

Manfred Schlosser und Gerhard Heinz

Fluor-organische Synthesen, I

## Die Fluorolyse metallorganischer Bindungen durch Perchlorylfluorid

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg und dem Institut für experimentelle Krebsforschung am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg

(Eingegangen am 30. November 1968)

Metallorganyle vom Alkyl-, Cycloalkyl-, Vinyl-, Aryl-, Benzyl- und Enolat-Typ tauschen unter der Einwirkung von Perchlorylfluorid ( $\text{FCIO}_3$ ) das Metall gegen Fluor aus. Damit wird eine Reihe fluoriertes Derivate, die z.T. auch vom biochemisch-medizinischen Standpunkt aus Interesse verdienen, präparativ zugänglich.

*Richard Kuhn*<sup>1)</sup> prägte den Begriff der „physiologischen Isomorphie“. Er verstand darunter eine biochemische Situation, in der ein körpereigenes Stoffwechselprodukt von einem räumlich hinreichend ähnlichen Derivat verdrängt wird. Weil das Falsifikat zwar den Platz des Stoffwechselproduktes besetzt — beispielsweise als Substrat im Enzym-Komplex —, jedoch gewöhnlich nicht dessen Funktion ausüben kann, wirkt es als Gegenspieler des Metaboliten, als Antimetabolit. Damit ist eine Möglichkeit geboten, gezielt in das Stoffwechselgeschehen niederer und höherer Organismen einzugreifen.

Besonders aussichtsreich ist der Versuch, Antimetaboliten zu gewinnen, indem man ein einzelnes Wasserstoffatom des Stoffwechselproduktes durch das in Größe und Gestalt ähnliche Fluoratom ersetzt. Bekannte Beispiele sind die Fluoressigsäure, deren außerordentliche Giftigkeit darauf beruht, daß sie als Essigsäure-Antagonist den Citronensäurezyklus lahmlegt<sup>2)</sup>, sowie das 5-Fluor-uracil, das mit der Thymin-Synthese zugleich die Zellteilung blockiert und in der klinischen Krebstherapie als Tumorphinhibitor angewendet wird<sup>3)</sup>.

Die bestehenden Methoden zur definierten Einführung eines Fluoratoms in organische Molekeln sind nur begrenzt anwendbar. Im Rahmen unserer Untersuchungen über monofluorierte Terpene, Steroide und N-Heterocyclen entstand der Wunsch nach einem verallgemeinerungsfähigen Verfahren, das es erlaubt, metallorganische Verbindungen nach der Art einer Halogenolyse mit einem Donator positiven Fluors umzusetzen:



M = (Erd-)Alkalimetall; X = anionisch ablösbarer Rest

Als Fluorodonator bietet sich besonders das 1958 in die präparative Praxis eingeführte Perchlorylfluorid  $\text{FCIO}_3$ <sup>4)</sup> an. Gründlich studiert ist bereits dessen

<sup>1)</sup> R. Kuhn, *Chemie (Angew. Chem., neue Folge)* **55**, 1, und zwar S. 18 (1942).

<sup>2)</sup> C. Martius, *Liebigs Ann. Chem.* **561**, 227 (1949).

<sup>3)</sup> C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin und J. Scheiner, *Nature [London]* **179**, 663 (1957).

<sup>4)</sup> C. E. Inman, R. E. Oesterling und E. A. Tyczkowski, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6533 (1958).

Einwirkung auf „salzartige“ Metallorganyle, etwa auf Enolate vom Natrium-malonester-Typ<sup>4,5)</sup>. Sie wurden durchweg in alkoholischer Lösung durch Gleichgewichtsreaktion erzeugt, wobei durch Umanionisierung und Alkylierung eine Reihe verschiedener Reaktionsprodukte entstehen<sup>6)</sup>.

Diese Nebenreaktionen sollten sich unterdrücken lassen, wenn man die metallorganische oder carbanionische Verbindung in einem aprotischen Lösungsmittel irreversibel herstellt und erst anschließend mit Perchlorylfluorid behandelt. Metall-Fluor-Austauschreaktionen in ätherischer Lösung wurden bereits zweimal durchgeführt: *Roberts* und Mitarbb.<sup>7)</sup> erhielten aus Cyclooctatetraenyllithium in 10proz. Ausbeute Fluorcyclooctatetraen, *Schuetz* et al.<sup>8)</sup> Fluorthiophen aus Thienyllithium. Diese Autoren stellten jedoch fest, daß das Verfahren schon bei Phenyl- oder Naphthyllithium versage.

Nun hatten wir schon früher die Erfahrung gemacht, daß Fluorierungen mit Perchlorylfluorid stark vom Solvens beeinflußt werden. Allgemein scheint es vorteilhaft zu sein, entweder möglichst unpolare oder möglichst polare Lösungsmittel zu verwenden. Triphenylphosphonium-methylid reagiert mit Perchlorylfluorid in Äther zu einem Gemisch aus Fluormethyl-triphenylphosphonium- und Methyl-triphenylphosphonium-Salz im Verhältnis 3 : 1 bis 3 : 2<sup>9)</sup>. In Toluol erhält man jedoch praktisch ausschließlich das fluorierte Produkt<sup>10)</sup>.

Tatsächlich spielt das Lösungsmittel eine maßgebliche Rolle auch bei der Fluorierung von Lithium- und Magnesiumorganyle. In Diäthyläther wird das Metall der metallorganischen Verbindung, wenn überhaupt, nur spärlich durch Fluor substituiert, ganz überwiegend dagegen durch Wasserstoff oder durch den Chlorat-Rest. Fluorierte Derivate werden jedoch zum Hauptprodukt, wenn man die Lithiumorganyle in Tetrahydrofuran oder Glykoldimethyläther und die Grignard-Reagenzien in Hexamethylphosphorsäuretriamid<sup>11,12)</sup> einsetzt. Es genügt durchaus, die polaren Lösungsmittel im Gemisch mit Diäthyläther oder Petroläther zu verwenden.

Wie die Tabelle erläutert, gelingt es unter diesen Bedingungen, Metallorganyle vom Alkyl-, Cycloalkyl-, Vinyl-, Aryl-, Benzyl- und Enolat-Typ in mäßigen bis guten Ausbeuten zu fluorieren. Auch Phenyllithium und  $\beta$ -Naphthyllithium bilden Fluorbenzol bzw.  $\beta$ -Fluornaphthalin.

<sup>5)</sup> Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), Band 5/3, S. 81 f., Thieme Verlag, Stuttgart 1962; *H. Machleidt* und *V. Hartmann*, Liebigs Ann. Chem. **679**, 9 (1964), und dort zitierte Arbeiten.

<sup>6)</sup> *H. Gershon*, *J. Renwick*, *W. Wynn* und *R. D'Ascoli*, J. org. Chemistry **31**, 916 (1966).

<sup>7)</sup> *D. E. Gwynn*, *G. M. Whitesides* und *J. D. Roberts*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 2862 (1965).

<sup>8)</sup> *R. D. Schuetz*, *D. D. Taft*, *J. P. O'Brien*, *J. L. Shea* und *H. M. Mork*, J. org. Chemistry **28**, 1420 (1963).

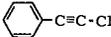
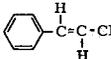
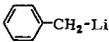
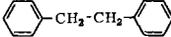
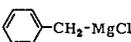
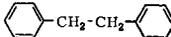
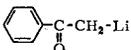
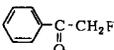
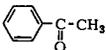
<sup>9)</sup> *M. Schlosser*, unveröffentlicht (1960). Gleichzeitig und unabhängig gelangte *H. Machleidt*, Bonn, zu ähnlichen Resultaten.

<sup>10)</sup> *M. Schlosser* und *M. Zimmermann*, unveröffentlicht (1967).

<sup>11)</sup> *H. Normant*, Angew. Chem. **79**, 1029 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 1046 (1967).

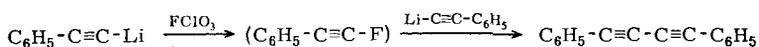
<sup>12)</sup> *H. F. Ebel* und *R. Schneider*, Angew. Chem. **77**, 914 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 878 (1965).

Umsetzung lithium- und magnesiumorganischer Verbindungen mit Perchlorylfluorid (FClO<sub>3</sub>)

Metallorganyl	Reaktionsbedingungen	fluoriertes Reaktionsprodukt (% Ausb.)	Nebenprodukt(e) (% Ausb.)
$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{-Li}$	a,c)	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{-F}$ (39)	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{26}$ (20)
	a,d)	 (68)	 (25)
	a,c)	 (83)	 (17)
	b,e)	 (45)	 (18)  (20)
	b,e)	 (42)	 (12)
	a,e)	 (45)	 (30)
	a,e)	 (94)	—
	a,e)	 (50)	 (7)
	a,d)	 (39)	 (27)  (23)
	a,f)	 (44)	 (32)

a) Inverse Zugabe (FClO<sub>3</sub> wurde vorgelegt). b) Normaler Zugabemodus (FClO<sub>3</sub> wurde eingeleitet). c) Tetrahydrofuran/Petroläther (2:1). d) Hexamethylphosphorsäuretriimid/Tetrahydrofuran/Diäthyläther (1:1:1). e) Tetrahydrofuran/Diäthyläther (3:2 oder 1:1). f) Tetrahydrofuran/Toluol (2:1).

Lediglich Fluoracetylene ließen sich nicht gewinnen. Offenbar entstehen sie intermediär, setzen sich aber — entsprechend ihrer Natur als instabile, hochreaktive Verbindungen<sup>13-15</sup> — sofort mit noch vorhandenem Lithiumacetylid weiter um. Aus Lithium-phenylacetylid erhielten wir 32% Diphenylbutadiin.

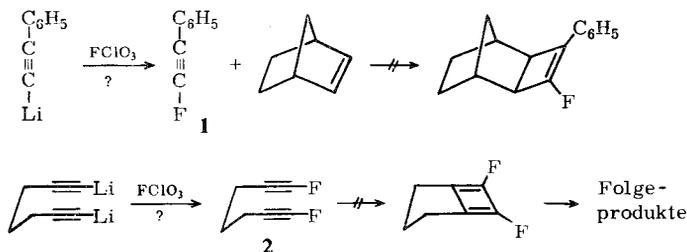


<sup>13</sup> E. J. du Pont de Nemours & Co. (Erf. W. J. Middleton), Amer. Pat. 2831835 (1958); C. A. 52, 14658 (1958); W. J. Middleton und W. H. Sharkey, J. Amer. chem. Soc. 81, 803 (1959).

<sup>14</sup> H. G. Viehe und E. Franchimont, Chem. Ber. 92, 319 (1962).

<sup>15</sup> H. G. Viehe, R. Merenyi, J. F. M. Oth, J. R. Senders und P. Valange, Angew. Chem. 76, 922 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 755 (1964).

Die Kondensation eines Fluoracetylen mit der zugehörigen lithiumorganischen Base – mechanistisch eine Additions-Eliminierungs-Folge<sup>14,16)</sup> – scheint so rasch abzulaufen, daß intermolekulare und intramolekulare Abfangreaktionen damit nicht konkurrieren können. Es gelang nicht, das hypothetische Fluor-phenyl-acetylen (**1**) *in situ* an Norbornen anzulagern oder das hypothetische  $\omega,\omega'$ -Difluor-heptadiin-(1.6) (**2**) in Form eines Cyclobutadien-Folgeproduktes nachzuweisen.



Zur Kondensation mit nucleophilen Reaktionspartnern neigen auch Benzylfluoride und  $\alpha$ -Fluor-ketone. Die CC-Verknüpfung läßt sich jedoch unterdrücken, wenn man das Metallorganyl „invers“ zur vorgelegten Lösung des Perchlorylfluorids zutropft. Während nur 10% Benzylfluorid<sup>17,18)</sup> und überwiegend Bibenzyl (65%) gefaßt wurden, als man Perchlorylfluorid in eine Lösung von Benzylmagnesiumchlorid einleitete, ließen sich nach der inversen Zugabe bis zu 50% Benzylfluorid isolieren.

Die Bildung des bislang weniger gut zugänglichen Fluoracetophenons<sup>19,20)</sup> aus dem Acetophenon-Lithiumenolat war präparativ vielversprechend. Sie veranlaßte uns zu einer eingehenderen Beschäftigung mit Lithium-enolaten. Sie konnten bequem und nahezu quantitativ durch Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid auf die entsprechenden Carbonylverbindungen in Form klarer Toluol-Lösungen gewonnen werden<sup>21)</sup>. Das unpolare Solvens zügelt die Neigung der Ketone zur Selbstaddition. Die Enolate können, sobald das Diisopropylamin im Vakuum abgezogen worden ist, mit Halogen-Donatoren oder aber auch mit Überträgern von Alkyl- und Acylgruppen sowie mit Aldehyden oder Ketonen abgewandelt werden.

<sup>16)</sup> A. K. Kuriakose und S. I. Miller, Tetrahedron Letters [London] **1962**, 905; S. I. Miller, C. E. Orzech, G. R. Ziegler und J. I. Dickstein, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2020 (1962).

<sup>17)</sup> C. K. Ingold und E. H. Ingold, J. chem. Soc. [London] **1928**, 2249.

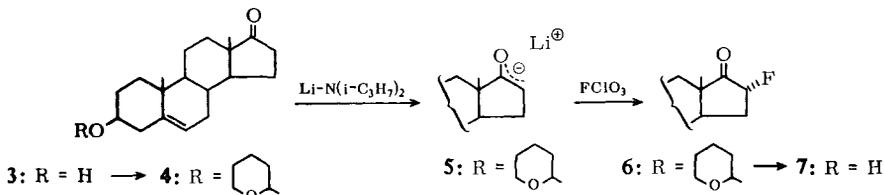
<sup>18)</sup> G. Olah und A. Pavlath, Acta chim. Acad. Sci. hung. **3**, 425 (1953).

<sup>19)</sup> F. Bergmann und A. Kalmus, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4137 (1954).

<sup>20)</sup> E. D. Bergmann und R. Ikan, Chem. and Ind. **1957**, 394.

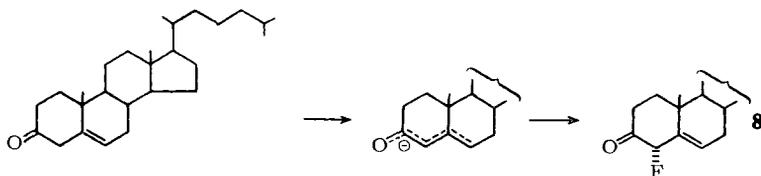
<sup>21)</sup> Wir haben den Eindruck, daß diese neue Art von Enolat-Bildung mitunter bestehenden Verfahren überlegen ist. Zur Gewinnung von Alkali-enolaten nach anderen Methoden s. in folgenden Veröffentlichungen Vorschriften und Literatur-Zitate: E. Müller, H. Gawlick und W. Kreuzmann, Liebigs Ann. Chem. **515**, 97 (1934); C. Mao und C. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5303 (1967); H. O. House und B. M. Trost, J. org. Chemistry **30**, 1341 (1965); H. Normant und T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France **1965**, 1881; H. D. Zook, T. J. Russo, E. F. Ferrand und D. S. Stotz, J. org. Chemistry **33**, 2222 (1968); H. E. Zaugg und A. D. Schaefer, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1857 (1965); G. Stork und P. F. Hudrlík, J. Amer. chem. Soc. **90**, 4462, 4464 (1967); C. R. Krüger und E. R. Rochow, J. organomet. Chem. **1**, 476 (1964); G. J. Heiszwolf und H. Kloosterziel, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **86**, 1346 (1967); J. F. Wolfe und T. G. Rogers, Chem. Commun. **1967**, 1040; vgl. auch G. Wittig und H. D. Frommheld, Chem. Ber. **97**, 3541 (1964).

So wurden zwei Keto-steroide über die Enolate fluoriert. Das Androsten-(5)-ol-(3 $\beta$ )-on-(17) (**3**) lieferte 56% 16 $\alpha$ -Fluor-androsten-(5)-ol-(3 $\beta$ )-on-(17) (**7**). Die Reaktionsfolge führt nur zum Ziel, wenn zwischendurch die Hydroxyl-Gruppe durch den Tetrahydropyranyl-Rest geschützt wird; der Trimethylsilyl-Rest ist als Schutzgruppe ungeeignet. Dem Schmelzpunkt (180–181°<sup>22,23</sup>) und dem Protonenresonanzspektrum zufolge handelt es sich bei dem isolierten Produkt um reines 16 $\alpha$ -Epimeres.

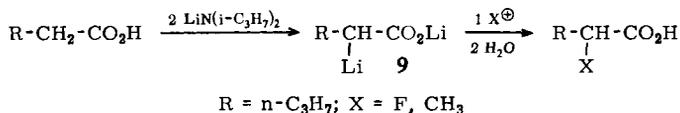


Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß daneben auch etwas 16 $\beta$ -Epimeres entstanden war, aber bei der säulenchromatographischen Reinigung zusammen mit nicht umgesetztem Ausgangsmaterial (28%) beseitigt wurde.

Erwartungsgemäß<sup>24–26</sup> wird das Dienolat-Anion des Cholestenons in 4-Position und ebenfalls weitgehend stereoselektiv fluoriert. Wir isolierten lediglich 4 $\alpha$ -Fluorcholesten-(5)-on-(3) (**8**) (45%) neben 27% Ausgangsmaterial.



Zu einem Sondertypus von Enolaten gelangt man im Zuge der Einwirkung von zwei Äquivalenten Lithium-diisopropylamid auf eine *aliphatische* Carbonsäure. Auf diese Weise lassen sich auch solche  $\alpha$ -metallierten Carboxylate **9** gewinnen, die mit anderen Techniken<sup>27</sup> nur mit Mühe oder gar nicht zugänglich sind. Aus Valeriansäure erhielten wir mit Perchlorylfluorid 2-Fluor-valeriansäure (18%) und mit Methyljodid 2-Methyl-valeriansäure (63%).



<sup>22</sup>) H. M. Kissmann, A. S. Hoffmann und M. J. Weiss, J. org. Chemistry **26**, 973 (1961).

<sup>23</sup>) S. Nakanishi und E. V. Jensen, J. org. Chemistry **27**, 702 (1962).

<sup>24</sup>) A. J. Birch, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2325.

<sup>25</sup>) E. Wenkert, A. Afonso, J. B. Bredenberg, C. Kaneko und A. Tahara, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2038 (1964).

<sup>26</sup>) S. W. Pelletier, R. L. Chappell und S. Prabhakar, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 3489.

<sup>27</sup>) D. Ivanoff und A. Spassoff, Bull. Soc. chim. France [4], **49**, 19, 371, 375, 377 (1931); I. M. Panaiotov, C. Rend. Acad. bulg. Sci. **9**, 25 (1956), C. A. **52**, 1974e (1958); D. Ivanov und G. Vasilev, ebenda **9**, 29 (1956), C. A. **52**, 1974g (1958); R. B. Meyer und C. R. Hauser, J. org. Chemistry **26**, 3183 (1961); F. F. Blicke und S. Raines, ebenda **29**, 204 (1964); D. O. De Pree und R. D. Closson, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2311 (1958); vgl. aber auch U. Schmidt und M. Schwochau, Mh. Chem. **98**, 1492 (1967).

Dem *Fonds der Chemischen Industrie*, Bad Godesberg, verdanken wir die Gewährung eines Examens-Stipendiums an G. H. und die Unterstützung dieser Untersuchung mit Sachmitteln. Für die Aufnahme von Spektren und Gaschromatogrammen oder sonstige Hilfe sind wir Frau G. Rissmann, Fräulein G. Taigel, Herrn Dr. E. Keck und Herrn W. Haseloff sehr zu Dank verpflichtet.

## Beschreibung der Versuche

Alle Umsetzungen wurden in Reinstickstoff-Atmosphäre (> 99.7% N<sub>2</sub>) ausgeführt.

*Gaschromatographie*: Ausbeuten wurden häufig gaschromatographisch mit der Methode des „inneren Standards“ ermittelt. Dabei wurden die Verhältnisse der Peakflächen mit den Verhältnissen der Substanzgewichte gleichgesetzt, ohne Eichfaktoren zu berücksichtigen.

*Schmelzpunkte* wurden im Silikonölbad bestimmt und sind korrigiert.

*Lösungsmittel*: Kohlenwasserstoffe wurden durch Rektifizieren, Äther durch Abdestillieren von Lithiumaluminiumhydrid getrocknet. Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde durch Kolonnenkristallisieren<sup>28)</sup> gereinigt.

*Perchlorylfluorid*: Das Fluorierungsmittel wurde von der Pennsalt Chemical Corp., King of Prussia (Pa., USA), bezogen.

*Sicherheitsmaßnahmen*: Im Verlauf von rund 100 Ansätzen mit Perchlorylfluorid kam es dreimal zu heftigen Explosionen. In zwei dieser Fälle war ein anomaler Reaktionsverlauf vorauszusehen gewesen. Auch bei Ansätzen mit kleinsten Substanzmengen wird dringend geraten, einen Schutzschild aus Sicherheitsglas zu verwenden oder zumindest das Reaktionsgefäß mit einer dicken Plastikfolie als Splitterschutz abzudecken.

### *Arylfluoride*<sup>29)</sup>

Ein mit Quecksilberventil versehener Dreihalskolben wurde mit 40 ccm Tetrahydrofuran beschiedt und auf -78° abgekühlt. Jetzt kondensierte man 5 mMol *Perchlorylfluorid* ein, wobei der Gasstrom mit Hilfe eines Rotameters kontrolliert wurde. Zu dieser Lösung ließ man schließlich im Verlauf von 10 Min. 5 mMol äther., lithiumbromidhaltiges *Phenyllithium* tropfen. Nach dem Auftauen des inzwischen goldgelb verfärbten Ansatzes auf Raumtemp. war der *Gilman-Test*<sup>30)</sup> negativ. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.14 g Toluol als „innerem Standard“ versetzt und 3 mal mit je 50 ccm Wasser gewaschen. Laut *Gaschromatographie* (2m Carbowax 20 M (15%), 90°; 1.5 m Di-n-decyl-phthalat und Benton (je 5%), 80°) waren neben 12% *Benzol* 42% *Fluorbenzol* entstanden. Ein analoger Ansatz mit ätherischem Phenylmagnesiumbromid statt Phenyllithium lieferte nur 36% *Fluorbenzol*, aber 50% *Benzol*.

Analog wie *Fluorbenzol* wurden *2-Fluor-naphthalin*<sup>31)</sup> aus Naphthyl-(2)-lithium<sup>32)</sup> und *2.2'-Difluor-biphenyl*<sup>33-35)</sup> aus 2.2'-Dilithium-biphenyl<sup>36,37)</sup> hergestellt. Das rohe 2.2'-Difluor-biphenyl (94%) schmolz bereits bei 113–116°. Nach 3maliger Kristallisation aus Aceton betrug die Reinausb. 85% (Schmp. 116.5–117°; Lit.-Schmp.<sup>34)</sup>: 117–117.5°).



Gaschromatographisch konnten im Rohprodukt nur minimale Mengen *2-Fluor-biphenyl* und *Biphenyl* entdeckt werden (2m Silikongummi SE 30 (30%), 130°).

<sup>28)</sup> H. Schildknecht, *Analytica chim. Acta* [Amsterdam] **38**, 261 (1967).

<sup>29)</sup> Mitbearbeitet von Herrn cand. chem. M. Zimmermann.

<sup>30)</sup> H. Gilman und F. Schulze, *J. Amer. chem. Soc.* **47**, 2002 (1925).

<sup>31)</sup> G. Schiemann, W. Guelfroy und W. Winkelmüller, *Liebigs Ann. Chem.* **487**, 270 (1931).

<sup>32)</sup> H. Gilman und F. W. Moore, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 1843 (1940).

<sup>33)</sup> G. Schiemann und M. Roselier, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **65**, 737 (1932).

<sup>34)</sup> E. D. Bergmann und S. Berkovic, *J. org. Chemistry* **26**, 919 (1960).

<sup>35)</sup> G. A. Olah und W. S. Tolgyesi, *J. org. Chemistry* **26**, 2053 (1960).

<sup>36)</sup> G. Wittig und G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **580**, 44 (1953).

<sup>37)</sup> D. Hellwinkel und G. Fahrbach, *Chem. Ber.* **101**, 574 (1968).

*anti-7-Fluor-norcaran*: *syn*- und *anti-7-Brom-norcaran*<sup>38)</sup> (*syn-anti*-Verhältnis 2.8 : 1) wurden in Benzol/Äther (4 : 1) gelöst und im Frittenkolben<sup>39)</sup> dem Halogen-Metall-Austausch mit *n-Butyllithium* unterworfen. Dabei erhielt man — wie durch Umsetzung mit 1.2-Dibromäthan festgestellt wurde — ausschließlich *anti-7-Lithium-norcaran* (18%, bez. auf *syn-anti-7-Brom-norcaran*), das gewaschen, umkristallisiert und in Tetrahydrofuran/Äther (1 : 1) aufgenommen wurde.

1.5 mMol dieser Lösung des *anti-7-Lithium-norcarans* wurden — wie bei der Darstellung des Fluorbenzols geschildert — mit 1.5 mMol *Perchlorylfluorid* (in 10 ccm Tetrahydrofuran/Diäthyläther 1 : 1) behandelt. Das *anti-7-Fluor-norcaran* (83%) wurde gaschromatographisch durch Vergleich mit authent. Material<sup>40)</sup> identifiziert (1.5 m Apiezonfett L (20%), 100°; 1.5 m Silikongummi SE 30 (30%), 80°; 1.5 m Carbowax 20 M (15%), 100°).

*Cyclohexylfluorid*: 20 mMol einer 0.67 m *Cyclohexylmagnesiumbromid*-Lösung in Tetrahydrofuran/Äther (1 : 1) wurden in 20 Min. zu einer –78° kalten Lösung von 20 mMol *Perchlorylfluorid* in 15 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach dem Auftauen wurde Petroläther zugefügt, mehrmals gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die organische Phase enthielt — bez. auf eingesetztes Grignard-Reagens — nur 11% *Cyclohexylfluorid* neben 71% Cyclohexan. Die Ausbeute an Cyclohexylfluorid stieg auf 68% an, wenn man das Cyclohexylmagnesiumbromid in einer Mischung aus Hexamethylphosphorsäuretriamid, Tetrahydrofuran und Diäthyläther (1 : 1 : 1) anwendete; Cyclohexan trat jetzt nur noch zu 25% auf (Gaschromatographie: 2m Carbowax 20 M (15%), 80°; 2m Apiezonfett L (15%), 80°, Toluol als Standard).

*trans-β-Chlor-cis-β-fluor-styrol*: 1.65 g *trans-Styrylchlorid* wurden bei –100° in 15 ccm Tetrahydrofuran und je 1.5 ccm Pentan und Diäthyläther durch *n-Butyllithium* metalliert<sup>41)</sup>. In die farblose Suspension wurden während 15 Min. unter kräftigem Rühren 18 mMol *Perchlorylfluorid* eingeleitet. Nach dem Auftauen auf Raumtemp. wurde mit 50 ccm Äther versetzt und mit 5 mal 50 ccm Wasser gewaschen. Die getrocknete organische Phase wurde über eine Widmer-Spirale konzentriert und der Rückstand i. Wasserstrahlvak. destilliert. Die bei 77–83°/13 Torr übergangende farblose Flüssigkeit enthielt laut Gaschromatogramm (2m Carbowax 20 M (15%), 170°) 45% *trans-β-Chlor-cis-β-fluor-styrol*, 18% *ω-Chlor-phenylacetylen* und 20% *trans-Styrylchlorid* (Ausbb. bez. auf eingesetztes *trans-Styrylchlorid*).

Chlor-fluor-styrol und Chlor-phenylacetylen wurden präparativ gaschromatographisch (6m Carbowax 20 M (30%), 190°) abgetrennt. Chlor-fluor-styrol zeigte Signale für aromatische und olefinische Wasserstoffkerne im Verhältnis 5 : 1. Die aromatischen Wasserstoffkerne absorbierten als breites Multiplett; das Erscheinungsbild ist für Abkömmlinge des *trans-Styrylchlorids* typisch<sup>42, 43)</sup>. Das Dublett des Vinyl-Wasserstoffs ( $\delta = -5.77$  ppm bezügl. Tetramethylsilan) mit der Kopplungskonstanten 30 Hz beweist dessen *trans*-Stellung zum Fluoratom<sup>44, 45)</sup>.

$C_8H_6ClF$  (156.6) Ber. C 61.36 H 3.86 Gef. C 61.50 H 4.05

$C_8H_5Cl$  (136.6) Ber. C 70.34 H 3.69 Gef. C 70.34 H 3.88

<sup>38)</sup> D. Seyferth und B. Prokai, J. org. Chemistry **31**, 1702 (1966).

<sup>39)</sup> M. Schlosser und V. Ladenberger, J. organomet. Chem. **8**, 193 (1967).

<sup>40)</sup> M. Schlosser und G. Heinz, Angew. Chem. **79**, 617 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 629 (1967).

<sup>41)</sup> M. Schlosser und V. Ladenberger, Chem. Ber. **100**, 3893 (1967).

<sup>42)</sup> R. C. Fahey und C. Schubert, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5172 (1965).

<sup>43)</sup> M. Schlosser und V. Ladenberger, Chem. Ber. **100**, 3901 (1967).

<sup>44)</sup>  $J(HF, cis) = 1-8$  Hz,  $J(HF, trans) = 12-40$  Hz (H. M. McConnell, C. A. Reilly und A. D. McLean, J. chem. Physics **24**, 479 (1956)).

<sup>45)</sup> Für mehrere *cis-β-Alkyl*- und *cis-β-Aryl-α-alkyl-vinylfluoride* wurde eine HF-Kopplung von 37 Hz gemessen (M. Schlosser und K. F. Christmann, unveröffentlicht).

*Benzylfluorid*: Zu einer bei  $-78^\circ$  vorgelegten Lösung von 2 mMol *Perchlorylfluorid* in 5 ccm Tetrahydrofuran wurden 5 ccm einer 0.4 m Lösung von *Benzylmagnesiumchlorid* in Hexamethylphosphorsäuretriamid/Tetrahydrofuran (1 : 1) langsam zugetropft. Unter Rühren ließ man auf Raumtemp. kommen und verteilte zwischen Wasser und Petroläther. Die organische Phase wurde abgehoben und noch 2mal rasch mit Eiswasser durchgeschüttelt. Gaschromatographisch wurden in der getrockneten Lösung 39% *Benzylfluorid* (2m Carbowax 20 M (15%),  $120^\circ$ , 1.5 m SE 30 (15%),  $120^\circ$ ; 2m Apiezonfett M (15%),  $240^\circ$ ) entdeckt.

Bei Verwendung von *Benzyllithium*<sup>46)</sup> in Tetrahydrofuran/Äther (1 : 1) stieg die Ausb. an *Benzylfluorid* auf 50%.

Bei einem Ansatz im 50-mMol-Maßstab legte man das Grignard-Reagens bei  $-78^\circ$  vor und leitete in 50 Min. das gasförmige Perchlorylfluorid ein. Die Aufarbeitung lieferte 1.47 g Destillat, bestehend aus Toluol (20%) und Benzylfluorid (10%, bez. auf Benzylmagnesiumchlorid). Im Rückstand fand man 65% 1.2-Diphenyl-äthan.

Das Benzylfluorid wurde durch Retentionszeit-Vergleich mit authent. Material<sup>47, 48)</sup> sowie durch die Verbrennungsanalyse und das Kernresonanzspektrum (aromatische : aliphatische Wasserstoffkerne = 5 : 2,  $\delta_{\text{H}\alpha} = -5.23$  ppm, bez. auf TMS,  $J_{\text{H}\alpha, \text{F}} = 48$  Hz) identifiziert.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{F}$  (110.1) Ber. C 76.34 H 6.41 Gef. C 76.20 H 6.51

*$\omega$ -Fluor-acetophenon*<sup>49)</sup>: 100 mMol *n-Butyllithium*-Lösung in 60 ccm Hexan wurden mit dem gleichen Vol. Toluol verdünnt und unter Eiskühlung langsam mit 100 mMol *Diisopropylamin*<sup>50)</sup> versetzt. Beim Zutropfen von 1 Äquiv. *Acetophenon* wurde die trübe Lösung wieder klar und nahm bernsteingelbe Farbe an. Im Ölpumpenvak. wurde das freigewordene Diisopropylamin, das Hexan und ein Großteil des Toluols in eine Kühlfalle destilliert, bis im Reaktionsgefäß nur noch  $\frac{1}{3}$  des ursprünglichen Lösungsvolumens vorhanden war. Diese Lösung des Acetophenon-Lithiumenolats wurde mit 30 ccm Tetrahydrofuran verdünnt und dann zu 10 mMol *Perchlorylfluorid* in 30 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach der Hydrolyse extrahierte man die wäßr. Phase 2mal mit je 50 ccm Äther und wusch die vereinigten organischen Phasen mit Wasser. Durch fraktionierte Destillation wurden bei Sdp.<sub>15</sub>  $90-115^\circ$  9.84 g Destillat isoliert, das laut Gaschromatogramm (1.5 m Apiezonfett L (15%),  $140^\circ$ ; 1.5 m Silikongummi SE 30 (30%),  $140^\circ$ ) 44%  *$\omega$ -Fluor-acetophenon* und 32% *Acetophenon* enthielt. Die Fluor-Verbindung wurde durch präparative Gaschromatographie (6m Silikongummi SE 30 (30%),  $120^\circ$ ) gereinigt.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{FO}$  (138.1) Ber. C 69.56 H 5.11 Gef. C 69.42 H 5.07

*n-Dodecylfluorid*<sup>29)</sup>: 22 mMol *n-Dodecylithium*<sup>51)</sup> in 50 ccm Petroläther wurden bei  $-78^\circ$  zu 25 mMol *Perchlorylfluorid* in 100 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach der Hydrolyse wurde die organische Phase am Rotationsverdampfer konzentriert, ein Aliquot mit Tetralin standardisiert und gaschromatographisch untersucht (1.5 m Carbowax 20 M (20%),  $140^\circ$ ). Die Hauptmenge wurde destilliert (Sdp.<sub>14</sub>  $91-98^\circ$ ). Das Destillat enthielt noch etwas *n-Dodecan*, das sich präparativ-gaschromatographisch (6m Carbowax 20 M (30%);  $120-170^\circ$ ) entfernen ließ.

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{F}$  (188.3) Ber. C 76.53 H 13.38 Gef. C 76.54 H 13.40

46) D. Seyferth, R. Suzuki, C. J. Murphy und C. R. Sabet, J. organomet. Chem. **2**, 431 (1964).

47) C. K. Ingold und E. H. Ingold, J. chem. Soc. [London] **1928**, 2249.

48) G. Olah und H. Pavlath, Acta chim. Acad. Sci. hung. **3**, 425 (1953).

49) Mitbearbeitet von Herrn cand. chem. P. Weiß.

50) Freundlicherweise von der Firma *Brenntag*, Mülheim (Ruhr), kostenlos zur Verfügung gestellt.

51) R. N. Meals, J. org. Chemistry **9**, 211 (1944).

*16 $\alpha$ -Fluor-3 $\beta$ -hydroxy-androsten-(5)-on-(17)* (7): 4.0 g (10.7 mMol) *3 $\beta$ -[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-androsten-(5)-on-(17)* (4)<sup>52,53</sup> in 25 ccm Toluol wurden unter Wasserkühlung zu 10.7 mMol *Lithium-diisopropylamid* in 15 ccm Toluol getropft. Wie üblich wurde die gelbbraune Lösung auf  $\frac{1}{3}$  ihres ursprünglichen Vol. eingengt und dann zu 15 mMol *Perchlorylfluorid* in 30 ccm Tetrahydrofuran getropft. Die Lösungsmittel wurden abrotiert, der Rückstand an Florisil® (Magnesiumsilikat-Gel) adsorbiert und mit Benzol eluiert. Zuerst kamen 71% Rohprodukt **6** und anschließend 17% Ausgangsmaterial (4). Durch 3 maliges Umkristallisieren aus Aceton ließ sich der Schmp. des *16 $\alpha$ -Fluor-3 $\beta$ -[tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-androsten-(5)-on-(17)* (6) von 185–190° auf 214–216° erhöhen. Reinausb. 56%.

$C_{24}H_{35}FO_3$  (390.5) Ber. C 73.81 H 9.03 Gef. C 73.96 H 8.78

0.5 g **6** wurden in 40 ccm Äthanol mit 2 ccm Wasser und 0.5 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit festem Natriumhydroxid neutralisiert, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Nach 4 maligem Umkristallisieren aus Äther/Methylenchlorid (2:1) schmolz die reine Substanz **7** (84%) bei 180–181° (Lit.-Schmp.<sup>22,23</sup>): 182–183°).

$C_{19}H_{27}FO_2$  (306.5) Ber. C 74.47 H 8.88 Gef. C 74.54 H 8.91

Von einer  $CDCl_3$ -Lösung des Rohproduktes der säulenchromatographischen Trennung wurde das Kernresonanzspektrum aufgenommen (Gerät: Varian HA 100). Dabei erschien die 18-Methylgruppe ( $\delta = -0.94$  ppm) als scharfes Singulett. Folglich besetzt das Fluoratom an C-16 die  $\alpha$ -Stellung, weil es dort keine HF-Kopplung verursacht, während bei  $\beta$ -ständigem Fluoratom eine Aufspaltung der Methylgruppe von 0.5–3 Hz zu erwarten wäre<sup>54,55</sup>).

*4 $\alpha$ -Fluor-cholesten-(5)-on-(3)* (8): Eine Lösung von 3.8 g (9.9 mMol) *Cholesten-(5)-on-(3)* in 30 ccm Toluol wurde unter Wasserkühlung zu 9.8 mMol *Lithium-diisopropylamid* getropft. Nach dem Einengen des Ansatzes auf  $\frac{1}{3}$  des ursprünglichen Vol. wurden 10 ccm Tetrahydrofuran zugesetzt und die Lösung bei  $-78^\circ$  zu 15 mMol *Perchlorylfluorid* in 20 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach dem Auftauen zog man die Lösungsmittel, ohne zu hydrolysieren<sup>56</sup>, am Rotationsverdampfer ab. Aus dem Rückstand wurden durch Säulenchromatographie 45% rohes **8** vom Schmp. 120–130° abgetrennt. Nach 4 maligem Umkristallisieren aus Aceton schmolz die analysenreine Substanz bei 153–156°.

$C_{27}H_{43}FO$  (402.6) Ber. C 80.54 H 10.76 Gef. C 80.36 H 10.75

Vor der Kristallisation wurde ein 100-MHz-Kernresonanzspektrum in  $CDCl_3$  aufgenommen. Die 19-Methylgruppe erscheint als scharfes Singulett bei  $-1.23$  ppm. Das Fehlen einer HF-Kopplung ist typisch für in  $4\alpha$ -Position fluoriierte Steroide und läßt sich nicht mit einer  $\beta$ -Stellung des Fluoratoms vereinbaren, da diese zu einer Aufspaltung der Methylgruppe von 1–7 Hz führen sollte<sup>54,55</sup>).

*2-Methyl-valeriansäure*: Zu 100 mMol *Lithium-diisopropylamid* in je 60 ccm Toluol und Hexan wurden bei  $-10^\circ$  langsam 30 ccm Hexamethylphosphorsäuretriamid zugefügt. Die entstehende klare, intensiv rote Lösung wurde bei Raumtemp. mit 5.1 g (50 mMol) *n*-Valeriansäure versetzt, wobei sie sich entfärbte. Man engte i. Ölpumpenvak. auf 50 ccm

<sup>52</sup> A. C. Ott, M. F. Murray und R. L. Pederson, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1239 (1952).

<sup>53</sup> E. W. Greenhalgh, H. B. Henbest und E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1190.

<sup>54</sup> A. D. Cross und P. W. Landis, J. Amer. chem. Soc. **86**, 4005 (1964).

<sup>55</sup> N. S. Bhacca und D. H. Williams, Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 123, Holden Day Inc., San Francisco 1964.

<sup>56</sup> Gibt man Wasser zu, dann fällt das Produkt als dunkelbraunes, harziges Öl an, das nur schwer kristallisiert werden kann.

ein und tropfte 7.5 g (52.8 mMol) *Methyljodid* in 20 ccm Tetrahydrofuran zu. Nach 1 Stde. wurde mit 2mal 50 ccm gesätt. Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert, die vereinigten wäßr. Phasen mit Salzsäure angesäuert und 3mal mit je 30 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Bei der fraktionierten Destillation (Sdp. 75–85°) gingen 5.08 g Destillat über, das laut Gaschromatographie (2m Silikonöl (10%) + Behensäure (3%) + Phosphorsäure (2%), 130°) aus 27% *Valeriansäure*, 63% *2-Methyl-valeriansäure* und 0.1% *Dimethyl-valeriansäure* bestand. Durch präparative Gaschromatographie wurde die *2-Methyl-valeriansäure* auf der gleichen Säule analysenrein abgetrennt.

$C_6H_{12}O_2$  (116.2) Ber. C 62.04 H 10.41 Gef. C 62.09 H 10.35

*2-Fluor-valeriansäure*: Analog zur Darstellung der *2-Methyl-valeriansäure* wurden 50 mMol des 1,3-Dianions hergestellt. Diese Lösung wurde dann langsam zu 55 mMol *Perchlorylfluorid* in 30 ccm Tetrahydrofuran getropft. Die übliche Aufarbeitung mittels Extraktion und Destillation (Sdp.<sub>15</sub> 75–83°) lieferte 4.9 g eines farblosen Produktgemisches, das 68% *Valeriansäure* und 18% *2-Fluor-valeriansäure* enthielt. (Gaschromatographie: 2m Silikonöl (10%) + Behensäure (3%) + Phosphorsäure (2%), 118°.) Die Fluor-valeriansäure wurde präparativ gaschromatographisch abgetrennt.

$C_5H_9FO_2$  (120.1) Ber. C 49.99 H 7.55 Gef. C 49.35 H 7.66

*Versuch zur Darstellung von  $\omega$ -Fluor-phenylacetylen*: Im 20-mMol-Maßstab wurden *Lithium-phenylacetylid* mit *Perchlorylfluorid* bei  $-78^\circ$  in 25 ccm Diäthyläther/Pentan (1:1) umgesetzt. Nach Hydrolyse ließ man die Ätherschicht eindunsten. Gaschromatographisch war im Rückstand lediglich Phenylacetylen nachweisbar. Die Säulenchromatographie des organischen Rückstandes an basischem Aluminiumoxid mit Cyclohexan/Dichlormethan (5:1) erlaubte jedoch, außerdem 32% *Diphenylbutadiin* (Schmp. 84–86°, Mischprobe mit authent. Material ohne Depression) sowie größere Mengen eines fluor-freien, blaßblau fluoreszierenden, offenbar oligomeren Materials abzutrennen.

[540/68]