

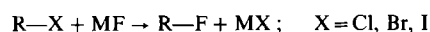
Fluorierungsmethoden in der Organischen Chemie

Von Michael R. C. Gerstenberger und Alois Haas^[*]

Seit den Tagen des „Manhattan Project“ hat die Kenntnis fluorhaltiger Verbindungen sprunghaft zugenommen. Zunächst nur als Kuriosität betrachtet, entwickelte sich dieses Arbeitsgebiet an der Grenze zwischen anorganischer und organischer Chemie aus bescheidenen Anfängen zu einer Vielfalt, die sich heute nur noch schwer in allen Einzelheiten übersehen läßt. Treibende Kraft der Entwicklung waren vor allem die ungewöhnlichen Eigenschaften, die zahlreiche Verbindungen durch Einführung von Fluorsubstituenten bekommen. Die Skala spezifischer Verhaltensweisen reicht von extremer Stabilisierung in fluorhaltigen Polymeren und Blutersatzstoffen bis zu drastischer Steigerung der Reaktivität in pharmakologisch und phytomedizinisch aktiven Substanzen sowie in Farbstoffen. Eine physikalische Besonderheit des Fluoratoms, sein magnetisches Moment, eröffnet darüber hinaus neue Wege zur Entschlüsselung metabolischer Prozesse. – Parallel zu der immer größer werdenden Anzahl fluorierter Verbindungen wächst auch die Fülle der Synthesemethoden und der Reagentien, die auch für den Spezialisten häufig kaum noch geschlossen zu erfassen ist. Althergebrachte, einfache Verfahren wie Halogen-Metathese mit Metallfluoriden und Elektrofluorierung werden im Sinne erhöhter Selektivität verfeinert; völlig neue, sehr reaktive Fluorierungsmittel wie Hypofluorite und Edelgasfluoride ermöglichen faszinierende Umsetzungen an komplexen Substraten, z. B. Steroiden und Nucleobasen. Die vorliegende Übersicht ist der Versuch einer Dokumentation und Klassifizierung der Methoden sowie eine kritische Würdigung, nicht zuletzt unter dem Aspekt von Effizienz und Wirtschaftlichkeit.

1. Historische Betrachtung

Die Chemie der Fluorierungsmittel für organische Verbindungen ist in ihrer gesamten Entwicklung durch die technische Bedeutung der resultierenden Produkte bestimmt und motiviert worden. F. Swarts' Untersuchungen einfacher Halogenmetathese-Reaktionen^[1]



vor allem mit SbF_3 und HgF_2 , führten zur Verwendung von CCl_2F_2 als inertes, atoxisches und gut zugängliches Kühlmittel, das NH_3 und SO_2 ersetzen konnte. Die Bedeutung hochfluorierter Materialien als resistente Werkstoffe wurde erstmalig während des „Manhattan Project“ bei der Handhabung des extrem aggressiven UF_6 erkannt^[2]. Die Voraussetzung zur Synthese derartiger Stoffe war wenige Jahre zuvor mit der Einführung von CoF_3 als Reagens zur erschöpfenden Fluorierung von Kohlenwasserstoffen^[3] sowie durch die Erfindung von Polytetrafluorethylen^[4] geschaffen worden. In die gleiche Richtung zielte die Entwicklung der Elektrofluorierung^[5,6]. Die Bedeutung niedrigfluorierter Verbindungen für die Biochemie wurde erstmalig durch die toxikologische Erforschung der Fluoresigsäure und das daraus entwickelte Konzept der „Letalsynthese“^[7] sowie durch die Etablierung fluorierter Nucleinsäuren als Cytostatica^[8] begründet.

2. Verwendung fluorierter Verbindungen

Grundsätzlich sind zwei Klassen fluorhaltiger Stoffe zu unterscheiden, und zwar sowohl bezüglich ihrer Herstellung als auch ihrer Anwendung: Bei der ersten Klasse sind alle oder zumindest die weitaus meisten C-gebundenen Wasserstoffatome formal durch Fluor ersetzt (hochfluorierte Verbindungen), bei der zweiten gilt dies nur für einige wenige H-Atome (niedrigfluorierte Verbindungen). In diesem Beitrag ist eine Auswahl der Anwendungsgebiete zusammengestellt^[9].

2.1. Hochfluorierte Verbindungen

2.1.1. Kühlmittel für Kältesysteme und Treibmittel für Aerosole

Wegen des notwendigen niedrigen Siedepunktes finden in beiden Fällen vor allem kurzkettige Chlorfluoralkane und -cycloalkane Verwendung, z. B. CCl_2F_2 , $\text{CF}_2\text{Cl}-\text{CFCl}_2$, CFCl_3 und *cyclo*- C_4F_8 .

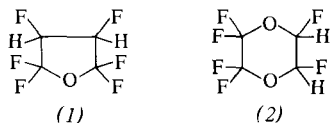
2.1.2. Feuerlöschmittel

Die Verbindungen der Wahl sind bromhaltige Fluoral-kane, z. B. CF_3Br und CF_2ClBr .

2.1.3. Inhalationsanästhetica

Das bekannteste Beispiel ist Halothan, $\text{CF}_3-\text{CHClBr}$, aber auch Sauerstoff-Heterocyclen wie das Tetrahydrofuran-Derivat (1) und das Dioxan-Derivat (2) führten zu vielversprechenden Ergebnissen.

[*] Prof. Dr. A. Haas, Dr. M. R. C. Gerstenberger
Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Universität
Postfach 10 21 48, D-4630 Bochum



2.1.4. Oberflächenaktive Stoffe

Exemplarisch sollen hier die Perfluoralkansulfonsäuren R_fSO_3H ($R_f = z. B. C_7F_{15}$ bis $C_{10}F_{21}$) sowie deren Derivate genannt werden. Wegen ihrer extrem geringen Oberflächenenergie erniedrigt die perfluorierte Kette die Oberflächenspannung wäßriger Systeme schon in Konzentrationen, in denen die analoge nichtfluorierte Kette wesentlich weniger wirksam ist. Diese Verbindungen werden in Feuerlöschschäumen, in Emulgationsmitteln bei der Polymerisation sowie als Benetzungs- und Dispersionsagens verwendet.

2.1.5. Polymere

Bekanntestes Beispiel ist Polytetrafluorethylen, dessen ungewöhnliche Eigenschaften (hoher Schmelzpunkt, Formstabilität oberhalb des Schmelzpunkts, Unlöslichkeit in allen gängigen Solventien sowie hohe thermische und chemische Widerstandsfähigkeit) ein breites Anwendungsgebiet für diese Verbindungsklasse nahelegen. Weitere Entwicklungen führten zu Copolymeren aus Tetrafluorethylen (TFE) und Perfluorpropylen (Verringerung der Kristallisationsneigung trotz Verkürzung der Kette), aus TFE und Ethylen (erhöhte mechanische Belastbarkeit) sowie aus TFE und perfluorierten Alkyl-vinylethern (erhöhte thermische Belastbarkeit).

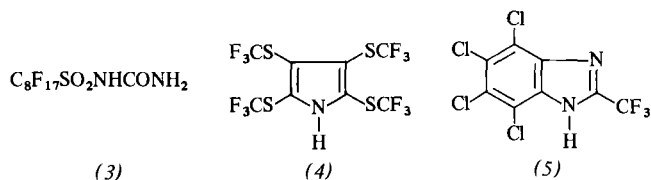
2.1.6. Blutersatzstoffe^[10]

Dieser Anwendungsbereich befindet sich noch in der Anfangsphase der Entwicklung, doch wurden mit einigen Verbindungsklassen (perfluorierte Cycloalkane, Amine und Sauerstoff-Heterocyclen) bereits spektakuläre Ergebnisse erzielt. Besondere Erfordernisse sind die Ähnlichkeit mit normalem Blut in Bezug auf osmotischen Druck, Fließeigenschaften, Transport und Austausch von CO_2 und O_2 sowie die Möglichkeit der Neubildung von Erythrocyten und anderen Blutbestandteilen.

2.1.7. Zusammenfassung der Anwendungen hochfluorierter Verbindungen

Conditio sine qua non für alle genannten Anwendungsbereiche ist die hochgradige chemische (und im erweiterten Sinne auch biologische) Inertheit der verwendeten Verbindungen, ein Anspruch, den Moleküle mit C—F-Bindungen hervorragend erfüllen. Fehlende chemische Wechselwirkung mit biologischen Systemen wird vor allem bei perhalogenierten Verbindungen gefunden. Die daraus resultierende niedrige Toxizität ist besonders bei Blutersatzstoffen unerlässlich. Interessanterweise zeigen die Anästhetika, also Stoffe, bei denen eine gezielte (schwache) Wechselwirkung mit dem Organismus erwünscht ist, als gemeinsames Strukturmerkmal den unvollständigen Ersatz der H-Atome durch Halogen. Die spezifische Wirkung dieser Verbindungen ist mit dem verbliebenen C-gebundenen Wasserstoff korreliert^[11, 12]. Ausgeprägte biologische Akti-

vität wird demgemäß überwiegend bei Verbindungen mit geringem Fluorgehalt angetroffen. Gegenbeispiele wie der Perfluoralkylsulfonyl-substituierte Harnstoff (3) (stark hy-



pocholesterinämisch und anorektisch wirksam)^[13], das hochsubstituierte Pyrrol (4) (ausgeprägt fungicid und insekticid)^[14] sowie das Benzimidazol (5) (stärkster bekannter Entkoppler der Atmungskette)^[15] sind Singularitäten.

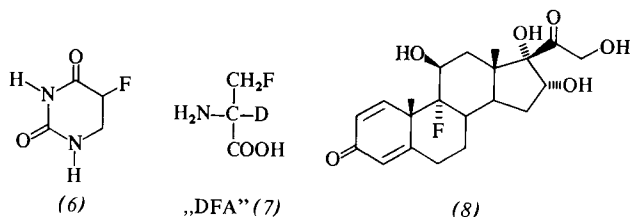
2.2. Niedrigfluorierte Verbindungen

2.2.1. Pharmaka

Eine spezifische Wechselwirkung einer fluorhaltigen Verbindung mit dem lebenden Organismus ist meist nur möglich, wenn nicht alle C-gebundenen H-Atome durch Halogenatome ersetzt sind. Dieser Befund mag dadurch begründet werden, daß ein biologisch aktiver Stoff eine gewisse Ähnlichkeit mit den Strukturen aufweisen muß, mit denen er in Kontakt tritt. Eine große Anzahl fluorhaltiger Pharmaka zeigt enge Analogie zu Naturstoffen, z. B. Nucleobasen, Steroiden und Aminosäuren. Die zukünftige Bedeutung derartiger Verbindungsklassen kann kaum überschätzt werden. Sie leitet sich aus folgenden Eigenschaften des Elements Fluor ab^[16]:

1. Fluor weist die höchste Elektronegativität aller Elemente des Periodensystems auf. Der Unterschied zu Chlor, dem nächsten Homologen, ist wesentlich größer als die Differenzen zwischen jeweils zwei anderen aufeinanderfolgenden Halogenen und wird durch die Bezeichnung „Superhalogen“^[17] für Fluor widergespiegelt. Die ungewöhnlich starke Polarisierung der C—F-Bindung wird durch einen ausgeprägten —I-Effekt erklärt, der das Reaktionsverhalten benachbarter Zentren graduell verändern und sogar invertieren kann.
2. Fluor ist das Halogen, dessen van-der-Waals-Radius dem des Wasserstoffs am nächsten kommt ($F = 1.35$; $H = 1.1$ Å). Die sterischen Ansprüche beider Atome ähneln sich so stark, daß der formale Ersatz von H durch F als „isogeometrische Transformation“ angesehen werden kann.
3. Die hohe Energie der C—F-Bindung (107 kcal/mol) erklärt die erschwerte Metabolisierbarkeit fluorhaltiger Verbindungen, die zur kompetitiven Hemmung von Enzymen führen kann. Wird eine derartige Zwischenstufe im Organismus aus einer Vorstufe erzeugt, so trifft der Terminus „Letalsynthese“ zu^[18] (z. B. Fluoressigsäure → Fluorcitronensäure, kompetitive Hemmung der Aconitase im Krebs-Cyclus (Citronensäure-Cyclus) und deren Inaktivierung durch Fluoressigsäure^[19]). Besonders der letztgenannte Gesichtspunkt provozierte die Konzeption der „Antimetaboliten“, d. h. in diesem Fall der Fluor-Analoga natürlich vorkommender Stoffe, die an deren Stelle inkorporiert werden und eine Letal-

synthese bewirken. Von Bedeutung ist 5-Fluoruracil (6)^[20], das als kompetitiver Hemmstoff der Thymidylat-Synthetase eines der potentesten antineoplastischen Pharmaka ist. (6) wird besonders zur Bekämpfung des Mamma-Carcinoms, der Leukämie und des Morbus Hodgkin verwendet.



2-Deuterio-3-fluor-D-alanin (7) („DFA“)^[21] gehört in die Gruppe der „Zellwand-aktiven Antibiotica“. Als Inhibitor der Alanin-Racemase bildet es in Kombination mit Cycloserin ein Breitspektrum-Baktericid mit ausgeprägter Aktivität gegenüber nahezu allen beim Menschen bekannten pathogenen Keimen^[22].

Ganz anders sind die Verhältnisse bei einer anderen Gruppe pharmakologisch aktiver Substanzen, den fluorierten Corticosteroiden. Während die bisher besprochenen Präparate Antagonisten der H-Analoga sind, wird die den Corticoiden gemeinsame antiphlogistische und antirheumatische Aktivität bei den fluorierten Derivaten gesteigert oder modifiziert. Triamcinolon (8)^[23] zeigt in der Therapie der rheumatischen Arthritis eine deutlich bessere Wirkung als Cortison; die bei zahlreichen halogenierten Steroiden beobachtete unerwünschte Natrium-Retention (mineralcorticoide Aktivität) ist hingegen unterdrückt.

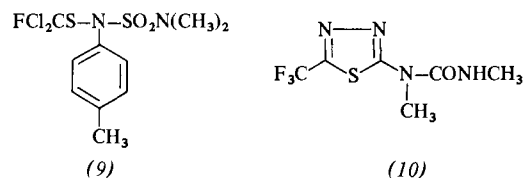
2.2.2. Studium metabolischer Prozesse („reporter group technique“)

Das Fluoratom hat einen Kernspin ($I = 1/2$), so daß ^{19}F -NMR-Untersuchungen^[24] möglich sind. Diese werden dadurch erleichtert, daß es sich bei Fluor um ein Reinelement handelt; der apparative Aufwand gleicht dem in der Protonen-Resonanz-Spektroskopie üblichen. Durch Spektren-Akkumulation unter Anwendung der Fourier-Transform-Methode lassen sich auch sehr kleine Konzentrationen einwandfrei nachweisen. Der Vergleich mit dem ^1H -NMR-Spektrum wesentlich vergrößerte Absorptionsbereich von mehreren Hundert ppm und eine umfangreiche und wohlgeordnete Literatur von Vergleichsverbindungen^[25] sind weitere Faktoren, die die Anwendung fluorierter Verbindungen in der Biochemie begünstigen. Auf diese Weise wurde das Bindungsverhalten von Inhibitoren wie *N*-Trifluoracetyl-tryptophan und -phenylalanin an Chymotrypsin untersucht^[26]. Die prosthetische Gruppe der Xanthin-Oxidase der Milch konnte durch ^{19}F -NMR-Spektroskopie erkannt werden^[27]. Ähnliches gelang beim Enzym-Inhibitor-Komplex der Thymidylat-Synthetase mit Fluor-desoxyuridin-monophosphat^[28].

2.2.3. Pesticide

Fluorhaltige Verbindungen haben auch Eingang in den Pflanzenschutz gefunden, d. h. es existieren Stoffe mit aus-

geprägter fungicider, insekticider und herbicider Wirkung. Eine allgemeine Theorie über die Bedeutung des Fluors bei diesen Verbindungen gibt es nicht; dies wird schon durch die Heterogenität der Strukturen verhindert.

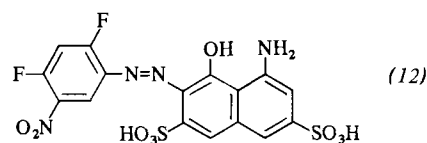
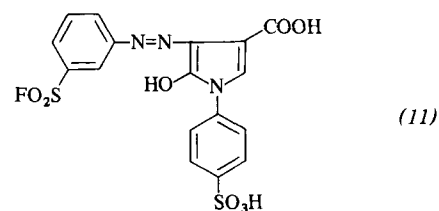


Zwei willkürlich herausgegriffene Beispiele sind *N*-Dichlorfluormethylsulfenyl-*N*-dimethylaminosulfonyl-4-methylanilin (9)^[29] (Handelsname Euparen), ein Breitspektrum-Fungicid, und *N,N'*-Dimethyl-*N*-(5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiaz-2-yl)harnstoff (10)^[30] („Thiazafluron“), ein Herbicid.

2.2.4. Farbstoffe

In Reaktiv-Farbstoffen werden fluorhaltige Komponenten im wesentlichen aus zwei Gründen verwendet:

Fluor wirkt beim Fixierungsprozeß des Farbstoffs an die Faser als nucleofuge Gruppe, z. B. in den Azoverbindungen (11) und (12)^[31,32].



Fluor erhöht die Reaktivität des Farbstoffs gegenüber den nucleophilen Gruppen der Faser, ohne dabei selbst Abgangsgruppe zu sein. Beispiele sind in der Reihe der halogenierten Pyrimidin-Derivate zu finden^[33].

3. Herstellung hochfluorierter Verbindungen

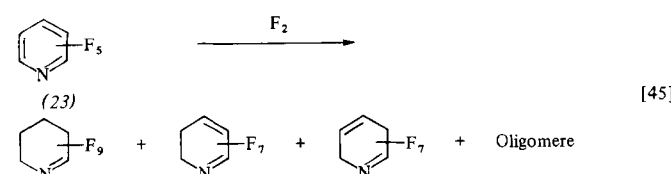
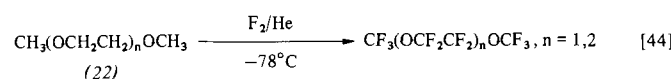
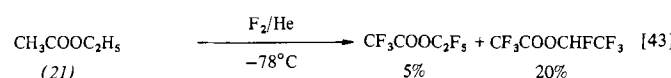
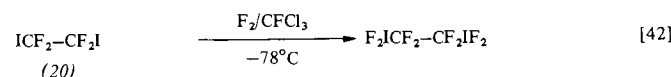
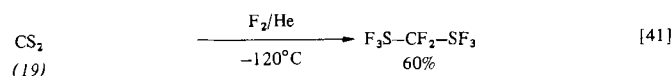
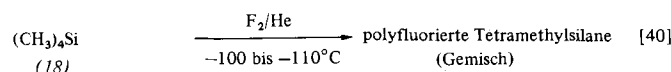
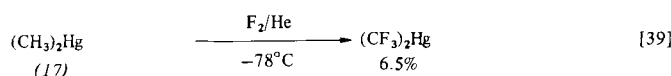
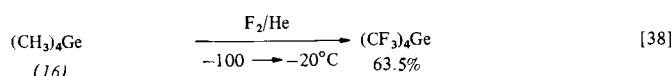
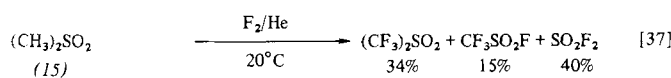
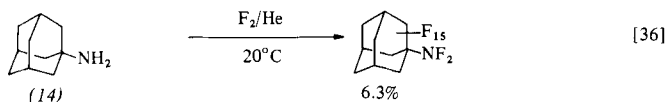
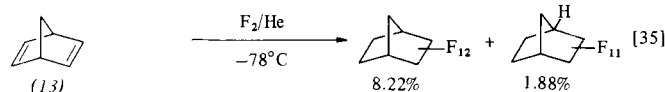
Zur Synthese dieser Verbindungsklasse kommen im wesentlichen drei Methoden in Betracht: Fluorierung mit elementarem Fluor oder mit fluoraktiven Metallfluoriden sowie Elektrofluorierung.

Bei allen diesen Verfahren finden nebeneinander oxidative Fluorierung (d. h. „Auffluorierung“ von CC-Doppel- und -Dreifachbindungen; Erhöhung der Oxidationszahl von Heteroatomen wie Schwefel und Phosphor) und Metathese (Ersatz von Halogen und Wasserstoff durch Fluor) statt. Diese gemeinsame charakteristische Eigenschaft, die fehlende Selektivität, wird im Hinblick auf den erwünschten hohen Fluorierungsgrad jedoch als positiv angesehen.

3.1. Elementares Fluor

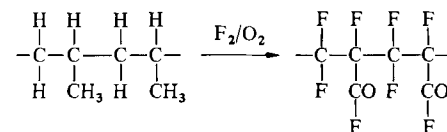
Fluorierungen mit F_2 in der Gasphase gehören zu den ältesten Methoden. Ursprünglich wurden die Reaktionen bei mehreren hundert Grad Celsius vorgenommen; die Reaktionspartner, z. B. längerkettige, verzweigte oder cyclische Alkane, lagen demnach in der Gasphase vor. Die freiwerdende Reaktionswärme führte dabei jedoch zu Fragmentierungen, d. h. häufig entstanden unübersichtliche Produktgemische. In neuerer Zeit wurde das Verfahren dahingehend geändert^[34], daß Fluor mit N_2 oder He verdünnt wird, wobei der Fluor-Anteil am Gasgemisch zu Beginn deutlich unter 10% liegen sollte. Sorgfältige Kontrolle der Reaktionstemperatur in speziell ausgelegten Reaktoren ist eine weitere wichtige Bedingung. In allen Fällen resultieren hochfluorierte Produkte. Die Reaktion ist metathetisch bezüglich der H-Atome und oxidativ bei Vorhandensein von Mehrfachbindungen und Heteroatomen in niedrigen Oxidationsstufen. Funktionelle Gruppen bleiben teilweise erhalten. Die Fluorierung der Verbindungen (13)–(23) soll als Beispiel dienen.

Die meisten der aufgeführten Reaktionen wurden bei tiefen Temperaturen durchgeführt. Bei Umsetzungen nahe



Raumtemperatur entstehen Fragmentierungs- und Folgeprodukte^[46,47].

Derartige Umsetzungen verlaufen radikalisch, wie durch Tieftemperatur-Untersuchungen bewiesen werden konnte^[48]. Von potentieller technischer Bedeutung ist die simultane Fluorierung und Funktionalisierung von Polypropylen-Oberflächen^[49]:



Die Fluorierung von Polyestern und Polyamiden mit elementarem Fluor verbessert die Benetzungseigenschaften der Produkte^[50].

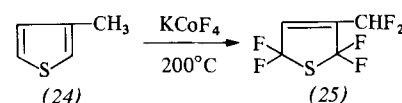
3.2. Fluoraktive Metallfluoride

Fluoride der Metalle in den höchsten Wertigkeitsstufen geben bei erhöhter Temperatur einen Teil des Fluors in freier Form ab, wobei das Metall reduziert wird. Bekannte Beispiele sind AgF_2 , MnF_3 , CeF_4 , PbF_4 und BiF_5 . Am häufigsten verwendet werden CoF_3 und KCoF_4 . Die Fluorierung kann durch folgende einfache Gleichung beschrieben werden:



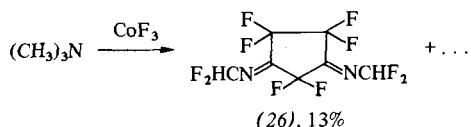
Die Herstellung^[51] von CoF_3 ist, da ein Gleichgewicht vorliegt, durch die Rückreaktion möglich. Fluoraktive Metallfluoride werden deswegen allgemein als feste „Transportform“ des elementaren Fluors angesehen. Die Reaktion ist somit der des freien Fluors verwandt: Metathese und Oxidation finden nebeneinander statt. Das Resultat sind hochfluorierte Verbindungen. Schon bei der Fluorierung von Ethan^[52] und 2-Methylpropan^[53] wird jeweils ein komplexes Produktgemisch isoliert. Die prozentuale Verteilung ist dabei deutlich temperaturabhängig, so daß die Steuerung der Reaktion in gewissen Grenzen möglich erscheint.

Die oxidative Fluorierung von Doppelbindungen liefert ebenfalls keine einheitlichen Produkte^[52]; die Stereospezifität ist gering, wie an Cycloalkenen nachgewiesen werden konnte^[54]. Aromatische Substrate, z. B. Naphthalin, werden auch von dem relativ milden CsCoF_4 teilweise zu gesättigten Systemen umgesetzt^[55]. Die Theorie der Fluorierung von Arenen^[56] mit fluoraktiven Metallfluoriden nimmt Radikalkationen als Zwischenstufen an, deren Umlagerungen zu einer großen Fülle an Produkten führen. Eine eindeutig ablaufende Umsetzung wie (24)→(25) ist somit eine Ausnahme^[57].



Funktionelle Gruppen in den Reaktanden ändern dieses Bild nicht grundlegend. Fluorierungen linearer^[58] und cyclischer^[59–61] Ether zeigen die gewohnte breite Produktpalette, wobei entsprechende Dioxolan-Derivate^[59] als potentielle Inhalationsanästhetica angesehen werden. Ringöff-

nungen wurden bei den untersuchten Sauerstoff-Heterocyclen nicht beschrieben. Umgekehrt führt die Umsetzung von Trimethylamin zu ringförmigen Produkten^[62] wie (26).

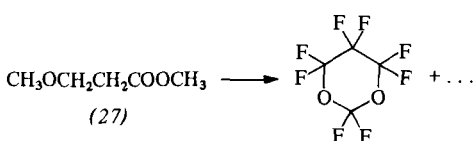


Kurzkettige Nitrile (CH_3CN , $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$) ergeben sowohl mit CoF_3 als auch mit KCoF_4 überwiegend Monosubstitution in α -Stellung; die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe bleibt unversehrt. Längerkettige und ungesättigte Verbindungen reagieren weniger spezifisch^[63].

3.3. Elektrofluorierung

Diese Methode ist wie die beiden vorher besprochenen als klassisch anzusehen^[5], wird jedoch auch in neueren Publikationen häufig zitiert. Das zu fluorierende Substrat wird dabei in flüssigem Fluorwasserstoff vorgelegt, dem zur Erhöhung der Leitfähigkeit wenige Prozent Wasser oder ein Leitsalz (z. B. NH_4F) beigelegt sind. Das Elektrolysegefäß besteht aus Stahl oder Kupfer, die Kathode aus Eisen oder Kupfer, die Anode meist aus Nickel. Die Elektrolysespannung sollte unter dem Abscheidungspotential für elementares Fluor liegen, um dessen Entwicklung zu vermeiden. Als Depolarisator wirkt das organische Substrat^[6, 64], das dann, wahrscheinlich in Form seines Radikalkations, mit F^- reagiert. Die Anodenstromdichte muß der jeweiligen Reaktion angepaßt werden; zu hohe Anodenstromdichte begünstigt Ringöffnungsprodukte bei der Fluorierung tertiärer aromatischer Amine^[65], zu niedrige bewirkt die Zunahme an Fünfringprodukt bei der Fluorierung *N*-alkylierter Piperidine^[66].

Die elektrochemische Fluorierung verläuft in mancherlei Hinsicht am wenigsten selektiv, verglichen mit den Verfahren in Abschnitt 3.1 und 3.2. Dies gilt vor allem bei Verbindungen mit funktionellen Gruppen. So gelingt zwar die Reaktion von CH_3CN zu CF_3CN ohne Zerstörung der Nitrilgruppe^[67], in Trifluormethyl-benzonitrilen wird sie jedoch als NF_3 abgespalten^[68]. Aromatische Carbo-^[68] und Heterocyclen^[69] werden oxidativ „auffluoriert“. Daneben wird ebenso Ringöffnung beobachtet wie bei gesättigten oder teilgesättigten Cyclen: aus Oxan-Derivaten^[70] entstehen u. a. perfluorierte lineare Ether, Sulfolen^[71] wird in recht hoher Ausbeute (30 bis 50%) in $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$ umgewandelt. Umgekehrt läßt sich bei der Elektrofluorierung von β -Methoxy-propionsäuremethylester (27)^[72] neben vielen anderen auch ein cyclisches Produkt^[73] isolieren.



Bei der Reaktion von Carbonsäuren^[74-76] wird vor allem CO_2 -Abspaltung beobachtet; das Ergebnis sind fluorierte Alkane. Aus Alkoholen entstehen Carbonsäurefluoride^[77]

oder cyclische Ether^[78]. – Auch bei der Elektrofluorierung gilt, daß Heteroelemente, z. B. Schwefel, bis zur höchsten Oxidationsstufe fluorierend oxidiert werden^[79, 80]. Ausschließlicher Halogenaustausch wurde nicht beobachtet^[81].

– Abschließend soll auf eine neuere Entwicklung aufmerksam gemacht werden: Offenbar wird die Selektivität zumindest bei der Fluorierung von Arenen durch die Wahl eines anderen Anodenmaterials (Platin) und eines anderen Lösungsmittels (CH_3CN) günstig beeinflusst^[82]. Auf diese Weise wurde in substituierten Benzolen gezielte *p*-Substitution^[83] sowie Disubstitution^[84] möglich. Bei 1,1-Diphenylethylen gelingt so eine glatte Addition von Fluor an die olefinische Doppelbindung^[85], während beim 1,2-Isomer^[86] mehrere Produkte gefunden werden.

Die drei genannten Methoden haben die gemeinsame Eigenschaft, Gemische hochfluorierter Verbindungen zu produzieren, d. h. sie erweisen sich als wenig selektiv. Ihre Anwendbarkeit steht und fällt mit der Verfügbarkeit geeigneter Trennmethode, wie fraktionierender Kondensation und Destillation sowie chromatographischer Verfahren.

4. Herstellung niedrigfluorierter Verbindungen

Reaktionen, die zu Stoffen dieser Klasse führen, sind die eigentliche Domäne der Fluorierungsmittel. Drei derartige Verbindungen waren bereits in Abschnitt 2.2.1 erwähnt worden: 5-Fluoruracil (6), 2-Deuterio-3-fluor-D-alanin (7) und Triamcinolon (8) sind potente fluorhaltige Pharmaka. Zur Einführung des Fluoratoms gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten:

1. Die Fluorierung auf einer frühen Stufe des klassischen Synthesewegs und eventuelle Modifizierung der folgenden Schritte unter Beibehaltung des grundsätzlichen Konzepts. Diese Methode ist zeitraubend und aufwendig, weil Fluor häufig das Reaktionsverhalten speziell kleiner Moleküle drastisch verändert. Die mühevoll Konzeption gänzlich neuer Synthesefolgen wird auf diese Weise häufig notwendig^[87].
2. Die Inkorporierung des F-Atoms in das entsprechende Molekül am Ende des klassischen Syntheseweges, was bei den diskutierten Beispielen (6), (7) und (8) auf die Fluorierung einer Nucleobase, einer Aminosäure bzw. eines Corticoids hinausläuft. Dabei sollten die vorhandenen funktionellen Gruppen und Mehrfachbindungen weitestgehend unberührt bleiben, sofern nicht die Absicht bestand, eine von ihnen gezielt zu substituieren.

Die Verfügbarkeit geeigneter Fluorierungsmittel und -verfahren vorausgesetzt, ist die zweite Methode eleganter, zeitsparender und wirtschaftlicher als die erste. Die Anforderungen an ein Fluorierungsmittel sind somit fest umrissen:

Selektivität ist die wichtigste Bedingung, *Effizienz*, d. h. die Erzielung hoher Umsätze und Ausbeuten in möglichst kurzer Zeit, ist eine weitere Forderung (häufig direkt mit der ersten verknüpft), wichtig ist ferner die *Einfachheit der technischen (präparativen) Durchführung* sowie die *Wirtschaftlichkeit* des Verfahrens.

Umsetzungen mit gasförmigen, extrem aggressiven Stoffen, Druckreaktionen sowie schwer zugängliche Reagentien müssen somit als weniger günstig betrachtet werden.

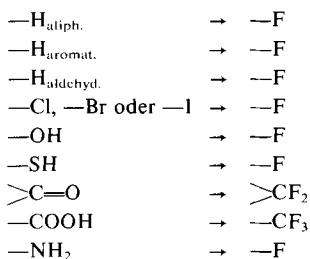
Im folgenden sollen klassische und moderne Reagentien und Methoden einander gegenübergestellt werden. Die drei oben genannten Gesichtspunkte begründen die Betonung des präparativen Aspekts in dieser Übersicht. Mechanistische Betrachtungen sollen nur insoweit berücksichtigt werden, als sie sich für das Verständnis einer Reaktion als unerlässlich erweisen oder falls sie in der recherchierten Literatur einen breiten Raum einnehmen. Sie schaffen allerdings in der nur mehr schwer übersehbaren Fülle der Publikationen ein einfaches Ordnungsschema für die recht heterogene Gruppe der Fluorierungsmittel.

Zur Klassifikation bieten sich grundsätzlich zwei Möglichkeiten an:

1. Einteilung nach dem *Fluorierungsmodus*. Die Schlüsselfrage lautet: „Welche Funktion im Molekül wird verändert?“

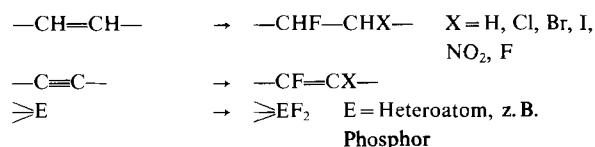
Die wichtigsten Reaktionstypen sind:

Metathetische Fluorierung



Sonderfälle: —NO₂, —Tosyl oder —O—SO₂CF₃ → —F
Epoxid- und Aziridin-Ringöffnung

Oxidative Fluorierung



2. Einteilung nach den *Fluorierungsmitteln*. Die Schlüsselfrage lautet: „Was kann ein Fluorierungsmittel?“

Die wichtigsten Reaktionstypen und Reagentien sind:

Nucleophile F-Übertragung

Metallfluoride, MF_n
Fluorwasserstoff, HF
Tetrafluoroborsäure, HBF₄
Halogenfluoride, XF_n
Schwefeltetrafluorid, SF₄
Fluorphosphorane, R_nPF_{5-n}

Elektrophile F-Übertragung

Perchlorylfluorid, ClO₃F

Nucleophile und elektrophile F-Übertragung

Fluorhaltige Stickstoffverbindungen

Elektrophile und radikalische F-Übertragung

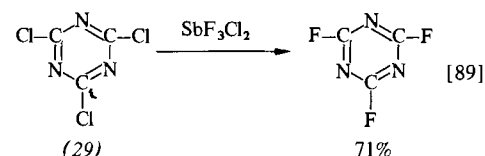
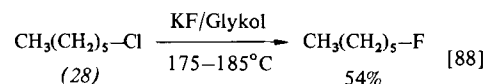
Fluor, F₂
Trifluorfluoroxymethan, CF₃OF
Edelgasfluoride

Im folgenden soll der zweiten Art der Einteilung aus Gründen der Übersichtlichkeit und der Anschaulichkeit der Vorrang gegeben werden.

4.1. Nucleophile F-Übertragung

4.1.1. Metallfluoride

Klassische Verfahren: Von den Umsetzungen mit Metallfluoriden sollen zunächst zwei wohlbekannte Metathese-Reaktionen vorgestellt werden. Wegen der leichten Zu-

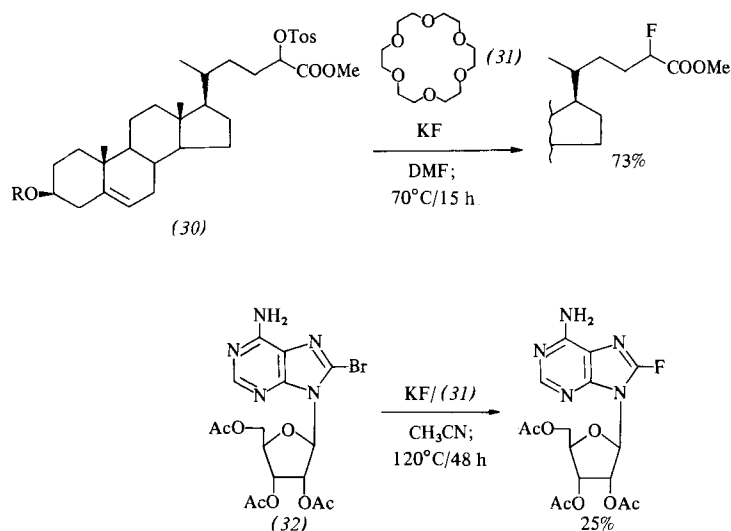


gänglichkeit der Metallfluoride erfreut sich dieser Reaktionstyp zum Ersatz von Chlor, Brom oder Iod durch Fluor auch in neuester Zeit noch großer Beliebtheit. Dies gilt trotz der verglichen mit moderneren Varianten geringeren Aktivität, die kleinere Umsätze und wegen der notwendigen hohen Temperaturen Nebenreaktionen bewirkt. Unempfindliche Verbindungen sind darum günstige Substrate: hochfluorierte Aliphaten^[90] und Arene^[91], Hexachlorbenzol^[92] und hochhalogenierte Pyridine^[93]. Einfache Metallfluoride finden ferner Verwendung zum Halogensaustausch an Heteroelementen wie Silicium (KF^[94], AgF^[95]), Germanium (PbO/SbF₃^[96]), Phosphor (in cyclischen Phosphazenen mit dem Swarts-Reagens SbF₃/SbCl₅^[97]), Schwefel (SO₂Cl₂: PbF₂^[98], Aminosulfensäurehalogenide: CsF^[99]), Wolfram (AsF₃^[100]) und Osmium (Tridodecylammoniumfluorid^[101]).

Aber auch an komplizierten Naturstoff-Derivaten bewährt sich diese einfache Synthesemethode zuweilen, wie Beispiele von Prostaglandinen (KHF₂^[102], (C₄H₉)₄N⁺F[−]^[103]), Zuckern (CuF^[104]) und Nucleosiden (KF^[105]) lehren. In allen diesen Fällen wird kein Halogen, sondern aus Gründen der leichteren Zugänglichkeit eine Tosylgruppe (aus dem Alkohol durch Veresterung erhalten) ausgetauscht. – Bemerkenswerte Einzelfälle sind schließlich noch die ungewöhnliche Substitution eines Chlor-Atoms in vinylicher Position mit AgF^[106] sowie einer NO₂-Gruppe am aromatischen Ring mit KF^[107].

Aktivierung durch Kronenether: Bei der überwiegenden Mehrzahl der vorgenannten Reaktionen wurde als Medium ein aprotisches, polares Solvens wie Sulfolan oder CH₃CN verwendet. Durch die ausschließliche Solvation des Kations ist jenes Maß an Anionenaktivierung gewährleistet, ohne das eine nucleophile Substitution nur sehr langsam abläuft. Das Verfahren wird durch Verwendung der chelatisierenden Kronenether verbessert, deren Solvationskomplex mit dem Kation des Metallfluorids eine hohe Bildungskonstante aufweist. Das unsolvatisierte Fluorid-Ion („naked fluoride“) ist ausgeprägt nucleophil. Auf diese Weise gelingt der Ersatz von Cl, Br oder I durch F am ein-

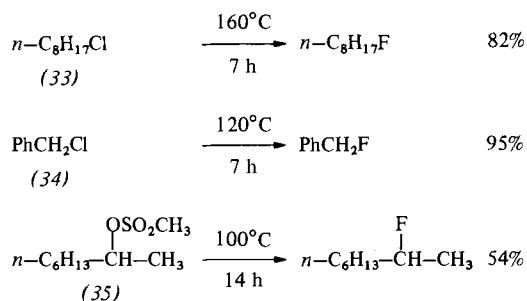
fach oder mehrfach gebundenen C-Atom schon unter milden Bedingungen in akzeptablen Ausbeuten. Zwei Beispiele der Anwendung von [18]Krone-6 (31) bei der Reaktion des Steroids (30)^[108] und des Nucleosids (32)^[109] dienen zur Verdeutlichung (DMF = Dimethylformamid, R = Tetrahydropyranyl).



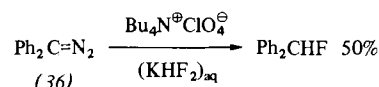
Die Wirkung des Kronenethers (31) geht aus Vergleichen an weniger spektakulären Beispielen hervor: Halogen-Fluor-Substitutionen an Aliphaten und aromatischen Carbocyclen verlaufen unter milden Bedingungen (siedendes Acetonitril) ohne Zusatz von (31) zu weniger als 5%; mit katalytischen Mengen (31) betragen die Umsätze zwischen 40 und 90%^[110]. Die nucleophile Substitution an Pentachlorpyridin führt mit (31) bei 65°C in 2 h quantitativ zu 3,5-Dichlor-2,4,6-trifluorpyridin^[111]; die gleiche Umsetzung läuft ohne (31) bei 200°C in 6 h nur zu 65% ab^[112]. Ähnliche eindeutige Ergebnisse werden mit anderen Kronenethern erzielt^[113, 114].

Die Methode ist an einer Fülle von Substraten mit Erfolg angewendet worden. Hierzu gehören Pyrimidin-Derivate (nucleophiler Austausch am Ring)^[115], 2,3-Dichlor-1,4-dioxan^[116], Kohlensäureester und Carbamoylverbindungen (Substitution von Chlor am sp²-hybridisierten Kohlenstoff der C=O-Funktion)^[117], Ersatz von Chlor an der schwer zugänglichen vinylischen Position^[118, 119], an einem β-Oxolacton (tertiäre Position)^[120] und in Nitroaminen (74–85% Ausbeute; ohne Katalysator keine Reaktion)^[121, 122]. Auch zur Metathese am Heteroatom (Silicium^[123], Schwefel^[124]) findet das Verfahren Verwendung. In nahezu allen Fällen wird der Katalysator [18]Krone-6 (31) wegen seiner hervorragenden Komplexbildungseigenschaften für das Kalium-Ion und wegen der kommerziellen Zugänglichkeit gewählt. Das Molverhältnis von Substrat zu (31) beträgt z. B. 10 : 1^[125, 126].

Phasentransferkatalyse: Diese in der präparativen organischen Chemie beliebte Methode bietet beim Halogen-Fluor-Austausch vor allem den technischen Vorteil der Anwendung von leicht abtrennbaren wäßrigen Fluoridlösungen. Daneben werden an einfachen Beispielen, z. B. den Umsetzungen von (33)–(35), hohe Ausbeuten und gute Selektivität konstatiert^[127] (jeweils mit (KF)_{aq}/(C₁₆H₃₃)(C₄H₉)₃P⁺Br[−]).



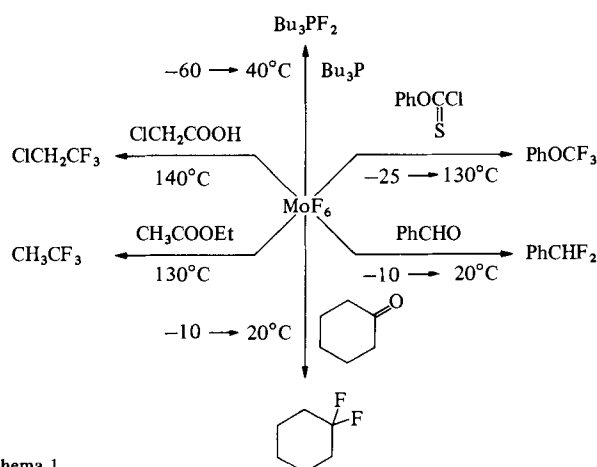
Eine besondere Anwendung ist die Reaktion des Diazomethan-Derivats (36)^[128].



Polymergebundene Reagentien: In diesem Fall wird ein basisches Ionenaustauscherharz mit Fluorid-Ionen beladen und anschließend mit der zu fluorierenden Verbindung in einem organischen Solvens umgesetzt. Beispiele sind die Umsetzungen von (33)–(35) zu den entsprechenden Fluorverbindungen jeweils mit Harz- $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{F}^-$ in *n*-Pentan unter Rückfluß (30, 24 bzw. 20 h)^[129].

Bemerkenswert sind die ausgezeichneten Ausbeuten (92, 100 bzw. 70%) und die sehr milden Reaktionsbedingungen. Ein präparativer Vorteil ist ferner in der einfachen Entfernung des ausgetauschten Halogenids zu sehen, welches, an das Polymer-Harz gebunden, einfach abfiltriert werden kann. Weitere Anwendungen^[130] sind in jüngerer Zeit bekannt geworden.

Neue Metallfluoride: Molybdänhexafluorid hat seit einigen Jahren eine Fülle von Anwendungen sowohl für metathetische als auch für oxidative Fluorierungen gefunden (Schema 1)^[131–136].

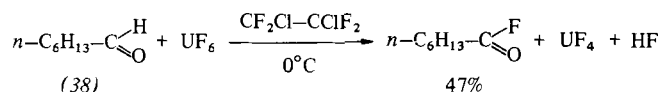
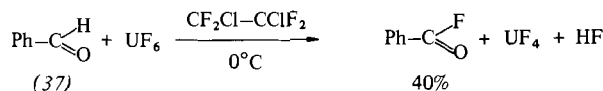


Schema 1.

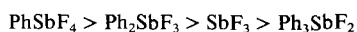
Die vielen bekannten Umsetzungen ermöglichen auch die Abschätzung der relativen Reaktivität in einem multifunktionellen Molekül.

Ein ungewöhnliches Fluorierungsmittel ist Uranhexafluorid. Dieser stark aggressive Stoff, dessen Handhabung im großen Maßstab die Entwicklung der hochgradig resistenten perfluorierten Polymere^[2] notwendig machte, kann

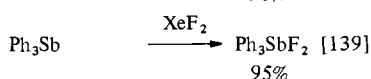
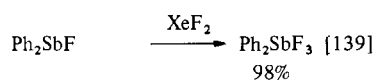
unter milden Bedingungen Aldehyd-Wasserstoff z. B. in (37) und (38) recht selektiv gegen Fluor austauschen^[137]. Diese Reaktion gelingt mit keinem anderen Fluorierungsmittel.



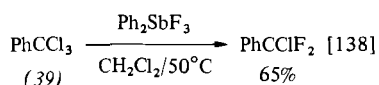
Organo-substituierte Metallfluoride: Der Ersatz eines Teils der an ein Metall gebundenen Fluoratome durch organische Gruppen (z. B. Phenyl) mildert die Reaktivität des ursprünglichen Fluorierungsmittels, wie folgende Reihe^[138] von Antimon-Verbindungen zeigt:



Die Phenylantimonverbindungen wurden wie folgt erhalten:

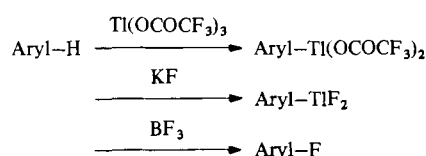


Ein Beispiel für die Anwendung von Ph_2SbF_3 ist die partielle Fluorierung von Benzotrichlorid (39).



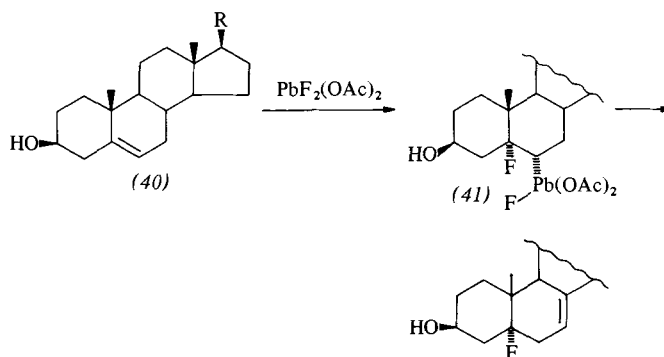
Auch Diphenylantimon(III)-fluorid wurde sorgfältig untersucht^[141]; über seine Eigenschaften als Fluorierungsmittel ist bisher jedoch nichts bekannt. Wahrscheinlich wird es schwächer wirken als SbF_3 . Dies ist für PhHgF erwiesen, dessen fluorierende Potenz zu gering für die Reaktion mit 1-Brompentan ist. Das ändert sich, wenn stattdessen das Addukt $\text{PhHgF} \cdot \text{HF}$ verwendet wird: Es ermöglicht die Fluorierung von PhCCl_3 (39) zu PhCFCl_2 oder PhCF_3 je nach den Mengenverhältnissen^[142].

Zur Einführung von Fluor in aktivierte Arene eignet sich die Kombination $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3/\text{KF}$ ^[143]:



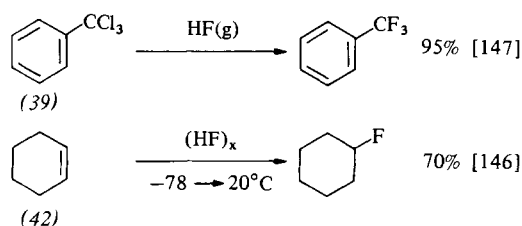
Hierbei wirkt das Thallium(III)-Reagens oxidativ fluorierend. – Eine Parallele aus dem Bereich der Aliphatenchemie ist die Fluorierung eines Steroids vom Typ (40) mit

$\text{PbF}_2(\text{OCOCH}_3)_2$ ^[144, 145]. Die Zwischenstufe (41) wurde isoliert ($\text{R} = \text{CH}_3\text{CO}$).



4.1.2. Fluorwasserstoff

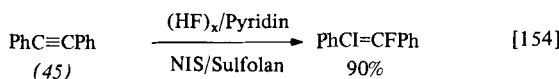
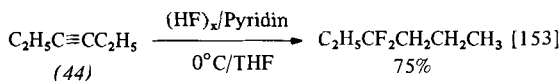
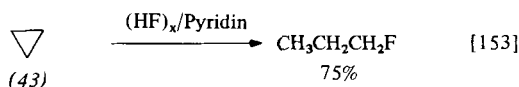
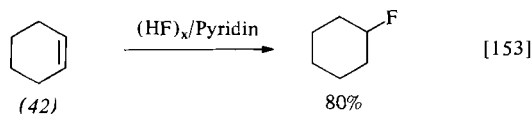
Klassische Reaktionen: HF kann sowohl am sp^3 -hybridisierten C-Atom Halogen gegen Fluor austauschen als sich auch an Doppel- oder Dreifachbindungen addieren; Beispiele sind die Umsetzungen mit (39) bzw. (42).



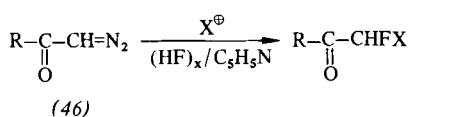
Die Verwendung von wasserfreiem HF hat auch bei komplizierteren Substraten Bedeutung. Der Austausch von veresterten OH-Gruppen an diversen Zuckern^[148, 149] gelingt auf diese Weise, jedoch führt der ionische Mechanismus zu Umlagerungen^[150]. Auch zur Fluorierung kleiner Moleküle wie KOCN oder KSCN (Bildung von $\text{H}_2\text{N}-\text{CXF}$; $\text{X} = \text{O}, \text{S}$)^[151] findet reiner Fluorwasserstoff Verwendung, desgleichen in der Steroidchemie^[152]. Stets stört jedoch die Neigung zu Alkylverschiebungen im protonierten Substrat.

(HF)_x/Pyridin: Eine deutliche Verbesserung gelang Olah et al.^[153, 154] durch Einführung des HF/Pyridin-Gemisches. Pyridin löst Fluorwasserstoff sehr gut; eine 70proz. Lösung verliert bis 50°C kein HF, was dessen Handhabung deutlich erleichtert. Ferner ist HF in Pyridin eine schwächere Säure als in reiner Form, weswegen kationisch induzierte Polymerisationen und Umlagerungen stark zurückgedrängt werden. Die nucleophile Wirkung des Fluorid-Ions wird hingegen erhöht. Als Beispiele wurden die Reaktionen mit (42)–(45) gewählt (THF = Tetrahydrofuran, NIS = *N*-Iodsuccinimid).

Die zuletzt gezeigte kombinierte Addition von Fluor und einem anderen Halogen an ein Doppelbindungssystem wird als „Halofluorierung“ bezeichnet. Die Reaktion folgt bei Alkenen der Markovnikov-Regel^[155], gelingt selektiv auch in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen (z. B. Aryl^[156] und Estergruppen^[157]) und ermöglicht bei anschließender HX-Eliminierung die Herstellung von Vinylfluoriden^[158].



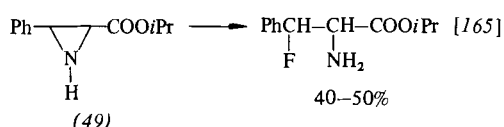
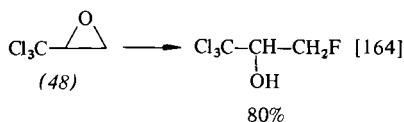
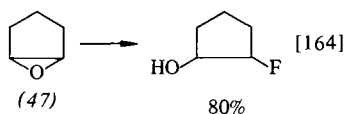
Auch die nucleophile Substitution gelingt mit $(\text{HF})_x/\text{Pyridin}$. Vor allem OH-Gruppen werden ausgetauscht, z. B. in Steroiden^[159] oder in Organosilicium- und -germanium-Verbindungen^[160]. Interessanterweise bleibt in einem Chlor-substituierten Alkohol bei Umsetzung mit dem Olah-Reagens das Halogen erhalten^[161]. – α -Diazoketone vom Typ (46) können ebenfalls als Edukte dienen^[162].



R = C_6H_5 , $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$, C_2H_5 , OC_2H_5 ; X = H, Cl, Br, I

Diese Reaktion ist in weiten Grenzen verallgemeinerungsfähig. – Für präparative Details, auch zur Herstellung des HF/Pyridin-Gemisches, sei auf die sehr ausführliche neuere Publikation^[163] verwiesen.

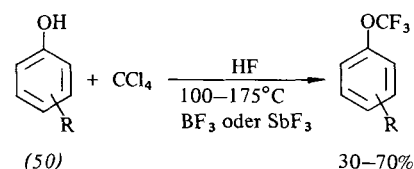
Ringöffnungsreaktionen: Das Olah-Reagens $(\text{HF})_x/\text{Pyridin}$ ermöglicht es, Epoxid- und Aziridin-Ringe wie in (47)–(49) bei 20°C durch nucleophilen Angriff zu öffnen und selektiv in hohen Ausbeuten zu fluorierten Alkoholen und Aminen zu gelangen.



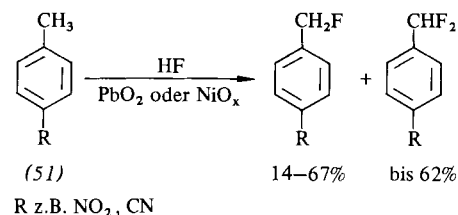
Die Ringöffnung von (49) zeigt, daß auf diese Weise auch fluorierte Aminosäuren zugänglich werden. – Weitere

Beispiele für Epoxid-Reaktionen sind die Fluorierung von „Glycerin-Körpern“ zur Synthese potentieller Cancerostatica^[166], von epoxidierten Zuckern^[167] sowie von einfachen Oxiranen, im letzten Fall jedoch mit dem ähnlich wirksamen Reagens $(\text{HF})_x/(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ^[168]. Auch mit Aziridinen gibt es weitere Anwendungen^[169, 171]. Ein Azirin reagiert unter den genannten Bedingungen ebenfalls; das Produkt ist ein α -Fluorketon^[170].

Spezielle Verfahren: In diesem Abschnitt sollen einige „spektakuläre“ Verfahren sowie Besonderheiten vorgestellt werden. Zur Einführung der CF_3O -Gruppe (vgl. Abschnitt 5.3) in Arene existieren nur wenige probate Methoden. Im allgemeinen handelt es sich um Mehrstufensynthesen, die sich aber nur auf sehr wenige Substrate anwenden lassen. Eine neue Methode geht von Phenolen wie (50) aus^[172]. Es handelt sich um eine „Eintopfreaktion“, was



den präparativen Aufwand verringert. Als Substituenten R wurde eine Fülle von Gruppen mit unterschiedlichen induktiven und mesomeren Einflüssen untersucht. Zwar differieren die Ausbeuten, doch bleibt das Verfahren als solches anwendbar. – Von ähnlicher Bedeutung könnte die Umsetzung von (51) sein^[173, 174].

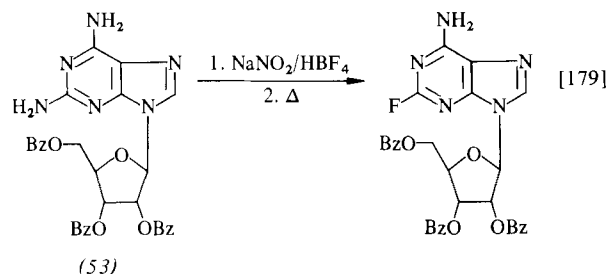
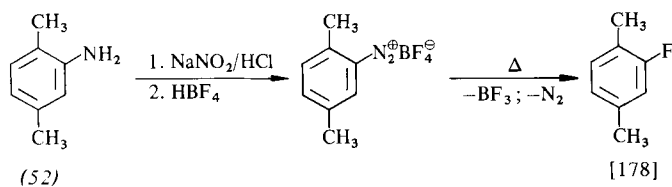


Weitere interessante Reaktionen sind die Fluorierung in *p*-Stellung zu einer Azidgruppe am Aren (aus der Aminofunktion durch Diazotierung und Reaktion mit NaN_3)^[175], die Umwandlung von Aryltriazenen in Arylfluoride^[176] sowie die monofunktionelle Diazotierung der 2,3-Diaminobornsteinsäure in Gegenwart von HF, bei der eine NH_2 -Gruppe durch Fluor ersetzt wird^[177].

4.1.3. Bortrifluorid, Tetrafluoroborsäure und deren Salze

Klassische Reaktionen: Die am häufigsten angewendete Umsetzung in dieser Gruppe ist die „Balz-Schiemann-Reaktion“. Sie bewirkt den Ersatz einer arylgebundenen NH_2 -Funktion wie in (52) und (53) durch Fluor. Zunächst wird die NH_2 -Funktion in Gegenwart von Tetrafluoroborsäure diazotiert, danach folgt die thermische Zersetzung des isolierten Zwischenproduktes, des Diazoniumtetrafluoroborats (Bz = Benzyl).

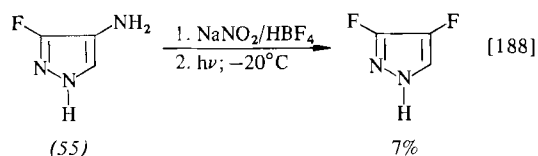
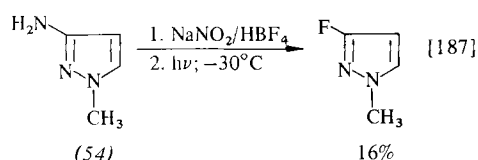
Weitere interessante Anwendungen aus neuerer Zeit sind die Fluorierung des carcinogenen Benz[a]anthracens^[180] sowie einiger Aminopyrimidin-Derivate mit Aktivität gegen Leukämie^[181]. Im letzten Beispiel wird auch die



hohe Zersetzungstemperatur der Zwischenstufe demonstriert: 225 °C.

Modifizierungen der klassischen Reaktionen: Die Katalyse durch Kronenether senkt in einigen Fällen die Zersetzungstemperatur des intermediären Tetrafluoroborats drastisch^[182]. – HBF₄ kann in gewissen Grenzen durch HPF₆ ersetzt werden^[183, 184]. – Die Einführung von Fluor in Alkylverbindungen gelingt z. B. mit NO⁺BF₄[–] (Ersatz der Azid-Gruppe)^[185] und mit AgBF₄ (Ersatz von Brom in α-Stellung zur Ketofunktion)^[186].

„Photo-Schiemann-Reaktion“: Ersetzt man z. B. den aromatischen Carbocyclus (52) durch Heterocyklen wie (54) und (55), so wird das entsprechende intermediäre Diazonium-Salz so instabil, daß eine Isolierung, die Vorbedingung zur kontrollierten thermischen Zersetzung, unmöglich ist. Hier schafft die „Photo-Schiemann-Reaktion“ Abhilfe. Dabei wird das Zwischenprodukt nicht isoliert, sondern vielmehr in situ photolytisch zersetzt.

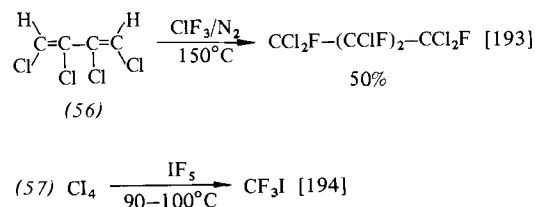


Die Methode bewährte sich auch bei der Konzeption antiviraler Agentien, und zwar zur Fluorierung eines Imidazol-Rings, der an ein Ribose-Molekül gebunden ist^[189].

Fluorierungsreaktionen mit BF₃: Bortrifluorid ist ähnlich wie Fluorwasserstoff imstande, Epoxid-Ringe nucleophil zu öffnen. Bei der anschließenden Hydrolyse bildet sich ein vicinaler Fluoralkohol. Die Reaktion wurde bisher nur in einigen Fällen in der Steroidchemie angewendet^[190–192]; sie erwies sich als nicht sehr selektiv.

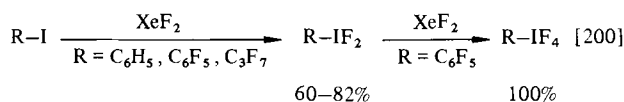
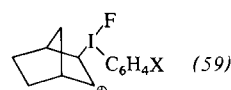
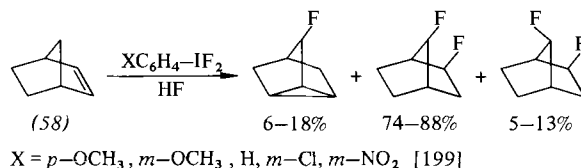
4.1.4. Halogenfluoride

Klassische Reaktionen: Einige Interhalogenverbindungen wurden schon frühzeitig als Fluorierungsmittel er-

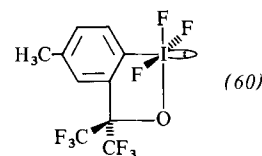


probt, z. B. für (56) und (57). Es handelt sich um metathetische Reaktionen, jedoch wurden häufig auch Additionen an Doppelbindungen gefunden^[195, 196], vor allem mit reaktiven Reagentien wie BrF₃. Dieses ambivalente Verhalten ist gleichbedeutend mit geringer Selektivität. Halogenfluoride bewähren sich nach klassischem Verfahren deswegen besser bei einfachen Substraten, z. B. zur Herstellung von SeF₄ aus SeCl₄ (ClF)^[197]. Eine Ausnahme bildet die recht selektive Addition von „IF“ (AgF + I₂) an die Doppelbindung eines Nucleosid-Zuckers^[198], ein Beispiel, das jedoch atypisch ist.

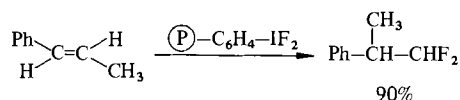
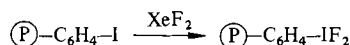
Organohalogenfluoride: Ähnlich wie in der Gruppe der Metallfluoride wird bei der systematischen Weiterentwicklung der Halogenfluoride der Austausch eines oder mehrerer Fluoratome durch organische Gruppen geprüft. Die Untersuchungen sind bisher auf Iod beschränkt geblieben. Gemeinsame Zwischenstufe bei der Umsetzung von Norbornen (58) ist das Kation (59).



CH₃IF₂ hat ähnliche fluorierende Eigenschaften wie XC₆H₄—IF₂^[201]; bemerkenswert ist hier^[202] wie auch bei den Phenyl-Derivaten^[203] die sorgfältige Produktanalyse. – Alle genannten Organo-Derivate fluorieren ausschließlich Doppelbindungen. Eine metathetische Umsetzung ist nur mit dem Iodfluorid (60) bekannt geworden. Bei der Reaktion von (60) mit PhMgBr resultiert PhF in 90% Ausbeute^[204].



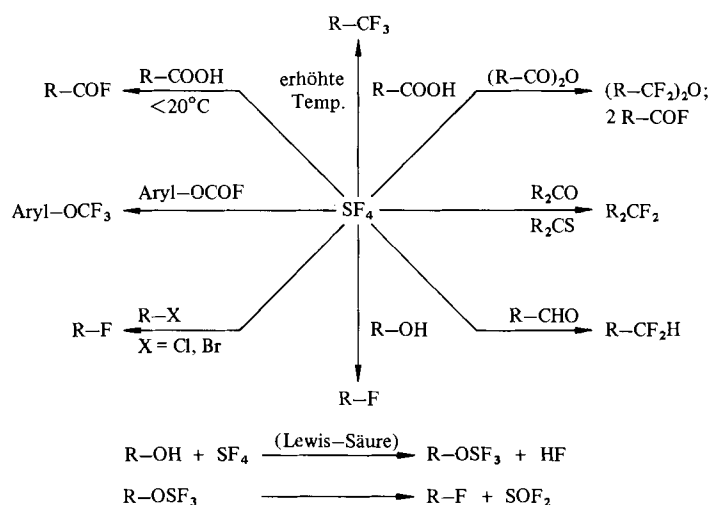
Polymergebundene Reagentien^[205]: Wiederum in Analogie zu den Metallfluoriden besteht die Möglichkeit, den präparativen Vorteil der leichten Abtrennbarkeit eines Polymer-Harzes durch entsprechende Derivatisierung auch bei den Iodfluoriden auszunutzen:



Der bei allen Organoiodfluoriden deutlich kationische Reaktionsmechanismus läßt allerdings umgelagerte Produkte dominieren.

4.1.5. Schwefeltetrafluorid und Analoga

Klassische Reaktionen: SF_4 gehört zu den häufig verwendeten Fluorierungsmitteln. Seine Wirkungsweise ist metathetischer Art (Schema 2^[206]).



Schema 2.

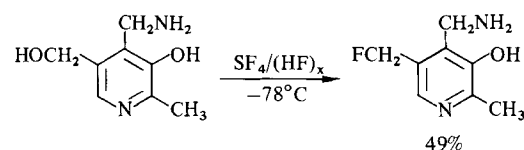
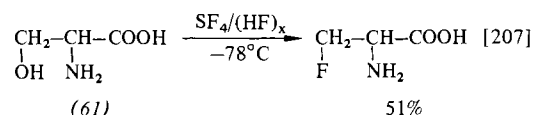
Der angegebene Reaktionsweg^[207] kann als gesichert gelten. Obwohl die Handhabung des Schwefeltetrafluorids nicht unproblematisch ist ($K_p = -40^\circ\text{C}$; Toxizität wie Phosgen), wird das Reagens auch in neuerer Zeit noch häufig verwendet, zumal bei reaktionsträgen Substraten. Eine beliebte Anwendung ist die Umwandlung der COOH - in die CF_3 -Gruppe oder ins Säurefluorid. Acetylendicarbonsäure bildet glatt das Acetylendicarbonsäurefluorid^[208]. Fluorkohlensäureester werden durch SF_4 in die CF_3O -substituierten Verbindungen umgewandelt^[209]. Besonders bei der Einführung der CF_3 -Funktion in aromatische Systeme spielt SF_4 eine überragende Rolle. Dies gilt sowohl für Carbo-^[210] als auch für Heterocyclen wie Thiazole^[211] oder auch die recht empfindlichen Furane^[212-214]. Auch an perfluorierten Adamantanen gelingt die Umsetzung von COOH zu CF_3 ^[215].

Die ebenfalls gebräuchliche Umwandlung einer Keto- in eine CF_2 -Gruppe wird am Anthrachinon^[216] und an Adamantanonen^[217,218] demonstriert. Biologisch aktive Verbindungen (z. B. Lysin-Derivate^[219]) enthalten häufig Aminogruppen, die sich im Falle tertiärer perfluorierte Verbindungen^[220] als genügend unreaktiv erweisen oder, z. B. durch die CF_3CO -Funktion, geschützt^[221] werden müssen. CO-Gruppen von Säureamiden sind reaktionsträge^[222]. Der Ersatz der OH-Gruppe durch F gelingt im 3-O-Acetyl-digitoxigenin in mäßiger Ausbeute unter Anwendung

von KF als HF-Fänger. Eine störende Konkurrenzreaktion ist dabei die H_2O -Eliminierung unter Bildung einer Doppelbindung im Steroidgerüst^[229]. – SF_4 kann auch Cl, Br oder I gegen F austauschen, wie ein Beispiel aus der Adamantanchemie lehrt^[223]. Die Reaktionsbedingungen sind dabei recht milde ($85\text{--}140^\circ\text{C}$; 3–8 h). Der Epoxidring wird schon bei Raumtemperatur geöffnet, jedoch recht unkontrolliert^[224]. Sogar tertiäre Wasserstoff-Atome wurden mit SF_4 durch Fluor ersetzt (Substrat: Adamantan)^[225].

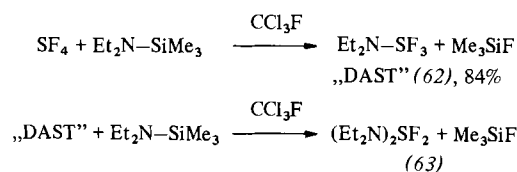
Fluorwasserstoff als Katalysator und Solvens: In erster Linie kommt Fluorwasserstoff bei Umsetzungen mit SF_4 eine katalytische Funktion zu. Die damit verbundene Senkung der Reaktionstemperatur verhindert Nebenreaktionen. Ferner werden häufig kürzere Reaktionszeiten und vollständigere Umsetzungen erzielt. Die Anwendungen decken sich in vielen Fällen mit den bereits zitierten Beispielen: Umwandlung der an den Benzolring gebundenen COOH - in eine CF_3 -Gruppe^[226,227] sowie analoge Reaktionen am Furan^[228-230] und am Adamantan-Gerüst^[231], wobei offenbar wegen der recht hohen Temperatur zusätzlich tertiäre H-Atome gegen F ausgetauscht werden. Die CO-Gruppe in aromatischen Trifluoressigsäureestern wird glatt in CF_2 umgewandelt^[232-234].

Besondere Bedeutung hat Fluorwasserstoff als Solvens bei der „Fluordehydroxylierung“ ($-\text{OH} \rightarrow -\text{F}$) oder der „Fluordesulfurierung“ ($-\text{SH} \rightarrow -\text{F}$)^[235]. Aminogruppen, z. B. in Aminosäuren wie (61), werden durch HF protoniert und sind damit nicht mehr zu störenden Nebenreaktionen befähigt.



Bemerkenswert sind vor allem die extrem milden Reaktionsbedingungen. Ähnlich läßt sich eine Fülle von Verbindungen umsetzen: 2-Amino-3-hydroxybuttersäureester^[236], Chinin, Hydroxyphenylalanin, Thiamin-chlorid, Ephedrin und Pseudoephedrin sind Beispiele^[237].

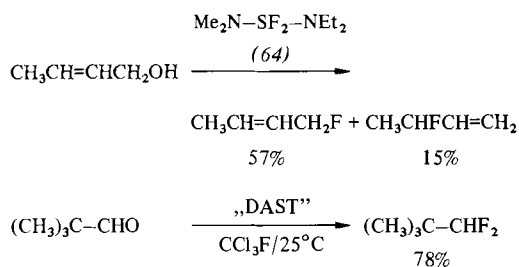
Amino-Derivate: Werden ein oder mehrere Fluor-Atome in SF_4 formal durch sekundäre Amino-Funktionen ersetzt, so bleibt der Charakter des Fluorierungsmittels erhalten^[238]. „DAST“ (62) siedet bei $46\text{--}47^\circ\text{C}/10$ Torr.



Vorteile der modifizierten Verbindungen wie (62)–(64) gegenüber SF_4 :

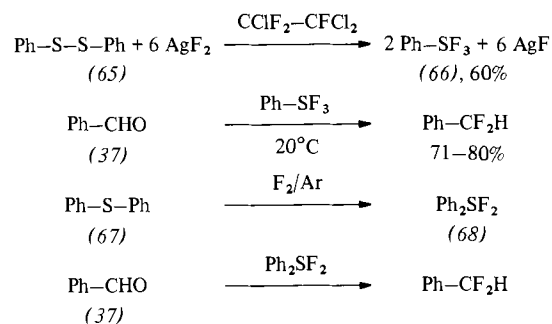
chemisch: weniger reaktiv; selektivere Reaktionen; weniger Umlagerung oder Eliminierung

technisch: weniger flüchtig, keine Druckreaktion oder aufwendige Kühlung erforderlich



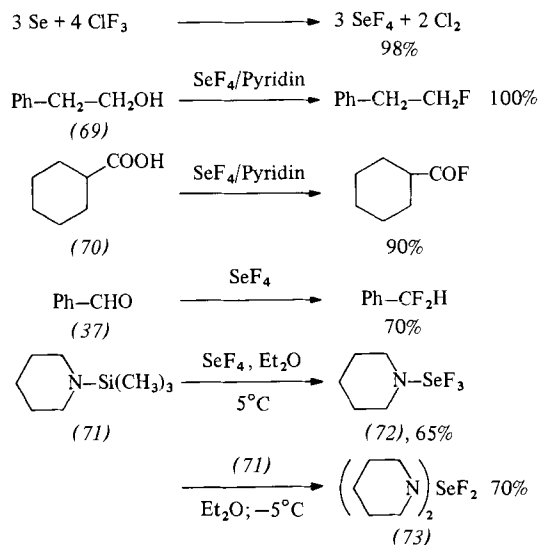
Die selektive Fluorierung von säureempfindlichen Substraten wie Crotylalkohol und Pivalinaldehyd, die mit diesen Reagentien unter deutlicher Unterdrückung der sonst üblichen Dehydratisierungs-, Umlagerungs- und Oligomerisations-Reaktionen erreicht wird, deutet auf eine geringere Lebensdauer der ionischen Zwischenstufen hin und illustriert die Bedeutung dieser Entwicklung. Für die beiden Aminoschwefelfluoride (62) und (63) wurden weitere Herstellungsverfahren^[239] angegeben. Außerdem sind weitere analoge Verbindungen mit anderen Substituenten am Schwefel (z. B. Piperidin^[238], Morpholin^[240] oder der Typ $(\text{R}_2\text{N})_3\text{S}^+ (\text{CH}_3)_3\text{SiF}_2^{[241]}$) synthetisiert worden. In der präparativen Fluorierungsschemie Anwendung gefunden hat jedoch nahezu ausschließlich Diethylamino-schwefeltrifluorid „DAST“ (62), u. a. wohl deswegen, weil es kommerziell erhältlich ist. Neben speziellen Anwendungen wie der Fluorierung von Ketogruppen in spirocyclischen Vier-ring-Verbindungen^[242], der Verwendung zur Substitution in optisch aktiven Verbindungen^[243] oder der Gerüstfluorierung carcinogener Kohlenwasserstoffe wie Benzantracen^[244] und Benzpyren^[245] findet „DAST“ vor allem Verwendung in der Naturstoffchemie. Umgesetzt wurden Pregnadien-Derivate^[246], Androstane^[247, 248], Cholesterin^[249], Gibberelline^[250, 251], Vitamin D₃^[252, 253] und Zucker^[254–256]. Bei einer solchen Fülle von Erfolgsmeldungen sollte aber nicht vergessen werden, daß auch bei „DAST“ Dehydratisierungsreaktionen gelegentlich vorherrschen^[257]. Die Umsetzung mit halogenierten Verbindungen unter Halogen-Fluor-Austausch, die manchmal präparativ genutzt wird^[258], kann in anderen Fällen zur Störung beitragen^[259]. Schließlich wurde über Explosionen beim Umgang mit „DAST“ berichtet^[260, 261].

Organo-Derivate: Phenylschwefeltrifluorid^[262] ist schon seit geraumer Zeit in Gebrauch. Eine Neuentwicklung ist Diphenylschwefel-difluorid (68)^[263], das nach einem Vorversuch fluorierende Eigenschaften hat. Da es sich um einen Feststoff handelt, wurde es als „festes SF₄“ bezeichnet. Die Reaktionen mit (65), (37) und (67) sind Beispiele. Vorteilhaft bei (68) („festes Schwefeltetrafluorid“) gegenüber SF₄ ist primär die Erhöhung des Siedepunkts.



4.1.6. Selentetrafluorid und Amino-Derivate

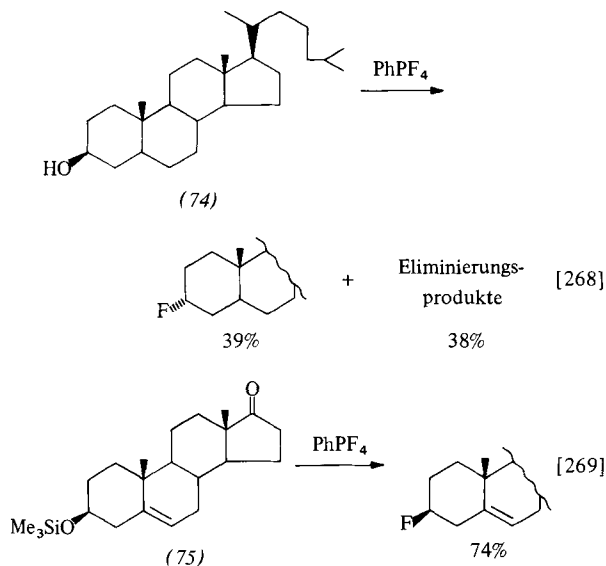
SeF₄, K_p = 106 °C, hat ähnliche Fluorierungseigenschaften wie SF₄. Die Verbindung ist aus Selen und ClF₃ in sehr guter Ausbeute herstellbar. Zur Moderierung empfiehlt sich Pyridin als Solvens^[264]. Die Umsetzungen mit (69)–(71) wurden als Beispiele ausgewählt.



Die Amino-Derivate (72) und (73) von SeF₄^[265] (auch die Morpholin-Verbindungen sind auf diesem Wege zugänglich) sind als Fluorierungsmittel bisher noch nicht erprobt worden.

4.1.7. Fluor(phenyl)phosphorane

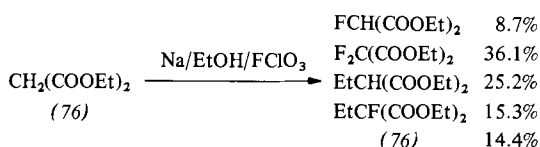
Verbindungen Ph_nPF_{5-n}, n = 1–3, können OH-Gruppen gegen Fluor austauschen. Die Fluor(phenyl)phosphorane werden aus den Chlor-Analoga durch Umsetzung mit AsF₃ oder SbF₃^[266] oder aus Chlorphosphanen mit XeF₂ hergestellt^[267]; Ph₂PF₃ ist kommerziell erhältlich. Generell sinkt die Reaktivität mit zunehmender Anzahl organischer Gruppen, ein Zusammenhang, der von anderen Fluorierungsmitteln her geläufig ist. Der Reaktionsmechanismus, hier an den Steroiden (74) und (75) demonstriert, gleicht wahrscheinlich dem beim SF₄.



Bei unveresterten Alkoholen wie (74) ist der Eliminierungsprozeß bedeutend. Die Verwendung von silylierten Verbindungen wie (75) unterdrückt die Konkurrenzreaktion. Diese Methode bewährt sich auch bei Anwesenheit von Estergruppen und Aren-gebundenem Halogen^[270].

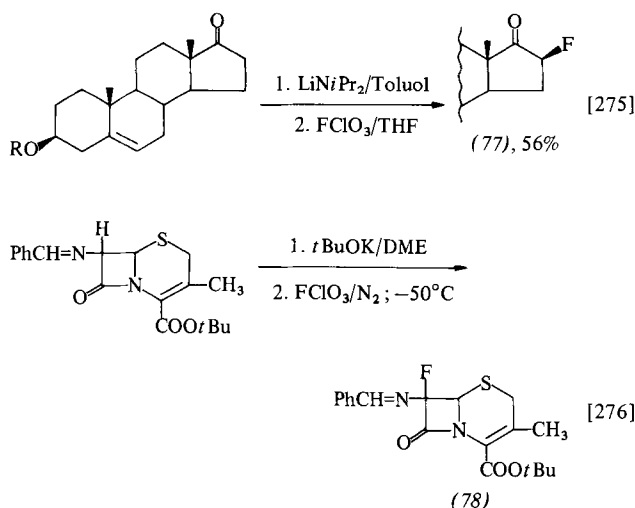
4.2. Elektrophile F-Übertragung: Perchlorylfluorid

Klassische Anwendungen: Fluorierungsreaktionen mit FCIO_3 verlaufen nur in Gegenwart anionischer Substrate; die primäre Erzeugung eines Carbanions mit einer genügend starken Base ist damit zwingende Bedingung. Das Fluoratom im FCIO_3 kann als partiell positiv geladen angesehen werden – wahrscheinlich als Folge der hohen Elektronegativität von Cl^{VII} . Die Problematik dieses Fluorierungsmodus zeigt sich jedoch bei der Umsetzung von Malonester (76)^[271].



Diese Produktpalette kennzeichnet FCIO_3 als unselektives Reagens; einige der erhaltenen Stoffe machen die Annahme der Zwischenstufe EtOCIO_3 notwendig. – Die Methode bewährt sich jedoch bei Substraten mit einer geringen Zahl von Reaktionsmöglichkeiten, so bei der Fluorierung von 4,4-Dimethyl-2-cyclopentenon^[272] und der Synthese von Tricyanfluormethan^[273] und 2-Fluorthiophen^[274].

Neue Varianten: Die entscheidende Entwicklung setzte mit der Erkenntnis ein, die Erzeugung des Carbanions und den Fluorierungsprozeß zu trennen und das Carbanion irreversibel zu gewinnen^[275]. Damit eröffnet sich die Möglichkeit zur Fluorierung multifunktioneller Verbindungen, z. B. von Naturstoffen, häufig in α -Position zu einer Ketogruppe (Fluorierung eines Enolats; DME = Dimethoxyethan, R = Tetrahydropyranyl).



Ähnliche Beispiele sind die Fluorierung eines Pregnons^[277] sowie eines Norbornan-Derivats (86% Ausbeute; Prostaglandin-Vorstufe)^[278]. – In jedem Fall ist im Umgang

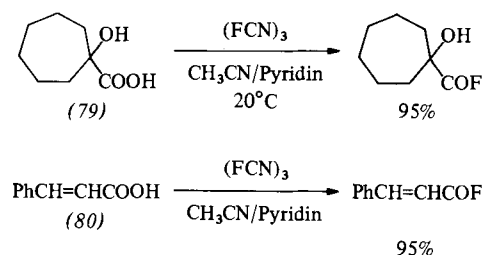
mit FCIO_3 Vorsicht geboten: Die recht reaktive Verbindung neigt bei höheren Temperaturen im Kontakt mit organischen Stoffen zu explosionsartiger Zersetzung^[279].

4.3. Nucleophile und elektrophile F-Übertragung

Die hier zu besprechenden fluorhaltigen Stickstoffverbindungen sind eine recht heterogene Stoffgruppe, und ihr Reaktionsmodus ist uneinheitlich. Das zu übertragende F-Atom muß nicht zwangsläufig N-gebunden sein. Da die Reagentien alle keine „lange Historie“ haben, erübrigt sich die ansonsten praktizierte Einteilung in klassische und moderne Reaktionen.

4.3.1. Cyanurfluorid

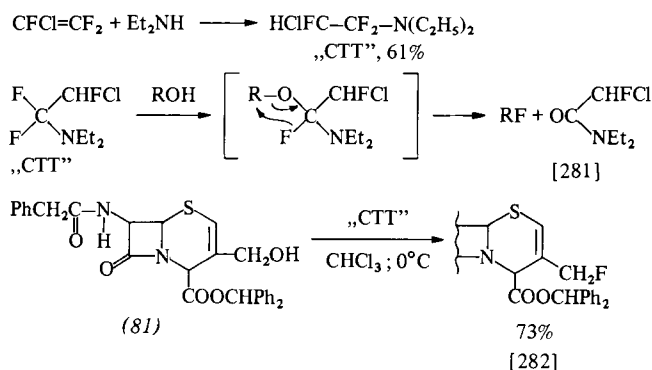
Diese Verbindung, deren Herstellung auf einfache Weise durch Chlor-Fluor-Metathese gelingt (siehe Abschnitt 4.1.1), wandelt Carbonsäuren wie (79) und (80) mild und selektiv in die Säurefluoride um^[280].



Wie die Beispiele zeigen, bleiben CC- und CO-Doppelbindungen, alkoholische Funktionen sowie Arylgruppen unberührt.

4.3.2. 2-Chlor-1,1,2-trifluor-triethylamin, „CTT“

Das partiell halogenierte Amin „CTT“ hat unter den fluorhaltigen Stickstoffverbindungen die breiteste Anwendung gefunden. Es ist besonders zur Fluorierung von Naturstoffen geeignet, da es schon unter milden Bedingungen alkoholische OH-Gruppen, z. B. am Cephalosporin-Derivat (81), austauscht.

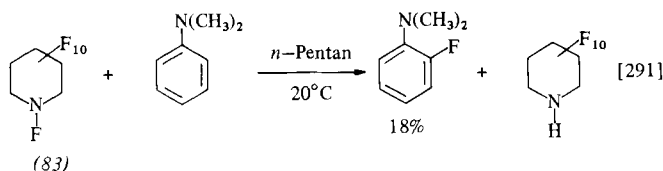
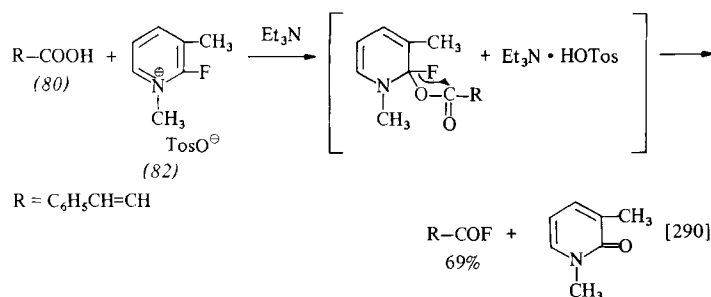


„CTT“ fluoriert OH-Gruppen an Brückenkopfpositionen von Bicyclen^[283] und selektiv in der 7-Position von Norbornadien^[284]. Das Reagens bewährt sich zur Fluorierung komplizierter Stoffe wie Brefeldin A^[285] und Gibberellin^[286] sowie bei Kaurenoiden^[287]. Die „Bromfluorie-

rung“ (Addition von formal BrF an eine Doppelbindung von Steroiden^[288]) mit „CTT“ und *N*-Bromacetamid ist eine Besonderheit. Ein „CTT“-Analogon wurde in neuerer Zeit aus Perfluorpropen und Diethylamin erhalten^[289]. Das Reagens fluoriert Cholesterin in 83% Ausbeute.

4.3.3. 2-Fluor-1,3-dimethylpyridinium-tosylat (82) und Perfluorpiperidin (83)

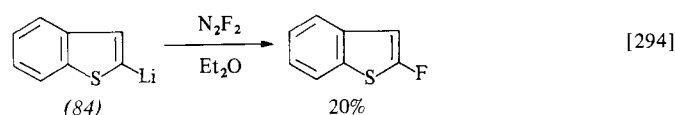
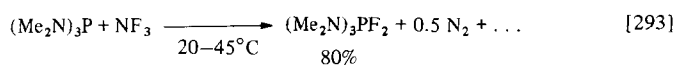
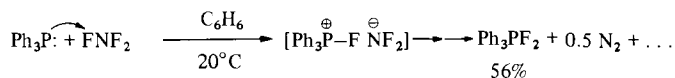
Die Wirkungsweise dieser recht exotischen Reagentien sei an je einem Beispiel demonstriert.



Bei der Reaktion des Piperidin-Derivats (83) deuten die ESR-Spektren auf einen radikalischen Mechanismus. Von (83) war bereits 1964 bekannt, daß es das *N*-gebundene Fluoratom auf Carbanionen übertragen kann^[292].

4.3.4. Stickstofftrifluorid und Distickstoffdifluorid

Abschließend sei auf zwei bemerkenswerte Kuriositäten hingewiesen: Sogar eine derart inerte Verbindung wie NF₃ kann geeignete Substrate fluorieren. Ähnliches gilt für N₂F₂.

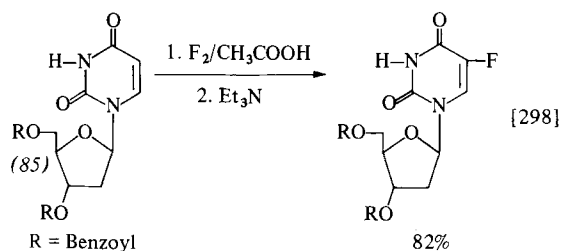


4.4. Elektrophile und radikalische F-Übertragung

4.4.1. Elementares Fluor

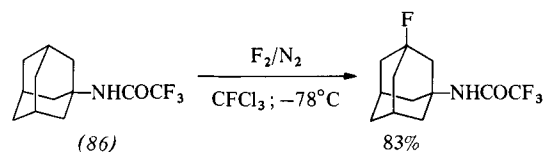
Klassische Reaktionen: Die Anwendung von F₂ in herkömmlicher Art wurde bereits in Abschnitt 3.1 besprochen. Charakteristisch ist dabei in jedem Fall der radikalische Mechanismus der Reaktion mit der typischen breiten Palette an Produkten. Für selektive Fluorierungen hielt man das Element deswegen lange Zeit für ungeeignet.

Moderne Verfahren: Zu Beginn der siebziger Jahre berichteten *Meinert et al.*^[295] über die selektive Fluorierung von (partiell geschütztem) Uracil, Uridin und 2'-Desoxyuridin (85) in der reaktiven 5-Position des Pyrimidinrings mit dem F₂-Pyridin-Addukt. Das Addukt entsteht bei Einleiten von Fluor (mit N₂ verdünnt) in eine Lösung von Pyridin in einem Chlorfluorkohlenwasserstoff bei -78 °C als farbloser fester Stoff, der bis -2 °C stabil ist^[296]. Dem Addukt wird Ionenstruktur zugeschrieben, der Fluorierungsprozeß verläuft offenbar ionisch-elektrophil. Im Falle des Uracils wurde quantitativer Umsatz erzielt. - Die Ausdehnung der Untersuchungen auf andere Lösungsmittel^[297] ergab, daß Eisessig am vorteilhaftesten ist, allerdings nur, falls dieser vor Zusatz des Substrats (Nucleobase oder Nucleosid) mit F₂ gesättigt wird („fluorinierte Essigsäure“). Wurde umgekehrt F₂ in das Gemisch aus Reaktand und Solvens eingeleitet, traten unüberschaubare Reaktionen ein. Ob dies bedeutet, daß die eigentliche fluorierende Spezies nicht F₂, sondern ein reaktives Zwischenprodukt aus Fluor und Essigsäure ist (z. B. „CH₃COOF“), ist nicht geklärt.



Primär werden wahrscheinlich „F“ und „CH₃COO“ an die CC-Doppelbindung der Nucleobase addiert. Entsprechende Addukte der Nucleoside konnten schon früh nachgewiesen werden^[297] und wurden mittlerweile auch von Uracil isoliert^[299]. Der zweite Reaktionsschritt besteht in der Essigsäure-Eliminierung, die häufig durch eine Base induziert werden muß. Somit resultiert insgesamt der scheinbar direkte Ersatz eines vinyllischen H-Atoms durch F. - Weitere Nucleoside wurden ebenfalls nach dem skizzierten Verfahren umgesetzt^[300,301].

Ein anderer Weg der selektiven Fluorierung mit elementarem Fluor wurde von *Barton et al.*^[302] eröffnet. Mit N₂ verdünntes Fluor ersetzt in Gegenwart von Radikalfängern in geeigneten Lösungsmitteln bei tiefen Temperaturen an Steroiden^[303] und Adamantan-Derivaten, z. B. (86)^[304], selektiv tertiären Wasserstoff.



Fluorierungen mit elementarem Fluor wurden auch in der Kohlenhydratchemie^[305] mit Erfolg erprobt; diese Methode eignet sich zur gezielten oxidativen Halogenierung von Heteroatomen in organischen Verbindungen, ohne daß C-H, C-Halogen oder C=C verändert werden^[306,307]. - Die Fluorierung von Arenen mit elementarem

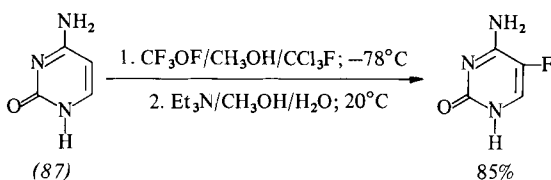
Fluor (Substitution H→F) wurde auch mechanistisch sorgfältig untersucht^[308]. Die Reaktion von F₂ mit carbanionischen Zentren hat überdies die Übertragung positiv polarisierten Fluors endgültig etabliert^[309].

4.4.2. Trifluorfluoroxymethan und andere Fluoroxy-Verbindungen

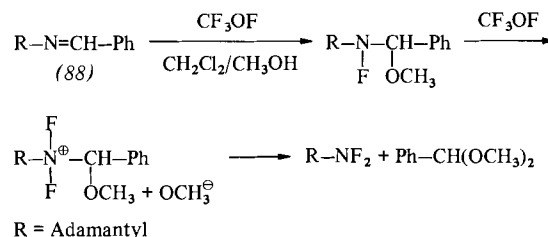
Bezüglich CF₃OF erübrigt sich wiederum eine Einteilung nach klassischen und modernen Verfahren, da die gesamte hier diskutierte Chemie ausschließlich im letzten Jahrzehnt publiziert wurde.

Trifluorfluoroxymethan („Trifluormethylhypofluorit“) hat zwei grundsätzlich verschiedene Reaktionsmöglichkeiten: die elektrophile und die radikalische F-Übertragung. Bei den ionischen Umsetzungen muß wiederum nach elektrophiler Addition an Doppelbindungssysteme und elektrophiler Substitution eines H-Atoms am sp³-hybridisierten C-Atom unterschieden werden.

Addition an Doppelbindungssysteme (ionischer Mechanismus): Die Nucleobase Cytosin (87) ergibt mit CF₃OF in einem geeigneten Solvensgemisch bei tiefer Temperatur nach basischem Aufarbeiten 5-Fluorcytosin in hoher Ausbeute^[310].

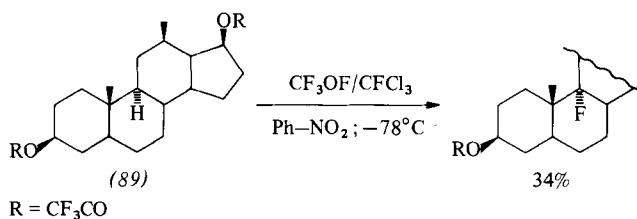


Durch dieses Verfahren waren bereits früher das pharmakologisch hochinteressante 5-Fluoruracil (6)^[311,312] sowie das entsprechende vollständige Uracil-Nucleotid^[313] synthetisiert worden. Beim scheinbar direkten Ersatz eines vinylischen H-Atoms durch Fluor handelt es sich in Wahrheit – ähnlich wie in den oben skizzierten analogen Beispielen mit F₂ – um einen Additions-Eliminations-Mechanismus. Positiv polarisiertes Fluor öffnet zunächst die CC-Doppelbindung; das gebildete Carbenium-Ion kann dann mit den vorhandenen Nucleophilen CF₃O⁻, F⁻ oder CH₃O⁻ zu einer gesättigten Verbindung reagieren. Elimination desselben Nucleophils in Kombination mit dem zu Fluor geminalen H-Atom (z. B. als CH₃OH) liefert das endgültige Produkt. Dieser Reaktionsweg wird durch Ergebnisse aus der Arenchemie bestätigt. CF₃OF kann Fluor in aromatische Systeme^[235] einführen und dabei eine direkte H-Substitution vortäuschen. Sorgfältige Untersuchungen der Fluorierung speziell carcinogener Arene (Reaktion in der K-Region!)^[314,315] zeigen, daß auch hier primär eine Addition unter Aufgabe der Aromatizität des betroffenen Rings stattfindet. Ähnliches gilt für die Reaktion von Benzofuran und Indol mit CF₃OF^[316]. Auch die Fluorierung von Griseofulvin^[317] verläuft recht übersichtlich, während sich in der Steroidchemie^[318] eine Grenze zeigt: Nicht aktivierte Doppelbindungen addieren CF₃OF zu unübersichtlichen Produktgemischen^[319]. – Ungesättigte Zucker lassen sich ebenfalls mit CF₃OF fluorieren^[320–324]. – Nicht nur die CC-, sondern auch die CN-Doppelbindung, z. B. in (88), reagiert mit CF₃OF in der beschriebenen Weise, aber unter nachfolgender Spaltung^[324a].

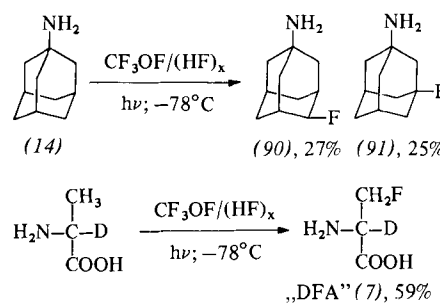


Einen Sonderfall der elektrophilen Addition an CN-Doppelbindungen bildet die Fluorierung von α-Diazo-ketonen, die zu α,α-Difluorketonen oder α-Fluor-α-trifluormethoxyketonen führt^[325,326].

Substitution am gesättigten C-Atom (ionischer Mechanismus): CF₃OF reagiert mit Adamantan in CFCI₃ oder CH₂Cl₂ bei –25°C hauptsächlich zu 1-Fluoradaman- tan^[304]. Aufgrund des Einflusses polarer Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit, der hohen Selektivität und der ausgeprägten Tendenz zur Monosubstitution am tertiären C-Atom muß ein elektrophiler Reaktionsmechanismus angenommen werden. Die Umsetzung wird durch einen elektrophilen Angriff positiv polarisierten Fluors auf die C–H-σ-Bindung eingeleitet. – Eine analoge Reaktion läuft auch mit komplizierten Substraten ab, z. B. dem Steroid (89)^[303]. Wiederum wird dabei ein tertiäres H-Atom ersetzt.



Photofluorierung mit CF₃OF (radikalischer Mechanismus): Radikalische Fluorierung mit CF₃OF in flüssiger Phase [(HF)_x] ergibt mit 1-Aminoadamantan (14)^[327] als Substrat lediglich zwei monofluorierte Produkte (90) und (91) in annähernd gleicher Menge; das pharmakologisch interessante 2-Deuterio-3-fluor-D-alanin (7) („DFA“) entsteht direkt aus der nichtfluorierten Verbindung in akzeptabler Ausbeute^[21].



Bemerkenswert ist die Tatsache, daß weder die ungeschützte Amino- noch die Carbonsäure-Funktion angegriffen werden, was zumindest teilweise die Bedeutung von Fluorwasserstoff als Solvens erklärt. – Anstelle von H-Atomen werden in Mercapto-aminosäuren auch SH-Gruppen bei der Photofluorierung durch F ersetzt^[328], ein Reaktionsweg, der als „Fluordesulfurierung“ bezeichnet wird.

Die Umsetzung gelingt mit CF_3OF , jedoch nur bei leicht oxidierbaren sekundären und tertiären SH-Gruppen; im Falle primärer Thiole muß F_2 verwendet werden^[235].

4.4.3. Weitere Fluoroxyverbindungen

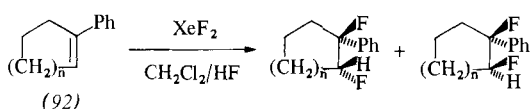
Das nächst höhere Homologe von CF_3OF , $\text{C}_2\text{F}_5\text{OF}$, entsteht neben $\text{CF}_3\text{CF}(\text{OF})_2$ bei der Umsetzung von F_2 mit CF_3COONa bei tiefen Temperaturen. Die Verbindung kann zur Herstellung von α -Fluorketonen aus den Enolacetaten in situ verwendet werden^[329]. Das Verfahren bewährt sich auch in der Steroidchemie^[330, 331]. – $\text{CF}_2(\text{OF})_2$ fluoriert Steroide in tertiärer Position^[331a] und tauscht N-gebundenen Wasserstoff gegen Fluor analog CF_3OF aus^[331b]. – Die anorganische Stammverbindung der hier skizzierten Fluoroxyverbindungen, Sauerstoffdifluorid OF_2 , hat selbst auch fluorierende Eigenschaften und wirkt unter milden Bedingungen recht selektiv (Substrat: Barbitursäure)^[299].

4.4.4. Edelgasfluoride^[332]

Auch bei XeF_2 und seinen Homologen handelt es sich um eine junge Klasse von Fluorierungsmitteln. Die ersten systematischen Untersuchungen sind kaum älter als acht Jahre, und erst in jüngster Zeit ist eine drastische Häufung der Publikationen zu vermerken. Daß Fluorierungen mit XeF_2 über Radikalkationen ablaufen, kann als gesichert gelten, was die Bedeutung saurer Katalysatoren erklärt (HF , CF_3COOH). Bei Xenondifluorid, das kommerziell zugänglich ist, gibt es im wesentlichen drei Reaktionstypen: XeF_2 kann CC-Doppelbindungen oxidativ fluorieren und sowohl aliphatische als auch aromatische H-Atome gegen F austauschen.

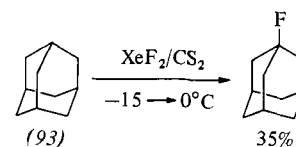
Ein kurzer Abschnitt wird auch der oxidativen Fluorierung an Heteroatomen in organischen Verbindungen gewidmet, weil dabei häufig neue Fluorierungsmittel zugänglich werden. – Aus den experimentellen Befunden ist zu schließen, daß bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Arens und eines Alkens das Alken reaktiver ist. Der Vergleich von aliphatischem und aromatischem Wasserstoff fällt hingegen weniger eindeutig aus.

Reaktionen von Alkenen und Alkinen mit XeF_2 : Die Umsetzung von XeF_2 mit einem cyclischen Alken vom Typ (92) in Gegenwart von HF-Spuren^[333] ergibt ein Produktgemisch, dessen Zusammensetzung mit der Ringgröße va-



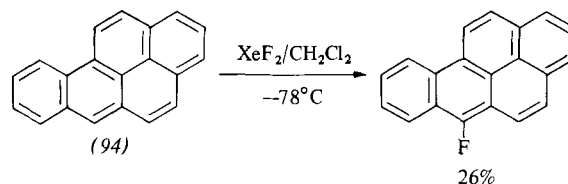
riert. Der Anteil an *cis*-Isomer steigt mit wachsendem n . Aus Untersuchungen an Phenyl-substituierten Ethylenen^[334–337] und Norbornenen^[338, 339] geht der kationische Reaktionsmechanismus hervor. Die beobachteten Umlagerungen bedeuten präparativ eine Einschränkung. Halogen-substituierte Alkene reagieren ähnlich^[340, 341]. Auch Lewis-Säuren wie BF_3 können die Umsetzung katalysieren^[342]. Erwähnenswert sind ferner die Bromfluorierung von Alkenen mit XeF_2/Br_2 ^[343] und die Addition an ein Alkin zum tetrafluorierten Produkt^[344].

Reaktionen von gesättigten Verbindungen mit XeF_2 : Ein bemerkenswertes Beispiel ist die Fluorierung von Adamantan (93)^[345].



Weitere Anwendungen dieser Methode betreffen lineare und cyclische Sulfane^[346] sowie Hexamethylbenzol^[347].

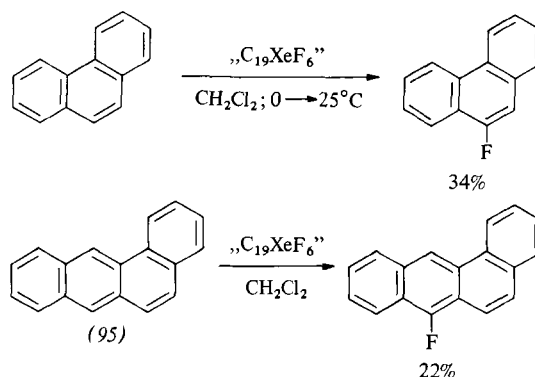
Reaktionen von Arenen mit XeF_2 : Die Fluorierung von Benzol mit XeF_2 wurde im Detail untersucht^[348]; mono- und difluorierte Benzole sowie fluorierte Biphenyle sind die Produkte. Einfach- und Mehrfachsubstitution wurde auch bei Naphthalin beobachtet^[349]. Bei Anthracen und Phenanthren^[350] tritt auch oxidative Fluorierung auf^[351, 352]. Neben der Monofluorierung von Pyren^[353] ist vor allem die Umsetzung carcinogener Arene wie (94) von Interesse^[354].



OCH_3 - und OH -substituiertes Benzol und Naphthalin können sogar ohne HF-Katalyse umgesetzt werden^[355], Acenaphthylen reagiert an der 1,2-Doppelbindung^[356], Indan nur im aromatischen Teil des Moleküls^[357]. Bemerkenswert ist, daß XeF_2 Brompentafluorbenzol bei BF_3 -Katalyse oxidativ fluoriert^[358] und Hydrochinon zum Chinon oxidiert^[359]. Heterocyklen wie Pyridin und Chinolin reagieren bei tiefen Temperaturen glatt^[360], wobei auch Aminogruppen erhalten bleiben.

Fluorierung an Heteroatomen mit XeF_2 : Eine einfache Reaktion führt zur Bildung von Ph_2SF_2 (68)^[361, 362] („festes SF_4 “; vgl. Abschnitt 4.1.5: Umsetzung von Ph_2S mit XeF_2). Aren-gebundene CF_3S - und CF_3Se -Funktionen werden durch XeF_2 quantitativ in die entsprechenden CF_3XF_2 -Gruppen ($\text{X}=\text{S}, \text{Se}$) umgewandelt^[363]. Aus anorganischen Halogeniden und Carbonylverbindungen bilden sich mit XeF_2 Fluoride von Elementen hoher Oxidationsstufen^[364, 365].

Sonstige Edelgasfluoride: Das aggressive Xenonhexafluorid läßt sich durch Addition an Graphit so stark „zäh-



men“, daß eine beschränkt luftstabile Verbindung der ungefähren Zusammensetzung $C_{19}XeF_6$ entsteht. Das Addukt wirkt fluorierend und reagiert mit Phenanthren^[366] und dem Carcinogen Benzantracen (95)^[367].

$XeOF_4$ verhält sich in Kombination mit Graphit ($C_{8,7}XeOF_4$) ähnlich^[368]. Interessanterweise fluoriert „ $C_{19}XeF_6$ “ Uracil in 90% Ausbeute zu 5-Fluoruracil (6)^[369]. Erwähnt werden sollte noch das schwer zugängliche Kryptondifluorid^[370], das in der organischen Chemie bisher allerdings nicht verwendet wurde. KrF_2 wandelt eine Reihe von Elementen in Fluoride höchster Oxidationsstufen um, z. B. I_2 in IF_7 und Au in AuF_6^- .

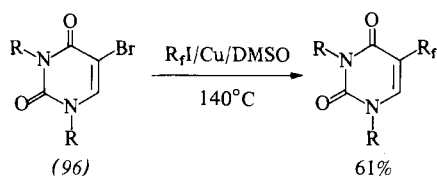
5. Herstellung von Verbindungen mit hochfluorierten funktionellen Gruppen

Von den in Abschnitt 4 besprochenen Methoden zur Monofluorierung komplizierter Moleküle sind Methoden abzugrenzen, mit denen fluorhaltige, meist hochfluorierte Gruppen in organische Verbindung eingeführt werden. Im besonderen sind zu unterscheiden: die Herstellung CF_3 - (und R_f -), $-CF_2$ -, CF_3O - (und R_fO -), CF_3S - (und R_fS -) sowie CF_3Se -substituierter Spezies (R_f bedeutet dabei eine hochfluorierte Gruppe).

5.1. CF_3 - (und R_f -) Substitution

5.1.1. Nucleophile Substitution und verwandte Umsetzungen

Halogenuracile wie (96) reagieren mit R_fI in Gegenwart von Kupfer im Sinne einer Wurtz-Reaktion^[371] (DMSO = Dimethylsulfoxid). Analoge Reaktionen laufen mit 2-Brombenzofuran^[213] und mit Alkylhalogeniden^[372]



$R = CH_3, C_6H_5CH_2$; $R_f = C_3F_7$

ab. Auch vinyliche H-Atome lassen sich interessanterweise durch R_f -Gruppen ersetzen. Mit Uracil [anstelle der Bromverbindung (96)] und R_fCu (hergestellt aus R_fI und einer speziell aktivierten Cu-Bronze) entsteht ebenfalls 5- R_f -Uracil^[373].

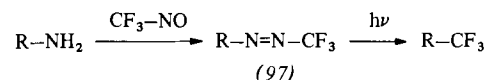
Auch mit dem kompletten Desoxyribonucleosid^[374] gelingt diese Reaktion, deren Mechanismus noch ungeklärt ist. Die Produkte haben zum Teil cytotostatische Wirkung. – Nickelocen ergibt mit CF_3I in Gegenwart von Ph_3P in 55–60% Ausbeute CF_3 -substituiertes Cyclopentadien^[375].

5.1.2. Radikalische Reaktionen

Die homolytische Spaltung von CF_3I durch UV-Licht mit nachfolgender Addition der Radikale an olefinische Doppelbindungen^[376] soll wegen der Trivialität der Methode hier nur gestreift werden. Interessanter sind Verfahren mit elektrolytischer Erzeugung von CF_3 -Radikalen. Diese Radikale entstehen durch anodische Entladung und

Decarboxylierung von $CF_3CO_2^-$ und addieren sich bereitwillig an Ethylen und 1,1-Difluorethylen zu CF_3 -substituierten Oligomeren^[377]. Auch eine Fülle anderer Alkene reagiert ähnlich^[378]. – CF_3 -Radikale können ferner Substitutionsreaktionen eingehen. Elektrolytisch erzeugt ersetzen sie vinyliche H-Atome, z. B. in 5-Position von Uracil^[379].

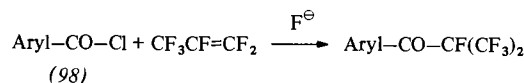
Im Plasma erzeugte CF_3 -Radikale substituieren Halogenatome an aliphatischen und aromatischen Systemen^[380]. – Bemerkenswert ist schließlich folgende Umsetzung^[381]:



Sie gelingt mit zahlreichen linearen und polycyclischen Alkylaminen. Die Diazoverbindung (97) kann isoliert werden und reagiert in hochviskosen Lösungsmitteln bei der Photolyse im Sinne einer „Käfigrekombination“.

5.1.3. Sonstige Reaktionen

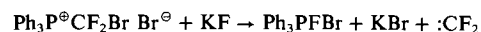
Die Umsetzung zwischen Aren-carbonsäurechloriden (98) und Perfluorpropen wird durch Fluorid-Ionen initiiert^[382]:



Die Ausbeuten schwanken zwischen 3 und 66% je nach Art und Substituenten des Arens. – Polyfluorierte Aceton-Derivate reagieren mit den Wittig-Verbindungen von Steroiden zu fluorierten Desmosterolen^[383].

5.2. Einführung der CF_2 -Gruppe

Die CF_2 -Funktion (oder CFX , $X = \text{Halogen}$) wird als Carben erzeugt und addiert sich bevorzugt an Doppelbindungen. Durch Ringöffnung des gebildeten Cyclopropanes werden (häufig biologisch wichtige) Alkene zugänglich^[87]. Die Carbene sind aus Chlorfluormethanen (z. B. CCl_2F_2) mit Basen (z. B. $LiCH_3$) zugänglich^[384, 385]. Aus Phosphoniumsalzen entsteht auf einfache Weise $:CF_2$ ^[386, 387]:



Auch eine in-situ-Erzeugung aus Ph_3P und CF_2X_2 ($X = Cl, Br$) ist möglich.

5.3. Einführung der CF_3O -Gruppe

Der direkte Weg zur Einführung der CF_3O -Gruppe in Arene, die Umsetzung mit CF_3OF , ist ungünstig, da sich nur ca. 10% der gewünschten Produkte bilden^[235]. Als elegante Reaktion, die auch in Anwesenheit zahlreicher Substituenten gelingt, wurde die „Eintopfreaktion“ Hydroxyaren + CCl_4 + HF bereits in Abschnitt 4.1.2 vorgestellt^[172]. Partiiell fluorierte Methoxy-Funktionen werden durch Kondensation einer phenolischen OH-Gruppe, z. B. mit CH_2F_2 , zugänglich (an Pyrimidin-Derivaten durchgeführt)^[388].

5.4. Einführung der CF₃S-Gruppe und ihrer Analoga

5.4.1. Elektrophile Substitution

Ausgangsverbindung ist ein Sulfensäurechlorid, z. B. CF₃SOCl. Im Sinne einer Friedel-Crafts-Acylierung reagiert es unter Säurekatalyse z. B. mit substituierten Benzolen^[389]. Der elektrophile Weg wird bei weitem am häufigsten benutzt^[390], was in der Reaktivität und guten Zugänglichkeit der Sulfonylchloride begründet ist.

Auch Heterocyklen wie Furan^[13,391], Pyrrol^[14], Imidazol^[13,392] und (als Organometallverbindung) Pyridin^[393] können umgesetzt werden.

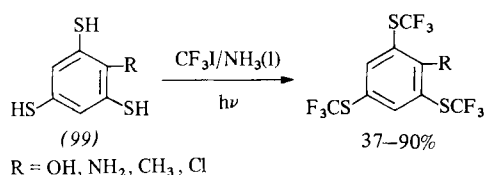
Partiell halogenierte Sulfonylchloride^[393a] reagieren ähnlich, desgleichen C₆F₅SOCl^[394].

5.4.2. Nucleophile Substitution

Geeignete aromatische Systeme wie Pyridin^[395], Chinolin^[396] und entsprechend aktivierte Benzo-Derivate^[397] lassen sich als Halogenverbindungen mit CF₃S-Metallverbindungen (meist CuSCF₃) umsetzen.

5.4.3. Radikalische Substitution

Dieser ungewöhnliche Reaktionsweg soll am Beispiel der photochemischen Reaktion des Trithiols (99) vorgestellt werden^[398]. Die in flüssigem Ammoniak unter Belich-



tung mit einer Quecksilberdampfampe durchgeführte Umsetzung hat offenbar einen radikalisch-ionischen Mechanismus^[399]. Ähnliche Reaktionen sind auch an Pyrimidinen^[400] und Mercaptoessigsäure^[401] möglich.

5.5. Einführung der CF₃Se-Gruppe

Die Verfahren ähneln denen für die Einführung der CF₃S-Gruppe. Allerdings ist die Anzahl der Untersuchungen wesentlich geringer.

5.5.1. Elektrophile Substitution

CF₃SeCl reagiert mit Arenen ähnlich wie CF₃SOCl^[402]. CF₃SeBr setzt sich analog CF₃SOCl mit Furan und Thiophen um^[13].

5.5.2. Radikalische Substitution

Wie die homologen Schwefelverbindungen setzen sich aromatische Selenole mit CF₃I in flüssigem NH₃ unter UV-Bestrahlung zu den entsprechenden CF₃Se-Verbindungen um^[403].

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Bedeutung, die fluorierte Verbindungen in der Human- und Phytomedizin sowie in der Technik bereits heute

erlangt haben, wurde eingangs an Beispielen gezeigt. Sie wird in Zukunft mit Sicherheit noch weiter zunehmen. Parallel dazu wird der Suche nach selektiven, effizienten und „einfachen“ Fluorierungsmitteln wachsendes Gewicht zukommen.

Die Konzeption neuer Methoden und Verfahren wird dabei sicherlich einerseits zum Teil in der Abwandlung bereits bekannter Reagentien bestehen, wie sie die „Organo-Substitution“ (z. B. bei SbF₅ und SF₄) und die „Homologisierung“ (SF₄ → SeF₄) lehren. Andererseits erscheint auch die Erprobung gänzlich „neuer“ und ungewöhnlicher Verbindungen oder Stoffklassen lohnenswert, wie dies bei UF₆, den Fluorooxyverbindungen und den Edelgasfluoriden demonstriert wurde.

Die Ehrlichkeit gebietet jedoch, hier darauf hinzuweisen, daß die in dieser Übersicht vorgestellten Umsetzungen häufig nicht ohne weiteres verallgemeinerungsfähig sind. Gerade bei biologisch bedeutsamen Substraten handelt es sich häufig um multifunktionelle Verbindungen. Diese Eigenschaft verbietet es, die zu fluorierende Funktion isoliert zu betrachten und – z. B. im Falle des Cholesterins – ungebührlich vereinfachend von der „Fluorierung eines Alkohols“ zu sprechen. Allgemeine Rezepte existieren derzeit so gut wie nicht; jedes neue Molekül ist eine neue Herausforderung, der nur mit viel experimentellem Einsatz begegnet werden kann. „Blitzerfolge“ sind selten. – Somit sollte auch die vorstehende Übersicht lediglich als Orientierungshilfe verstanden werden, die dazu beitragen kann, eine erste Strategie für die Lösung eines Problems zu entwerfen.

Die Anwendung bekannter Fluorierungsagentien auf unerprobte Substrate und die gründliche Dokumentation der Ergebnisse erscheinen daher als zwar weniger spektakulärer, aber dennoch immens wichtiger Beitrag zur Erschließung dieses interessanten Grenzgebiets zwischen klassischer anorganischer und organischer Chemie.

Eingegangen am 18. Juni 1980 [A 376]

- [1] Siehe dazu A. K. Barbour, L. J. Belf, M. W. Buxton, *Adv. Fluorine Chem.* 3, 181 (1963).
- [2] R. J. Plunkett, US-Pat. 2230654 (1941), Kinetic Chemicals, Inc.
- [3] R. D. Fowler, W. B. Burford III, J. M. Hamilton, Jr., R. G. Sweet, C. E. Weber, J. S. Kasper, I. Litant, *Ind. Eng. Chem.* 39, 292 (1947).
- [4] H. G. Bryce in J. H. Simons: *Fluorine Chemistry*, Vol. 5, Academic Press, New York 1964, S. 440.
- [5] J. H. Simons, US-Pat. 2519983 (1948), Minnesota Mining & Manufacturing Co.; *Chem. Abstr.* 45, 51h (1951).
- [6] I. N. Rozhkov, *Russ. Chem. Rev.* 45, 615 (1976).
- [7] R. A. Peters, *Proc. R. Soc. Ser. B* 139, 143 (1957).
- [8] C. Heidelberger, *Annu. Rev. Pharmacol.* 7, 101 (1967).
- [9] R. E. Banks: *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Ellis Horwood, Chichester 1979.
- [10] J. G. Riess, M. Le Blanc, *Angew. Chem.* 90, 654 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 621 (1978).
- [11] R. H. Davies, R. D. Bagnall, W. G. M. Jones, *Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp.* No. 1, 201 (1974).
- [12] C. Hansch, A. Vittoria, C. Silipo, P. Y. C. Jow, *J. Med. Chem.* 18, 546 (1975).
- [13] M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [14] S. Dorn, P. Eggenberg, M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, U. Niemann, P. Zobrist, *Helv. Chim. Acta* 62, 1442 (1979).
- [15] K. H. Büchel, F. Korte, R. B. Beechey, *Angew. Chem.* 77, 814 (1965); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4, 788 (1965).
- [16] P. Goldman, *Science* 164, 1123 (1969).
- [17] L. Pauling: *The Nature of the Chemical Bond*, 3. Aufl., Cornell University Press, Ithaca 1960, S. 82.
- [18] R. A. Peters, *Adv. Enzymol.* 18, 113 (1957).

- [19] D. W. Fanshier, L. K. Gottwald, E. Kun, J. Biol. Chem. 239, 425 (1964).
- [20] R. Duschinsky, E. Plevin, C. Heidelberger, J. Am. Chem. Soc. 79, 4559 (1957).
- [21] J. Kollonitsch, L. Barash, J. Am. Chem. Soc. 98, 5591 (1976).
- [22] Chem. Eng. News 53, Nr. 40, S. 6 (1975).
- [23] S. Bernstein, R. H. Lenhard, W. S. Allen, M. Heller, R. Littell, S. M. Stolar, L. J. Feldman, R. H. Blank, J. Am. Chem. Soc. 78, 5693 (1956).
- [24] H. Günther: NMR-Spektroskopie, Thieme, Stuttgart 1973, S. 341ff.
- [25] C. H. Dungan, J. van Wazer: Compilation of Reported F^{19} NMR Chemical Shifts, Wiley-Interscience, New York 1970.
- [26] B. C. Nicholson, T. M. Spotswood, Aust. J. Chem. 31, 2167 (1978).
- [27] D. M. Kurtz, Jr., G. B. Wong, R. H. Holm, J. Am. Chem. Soc. 100, 6777 (1978).
- [28] R. A. Byrd, W. H. Dawson, P. D. Ellis, R. B. Dunlap, J. Am. Chem. Soc. 100, 7478 (1978).
- [29] E. Klauke, E. Kühle, F. Grewe, H. Kaspers, R. Wegler, Belg. Pat. 609868 (1962), Farbenfabriken Bayer AG; Chem. Abstr. 58, 9093 (1963).
- [30] P. R. Driscoll, Br. Pat. 1195672 (1968), Mobil Oil Corp.
- [31] Cassella, Fr. Pat. 1193706 (1956).
- [32] A. H. Barrie, G. Booth, I. Durham, Br. Pat. 882001 (1959), ICI; Chem. Abstr. 56, 8962h (1962).
- [33] W. Harms in [9], S. 190.
- [34] R. Lagow, J. L. Margrave, Prog. Inorg. Chem. 26, 161 (1979).
- [35] N. J. Maraschin, B. D. Catsikis, L. H. Davis, G. Jarvinen, R. J. Lagow, J. Am. Chem. Soc. 97, 513 (1975).
- [36] G. Robertson, E. K. S. Liu, R. J. Lagow, J. Org. Chem. 43, 4981 (1978).
- [37] L. A. Harmon, R. J. Lagow, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1979, 2675.
- [38] E. K. S. Liu, R. J. Lagow, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 450.
- [39] E. K. S. Liu, R. J. Lagow, J. Am. Chem. Soc. 98, 8270 (1976).
- [40] E. K. S. Liu, R. J. Lagow, J. Organomet. Chem. 145, 167 (1978).
- [41] L. A. Shimp, R. J. Lagow, Inorg. Chem. 16, 2974 (1977).
- [42] D. Naumann, L. Deneken, J. Fluorine Chem. 5, 443 (1975).
- [43] J. L. Adcock, R. A. Beh, R. J. Lagow, J. Org. Chem. 40, 3271 (1975).
- [44] G. E. Gerhardt, R. J. Lagow, J. Org. Chem. 43, 4505 (1978).
- [45] I. J. Hotchkiss, R. Stephens, J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 10, 541 (1977).
- [46] I. J. Hotchkiss, R. Stephens, J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 6, 135 (1975).
- [47] I. J. Hotchkiss, R. Stephens, J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 8, 379 (1976).
- [48] R. H. Hauge, S. Gransden, J. L.-F. Wang, J. L. Margrave, J. Am. Chem. Soc. 101, 6950 (1979).
- [49] J. L. Adcock, S. Inoue, R. J. Lagow, J. Am. Chem. Soc. 100, 1948 (1978).
- [50] L. J. Hayes, D. D. Dixon, J. Fluorine Chem. 10, 1, 17 (1977).
- [51] W. B. Burford III, R. D. Fowler, J. M. Hamilton, Jr., H. C. Anderson, C. E. Weber, R. G. Sweet, Ind. Eng. Chem. 39, 319 (1947).
- [52] J. Burdon, J. R. Knights, I. W. Parsons, J. C. Tatlow, Tetrahedron 32, 1041 (1976).
- [53] J. Burdon, T. N. Huckerby, R. Stephens, J. Fluorine Chem. 10, 523 (1977).
- [54] A. Bergomi, J. Burdon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1975, 2237.
- [55] R. G. Plevy, I. J. Salloni, D. F. Thomas, J. C. Tatlow, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1976, 2270.
- [56] J. Burdon, I. W. Parsons, Tetrahedron 31, 2401 (1975).
- [57] I. W. Parsons, P. M. Smith, J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 5, 269 (1975).
- [58] M. Brandwood, P. L. Coe, C. S. Ely, J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 5, 521 (1975).
- [59] R. D. Bagnall, W. Bell, K. Pearson, J. Fluorine Chem. 9, 359 (1977).
- [60] P. Dodman, J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 8, 263 (1976).
- [61] R. W. Rendell, B. Wright, Tetrahedron 34, 197 (1978).
- [62] R. W. Rendell, B. Wright, Tetrahedron 35, 2405 (1979).
- [63] J. Burdon, J. R. Knights, I. W. Parsons, J. C. Tatlow, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1976, 1930.
- [64] I. N. Rozhkov, N. P. Gambaryan, E. G. Galpern, Tetrahedron Lett. 1976, 4819.
- [65] V. S. Plashkin, Yu. P. Dolnikov, Zh. Prikl. Khim. 48, 702 (1975).
- [66] V. S. Plashkin, Zh. Prikl. Khim. 48, 706 (1975).
- [67] M. Haruta, N. Watanabe, J. Fluorine Chem. 7, 159 (1976).
- [68] M. Yonekura, S. Nagase, H. Baba, K. Kodaira, T. Abe, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 1113 (1976).
- [69] V. J. Davis, R. N. Haszeldine, A. E. Tipping, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1975, 1263.
- [70] T. Abe, S. Nagase, J. Fluorine Chem. 13, 519 (1979).
- [71] H. Bürger, F. Heyder, G. Pawelke, H. Niederprüm, J. Fluorine Chem. 13, 251 (1979).
- [72] V. V. Berenblit, B. A. Byzov, V. I. Grachev, I. M. Dolgopolskii, Yu. P. Dolnikov, Zh. Prikl. Khim. 48, 709 (1975).
- [73] V. V. Berenblit, V. P. Sass, L. N. Senyushov, Yu. K. Starobin, Zh. Org. Khim. 12, 767 (1976).
- [74] T. Abe, K. Kodaira, H. Baba, S. Nagase, J. Fluorine Chem. 12, 1 (1978).
- [75] V. A. Shreider, I. N. Rozhkov, Bull. Acad. Sci. USSR 28, 627 (1979).
- [76] V. A. Shreider, I. N. Rozhkov, Dokl. Phys. Chem. 245, 246 (1979).
- [77] V. V. Berenblit, Yu. P. Dolnikov, G. A. Dnydov, V. I. Grachev, S. V. Sokolov, Zh. Prikl. Khim. 48, 2206 (1975).
- [78] T. Abe, S. Nagase, H. Baba, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 1888 (1976).
- [79] H. Baba, K. Kodaira, S. Nagase, T. Abe, Bull. Chem. Soc. Jpn. 50, 2809 (1977).
- [80] H. Baba, K. Kodaira, S. Nagase, T. Abe, Bull. Chem. Soc. Jpn. 51, 1891 (1978).
- [81] K. Onori, S. Nagase, H. Baba, K. Kodaira, T. Abe, J. Fluorine Chem. 9, 279 (1977).
- [82] I. N. Rozhkov, V. A. Shreider, Bull. Acad. Sci. USSR 26, 1528 (1977).
- [83] I. N. Rozhkov, I. Y. Alyev, Tetrahedron 31, 977 (1975).
- [84] V. A. Shreider, I. N. Rozhkov, Bull. Acad. Sci. USSR 28, 630 (1979).
- [85] I. N. Rozhkov, I. Ya. Aliev, I. L. Knunyants, Bull. Acad. Sci. USSR 25, 1361 (1976).
- [86] A. Bensadat, G. Bodennec, E. Laurent, R. Tardivel, Tetrahedron Lett. 1977, 3799.
- [87] M. Schlosser, Tetrahedron 34, 3 (1978).
- [88] F. W. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 70, 2596 (1948).
- [89] A. F. Maxwell, J. S. Fry, L. A. Bigelow, J. Am. Chem. Soc. 80, 548 (1958).
- [90] A. Ya. Zapevalov, I. P. Kolenko, V. S. Plashkin, P. G. Neifeld, J. Org. Chem. USSR 14, 239 (1978).
- [91] G. G. Yakobson, V. M. Vlasov, Synthesis 1976, 652.
- [92] D. E. Pearson, V. Mitchell, T. J. Sullivan, J. T. Watson, Synthesis 1978, 127.
- [93] F. Mutterer, C. D. Weis, Helv. Chim. Acta 59, 229 (1976).
- [94] K. Tamao, T. Kakui, M. Kumada, Tetrahedron Lett. 1979, 619.
- [95] F. Franke, P. R. Wells, J. Org. Chem. 44, 4055 (1979).
- [96] J. E. Drake, B. M. Glavinčevski, K. G. Rutherford, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 15, 303 (1979).
- [97] N. L. Paddock, D. J. Patmore, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976, 1029.
- [98] D. K. Padma, V. S. Bhat, A. R. Vasudevamurthy, J. Fluorine Chem. 11, 187 (1978).
- [99] G.-V. Rösenthaller, R. Starke, Z. Naturforsch. B 32, 721 (1977).
- [100] H. Meinert, A. Dimitrov, Z. Chem. 16, 29 (1976).
- [101] A. K. Shukla, W. Preetz, J. Inorg. Nucl. Chem. 41, 1295 (1979).
- [102] P. A. Grieco, T. Sugahara, Y. Yokoyama, E. Williams, J. Org. Chem. 44, 2189 (1979).
- [103] P. A. Grieco, E. Williams, T. Sugahara, J. Org. Chem. 44, 2194 (1979).
- [104] I. D. Blackburne, P. M. Fredericks, R. D. Guthrie, Aust. J. Chem. 29, 381 (1976).
- [105] G. Eitzold, M. von Janta-Lipinski, P. Langen, J. Prakt. Chem. 318, 79 (1976).
- [106] A. Ya. Ilchenko, R. E. Koval'chuk, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 13, 1850 (1977).
- [107] N. Ishikawa, T. Tanabe, D. Hayashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 48, 359 (1975).
- [108] Y. Kobayashi, T. Taguchi, T. Terada, J. Oshida, M. Morisaki, N. Ikekawa, Tetrahedron Lett. 1979, 2023.
- [109] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S.-I. Murakami, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 430.
- [110] C. L. Liotta, H. P. Harris, J. Am. Chem. Soc. 96, 2250 (1974).
- [111] N. E. Akhmetova, V. M. Vlasov, G. G. Yakobson, Bull. Acad. Sci. USSR 27, 823 (1978).
- [112] R. E. Banks, R. N. Haszeldine, J. V. Latham, I. M. Young, J. Chem. Soc. 1965, 594.
- [113] M. Gross, F. Peter, Bull. Soc. Chim. Fr. 1975, 871.
- [114] M. Cingini, F. Montanari, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 393.
- [115] S. G. Baram, O. P. Shkurko, V. P. Mamaev, Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk 1977, 106.
- [116] B. Fuchs, A. Ellenczweig, J. Org. Chem. 44, 2274 (1979).
- [117] J. Cuomo, R. A. Olofson, J. Org. Chem. 44, 1016 (1979).
- [118] P. Ykman, H. K. Hall, Jr., Tetrahedron Lett. 1975, 2429.
- [119] Y. M. Saunier, R. Danion-Bougot, D. Danion, R. Carrié, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 1963.
- [120] L. Fitjer, Synthesis 1977, 189.
- [121] B. Unterhalt, F. Leiblein, Synthesis 1978, 700.
- [122] B. Unterhalt, F. Leiblein, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 159 (1979).
- [123] G. Märkl, H. Baier, P. Hofmeister, F. Kees, C. Soper, J. Organomet. Chem. 173, 125 (1979).
- [124] T. A. Bianchi, L. A. Cate, J. Org. Chem. 42, 2031 (1977).
- [125] J. San Filippo, Jr., L. J. Romano, J. Org. Chem. 40, 782 (1975).
- [126] K. M. More, J. Wemple, Synthesis 1977, 791.
- [127] D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, Synthesis 1974, 428.
- [128] D. Bethell, K. McDonald, K. S. Rao, Tetrahedron Lett. 1977, 1447.
- [129] G. Cainelli, F. Manescalchi, Synthesis 1976, 472.
- [130] S. Colonna, A. Re, G. Gelbard, E. Cesarotti, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1979, 2248.

- [131] F. Mathey, J. Bensoam, C. R. Acad. Sci. Ser. C 274, 1095 (1972).
- [132] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2253.
- [133] F. Mathey, G. Muller, C. R. Acad. Sci. Ser. C 277, 45 (1973).
- [134] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron* 31, 391 (1975).
- [135] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron* 27, 3965 (1971).
- [136] M. Van der Puy, J. Fluorine Chem. 13, 375 (1979).
- [137] G. A. Olah, J. Welch, T.-L. Ho, J. Am. Chem. Soc. 98, 6717 (1976).
- [138] L. M. Yagupol'skii, N. V. Kondratenko, V. I. Popov, J. Org. Chem. USSR 13, 561 (1977).
- [139] L. M. Yagupol'skii, V. I. Popov, N. V. Kondratenko, B. L. Korsunskii, N. N. Aleinikov, J. Org. Chem. USSR 11, 454 (1975).
- [140] L. M. Yagupol'skii, N. V. Kondratenko, V. I. Popov, J. Gen. Chem. USSR 46, 618 (1976).
- [141] S. P. Bone, D. B. Sowerby, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1979, 1430.
- [142] V. I. Popov, N. V. Kondratenko, S. V. Pazenok, Ukr. Khim. Zh. 44, 1078 (1978).
- [143] E. C. Taylor, E. C. Bigham, D. K. Johnson, A. McKillop, J. Org. Chem. 42, 362 (1977).
- [144] M. Ephritikhine, J. Levisalles, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 429.
- [145] M. Ephritikhine, J. Levisalles, Bull. Soc. Chim. Fr. 1975, 339.
- [146] S. M. McElvain, J. W. Langston, J. Am. Chem. Soc. 66, 1759 (1944).
- [147] J. H. Simons, C. J. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 60, 492 (1938).
- [148] K. Bock, C. Pedersen, Acta Chem. Scand. B 30, 727 (1976).
- [149] K. Bock, C. Pedersen, Acta Chem. Scand. B 30, 777 (1976).
- [150] C. Pedersen, S. Refn, Acta Chem. Scand. B 32, 687 (1978).
- [151] A. E. Feiring, J. Org. Chem. 41, 148 (1976).
- [152] M. Sheves, B. Sialom, Y. Mazur, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 554.
- [153] G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis* 1973, 779.
- [154] G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis* 1973, 780.
- [155] M. Zupan, J. Fluorine Chem. 9, 177 (1977).
- [156] S. Stauber, M. Zupan, Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 925 (1979).
- [157] H. Gershon, L. Shanks, J. Med. Chem. 20, 606 (1977).
- [158] L. Eckes, M. Hanack, *Synthesis* 1978, 217.
- [159] A. Ambles, R. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1083.
- [160] P. Mazerolles, A. Faucher, J.-P. Beteille, J. Organomet. Chem. 177, 163 (1979).
- [161] C. G. Beguin, C. Charlon, C. Coulombeau, G. Luu-Duc, J. Fluorine Chem. 8, 531 (1976).
- [162] G. A. Olah, J. T. Welch, *Synthesis* 1974, 896.
- [163] G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, J. Org. Chem. 44, 3872 (1979).
- [164] G. A. Olah, D. Meidar, Isr. J. Chem. 17, 148 (1978).
- [165] T. N. Wade, F. Gaymard, R. Guedj, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2681.
- [166] H. Brachwitz, P. Langen, A. Otto, J. Schildt, J. Prakt. Chem. 321, 775 (1979).
- [167] G. Kowolik, P. Langen, Z. Chem. 15, 148 (1975).
- [168] A. Baklouti, R. El Gharbi, J. Fluorine Chem. 13, 297 (1979).
- [169] T. N. Wade, R. Guedj, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3247.
- [170] G. Alvernhe, E. Kozłowska-Grams, S. Lacombe-Bar, A. Laurent, *Tetrahedron Lett.* 1978, 5203.
- [171] G. Alvernhe, S. Lacombe, A. Laurent, *Tetrahedron Lett.* 1980, 289.
- [172] A. E. Feiring, J. Org. Chem. 44, 2907 (1979).
- [173] A. E. Feiring, J. Fluorine Chem. 10, 375 (1977).
- [174] A. E. Feiring, J. Org. Chem. 44, 1252 (1979).
- [175] D. M. Mulvey, A. M. DeMarco, L. M. Weinstock, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1419.
- [176] M. N. Rosenfeld, D. A. Widdowson, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 914.
- [177] K. Matsumoto, Y. Ozaki, T. Iwasaki, H. Horikawa, M. Miyoshi, *Experientia* 35, 850 (1979).
- [178] J. P. Ferraris, G. Saito, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 992.
- [179] J. A. Montgomery, S. D. Clayton, A. T. Shortnacy, J. Heterocycl. Chem. 16, 157 (1979).
- [180] M. S. Newman, K. C. Lilje, J. Org. Chem. 44, 1347 (1979).
- [181] D. C. Suster, G. Botez, L. V. Feyns, V. Dobre, I. Niculescu-Duvaz, *Rev. Roum. Chim.* 22, 257 (1977).
- [182] G. D. Hartmann, S. E. Biffar, J. Org. Chem. 42, 1468 (1977).
- [183] A. Sweeny, Jr., R. D. Blair, A. Chang, L. Clark, J. Fluorine Chem. 6, 389 (1975).
- [184] T. Honoré, H. Hjed, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 14, 285 (1979).
- [185] M. P. Doyle, J. L. Whitefleet, M. A. Zaleta, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4201.
- [186] A. J. Fry, Y. Migron, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3357.
- [187] F. Fabra, J. Vilarasa, J. Coll, J. Heterocycl. Chem. 15, 1447 (1978).
- [188] F. Fabra, E. Fos, J. Vilarasa, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3179.
- [189] J. C. Reepmeyer, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4107.
- [190] A. Murai, H. Sasamori, T. Masamune, *Chem. Lett.* 1976, 975.
- [191] A. Murai, H. Sasamori, T. Masamune, Bull. Chem. Soc. Jpn. 50, 437 (1977).
- [192] F. R. Fronczek, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1979, 195.
- [193] J. Muray, J. Chem. Soc. 1959, 1884.
- [194] A. A. Banks, H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, V. Kerrigan, J. Chem. Soc. 1948, 2188.
- [195] J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 7, 397 (1976).
- [196] T. W. Bastock, M. E. Harley, A. E. Pedler, J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. 6, 331 (1975).
- [197] C. Lau, J. Passmore, J. Fluorine Chem. 6, 77 (1976).
- [198] G. R. Owen, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, J. Org. Chem. 41, 3010 (1976).
- [199] A. Gregorič, M. Zupan, Bull. Chem. Soc. Jpn. 50, 517 (1976).
- [200] I. I. Maletina, V. V. Orda, N. N. Aleinikov, B. L. Korsunskii, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 12, 1364 (1976).
- [201] M. Zupan, A. Pollak, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3525.
- [202] M. Zupan, A. Pollak, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1976, 1745.
- [203] A. Gregorič, M. Zupan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1977, 1446.
- [204] R. L. Amey, J. C. Martin, J. Am. Chem. Soc. 101, 5294 (1979).
- [205] M. Zupan, A. Pollak, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 715.
- [206] W. C. Smith, *Angew. Chem.* 74, 742 (1962); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1, 467 (1962).
- [207] J. Kollonitsch, S. Marburg, L. M. Perkins, J. Org. Chem. 40, 3808 (1975).
- [208] F. E. Herkes, H. E. Simmons, J. Org. Chem. 40, 420 (1975).
- [209] L. M. Yagupol'skii, A. N. Alekseenko, A. Ya. Ilchenko, Ukr. Khim. Zh. 44, 1057 (1978).
- [210] V. G. Lukmanov, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 13, 1979 (1977).
- [211] F. E. Herkes, T. A. Blazer, J. Heterocycl. Chem. 13, 1297 (1976).
- [212] V. V. Lyalin, R. V. Grigorash, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 11, 1086 (1975).
- [213] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Hanzawa, N. Fujii, *Heterocycles* 3, 61 (1975).
- [214] R. V. Grigorash, V. V. Lyalin, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 14, 2414 (1978).
- [215] R. E. Moore, G. L. Driscoll, J. Org. Chem. 43, 4978 (1978).
- [216] B. G. Oksenenko, M. M. Shakirov, V. D. Shieingaris, J. Org. Chem. USSR 12, 1307 (1976).
- [217] A. P. Khardin, A. D. Popov, P. A. Protopopov, Zh. Vses. Khim. Ova. 21, 593 (1976).
- [218] A. M. Aleksandrov, V. P. Kukhar, G. I. Danilenko, A. P. Krasnoshchek, J. Org. Chem. USSR 13, 1505 (1977).
- [219] F. N. Shirota, H. T. Nagasawa, J. A. Elberling, J. Med. Chem. 20, 1623 (1977).
- [220] R. J. De Pasquale, J. Org. Chem. 43, 1727 (1978).
- [221] E. M. Bellotti, Jr., *Tetrahedron* 33, 1707 (1977).
- [222] F. N. Shirota, H. T. Nagasawa, J. A. Elberling, J. Med. Chem. 20, 1623 (1977).
- [223] A. P. Khardin, A. D. Popov, P. A. Protopopov, Zh. Org. Khim. 11, 1982 (1975).
- [224] V. I. Golikov, A. M. Aleksandrov, L. P. Glushko, V. G. Dryuk, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, M. S. Malinovsky, Ukr. Khim. Zh. 41, 495 (1975).
- [225] A. P. Khardin, A. D. Popov, P. A. Protopopov, Zh. Vses. Khim. Ova. 22, 116 (1977).
- [226] Z. V. Pushkareva, N. A. Plashkina, V. I. Troitskaya, L. M. Yagupol'skii, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1976, 1686.
- [227] A. N. Blakitnyi, I. M. Zaleskaya, B. V. Kunshenko, Yu. A. Fialkov, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 13, 2000 (1977).
- [228] V. V. Lyalin, A. V. Grigorash, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 11, 460 (1975).
- [229] R. V. Grigorash, V. V. Lyalin, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 14, 782 (1978).
- [230] R. V. Grigorash, V. V. Lyalin, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 14, 2623 (1978).
- [231] A. M. Aleksandrov, A. E. Sorochinskii, A. P. Krasnoshchek, Zh. Org. Khim. 15, 336 (1979).
- [232] V. M. Belous, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 11, 1672 (1975).
- [233] L. M. Yagupol'skii, V. M. Belous, L. A. Alekseeva, J. Org. Chem. USSR 12, 1284 (1976).
- [234] V. M. Belous, K. D. Litvinova, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 12, 1798 (1976).
- [235] J. Kollonitsch, Isr. J. Chem. 17, 53 (1978).
- [236] R. S. Loy, M. Hudlicky, J. Fluorine Chem. 7, 421 (1976).
- [237] J. Kollonitsch, S. Marburg, L. M. Perkins, J. Org. Chem. 44, 771 (1979).
- [238] W. J. Middleton, J. Org. Chem. 40, 574 (1975).
- [239] L. N. Markovskii, V. E. Pashinnik, N. A. Kirsanova, Zh. Org. Khim. 11, 74 (1975).
- [240] L. N. Markovskii, V. E. Pashinnik, N. A. Kirsanova, Zh. Org. Khim. 12, 965 (1976).
- [241] W. J. Middleton, US-Pat. 3,940,402 (1976).
- [242] C. M. Sharts, M. E. McKee, R. F. Steed, D. F. Shellhamer, A. C. Greeley, R. C. Green, L. G. Sprague, J. Fluorine Chem. 14, 351 (1979).
- [243] J. Leroy, E. Hebert, C. Wakselman, J. Org. Chem. 44, 3406 (1979).
- [244] M. S. Newman, J. M. Khanna, J. Org. Chem. 44, 866 (1979).

- [245] M. S. Newman, V. K. Khanna, K. Kanakarajan, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6788 (1979).
- [246] M. Biollaz, J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* **60**, 2703 (1977).
- [247] T. G. C. Bird, G. Felsky, P. M. Fredericks, E. R. H. Jones, G. D. Meakins, *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 388.
- [248] T. G. C. Bird, P. M. Fredericks, E. R. H. Jones, G. D. Meakins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 65.
- [249] S. Rozen, Y. Faust, H. Ben-Yakov, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1823.
- [250] B. E. Cross, A. Erasmuson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1013.
- [251] K. Boulton, B. E. Cross, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1354.
- [252] S. S. Yang, C. P. Dorn, H. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2315.
- [253] S. Yamada, M. Ohmori, H. Takayama, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1859.
- [254] M. Sharma, W. Korytnik, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 573.
- [255] R. A. Sharma, I. Kawai, Y. L. Fu, M. Bobek, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3433.
- [256] T. J. Tewson, M. J. Welch, *J. Org. Chem.* **43**, 1090 (1978).
- [257] M. J. Green, H. J. Shue, M. Tanabe, D. M. Yasuda, A. T. McPhail, K. D. Onan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 611.
- [258] L. N. Markovski, V. E. Pashinnik, *Synthesis* **1975**, 801.
- [259] G. Siegemund, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1280.
- [260] W. J. Middleton, *Chem. Eng. News* **57**, Nr. 21, S. 43 (1979).
- [261] J. Cochran, *Chem. Eng. News* **57**, Nr. 12, S. 4, 74 (1979).
- [262] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3058 (1962).
- [263] I. Ruppert, *Chem. Ber.* **112**, 3023 (1979).
- [264] G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 925 (1974).
- [265] N. Ya. Derkach, G. G. Barashenkov, *Zh. Org. Khim.* **10**, 2619 (1974).
- [266] R. Schmutzler, *Inorg. Chem.* **3**, 410 (1964).
- [267] J. A. Gibson, R. K. Marat, A. F. Janzen, *Can. J. Chem.* **53**, 3044 (1975).
- [268] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, M. Honda, Y. Hanzawa, *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 196 (1975).
- [269] N. E. Boutin, D. U. Robert, A. R. Cambon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 2861.
- [270] A. I. Ayi, R. Condom, P. C. Maria, T. N. Wade, R. Guedj, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4507.
- [271] H. Gershon, J. A. A. Renwick, W. K. Wynn, R. D'Ascoli, *J. Org. Chem.* **31**, 916 (1966).
- [272] G. V. Thi, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2236 (1976).
- [273] D. Britton, S. Farooq, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **60**, 1393 (1976).
- [274] R. D. Schuetz, D. D. Taft, J. P. O'Brien, J. L. Shea, H. M. Mork, *J. Org. Chem.* **28**, 1420 (1963).
- [275] M. Schlosser, G. Heinz, *Chem. Ber.* **102**, 1944 (1969).
- [276] W. A. Slusarchyk, H. E. Applegate, P. Funke, W. Koster, M. S. Puar, M. Young, J. E. Dolfini, *J. Org. Chem.* **38**, 943 (1973).
- [277] P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1027 (1976).
- [278] C.-L. J. Wang, P. A. Grieco, F. J. Okuniewicz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 468.
- [279] W. Adcock, T. C. Khor, *J. Organomet. Chem.* **91**, C20 (1975).
- [280] G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis* **1973**, 487.
- [281] N. N. Yarovenko, M. A. Raksha, *J. Gen. Chem. USSR* **19**, 2125 (1959).
- [282] B. Müller, H. Peter, P. Schneider, H. Bickel, *Helv. Chim. Acta* **58**, 2469 (1975).
- [283] J. Kopecký, J. Šmejkal, M. Hudlický, *Chem. Ind. (London)* **1969**, 271.
- [284] M. Franck-Neumann, M. Sedrati, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1476.
- [285] B. E. Cross, P. Hendley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2523.
- [286] R. E. Banks, B. E. Cross, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 512.
- [287] R. E. Banks, J. H. Bateson, B. E. Cross, A. Erasmuson, *J. Chem. Res. (S)* **1980**, 46.
- [288] R. Mičková, J. Moural, V. Schwarz, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1315.
- [289] A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 3377 (1979).
- [290] T. Mukaiyama, T. Tanaka, *Chem. Lett.* **1976**, 303.
- [291] V. R. Polishchuk, B. Ya. Medvedev, N. N. Bubnov, L. S. German, I. L. Knunyants, *Bull. Acad. Sci. USSR* **21**, 2736 (1973).
- [292] R. E. Banks, G. E. Williamson, *Chem. Ind. (London)* **1964**, 1864.
- [293] R. E. Banks, R. N. Haszeldine, R. Hatton, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3993.
- [294] J. Bensoam, F. Mathey, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2797.
- [295] H. Meinert, D. Cech, *Z. Chem.* **12**, 292 (1972).
- [296] H. Meinert, *Z. Chem.* **5**, 64 (1965).
- [297] D. Cech, H. Meinert, G. Etzold, P. Langen, *J. Prakt. Chem.* **315**, 149 (1973).
- [298] D. Cech, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **41**, 3335 (1976).
- [299] A. Haas, D. Korimann, *Chem. Ber.* **114**, 1176 (1981).
- [300] D. Cech, H. Beerbaum, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **42**, 2694 (1977).
- [301] D. Cech, G. Herrmann, A. Holy, *Nucleic Acid Res.* **4**, 3259 (1977).
- [302] R. Hesse, D. H. R. Barton, *Chem. Eng. News* **54**, Nr. 18, S. 23 (1976).
- [303] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, R. E. Markwell, M. M. Pechet, S. Rozen, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3036 (1976).
- [304] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, R. E. Markwell, M. M. Pechet, H. T. Toh, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3034 (1976).
- [305] T. Ido, C.-N. Wan, J. S. Fowler, A. P. Wolf, *J. Org. Chem.* **42**, 2341 (1977).
- [306] I. Ruppert, *Z. Naturforsch. B* **34**, 662 (1979).
- [307] A. V. Fokin, V. P. Stolyarov, V. A. Komarov, A. T. Uzun, *Bull. Acad. Sci. USSR* **26**, 1981 (1977).
- [308] F. Cacace, A. P. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3639 (1978).
- [309] V. Grakauskas, A. M. Guest, *J. Org. Chem.* **43**, 3485 (1978).
- [310] M. J. Robins, M. MacCoss, S. R. Naik, G. Ramani, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7381 (1976).
- [311] M. J. Robins, S. R. Naik, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5277 (1971).
- [312] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, H. T. Toh, M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **37**, 329 (1972).
- [313] M. J. Robins, G. Ramani, M. MacCoss, *Can. J. Chem.* **53**, 1302 (1975).
- [314] T. B. Patrick, M. H. Le Faivre, T. E. Koertge, *J. Org. Chem.* **41**, 3413 (1976).
- [315] T. B. Patrick, G. L. Cantrell, C.-Y. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7434 (1979).
- [316] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, G. P. Jackman, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2604.
- [317] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, L. Ogunkoya, N. D. Westcott, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2889.
- [318] D. H. R. Barton, L. J. Danks, R. H. Hesse, M. M. Pechet, C. Wilshire, *Nouv. J. Chim.* **1**, 315 (1977).
- [319] D. H. R. Barton, L. J. Danks, A. K. Ganguly, R. H. Hesse, G. Tarzia, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 101.
- [320] C. G. Butchard, P. W. Kent, *Tetrahedron* **27**, 3457 (1971).
- [321] K. Bischofberger, A. J. Brink, A. Jordaen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2457.
- [322] P. W. Kent, S. D. Dimitrijevic, *J. Fluorine Chem.* **10**, 455 (1977).
- [323] C. G. Butchard, P. W. Kent, *Tetrahedron* **35**, 2439 (1979).
- [324] C. G. Butchard, P. W. Kent, *Tetrahedron* **35**, 2551 (1979).
- [324a] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, T. R. Klose, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 97.
- [325] C. Wakselman, J. Leroy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 611.
- [326] J. Leroy, C. Wakselman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1224.
- [327] J. Kollonitsch, L. Barash, G. A. Doldouras, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7494 (1970).
- [328] J. Kollonitsch, S. Marburg, L. S. Perkins, *J. Org. Chem.* **41**, 3107 (1976).
- [329] S. Rozen, Y. Menachem, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 725.
- [330] S. Rozen, Y. Menachem, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 479.
- [331] S. Rozen, O. Lerman, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2782 (1979).
- [331a] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, G. Tarzia, H. T. Toh, N. D. Westcott, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 122; b) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, H. T. Toh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 732.
- [332] R. Filler, *Isr. J. Chem.* **17**, 71 (1978).
- [333] M. Zupan, B. Šket, *J. Org. Chem.* **43**, 696 (1978).
- [334] M. Zupan, A. Pollak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 845.
- [335] M. Zupan, A. Pollak, *Tetrahedron* **33**, 1017 (1977).
- [336] M. Zupan, A. Pollak, *J. Org. Chem.* **42**, 1559 (1977).
- [337] A. Gregorič, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **44**, 4120 (1979).
- [338] M. Zupan, A. Gregorič, A. Pollak, *J. Org. Chem.* **42**, 1562 (1977).
- [339] S. A. Shackelford, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4265.
- [340] S. A. Shackelford, R. R. McGuire, J. L. Pflug, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 363.
- [341] A. Gregorič, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **44**, 1255 (1979).
- [342] S. A. Shackelford, *J. Org. Chem.* **44**, 3485 (1979).
- [343] S. Stavber, M. Zupan, *J. Fluorine Chem.* **10**, 271 (1977).
- [344] M. Zupan, A. Pollak, *J. Org. Chem.* **39**, 2646 (1974).
- [345] A. T. Podkhalyuzin, M. P. Nazarova, *J. Org. Chem. USSR* **11**, 1547 (1975).
- [346] M. Zupan, *J. Fluorine Chem.* **8**, 305 (1976).
- [347] M. Zupan, *Chimia* **30**, 305 (1976).
- [348] M. Ya. Turkina, I. P. Gragerov, *J. Org. Chem. USSR* **11**, 333 (1975).
- [349] M. Rabinovitz, I. Agranat, H. Selig, C.-H. Lin, *J. Fluorine Chem.* **10**, 159 (1977).
- [350] S. P. Anand, L. A. Quartermann, P. A. Christian, H. H. Hyman, R. Filler, *J. Org. Chem.* **40**, 3796 (1975).
- [351] I. Agranat, M. Rabinovitz, H. Selig, C.-H. Lin, *Chem. Lett.* **1975**, 1271.
- [352] M. Zupan, A. Pollak, *J. Org. Chem.* **40**, 3794 (1975).
- [353] E. D. Bergmann, H. Selig, C.-H. Lin, M. Rabinovitz, I. Agranat, *J. Org. Chem.* **40**, 3793 (1975).
- [354] I. Agranat, M. Rabinovitz, H. Selig, C.-H. Lin, *Experientia* **32**, 417 (1976).
- [355] S. P. Anand, L. A. Quartermann, H. H. Hyman, K. G. Migliorese, R. Filler, *J. Org. Chem.* **40**, 807 (1975).
- [356] B. Šket, M. Zupan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2169.
- [357] B. Šket, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **43**, 835 (1978).
- [358] S. Stavber, M. Zupan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 969.
- [359] M. Zupan, A. Pollak, *J. Fluorine Chem.* **7**, 443 (1976).
- [360] S. P. Anand, R. Filler, *J. Fluorine Chem.* **7**, 179 (1976).

- [361] R. K. Marat, A. F. Janzen, Can. J. Chem. 55, 3031 (1975).
 [362] M. Zupan, B. Zajc, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1978, 965.
 [363] Yu. L. Yagupol'skii, T. I. Savina, Zh. Org. Khim. 15, 438 (1979).
 [364] D. M. Bruce, A. J. Hewitt, J. H. Holloway, R. D. Peacock, I. L. Wilson, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976, 2230.
 [365] R. C. Burns, I. D. MacLeod, T. A. O'Donnell, T. E. Peel, K. A. Phillips, A. B. Waugh, J. Inorg. Nucl. Chem. 39, 1737 (1977).
 [366] H. Selig, M. Rabinovitz, I. Agranat, C.-H. Lin, L. Ebert, J. Am. Chem. Soc. 98, 1601 (1976).
 [367] I. Agranat, M. Rabinovitz, H. Selig, C.-H. Lin, Synthesis 1977, 267.
 [368] M. Rabinovitz, I. Agranat, H. Selig, C.-H. Lin, L. Ebert, J. Chem. Res. (S) 1977, 216.
 [369] S. S. Yemul, H. B. Kagan, R. Setton, Tetrahedron Lett. 1980, 277.
 [370] J. H. Holloway, G. J. Schrobilgen, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 623.
 [371] V. R. Polishchuk, G. Ya. Bekker, E. A. Avetisyan, L. S. German, Zh. Vses. Khim. Ova. 21, 222 (1976).
 [372] Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, Tetrahedron Lett. 1979, 4071.
 [373] D. Cech, R. Wohlfeil, G. Etzold, Nucleic Acid Res. 2, 2183 (1975).
 [374] D. Cech, G. Herrmann, R. Staske, P. Langen, B. Preussel, J. Prakt. Chem. 321, 488 (1979).
 [375] T. Olsson, O. Wennerström, Acta Chem. Scand. B 32, 293 (1978).
 [376] Y. Maki, K. Inukai, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi 34, 722 (1976).
 [377] V. A. Grinberg, V. R. Polishchuk, E. I. Mysov, L. S. German, L. S. Kanevskii, V. V. Tsodikov, Yu. B. Vasil'ev, Bull. Acad. Sci. USSR 26, 2615 (1977).
 [378] C. J. Brookes, P. L. Coe, A. E. Pedler, J. C. Tatlow, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1978, 202.
 [379] L. Hein, D. Cech, Z. Chem. 17, 415 (1977).
 [380] R. A. Jacob, L. L. Gerchman, T. J. Juhlke, R. J. Lagow, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 128.
 [381] P. Göltz, A. de Meijere, Angew. Chem. 89, 892 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 854 (1977).
 [382] N. Ishikawa, S. Shin-Ya, Bull. Chem. Soc. Jpn. 48, 1339 (1975).
 [383] J. E. Herz, E. Vazquez, S. Cruz, E. Zietz, J. Fluorine Chem. 8, 209 (1976).
 [384] M. Schlosser, Le Van Chau, B. Spahič, Helv. Chim. Acta 58, 2575, 2586 (1975).
 [385] M. Schlosser, Le Van Chau, Helv. Chim. Acta 58, 2595 (1975).
 [386] D. J. Burton, D. G. Nae, J. Am. Chem. Soc. 95, 8467 (1973).
 [387] H. S. Kesling, D. J. Burton, Tetrahedron Lett. 1975, 3355.
 [388] T. A. Dashevskaya, Yu. A. Fialkov, V. M. Cherkasov, L. M. Yagupol'skii, Ukr. Khim. Zh. 41, 498 (1975).
 [389] S. Andreades, J. F. Harris, Jr., W. A. Sheppard, J. Org. Chem. 29, 898 (1964).
 [390] A. Haas, U. Niemann, Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 18, 143 (1976).
 [391] T. S. Croft, J. J. McBrady, J. Heterocycl. Chem. 12, 845 (1975).
 [392] D. M. Mulvey, H. Jones, J. Heterocycl. Chem. 12, 597 (1975).
 [393] A. Haas, U. Niemann, J. Fluorine Chem. 11, 509 (1975).
 [393a] A. Haas, D. Kortmann, J. Fluorine Chem. 11, 337 (1978).
 [394] T. S. Leong, M. E. Peach, J. Fluorine Chem. 5, 545 (1975).
 [395] D. C. Remy, K. E. Rittle, C. A. Hunt, M. B. Freedman, J. Org. Chem. 41, 1644 (1976).
 [396] L. M. Yagupol'skii, N. V. Kondratenko, V. P. Sambur, Synthesis 1975, 721.
 [397] I. G. Oksengendler, N. V. Kondratenko, E. A. Luk'yanets, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 14, 976 (1978).
 [398] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, N. V. Ignat'ev, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 15, 1245 (1979).
 [399] V. I. Popov, V. N. Boiko, N. V. Kondratenko, V. P. Sambur, L. M. Yagupol'skii, J. Org. Chem. USSR 13, 1985 (1977).
 [400] V. N. Boiko, T. A. Dashevskaya, G. M. Shchupak, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 15, 396 (1979).
 [401] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 13, 1057 (1977).
 [402] A. Haas in Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, Ergänzungswerk zur achten Auflage, Springer, Berlin 1973, Bd. 12, S. 207.
 [403] V. G. Voloshchuk, V. N. Boiko, L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. 13, 2008 (1977).

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorzügliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

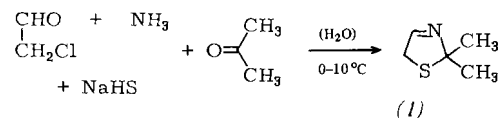
Einfache Synthese von racemischem Cystein

Von Jürgen Martens, Heribert Offermanns und Paul Scherberich^[*]

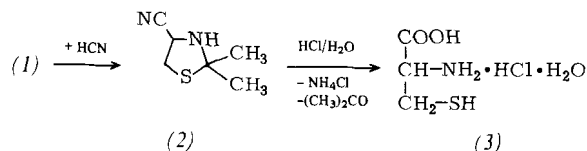
Racemisches Cystein ist bisher synthetisch nur durch aufwendige mehrstufige Synthesen zugänglich^[1].

[*] Dr. J. Martens, Dr. H. Offermanns, Dr. P. Scherberich
 Degussa AG
 Postfach 2644, D-6000 Frankfurt/Main

Bei unseren Arbeiten zur Synthese natürlicher und unnatürlicher Aminosäuren^[2] und Aminosäurederivate^[3] haben wir jetzt eine einfache und ergiebige Synthese für DL-Cysteinhydrochlorid·H₂O (3) gefunden. Schlüsselzwischenprodukt ist 2,2-Dimethyl-3-thiazolin (1), das aus Chloracetaldehyd, Natriumhydrogensulfid, Ammoniak und Aceton in einer Eintopfreaktion in 92% Ausbeute gewonnen wird. Diese Reaktion basiert auf den grundlegenden Arbeiten von Asinger et al.^[4]



An die Azomethingruppe von (1) wird wasserfreie Blausäure in nahezu quantitativer Ausbeute unter Bildung von 2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonitril (2) addiert.



Das rohe Thiazolidin (2) kann unmittelbar weiterverarbeitet werden. Mit wäßriger Salzsäure erhält man in einer Eintopfreaktion das gewünschte (3) in 70% Ausbeute bezogen auf (1)^[5].