 eq.) mit der Fluorid-Quelle (4 eq.) im jeweiligen Lösungsmittel (5 mL, 0.1 M) gelöst und bei konstanter Spannung in einer ungeteilten Zelle mit einem ElectraSyn 2.0 von IKA elektrolysiert. Als Elektrodenmaterial wurde Graphit verwendet, als Referenzelektrode kam eine Ag/AgCl-Elektrode (3 M KCl<sub>(aq)</sub>) zum Einsatz. Nach Erreichen der durchgeflossenen Ladungsmenge wurde die Elektrolyse beendet, das Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie analysiert.

Wie in Tabelle 1 zu sehen ist, konnte bei keinem Experiment die Bildung des zyklischen *F*-Iodans **45** nachgewiesen werden. Dies liegt womöglich an der geringen Nukleophilie der eingesetzten Fluorid-Quellen oder an der Begünstigung diverser Konkurrenzreaktionen. So zeigten die Einträge 1, 2, 3 und 4 zwar einen gewissen Umsatz, allerdings wurde dabei lediglich die Deiodierung des Iodalkohols **H-127** zur Verbindung **140** als Nebenprodukt beobachtet. Dieses Phänomen wurde bereits von D. Dolenc und B. Plesničar beschrieben und scheint unter radikalischen Bedingungen bevorzugt aufzutreten.<sup>[114]</sup> Zudem wiesen die Einträge 5 und 6 komplexe Produktgemische mit einem hohen Anteil an Zersetzung auf, was für Iodaryle mit einer ungeschützten *para*-Position ebenfalls ein bekanntes Problem darstellt,<sup>[98]</sup> und auch auf die Bildung von Diaryliodoniumsalzen **143** zurückzuführen ist (Schema 20).



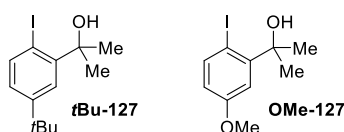
**Schema 20.** Bildung von Diaryliodoniumsalzen **143** als Nebenreaktion bei der anodischen Oxidation des Iodalkohols **H-127**.

Eine weitere Schwierigkeit, welche umgangen werden musste, betraf die Beständigkeit der Reaktionsgefäße aus Glas. Unter harschen Bedingungen – vor allem beim Einsatz von hoch reaktiven HF-Quellen wie Py·HF – konnte eine Zersetzung der Glasgefäße beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde auf ein zweites System nach dem Vorbild von Waldvogel *et al.* zurückgegriffen,<sup>[115]</sup> bei dem die Elektrolysezellen aus PTFE bestehen. Darüber hinaus wurde der Iodalkohol **Me-127** mit einer Methylgruppe in *para*-Position synthetisiert, was bei der Elektrolyse unerwünschte Nebenreaktionen wie zum Beispiel die Bildung von Diaryliodoniumsalzen verhindern sollte. Im Austausch mit der Gruppe um S. Waldvogel wurde so ein Protokoll entwickelt, welches es ermöglichte, das zyklische *F*-Iodan **Me-45** mittels anodischer Oxidation herzustellen und in 16% Ausbeute zu isolieren (Schema 21). Dabei kam als Fluoridquelle ein Gemisch aus Et<sub>3</sub>N·3HF und Py·HF im Verhältnis 2:1 vol.-% (gemäß Gilmour *et al.*)<sup>[85]</sup> zum Einsatz und wurde zusammen mit **Me-127** bei einer konstanten Stromdichte von 50 mAcm<sup>-2</sup> bis zu einer Ladung von 3 Fmol<sup>-1</sup> an Platin-Elektroden elektrolysiert. Als entscheidender Faktor hat sich zudem die Wahl des Lösungsmittels herausgestellt, wobei die Reaktion in Dichlormethan die besten Ergebnisse lieferte.



**Schema 21.** Elektrochemische Synthese des Fluorbenziodoxols **Me-45**.

Das auf diesem Weg erhaltene zyklische *F*-Iodan **Me-45** stellt einen wichtigen Grundstein für weitere Umsetzungen dar – insbesondere im Hinblick auf katalytische Fluorierungen – und so können in der Zukunft ausgehend von diesen ersten positiven Resultaten weitere Studien zur Optimierung der Reaktionsparameter durchgeführt werden. Eine Möglichkeit hierzu wäre der Einsatz der Verbindungen **tBu-127** und **OMe-127** mit einer *tert*-Butyl- oder Methoxygruppe anstelle einer Methylgruppe (Abbildung 5), da so Nebenreaktionen wie eine benzyliche Oxidation unterbunden werden können.

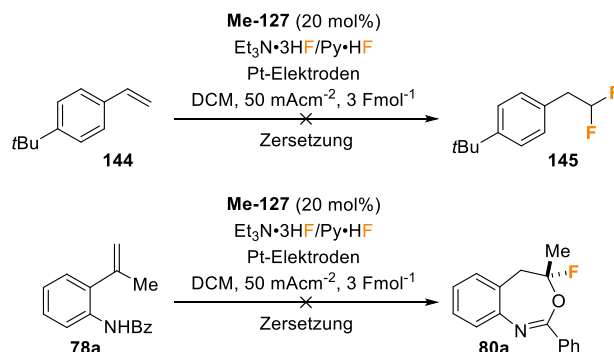


**Abbildung 5.** Alternative Strukturen **tBu-127** und **OMe-127** für die elektrochemische Generierung zyklischer  $\lambda^3$ -F-Iodane.

## 2.2. Elektrochemische *in situ* Fluorierungen mittels Iodaryl-Mediatoren

Aufbauend auf den Ergebnissen der elektrochemischen Generierung des  $\lambda^3$ -*F*-Iodans **Me-45** wurde im nächsten Schritt versucht, die erhaltenen Reaktionsbedingungen für den Einsatz in katalytischen Fluorierungsreaktionen zu etablieren. Dazu wurden verschiedene Substrate **144** und **78a**, welche bereits bekannte Reaktivitäten mit dem zyklischen *F*-Iodan **45** aufweisen,<sup>[80,82]</sup> zusammen mit dem Iodalkohol **Me-127** unter elektrochemischen Bedingungen umgesetzt (Schema 22). **Me-127** wurde dabei in katalytischen Mengen (20 mol%) eingesetzt und sollte *in situ* zur hypervalenten Spezies **Me-45** oxidiert

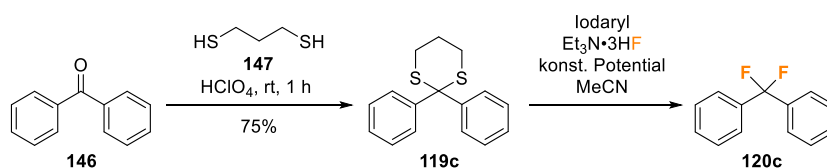
werden. Nichtsdestotrotz konnte bei keiner der Reaktionen die Bildung des gewünschten Produkts **145** oder **80a** nachgewiesen werden – weder mit  $\text{Py}\cdot\text{HF}$  als Fluoridquelle noch mit einem Gemisch aus  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  und  $\text{Py}\cdot\text{HF}$ . Dies liegt entweder an der elektrochemischen Instabilität der eingesetzten Substrate beziehungsweise Produkte oder an der verringerten Reaktivität des Methyl-Fluorbenziodoxols **Me-45**. Für zukünftige Studien ist es deshalb unabdingbar, dass weitere Analysen und Optimierungen diesbezüglich durchgeführt werden.



**Schema 22.** Elektrochemische Umsetzungen der Substrate **144** und **78a** mit katalytischen Mengen an **Me-127**.

Da es bislang nicht möglich war, katalytische Fluorierungen über das zyklische *F*-Iodan **Me-45** zu ermöglichen, sollte als nächstes die Wirkungsweise unseres Setups anhand einer bereits literaturbekannten Synthese getestet werden. Die Wahl fiel hierbei auf die von Fuchigami und Fujita publizierte Difluorierung von Dithioketalen **119**.<sup>[98]</sup> Dazu wurde zunächst das Dithiokeetal **119c** aus Benzophenon **146** mit 1,3-Propandithiol **147** und Perchlorsäure in 75% Ausbeute synthetisiert und anschließend gemäß der Literaturvorschrift mit katalytischen Mengen eines Iodaryls (5 mol%) und  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  im ElectraSyn 2.0 bei dem entsprechenden Oxidationspotential gegen eine  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ -Referenzelektrode an Graphit-Elektroden umgesetzt (Tabelle 2).

**Tabelle 2.** Elektrochemische, Iod(III)-vermittelte Fluorierung des Dithioketals **119c**.



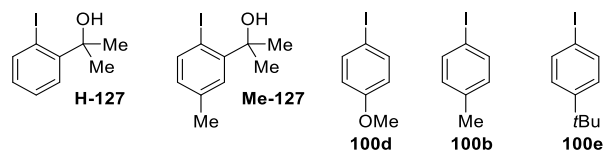
	Iodaryl	Potential	Ladung	Umsatz	Ausbeute
1	4-Iodanisol ( <b>100d</b> )	1.90 V	4.5 $\text{Fmol}^{-1}$	68%	68%
2	2-Iodanisol ( <b>100f</b> )	1.97 V	3.5 $\text{Fmol}^{-1}$	48%	29%
3	-	1.90 V	6.5 $\text{Fmol}^{-1}$	49%	26%

Zur Reaktion wurde das Iodaryl (10.0  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) zusammen mit dem Dithiokeetal **119c** (200  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) und  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (1.78 mmol, 8.9 eq.) in MeCN (2 mL, 0.1 M) gelöst und bei konstanter Spannung (vs.  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ) in einer ungeteilten Zelle mit einem ElectraSyn 2.0 von IKA elektrolysiert (Graphit-Elektroden). Nach Erreichen der angegebenen Ladungsmenge wurde die Elektrolyse beendet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert.

Bereits durch die von Fuchigami und Fujita publizierten Standardbedingungen mit 4-Iodanisol (**100d**) als Katalysator bei einem Potential von 1.90 V (vs. Ag/AgCl) wurde **119c** nach Durchlaufen einer Ladung von  $4.5 \text{ Fmol}^{-1}$  mit 68% ausschließlich zum gewünschten Produkt **120c** umgesetzt (Eintrag 1, Tabelle 2). Bemerkenswert sind dabei die Vorteile gegenüber der Methode von 1992. So konnte auf die Verwendung teurer Platin-Elektroden verzichtet werden, da Graphit-Elektroden vergleichbare Ergebnisse lieferten, und zudem war kein geteilter Zellaufbau nötig. Überraschend war auch, dass die Elektrolyse mit 2-Iodanisol (**100f**) bei 1.97 V (vs. Ag/AgCl) ebenso positive Resultate aufwies (Eintrag 2). Selbst mit einer verringerten Ladungsmenge von  $3.5 \text{ Fmol}^{-1}$  wurden so immer noch 48% der Ausgangsverbindung **119c** umgesetzt; allerdings war bei der Reaktion teilweise Zersetzung zu beobachten und **120c** wurde lediglich in 29% Ausbeute erhalten. Bei näherer Betrachtung ist dies aber auch nicht sonderlich verwunderlich, da 2-Iodanisol (**100f**) keine geschützte *para*-Position besitzt und somit zur Bildung von Diaryliodoniumsalzen neigt, was letztendlich auch so beobachtet wurde. Eine weitaus größere Überraschung zeigte hingegen das Kontrollexperiment ohne Iodaryl-Katalysator (Eintrag 3), welches ebenso das Difluorid **120c** in 26% Ausbeute lieferte. Zwar war auch hier die Reaktion nicht so sauber wie bei Eintrag 1, dennoch konnte immerhin ein Umsatz von 49% erzielt werden, was letzten Endes die These bestätigt, dass das generierte hypervalente F-Iodan lediglich eine unterstützende Rolle innehat.

Da nun erfolgreich die Funktionsfähigkeit des Aufbaus bestätigt wurde, bestand die nächste Aufgabe darin, geeignete Substrate und Iodaryl-Mediatoren für elektrochemische Fluorierungsreaktionen zu finden. Generell ist es für eine gezielte Methodenentwicklung entscheidend, dass die Oxidationspotentiale potentieller Substrate niedriger sind als die der eingesetzten Iodaryle. Aus diesem Grund wurden diverse Cyclovoltammogramme gemessen, wodurch sich die Oxidationspotentiale verschiedener Mediatoren mit denen ausgewählter Substrate vergleichen lassen. Da eine generelle Abhängigkeit der Oxidationspotentiale von den verwendeten Elektrolyten besteht, wurden deshalb auch Variationen an den eingesetzten Lösungsmitteln und Leitsalzen vorgenommen. Tabelle 3 bietet daher einen Überblick über die bestimmten Potentiale der Iodaryl-Mediatoren und beinhaltet sowohl Werte für  $E_{1/2}$  und  $E_{\text{max}}$ ; ausgewählte Cyclovoltammogramme sind in Abbildung 6 dargestellt (für weiter CVs siehe Methoden- und Experimentaltel III.3.1.).

Tabelle 3. Oxidationspotentiale verschiedener Iodaryl-Mediatoren.



	Iodaryl	Lösungsmittel	Leitsalz	$E_{1/2}$	$E_{max}$
1	H-127	MeCN	$Bu_4NPF_6$	2.10 V	2.24 V
2	H-127	MeCN	$Et_3N \cdot 3HF$	1.75 V	2.10 V
3	H-127	DCM	$Bu_4NPF_6$	2.30 V	2.75 V
4	Me-127	MeCN	$Bu_4NPF_6$	2.17 V	2.42 V
5	Me-127	DCM	$Bu_4NPF_6$	2.30 V	2.60 V
6	100d	MeCN	$Bu_4NPF_6$	1.90 V	2.04 V
7	100d	MeCN	$Et_3N \cdot 3HF$	1.89 V	2.17 V
8	100d	DCM	$Bu_4NPF_6$	2.07 V	2.37 V
9	100b	MeCN	$Bu_4NPF_6$	2.25 V	2.40 V
10	100b	MeCN	$Et_3N \cdot 3HF$	2.22 V	2.47 V
11	100b	DCM	$Bu_4NPF_6$	2.26 V	2.56 V
12	100e	MeCN	$Bu_4NPF_6$	2.42 V	2.52 V
13	100e	DCM	$Bu_4NPF_6$	2.36 V	2.81 V

Die zu analysierende Verbindung (25.0  $\mu$ mol, 1.0 eq.) wurde zusammen mit einem Leitsalz (500  $\mu$ mol, 20 eq.) im jeweiligen Lösungsmittel (5 mL, 5 mM) gelöst und das Cyclovoltammogramm mit einem ElectroSyn 2.0 von IKA unter folgenden Parametern aufgenommen: Segment: 3; Initial V: 0.0; Direction: Rising; Upper V: 3.3; Lower V: -1.0/-2.5; Final V: 0.0; Sweep [ $mVs^{-1}$ ]: 200.

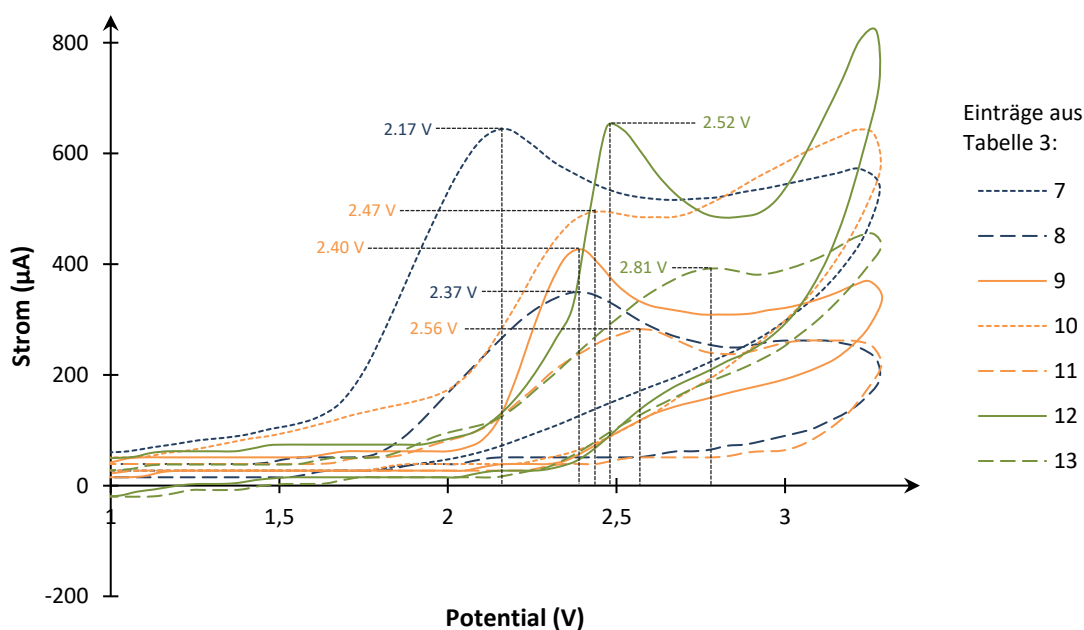
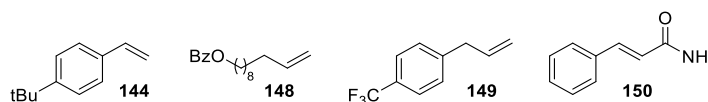


Abbildung 6. Cyclovoltammogramme ausgewählter Iodaryl-Mediatoren.

Obwohl die Verwendung des Iodalkohols **H-127** in elektrochemischen Fluorierungen aus eingangs dargestellten Gründen einigen Schwierigkeiten unterworfen ist, wurde diese Verbindung bei der Aufnahme der Cyclovoltammogramme aus Motiven der Vergleichbarkeit nicht vernachlässigt – gleiches gilt ebenso für **Me-127**. Darüber hinaus wurden 4-Iodanisol (**100d**), 4-Iodtoluol (**100b**) und das *tert*-Butyliodaryl **100e** vermessen. Aus Tabelle 3 lassen sich somit einige wichtige Erkenntnisse gewinnen. Wie die Einträge 3, 5, 8, 11 und 13 im direkten Vergleich mit den Einträgen 1, 4, 6, 9 und 12 zeigen, weisen Verbindungen in DCM generell höhere Oxidationspotentiale auf als in MeCN, haben aber breitere Signale. Zudem resultiert der Einsatz von  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  anstelle von  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  als Leitsalz bei sonst gleichen Bedingungen in einem sehr ähnlichen Potential (vgl. Einträge 1 & 2, 6 & 7, 9 & 10).

Als potentielle Substrate wurden die Verbindungen **145**, **148**, **149** und **150** gewählt, da alle vier bereits bei chemisch katalytischen Verfahren zum Einsatz kamen.<sup>[82,84-86]</sup> Idealerweise sollten die Verbindungen im Messbereich kein Oxidationspotential aufweisen, um zum einen eine effektive Generierung der hypervalenten Iod(III)-Spezies zu gewährleisten und zum anderen unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Aufgrund der positiven Resultate aus den Experimenten zur Generierung des Methyl-Fluorbenziodoxols **Me-45** und den generell breiteren Oxidationspotentiale wurden die Oxidationspotentiale ausschließlich in Dichlormethan gemessen. Die gemessenen Daten der Substrate sind in Tabelle 4 und Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 4. Oxidationspotentiale potenzieller Substrate.



	Substrat	Lösungsmittel	Leitsalz	$E_{1/2}$	$E_{\text{max}}$
1	<b>144</b>	DCM	$\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	2.01 V	2.46 V
2	<b>148</b>	DCM	$\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	-	-
3	<b>149</b>	DCM	$\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	3.13 V	3.91 V
4	<b>150</b>	DCM	$\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	-	-

Die zu analysierende Verbindung (25.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) wurde zusammen mit einem Leitsalz (500  $\mu\text{mol}$ , 20 eq.) im jeweiligen Lösungsmittel (5 mL, 5 mM) gelöst und das Cyclovoltammogramm mit einem ElectroSyn 2.0 von IKA unter folgenden Parametern aufgenommen: Segment: 3; Initial V: 0.0; Direction: Rising; Upper V: 3.3/4.5; Lower V: -1.0; Final V: 0.0; Sweep [ $\text{mVs}^{-1}$ ]: 200.

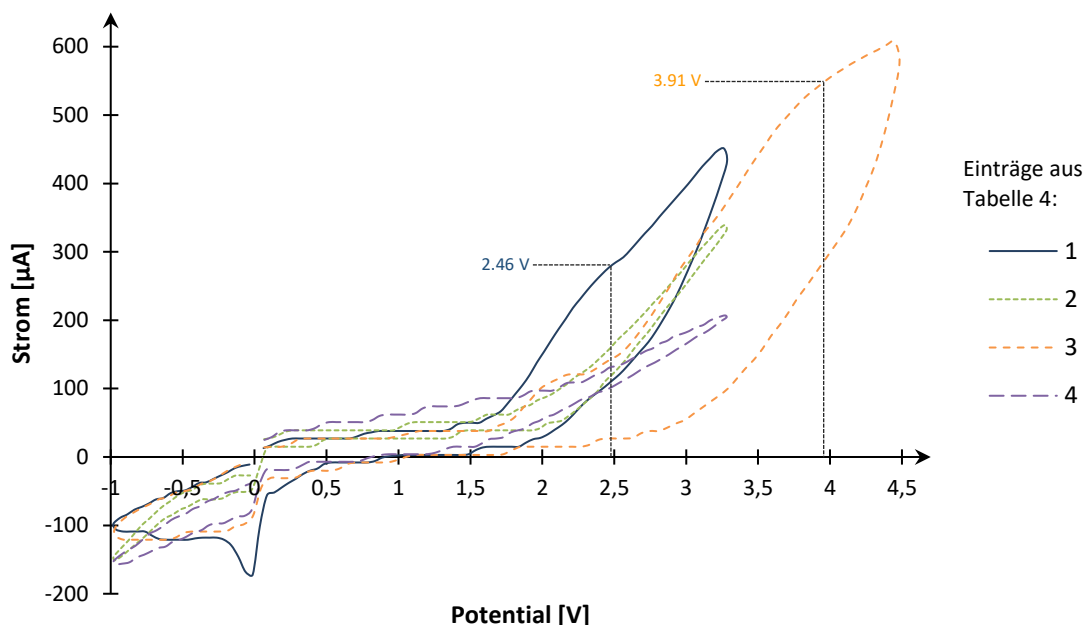
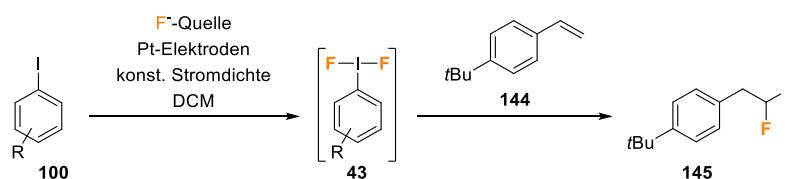


Abbildung 7. Cyclovoltammogramme potenzieller Substrate.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass **144** mit 2.46 V das niedrigste Oxidationspotential aufweist und mit einem  $E_{1/2}$ -Wert von 2.01 V mit den Potentialen aller gemessenen Mediatoren überlappt (Eintrag 1, Tabelle 4). Somit konnte auch der Grund für das Scheitern des katalytischen Ansatzes aus Schema 22 bestimmt werden. Verbindung **149** hingegen zeigt vergleichbar hohe Werte von  $E_{1/2} = 3.13$  V und  $E_{\max} = 3.91$  V und sollte sich damit als Substrat für katalytische Fluorierungen eignen (Eintrag 3). Auch die Daten der Olefine **148** und **150** sind vielversprechend, da im gemessenen Bereich kein Oxidationspotential detektiert werden konnte (Einträge 2 und 4).

Die daraus gewonnenen Erkenntnisse lassen somit Rückschlüsse ziehen, wie ein passendes Experiment designt werden muss. Da die Fluorierung von Verbindung **144** als sehr schnelle Reaktion beschrieben wird,<sup>[82]</sup> wurde dennoch versucht, diese unter elektrochemischen Bedingungen umzusetzen, da dies eine wertvolle Methodik darstellen würde, mit der Styrole unter milden und nachhaltigen Bedingungen geminal difluoriert werden können. Dazu wurde aber von einem katalytischen Ansatz abgesehen und die hypervalente Iod-Spezies sollte zuerst in äquimolaren Mengen generiert werden, woraufhin das Substrat zur Reaktionsmischung gegeben und fluoriert wird. Dabei wurden verschiedene Iodaryle sowie Fluoridquellen getestet und unter vergleichbaren Parametern umgesetzt (Tabelle 5). Da eine galvanostatische Herangehensweise bereits bei der Generierung des zyklischen *F*-Iodans **Me-45** überzeugen konnte, wurde auch hier dieser Ansatz gewählt.



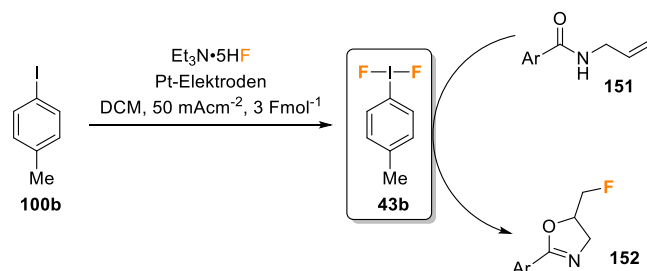
**Tabelle 5.** Galvanostatische Elektrolyse zur hypervalenten Iodan-vermittelten geminalen Difluorierung von Styrolen – Screening der Reaktionsparameter.

	Iodoaryl	F <sup>-</sup> -Quelle	Stromdichte	Ladung	Umsatz	Ausbeute
1 <sup>a</sup>	100b	Py·HF <sup>b</sup>	50 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	Zersetzung	< 5%
2	100b	Py·HF <sup>b</sup>	50 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	> 95%	22%
3	100d	Py·HF <sup>b</sup>	50 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	> 95%	Spuren
4	100e	Py·HF <sup>b</sup>	50 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	> 95%	18%
5	100e	Et <sub>3</sub> N·3HF <sup>b</sup>	50 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	< 5%	< 5%
6	100e	Et <sub>3</sub> N·3HF/Py·HF (2:1 vol.-%) <sup>b</sup>	50 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	> 95%	23%
7	100e	Bu <sub>4</sub> NSiF <sub>2</sub> Ph <sub>3</sub>	41 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	< 5%	< 5%
8	100e	Bu <sub>4</sub> NSnF <sub>2</sub> Ph <sub>3</sub>	20 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	< 5%	< 5%
9	100e	Bu <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	11 mAcm <sup>-1</sup>	3 Fmol <sup>-1</sup>	< 5%	< 5%

Zur Reaktion wurde das Iodoaryl (**100**, 500  $\mu$ mol, 1.0 eq.) mit der Fluorid-Quelle (1.50 mmol, 3.0 eq.) in DCM (5 mL, 0.1 M) gelöst und bei konstanter Stromdichte in einer ungeteilten Teflon-Zelle elektrolysiert. Als Elektrodenmaterial wurde Platin ( $A = 1.2 \text{ cm}^2$ ) verwendet. Nach Erreichen der durchgeflossenen Ladungsmenge wurde die Elektrolyse beendet und das Styrol **144** (500  $\mu$ mol, 1.0 eq.) zugegeben. Anschließend wurde die Mischung 30 min lang bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3(aq)</sub> und ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub> neutralisiert und mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie analysiert. a) Das Styrol **144** wurde von Beginn an zur Reaktionsmischung zugegeben; es wurden 20 mol% Iodoaryl eingesetzt. b) Es wurden 20 eq. der Fluorid-Quelle eingesetzt.

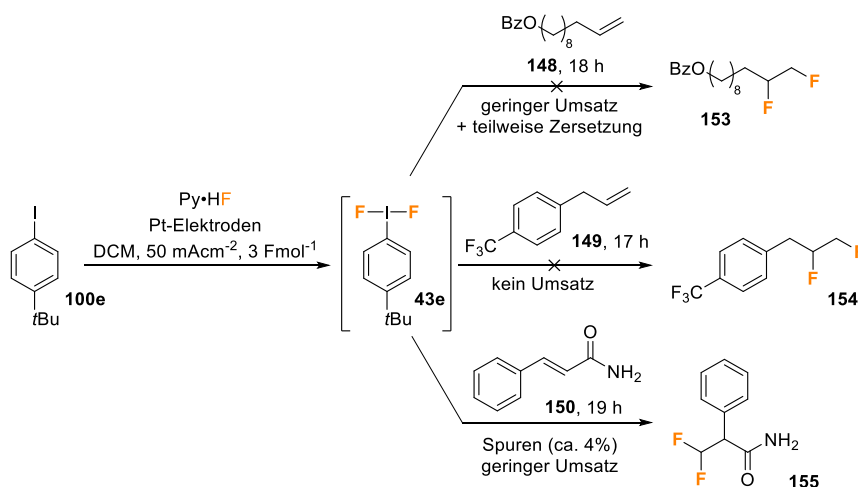
Wie bereits erwartet zeigte eine katalytische Umsetzung mit 20 mol% 4-Iodtoluol (**100b**) als Katalysator mit *in situ* Zugabe des Styrols **144** lediglich Zersetzung des Edukts (Eintrag 1, Tabelle 5). Wurde hingegen das Substrat **144** erst nach vollständiger Elektrolyse von äquimolaren Mengen des Iodoaryls **100b** zur Reaktionsmischung gegeben, konnte die Bildung des gewünschten Produkts **145** in 22% Ausbeute beobachtet werden (Eintrag 2). Beim Austausch des Iodoaryls hin zu 4-Iodanisol (**100d**) bei sonst gleichen Bedingungen wurden lediglich Spuren des difluorierten Styrols **145** detektiert (Eintrag 3). Anders verhielt es sich dagegen beim Einsatz von 4-*tert*-Butyliodbenzol (**100e**); hier konnte die Bildung von **145** in 18% Ausbeute beobachtet werden, wobei dies die mit Abstand sauberste Reaktion darstellte (Eintrag 4). Bei der Verwendung von nukleophilen Fluoridquellen wie Et<sub>3</sub>N·3HF, Bu<sub>4</sub>NSiF<sub>2</sub>Ph<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NSnF<sub>2</sub>Ph<sub>3</sub> oder Bu<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> fand hingegen keine Umsetzung statt (Einträge 5, 7, 8 und 9). Die Reaktion mit der höchsten Ausbeute an **145** (23%) wurde mit dem *tert*-Butyliodoaryl **100e** und einer Mischung aus Et<sub>3</sub>N·3HF und Py·HF erzielt (Eintrag 6); allerdings war auch hier die Bildung undefinierbarer Nebenprodukte zu beobachten.

Parallel zu diesen Arbeiten wurde von Waldvogel *et al.* eine sehr ähnliche Strategie entwickelt.<sup>[116]</sup> Auch hier wurde zunächst mittels anodischer Oxidation aus der Iodaryl-Vorstufe **100b** die hypervalente Iod(III)-Spezies **43b** generiert, welche im Anschluss an die Elektrolyse als Mediator zur Fluorzyklisierung von *N*-Allylcarboxylamiden **151** diente (Schema 23). Die so erhaltenen 2-Oxazoline **152** konnten dadurch in mäßigen bis guten Ausbeuten (18-68%) isoliert werden. Aus ökonomischen Gesichtspunkten ist allerdings auch diese Methode nicht von Nachteilen befreit, was vor allem in der sehr kostspieligen Anschaffung von  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$  begründet liegt.



**Schema 23.** Elektrochemische Fluorzyklisierung von *N*-Allylcarboxylamiden **151** mittels hypervalentem Iodan Mediator **43b**.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse aus den durchgeführten Experimenten und den positiven Resultaten der Gruppe um S. Waldvogel,<sup>[116]</sup> wurde zunächst zur Umsetzung der übrigen Substrate von einem katalytischen Ansatz abgesehen und erst eine Mediator-basierte Strategie weiterverfolgt (Schema 24). Wegen der Sauberkeit der Reaktion und der somit leichteren Aufreinigung fiel die Wahl der Fluorid-Quelle auf  $\text{Py}\cdot\text{HF}$ ; als Mediator wurde **100e** eingesetzt, da hierbei angesichts der fehlenden benzylichschen  $\text{CH}_x$ -Funktionalität eine Oxidation an dieser Stelle und somit unerwartete Nebenreaktionen ausgeschlossen werden konnten, während gleichzeitig ein Schutz der *para*-Position gewährleistet wurde. Entgegen der Erwartungen wurden jedoch **148** und **149** von dieser Methode als Substrate nicht toleriert. Bei ersterem war nur sehr geringer Umsatz zu erkennen, verbunden mit einer teilweisen Zersetzung des Edukts und zweiteres zeigte überhaupt keinen Umsatz. Lediglich Verbindung **150** konnte in Spuren (ca. 4%) zum difluorierten Produkt **153** umgesetzt werden (Schema 24).



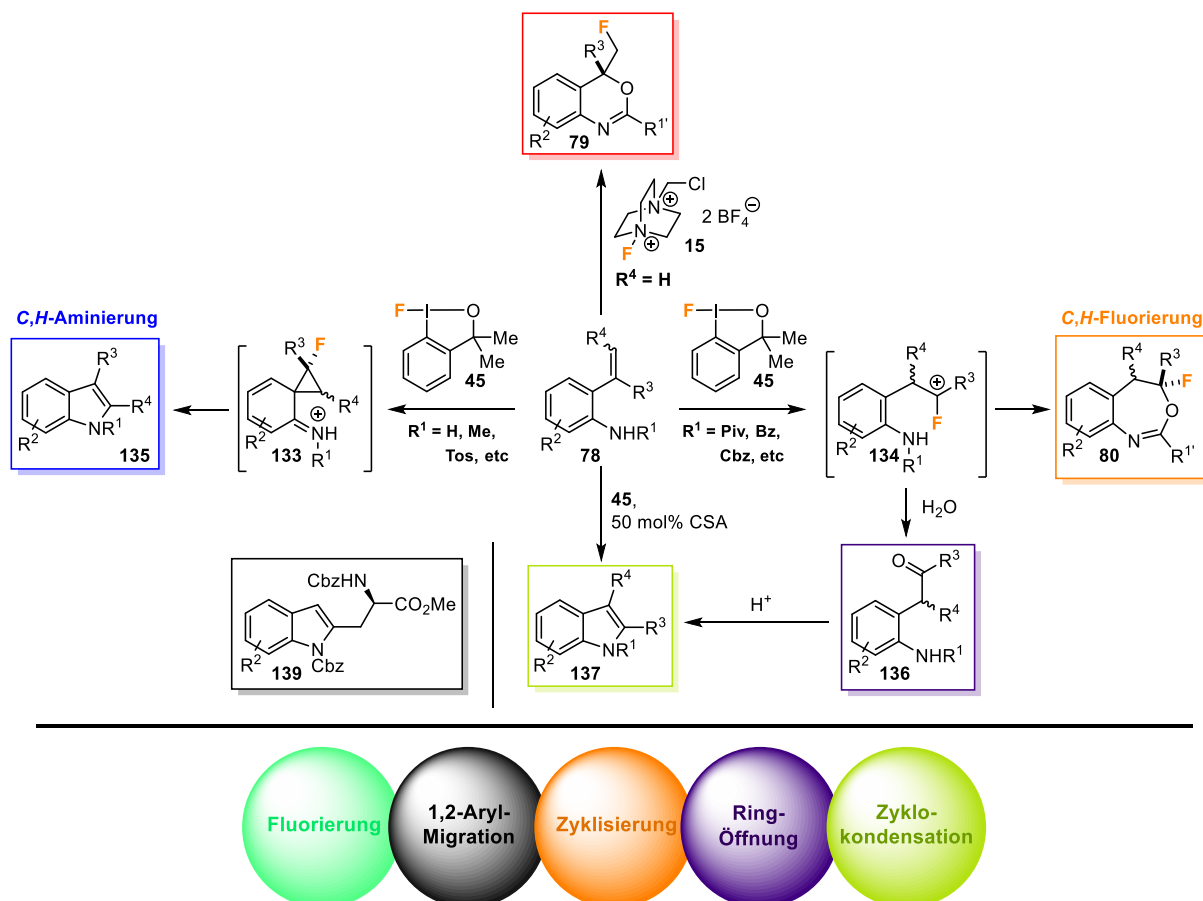
**Schema 24.** Umsetzung weiterer Substrate mit dem anodisch generiertem *F*-Iodan **43e**.

Ungehindert der ernüchternden Resultate aus diesen Elektrolysen wurde als nächstes dennoch ein katalytischer Ansatz mit 20 mol% an **100e** versucht, allerdings war hier bei allen Umsetzungen der Substrate **148**, **149** und **150** durchwegs und ausschließlich Zersetzung der Edukte zu beobachten. Abhilfe bei diesem generellen Problem könnte der Einsatz von geteilten Elektrolysezellen mit einer chemisch hoch beständigen und perfluorierten Nafion™ Membran schaffen, welche jedoch zum Abschluss dieser Arbeit noch nicht verfügbar waren. Dies würde mehrere Vorteile mit sich bringen; zum einen wäre es auf diese Weise möglich, Verbindungen mit einem niedrigen Oxidationspotential katalytisch umzusetzen und zum anderen sollten so auch elektrochemisch instabilere Produkte isoliert werden können. Außerdem könnte dadurch die *in situ* generierte hypervalente Iod(III)-Spezies stabilisiert werden, da eine Reduktion an der Kathode ausgeschlossen wird. Aus diesen Gründen ist es für zukünftige Arbeiten auf diesem Gebiet von enormer Bedeutung, dass diese Punkte berücksichtigt werden. Nichtsdestotrotz konnte durch die vorliegenden Arbeiten ein Grundstein für zukünftige Strategien gelegt werden, wodurch es in naher Zukunft mit einigen weiteren Optimierungen der Reaktionsparameter möglich sein sollte, katalytische Fluorierungsreaktionen mit elektrochemisch generierten  $\lambda^3$ -F-Iodanen zu verwirklichen.

### 3. Themenübergreifende Diskussion – Zusammenfassung und Perspektiven

Die wachsende Bedeutung fluorhaltiger Verbindungen aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften und den damit verbundenen, weitreichenden Einsatzmöglichkeiten in der pharmazeutischen Industrie,<sup>[9]</sup> der Agrarchemie,<sup>[10]</sup> oder der Materialforschung,<sup>[8]</sup> stellt die moderne Synthesechemie vor eine ernstzunehmende Aufgabe bezüglich der Entwicklung selektiver Fluorierungsstrategien. Besonders hypervalente  $\lambda^3$ -*F*-Iodane als elektrophile Fluorierungsreagenzien konnten dabei in der jüngeren Vergangenheit immer wieder durch einzigartige Reaktivitäten und Selektivitäten überzeugen – obwohl bis dato viele der Mechanismen hinter diesen Umsetzungen noch nicht vollständig geklärt sind. Aus diesem Grund war es Ziel der vorliegenden Arbeit, neue und synthetisch nutzbare Iod(III)-basierte Methoden zur Einführung von Fluorsubstituenten in organische Moleküle zu etablieren, wobei ein besonderer Fokus auf der Aufklärung der ungewöhnlichen Chemodivergenz bei diesen Reaktionen lag.

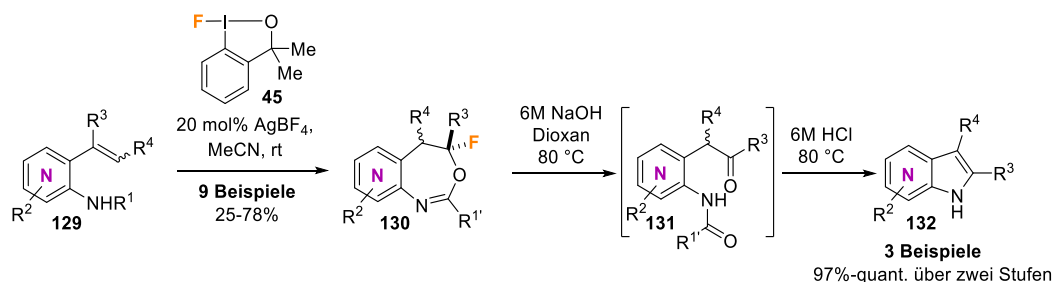
Als Ausgangsreaktion diente dabei die bereits zuvor in unserem Arbeitskreis entwickelte Fluorzyklisierung von *o*-Styrolbenzamid **78** mit dem Fluorbenziodoxol **45**.<sup>[80]</sup> Wie auch schon von Stuart<sup>[76,79]</sup> und Jacobsen<sup>[81]</sup> beschrieben, konnte hierbei eine starke Reagenz-abhängige Chemoselektivität beobachtet werden; während Umsetzungen mit stickstoffbasierten Fluorierungsreagenzien wie Selectfluor **15** fluorierte Benzoxazine **79** lieferten, wurden bei der Verwendung des *F*-Iodans **45** ausschließlich 7-gliedrige Benzoxazepine **80** gebildet. Bei der näheren Untersuchung dieses Phänomens im Zuge der hier vorgestellten Arbeit wurde dabei eine zusätzliche Substrat-abhängige Chemoselektivität beobachtet.<sup>[112]</sup> So zeigte sich, dass der Stickstoff-Substituent eine entscheidende Rolle bei der Produktverteilung spielt und dadurch entweder die Benzoxazepine **80** (elektronenziehende Substituenten, *C,H*-Fluorierung) oder Indole **135**, bei denen keine Aryl-Migration auftrat (elektronenschiebende Substituenten, *C,H*-Aminierung), erhalten werden. Erst mit der DFT-gestützten Identifizierung des spirozyklischen *F*-Zyklopropans **133** als Schlüsselintermediat konnte diese ungewöhnliche Chemodivergenz erklärt werden, da die elektronische Natur dieser Zwischenstufe ausschlaggebend dafür ist, ob **133** als Imminiumion (*C,H*-Aminierung) oder offenes Carbokation **134** (*C,H*-Fluorierung) vorliegt. Ausgehend von diesen Studien und dem damit verbundenen besseren Verständnis des Reaktionsmechanismus konnten so als Eintopf-Reaktionen gezielt weitere Verbindungsklassen wie Benzylketone **136** und zu **135** orthogonale Indole **137** synthetisiert werden (Schema 25); und selbst anspruchsvolle Verbindungen wie Tryptophane **139** wurden mit der Methode unter Erhalt der optischen Reinheit generiert. Insgesamt ergab sich dadurch formell eine bis zu fünfstufige Kaskadenreaktion, ausgehend von einer Fluorierung über eine 1,2-Aryl-Migration und Zyklisierung, gefolgt von einer Ring-Öffnung bis hin zu einer Zyklisierung.



**Schema 25.** Chemodivergente, *N*-Substituent-abhängige Synthese von fluorierten Benzoxazepinen **80**, benzylischen Ketonen **136** sowie Indolen **135** und **137**.

Zusammenfassend konnte durch die durchgeführten Studien ein großer Beitrag dazu geleistet werden, Fluorierungsreaktionen mit hypervalenten  $\lambda^3$ -*F*-Iodanen besser zu verstehen und so die Möglichkeit geschaffen werden, Vorhersagen bezüglich der Produktselektivität zu treffen. Zudem ermöglicht es die entwickelte Reaktionssequenz aus ein und demselben Edukt gezielt mehrere verschiedene Verbindungsklassen zu synthetisieren – allein durch die Wahl der Reaktionsbedingungen. Dabei besticht die Methode durch ihre milden Bedingungen und ihrer breiten Akzeptanz gegenüber einer Vielzahl an unterschiedlichen Substraten.

Neben den mechanistischen Untersuchungen war es auch Ziel dieser Arbeit, die Substratbreite bei der Generierung von Fluor-Benzoxazepinen **80** zu erweitern. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden so elektronenarme Pyridin-basierte Styrole **129** in moderaten bis guten Ausbeuten (25-78%) zu strukturell neuartigen Aza-Benzoxazepinen **130** umgesetzt. Zudem wurde gezeigt, dass sich auch diese fluorhaltigen Verbindungen als Ausgangsmaterialien zur Synthese weiterer Struktur motive eignen. Durch hydrolytische Öffnung des Oxazepin-Rings und anschließender säurekatalysierter Zykl kondensation in einer „Eintopf“-Manier war es möglich, hoch interessante Azaindole **132** in hervorragenden Ausbeuten (97%-quant.) zu generieren (Schema 26).<sup>[110]</sup>

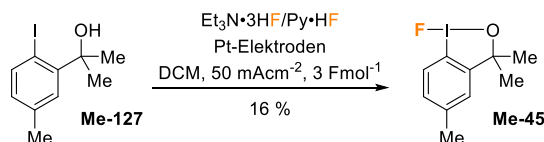
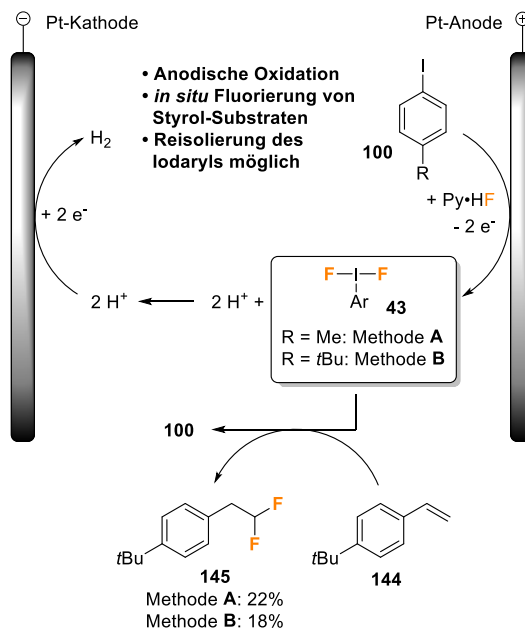


**Schema 26.** Umsetzung von Aza-Styrolen **129** zu Fluor-Azabenzoxazepinen **130** und Azaindolen **132**.

Durch diese Optimierungen wurde erneut die synthetische Stärke der in unserem Arbeitskreis entwickelten Methodik verdeutlicht. Allein durch marginale Veränderungen an den Reaktionsbedingungen wurden selbst schwierig umzusetzende Substrate **129** toleriert und so von neuem die Praktikabilität dieser Reaktion unter Beweis gestellt. Die Erweiterung der Reaktionssequenz in Hinsicht auf die Etablierung von Folgereaktionen gewährt außerdem eine erweiterte Sichtweise auf die Bedeutung fluorhaltiger Stoffe bezüglich ihrer Verwendungsmöglichkeiten als reaktive Intermediate und lässt dadurch Organo-Fluor-Verbindungen in einem neuen Licht erstrahlen.

Obwohl der synthetische Nutzen der hier entwickelten Synthesen nicht zu leugnen ist, leiden viele Fluorierungsreaktionen mittels hypervalenter *F*-Iodane generell an Problemen wie einer schlechten Atomökonomie oder einer erschwerten Zugänglichkeit. Darunter fällt auch die Verwendung des Fluorbenziodoxols **45** als Reagenz, welche ebenso mit einigen Nachteilen verbunden ist. Vor allem die hohen Anschaffungskosten beziehungsweise die langwierige Synthese sind als entscheidende Hürden zu benennen. Aus diesem Grund war es auch Aufgabe der vorliegenden Arbeit einfache und nachhaltige Methoden zu finden, mit denen die aktive Iod(III)-Spezies regeneriert werden kann. Dazu wurde als erstes eine Strategie entwickelt, mit der es möglich ist, zyklische  $\lambda^3$ -Iodane mittels anodischer Oxidation herzustellen. Während das klassische Fluorbenziodoxol **45** wegen dessen elektrochemischer Instabilität über diesen Weg nicht zugänglich war, konnte durch eine leichte Abwandlung der Zielstruktur das Iodan **Me-45** aus **Me-127** synthetisiert werden (Schema 27a). Ausgehend davon wurde letztendlich ein System etabliert, mit dem über Iodaryl-Mediatoren **100** elektrochemische Fluorierungen ermöglicht wurden. Als Substrate dienten dabei Styrole wie die Verbindung **144**, welche mittels anodisch generierten linearen *F*-Iodanen **43** zu ihrem geminal difluorierten Produkt **145** umgesetzt wurde (Schema 27b).

## a) Elektrochemische Synthese des Fluorbenziodoxols Me-45

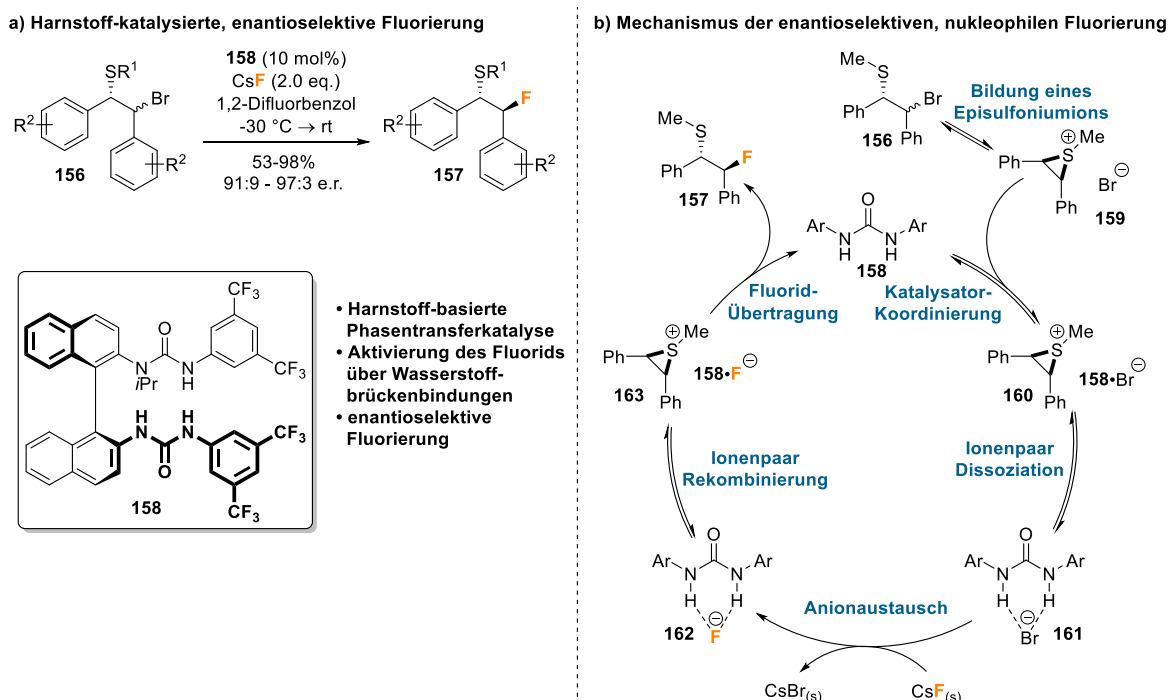
b) Elektrochemische Generierung von  $\lambda^3$ -F-Iodanen zur Synthese von geminal difluorierten Styrolen

**Schema 27.** a) Elektrochemische Synthese des Fluorbenziodoxols **Me-45**. b) Galvanostatische Elektrolyse zur hypervalenten Iodan-vermittelten, geminalen Difluorierung von Styrolen **144**.

Trotz geringer Ausbeuten (18% bzw. 22%) bei dieser Umsetzung bieten *in situ* Fluorierungen mittels anodisch generierten  $\lambda^3$ -F-Iodanen großes Potential, mit dem einige der Nachteile bei diesen chemischen Transformationen umgangen beziehungsweise gelöst werden können und so durch weitere Arbeiten auf diesem hochaktuellen Forschungsgebiet in naher Zukunft auch katalytische Systeme ermöglicht werden sollten.

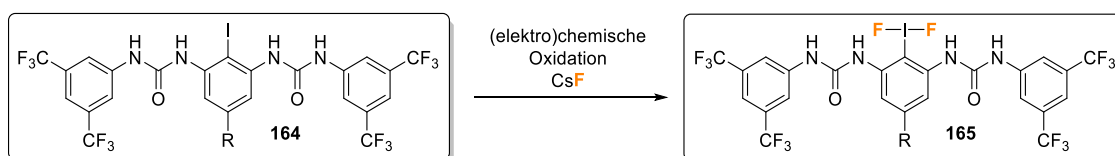
Dennoch ist es für die Etablierung nachhaltiger und ökologischer Methoden unabdingbar, dass zusätzliche Optimierungen getätigt und völlig neue Strategien für die Einführung von Fluorsubstituenten in organische Moleküle entwickelt werden. So sollte für zukünftige Projekte auch ein besonderes Augenmerk auf die Verwendung nicht-toxischer und umweltfreundlicher Fluoridquellen gelegt werden. Einen vielversprechenden Ansatz bietet dabei die 2018 von Gouverneur *et al.* publizierte Harnstoff-katalysierte Fluorierung von Benzylbromiden **156** zu ihren fluorierten Analoga **157** (Schema 28a).<sup>[117]</sup> Durch die Verwendung von Caesiumfluorid als sichere Fluoridquelle und dem chiralen Harnstoff **158** konnten so Ausbeuten von bis zu 98% und einem exzellenten Enantiomerenverhältnis (91:9 – 97:3 e.r.) erzielt werden. Der tridentate Katalysator **158** erfüllt dabei zwei wichtige Rollen; zum einen dient er als Phasentransferkatalysator und zum anderen hilft er bei der Aktivierung des Nucleophils mittels Wasserstoffbrückenbindungen. Neben der breiten Akzeptanz gegenüber unterschiedlichen Substraten

besticht die Methode außerdem durch äußerst milde Bedingungen, welche einen Luft- oder Feuchtigkeitsausschluss nicht notwendig machen. Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft dabei ausgehend von der Ionisierung des racemischen Bromids **156** über die Bildung eines Episulfoniumions **159**, gefolgt von der Koordinierung an den Harnstoff-Katalysator **158** und einer Ionenpaar-Dissoziation (**161**). Durch Anionenaustausch wird das Fluorid in Lösung stabilisiert und das fluorierte Produkt **157** kann nach Ionenpaar-Rekombinierung (**163**) und Fluoridübertragung als Enantiomeren-angereicherte Verbindung isoliert werden (Schema 28b).



**Schema 28.** Asymmetrische, nucleophile Fluorierung mittels Wasserstoffbrücken-Phasentransferkatalyse.

Ausgehend von dem beschriebenen System lässt sich dieses Konzept in Zukunft vielleicht ebenso auf Iod(III)-vermittelte Fluorierungsreaktionen übertragen. Durch die Einführung von Harnstoff-Gruppen in Iodaryle (**164**) könnten so auch trotz ihrer geringen Nucleophilie fluorhaltige Salze als Fluoridquellen für die Generierung von  $\lambda^3$ -*F*-Iodanen **165** eingesetzt werden. Damit sollte zudem die Etablierung vollkommen neuer, katalytischer Methoden möglich sein – entweder mittels anodischer Oxidation oder durch die Verwendung von chemischen Oxidationsmitteln (Schema 29).



**Schema 29.** Harnstoff-basierte Iodaryle **164** als Vorstufen für die Synthese hypervalenter  $\lambda^3$ -*F*-Iodane **165** mit fluorhaltigen Metallsalzen.

Auch wenn in den letzten Jahren bereits zahlreiche Fortschritte auf dem Feld der Organofluorierungen erzielt werden konnten und heute Methoden zur Verfügung stehen, welche vor nicht allzu langer Zeit

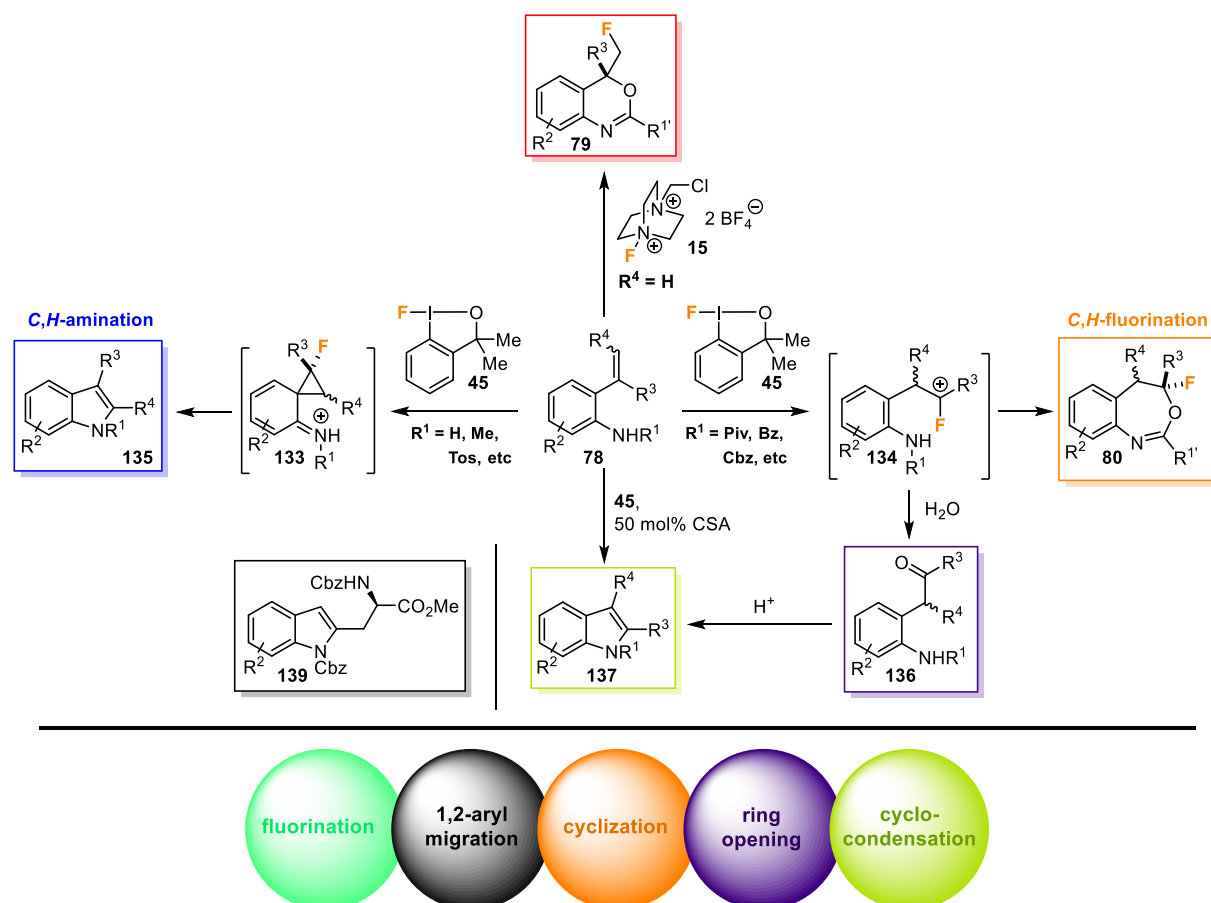


noch kaum vorstellbar waren, bietet dieses Gebiet weiterhin großes Potential für zukünftige Studien. Die Wichtigkeit einer breiten Palette an Fluorierungsreaktionen, welche zudem auch mechanistisch geklärt sind, lässt sich aufgrund der zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten fluorierter Verbindungen nicht bestreiten. Und so konnte auch durch diese Arbeit ein wertvoller Beitrag zur selektiven Einführung von Fluoratomem in organische Moleküle geleistet werden.

## 4. Summary and Perspectives

Because of their unique properties and thus broad applications as pharmaceuticals,<sup>[9]</sup> agrochemicals,<sup>[10]</sup> or in material science,<sup>[8]</sup> fluorinated compounds represent a serious challenge for modern organic synthesis regarding the development of selective fluorination strategies. In particular, hypervalent  $\lambda^3$ -*F*-iodanes as electrophilic fluorinating agents have shown unprecedented and novel reactivities and selectivities in the recent past – although many of the mechanisms behind these conversions have not been explored so far. Concerning this matter, it was the goal of the presented work to establish new and synthetically useful iodine(III)-based methods for the introduction of fluorine substituents in organic molecules, with a special focus on the elucidation of the unusual chemodivergency within these reactions.

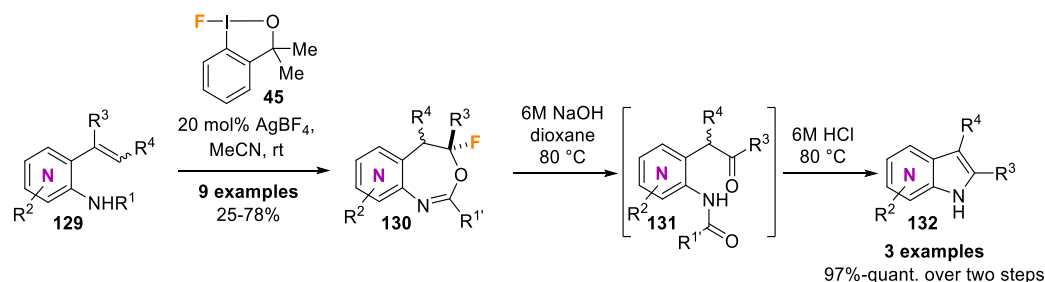
As a target reaction, the fluorocyclization of *o*-styrene benzamides **78** with the fluorobenziodoxole **45** – developed in our group before – was chosen.<sup>[80]</sup> As already described by Stuart<sup>[76,79]</sup> and Jacobsen<sup>[81]</sup> a strong reagent dependence could be observed during these conversions. While reactions with nitrogen-based fluorination reagents such as selectfluor **15** resulted in the formation of fluorinated benzoxazines **79**, the application of the *F*-iodane **45** exclusively led to the seven-membered benzoxazepines **80**. During the more specific investigation of this phenomenon during this work, an additional substrate-dependent chemoselectivity was observed.<sup>[112]</sup> Thus, it was shown that the nitrogen substituent plays an important role for the product distribution and thereby either benzoxazepines **80** (electron withdrawing substituents, *C,H*-fluorination) or indoles **135** devoid of an aryl migration (electron donating substituents, *C,H*-amination) were obtained. With the DFT-supported identification of the spirocyclic *F*-cyclopropane **133** as the key intermediate in both pathways, this unusual chemoselectivity was uncovered. Depending on the electronic nature of this intermediate, in turn affected by the *N*-substituent, **133** preferentially exists either as an iminium ion or as the fluoro carbocation **134** and hence controls the product selectivity towards a (formal) *C,H*-amination or a *C,H*-fluorination. Based on these studies and the improved understanding of the reaction mechanism, it became possible to synthesize further compound classes such as benzyl ketones **136** or indoles **137** orthogonal to **135** in a *one pot* procedure (Scheme 1). Even synthetically more challenging amino acid-based substrates **138** were converted into optically pure tryptophans **139**. In conclusion, an up to five steps containing cascade reaction was developed, starting from a fluorination, followed by an 1,2-aryl migration and cyclization, leading to ring opening and cyclocondensation in the end.



**Scheme 1.** Chemodivergent *N*-substituent dependent synthesis of fluorinated benzoxazepines **80**, benzylic ketones **136** as well as indoles **135** and **137**.

In summary, with the presented studies, a strong contribution was made towards the better understanding of fluorination reactions with hypervalent  $\lambda^3$ -*F*-iodanes, which now, also gave the possibility to predict product selectivity. Furthermore, the developed reaction sequence allows the synthesis of different compound classes from the very same starting material – solely by the choice of the reaction conditions. In addition, with its mild conditions this method shows a broad acceptance towards numerous different substrates.

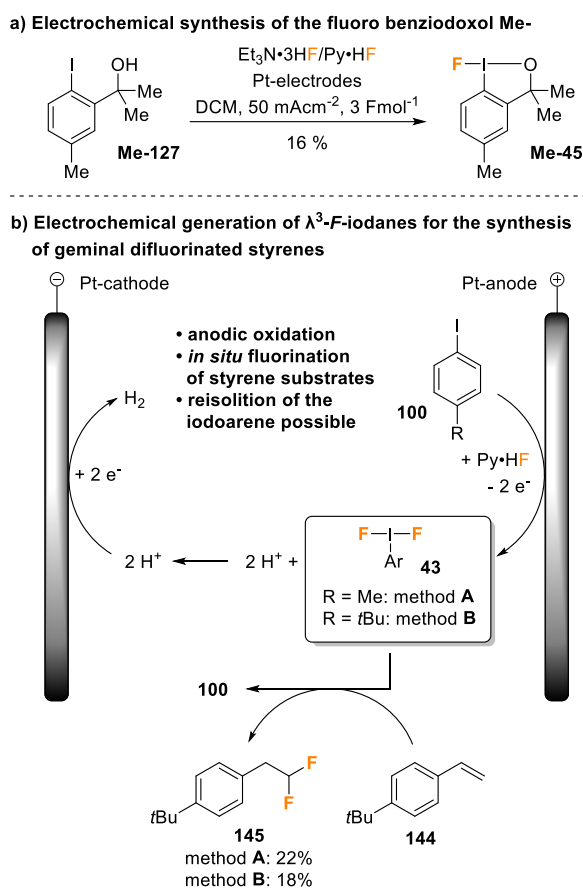
Besides the mechanistic investigation, it was also an objective of this work to extend the substrate scope of the formation of fluoro benzoxazepines **80**. After optimization of the reaction conditions, electron-poor pyridine-based styrenes **129** could be converted into novel aza benzoxazepines **130** in moderate to good yields (25-78%). Additionally, it was shown that these fluorinated compounds are as well suitable starting materials for the synthesis of further structural motives. By hydrolytic opening of the oxazepine core and subsequent acid catalyzed cyclocondensation in a one pot manner it was possible to generate highly interesting aza indoles **132** in excellent yields (Scheme 2).<sup>[110]</sup>



**Scheme 2.** Conversion of aza-styrenes **129** into fluoro azabenzoxazepines **130** and aza indoles **132**.

With these optimizations, once again, the synthetic power of the strategy developed in our group could be illustrated. Solely by minimally changing the reaction conditions, also difficult to convert substrates **129** were tolerated. Besides, the extension of the method regarding the establishment of subsequent reactions gives an advanced perception on fluorinated compounds with respect to their relevance as reactive intermediates.

Although, the synthetic benefits of the presented syntheses cannot be denied, many fluorination reactions with hypervalent *F*-iodanes in general suffer from issues like a bad atom economy or a hindered accessibility. This is also the case for the application of the fluoro benziodoxol **45** as a reagent, which comes with some disadvantages as well. In particular, the high costs or its longsome synthesis are the most significant drawbacks. Because to that reason, it was part of this work to find simple and environmentally benign methods for the regeneration of the active iodine(III) species. Therefore, a strategy was developed which allowed the generation of cyclic  $\lambda^3$ -iodanes by anodic oxidation. While the classic fluoro benziodoxole **45** was not accessible by this route due to its electrochemical instability, the iodane **Me-45** could be synthesized instead (Scheme 3a). With these newly gained insights and some subsequent optimizations finally a system could be established which allowed to conduct the electrochemical fluorination of styrenes like **144** which was converted into the geminal difluorinated compound **145** by anodically generated linear *F*-iodanes **43** (Scheme 3b).

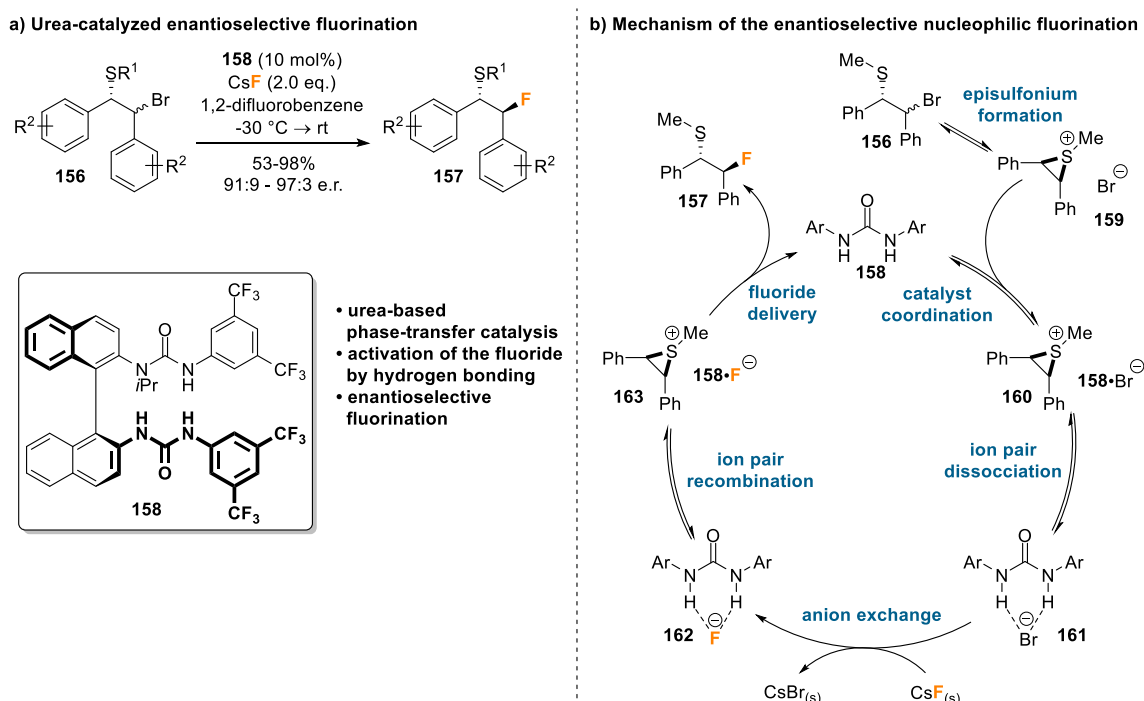


**Scheme 3.** a) Electrochemical synthesis of the fluoro benziodoxol **Me-45**. b) Galvanostatic electrolysis for the hypervalent iodane-mediated, geminal difluorination of styrenes **144**.

Despite the low yields (18% and 22%) of these conversions, *in situ* fluorinations with anodically generated  $\lambda^3$ -F-iodanes have a huge potential where most of the disadvantages of these chemical transformations could be solved and therefore, further research on this highly challenging field should also give rise to the development of catalytic systems.

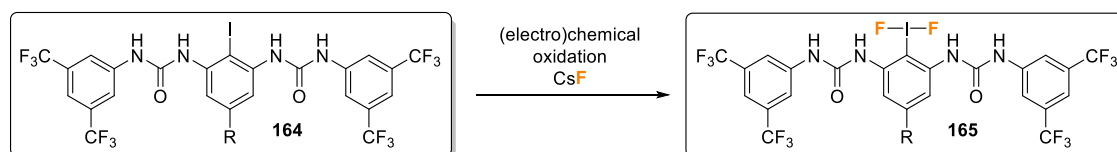
However, it is indispensable for the establishment of ecological and environmentally sustainable methods that additional optimizations are done and novel strategies respective the introduction of fluorine substituents into organic molecules are developed. For future projects particular attention should be paid to the application of non-toxic and eco-friendly fluoride sources. A very promising approach represents the urea catalyzed fluorination of benzyl bromides **156** to their fluorinated analogs **157**, published by Gouverneur *et al.* in 2018 (Scheme 4a).<sup>[117]</sup> With CsF as the fluoride source and the chiral urea **158**, yields up to 98% and an excellent enantiomeric ratio (91:9 – 97:3 e.r.) could be achieved. Thereby, the tridentate catalyst **158** plays two important roles; on the one hand, it acts as a phase-transfer catalyst and on the other hand, it helps with the activation of the nucleophile by hydrogen bonding. Besides the broad acceptance towards different substrates this method stands out because of its mild conditions without the need to exclude air and moisture. Starting from the formation of an episulfonium ion **159** by ionization of the racemic bromide **156** the mechanism of this reaction follows a coordination

on the urea catalyst **158** with subsequent ion pair dissociation (**161**). By anion exchange the fluoride gets stabilized and the fluorinated product **157** can be isolated after ion pair recombination (**163**) and fluoride delivery (Scheme 4b).



**Scheme 4.** Asymmetric nucleophilic fluorination under hydrogen bonding phase-transfer catalysis.

Adapting to the described system, this concept can possibly be transferred to iodine(III)-mediated fluorination reactions. By introducing urea moieties into iodoarenes (**164**) even fluorine-containing metal salts could be suitable fluoride sources for the generation of  $\lambda^3$ -*F*-iodanes **165**. As a result, the establishment of novel and catalytic methods should be possible – either by anodic oxidation or with chemical oxidants (Scheme 5).



**Scheme 5.** Urea-based iodoarenes **164** als precursors for the synthesis of hypervalent  $\lambda^3$ -*F*-iodanes **165** with fluorine containing metal salts.

Even though a tremendous progress could be achieved on the field of organo fluorinations during the last years this topic still implies a huge potential for future studies. The importance of the availability of a broad scope of fluorination reactions which also have been illuminated from a mechanistic point of perspective cannot be denied due to the numerous applications of fluorinated compounds. And so, also with this work, a valuable contribution could be made to the selective introduction of fluorine atoms into organic molecules.

### III. Methoden- und Experimentalteil

#### 1. Allgemeine Methoden

##### 1.1. Vorbemerkungen

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien und Verbindungen wurden in im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre und Verwendung der Schlenk-Technik durchgeführt.<sup>[118]</sup>

Prozentangaben (%) beziehen sich immer auf Massenprozentwerte. Falls nicht anders angegeben, bezieht sich die Angabe von gesättigten und x%igen Lösungen auf wässriges Milieu. Lösungsmittel- und Eluentengemische werden als Volumenverhältnisse mit v/v angegeben.

##### 1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel (*N,N*-Dimethylformamid, Methanol, Toluol) für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren über Molekularsieb getrocknet und unter Argonatmosphäre aufbewahrt.<sup>[119]</sup> Absolutes Acetonitril (<0.001% H<sub>2</sub>O) wurde von der Fa. *Sigma Aldrich* bezogen.

Tetrahydrofuran, Diethylether und Dichlormethan wurden mit einer Lösungsmittelreinigungsanlage SPS-800 (Solvent Purification System) der Fa. *MBraun* gereinigt und unter Argonatmosphäre über folgende Kolonnen getrocknet:

<i>Dichlormethan:</i>	2× MB-KOL-A (Aluminiumoxid)
<i>Diethylether:</i>	1× MB-KOL-A (Aluminiumoxid), 1 × MB-KOL-M Typ 2 (Molekularsieb 3Å)
<i>Tetrahydrofuran:</i>	2× MB-KOL-M Typ 2 (Molekularsieb 3 Å)

HPLC-grade Lösungsmittel (Acetonitril, *n*-Hexan, *iso*-Propanol) wurden von der Fa. *Fisher Scientific* bezogen. Milli-Q<sup>®</sup>-Wasser wurde mittels einer DIRECT-Q<sup>®</sup> 3 UV Reinstwasseranlage der Fa. *Merck* erzeugt. Lösungsmittel für Säulen- und Dünnschichtchromatographie sowie für feuchtigkeitsunempfindliche Reaktionen (Aceton, Chloroform, Dichlormethan, Diethylether, *n*-Hexan, Methanol, *n*-Pentan) wurden nach einfacher Destillation verwendet. Ethylacetat (analytical reagent grade) wurde von der Fa. *Fisher Scientific* bezogen. Nicht explizit erwähnte und für die Synthesen benötigten Reagenzien und Chemikalien wurden kommerziell erworben (*abcr*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Carbolution*, *Fisher Scientific*, *Merck*, *Sigma Aldrich*, *Strem Chemicals*, *TCI*) und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

### 1.3. Analytische Methoden und verwendete Geräte

#### Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Fertigplatten der Fa. *Merck* (Aluminium, Kieselgel 60, F<sub>254</sub>) aufgenommen. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht der Wellenlängen  $\lambda = 366$  nm und  $\lambda = 254$  nm und/oder Eintauchen in eine der folgenden Entwicklungslösungen mit anschließender Wärmebehandlung:

<i>Blue Stain (CAM):</i>	Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (2.00 g), (NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> (5.00 g), konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (12.0 mL) in H <sub>2</sub> O (188 mL)
<i>Kaliumpermanganatlösung (KMnO<sub>4</sub>):</i>	KMnO <sub>4</sub> (8.00 g), NaHCO <sub>3</sub> (4.00 g) in H <sub>2</sub> O (200 mL)
<i>Molybdänsäurelösung (MoO<sub>3</sub>):</i>	12MoO <sub>3</sub> ·H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (10.0 g) in 95% EtOH (200 mL)
<i>Ninhydrinlösung:</i>	Ninhydrin (1.00 g), AcOH (6.00 mL) in EtOH (194 mL)

Für säulenchromatographische Trennungen (Flashchromatographie) wurde Kieselgel 60 (230-400 mesh ASTM, Korngröße: 40-63  $\mu$ m) der Fa. *Acros Organics* verwendet. Zur Evaluierung der Füllhöhe, des Durchmessers der verwendeten Säulen und des Laufmittelverhältnisses wurden die in der Literatur beschriebenen Empfehlungen herangezogen.<sup>[120]</sup>

#### Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische HPLC-Messungen wurden an einem CHROMASTER-System (Pumpsystem 5110, Autosampler 5210, Säulenofen 5310 und Diodenarraydetektor 5430) der Fa. *Hitachi* durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Software EZ-CHROM ELITE.

#### Mitteldruckflüssigkeitschromatographie (MPLC)

Die präparative Aufreinigung von Substanzen mittels MPLC wurde an einem REVELERIS<sup>®</sup> X2 System der Fa. *Grace* durchgeführt. Dabei wurden C18 (40  $\mu$ m, 12 g) Fertiggartuschen des gleichen Herstellers verwendet.

#### Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Aufnahme von Kernresonanzspektren auf den Geräten AVHD300, AVHD400, AVHD500 und AV-500cr der Fa. *Bruker* erfolgte – soweit nicht anders angegeben – bei 300 K. Die chemischen Verschiebungen, normiert auf die entsprechenden Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels (<sup>1</sup>H-NMR: Acetonitril-d<sub>3</sub>  $\delta = 1.94$  ppm und Chloroform-d<sub>1</sub>  $\delta = 7.26$  ppm), sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben. Bei <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden die deuteriumgekoppelten Multipletts der Lösungsmittel als Referenz herangezogen (Acetonitril-d<sub>3</sub>  $\delta = 118.3$  ppm und Chloroform-d<sub>1</sub>  $\delta = 77.16$  ppm). Bei der Zuordnung der Signale wurden für die Signalmultiplizitäten folgende Abkürzungen verwendet: s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, m – Multiplett, br – breit, *virt.* – virtuell, oder deren Kombinationen. Die Kopplungskonstanten *J* sind als Mittelwerte der experimentell gefundenen Daten in Hertz (Hz) angegeben.



### Massenspektrometrie (MS)

Zur Aufnahme der Massenspektren kamen drei Systeme zum Einsatz. EI-Massen wurden durch einen *Agilent 5973 Network Mass Selective Detector* (Elektronenstoßionisation, 70 eV) mit vorgeschaltetem *Agilent 6890 Gaschromatographen* (Trägergas: Helium, Standardmethode: 60 °C 3 min, 15 °C/min → 250 °C, 250 °C 5 min) und der Säule HP5 (30 m, 95% Dimethylpolysiloxan, 5% Diphenylpolysiloxan, Schichtdicke 25 – 50 µm) aufgenommen; das Messen von ESI-Massenspektren erfolgte an einem *Advion Mass Express™ Compact Mass Spectrometer* oder einem *Finnigan LCQ™ classic*. Die Intensitäten der einzelnen Peaks werden als Prozentwerte in Klammern relativ zum Basispeak (I = 100%) angegeben. Hochaufgelöste Massen (HRMS-ESI) wurden mittels Elektronensprayionisation an einem LTQ-ORBITRAP XL Spektrometer der Fa. *ThermoFisher Scientific* detektiert.

### Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden mit einem IR-400 Spektrometer der Fa. *Jasco* direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren ATR aufgenommen, wobei die Lage der Absorptionsbanden als Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben ist.

### Schmelzpunkte (Smp.)

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einem KOPFLER Heitzisch-Mikroskop („Thermo-pan“) der Fa. *Reichert* gemessen und sind nicht korrigiert.

### Drehwerte

Messungen zur Bestimmung der spezifischen optischen Rotation erfolgten an einem ADP400 Polarimeter der Fa. *Bellingham + Stanley* in einer 0.05 dm Küvette bei  $\lambda = 589 \text{ nm}$  (Na-D-Linie). Zur Berechnung des spezifischen Drehwerts  $[\alpha]_D^{20}$  aus dem gemessenen optischen Drehwert  $\alpha$  wurde die *Drude*-Gleichung herangezogen (mit  $c$  in g/100 mL):

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

### Elektrochemische Reaktionen

Potentiostatische Elektrolysen wurden mit einem ElectraSyn 2.0 pro Package der Fa. *IKA* gegen eine Ag/AgCl-Referenzelektrode durchgeführt, für galvanostatische Elektrolysen kam folgendes Setup zum Einsatz:

- Potentiostat HMP4040 der Fa. *Rohde & Schwarz*
- Elektrolysezellen aus Teflon nach dem Vorbild von Waldvogel *et al.*<sup>[115]</sup>
- Magnetrührer IKA Plate (RCT Digital) der Fa. *IKA*
- MLS WS 200/1 Sicherheits-Messleitungen rot und schwarz (je 2 m) der Fa. *SKS Hirschmann*
- AK 10 Krokodilklemmen rot und schwarz der Fa. *SKS Hirschmann*
- Platin-Folien (8 cm × 1 cm × 0.1 mm) der Fa. *Alfa Aesar* als Anode und Kathode

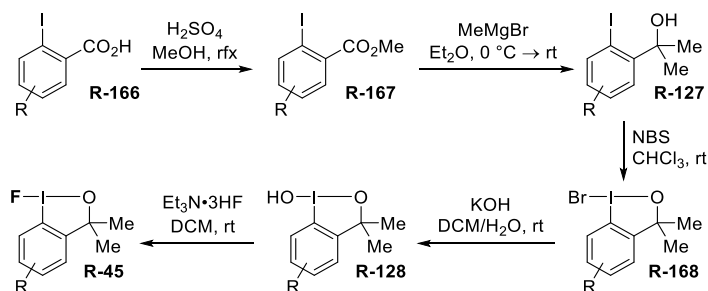
**Cyclovoltammetrie (CV)**

Cyclovoltammogramme wurden auf einem ElectraSyn 2.0 pro Package der Fa. *IKA* aufgenommen. Die Arbeitselektrode stellte eine Glaskohlenstoff-Scheibe dar, die Gegenelektrode war ein Metallstab mit Platinbeschichtung (6 cm × 0.8 cm × 0.1 cm); als Referenzelektrode diente ein Silberdraht in einer wässrigen 3 M KCl-Lösung (Ag/AgCl).

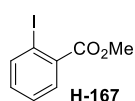
## 2. Synthesেসেসব্রিফটেন & analytische Daten

### 2.1. Chemische Synthese des Fluorbenziodoxols **45** und dessen Derivats **Me-45**

Die Synthese der zyklischen  $\lambda^3$ -*F*-Iodane **45** und **Me-45** erfolgte gemäß folgendem Schema:



#### 2-Iodbenzoesäuremethylester (**H-167**):

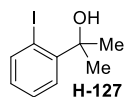


2-Iodbenzoesäure (**H-166**, 10.0 g, 40.3 mmol, 1.0 eq.) wurde in abs. MeOH (100 mL, 0.4 M) gelöst und mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.1 mL, 0.5 eq.) versetzt. Anschließend wurde 16 h bei 85 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 10 M NaOH neutralisiert und das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde mit EtOAc (30 mL) und ges.  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  (30 mL) verdünnt und mit EtOAc (30 mL, 2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (20 mL) gewaschen; es wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, um **H-167** als farblose Flüssigkeit in 86% Ausbeute (9.03 g, 34.5 mmol) zu erhalten.

$R_f = 0.71$  ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 75:25);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.99$  (ddd,  $J = 8.0, 1.2, 0.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.79 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.40 (*virt. td*,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.15 (ddd,  $J = 8.0, 7.5, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; **MS** (ED):  $m/z$  (%) = 262 (87)  $[\text{M}]^+$ , 231 (100)  $[\text{M-OMe}]^+$ .

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[121]</sup>

#### 2-(2-Iodphenyl)propan-2-ol (**H-127**):



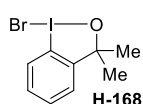
Der Ester **H-167** (5.00 g, 19.1 mmol, 1.0 eq.) wurde in abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL, 0.4 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde bei 0 °C  $\text{MeMgBr}$  (3 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 25.5 mL, 76.4 mmol, 4.0 eq.) zugetropft und das Gemisch wurde 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde unter Kühlung auf ca. 10 °C so lange eine gesättigte Iod-Lösung in EtOAc zugetropft, bis sich die Iod-Farbe gerade nicht mehr entfärbte. Es wurde mit ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_{3(\text{aq})}$  gequench, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) verdünnt und mit EtOAc (20 mL, 3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (30 mL) gewaschen; es wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,

Pentan/EtOAc = 95:5), um den Alkohol **H-127** als gelbes Öl in 48% Ausbeute (2.41 g, 9.20 mmol) zu erhalten.

$R_f = 0.58$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.96$  (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.63 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.33 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.4$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.90 (ddd,  $J = 7.8, 7.3, 1.7$  Hz, 1H, C<sub>aryl</sub>-H), 2.25 (br s, 1H, OH), 1.76 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; MS (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 263 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[122]</sup>

### 1-Brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**H-168**):



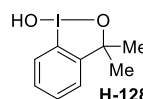
Die Synthese wurde nach einer Vorschrift von Stuart *et al.* durchgeführt.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von 2-(2-Iodphenyl)propan-2-ol (**H-127**, 2.00 g, 7.63 mmol, 1.0 eq.) in CHCl<sub>3</sub> (25 mL, 0.3 M) wurde NBS (1.63 g, 9.16 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und das Gemisch 17 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die organische Phase mit H<sub>2</sub>O (25 mL, 2 $\times$ ) und Brine (25 mL, 2 $\times$ ) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wurden 1.25 g (3.66 mmol, 48%) des Produkts **H-168** in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

**Smp.** = 124 °C (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.01 - 7.98$  (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.56 – 7.52 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.15 – 7.12 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 1.55 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[63]</sup>

### 1-Hydroxy-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**H-128**):



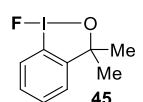
Die Synthese wurde nach einer Vorschrift von Stuart *et al.* durchgeführt.<sup>[63]</sup>

Zu einer Lösung von 1-Brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**H-168**, 1.20 g, 3.52 mmol, 1.0 eq.) in DCM (14 mL, 0.25 M) wurden 27 mL einer 0.25 M KOH-Lösung gegeben. Es wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit DCM (25 mL, 3 $\times$ ) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 978 mg (3.52 mmol, quant.) des Produkts **H-128** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

**Smp.** = >230 °C (DCM); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.80$  (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.51 (ddd,  $J = 8.0, 7.5, 1.5$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.46 (*virt. td*,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.23 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 1.48 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[63]</sup>

### 1-Fluor-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**45**):



Die Synthese wurde nach einer Vorschrift von Stuart *et al.* durchgeführt.<sup>[63]</sup>

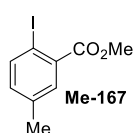
Zu einer Lösung von 1-Hydroxy-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**H-128**, 978 mg, 3.52 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (50 mL, 0.07 M) wurde Et<sub>3</sub>N·3HF (690  $\mu$ L,

680 mg, 4.22 mmol, 1.2 eq.) zugegeben, 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt und das Gemisch anschließend mit H<sub>2</sub>O (100 mL) versetzt. Die wässr. Phase wurde mit Pentan (100 mL, 3×) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde aus Hexan umkristallisiert, um so das Produkt **45** als farblosen Feststoff in 72% Ausbeute (709 mg, 2.53 mmol) zu erhalten.

**Smp.** = 77 °C (Hexan); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.55 (*virt. td*, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.47 (*virt. td*, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.17 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -140.4 (s, 1F) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[63]</sup>

### 2-Iod-5-Methylbenzoesäuremethylester (Me-167):



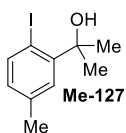
Die Veresterung wurde nach einer Vorschrift von Campeau *et al.* durchgeführt.<sup>[123]</sup>

3-Methyl-6-Iodbenzoesäure (**Me-164**, 5.00 g, 19.1 mmol, 1.0 eq.) wurde in abs. MeOH (48 mL, 0.4 M) gelöst und mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.51 mL, 9.54 mmol, 0.5 eq.) versetzt. Anschließend wurde über Nacht bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit einer 10 M NaOH-Lösung ein pH-Wert von 5-6 eingestellt und danach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden EtOAc (40 mL), H<sub>2</sub>O (4 mL), ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub> (10 mL) und ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (10 mL) zugegeben und es wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl<sub>(aq)</sub> gewaschen; es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um so den Ester **Me-167** als gelbe Flüssigkeit in 86% Ausbeute (4.54 g, 16.5 mmol) zu erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.79 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 277 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[124]</sup>

### 2-(2-Iod-5-methylphenyl)propan-2-ol (Me-127):

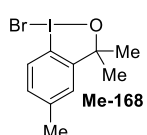


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von **Me-167** (4.54 g, 16.5 mmol, 1.0 eq.) in abs. Et<sub>2</sub>O (41 mL, 0.4 M) wurde MeMgBr (3 M in Et<sub>2</sub>O, 21.9 mL, 65.8 mmol, 4.0 eq.) zugetropft und das Gemisch 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde unter Kühlung auf ca. 10 °C so lange eine gesättigte Iod-Lösung in EtOAc zugetropft, bis sich die Iod-Farbe gerade nicht mehr entfärbte. Es wurde mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3(aq)</sub> gequench, mit H<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und mit EtOAc (40 mL, 3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (60 mL) gewaschen; es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Pentan/EtOAc = 95:5), um den Alkohol **Me-127** als farblosen Feststoff in 47% Ausbeute (2.15 g, 7.78 mmol) zu erhalten.

$R_f = 0.62$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); **Smp.** = 56-58 °C (DCM); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.82$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.73 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 1H, OH), 1.75 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; **MS** (EI):  $m/z$  (%) = 276 (29) [M]<sup>+</sup>, 261 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[114]</sup>

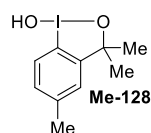
### 1-Brom-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (Me-168):



Zu einer Lösung von 2-(2-Iod-5-methylphenyl)propan-2-ol (**Me-127**, 1.00 g, 3.62 mmol, 1.0 eq.) in CHCl<sub>3</sub> (12 mL, 0.3 M) wurde NBS (0.774 g, 4.35 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und das Gemisch 17 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die organische Phase mit H<sub>2</sub>O (10 mL, 2×) und Brine (10 mL, 2×) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wurden 261 mg (735  $\mu$ mol, 20%) des Produkts **Me-168** in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

$R_f = 0.00$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); **Smp.** = 104-106 °C (EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.92 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.8$  (C<sub>q</sub>), 141.8 (C<sub>q</sub>), 131.4 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (C<sub>ar</sub>-H), 126.8 (C<sub>ar</sub>-H), 108.5 (C<sub>q</sub>), 84.11 (C<sub>q</sub>), 29.26 (CH<sub>3</sub>), 20.93 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3148, 3075, 1685, 1183, 818$  cm<sup>-1</sup>.

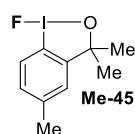
### 1-Hydroxy-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (Me-128):



Zu einer Lösung von 1-Brom-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**Me-168**, 261 mg, 0.735 mmol, 1.0 eq.) in DCM (3.2 mL, 0.25 M) wurden 5.9 mL einer 0.25 M KOH-Lösung gegeben. Es wurde 17 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit DCM (5 mL, 3×) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 141 mg (482  $\mu$ mol, 66%) des Produkts **Me-128** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

$R_f = 0.00$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); **Smp.** = >230 °C (DCM); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.62$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.32 (ddd,  $J = 8.3, 1.9, 0.8$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.02 (dd,  $J = 1.9, 0.8$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.8$  (C<sub>q</sub>), 140.5 (C<sub>q</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>-H), 127.3 (C<sub>ar</sub>-H), 126.6 (C<sub>ar</sub>-H), 111.8 (C<sub>q</sub>), 80.24 (C<sub>q</sub>), 30.28 (CH<sub>3</sub>), 21.06 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3295, 2966, 2921, 1452, 1151, 952, 810$  cm<sup>-1</sup>.

### 1-Fluor-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (Me-45):



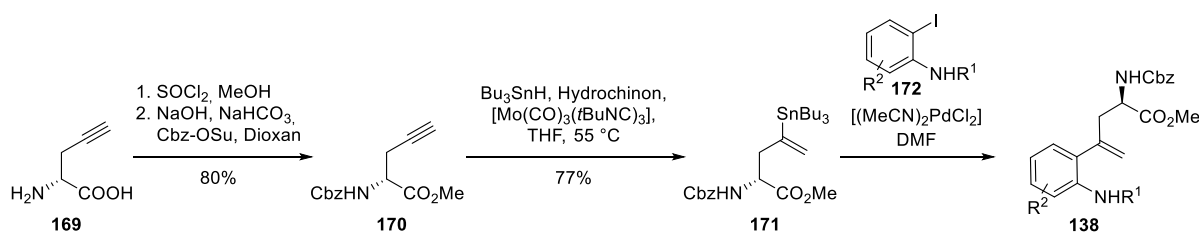
Zu einer Lösung von 1-Hydroxy-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**Me-128**, 141 mg, 482  $\mu$ mol, 1.0 eq.) in abs. DCM (6.6 mL, 0.07 M) wurde Et<sub>3</sub>N·3HF (94.2  $\mu$ L, 93.1 mg, 578  $\mu$ mol, 1.2 eq.) zugegeben, 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt und das Gemisch anschließend mit H<sub>2</sub>O (30 mL) versetzt. Die wässr. Phase wurde mit Pentan (20 mL,

3×) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde aus Hexan umkristallisiert um so das Produkt **Me-45** als farblosen Feststoff in 78% Ausbeute (111 mg, 377 μmol) zu erhalten.

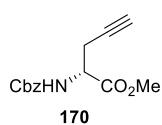
**R<sub>f</sub>** = 0.00 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); **Smp.** = 71-75 °C (Hexan); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.97 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.7 (C<sub>q</sub>), 141.2 (C<sub>ar</sub>-H), 131.3 (C<sub>ar</sub>-H), 128.3 (C<sub>q</sub>), 126.8 (C<sub>ar</sub>-H), 112.3 (C<sub>q</sub>), 85.16 (C<sub>q</sub>), 29.14 (CH<sub>3</sub>), 21.11 (CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -143.0 (s, 1F) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2964, 2923, 1455, 1149, 945, 895, 807 cm<sup>-1</sup>.

## 2.2. Synthese der Tryptophan-Substrate 138

Folgendes Schema zeigt die dreistufige Synthesesequenz zur Herstellung der Aminosäuresubstrate für die Iod(III)-vermittelte Zyklisierung:



### *N*-Cbz-*D*-Propargylglycinmethylester (**170**):

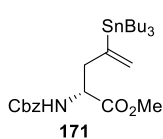


Die Synthese wurde nach einer Vorschrift von Rutjes *et al.* durchgeführt.<sup>[125]</sup>

Zu einer Suspension von *D*-Propargylglycine (**169**, 300 mg, 2.65 mmol, 1.00 eq.) in abs. Methanol (6 mL, 0.5M) wurde bei 0 °C SOCl<sub>2</sub> (0.42 mL, 5.83 mmol, 2.20 eq.) zugegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt unaufgereinigt in Dioxan (3 mL, 1 M) aufgenommen und bei 0 °C mit 2 N NaOH (1.31 mL, 2.69 mmol, 1.01 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (226 mg, 2.69 mmol, 1.01 eq.) und *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid (670 mg, 2.69 mmol, 1.01 eq.) versetzt. Nach 19 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit H<sub>2</sub>O (20 mL) verdünnt und mit EtOAc (20 mL, 3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das als farbloses Öl erhaltene Produkt **170** konnte so in 80%iger Ausbeute (554 mg, 2.12 mmol) isoliert werden.

**$\alpha_D^{23}$**  = +12.0° (*c* = 1.00, MeCN); **R<sub>f</sub>** = 0.16 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 85:15); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38 – 7.32 (m, 5H, C<sub>ar</sub>-H), 5.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.55 (dt, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.78 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz 1H, CH) ppm; **MS** (ESI, positiv): *m/z* (%) = 284 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[126]</sup>

**Methyl-(R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(tributylstannyl)pent-4-enoat (171):**

Die Hydrostannylierung wurde nach einer Vorschrift von Kazmaier *et al.* durchgeführt.<sup>[127]</sup>

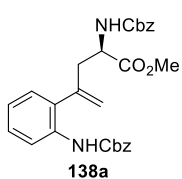
Zu einer Lösung von *N*-Cbz-*D*-propargylglycinmethylester (**170**, 500 mg, 1.91 mmol, 1.00 eq.), Hydroquinon (11.0 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.) und Mo(CO)<sub>3</sub>(*t*BuNC)<sub>3</sub> (16.4 mg, 0.04 mmol, 0.02 eq.) in THF (2 mL, 1M) wurde Bu<sub>3</sub>SnH (1.52 mL, 5.73 mmol, 3.00 eq.) zugegeben und die Lösung 27 h bei 55 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und so das Produkt **171** als farbloses Öl in 77% Ausbeute (812 mg, 1.47 mmol) erhalten.

$\alpha_D^{23} = -17.0^\circ$  (c = 1.00, MeCN);  $R_f = 0.47$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 85:15); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39 - 7.30$  (m, 5H, C<sub>ar</sub>-H), 5.72 (dt, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H, CH), 5.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH), 5.11 – 5.05 (m, 3H, NH, CH<sub>2</sub>), 4.33 (td, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H, CH), 2.50 (dd, *J* = 14.1, 9.0 Hz, 1H, CH), 1.52 – 1.41 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.97 – 0.92 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.8$  (C=O), 155.8 (C=O), 136.4 (C<sub>q</sub>), 131.8 (C<sub>q</sub>), 129.4 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.3 (C<sub>ar</sub>-H), 67.14 (CH<sub>2</sub>), 53.84 (CH), 52.37 (CH<sub>3</sub>), 43.72 (CH<sub>2</sub>), 29.14 (CH<sub>2</sub>), 27.50 (CH<sub>2</sub>), 13.82 (CH<sub>2</sub>), 9.85 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (ATR):  $\tilde{\nu}_{max} = 1726, 1506, 1214, 1057, 695$  cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, positiv): *m/z* (%) = 575 (25) [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI, positiv) berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>Sn [M+H]<sup>+</sup> 554.2287, gefunden 554.2297.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[127]</sup>

**Allgemeine Vorschrift (AV-1) zur Synthese der Aminosäuresubstrate 138 mittels Stille-Kupplung:**

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurden das entsprechende geschützte Iodanilin **172** (1.0 eq) und das Stannan **171** (1.2 eq.) in abs. DMF (0.5M) gelöst und entgast. Nach Zugabe von [(MeCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>] (0.05 eq.) wurde die sich daraus ergebende Suspension über Nacht bei der angegebenen Temperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Methyl-(R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)phenyl)pent-4-enoat (138a):**

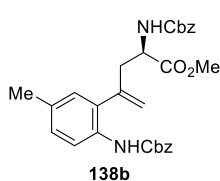
Entsprechend AV-1 wurde unter Verwendung von **171** (1.13 g, 2.04 mmol) und **172a** (600 mg, 1.70 mmol) das Produkt **138a** nach 21 h rühren bei Raumtemperatur als gelbes Öl (648 mg, 1.33 mmol) in 78% Ausbeute erhalten.

$\alpha_D^{23} = -4.40^\circ$  (c = 1.00, MeCN);  $R_f = 0.40$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.00$  (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.42 – 7.27 (m, 11H, C<sub>ar</sub>-H), 7.20 (s, 1H, NH), 7.07 (dt, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 5.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH, CH), 5.30 (br. d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH), 5.09 – 4.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H,



CH), 3.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.98 (dd,  $J = 14.1, 5.6$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.0$  (C=O), 155.8 (C=O), 153.8 (C=O), 141.2 (C<sub>q</sub>), 136.4 (C<sub>q</sub>), 136.3 (C<sub>q</sub>), 134.8 (C<sub>ar</sub>-H), 131.2 (C<sub>q</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 128.3 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 123.6 (C<sub>ar</sub>-H), 121.1 (C<sub>olef</sub>-H<sub>2</sub>), 120.6 (C<sub>ar</sub>-H), 67.20 (CH<sub>2</sub>), 67.08 (CH<sub>2</sub>), 52.95 (CH), 52.55 (CH<sub>3</sub>), 40.70 (CH<sub>2</sub>) ppm; IR (ATR):  $\tilde{\nu}_{max} = 1718, 1519, 1206, 1040, 735, 696$  cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 511 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI, positiv) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 489.2020, gefunden 489.2023.

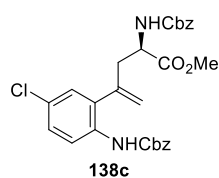
**Methyl-(R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-methylphenyl)pent-4-enoate (138b):**



Entsprechend AV-1 wurde unter Verwendung von **171** (451 mg, 817  $\mu$ mol) und **172b** (250 mg, 681  $\mu$ mol) das Produkt **138b** nach 21 h röhren bei Raumtemperatur als braunes Öl (243 mg, 484  $\mu$ mol) in 71% Ausbeute erhalten.

$\alpha_D^{23} = -5.40^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeCN);  $R_f = 0.20$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.85$  (s, 1H, NH), 7.42 – 7.38 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.32 (ddd,  $J = 10.5, 7.8, 2.9$  Hz, 8H, C<sub>ar</sub>-H), 7.14 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.09 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.92 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, NH), 5.33 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, CH), 5.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.13 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, CH), 5.04 (q,  $J = 12.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.37 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH), 3.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.98 (dd,  $J = 14.2, 5.5$  Hz, 1H, CH), 2.78 (dd,  $J = 14.0, 7.1$  Hz, 1H, CH), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.1$  (C=O), 155.8 (C=O), 154.0 (C=O), 141.2 (C<sub>q</sub>), 136.4 (C<sub>q</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>), 133.24 (C<sub>q</sub>), 132.2 (C<sub>q</sub>), 131.5 (C<sub>q</sub>), 129.1 (C<sub>ar</sub>-H), 128.8 (C<sub>ar</sub>-H), 128.60 (C<sub>ar</sub>-H), 128.56 (C<sub>ar</sub>-H), 128.3 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 128.1 (C<sub>ar</sub>-H), 121.6 (C<sub>ar</sub>-H), 120.2 (C<sub>olef</sub>-H<sub>2</sub>), 67.13 (CH<sub>2</sub>), 66.95 (CH<sub>2</sub>), 52.92 (CH), 52.45 (CH<sub>3</sub>), 40.53 (CH<sub>2</sub>), 20.86 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (ATR):  $\tilde{\nu}_{max} = 1718, 1519, 1202, 1043, 696$  cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 525 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI, positiv) berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 503.2177, gefunden 503.2179.

**Methyl-(R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-chlorophenyl)pent-4-enoat (138c):**

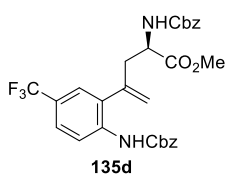


Entsprechend AV-1 wurde unter Verwendung von **171** (513 mg, 929  $\mu$ mol) und **172c** (300 mg, 774  $\mu$ mol) das Produkt **138c** nach 22 h röhren bei Raumtemperatur als gelbes Öl (300 mg, 573  $\mu$ mol) in 74% Ausbeute erhalten.

$\alpha_D^{23} = +5.00^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeCN);  $R_f = 0.18$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.97$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 11H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.10 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.38 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H, CH), 5.35 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, NH), 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.16 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, CH), 5.02 (q,  $J = 12.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH), 3.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.98 (dd,  $J = 14.5, 5.4$  Hz, 1H, CH), 2.79 – 2.69 (m, 1H, CH) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.9$  (C=O), 155.9 (C=O), 153.7 (C=O), 140.1 (C<sub>q</sub>), 136.19

(C<sub>q</sub>), 136.16 (C<sub>q</sub>), 133.6 (C<sub>q</sub>), 132.8 (C<sub>q</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.63 (C<sub>ar</sub>-H), 128.57 (C<sub>ar</sub>-H), 128.5 (C<sub>q</sub>), 128.43 (C<sub>ar</sub>-H), 128.38 (C<sub>ar</sub>-H), 128.35 (C<sub>ar</sub>-H), 128.23 (C<sub>ar</sub>-H), 128.15 (C<sub>ar</sub>-H), 122.5 (C<sub>ar</sub>-H), 121.4 (C<sub>olef</sub>-H<sub>2</sub>), 67.31 (CH<sub>2</sub>), 67.24 (CH<sub>2</sub>), 52.91 (CH), 52.66 (CH<sub>3</sub>), 40.59 (CH<sub>2</sub>) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1718, 1511, 1206, 1043, 738, 695 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 546 (43) [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI, positiv) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 523.1630, gefunden 523.1632.

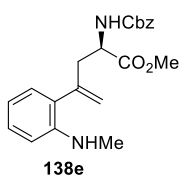
**Methyl-(R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-(trifluoromethyl)phenyl)pent-4-enoat (138d):**



Entsprechend AV-1 wurde unter Verwendung von **171** (472 mg, 855  $\mu$ mol) und **172d** (300 mg, 712  $\mu$ mol) das Produkt **138d** nach 21 h rühren bei Raumtemperatur als gelbes Öl (281 mg, 505  $\mu$ mol) in 71% Ausbeute erhalten.

$\alpha_D^{23}$  = +4.60° (c = 1.00, MeCN); **R<sub>f</sub>** = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.25 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.49 (s, 1H, NH), 7.42 – 7.38 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.37 – 7.34 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 – 7.28 (m, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.30 – 7.28 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.43 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, CH), 5.37 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, NH), 5.43 (s, 3H, CH, CH<sub>2</sub>), 5.08 – 4.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.37 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, CH), 3.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.03 (dd,  $J$  = 14.5, 5.5 Hz, 1H, CH), 2.78 (ddd,  $J$  = 14.3, 6.8, 1.0 Hz, 1H, CH) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.8 (C=O), 155.8 (C=O), 153.4 (C=O), 140.1 (C<sub>q</sub>), 138.3 (C<sub>q</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>), 136.0 (C<sub>q</sub>), 130.8 (C<sub>q</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 125.7 (q,  $J$  = 3.3 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 125.4 (q,  $J$  = 3.5 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 125.1 (q,  $J$  = 32.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 124.2 (q,  $J$  = 271.9 Hz, C<sub>q</sub>), 121.8 (C<sub>ar</sub>-H), 120.2 (C<sub>olef</sub>-H<sub>2</sub>), 67.40 (CH<sub>2</sub>), 67.27 (CH<sub>2</sub>), 52.86 (CH), 52.63 (CH<sub>3</sub>), 40.58 (CH<sub>2</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -61.24 (s, 3F) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1720, 1526, 1333, 1205, 1080, 696 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 579 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI, positiv) berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 557.1894, gefunden 557.1901.

**Methyl-(R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(2-(methylamino)phenyl)pent-4-enoat (138e):**



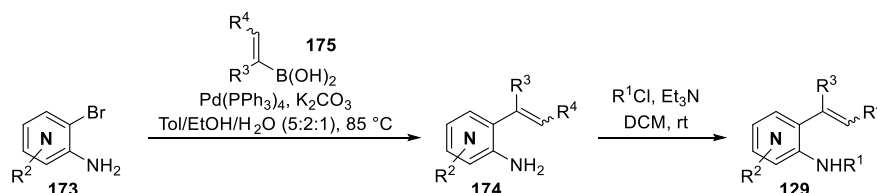
Entsprechend AV-1 wurde unter Verwendung von **171** (853 mg, 1.54 mmol) und **172e** (300 mg, 1.29 mmol) das Produkt **138e** nach 16 h rühren bei Raumtemperatur als braunes Öl (252 mg, 684  $\mu$ mol) in 53% Ausbeute erhalten.

$\alpha_D^{23}$  = +12.7° (c = 1.00, MeCN); **R<sub>f</sub>** = 0.32 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.43 – 7.28 (m, 21H), 7.17 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.4, 1.7 Hz, 3H), 6.94 (dd,  $J$  = 7.5, 1.6 Hz, 3H), 6.73 – 6.64 (m, 4H), 6.62 (dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 4H), 5.46 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 3H), 5.31 (dt,  $J$  = 2.0, 1.2 Hz, 6H), 5.17 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 3H), 5.07 (s, 6H), 4.40 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 3.55 (s, 8H), 2.97 (dd,  $J$  = 14.2, 5.3 Hz, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 4H), 2.79 (s, 8H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.2 (C=O), 155.8 (C=O), 146.0 (C<sub>q</sub>), 142.6 (C<sub>q</sub>), 136.5 (C<sub>q</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 128.1 (C<sub>ar</sub>-H), 119.4 (C<sub>q</sub>), 116.8 (C<sub>ar</sub>-H), 110.4 (C<sub>olef</sub>-H<sub>2</sub>), 66.99 (CH<sub>2</sub>), 53.16 (CH), 52.32 (CH<sub>3</sub>), 39.76 (CH<sub>2</sub>), 30.87 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 3407, 3333, 2952,

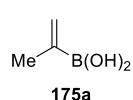
2813, 1716, 1507, 1211, 745, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 391 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 369 (69)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **HRMS** (ESI, positiv) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  369.1809, found 369.1808.

### 2.3. Weitere Substratsynthesen

Eine generelle Syntheseroute zur Generierung der Aza-Benzoxazepin-Substrate ist im Folgenden dargestellt:



#### Isopropenylboronsäure (175a):

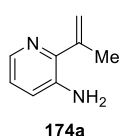


Borsäuretrimethylester (1.88 mL, 1.64 g, 15.8 mmol, 2.3 eq.) wurde in abs. THF (32 mL, 0.5 M) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dazu wurde Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 13.8 mL, 6.89 mmol, 1.0 eq.) tropfenweise zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) aufgenommen. Es wurde 2 M HCl zugegeben (30 mL) und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL, 2 $\times$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die als farbloser Feststoff erhaltene Isopropenylboronsäure (**173a**) wurde ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt.

#### Allgemeine Vorschrift (AV-2) zur Synthese der Verbindungen **172** mittels Suzuki-Kupplung:

Boronsäure **173** (13.8 mmol, 1.5 eq.), das entsprechende Pyridinamin **171** (1.0 eq.) und Kaliumcarbonat (4.0 eq.) wurden in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Toluol, EtOH und  $\text{H}_2\text{O}$  (5:2:1, 0.2 M) vorgelegt und entgast. Nach Zugabe von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1 eq) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.

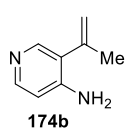
#### 2-(Prop-1-en-2-yl)pyridin-3-amin (**174a**):



Entsprechend AV-2 wurde unter Verwendung von **173a** (1.59 mg, 9.20 mmol) und Isopropenylboronsäure (**175a**, 1.19 g, 13.8 mmol) das Produkt **174a** nach 18 h rühren bei  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$  als oranges Öl (1.01 g, 7.54 mmol) in 82% Ausbeute erhalten.

$R_f = 0.53$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:70); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.01$  (dd,  $J = 4.0, 2.1$  Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 6.99 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 6.95 (dd,  $J = 7.3, 4.0$  Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 5.46 (p,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 5.30 - 5.27 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.92 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.16 (dd,  $J = 1.5, J = 1.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 146.5$  (C<sub>q</sub>), 143.2 (C<sub>q</sub>), 139.5 (C<sub>q</sub>), 139.1 (C<sub>ar</sub>-H), 122.7 (C<sub>ar</sub>-H), 122.6 (C<sub>ar</sub>-H), 115.9 (C<sub>olef</sub>-H<sub>2</sub>), 22.76 (q, CH<sub>3</sub>) ppm; IR (ATR):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3318$  (b, NH<sub>2</sub>), 3017 (m, C=C-H), 2972, 1611, 1450, 1228, 1128, 1069, 911, 799, 780, 698 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 135 (100) [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI, positiv) berechnet für C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 135.0917, gefunden 135.0917.

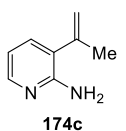
### 3-(Prop-1-en-2-yl)pyridin-4-amin (174b):



Entsprechend AV-2 wurde unter Verwendung von **173b** (1.00 g, 5.78 mmol) und Isopropenylboronsäure (**175a**, 745 mg, 8.67 mmol) das Produkt **174b** nach 16 h rühren bei 85 °C als braunes Öl (667 mg, 4.97 mmol) in 86% Ausbeute erhalten.

$R_f = 0.13$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:70); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.09$  (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 8.08 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.52 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.35 (*virt.* p,  $J = 1.8$  Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H), 5.09 (*virt.* td,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H), 4.33 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.06 (dd,  $J = 1.3, 0.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.5$  (C<sub>q</sub>), 148.7 (C<sub>ar</sub>-H), 148.6 (C<sub>ar</sub>-H), 140.2 (C<sub>q</sub>), 124.3 (C<sub>q</sub>), 117.1 (C<sub>olef</sub>-H<sub>2</sub>), 109.7 (C<sub>ar</sub>-H), 23.80 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (ATR):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3464, 3322, 3177, 2973, 1615, 1591, 1496, 825$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%) = 134 (100) [M]<sup>+</sup>; HRMS (ESI, positiv) berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 135.0917, gefunden 135.0917.

### 3-(Prop-1-en-2-yl)pyridin-2-amin (174c):

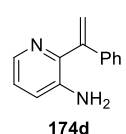


Entsprechend AV-2 wurde unter Verwendung von **173c** (794 mg, 4.59 mmol) und Isopropenylboronsäure (**175a**, 591 mg, 6.89 mmol) das Produkt **174c** nach 17 h rühren bei 85 °C als gelbes Öl (489 mg, 3.71 mmol) in 81% Ausbeute erhalten.

$R_f = 0.07$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.96$  (dd,  $J = 5.1, 1.8$  Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 7.28 (dd,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 6.65 (dd,  $J = 7.4, 5.1$  Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 5.31 (p,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 5.19 - 5.10 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.72 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.06 (dd,  $J = 1.5, 0.9$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm; MS (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 135 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[128]</sup>

### 2-(1-Phenylvinyl)pyridin-3-amin (174d):



Entsprechend AV-2 wurde unter Verwendung von **173a** (400 mg, 2.31 mmol) und (1-Phenylvinyl)boronsäure (**175b**, 513 mg, 3.47 mmol) das Produkt **174d** nach 18 h rühren bei 85 °C als braunes Öl (391 mg, 1.99 mmol) in 86% Ausbeute erhalten.

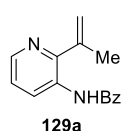
$R_f = 0.53$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:70); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.10$  (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.38 - 7.28 (m, 5H, C<sub>ar</sub>-H), 7.09 (dd,  $J = 8.1, 4.6$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.01 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H,

$C_{ar-H}$ , 5.93 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $C_{olef-H}$ ), 5.57 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $C_{olef-H}$ ), 3.64 (s, 2H,  $NH_2$ ) ppm; **MS** (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 196 (100)  $[M+H]^+$ .

### Allgemeine Vorschrift (AV-3) zur Synthese der Substrate **129**:

Zum jeweiligen Anilin **174** (1.0 eq.) gelöst in abs. DCM (0.3 M) wurden nacheinander  $Et_3N$  (1.5 eq.) und das entsprechende Säurechlorid (1.05 eq.) zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde  $H_2O$  zugegeben und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden die Substrate **129** erhalten.

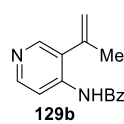
### *N*-(2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-yl)benzamid (**129a**):



Entsprechend AV-3 wurde unter Verwendung von **174a** (700 mg, 5.22 mmol) und Benzoylchlorid (0.64 mL, 775 mg, 5.51 mmol) das Produkt **129a** nach 17 h rühren bei Raumtemperatur als orangener Feststoff (1.20 g, 5.05 mmol) in 97% Ausbeute erhalten.

$R_f = 0.43$  ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 30:70); **Smp.** = 88 °C (Pentan/EtOAc);  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.90$  (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1 H,  $C_{ar-H}$ ), 8.60 (s, 1 H, NH), 8.36 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 1 H,  $C_{ar-H}$ ), 7.86 - 7.80 (m, 2 H,  $C_{ar-H}$ ), 7.62 - 7.48 (m, 3 H,  $C_{ar-H}$ ), 7.27 (dd,  $J = 8.4, 4.7$  Hz, 1 H,  $C_{ar-H}$ ), 5.65 (p,  $J = 1.5$  Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 5.33 - 5.29 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 2.24 (dd,  $J = 1.5, 1.0$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ) ppm;  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 165.6$  (CO), 150.3 ( $C_q$ ), 144.1 ( $C_{ar-H}$ ), 143.4 ( $C_q$ ), 134.5 ( $C_q$ ), 132.4 ( $C_{ar-H}$ ), 131.6 ( $C_q$ ), 129.1 (2 C,  $C_{ar-H}$ ), 128.1 ( $C_{ar-H}$ ), 127.1 (2 C,  $C_{ar-H}$ ), 122.9 ( $C_{ar-H}$ ), 117.5 ( $CH_2$ ), 23.14 ( $CH_3$ ) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{max} = 3314, 3060, 2961, 1640, 1577, 1509, 1280, 1026, 708, 671$   $cm^{-1}$ ; **MS** (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 239 (100)  $[M+H]^+$ ; **HRMS** (ESI, positiv) berechnet für  $C_{15}H_{15}N_2O$   $[M+H]^+$  239.1179, gefunden 239.1178.

### *N*-(3-(Prop-1-en-2-yl)pyridin-4-yl)benzamid (**129b**):

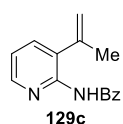


Entsprechend AV-3 wurde unter Verwendung von **174b** (776 mg, 5.78 mmol) und Benzoylchlorid (671  $\mu$ L, 812 mg, 5.78 mmol) das Produkt **129b** nach 16 h rühren bei Raumtemperatur als gelbliches Öl (1.28 g, 5.37 mmol) in 93% Ausbeute erhalten.

$R_f = 0.36$  ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 30:70);  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.57$  (br s, 1H, NH), 8.52 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $C_{ar-H}$ ), 8.48 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $C_{ar-H}$ ), 8.39 (s, 1H,  $C_{ar-H}$ ), 7.84 - 7.78 (m, 2H,  $C_{ar-H}$ ), 7.62 - 7.56 (m, 1H,  $C_{ar-H}$ ), 7.55 - 7.49 (m, 2H,  $C_{ar-H}$ ), 5.61 (virt. p,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $C_{olef-H}$ ), 5.21 (dq,  $J = 1.9, 1.0$  Hz, 1H,  $C_{olef-H}$ ), 2.16 (dd,  $J = 1.6, 1.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ ) ppm;  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 165.6$  (CO), 149.9 ( $C_{ar-H}$ ), 148.7 ( $C_{ar-H}$ ), 141.4 ( $C_q$ ), 140.1 ( $C_q$ ), 134.3 ( $C_q$ ), 132.6 ( $C_{ar-H}$ ), 129.2 ( $C_{ar-H}$ ), 127.7 ( $C_q$ ), 127.1 ( $C_{ar-H}$ ), 119.0 ( $C_{olef-H_2}$ ), 113.7 ( $C_{ar-H}$ ), 24.76 ( $CH_3$ ) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{max} = 3404, 3030, 2973, 1682, 1569, 1503, 1493, 1463, 1297, 1252, 705$   $cm^{-1}$ ; **MS** (EI):  $m/z$  (%) = 238 (19)

$[M]^+$ , 133 (100)  $[M-Bz]^+$ ; **HRMS** (ESI, positiv) berechnet für  $C_{15}H_{15}N_2O$   $[M+H]^+$  239.1179, gefunden 239.1179.

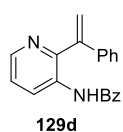
### N-(3-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl)benzamid (129c):



Entsprechend AV-3 wurde unter Verwendung von **174c** (243 mg, 1.81 mmol) und Benzoylchlorid (0.22 mL, 267 mg, 1.90 mmol) das Produkt **129c** nach 16 h rühren bei Raumtemperatur als gelblicher Feststoff (321 mg, 1.35 mmol) in 74% Ausbeute erhalten.

$R_f$  = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:50); **Smp.** = 90-93 °C (Pentan/EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.38 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 7.93 - 7.87 (m, 2 H, C<sub>ar</sub>-H), 7.66 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 7.60 - 7.45 (m, 3 H, C<sub>ar</sub>-H), 7.18 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1 H, C<sub>ar</sub>-H), 5.28 (p,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 5.20 - 5.12 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (dd,  $J$  = 1.4, 0.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 207.1 (CO), 147.6 (C<sub>q</sub>), 145.6 (C<sub>ar</sub>-H), 141.9 (C<sub>q</sub>), 138.6 (C<sub>ar</sub>-H), 134.3 (C<sub>q</sub>), 132.8 (C<sub>q</sub>), 132.4 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (2 C, C<sub>ar</sub>-H), 127.7 (2 C, C<sub>ar</sub>-H), 120.8 (C<sub>ar</sub>-H), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 22.85 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 3232, 3072, 2973, 1664, 1580, 1508, 1483, 1283, 1235, 1094, 903, 706 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 239 (100)  $[M+H]^+$ ; **HRMS** (ESI, positiv) berechnet für  $C_{15}H_{15}N_2O$   $[M+H]^+$  239.1179, gefunden 239.1178.

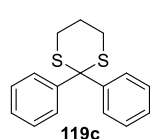
### N-(2-(1-Phenylvinyl)pyridin-3-yl)benzamid (129d):



Entsprechend AV-3 wurde unter Verwendung von **174d** (391 mg, 1.99 mmol) und Benzoylchlorid (0.23 mL, 280 mg, 1.990 mmol) das Produkt **129d** nach 16 h rühren bei Raumtemperatur als brauner Feststoff (597 mg, 1.99 mmol) in quantitativer Ausbeute erhalten.

$R_f$  = 0.27 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:50); **Smp.** = 117-121 °C (DCM); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.85 (dd,  $J$  = 8.4, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.7, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.89 (br s, 1H, NH), 7.47 (*virt. tt*,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.41 - 7.29 (m, 10H, C<sub>ar</sub>-H), 6.05 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H), 5.70 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.5 (C=O), 149.0 (C<sub>q</sub>), 146.0 (C<sub>q</sub>), 145.0 (C<sub>ar</sub>-H), 138.1 (C<sub>q</sub>), 134.3 (C<sub>q</sub>), 132.8 (C<sub>q</sub>), 132.2 (C<sub>ar</sub>-H), 129.4 (C<sub>ar</sub>-H), 129.1 (C<sub>ar</sub>-H), 128.8 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 126.9 (C<sub>ar</sub>-H), 126.9 (C<sub>ar</sub>-H), 123.7 (C<sub>ar</sub>-H), 119.9 (C<sub>olef</sub>-H) ppm; **IR** (ATR):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2984, 1661, 1530, 1305, 774, 709, 693, 674 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI, positiv):  $m/z$  (%) = 323 (100)  $[M+Na]^+$ ; **HRMS** (ESI, positiv) berechnet für  $C_{20}H_{17}N_2O$   $[M+H]^+$  301.1335, gefunden 301.1337.

### 2,2-Diphenyl-1,3-dithian (119c):



Die Synthese wurde nach einer Vorschrift von Choudhury *et al.* durchgeführt.<sup>[129]</sup>

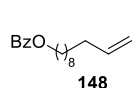
Zu einer Mischung von Benzophenon (**146**, 911 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) und Propan-1,2-dithiol (**147**, 602  $\mu$ L, 649 mg, 6.00 mmol, 1.2 eq.) wurde HClO<sub>4</sub>·SiO<sub>2</sub> (200 mg, 100  $\mu$ mol, 2.0 mol%) zugegeben und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit EtOAc (20 mL) verdünnt, filtriert und mit EtOAc (10 mL, 2 $\times$ ) gewaschen. Nach Entfernen des

Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde aus Hexan umkristallisiert und so das Produkt **119c** als farbloser Feststoff in 75% Ausbeute (1.02 g, 3.74 mmol) erhalten.

$R_f = 0.62$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 95:5); **Smp.** = 106-108 °C (DCM); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.70$  (dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.40 – 7.31 (m, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.31 – 7.24 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 2.85 – 2.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.02 (*virt.* ddt,  $J = 8.4, 5.5, 2.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm; **MS** (EI):  $m/z$  (%) = 272 (42) [M]<sup>+</sup>, 198 (97) [M-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>, 165 (100) [M-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[130]</sup>

#### Undec-10-en-1-ylbenzoat (**148**):



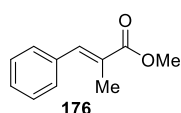
Eine Lösung von 10-Undecen-1-ol (2.00 g, 11.7 mmol, 1.0 eq.), Pyridin (0.93 mL, 920 mg, 11.7 mmol, 1.0 eq.) und Benzoylchlorid (1.34 mL, 1.64 g, 11.7 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM

(12 mL, 1 M) wurde 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Et<sub>2</sub>O (40 mL) verdünnt, mit H<sub>2</sub>O (20 mL, 3×) gewaschen, getrocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wurden 43% (1.39 g, 5.07 mmol) des Produkts **148** in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.63$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 90:10); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.09 - 8.00$  (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.59 – 7.51 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.49 – 7.39 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 5.81 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H), 5.05 – 4.86 (m, 2H, C<sub>olef</sub>-H), 4.32 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04 (*virt.* dtt,  $J = 8.1, 6.7, 1.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.77 (*virt.* dq,  $J = 8.1, 6.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53 – 1.20 (m, 12H, CH<sub>2</sub>) ppm; **MS** (EI):  $m/z$  (%) = 274 (1) [M]<sup>+</sup>, 105 (100) [Bz]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[131]</sup>

#### Methyl-(E)-2-methyl-3-phenylacrylat (**176**):

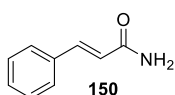


$\alpha$ -Methylzimtsäure (2.00 g, 12.3 mmol, 1.0 eq.) wurde zu einer Suspension von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.41 g, 24.7 mmol, 2.0 eq.) in abs. DMF (37 mL, 0.33 M) gegeben und mit Methyljodid (1.15 mL, 2.63 g, 18.5 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Nach 5 h Rühren bei

Raumtemperatur wurde mit H<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und mit EtOAc (50 mL, 3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 4 N HCl (50 mL, 2×) und Brine (30 mL, 2×) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatografischer Aufreinigung konnte der Ester **176** als gelbes Öl in 88% Ausbeute (1.90 g, 10.8 mmol) isoliert werden.

$R_f = 0.77$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 75:25); **Smp.** = 35 °C (DCM); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.70$  (q,  $J = 1.5$  Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H), 7.39 (*virt.* d,  $J = 4.4$  Hz, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 – 7.29 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **MS** (EI):  $m/z$  (%) = 176 (90) [M]<sup>+</sup>, 161 (41) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[132]</sup>

**Zimtsäureamid (150):**

Zimtsäurechlorid (3.00 g, 18.0 mmol, 1.0 eq.) gelöst in abs. DCM (12 mL, 1.5 M) wurde langsam zu einer Mischung aus 25% NH<sub>3</sub> (27 mL, 20 eq.) und zerstoßenem Eis (90 g) getropft und 20 min lang gerührt. Das Produkt **150** wurde durch Filtration und Trocknung im Hochvakuum als farbloser Feststoff in 75% Ausbeute (1.99 g, 13.5 mmol) isoliert.

**R<sub>f</sub>** = 0.08 (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:50); **Smp.** = 139-142 (CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H), 7.48 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.37 – 7.30 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 6.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, C<sub>olef</sub>-H), 6.17 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm; **MS** (ED): *m/z* (%) = 147 (43) [M]<sup>+</sup>, 146 (100) [M-H]<sup>+</sup>.

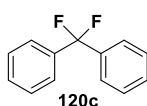
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[133]</sup>

**2.4. Elektrochemische Umsetzungen****Allgemeine Vorschrift (AV-4) zur potentiostatischen Elektrolyse:**

Substrat (1.0 eq.) und Iodaryl (0.05 eq.) wurden in MeCN (0.75 M) gelöst und mit einer Fluorid-Quelle (8.9 eq.) versetzt. Die potentiostatische Elektrolyse an Graphit-Elektroden erfolgte mit einem ElectraSyn 2.0 von IKA bei dem durch Cyclovoltammetrie ermittelten Oxidationspotential des Iodaryl-Katalysators. Nach Ablauf der entsprechenden Ladung wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Allgemeine Vorschrift (AV-5) zur galvanostatischen Elektrolyse:**

In einem PTFE-Gefäß wurde das Iodaryl (500 μmol, 1.0 eq.) zusammen mit Py·HF (901 μL, 991 mg, 10.0 mmol, 20 eq.) in DCM (5 mL, 0.1 M) gelöst und bei einer konstanten Stromdichte von 50 mAcm<sup>-1</sup> an Platin-Elektroden elektrolysiert. Nach Ablauf von 3 Fmol<sup>-1</sup> wurde die Elektrolyse beendet und das Substrat (500 μmol, 1.0 eq.) zugegeben. Anschließend wurde für die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequench und mit DCM extrahiert. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Difluordiphenylmethan (120c):**

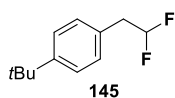
Gemäß AV-4 wurde unter Verwendung von **119c** (40.9 mg, 150 μmol), 4-Iodanisol (**100d**, 1.76 mg, 7.50 μmol) und Et<sub>3</sub>N·3HF (216 μL, 216 mg, 1.34 mmol) das Produkt **120c** nach 4.5 Fmol<sup>-1</sup> bei 1.90 V als farbloses Öl (18.3 mg, 89.6 μmol) in 60% Ausbeute erhalten.



$R_f = 0.55$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 95:5); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.54 - 7.48$  (m, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.44 - 7.40 (m, 6H, C<sub>ar</sub>-H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -88.78$  (s, 2F) ppm; MS (EI):  $m/z$  (%) = 204 (100) [M]<sup>+</sup>, 127 (64) [M-Ph]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[134]</sup>

### 1-(*tert*-Butyl)-4-(2,2-difluorethyl)benzol (**145**):



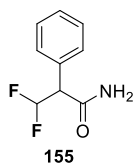
Entsprechend AV-5 wurde unter Verwendung von **144** (92  $\mu$ L, 80.1 mg, 500  $\mu$ mol) und 1-*tert*-Butyl-4-iodbenzol (**100e**, 89  $\mu$ L, 130 mg, 500  $\mu$ mol) das Produkt **145** nach 30 min rühren bei Raumtemperatur als farbloses Öl (17.3 mg, 87.3  $\mu$ mol) in 17%

Ausbeute erhalten.

$R_f = 0.76$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 90:10); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 5.91 (tt,  $J = 4.6, 56.7$  Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 3.11 (td,  $J = 4.6, 17.4$  Hz, 2H, C<sub>Bn</sub>-H<sub>2</sub>), 1.32 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -114.55$  (dt,  $J = 17.4, 56.7$  Hz, 2F) ppm; MS (EI):  $m/z$  (%) = 198 (23) [M]<sup>+</sup>, 183 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[82]</sup>

### 3,3-Difluor-2-phenylpropanamid (**152**):

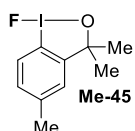


Entsprechend AV-5 wurde unter Verwendung von **150** (73.6 mg, 500  $\mu$ mol) und 1-*tert*-Butyl-4-iodbenzol (**100e**, 89  $\mu$ L, 130 mg, 500  $\mu$ mol) das Produkt **155** nach 19 h rühren bei Raumtemperatur in Spuren erhalten. Aufgrund des geringen Umsatzes konnte das Produkt **155** nur im Roh-NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

$R_f = 0.09$  (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:50); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43 - 7.36$  (m, 5H), 6.31 (td,  $J = 55.7, 5.5$  Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 5.78 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.91 (ddd,  $J = 15.7, 10.3, 5.5$  Hz, 1H, C<sub>Bn</sub>-H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -118.68$  (ddd,  $J = 280.9, 55.2, 10.2$  Hz, 1F), -123.97 (ddd,  $J = 280.9, 55.9, 15.4$  Hz, 1F) ppm; MS (EI):  $m/z$  (%) = 185 (4) [M]<sup>+</sup>, 118 (100) [M-CHF<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[86]</sup>

### 1-Fluor-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-1 $\lambda^3$ -benz[*d*][1,2]iodoxol (**Me-45**):



In einem PTFE-Gefäß wurde 2-(2-Iod-5-methylphenyl)propan-2-ol (**Me-127**, 138 mg, 500  $\mu$ mol, 1.0 eq.) zusammen mit Et<sub>3</sub>N·3HF (853  $\mu$ L) und Py·HF (398  $\mu$ L) in DCM (5 mL, 0.1 M) gelöst und bei einer konstanten Stromdichte von 50 mAcm<sup>-1</sup> an Platin-

Elektroden elektrolysiert. Nach Ablauf von 3 Fmol<sup>-1</sup> wurde die Elektrolyse beendet, das Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequench und mit Pentan extrahiert. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde aus Hexan umkristallisiert und so **Me-45** mit 16% Ausbeute (23.9 mg, 81.1  $\mu$ mol) als farbloser Feststoff isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der chemischen Synthese überein.

### 3. Cyclovoltammogramme

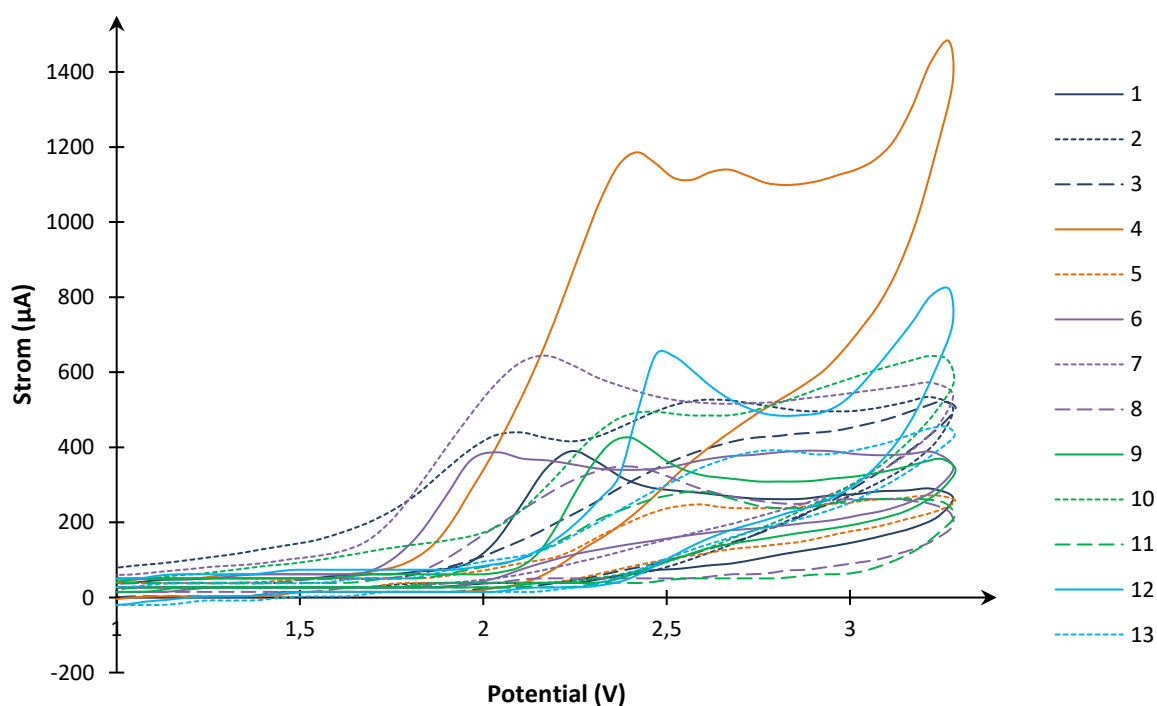
#### Allgemeine Vorschrift (AV-6) zur Anfertigung von Cyclovoltammogrammen:

Die zu analysierende Verbindung (25.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) wurde zusammen mit einem Leitsalz (500  $\mu\text{mol}$ , 20 eq.) im jeweiligen Lösungsmittel (5 mL, 5 mM) gelöst und das Cyclovoltammogramm mit einem ElectraSyn 2.0 von IKA unter folgenden Parametern aufgenommen:

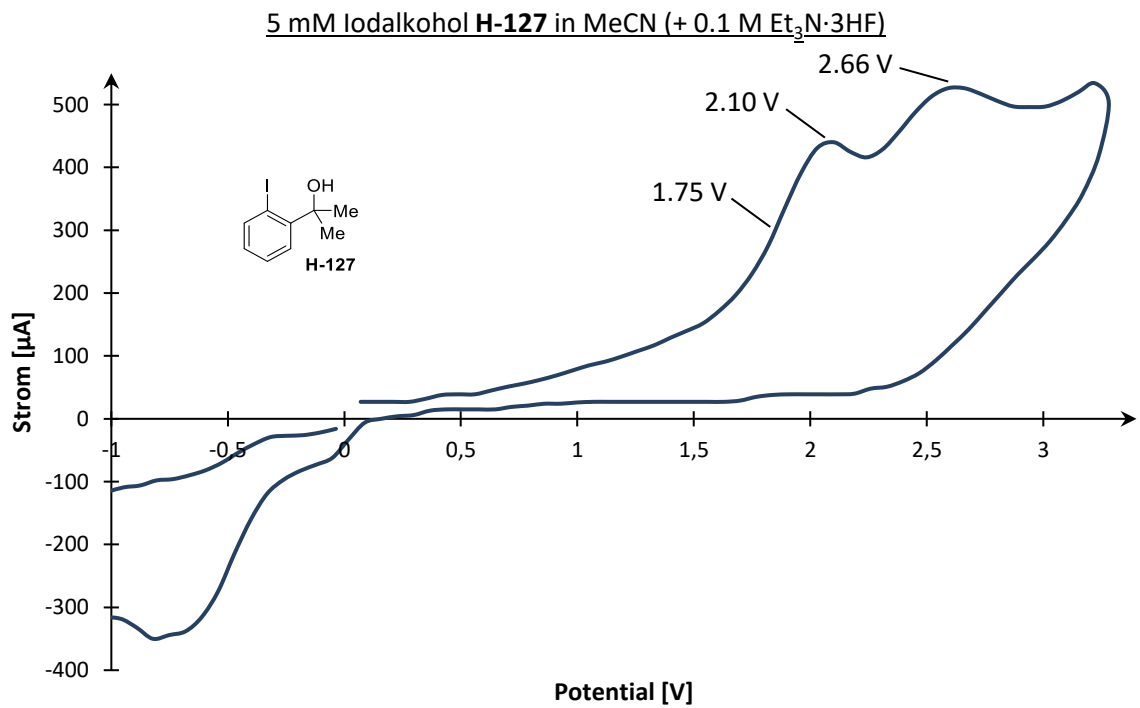
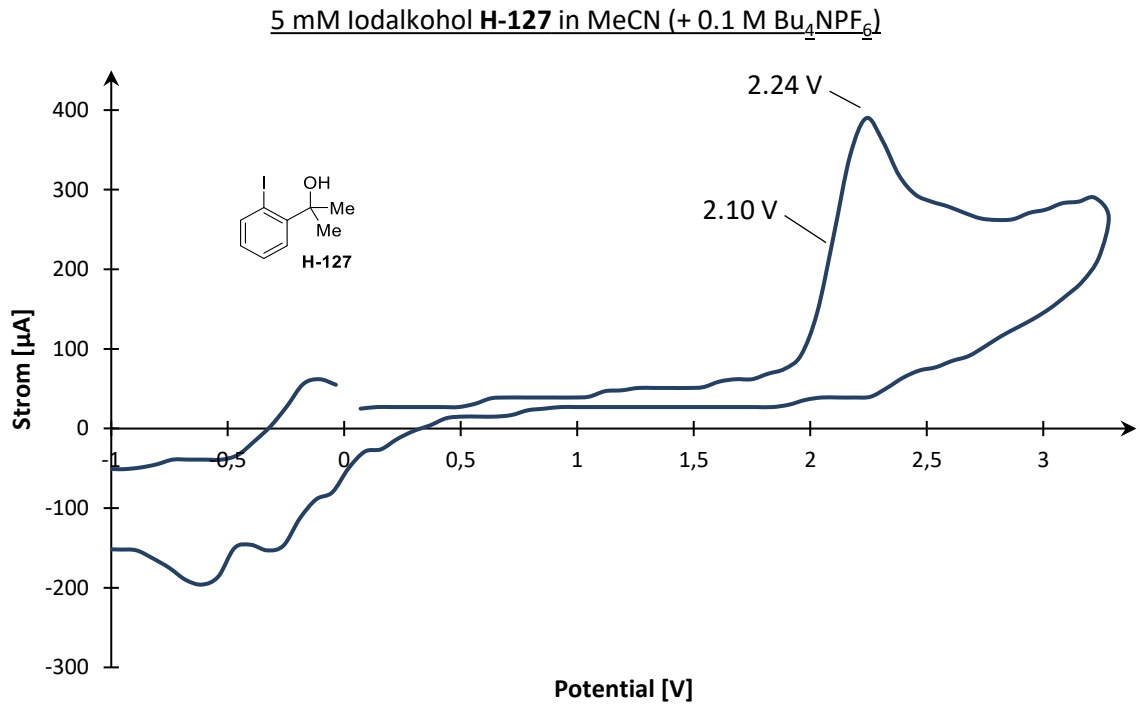
Segment: 3; Initial V: 0.0; Direction: Rising; Upper V: 3.3/4.5; Lower V: -1.0/-2.5; Final V: 0.0; Sweep [ $\text{mVs}^{-1}$ ]: 200.

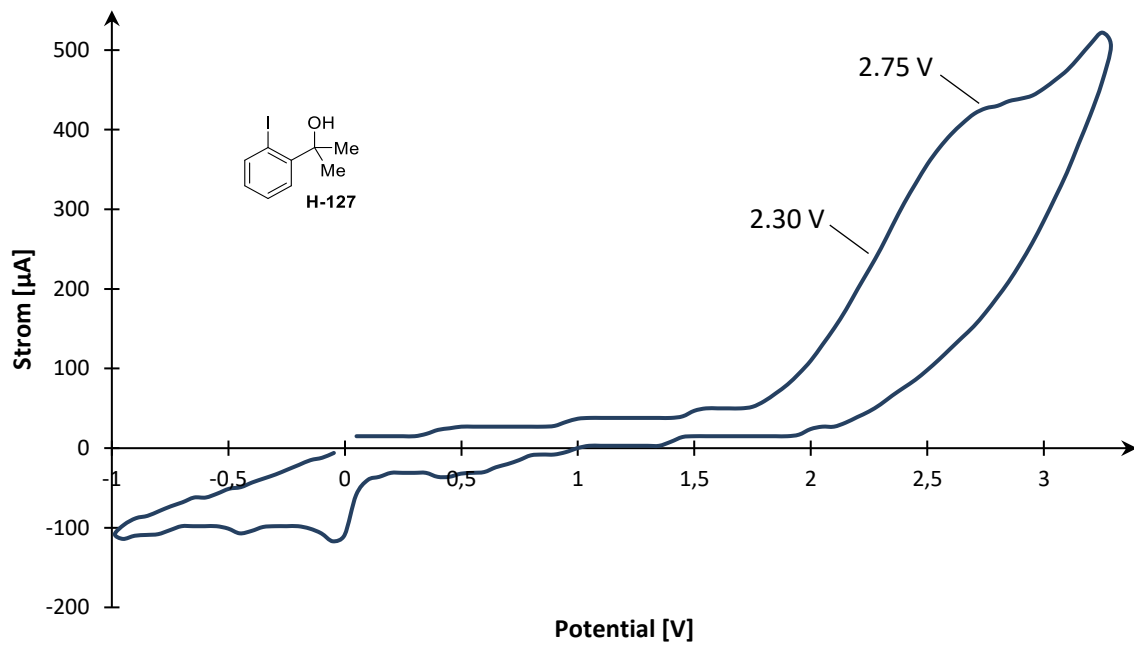
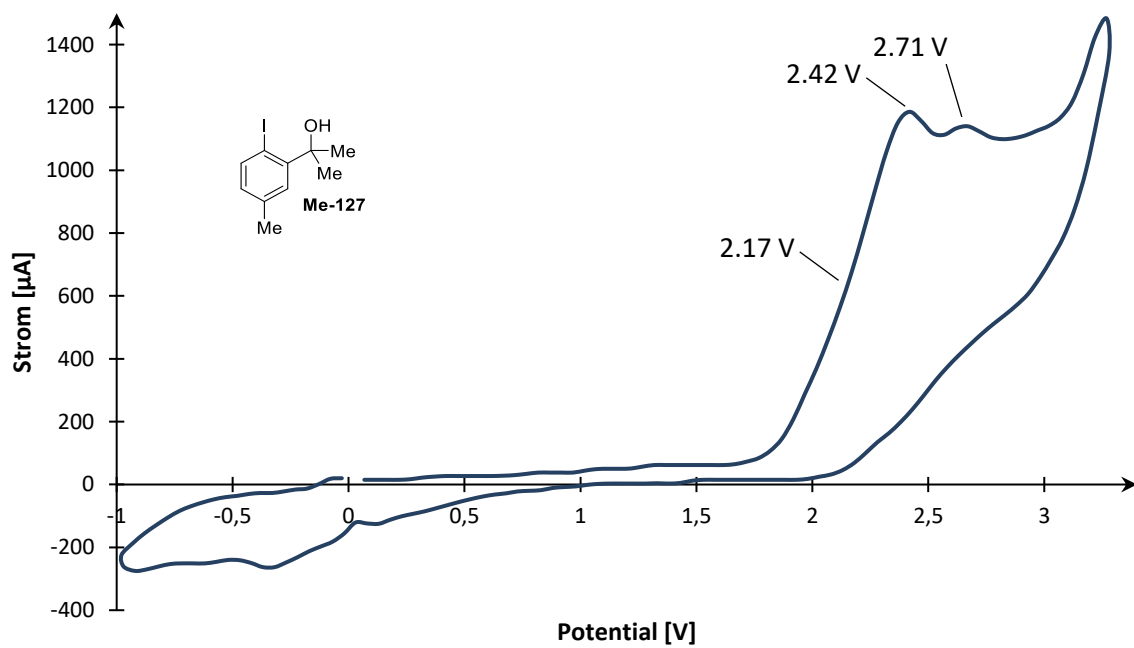
Die Auswertung der Daten erfolgte in Microsoft Excel.

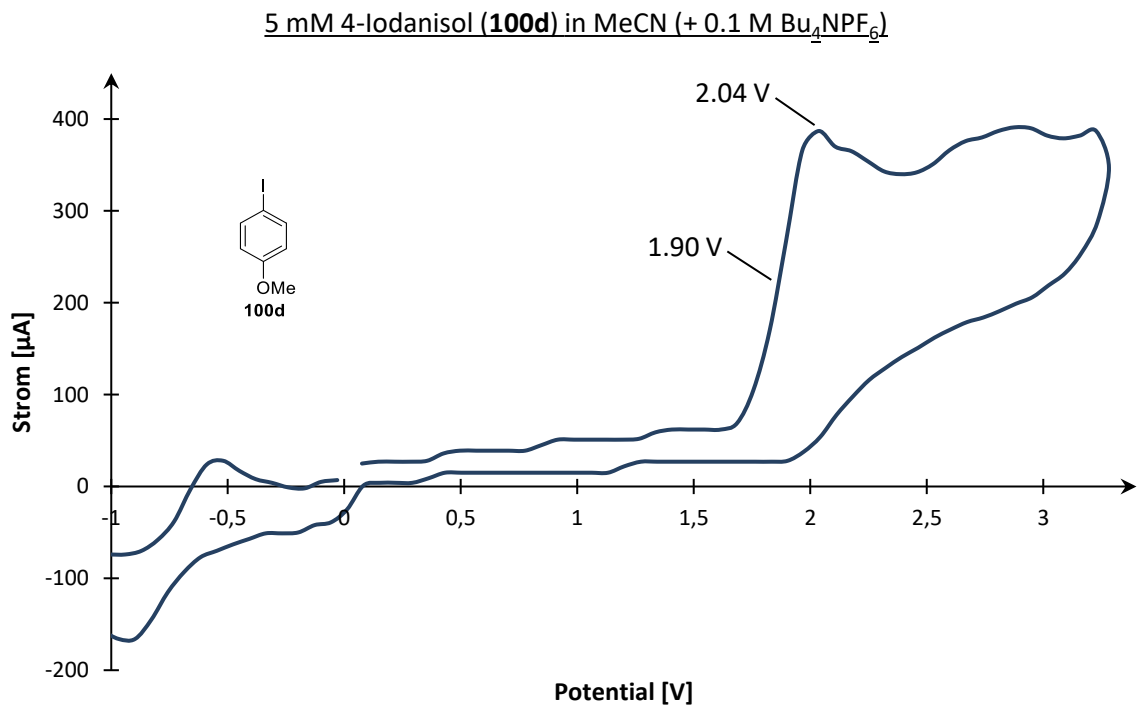
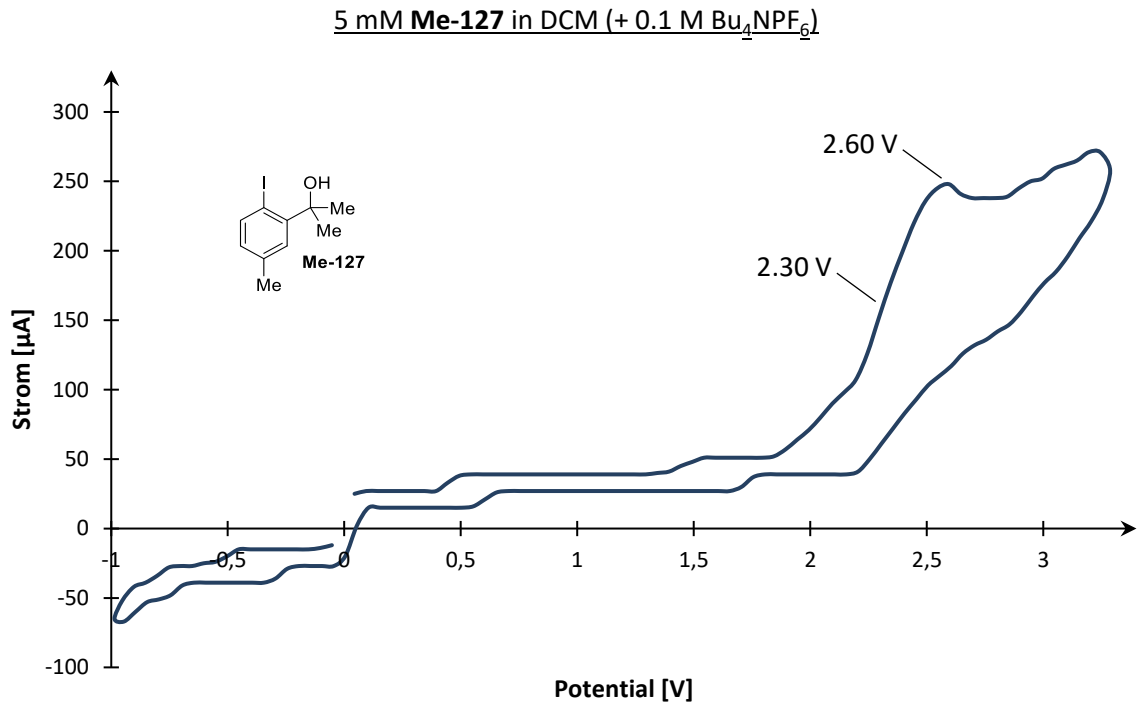
#### 3.1. Cyclovoltammogramme verschiedener Iodaryle

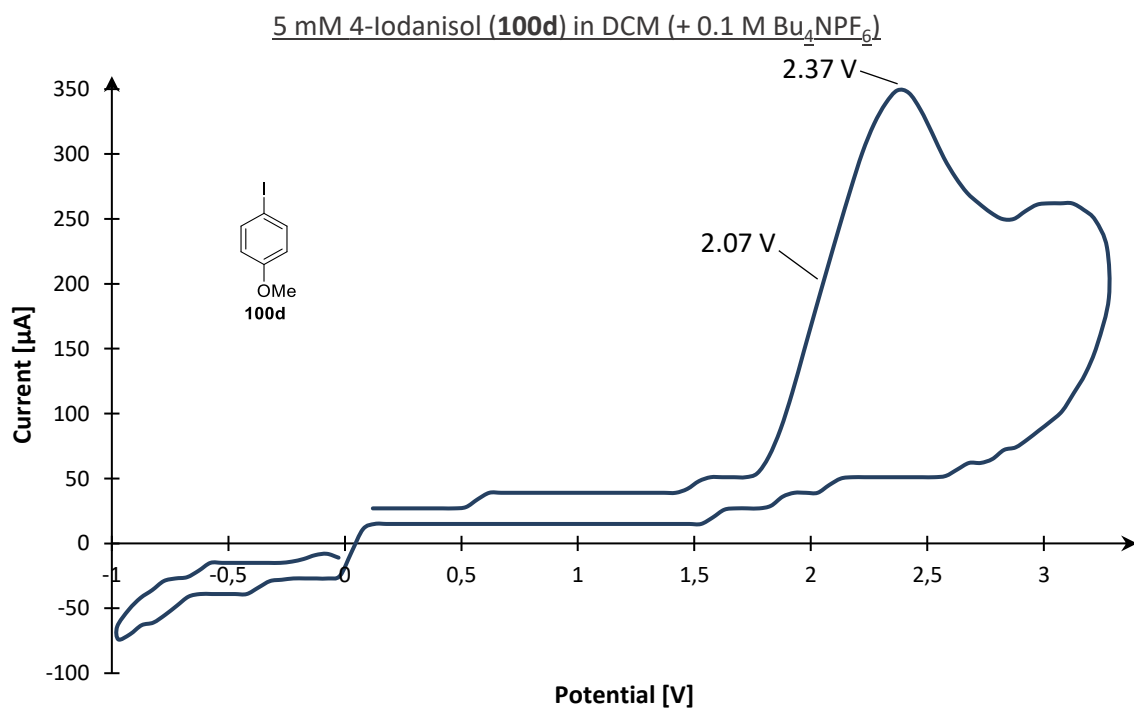
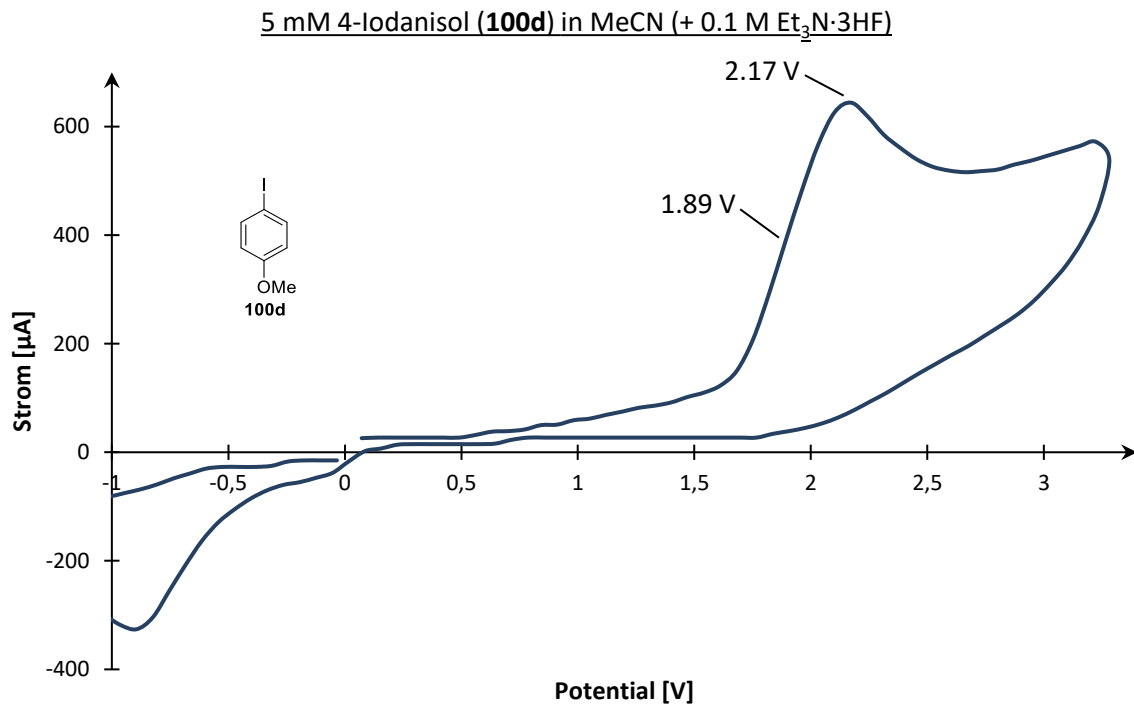


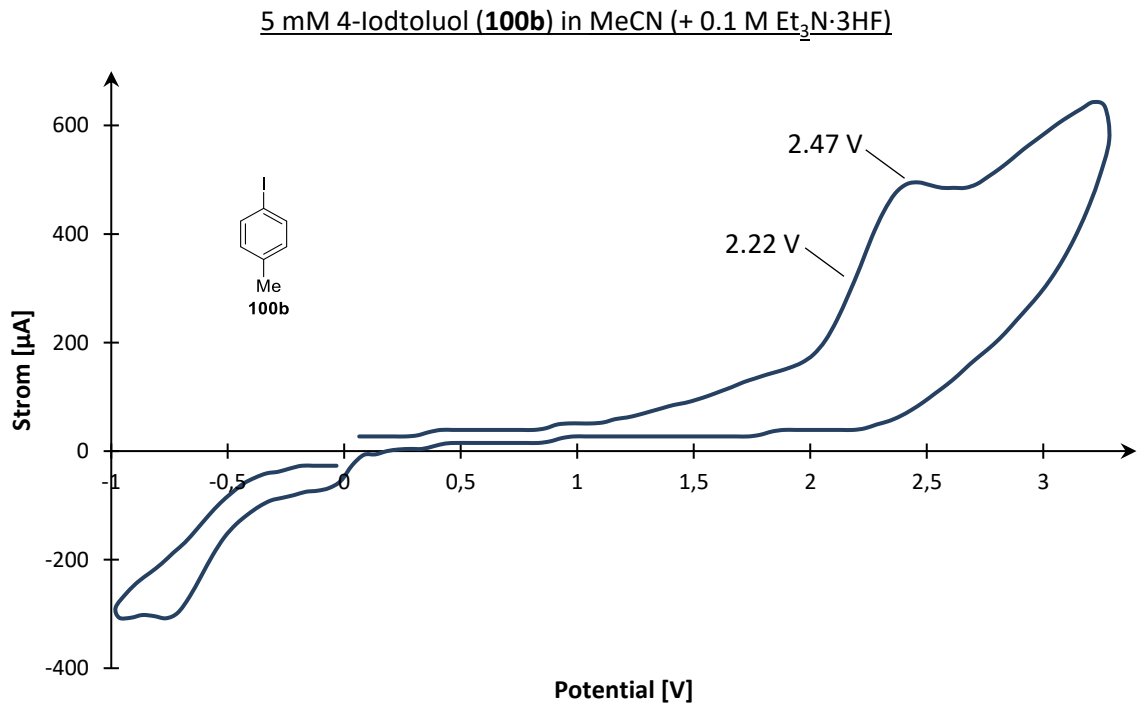
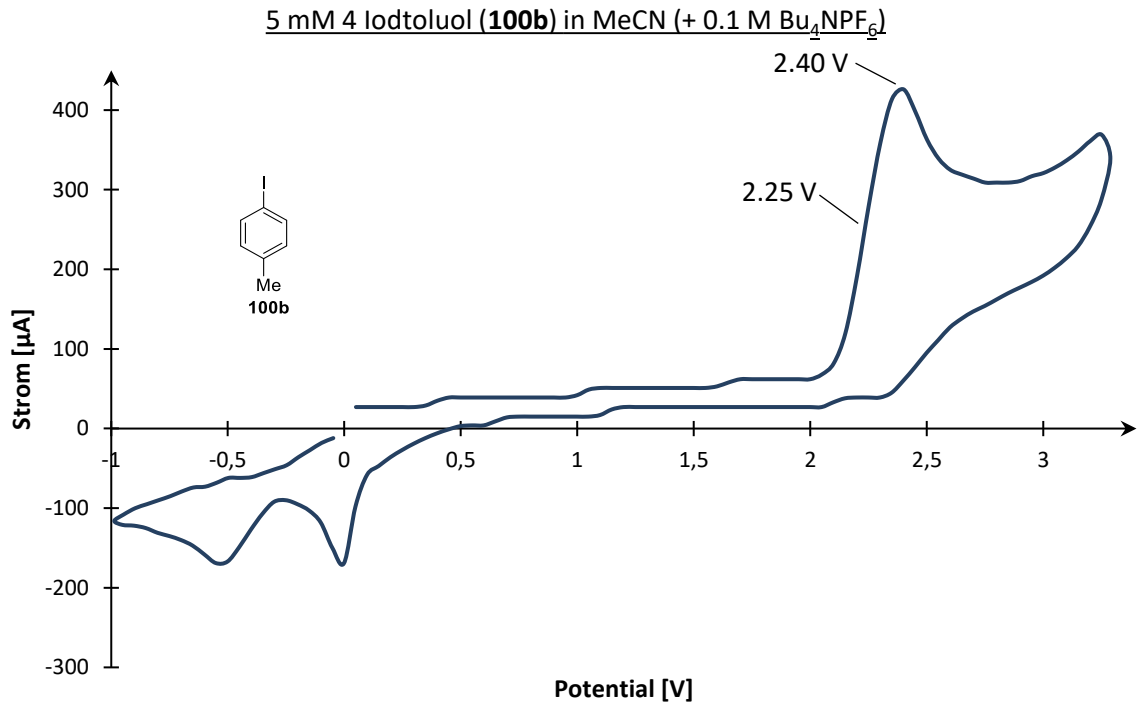
- |   |   |
|---|---|
| 1) <b>H-127</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in MeCN             | 8) <b>100d</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in DCM               |
| 2) <b>H-127</b> + $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in MeCN | 9) <b>100b</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in MeCN              |
| 3) <b>H-127</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in DCM              | 10) <b>100b</b> + $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in MeCN |
| 4) <b>Me-127</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in MeCN            | 11) <b>100b</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in DCM              |
| 5) <b>Me-127</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in DCM             | 12) <b>100e</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in MeCN             |
| 6) <b>100d</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in MeCN              | 13) <b>100e</b> + $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ in DCM              |
| 7) <b>100d</b> + $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in MeCN  |   |

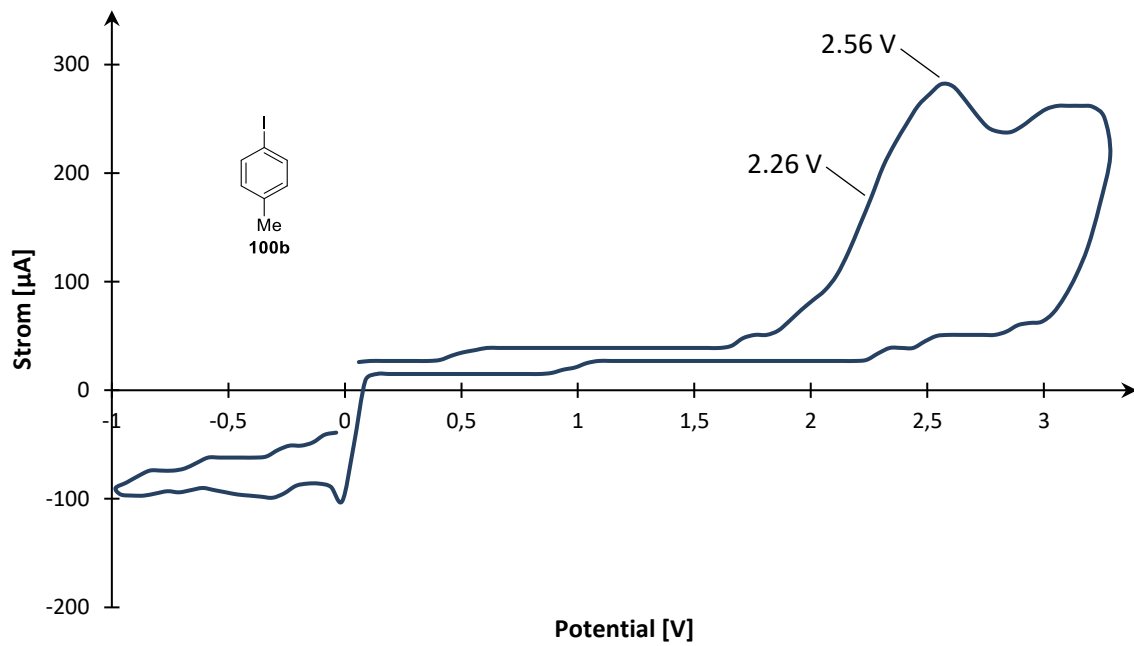
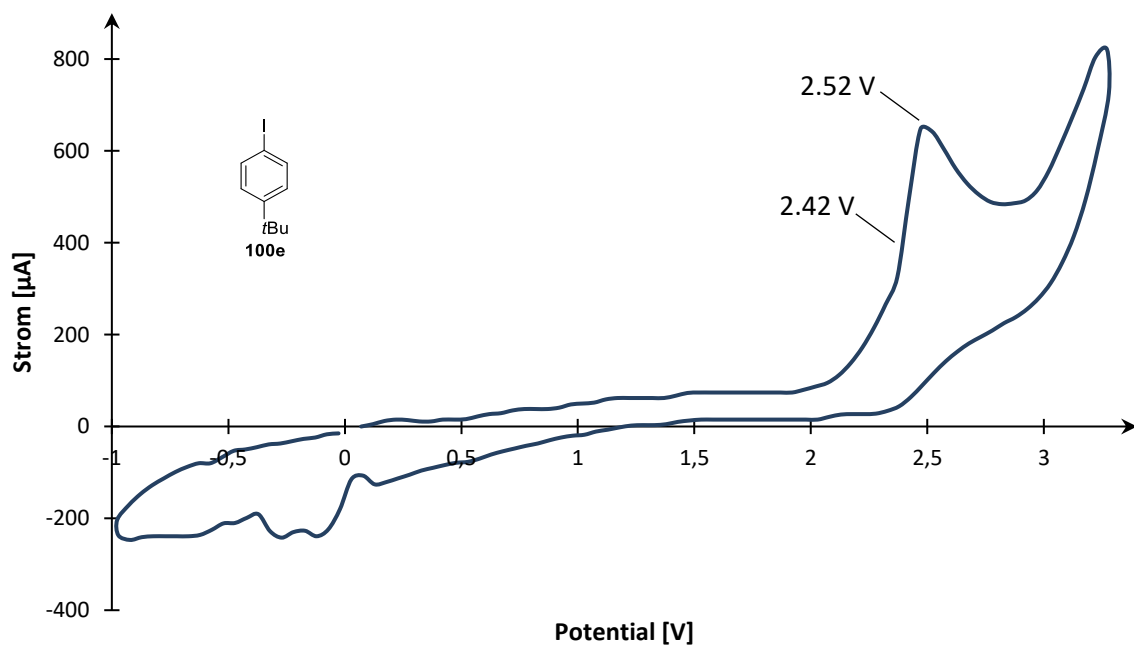


5 mM Iodalkohol **H-127** in DCM (+ 0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ )5 mM **Me-127** in MeCN (+ 0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ )

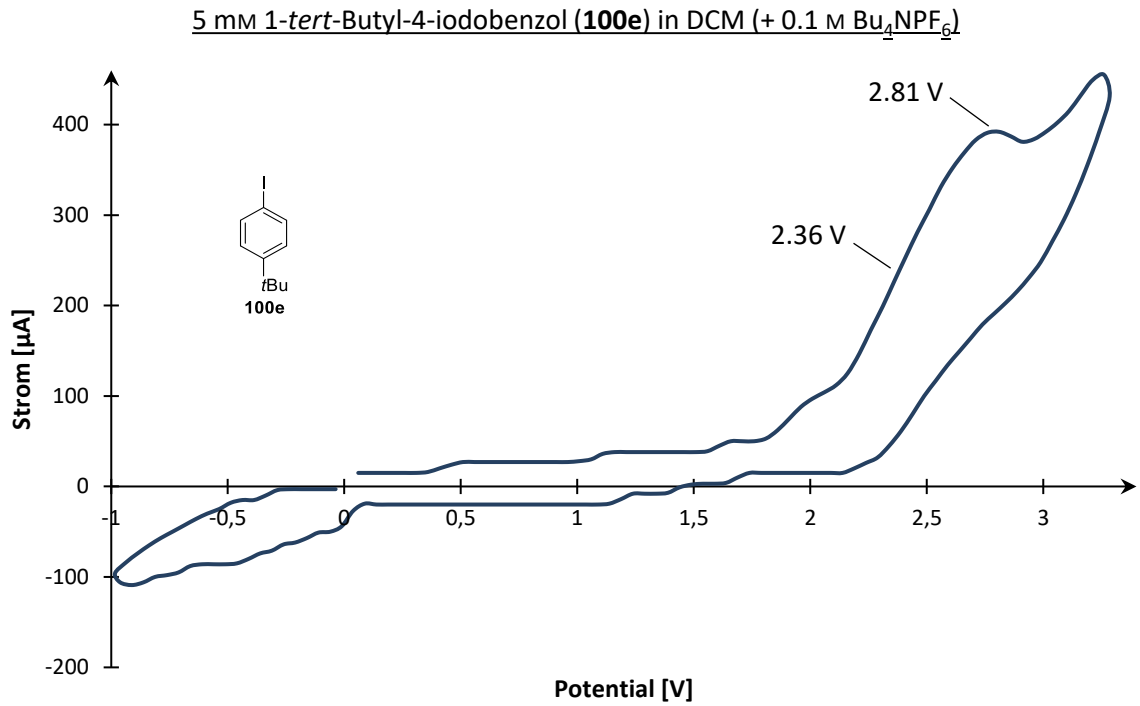




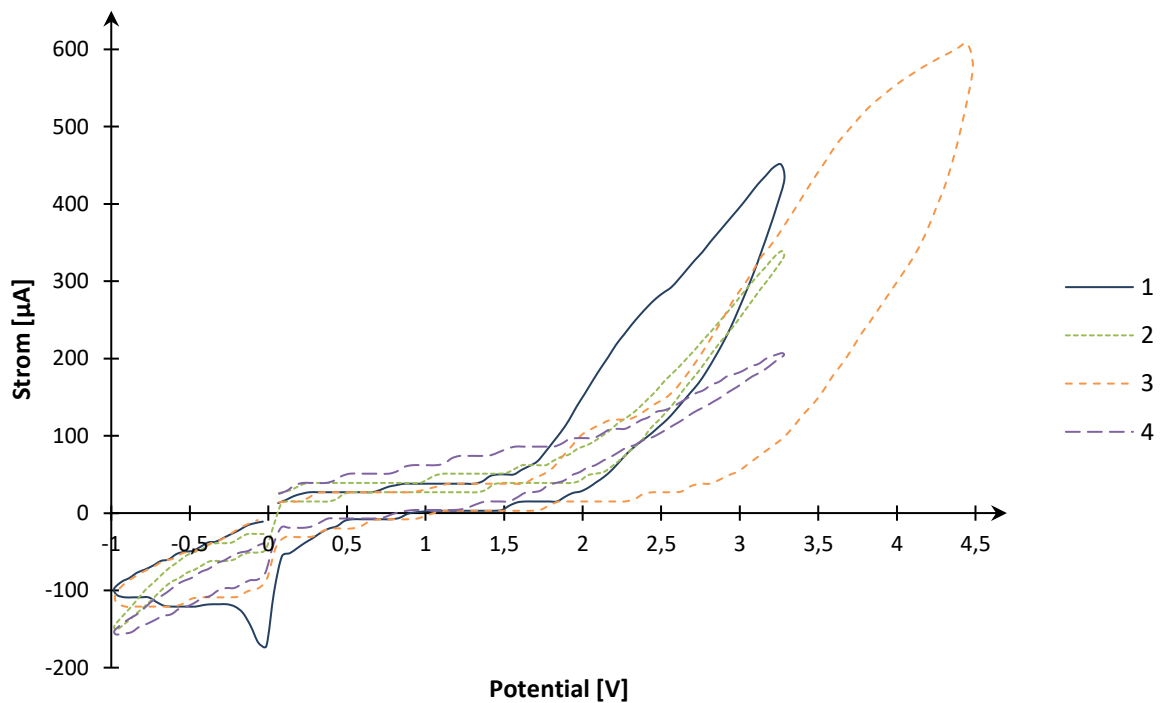


5 mM 4-Iodtoluol (**100b**) in DCM (+ 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>)5 mM 1-tert-Butyl-4-iodobenzol (**100e**) in MeCN (+ 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>)





### 3.2. Cyclovoltammogramme der Substrate

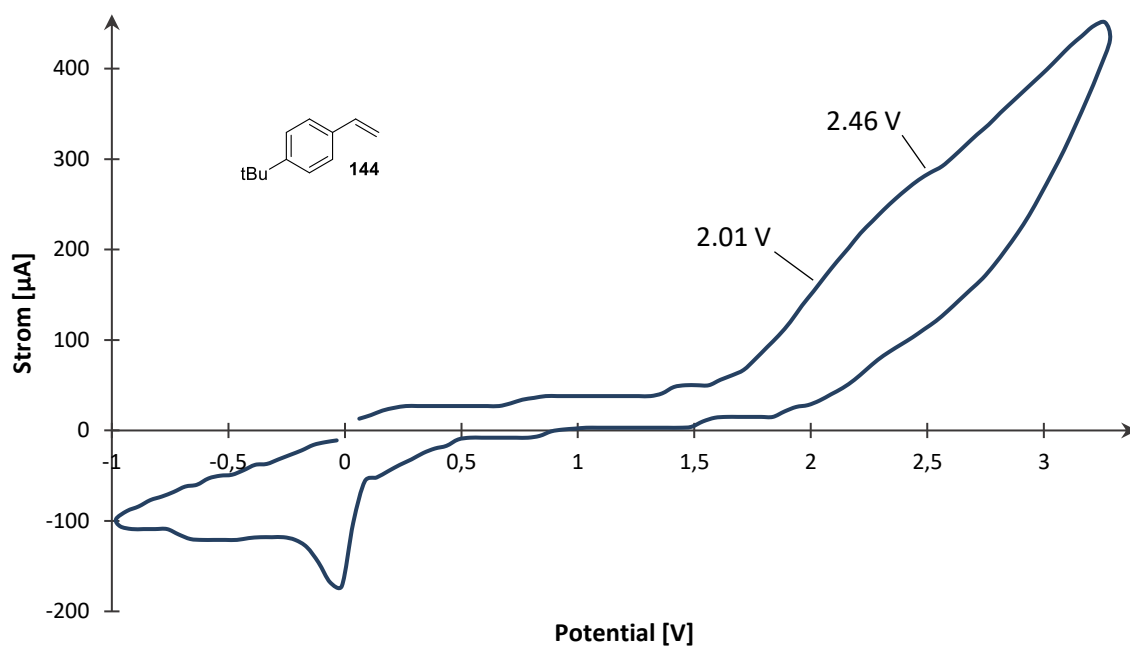
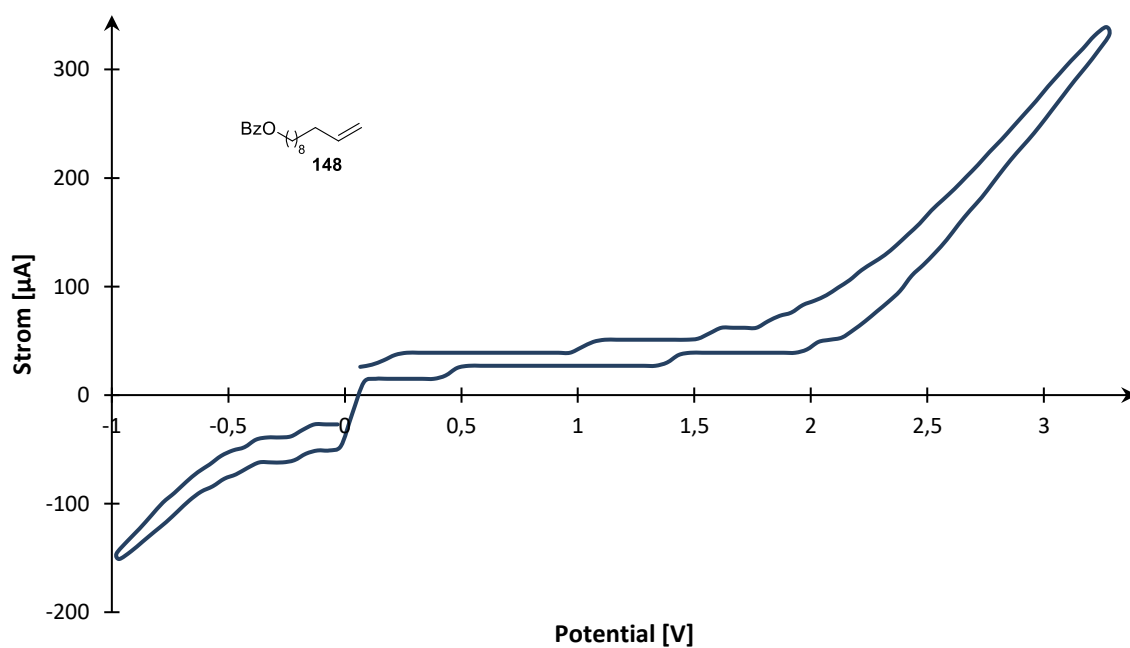


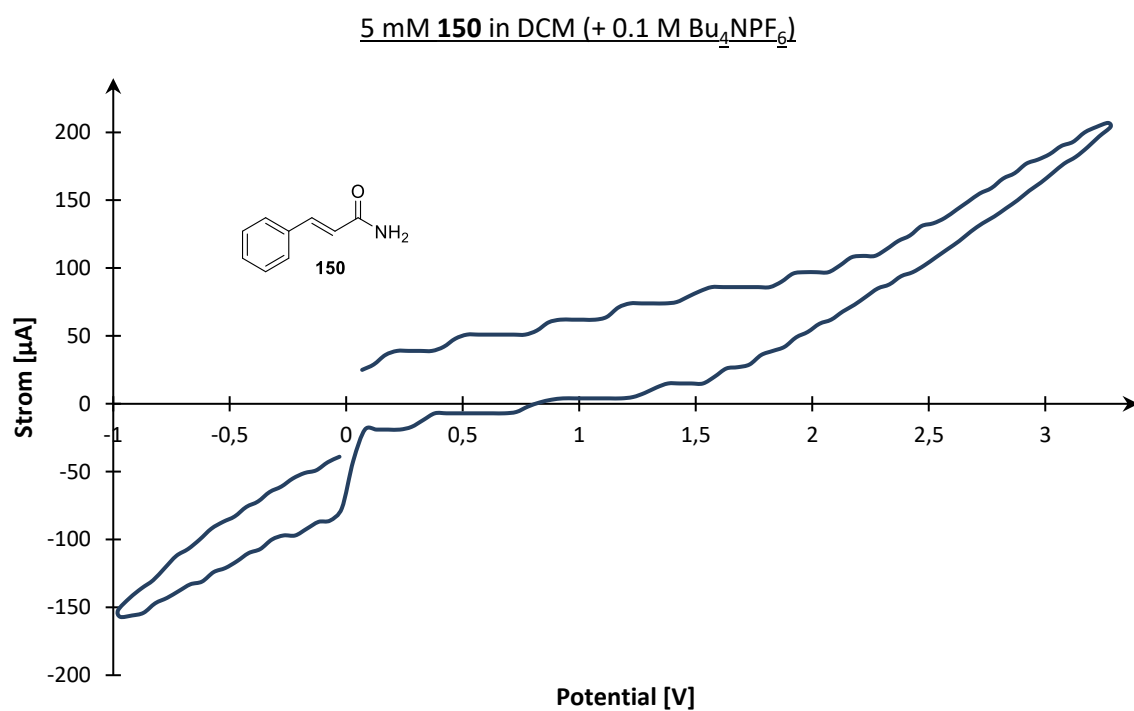
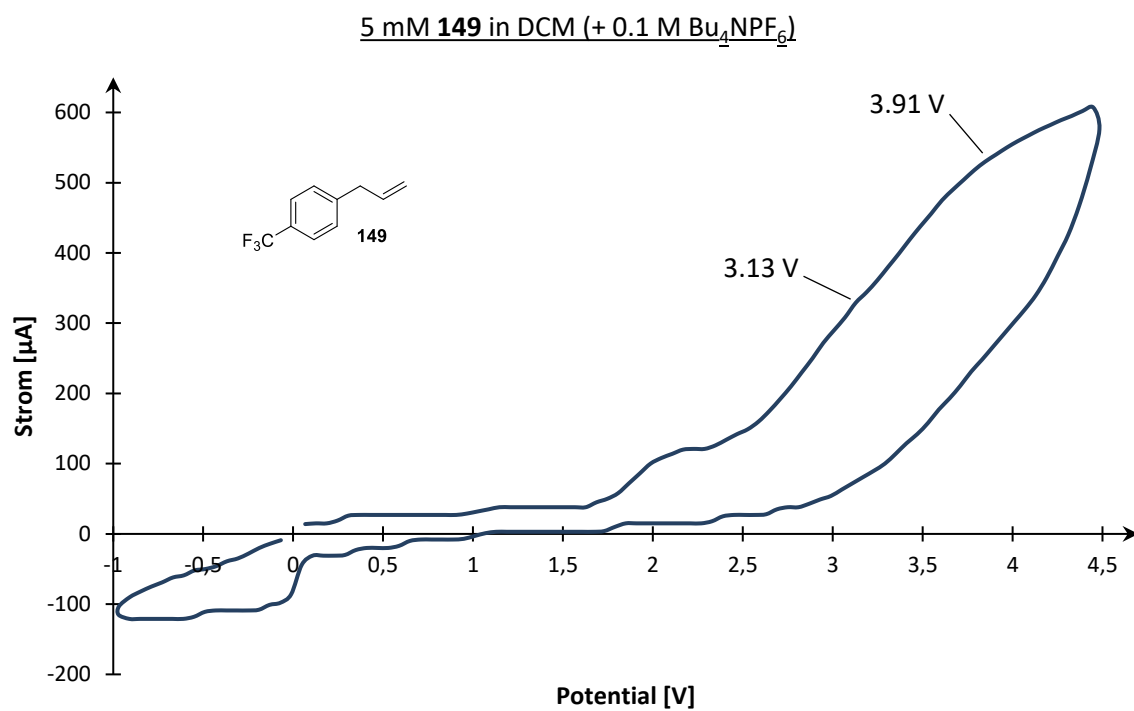
1) **144** +  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  in DCM

2) **148** +  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  in DCM

3) **149** +  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  in DCM

4) **150** +  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  in DCM

5 mM 4-*tert*-Butylstyrol (**144**) in DCM (+ 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>)5 mM **148** in DCM (+ 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>)



## 4. Supporting Informations

### 4.1. Hypervalent Fluoriodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Aza-benzoxazepines and Azaindoles

C. Brunner, A. Andries-Ulmer, G. M. Kiefl, T. Gulder, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2615-2621.<sup>[110]</sup>

*Eur. J. Org. Chem.* ISSN 1099-0690

<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800129>

#### **SUPPORTING INFORMATION**

**Title:** Hypervalent Fluoriodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles

**Author(s):** Christoph Brunner, Anna Andries-Ulmer, Gabriel M. Kiefl, and Tanja Gulder\*

Reprinted with permission from C. Brunner, A. Andries-Ulmer, G. M. Kiefl, T. Gulder; Hypervalent Fluoriodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2615-2621. Copyright 2019 John Wiley and Sons.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejoc.201800129>

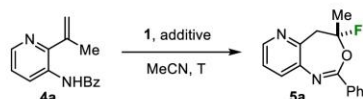
**- SUPPORTING INFORMATION -**

**Contents**

<b>1. Synthesis of Aza-Benzoxazepines 5</b>	<b>1</b>
<b>2. Synthesis of Azaindoles 10 and 11</b>	<b>3</b>
<b>3. NMR Spectra</b>	<b>4</b>

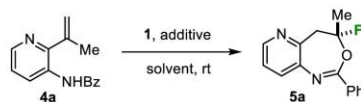
## 1. Synthesis of Aza-Benzoxazepines 5

Table S1. Evaluation of the optimum reaction conditions for the synthesis of 5a.



entry	additive	temperature	time	conversion	yield of 5a
1 <sup>c</sup>	-	rt	21 h	-	-
2 <sup>c</sup>	4Å molecular sieve	rt	21 h	-	-
3 <sup>c</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>a</sup>	rt	2 h	>99%	37%
4 <sup>c</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>b</sup>	rt	3 h	>99%	24%
5 <sup>c</sup>	CSA <sup>a</sup>	rt	21 h	>99%	26%
6 <sup>c</sup>	CSA <sup>b</sup>	rt	21 h	>99%	37%
7 <sup>c</sup>	CSA <sup>b</sup>	60 °C	21 h	>99%	22%
8 <sup>c</sup>	TFA <sup>b</sup>	rt	18 h	>99%	49%
9 <sup>c</sup>	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> ]BF <sub>4</sub> <sup>b</sup>	rt	18 h	>99%	-
10 <sup>c</sup>	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	rt	18 h	>99%	19%
11 <sup>c</sup>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	rt	18 h	19%	n.d.
12 <sup>c</sup>	Pd(MeCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	rt	18 h	-	-
13 <sup>c</sup>	Pd(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (MeCN) <sub>4</sub> <sup>b</sup>	rt	18 h	decomp.	-
14 <sup>d</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>a</sup>	rt	2 h	>99%	quant.
15 <sup>d</sup>	AgBF <sub>4</sub> <sup>b</sup>	rt	3 h	>99%	quant. (63%) <sup>e</sup>
16 <sup>d</sup>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	rt	18 h	19%	-
17 <sup>d</sup>	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> ]BF <sub>4</sub> <sup>b</sup>	rt	18 h	>99%	quant. (50%) <sup>e</sup>
18 <sup>d</sup>	-	rt	28 h	6%	n.d.

The reactions were carried out using pyridylstyrene **4a** (1.0 eq.), fluoroiodane **1**, and additive in a 0.2 M MeCN solution. The reaction mixture was stirred for the allotted time and then filtered over a silica plug. After solvent evaporation the yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy using an internal standard. <sup>a</sup>1.0 eq. of additive was used; <sup>b</sup>20 mol% of additive was used; <sup>c</sup>1.2 eq. **1** was used; <sup>d</sup>2.5 eq. of fluoroiodane **1** was used; <sup>e</sup>isolated yield; n.d. = not determined.

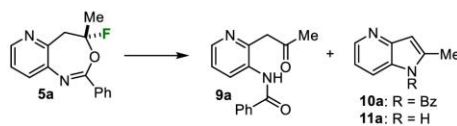
**Table S2.** Screening of different solvents in the synthesis of **5a**.

entry	solvent	20 mol% additive	time	conversion	yield of 5a
<b>1<sup>a</sup></b>	MeCN	-	21 h	-	-
<b>2<sup>a</sup></b>	DCM	-	18 h	-	-
<b>3<sup>a</sup></b>	toluene	-	18 h	-	-
<b>4<sup>a</sup></b>	EtOAc	-	18 h	-	-
<b>5<sup>a</sup></b>	Et <sub>2</sub> O	-	18 h	-	-
<b>12<sup>b</sup></b>	MeCN	AgBF <sub>4</sub>	3 h	>99%	quant. (63%) <sup>c</sup>
<b>13<sup>b</sup></b>	DCM	AgBF <sub>4</sub>	3 h	93%	84%
<b>14<sup>b</sup></b>	toluene	AgBF <sub>4</sub>	3 h	92%	75%
<b>15<sup>b</sup></b>	HFIP	AgBF <sub>4</sub>	3 h	44%	25%
<b>17<sup>b</sup></b>	Et <sub>2</sub> O	AgBF <sub>4</sub>	3 h	68%	42%

The reactions were carried out using pyridylstyrene **2a** (1.0 eq.), fluoroiodane **1**, and additive in a 0.2 M solution. The reaction mixture was stirred at rt for the allotted time and then filtered over a silica plug. After solvent evaporation the yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy using an internal standard. <sup>a</sup>1.2 eq. of fluoroiodane **1** was used; <sup>b</sup>2.5 eq. of fluoroiodane **1** was used; <sup>c</sup>isolated yield.

## 2. Synthesis of Azaindoles 10 and 11

Table S3. Evaluation of the optimum reaction conditions for the hydrolysis of 5a.

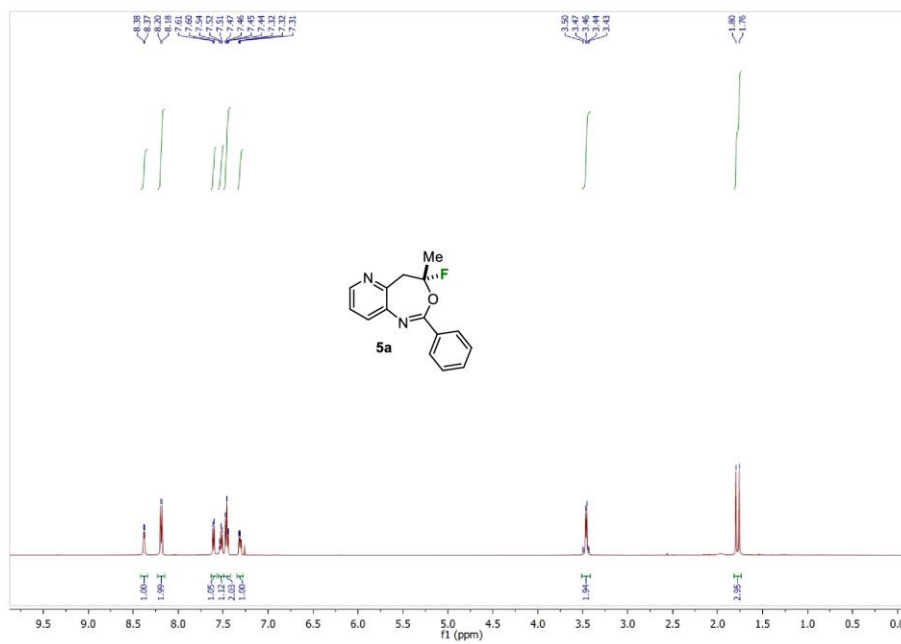


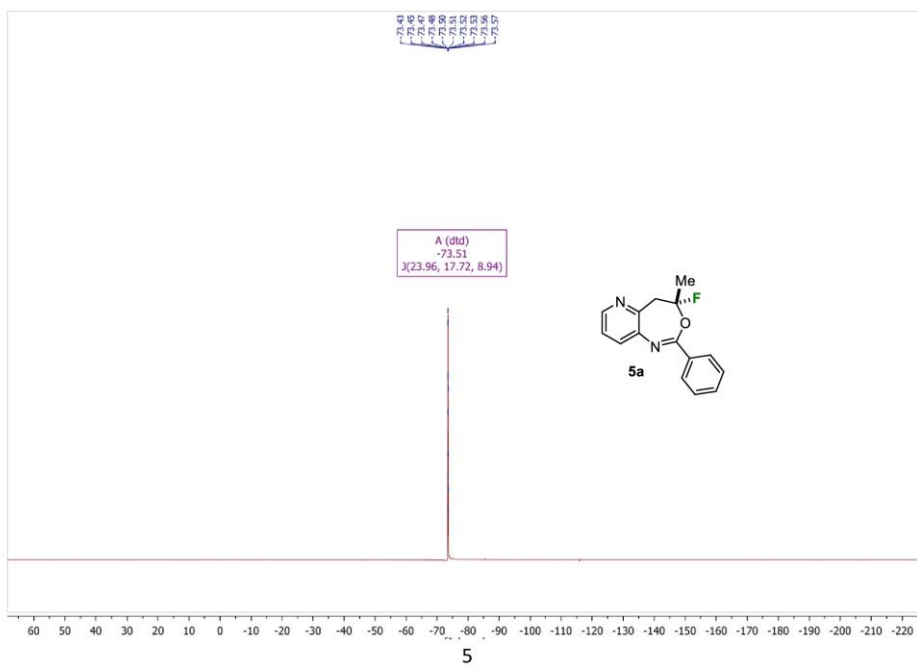
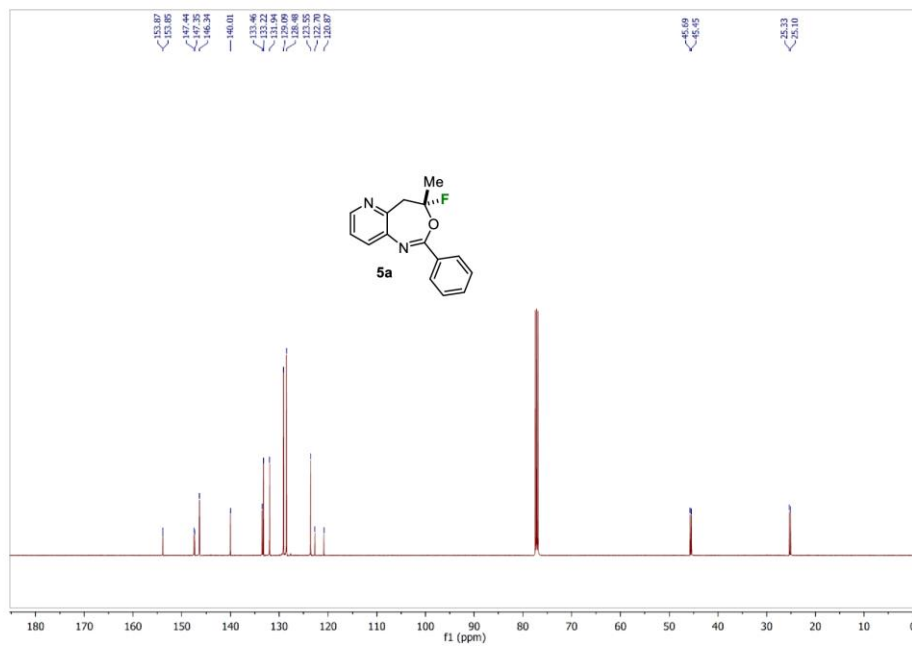
entry	solvent	additive	temperature	time	conversion	9a : 10a/11a
1	CHCl <sub>3</sub>	-	rt	30 h	-	-
2	MeCN	TFA <sup>a</sup>	60 °C	30 h	39% <sup>d</sup>	0 : 100
3	MeCN	CSA <sup>a</sup>	60 °C	30 h	21% <sup>d</sup>	100 : 0
4	MeCN	2M HCl <sup>b</sup>	rt	30 h	-	-
5	MeCN	2M HCl <sup>b</sup>	60 °C	30 h	13% <sup>d</sup>	0 : 0
6	Toluene	TCA <sup>a</sup>	100 °C	16 h	71% <sup>d</sup>	0 : 0
7	Dioxan	6M NaOH <sup>b</sup>	80 °C	18 h	quant.	79 : 21
8	Dioxan/H <sub>2</sub> O	KOH <sup>c</sup>	rt	6 h	-	-
9	Dioxan/H <sub>2</sub> O	KOH <sup>c</sup>	80 °C	17 h	quant.	75 : 25
10	MeCN/H <sub>2</sub> O	NaOH <sup>c</sup>	rt	18 h	-	-

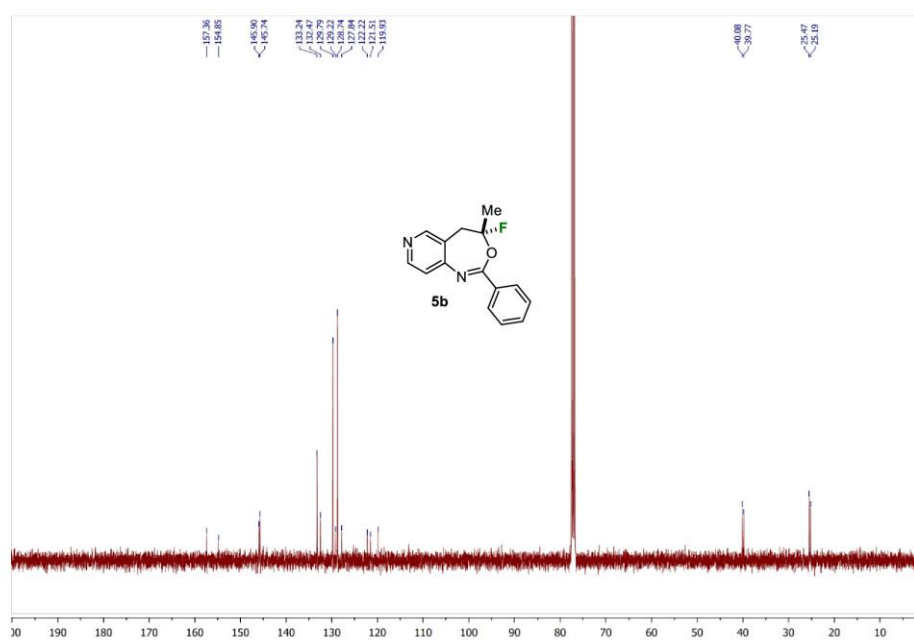
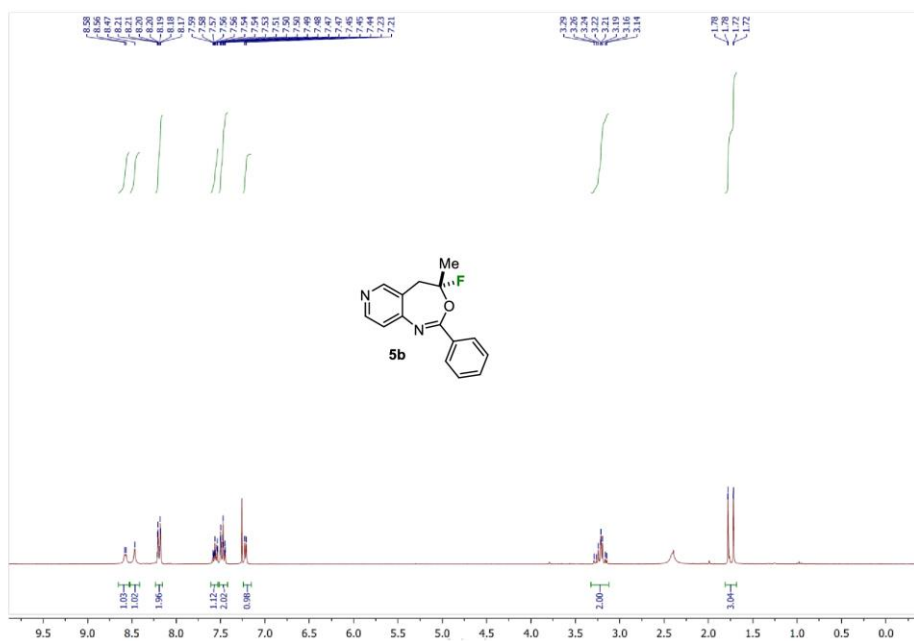
The reactions were carried out using azepine 5a (1.0 eq.) together with additive in a 0.2 M solution. The reaction mixture was stirred at the given temperature for the allotted time. <sup>a</sup>50 mol% of additive was used; <sup>b</sup>a 1:1-mixture of solvent and additive was used; <sup>c</sup>2.0 eq. of additive was used; <sup>d</sup><sup>1</sup>H-NMR spectrum showed a complex mixture of side products.

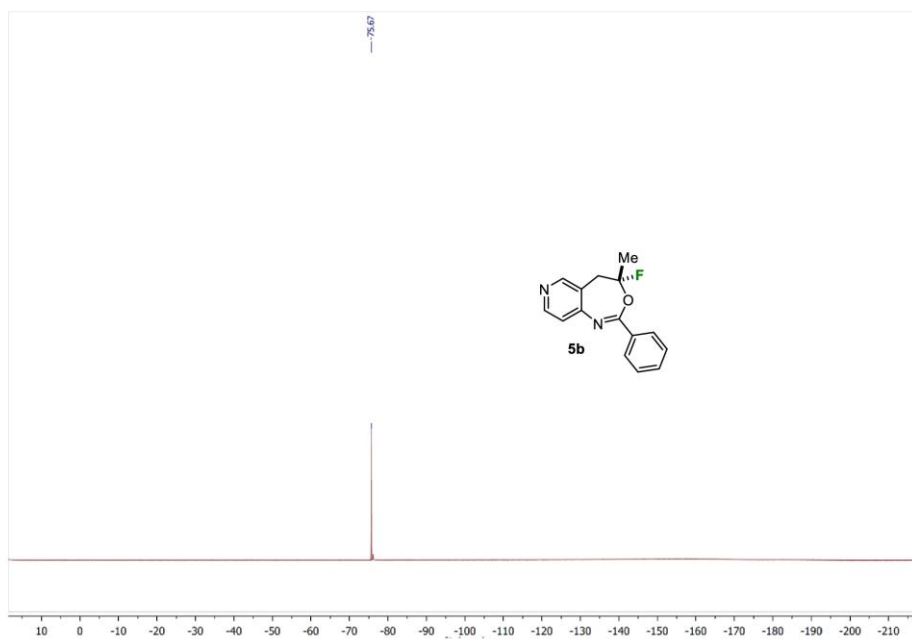


## 3. NMR Spectra

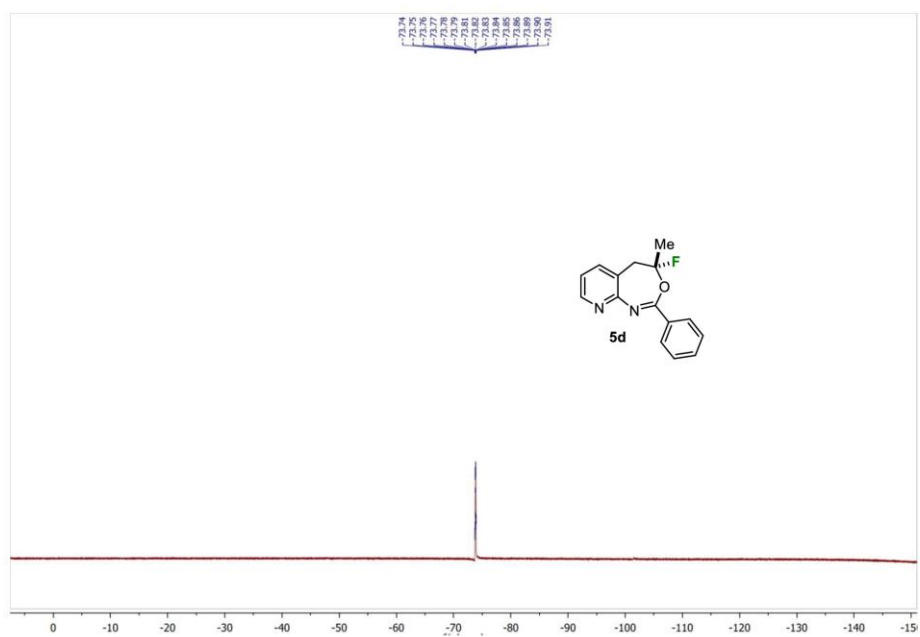


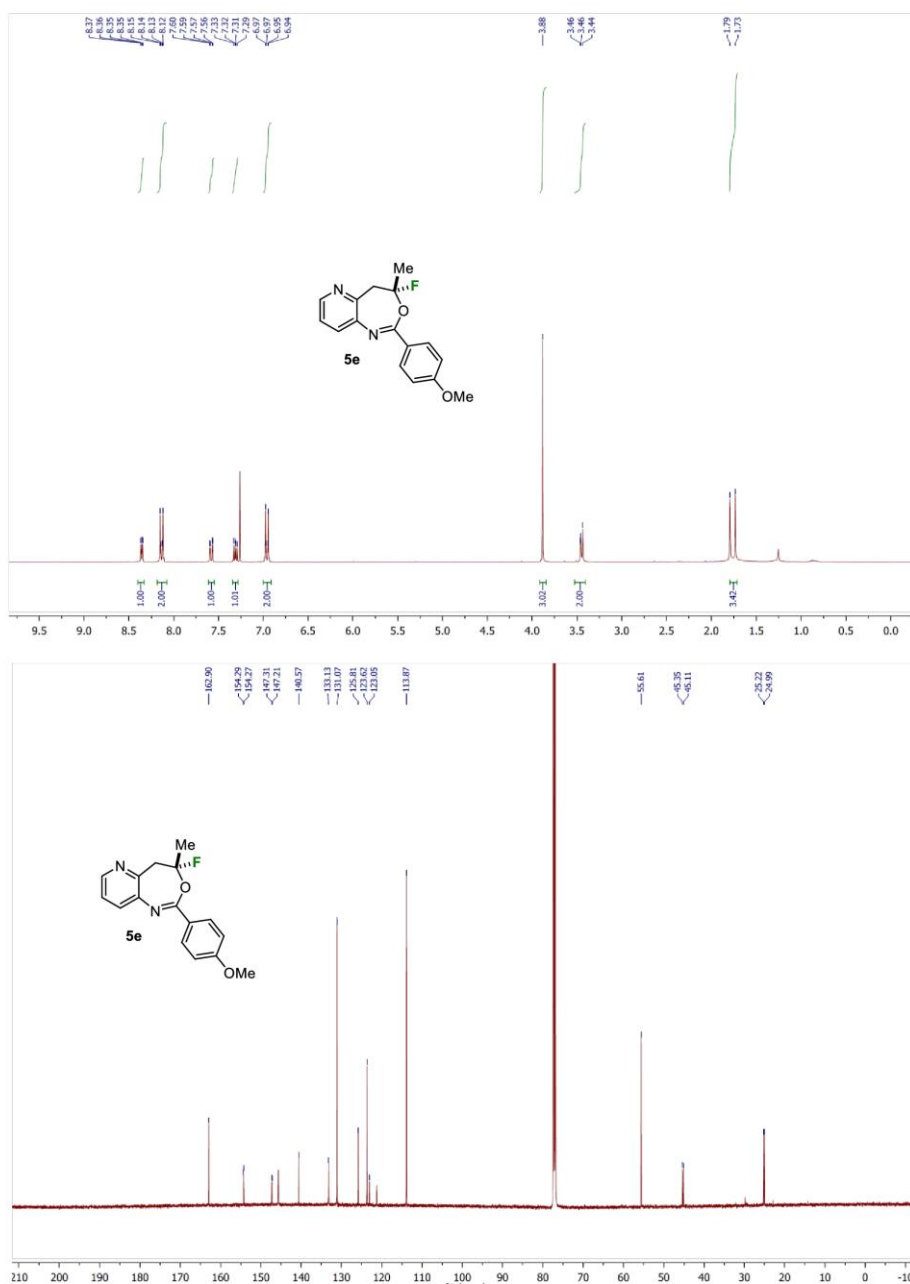


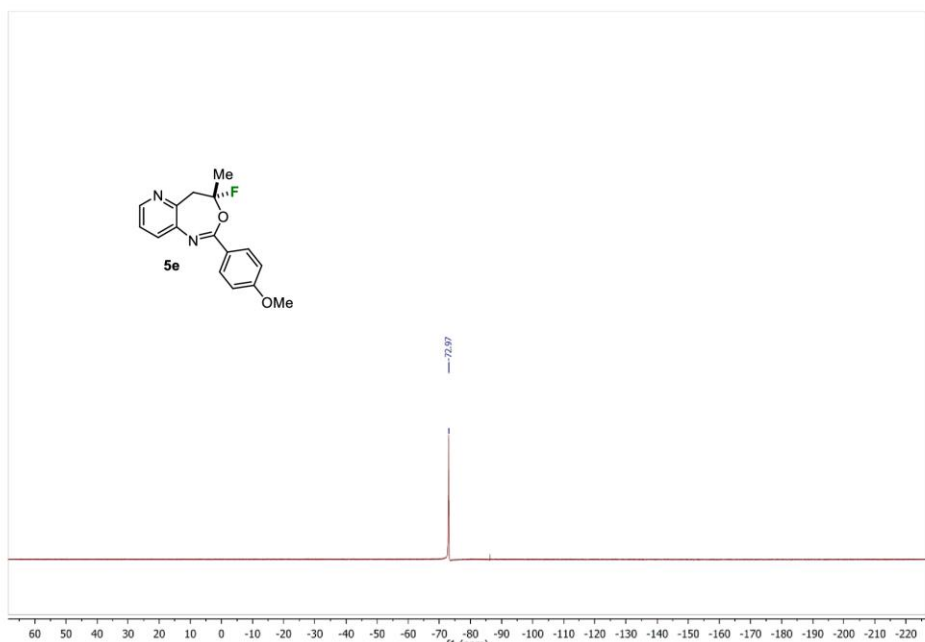




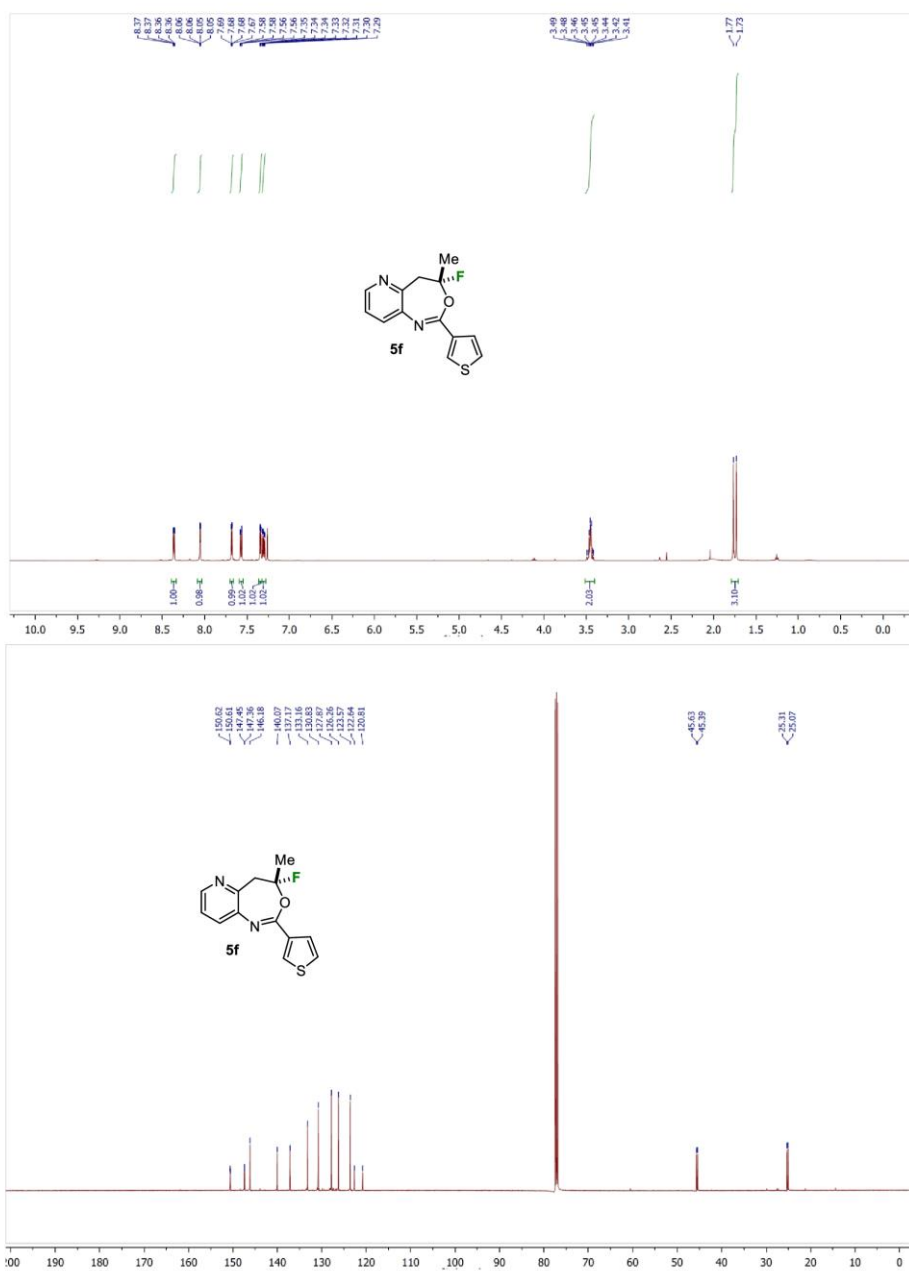


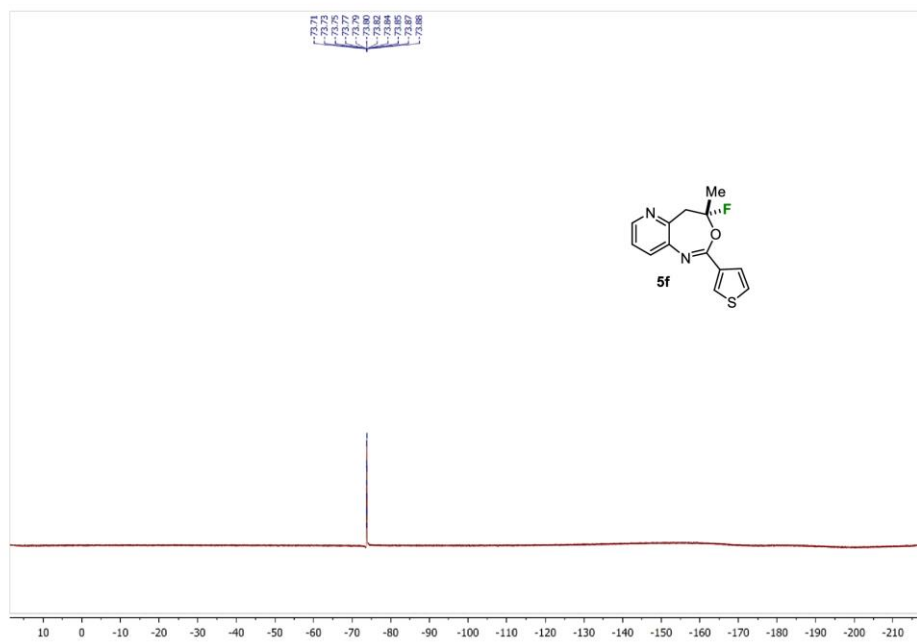


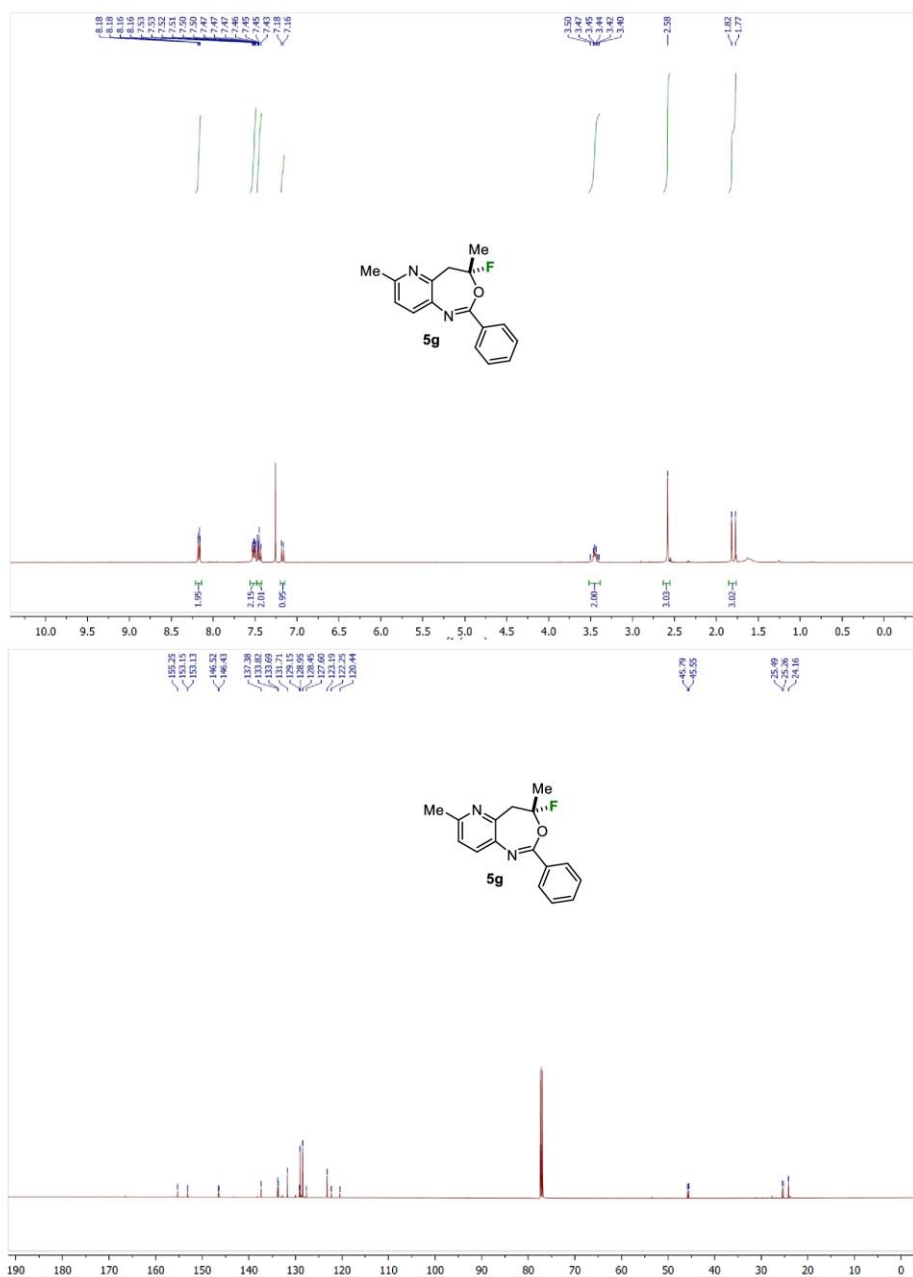


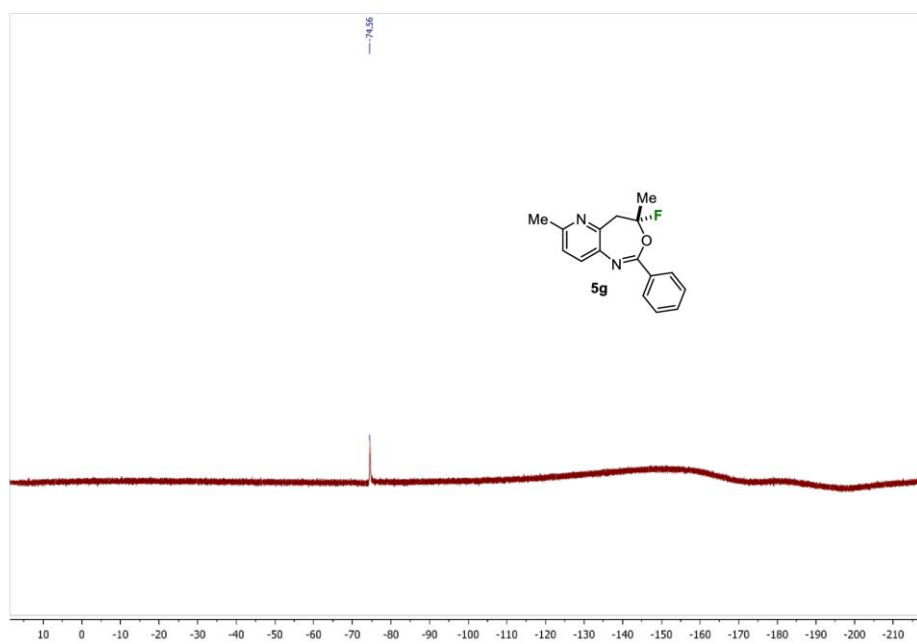


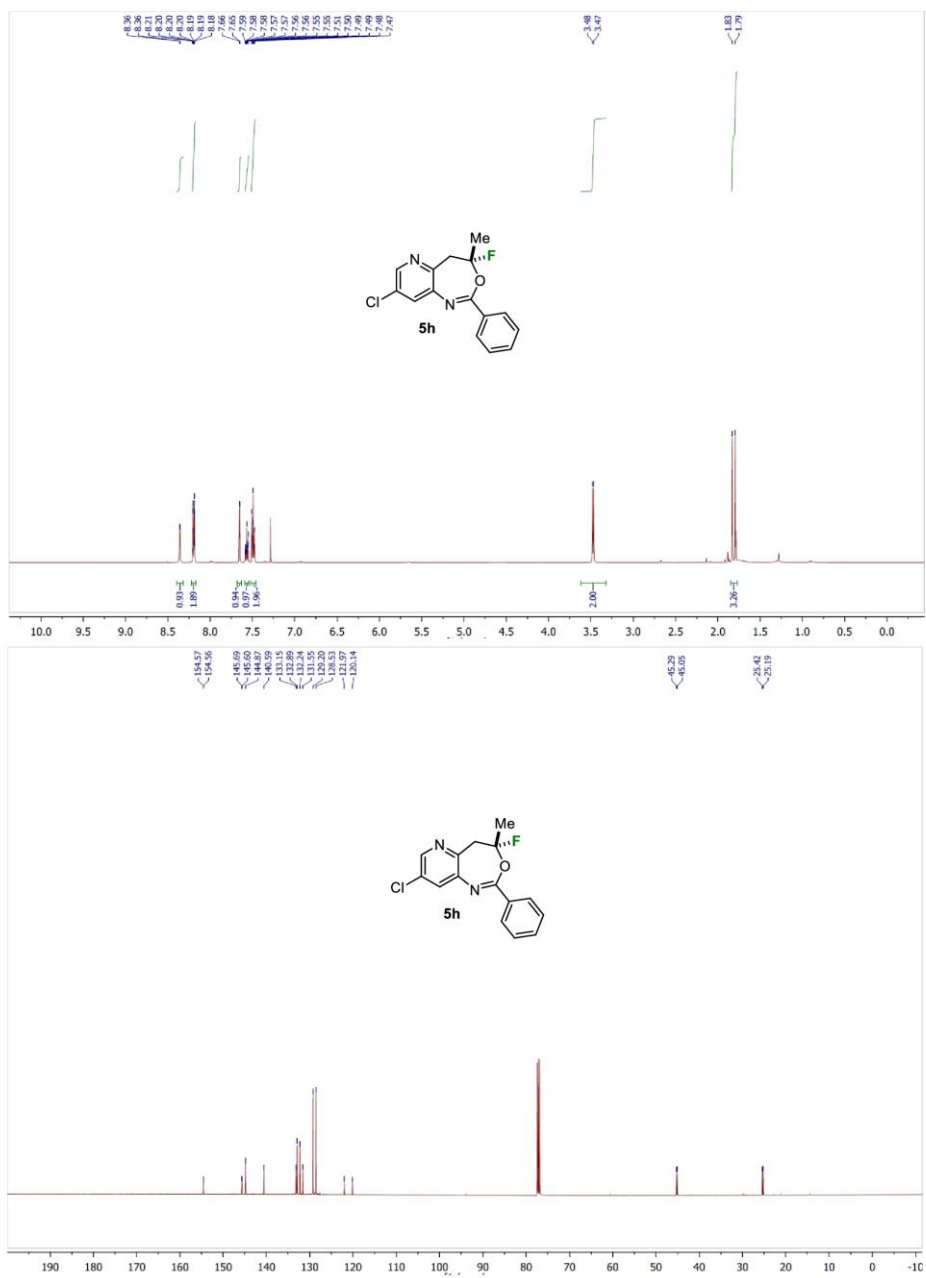


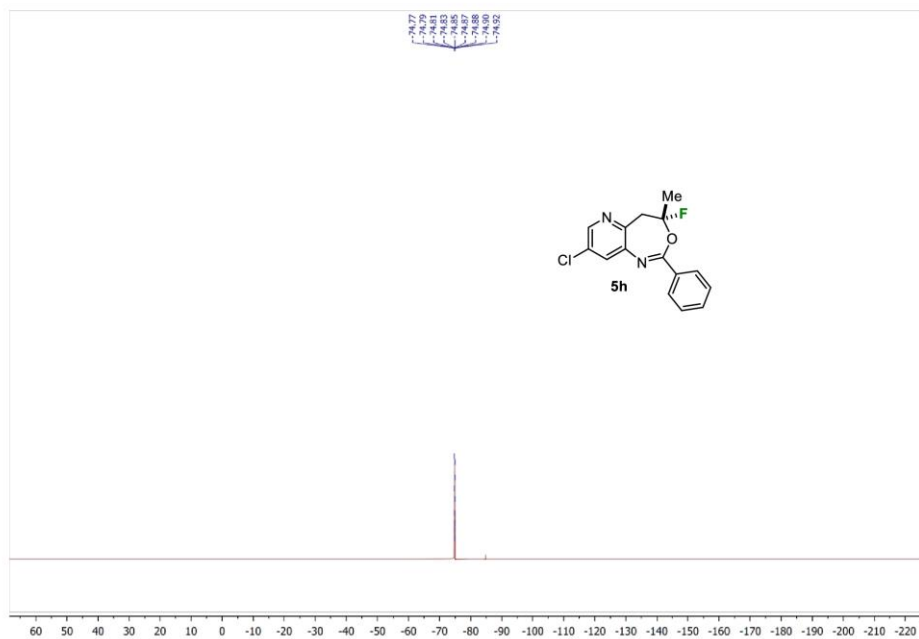




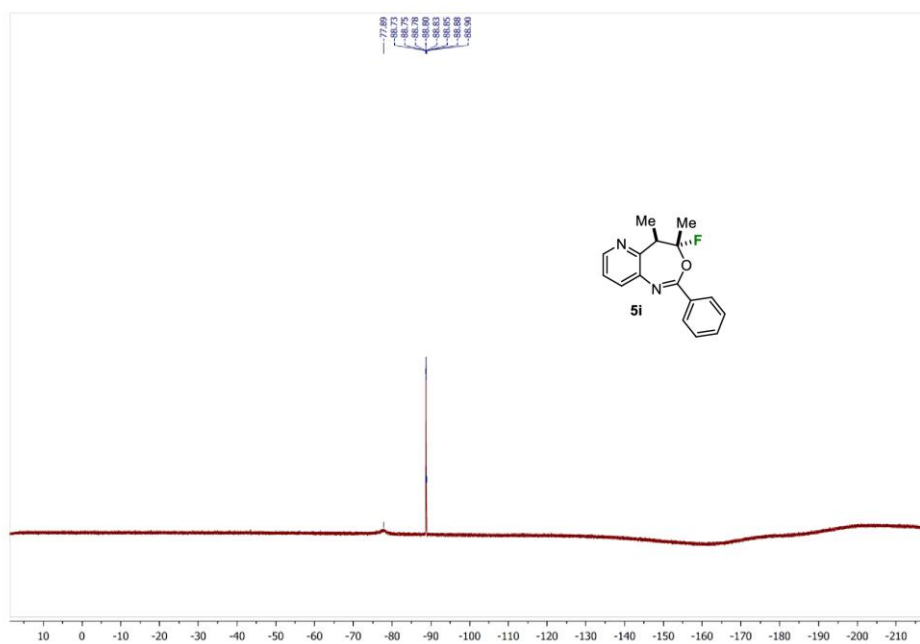




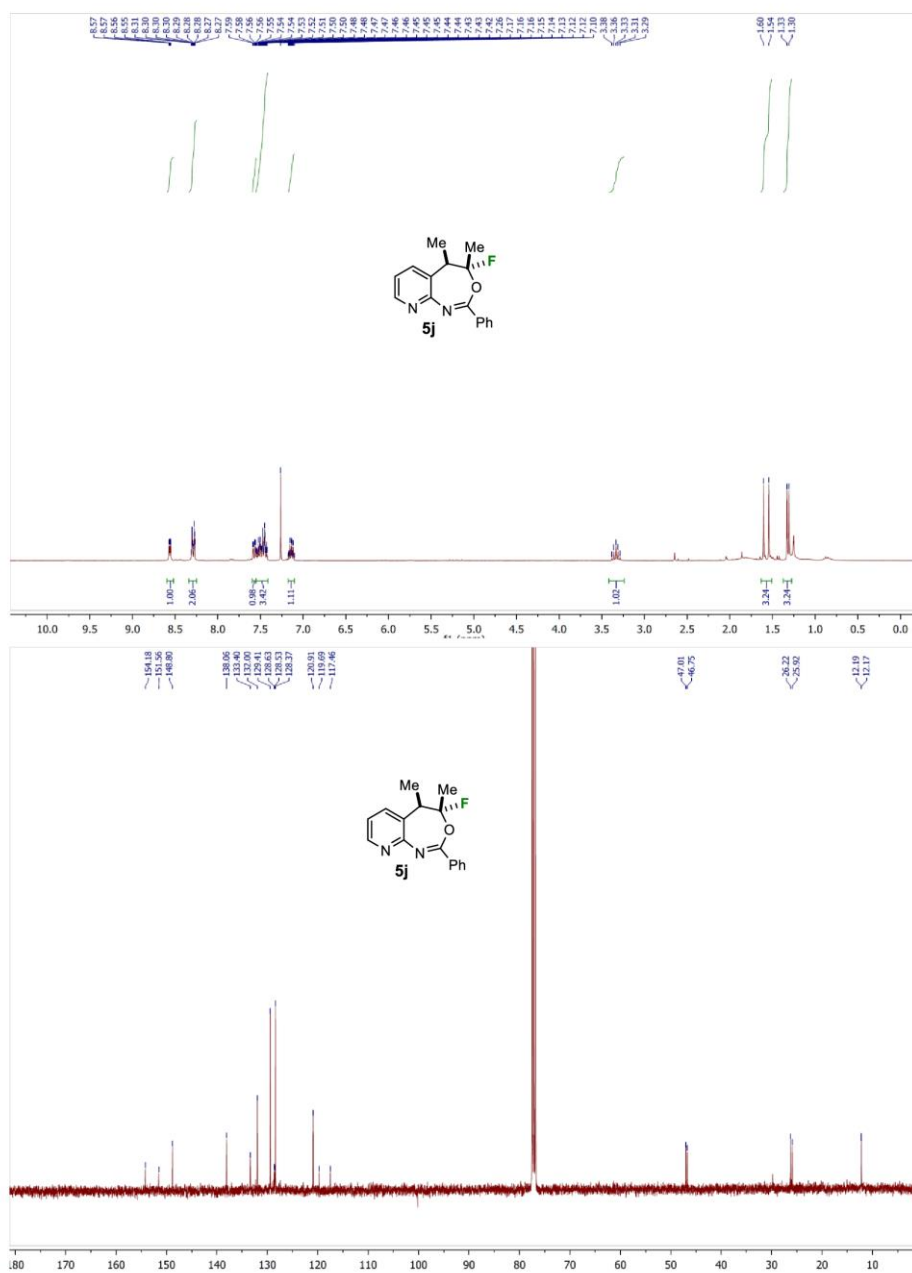


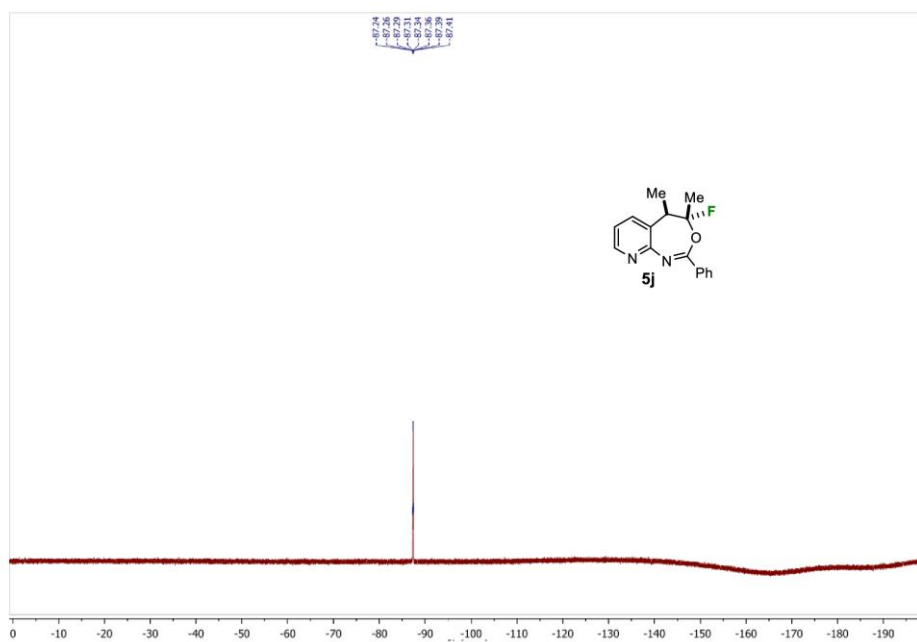


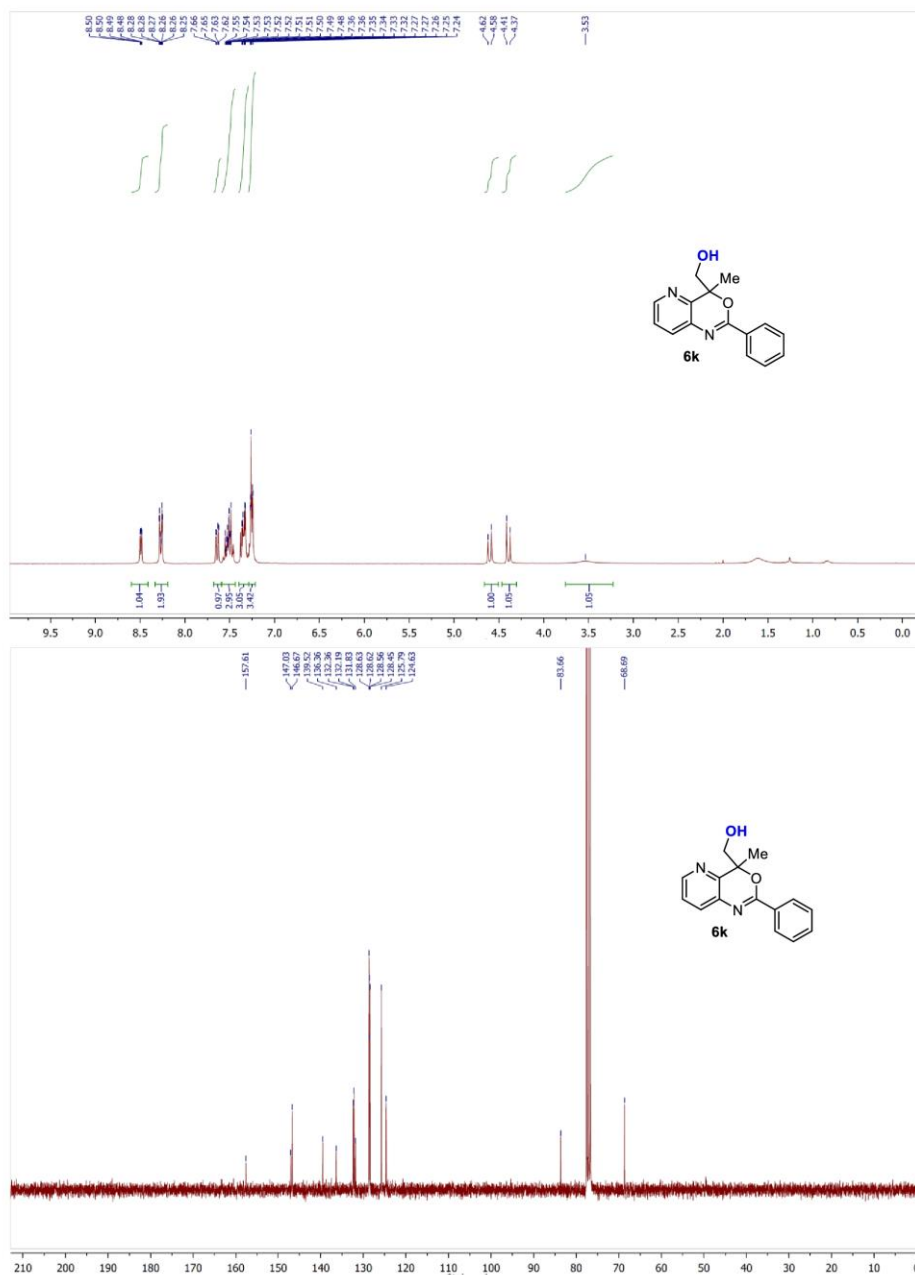


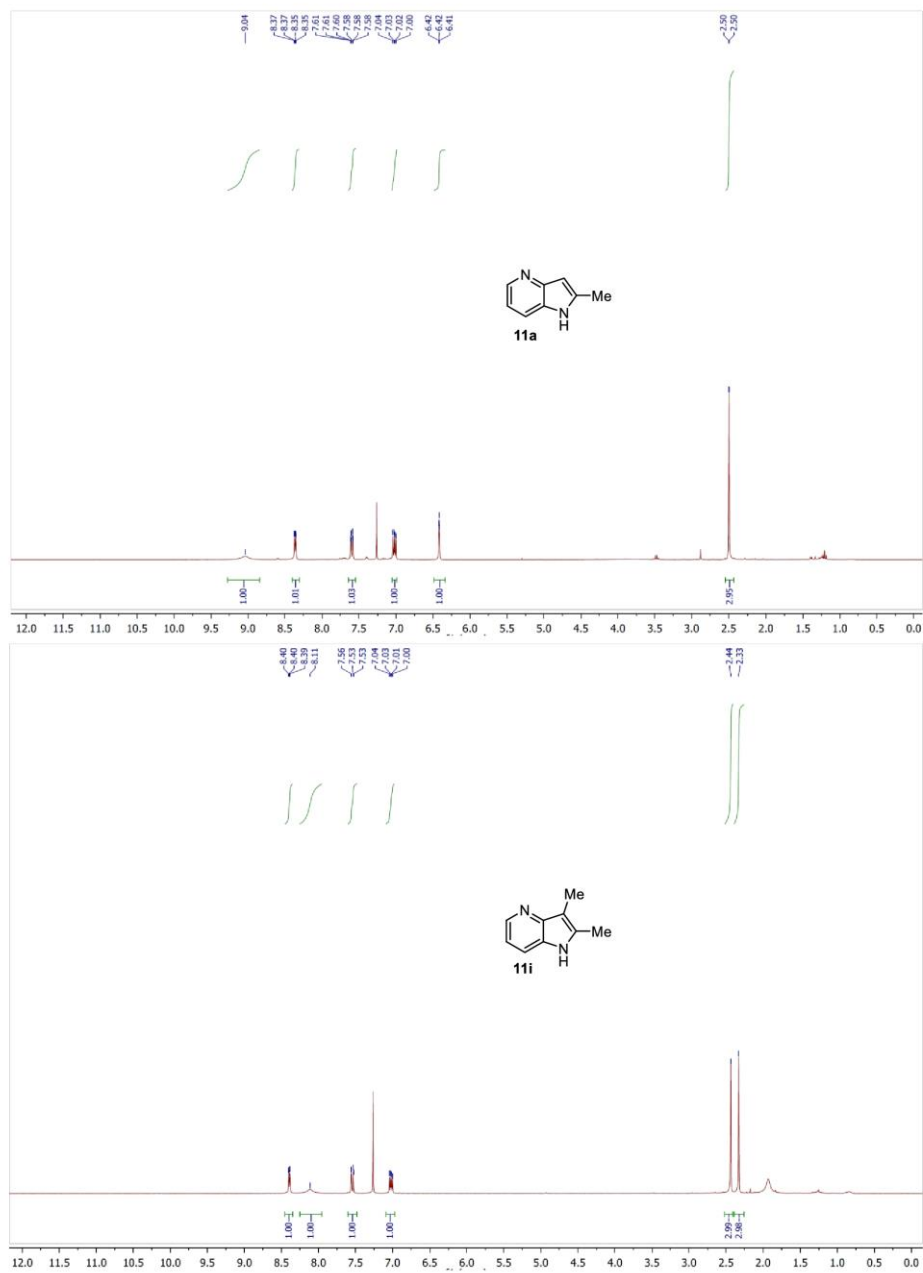


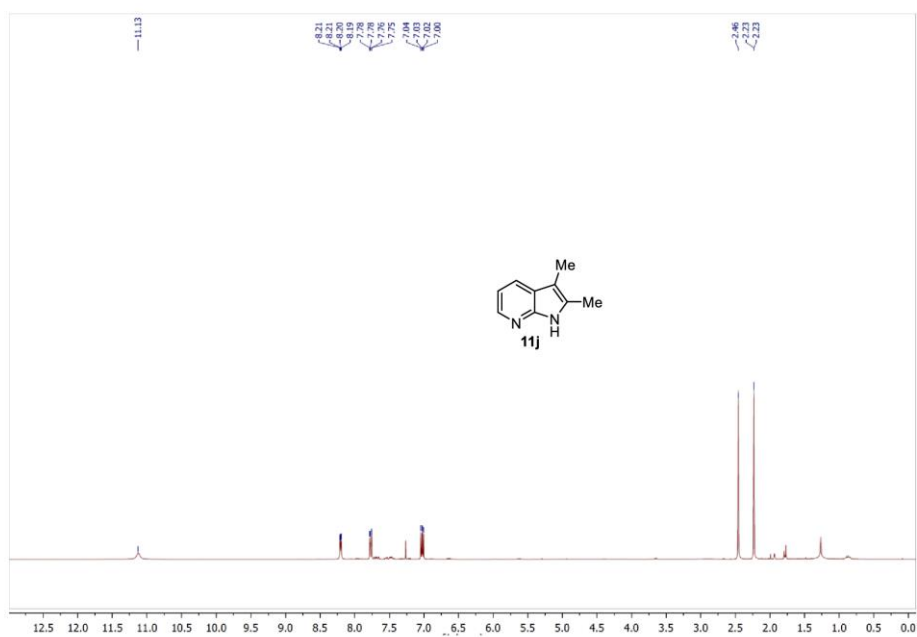












## 4.2. Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans

A. Andries-Ulmer,<sup>3</sup> C. Brunner,<sup>3</sup> J. Rehbein, T. Gulder, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034-13041.<sup>[1][2]</sup>

### - SUPPORTING INFORMATION -

#### Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans

Anna Andries-Ulmer,<sup>[a]‡</sup> Christoph Brunner,<sup>[a]‡</sup> Julia Rehbein,<sup>[b]\*</sup> Tanja Gulder<sup>[a]\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Chemistry and Catalysis Research Center (CRC), Technical University of Munich, Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching, Germany

<sup>b</sup>Institute of Organic Chemistry, University of Regensburg, Universitätstraße 31, 93053 Regensburg, Germany

Reprinted with permission from A. Andries-Ulmer, C. Brunner, J. Rehbein, T. Gulder; Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034-13041. Copyright 2019 American Chemical Society.

<https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jacs.8b08350>

---

<sup>3</sup> Geteilte Erstautoren

**Content**

1. General Information	S1
2. Chemodivergent Transformation of Styrene 3a	S2
3. Hammett Analyses	S3
4. General Procedures for the Synthesis of Indoles 12	S4
5. Physical and Spectroscopic Data of Benzoxazines 1	S5
6. Physical and Spectroscopic Data of Benzoxazepines 5	S6
7. Physical and Spectroscopic Data of Indoles 12	S8
8. Physical and Spectroscopic Data of Fluoro Isochroman Imines 17	S12
9. Optimization of the Reaction Conditions for the Synthesis of Benzylic Ketones 13	S13
10. General Procedure for the Synthesis of 13	S13
11. Physical and Spectroscopic Data of Benzylic Ketones 13	S14
12. Optimization of the Reaction Conditions for the Synthesis of 2-Substituted Indoles 14	S18
13. General Procedure for the Synthesis of 2-Indoles 14	S19
14. <sup>13</sup> C-labelled Studies on the Formation of 2-Indoles 14	S21
15. NMR Studies on the Interaction of <i>F</i> -Iodane 4 and CSA	S22
16. Physical and Spectroscopic Data of 2-Substituted Indoles 14	S24
17. General Procedure for the Synthesis of Tryptphan Analogs 16	S35
18. Physical and Spectroscopic Data of Tryptphan Analogs 16	S35
19. Theoretical Investigations	S38
20. References	S86

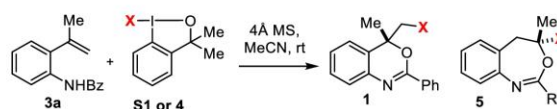
## 1. General Information

Solvents used in reactions were p.A. grade. Solvents for chromatography were technical grade and distilled prior to use. Anhydrous dichloromethane, diethylether and THF were obtained from a MBraun MB-SPS 800 solvent purification system. Reagents were purchased at the highest commercial quality and used without further purification. The fluoroiodane **4** was prepared according to the literature procedure by Stuart et al.<sup>1</sup> Yields refer to chromatographically and spectroscopically (<sup>1</sup>H NMR) homogeneous materials, unless otherwise stated. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on Merck silica gel aluminium plates with F-254 indicator using UV light as the visualizing agent (UV) and a basic potassium permanganate solution (KMnO<sub>4</sub>) and heat as developing agent. Silica gel Merck 60 (particle size 40 – 63 μm) was used for flash column chromatography. Solvent mixtures are understood as volume/volume. NMR spectra were recorded on Bruker AV300, Bruker AV400, Bruker AV500, or Bruker AV500-cryo spectrometers. The spectra were calibrated using residual undeuterated solvent as an internal reference (CHCl<sub>3</sub> @ 7.26 ppm, MeCN-*d*<sub>3</sub> @ 1.94 ppm and 2.13 ppm <sup>1</sup>H NMR, CHCl<sub>3</sub> @ 77.00 ppm, MeCN-*d*<sub>3</sub> @ 1.32 ppm and 128.1 ppm <sup>13</sup>C NMR). The following abbreviations (or combinations thereof) were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, dt = doublet of triplets, q = quartet, m = multiplet, br = broad. In addition, the following abbreviations were used: EtOAc = ethyl acetate, MeCN = acetonitrile, TLC = thin layer chromatography, rt = room temperature, sat = saturated, Bz = Benzyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, Tos = Tosyl, PPTS = Pyridinium *p*-toluenesulfonate, TMS = trimethylsilyl, TBDMS = *tert*-Butyl-dimethylsilyl, CSA = Camphorsulfonic acid. Melting points were measured on a Büchi 510 and are not calibrated. IR spectra were recorded on a JASCO FT-IR-4100 (ATR) and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>). Mass spectra were conducted on a Finnigan MAT SSQ 7000 (MS-EI, 70 eV; CI, 100 eV), or a Thermo Scientific LTQ-FT ultra and ThermoFisher Scientific LTQ Orbitrap XL spectrometer (ESI HRMS).



## 2. Chemodivergent Transformation of Styrene **3a**

**Table S1.** Conversion of benzamide **3a** with different halogenated hypervalent iodanes.



entry	X	conversion	yield <sup>a</sup>	<b>1</b> : <b>5</b> <sup>b</sup>
1	F	quant.	90% (77%) <sup>c</sup>	0 : 100
2	Cl	ca. 20%	15% <sup>c</sup>	100 : 0
3 <sup>[d]</sup>	Cl	quant.	quant. (78%) <sup>c</sup>	100 : 0
4	Br	quant.	quant. (86%) <sup>c</sup>	100 : 0

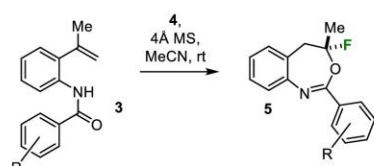
The reactions were carried out using styrene **3a** (0.10 mmol, 1.0 eq.) and 0.12 mmol iodane reagent **S1** or **4** (0.12 mmol, 1.2 eq.) in 0.50 mL MeCN (0.2M) at rt. <sup>a</sup>The yield was determined from the crude <sup>1</sup>H-NMR spectrum using an internal standard. <sup>b</sup>The ratio was determined from the crude <sup>1</sup>H-NMR spectrum. <sup>c</sup>Isolated yield. <sup>[d]</sup>The more reactive Willgerodt's reagent (PhICl<sub>2</sub>) was used instead of the cyclic derivative **S1b**.

Employing the chlorine- and bromine-iodane analogs of **4** led to a complete switch in chemoselectivity yielding now solely the six-membered chloro and bromo benzoxazines **1b** and **1c** (Table S1, entry 2-4). These results impressively confirm the different and unique reactivity pattern triggered by the fluoro iodane **4**, not only when compared to other electrophilic F-reagents, such as selectfluor, but also with regard to its halogen analogs.

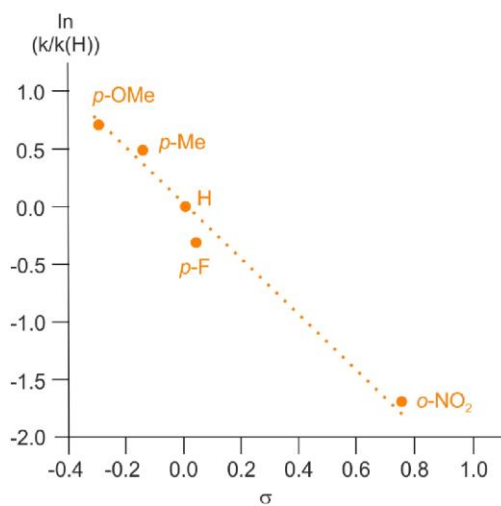
### 3. Hammett Analyses

A Hammett correlation was conducted varying the substituents at the benzamide aryl ring, thus influencing the Lewis basic stabilization of the calculated carbocation **C<sub>open</sub>**. This analysis yielded  $\rho = -2.4581$  for the *C,H*-fluorination of *N*-benzoylated styrenes **3** (see Table S2 and Figure S1). This result clearly indicates the generation of a positively charged intermediate in the rate-determining step during the transformation, which is in line with the results of the computational studies.

**Table S2.** Relative reaction rate for the *C,H*-fluorination.



entry	R	$\sigma^2$	$\ln k/k(H)$
1	<i>p</i> -OMe	-0.27	0.709
2	<i>p</i> -Me	-0.17	0.479
3	H	0	0
4	<i>p</i> -F	0.06	-0.364
5	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	0.78	-1.701



**Figure S1.** Hammett correlation of  $\ln(k/k(H))$  vs.  $\sigma$  for the benzoxazepine formation;  $\rho = -2.4581 \pm 0.1743$ .

#### 4. General Procedures

##### 4.1 General Procedure (GP-1) for the Synthesis of Halogenated Benzoxazines **1**

Styrene **3** (0.20 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 1 mL MeCN (0.2M). To this solution the corresponding halogenation agent (240  $\mu$ mol, 1.2 eq.) was added in one portion and the mixture was stirred at rt until all the starting material was consumed. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the corresponding products.

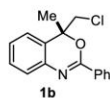
##### 4.2 General Procedure (GP-2) for the Synthesis of Fluorinated Benzoxazepines **5** and Indoles **12**

Styrene **3** (0.20 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 1 mL MeCN (0.2M). To this solution fluoroiodane **4** (67.2 mg, 240  $\mu$ mol, 1.2 eq.) was added in one portion and the mixture was stirred at rt until all starting material was consumed. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the corresponding products.

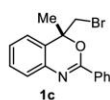
##### 4.3 General Procedure (GP-3) for the Synthesis of Oxidation Sensitive Indoles **12**

Styrene **3** (0.20 mmol, 1.0 eq.) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (251 mg, 1.00 mmol, 5.0 eq.) were dissolved in 1 mL MeCN (0.2M) and the fluoroiodane **4** (39.2 mg, 140  $\mu$ mol, 0.7 eq.) in 5 mL MeCN was added dropwise. After complete addition, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the corresponding indoles **12**.

## 5. Physical and Spectroscopic Data of Benzoxazines 1



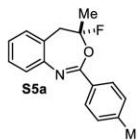
**4-(Chloromethyl)-4-methyl-2-phenyl-benzo[d]-1,3-oxazine (1b):** prepared from styrene **3a** (35.6 mg, 0.15 mmol) and Willgerodt's reagent (49.5 mg, 0.18 mmol) applying **GP-1**; 18 h; colorless solid (31.8 mg, 0.12 mmol, 78%); **m.p.** = 55 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.44 (silica gel, hexane/EtOAc 95:5); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.23 (dt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.55 – 7.50 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.41 – 7.34 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 (td, *J* = 5.4, 4.8, 2.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.20 – 7.15 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.88 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156.4 (C=N), 139.1 (C<sub>q</sub>), 132.3 (C<sub>q</sub>), 131.7 (C<sub>ar</sub>-H), 129.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (2C, C<sub>ar</sub>-H), 128.3 (C<sub>ar</sub>-H), 126.9 (C<sub>q</sub>), 125.5 (C<sub>ar</sub>-H), 123.4 (C<sub>ar</sub>-H), 79.00 (C<sub>q</sub>), 50.64 (CH<sub>2</sub>), 24.01 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1647, 1625, 1450, 1308, 1252, 1117, 1045, 1026, 893, 751, 735, 694 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 272 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClNO [M+H]<sup>+</sup> 272.0837, found 272.0835.



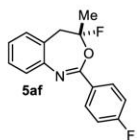
**4-(Bromomethyl)-4-methyl-2-phenyl-benzo[d]-1,3-oxazine (1c):** prepared from styrene **3a** (23.7 mg, 0.10 mmol) and bromo iodane (40.9 mg, 0.12 mmol) applying **GP-1**; 18 h; colorless solid (15.8 mg, 61.9 μmol, 86%); **m.p.** = 83 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.50 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.24 – 8.22 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.54 – 7.48 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.47 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.41 – 7.33 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 (ddd, *J* = 8.5, 5.9, 2.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.21 – 7.15 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156.4 (C<sub>q</sub>), 139.2 (C<sub>q</sub>), 132.4 (C<sub>q</sub>), 131.8 (C<sub>ar</sub>-H), 129.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 127.1 (C<sub>q</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>-H), 125.7 (C<sub>ar</sub>-H), 123.4 (C<sub>ar</sub>-H), 78.22 (C<sub>q</sub>), 39.87 (CH<sub>2</sub>), 24.99 (CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>3</sup>

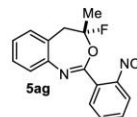
## 6. Physical and Spectroscopic Data of Benzoxazepines 5

**4-Fluoro-4-methyl-2-(4'-methylphenyl)-4,5-dihydrobenzo[d]-1,3-oxazepine (S5a):**

prepared from styrene **S3a** (50.3 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2**; 30 min; colorless solid (42.0 mg, 0.16 mmol, 78%); **m.p.** = 115 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.89 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>) δ = 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.38 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.26 – 7.15 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 3.22 (dd, *J* = 14.3, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (dd, *J* = 14.4, 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.67 (d, *J* = 17.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>) δ = 153.8 (d, *J* = 2.4 Hz, C<sub>q</sub>), 145.1 (C<sub>q</sub>), 143.3 (C<sub>q</sub>), 131.9 (C<sub>q</sub>), 130.4 (C<sub>ar</sub>-H), 130.1 (C<sub>ar</sub>-H), 129.6 (C<sub>ar</sub>-H), 129.3 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (d, *J* = 9.1 Hz, C<sub>q</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>-H), 126.1 (C<sub>ar</sub>-H), 123.9 (d, *J* = 226.3 Hz, C<sub>q</sub>), 42.43 (d, *J* = 30.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 24.92 (d, *J* = 30.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 21.51 (CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>) δ = -74.54 (dtd, *J* = 25.4, 17.9, 6.1 Hz) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1030, 1599, 1273, 1207, 1177, 1123, 1103, 1058, 895, 760 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 270 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> 270.1289, found 270.1288.

**4-Fluoro-4-methyl-2-(4'-fluorophenyl)-4,5-dihydrobenzo[d]-1,3-oxazepine (5af):**

prepared from styrene **3af** (51.1 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2**; 3 h; yellow solid (42.3 mg, 0.16 mmol, 77%); **m.p.** = 98 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.85 (silica gel, pentane/EtOAc 90:10); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>) δ = 13.55 – 13.47 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 12.70 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 12.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 12.59 – 12.50 (m, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 8.57 (dd, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 8.50 (dd, *J* = 14.5, 8.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.01 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>) δ = 165.9 (d, *J* = 249.7 Hz, C<sub>q</sub>), 152.5 (d, *J* = 2.2 Hz, C<sub>q</sub>), 144.8 (C<sub>q</sub>), 132.0 (d, *J* = 9.1 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 131.2 (d, *J* = 3.0 Hz, C<sub>q</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>-H), 129.3 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (d, *J* = 9.2 Hz, C<sub>q</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>-H), 126.3 (C<sub>ar</sub>-H), 123.7 (d, *J* = 226.5 Hz, C<sub>q</sub>), 116.3 (d, *J* = 22.1 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 42.47 (d, *J* = 30.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 24.99 (d, *J* = 29.9 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>) δ = -74.93 (qd, *J* = 18.3, 17.9, 8.9 Hz), -110.50 (ddd, *J* = 14.3, 8.9, 5.4 Hz) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1631, 1598, 1505, 1388, 1219, 1206, 1153, 1105, 1054, 1012, 894, 845, 759 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 274 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 274.1038, found 274.1037.

**4-Fluoro-4-methyl-2-(2'-nitrophenyl)-4,5-dihydrobenzo[d]-1,3-oxazepine (5ag):**

prepared from styrene **3ah** (56.5 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2**; 1 h; yellow oil (37.0 mg, 0.12 mmol, 62%); **R<sub>f</sub>** = 0.56 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>) δ = 7.98 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.67 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 (td, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.29

– 7.24 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.21 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.45 – 3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64 (d,  $J = 18.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>)  $\delta = 150.5$  (C<sub>q</sub>), 148.5 (d,  $J = 2.0$  Hz, C<sub>q</sub>), 143.1 (C<sub>q</sub>), 133.6 (C<sub>ar</sub>-H), 132.3 (C<sub>ar</sub>-H), 132.0 (C<sub>ar</sub>-H), 130.9 (C<sub>ar</sub>-H), 130.4 (C<sub>q</sub>), 129.7 (d,  $J = 7.5$  Hz, C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>-H), 127.7 (C<sub>ar</sub>-H), 127.6 (C<sub>ar</sub>-H), 124.8 (C<sub>ar</sub>-H), 120.6 (d,  $J = 225.6$  Hz, C<sub>q</sub>), 42.86 (d,  $J = 28.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 25.76 (d,  $J = 29.7$  Hz, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>)  $\delta = -80.69$  (s) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1673, 1531, 1455, 1349, 1210, 1113, 1060, 765$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 301 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 301.0983, found 301.0982.

## 7. Physical and Spectroscopic Data of Indoles 12



**3-Methyl-N-tosylindole (12c):** prepared from **3c** (57.5 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2**; colorless solid (32.5 mg, 0.11 mmol, 57%); **m.p.** = 101 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.60 (silica gel, hexane/EtOAc 95:5); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.02 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.81 – 7.74 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.47 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.37 – 7.31 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.27 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.23 – 7.18 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>4</sup>



**3-Methyl-1H-indole (12d):** prepared from **3d** (26.6 mg, 200 μmol) applying **GP-2** in quantitative yield (26.2 mg, 0.20 mmol) or from the TBDMS styrene **3e** (24.8 mg, 0.10 mmol) by **GP-3** in 71% yield (6.5 mg, 49.6 μmol); colorless solid; **m.p.** = 94 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.53 (silica gel, hexane/EtOAc 95:5); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.87 (br s, 1H, NH), 7.63 – 7.55 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.35 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.19 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.98 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>5</sup>



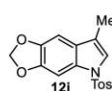
**N,3-Dimethylindole (12f):** prepared from **3f** (29.4 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2**; colorless oil (20.6 mg, 0.14 mmol, 71%); **R<sub>f</sub>** = 0.32 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.59 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 1.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.84 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>6</sup>



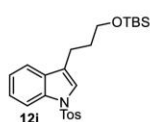
**3,5-Dimethyl-N-tosylindole (12h):** prepared from **3h** (60.3 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2** at 60 °C; yellow solid (46.7 mg, 0.16 mmol, 78%); **m.p.** = 55 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.53 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.74 – 7.70 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.22 (dt, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.20 – 7.16 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>7</sup>



**5,6-Dioxolo-3-methyl-N-tosylindole (12i):** prepared from **3i** (66.3 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2**; colorless solid (43.0 mg, 0.13 mmol, 66%); **m.p.** = 202-203 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.50 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.73 – 7.68 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.49 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.29 – 7.16 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.18 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.79 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>7</sup>



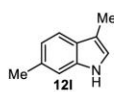
**3-(3'-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propyl)-N-tosylindole (12j):** prepared from **3j** (89.1 mg, 0.20 mmol) applying **GP-2** at 60 °C; colorless oil (56.8 mg, 0.13 mmol, 65%); **R<sub>f</sub>** = 0.61 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.00 – 7.96 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.76 – 7.71 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.49 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 – 7.24 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.25 – 7.17 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (ddd, *J* = 7.7, 7.0, 1.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88 (ddt, *J* = 8.7, 7.4, 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 144.8 (C<sub>q</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>), 131.3 (C<sub>q</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>-H), 126.9 (C<sub>ar</sub>-H), 124.7 (C<sub>ar</sub>-H), 123.2 (C<sub>q</sub>), 123.1 (C<sub>ar</sub>-H), 122.7 (C<sub>ar</sub>-H), 119.7 (C<sub>ar</sub>-H), 113.9 (C<sub>ar</sub>-H), 62.38 (CH<sub>2</sub>), 32.07 (CH<sub>2</sub>), 26.10 (CH<sub>3</sub>), 21.70 (CH<sub>3</sub>), 21.24 (CH<sub>2</sub>), 18.48 (C<sub>q</sub>), -5.14 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1447, 1372, 1172, 1096, 835, 744, 668 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 329 [M+H-TBS]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 444.2023, found 444.2026.



**3-Ethyl-1H-indole (12k):** prepared from **3k** (29.4 mg, 0.20 mmol) applying **GP-3**; yellow oil (18.0 mg, 0.12 mmol, 89%); **R<sub>f</sub>** = 0.62 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.91 (br s, 1H, NH), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 – 7.19 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.14 (td, *J* = 7.5, 7.0, 1.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.03 – 6.99 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.82 (qd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

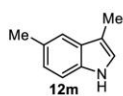
The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>8</sup>





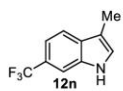
**3,6-Dimethyl-1H-indole (12l):** prepared from **3l** (29.4 mg, 0.20 mmol) applying **GP-3** at 60 °C; brown solid (13.0 mg, 89.5  $\mu$ mol, 64%); **m.p.** = 88 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.56 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.73 (br s, 1H, NH), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.14 (dt, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.97 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.89 (dt, *J* = 2.2, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>9</sup>



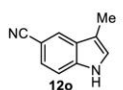
**3,5-Dimethyl-1H-indole (12m):** prepared from **3m** (29.4 mg, 0.20 mmol) by **GP-3**; yellow oil (15.0 mg, 0.10 mmol, 74%); **R<sub>f</sub>** = 0.74 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.77 (br s, 1H, NH), 7.36 (dt, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.93 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>10</sup>



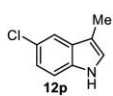
**3-Methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indole (12n):** prepared from **3n** (40.2 mg, 0.20 mmol) by **GP-3**; pale yellow solid (19.0 mg, 95.4  $\mu$ mol, 68%); **m.p.** = 133 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.56 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.10 (br s, 1H, NH), 7.68 – 7.64 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.64 – 7.62 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -60.51 (s) ppm.

The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>11</sup>



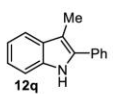
**3-Methyl-5-cyano-1H-indole (12o):** prepared from **3o** (31.6 mg, 0.20 mmol) by **GP-3**; yellow oil (12.0 mg, 76.8  $\mu$ mol, 55%); **R<sub>f</sub>** = 0.62 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.22 (br, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.41 (2x d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.09 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>12</sup>



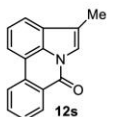
**3-Methyl-5-chloro-1H-indole (12p):** prepared from **3p** (33.5 mg, 0.20 mmol) by **GP-3**; brown oil (14.2 mg, 84.7  $\mu\text{mol}$ , 61%);  $R_f = 0.52$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.90$  (br s, 1H, NH), 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.14 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.99 (dd,  $J = 2.3, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.30 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>4</sup>



**3-Methyl-2-phenyl-1H-indole (12q):** prepared from **3q** (33.5 mg, 0.20 mmol) by **GP-3**; red oil (19.0 mg, 91.7  $\mu\text{mol}$ , 65%);  $R_f = 0.61$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.02$  (br s, 1H, NH), 7.62 – 7.58 (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.50 – 7.47 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.39 – 7.36 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.22 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.15 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

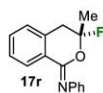
The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>4</sup>



**4-Methyl-7H-pyrrolo[3,2,1-de]phenanthridin-7-one (12s):** prepared from **3s** (41.5 mg, 0.20 mmol) by **GP-2** at 40  $^\circ\text{C}$ ; colorless oil (22.4 mg, 96.0  $\mu\text{mol}$ , 48%);  $R_f = 0.20$  (silica gel, hexane/EtOAc 85:15);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.62$  (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 8.30 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 8.07 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.82 – 7.79 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.72 (dd,  $J = 7.6, 0.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.62 (ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.45 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>13</sup>

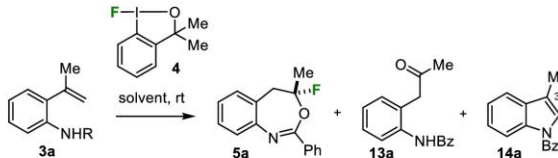
## 8. Physical and Spectroscopic Data of Fluoro Isochroman Imines 17



**3-Fluoro-3-methyl-N-phenylisochroman-1-imine (17r):** prepared from **3r** (47.5 mg, 0.20 mmol) by **GP-2**; 7 h; colorless solid (36.0 mg, 0.14 mmol, 71%); **m.p.** = 61 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.65 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.33 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.48 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.44 – 7.31 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 – 7.17 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.16 – 7.08 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.41 – 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72 (d, *J* = 17.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 148.8 (C<sub>q</sub>), 146.3 (C<sub>q</sub>), 132.7 (C<sub>q</sub>), 131.8 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 128.1 (C<sub>ar</sub>-H), 127.6 (C<sub>ar</sub>-H), 126.5 (C<sub>q</sub>), 124.0 (C<sub>ar</sub>-H), 122.9 (C<sub>ar</sub>-H), 112.4 (d, *J* = 223.3 Hz, C<sub>q</sub>), 37.34 (d, *J* = 29.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 25.54 (d, *J* = 26.9 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -98.45 – -98.77 (m) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1661, 1593, 1389, 1229, 1204, 1161, 1055, 1025, 981, 923, 817, 770, 720 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 256 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> 256.1132, found 256.1132.

### 9. Optimization of the Reaction Conditions for the Synthesis of Benzylic Ketones 13

**Table S3.** Evaluation of the optimum solvent.



The reaction scheme shows styrene **3a** (with an NHR group) reacting with F-iodane **4** (a cyclic acetal with a fluorine atom) in a solvent at room temperature (rt). The products are a mixture of **5a** (a cyclic acetal with a fluorine atom and a phenyl group), **13a** (a benzylic ketone with an NHBz group), and **14a** (a cyclic acetal with a benzyl group).

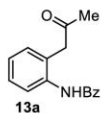
entry	solvent	time	conversion	yield <sup>a</sup>	5a : 13a : 4a
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 min	>99%	52%	47 : 52 : 1
2	MeCN	20 min	>99%	96% (80%) <sup>b</sup>	0 : 96 : 4
3	toluene	20 min	>99%	54%	43 : 54 : 3
4	MeOH	1 h	>99%	94 (76%) <sup>b</sup>	4 : 94 : 2
5	hexane	1 h	>99%	68%	27 : 68 : 5
6	Et <sub>2</sub> O	1 h	>99%	31%	68 : 31 : 1
7	EtOAc	1 h	>99%	89%	9 : 89 : 2

The reactions were carried out using styrene **3a** (23.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) and the fluoroiodane **4** (0.12 mmol, 1.2 eq.) in a 0.2M solution at rt. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. <sup>a</sup>The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude product using an internal standard. <sup>b</sup>Isolated yield.

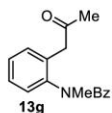
### 10. General Procedure for the Synthesis of 13

200 μmol (1.0 eq.) styrene **3** was dissolved in 1 mL standard MeCN (0.2M) and 240 μmol *F*-iodane **4** (67.2 mg, 1.2 eq.) was added and the mixture was stirred at rt until all the starting material was consumed according to TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the corresponding product **13**.

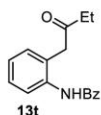
## 11. Physical and Spectroscopic Data of Benzylic Ketones 13



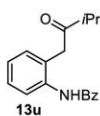
**N-(2'-Oxopropyl)phenyl-benzamide (13a):** prepared from styrene **3a** (47.5 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 4 h; colorless solid (39.5 mg, 156  $\mu\text{mol}$ , 78%); **m.p.** = 82 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.15 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.41 (s, 1H, NH), 8.08 – 8.01 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.60 – 7.52 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.55 – 7.48 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 209.7 (C=O), 165.8 (C=O), 137.6 (C<sub>q</sub>), 134.6 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>q</sub>), 130.8 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 127.5 (C<sub>ar</sub>-H), 125.8 (C<sub>ar</sub>-H), 125.5 (C<sub>ar</sub>-H), 125.0 (C<sub>ar</sub>-H), 47.98 (CH<sub>2</sub>), 30.42 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1682, 1454, 1313, 751, 703 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 254.1176, found 254.1174.



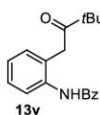
**N-Methyl-N-(2'-oxopropyl)phenylbenzamid (13g):** prepared from styrene **3g** (50.3 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 24 h; brown oil (45.5 mg, 170  $\mu\text{mol}$ , 85%); **R<sub>f</sub>** = 0.11 (silica gel, pentane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR**: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.57 – 7.00 (m, 9H, C<sub>ar</sub>-H), 3.71 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.46 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR**: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 204.9 (C=O), 170.5 (C=O), 143.7 (C<sub>q</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>), 131.8 (C<sub>q</sub>), 131.7 (C<sub>ar</sub>-H), 129.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 128.1 (C<sub>ar</sub>-H), 127.7 (C<sub>ar</sub>-H), 45.76 (CH<sub>2</sub>), 38.43 (CH<sub>3</sub>), 30.10 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 3059, 2916, 1719, 1636, 1493, 1357, 1158, 1088, 701 cm<sup>-1</sup>; **MS**: (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 267 (14) [M]<sup>+</sup>, 225 [M-CH<sub>3</sub>CO]<sup>+</sup> (41), 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (63) [Ph]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 268.1332, found 268.1328.



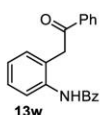
**N-(2-Oxobutyl)phenyl-benzamide (13t):** prepared from styrene **3t** (50.3 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 7 h; colorless solid (33.7 mg, 126  $\mu\text{mol}$ , 63%); **m.p.** = 83 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.26 (silica gel, cyclohexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.67 (s, NH), 8.07 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.4 Hz, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.61 – 7.48 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.35 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.14 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 212.4 (C=O), 165.8 (C=O), 137.3 (C<sub>q</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>ar</sub>-H), 130.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 127.5 (C<sub>ar</sub>-H), 126.1 (C<sub>q</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>-H), 125.0 (C<sub>ar</sub>-H), 46.87 (CH<sub>2</sub>), 36.55 (CH<sub>2</sub>), 7.64 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1671, 1520, 1451, 1305, 1263, 754, 707 cm<sup>-1</sup>; **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 267 (10) [M]<sup>+</sup>, 249 (19) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 211 (23) [M-EtCO]<sup>+</sup>, 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (40) [Ph]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 268.1332, found 268.1332.



**N-(2-(3'-Methyl-2'-oxobutyl)phenyl)benzamide (13u):** prepared from styrene **3u** (53.1 mg, 200  $\mu$ mol); 8 h; yellow solid (44.5 mg, 158  $\mu$ mol, 79%); **m.p.** = 112 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.32 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.76 (s, NH), 8.10 – 8.00 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.60 – 7.47 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.34 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.22 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.86 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 215.6 (C=O), 165.8 (C=O), 137.4 (C<sub>q</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>), 131.9 (C<sub>ar</sub>-H), 130.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 127.5 (C<sub>ar</sub>-H), 126.6 (C<sub>q</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>-H), 125.2 (C<sub>ar</sub>-H), 44.95 (CH<sub>2</sub>), 41.56 (CH), 18.08 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1705, 1644, 1489, 1308, 1297, 1046, 750, 712 cm<sup>-1</sup>; **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 281 (4) [M]<sup>+</sup>, 263 (34) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 238 (2) [M-*i*Pr]<sup>+</sup>, 211 [M-*i*PrCO]<sup>+</sup> (10), 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (36) [Ph]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 282.1489, found 282.1484.

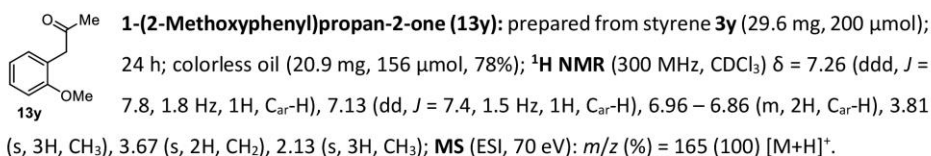
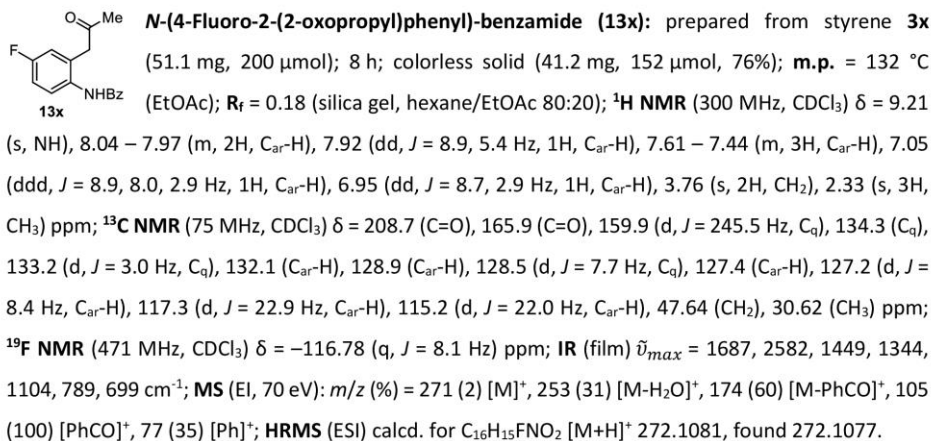


**N-(2-(3',3'-Dimethyl-2'-oxobutyl)phenyl)benzamide (13v):** prepared from styrene **3v** (55.9 mg, 200  $\mu$ mol); 10 h; slightly pink solid (51.4 mg, 174  $\mu$ mol, 87%); **m.p.** = 162 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.33 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 10.05 (s, NH), 8.05 (dt, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.60 – 7.48 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.33 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.20 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 217.1 (C=O), 165.8 (C=O), 137.6 (C<sub>q</sub>), 134.8 (C<sub>q</sub>), 131.9 (C<sub>ar</sub>-H), 130.8 (C<sub>ar</sub>-H), 128.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 127.7 (C<sub>q</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>-H), 125.5 (C<sub>ar</sub>-H), 125.2 (C<sub>ar</sub>-H), 44.61 (C<sub>q</sub>), 40.97 (CH<sub>2</sub>), 26.22 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1701, 1644, 1518, 1308, 1061, 748, 713 cm<sup>-1</sup>; **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 295 (9) [M]<sup>+</sup>, 238 (8) [M-*t*Bu]<sup>+</sup>, 211 (17) [M-*t*BuCO]<sup>+</sup>, 132 (15), 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (35) [Ph]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 296.1645, found 296.1643.

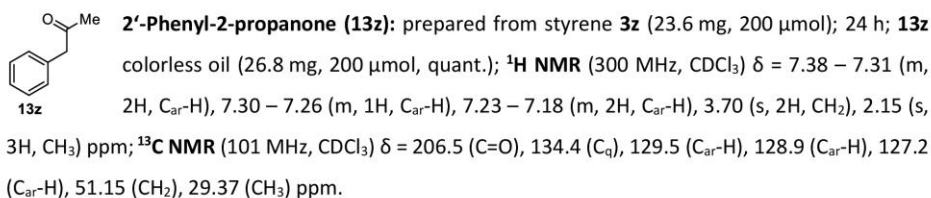


**N-(2-(2'-Oxo-2'-phenylethyl)phenyl)benzamide (13w):** prepared from styrene **3w** (59.9 mg, 200  $\mu$ mol); 18 h; colorless solid (53.0 mg, 168  $\mu$ mol, 84%); **m.p.** = 226 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.33 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.87 (s, 1H, NH), 8.14 (ddd, *J* = 8.3, 5.0, 1.5 Hz, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 8.09 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.69 – 7.63 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.60 – 7.52 (m, 5H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 (ddd, *J* = 15.5, 7.6, 1.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 200.6 (C=O), 165.9 (C=O), 137.7 (C<sub>q</sub>), 136.0 (C<sub>q</sub>), 134.8 (C<sub>q</sub>), 134.3 (C<sub>ar</sub>-H), 132.0 (C<sub>ar</sub>-H), 131.0 (C<sub>ar</sub>-H), 129.2 (C<sub>ar</sub>-H), 129.1 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 127.6 (C<sub>ar</sub>-H), 126.5 (C<sub>q</sub>), 125.4 (C<sub>ar</sub>-H), 125.3 (C<sub>ar</sub>-H), 42.16 (CH<sub>2</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1675, 1448, 1217, 1001, 753, 687 cm<sup>-1</sup>; 279 (43); **MS** (ESI): *m/z* (%) = [M]<sup>+</sup>, 222 (17) [M-Bz]<sup>+</sup>, 118 (100), 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (43) [Ph]<sup>+</sup>.

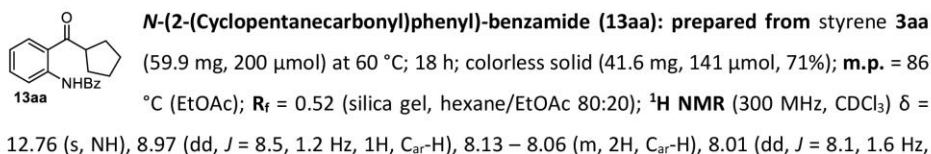
The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>14</sup>



The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>15</sup>



The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>15</sup>

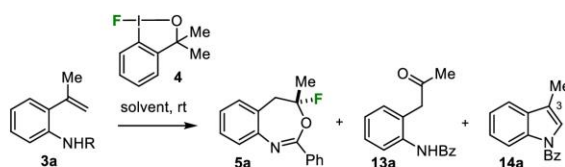


<sup>1</sup>H, C<sub>ar</sub>-H), 7.66 – 7.47 (m, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.16 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.83 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 2.01 – 1.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.84 – 1.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 208.0 (C=O), 166.2 (C=O), 141.8 (C<sub>q</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>ar</sub>-H), 131.3 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (C<sub>ar</sub>-H), 127.7 (C<sub>ar</sub>-H), 122.6 (C<sub>ar</sub>-H), 122.1 (C<sub>q</sub>), 121.2 (C<sub>ar</sub>-H), 47.71 (C<sub>ar</sub>-H), 30.73 (CH<sub>2</sub>), 26.48 (CH<sub>2</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1670, 1584, 1448, 1308, 748, 710 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* (%) = 294 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 294.1489, found 294.1487.



## 12. Optimization of the Reaction Conditions for the Synthesis of 2-Substituted Indoles 14

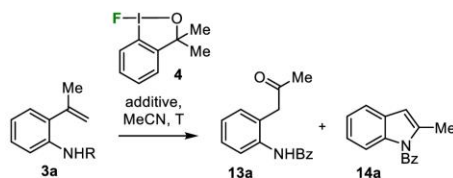
Table S4. Evaluation of the solvent.



entry	solvent	time	conversion	yield <sup>a</sup>	5a : 13a : 14a
1	CHCl <sub>3</sub>	20 h	< 5%	n.d.	n.d.
2	Et <sub>2</sub> O	20 h	>99%	–	64 : 36 : 0
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 h	>99%	1%	41 : 58 : 1
4	toluene	20 h	>99%	1%	74 : 24 : 2
5	EtOAc	20 h	>99%	4%	60 : 36 : 4
6	MeOH	12h	>99%	>99% (81%) <sup>b</sup>	0 : 0 : 100
7	MeCN	12 h	>99%	97% (93%) <sup>b</sup>	0 : 3 : 97

The reactions were carried out using styrene **3** (23.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) and the *F*-iodane **4** (0.12 mmol, 1.2 eq.) in a 0.2M solution. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. <sup>a</sup>The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude product using an internal standard. <sup>b</sup>Isolated yield.

Table S5. Evaluation of the optimum reaction conditions.



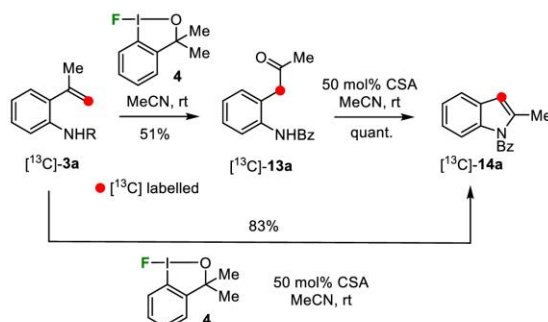
entry	additive	temperature	time	conversion	yield <sup>g</sup>	14a : 13a
1	-	rt	24 h	>99%	16%	16 : 84
2	KHSO <sub>4</sub> <sup>b</sup>	rt	24 h	>99%	28%	28 : 72
3	Et <sub>3</sub> N · 3HF <sup>b</sup>	rt	24 h	51%	0	0 : 100
4	KF <sup>c</sup>	rt	24 h	>99%	0	0 : 100
5	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub> <sup>c</sup>	rt	24 h	>99%	34%	34 : 66
6	AgBF <sub>4</sub> <sup>b</sup>	rt	24 h	>99%	>99%	100 : 0
7	AgBF <sub>4</sub> <sup>d</sup>	rt	24 h	>99%	51%	51 : 49
8	AgBF <sub>4</sub> <sup>e</sup>	rt	24 h	>99%	16%	16 : 84
9	AgBF <sub>4</sub> <sup>c</sup>	rt	24 h	>99%	14%	14 : 86
10	AgBF <sub>4</sub> <sup>c</sup>	40 °C	24 h	>99%	13%	13 : 87
11	AgBF <sub>4</sub> <sup>c</sup>	60 °C	24 h	>99%	>99% (87%) <sup>g</sup>	100 : 0
12	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>c</sup>	rt	24 h	>99%	>99%	100 : 0
13	NH <sub>4</sub> Cl <sup>b</sup>	rt	24 h	9%	0	0 : 100
14	MeCO <sub>2</sub> H <sup>b</sup>	rt	24 h	>99%	9%	9 : 91
15	HCO <sub>2</sub> H <sup>b</sup>	rt	15 h	>99%	96% (90%) <sup>g</sup>	96 : 4
16	HCO <sub>2</sub> H <sup>b</sup>	40 °C	24 h	>99%	>99%	100 : 0
17	HCO <sub>2</sub> H <sup>b</sup>	60 °C	5 h	>99%	>99%	100 : 0
18	HCO <sub>2</sub> H <sup>b</sup>	rt	24 h	>99%	77%	77 : 23
19	HCO <sub>2</sub> H <sup>b</sup>	60 °C	6 h	>99%	97%	97 : 3
20	HCO <sub>2</sub> H <sup>b</sup>	60 °C	6 h	>99%	>99%	100 : 0
21	TFA <sup>b</sup>	rt	24 h	>99%	97% (91%) <sup>g</sup>	97 : 3
22	CSA <sup>b</sup>	rt	1.5 h	>99%	>99% (98%) <sup>g</sup>	100 : 0
23	CSA <sup>f</sup>	rt	18 h	>99%	>99% (98%) <sup>g</sup>	100 : 0
24	CSA <sup>d</sup>	rt	18 h	>99%	>99% (59%) <sup>g</sup>	100 : 0
25	CSA <sup>c</sup>	rt	18 h	>99%	67%	67 : 33
26	FeCl <sub>3</sub> <sup>c</sup>	90 °C	7 h	>99%	>99%	100 : 0

The reactions were carried out using styrene **3** (23.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.), F-iodane **4** (0.12 mmol, 1.2 eq.) and additive in a 0.2M solution. The reaction mixture was

filtered and the filtrate was analyzed by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy. <sup>a</sup>The yield was determined by  $^1\text{H NMR}$  of the crude product using an internal standard. <sup>b</sup>1.0 eq. of additive was used. <sup>c</sup>10 mol% of additive was used. <sup>d</sup>30 mol% of additive was used. <sup>e</sup>20 mol% of additive was used. <sup>f</sup>50 mol% of additive was used. <sup>g</sup>Isolated yield.

### 13. General Procedure for the Synthesis of 2-Indoles **13**

200  $\mu\text{mol}$  (1.0 eq.) styrene **3** was dissolved in 1 mL MeCN (0.2M). To this solution *F*-iodane **4** (67.2 mg, 240  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq.) and CSA (23.2 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.) were added and the mixture was stirred at rt until all the starting material and the *in-situ* formed ketone **13** was consumed. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel to yield the corresponding products **14**.

14.  $^{13}\text{C}$ -Labelling Studies on the Formation of 2-Indoles via the Ketone 13

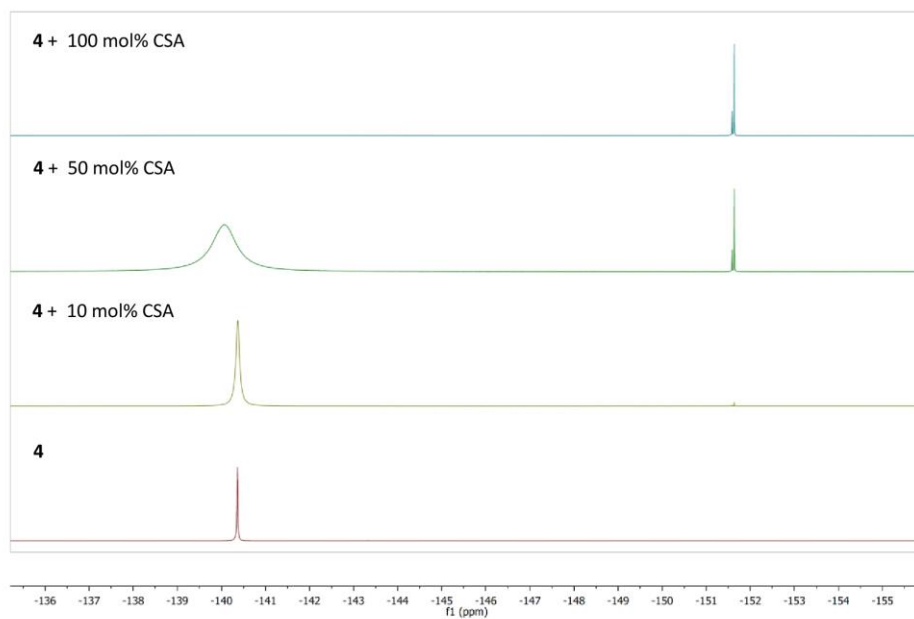
**$N$ -(2'- $^{13}\text{C}$ -Oxopropyl)phenyl-benzamide ( $[^{13}\text{C}]$ -13a):** prepared from  $[^{13}\text{C}]$ -labelled styrene  $[^{13}\text{C}]$ -3a (23.8 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ); 4 h;  $[^{13}\text{C}]$ -13a was isolated as a colorless solid in 51% yield (13.0 mg, 51.1  $\mu\text{mol}$ ); **m.p.** = 82  $^{\circ}\text{C}$  (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.15 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ )  $\delta$  = 8.96 (br s, 1H, NH), 7.97 – 7.90 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.68 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.64 – 7.56 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.57 – 7.50 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.37 – 7.28 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.23 (td,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 3.97 – 3.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ )  $\delta$  = 209.0 (d,  $J$  = 37.7 Hz, C=O), 166.6 ( $\text{C}_q$ ), 137.8 ( $\text{C}_q$ ), 135.7 ( $\text{C}_q$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 132.3 (d,  $J$  = 2.5 Hz,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 130.5 (d,  $J$  = 44.0 Hz,  $\text{C}_q$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 126.8 (d,  $J$  = 3.5 Hz,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 126.7 (d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 47.63 ( $^{13}\text{CH}_2$ ), 30.25 (d,  $J$  = 14.5 Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  = 1653, 1517, 1494, 1451, 1303, 1264, 1159, 752, 708, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $^{12}\text{C}_{15}^{13}\text{C}_1\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  255.1209, found 255.1205.

**$N$ -Benzyl-3- $[^{13}\text{C}]$ -2-methylindole ( $[^{13}\text{C}]$ -14a):** prepared from the  $[^{13}\text{C}]$ -labelled ketone  $[^{13}\text{C}]$ -13a (25.3 mg, 100  $\mu\text{mol}$ )  $[^{13}\text{C}]$ -13a was isolated as yellow oil in quantitative yield (23.6 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ); prepared from the  $[^{13}\text{C}]$ -labelled styrene  $[^{13}\text{C}]$ -3a (11.9 mg, 50.0  $\mu\text{mol}$ )  $[^{13}\text{C}]$ -13a was isolated as yellow oil in 83% yield (9.76 mg, 41.3  $\mu\text{mol}$ );

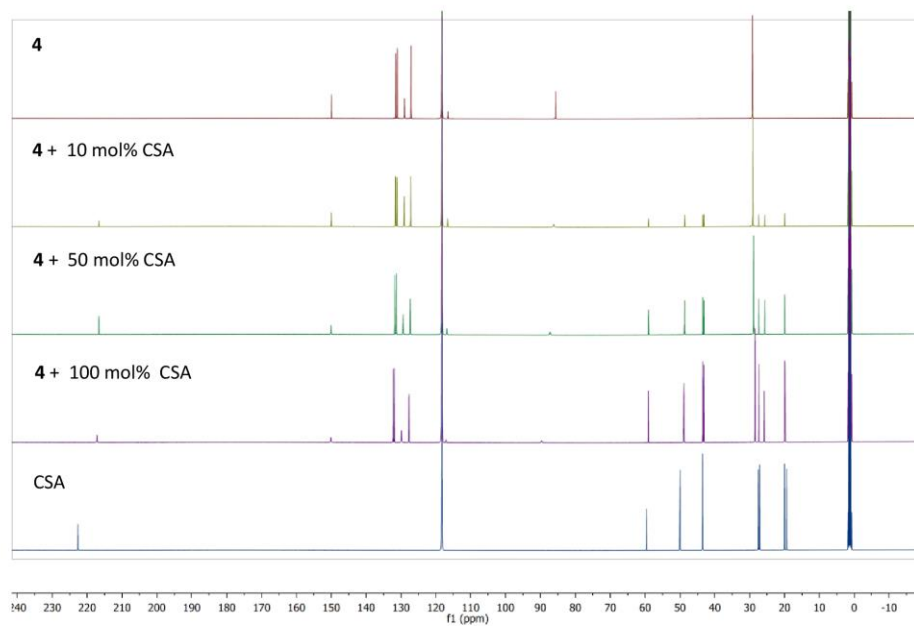
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.75 – 7.71 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.67 – 7.61 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.53 – 7.44 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.15 (ddd,  $J$  = 7.9, 6.0, 2.0, 1H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 7.02 (dd,  $J$  = 6.3, 1.4 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 6.88 – 6.06 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 6.43 (d,  $J$  = 172.5 Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ); 2.42 (dd,  $J$  = 4.8, 1.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 170.0 (d,  $J$  = 2.7 Hz, C=O), 138.1 (d,  $J$  = 72.8 Hz,  $\text{C}_q$ ), 137.3 (d,  $J$  = 2.6 Hz,  $\text{C}_q$ ), 135.6 ( $\text{C}_q$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_q$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 122.8 ( $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 122.7 (d,  $J$  = 4.1 Hz,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 119.9 (d,  $J$  = 2.0 Hz,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 114.4 (d,  $J$  = 2.5 Hz,  $\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 108.7 ( $^{13}\text{C}_{\text{ar-H}}$ ), 16.53 – 15.37 (m,

CH<sub>3</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1683, 1455, 1311, 1293, 1214, 700 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 236 (48) [M]<sup>+</sup>, 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (39) [Ph]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for <sup>12</sup>C<sub>15</sub><sup>13</sup>CH<sub>14</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 237.1104, found 237.1103.

### 15. NMR Studies on the Interaction of *F*-Iodane 4 and CSA

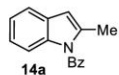


**Figure S2.** <sup>19</sup>F shifts of **4** upon titration of CSA in MeCN-*d*<sub>3</sub> recorded with 376 MHz at 300 K.



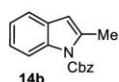
**Figure S3.**  $^{13}\text{C}$  shifts of **4** upon titration of CSA in  $\text{MeCN-}d_3$  recorded with 126 MHz at 300 K.

## 16. Physical and Spectroscopic Data of 2-Substituted Indoles 14

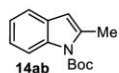


**N-Benzyl-2-methylindole (14a):** prepared from styrene **3a** (47.5 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 2 h; yellow solid (43.7 mg, 186  $\mu\text{mol}$ , 93%); **m.p.** = 69 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.60 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.75 – 7.70 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.67 – 7.59 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.54 – 7.44 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.14 (ddd,  $J$  = 7.28, 5.7, 2.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.03 – 6.99 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 6.43 (dd,  $J$  = 1.2, 0.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.41 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 235 (50) [M]<sup>+</sup>, 206 (29), 193 (100), 130 (4) [M-PhCO]<sup>+</sup>, 89 (42), 77 (13) [Ph]<sup>+</sup>.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>16</sup>

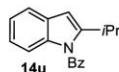


**N-Cbz-2-methylindole (14b):** prepared from the styrene **3b** (53.5 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 7 h; yellow oil (48.7 mg, 184  $\mu\text{mol}$ , 92%); **R<sub>f</sub>** = 0.76 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.15 – 8.05 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.50 (dq,  $J$  = 5.8, 2.3 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.46 – 7.33 (m, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.22 – 7.17 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 6.34 (p,  $J$  = 1.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.2 (C=O), 138.0 (C<sub>q</sub>), 136.6 (C<sub>q</sub>), 135.3 (C<sub>q</sub>), 129.7 (C<sub>q</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.8 (C<sub>ar</sub>-H), 128.7 (C<sub>ar</sub>-H), 123.6 (C<sub>ar</sub>-H), 123.1 (C<sub>ar</sub>-H), 119.7 (C<sub>ar</sub>-H), 115.8 (C<sub>ar</sub>-H), 108.8 (C<sub>ar</sub>-H), 68.74 (CH<sub>2</sub>), 17.10 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  = 1713, 1249, 1209, 749, 696  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 265 (21) [M]<sup>+</sup>, 221 (19), 130 (9) [M-Cbz]<sup>+</sup>, 91 (100) [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 266.1176, found 266.1174.



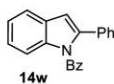
**N-Boc-2-methylindole (14ab):** prepared from the styrene **3ab** (46.7 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 20 h; yellow oil (12.0 mg, 51.9  $\mu\text{mol}$ , 26%); **R<sub>f</sub>** = 0.76 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.12 – 8.08 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.45 – 7.40 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.23 – 7.14 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 6.31 (p,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.59 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>16</sup>



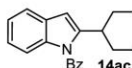
**2-Benzyl-2-iso-propylindole (14u):** Prepared by the styrene **3u** (53.1 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 20 h; yellow oil (35.8 mg, 136  $\mu\text{mol}$ , 68%); **R<sub>f</sub>** = 0.84 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.81 – 7.74 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.49 – 7.61 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.54 – 7.46 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 (ddd,  $J$  = 7.7, 7.2, 1.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.97 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.4, 0.8 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.55 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.51 (hept,  $J$  = 6.7, 0.8 Hz, 1H, CH), 1.30 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 170.3 (C=O), 149.8 (C<sub>q</sub>), 137.6 (C<sub>q</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>), 133.3 (C<sub>ar</sub>-

H), 130.1 (C<sub>ar</sub>-H), 129.4 (C<sub>q</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>-H), 122.6 (C<sub>ar</sub>-H), 122.3 (C<sub>ar</sub>-H), 120.3 (C<sub>ar</sub>-H), 114.0 (C<sub>ar</sub>-H), 104.9 (C<sub>ar</sub>-H), 26.70 (CH), 22.76 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1685, 1453, 1318, 1286, 908, 741, 701 cm<sup>-1</sup>; **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 263 (54) [M]<sup>+</sup>, 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (31) [Ph]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 264.1383, found 264.1381.



**N-Benzyl-2-phenylindole (14w)**: Prepared by the styrene **3w** (59.9 mg, 200 μmol) at 60 °C; 18 h; yellow solid (50.1 mg, 168 μmol, 84 %); **m.p.** = 116 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.59 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.72 – 7.65 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.67 – 7.59 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.42 – 7.37 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.32 – 7.28 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.28 – 7.23 (m, 4H, C<sub>ar</sub>-H), 7.20 – 7.16 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.14 – 7.10 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.78 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.2 (C=O), 141.4 (C<sub>q</sub>), 138.4 (C<sub>q</sub>), 135.3 (C<sub>q</sub>), 133.2 (C<sub>q</sub>), 132.9 (C<sub>ar</sub>-H), 130.4 (C<sub>ar</sub>-H), 129.4 (C<sub>q</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 128.3 (C<sub>ar</sub>-H), 127.7 (C<sub>ar</sub>-H), 124.4 (C<sub>ar</sub>-H), 123.2 (C<sub>ar</sub>-H), 120.9 (C<sub>ar</sub>-H), 114.2 (C<sub>ar</sub>-H), 109.6 (C<sub>ar</sub>-H) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>17</sup>



**N-Benzyl-2-cyclohexylindole (14ac)**: Prepared by the styrene **3ac** (61.1 mg, 200 μmol) at 60 °C; 18 h; yellow solid (47.8 mg, 158 μmol, 79%); **m.p.** = 70 °C (EtOAc); **R<sub>f</sub>** = 0.70 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.78 – 7.72 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.68 – 7.61 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.54 – 7.46 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.96 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.77 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.51 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.14 – 3.03 (m, 1H, CH), 2.16 – 2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.56 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.50 – 1.19 (m, 5H, CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.4 (C=O), 148.8 (C<sub>q</sub>), 137.4 (C<sub>q</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>), 133.3 (C<sub>ar</sub>-H), 130.1 (C<sub>q</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (C<sub>ar</sub>-H), 122.5 (C<sub>ar</sub>-H), 122.3, 120.2 (C<sub>ar</sub>-H), 114.0 (C<sub>ar</sub>-H), 105.1 (C<sub>ar</sub>-H), 36.42 (CH), 33.52 (CH<sub>2</sub>), 26.55 (CH<sub>2</sub>), 26.39 (CH<sub>2</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2925, 1685, 1454, 1318, 1292, 697 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 304 (54) [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 304.1696, found 304.1693.

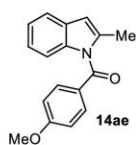


**N-Benzylindole (14ad)**: Prepared by the styrene **3ad** (23.2 mg, 200 μmol); 3 h; colorless solid (39.4 mg, 178 μmol, 89%); **m.p.** = 64 °C (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.41 (dq, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.80 – 7.70 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.65 – 7.58 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.57 – 7.49 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.40 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.34 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.31

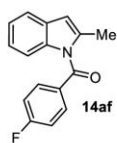


(d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.62 (dd,  $J = 3.8, 0.8$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 168.9$  (C=O), 136.1 (C<sub>q</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>ar</sub>-H), 130.9 (C<sub>q</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>-H), 128.7 (C<sub>ar</sub>-H), 127.7 (C<sub>ar</sub>-H), 125.1 (C<sub>ar</sub>-H), 124.1 (C<sub>ar</sub>-H), 121.0 (C<sub>ar</sub>-H), 116.5 (C<sub>ar</sub>-H), 108.7 (C<sub>ar</sub>-H) ppm.

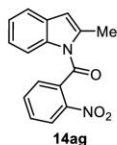
The spectroscopic and physical data are in accordance to that reported in the literature.<sup>18</sup>



**N-(4'-Methoxyphenylmethanone)-2-methylindole (14ae):** Prepared by the styrene **3ae** (53.5 mg, 200  $\mu$ mol); 18 h; yellow oil (48.3 mg, 182  $\mu$ mol, 91%);  $R_f = 0.62$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.75 - 7.69$  (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.47 (dt,  $J = 7.7, 5.2, 1.0$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.13 (ddd,  $J = 7.9, 5.2, 3.0$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.03 - 7.00 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 6.99 - 6.95 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 6.42 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 169.3$  (C=O), 163.8 (C<sub>q</sub>), 138.2 (C<sub>q</sub>), 137.4 (C<sub>q</sub>), 132.6 (C<sub>ar</sub>-H), 129.5 (C<sub>q</sub>), 127.6 (C<sub>q</sub>), 122.5 (C<sub>ar</sub>-H), 122.3 (C<sub>ar</sub>-H), 119.9 (C<sub>ar</sub>-H), 114.5 (C<sub>ar</sub>-H), 107.9 (C<sub>ar</sub>-H), 55.70 (CH<sub>3</sub>), 15.56 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1679, 1603, 1454, 1313, 1256, 1171, 760, 745$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 265 (22) [M]<sup>+</sup>, 135 (100) [MeOPhCO]<sup>+</sup>, 107 (4) [MeOPh]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 266.1176, found 266.1174.

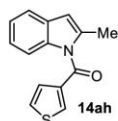


**N-(4'-Fluorophenylmethanone)-2-methylindole (14af):** Prepared by the styrene **3af** (51.1 mg, 200  $\mu$ mol); 16 h; yellow oil (43.0 mg, 178  $\mu$ mol, 85%);  $R_f = 0.64$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.80 - 7.72$  (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.48 (dt,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.22 - 7.12 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.03 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.97 (dq,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.44 (p,  $J = 1.2$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.43 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 168.6$  (C=O), 165.6 (d,  $J = 254.9$  Hz, C<sub>q</sub>), 137.9 (C<sub>q</sub>), 137.1 (C<sub>q</sub>), 132.45 (d,  $J = 9.2$  Hz, C<sub>ar</sub>-H), 131.6 (d,  $J = 3.3$  Hz, C<sub>q</sub>), 129.5 (C<sub>q</sub>), 122.7 (d,  $J = 4.7$  Hz, C<sub>ar</sub>-H), 119.9 (C<sub>ar</sub>-H), 116.1 (C<sub>ar</sub>-H), 115.9 (C<sub>ar</sub>-H), 114.1 (C<sub>ar</sub>-H), 108.6 (C<sub>ar</sub>-H), 15.63 (CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = -104.8$  (td,  $J = 8.2, 5.4$  Hz) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1684, 1600, 1455, 1314, 1218, 1155, 757, 745$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 253 (38) [M]<sup>+</sup>, 123 (100) [COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F]<sup>+</sup>, 95 (12) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> 254.0976, found 254.0974.



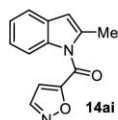
**N-(2'-Nitrophenylmethanone)-2-methylindole (14ag):** Prepared by the styrene **3ag** (56.5 mg, 200  $\mu$ mol); 18 h; orange oil (48.8 mg, 174  $\mu$ mol, 87%);  $R_f = 0.27$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.26$  (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.80 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.73 (td,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.55 (dd,  $J = 7.4,$

1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.26 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 – 7.06 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.42 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 165.6 (C=O), 146.0 (C<sub>q</sub>), 137.4 (C<sub>q</sub>), 136.8 (C<sub>q</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>-H), 133.3 (C<sub>q</sub>), 131.3 (C<sub>ar</sub>-H), 129.9 (C<sub>q</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>-H), 125.1 (C<sub>ar</sub>-H), 123.83 (C<sub>ar</sub>-H), 123.81 (C<sub>ar</sub>-H), 120.0 (C<sub>ar</sub>-H), 114.7 (C<sub>ar</sub>-H), 110.8 (C<sub>ar</sub>-H), 16.51 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1679, 1685, 1529, 1456, 1345, 976, 753, 713 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 280 (17) [M]<sup>+</sup>, 130 (100) [NO<sub>2</sub>PhCO]<sup>+</sup>, 122 (12) [NO<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 281.0921, found 281.0919.



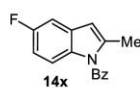
**N-(3-Thiophenylmethanone)-2-methylindole (14ah):** Prepared by the styrene **3ah** (48.7 mg, 200 μmol); 38 h; yellow solid (36.2 mg, 150 μmol, 75%); m.p. = 90 °C (EtOAc);

*R<sub>f</sub>* = 0.58 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.94 (dd, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.41 (qd, *J* = 5.1, 2.1 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.19 – 7.13 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.06 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.43 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 164.3 (C=O), 138.0 (C<sub>q</sub>), 137.8 (C<sub>q</sub>), 137.1 (C<sub>q</sub>), 133.5 (C<sub>ar</sub>-H), 129.6 (C<sub>q</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>-H), 126.7 (C<sub>ar</sub>-H), 122.64 (C<sub>ar</sub>-H), 122.61 (C<sub>ar</sub>-H), 120.0 (C<sub>ar</sub>-H), 114.0 (C<sub>ar</sub>-H), 108.3 (C<sub>ar</sub>-H), 15.50 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1674, 1454, 1309, 1294, 735 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 241 (42) [M]<sup>+</sup>, 111 (100) [ThiophenCO]<sup>+</sup>, 83 (4) [Thiophen]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 242.0634, found 242.0633.



**N-isoxazolmethanone-2-methylindole (14ai):** Prepared by the styrene **3ai** (45.7 mg, 200 μmol); 12 h; red oil (39.9 mg, 176 μmol, 88%); *R<sub>f</sub>* = 0.39 (silica gel, hexane/EtOAc

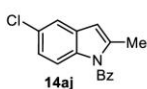
80:20); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.47 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.29 (dq, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.23 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.17 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.46 (p, *J* = 1.0 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 2.35 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 163.1 (C<sub>q</sub>), 156.9 (C<sub>q</sub>), 150.8 (C<sub>ar</sub>-H), 137.1 (C<sub>q</sub>), 136.7 (C<sub>q</sub>), 130.0 (C<sub>q</sub>), 124.1 (C<sub>ar</sub>-H), 124.0 (C<sub>ar</sub>-H), 120.3 (C<sub>ar</sub>-H), 114.2 (C<sub>ar</sub>-H), 110.8 (C<sub>ar</sub>-H), 108.6 (C<sub>ar</sub>-H), 14.99 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1685, 1456, 1332, 1331, 1198, 749 cm<sup>-1</sup>. Mass spectrometric analysis did not give conclusive results due to decomposition of the product.



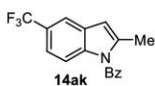
**N-Benzyl-5-fluoro-2-methylindole (14x):** Prepared by the styrene **3x** (51.1 mg, 200 μmol); 21 h; colorless oil (48.6 mg, 192 μmol, 96%); *R<sub>f</sub>* = 0.68 (silica gel,

hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.73 – 7.67 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.66 – 7.61 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.53 – 7.47 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.99 (dd, *J* = 9.1, 4.5

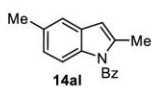
Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.76 (td, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.39 (p, *J* = 1.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.7 (C=O), 159.3 (d, *J* = 238.9 Hz, C<sub>q</sub>), 139.7 (C<sub>q</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>), 133.6 (C<sub>q</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>-H), 130.5 (d, *J* = 10.2 Hz, C<sub>q</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 115.2 (d, *J* = 9.2 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 110.5 (d, *J* = 25.2 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 108.5 (d, *J* = 3.9 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 105.3 (d, *J* = 23.8 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 16.05 (CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -121.2 (td, *J* = 8.8, 4.1 Hz) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1683, 1471, 1447, 1307, 1182, 697 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 253 (35) [M]<sup>+</sup>, 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (39) [Ph]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> 254.0976, found 254.0974.



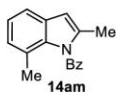
**N-Benzyl-5-chloro-2-methylindole (14aj):** Prepared by the styrene **3aj** (54.4 mg, 200 μmol); 16 h; yellow oil (35.6 mg, 132 μmol, 66%); *R<sub>f</sub>* = 0.88 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.72 – 7.68 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.67 – 7.61 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.53 – 7.48 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.44 (dd, *J* = 2.0, 0.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.98 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.93 (dt, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.37 (p, *J* = 1.1 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.7 (C=O), 139.5 (C<sub>q</sub>), 135.6 (C<sub>q</sub>), 135.2 (C<sub>q</sub>), 133.2 (C<sub>q</sub>), 130.8 (C<sub>ar</sub>-H), 129.8 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.3 (C<sub>ar</sub>-H), 122.9 (C<sub>q</sub>), 119.4 (C<sub>ar</sub>-H), 115.3 (C<sub>ar</sub>-H), 107.9 (C<sub>ar</sub>-H), 15.92 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1684, 1447, 1299, 908, 787, 712 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 269 (23) [M]<sup>+</sup>, 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (35) [Ph]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClNO [M+H]<sup>+</sup> 270.0680, found 270.0678.



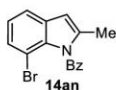
**N-Benzyl-2-methyl-5-trifluoromethylindole (14ak):** Prepared by the styrene **3ak** (61.1 mg, 200 μmol); 18 h; yellow oil (51.1 mg, 168 μmol, 84%); *R<sub>f</sub>* = 0.67 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.73 – 7.69 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.69 – 7.64 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.49 – 6.47 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.7 (C=O), 140.7 (C<sub>q</sub>), 136.4 (C<sub>q</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>), 133.5 (C<sub>ar</sub>-H), 132.09 (C<sub>q</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>-H), 129.1 (C<sub>ar</sub>-H), 124.9 (q, *J* = 32.0 Hz, C<sub>q</sub>CF<sub>3</sub>), 124.8 (q, *J* = 271.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.1 (C<sub>ar</sub>-H), 119.5 (q, *J* = 3.6 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 111.7 (q, *J* = 4.5 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 108.2 (C<sub>ar</sub>-H), 16.04 (CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -61.12 (td, *J* = 8.8, 4.1 Hz) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1689, 1437, 1329, 1311, 1162, 1113, 828 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 (46) [M]<sup>+</sup>, 105 (100) [PhCO]<sup>+</sup>, 77 (35) [Ph]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 304.0944, found 304.0942.



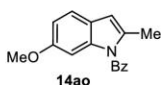
**N-Benzyl-2,5-dimethylindole (14al):** Prepared by the styrene **3al** (50.3 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 20 h; yellow oil (44.9 mg, 180  $\mu\text{mol}$ , 90%);  $R_f = 0.60$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.73 - 7.68$  (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.66 – 7.58 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.54 – 7.45 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.26 – 7.23 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.88 – 6.80 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.36 (q,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.40 (s,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.9$  (C=O), 138.2 ( $\text{C}_q$ ), 135.9 ( $\text{C}_q$ ), 135.5 ( $\text{C}_q$ ), 132.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 132.2 ( $\text{C}_q$ ), 130.0 ( $\text{C}_q$ ), 129.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 114.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 108.6 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 21.35 ( $\text{CH}_3$ ), 16.00 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1683, 1448, 1354, 1283, 1225, 796, 698$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 249 (63) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 105 (100) [ $\text{PhCO}$ ] $^+$ , 77 (35) [ $\text{Ph}$ ] $^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  250.1226, found 250.1225.



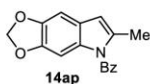
**N-Benzyl-2,7-dimethylindole (14am):** Prepared by the styrene **3am** (50.3 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 16 h; yellow oil (47.9 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 96%);  $R_f = 0.90$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.73$  (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.65 – 7.59 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.49 – 7.43 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.38 (q,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.22 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.2$  (C=O), 137.13 ( $\text{C}_q$ ), 137.09 ( $\text{C}_q$ ), 135.8 ( $\text{C}_q$ ), 133.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 130.5 ( $\text{C}_q$ ), 130.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 123.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 122.6 ( $\text{C}_q$ ), 117.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 106.3 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 20.51 ( $\text{CH}_3$ ), 15.20 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1686, 1449, 1299, 1221, 742, 693$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 249 (42) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 105 (100) [ $\text{PhCO}$ ] $^+$ , 77 (35) [ $\text{Ph}$ ] $^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  250.1226, found 250.1225.



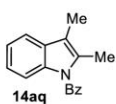
**N-Benzyl-7-bromo-2-methylindole (14an):** Prepared by the styrene **3an** (63.0 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 21 h; yellow oil (45.1 mg, 144  $\mu\text{mol}$ , 72%);  $R_f = 0.89$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.68 - 7.58$  (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.50 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.46 – 7.39 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.29 – 7.26 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.03 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.42 (q,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.30 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.9$  (C=O), 138.5 ( $\text{C}_q$ ), 135.9 ( $\text{C}_q$ ), 135.9 ( $\text{C}_q$ ), 134.2 ( $\text{C}_q$ ), 131.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 130.3 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 123.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 119.3 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 106.0 ( $\text{C}_q$ ), 105.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 14.33 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1698, 1416, 1297, 1236, 1099, 790$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 314 (17) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 105 (100) [ $\text{PhCO}$ ] $^+$ , 77 (30) [ $\text{Ph}$ ] $^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  314.0175, found 314.0173.



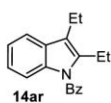
**N-Benzyl-2-methyl-6-methoxyindole (14ao):** Prepared by the styrene **3ao** (53.5 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 18 h; yellow oil (40.9 mg, 154  $\mu\text{mol}$ , 77%);  $R_f = 0.57$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.75$  (t,  $J = 1.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.67 – 7.62 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.55 – 7.50 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 6.82 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 6.73 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 6.36 (s, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.34 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.1$  (C=O), 156.7 ( $\text{C}_q$ ), 138.2 ( $\text{C}_q$ ), 136.5 ( $\text{C}_q$ ), 135.8 ( $\text{C}_q$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 123.5 ( $\text{C}_q$ ), 120.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 111.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 108.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 99.48 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 55.53 ( $\text{CH}_3$ ), 16.02 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1684, 1487, 1320, 1208, 701$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 265 (61)  $[\text{M}]^+$ , 105 (100)  $[\text{PhCO}]^+$ , 77 (4)  $[\text{Ph}]^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  266.1176, found 266.1175.



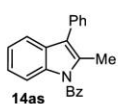
**N-Benzyl-5,6-dioxolo-2-methylindole (14ap):** Prepared by the styrene **3ap** (56.3 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 21 h; yellow oil (36.9 mg, 132  $\mu\text{mol}$ , 66%);  $R_f = 0.87$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.72 - 7.67$  (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.65 – 7.58 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.54 – 7.46 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 6.85 (s, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 6.70 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 6.28 (p,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 5.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.9$  (C=O), 144.9 ( $\text{C}_q$ ), 144.4 ( $\text{C}_q$ ), 136.3 ( $\text{C}_q$ ), 135.6 ( $\text{C}_q$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 131.9 ( $\text{C}_q$ ), 129.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 123.6 ( $\text{C}_q$ ), 108.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 101.0 ( $\text{CH}_2$ ), 98.93 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 96.61 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 16.05 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1670, 1448, 1374, 1324, 843, 692$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 279 (60)  $[\text{M}]^+$ , 105 (100)  $[\text{PhCO}]^+$ , 77 (35)  $[\text{Ph}]^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  280.0968, found 280.0965.



**N-Benzyl-2,3-dimethylindole (14aq):** Prepared by the styrene **3aq** (50.3 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 30 h; yellow solid (47.8 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 96%); **m.p.** = 94  $^\circ\text{C}$  (EtOAc);  $R_f = 0.63$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.75 - 7.71$  (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.67 – 7.58 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.52 – 7.44 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.19 (ddd,  $J = 7.9, 6.2, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 7.08 – 7.00 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 2.35 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.8$  (C=O), 136.5 ( $\text{C}_q$ ), 136.1 ( $\text{C}_q$ ), 133.2 ( $\text{C}_q$ ), 132.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 131.0 ( $\text{C}_q$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 123.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 118.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 115.1 ( $\text{C}_q$ ), 114.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$ ), 13.21 ( $\text{CH}_3$ ), 8.81 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1675, 1456, 1344, 1311, 741, 697$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 249 (80)  $[\text{M}]^+$ , 105 (100)  $[\text{PhCO}]^+$ , 77 (39)  $[\text{Ph}]^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  250.1226, found 250.1224.

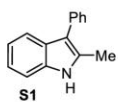


**N-Benzyl-2,3-diethylindole (14ar):** Prepared by the styrene **3ar** (55.9 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 22 h; yellow oil (51.6 mg, 186  $\mu\text{mol}$ , 93%);  $R_f = 0.72$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.77 - 7.74$  (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.66 – 7.62 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.53 – 7.46 (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.15 (td,  $J = 7.6, 7.2, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.97 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.71 (dt,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.95 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.9$  (C=O), 139.5 ( $\text{C}_q$ ), 136.8 ( $\text{C}_q$ ), 135.8 ( $\text{C}_q$ ), 133.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 129.99 ( $\text{C}_q$ ), 129.96 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 122.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 120.8 ( $\text{C}_q$ ), 118.5 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 114.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 19.16 ( $\text{CH}_2$ ), 17.37 ( $\text{CH}_2$ ), 15.22 ( $\text{CH}_3$ ), 15.14 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1682, 1455, 1329, 1308, 1071, 743, 714$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 277 (74)  $[\text{M}]^+$ , 105 (100)  $[\text{PhCO}]^+$ , 77 (30)  $[\text{Ph}]^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278.1539, found 278.1539.



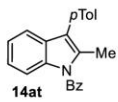
**N-Benzyl-2-methyl-3-phenylindole (14as):** Prepared by the styrene **3as** (62.7 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 18 h; yellow solid (45.5 mg, 146  $\mu\text{mol}$ , 73%); **m.p.** = 145  $^\circ\text{C}$  (EtOAc);  $R_f = 0.68$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.82 - 7.79$  (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.69 – 7.63 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.57 – 7.49 (m, 7H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.43 – 7.35 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.17 (ddd,  $J = 8.0, 5.1, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.11 – 7.05 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.0$  (C=O), 136.7 ( $\text{C}_q$ ), 135.7 ( $\text{C}_q$ ), 133.9 ( $\text{C}_q$ ), 133.7 ( $\text{C}_q$ ), 133.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 129.6 ( $\text{C}_q$ ), 129.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 122.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 121.8 ( $\text{C}_q$ ), 119.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 114.3 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 14.29 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1686, 1456, 1351, 1312, 702$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  312.1383, found 312.1380.

In order to compare the obtained compound **14as** and thus unambiguously verify its the regioselectivity *N*-deprotection of indole **14as** was carried out following a literature method.<sup>19</sup>



**2-Methyl-3-phenyl-1H-indole (S1):**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.97$  (br s, 1H, NH), 7.67 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.56 – 7.42 (m, 4H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.37 – 7.28 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.21 – 7.14 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.11 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

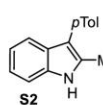
The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>20</sup>



**N-Benzyl-3-(4'-methylphenyl)-2-methylindole (14at):** Prepared by the styrene **3at** (65.5 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 18 h; yellow oil (39.7 mg, 122  $\mu\text{mol}$ , 61%);  $R_f = 0.78$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.82 - 7.78$  (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.65 (ddt,  $J = 7.9, 7.0, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.56 – 7.51 (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.40 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.31 (dt,  $J = 7.8, 0.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.16 (ddd,  $J = 8.0, 4.8, 3.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.09 – 7.06 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),

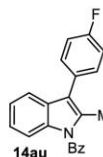
2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.0 (C=O), 136.9 (C<sub>q</sub>), 136.7 (C<sub>q</sub>), 135.8 (C<sub>q</sub>), 133.7 (C<sub>q</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>-H), 130.7 (C<sub>q</sub>), 130.03 (C<sub>ar</sub>-H), 129.95 (C<sub>ar</sub>-H), 129.7 (C<sub>q</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (C<sub>ar</sub>-H), 123.3 (C<sub>ar</sub>-H), 122.8 (C<sub>ar</sub>-H), 121.8 (C<sub>q</sub>), 119.3 (C<sub>ar</sub>-H), 114.4 (C<sub>ar</sub>-H), 21.46 (CH<sub>3</sub>), 14.34 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1687, 1456, 1350, 1317, 1095, 821, 745, 706 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* (%) = 326 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 326.1539, found 326.1539.

In order to compare the obtained compound **14at** and thus unambiguously verify its the regioselectivity *N*-deprotection of indole **14at** was carried out following a literature method.<sup>19</sup>



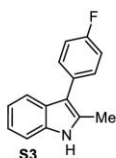
**2-Methyl-3-(4'-methylphenyl)-1H-indole (S2):** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.95 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.33 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.16 (td, *J* = 7.9, 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.10 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>21</sup>



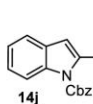
***N*-Benzyl-3-(4'-fluorophenyl)-2-methylindole (14au):** Prepared by the styrene **3au** (66.3 mg, 200 μmol); 24 h; yellow oil (46.8 mg, 142 μmol, 71%); *R<sub>f</sub>* = 0.56 (silica gel, hexane/EtOAc 80:20); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.86 – 7.75 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.70 – 7.62 (m, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.57 – 7.48 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.47 – 7.42 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 7.24 – 7.14 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 7.12 – 7.03 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.0 (C=O), 162.1 (d, *J* = 246.4 Hz, CF), 136.6 (C<sub>q</sub>), 135.6 (C<sub>q</sub>), 133.9 (C<sub>q</sub>), 133.2 (C<sub>ar</sub>-H), 131.6 (d, *J* = 7.8 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 130.0 (C<sub>ar</sub>-H), 129.7 (d, *J* = 21.2 Hz, C<sub>q</sub>), 129.5 (C<sub>q</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>-H), 123.5 (C<sub>ar</sub>-H), 122.9 (C<sub>ar</sub>-H), 120.9 (C<sub>q</sub>), 119.0 (C<sub>ar</sub>-H), 115.8 (d, *J* = 21.2 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 114.38 (C<sub>ar</sub>-H), 14.19 (CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -115.09 (m) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1683, 1508, 1456, 1313, 1224, 707 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* (%) = 330 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup> 330.1289, found 330.1288.

In order to compare the obtained compound **14au** and thus unambiguously verify its the regioselectivity *N*-deprotection of indole **14au** was carried out following a literature method.<sup>19</sup>

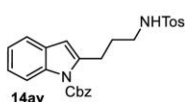


**3-(4'-fluorophenyl)-2-methylindole (S3):** 2 h; quant. yield; yellow oil;  $R_f = 0.49$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.98$  (br s, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.49 – 7.42 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.34 (dt,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.19 – 7.13 (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.11 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 161.4$  (d,  $J = 244.5$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 135.2 ( $\text{C}_q$ ), 131.5 ( $\text{C}_q$ ), 131.4 (d,  $J = 3.4$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 131.0 (d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 127.9 ( $\text{C}_q$ ), 121.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 120.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 118.7 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 115.5 (d,  $J = 21.2$  Hz,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 113.7 ( $\text{C}_q$ ), 110.5 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 12.58 ( $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -117.09$  (tt,  $J = 8.8, 5.4$  Hz) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1507, 1459, 1220, 1157, 833, 813, 742, 718, 661$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 226  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  226.1027, found 226.1026.

The spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>22</sup>



**N-Cbz-2-(3'-hydroxypropyl)-indole (14j):** Prepared by the styrene **3j** (81.9 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 18 h; yellow oil (39.1 mg, 126  $\mu\text{mol}$ , 63%);  $R_f = 0.30$  (silica gel, hexane/EtOAc 2:1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.09 - 8.04$  (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.53 – 7.48 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.46 – 7.37 (m, 4H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.24 – 7.17 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.40 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 5.47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.09 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.92 (ddt,  $J = 8.8, 7.7, 6.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 152.0$  (C=O), 141.7 ( $\text{C}_q$ ), 136.6 ( $\text{C}_q$ ), 135.0 ( $\text{C}_q$ ), 129.6 ( $\text{C}_q$ ), 128.97 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.96 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 123.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 115.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 108.4 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 68.96 ( $\text{CH}_2$ ), 62.35 ( $\text{CH}_2$ ), 32.20 ( $\text{CH}_2$ ), 26.38 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; IR (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1733, 1520, 1448, 1205, 1040, 764$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 310  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  310.1438, found 310.1435.



**N-Cbz-2-(3'-N-Ts-propyl)-indole (14av):** Prepared by the styrene **3av** (110 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ); 24 h; **14av** was isolated as a yellow oil in 51% yield (47.2 mg, 102  $\mu\text{mol}$ );  $R_f = 0.18$  (silica gel, hexane/EtOAc 80:20);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.05 - 8.01$  (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.74 – 7.69 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.51 – 7.46 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.45 – 7.37 (m, 4H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.29 – 7.24 (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.23 – 7.18 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.29 (q,  $J = 0.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 5.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.47 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, NH), 3.00 – 2.92 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.85 – 1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 151.9$  ( $\text{C}_q$ ), 143.5 ( $\text{C}_q$ ), 140.7 ( $\text{C}_q$ ), 137.1 ( $\text{C}_q$ ), 136.5 ( $\text{C}_q$ ), 135.0 ( $\text{C}_q$ ), 129.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 129.0 ( $\text{C}_q$ ), 129.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 124.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 123.3 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 115.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 108.7 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 69.02 ( $\text{CH}_2$ ), 42.72 ( $\text{CH}_2$ ), 29.12 ( $\text{CH}_2$ ), 26.96 ( $\text{CH}_2$ ),

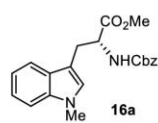


21.66 (CH<sub>3</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1730, 1455, 1322, 1157, 1089, 748, 698 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 485 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 463.1686, found 463.1679.

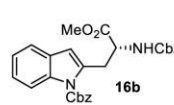
### 17. General Procedure for the Synthesis of Tryptophan Analogs 16

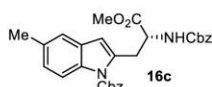
0.10 mmol (1.0 eq.) styrene **15** was dissolved in 0.5 mL MeCN (0.2M). To this solution *F*-iodane **4** (33.6 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) and CSA (11.6 mg, 0.05 mmol, 0.5 eq.) were added and the mixture was stirred at the given temperature until all the starting material was consumed. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by MPLC (C18, MeCN + 0.01% TFA / Water + 0.01% TFA, 70:30 → 90:0) to yield the tryptophan analogs **16**.

### 18. Physical and Spectroscopic Data of Tryptophan Analogs 16

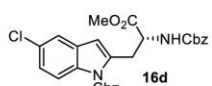
 **16a** **N<sup>α</sup>-(Benzyloxycarbonyl)-N-methyl-D-tryptophan methyl ester (16a):** prepared using styrene **15a** (33.3 mg, 90.0 μmol) at rt; 11 h; colorless oil (14.1 mg, 38.5 μmol, 42%); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.38 – 7.27 (m, 6H, C<sub>ar</sub>-H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 6.81 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.29 (d, *J* = 8.3, 1H, NH), 5.13 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 5.08 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.74 – 4.66 (m, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, NMe), 3.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 367 (34) [M+H]<sup>+</sup>.

The physical and spectroscopic data is in accordance to that reported in the literature.<sup>23</sup>

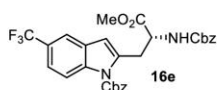
 **16b** **Benzyl-(R)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)-indole-1-carboxylate (16b):** prepared using styrene **15b** (48.9 mg, 100 μmol) at rt; 18 h; colorless oil (37.9 mg, 78.0 μmol, 78%); α<sub>D</sub><sup>23</sup> = -18.0° (c = 10.0, MeCN); *R*<sub>f</sub> = 0.62 (silica gel, hexane/EtOAc 60:40); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 7.54 – 7.36 (m, 10H, C<sub>ar</sub>-H), 7.36 – 7.09 (m, 3H, C<sub>ar</sub>-H), 6.45 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.82 (td, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H, CH), 3.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.64 (dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1H, CH), 3.40 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, 1H, CH) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.4 (C=O), 155.9 (C=O), 152.0 (C=O), 136.6 (C<sub>q</sub>), 136.3 (C<sub>q</sub>), 135.9 (C<sub>q</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>), 129.1 (C<sub>q</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.9 (C<sub>ar</sub>-H), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 128.1 (C<sub>ar</sub>-H), 124.4 (C<sub>ar</sub>-H), 123.3 (C<sub>ar</sub>-H), 120.4 (C<sub>ar</sub>-H), 116.0 (C<sub>ar</sub>-H), 111.1 (C<sub>ar</sub>-H), 69.13 (CH<sub>2</sub>), 67.02 (CH<sub>2</sub>), 53.60 (CH), 52.60 (CH<sub>3</sub>), 32.90 (CH<sub>2</sub>) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1723, 1455, 1321, 1208, 1079, 745, 696 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 509 (54) [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 487.1864, found 487.1865.



**Benzyl-(R)-2-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)-5-methyl-indole-1-carboxylate (16c):** prepared using styrene **15c** (50.3 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) at rt; 18 h; colorless oil (37.0 mg, 74.0  $\mu\text{mol}$ , 74%);  $\alpha_D^{23} = -24.0^\circ$  ( $c = 10.0$ , MeCN);  $R_f = 0.60$  (silica gel, hexane/EtOAc 6:4);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.90$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.55 – 7.45 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.43 – 7.34 (m, 4H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.33 – 7.27 (m, 4H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.24 – 7.10 (m, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.05 (dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.37 (s, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 5.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, NH), 5.03 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.80 (td,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 1H, CH), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.62 (dd,  $J = 15.0, 5.5$  Hz, 1H, CH), 3.38 (dd,  $J = 15.0, 8.7$  Hz, 1H, CH), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.5$  (C=O), 155.9 (C=O), 152.0 (C=O), 136.3 ( $\text{C}_q$ ), 135.9 ( $\text{C}_q$ ), 135.0 ( $\text{C}_q$ ), 134.8 ( $\text{C}_q$ ), 132.8 ( $\text{C}_q$ ), 129.3 ( $\text{C}_q$ ), 128.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.21 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.17 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 115.7 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 110.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 69.03 ( $\text{CH}_2$ ), 67.03 ( $\text{CH}_2$ ), 53.65 (CH), 52.60 ( $\text{CH}_3$ ), 32.89 ( $\text{CH}_2$ ), 21.31 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1724, 1307, 1213, 1086, 696$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 523 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  501.2020, found 501.2021.



**Benzyl-(R)-2-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)-5-chloro-indole-1-carboxylate (16d):** prepared using styrene **15d** (52.3 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) at 60  $^\circ\text{C}$ ; 31 h; colorless oil (33.3 mg, 64.0  $\mu\text{mol}$ , 64%);  $\alpha_D^{23} = -20.0^\circ$  ( $c = 5.00$ , MeCN);  $R_f = 0.58$  (silica gel, hexane/EtOAc 60:40);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.94$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.52 – 7.47 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.44 – 7.35 (m, 4H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.33 – 7.27 (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.25 – 7.20 (m, 2H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.18 (dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 6.36 (s, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 5.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, NH), 5.00 (q,  $J = 12.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.81 (td,  $J = 8.7, 5.3$  Hz, 1H, CH), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.63 (dd,  $J = 15.0, 5.3$  Hz, 1H, CH), 3.32 (dd,  $J = 15.0, 9.0$  Hz, 1H, CH) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.3$  (C=O), 155.8 (C=O), 151.7 (C=O), 137.4 ( $\text{C}_q$ ), 136.2 ( $\text{C}_q$ ), 135.0 ( $\text{C}_q$ ), 134.7 ( $\text{C}_q$ ), 130.3 ( $\text{C}_q$ ), 129.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}_q$ ), 128.6 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 124.5 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 117.1 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 110.4 ( $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 69.43 ( $\text{CH}_2$ ), 67.11 ( $\text{CH}_2$ ), 53.43 (CH), 52.72 ( $\text{CH}_3$ ), 33.24 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max} = 1731, 1719, 1682, 1540, 1396, 1331, 1091, 697$   $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 543 (19)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; **HRMS** (ESI) calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  521.1474, found 521.1478.



**Benzyl-(R)-2-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)-5-(trifluoromethyl)-indole-1-carboxylate (16e):** prepared using styrene **15e** (55.7 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) at 60  $^\circ\text{C}$ ; 23 h; colorless oil (34.9 mg, 63.0  $\mu\text{mol}$ , 63%);  $\alpha_D^{23} = -28.0^\circ$  ( $c = 5.00$ , MeCN);  $R_f = 0.59$  (silica gel, hexane/EtOAc 6:4);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.12$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.70 (s, 1H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.53 – 7.36 (m, 6H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ), 7.31 – 7.27 (m, 3H,  $\text{C}_{ar}\text{-H}$ ),

7.25 – 7.20 (m, 2H, C<sub>ar</sub>-H), 6.48 (s, 1H, C<sub>ar</sub>-H), 5.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NH), 5.06 – 4.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.84 (td, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H, CH), 3.74 – 3.61 (m, 3H, CH, CH<sub>3</sub>), 3.35 (dd, *J* = 14.9, 9.0 Hz, 1H, CH) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.2 (C=O), 155.8 (C=O), 151.6 (C=O), 138.2 (C<sub>q</sub>), 137.9 (C<sub>q</sub>), 136.2 (C<sub>q</sub>), 134.5 (C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>-H), 129.1 (C<sub>ar</sub>-H), 129.0 (C<sub>ar</sub>-H), 128.8 (C<sub>q</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>-H), 128.4 (C<sub>ar</sub>-H), 128.2 (C<sub>ar</sub>-H), 125.6 (q, *J* = 32.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 124.8 (q, *J* = 272.3 Hz, C<sub>q</sub>CF<sub>3</sub>), 121.2 (q, *J* = 3.4 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 117.7 (q, *J* = 4.0 Hz, C<sub>ar</sub>-H), 116.3 (C<sub>ar</sub>-H), 110.9 (C<sub>ar</sub>-H), 69.66 (CH<sub>2</sub>), 67.11 (CH<sub>2</sub>), 53.36 (CH), 52.77 (CH<sub>3</sub>), 33.28 (CH<sub>2</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -61.25 (s) ppm; **IR** (film)  $\tilde{\nu}_{max}$  = 1727, 1689, 1325, 1110, 1060, 697 cm<sup>-1</sup>; **MS** (ESI): *m/z* (%) = 577 (14) [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (ESI) calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 555.1737, found 555.1739.

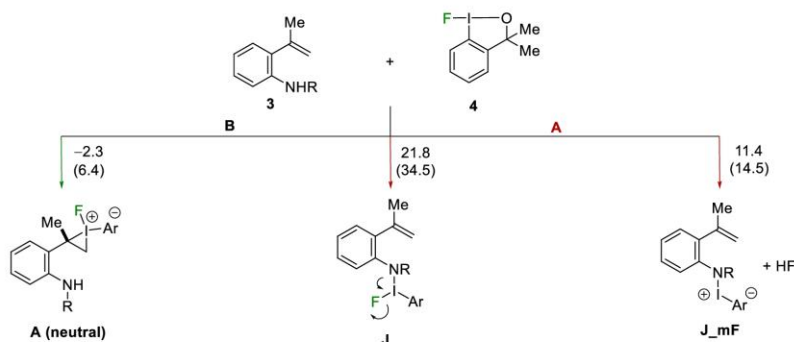
## 19. Theoretical Investigations

### 19.1 Computational details

All calculations have been conducted with the Gaussian09.D01 suit of programs.<sup>24</sup> Geometries were fully optimized and verified to be either ground (no imaginary frequencies) or transition states (exactly one imaginary frequency) by frequency analysis using the harmonic oscillator approach. The imaginary frequencies were animated (Gabedit) to evaluate if the transition state structures are associated with the reaction coordinate of interest. Thermodynamic data were derived from frequency calculations using the harmonic oscillator approach and remained unscaled. Relative values of reaction and activation enthalpies and Gibbs free energies are reported in kcal/mol including zero-point energy corrections. To elucidate charge distribution and to analyze molecular orbitals NBO calculations were performed with the NBO3.0 program as implemented in Gaussian09.D01. NBOs were plotted using GaussView 5.0, geometric data of optimized structures were determined with Gabedit<sup>25</sup> and rendered structures were produced using CYL View.<sup>26</sup> B3LYP in combination with a composite basis set was applied with 6-311+G\*\* for all atoms except iodine, for which LANL2DZ with LANL2DZ pseudo potentials were used.

In the following, optimized geometries and thermodynamic data as well as further analysis of orbitals and elemental steps are provided.

## 19.2 Addition analysis

**Table S6.** Comparisons of thermodynamical feasibility of double bond activation (B) or nitrogen activation (A).

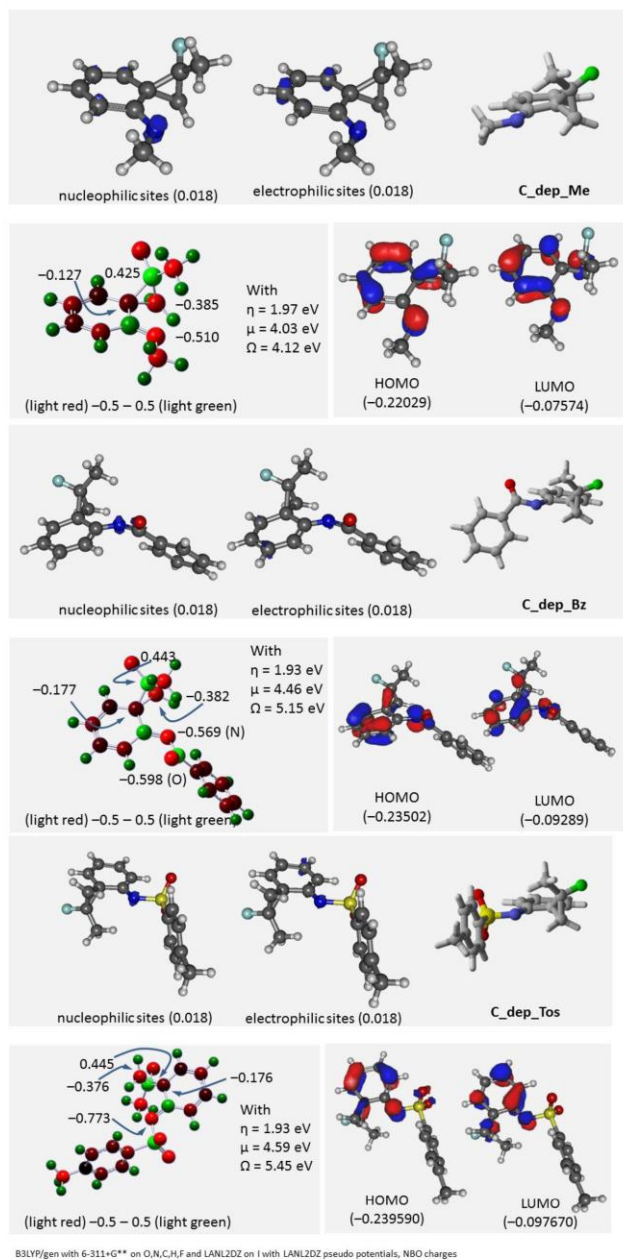
entry	compd	R = Bz		R = Me	
		$\Delta H$ [kcal/mol]	$\Delta G$ [kcal/mol]	$\Delta H$ [kcal/mol]	$\Delta G$ [kcal/mol]
1	<b>3</b> → <b>J</b>	+21.8	+34.5	+19.1	+30.3
2	<b>3</b> → <b>J_mF</b>	+11.4	+14.5	+13.6	+16.2
3	<b>3</b> → <b>A</b>	-2.3	+6.4	+0.6	+10.0

Based on natural bond orbital analysis<sup>27</sup> the atomic charges have been calculated. The electrophilic reaction centers (Figure S2, green dots, Table S4) differ in their partial positive charge: as expected in general a higher positive partial charge resides at C7. This difference in positivation, however depends on two aspects: the substituent at the nitrogen atom and the overall charge of the compound, e.g. the protonation state of the nitrogen atom. With NBz the difference in positive charge is bigger than for NMe, especially if the molecule is positively charged. This charge distribution can be read as a numerical measure of the extend of mesomeric stabilization of **C**. With the nitrogen atom being quarternized, the mesomeric delocalization of the overall positive charged is diminished in case of NHBz (compared to NHMe). This is also expressed in geometric features especially the C1-N bond and the C2-C5 bond (Figure 1, Scheme 4 in main text). In terms of the nucleophilicity there is at first sight an ambiguity for NBz (Figure S2, Scheme 3 main text). Assuming that a direct attack of the nitrogen atom is the main path independently of the nitrogen substituent, the charge at the nitrogen and also the availability of the lone pair should determine reactivity. Comparing **C** and **C\_dep** show that naturally the electron density at the nitrogen atom in **C\_Dep** is higher. Interestingly the charge at the nitrogen atom is also higher in case of Bz substitution. This constraintuitive charge density at the

nitrogen atom combined with a higher positive partial charge at the electrophilic carbon atom in case of NBz should lead to a higher reaction rate in a direct intramolecular addition. This prediction is supported by the experimental data. However, experiments also show that the most likely pathway in case of NBz substrates occurs not via a direct nitrogen addition but via the population of a benzoxazepine. Comparing the charge densities at nitrogen and oxygen the partial negative charge is more pronounced at the oxygen atom. Also, the energy of the partaking orbitals, i.e. the oxygen atom lone pair and the  $\sigma^*$ -C5-C7 orbital are closer in energy providing a better overlap in the transitions state which can rationalize why the **3a** (R=Bz) proceeds via the benzoxazepine.

**Table S7.** NBO partial charges in the key structures **C** and **C\_dep**.

entry	atom	C_Ben	C_Me	C_dep_Ben	C_dep_Me
1	C7(CFMe)	+0.67	+0.53	+0.44	+0.424
2	C8(CH <sub>2</sub> )	+0.07	+0.11	+0.10	+0.09
3	N(H) or N	-0.21	-0.13	-0.57	-0.51
4	O	-0.56	n.a.	-0.60	n.a.



**Figure S4** Summarized partial charges in **C\_dep** structures in dependence of R = Me, Bz, or Tos. FMOs based on NBO calculations as well as electrophilicity and nucleophilicity parameters calculated according to Fukui (top pictures) and Parr & Pearson: electronic chemical potential  $\mu$ , absolute hardness  $\eta$  and global electrophilicity index  $\omega$ .



## 19.3 Optimized xyz-coordiantes and thermodynamic data of all discussed compounds

	reagent	
--	---------	--

xyz-matrix:

22

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-0.3160710000	-2.2434690000	0.0279090000
C	-0.3066300000	-0.8628600000	0.0417350000
C	-1.4229380000	-0.0490230000	0.0329110000
C	-2.6605500000	-0.7005710000	0.0161410000
C	-2.7277840000	-2.0925070000	0.0159200000
C	-1.5657760000	-2.8631940000	0.0197680000
H	0.6176210000	-2.7884270000	0.0162010000
I	1.5045490000	0.2750220000	0.0578210000
C	-1.2248940000	1.4744730000	-0.0282830000
H	-3.5745600000	-0.1182380000	0.0016220000
H	-3.6962200000	-2.5793940000	0.0089670000
H	-1.6251480000	-3.9451800000	0.0170760000
C	-1.4252980000	1.9540390000	-1.4794270000
O	0.0894520000	1.7901620000	0.4088430000
C	-2.1645740000	2.2120130000	0.9336260000
H	-2.4328160000	1.7346090000	-1.8430850000
H	-0.7104040000	1.4651830000	-2.1460890000
H	-1.2573080000	3.0322130000	-1.5269650000
H	-3.2138060000	2.0904080000	0.6518200000
H	-1.9227850000	3.2761240000	0.9122120000
H	-2.0211770000	1.8459320000	1.9512220000
F	2.4741080000	-1.5426770000	-0.2066710000

thermodynamic data:

Zero-point correction=	0.168029
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.179910
Thermal correction to Enthalpy=	0.180854
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.129698
Sum of electronic and zero-point Energies=	-535.300489
Sum of electronic and thermal Energies=	-535.288607
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-535.287663
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-535.338819

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	112.895	45.378	107.667

imaginary frequency: none

	reagent-fragment	
--	------------------	--

xyz-matrix:

21

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	0.0492050000	-2.2223380000	-0.0036830000
C	1.2310760000	-2.9586220000	0.0136840000
C	2.4432100000	-2.2755580000	0.0410970000
C	2.4517110000	-0.8831800000	0.0416090000
C	1.2802300000	-0.1021780000	-0.0090890000
C	0.0954040000	-0.8307110000	-0.0275600000
I	-1.9004940000	0.0853160000	-0.0149420000
C	1.3402690000	1.5065550000	-0.0853430000
C	2.7437520000	1.9224340000	-0.6732070000
O	0.3721870000	2.0107090000	-0.8095600000
C	1.3080960000	1.9820860000	1.4215730000
H	-0.9101470000	-2.7282120000	-0.0031640000
H	1.1967390000	-4.0440350000	0.0095520000
H	3.3822540000	-2.8225130000	0.0659810000
H	3.4083000000	-0.3764640000	0.0792510000
H	2.6977230000	3.0090340000	-0.7802420000
H	3.6299870000	1.6724470000	-0.0710710000
H	2.8545190000	1.4940850000	-1.6742060000
H	0.3418250000	1.7123680000	1.8560430000
H	2.1103200000	1.5692170000	2.0507740000
H	1.3794450000	3.0757220000	1.4210130000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.161608
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.172891
Thermal correction to Enthalpy=	0.173835
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.122689
Sum of electronic and zero-point Energies=	-435.519745
Sum of electronic and thermal Energies=	-435.508462
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-435.507518
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-435.558664

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	108.491	42.281	107.646

**imaginary frequency: none**

	SM-Bz	
--	-------	--

## xyz-matrix:

33

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	2.2149940000	2.6874320000	-0.3223490000
C	0.9506150000	2.5719780000	-0.8953770000
C	0.3396660000	1.3280080000	-0.9855920000
C	0.9606310000	0.1831490000	-0.4695990000
C	2.2542510000	0.2812340000	0.0957970000
C	2.8572460000	1.5460820000	0.1433330000
N	0.3483450000	-1.0853790000	-0.5833370000
C	3.0094110000	-0.9065210000	0.6030550000
C	2.4840770000	-1.7653620000	1.4843130000
C	-0.9754860000	-1.4747940000	-0.6578840000
O	-1.2540640000	-2.5769610000	-1.1085320000
C	-2.0488380000	-0.5805450000	-0.1097990000
C	-3.2943550000	-0.5877770000	-0.7470360000
C	-4.3500070000	0.1588050000	-0.2327300000
C	-4.1791820000	0.8938440000	0.9404570000
C	-2.9479540000	0.8826840000	1.5947170000
C	-1.8830970000	0.1563520000	1.0678850000
C	4.4155940000	-1.0870290000	0.0774350000
H	2.7027100000	3.6525790000	-0.2522710000
H	0.4458190000	3.4449380000	-1.2930370000
H	-0.6242190000	1.2367620000	-1.4679950000
H	3.8463000000	1.6367130000	0.5769780000
H	0.9766410000	-1.8658050000	-0.7323030000
H	3.0529030000	-2.6160260000	1.8435610000
H	1.4834460000	-1.6444430000	1.8809710000
H	-3.4225980000	-1.1909710000	-1.6375870000
H	-5.3086000000	0.1580110000	-0.7390660000
H	-5.0045970000	1.4669910000	1.3477310000
H	-2.8162750000	1.4397260000	2.5153740000
H	-0.9289830000	0.1549070000	1.5804030000
H	4.4190980000	-1.1472230000	-1.0157120000
H	5.0577340000	-0.2428810000	0.3466020000
H	4.8693120000	-1.9951700000	0.4782140000

## thermodynamic data:

Zero-point correction=	0.268028
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.283934
Thermal correction to Enthalpy=	0.284878
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.222861
Sum of electronic and zero-point Energies=	-748.639580
Sum of electronic and thermal Energies=	-748.623674
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-748.622730
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-748.684748

E (Thermal)	CV	S
-------------	----	---

	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	178.171	61.708	130.528

imaginary frequency: none

	A_Bz	
--	------	--

xyz-matrix:

55

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-5.2143650000	-1.6274150000	-1.5873790000
C	-5.2750580000	-1.3518720000	-0.2160000000
C	-6.0702080000	-2.1559460000	0.6080560000
C	-6.8118520000	-3.2006680000	0.0668590000
C	-6.7549480000	-3.4644680000	-1.3021680000
C	-5.9500850000	-2.6808330000	-2.1267280000
H	-4.5647730000	-1.0496360000	-2.2355420000
C	-4.4945330000	-0.2442150000	0.4350600000
H	-6.0895500000	-1.9475000000	1.6706790000
H	-7.4318550000	-3.8127910000	0.7120320000
H	-7.3289930000	-4.2823610000	-1.7229430000
H	-5.8863900000	-2.8947540000	-3.1876110000
N	-4.1817390000	0.8146450000	-0.3907920000
O	-4.1706620000	-0.2874490000	1.6095760000
C	-3.4961590000	1.9913850000	0.0254200000
C	-2.2076630000	1.9464430000	0.5910210000
C	-1.6296290000	3.1606250000	0.9874010000
C	-2.2663280000	4.3811660000	0.7897860000
C	-3.5271830000	4.4117820000	0.1992560000
C	-4.1393520000	3.2187280000	-0.1655220000
H	-0.6413160000	3.1452340000	1.4329450000
H	-1.7782120000	5.3010990000	1.0900920000
H	-4.0391880000	5.3535970000	0.0395630000
H	-5.1385230000	3.2274890000	-0.5885530000
C	-1.4251780000	0.6826710000	0.7562110000
I	2.4302640000	0.5777620000	-0.5912510000
C	-1.0991850000	-0.0695020000	-0.3007970000
C	-1.0124670000	0.3182120000	2.1599020000
F	3.1956390000	2.0411060000	-1.9042020000
H	-0.3688600000	-0.5624870000	2.1585710000
H	-1.9034890000	0.1183680000	2.7610080000
H	-0.4708660000	1.1389960000	2.6417410000
H	-1.4058760000	0.1974350000	-1.3061260000
H	-0.5313170000	-0.9855160000	-0.1779000000
C	4.4094180000	-0.2291260000	-0.5619480000
C	4.5398330000	-1.2432170000	0.3712100000
C	5.7997420000	-1.8431870000	0.4660640000
C	6.8485760000	-1.4225550000	-0.3500270000

S45

C	6.6651960000	-0.3894340000	-1.2685340000
C	5.4215370000	0.2330650000	-1.3829090000
C	3.3374210000	-1.5884400000	1.2606830000
H	5.9631670000	-2.6411160000	1.1811550000
H	7.8163630000	-1.9035540000	-0.2658420000
H	7.4842990000	-0.0643660000	-1.8992450000
H	5.2364030000	1.0447530000	-2.0734180000
C	3.5089120000	-0.9172070000	2.6368290000
C	3.1425160000	-3.1026800000	1.4057580000
O	2.1475950000	-1.1093730000	0.6369100000
H	3.5986510000	0.1669530000	2.5315420000
H	4.4023560000	-1.2825300000	3.1505100000
H	2.6336390000	-1.1314360000	3.2540150000
H	3.9792470000	-3.5672580000	1.9341100000
H	3.0379430000	-3.5675640000	0.4242060000
H	2.2311380000	-3.2888900000	1.9769390000
H	-4.7057690000	0.8886750000	-1.2491850000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.436927
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.466986
Thermal correction to Enthalpy=	0.467930
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.369860
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1283.936392
Sum of electronic and thermal Energies=	-1283.906334
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1283.905389
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1284.003459

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	293.038	112.858	206.405

**imaginary frequency: none**

	B_Bz	

**xyz-matrix:**

55  
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-1.5616330000	-2.3095760000	2.7690560000
C	-2.0115770000	-1.0128000000	2.9943830000
C	-2.0150940000	-0.0993270000	1.9481700000
C	-1.6003590000	-0.4652940000	0.6626860000
C	-1.1421920000	-1.7790730000	0.4279950000
C	-1.1286960000	-2.6801010000	1.4994900000
C	-4.7346880000	2.4162140000	-0.0357190000

C	-3.9566990000	1.2735000000	-0.2596220000
C	-2.5116330000	1.4936600000	-0.6248690000
N	-1.5763220000	0.5097480000	-0.3761620000
C	-6.0897710000	2.3034340000	0.2577340000
C	-6.6920400000	1.0462230000	0.3055560000
C	-5.9304380000	-0.0951540000	0.0615800000
C	-4.5687720000	0.0160790000	-0.2106330000
O	-2.1776730000	2.5276400000	-1.1908090000
C	-0.7350920000	-2.2894110000	-0.9596360000
C	-1.9431560000	-2.4323970000	-1.8943850000
F	-0.2258210000	-3.6122370000	-0.7895550000
C	0.3653300000	-1.5473730000	-1.6930470000
I	2.2558630000	-1.2671440000	-0.4613010000
C	3.5805590000	0.3299700000	0.3372060000
C	4.7499830000	-0.1115500000	0.9384070000
C	5.6271290000	0.8518040000	1.4342170000
C	5.3076590000	2.2042970000	1.3032280000
C	4.1232780000	2.5947700000	0.6859280000
C	3.2234190000	1.6398690000	0.1841670000
C	1.8896210000	2.0337900000	-0.5181740000
C	2.2219360000	2.8227520000	-1.8061030000
O	1.1862130000	0.8924360000	-0.8476890000
C	1.0563910000	2.9021040000	0.4537820000
H	-1.5409300000	-3.0333010000	3.5756330000
H	-2.3421280000	-0.7060910000	3.9801500000
H	-2.3357090000	0.9210200000	2.1186860000
H	-0.7788420000	-3.6884050000	1.3299290000
H	-4.2595690000	3.3867750000	-0.1062240000
H	-6.6782640000	3.1955860000	0.4401360000
H	-7.7499110000	0.9567310000	0.5262880000
H	-6.3954350000	-1.0743240000	0.0850780000
H	-3.9919730000	-0.8806360000	-0.3910070000
H	-1.6333900000	-2.8737370000	-2.8441970000
H	-2.3935100000	-1.4585650000	-2.0857210000
H	0.7425760000	-2.1554420000	-2.5137910000
H	0.1281160000	-0.5413650000	-2.0094720000
H	4.9844050000	-1.1675630000	1.0256950000
H	6.5488930000	0.5459000000	1.9158580000
H	5.9875670000	2.9583640000	1.6834350000
H	3.8957130000	3.6502460000	0.5912830000
H	1.2859240000	3.0990530000	-2.2967310000
H	2.7915190000	3.7341530000	-1.6024160000
H	2.8003060000	2.1950420000	-2.4882800000
H	0.8389890000	2.3389020000	1.3646250000
H	1.5773810000	3.8222170000	0.7318230000
H	0.1144960000	3.1703220000	-0.0298570000
H	-2.6817050000	-3.0877650000	-1.4277770000
H	-0.6177170000	0.7943710000	-0.6454600000

**thermodynamic data:**

```

Zero-point correction=                0.438577
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.467095
Thermal correction to Enthalpy=        0.468039
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.377061
Sum of electronic and zero-point Energies= -1283.944745
Sum of electronic and thermal Energies=   -1283.916227
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1283.915283
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1284.006261

```

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	293.106	110.372	191.479

**imaginary frequency: none**

	C_Bz	

**xyz-matrix:**

```

34
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      3.8331490000      1.6071450000     -0.5780110000
C      2.8102270000      2.4695260000     -0.1390970000
C      1.5057230000      2.0361760000      0.0188200000
C      1.1614550000      0.7021600000     -0.2611550000
C      2.2122240000     -0.2078990000     -0.6373040000
C      3.5363340000      0.2906940000     -0.8161380000
C      -3.6171360000      0.4712740000      0.9893280000
C      -2.5795760000      0.3081720000      0.0605420000
C      -1.2550090000      0.8825260000      0.4145200000
N      -0.1469590000      0.2631500000     -0.2314390000
C      -4.8818750000     -0.0350570000      0.7165310000
C      -5.1278470000     -0.6911010000     -0.4902690000
C      -4.1075290000     -0.8365130000     -1.4297120000
C      -2.8360100000     -0.3423740000     -1.1564570000
O      -1.0892150000      1.7725260000      1.2164120000
C      1.9506900000     -1.6929470000     -0.9557540000
C      2.3457520000     -1.8220940000     -0.4327970000
C      1.5062610000     -1.8946260000      1.6459970000
F      3.6158670000     -2.1200500000      0.6490940000
H      4.8399710000      1.9776400000     -0.7205030000
H      3.0406940000      3.5085100000      0.0670500000
H      0.7370630000      2.7226050000      0.3372700000
H      4.3142560000     -0.3953670000     -1.1286920000
H      -3.4151330000      0.9949650000      1.9153500000
H      -5.6782810000      0.0855230000      1.4409330000
H      -6.1169070000     -1.0789280000     -0.7039460000

```

H	-4.3065430000	-1.3204220000	-2.3782960000
H	-2.0726030000	-0.4193570000	-1.9242600000
H	0.9254290000	-1.9651750000	-1.1847440000
H	2.6506590000	-2.1081100000	-1.6750460000
H	2.0113150000	-1.4273150000	2.4930160000
H	1.3791320000	-2.9610250000	1.8794920000
H	0.5215840000	-1.4577950000	1.4978930000
H	-0.3720100000	-0.5679300000	-0.7564210000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.271964
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.288877
Thermal correction to Enthalpy=	0.289821
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.225787
Sum of electronic and zero-point Energies=	-848.238625
Sum of electronic and thermal Energies=	-848.221712
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-848.220768
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-848.284802

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	181.273	65.427	134.771

**imaginary frequency: none**

	C_Bz_other	
--	------------	--

**xyz-matrix:**

34

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-3.9789010000	-1.4807050000	-0.3564890000
C	-2.9450540000	-2.4161110000	-0.0972940000
C	-1.6190670000	-2.0538260000	-0.0261830000
C	-1.2271660000	-0.7062240000	-0.2024660000
C	-2.2817490000	0.2884900000	-0.4252830000
C	-3.6509930000	-0.1734280000	-0.5221010000
C	3.6198330000	-0.8953250000	0.7044780000
C	2.5249000000	-0.3934110000	-0.0149130000
C	1.2386090000	-1.1176690000	0.1317080000
N	0.0769820000	-0.3280200000	-0.1844830000
C	4.8589490000	-0.2757450000	0.6088610000
C	5.0232390000	0.8367740000	-0.2174020000
C	3.9456040000	1.3290400000	-0.9529920000
C	2.6994120000	0.7204380000	-0.8513920000
O	1.1397710000	-2.2603740000	0.5061620000
C	-1.9803580000	1.6740870000	-1.0798260000
C	-2.1151950000	1.7823070000	0.3558450000
F	-0.9422850000	1.8567690000	1.0412710000



C	-3.2438710000	2.3682310000	1.1397960000
H	-5.0070740000	-1.8096200000	-0.4332130000
H	-3.2013380000	-3.4607530000	0.0405900000
H	-0.8583930000	-2.7938130000	0.1614870000
H	-4.4211730000	0.5548950000	-0.7433240000
H	3.4803280000	-1.7650940000	1.3338790000
H	5.6984460000	-0.6605790000	1.1750120000
H	5.9924630000	1.3151430000	-0.2950340000
H	4.0798490000	2.1776920000	-1.6126380000
H	1.8902690000	1.0928430000	-1.4707840000
H	-0.9919730000	1.7887590000	-1.5105860000
H	-2.7821520000	2.0434490000	-1.7073530000
H	0.2752720000	0.6582030000	-0.2587650000
H	-3.3723000000	1.8436180000	2.0876450000
H	-4.1791120000	2.3513570000	0.5838790000
H	-2.9887490000	3.4105670000	1.3537590000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.272445
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.289100
Thermal correction to Enthalpy=	0.290044
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.226523
Sum of electronic and zero-point Energies=	-848.240367
Sum of electronic and thermal Energies=	-848.223712
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-848.222768
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-848.286289

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	181.413	65.246	133.692

**imaginary frequency: none**

	C_Bz_NAC	

**xyz-matrix:**

34  
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	3.8416820000	1.8148400000	-0.1208730000
C	2.8899290000	2.6078840000	0.5296350000
C	1.5822010000	2.1668620000	0.6638020000
C	1.1720630000	0.9228290000	0.1652840000
C	2.1420560000	0.1020090000	-0.4749410000
C	3.4685640000	0.5746640000	-0.5974530000
C	-3.4681520000	0.0499500000	-1.2281430000
C	-2.5103560000	0.0909860000	-0.2049250000
C	-1.0827460000	0.1415900000	-0.6206750000

N	-0.1735310000	0.5589930000	0.3744070000
C	-4.8215680000	0.0061150000	-0.9164240000
C	-5.2324220000	-0.0092770000	0.4165640000
C	-4.2862000000	0.0166790000	1.4408250000
C	-2.9304820000	0.0693040000	1.1341360000
O	-0.6980990000	-0.1540830000	-1.7369350000
C	1.8477580000	-1.3025520000	-1.0528100000
C	2.2499500000	-1.9275890000	0.1874300000
C	1.4266340000	-2.2343480000	1.3609370000
F	3.4941180000	-2.3131870000	0.2788580000
H	4.8578940000	2.1653900000	-0.2477410000
H	3.1664890000	3.5805280000	0.9187630000
H	0.8466820000	2.8071490000	1.1384900000
H	4.2027840000	-0.0517460000	-1.0908640000
H	-3.1346680000	0.0586420000	-2.2580500000
H	-5.5567510000	-0.0159910000	-1.7117780000
H	-6.2881890000	-0.0456430000	0.6580790000
H	-4.6043720000	-0.0098190000	2.4760260000
H	-2.2151990000	0.0588750000	1.9499130000
H	0.8015400000	-1.4228560000	-1.3215090000
H	2.5077320000	-1.5356330000	-1.8855320000
H	2.0034230000	-2.1605770000	2.2842810000
H	1.1146280000	-3.2853730000	1.2471280000
H	0.5265140000	-1.6221880000	1.3878040000
H	-0.6095170000	1.0779660000	1.1256900000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.272200
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.288932
Thermal correction to Enthalpy=	0.289876
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.226501
Sum of electronic and zero-point Energies=	-848.242289
Sum of electronic and thermal Energies=	-848.225557
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-848.224613
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-848.287988

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	181.308	64.804	133.384

imaginary frequency: none

	C_Bz_NAC_other	
--	----------------	--

**xyz-matrix:**

34

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	3.9782800000	1.6427830000	-0.0947040000
C	3.0643130000	2.4648840000	0.5823210000
C	1.7340740000	2.1027440000	0.6777130000
C	1.2483170000	0.9074690000	0.1159380000
C	2.1823390000	0.0449550000	-0.5347150000
C	3.5389000000	0.4510910000	-0.6235810000
C	-3.4425270000	0.1420080000	-1.2015180000
C	-2.4508130000	0.1420590000	-0.2104540000
C	-1.0368780000	0.1848310000	-0.6668120000
N	-0.1121480000	0.6441170000	0.2907640000
C	-4.7847790000	0.1067150000	-0.8443100000
C	-5.1492100000	0.0571570000	0.5015380000
C	-4.1682850000	0.0384590000	1.4927090000
C	-2.8231500000	0.0830400000	1.1411900000
O	-0.6810430000	-0.1301800000	-1.7875670000
C	1.8328600000	-1.3331370000	-1.1400490000
C	1.9617000000	-1.9017960000	0.1829470000
F	0.8672590000	-1.9745090000	0.8975520000
C	3.1449400000	-2.4820800000	0.8378100000
H	5.0126880000	1.9427290000	-0.2035220000
H	3.3940060000	3.4017000000	1.0155580000
H	1.0313830000	2.7668890000	1.1688000000
H	4.2375060000	-0.1871890000	-1.1526500000
H	-3.1445650000	0.1755730000	-2.2418690000
H	-5.5474590000	0.1171380000	-1.6135920000
H	-6.1965180000	0.0269690000	0.7783630000
H	-4.4512480000	-0.0194280000	2.5368350000
H	-2.0768450000	0.0289690000	1.9266320000
H	0.8373910000	-1.3711590000	-1.5770090000
H	2.6113680000	-1.6567990000	-1.8260920000
H	-0.5316580000	1.1636780000	1.0502800000
H	3.2367710000	-2.1361540000	1.8701380000
H	4.0583140000	-2.2881300000	0.2817650000
H	2.9764290000	-3.5686800000	0.8774500000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.272302
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.289006
Thermal correction to Enthalpy=	0.289950
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.226778
Sum of electronic and zero-point Energies=	-848.242367
Sum of electronic and thermal Energies=	-848.225663
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-848.224719
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-848.287891

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	181.354	64.835	132.958

imaginary frequency: none

	C_dep_Bz	
--	----------	--

xyz-matrix:

33

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-3.2313480000	2.0450690000	0.9108530000
C	-2.1153410000	2.6779440000	0.2493690000
C	-1.0515140000	1.9734550000	-0.2069340000
C	-0.9644950000	0.5351750000	-0.0134300000
C	-2.1957880000	-0.1424180000	0.4984480000
C	-3.2707140000	0.7037220000	1.0311670000
C	3.7130610000	0.3863650000	-0.9080120000
C	2.5421510000	0.0054150000	-0.2406110000
C	1.2232020000	0.2857530000	-0.8968980000
N	0.1066350000	-0.1703520000	-0.2039520000
C	4.9562650000	0.1660080000	-0.3254370000
C	5.0426920000	-0.4351740000	0.9314650000
C	3.8812730000	-0.8154000000	1.6027280000
C	2.6355890000	-0.5977820000	1.0191730000
O	1.1567560000	0.8049780000	-2.0026360000
C	-2.0494650000	-1.5787290000	1.0528530000
C	-2.6931480000	-1.4457540000	-0.2549220000
C	-2.1363820000	-1.8986820000	-1.5688710000
F	-4.0732790000	-1.5817280000	-0.2342840000
H	-4.0387010000	2.6570370000	1.2945090000
H	-2.1306800000	3.7557520000	0.1234030000
H	-0.2216050000	2.4698750000	-0.6906360000
H	-4.1190140000	0.2132840000	1.4917790000
H	3.6243360000	0.8526720000	-1.8815160000
H	5.8587790000	0.4620140000	-0.8483400000
H	6.0125590000	-0.6070470000	1.3852390000
H	3.9467370000	-1.2834620000	2.5785720000
H	1.7299470000	-0.8968300000	1.5310520000
H	-1.0270630000	-1.9365720000	1.0743400000
H	-2.6771380000	-1.8265320000	1.9001110000
H	-2.6017230000	-1.3452910000	-2.3870590000
H	-2.3548260000	-2.9628740000	-1.6955000000
H	-1.0588200000	-1.7536280000	-1.6042870000

**thermodynamic data:**

```

Zero-point correction=                0.259033
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.275378
Thermal correction to Enthalpy=       0.276322
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.213623
Sum of electronic and zero-point Energies= -847.867799
Sum of electronic and thermal Energies= -847.851454
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -847.850510
Sum of electronic and thermal Free Energies= -847.913208

```

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	172.802	63.949	131.960

**imaginary frequency: none**

	C_dep_Bz_other	

**xyz-matrix:**

```

33
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      3.2107480000      1.9956350000     -1.0405610000
C      2.1480340000      2.6423390000     -0.3039500000
C      1.0942430000      1.9521460000      0.1918230000
C      0.9649520000      0.5163400000     -0.0245820000
C      2.1841590000     -0.1816720000     -0.5472780000
C      3.2235270000      0.6545800000     -1.1650180000
C     -3.7055660000      0.4479700000      0.8977530000
C     -2.5472650000      0.0083950000      0.2446290000
C     -1.2179510000      0.3090350000      0.8714830000
N     -0.1162230000     -0.1645780000      0.1644580000
C     -4.9578800000      0.2125820000      0.3411580000
C     -5.0663700000     -0.4636090000     -0.8752700000
C     -3.9176750000     -0.9040540000     -1.5314310000
C     -2.6627660000     -0.6701530000     -0.9743270000
O     -1.1347260000      0.8651790000      1.9567460000
C      2.0445390000     -1.6523280000     -0.9756090000
C      2.6983900000     -1.4078230000      0.3158560000
F      1.9473140000     -1.6788540000      1.4337060000
C      4.1559860000     -1.6212350000      0.6082830000
H      3.9891220000      2.6000120000     -1.4910190000
H      2.1914370000      3.7180570000     -0.1679290000
H      0.2941610000      2.4561160000      0.7157200000
H      4.0156290000      0.1632590000     -1.7188320000
H     -3.5997550000      0.9706140000      1.8404570000
H     -5.8503800000      0.5547590000      0.8530380000
H     -6.0433230000     -0.6478820000     -1.3086420000

```

H	-4.0002880000	-1.4323850000	-2.4747420000
H	-1.7667210000	-1.0163020000	-1.4729620000
H	1.0266840000	-2.0209740000	-0.9363740000
H	2.6507080000	-1.9757850000	-1.8141940000
H	4.7714450000	-1.4693420000	-0.2779440000
H	4.2980010000	-2.6485500000	0.9548700000
H	4.4941900000	-0.9401820000	1.3922860000

**thermodynamic data:**

```

Zero-point correction=                0.258978
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.275320
Thermal correction to Enthalpy=       0.276264
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.213485
Sum of electronic and zero-point Energies= -847.862146
Sum of electronic and thermal Energies= -847.845804
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -847.844860
Sum of electronic and thermal Free Energies= -847.907639

```

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	172.766	63.920	132.130

**imaginary frequency: none**

	C_open_Bz	

**xyz-matrix:**

```

34
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      3.7615700000    -1.9188480000    -0.3231170000
C      2.7473940000    -2.7907670000    -0.7091310000
C      1.4146650000    -2.4333640000    -0.5316230000
C      1.0572810000    -1.2004760000    0.0213150000
C      2.0877490000    -0.3220320000    0.4281590000
C      3.4276700000    -0.6929120000    0.2374160000
C     -3.3486790000    0.7251080000    -0.9615670000
C     -2.5334420000    0.0104580000    -0.0732670000
C     -1.0640160000    0.0656120000    -0.2957300000
N     -0.3182200000    -0.9606470000    0.2687020000
C     -4.7298260000    0.7088720000    -0.8079800000
C     -5.3085060000    -0.0060060000    0.2409640000
C     -4.5030210000    -0.7049400000    1.1396290000
C     -3.1207980000    -0.7012610000    0.9836860000
O     -0.5187520000    0.9621420000    -0.9290400000
C      1.7708670000    0.9929480000    1.1775300000
C      2.4130890000    1.9884270000    0.3253360000
C      1.9217470000    2.6407170000    -0.8733240000

```

F	3.6105780000	2.3313940000	0.6943930000
H	4.8018600000	-2.1909690000	-0.4486590000
H	2.9889770000	-3.7495710000	-1.1516360000
H	0.6283320000	-3.1174460000	-0.8303020000
H	4.2238390000	-0.0342210000	0.5642210000
H	-2.8865900000	1.2798360000	-1.7682960000
H	-5.3560250000	1.2533630000	-1.5044950000
H	-6.3853770000	-0.0143100000	0.3619190000
H	-4.9507040000	-1.2453050000	1.9649730000
H	-2.5120560000	-1.2222570000	1.7148070000
H	0.6950900000	1.1508120000	1.2072220000
H	2.2013560000	0.9964580000	2.1798520000
H	1.1318500000	2.0506410000	-1.3407450000
H	2.7392870000	2.9234210000	-1.5382010000
H	1.4425260000	3.5746490000	-0.5232670000
H	-0.8424760000	-1.7794700000	0.5446940000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.272445
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.289100
Thermal correction to Enthalpy=	0.290044
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.226521
Sum of electronic and zero-point Energies=	-848.240367
Sum of electronic and thermal Energies=	-848.223712
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-848.222768
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-848.286291

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	181.413	65.246	133.695

**imaginary frequency: none**

	D_Bz	

**xyz-matrix:**

34  
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-4.3047050000	-1.3677060000	0.0232340000
C	-3.4832870000	-2.3926140000	0.4886290000
C	-2.1062280000	-2.2244350000	0.4873760000
C	-1.5505800000	-1.0309820000	0.0162330000
C	-2.3568240000	0.0051020000	-0.4675890000
C	-3.7407390000	-0.1851650000	-0.4432650000
N	-0.1233340000	-0.9575200000	0.0323190000
C	0.7581500000	0.0341270000	0.0063090000
O	0.4777560000	1.3024790000	0.0240380000

C	-0.8358330000	1.9877880000	-0.0314270000
C	-1.7640820000	1.2752220000	-1.0077650000
C	-1.3287140000	2.2204020000	1.3767340000
F	-0.4767220000	3.1792880000	-0.5862690000
C	2.1917600000	-0.2787790000	-0.0123950000
C	3.1065010000	0.6893250000	0.4346120000
C	4.4652890000	0.4066140000	0.4392790000
C	4.9259670000	-0.8294550000	-0.0123400000
C	4.0249750000	-1.7874610000	-0.4792070000
C	2.6643740000	-1.5176580000	-0.4821020000
H	-5.3804990000	-1.4908980000	0.0192100000
H	-3.9111140000	-3.3178420000	0.8534440000
H	-1.4620000000	-3.0151890000	0.8579630000
H	-4.3826550000	0.6064080000	-0.8124130000
H	0.3167190000	-1.8637000000	0.1401480000
H	-2.5572780000	1.9833820000	-1.2519830000
H	-1.2021650000	1.1030890000	-1.9320780000
H	-2.2447160000	2.8125690000	1.3356280000
H	-0.5759510000	2.7796160000	1.9327530000
H	-1.5426570000	1.2831930000	1.8904790000
H	2.7476990000	1.6482540000	0.7825260000
H	5.1662620000	1.1515510000	0.7946490000
H	5.9878690000	-1.0441740000	-0.0113770000
H	4.3854890000	-2.7365250000	-0.8557330000
H	1.9906210000	-2.2564600000	-0.9032200000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.276055
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.291501
Thermal correction to Enthalpy=	0.292445
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.232650
Sum of electronic and zero-point Energies=	-848.280488
Sum of electronic and thermal Energies=	-848.265042
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-848.264098
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-848.323892

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	182.920	62.368	125.849

imaginary frequency: none



	D_Bz_other	
--	------------	--

**xyz-matrix:**

34

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	4.3418230000	-1.1910430000	0.0431920000
C	3.5776020000	-2.3221530000	0.3289880000
C	2.1928480000	-2.2664380000	0.2268030000
C	1.5856450000	-1.0710430000	-0.1598350000
C	2.3326240000	0.0673330000	-0.4752390000
C	3.7219340000	-0.0097900000	-0.3550260000
N	0.1585860000	-1.0526660000	-0.2800590000
C	-0.7018770000	-0.1136320000	0.0821950000
O	-0.3255620000	1.0483660000	0.5510560000
C	0.7409860000	1.9566070000	0.0763820000
C	1.6333910000	1.3028900000	-0.9695620000
C	1.4076390000	2.5151670000	1.3072060000
F	0.0269160000	2.9534390000	-0.5489520000
C	-2.1407050000	-0.3594410000	0.0527940000
C	-3.0094620000	0.7439390000	-0.0224090000
C	-4.3813950000	0.5396550000	-0.0847260000
C	-4.8982380000	-0.7552640000	-0.0544450000
C	-4.0422880000	-1.8556190000	0.0422590000
C	-2.6704860000	-1.6634070000	0.0954540000
H	5.4213550000	-1.2328210000	0.1203140000
H	4.0567530000	-3.2441760000	0.6337100000
H	1.5897620000	-3.1374810000	0.4587610000
H	4.3230980000	0.8591530000	-0.5974060000
H	2.3563780000	2.0573830000	-1.2831670000
H	1.0138030000	1.0792190000	-1.8450880000
H	2.0960240000	3.3073650000	1.0083450000
H	0.6532120000	2.9361000000	1.9721590000
H	1.9624210000	1.7389030000	1.8345770000
H	-2.6036330000	1.7465910000	-0.0457020000
H	-5.0481750000	1.3900750000	-0.1552220000
H	-5.9698820000	-0.9102560000	-0.0961700000
H	-4.4483930000	-2.8583330000	0.0900090000
H	-2.0286220000	-2.5294690000	0.2172330000
H	-0.2622080000	-1.9080250000	-0.6240030000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.275592
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.291051
Thermal correction to Enthalpy=	0.291996
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.232186
Sum of electronic and zero-point Energies=	-848.291361
Sum of electronic and thermal Energies=	-848.275902
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-848.274958
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-848.334767

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	182.638	62.552	125.879

imaginary frequency: none

	D_dep_Bz	
--	----------	--

xyz-matrix:

33

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-4.3759150000	-1.0416070000	0.0276500000
C	-3.6824200000	-2.1790320000	0.4430320000
C	-2.2950460000	-2.2111610000	0.3781680000
C	-1.5762680000	-1.0924890000	-0.0673420000
C	-2.2736580000	0.0528990000	-0.5001480000
C	-3.6687680000	0.0597480000	-0.4486640000
N	-0.1824090000	-1.1973510000	-0.1357140000
C	0.6121180000	-0.2450460000	0.1550600000
O	0.2272570000	0.9741390000	0.6860060000
C	-0.6135130000	1.8831800000	0.0098470000
C	-1.4877880000	1.2132860000	-1.0475250000
C	-1.3472230000	2.6909420000	1.0590080000
F	0.2393120000	2.7730680000	-0.6839850000
C	2.0805820000	-0.4145990000	0.0874980000
C	2.9429240000	0.6680320000	0.3046610000
C	4.3222180000	0.4924830000	0.2227880000
C	4.8537650000	-0.7610570000	-0.0710790000
C	3.9989070000	-1.8444590000	-0.2865500000
C	2.6228420000	-1.6748200000	-0.2090850000
H	-5.4588950000	-1.0173770000	0.0628470000
H	-4.2245130000	-3.0452230000	0.8052460000
H	-1.7411610000	-3.0932820000	0.6765530000
H	-4.2062400000	0.9380720000	-0.7919570000
H	-2.1482400000	1.9713160000	-1.4721760000
H	-0.8216150000	0.8766240000	-1.8497720000
H	-1.8893450000	3.5096300000	0.5832580000
H	-0.6261900000	3.1030030000	1.7659740000
H	-2.0511350000	2.0551360000	1.5971480000
H	2.5289140000	1.6411870000	0.5297660000
H	4.9810860000	1.3372400000	0.3885770000
H	5.9279540000	-0.8959450000	-0.1319230000
H	4.4086500000	-2.8220190000	-0.5144090000
H	1.9491830000	-2.5054300000	-0.3752410000

**thermodynamic data:**

```

Zero-point correction=                0.262146
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.277274
Thermal correction to Enthalpy=       0.278219
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.219288
Sum of electronic and zero-point Energies= -847.926928
Sum of electronic and thermal Energies= -847.911799
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -847.910855
Sum of electronic and thermal Free Energies= -847.969786

```

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	173.992	61.387	124.030

**imaginary frequency: none**

	D_Bz_dep_other	

**xyz-matrix:**

```

33
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      4.3759150000      -1.0416070000      0.0276500000
C      3.6824200000      -2.1790320000      0.4430320000
C      2.2950460000      -2.2111610000      0.3781680000
C      1.5762680000      -1.0924890000     -0.0673420000
C      2.2736580000      0.0528990000     -0.5001480000
C      3.6687680000      0.0597480000     -0.4486640000
N      0.1824090000      -1.1973510000     -0.1357140000
C     -0.6121180000     -0.2450460000      0.1550600000
O     -0.2272570000      0.9741390000      0.6860060000
C      0.6135130000      1.8831800000      0.0098470000
C      1.4877880000      1.2132860000     -1.0475250000
C      1.3472230000      2.6909420000      1.0590080000
F     -0.2393120000      2.7730680000     -0.6839850000
C     -2.0805820000     -0.4145990000      0.0874980000
C     -2.9429240000      0.6680320000      0.3046610000
C     -4.3222180000      0.4924830000      0.2227880000
C     -4.8537650000     -0.7610570000     -0.0710790000
C     -3.9989070000     -1.8444590000     -0.2865500000
C     -2.6228420000     -1.6748200000     -0.2090850000
H      5.4588950000     -1.0173770000      0.0628470000
H      4.2245130000     -3.0452230000      0.8052460000
H      1.7411610000     -3.0932820000      0.6765530000
H      4.2062400000      0.9380720000     -0.7919570000
H      2.1482400000      1.9713160000     -1.4721760000
H      0.8216150000      0.8766240000     -1.8497720000
H      1.8893450000      3.5096300000      0.5832580000
H      0.6261900000      3.1030030000      1.7659740000

```

H	2.0511350000	2.0551360000	1.5971480000
H	-2.5289140000	1.6411870000	0.5297660000
H	-4.9810860000	1.3372400000	0.3885770000
H	-5.9279540000	-0.8959450000	-0.1319230000
H	-4.4086500000	-2.8220190000	-0.5144090000
H	-1.9491830000	-2.5054300000	-0.3752410000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.262146
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.277274
Thermal correction to Enthalpy=	0.278219
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.219288
Sum of electronic and zero-point Energies=	-847.926928
Sum of electronic and thermal Energies=	-847.911799
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-847.910855
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-847.969786

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	173.992	61.387	124.030

**imaginary frequency: none**

	<a href="#">TS_3_Bz</a>	
--	-------------------------	--

**xyz-matrix:**

55

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	4.1589320000	-1.1762170000	-1.4903750000
C	3.0658070000	-1.0292900000	-0.5769800000
C	2.4627530000	-2.2670180000	-0.1228630000
C	2.8746030000	-3.5142520000	-0.6489500000
C	3.9271420000	-3.5957650000	-1.5309210000
C	4.5718340000	-2.4094300000	-1.9378160000
H	4.6373610000	-0.2778660000	-1.8473050000
H	2.3839530000	-4.4131650000	-0.3014180000
H	4.2630470000	-4.5593240000	-1.8951360000
H	5.4057460000	-2.4658890000	-2.6302980000
C	1.3341590000	-2.2789290000	0.9236200000
C	0.2999970000	-1.8498740000	-0.0478170000
H	-0.0809790000	-2.6243310000	-0.7006900000
H	0.3442930000	-0.8312320000	-0.4105660000
C	1.5616390000	-1.5052010000	2.2040050000
H	0.6891580000	-1.5906980000	2.8563790000
H	2.4248540000	-1.9303510000	2.7187770000
H	1.7623250000	-0.4647500000	1.9685270000
C	2.8682890000	1.3320520000	-0.7232660000

S61

O	3.3624950000	1.5148690000	-1.8429710000
C	2.4239310000	2.5581490000	0.0599340000
C	2.0927490000	2.5206310000	1.4205480000
C	2.3768930000	3.7901100000	-0.6069220000
C	1.7153430000	3.6821210000	2.0954610000
H	2.1536550000	1.5792680000	1.9498570000
C	1.9904420000	4.9483180000	0.0617980000
H	2.6596100000	3.8103240000	-1.6523880000
C	1.6570170000	4.8987470000	1.4167700000
H	1.4767550000	3.6380850000	3.1529090000
H	1.9580690000	5.8935580000	-0.4695820000
H	1.3656990000	5.8024900000	1.9410830000
C	-4.8912670000	0.4344580000	-2.3600020000
C	-3.8995150000	1.2601940000	-1.8411970000
C	-2.9875910000	0.8357550000	-0.8620590000
C	-3.1451430000	-0.4908980000	-0.4276110000
C	-4.1251430000	-1.3395330000	-0.9428360000
C	-5.0052570000	-0.8759910000	-1.9150660000
H	-5.5650050000	0.8182560000	-3.1171480000
H	-3.8257040000	2.2707310000	-2.2177080000
H	-4.2054190000	-2.3577510000	-0.5863370000
H	-5.7648710000	-1.5385240000	-2.3127090000
I	-1.9738640000	-1.4308020000	1.1288290000
C	-1.9367310000	1.8266430000	-0.3279360000
C	-1.6902190000	3.0105770000	-1.2757370000
H	-1.4335940000	2.6644180000	-2.2785010000
H	-2.5459070000	3.6868280000	-1.3322430000
H	-0.8462590000	3.5894640000	-0.8925280000
C	-2.3669440000	2.3566180000	1.0550380000
H	-2.4986540000	1.5437600000	1.7695550000
H	-1.6011230000	3.0337650000	1.4434690000
H	-3.3072400000	2.9087880000	0.9801670000
F	1.0463800000	-3.6132910000	1.2990310000
O	-0.7203440000	1.0748020000	-0.2275190000
N	2.6001580000	0.1519010000	-0.1037940000
H	0.0069720000	1.6537490000	0.0421550000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.436380
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.465215
Thermal correction to Enthalpy=	0.466159
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.373933
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1283.949153
Sum of electronic and thermal Energies=	-1283.920318
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1283.919374
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1284.011600

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	291.927	110.845	194.105

imaginary frequency:  $-82 \text{ cm}^{-1}$

	TS_3_prime_Bz	
--	---------------	--

xyz-matrix:

55

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	4.6545940000	1.0429500000	1.0426310000
C	3.5953810000	0.7947850000	0.1622470000
C	3.1983820000	-0.5739590000	-0.0963490000
C	4.0018970000	-1.6037440000	0.4852740000
C	5.0389830000	-1.3265500000	1.3468740000
C	5.3611400000	0.0043010000	1.6345690000
H	4.9134100000	2.0680050000	1.2552830000
H	3.7693800000	-2.6351770000	0.2574520000
H	5.6073030000	-2.1383410000	1.7848750000
H	6.1767040000	0.2364060000	2.3089060000
C	2.0973390000	-0.9825490000	-1.0399190000
C	1.3650280000	-0.7921160000	0.2025380000
H	1.0547990000	0.1905040000	0.5172840000
H	1.2382860000	-1.6244230000	0.8748510000
C	2.1231650000	-2.3341640000	-1.7130730000
H	2.9933630000	-2.4204880000	-2.3661540000
H	2.1319090000	-3.1481220000	-0.9895420000
H	1.2163580000	-2.4336670000	-2.3108450000
C	2.9076680000	3.1927300000	-0.1255030000
O	3.4826050000	3.6460580000	0.8491800000
C	2.1224470000	4.0697320000	-1.0576280000
C	1.7267640000	5.3209550000	-0.5684550000
C	1.7991720000	3.7188540000	-2.3749840000
C	1.0028110000	6.1940790000	-1.3719400000
H	1.9987470000	5.5891840000	0.4446250000
C	1.0811840000	4.5989590000	-3.1809170000
H	2.1228390000	2.7756850000	-2.8010880000
C	0.6769590000	5.8346710000	-2.6799760000
H	0.6936290000	7.1561500000	-0.9798440000
H	0.8428060000	4.3199600000	-4.2006600000
H	0.1147490000	6.5166100000	-3.3077110000
C	-3.5413930000	-1.3599930000	3.8671640000
C	-4.3519050000	-1.5450990000	2.7511660000
C	-3.8275700000	-1.5571830000	1.4500760000
C	-2.4584130000	-1.3645230000	1.3400970000
C	-1.6218590000	-1.1623370000	2.4299170000
C	-2.1702240000	-1.1687450000	3.7107010000
H	-3.9806210000	-1.3628500000	4.8585050000
H	-5.4175320000	-1.6838260000	2.8906120000
H	-0.5606250000	-1.0008140000	2.2941510000
H	-1.5290510000	-1.0225690000	4.5724930000
I	-1.6253340000	-1.3199600000	-0.6619410000

C	-4.7136000000	-1.7235540000	0.1869250000
C	-5.7624410000	-2.8423620000	0.4136340000
H	-5.2595970000	-3.7818810000	0.6504220000
H	-6.4731970000	-2.6019630000	1.2105080000
H	-6.3198610000	-2.9750200000	-0.5154600000
C	-5.4332320000	-0.3730790000	-0.0708400000
H	-4.6994750000	0.4149550000	-0.2601010000
H	-6.0569310000	-0.4759010000	-0.9624620000
H	-6.0632770000	-0.0636740000	0.7696780000
F	1.8052840000	-0.0225160000	-2.0344110000
O	-3.9458990000	-2.0994410000	-0.8912790000
N	2.9026320000	1.8421910000	-0.4529750000
H	2.3094590000	1.5771510000	-1.2240170000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.435891
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.464257
Thermal correction to Enthalpy=	0.465201
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.372229
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1283.905079
Sum of electronic and thermal Energies=	-1283.876713
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1283.875769
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1283.968741

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	291.326	109.064	195.676

**imaginary frequency:  $-411\text{ cm}^{-1}$** 

	TS4_cycl_C7	

**xyz-matrix:**

33  
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	1.9370190000	1.2185280000	1.4685980000
C	1.3392120000	-0.9308130000	0.2243730000
C	1.4678930000	2.0213180000	0.3413840000
C	-0.7908400000	-0.2408340000	-0.5027270000
H	1.1328240000	1.0496280000	2.1840500000
H	2.8103580000	1.6713200000	1.9460720000
C	3.7110030000	-0.2976090000	0.4864890000
C	4.1126140000	-1.4284660000	-0.1908130000
C	3.1357620000	-2.3207400000	-0.6880880000
C	1.7984560000	-2.0839160000	-0.4823100000
H	4.4547480000	0.3837520000	0.8894080000

H	5.1665560000	-1.6439010000	-0.3205810000
H	3.4485390000	-3.2020820000	-1.2377710000
H	1.0449810000	-2.7597370000	-0.8682280000
C	2.3427880000	-0.0450140000	0.7191600000
O	-0.3963220000	0.2657740000	-1.5744260000
N	0.0234530000	-0.7263260000	0.4450360000
C	-2.2626250000	-0.2755400000	-0.1824130000
C	-3.1648810000	0.3041840000	-1.0795500000
C	-2.7511230000	-0.8794050000	0.9812380000
C	-4.5327890000	0.2849820000	-0.8169070000
H	-2.7705190000	0.7606270000	-1.9792810000
C	-4.1183860000	-0.8980550000	1.2455280000
H	-2.0459130000	-1.3337820000	1.6667220000
C	-5.0131300000	-0.3149840000	0.3470430000
H	-5.2251870000	0.7357070000	-1.5199290000
H	-4.4882830000	-1.3699140000	2.1496460000
H	-6.0782920000	-0.3316890000	0.5517840000
F	0.1970010000	2.3090960000	0.3156230000
C	2.2252170000	2.5661060000	-0.7954640000
H	2.1015920000	3.6570190000	-0.8088820000
H	3.2784770000	2.3016640000	-0.7441040000
H	1.7863680000	2.1791670000	-1.7226060000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=			0.257575
(Hartree/Particle)			
Thermal correction to Energy=			0.273535
Thermal correction to Enthalpy=			0.274480
Thermal correction to Gibbs Free Energy=			0.212823
Sum of electronic and zero-point Energies=			-847.830561
Sum of electronic and thermal Energies=			-847.814601
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-847.813657
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-847.875313
	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	171.646	62.163	129.766

**imaginary frequency:  $-100\text{ cm}^{-1}$** 

	TS4_cycl_C8	
--	-------------	--

**xyz-matrix:**

33  
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	1.9645220000	-1.5688190000	-0.3190300000
C	1.2046280000	0.9134650000	-0.1894290000
C	1.3853110000	-1.7659240000	1.0046010000
C	-0.9191720000	0.1533370000	0.5008530000



C	3.5768990000	0.3384570000	0.1182330000
C	3.9063020000	1.6655140000	0.2743600000
C	2.8956270000	2.6445480000	0.1967790000
C	1.5922110000	2.2744580000	-0.0290200000
H	4.3670500000	-0.3992420000	0.1566540000
H	4.9382900000	1.9531980000	0.4358600000
H	3.1468250000	3.6922020000	0.3209020000
H	0.8010420000	3.0123950000	-0.0796150000
C	2.2463840000	-0.0695730000	-0.1494950000
O	-0.5314790000	-0.3265130000	1.6106750000
N	-0.1117690000	0.6692750000	-0.4083990000
C	-2.3828430000	0.1436990000	0.1859260000
C	-3.2726240000	-0.5050290000	1.0489330000
C	-2.8760510000	0.7763960000	-0.9607140000
C	-4.6361360000	-0.5262980000	0.7661650000
H	-2.8805700000	-0.9855000000	1.9367410000
C	-4.2376080000	0.7486050000	-1.2456150000
H	-2.1781830000	1.2830600000	-1.6158080000
C	-5.1212410000	0.0985180000	-0.3821660000
H	-5.3201340000	-1.0306290000	1.4398570000
H	-4.6128070000	1.2382150000	-2.1376000000
H	-6.1830510000	0.0823780000	-0.6027350000
H	0.3542140000	-2.0333980000	1.1539720000
H	2.0455050000	-1.7476190000	1.8621220000
C	3.1708980000	-2.4565930000	-0.6305480000
H	2.8096540000	-3.4728630000	-0.7947220000
H	3.6551470000	-2.0997860000	-1.5417680000
H	3.8962760000	-2.4748360000	0.1822670000
F	1.0235900000	-1.8087750000	-1.3201920000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.256832
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.272611
Thermal correction to Enthalpy=	0.273555
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.212765
Sum of electronic and zero-point Energies=	-847.808805
Sum of electronic and thermal Energies=	-847.793026
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-847.792082
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-847.852872

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	171.066	63.002	127.943

imaginary frequency:  $-399 \text{ cm}^{-1}$

	J_Bz_neutral	
--	--------------	--

xyz-matrix:

55

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-4.0060280000	2.9075800000	0.0119590000
C	-3.7214420000	2.2702040000	-1.1922750000
C	-2.6650350000	1.3732670000	-1.2588590000
C	-1.8983220000	1.0794810000	-0.1240670000
C	-2.1630150000	1.7347540000	1.0979370000
C	-3.2283590000	2.6435680000	1.1359960000
N	-0.8591360000	0.0987080000	-0.2448930000
C	-1.3843070000	1.5425530000	2.3658670000
C	-1.8541970000	0.7726060000	3.3506400000
I	1.0663000000	0.8112580000	-0.8786680000
F	-0.1892860000	1.8794270000	-2.3926140000
C	2.0511640000	-0.4359950000	0.6790590000
C	-1.0957780000	-1.1757900000	-0.7778030000
C	1.2981130000	-0.9259000000	1.7392400000
C	1.8861910000	-1.7191150000	2.7222360000
C	3.2404070000	-2.0188630000	2.6421980000
C	3.9947440000	-1.5169090000	1.5861770000
C	3.4242260000	-0.7173890000	0.5877460000
C	4.2869770000	-0.2358150000	-0.5806260000
C	5.7615480000	-0.0265970000	-0.2160270000
C	4.1537430000	-1.1966470000	-1.7743250000
O	3.7441280000	1.0683230000	-0.9334990000
C	-0.1372610000	2.3763400000	2.5332140000
H	-4.8257000000	3.6143460000	0.0787290000
H	-4.3041010000	2.4832620000	-2.0806330000
H	-2.3949690000	0.9086800000	-2.1961810000
H	-3.4464440000	3.1441240000	2.0726430000
H	-1.3230110000	0.6797570000	4.2924150000
H	-2.7858410000	0.2263030000	3.2584940000
H	0.2444800000	-0.6939310000	1.8020890000
H	1.2836550000	-2.0957140000	3.5412270000
H	3.7142830000	-2.6357720000	3.3971410000
H	5.0496680000	-1.7567150000	1.5432810000
H	5.8575060000	0.6314830000	0.6489820000
H	6.2684730000	-0.9698720000	-0.0048090000
H	6.2787210000	0.4358940000	-1.0617220000
H	4.5494440000	-2.1798310000	-1.5105490000
H	3.1113170000	-1.3205060000	-2.0712400000
H	4.7241120000	-0.8232770000	-2.6322970000
H	-0.3888250000	3.4402160000	2.4628320000
H	0.3324060000	2.1930000000	3.5014100000
H	0.5973950000	2.1805660000	1.7499310000
O	-0.2306220000	-1.7931060000	-1.3718890000
C	-2.4359680000	-1.8114490000	-0.5344780000
C	-3.1462100000	-1.6780170000	0.6608730000
C	-4.3380900000	-2.3735890000	0.8476700000

C	-4.8393340000	-3.1900260000	-0.1643860000
C	-4.1325770000	-3.3266530000	-1.3590950000
C	-2.9284390000	-2.6540260000	-1.5382260000
H	-2.7603090000	-1.0494650000	1.4506040000
H	-4.8760880000	-2.2762690000	1.7839040000
H	-5.7730370000	-3.7222340000	-0.0210570000
H	-4.5147640000	-3.9648770000	-2.1476700000
H	-2.3570370000	-2.7741670000	-2.4500820000
H	4.0977230000	1.3353550000	-1.7910080000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=			0.436603
(Hartree/Particle)			
Thermal correction to Energy=			0.466455
Thermal correction to Enthalpy=			0.467399
Thermal correction to Gibbs Free Energy=			0.374455
Sum of electronic and zero-point Energies=			-1283.928084
Sum of electronic and thermal Energies=			-1283.898232
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-1283.897288
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-1283.990233
	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	292.705	113.448	195.618

**imaginary frequency: none**

	J_mF_Bz	

**xyz-matrix:**

53  
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-3.4858620000	3.4471770000	-0.4163180000
C	-3.5586020000	2.4659410000	-1.4028650000
C	-2.7314200000	1.3541350000	-1.3258720000
C	-1.8453580000	1.1707010000	-0.2493440000
C	-1.7536710000	2.1730590000	0.7469480000
C	-2.5795870000	3.3006410000	0.6276310000
N	-0.9884410000	0.0417610000	-0.2377690000
C	-0.8161420000	2.0995460000	1.9095400000
C	-0.8393270000	1.0852560000	2.7783860000
I	1.1278210000	0.5573870000	-0.9079640000
C	2.0446820000	-0.7215710000	0.5649420000
C	-1.3788350000	-1.2341720000	-0.5724910000
C	1.3297120000	-1.3895030000	1.5390370000
C	2.0445560000	-2.1937160000	2.4258970000
C	3.4278360000	-2.3098220000	2.2995260000
C	4.1052890000	-1.6252100000	1.2935330000

C	3.4160730000	-0.8032530000	0.3938100000
C	4.0776340000	-0.0490240000	-0.7711680000
C	5.3817660000	0.6368810000	-0.3382510000
C	4.3344460000	-1.0345000000	-1.9302890000
O	3.2118300000	0.9892530000	-1.1899140000
C	0.1354840000	3.2612480000	2.0843220000
H	-4.1208890000	4.3242830000	-0.4640940000
H	-4.2437720000	2.5719660000	-2.2362520000
H	-2.7656760000	0.6007500000	-2.1040230000
H	-2.5236310000	4.0705450000	1.3887750000
H	-0.1655040000	1.0600090000	3.6279660000
H	-1.5297500000	0.2570040000	2.6792120000
H	0.2580140000	-1.2840980000	1.6121060000
H	1.5160560000	-2.7279090000	3.2067610000
H	3.9825120000	-2.9387100000	2.9865460000
H	5.1801850000	-1.7308510000	1.2039280000
H	5.1960920000	1.3066810000	0.5030600000
H	6.1500550000	-0.0882080000	-0.0562490000
H	5.7590220000	1.2282960000	-1.1747110000
H	5.0198750000	-1.8338410000	-1.6345810000
H	3.3999350000	-1.4948130000	-2.2609520000
H	4.7678620000	-0.4899870000	-2.7725090000
H	-0.4035050000	4.2028100000	2.2296000000
H	0.7852300000	3.1068720000	2.9475060000
H	0.7618910000	3.3913740000	1.1965030000
O	-0.5742120000	-2.0432820000	-1.0288220000
C	-2.7916890000	-1.6949550000	-0.2913960000
C	-3.5964100000	-1.1780310000	0.7296740000
C	-4.8545270000	-1.7213920000	0.9795970000
C	-5.3314430000	-2.7739400000	0.2004850000
C	-4.5360110000	-3.2938760000	-0.8204160000
C	-3.2700480000	-2.7670630000	-1.0551980000
H	-3.2469860000	-0.3534840000	1.3357570000
H	-5.4631340000	-1.3187950000	1.7815040000
H	-6.3147160000	-3.1895500000	0.3909250000
H	-4.8980850000	-4.1168130000	-1.4265000000
H	-2.6286960000	-3.1824760000	-1.8222660000

#### thermodynamic data:

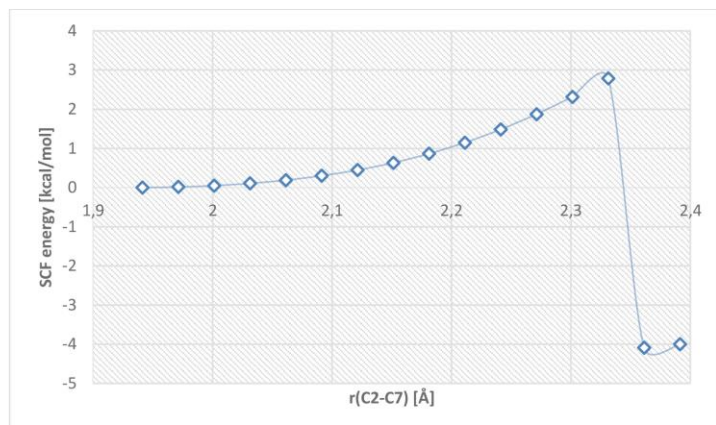
Zero-point correction=	0.422404
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.450095
Thermal correction to Enthalpy=	0.451039
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.362483
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1183.472775
Sum of electronic and thermal Energies=	-1183.445084
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1183.444140
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1183.532696

E (Thermal) CV S

	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	282.439	106.365	186.382

imaginary frequency: none

PES-SCAN C\_Bz to C\_Open\_Bz



SM\_Tos

xyz-matrix:

```

37
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      -4.8444560000      0.3345910000     -0.4124450000
C      -4.2448180000      1.5340990000     -0.7887680000
C      -2.8594940000      1.6071260000     -0.8672310000
C      -2.0640320000      0.4866930000     -0.6023040000
C      -2.6562230000     -0.7364950000     -0.2380680000
C      -4.0540850000     -0.7747870000     -0.1326430000
N      -0.6333810000      0.6006260000     -0.7342940000
C      -1.8869050000     -1.9931980000      0.0229100000
C      -1.1716860000     -2.5765620000     -0.9419140000
S       0.2503630000      1.0518130000      0.6719790000
O       0.3067790000      2.5105240000      0.8012770000
C       1.8952130000      0.4890240000      0.2265350000
C       2.9247490000      1.4194710000      0.1327040000
C       4.2098030000      0.9758650000     -0.1749860000

```

S70

C	4.4755010000	-0.3795410000	-0.3887480000
C	3.4144730000	-1.2919000000	-0.2908560000
C	2.1278460000	-0.8700430000	0.0171620000
O	-0.2822450000	0.2418180000	1.7632080000
C	5.8727940000	-0.8594520000	-0.6922230000
C	-2.0069990000	-2.5773530000	1.4088680000
H	-5.9235600000	0.2610660000	-0.3396000000
H	-4.8469220000	2.4090380000	-1.0043610000
H	-2.3767730000	2.5440120000	-1.1238620000
H	-4.5292080000	-1.7083680000	0.1468610000
H	-0.3835730000	1.2617180000	-1.4654640000
H	-0.6479860000	-3.5102980000	-0.7630600000
H	-1.0906430000	-2.1473510000	-1.9334390000
H	2.7183620000	2.4686980000	0.3017560000
H	5.0155640000	1.6982550000	-0.2491550000
H	3.6003790000	-2.3476010000	-0.4590970000
H	1.3118570000	-1.5787600000	0.0845570000
H	6.3417160000	-1.2771120000	0.2051420000
H	5.8676830000	-1.6451160000	-1.4517580000
H	6.5068330000	-0.0449030000	-1.0473420000
H	-3.0510550000	-2.7845370000	1.6656090000
H	-1.4448060000	-3.5098800000	1.4911640000
H	-1.6263590000	-1.8662030000	2.1466000000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.294906
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.314180
Thermal correction to Enthalpy=	0.315125
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.245130
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1223.199110
Sum of electronic and thermal Energies=	-1223.179836
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1223.178891
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1223.248886

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	197.151	73.285	147.316

**imaginary frequency: none**

	A_Tos	
--	-------	--

xyz-matrix:

59

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	-3.9308380000	-1.9710250000	-0.0487610000
C	-4.9682480000	-1.0401470000	0.0100710000
C	-6.2604720000	-1.3757020000	-0.3787240000
C	-6.5145040000	-2.6683930000	-0.8348700000
C	-5.4969200000	-3.6233170000	-0.9056470000
C	-4.2036390000	-3.2527880000	-0.5068890000
H	-2.9294020000	-1.6909130000	0.2533170000
S	-4.6459360000	0.6123910000	0.6299340000
H	-7.0494530000	-0.6369140000	-0.3176070000
H	-7.5212000000	-2.9340840000	-1.1389550000
H	-3.3998120000	-3.9799630000	-0.5574410000
N	-3.5940520000	1.2081810000	-0.5962950000
O	-3.8498590000	0.5491360000	1.8516010000
C	-2.7937830000	2.3611400000	-0.2698220000
C	-1.5210340000	2.2117180000	0.3121550000
C	-0.7982630000	3.3789810000	0.5978770000
C	-1.2867430000	4.6433690000	0.2874020000
C	-2.5410700000	4.7740630000	-0.3032190000
C	-3.2925470000	3.6347410000	-0.5639540000
H	0.1837600000	3.2875470000	1.0479060000
H	-0.6882200000	5.5209450000	0.5030290000
H	-2.9383600000	5.7527840000	-0.5454170000
H	-4.2865070000	3.7231150000	-0.9891960000
C	-0.8951770000	0.8886960000	0.6219650000
I	2.8673930000	0.4822620000	-0.6348990000
C	-0.6523860000	-0.0074390000	-0.3412180000
C	-0.5279600000	0.6363730000	2.0631760000
F	3.6843120000	1.9085870000	-1.9560730000
H	0.0139680000	-0.3048930000	2.1673990000
H	-1.4360280000	0.6023540000	2.6714650000
H	0.0984300000	1.4393400000	2.4648360000
H	-0.9374450000	0.1722970000	-1.3712480000
H	-0.1709790000	-0.9528940000	-0.1125540000
C	4.8429410000	-0.3227920000	-0.5047070000
C	4.9373400000	-1.3079830000	0.4631790000
C	6.1926150000	-1.9031850000	0.6252050000
C	7.2722620000	-1.5064060000	-0.1621840000
C	7.1244410000	-0.5022250000	-1.1184450000
C	5.8862420000	0.1152230000	-1.2995660000
C	3.7006540000	-1.6275770000	1.3146020000
H	6.3287400000	-2.6781610000	1.3706170000
H	8.2361520000	-1.9831980000	-0.0257390000
H	7.9673430000	-0.1955810000	-1.7266260000
H	5.7281160000	0.9055400000	-2.0209810000
C	3.8156730000	-0.9131490000	2.6748550000
C	3.5023410000	-3.1369120000	1.4999260000

O	2.5361840000	-1.1712350000	0.6287950000
H	3.9048930000	0.1677160000	2.5398350000
H	4.6894740000	-1.2573650000	3.2347780000
H	2.9177210000	-1.1124760000	3.2638900000
H	4.3179280000	-3.5820960000	2.0758500000
H	3.4381230000	-3.6330640000	0.5302490000
H	2.5693010000	-3.3072500000	2.0403730000
H	-4.1673310000	1.3825330000	-1.4179780000
C	-5.7768140000	-5.0270910000	-1.3809130000
H	-5.0304250000	-5.3550680000	-2.1093310000
H	-6.7617420000	-5.1028300000	-1.8450050000
H	-5.7469960000	-5.7337010000	-0.5449990000
O	-5.9178250000	1.3401630000	0.6196040000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.463315
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.496986
Thermal correction to Enthalpy=	0.497930
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.389744
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1758.523462
Sum of electronic and thermal Energies=	-1758.489791
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1758.488847
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1758.597033

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	311.863	124.557	227.697

**imaginary frequency: none**

	B_Tos	

**xyz-matrix:**

59  
 XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	1.1445460000	-3.5841060000	-2.2279820000
C	2.0438630000	-2.5340240000	-2.3778220000
C	2.0463000000	-1.4961770000	-1.4528280000
C	1.1746260000	-1.4944760000	-0.3592190000
C	0.2551520000	-2.5553810000	-0.2096120000
C	0.2575620000	-3.5873020000	-1.1553960000
C	3.6119160000	2.0067820000	0.0989400000
C	3.7567360000	0.7138970000	0.6001810000
N	1.1639190000	-0.3983620000	0.5537600000
C	4.6452210000	2.5684700000	-0.6419360000
C	5.8310060000	1.8617000000	-0.8859550000
C	5.9515410000	0.5693540000	-0.3659640000



C	4.9233180000	-0.0100690000	0.3754750000
C	-0.7072430000	-2.6557020000	0.9768960000
C	0.0063140000	-3.0450270000	2.2742290000
F	-1.6245710000	-3.7161950000	0.6978060000
C	-1.5904600000	-1.4501250000	1.2404200000
I	-2.7332760000	-0.8845560000	-0.5910950000
C	-3.6907280000	1.0611780000	-0.2584010000
C	-5.0801770000	0.9867080000	-0.3384060000
C	-5.8138340000	2.1640150000	-0.2477110000
C	-5.1382320000	3.3709780000	-0.0715720000
C	-3.7520530000	3.3924870000	0.0168770000
C	-2.9686890000	2.2257520000	-0.0699160000
C	-1.4117770000	2.3035940000	0.0753910000
C	-1.1044600000	2.9277010000	1.4639530000
C	-0.8682010000	3.2243710000	-1.0506990000
H	1.1258500000	-4.3992140000	-2.9423270000
H	2.7320960000	-2.5131190000	-3.2152460000
H	2.7237810000	-0.6609070000	-1.5744470000
H	-0.4411500000	-4.4046500000	-1.0432440000
H	2.7066110000	2.5679100000	0.2959080000
H	4.5321450000	3.5748180000	-1.0319930000
H	6.8624520000	0.0055290000	-0.5386600000
H	5.0187890000	-1.0079070000	0.7842580000
H	-0.7115470000	-3.1338290000	3.0930040000
H	0.7784030000	-2.3215930000	2.5312370000
H	-2.3691280000	-1.6874280000	1.9605170000
H	-1.0673570000	-0.5196900000	1.4347930000
H	-5.5817700000	0.0356000000	-0.4682810000
H	-6.8953140000	2.1325030000	-0.3071760000
H	-5.6948840000	4.2983130000	0.0050740000
H	-3.2498920000	4.3409820000	0.1638660000
H	-0.0226150000	2.9239270000	1.6123680000
H	-1.4706630000	3.9533340000	1.5712800000
H	-1.5467550000	2.3173170000	2.2556010000
H	-1.0772870000	2.7765460000	-2.0251750000
H	-1.2827960000	4.2369350000	-1.0307650000
H	0.2164260000	3.2955050000	-0.9367440000
H	0.4852240000	-4.0137480000	2.1183550000
H	0.4516780000	0.3911800000	0.3521970000
S	2.4175260000	-0.0219790000	1.5614550000
O	2.9496710000	-1.2707620000	2.1163320000
C	6.9597540000	2.4967320000	-1.6599980000
H	7.6211520000	1.7429050000	-2.0919910000
H	7.5674420000	3.1336750000	-1.0080470000
H	6.5832850000	3.1256920000	-2.4703620000
O	-0.8747570000	1.0558340000	-0.0280410000
O	1.8964260000	1.0285320000	2.4367750000

**thermodynamic data:**

```

Zero-point correction=                0.464046
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.496002
Thermal correction to Enthalpy=       0.496946
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.397477
Sum of electronic and zero-point Energies= -1758.512178
Sum of electronic and thermal Energies= -1758.480223
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1758.479279
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1758.578747

```

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	311.246	121.837	209.350

**imaginary frequency: none**

	C_Tos	

**xyz-matrix:**

```

38
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      -2.8761900000      -2.8940310000      0.1256180000
C      -1.5983100000      -2.7728450000      0.7148130000
C      -0.8298430000      -1.6413380000      0.5516730000
C      -1.2992610000      -0.5503770000     -0.2058670000
C      -2.6408350000      -0.6196940000     -0.7302070000
C      -3.3743580000      -1.8395800000     -0.5881730000
C      3.0772110000       1.1395130000     -0.7527640000
C      2.2490770000       0.5671690000     0.2106530000
S      0.7031560000       1.3575820000     0.5677270000
N     -0.5048980000       0.5405850000     -0.4468190000
C      4.2867960000       0.5187560000     -1.0457370000
C      4.6829110000     -0.6520190000     -0.3891390000
C      3.8337900000     -1.1874530000     0.5928850000
C      2.6193130000     -0.5896370000     0.9008970000
O      0.6994280000       2.6714200000     -0.0606240000
C     -3.2397970000       0.4814100000     -1.6439240000
C     -3.7769660000       0.8020250000     -0.3414400000
C     -3.3472310000       1.8121380000     0.6487850000
F     -5.0038510000       0.3467190000     -0.1052640000
H     -3.4491820000     -3.8035060000     0.2441830000
H     -1.1847940000     -3.6036380000     1.2764380000
H      0.1451640000     -1.5720260000     1.0112450000
H     -4.3653040000     -1.8919790000     -1.0220290000
H      2.7836070000       2.0495650000     -1.2577590000
H      4.9317250000       0.9565420000     -1.7989870000
H      4.1282600000     -2.0874500000     1.1208980000

```

H	1.9907270000	-1.0072210000	1.6773270000
H	-2.5489780000	1.1938120000	-2.0835920000
H	-3.9476800000	0.0952830000	-2.3709200000
H	-3.4588210000	1.4438950000	1.6702050000
H	-4.0375340000	2.6570670000	0.5207740000
H	-2.3375360000	2.1763670000	0.4772750000
O	0.2748040000	1.1292310000	1.9347720000
C	6.0006760000	-1.3068060000	-0.7049760000
H	5.9320560000	-2.3939760000	-0.6362080000
H	6.7685050000	-0.9818140000	0.0050420000
H	6.3450290000	-1.0446980000	-1.7062610000
H	-0.7725400000	1.1793110000	-1.1879340000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.298569
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.319123
Thermal correction to Enthalpy=	0.320067
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.246229
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1322.798650
Sum of electronic and thermal Energies=	-1322.778097
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1322.777152
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1322.850990

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	200.253	77.526	155.405

**imaginary frequency: none**

	C_dep_Tos	

**xyz-matrix:**

37  
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	4.6072370000	-0.8209380000	0.3352760000
C	3.7595530000	-1.8846320000	-0.1377770000
C	2.4164230000	-1.7431270000	-0.2660390000
C	1.7545010000	-0.5052270000	0.0972720000
C	2.6427640000	0.6485260000	0.4424340000
C	4.0752720000	0.3863390000	0.6105510000
C	-2.7518430000	-0.0923890000	-1.1866280000
C	-2.1662230000	-0.6232460000	-0.0422790000
S	-0.6290120000	-1.5402380000	-0.1830520000
N	0.4664570000	-0.3058890000	0.1752210000
C	-3.9447080000	0.6171690000	-1.0694930000
C	-4.5595130000	0.7998910000	0.1737410000
C	-3.9476400000	0.2486530000	1.3072890000

C	-2.7573270000	-0.4635690000	1.2084490000
O	-0.4864820000	-1.9657930000	-1.5818250000
C	2.0167360000	1.8098960000	1.2608690000
C	2.3054500000	2.0865420000	-0.1442580000
C	1.3049740000	2.3197780000	-1.2330710000
F	3.4428490000	2.8507340000	-0.3569110000
H	5.6697070000	-0.9963410000	0.4511050000
H	4.2134930000	-2.8363860000	-0.3935770000
H	1.8115140000	-2.5700330000	-0.6107400000
H	4.7027640000	1.2092390000	0.9282130000
H	-2.2860810000	-0.2480950000	-2.1517870000
H	-4.4063270000	1.0298320000	-1.9604400000
H	-4.4122440000	0.3738240000	2.2799230000
H	-2.2963290000	-0.9031890000	2.0842110000
H	0.9846470000	1.6326960000	1.5385090000
H	2.6594920000	2.2603010000	2.0072000000
H	1.7497000000	2.1027120000	-2.2064930000
H	1.0061640000	3.3716470000	-1.2106490000
H	0.4239780000	1.6991420000	-1.0881880000
O	-0.5977420000	-2.5481930000	0.8825470000
C	-5.8696040000	1.5391390000	0.2899000000
H	-5.9161260000	2.1259670000	1.2103980000
H	-6.7104260000	0.8373260000	0.3075580000
H	-6.0230860000	2.2148190000	-0.5539710000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.286417
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.306140
Thermal correction to Enthalpy=	0.307084
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.236167
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1322.436094
Sum of electronic and thermal Energies=	-1322.416371
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1322.415427
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1322.486344

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	192.106	75.524	149.258

**imaginary frequency: none**

	A_Me	
--	------	--

xyz-matrix:

46

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	5.2129570000	2.5751010000	-0.4682380000
N	5.1957660000	1.2857930000	-1.1634320000
C	4.9169740000	0.1023790000	-0.4502060000
C	3.7385230000	-0.0778270000	0.3131660000
C	3.5634810000	-1.2928750000	0.9909930000
C	4.4753530000	-2.3381480000	0.8962200000
C	5.6140220000	-2.1700700000	0.1117780000
C	5.8317770000	-0.9618170000	-0.5363840000
H	2.6623290000	-1.4349380000	1.5778810000
H	4.2919080000	-3.2708840000	1.4159400000
H	6.3402510000	-2.9697100000	0.0171110000
H	6.7363400000	-0.8236460000	-1.1218540000
C	2.6314230000	0.9285390000	0.3817120000
I	-1.0037480000	-0.5883620000	-0.1828150000
C	1.9838470000	1.3235390000	-0.7205880000
C	2.2598660000	1.4455320000	1.7512410000
F	-1.0130390000	-2.6961280000	-0.1271570000
H	1.4087360000	2.1274460000	1.7007340000
H	3.1063140000	1.9731640000	2.2050850000
H	2.0067180000	0.6280040000	2.4336410000
H	2.2691600000	0.9598700000	-1.7010700000
H	1.1662480000	2.0355560000	-0.6708700000
C	-3.1372490000	-0.7168550000	-0.1602030000
C	-3.7298260000	0.5261370000	-0.0185870000
C	-5.1281580000	0.5499890000	0.0048260000
C	-5.8596980000	-0.6306470000	-0.1122380000
C	-5.2121010000	-1.8584880000	-0.2452250000
C	-3.8181030000	-1.9158660000	-0.2660580000
C	-2.8325190000	1.7584560000	0.1594190000
H	-5.6484220000	1.4942760000	0.1167510000
H	-6.9428740000	-0.5911540000	-0.0977000000
H	-5.7850460000	-2.7739880000	-0.3345620000
H	-3.2735150000	-2.8460820000	-0.3569740000
C	-2.7754420000	2.1403810000	1.6511420000
C	-3.3040150000	2.9421540000	-0.6943530000
O	-1.5214240000	1.4493860000	-0.3083010000
H	-2.3911610000	1.3111740000	2.2505060000
H	-3.7650190000	2.4042440000	2.0342760000
H	-2.1081790000	2.9958370000	1.7784860000
H	-4.2841800000	3.3049560000	-0.3736470000
H	-3.3561520000	2.6541470000	-1.7454090000
H	-2.5865250000	3.7587400000	-0.5935240000
H	6.0365570000	1.1688140000	-1.7125910000
H	5.5815660000	3.3333360000	-1.1618830000
H	5.8586390000	2.5718090000	0.4219590000
H	4.2066760000	2.8640300000	-0.1687450000

## thermodynamic data:

```

Zero-point correction=                0.373839
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.398362
Thermal correction to Enthalpy=       0.399306
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.315286
Sum of electronic and zero-point Energies= -978.856316
Sum of electronic and thermal Energies= -978.831793
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -978.830849
Sum of electronic and thermal Free Energies= -978.914869

```

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	249.976	91.262	176.835

## imaginary frequency: none

	B_Me	

## xyz-matrix:

```

46
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      -3.6748330000      -0.3303450000      2.5671380000
C      -3.5440620000       1.0465690000      2.6950320000
C      -2.9716700000       1.7893350000      1.6671780000
C      -2.5224940000       1.1836850000      0.4821990000
C      -2.7126890000      -0.2161420000      0.3294160000
C      -3.2682260000      -0.9440250000      1.3836270000
C      -1.9853910000       3.3868950000     -0.4914500000
N      -1.9328430000       1.9333480000     -0.5514840000
C      -2.5005880000      -0.9298690000     -1.0090650000
C      -3.5770260000      -0.5095650000     -2.0210400000
F      -2.6941960000      -2.3288410000     -0.7884130000
C      -1.1484280000      -0.8444620000     -1.6875550000
I       0.5600550000      -1.4346600000     -0.3144480000
C       2.4951410000      -0.6443300000      0.4424460000
C       3.2319540000      -1.5427560000      1.2003480000
C       4.4683130000     -1.1209110000      1.6862020000
C       4.9192800000      0.1662250000      1.3900870000
C       4.1427010000      1.0266760000      0.6204150000
C       2.8896470000      0.6250190000      0.1273050000
C       1.9918220000      1.5619010000     -0.7407900000
C       2.7480850000      1.8759430000     -2.0553230000
O       0.8016700000      0.9388350000     -1.0255490000

```

C	1.7330670000	2.8616780000	0.0599960000
H	-4.1065900000	-0.9239700000	3.3642660000
H	-3.8725540000	1.5490870000	3.5984160000
H	-2.8535340000	2.8571620000	1.7941330000
H	-3.4090670000	-2.0091160000	1.2633760000
H	-3.4459390000	-1.0399910000	-2.9672600000
H	-3.5178510000	0.5654380000	-2.1920610000
H	-1.0642020000	-1.6078380000	-2.4589680000
H	-0.8527550000	0.1307690000	-2.0467420000
H	2.8673870000	-2.5420620000	1.4149220000
H	5.0697740000	-1.7930420000	2.2875870000
H	5.8823960000	0.4993040000	1.7600830000
H	4.5143200000	2.0205470000	0.3987720000
H	2.1256540000	2.5298840000	-2.6714700000
H	3.7078300000	2.3714680000	-1.8820460000
H	2.9275130000	0.9519930000	-2.6098010000
H	1.1938450000	2.6310130000	0.9814700000
H	2.6562840000	3.3872050000	0.3182630000
H	1.1185450000	3.5330060000	-0.5444920000
H	-4.5574330000	-0.7560480000	-1.6089800000
H	-0.9795750000	1.6143710000	-0.7560930000
H	-3.0235290000	3.7272140000	-0.4498060000
H	-1.5399630000	3.7820230000	-1.4063620000
H	-1.4467620000	3.8248890000	0.3620270000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=	0.375970
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.399622
Thermal correction to Enthalpy=	0.400566
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.321575
Sum of electronic and zero-point Energies=	-978.839945
Sum of electronic and thermal Energies=	-978.816293
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-978.815349
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-978.894340

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	250.767	91.048	166.250

**imaginary frequency: none**

	C_Me	
--	------	--

## xyz-matrix:

25

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	0.0023270000	2.6049980000	-0.0225710000
C	1.2957870000	2.2449080000	-0.4900560000
C	1.7679150000	0.9583150000	-0.4143050000
C	0.9716820000	-0.0732070000	0.1477540000
C	-0.4143930000	0.2442040000	0.4975430000
C	-0.8193280000	1.6377630000	0.4581610000
C	2.8604700000	-1.6958780000	0.0423940000
N	1.4869520000	-1.2905740000	0.3570680000
C	-1.2924450000	-0.7420220000	1.3067960000
C	-1.6541560000	-0.7576750000	-0.0987260000
C	-1.3755410000	-1.8109610000	-1.1198650000
F	-2.7572620000	-0.0414640000	-0.4183860000
H	-0.3217020000	3.6365020000	-0.0635390000
H	1.9390810000	3.0128670000	-0.9051840000
H	2.7737580000	0.7375620000	-0.7424130000
H	-1.8237110000	1.8815820000	0.7797630000
H	-0.7970300000	-1.6104160000	1.7277630000
H	-1.9852350000	-0.2661750000	1.9913120000
H	-1.3872680000	-1.3741190000	-2.1195250000
H	-2.1776730000	-2.5535390000	-1.0603770000
H	-0.4275990000	-2.3192450000	-0.9583980000
H	3.0599910000	-1.5931350000	-1.0257640000
H	2.9752180000	-2.7427240000	0.3160590000
H	3.5838150000	-1.1042130000	0.6081860000
H	0.9411300000	-1.9604270000	0.8753660000

## thermodynamic data:

Zero-point correction=	0.210123
(Hartree/Particle)	
Thermal correction to Energy=	0.221953
Thermal correction to Enthalpy=	0.222897
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.173120
Sum of electronic and zero-point Energies=	-543.145021
Sum of electronic and thermal Energies=	-543.133191
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-543.132247
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-543.182024

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	139.278	45.825	104.765

imaginary frequency: none



	C_dep_Me	
--	----------	--

**xyz-matrix:**

24

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	0.3505800000	2.5740920000	-0.0191020000
C	1.6313560000	2.0574310000	-0.4494290000
C	1.9220390000	0.7372910000	-0.4035820000
C	0.9676530000	-0.2452380000	0.1117890000
C	-0.4242200000	0.2710820000	0.3867020000
C	-0.6208200000	1.7293650000	0.3744320000
C	2.5597100000	-2.0089850000	0.1009370000
N	1.2292740000	-1.4807490000	0.3601050000
C	-1.3137110000	-0.5651630000	1.3358810000
C	-1.6611170000	-0.5640460000	-0.0904310000
C	-1.5648510000	-1.7373420000	-1.0158390000
F	-2.7639150000	0.2240560000	-0.4138910000
H	0.1780120000	3.6436830000	-0.0336080000
H	2.3775310000	2.7574430000	-0.8123460000
H	2.8976410000	0.3906010000	-0.7183370000
H	-1.5951300000	2.1060050000	0.6599860000
H	-0.8182100000	-1.4446550000	1.7300900000
H	-1.9534840000	-0.0098220000	2.0111040000
H	-1.5187670000	-1.3980860000	-2.0535350000
H	-2.4529490000	-2.3635020000	-0.8917650000
H	-0.6788710000	-2.3259920000	-0.7845040000
H	2.8490010000	-1.9261880000	-0.9555120000
H	2.5751150000	-3.0672380000	0.3665340000
H	3.3307100000	-1.5044410000	0.6980190000

**thermodynamic data:**

Zero-point correction=			0.196256
(Hartree/Particle)			
Thermal correction to Energy=			0.207697
Thermal correction to Enthalpy=			0.208641
Thermal correction to Gibbs Free Energy=			0.159465
Sum of electronic and zero-point Energies=			-542.765090
Sum of electronic and thermal Energies=			-542.753650
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-542.752705
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-542.801881
	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	130.332	44.389	103.499

**imaginary frequency: none**

	TS_3_Me	
--	---------	--

xyz-matrix:

46

XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom

C	4.0394060000	1.5231070000	-1.3983450000
C	3.0106070000	1.1317550000	-0.4956390000
C	2.9816860000	-0.2626420000	-0.1291670000
C	3.8475730000	-1.1729970000	-0.7727060000
C	4.8010650000	-0.7586590000	-1.6801150000
C	4.8998080000	0.6091070000	-1.9710780000
H	4.1278620000	2.5657380000	-1.6681520000
H	3.7897110000	-2.2160990000	-0.4935470000
H	5.4719570000	-1.4748630000	-2.1375200000
H	5.6532830000	0.9609740000	-2.6678020000
C	2.0937900000	-0.8254670000	0.9966530000
C	0.9534440000	-1.0024030000	0.0862550000
H	0.9737600000	-1.8836470000	-0.5437530000
H	0.4052840000	-0.1025730000	-0.2070390000
C	1.9464420000	-0.0121270000	2.2696770000
H	1.5403450000	-0.6734370000	3.0375540000
H	2.9229160000	0.3473200000	2.5968090000
H	1.2539310000	0.8153640000	2.1336270000
C	2.2379430000	3.4567530000	-0.3583290000
C	-4.6760450000	0.5461990000	-1.3805290000
C	-3.7478940000	1.3718440000	-0.7535800000
C	-2.6966880000	0.8852390000	0.0457970000
C	-2.6699040000	-0.5077900000	0.1709280000
C	-3.5820650000	-1.3654290000	-0.4413220000
C	-4.5969850000	-0.8333330000	-1.2305050000
H	-5.4586140000	0.9860590000	-1.9889420000
H	-3.8371690000	2.4401220000	-0.8933530000
H	-3.5041340000	-2.4365710000	-0.3079220000
H	-5.3062040000	-1.4935480000	-1.7158910000
I	-1.2366570000	-1.5779920000	1.4093090000
C	-1.6638470000	1.8614910000	0.7083460000
C	-1.7085320000	3.2503840000	0.0196090000
H	-1.4734800000	3.1603470000	-1.0442590000
H	-2.6576320000	3.7836140000	0.1348230000
H	-0.9338780000	3.8606430000	0.4885720000
C	-2.1013260000	2.0607010000	2.1901290000
H	-2.0611590000	1.1167560000	2.7367820000
H	-1.4009510000	2.7529840000	2.6662690000
H	-3.1135630000	2.4701770000	2.2768290000
F	2.5857520000	-2.0976850000	1.3724440000
O	-0.4014150000	1.3362660000	0.6218500000
N	2.1401730000	2.0511180000	-0.0092740000
H	1.1736720000	1.7844730000	0.2950430000
H	3.1954220000	3.8829100000	-0.0426740000
H	1.4409330000	3.9834920000	0.1647030000
H	2.1159980000	3.6388690000	-1.4347120000

## thermodynamic data:

```

Zero-point correction=                0.374083
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.397306
Thermal correction to Enthalpy=        0.398250
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.321422
Sum of electronic and zero-point Energies= -978.839571
Sum of electronic and thermal Energies=   -978.816349
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -978.815404
Sum of electronic and thermal Free Energies= -978.892232

```

	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	249.313	89.843	161.698

imaginary frequency:  $-129\text{cm}^{-1}$ 

	TS_3_prime_Me	

## xyz-matrix:

```

46
XYZ file generated by gabedit : coordinates in Angstrom
C      -5.2687620000      1.4636660000      0.1499950000
C      -4.1858590000      0.8573380000      0.8148960000
C      -3.5905930000     -0.3276600000      0.2194410000
C      -4.2184810000     -0.8636270000     -0.9476220000
C      -5.2756490000     -0.2391950000     -1.5691340000
C      -5.7984380000      0.9392450000     -1.0183940000
H      -5.7106010000      2.3557150000      0.5727390000
H      -3.8291200000     -1.7805760000     -1.3701360000
H      -5.7063740000     -0.6658660000     -2.4665500000
H      -6.6345300000      1.4387370000     -1.4937040000
C      -2.4550290000     -1.0929250000      0.8514450000
C      -1.7408140000     -0.0975590000      0.0661920000
H      -1.6001290000      0.9030660000      0.4401210000
H      -1.4463450000     -0.3344310000     -0.9429620000
C      -2.2691740000     -2.5642380000      0.5679840000
H      -3.1238480000     -3.1355590000      0.9347960000
H      -2.1347060000     -2.7585740000     -0.4953650000
H      -1.3677240000     -2.8998670000      1.0824620000
C      -4.2278110000      2.5924240000      2.5952590000
C      3.2735430000      2.4579320000     -2.4250180000
C      4.0652790000      1.8437040000     -1.4593850000
C      3.5286650000      0.9560860000     -0.5142220000
C      2.1604240000      0.7383030000     -0.5876160000
C      1.3389360000      1.3430160000     -1.5308050000
C      1.9037260000      2.2067040000     -2.4666990000

```

H	3.7257970000	3.1319950000	-3.1441440000
H	5.1277750000	2.0552300000	-1.4371170000
H	0.2744390000	1.1484260000	-1.5447500000
H	1.2764280000	2.6759180000	-3.2162860000
I	1.2688650000	-0.5726360000	0.8934420000
C	4.3933420000	0.2782690000	0.5863740000
C	5.7309400000	-0.2177800000	-0.0233600000
H	5.5303320000	-0.9213580000	-0.8337610000
H	6.3612100000	0.5950200000	-0.3991090000
H	6.2803610000	-0.7440920000	0.7595810000
C	4.6793760000	1.3424940000	1.6815000000
H	3.7408310000	1.6716070000	2.1356550000
H	5.2889620000	0.8811110000	2.4627850000
H	5.2044940000	2.2220980000	1.2936900000
F	-2.3546020000	-0.9138150000	2.2468400000
O	3.7458400000	-0.8138130000	1.1040100000
N	-3.6737060000	1.4138560000	1.9534180000
H	-3.0770210000	0.8300710000	2.5165930000
H	-5.2652460000	2.4452110000	2.9202640000
H	-4.1919520000	3.4584820000	1.9283480000
H	-3.6220660000	2.8188610000	3.4721200000

## thermodynamic data:

Zero-point correction=			0.372939
(Hartree/Particle)			
Thermal correction to Energy=			0.396497
Thermal correction to Enthalpy=			0.397441
Thermal correction to Gibbs Free Energy=			0.317485
Sum of electronic and zero-point Energies=			-978.803095
Sum of electronic and thermal Energies=			-978.779537
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-978.778593
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-978.858549
	E (Thermal)	CV	S
	KCal/Mol	Cal/Mol-Kelvin	Cal/Mol-Kelvin
Total	248.805	89.895	168.282

imaginary frequency:  $-407\text{ cm}^{-1}$

## 20. References

1. Geary, G. C.; Hope, E. G.; Singh, K.; Stuart, A. M., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263-9265.
2. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W., *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
3. Wang, Y.-M.; Wu, J.; Hoong, C.; Rauniyar, V.; Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928-12931.
4. Cheng, H.-G.; Lu, L.-Q.; Wang, T.; Yang, Q.-Q.; Liu, X.-P.; Li, Y.; Deng, Q.-H.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3250-3254.
5. Porcheddu, A.; Mura, M. G.; De Luca, L.; Pizzetti, M.; Taddei, M., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6112-6115.
6. Klare, H. F. T.; Oestreich, M.; Ito, J.-i.; Nishiyama, H.; Ohki, Y.; Tatsumi, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3312-3315.
7. da Silva, G. P.; Ali, A.; da Silva, R. C.; Jiang, H.; Paixao, M. W., *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15110-15113.
8. Banwell, M. G.; Kelly, B. D.; Kokas, O. J.; Lupton, D. W., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2497-2500.
9. Repka, L. M.; Ni, J.; Reisman, S. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14418-14420.
10. Xu, J.; Wipf, P., *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7093-7096.
11. Jensen, T.; Pedersen, H.; Bang-Andersen, B.; Madsen, R.; Joergensen, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 888-890.
12. Zhang, W.; Markiewicz, B. N.; Doerksen, R. S.; Smith, A. B., III; Gai, F., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 7027-7034.
13. Tsuge, O.; Hatta, T.; Tsuchiyama, H., *Chem. Lett.* **1998**, 155-156.
14. Xing, Q.; Lv, H.; Xia, C.; Li, F., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8591-8596.
15. Morandi, B.; Wickens, Z. K.; Grubbs, R. H., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2944-2948.
16. Ramella, V.; He, Z.; Daniliuc, C. G.; Studer, A., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 664-667.
17. Ackermann, L.; Barfuesser, S.; Potukuchi, H. K., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1064-1072.
18. Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255-4261.
19. Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Salgado-Zamora, H.; McKillop, A., *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 5963-5966.
20. Chen, J.; Wu, J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3951-3955.
21. Tong, S.; Xu, Z.; Mamboury, M.; Wang, Q.; Zhu, J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11809-11812.
22. Singsardar, M.; Chakraborty, A.; Jana, S.; Hajra, A., *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 8893-8897.
23. Nishikawa, T.; Kajii, S.; Wada, K.; Ishikawa, M.; Isobe, M., *Synthesis* **2002**, *12*, 1658 - 1662.
24. *Gaussian, Inc.*, Wallingford, CT, 2013.
25. Allouche, A. R., *J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 174-182.
26. *CYLview, 1.0b*, Université de Sherbrooke, 2009.
27. program, N., NBO program as implemented in Gaussian09.D1.

Die optische Reinheit der *iso*-Tryptophane **139** wurde mittels analytischer HPLC ermittelt. Dabei kamen eine Daicel Chiralcel OD-RH Säule (4.6 × 150 mm, 5 μm) und folgende Methode zum Einsatz: Flussrate 0.5 mL/min, 30 min 50/50 MeCN + 0.01% TFA / H<sub>2</sub>O + 0.01% TFA → 100/0 MeCN + 0.01% TFA / H<sub>2</sub>O + 0.01% TFA, 5 min 100/0 MeCN + 0.01% TFA / H<sub>2</sub>O + 0.01% TFA, 1 min 10/90 MeCN + 0.01% TFA / H<sub>2</sub>O + 0.01% TFA, 9 min 10/90 MeCN + 0.01% TFA / H<sub>2</sub>O + 0.01% TFA.

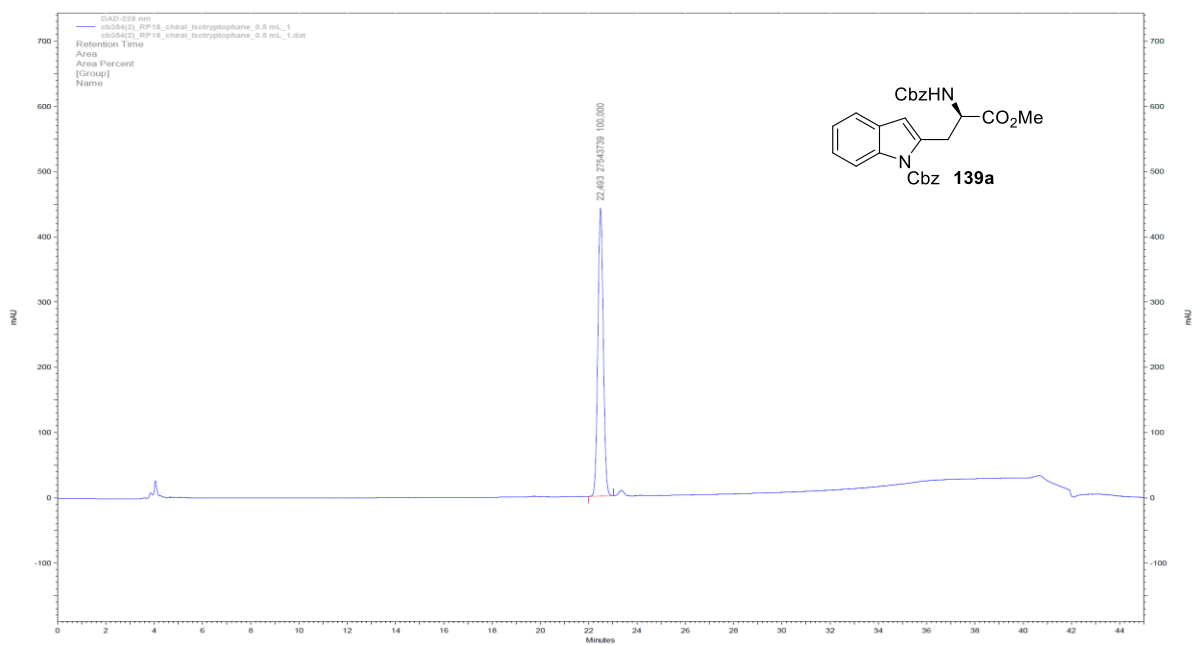
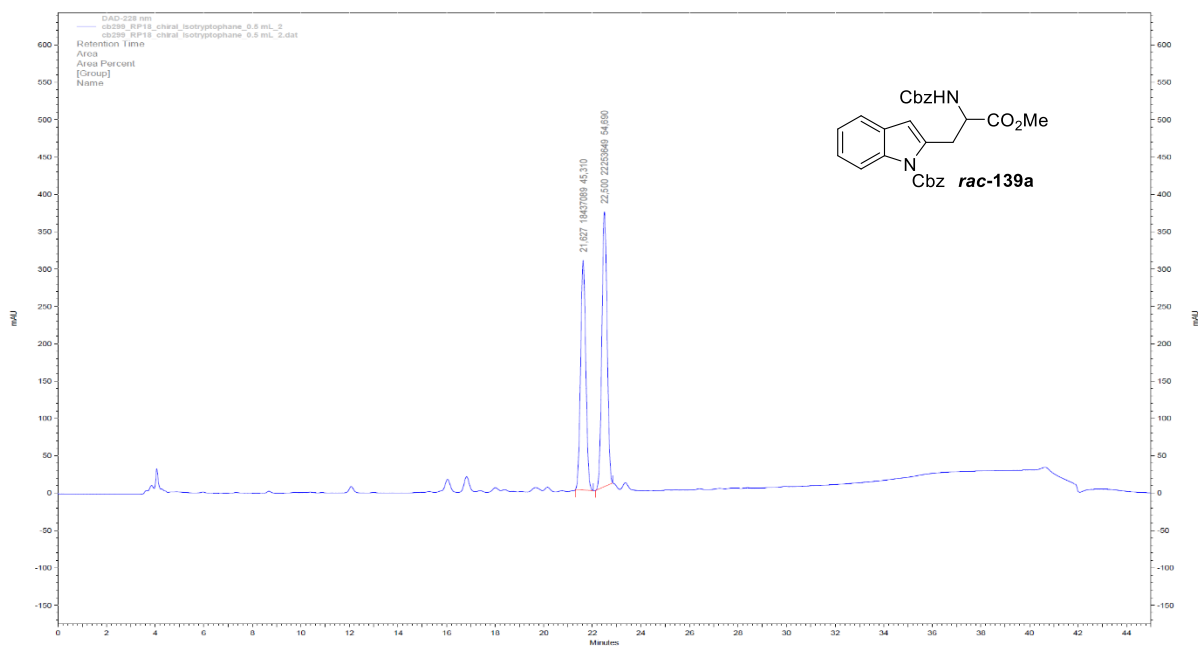
Die racemischen Produkte wurden ausgehend von *D/L*-Propargylglycin als Ausgangsmaterial synthetisiert.

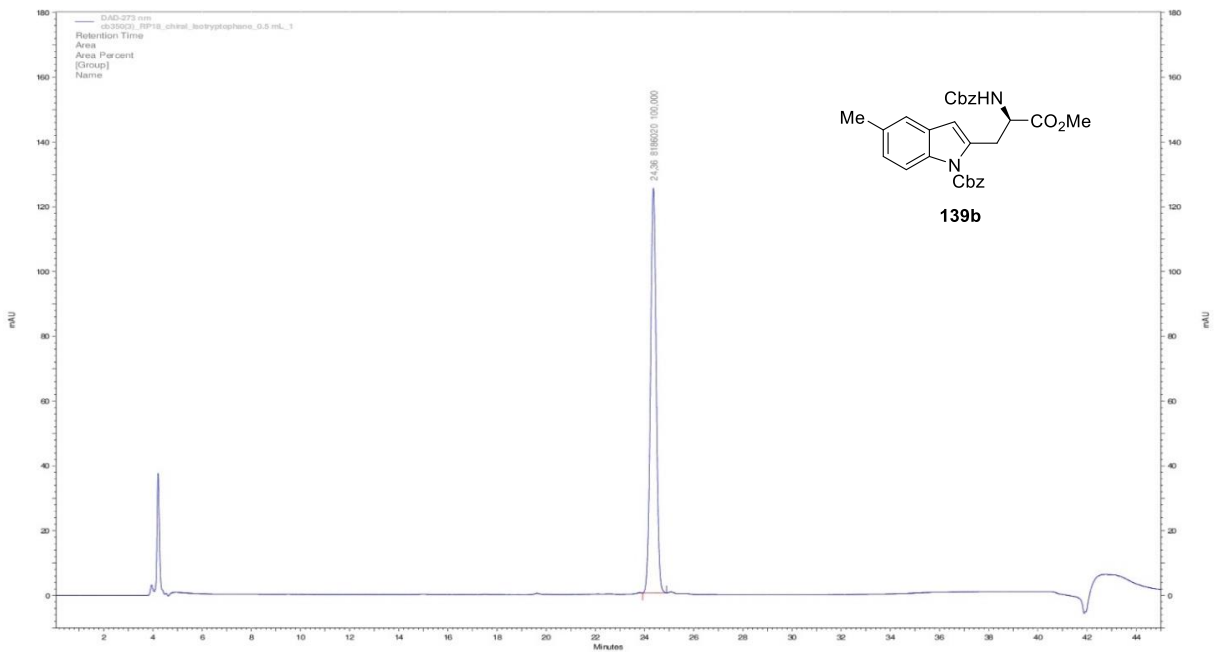
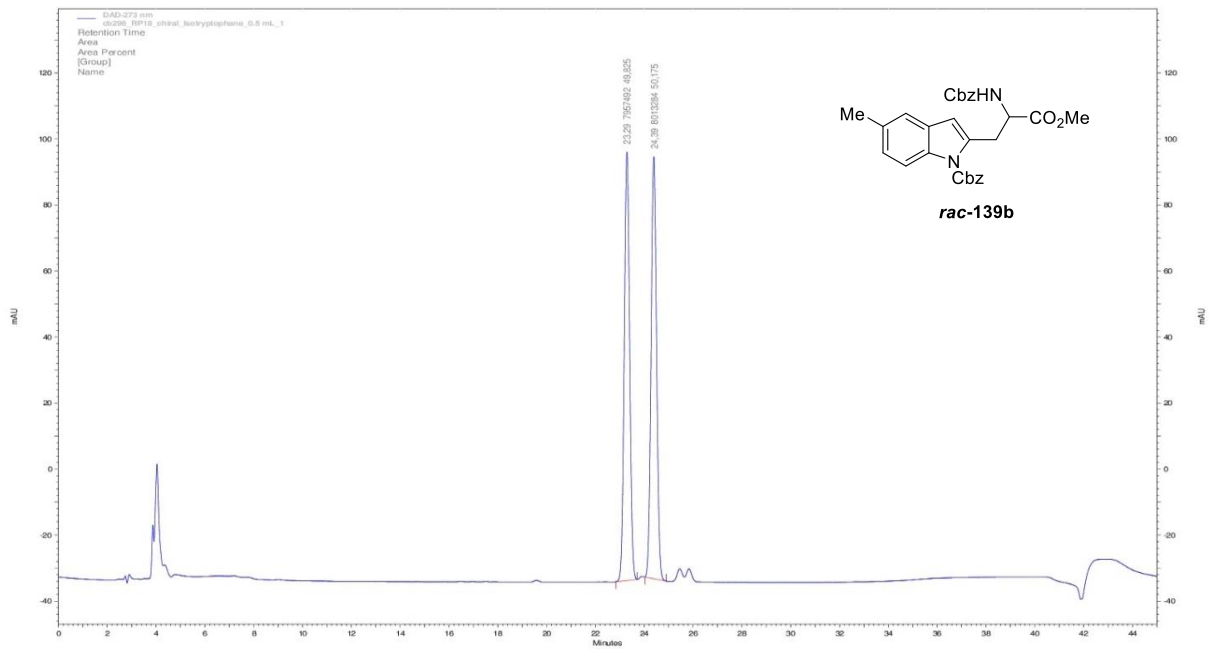
**Tabelle 6.** Retentionszeit der racemischen und enantiomerenreinen *iso*-Tryptophane **139**.

	Retentionszeiten rac- <b>139</b>	Retentionszeit <i>D</i> - <b>139</b>
<b>139a</b>	21.63 min / 22.50 min	22.49 min
<b>139b</b>	23.29 min / 24.39 min	24.36 min
<b>139c</b>	24.37 min / 25.09 min	25.03 min
<b>139d</b>	23.22 min / 23.90 min	23.92 min

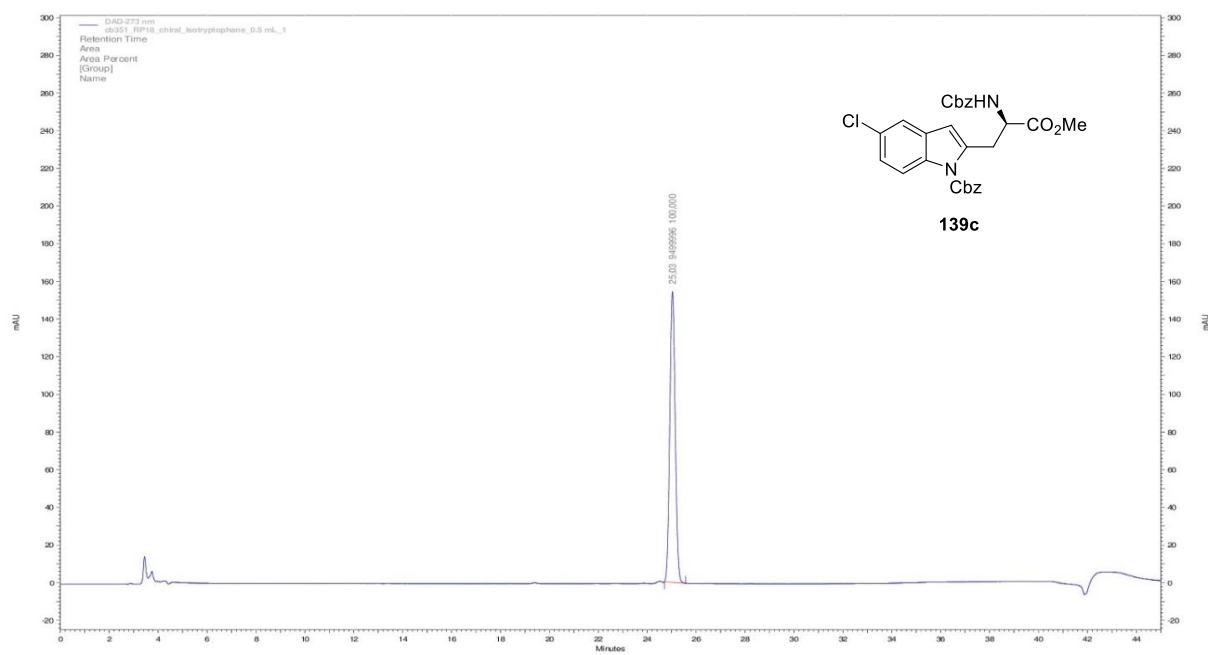
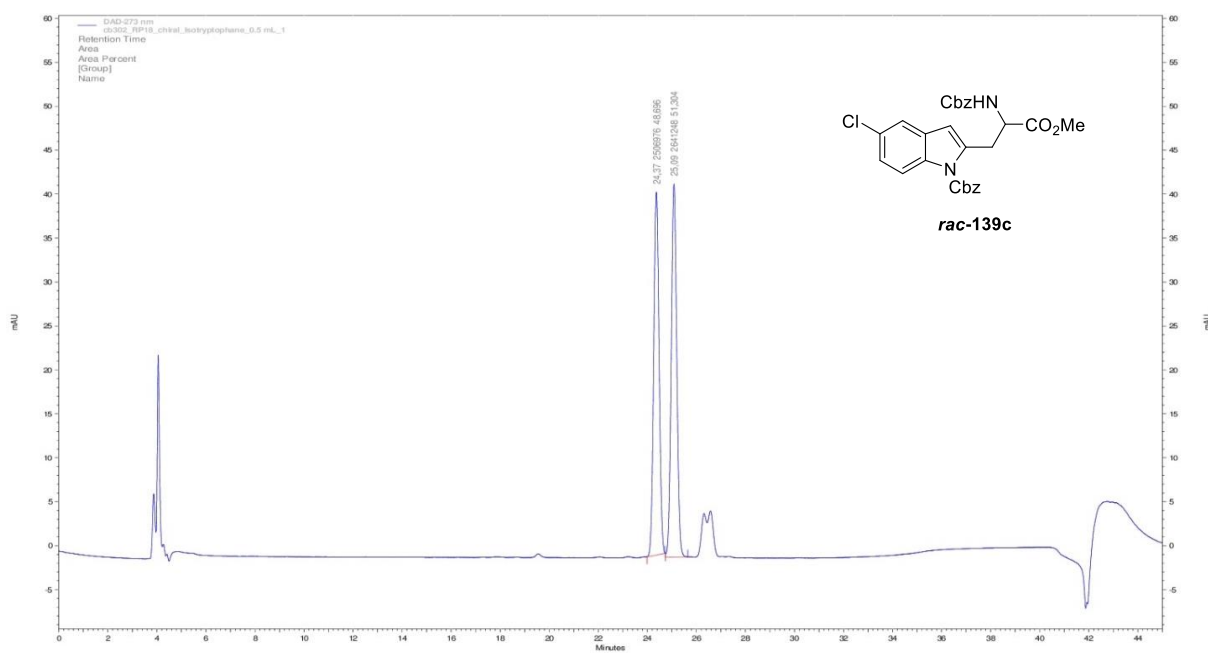
#### HPLC-Chromatogramme:

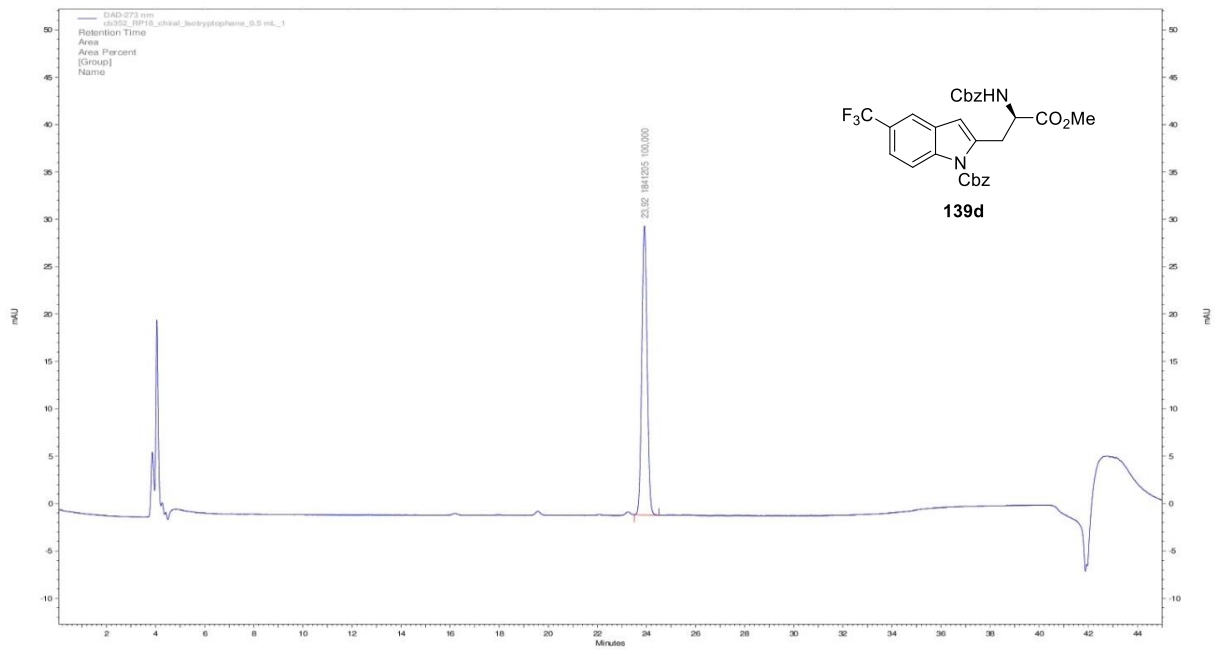
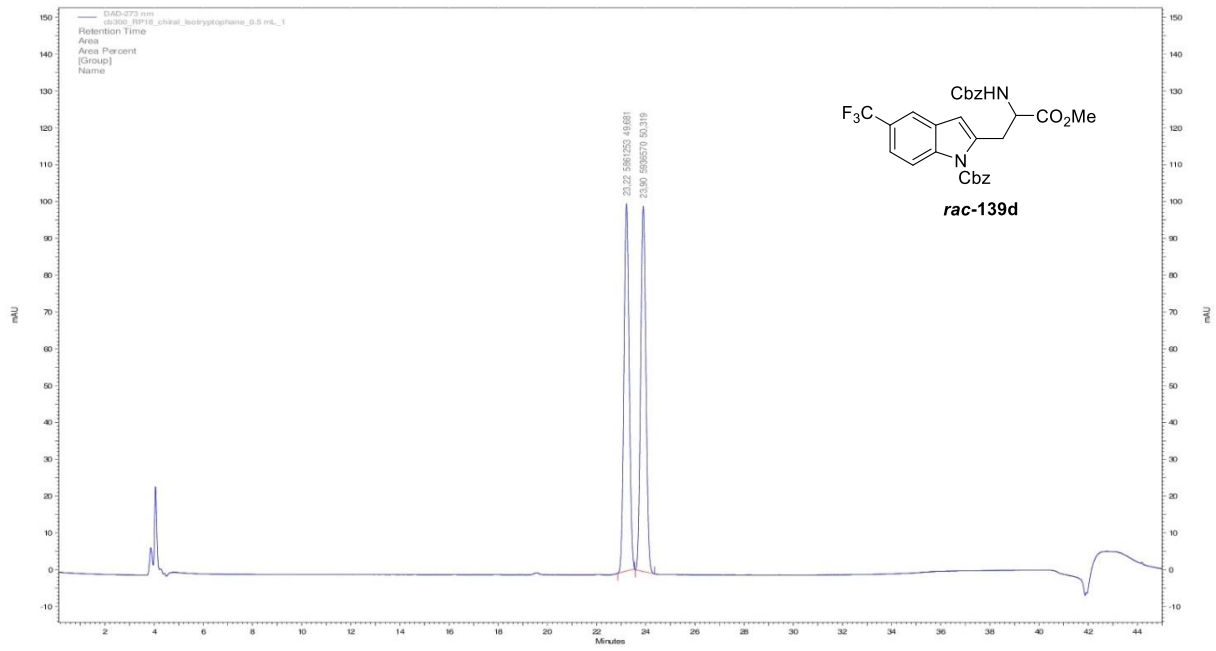
Die HPLC-Chromatogramme der racemischen und enantiomerenreinen *iso*-Tryptophane **139** sind auf den folgenden Seiten abgebildet.











## IV. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
A	Ampere
Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
aq	wässrig
Ar/ar	Aryl
ATR	<i>attenuated total reflection</i> (abgeschwächte Totalreflexion)
AV	allgemeine Vorschrift
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
C	Coulomb
ca.	circa
CAM	Cerammoniummolybdat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
cm	Zentimeter
CSA	Camphersulfonsäure
CV	Cyclovoltammogramm
d.r.	Diastereomerenverhältnis
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
e	Elektron(en)
e.r.	Enantiomerenverhältnis
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq.	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation

---

<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
etc.	<i>et cetera</i> (und so weiter)
EtOAc	Ethylacetat
F	Farad
Fa.	Firma
FEP	Fluorethylenpropylen (Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer)
g	Gramm
h	Stunde(n)
HFIP	Hexafluorisopropanol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
I	Intensität
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
konst.	Konstant
konz.	konzentriert
L	Liter
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
m	Meter
m	milli
M	Molekülmasse
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MPLC	Mitteldruckflüssigkeitschromatographie
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NFSI	<i>N</i> -Fluorbis[(trifluormethyl)sulfonyl]imid

NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanz
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OMe	Methoxy
<i>p</i>	<i>para</i>
PET	Polyethylenterephthalat
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	<i>parts per million</i> (Anteile pro Million)
Pr	Propyl
PTFE	Polytetrafluorethylen
Py	Pyridin
Py-HF	Pyridin-Fluorwasserstoff (~70 w.-% Fluorwasserstoff, „ <i>Olah-Reagenz</i> “)
quant.	quantitativ
R	Rest
rac	racemisch
<i>R<sub>f</sub></i>	Retentionsfaktor
ref	Reflux
rt	Raumtemperatur
s	Sekunde(n)
SCE	saturated calomel electrode (Kalomelelektrode)
Smp.	Schmelzpunkt
SSCE	Silber-Silberchlorid-Elektrode
<i>t</i> / <i>tert</i> -	tertiär
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Toluol/Tolyl
Ts/Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
V	Volt
virt.	virtuell
w.-%	Massenanteil
Xyl	Xylol/Xylyl
$\mu$	micro

## V. Literaturverzeichnis

- [1] a) A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236; b) M. Loscar, T. Annecke, P. Conzen, in *Die Anästhesiologie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, 273-293.
- [2] H. A. Ghofrani, I. H. Osterloh, F. Grimminger, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*, 689-702.
- [3] C. M. Timperley, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 685-693.
- [4] A. W. Abu-Qare, M. B. Abou-Donia, *Food Chem. Toxicol.* **2002**, *40*, 1327-1333.
- [5] M. Peplow, *Chem. Eng. News* **2018**, *96*, 3.
- [6] J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91-124.
- [7] J. Wang, J. Gu, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 7567-7573.
- [8] R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496-3508.
- [9] a) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369; c) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319; d) K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886; e) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081; f) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; g) J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.
- [10] a) T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16-29; b) P. Jeschke, *Chembiochem* **2004**, *5*, 571-589; c) P. Jeschke, *Pest. Manag. Sci.* **2010**, *66*, 10-27; d) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856.
- [11] S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6270-6288.
- [12] G. M. Keating, *Drugs* **2015**, *75*, 675-685.
- [13] P. Muley, M. Shah, A. Muley, *Curr. Drug Saf.* **2013**, *8*, 186-194.
- [14] F. McTaggart, P. Jones, *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2008**, *22*, 321-338.
- [15] B. D. Roth, in *Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 40*, Elsevier, **2002**, 1-22.
- [16] F. Weber, G. Sedelmeier, *Nachr. Chem.* **2013**, *61*, 528-529.
- [17] R. Grover, J. D. Wolt, A. J. Cessna, H. B. Schiefer, in *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology: Continuation of Residue Reviews*, Springer New York, New York, NY, **1997**, 1-64.
- [18] K. A. Walker, S. M. Ridley, T. Lewis, J. L. Harwood, *Biochem. J.* **1988**, *254*, 307-310.
- [19] K. Grossmann, R. Niggeweg, N. Christiansen, R. Looser, T. Ehrhardt, *Weed Science* **2017**, *58*, 1-9.
- [20] D. Hunter Perry, J. Scott McElroy, M. C. Doroh, R. H. Walker, *Applied Turfgrass Science* **2011**, *8*.

- [21] a) S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501-1516; b) J. C. Knight, P. G. Edwards, S. J. Paisey, *RSC Advances* **2011**, *1*, 1415-1425.
- [22] X. Zhao, in *Bioactive Materials in Medicine*, Woodhead Publishing, **2011**, 220-246.
- [23] a) H. Deng, L. Ma, N. Bandaranayaka, Z. Qin, G. Mann, K. Kyeremeh, Y. Yu, T. Shepherd, J. H. Naismith, D. O'Hagan, *Chembiochem* **2014**, *15*, 364-368; b) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319; c) D. O'Hagan, C. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T. Hamilton, C. D. Murphy, *Nature* **2002**, *416*, 279; d) X. Zhu, D. A. Robinson, A. R. McEwan, D. O'Hagan, J. H. Naismith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14597-14604.
- [24] K. K. J. Chan, D. O'Hagan, in *Methods Enzymol.*, Vol. 516, Academic Press, **2012**, 219-235.
- [25] R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7384-7391.
- [26] a) J. D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 614-621; b) F. Hof, D. M. Scofield, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5056-5059; c) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.
- [27] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- [28] a) M. Jaccaud, R. Faron, D. Devilliers, R. Romano, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2000**; b) N. N. Greenwood, A. Earnshaw, in *Chemistry of the Elements*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **1997**, 789-887.
- [29] K. Hans Wedepohl, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1995**, *59*, 1217-1232.
- [30] D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 225-231.
- [31] a) L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov, *Synthesis* **1973**, *1973*, 787-789; b) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.
- [32] J. n. M. Shreeve, R. P. Singh, *Synthesis* **2002**, *2002*, 2561-2578.
- [33] G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881.
- [34] a) O. E. Okoromoba, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3975-3977; b) O. E. Okoromoba, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381-14384; c) O. E. Okoromoba, Z. Li, N. Robertson, M. S. Mashuta, U. R. Couto, C. F. Tormena, B. Xu, G. B. Hammond, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13353-13356.
- [35] S. Liang, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17850-17861.
- [36] a) R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2069-2076; b) R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 595-596.
- [37] T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4465-4468.
- [38] a) D. D. DesMarteau, Z. Q. Xu, M. Witz, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 629-635; b) G. Resnati, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4925-4929.
- [39] a) M. G. Campbell, T. Ritter, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612-633; b) P. A. Champagne, J. Desroches, J. D. Hamel, M. Vandamme, J. F. Paquin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073-9174; c) P.

- T. Nyffeler, S. G. Duron, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 192-212; d) S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12431-12477.
- [40] X. Wang, T. S. Mei, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520-7521.
- [41] a) N. D. Ball, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3796-3797; b) T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060-10061; c) A. W. Kaspi, A. Yahav-Levi, I. Goldberg, A. Vigalok, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5-7.
- [42] P. Tang, T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12150-12154.
- [43] D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. Garcia-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661-1664.
- [44] Y. Takeuchi, T. Tarui, N. Shibata, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 639-642.
- [45] a) R. B. Labroo, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4901-4904; b) R. S. Phillips, E. W. Miles, L. A. Cohen, *Biochemistry* **1984**, *23*, 6228-6234.
- [46] a) M. D. Burkart, S. P. Vincent, A. Duffels, B. W. Murray, S. V. Ley, C. H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1937-1946; b) N. Shibata, T. Tarui, Y. Doi, K. L. Kirk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4461-4463.
- [47] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synlett* **1999**, *1999*, 1375-1378.
- [48] S. Arimitsu, M. Nakasone, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6707-6713.
- [49] a) E. Herreros, M. J. Almela, S. Lozano, F. Gomez de las Heras, D. Gargallo-Viola, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 3132-3139; b) M. O. Khan, H. J. Lee, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5131-5145.
- [50] R. E. Banks, N. J. Lawrence, A. L. Popplewell, *Synlett* **1994**, *1994*, 831-832.
- [51] a) X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826-870; b) Y. Zhu, J. Han, J. Wang, N. Shibata, M. Sodeoka, V. A. Soloshonok, J. A. S. Coelho, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3887-3964.
- [52] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359-4362.
- [53] a) A. Bertogg, L. Hintermann, D. P. Huber, M. Perseghini, M. Sanna, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 353-403; b) L. Hintermann, M. Perseghini, A. Togni, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1421-1435.
- [54] H. Park, P. Verma, K. Hong, J. Q. Yu, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 755-762.
- [55] H. Egami, T. Niwa, H. Sato, R. Hotta, D. Rouno, Y. Kawato, Y. Hamashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2785-2788.
- [56] M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjaersgaard, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703-3706.
- [57] C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1885**, *33*, 154-160.
- [58] a) A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8728-8739; b) F. Berthiol, *Synthesis* **2015**, *47*, 587-603; c) J. P. Brand, D. Fernandez Gonzalez, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102-115; d) T. Wirth, M. Brown, U. Farid, *Synlett* **2013**, *24*, 424-431; e) T.



- Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073-2085; f) D. Q. Dong, S. H. Hao, Z. L. Wang, C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4278-4289; g) Y. Li, D. P. Hari, M. V. Vita, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436-4454; h) R. M. Romero, T. H. Woste, K. Muniz, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 972-983; i) T. Wirth, F. Singh, *Synthesis* **2013**, *45*, 2499-2511; j) A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435; k) V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, **2013**; l) F. V. Singh, T. Wirth, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 950-971.
- [59] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chemistry* **2006**, *12*, 2579-2586.
- [60] J. Charpentier, N. Fruh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650-682.
- [61] C. Y. Legault, J. Prévost, *Acta Cryst.* **2012**, **E68**, o1238.
- [62] V. Matousek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763-6768.
- [63] G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263-9265.
- [64] S. Hara, J. Nakahigashi, K. Ishi-i, M. Sawaguchi, H. Sakai, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Synlett* **1998**, *1998*, 495-496.
- [65] P. Conte, B. Panunzi, M. Tingoli, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 273-276.
- [66] M. Tingoli, B. Panunzi, A. Picardi, *Synlett* **2004**, *2004*, 2339-2342.
- [67] W. Kong, P. Feige, T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2469-2473.
- [68] J. Tao, R. Tran, G. K. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16312-16315.
- [69] a) W. Bockemüller, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1931**, *64*, 522-530; b) J. Bornstein, M. R. Borden, F. Nunes, H. I. Tarlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1609-1615; c) O. Dimroth, W. Bockemüller, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1931**, *64*, 516-522.
- [70] T. B. Patrick, J. J. Scheibel, W. E. Hall, Y. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4492-4494.
- [71] a) A. Gregorcic, M. Zupan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 517-520; b) A. Gregorčič, M. Zupan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1446-1449.
- [72] N. O. Ilchenko, B. O. Tasch, K. J. Szabo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12897-12901.
- [73] B. Zhou, T. Yan, X. S. Xue, J. P. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6128-6131.
- [74] W. Yuan, L. Eriksson, K. J. Szabo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8410-8415.
- [75] W. Yuan, K. J. Szabo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8533-8537.
- [76] G. C. Geary, E. G. Hope, A. M. Stuart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14911-14914.
- [77] N. O. Ilchenko, M. A. Cortés, K. J. Szabó, *ACS Catalysis* **2015**, *6*, 447-450.
- [78] C. Ye, B. Twamley, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961-3964.
- [79] a) M. Okada, Y. Nakamura, H. Horikawa, T. Inoue, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *82*, 157-161; b) D. Parmar, M. S. Maji, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 83-86.
- [80] A. Ulmer, C. Brunner, A. M. Arnold, A. Pöthig, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3660-3664.
- [81] E. Woerly, S. M. Banik, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13858-13861.
- [82] T. Kitamura, K. Muta, J. Oyamada, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10431-10436.

- [83] T. Kitamura, A. Miyake, K. Muta, A. J. Oyamada, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11721-11726.
- [84] S. M. Banik, J. W. Medley, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5000-5003.
- [85] I. G. Molnár, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5004-5007.
- [86] S. M. Banik, J. W. Medley, E. N. Jacobsen, *Science* **2016**, *353*, 51-54.
- [87] M. Elsherbini, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13399-13407.
- [88] L. L. Miller, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 593-597.
- [89] a) Z. Novák, K. Aradi, B. Tóth, G. Tolnai, *Synlett* **2016**, *27*, 1456-1485; b) G. Kervefors, A. Becker, C. Dey, B. Olofsson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1491-1497; c) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052-9070; d) B. Olofsson, in *Hypervalent Iodine Chemistry*, Springer International Publishing, Cham, **2016**, 135-166; e) N. Purkait, G. Kervefors, E. Linde, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11427-11431; f) P. Villo, G. Kervefors, B. Olofsson, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8810-8813.
- [90] a) H. Hoffelner, H. W. Lorch, H. Wendt, *J. Electroanal. Chem.* **1975**, *66*, 183-194; b) M. J. Peacock, D. Pletcher, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8995-8998; c) M. J. Peacock, D. Pletcher, *J. Electrochem. Soc.* **2001**, *148*, D37-D42.
- [91] A. A. Folgueiras-Amador, T. Wirth, *Science of Synthesis, Flow Chemistry in Organic Synthesis* **2018**, 147-189.
- [92] a) Y. Amano, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6505-6507; b) D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Nishiyama, *Electrochemistry* **2013**, *81*, 319-324.
- [93] a) T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6349-6352; b) D. Kajiyama, K. Inoue, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9779-9784; c) S. Nishiyama, D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi, *Synthesis* **2012**, *44*, 1667-1671; d) Y. Nishihama, Y. Amano, T. Ogamino, S. Nishiyama, *Electrochemistry* **2006**, *74*, 609-611.
- [94] Y. Amano, S. Nishiyama, *Heterocycles* **2008**, *75*, 1997-2003.
- [95] S. Nishiyama, Y. Amano, K. Inoue, *Synlett* **2008**, *2008*, 134-136.
- [96] T. Broese, R. Francke, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5896-5899.
- [97] O. Koleda, T. Broese, J. Noetzel, M. Roemelt, E. Suna, R. Francke, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11669-11681.
- [98] T. Fuchigami, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7190-7192.
- [99] S. Hara, T. Hatakeyama, S.-Q. Chen, K. Ishi-i, M. Yoshida, M. Sawaguchi, T. Fukuhara, N. Yoneda, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 189-192.
- [100] T. Sawamura, S. Kuribayashi, S. Inagi, T. Fuchigami, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2757-2760.
- [101] T. Sawamura, S. Kuribayashi, S. Inagi, T. Fuchigami, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 644-646.
- [102] a) S. M. Banik, J. W. Medley, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5000-5003; b) S. M. Banik, J. W. Medley, E. N. Jacobsen, *Science* **2016**, *353*, 51-54; c) I. G. Molnár, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5004-5007; d) I. G. Molnár, C. Thiehoff, M. C. Holland, R.

- Gilmour, *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 7167-7173; e) E. M. Woerly, S. M. Banik, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13858-13861; f) S. M. Banik, K. M. Mennie, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9152-9155.
- [103] A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8728-8739.
- [104] a) G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263-9265; b) V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763-6768.
- [105] a) N. O. Ilchenko, M. Hedberg, K. J. Szabo, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1056-1061; b) N. O. Ilchenko, K. J. Szabó, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 104-109.
- [106] a) T. Yan, B. Zhou, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9006-9011; b) B. Zhou, T. Yan, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6128-6131; c) J. Zhang, K. J. Szabó, F. Himo, *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 1093-1100.
- [107] C. Brunner, Iod(III)-basierte Zyklisierungsreaktionen in der Totalsynthese von Synoxazolidinon B und in der Fluorierungs-Chemie, Master's thesis, Technical University of Munich (Munich), **2015**.
- [108] T. Yan, B. Zhou, X.-S. Xue, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9006-9011.
- [109] <http://www.fluorochem.co.uk/Products/Product?code=053614>, zuletzt aufgerufen am 17.01.2019 um 11:06 Uhr.
- [110] C. Brunner, A. Andries-Ulmer, G. M. Kiefl, T. Gulder, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2615-2621.
- [111] a) L. C. Cooper, G. G. Chicchi, K. Dinnell, J. M. Elliott, G. J. Hollingworth, M. M. Kurtz, K. L. Locker, D. Morrison, D. E. Shaw, K. L. Tsao, A. P. Watt, A. R. Williams, C. J. Swain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1233-1236; b) H. Koolman, T. Heinrich, H. Bottcher, W. Rautenberg, M. Reggelin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1879-1882; c) T. C. Leboho, S. F. van Vuuren, J. P. Michael, C. B. de Koning, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 307-315; d) S. Naud, I. M. Westwood, A. Faisal, P. Sheldrake, V. Bavetsias, B. Atrash, K. M. Cheung, M. Liu, A. Hayes, J. Schmitt, A. Wood, V. Choi, K. Boxall, G. Mak, M. Gurden, M. Valenti, A. de Haven Brandon, A. Henley, R. Baker, C. McAndrew, B. Matijssen, R. Burke, S. Hoelder, S. A. Eccles, F. I. Raynaud, S. Linardopoulos, R. L. van Montfort, J. Blagg, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 10045-10065; e) F. Pin, F. Buron, F. Saab, L. Colliandre, S. Bourg, F. Schoentgen, R. Le Guevel, C. Guillouzo, S. Routier, *MedChemComm* **2011**, *2*, 899-903; f) R. Rai, A. Kolesnikov, P. A. Sprengeler, S. Torkelson, T. Ton, B. A. Katz, C. Yu, J. Hendrix, W. D. Shrader, R. Stephens, R. Cabuslay, E. Sanford, W. B. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2270-2273.
- [112] A. Andries-Ulmer, C. Brunner, J. Rehbein, T. Gulder, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034-13041.
- [113] a) B. K. Mai, K. J. Szabó, F. Himo, *ACS Catalysis* **2018**, *8*, 4483-4492; b) B. Zhou, X.-S. Xue, J.-p. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1287-1291.

- [114] D. Dolenc, B. Plesničar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2628-2632.
- [115] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *20*, 26-32.
- [116] J. D. Haupt, M. Berger, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 242-245.
- [117] G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *Science* **2018**, *360*, 638-642.
- [118] W. A. Herrmann, A. Salzer, in *Volume 1: Literature, Laboratory Techniques, and Common Starting Materials*, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1996**.
- [119] D. B. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.
- [120] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [121] M. Yudasaka, T. Maruyama, E. Yamaguchi, N. Tada, A. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 550-556.
- [122] N. Lucchetti, A. Tkacheva, S. Fantasia, K. Muñiz, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3889-3893.
- [123] M. Girardin, S. G. Ouellet, D. Gauvreau, J. C. Moore, G. Hughes, P. N. Devine, P. D. O'Shea, L.-C. Campeau, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *17*, 61-68.
- [124] R. A. Moss, Y. C. Chung, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2064-2069.
- [125] F. Rutjes, S. Groothuys, B. Kuijpers, P. Quaedflieg, H. Roelen, R. Wiertz, R. Blaauw, F. van Delft, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3146-3152.
- [126] S. Groothuys, B. H. M. Kuijpers, P. J. L. M. Quaedflieg, H. C. P. F. Roelen, R. W. Wiertz, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Synthesis* **2006**, 3146-3152.
- [127] U. Kazmaier, D. Schauss, S. Raddatz, M. Pohlman, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 456-464.
- [128] H. Walter, G. Sundermann, *Heterocycles* **1998**, *48*, 1581 - 1591.
- [129] A. Khan, T. Parvin, L. Choudhury, *Synthesis* **2006**, *2006*, 2497-2502.
- [130] G. Zhao, L.-Z. Yuan, M. Alami, O. Provot, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2522-2536.
- [131] S. Liang, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6013-6016.
- [132] X. F. Bai, F. Ye, L. S. Zheng, G. Q. Lai, C. G. Xia, L. W. Xu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8592-8594.
- [133] Q. Jiang, J. Jia, B. Xu, A. Zhao, C. C. Guo, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3586-3596.
- [134] J. B. Geri, M. M. Wade Wolfe, N. K. Szymczak, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9404-9408.

## VI. Anhang

### 1. Erlaubnisschreiben der Verlage

#### 1.1. Erlaubnis von John Wiley and Sons / European Journal of Organic Chemistry



Copyright Clearance Center RightsLink®

Home Account Info Help

**Title:** Hypervalent Fluoriodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles

**Author:** Christoph Brunner, Anna Andries-Ulmer, Gabriel M. Kiefl, et al

**Publication:** European Journal of Organic Chemistry

**Publisher:** John Wiley and Sons

**Date:** May 7, 2018

© WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Logged in as: Christoph Brunner  
Account #: 3001391905  
[LOGOUT](#)

#### Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Christoph Brunner ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4535970422847
License date	Feb 25, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	European Journal of Organic Chemistry
Licensed Content Title	Hypervalent Fluoriodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles
Licensed Content Author	Christoph Brunner, Anna Andries-Ulmer, Gabriel M. Kiefl, et al
Licensed Content Date	May 7, 2018
Licensed Content Volume	2018
Licensed Content Issue	20-21
Licensed Content Pages	7
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Entwicklung und Aufklärung neuer $\lambda^3$ -F-Iodan-basierter Strategien zur chemoselektiven Generierung von Heterozyklen und bei elektrochemischen Fluorierungen (Development and Elucidation of Novel $\lambda^3$ -F-Iodane Based Strategies for the Chemoselective Generation of Heterocycles and Electrochemical Fluorinations)
Expected completion date	Mar 2019
Expected size (number of pages)	230
Requestor Location	Mr. Christoph Brunner Ringstr. 13  Eurasburg, 82547 Germany Attn: Mr. Christoph Brunner
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR

**Would you like to purchase the full text of this article? If so, please continue on to the content ordering system located here: [Purchase PDF](#)**

**If you click on the buttons below or close this window, you will not be able to return to the content ordering system.**

[ORDER MORE](#) [CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2019 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#).  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Feb 25, 2019

This Agreement between Mr. Christoph Brunner ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	4535970422847
License date	Feb 25, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	European Journal of Organic Chemistry
Licensed Content Title	Hypervalent Fluoriodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles
Licensed Content Author	Christoph Brunner, Anna Andries-Ulmer, Gabriel M. Kiefl, et al
Licensed Content Date	May 7, 2018
Licensed Content Volume	2018
Licensed Content Issue	20-21
Licensed Content Pages	7
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Entwicklung und Aufklärung neuer $\lambda^3$ -F-Iodan-basierter Strategien zur chemoselektiven Generierung von Heterozyklen und bei elektrochemischen Fluorierungen (Development and Elucidation of Novel $\lambda^3$ -F-Iodane Based Strategies for the Chemoselective Generation of Heterocycles and Electrochemical Fluorinations)
Expected completion date	Mar 2019
Expected size (number of pages)	230
Requestor Location	Mr. Christoph Brunner Ringstr. 13  Eurasburg, 82547 Germany Attn: Mr. Christoph Brunner
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

**TERMS AND CONDITIONS**

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing

transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

### Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto

- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.



- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

#### **WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS**

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

##### **The Creative Commons Attribution License**

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

##### **Creative Commons Attribution Non-Commercial License**

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes. (see below)

##### **Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License**

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

##### **Use by commercial "for-profit" organizations**

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library  
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

**Other Terms and Conditions:**

**v1.10 Last updated September 2015**

**Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.**

---

---

**Christoph Brunner**

**Von:** no-reply@copyright.com  
**Gesendet:** Montag, 25. Februar 2019 16:51  
**An:** christophbrunner2013@gmail.com  
**Betreff:** Thank you for your order with RightsLink / John Wiley and Sons

**Thank you for your order!**

Dear Mr. Christoph Brunner,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

**Order Summary**

Licensee: Mr. Christoph Brunner  
Order Date: Feb 25, 2019  
Order Number: 4535970422847  
Publication: European Journal of Organic Chemistry  
Title: Hypervalent Fluoroiodane-Triggered Synthesis of Fluoro-Azabenzoxazepines and Azaindoles  
Type of Use: Dissertation/Thesis  
Order Total: 0.00 EUR

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777  
[customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)  
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

This message (including attachments) is confidential, unless marked otherwise. It is intended for the addressee(s) only. If you are not an intended recipient, please delete it without further distribution and reply to the sender that you have received the message in error.

## 1.2. Erlaubnis von ACS Publications / Journal of the American Chemical Society

### Christoph Brunner

---

**Von:** Peter Stang - JACS <jacs@jacs.acs.org>  
**Gesendet:** Dienstag, 26. Februar 2019 15:59  
**An:** Christoph Brunner  
**Betreff:** Re: Approval Letter

Dear Christoph,

Thank you for your message. You may include a *JACS* paper in your thesis. Please see the following document for information regarding inclusion of ACS copyrighted material in theses/dissertations:

<http://pubs.acs.org/userimages/ContentEditor/1218205107465/dissertation.pdf>

Further information is available under point 24 on the following web page:

<http://pubs.acs.org/page/copyright/journals/faqs.html>

Sincerely,  
Katie Snow

\*\*\*\*\*

Katherine Snow, Coordinating Editor  
Prof. Peter J. Stang, Editor  
*Journal of the American Chemical Society*  
Department of Chemistry  
University of Utah  
315 South 1400 East, RM 2020  
Salt Lake City, UT 84112-0850  
Telephone: 801-585-6416  
Toll-Free FAX USA/Canada: 866-838-4931  
International FAX: 202-354-4650  
Email: [jacs@jacs.acs.org](mailto:jacs@jacs.acs.org)  
<http://pubs.acs.org/journal/jacsat>

\*\*\*\*\*

---

**From:** Christoph Brunner <christoph.brunner@tum.de>  
**Date:** Tuesday, February 26, 2019 at 3:38 AM  
**To:** Peter Stang - JACS <jacs@jacs.acs.org>  
**Subject:** Approval Letter

Dear Prof. Dr. Stang,

I am one of the authors of the following work:

Anna Andries-Ulmer, **Christoph Brunner**, Julia Rehbein, Tanja Gulder; Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034-13041.

As this work is based on my PhD thesis I would like to include the article within my dissertation. I would be grateful if you could advise if this will be acceptable.

Sincerely yours,

Christoph Brunner



RightsLink®

Home

Account  
Info

Help

ACS Publications  
Most Trusted. Most Cited. Most Read.

**Title:** Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans

**Author:** Anna Andries-Ulmer, Christoph Brunner, Julia Rehbein, et al

**Publication:** Journal of the American Chemical Society

**Publisher:** American Chemical Society

**Date:** Oct 1, 2018

Copyright © 2018, American Chemical Society

Logged in as:

Christoph Brunner

Account #:

3001391905

LOGOUT

## Quick Price Estimate

Permission for this particular request is granted for print and electronic formats, and translations, at no charge. Figures and tables may be modified. Appropriate credit should be given. Please print this page for your records and provide a copy to your publisher. Requests for up to 4 figures require only this record. Five or more figures will generate a printout of additional terms and conditions. Appropriate credit should read: "Reprinted with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.

I would like to... ?

reuse in a Thesis/Dissertation

Requestor Type ?

Author (original work)

Portion ?

Full article

Format ?

Print and Electronic

Will you be translating? ?

No

Select your currency

EUR - €

Quick Price

Click Quick Price

This service provides permission for reuse only. If you do not have a copy of the article you are using, you may copy and paste the content and reuse according to the terms of your agreement. Please be advised that obtaining the content you license is a separate transaction not involving Rightslink.

QUICK PRICE

CONTINUE

To request permission for a type of use not listed, please contact [the publisher](#) directly.

Copyright © 2019 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#).  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)



RightsLink®

[Home](#)[Account Info](#)[Help](#)ACS Publications  
Most Trusted. Most Cited. Most Read.**Title:** Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans**Author:** Anna Andries-Ulmer, Christoph Brunner, Julia Rehbein, et al**Publication:** Journal of the American Chemical Society**Publisher:** American Chemical Society**Date:** Oct 1, 2018

Copyright © 2018, American Chemical Society

Logged in as:  
Christoph Brunner  
Account #:  
3001391905[LOGOUT](#)**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2019 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#).  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

## 2. Eidesstattliche Versicherung

Die experimentellen Arbeiten zur vorliegenden Dissertation wurden von mir, Christoph Brunner, selbständig im Zeitraum von November 2015 bis Oktober 2018 an der Fakultät für Chemie, Arbeitskreis für Biomimetische Katalyse der Technischen Universität München durchgeführt.

Die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Entwicklung und Aufklärung neuer  $\lambda^3$ -F-Iodan-basierter Strategien zur chemoselektiven Generierung von Heterozyklen und bei elektrochemischen Fluorierungen“ habe ich selbständig verfasst und mich außer der angegebenen Quellen keiner weiteren Hilfsmittel bedient.



---

Christoph Brunner