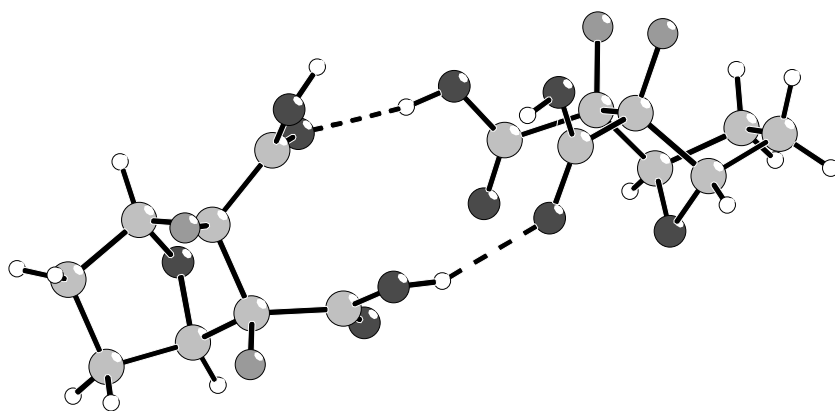


Michael Essers

**Diels-Alder-Reaktionen fluorierter Dienophile und Diene  
und ihr Einsatz in Synthesen fluorierter Steroidanaloga  
und Cantharidine**



Münster

- 2001 -



Organische Chemie

**Diels-Alder-Reaktionen fluorierter Dienophile und Diene  
und ihr Einsatz in Synthesen fluorierter Steroidanaloga  
und Cantharidine**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Michael Essers  
aus Bonn

- 2001 -

Dekan: Prof. Dr. Wulfhard Lange  
Erster Gutachter: Prof. Dr. Günter Haufe  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Erker  
Tag der mündlichen Prüfungen: 19., 22. und 27. November 2001  
Tag der Promotion: 27. November 2001

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1998 bis Mai 2001 am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster angefertigt.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. G. Haufe, danke ich für die Stellung des interessanten Themas, für die vielseitige Förderung und Unterstützung sowie die anregenden fachlichen Diskussionen.



*Meinen Eltern, Sabine und Marc*





Teile der in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht:

a) Veröffentlichungen

„Synthesis of the first fluorinated cantharidin analogues“

M. Essers, B. Wibbeling, G. Haufe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5429-5433.

„Chemical Consequences of Fluorine Substitution. Part 2. Diastereoselective DIELS-ALDER Reactions of Fluorinated  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds“

M. Essers, T. Ernet, G. Haufe, *J. Org. Chem.*, zur Publikation eingereicht.

b) Vortrag

„Diastereo- und enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen fluorierter  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen“

M. Essers, T. Ernet, G. Haufe, 9. *Deutscher Fluortag*, Schmitten, Taunus, 25.09.-27.09.2000.

c) Posterbeiträge

„Asymmetric Diels-Alder Reactions with a Fluorinated Dienophile Mediated by Enantiopure Lewis Acids“

M. Essers, G. Haufe, *Trends in Catalysis*, Münster, 24.08.1998.

„Diastereo- and Enantioselective Diels-Alder Reactions of Fluorinated  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds“

M. Essers, T. Ernet, G. Haufe, 16<sup>th</sup> *International Symposium on Fluorine Chemistry*, Durham, Großbritannien, 16.07.-21.07.2000, Book of Abstracts, p. 1P-13.

„Diastereo- and Enantioselective Diels-Alder Reactions of Fluorinated  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds“

M. Essers, T. Ernet, G. Haufe, *Symposium on Electron Transfer in Inorganic and Organic Chemistry*, Münster, 15.11.-17.11.2000.

„Thermal Diels-Alder Reactions of 6-Trifluoromethyl-3-(*N*-benzoylamino)-2-pyrone. New Synthesis of *para*-Trifluoromethyl Anilines“

I. I. Gerus, M. Essers, G. Haufe, 15<sup>th</sup> *Winter Fluorine Conference*, St. Petersburg, Florida, USA, 14.01.-19.01.2001, Book of Abstracts, p. 50.

„Selectivity of Diels-Alder Reactions of Perfluoroalkenyl Ketones with Dienes. Synthesis of Fluorinated Aromatic Compounds.“

F. Chanteau, M. Essers, R. Plantier-Royon, G. Haufe, C. Portella, 13<sup>th</sup> *European Symposium on Fluorine Chemistry*, Bordeaux, Frankreich, 15.07.-20.07.2001, Book of Abstracts, p. 2-P50.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Natürliches Vorkommen von Fluor .....	1
1.2 Der Einfluß des Fluors als Substituent in organischen Molekülen.....	1
1.3 Fluorierte Pharmaka.....	3
1.4 Die DIELS-ALDER-Reaktion zum Aufbau von Natur- und Wirkstoffen.....	5
1.4.1 Steroide.....	6
1.4.2 Cantharidine .....	7
1.5 DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten Edukten.....	8
1.5.1 DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten Dienen .....	9
1.5.2 DIELS-ALDER-Reaktionen mit monofluorierten Dienophilen.....	10
<b>2 Aufgabenstellung</b>	<b>13</b>
<b>3 Allgemeiner Teil</b>	<b>15</b>
3.1 Grundlagen der DIELS-ALDER-Reaktion .....	15
3.2 Eigenschaften von Vinylfluoriden .....	18
3.3 Systematische Untersuchung von DIELS-ALDER-Reaktionen $\alpha$ -fluoriertes, $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien .....	19
3.3.1 Darstellung fluoriertes und unfluoriertes $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonyl- verbindungen .....	20
3.3.2 DIELS-ALDER-Reaktionen der $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen.....	21
3.3.2.1 Konventionelle thermische DIELS-ALDER-Reaktionen.....	22
3.3.2.2 Mikrowellenvermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen .....	25
3.3.2.3 LEWIS-Säure-vermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen .....	26
3.3.2.4 Asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktionen.....	32
3.3.3 Struktursicherungen.....	36
3.4 Thermische DIELS-ALDER-Reaktionen mit ausgewählten fluorierten Substraten.....	39
3.4.1 DIELS-ALDER-Reaktion von Fluorfumarsäuredimethylester mit Cyclopentadien .....	39
3.4.2 DIELS-ALDER-Reaktion von 3-Benzamido-6-trifluormethyl-2-pyron	

---

mit $\alpha$ - und $\beta$ -Fluorstyrol.....	40
3.4.2.1 Darstellung von $\alpha$ -Fluorstyrol .....	41
3.4.2.2 <i>N</i> -Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin.....	43
3.4.3 DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Trifluormethylsulfonyl-1,3-cyclohexadien mit 2-Fluorocyclohex-1-en-3-on .....	47
3.4.4 DIELS-ALDER-Reaktion von 2,3,4,4,5,5,5-Heptafluor-1-phenylpent- 2-en-1-on mit Cyclopentadien .....	50
3.5 Synthesen fluorierter Steroidvorläufer.....	51
3.5.1 Darstellung eines monofluorierten ABC-Steroid- bzw. BCD-Homosteroid- bausteins durch intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion .....	54
3.5.1.1 Syntheseplanung.....	55
3.5.1.2 Darstellung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten .....	56
3.5.1.3 Darstellung der Alkylierungsreagentien.....	58
3.5.1.4 Alkylierung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten mit 2-Fluor-6-iodhex-1-en .....	75
3.5.1.5 Darstellung des <i>o</i> -Chinodimethanvorläufers 2-Fluor-6-(3- methoxybicyclo-[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on.....	77
3.5.1.6 Intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zum Steroidbaustein 10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2 <i>H</i> - phenanthren-1-on .....	81
3.5.2 Darstellung fluorierter Steroidvorläufer nach der AB + D $\rightarrow$ ABCD-Methode.....	87
3.5.2.1 Reaktionen von DANES Dien mit fluorierten Benzochinonen .....	89
3.5.2.2 Nutzung fluorierter Diene zum Aufbau von Steroidanaloga nach der AB + D $\rightarrow$ ABCD-Methode.....	118
3.5.2.3 DIELS-ALDER-Reaktion von 1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6- methoxy-1-vinylnaphthalin mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on.....	126
3.5.3 Modellreaktionen zur Synthese fluorierter Steroide durch DIELS-ALDER- Reaktion.....	135
3.5.3.1 Fluorierte Diene und unfluorierte Dienophile als Synthesebausteine.....	135
3.5.3.2 Fluorierte Dienophile und unfluorierte Diene als Synthesebausteine.....	142

---

3.6 Fluorierte Cantharidinanaloga.....	146
3.6.1 Synthesekonzept.....	147
3.6.2 Synthese der monofluorierten Cantharidinanaloga .....	147
3.6.2.1 Synthese von Fluorbutendisäuren.....	147
3.6.2.2 Darstellung von Fluormaleinsäureanhydrid.....	153
3.6.2.3 DIELS-ALDER-Reaktion von Fluormaleinsäureanhydrid mit Furan..	153
3.6.2.4 Hydrierung von 5,6-Didehydro-2-fluornorcantharidin.....	155
3.6.3 Synthese der difluorierten Cantharidinanaloga .....	156
3.6.3.1 Synthese von Difluorbutendisäure.....	156
3.6.3.2 Darstellung von 2,3-Difluorendothall.....	157
3.6.3.3 Darstellung von 2,6-Difluornorcantharidin .....	159
3.6.4 Synthese von Norcantharidin und Endothall.....	159
3.6.5 <sup>17</sup> O-NMR-Untersuchungen.....	160
<b>4 Zusammenfassung</b>	<b>163</b>
<b>5 Experimenteller Teil</b>	<b>170</b>
5.1 Allgemeine Hinweise.....	170
5.1.1 Meßgeräte und Methoden.....	170
5.1.2 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel.....	173
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	174
5.3 Systematische Untersuchung von DIELS-ALDER-Reaktionen $\alpha$ -fluoriertes, $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien .....	179
5.3.1 Darstellung fluoriertes und unfluoriertes $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen.....	179
5.3.1.1-Fluoracrylsäurebenzylester ( <b>65</b> ) .....	179
5.3.1.2 Acrylsäurebenzylester ( <b>66</b> ) .....	180
5.3.1.3 2-Fluorocrotonaldehyd ( <b>43</b> ).....	181
5.3.1.4 Crotonaldehyd ( <b>57</b> ).....	181
5.3.2 Darstellung der Titan-TADDOLate ( <b>89</b> ).....	181
5.3.2.1 Diisopropoxytitan(IV)dichlorid ( <b>93</b> ) .....	181
5.3.2.2 Darstellung der TADDOLe .....	182
5.3.2.3 Darstellung der Titan-TADDOLate ( <b>89</b> ) .....	182

---

5.3.3 DIELS-ALDER-Reaktionen mit den $\alpha,\beta$ -ungesättigten	
Carbonylverbindungen.....	182
5.3.3.1 2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester ( <b>44a</b> ).....	182
5.3.3.2 Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester ( <b>76a</b> ) .....	189
5.3.3.3 1-(2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on ( <b>44b</b> ).....	191
5.3.3.4 1-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on ( <b>76b</b> ).....	195
5.3.4 Umsetzung von 1-(2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on ( <b>44b</b> )	
mit Titantetrachlorid.....	197
5.3.5 Bestimmung der Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnisse der	
DIELS-ALDER-Produkte.....	198
5.3.6 Nebenprodukte .....	198
5.4 Thermische DIELS-ALDER-Reaktionen mit ausgewählten fluorierten Substraten.....	201
5.4.1 Darstellung von 2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-	
dimethylester ( <b>95</b> ).....	201
5.4.2 Darstellung von <i>N</i> -Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin ( <b>107a</b> ) .....	203
5.4.2.1 Darstellung von (1-Fluorvinyl)-benzol ( $\alpha$ -Fluorstyrol, <b>100</b> ).....	203
5.4.2.2 <i>N</i> -Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin ( <b>107a</b> ).....	205
5.4.3 Darstellung von 1-(2-Fluor-5-trifluormethansulfonylbicyclo[2.2.2]-	
oct-5-en-2-yl)-hexan-1-on ( <b>110</b> ).....	206
5.4.4 Darstellung von 2-Benzoyl-2,3-difluor-3-(pentafluorethyl)-bicyclo-	
[2.2.1]hept-5-en ( <b>117</b> ).....	210
5.5 Synthesen fluorierter Steroidvorläufer.....	213
5.5.1 Darstellung des fluorierten ABC- bzw. BCD-Steroidbausteines <b>47</b> .....	213
5.5.1.1 Darstellung des Dienäquivalents 1-Cyano-4-methoxy-	
benzocyclobuten ( <b>48</b> ).....	213
5.5.1.2 Darstellung der Alkylierungsreagentien.....	218
5.5.1.3 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-	
1,3,5-trien-7-carbonitril ( <b>157a</b> ).....	234
5.5.1.4 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-	
1,3,5-trien ( <b>158a</b> ) .....	238
5.5.1.5 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-	
hex-1-en-3-ol ( <b>159</b> ).....	242
5.5.1.6 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-	

---

hex-1-en-3-on ( <b>122</b> ).....	246
5.5.1.7 10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2 <i>H</i> - phenanthren-1-on ( <b>47</b> ) .....	247
5.5.1.8 Alternativer Versuch zur Synthese des $\alpha$ -fluorierten, $\alpha,\beta$ -ungesättigten Alkylierungsreagenzes.....	249
5.5.2 Darstellung von fluorierten Steroidvorläufern nach der AB + D $\rightarrow$ ABCD-Methode.....	256
5.5.2.1 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthol ( <b>181</b> ) und 3,4-Dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin (DANES Dien, <b>50</b> ) .....	256
5.5.3 Darstellung der fluorierten Hydrochinone.....	258
5.5.3.1 Fluorhydrochinon ( <b>183</b> ).....	258
5.5.3.2 2,3-Difluorhydrochinon ( <b>194</b> ) .....	259
5.5.3.3 2,6-Difluorhydrochinon ( <b>186</b> ) .....	260
5.5.4 Darstellung der fluorierten Benzochinone.....	261
5.5.4.1 Fluorbenzochinon ( <b>184</b> ) .....	261
5.5.4.2 2,3-Difluorbenzochinon ( <b>189</b> ) .....	262
5.5.4.3 2,6-Difluorbenzochinon ( <b>190</b> ) .....	263
5.5.4.4 2,3,5,6-Tetrafluorbenzochinon ( <b>191</b> , Fluoranil).....	264
5.5.4.5 DIELS-ALDER-Reaktion von Fluorbenzochinon ( <b>184</b> ) mit DANES Dien ( <b>50</b> ).....	264
5.5.4.6 DIELS-ALDER-Reaktion von 2,3-Difluorbenzochinon ( <b>189</b> ) mit DANES Dien ( <b>50</b> ).....	269
5.5.4.7 2,3-Difluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion ( <b>202</b> ) .....	271
5.5.4.8 DIELS-ALDER-Reaktion von 2,6-Difluorbenzochinon ( <b>190</b> ) mit DANES Dien ( <b>50</b> ).....	273
5.5.4.9 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexa- hydrochrysen-1,4-dion ( <b>209</b> ).....	276
5.5.4.10 Reduktion von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5, 6,12,12a-hexahydro-chrysen-1,4-dion ( <b>209</b> ) mit Zink.....	279
5.5.4.11 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-1,4,4a,4b,5,6,12,12a- octahydrochrysen-1,4-diol ( <b>218</b> ).....	282
5.5.4.12 Reduktion von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy- 4a,4b,5,6,12,12a-hexahydro-chrysen-1,4-dion ( <b>209</b> ) mit	

---

Diisobutylaluminiumhydrid.....	283
5.5.4.13 Umsetzung von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5, 6,12,12a-hexahydro-chrysen-1,4-dion ( <b>209</b> ) mit Methanol.....	287
5.5.4.14 6-Fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-diol ( <b>232</b> ) .....	290
5.5.4.15 <i>endo</i> -6-Fluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin- 5,8-dion ( <i>endo</i> - <b>226</b> ) .....	291
5.5.4.16 <i>endo</i> -6,7-Difluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin- 5,8-dion ( <i>endo</i> - <b>227</b> ) .....	292
5.5.4.17 DIELS-ALDER-Reaktion von <i>endo</i> -6,7-Difluor-1,4,4a,8a- tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-dion ( <i>endo</i> - <b>227</b> ) mit 3,4-Dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin (DANES Dien, <b>50</b> ) .....	294
5.5.4.18 Elektrophile Fluorierung von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon ( <b>174</b> ) .....	294
5.5.4.19 Darstellung von 1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6- methoxynaphthalin ( <b>249</b> ) .....	297
5.5.4.20 Darstellung von 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2- dihydronaphthalin ( <b>242</b> ).....	306
5.5.4.21 Darstellung des Dienophils 2-Methylcyclopent-2-enon ( <b>179</b> ).....	316
5.5.4.22 3-Methoxy-12,13-dimethyl-6,7,11,12,13,14,15,16- octahydrocyclopenta[ $\alpha$ ]-phenantren-17-on ( <b>254</b> ) .....	319
5.5.5 Modellreaktionen zur Synthese fluorierter Steroide durch DIELS-ALDER- Reaktion.....	321
5.5.5.1 DIELS-ALDER-Reaktion von $\alpha$ -Fluorstyrol ( <b>100</b> ) mit Maleinsäureanhydrid ( <b>271</b> ) .....	321
5.5.5.2 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen ( <b>279</b> ) .....	323
5.5.5.3 DIELS-ALDER-Reaktion von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen ( <b>279</b> ) mit Maleinsäureanhydrid ( <b>271</b> ).....	325
5.5.5.4 Darstellung von 2-Fluorcyclohex-2-enon.....	327
5.5.5.5 DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluorcyclohex-2-enon ( <b>294</b> ) mit Cyclopentadien .....	330
5.6 Fluorierte Cantharidinanaloga.....	331
5.6.1 Darstellung monofluorierter Cantharidinanaloga.....	331
5.6.1.1 Synthese von Fluormaleinsäureanhydrid ( <b>58a</b> ) .....	331
5.6.1.2 <i>exo</i> -2-Fluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3,5-dion	



---

( <i>exo</i> -59a) und 2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en- 2,3-dicarbonsäure ( <b>310a</b> ) .....	341
5.6.1.3 <i>exo,exo</i> -2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en- 2,3-dicarbonsäure ( <i>exo,exo</i> - <b>310a</b> ) .....	344
5.6.1.4 <i>exo</i> -2-Fluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]decan-3,5-dion (2-Fluornorcantharidin, <i>exo</i> - <b>56a</b> ) .....	345
5.6.1.5 <i>exo-exo</i> -2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan- 2,3-dicarbonsäure (2-Fluorendothall, <i>exo,exo</i> - <b>57a</b> ) .....	347
5.6.2 Darstellung difluorierter Cantharidinanaloga.....	348
5.6.2.1 Difluormaleinsäure (( <i>Z</i> )- <b>301b</b> ).....	348
5.6.2.2 Difluormaleinsäureanhydrid ( <b>58b</b> ) .....	349
5.6.2.3 <i>exo,exo</i> -2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en- 2,3-dicarbonsäure ( <i>exo,exo</i> - <b>310b</b> ) .....	350
5.6.2.4 <i>exo,exo</i> -2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan- 2,3-dicarbonsäure (2,3-Difluorendothall, <i>exo,exo</i> - <b>57b</b> ) .....	350
5.6.2.5 <i>exo</i> -2,6-Difluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]decan-3,5-dion (2,6-Difluornorcantharidin, <i>exo</i> - <b>56b</b> ) .....	352
5.6.3 Darstellung nichtfluorierter Cantharidinanaloga.....	353
5.6.3.1 <i>exo</i> -4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-8-en-3,5-dion ( <i>exo</i> - <b>312</b> ).....	353
5.6.3.2 <i>exo</i> -4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]decan-3,5-dion (Norcantharidin, <b>19</b> ).....	354
5.6.3.3 <i>exo,exo</i> -7-Oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarbonsäure (Endothall, <b>20</b> ) .....	355
<b>6 Anhang</b> .....	<b>357</b>
6.1 Verzeichnis der Abkürzungen.....	357
6.2 Erweiterte Daten zu den Kristallstrukturanalysen.....	358
6.2.1 <i>N</i> -Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin ( <b>107a</b> ).....	358
6.2.2 2,3-Difluorhydrochinon ( <b>194</b> ) .....	361
6.2.3 2,6-Difluorhydrochinon ( <b>186</b> ) .....	362
6.2.4 <i>exo,exo</i> -2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en- 2,3-dicarbonsäure ( <i>exo,exo</i> - <b>310a</b> ) .....	363
6.2.5 <i>exo,exo</i> -2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarbonsäure	

(2,3-Difluorendothall, <i>exo,exo</i> -57b).....	365
6.3 Literaturverzeichnis .....	367

# 1 Einleitung

## 1.1 Natürliches Vorkommen von Fluor

Fluor kommt aufgrund seiner außergewöhnlich hohen Reaktionsfähigkeit in der Natur ausschließlich in Verbindungen vor. Sein Anteil an der oberen, 16 km dicken Erdkruste beträgt etwa 0.065 %, womit es das dreizehnhäufigste Element<sup>1</sup> (bzw. das achthäufigste Nichtmetall<sup>2</sup>) der Erde ist. Dagegen beträgt die Fluoridkonzentration im Meerwasser nur ca. 1.2 ppm, die Chloridkonzentration aber 19000 ppm.<sup>3</sup> Der größte Teil des Fluors ist in schwerlöslichen Fluoriden, vor allem dem Calciumfluorid ( $\text{CaF}_2$ , Flußspat, Fluorit) gebunden. Ferner findet sich Fluorid in Kryolith ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) und vielen Silicaten. Fluorverbindungen treten spurenweise in sehr vielen pflanzlichen und tierischen Organismen auf, wobei Tee, Spargel und Fische besonders reich an Fluorid sind.<sup>1</sup> Ein bei Neuseeland vorkommender Schwamm hat sogar einen Fluoridgehalt von bis zu 11.5 % des Trockengewichts.<sup>1</sup>

Die Zahl der natürlich vorkommenden fluorierten organischen Verbindungen ist dagegen sehr gering: 1999 standen einigen hundert bekannten chlorierten nur dreizehn fluorhaltige Naturstoffe gegenüber.<sup>4</sup> Dies ist eine Folge der schlechten Bioverfügbarkeit des Fluors. Außerdem verhindert die Enzymtoxizität vieler fluorierter Verbindungen ihre Beteiligung an Lebensprozessen. Als bekanntestes Beispiel sei hier das Monofluoracetat genannt, welches durch kompetitive Hemmung des Enzyms Aconitat-Hydratase (Aconitase) den für den Stoffwechsel unentbehrlichen Citronensäure-Zyklus unterbricht.<sup>5</sup>

## 1.2 Der Einfluß des Fluors als Substituent in organischen Molekülen

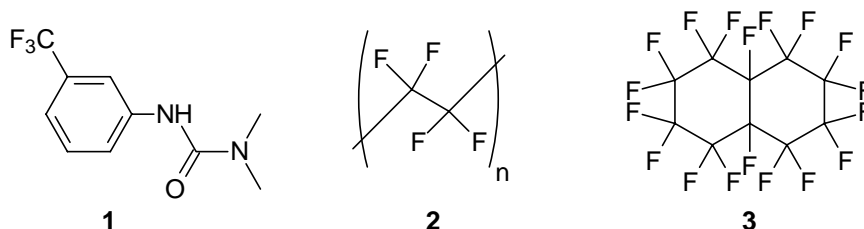
Drei Faktoren begründen hauptsächlich das Interesse an Fluor als Substituent in organischen Molekülen:<sup>6,7,8</sup>

- die große Stabilität der C-F-Bindung: Fluor bildet als leichtestes Halogen die stärkste Einfachbindung zu Kohlenstoff (C-F: 485 kJ/mol, C-Cl: 339 kJ/mol, C-H: 413 kJ/mol, C-O: 358 kJ/mol).<sup>9</sup>
- die geringe Größe gebundenen Fluors: Nach Wasserstoff ist Fluor der kleinste Substituent (intermolekulare VAN-DER-WAALS-Radien [ $\text{\AA}$ ]: H: 1.20, F: 1.47, C: 1.70, N: 1.55, O: 1.52, Cl: 1.75).<sup>9</sup>

- Fluor ist das elektronegativste aller chemischen Elemente (Elektronegativitäten nach PAULING: F: 4.0, O: 3.4, Cl: 3.2, N: 3.0).<sup>9</sup>

Der letztgenannte Punkt ist dafür verantwortlich, daß die C-F-Bindung stark polarisiert ist ( $\delta^+C-F\delta^-$ ) und die chemischen Eigenschaften (z.B. die Acidität) von Nachbargruppen beeinflußt werden. Bei der Substitution von Wasserstoff gegen Fluor ist im allgemeinen keine starke Veränderung der Molekülgeometrie zu erwarten.<sup>10,11</sup> Gegebenenfalls können jedoch durch die freien Elektronenpaare des Fluors sowohl intra- als auch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zu aciden H-X-Bindungen (X = O, N, C) ausgebildet werden (Fluor ist unter den Halogenen der beste Wasserstoffbrückenakzeptor<sup>12</sup>), wodurch eine Änderung der Konformation eines fluorierten Moleküls gegenüber seiner Stammverbindung bewirkt werden kann.<sup>13</sup> Vom sterischen Anspruch her ist die C-F-Bindung auch mit der C-O-Bindung einer Hydroxygruppe vergleichbar (Isosterie)<sup>8,10</sup> (C-F: 139 pm, C-OH: 143 pm).

Als erste fluororganische Verbindung wurde 1835 Methylfluorid dargestellt.<sup>14,15</sup> Seitdem ist durch die auch wirtschaftlich interessanten Arbeiten von SWARTS (Synthese und Reaktionen fluororganischer Verbindungen), HENNE (u.a. Freone, perfluorierte GRIGNARD-Verbindungen), FRIED (fluorierte Steroide) und anderen das Interesse an synthetischen Fluorverbindungen stark gewachsen.<sup>16,17</sup> 1970 betrug beispielsweise der Anteil fluoriertes Agrochemikalien 3 %, im Jahr 2000 waren es bereits 55 %.<sup>18</sup> Von großer Wichtigkeit für die chemische Industrie war die Erkenntnis, daß durch Fluorierung tiefgreifende Veränderungen der physikalischen Eigenschaften und biologischen Aktivität sowie der chemischen Reaktivität von Substanzen erreicht werden können.<sup>8,19</sup> Davon zeugt das permanent wachsende Spektrum kommerziell erhältlicher fluorhaltiger Produkte, wie z.B. Agrochemikalien (z.B. Fluometuron<sup>®</sup> (**1**)), medizinischen Produkten, Textilchemikalien, Tensiden, Flüssigkristallen, Polymeren (z.B. Teflon<sup>®</sup> (**2**)), Schmierstoffen und Blutersatzstoffen (z.B. Perfluordecalin (**3**)).<sup>8,19,26</sup>



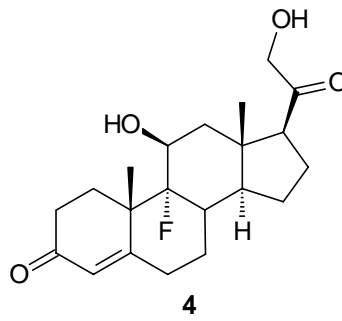
**Abb. 1:** Einige kommerziell erhältliche fluororganische Verbindungen.

### 1.3 Fluorierte Pharmaka

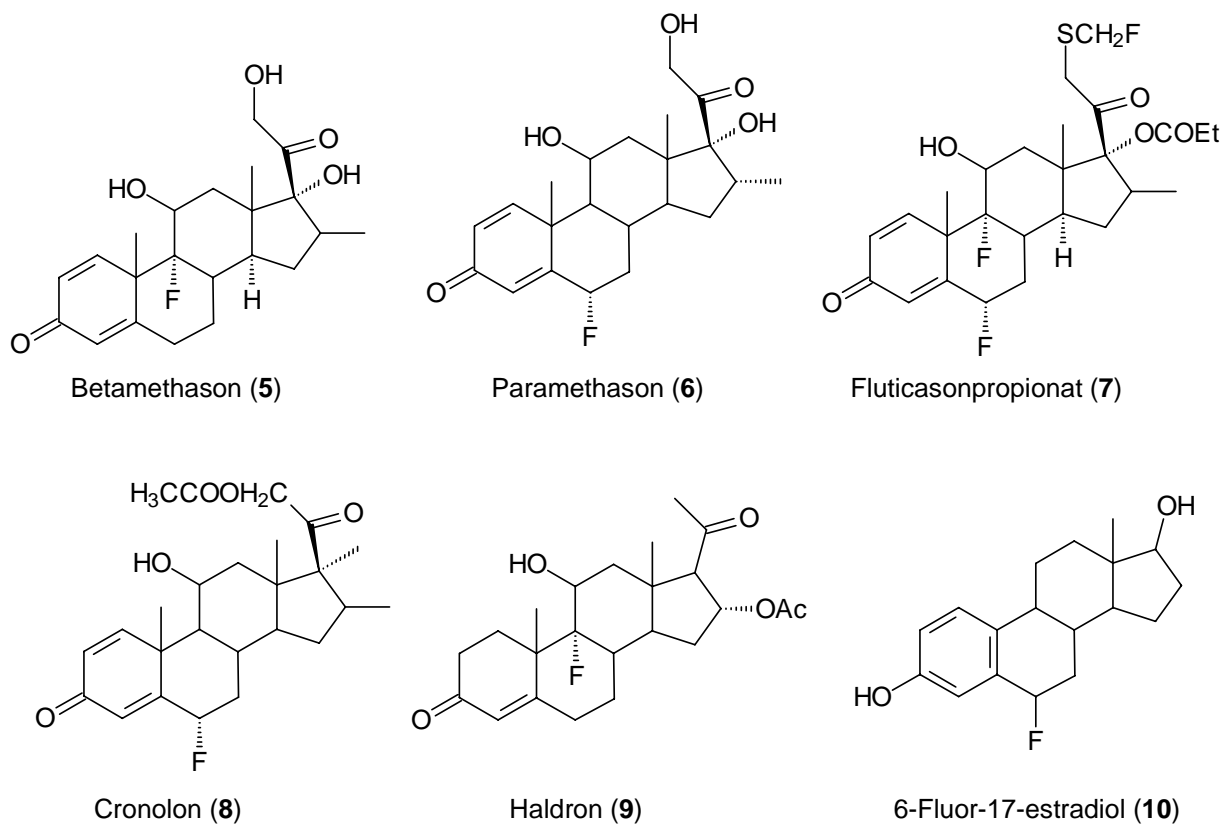
Das Interesse an fluorierten organischen Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung ist während der letzten 30 Jahre ebenfalls beträchtlich gestiegen.<sup>8,20,21,22</sup> Während der Anteil der fluorierten Pharmaka auf dem Weltmarkt 1970 2 % ausmachte, betrug der Anteil im Jahr 2000 bereits 18 %.<sup>18</sup> Die Einführung von Fluorsubstituenten in biochemisch relevante Moleküle hat zu großem Interesse in der organischen, biologischen und medizinischen Chemie geführt, wo die biologische Aktivität der Stammverbindungen im Vergleich mit der der Fluoranaloga studiert wird.<sup>10,23</sup> Die Metabolisierung einiger fluoriertes Moleküle wird durch die hohe C-F-Bindungsstärke des Fluors verlangsamt,<sup>10</sup> was zu stabileren und somit pharmakologisch nützlichen Substanzen führt.<sup>21,22,23,24</sup> Fluorsubstituenten, vor allem in vinyllischer und aromatischer Position, führen außerdem zu einer Erhöhung der Lipophilie, was eine längere Verweilzeit im Körper und somit bessere Wirksamkeit zur Folge haben kann.<sup>23</sup> Dies könnte in vielen Fällen der wichtigste Aspekt einer verbesserten pharmakologischen Wirksamkeit sein.<sup>24</sup>

Mit der Entwicklung neuer Techniken und Reagentien für die selektive Einführung von Fluor in organische Moleküle<sup>25,31</sup> sind neue fluorhaltige Verbindungen zugänglich gemacht worden. In vielen Fällen wurden diese als Pharmaka mit verbesserter Wirkung, oft in Verbindung mit verringerten Nebenwirkungen, in die klinische Praxis überführt.<sup>26</sup> Bedeutsam unter den Fluorpharmaka sind steroidale und nichtsteroidale entzündungshemmende, antivirale sowie antitumorale Wirkstoffe. Außerdem finden fluorhaltige Verbindungen Anwendung als Anästhetika, Antibiotika, Fungizide und Bakterizide, Antihypertensiva und als Wirkstoffe auf das zentrale Nervensystem, z.B. als Antidepressiva.<sup>8</sup>

Als erstes Beispiel für ein fluorhaltiges Pharmakon sei hier das bereits 1954 von FRIED und SABO<sup>27</sup> synthetisierte 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortisonacetat (Astonon-H<sup>®</sup>, Fludrocortison Squibb<sup>®</sup>) (**4**) erwähnt, welches im Vergleich zur unfluorierten Stammverbindung bei gleichzeitig deutlich verringerter Toxizität eine um den Faktor 11 erhöhte entzündungshemmende Wirkung zeigt. Die Einführung des Fluors in die 9 $\alpha$ -Position bewirkt eine deutliche Erhöhung der Acidität der 11 $\beta$ -Hydroxylfunktion, von der die wesentliche glycocorticoide Wirkung ausgeht.<sup>28</sup>

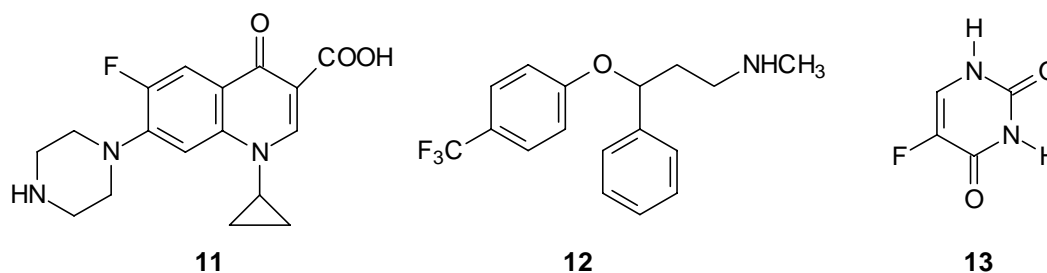


Seitdem haben die bemerkenswerten therapeutischen Eigenschaften einiger der frühen fluorierten Steroidhormone zur Entwicklung einer immensen Zahl von neuen Fluorderivaten geführt.<sup>29</sup> In 6- bzw. 9-Position monofluorierte Corticosteroide sind wohlbekannte kommerzielle Medikamente.<sup>24,31</sup> Einige von ihnen sind unten gezeigt: die antiphlogistisch und antiallergisch wirkenden Cortisone Betamethason (5) und Paramethason (6), das entzündungshemmende Fluticasonpropionat (7),<sup>30</sup> Cronolon (8), Haldron (9), und 6-Fluor-17-estradiol (10). Der Einfluß des Fluorsubstituenten auf die Wirksamkeit eines Corticosteroids soll am Beispiel des Betamethasons (5) demonstriert sein: 0.6 mg dieses Wirkstoffes sind bezüglich des entzündungshemmenden Effekts einer Dosis von 25 mg Cortison äquivalent.<sup>31</sup>



**Abb. 2:** Als kommerzielle Medikamente eingesetzte fluorierte Corticosteroide.

Weitere wichtige, nichtsteroidale fluorhaltige Pharmaka sind das Breitband-Antibiotikum Ciprofloxazin (CIPROBAY®)<sup>9,32,33</sup> (**11**), das Antidepressivum Fluoxetin (PROZAC™)<sup>9,34</sup> (**12**) und das Cytostatikum Fluoruracil<sup>23</sup> (**13**), bei dem der durch den Fluorsubstituenten veränderte Metabolismus der entscheidende Faktor für die verglichen mit der unfluorierten Stammverbindung erhöhte Wirksamkeit ist.<sup>23,24</sup>



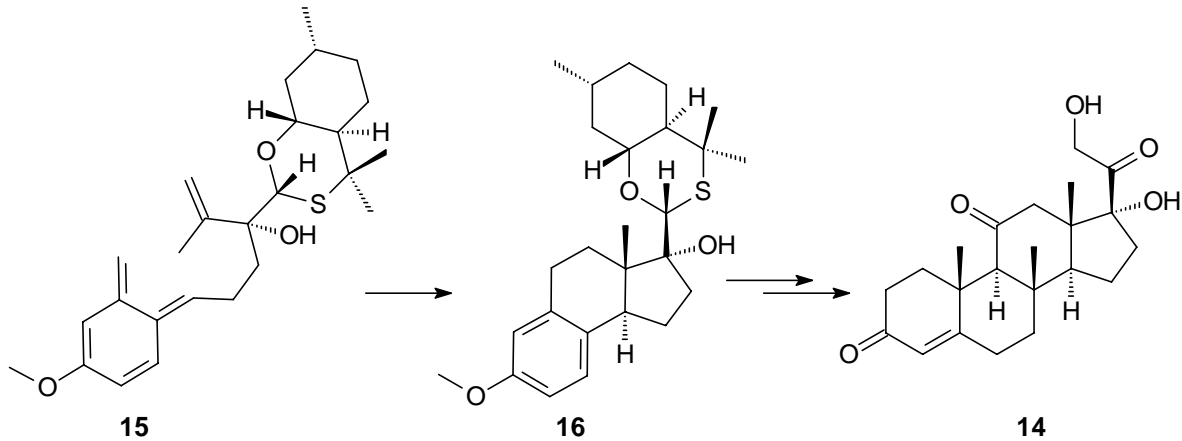
**Abb. 3:** Nichtsteroidale fluorierte Medikamente.

Die hier vorgestellten fluorierten Pharmaka tragen den Fluorsubstituenten an einem Sechsring. Solche und analoge, ggf. pharmakologisch aktive, fluorierte Verbindungen sollten sich mit Hilfe von DIELS-ALDER-Reaktionen aufbauen lassen.

#### 1.4 Die DIELS-ALDER-Reaktion zum Aufbau von Natur- und Wirkstoffen

Die Reaktion eines Olefins mit einem 1,3-Dien wurde erstmals von ALBRECHT<sup>35</sup> im Jahre 1906 beschrieben, jedoch wurde das aus der Reaktion von *p*-Chinon mit Cyclopentadien hervorgehende Produkt nicht als [4+2]-Cycloaddukt charakterisiert. Erst DIELS und ALDER erkannten die Natur dieser Reaktion im Jahre 1928.<sup>36</sup> Seitdem hat sich die nach ihnen benannte Reaktion zu einer der wertvollsten Methoden der organischen Synthese entwickelt.<sup>37,38,39,40</sup> Sie dient zur stereoselektiven Synthese substituierter Cyclohexene, wobei bis zu vier stereogene Zentren gleichzeitig aufgebaut werden können.<sup>41</sup> In der Literatur finden sich auch zahlreiche Beispiele für enantioselektive DIELS-ALDER-Reaktionen.<sup>41,42,43,44</sup> Die [4+2]-Cycloaddition erlaubt durch den Einsatz einer Vielzahl von Dienen und Dienophilen mit unterschiedlichen Substituenten die Synthese verschiedenartig substituierter Ringe. Da nicht alle an der Bindungsbildung beteiligten Zentren Kohlenstoffatome sein müssen, sind auch Heterocyclen zugänglich. Die DIELS-ALDER-Reaktion dient deshalb als Schlüsselschritt in zahlreichen Naturstoffsynthesen,<sup>44</sup> z. B. von Seychellen,<sup>45</sup> Prostaglandinen,<sup>46</sup> (+)-Brefeldin-A,<sup>47</sup> (+)-Ibogamin<sup>47</sup>, Loganin<sup>48</sup> oder den Steroiden Norgestrel<sup>49</sup> und (+)-Cortison (**14**).<sup>50</sup> Die

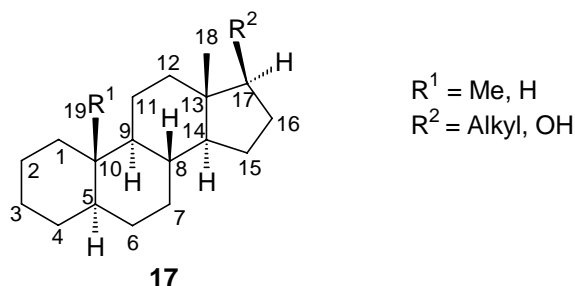
letztenannte Synthese nutzt geschickt eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion eines *o*-Chinodimethans **15**, wodurch zwei Ringe simultan aufgebaut werden:



**Abb. 4:** Schlüsselschritt zur Darstellung des (+)-Cortisons (**14**) nach Fukumoto et al.<sup>50</sup>

### 1.4.1 Steroide

Die DIELS-ALDER-Reaktion ist der beste Weg zur Darstellung von sechsgliedrigen Ringen, die sehr häufig in Naturstoffen anzutreffen sind und wurde schon häufig als Schlüsselschritt in der Steroidsynthese eingesetzt.<sup>49,50,51,52,53,54,55,56,57</sup> Die Steroide umfassen eine sehr große Gruppe von natürlich vorkommenden und synthetischen Verbindungen, denen das Gerüst des (partiell) hydrierten Cyclopenta[*a*]phenanthrens zugrunde liegt; in vollständig hydrierter Form wird dieses auch Gonan genannt.<sup>58</sup> Das unten dargestellte Grundgerüst **17** gibt die in den meisten Steroiden anzutreffende Stereochemie und das zugehörige Substitutionsmuster wieder. Normalerweise sind die Cyclohexanringe in der thermodynamisch stabileren *trans*-Stellung miteinander verbunden.<sup>59</sup>



**Abb. 5:** Steroid-Grundgerüst (**17**).

Die Steroide zählen zu den wichtigsten Naturstoffen überhaupt.<sup>58,60,61</sup> Sie finden sich z.B. als Insektenhormone, Froschgifte, Signalstoffe bei niederen Organismen, Pheromone bei höheren Tieren oder als Abwehrstoffe von Beutetieren.<sup>59</sup> Zahlreiche biologisch wichtige Naturstoffe



wie die Gallensäuren, die Sexual- und die Nebennierenrindenhormone (Corticosteroide), die herzaktiven Substanzen (Cardiaka), die Steroid-Sapogenine und die Steroid-Alkaloide zählen zu dieser Substanzklasse.<sup>58</sup> Vor allem Corticosteroide besitzen therapeutische Bedeutung als Antiphlogistika oder Antirheumatika und werden auch zur Behandlung von Arthritis und Allergien verwendet.<sup>59</sup> Die herzwirksamen steroidalen Glycoside und die Steroidhormone werden therapeutisch in außerordentlich breitem Umfang eingesetzt. Die Anabolika<sup>62</sup> haben durch Mißbrauch im Leistungssport vermutlich den größten Bekanntheitsgrad erreicht.

Zur Gewinnung von Steroiden werden verschiedene Methoden genutzt: Die herzwirksamen Glycoside werden auch heute noch - trotz erfolgreicher Partialsynthesen - ausschließlich aus pflanzlichem Material gewonnen. Die Steroidhormone und ihre Derivate werden, da die Gewinnung aus tierischen Hormondrüsen ungeeignet ist, heute nahezu ausschließlich partial- oder totalsynthetisch gewonnen.<sup>59,63</sup> Verschiedene partialsynthetische Derivate der natürlichen Steroidhormone sind aufgrund ihrer besseren oralen Verfügbarkeit (z.B. 17 $\alpha$ -Alkylderivate) besser für den therapeutischen Einsatz geeignet als ihre natürlichen Vorbilder.<sup>59</sup>

Eine weitere biologisch aktive Substanzklasse, die im Gegensatz zu den Steroiden nur eine geringe Anzahl von Vertretern aufweist, ist die der Cantharidine.

#### 1.4.2 Cantharidine

Cantharidin (**18**) und seine Analoga Norcantharidin (**19**) und Endothall (**20**) (Abb. 6) sind ebenfalls durch eine DIELS-ALDER-Reaktion als Schlüsselschritt dargestellt worden.<sup>64,73</sup>

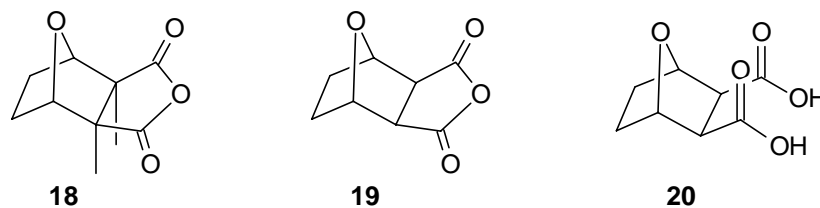


Abb. 6: Cantharidin (**18**) und zwei bekannte Analoga (**19** und **20**).

Cantharidin (**18**) ist ein natürlich vorkommendes Gift, welches aus der „Spanischen Fliege“ *Cantharis vesicatoria* isoliert wurde und anschließend in vielen verwandten *Mylabris*-Spezies gefunden wurde.<sup>65,66</sup> Es existieren insgesamt schätzungsweise 1500 verschiedene Spezies Cantharidin-produzierender Käfer.<sup>66b</sup>

**18** hat eine weitreichende Vergangenheit und weist eine große Bandbreite biologischer Aktivität auf.<sup>67</sup> Zur Behandlung von Amenorrhöe und Wassersucht wurde es schon von den alten Griechen,<sup>66b</sup> als Volksmedizin in China bereits vor über 2000 Jahren und als wirksames

Vesikans (blasenziehendes Mittel) im Mittelalter in Europa<sup>65a</sup> genutzt<sup>65b</sup> um Warzen zu entfernen, obwohl seine hohe Toxizität eine breite Anwendung begrenzte.<sup>68</sup> Unbeabsichtigte Vergiftungen spielen auch heute noch eine Rolle<sup>69</sup> und sind auf die Verwendung von Cantharidin (**18**) als Aphrodisiakum (*“Spanische Fliege”*) oder als Abtreibungsmittel zurückzuführen.<sup>70</sup> Cantharidin (**18**) ist außerdem als Insektizid<sup>67</sup> genutzt worden und das Hydrolyseprodukt des Norcantharidins (**19**), Endothall (**20**), als wirksames Herbizid.<sup>67,71</sup>

Cantharidin (**18**) ist das am einfachsten gebaute und konformativ Starrste Mitglied einer Gruppe von Serin/Threonin-Protein-Phosphatase(PP)-Hemmern.<sup>72</sup> In den letzten Jahren ist der Effekt von Cantharidin (**18**) und seinen Analoga als Inhibitoren der Protein-Phosphatasen PP1, PP2a und PP2b ausgiebig untersucht worden.<sup>71,73,74</sup> Solche Phosphatasen (PPs) spielen eine wichtige Rolle in der Regulation vieler zellulärer Prozesse. Im allgemeinen wirken sie als Cytostatika, indem sie den Protein-Kinasen entgegenwirken, die die Zellteilung stimulieren.<sup>73</sup> Verschiedene Studien haben gezeigt, daß Cantharidin (**18**) und seine Derivate Antitumor-Eigenschaften<sup>65b</sup> gegen Leber-,<sup>75</sup> Lungen-, Dickdarm- und Brustkrebs besitzen.<sup>76</sup> Norcantharidin (**19**) wird bereits als Routinemittel gegen Krebs genutzt.<sup>77</sup> Dennoch ist verbesserte Inhibitor-Spezifität bezüglich des Organs und der Art der Protein-Phosphatase anzustreben.<sup>73</sup> Da Fluorsubstitution oftmals zu veränderter biologischer Aktivität bzw. verringerter Toxizität verglichen mit den entsprechenden unfluorierten Stammverbindungen führt (s.o.),<sup>19</sup> stellen fluorierte Analoga des Cantharidins aussichtsreiche Zielverbindungen dar, auch im Hinblick auf einen geänderten Metabolismus, der für  $\alpha$ -Monofluoralkansäuren beobachtet wurde.<sup>78</sup> Solche fluorierte Cantharidinanaloga sollten sich durch DIELS-ALDER-Reaktionen fluorierter Synthesebausteine aufbauen lassen.

## 1.5 DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten Edukten

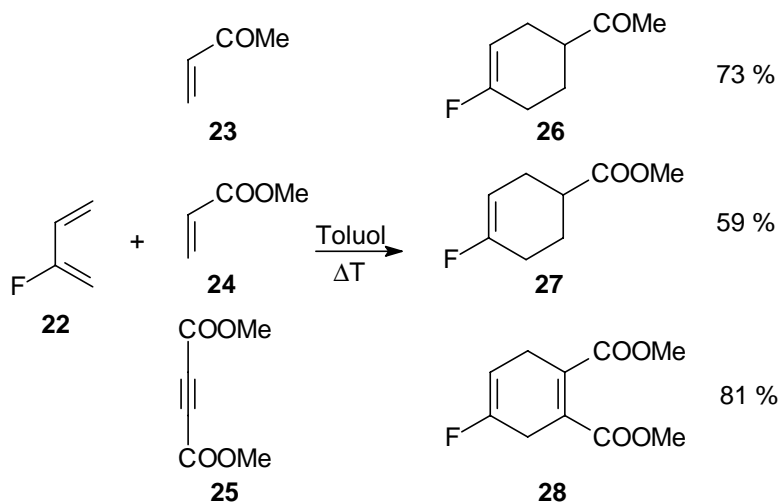
In früheren Arbeiten hat sich bereits herausgestellt, daß sich monofluorierte Olefine in ihren Reaktionen wesentlich von unfluorierten und di- oder höher fluorierten Olefinen unterscheiden (vgl. auch Abschn.3.2).<sup>79,80,81,82, 85</sup>

An diesen Verbindungen besteht in unserem Arbeitskreis großes Interesse, da die Vinylfluoride aufgrund ihrer Funktionalität beispielsweise in DIELS-ALDER-Reaktionen genutzt werden können. Jedoch ist der Einsatz von einfachen Vinylfluoriden diesbezüglich sehr beschränkt: Nur die Reaktionen einiger Fluorstyrole mit dem hochreaktiven Diphenylisobenzofuran (**21**) sind bekannt.<sup>79,83</sup> Ansonsten sind solche [4+2]-Cycloadditionen nur mit stark aktivierten,

fluorierten Dienophilen wie 2-Fluoracroleinen,<sup>84</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Fluorcarbonsäurederivaten,<sup>85,86</sup> fluorierten Vinylsulfonen,<sup>87,88</sup> Tetrafluorbenzochinon<sup>89</sup> oder einem fluorierten, elektronenarmen Vinylsulfoxid<sup>90</sup> beschrieben.<sup>91</sup>

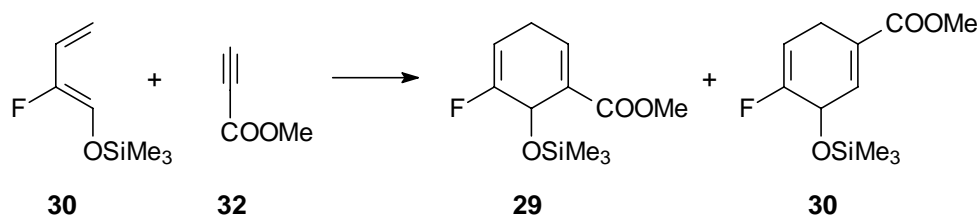
### 1.5.1 DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten Dienen

Erstmals haben PETROV und TUMANOVA 1956 erfolgreich ein fluoriertes Dien in [4+2]-Cycloadditionen eingesetzt: Durch thermische Reaktion von 2-Fluorbutadien (**22**) mit Methylvinylketon (**23**), Acrylsäuremethylester (**24**), Acetylendicarbonsäuredimethylester (**25**) und weiteren Dienophilen erhielten sie die entsprechenden Cycloaddukte, die wiederum vinylishes Fluor enthielten, in 39 bis 81 % Ausbeute:<sup>92</sup>



**Abb. 7:** DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluorbutadien (**22**) mit verschiedenen Dienophilen.

SHI und SCHLOSSER<sup>93</sup> haben 1993 verschiedene Trimethylsilyloxyfluorbutadiene mit einigen Dienophilen umgesetzt. Die entsprechenden Cycloaddukte wurden in Ausbeuten von 30 bis 90 % erhalten. Es zeigte sich im Vergleich mit dem unfluorierten Stammdien, daß der Fluorsubstituent die Reaktivität und die Regioselektivität herabsetzt. Während das Regioisomerenverhältnis **29** zu **30** 75 : 25 betrug, wurden im Falle des unfluorierten Diens weniger als 5 % des entsprechenden Nebenproduktes erhalten.<sup>93</sup>

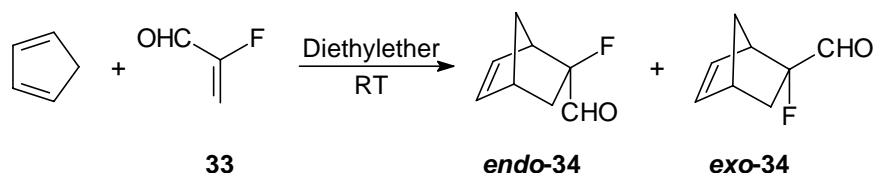


**Abb. 8:** DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluor-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**30**) mit Acetylen-carbonsäure-methylester (**32**).<sup>93</sup>

Über DIELS-ALDER-Reaktionen von 1-Fluorbutadienen liegen bisher keine Ergebnisse vor.

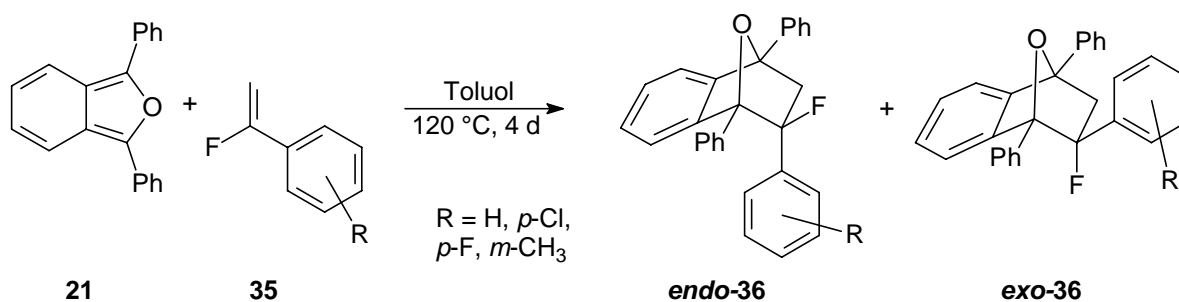
### 1.5.2 DIELS-ALDER-Reaktionen mit monofluorierten Dienophilen

Wesentlich häufiger wurden DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten Dienophilen durchgeführt. Exemplarisch werden hier einige [4+2]-Cycloadditionen solcher Dienophile vorgestellt. Die erste bekannte [4+2]-Cycloaddition eines fluorierten Dienophils fanden BUDDRUS et al. bei der Reaktion von 2-Fluoracrolein (**33**) mit Cyclopentadien, die ein 2 : 1-Gemisch der *endo/exo*-Produkte **34** ergab; eine Zuordnung der Epimere erfolgte jedoch nicht.<sup>84a</sup>



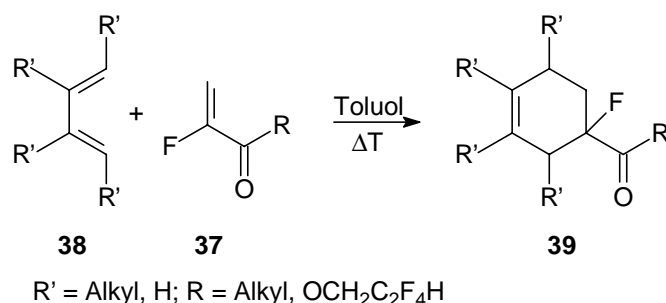
**Abb. 9:** Reaktion von 2-Fluoracrolein (**33**) mit Cyclopentadien.<sup>84a</sup>

ERNET publizierte 1996 erstmals Ergebnisse zu [4+2]-Cycloadditionen einfacher Vinylfluoride: Er beschrieb die Reaktionen verschiedener  $\alpha$ - und  $\beta$ -Fluorstyrole mit dem hochreaktiven Diphenylisobenzofuran (**21**).<sup>79</sup>



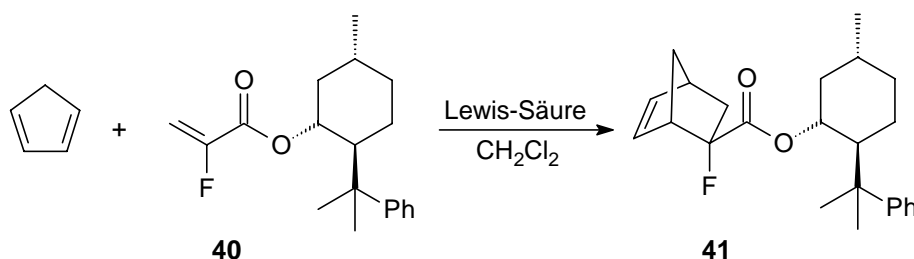
**Abb. 10:** [4+2]-Cycloadditionen verschiedener  $\alpha$ -Fluorstyrole (**35**) mit Diphenylisobenzofuran (**21**).<sup>79</sup>

In unserem Arbeitskreis wurden außerdem zahlreiche thermische DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen (**37**) mit 1,3-Dienen (Cyclopentadien, 2,3-Dimethylbutadien, 5,6-Dimethylcyclohexa-1,3-dien) durchgeführt, die sich in folgendem Formelbild zusammenfassen lassen:<sup>80, 82</sup>



**Abb. 11:** Thermische DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen (**37**).<sup>80,82</sup>

TAGUCHI et al.<sup>85</sup> haben 1998 die ersten Auxiliar-gesteuerten, asymmetrischen Reaktionen enantiomerenreiner 2-Fluoracrylsäurederivate (z.B. **40**) mit Isopren bzw. Cyclopentadien publiziert. Sie erzielten eine Diastereoselektivität von 95 %, wobei die LEWIS-Säuren im Überschuß (150 bzw. 120 Mol%) zugesetzt werden mußten.

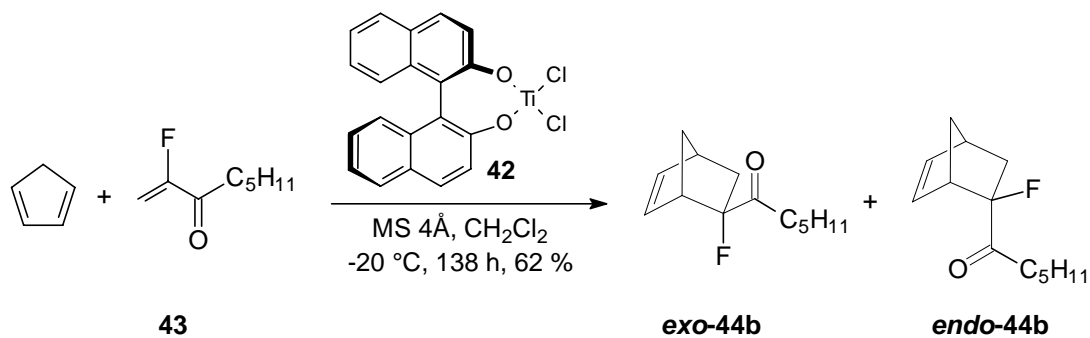


Et<sub>2</sub>AlCl (1.5 Äqu.): 79% Ausb., 100% *exo*, 95 % de

TiCl<sub>4</sub> (1.2 Äqu.): 12% Ausb., 100% *exo*, 95 % de

**Abb. 12:** Asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktion des 2-Fluoracrylsäurederivats **40** mit Cyclopentadien.<sup>85</sup>

Die erste asymmetrische, durch die enantiomerenreine LEWIS-Säure Dichlorotitan(IV)-binaphtholat (**42**) vermittelte DIELS-ALDER-Reaktion wurde in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt: Die Reaktion von 2-Fluoroct-1-en-3-on (**43**) mit Cyclopentadien in Gegenwart von 110 Mol% der LEWIS-Säure lieferte die diastereomeren Cycloaddukte *exo*-**44b** und *endo*-**44b** im Verhältnis 72 : 28, wobei im *exo*-Diastereomer ein maximaler Enantiomerenüberschuß von 43 % erreicht wurde.<sup>81,94</sup>



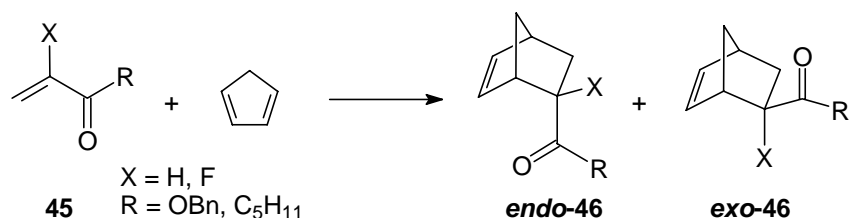
**Abb. 13:** Asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluorooct-1-en-3-on (**43**) mit Cyclopentadien, vermittelt durch Dichlorotitan(IV)-binaphtholat (**42**).<sup>81,94</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit sind DIELS-ALDER-Reaktionen fluoriertes Dienophile und Diene und der Einfluß des Fluorsubstituenten auf deren Stereoselektivität und ggf. Regioselektivität von Interesse. Solche Reaktionen sollen als Schlüsselschritt in Synthesen fluoriertes Naturstoffanaloge genutzt werden.

## 2 Aufgabenstellung

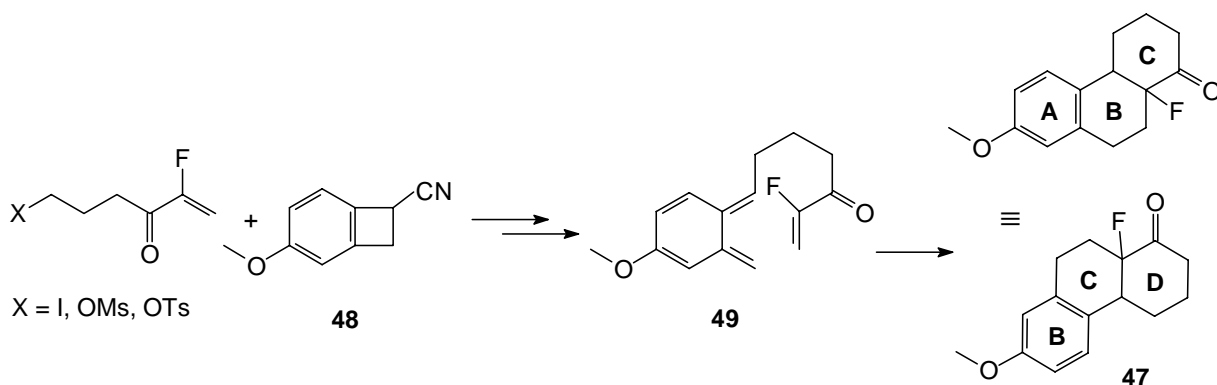
Zielsetzung dieser Arbeit ist die Anwendung von DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten Dienophilen bzw. Dienen als Schlüsselschritt zur Synthese fluorierter Steroide und fluorierter Analoga des biologisch aktiven Naturstoffes Cantharidin (**18**).

Im Rahmen von systematischen Untersuchungen sollen zunächst die [4+2]-Cycloadditionen der fluorierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Dienophile **45** mit Cyclopentadien thermisch, mikrowellenvermittelt und durch achirale und enantiomerenreine LEWIS-Säuren katalysiert durchgeführt werden. Um Erkenntnisse über den Einfluß des Fluorsubstituenten auf die Reaktivität und Stereoselektivität zu erhalten, sollen alle Reaktionen auch mit den jeweiligen unfluorierten Verbindungen untersucht werden.

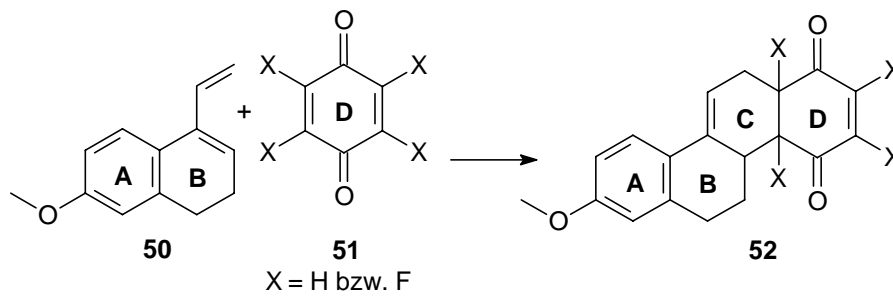


Die hierbei gewonnene Erfahrung soll für die Synthese fluorierter Steroide durch intra- als auch durch intermolekulare DIELS-ALDER-Reaktionen nutzbar gemacht werden.

Der ABC-Steroidbaustein **47**, der auch als BCD-Homosteroid-Baustein aufgefaßt werden kann, soll durch eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion eines über das Benzocyclobuten **48** erzeugten *o*-Chinodimethans **49** mit einem aktivierten Vinylfluorid als Seitenkette erhalten werden.

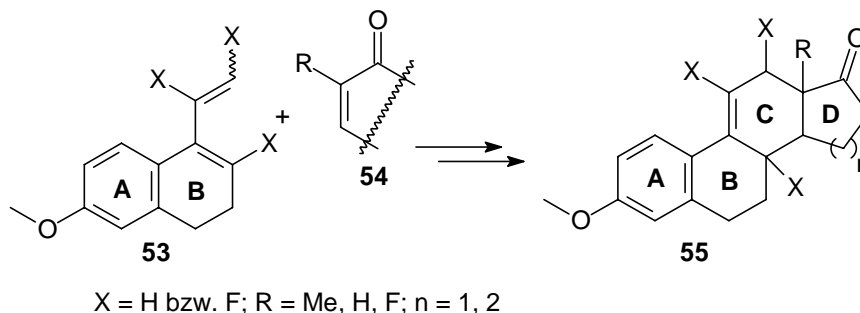


Eine geplante intermolekulare Variante zur Darstellung von Steroidsystemen geht von DANES Dien (**50**) als AB-Baustein und verschiedenartig fluorierten Benzochinonen **51** aus. In DIELS-ALDER-Reaktionen wird dann der C-Ring von D-Homosteroiden aufgebaut.

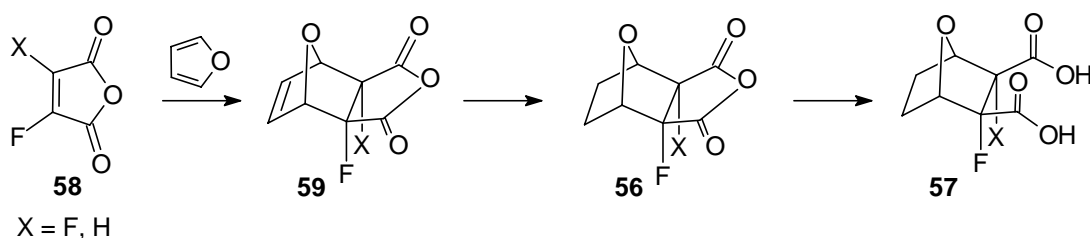


Mit Blick auf darzustellende Fluorsteroide ist geplant, die fluorierten Cycloaddukte **52** verschiedenen Derivatisierungen zu unterwerfen.

Eine zweite intermolekulare Variante geht von fluorierten AB-Bausteinen **53** aus, die den Fluorsubstituenten in verschiedenen Positionen enthalten können. Diese sollen mit geeigneten D-Ringbausteinen **54** (z.B. Benzochinon oder 2-Methylcyclopent-2-enon) umgesetzt werden, wobei durch eine [4+2]-Cycloaddition wiederum der C-Ring des Steroidsystems aufgebaut werden soll. Je nach D-Ringbaustein **54** ist eine nachfolgende Derivatisierung der Cycloaddukte notwendig, um fluorierte Steroide **55** (n=1) bzw. D-Homosteroide **55** (n=2) zu erhalten:



Als weitere Klasse fluorierter Naturstoffanaloga sollen schließlich die mono- und difluorierten Cantharidinanaloga **56** und **57** durch DIELS-ALDER-Reaktion eines fluorierten Maleinsäureanhydrids **58** mit Furan zugänglich gemacht werden.

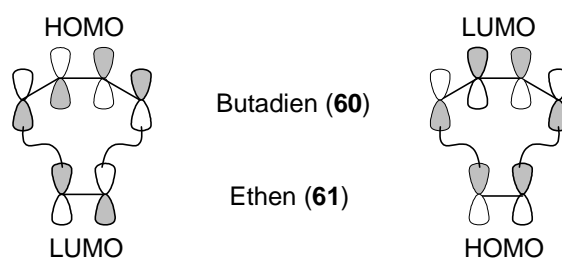




## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Grundlagen der DIELS-ALDER-Reaktion

Die DIELS-ALDER-Reaktion ([4+2]-Cycloaddition) soll anhand der Reaktion von Butadien (**60**) mit Ethen (**61**) erläutert werden. Die neuen Bindungen entstehen durch kontinuierliche, bindende Überlappung von Grenzorbitalen gleichen Vorzeichens, insbesondere dem HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) des einen und dem LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) des anderen Eduktes, wobei prinzipiell beide der in Abb. 14 dargestellten Überlappungen möglich sind.

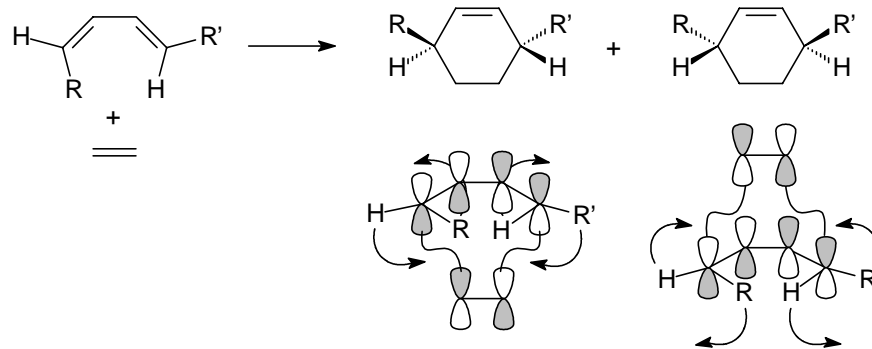


**Abb. 14:** Möglichkeiten zur Überlappung der Grenzorbitale bei der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Butadien (**60**) und Ethen (**61**).

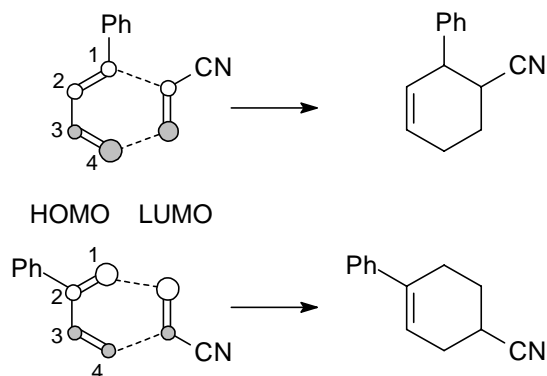
Grundsätzlich reagiert immer jenes HOMO-LUMO-Paar, welches die geringste Energiedifferenz aufweist. Dabei bezeichnet man als normale DIELS-ALDER-Reaktion den Fall, bei dem die Energiedifferenz  $\text{HOMO}_{\text{Dien}} - \text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$  kleiner ist als der Abstand  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}} - \text{LUMO}_{\text{Dien}}$ . Bei der DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (elektronenarmes Dien und elektronenreiches Dienophil) ist der Abstand  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}} - \text{LUMO}_{\text{Dien}}$  der kleinere und bestimmt damit die Reaktivität, da diese invers proportional zur Größe der Energiedifferenz ist. Im Fall einer sogenannten "neutralen"<sup>95</sup> DIELS-ALDER-Reaktion sind beide HOMO-LUMO-Abstände gleich und müssen daher auch beide berücksichtigt werden.<sup>39,96</sup>

Ein Vorteil der DIELS-ALDER-Reaktion ist die oftmals hohe Regio- und Stereoselektivität, auf die im folgenden eingegangen werden soll:<sup>38,39,97,98</sup>

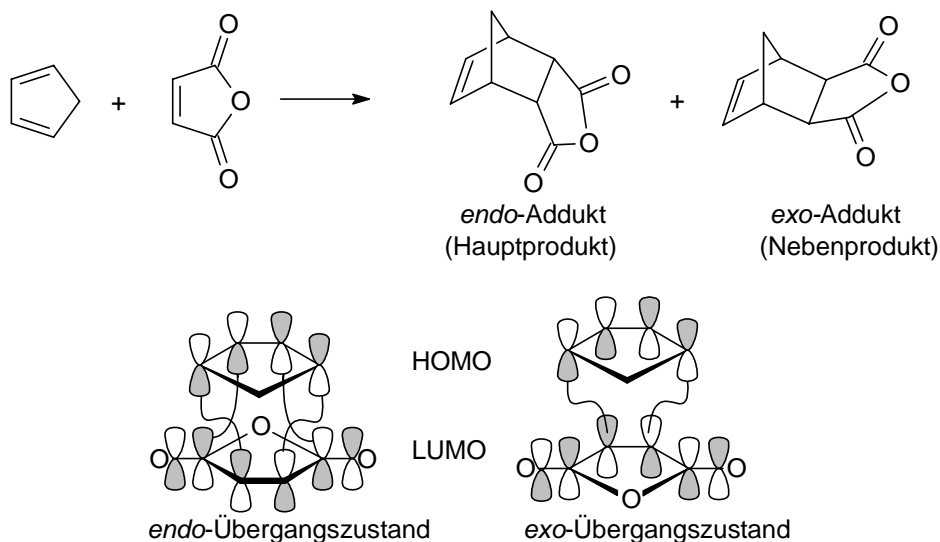
- Nach dem "cis-Prinzip" bleibt die räumliche Lage der Substituenten des Diens und des Dienophils erhalten, da die Reaktion konzertiert erfolgt.



- Die Regioselektivität hängt von der Größe der Orbitalkoeffizienten der beteiligten Grenzorbitale ab. Die Wechselwirkung zwischen den beiden großen und den beiden kleinen Orbitallappen ist begünstigt.<sup>96,98</sup>

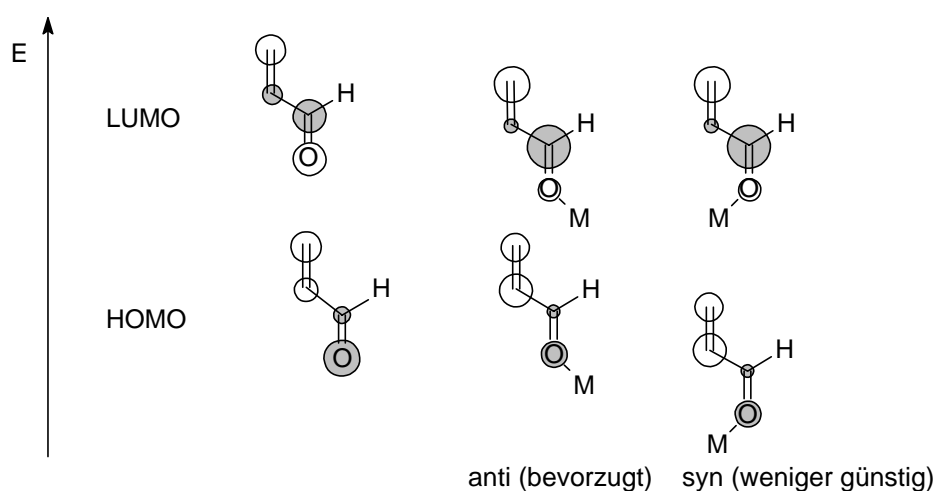


- Nach der ALDERSchen *endo*-Regel<sup>99</sup> werden bei der DIELS-ALDER-Reaktion bevorzugt *endo*-Produkte gebildet, obwohl das *exo*-Produkt in der Regel thermodynamisch stabiler ist. Die Molekülorbitaltheorie erklärte dies durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen im Übergangszustand zwischen den  $\pi$ -Orbitalen der Substituenten am Dienophil und der sich bildenden  $\pi$ -Bindung zwischen C-2 und C-3 des Diens.<sup>39,100</sup>



Die *endo/exo*-Selektivität kann jedoch auch durch klassische Konzepte wie Solvenseffekte, sterische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatische Kräfte u.a. erklärt werden.<sup>101,102,103</sup> Durch diese Wechselwirkungen ergibt sich ein energetisch günstigerer Übergangszustand, der unter kinetischer Kontrolle bevorzugt das *endo*-Addukt liefert.

- Bei DIELS-ALDER-Reaktionen mit reaktionsträgen Substraten, bzw. wenn ein Reaktionsverlauf unter kinetischer Kontrolle angestrebt ist, werden LEWIS-Säuren wie  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$  oder  $\text{TiCl}_4$  als Katalysatoren verwendet. Sie koordinieren an Heteroatome funktioneller Gruppen. Die LEWIS-Säure tritt mit dem Carbonylsauerstoff entweder in *syn*- oder *anti*-Stellung zur C=C-Doppelbindung in Wechselwirkung (Abb. 15). Diese Störung des Akzeptor-Moleküls senkt sowohl seine HOMO- als auch die LUMO-Energie und beeinflusst die Molekülorbitalkoeffizienten,<sup>42a</sup> wie in Abbildung 15 am Beispiel des Acroleins (**62**) gezeigt.



**Abb. 15:** Einfluß einer LEWIS-Säure M auf die Grenzorbitale von Acrolein (**62**).

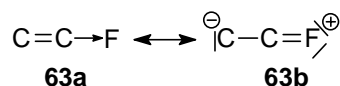
Die Absenkung der LUMO-Energie des Acroleins führt zu einem kleineren Wert für die Energiedifferenz  $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}} - \text{HOMO}_{\text{Dien}}$  und damit zu einer höheren Reaktivität. Man erkennt außerdem, daß im LUMO die Polarisierung zugenommen hat: Der Orbitalkoeffizient des terminalen olefinischen Kohlenstoffs vergrößert sich, während sich der Koeffizient des benachbarten Kohlenstoffs verkleinert, so daß sich aus den oben genannten Gründen eine Erhöhung der Regioselektivität ergibt. Schließlich resultiert aus dem vergrößerten LUMO-Koeffizienten des Carbonylkohlenstoffatoms eine Erhöhung der Sekundärorbital-

wechselwirkung (bzw. der Wechselwirkungen, die alternativ zur Erklärung herangezogen werden, s.o.) wodurch eine höhere *endo*-Selektivität zu erwarten ist.<sup>98</sup>

Obwohl die LEWIS-Säure-katalysierte [4+2]-Cycloaddition eine konzertierte Reaktion bleibt, zeigen die Strukturen der Übergangszustände signifikanten zwitterionischen Charakter, der aus der Asynchronität der katalysierten im Vergleich zur rein thermischen Reaktion herrührt.<sup>42a</sup>

### 3.2 Eigenschaften von Vinylfluoriden

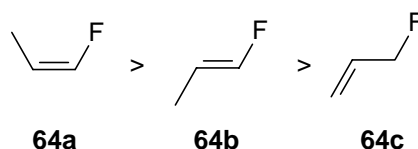
Zur Synthese neuer fluorierter Verbindungen werden in unserem Arbeitskreis u.a. Vinylfluoride genutzt, die aufgrund ihrer Funktionalität beispielsweise in DIELS-ALDER-Reaktionen (Abschn. 1.5), [3,3]-sigmatropen Umlagerungen<sup>104</sup> oder Carben-Additionen<sup>105,106</sup> eingesetzt werden können. Für die Darstellung von Vinylfluoriden sind in der Literatur eine Vielzahl unterschiedlicher Synthesewege beschrieben.<sup>107,108,109,110</sup> Bisher ist jedoch wenig über den Einfluß eines Fluorsubstituenten auf die elektronischen Eigenschaften, die Stabilität und die Reaktivität des  $\pi$ -Systems von einfachen Vinylfluoriden bekannt,<sup>8,111,112,113,114</sup> die deutliche Reaktivitätsunterschiede sowohl im Vergleich zu unfluorierten wie auch zu höher fluorierten Olefinen zeigen.<sup>80,81,83,115,116</sup> Nur Fluorethylen selbst und einige seiner substituierten Derivate sind durch experimentelle und theoretische Methoden untersucht worden,<sup>117</sup> wobei sich gezeigt hat, daß der Fluorsubstituent einen nur schwachen Einfluß hat. Untersuchungen des Fluorethylens durch Photoelektronen- und Elektronentransmissions-Spektroskopie belegen die Fähigkeit des Fluorsubstituenten, einen +M-Effekt (p- $\pi$ -Wechselwirkung) auf die Doppelbindung auszuüben.<sup>118</sup> Qualitativ kann man den Grundzustand eines Monofluoralkens **63** so beschreiben, daß der elektronenziehende Effekt des Fluoratoms (-I-Effekt, **63a**) durch eine p- $\pi$ -Wechselwirkung, die die  $\pi$ -Elektronendichte erhöht (+M-Effekt, **63b**), kompensiert wird.<sup>119</sup>



2-Fluorpropen wurde mit Hilfe von *ab initio* Berechnungen untersucht, die ebenfalls zeigen, daß ein +M-Effekt des Fluors vorliegt, jedoch wurde diese Wechselwirkung als weniger bedeutend im Vergleich zum -I-Effekt beschrieben.<sup>120</sup> Auch *ab initio* Berechnungen des Fluorethylens und des Ethylens zeigen, daß die LUMO- und HOMO-Energie der fluorierten

Verbindung im Vergleich zu Ethylen leicht abgesenkt ist (0.09 eV und 0.21 eV),<sup>117d</sup> was darauf hindeutet, daß Fluor hier als schwacher Elektronenakzeptor fungiert. Die Ionisierungsenergie von Fluorethen ist nur 0.14 eV höher als die von Ethen, was wiederum Indiz für eine schwache Wechselwirkung der  $\pi$ -Bindung mit den 2p-Orbitalen des Fluoratoms ist.<sup>121</sup> Untersuchungen der DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Fluorstyrolen mit dem hochreaktiven 1,3-Diphenylisobenzofuran (**21**) machen eher einen elektronenschiebenden Effekt des Fluorsubstituenten wahrscheinlich als einen elektronenziehenden.<sup>83,79,80</sup>

Untersuchungen von DOLBIER et al.<sup>122</sup> haben gezeigt, daß die Stärke der C-F-Bindung in hohem Maße von der Kohlenstoffhybridisierung abhängt; so scheint an olefinischen Kohlenstoff gebundenes Fluor stabiler zu sein als allylisch gebundenes: Beispielsweise ist *cis*-1-Fluorprop-1-en (**64a**) um  $\Delta H = 3.34$  kcal/mol und *trans*-1-Fluorprop-1-en (**64b**) um  $\Delta H = 2.68$  kcal/mol stabiler als 3-Fluorprop-1-en (**64c**).<sup>122</sup>



LENTZ et al. haben bei tiefen Temperaturen die Einkristalle von verschiedenen, mehrfach fluorierten Alkenen mittels Röntgenkristallographie untersucht und deren Elektronendichte experimentell bestimmt. Der Schmelzpunkt von Fluorethen liegt für solche Messungen jedoch zu niedrig.<sup>123</sup>

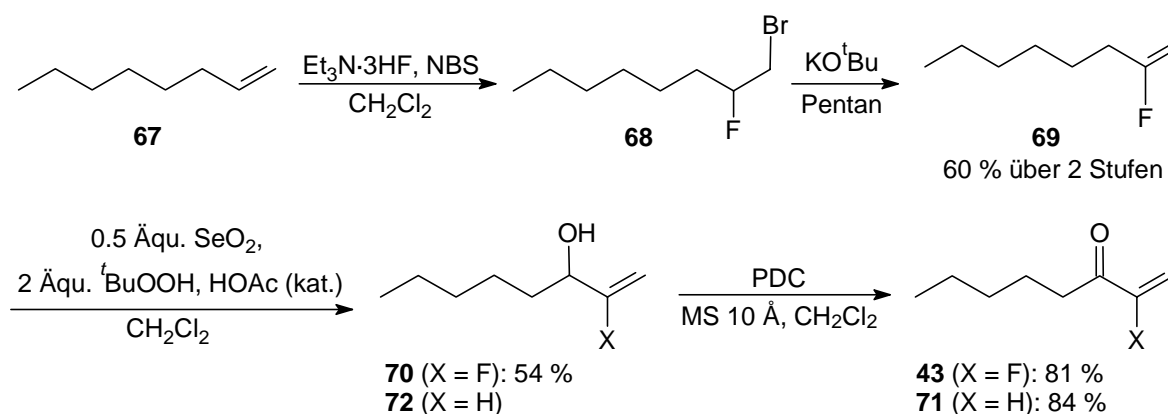
### 3.3 Systematische Untersuchung von DIELS-ALDER-Reaktionen $\alpha$ -fluorierter, $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien

In meiner Diplomarbeit habe ich gezeigt, daß sich die DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluorocroton (**43**) mit Cyclopentadien durch die LEWIS-Säuren Titan-tetrachlorid und Titan-tetraisopropylat katalysieren läßt. Desweiteren wurden in dieser Arbeit auch die ersten enantioselektiven DIELS-ALDER-Reaktionen eines Vinylfluorids (**43**), mediiert durch verschiedene enantiomerenreine Titan(IV)-Komplexe, durchgeführt (siehe auch Abschn. 1.5.2).<sup>81</sup> In Fortsetzung dieser Arbeiten sollte nun untersucht werden, ob sich die asymmetrische Induktion durch enantiomerenreine Titan(IV)-Katalysatoren auch auf ein weiteres fluoriertes Dienophil übertragen läßt. Hierzu wurde 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) ausgewählt. Um Informationen über den Einfluß des vinylischen Fluorsubstituenten auf

die Reaktivität, Diastereo- und ggf. Enantioselektivität zu gewinnen, sollten außerdem Vergleichsversuche mit dem entsprechenden unfluorierten Dienophil, Acrylsäurebenzylester (**66**), durchgeführt werden. Außerdem wurden die systematischen Untersuchungen mit 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) und 2-Fluoroct-1-en-3-on (**43**) (und ihren unfluorierten Stammverbindungen) auf konventionelle thermische, mikrowellenvermittelte und achiral LEWIS-Säure-vermittelte [4+2]-Cycloadditionen erweitert.

### 3.3.1 Darstellung fluorierter und unfluoriertes $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen

2-Fluoroct-1-en-3-on (**43**) ist bereits früher<sup>80,81,82</sup> dargestellt und charakterisiert worden, weshalb hier nur kurz auf die vierstufige Synthese nach ERNET<sup>80</sup> eingegangen werden soll. Durch Bromfluorierung von 1-Octen (**67**) mit *N*-Bromsuccinimid (NBS)/Triethylamintrishydrofluorid ( $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ ) (vgl. Abschn. 3.4.2.1), anschließende HBr-Eliminierung aus dem Bromfluorid **68** zu 2-Fluoroct-1-en (**69**), dessen Allyloxydation mit Selenoxid zu 2-Fluoroct-1-en-3-ol<sup>124</sup> (**70**, X = F) und anschließende Oxidation durch Pyridiniumdichromat (PDC) wurde 2-Fluoroct-1-en-3-on (**43**) in einer Gesamtausbeute von 26 % dargestellt:



**Abb. 16:** Synthese von 2-Fluoroct-1-en-3-on (**43**) und Oct-1-en-3-on (**71**).

Für Vergleichsversuche wurde Oct-1-en-3-on (**71**) durch PDC-Oxidation von kommerziell erhältlichem Oct-1-en-3-ol (**72**, Abb. 16, X = H), einem Geruchs- und Geschmacksstoff des Champignons, gemäß einer Literaturvorschrift<sup>125</sup> synthetisiert. Da mit **43** und **71** auch LEWIS-Säure-vermittelte Versuche durchgeführt werden sollten, ist es wichtig, daß die Rohprodukte dieser Stufen durch Ausschütteln mit Salzsäure<sup>81,82</sup> vollständig von Pyridin befreit werden.

Das zweite fluorierte Dienophil, 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**), wurde nach einer in unserer Arbeitsgruppe in anderem Zusammenhang entwickelten Methode durch eine einstufige Reaktion aus dem Ammoniumsalz der 2-Fluoracrylsäure (**73**) dargestellt.<sup>126</sup>

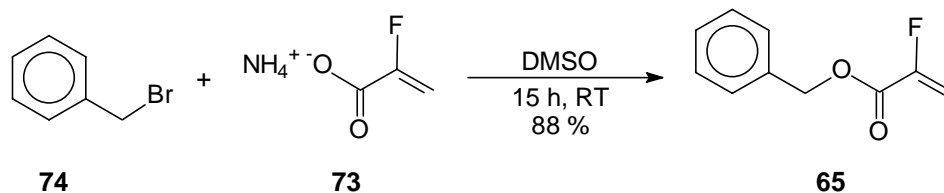


Abb. 17: Synthese von 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) nach LAUE.<sup>126</sup>

Für die unfluorierte Stammverbindung, Acrylsäurebenzylester (**66**), sind in der Literatur viele Synthesen beschrieben.<sup>127,128</sup> Hier wurde eine bisher unbekannte Einstufenreaktion angewandt, in der 3-Chlorpropionsäure (**75**) und Benzylbromid (**74**) mit 3.3 Äquivalenten Triethylamin umgesetzt wurden (Abb. 18). Hierdurch findet sowohl die Eliminierung von HCl als auch die Substitutionsreaktion des benzylichen Bromsubstituenten statt. Der Ester **66** wurde so in 40%iger Ausbeute erhalten.

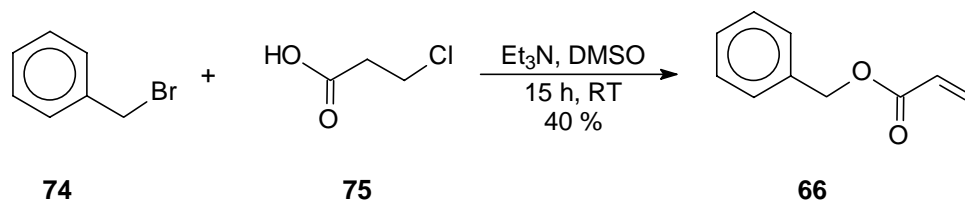
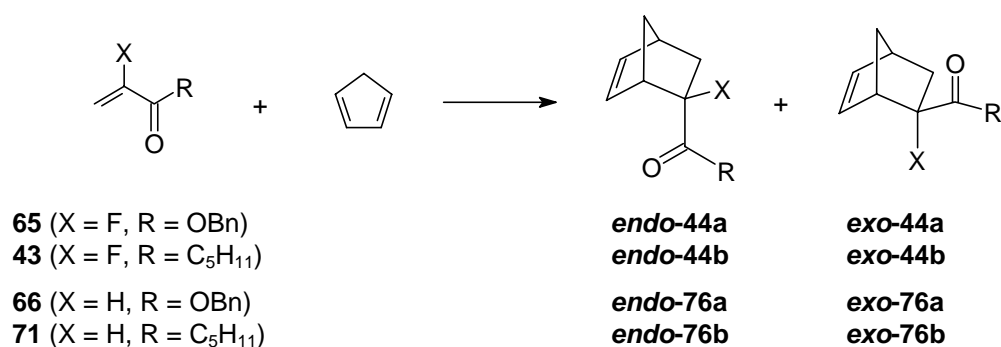


Abb. 18: Synthese von Acrylsäurebenzylester (**66**).

### 3.3.2 DIELS-ALDER-Reaktionen der $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen

Die im vorherigen Abschnitt dargestellten Dienophile wurden nun in konventionellen thermischen, mikrowellenvermittelten und achiral wie auch asymmetrisch LEWIS-Säurevermittelten [4+2]-Cycloadditionen mit Cyclopentadien umgesetzt. Die in diesem Kapitel behandelten Reaktionen lassen sich durch folgendes allgemeines Reaktionschema wiedergeben:



**Abb. 19:** DIELS-ALDER-Reaktionen fluorierter (**43**, **65**) und unfluorierter (**71**, **66**) Dienophile mit Cyclopentadien.

### 3.3.2.1 Konventionelle thermische DIELS-ALDER-Reaktionen

Die thermischen [4+2]-Cycloadditionen wurden zunächst in konventioneller Weise in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn mit Toluol als Lösungsmittel bei 110 °C durchgeführt und die jeweiligen *endo/exo*-Isomere **44** bzw. **76** erhalten. Außer Dicyclopentadien wurden keine Nebenprodukte beobachtet. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

**Tab. 1:** Thermische DIELS-ALDER-Reaktionen  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien.

Versuch	Edukt	X	R	Zeit [h]	Cycloaddukt	<i>endo/exo</i> <sup>a</sup>	Ausbeute [%]
1	<b>65</b>	<b>F</b>	OBn	16	<b>44a</b>	31 : 69	73
2	<b>66</b>	<b>H</b>	OBn	1.5	<b>76a</b>	78 : 22	91
3	<b>43</b>	<b>F</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	0.9	<b>44b</b>	27 : 73	59
4	<b>71</b>	<b>H</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	0.5	<b>76b</b>	75 : 25	54

<sup>a</sup> Verhältnis im Rohprodukt laut GC.

Betrachtet man die in dieser Tabelle beschriebenen Ergebnisse, so zeigt sich, daß die Ester **65** und **66**, sowohl fluoriert als auch unfluoriert, signifikant langsamer als die Ketone **43** und **71** reagieren, aber bessere Ausbeuten liefern. Ein Vergleich der fluorierten mit den unfluorierten Dienophilen zeigt eindeutig höhere Reaktivität für die letzteren. Dies macht für die Vinylfluoride eine durch den Fluorsubstituenten erhöhte  $\pi$ -Elektronendichte der C=C-Doppelbindung wahrscheinlich.<sup>83</sup> Um hierzu weitere Informationen zu erhalten, sind die HOMO/LUMO-Energien der eingesetzten Dienophile und des Cyclopentadiens auf AM1-



Niveau (open shell) berechnet worden (Tab. 2). Da es sich bei den Dienophilen um  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen handelt, die eine elektronenarme Doppelbindung aufweisen, und Cyclopentadien keine elektronenziehenden Substituenten aufweist, sind diese Reaktionen anhand der HOMO/LUMO-Differenzen erwartungsgemäß als normale DIELS-ALDER-Reaktionen einzustufen. Für die fluorierten Dienophile (**43**, **65**) liegt das für die [4+2]-Cycloaddition entscheidende LUMO verglichen mit den entsprechenden unfluorierten Verbindungen (**71**, **66**) um 0.34 eV (Keton) bzw. 0.33 eV (Ester) tiefer, womit gemäß dieser Rechenmethode die Vinylfluoride als elektronenärmer als ihre unfluorierten Stammverbindungen einzustufen sind, was im Widerspruch zu den geringeren Reaktionsgeschwindigkeiten der fluorierten Verbindungen steht.

**Tab. 2:** Auf AM1-Niveau berechnete HOMO/LUMO-Energien der eingesetzten Dienophile und des Cyclopentadiens.

Verbindung	LUMO [eV]	HOMO [eV]
<b>71</b>	+0.07	-10.49
<b>43</b>	-0.27	-10.52
<b>66</b>	-0.03	-9.50
<b>65</b>	-0.36	-9.56
Cyclopentadien	+0.60	-9.17

Auffällig an diesen Reaktionen ist, daß aus den fluorierten Dienophilen selektiv die *exo*-Cycloaddukte\* **44a-b** gebildet wurden. Aus den unfluorierten Dienophilen wurden dagegen erwartungsgemäß selektiv die *endo*-Produkte gebildet, was den Sekundärorbitalwechselwirkungen<sup>39,100</sup> oder klassischen Konzepten (s.o.) zugeschrieben werden kann.<sup>101</sup> Die Gründe für die *exo*-Selektivität von DIELS-ALDER-Reaktionen fluorierter Dienophile sind bisher nicht völlig verstanden. Eine solche Selektivität wurde jedoch bereits in einigen Reaktionen mit monofluorierten oder *cis*-1,2-difluorierten Vinylverbindungen gefunden.<sup>85d-f,90,129</sup> Sterische Faktoren könnten eine Rolle spielen: Betrachtet man beispielsweise die [4+2]-Cycloadditionen von Cyclopentadien mit einfachen Dienophilen wie Acrylsäure, Methylacrylat und Acrolein, so zeigen die experimentellen Daten, daß eine Methylgruppe in  $\alpha$ -Position eine Umkehrung der Diastereoselektivität zu den *exo*-Addukten bewirkt.<sup>130</sup>

\* Die Bezeichnung *endo/exo* bezieht sich auf die Stellung des Carbonylsubstituenten.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte sein, daß im Falle der fluorierten Dienophile **65** bzw. **43** die entsprechenden Cycloaddukte unter thermodynamischer Kontrolle gebildet werden. Um Informationen darüber zu erhalten, wurde die Reaktionszeit für **43** auf zwei Tage verlängert. Dies veränderte das Diastereomerenverhältnis nicht, so daß hier von einem thermodynamischen Gleichgewicht ausgegangen werden kann. Für die in Tab. 1 angegebenen Cycloaddukte wurden die thermodynamischen Stabilitäten (Standardbildungsenthalpien,  $H_f$ ) auf AM1-Niveau (closed shell) berechnet (Tab. 3). Wie erwartet, sind die *exo*-Addukte in allen Fällen stabiler als die entsprechenden *endo*-Addukte (1.2-1.9 kcal/mol), jedoch sind nur die Reaktionen der fluorierten Dienophile **43** und **65** bei 110 °C *exo*-selektiv. Vergleicht man die Differenzen der Standardbildungsenthalpien  $\Delta H_f$  der *exo/endo*-Isomere (Tab. 3), so zeigt sich, daß diese für die fluorierten Cycloaddukte **44a** und **44b** kleiner sind (1.2 und 1.5 kcal/mol) als für die unfluorierten Stammverbindungen **76a** und **76b** (1.6 und 1.9 kcal/mol). Dies scheint plausibel, da im Fall fluorierter Dienophile zwei Substituenten (F und COR) um die günstigere *endo*-Position konkurrieren. Folglich kann angenommen werden, daß  $\Delta\Delta G^\ddagger$  für die *exo/endo*-Übergangszustände der DIELS-ALDER-Reaktionen fluorierter Dienophile kleiner als für die unfluorierten Dienophile sind. Dies würde sich auf die Temperatur auswirken, bei der das thermodynamische Gleichgewicht erreicht wird, d.h. die fluorierten Cycloaddukte **44a-b** würden bereits bei tieferer Temperatur unter thermodynamischer Kontrolle gebildet werden, so wie es die Produktverteilung für **44a-b** reflektiert. Entsprechende theoretische Untersuchungen müssen allerdings künftigen Arbeiten vorbehalten bleiben.

**Tab. 3:** Auf AM1-Niveau berechnete Bildungsenthalpien ( $H_f$ ) der DIELS-ALDER-Addukte **44** und **76**.

Verbindung	X	R	$H_f$ [kcal/mol]	$\Delta H_f$ [kcal/mol]
<i>exo</i> - <b>44a</b>	F	OBn	-65.4	1.2
<i>endo</i> - <b>44a</b>	F	OBn	-64.2	
<i>exo</i> - <b>44b</b>	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-75.0	1.5
<i>endo</i> - <b>44b</b>	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-73.5	
<i>exo</i> - <b>76a</b>	H	OBn	-27.9	1.6
<i>endo</i> - <b>76a</b>	H	OBn	-26.3	
<i>exo</i> - <b>76b</b>	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-36.1	1.9
<i>endo</i> - <b>76b</b>	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-34.2	

### 3.3.2.2 Mikrowellenvermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen

Die in Tab. 1 aufgeführten konventionellen thermischen Reaktionen (Abb. 19) wurden auch mikrowellenvermittelt untersucht. Hierzu wurde ein haushaltsüblicher Mikrowellenofen eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

**Tab. 4.** Mikrowellenvermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien.

Versuch	X	R	Lösungs- mittel	Zeit [min] <sup>a</sup>	Cycloaddukt	endo/exo (GC)	Ausbeute [%]
1	F	OBn	Toluol	66	<b>44a</b>	30 : 70	54 <sup>b</sup>
2	F	OBn	-	72	<b>44a</b>	29 : 71	44 <sup>c</sup>
3	H	OBn	Toluol	36	<b>76a</b>	76 : 24	88
4	H	OBn	-	12	<b>76a</b>	74 : 26	91
5	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Toluol	46	<b>44b</b>	22 : 78	44
6	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-	16	<b>44b</b>	22 : 78	48
7	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Toluol	12	<b>76b</b>	78 : 22	61
8	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-	10	<b>76b</b>	79 : 21	64

<sup>a</sup> die Reaktionsmischung wurde maximal 15 min ohne Unterbrechung bestrahlt, um eine Überhitzung des Mikrowellenofens zu vermeiden. <sup>b</sup> 90 % Umsatz (GC). <sup>c</sup> 92 % Umsatz (GC).

Zuerst wurden die Reaktionen in Toluol untersucht, obwohl dieses Lösungsmittel dafür bekannt ist, die Mikrowellenergie nur schlecht zu absorbieren.<sup>131</sup> Dieses Lösungsmittel wurde gewählt, da die hier benutzten  $\alpha$ -fluorierten,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen polymerisationsempfindlich sind. Toluol sollte die Reaktionsmischung verdünnen, um die Polymerisation zu unterdrücken und zusätzlich einen Teil der durch die Reaktanden absorbierten Energie aufzunehmen und so mildere Reaktionsbedingungen zu bewirken. Nachfolgende Untersuchungen ohne Lösungsmittel zeigten jedoch keinen deutlichen Unterschied außer der geringeren Ausbeute in Versuch 2. Verglichen mit den konventionellen thermischen DIELS-ALDER-Reaktionen wurden im Falle der fluorierten Dienophile **65** und **43** leicht verringerte Ausbeuten festgestellt, während **76b** in höheren Ausbeuten isoliert wurde (Tab. 1, Versuch 4, Tab. 4, Versuche 7, 8). Auffällig sind die im Vergleich mit den

konventionellen thermischen DIELS-ALDER-Reaktionen deutlich verkürzten Reaktionszeiten, besonders bei den Reaktionen ohne Lösungsmittel.

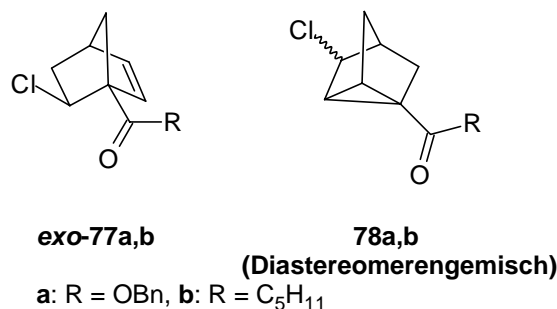
Abschließend sollte versucht werden, die Palette der DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten Dienophilen um ein Dien mit deutlich verschiedenen elektronischen Eigenschaften zu erweitern. Dazu wurden Versuche unternommen, 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Furan umzusetzen.  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch und gaschromatographisch konnten jedoch weder unter konventionellen thermischen Reaktionsbedingungen (Glasrohr mit YOUNG-Hahn, Toluol, 125 °C, 22 h), noch nach Mikrowellenbestrahlung (ohne Lösungsmittel, 16 min) fluorierte Cycloaddukte nachgewiesen werden.  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch wurden lediglich das Edukt **65** und dessen Oligomere gefunden. Es ist bekannt, daß monofluorierte Vinylverbindungen nur mäßige Dienophile sind und nicht oder nur schlecht mit Furan reagieren,<sup>83,87,88,90</sup> so daß dieses Ergebnis nicht erstaunt.

Die bisher einzige bekannte mikrowellenvermittelte DIELS-ALDER-Reaktion einer monofluorierten Vinylverbindung wurde im Jahr 2000 von RAO et al. publiziert: Sie setzten ein hochsubstituiertes, monofluoriertes Vinylsulfoxid mit verschiedenen Dienen um.<sup>90</sup>

### 3.3.2.3 LEWIS-Säure-vermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen

DIELS-ALDER-Reaktionen lassen sich durch LEWIS-Säuren katalysieren.<sup>42,132</sup> Unsere ersten Experimente mit Titan-tetrachlorid zeigten jedoch, daß stöchiometrische oder leicht unterstöchiometrische Mengen nötig waren, um die entsprechenden Reaktionen von **65** und **43** mit Cyclopentadien (Abb. 19) zu mediiieren.<sup>81</sup> Zur Zeit unserer Untersuchungen zur LEWIS-Säure-Katalyse von DIELS-ALDER-Reaktionen mit **65** und **43** veröffentlichten TAGUCHI et al.<sup>85,86d</sup> Diethylaluminiumchlorid-, Trimethylaluminium-, Titan-tetrachlorid-, Zirconium-tetrachlorid- und Zinntetrachlorid-vermittelte [4+2]-Cycloadditionen optisch aktiver 2-Fluoracrylsäureamide. Kürzlich benutzten dieselben Autoren Diethylaluminiumchlorid als Mediator für die Reaktion von 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Cyclopentadien.<sup>86e</sup> Darüber hinaus wurden die [4+2]-Cycloadditionen vinylic geminal difluorierter Dienophile mit  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ <sup>133</sup> und  $\text{ZnI}_2$ <sup>133,134</sup> mediiert.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen thermischen Reaktionen wurden in Gegenwart von Titan-tetrachlorid nicht nur die erwarteten Cycloaddukte **44a** bzw. **44b** gebildet, sondern auch drei chlorierte Norbornylderivate (*exo*-**77a-b**, **78a-b**; Abb. 20). Die Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengefaßt.



**Abb. 20:** Chlorierte Nebenprodukte der Titan-tetrachlorid-vermittelten DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha$ -fluorierten,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien.

**Tab. 5:** Titan-tetrachlorid-vermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien.

Ver-such	X	R	TiCl <sub>4</sub> [Mol%]	Temp. [°C]	Zeit	Cyclo-addukt	endo/ exo <sup>a</sup>	Aus-beute [%]	exo-77 <sup>b</sup> [%]	78 <sup>b,c</sup> [%]
1	F	OBn	100	-55	18 h	<b>44a</b>	0 : 100	53 <sup>d</sup>	5	31 [30] <sup>e</sup>
2	F	OBn	50	-55	13 d <sup>f</sup>	<b>44a</b>	27 : 73	24 <sup>f</sup>	-	-
3	F	OBn	50	RT <sup>g</sup>	90 min	<b>44a</b>	0 : 100	14	3 [2]	13 [13] <sup>e</sup>
4	F	OBn	20	-55	13 d <sup>h</sup>	<b>44a</b>	29 : 71	41 <sup>h</sup>	-	-
5	F	OBn	20	RT <sup>g</sup>	120 min	<b>44a</b>	0 : 100	57 <sup>i</sup>	6	20 [17] <sup>e</sup>
6	H	OBn	100	-55	28 min	<b>76a</b>	96 : 4	75		
7	H	OBn	50	-55	28 min	<b>76a</b>	96 : 4	75		
8	H	OBn	20	-55	28 min	<b>76a</b>	96 : 4	86		
9	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	100	-55	170 min	<b>44b</b>	0 : 100	3	8	10/37 [11] <sup>e</sup>
10	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	70	-78 →0	24 h	<b>44b</b>	9 : 91	46	5	6/5
11	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	50	-55	170 min	<b>44b</b>	10 : 90	15	10	11 [3]/ 16 [4]
12	F	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	20	-55	14 h	<b>44b</b>	38 : 62	48	-	-
13	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	20	-55	15 min	<b>76b</b>	96 : 4	73		

<sup>a</sup> bestimmt aus dem GC des Rohproduktes. <sup>b</sup> Anteil im Rohprodukt (GC); der Wert in Klammern bezieht sich auf die isolierte Ausbeute. <sup>c</sup> bezeichnet das Diastereomergemisch. <sup>d</sup> Das isolierte Produkt **44a** enthält 6% **exo-77a**

(GC). <sup>e</sup> als Diastereomerenmischung isoliert. <sup>f</sup> 48% Umsatz (GC). <sup>g</sup> Die Reagentien wurden bei 0°C zusammengegeben. <sup>h</sup> 55% Umsatz (GC). <sup>i</sup> Das isolierte Produkt **44a** enthält 8% *exo-77a* (GC).

Wie schon bei den konventionellen thermischen und mikrowellenvermittelten DIELS-ALDER-Reaktionen beobachtet, waren die fluorierten Dienophile **44a-b** im Vergleich zu den unfluorierten Stammverbindungen **76a-b** weniger reaktiv. 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) war bereits so unreaktiv, daß der Umsatz bei Zusatz von 50 bzw. 20 Mol% Titantrichlorid bei -55°C auch nach 13 Tagen unvollständig blieb (Tab. 5, Versuche 2, 4). Ähnliches Verhalten wurde für 2-Fluorocyclohex-1-en-3-on (**43**) gefunden, obwohl der Umsatz hier nach verlängerter Reaktionszeit vollständig war (Tab. 5, Versuch 12). Diese Beobachtungen sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von TAGUCHI et al.,<sup>85d</sup> die meist überstöchiometrische Mengen der LEWIS-Säure benutzten, um die Reaktionen von optisch aktiven 2-Fluoracrylsäureamiden mit Cyclopentadien zu vermitteln.

Im Gegensatz hierzu war die Reaktion des unfluorierten Acrylsäurebenzylesters (**65**) bezüglich Reaktivität, Diastereoselektivität und Ausbeute nicht von der Titantrichlorid-Konzentration abhängig (Tab. 5, Versuche 6-8). Die hohen Diastereoselektivitäten, die im Falle fluoriertes Substrate teilweise durch Nebenreaktionen verfälscht sind (s.u.), sind das auffälligste Merkmal der LEWIS-Säure-vermittelten Reaktionen (Tab. 5): Im Falle fluoriertes Dienophile wurden ausschließlich die *exo*-Produkte **44a-b** erhalten, wenn die Reaktionen mit stöchiometrischen Mengen Titantrichlorid oder bei Raumtemperatur durchgeführt wurden (100 % *exo*, Tab. 5, Versuche 1, 3, 5, 9), während in den thermischen Reaktionen ein Verhältnis von 70:30 und 75:25 (*exo/endo*) beobachtet wurde (Tab. 1 und 4). Betrachtet man die entsprechenden unfluorierten Verbindungen **76a-b**, so wurde im Vergleich zu den thermischen Reaktionen die *endo*-Selektivität verbessert (96 % *endo*, Tab. 5, Versuche 6-8, 13; gegenüber ca. 75:25 und 80:20 (*endo/exo*), Tab. 2 und 4). Nahezu vollständige *endo*-Selektivität wurde auch für die Reaktion von Cyclohex-1-en-3-on (**71**) mit Cyclopentadien in Gegenwart von 20 Mol% Titantrichlorid (Tab. 5, Versuch 13) gefunden, während bei LEWIS-Säure-Konzentrationen ab 50 Mol% überwiegend Zersetzung stattfand.

Die experimentellen Daten für LEWIS-Säure-vermittelte [4+2]-Cycloadditionen von Cyclopentadien mit einfachen Dienophilen wie Acrolein oder Methylacrylat zeigen, daß eine Methylgruppe in  $\alpha$ -Position eine Umkehr der Diastereoselektivität zu den *exo*-Addukten bewirkt.<sup>135,136</sup> Das gleiche gilt für  $\alpha$ -Bromacrolein.<sup>136</sup> Auch bei optisch aktiven Acrylsäurederivaten bewirkt eine  $\alpha$ -Methylgruppe wie auch ein  $\alpha$ -Chlorsubstituent *exo*-

Selektivität. Berücksichtigt man den vollständig *exo*-dirigierenden Effekt des Fluorsubstituenten in diesen Reaktionen,<sup>85d</sup> so ist sterische Abstoßung im Übergangszustand wohl nicht der entscheidende Faktor, der die Diastereoselektivität kontrolliert.

Ein bemerkenswerter Effekt trat bei den Diastereoselektivitäten der DIELS-ALDER-Reaktionen von 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Cyclopentadien auf: Nur das *exo*-Cycloaddukt **44a** wurde sowohl mit stöchiometrischen Mengen der LEWIS-Säure bei -55 °C (Tab. 5, Versuch 1) wie auch bei erhöhter Temperatur und 20 Mol% Titan-tetrachlorid (Tab. 5, Versuche 3, 5) erhalten. Das ermittelte Diastereomerenverhältnis der fluorierten Reaktionsprodukte (**44**) ist jedoch verfälscht, wenn die Reaktionen bei Raumtemperatur oder mit hohen Konzentrationen an Titan-tetrachlorid durchgeführt werden. Die scheinbar vollständige Diastereoselektivität wird hier durch das Auftreten chlorierter, umgelagerter Nebenprodukte (*exo*-**77a-b** und **78a-b**, Abb. 20) vorgetäuscht, die aus den primären Cycloaddukten **44a** bzw. **44b** gebildet werden (s.u.).

Die Strukturen dieser Produkte wurden durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR-Korrelationsspektren aufgeklärt. Abhängig von den jeweiligen Reaktionsbedingungen wurden in den Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen der fluorierten Dienophile **65** und **43** in den Rohproduktgemischen *exo*-**77a** bzw. *exo*-**77b** (3-10 %, GC) und die Diastereomere **78a** (13-31 %, GC) bzw. **78b** (11-47 %, GC) gefunden. Im Falle von **78b** konnten die Diastereomere durch HPLC getrennt werden. Der Anteil dieser Nebenprodukte steigt mit der LEWIS-Säure-Konzentration und bei Erhöhung der Reaktionstemperatur. Unter milden Reaktionsbedingungen wurden die chlorierten Nebenprodukte nicht gebildet (Tab. 5, Versuche 2, 4, 12). Hier entspricht das Diastereomerenverhältnis auch etwa dem in den thermischen Reaktionen beobachteten.

Der Nachweis, daß *exo*-**77** und **78** aus den fluorierten DIELS-ALDER-Addukten entstehen, wurde durch Umsetzung von *exo*-**44** bzw. *endo*-**44** mit stöchiometrischen Mengen Titan-tetrachlorid bei Raumtemperatur erbracht. Bei der Reaktion von **44b** (*exo/endo* = 69 : 31) unter diesen Bedingungen wurden 13% *exo*-**77b**, 31 % **78b** (Hauptepimer) und 16 % **78b** (Minderepimer) (Verhältnis im Rohprodukt laut GC: 31 % *exo*-**77b**, 43 % **78b** (Hauptepimer), 26 % **78b** (Minderepimer)) isoliert. Im Falle der Reaktion von **44a** mit Titan-tetrachlorid wurde lediglich das Rohprodukt durch GC-MS-Kopplung analysiert. Die chlorierten Produkte sind hiernach identisch mit *exo*-**77a** und **78a** (Diastereomerenmischung), die aus den entsprechenden DIELS-ALDER-Reaktionen isoliert wurden.

Die Bildung der chlorierten Nebenprodukte kann durch Substitution eines Fluoratoms durch Chlor in Verbindung mit Umlagerungen vom WAGNER-MEERWEIN-Typ (konzentriert oder nichtkonzentriert) bzw.  $\pi$ -Elektronenbeteiligung erklärt werden (Abb. 21): Die ausschließliche Bildung von *exo-77* könnte auf eine konzertierte Reaktion von **44** zurückzuführen sein, die beim *endo*-Isomer bevorzugt ist. Die Bildung eines klassischen Carbeniumions, welches aus **79** nach WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung (Abb. 21, i) hervorgehen könnte, erscheint unwahrscheinlich, da das Chloridion aufgrund sterischer Hinderung durch die Methylengruppe in 7-Position bevorzugt von der *endo*-Seite eintreten sollte, was zu *endo-77* führen würde. Es konnten allerdings keine Hinweise auf die Bildung dieser Verbindung gefunden werden. Auch bei der Bildung von **78** (Abb. 21, ii) sollte im Falle eines konzertierten Mechanismus *endo-44* schneller reagieren als *exo-44*. Dies würde ebenfalls erklären, daß die *endo*-Produkte **44a-b** nicht gefunden wurden, wenn die DIELS-ALDER-Reaktionen in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Titan-tetrachlorid oder bei Raumtemperatur durchgeführt wurden (s.o.), wohl aber bei den thermischen Reaktionen (Tab. 2 und 4). Die Tatsache, daß *exo-44a-b* im Falle der  $\text{TiCl}_4$ -vermittelten Reaktionen bei tiefen Temperaturen als einziges fluoriertes DIELS-ALDER-Produkt gefunden wurde, könnte aber auch auf eine vollständige Diastereoselektivität zurückzuführen sein. TAGUCHI et al. geben für die Diethylaluminiumchlorid-vermittelten Reaktion von **65** mit Cyclopentadien bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  die ausschließliche Bildung von *exo-44a* (72 % Ausbeute) an.<sup>86e</sup> Der Einsatz dieser mildereren LEWIS-Säure bei unseren Reaktionen könnte hier weiteren Aufschluß liefern.

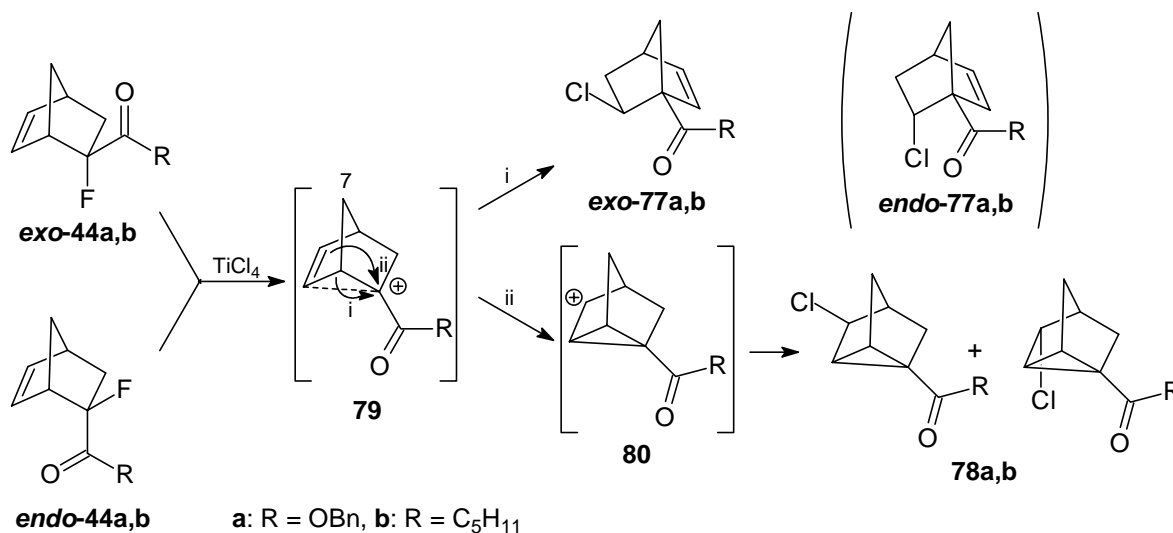
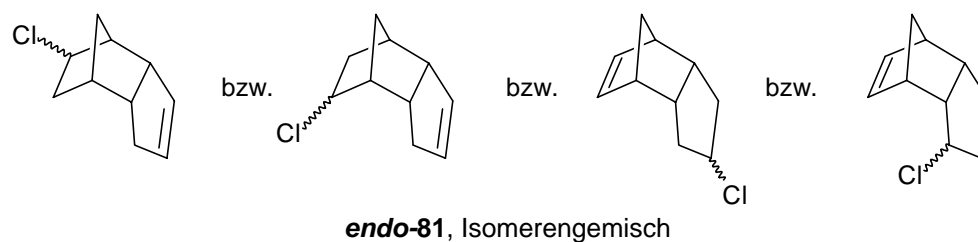


Abb. 21: Möglicher Mechanismus der Bildung von *exo-77a,b* und **78a,b**.

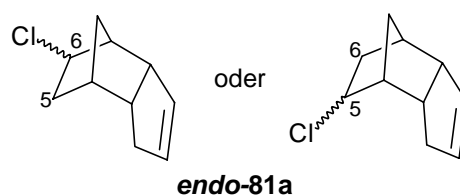
Neben den gerade behandelten chlorierten Cycloaddukten **77** und **78** wurden noch weitere chlorierte Nebenprodukte beobachtet bzw. isoliert:



Je nach Reaktionsbedingungen sind in kleinen Mengen (max. 9 % isolierte Ausbeute bezogen auf das eingesetzte Titan-tetrachlorid) laut gaschromatographischer Analyse drei Chlor-*endo*-hexahydro-4,7-methanoindene **endo-81** entstanden:



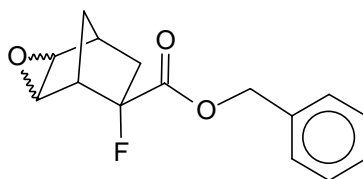
Der Anteil steigt mit der Titan-tetrachlorid-Konzentrationen und der Temperatur. Das Isomerengemisch **endo-81** konnte säulenchromatographisch nur unrein (max. 83 % GC) erhalten werden, da sich Dicyclopentadien nur unvollständig abtrennen ließ. Die drei Isomere lagen laut GC in Verhältnissen von 9 : 1 : 1 bis 6 : 1 : 1 vor. Das Hauptisomer wurde als ein Chlor-*endo*-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden (**endo-81a**) charakterisiert, wobei die Position des Chloratoms (5 oder 6) bisher nicht festgelegt werden konnte:



Von der *endo*-Stellung des Cyclopentenrestes ist auszugehen, da aus Cyclopentadien bei Temperaturen  $\leq 20$  °C nur *endo*-Dicyclopentadien gebildet wird.<sup>59</sup> Zumindest **endo-81a** muß aus Dicyclopentadien gebildet worden sein, da die bei der DIELS-ALDER-Reaktion zweier Cyclopentadienmoleküle neu gebildete Doppelbindung des Dicyclopentadiens hydrochloriert worden ist.

Bei den LEWIS-Säure-katalysierten DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Cyclopentadien bei Raumtemperatur (Tab. 5, Versuche 3, 5) wurden außerdem bis zu 20 % Benzylchlorid (**82**) isoliert, das durch Spaltung des Benzylesters gebildet wird. Der Anteil an **82** steigt auch hier mit der Titan-tetrachlorid-Konzentration.

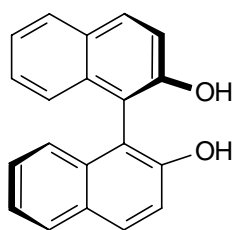
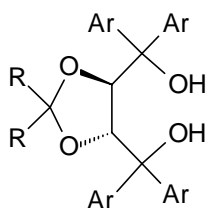
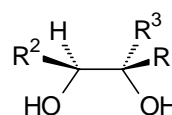
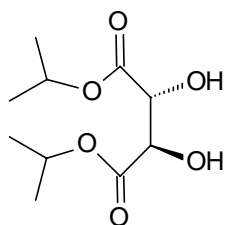
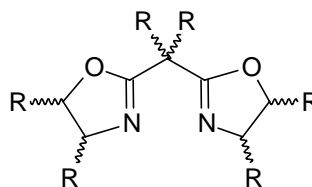
Für den Fall, daß Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) in den LEWIS-Säure-katalysierten DIELS-ALDER-Reaktionen eingesetzt wurde, konnte in kleinen Mengen (maximal 1 % Ausbeute) nach HPLC-Trennung des Rohproduktgemisches *exo*-6-Fluor-3-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-6-säurebenzylester (**exo-83**) isoliert werden, dessen Struktur durch die Bestimmung der exakten Masse sowie durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR-Korrelationsspektren gesichert wurde:

**exo-83**

Die Bildung dieses Epoxides kann bisher nicht erklärt werden.

### 3.3.2.4 Asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktionen

Für asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktionen wurden verschiedene LEWIS-saure Komplexe von Metallkationen eingesetzt, wobei sich für vinylich fluorierte Verbindungen bisher nur Ti(IV)-Verbindungen als geeignet erwiesen haben.<sup>81,94</sup> Zahlreiche Liganden sind genutzt worden, um asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktionen unfluorierter Dienophile zu erreichen, u.a. (*R*)-(+)-Binaphthol (**84**),  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole (TADDOLe, **85**), enantiomerenreine Diole (**86**), (*R,R*)-(+)-Diisopropyltartrat ((*R,R*)-(+)-Weinsäurediisopropylester, **87**), oder Bisoxazoline (**88**).<sup>41,42a,c,43,44</sup>

*(R)*-(+)-Binaphthol (**84**)TADDOLe (**85**)enantiomerenreine Diole (**86**)*(R,R)*-(+)-Diisopropyltartrat (**87**)Bisoxazoline (**88**)

**Abb. 22:** Chirale Liganden, die aufgrund ihrer  $\pi$ -Donoreigenschaften in der Lage sind, an LEWIS-Säuren zu koordinieren.

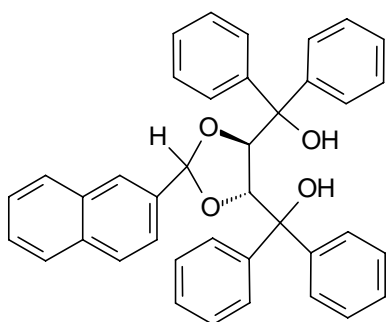
### 3.3.2.4.1 $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethoxydichlorotitan-Komplexe als Mediatoren in DIELS-ALDER-Reaktionen fluorierter Dienophile

Nachdem die mit achiralen LEWIS-Säuren katalysierten Reaktionen erfolgreich verlaufen sind, sollten nun auch asymmetrische Reaktionen von 2-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Titan(IV)-dichloro-TADDOLaten in Angriff genommen und mit den Ergebnissen der asymmetrischen DIELS-ALDER-Reaktionen von 2-Fluorocroton (**43**)<sup>81</sup> verglichen werden.

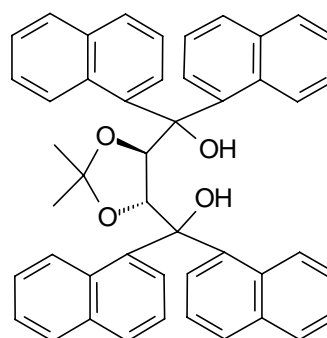
Für die folgenden Untersuchungen sollten enantiomerenreine, sogenannte (SEEBACHSche) Titan-TADDOLate **89** eingesetzt werden, die sich von der Weinsäure ableiten. Diese wurden bereits erfolgreich in asymmetrischen DIELS-ALDER-Reaktionen unfluorierter Verbindungen eingesetzt;<sup>42c,44,137,138,139</sup> Kürzlich haben wir sie auch auf 2-Fluorocroton (**43**) angewandt (vgl. Abschn.1.5.2).<sup>81,94</sup>

### 3.3.2.4.2 ( $4R,5R$ )- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole

Die Liganden **85a** und **85b** wurden jeweils durch eine zweistufige Synthese aus ( $R,R$ )-(+)-Weinsäuredimethylester dargestellt.<sup>139,138,140,141</sup>



( $4R,5R$ )-2-(Naphth-2-yl)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85a**)



( $4R,5R$ )-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetranaphth-1-yl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85b**)

**Abb. 23:** In dieser Arbeit verwandte enantiomerenreine TADDOLe **85** als Liganden für Titan(IV)-Komplexe.

Das TADDOL **85a** wurde in unserem Arbeitskreis in anderem Zusammenhang nach einer Literaturvorschrift<sup>138</sup> hergestellt und für die vorliegenden Untersuchungen von S. BRUNS zur Verfügung gestellt. (4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetranaphth-1-yl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85b**) wurde im Rahmen dieser Arbeit nach der von SEEBACH et al.<sup>141</sup> gegebenen Vorschrift synthetisiert: Durch LEWIS-Säure-katalysierte Acetalisierung der zwei Hydroxyfunktionen des (*R,R*)-(+)-Weinsäuredimethylesters (**90**) mit Aceton wurde das 1,3-Dioxolanderivat **91** erhalten, welches durch anschließende GRIGNARD-Reaktion mit 1-Naphthylmagnesiumbromid **92** (4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetranaphth-1-yl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85b**) lieferte.

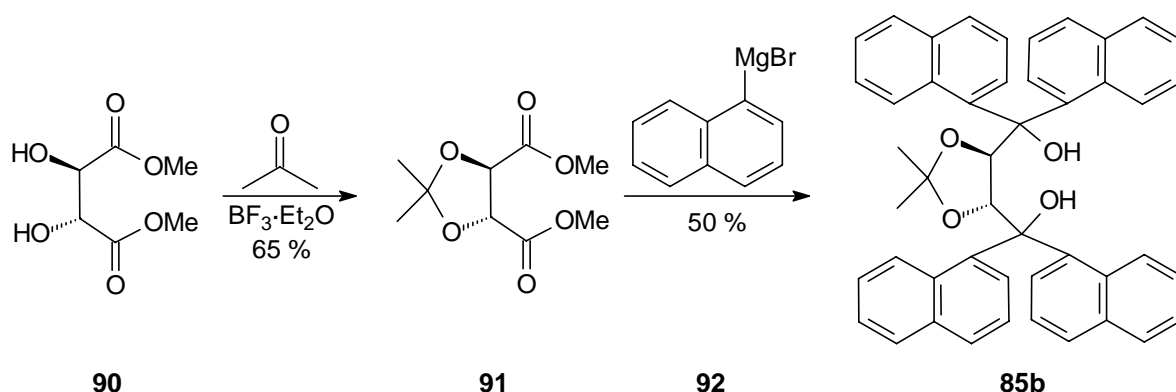
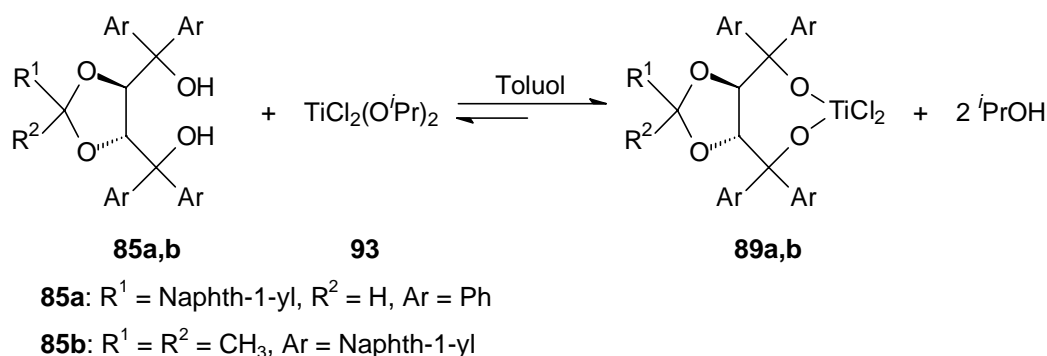


Abb. 24: Darstellung von (4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetranaphth-1-yl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85b**).

### 3.3.2.4.3 Darstellung von (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethoxydichlorotitan-Komplexen

Die Titankomplexe **89a** und **89b** ((4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethoxydichlorotitane) wurden aus äquimolaren Mengen der jeweiligen TADDOLe **85a** und **85b** und Diisopropoxytitan dichlorid (**93**) in absolutem Toluol unter Argonatmosphäre durch Isopropylat-Austausch gemäß einer Vorschrift von ALTAVA et al.<sup>42c</sup> hergestellt, wobei sich ein Gleichgewicht zwischen Edukten und Produkten einstellt.<sup>44,142</sup> Es ist bekannt,<sup>142</sup> daß das Gleichgewicht durch den Zusatz von Molekularsieb 4Å zugunsten von **89** verschoben wird. NARASAKA et al.<sup>137,143</sup> machten zusätzlich die Beobachtung, daß auf diese Weise bei durch Dialkoxydichlorotitanen katalysierten Reaktionen nur noch eine kleine Menge des Katalysators bei nahezu gleichbleibender Enantioselektivität nötig ist. Außerdem kann das Gleichgewicht auch durch Abdestillieren des Isopropanols in Richtung **89** verschoben

werden,<sup>138,139</sup> was jedoch in den DIELS-ALDER-Reaktionen mit 2-Fluorocyclohex-1-en-3-on (**43**)<sup>81</sup> keinen Vorteil brachte.



**Abb. 25:** Gleichgewicht zwischen (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85**) und (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethoxydichlorotitan (**89**).

Die so erhaltenen Komplexe wurden *in situ* in den DIELS-ALDER-Reaktionen eingesetzt.<sup>42c</sup>

#### 3.3.2.4.4 (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethoxydichlorotitan-vermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen

Mit den im Abschnitt 3.3.2.4.3 dargestellten (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethoxydichlorotitan-Komplexen **89** wurden nun die DIELS-ALDER-Reaktionen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

**Tab. 6:** Titan-TADDOLat-vermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen der Acrylsäurebenzylester **65** und **66** mit Cyclopentadien.

Ver-such	X	R	Kat.	Kat. [Mol%]	Temp. [°C]	Zeit	Umsatz [%] (GC)	endo/exo	ee [%] endo/exo	Aus-beute [%]
1	F	OBn	<b>89a</b>	100	RT <sup>1</sup>	45 d	89	26 : 74	<3/<3	70
2	H	OBn	<b>89a</b>	100	-20	18 d	94	97 : 3	12/n.b.	89
3	F	OBn	<b>89a</b>	50	RT <sup>1</sup>	45 d	90	26 : 74	<3/<3	79
4	H	OBn	<b>89a</b>	50	-20	18 d	84	96 : 4	13/n.b.	80
5	F	OBn	<b>89b</b>	100	RT <sup>1</sup>	45 d	82	26 : 74	<3/<3	58
6	F	OBn	<b>89b</b>	50	RT <sup>1</sup>	45 d	90	26 : 74	<3/<3	63

<sup>1</sup> Kein Umsatz bei -20 °C, nahezu kein Umsatz bei 0 °C.

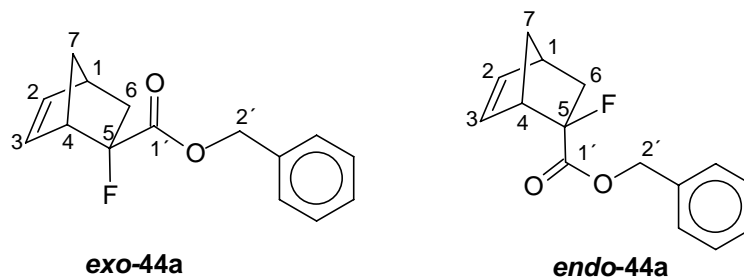
Da die Titan-TADDOLate deutlich weniger reaktiv als Titan-tetrachlorid und auch die eingesetzten Acrylsäurebenzylester **65** und **66** reaktionsträger als die Ketone **43** und **71** sind, wurden die Versuche nicht bei  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  wie die achiralen LEWIS-Säure-vermittelten Reaktionen durchgeführt, sondern bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bzw. Raumtemperatur. Während der unfluorierte Acrylsäurebenzylester **66** mit Cyclopentadien bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vermittelt durch 50 bzw. 100 Mol% Titan-TADDOLat **89a**, nach 18 Tagen zu 84 % bzw. 94 % umgesetzt war (Tab. 6, Versuche 2, 4), benötigte  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) für einen ca. 90%igen Umsatz bei Raumtemperatur sogar 45 Tage (Versuche 1, 3).

Während mit den bisher getesteten Katalysatorsystemen **89a** und **89b** für die Reaktionen des  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylesters (**65**) kein Enantiomerenüberschuß (im Rahmen der Genauigkeit der Meßmethode:  $^{19}\text{F}$ -NMR, chirales Shift-Reagenz  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ) induziert werden konnte (Tab. 6, Versuche 1, 3, 5, 6), wurde für den unfluorierten *endo*-Nobornenylbenzylester *endo*-**76a** ein Enantiomerenüberschuß von max. 13 % erreicht (Versuche 2, 4). Auch die Diastereoselektivität ist bei den Cycloadditionen des unfluorierten Esters **66** höher: Hier betrug der Anteil des *endo*-Isomers maximal 97 % (Versuch 2), während bei allen hier durchgeführten Reaktionen mit  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) stets 74 % des *exo*-Isomers nachgewiesen wurden, was etwa dem Ergebnis der thermischen Reaktionen entspricht (Tab. 1,4). Bei den vorangegangenen, durch Titan-TADDOLat **89a** vermittelten Reaktionen von 2-Fluorocyclohex-1-en-3-on (**43**) mit Cyclopentadien wurden dagegen 28 % ee erreicht,<sup>81,94</sup> mit Dichlorotitan(IV)-Binolat sogar 43 % ee.<sup>81,94</sup> Die hier erhaltenen Ergebnisse lassen weitere Versuche mit anderen TADDOLaten bzw. Dichlorotitan(IV)-Binolat nicht erfolgversprechend erscheinen. Erwähnenswert ist jedoch, daß die diastereomeren fluorierten Norbornenylbenzylester **76a** unter den milden Reaktionsbedingungen in maximal 79 % Ausbeute erhalten wurden, was die Ausbeute der thermischen Reaktion (73 %, Tab. 1, Versuch 1) leicht übertrifft.

### 3.3.3 Struktursicherungen

Für zwei der im Abschnitt 3.3.2 erhaltenen Verbindungen soll die Struktursicherung exemplarisch beschrieben werden. Für alle in Abschn. 3.3.2 erhaltenen Cycloaddukte, die noch nicht literaturbekannt sind, wurden  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren gemessen, die die Konstitution belegen.

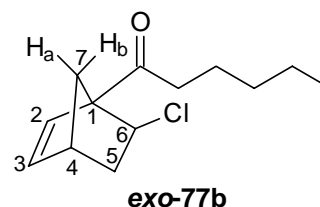
Zunächst soll die Charakterisierung des Diastereomerenmischungs **44a** besprochen werden:



Im Massenspektrum ist bei  $m/z = 246$  der Molekülionenpeak zu erkennen. Der Basispeak tritt bei  $m/z = 66$  [ $C_5H_6^+$ ] infolge einer Retro-DIELS-ALDER-Reaktion auf. Auch die Werte der Elementaranalyse stimmen mit der Summenformel  $C_{15}H_{15}FO_2$  überein. Die Sicherung der Konfigurationen der Isomere **44a** erfolgte anhand des  $^{19}F$ -NMR-Spektrums: In der Literatur ist bekannt, daß in Norbornylsystemen bzw. Norbornenylsystemen die Signale von *exo*- gegenüber *endo*-ständigem Fluor tieffeldverschoben sind.<sup>86d,80,144</sup> So kann das Dublett vom Dublett bei  $\delta = -157.8$  ppm **exo-44a**, das Dublett vom Dublett bei  $\delta = -149.6$  ppm **endo-44a** zugeordnet werden. Die vollständige Struktursicherung soll hier exemplarisch an **exo-44a** verdeutlicht werden: Im  $^1H$ -NMR-Spektrum finden sich neben den Resonanzsignalen der aromatischen Protonen die Signale der olefinischen Protonen bei  $\delta = 6.06$  ppm und  $\delta = 6.45$  ppm. Sie koppeln miteinander mit  $^3J_{H,H} = 5.5$  Hz und zum jeweils vicinalen Brückenkopfproton mit  $^3J_{H,H} = 3.1$  Hz bzw.  $^3J_{H,H} = 2.6$  Hz. Da im Norbornyl-System die Signale der *exo*- gegenüber *endo*-ständigen Protonen tieffeldverschoben sind,<sup>145</sup> läßt sich das Signal von 6- $H_{exo}$  als Pseudotriplett vom Dublett bei  $\delta = 2.39$  ppm zuordnen, während die Resonanz von 6- $H_{endo}$  als Dublett vom Dublett vom Dublett bei  $\delta = 1.44$  liegt. 6- $H_{endo}$  koppelt geminal mit  $^2J_{H,H} = 13.1$  Hz, vicinal mit  $^3J_{H,H} = 3.6$  Hz und zum Fluorsubstituenten mit  $^3J_{H,F(cis)} = 24.2$  Hz. Die Zuordnung als *cis*-Kopplung wird auch dadurch bestätigt, daß die vicinale HF-Kopplung des 6- $H_{exo}$ -Protons mit 13.1 Hz kleiner ausfällt und somit nach der KARPLUS-Beziehung<sup>147</sup> als  $^3J_{H,F(trans)}$ -Kopplung zu interpretieren ist. Die Resonanzen der Brückenkopfprotonen 1-H und 4-H finden sich als Multipletts bei 2.95 ppm und 3.20 ppm. Diese Verschiebungen sind charakteristisch für die Brückenkopfprotonen der in dieser Arbeit untersuchten Norbornenylsysteme. Die Signale der diastereomeren Protonen von 7-H finden sich bei 1.55 ppm und 1.83 ppm jeweils als Dublett vom Multiplett. Gemeinsam ist ihnen die geminale Kopplungskonstante von 9.4 Hz. Charakteristisch im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum sind vor allem die durch eine Kopplung mit dem Fluorsubstituenten zu Dubletts aufgespaltenen Signale. Dies sind die Resonanzen von C-4 ( $\delta = 51.3$  ppm,  $^2J_{C,F} = 22.9$  Hz) und C-6 ( $\delta = 39.9$  ppm,  $^2J_{C,F} = 19.1$  Hz). Das Signal von C-5 findet sich aufgrund der Tieffeldverschiebung

(Nachbarschaft von Fluor und einer Carbonylgruppe) bei  $\delta = 100.8$  ppm. Die große CF-Kopplung von 196.3 Hz unterstützt diese Annahme. Die Resonanz des Carbonylkohlenstoffs findet sich als Dublett bei  $\delta = 172.5$  ppm ( ${}^2J_{C,F} = 28.7$  Hz).

Das ESI-MS-Spektrum von **exo-77b** zeigt den Molekülionenpeak für  $C_{13}H_{19}OCl + Na^+$  bei 251/249 in dem für monochlorierte Verbindungen charakteristischen Verhältnis von 1:3 (Isotopenhäufigkeit:  ${}^{147} {}^{35}Cl$ : 75.77 %,  ${}^{37}Cl$ : 24.23 %). Auch der Wert der exakten Masse stimmt mit obiger Summenformel überein.



Die Konstitution von **exo-77b** wurde aus den  ${}^1H$ - ${}^1H$ - und  ${}^1H$ - ${}^{13}C$ -NMR-Korrelationsspektren abgeleitet. Für die Zordnung sind folgende Aspekte relevant: An den Signalen bei 41.1 ppm und 59.6 ppm erkennt man, daß die Verbindung nur zwei tertiäre Kohlenstoffe enthält. Durch Anwendung computergestützter Inkrementsysteme<sup>146</sup> läßt sich leicht ermitteln, daß das tieffeldverschobene Signal die Resonanz von C-6 ist und bei 41.1 ppm die Resonanz für nur *ein* tertiäres Brückenkopffatom erscheint. Im  ${}^1H$ -NMR-Spektrum finden sich bei 5.96 ppm und 6.24 ppm die Signale der olefinischen Protonen. Sie koppeln miteinander mit  ${}^3J_{H,H} = 5.7$  Hz. Jedoch zeigt nur das Signal bei 6.24 ppm eine Kopplung zu einem vicinalen Brückenkopfproton mit  ${}^3J_{H,H} = 3.0$  Hz. Damit ist diese Resonanz 3-H zuzuordnen und auch bewiesen, daß C-1 ein quartäres Kohlenstoffatom ist. Diese Zuordnung wird auch durch das  ${}^1H$ - ${}^1H$ -NMR-Korrelationsspektrum bestätigt, dessen übrige Korrelationen ebenfalls die obige Struktur unterstützen. Die Festlegung der Konfiguration erfolgte durch ein Doppelresonanzexperiment: Durch Einstrahlung in den Frequenzbereich eines Protons erfolgt ein Eingriff in die Relaxation räumlich benachbarter Protonen, was zu einer Intensitätsänderung dieser Signale führt (KERN-OVERHAUSER-Effekt, NOE).<sup>147</sup> Um die *exo*- oder *endo*-Konfiguration von **77b** festzulegen, wurde bei der Frequenz des Protons 6-H eingestrahlt. Bei Vorliegen von **exo-77b** sollte sich unter anderem die Intensität des Signals von 2-H verstärken, im Fall von **endo-77b** dagegen die Intensität des Signals von 7-H<sub>b</sub> bei 2.04 ppm. Der erstere Fall wird im Experiment beobachtet, so daß es sich um **exo-77b** handelt. Die Zuordnung von 7-H<sub>a</sub>/7-H<sub>b</sub> konnte ebenfalls durch ein Doppelresonanzexperiment belegt werden. Nach Einstrahlung bei 1.86 ppm verstärkten sich die Resonanzen der olefinischen Signale, so daß es sich bei der eingestrahelten Verschiebung um die Resonanz von 7-H<sub>a</sub> handelt.



### 3.4 Thermische DIELS-ALDER-Reaktionen mit ausgewählten fluorierten Substraten

Im vorangegangenen Abschnitt 3.3.2 wurde gezeigt, daß  $\alpha$ -fluorierte,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone grundsätzlich als Dienophile für DIELS-ALDER-Reaktionen geeignet sind. In diesem Kapitel sollen weitere fluorierte Substrate in DIELS-ALDER-Reaktionen getestet werden. Diese Arbeiten wurden zum Teil in Kooperation mit ausländischen Arbeitsgruppen durchgeführt.

#### 3.4.1 DIELS-ALDER-Reaktion von Fluorfumarsäuredimethylester mit Cyclopentadien

Zunächst sollte die [4+2]-Cycloaddition von Cyclopentadien mit einem Vinylfluorid untersucht werden, welches zwei elektronenziehende Gruppen enthält. Hierzu schien Fluorfumarsäuredimethylester (**94**) geeignet, welcher in anderem Zusammenhang hergestellt wurde (Abschn. 3.6.2.1). Dessen Umsetzung mit acht Äquivalenten Cyclopentadien in Toluol für 3 h bei 110 °C lieferte in 84%iger Ausbeute ein 64 : 36-Gemisch der diastereomeren 2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**95**). Die Diastereomeren *endo*-**95** und *exo*-**95** konnten durch Säulenchromatographie an Kieselgel bei Normaldruck nicht getrennt werden.

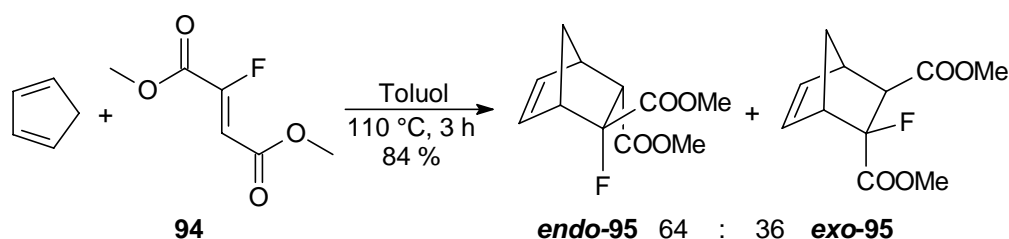


Abb. 26: Thermische [4+2]-Cycloaddition von Fluorfumarsäuredimethylester (**94**) mit Cyclopentadien.

Abgesehen von Dicyclopentadien wurden im GC des Rohproduktes keine Nebenprodukte festgestellt. Die für Vinylfluoride relativ kurze Reaktionszeit (3 h) der DIELS-ALDER-Reaktion ist durch die doppelte Aktivierung des Dienophils durch die Methylestergruppen zu erklären. Bei der mikrowellenvermittelten Reaktion wurde nach vier Minuten Bestrahlung laut GC allerdings nur ein Umsatz von 18 % erreicht.

Die *trans*-Anordnung der Methylestergruppen in **94** führt dazu, daß im Übergangszustand der Cycloaddition ein Proton mit dem Fluorsubstituenten um die *endo*-Position konkurriert. Zwar wurde nur eine relativ geringe *endo*-Selektivität beobachtet, jedoch zeigt sich, daß Fluor im Vergleich zu Wasserstoff bevorzugt die *endo*-Position besetzt. Dies ist in Übereinstimmung

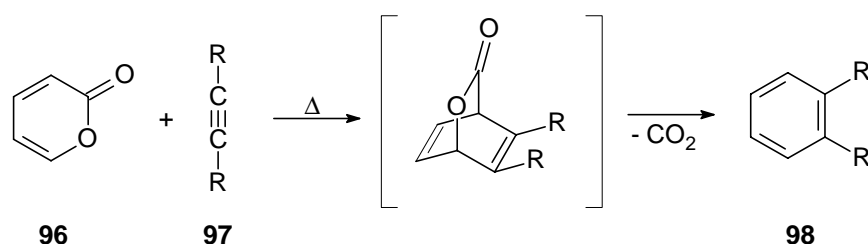
mit den fluorierten DIELS-ALDER-Addukten aus Abschn. 3.3.2, wo der Fluorsubstituent ebenfalls bevorzugt die *endo*-Position einnimmt.

Die Konfiguration der Produkte **95** wurde wiederum  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt: Das Signal des Hauptisomers findet sich bei -165.5 ppm als Dublett vom Dublett, das des Minderisomers bei -160.5 ppm als Dublett. Da in Norbornylsystemen bzw. Norbornenylsystemen die Signale von *exo*- gegenüber *endo*-ständigem Fluor tieffeldverschoben sind (Abschn. 3.3.3), ist dem Hauptisomer die *endo*-Konfiguration zuzuschreiben. Im Hauptisomer (**endo-95**) findet sich das *exo*-ständige Proton tieffeldverschoben (3.53-3.68 ppm, Multiplett) gegenüber dem *endo*-ständigen Proton (3.03-3.20 ppm, Multiplett) des Minderisomers (**exo-95**), was in Übereinstimmung mit Ergebnissen der Literatur für nicht fluorierte Verbindungen dieses Typs ist.<sup>145</sup> Die *exo/endo*-Zuordnung wird auch durch die  $^3J_{\text{C,F}}$ -Kopplung des Fluoratoms zum olefinischen Kohlenstoff unterstützt. Hier sollte die *trans*-Kopplung größer sein als die entsprechende *cis*-Kopplung. Im Hauptisomer (**endo-95**) beträgt die  $^3J_{\text{C,F}(cis)}$ -Kopplung 6.4 Hz, im Minderisomer (**exo-95**) die  $^3J_{\text{C,F}(trans)}$ -Kopplung 7.6 Hz. Diese Werte sind denen vergleichbar, die für **44a** gefunden wurden (**exo-44a**:  $^3J_{\text{C,F}(cis)} = 6.3$  Hz, **endo-44a**:  $^3J_{\text{C,F}(trans)} = 8.9$  Hz).

Trotz der im Vergleich zu **65** höheren Reaktivität von **94** konnte mit Furan auch hier weder bei 135 °C (16 h), noch bei 180 °C (6 h), noch mikrowellenvermittelt (4 min) eine Cycloaddition erreicht werden (vgl. auch Abschn. 3.3.2.2).

### 3.4.2 DIELS-ALDER-Reaktion von 3-Benzamido-6-trifluormethyl-2-pyron mit $\alpha$ - und $\beta$ -Fluorstyrol

2-Pyrone werden als konjugierte Diene vielfach in DIELS-ALDER-Reaktionen mit Alkenen oder Alkinen genutzt.<sup>148</sup> Normalerweise sind die zunächst mit Alkenen gebildeten 2-Oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one nicht stabil, sondern spalten Kohlendioxid ab.<sup>148</sup> In Fällen, in denen eine zusätzliche Abgangsgruppe anwesend ist, wird diese in der Regel eliminiert, so daß aus den primär gebildeten Cyclohexa-1,4-dienen die entsprechenden Aromaten entstehen. Die Bildung der Aromaten wird auch bei der Reaktion von 2-Pyronen (z.B. **96**) mit Alkinen (**97**) beobachtet (Abb. 27).<sup>148</sup>



**Abb. 27:** Bildung von Aromaten durch die [4+2]-Cycloaddition von 2-Pyron (**96**) mit Alkinen (**97**) und anschließendem  $\text{CO}_2$ -Verlust.

Die Einführung einer Trifluormethylgruppe in organische Moleküle ist oft benutzt worden, um biologisch aktive Verbindungen zu erhalten.<sup>8,20,21,22,59,149</sup> Es existieren einige Synthesen substituierter Trifluormethylbenzole, ausgehend von 6-Trifluormethyl-substituierten 2-Pyronen und Alkinen. In allen Fällen wurden Gemische der Regioisomere gefunden.<sup>149</sup> 4-Trifluormethylaniline sind bisher auf diese Weise noch nicht synthetisiert worden. Solche Verbindungen wurden durch Austausch des Halogens halogener Trifluormethylbenzole<sup>150</sup> durch eine Aminogruppe oder durch Reduktion trifluormethylierter Nitroaromaten dargestellt.<sup>151</sup> Der Versuch zur selektiven Einführung einer Trifluormethylgruppe in ein Anilin schlug fehl.<sup>152</sup> Andere substituierte Aniline sind aus elektronenarmen 2-Pyronen und elektronenreichen Inaminen zugänglich.<sup>153</sup> Bisher wurden nur in vier Publikationen DIELS-ALDER-Reaktionen von 3,6-disubstituierten 2-Pyronen untersucht.<sup>154,155</sup>

Hier sollte im Rahmen einer Kooperation mit I. I. GERUS, Kiew, geprüft werden, ob sich das vom Partner bereitgestellte 3-Benzamido-6-trifluormethyl-2-pyron (**99**), ein elektronenarmes Dien, mit  $\alpha$ - (**100**) bzw.  $\beta$ -Fluorstyrol (**101**) in einer thermischen DIELS-ALDER-Reaktion umsetzen lässt. Dazu wurde  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) nach der im Arbeitskreis entwickelten Methode aus Styrol durch Bromfluorierung und nachfolgende HBr-Eliminierung dargestellt.  $\beta$ -Fluorstyrol (**101**) wurde von O. MEYER in anderem Zusammenhang synthetisiert und für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

### 3.4.2.1 Darstellung von $\alpha$ -Fluorstyrol

Zur Darstellung von Vinylfluoriden sind viele Synthesewege bekannt (vgl. Abschn. 3.2). Insbesondere die Kombination von Bromfluorierung und anschließender Dehydrobromierung hat sich als präparativ einfache und vielseitige Methode erwiesen,<sup>79,80,81,82,83,</sup>

104,105,109,110,115,124,156,157 die deshalb auch hier zur Synthese von  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) genutzt werden soll.

Styrol (**102**) wurde entsprechend einer Vorschrift von HAUFE et al.<sup>158</sup> mit *N*-Bromsuccinimid und Triethylamintrishydrofluorid ( $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ ) in absolutem Dichlormethan bei Raumtemperatur zu 2-Brom-1-fluor-1-phenylethan (**103**) umgesetzt. Im Gegensatz zu vielen anderen üblichen Fluorierungsreagenzien kann dabei in Glasgeräten gearbeitet werden.

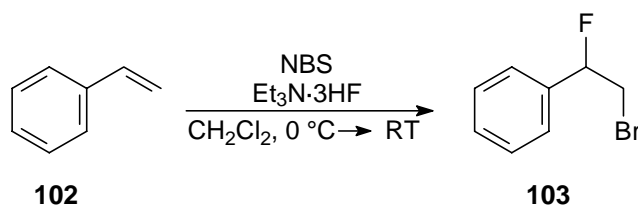


Abb. 28: Bromfluorierung von Styrol (**102**).

Bei dieser Reaktion handelt es sich um die formale Addition von "BrF" an die Doppelbindung. Sie verläuft nach dem Mechanismus einer elektrophilen *anti*-1,2-Addition ( $\text{A}_{\text{E}2}$ ) zwischen Substrat, Elektrophil und Nucleophil (Dreikomponentenaddition<sup>159</sup>). *N*-Bromsuccinimid (NBS, **104**) wird zunächst durch Säurekatalyse in seine protonierte Form überführt und damit die N-Br-Bindung stärker polarisiert.<sup>160</sup> Das aktivierte elektrophile Bromierungsreagenz tritt in Wechselwirkung mit den  $\pi$ -Elektronen der Doppelbindung und bildet mit ihnen einen  $\pi$ -Komplex (**105**), in dem Brom eine partiell positive Ladung besitzt. Der tautomeriestabilisierte Succinimidrest wird anschließend abgespalten und ein cyclisches Bromoniumion ( $\sigma$ -Komplex, **106**) gebildet, das im letzten Schritt von einem Fluorid (bzw. von einem durch HF-Moleküle solvatisierten  $\text{HF}_2^-$ )<sup>161</sup> nucleophil und von der dem Bromatom gegenüberliegenden Seite stereospezifisch in einer *anti*-Addition abgefangen wird (Abb. 29).<sup>158</sup>

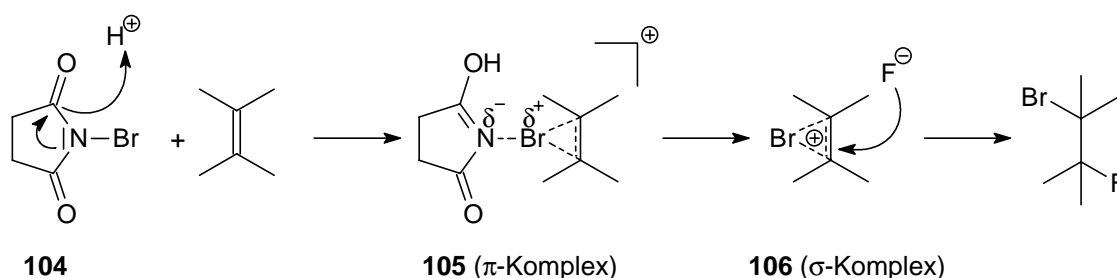
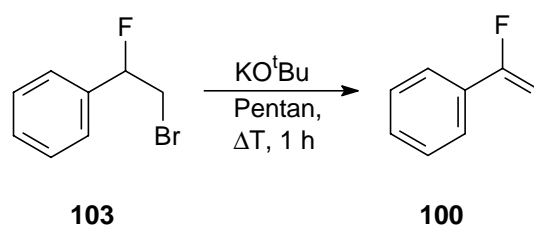


Abb. 29:  $\text{A}_{\text{E}2}$ -Mechanismus der Bromfluorierung.

Durch Substituenten an der Doppelbindung des Alkens, die  $\pm\text{I}$ -Effekte und  $\pm\text{M}$ -Effekte ausüben können, wird bestimmt, ob der  $\sigma$ -Komplex **106** als symmetrisch oder unsymmetrisch

verbrücktes Bromoniumion oder sogar als  $\beta$ -Bromcarbeniumion vorliegt. Der nucleophile Angriff des Fluoridäquivalents erfolgt bevorzugt an dem Kohlenstoffatom, an dem die positive Ladung durch +I- und +M-Effekte der Substituenten am besten stabilisiert werden kann. Im vorliegenden Fall der Bromfluorierung von Styrol (**102**) wird der Fluorsubstituent aufgrund der Stabilisierung durch den +M-Effekt des Phenylrings selektiv am Benzylkohlenstoff eingeführt (MARKOVNIKOV-Produkt), die Rohausbeute an 2-Brom-1-fluor-1-phenylethan (**103**) ist nahezu quantitativ (96 %) bei 98%iger GC-Reinheit (Abb. 28).

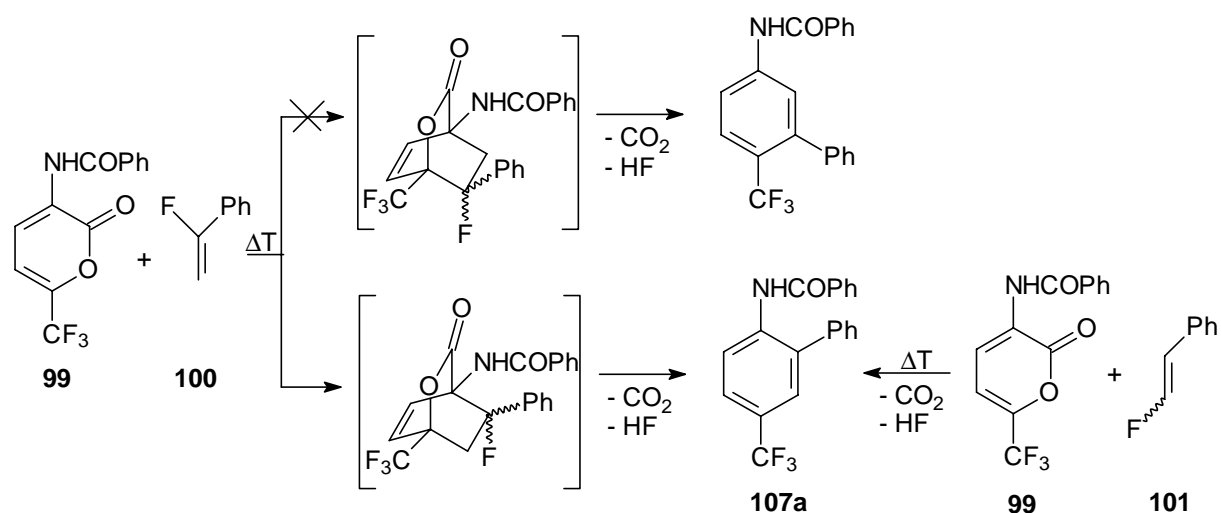
Ohne weitere Reinigung wurde dieses Produkt zur HBr-Eliminierung eingesetzt. Aufgrund der wesentlich höheren Bindungsenthalpie der C-F-Bindung (485 kJ/mol) im Vergleich zur C-Br-Bindung (285 kJ/mol)<sup>9</sup> führt die Reaktion mit Basen zur selektiven Abspaltung von Bromwasserstoff und in hohen Ausbeuten zu den gewünschten Fluorolefinen. Um Nebenreaktionen durch ein entstehendes Carbeniumion auszuschließen, arbeitet man in einem unpolar-aprotischen Lösungsmittel mit einer starken, voluminösen Base, wodurch der E<sub>2</sub>-Mechanismus favorisiert wird. Durch Umsetzung von 2-Brom-1-fluor-1-phenylethan (**103**) mit zwei Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat in Pentan unter Rückfluß wurde  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) nach Destillation in 67 %iger Ausbeute erhalten. Eine Eliminierung von HF aus **100** zum Ethinylbenzol wurde unter diesen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.



**Abb. 30:** Eliminierung von 2-Brom-1-fluor-1-phenylethan (**103**) zu  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**).

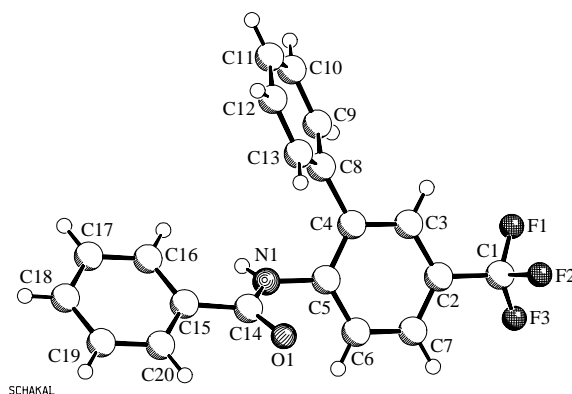
### 3.4.2.2 *N*-Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin

Beim Erhitzen von 3-Benzamido-6-trifluormethyl-2-pyron (**99**) mit 1.4 Äquivalenten  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) in Toluol auf 120 °C wurde in einer sehr langsamen Reaktion (34 Tage) ausschließlich eines der möglichen Regioisomeren, das phenylsubstituierte 4-Trifluormethylanilin (**107a**), in 43 % Ausbeute isoliert (Abb. 31). Es wurden außerdem 32 % **99** zurückgewonnen (Abb. 31).



**Abb. 31:** Reaktionsverlauf der [4+2]-Cycloadditionen von 3-Benzamido-6-trifluormethyl-2-pyron (**99**) mit den Fluorstyrolen **100** und **101**.

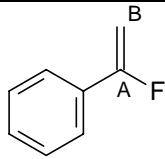
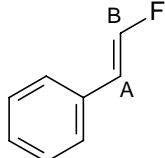
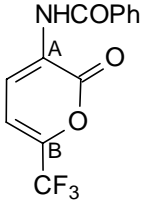
Offensichtlich wurde primär nur eines der möglichen regioisomeren Cycloaddukte gebildet, welches jedoch unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und unter Bildung des Anilins **107a** Kohlendioxid sowie Fluorwasserstoff eliminiert. Interessanterweise ergab auch die analoge Reaktion von  $\beta$ -Fluorstyrol (**101**) nach 40 Tagen das gleiche Produkt (**107a**) in 54 % Ausbeute bei 34 % zurückgewonnenem Edukt (**99**). Unter diesen Reaktionsbedingungen tritt auch teilweise eine Spaltung des Benzamids ein, was durch den Nachweis von Benzoesäure im Rohproduktgemisch der Reaktion von  $\beta$ -Fluorstyrol (**101**) gezeigt werden konnte. Die Regiochemie von **107a** konnte durch NMR-Untersuchungen nicht bestimmt werden. Schließlich gelang es aber, geeignete Einkristalle von **107a** für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Diese zeigt, daß der Phenylsubstituent der Amidfunktion direkt benachbart ist (Abb. 31a).



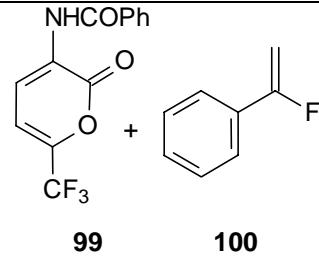
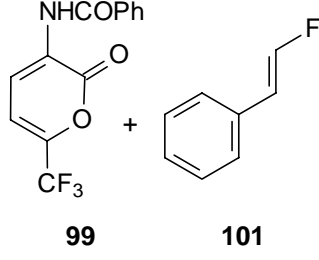
**Abb. 31a:** Röntgenstruktur von *N*-Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin (**107a**).

Um weitere Informationen über diese [4+2]-Cycloaddition zu erhalten und die hohe Regioselektivität zu erklären, wurden semiempirische Berechnungen auf PM3- und AM1-Niveau vorgenommen (Tabellen 7, 8). Die Ergebnisse dieser beiden Rechenmethoden stimmen qualitativ überein und auch die Absolutwerte sind meist sehr ähnlich. Die berechneten Grenzorbitalenergien (Tab. 7) zeigen, daß es sich bei den Reaktionen von **99** mit **100** bzw. **101** um DIELS-ALDER-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf handelt (Tab. 8), da  $\Delta[\text{LUMO}(\text{Dien})\text{-HOMO}(\text{Dienophil})]$  jeweils kleiner ist als  $\Delta[\text{HOMO}(\text{Dien})\text{-LUMO}(\text{Dienophil})]$  (um 0.84 bis 1.44 eV). Jedoch können die Grenzorbitalkoeffizienten (Tab. 7) nicht die Regiochemie der Cycloaddition erklären, da die Koeffizienten der Kohlenstoffe C-A und C-B des Diens **99** nahezu gleiche bzw. identische Werte aufweisen. Wahrscheinlich lenkt hier der sterische Anspruch der Trifluormethylgruppe die Annäherung des Dienophils.

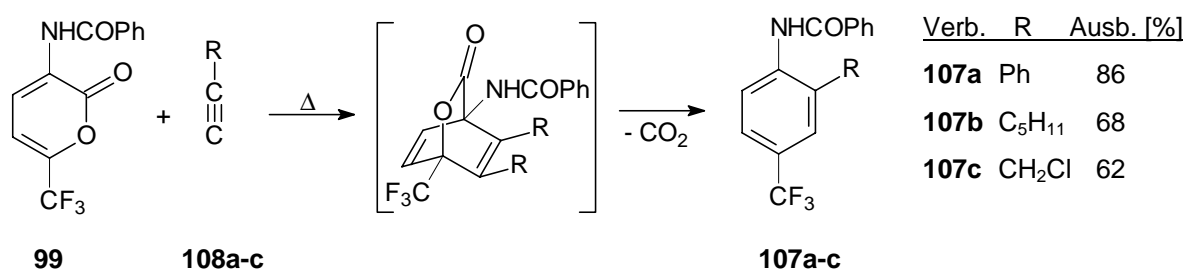
**Tab. 7:** Auf AM1- bzw. PM3-Niveau berechnete Orbitalenergien und Orbitalkoeffizienten.

	HOMO-Orbitalkoeffizienten (Orbitalenergien, eV)				LUMO-Orbitalkoeffizienten (Orbitalenergien, eV)			
	AM1		PM3		AM1		PM3	
	C-A	C-B	C-A	C-B	C-A	C-B	C-A	C-B
 <b>100</b>	-0.35 (-9.20)	-0.53	+0.33 (-9.38)	+0.51	-0.32 (-0.25)	+0.45	-0.33 (-0.40)	+0.45
 <b>101</b>	-0.39 (-8.96)	-0.46	-0.36 (-9.20)	-0.46	+0.34 (-0.26)	-0.49	-0.35 (-0.40)	+0.49
 <b>99</b>	+0.41 (-9.41)	-0.42	-0.35 (-9.26)	+0.39	+0.49 (-1.25)	+0.49	+0.46 (-1.36)	+0.48

**Tab. 8:** Auf AM1- bzw. PM3-Niveau berechnete HOMO/LUMO-Differenzen.

Edukte	$\Delta$ [LUMO(Dien)- HOMO(Dienophil)] [eV]		$\Delta$ [HOMO(Dien)- LUMO(Dienophil)] [eV]	
	AM1	PM3	AM1	PM3
 <p>99      100</p>	7.95	8.02	9.16	8.86
 <p>99      101</p>	7.71	7.84	9.15	8.86

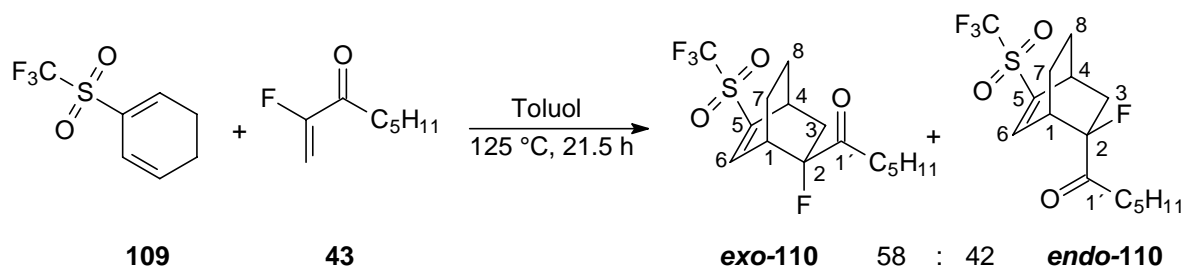
Da die Bildung des Anilids **107a** unter HF-Eliminierung erfolgte, sollte es auch möglich sein, dieses direkt durch Erhitzen des Pyrons **99** mit Ethinylbenzol (**108a**) zu erhalten. Diese Reaktion sowie die Reaktionen von **99** mit zwei weiteren Alkinen (**108b-c**) wurden, nachdem sich der Zugang zu **107a** durch Reaktion von **99** mit den Fluorstyrolen **100** und **101** als erfolgreich erwiesen hatte, von GERUS erfolgreich durchgeführt.<sup>162</sup> Nach Erhitzen von **99** (120 °C, 7 Tage, ohne Lösungsmittel) mit einem Überschuß der in Abb. 32 angegebenen Alkine erhielt er die entsprechenden 4-Trifluormethylaniline in 62-86 % Ausbeute, wobei ebenfalls ausschließlich das Regioisomer erhalten wurde, welches den jeweiligen Alkylrest in *ortho*-Position zur Amidfunktion enthält.<sup>162</sup>

**Abb. 32:** Reaktion von 3-Benzamido-6-trifluormethyl-2-pyron (**99**) mit den Alkinen **108a-c**.



### 3.4.3 DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Trifluormethylsulfonyl-1,3-cyclohexadien mit 2-Fluorocitronellon

Im Rahmen einer Kooperation mit B. LANGLOIS, Lyon, wurde die DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluorocitronellon (**43**) mit 2-Trifluormethylsulfonyl-1,3-cyclohexadien (**109**) untersucht, das vom Kooperationspartner zur Verfügung gestellt wurde. Die beiden Reaktionspartner (Abb. 33) wurden in Toluol in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn auf 125 °C erhitzt, wobei anfängliche Dunkelfärbung des Reaktionsgemisches Zersetzung suggerierte. Laut gaschromatographischer Analyse nach 21.5 h betrug der Umsatz des Diens **109** 71 %. Um weitergehende thermische Zersetzung zu vermeiden, wurde das Reaktionsgemisch, welches neben *exo*-**110** und *endo*-**110** im Verhältnis 58 : 42 auch 12 % zweier nicht identifizierter Produkte enthielt, an dieser Stelle aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie wurde das Diastereomerengemisch **110** abgetrennt und danach die Trennung der Diastereomere durch HPLC versucht. Auch auf diese Weise konnten die in Abb. 33 gezeigten Diastereomere **110** allerdings nicht getrennt werden. Die nicht identifizierten Nebenprodukte zersetzten sich überwiegend während der Reinigung bzw. Trennung des Rohproduktgemisches. **110** wurde, auf den Umsatz bezogen, in 25%iger Ausbeute erhalten.



**Abb. 33:** Thermische DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Trifluormethylsulfonyl-1,3-cyclohexadien (**109**) mit 2-Fluorocitronellon (**43**).

Die Summenformel von **110** folgt aus der Bestimmung der exakten Masse und einer Elementaranalyse (jeweils des Diastereomerengemisches). Die Konfiguration der diastereomeren Cycloaddukte **110** wurden mit Hilfe von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationspektren ermittelt. Zur Unterscheidung der Signalsätze der beiden Diastereomere ist die TOCSY-Methode (Total Correlation Spectroscopy) eingesetzt worden. Hierbei wird in das Spinsystem einer Verbindung eingestrahlt und die Magnetisierung im gesamten koppelnden Spinsystem verteilt, wodurch die Signalsätze dieses Spinsystems verstärkt werden. Entscheidend für die Zuordnung der Regiochemie von **110** ist die  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 6.6 Hz (*exo*-**110**, Hauptprodukt) bzw. 7.1 Hz (*endo*-**110**) zwischen dem Brückenkopfproton

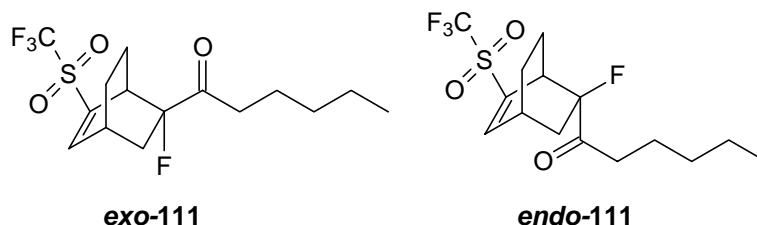
1-H und dem olefinischen 6-H, die auch durch ein NOE-Experiment (vgl. Abschn. 3.3.3) bestätigt wurde. Die beiden Brückenkopfatome C-1 und C-4 konnten wiederum leicht durch die nur für C-1 auftretende  $^2J_{C,F}$ -Kopplung von 21.7 Hz bzw. 24.9 Hz voneinander unterschieden werden.

Die Zuordnung der Konfiguration konnte durch NOE-Experimente nicht erreicht werden; sie gelang aber aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Gemisches. Nur im *endo*-Isomer (**endo-110**, dem Minderisomer) tritt eine  $^3J_{C,F}$ -Kopplung zu C-6 auf, da sich hier die (C-2)-F-Bindung in *anti*-Stellung zur (C-1)-(C-6)-Bindung befindet. Außerdem weist das Signal des tertiären Fluorsubstituenten in **endo-110** drei vicinale F,H-Kopplungen auf, die entsprechende Resonanz des Fluoratoms von **exo-110** nur zwei. Die nur im *endo*-Isomer (**endo-110**) auftretende Kopplung ist die vicinale Kopplung des Fluorsubstituenten mit dem Brückenkopfatom C-1. Im Hauptisomer **exo-110** beträgt der Winkel zwischen den Atomen ca.  $90^\circ$ , weshalb eine sehr kleine Kopplung resultiert, die im Spektrum nicht mehr aufgelöst wird. Im Minderisomer liegt dagegen ein Winkel von ca.  $45^\circ$  vor, woraus eine Kopplungskonstante von 4.6 Hz resultiert. Unterstützt wird diese Zuordnung durch die  $^3J_{H,F}$ -Kopplung (18.6 Hz) und die chemische Verschiebung (2.40 ppm) des Signals von 3- $\text{H}_{exo}$  im Hauptisomer **exo-110**: Auch in Bicyclo[2.2.2]octenyl-Systemen ist ein Proton in *exo*-Stellung gegenüber einem in *endo*-Stellung tieffeldverschoben.<sup>163</sup> Das zweite 3-H-Proton (1.50-1.76 ppm; Multipllett, da mit anderen Signalen überlagert) muß somit 3- $\text{H}_{endo}$  sein. Das Fluoratom in **exo-110** koppelt mit zwei  $^3J_{F,H}$ -Kopplungen von 32.8 Hz und 18.6 Hz. Die kleinere Kopplungskonstante muß gemäß der KARPLUS-Beziehung<sup>147</sup> die *trans*-Kopplung zu 3- $\text{H}_{exo}$  sein und findet sich auch bei dessen Signal im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum wieder (2.40 ppm,  $^3J_{H,F} = 18.6$  Hz, s.o.). Somit ist das Fluoratom *endo*-ständig.

Das an Norbornenylsystemen beobachtete Phänomen, daß das Signal von *exo*- gegenüber *endo*-ständigem Fluor tieffeldverschoben ist (vgl. Abschn. 3.3.3) scheint sich auf das Bicyclo[2.2.2]octenyl-System - zumindest in diesem Fall - nicht übertragen zu lassen: in **exo-110** weist das *endo*-ständige Fluor eine Verschiebung von -139.6 ppm auf, während sie für das *exo*-ständige Fluor in **endo-110** -155.6 ppm beträgt.

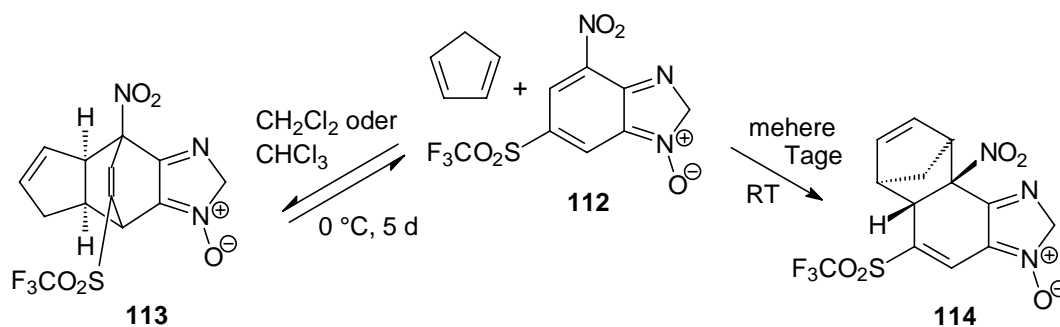
In einer der durch HPLC abgetrennten Fraktionen fanden sich im H-entkoppelten  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum neben den Signalen von **exo-110** und **endo-110** drei kleine Singulettts bei -139.1 ppm bis -139.2 ppm und ein Singulett bei -157.3 ppm (ddd,  $^3J_{F,H} = 29.6$  Hz,  $^3J_{F,H} = 20.0$  Hz,  $^3$  oder  $^4J_{F,H} = 3.8$  Hz), ferner mehrere kleine Signale im Bereich der  $\text{CF}_3$ -Resonanz zwischen -78.3 und 79.1 ppm. Vergleicht man mit den  $^{19}\text{F}$ -NMR-Signalen bzw. Kopplungsmustern von

**exo-110** (-139.6 ppm, dd,  $^3J_{F,H} = 32.8$  Hz,  $^3J_{F,H} = 18.6$  Hz) und **endo-110** (-155.6 ppm, dd pseudo qui,  $^3J_{F,H} = 32.1$  Hz,  $^3J_{F,H} = 22.8$  Hz,  $^4J_{F,H} = ^4J_{F,H} = ^4J_{F,H} = ^3J_{F,H} = 4.6$  Hz), so scheint es wahrscheinlich, daß auch die regioisomeren Cycloaddukte **exo-111** (Signal des tertiären Fluors bei -139 ppm) und **endo-111** (Signal des tertiären Fluors bei -157.3 ppm) in Spuren gebildet wurden:



Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, daß sich im GC-MS-CI-Spektrum dieser Fraktion die Peaks des Diastereomergemisches **110** mit zwei anderen Peaks teilweise überlagern. Ein separierter Peak zeigt hierbei ein ähnliches Zerfallsmuster wie die Peaks von **endo-** und **exo-110**.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen wurde kürzlich eine ähnliche Reaktion eines 1,3-Cyclohexadiens bekannt, das durch eine Trifluormethylsulfonylgruppe in Vinylposition substituiert ist. TERRIER et al. setzten das sehr elektronenarme Dien **112** mit Cyclopentadien um (Abb. 34)<sup>164</sup> und erhielten dabei ein interessantes Ergebnis:



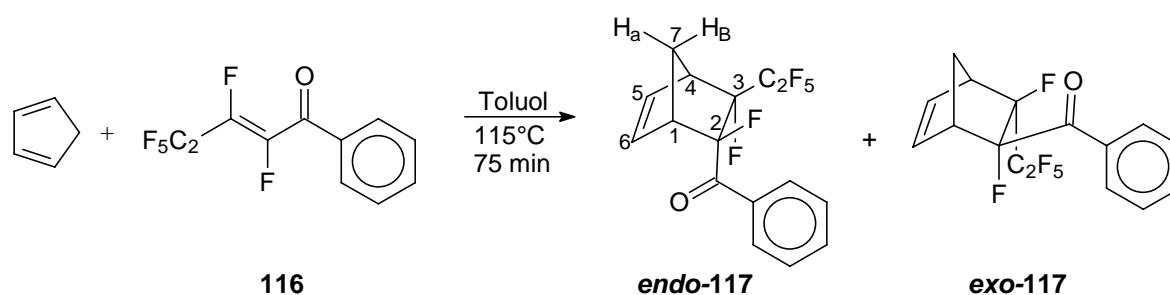
**Abb. 34:** DIELS-ALDER-Reaktion von 4-Nitro-6-trifluormethylsulfonylbenzofuroxan (**112**) mit Cyclopentadien.

Aufgrund der außerordentlichen Elektronenarmut dieses Diens war für die DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zu **113** nur eine Temperatur von 0 °C notwendig. Nach fünf Tagen wurde das Cycloaddukt **113**, in dem Cyclopentadien als Dienophil reagiert hat, als einziges Produkt in 74 % Ausbeute erhalten. Es stellte sich heraus, daß **113** das kinetische Produkt war, das sich bei Raumtemperatur innerhalb einiger Tage über **112** stereoselektiv in das Produkt der normalen DIELS-ALDER-Reaktion **114** umlagerte.

### 3.4.4 DIELS-ALDER-Reaktion von 2,3,4,4,5,5,5-Heptafluor-1-phenylpent-2-en-1-on mit Cyclopentadien

Über DIELS-ALDER-Reaktionen  $\alpha,\beta$ -difluorierter,  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen ist bisher wenig bekannt. Der erste Bericht einer [4+2]-Cycloaddition dieser Substanzklasse stammt von 1959:<sup>165</sup> CASTLE et al. setzten Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**) mit Anthracen zum entsprechenden Cycloaddukt um. 1980 beobachteten LEMAL et al. die Dimerisierung von Perfluorocyclopentadienon bereits bei Raumtemperatur zum entsprechenden *exo*-Addukt.<sup>166</sup> WILSON fand 1983, daß sich Tetrafluorbenzochinon (**115**) bei Raumtemperatur je nach den Reaktionsbedingungen mit ein bis zwei Äquivalenten Cyclopentadien umgesetzt. Der Einsatz von Perfluoralkenylketonen (Hemiperfluorenonen) in DIELS-ALDER-Reaktionen ist in der Literatur bisher nicht bekannt. Kürzlich wurden solche Verbindungen aber erfolgreich zur Synthese polyfluorierter Heterocyclen eingesetzt.<sup>167</sup>

In dieser Arbeit wurde gefunden, daß sich 2,3,4,4,5,5,5-Heptafluor-1-phenylpent-2-en-1-on (**116**), welches im Rahmen einer Kooperation von C. PORTELLA, Reims, zur Verfügung gestellt wurde, mit Cyclopentadien in Toluol bei 115 °C umsetzen läßt.<sup>168</sup> Eine gaschromatographische Reaktionskontrolle nach 75 Minuten zeigte einen vollständigen Umsatz des Dienophils **116** zu einem 87 : 13-Gemisch (<sup>19</sup>F-NMR) von *endo*- und *exo*-2-Benzoyl-2,3-difluor-3-(pentafluorethyl)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (**117**). Nebenprodukte wurden nicht gefunden. Durch Säulenchromatographie wurde **117** in 90 %iger Ausbeute in Form eines gelben Öls erhalten, wobei *exo*-**117** nicht vollständig von *endo*-**117** abgetrennt werden konnte (Abb. 35). Die diastereomeren Verbindungen erwiesen sich als stabil: Sie konnten im Kühlschrank über eineinhalb Jahre gelagert werden, ohne die Analysenreinheit zu verlieren.



**Abb. 35:** Thermische DIELS-ALDER-Reaktion von 2,3,4,4,5,5,5-Heptafluor-1-phenylpent-2-en-1-on (**116**) mit Cyclopentadien.

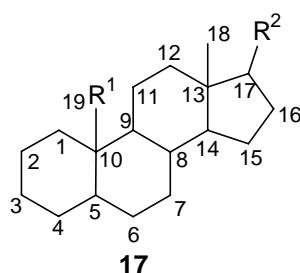
Die Reaktion wurde inzwischen von CHANTEAU auf verschiedene Hemiperfluorenone ausgeweitet.<sup>168</sup>

Die Summenformel von **117** wurde durch Bestimmung der exakten Masse und die Elementaranalyse gesichert. Die Festlegung der *endo/exo*-Konfiguration erfolgte durch CHANTEAU mittels selektiver Entkopplungen im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum.<sup>168</sup>

Die bei den im Kapitel 3.4 beschriebenen DIELS-ALDER-Reaktionen mit verschiedenen Vinylfluoriden als Dienophile gewonnenen Erfahrungen sollten nun bei der Synthese fluorierter Analoga von Steroiden angewandt werden.

### 3.5 Synthesen fluorierter Steroidvorläufer

Bei den Steroiden ist das Substitutionsmuster von entscheidender Bedeutung für die Wirkung.<sup>59,169</sup> Mit minimalen strukturellen Variationen erreicht die Natur ein breites Spektrum unterschiedlichster biologischer Wirkungen.<sup>169</sup> Aber auch Chemiker haben hervorragende Leistungen vollbracht: Die von natürlich vorkommenden Steroiden abgeleiteten Arzneimittel (vgl. Abschn. 1.3 und 1.4.1) belegen, wie durch gezielte strukturelle Variationen die Wirkstärke, Selektivität, Bioverfügbarkeit und Wirkdauer dieser Substanzklasse verbessert werden kann. In vielen Fällen haben die Pharmaforscher die Natur hier sogar um Längen übertroffen.<sup>169</sup> Besonders die Synthese fluorierter Steroide ist hier zu erwähnen (vgl. Abschn. 1.3). In den herkömmlichen Synthesen fluorierter Steroidanaloga wurde versucht, das gewünschte Produkt durch Fluorierung des Grundgerüsts (**17**) darzustellen. Auf diese Weise wurden Steroide mit Fluor in 1-, 2-,<sup>170,171</sup> 3-,<sup>172</sup> 4-,<sup>170</sup> 5-,<sup>170,173</sup> 6-,<sup>174,175</sup> 7-,<sup>176</sup> 9-,<sup>27</sup> 10-, 11-,<sup>172</sup> 12-, 14-, 15-,<sup>177</sup> 16-,<sup>178,179,180,181</sup> 17-,<sup>172,182</sup> 18-,<sup>193,194,195</sup> und 19-Position erhalten (vgl. hierzu auch die Übersichten<sup>10,11,19,23,24,25a,26,29,61b,183,184</sup>).



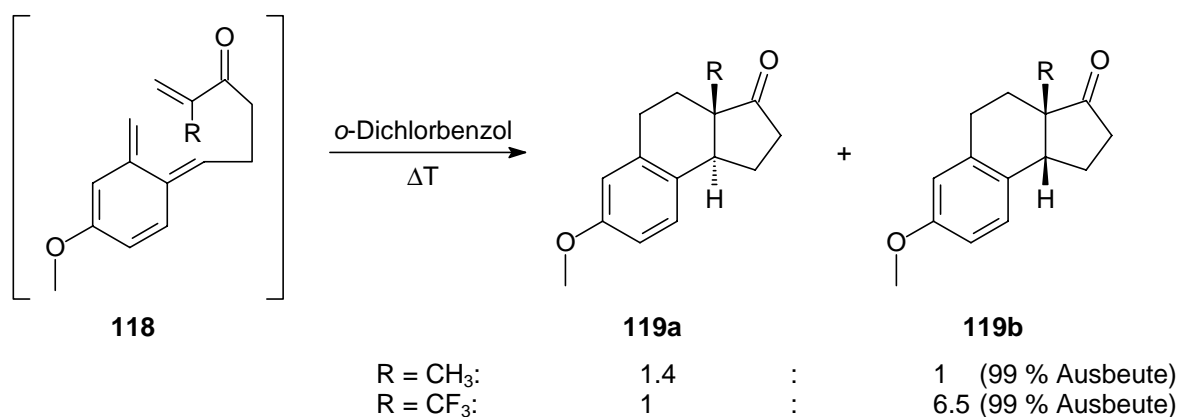
Für den Fall, daß R<sup>2</sup> eine Alkylkette ist, findet man auch noch die Kohlenstoffe in Position 20, 21, 23 bis 27 und 29 mit Fluoratomen substituiert.<sup>10,11,19,23,29,183,184</sup> Teilweise sind die Steroide

auch mehrfach fluorsubstituiert, hier finden sich u.a. auch geminale Difluoride. Die 6- und 9-Position wurden in der Vergangenheit mit Abstand am meisten fluoriert. Hierzu verschafft die oben angegebene Sekundärliteratur einen Überblick. Auffälligerweise wurden 8-Fluorsteroide und 18-Nor-13-fluorsteroide bisher nicht beschrieben.

Zur Einführung des bzw. der Fluorsubstituenten kommen verschiedene Substitutions- und Additionsvarianten zum Einsatz, wobei als Fluorierungsreagentien nucleophiles Fluor (HF, HF-Amin-Reagentien, KF, AgF, SF<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>NSF<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>NF, ArPF<sub>4</sub>, XeF<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>, BF<sub>4</sub>Py<sub>2</sub>I, BrF, IF, IF<sub>3</sub>, IF<sub>5</sub>, ArIF<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>PbOAc<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>F<sup>172</sup>), elektrophiles Fluor (CF<sub>3</sub>OF, CF<sub>2</sub>(OF)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COOF, verschiedene NF-Reagentien, CsSO<sub>4</sub>F, HOF, FNO<sub>2</sub>, XeF<sub>2</sub>) oder auch elementares Fluor angewandt werden.<sup>10,11,19,23,24,25a,26,29,183,184</sup> Außerdem ist auch die Cyclopropanierung mit Difluorcarbenen zur Fluorierung des Steroidgerüsts genutzt worden.<sup>170,183</sup>

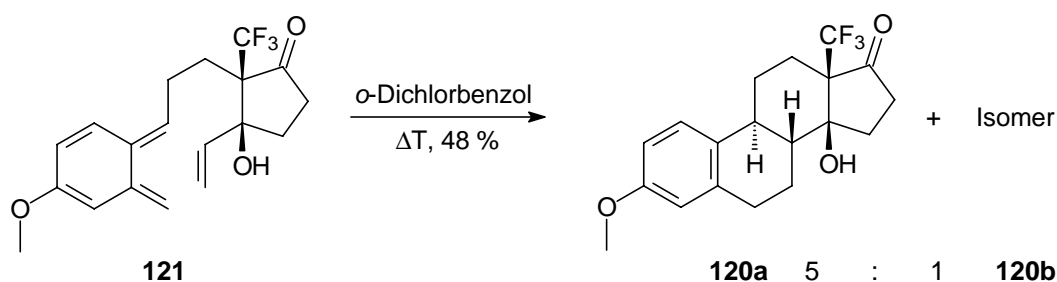
Die bekannten kommerziellen Fluorsteroide sind in 6- und/oder 9-Position fluoriert (vgl. Abschn. 1.3), was nicht nur eine Frage der Wirksamkeit des Fluors in dieser Position ist, sondern auch eine Frage der Zugänglichkeit, da am Steroidgerüst durch die vorgegebenen Funktionalitäten nur eine begrenzte Anzahl von Positionen der Fluorierung direkt zugänglich sind. Prinzipiell ist die selektive Einführung von Fluor jedoch in nahezu alle Positionen des Steroidgerüsts wünschenswert.<sup>10,11,19,23,25a,26,29,61b,184</sup>

Die Totalsynthese von Steroiden ist noch immer eine der größten Herausforderungen für Synthesechemiker.<sup>52</sup> Durch die gezielte Synthese fluorierter Synthesebausteine und deren anschließende Derivatisierung bzw. Verknüpfung zu Steroidsystemen wäre prinzipiell eine Vielzahl fluorierter Steroide mit Fluorsubstituenten an verschiedenen Positionen zugänglich. Während aber bereits viele Synthesen unfluorierter Steroide u.a. durch intra-<sup>50,51,52,53,54,55,56,57,185,240</sup> und intermolekulare<sup>49,51,186,187,188,189,190,191,192</sup> DIELS-ALDER-Reaktionen als Schlüsselschritt bekannt sind, wurden fluoriertere Synthesebausteine trotz ihrer Attraktivität bisher nur von zwei Arbeitsgruppen für diese Aufgabenstellung herangezogen: FUKUMOTO et al. stellten 1995 enantioselektive Synthesen von 18,18,18-Trifluorsteroiden vor, bei denen die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion eines *o*-Chinodimethans mit einem in vinylischer Position trifluormethylierten Dienophil den Schlüsselschritt darstellt.<sup>193</sup> Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte im gleichen Jahr Untersuchungen zur Stereochemie solcher DIELS-ALDER-Reaktionen, wobei sich herausstellte, daß der Ersatz einer Methylgruppe durch eine Trifluormethylgruppe die *cis/trans*-Selektivität der Cycloaddition entscheidend beeinflusst.<sup>194</sup>



**Abb. 36:** Thermische intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion des *o*-Chinodimethans **118** zu den Steroidvorläufern **119a** und **119b**.<sup>194</sup>

WAKSELMAN et al. beschrieben 1994 die Totalsynthese von 14-Dehydro-18,18,18-trifluor-19-nortestosteron, bei der der Trifluortestosteron-Vorläufer **120a** durch die unten gezeigte intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion in einem Gemisch mit **120b** in 48 % Ausbeute erhalten wurde (Abb. 37).<sup>195,196</sup> Im Gegensatz zum ersten Beispiel (Abb. 36) ist in diesem Fall die Trifluormethylgruppe nicht an das reaktive Zentrum gebunden (Abb. 37).

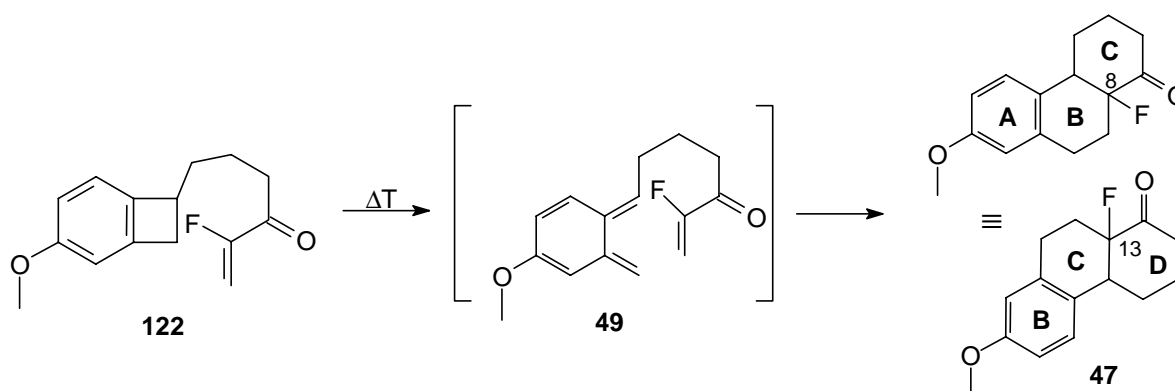


**Abb. 37:** Thermische intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion des *o*-Chinodimethans **121** zum Trifluortestosteron-Vorläufer **120a**.<sup>195,196</sup>

Bisher ist jedoch keine Steroidsynthese bekannt, bei der eine Fluorvinylgruppe an der [4+2]-Cycloaddition teilnimmt. Daher soll in dieser Arbeit eine prinzipiell neue Synthesestrategie zu fluorierten Steroiden verfolgt werden: Die Darstellung vinylich fluorierter Synthesebausteine, die unter Nutzung der DIELS-ALDER-Reaktion als Schlüsselschritt zu fluorierten Steroidvorläufern bzw. Steroidanaloga umgesetzt und ggf. anschließend zu fluorierten Steroiden derivatisiert werden können. Die Steroidsysteme sollen sowohl durch intra- als auch durch intermolekulare DIELS-ALDER-Reaktionen zugänglich gemacht werden, wobei jeweils das Dien oder das Dienophil fluoriert sind. Das Synthesekonzept ist modular aufgebaut, d.h. zentrale Synthesebausteine sollen mehrfach und für den Aufbau von in verschiedenen Positionen fluorierten Steroiden eingesetzt werden.

### 3.5.1 Darstellung eines monofluorierten ABC-Steroid- bzw. BCD-Homosteroid-bausteins durch intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion

In diesem Kapitel soll die Synthese des monofluorierten Steroidbausteins **47** durch intramolekulare DIELS-ALDER-Cyclisierung eines *o*-Chinodimethans mit einem aktivierten Vinylfluorid als Seitenkette **49**, welches nach thermischer Ringöffnung des Benzocyclobutens **122** *in situ* erzeugt wird, beschrieben werden. **47** ist dabei ein synthetisches Modul, das als ABC-Steroidbaustein oder BCD-Homosteroid-Baustein fungieren kann, d.h. die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion baut simultan den B- und C- bzw. den C- und D-Ring auf:

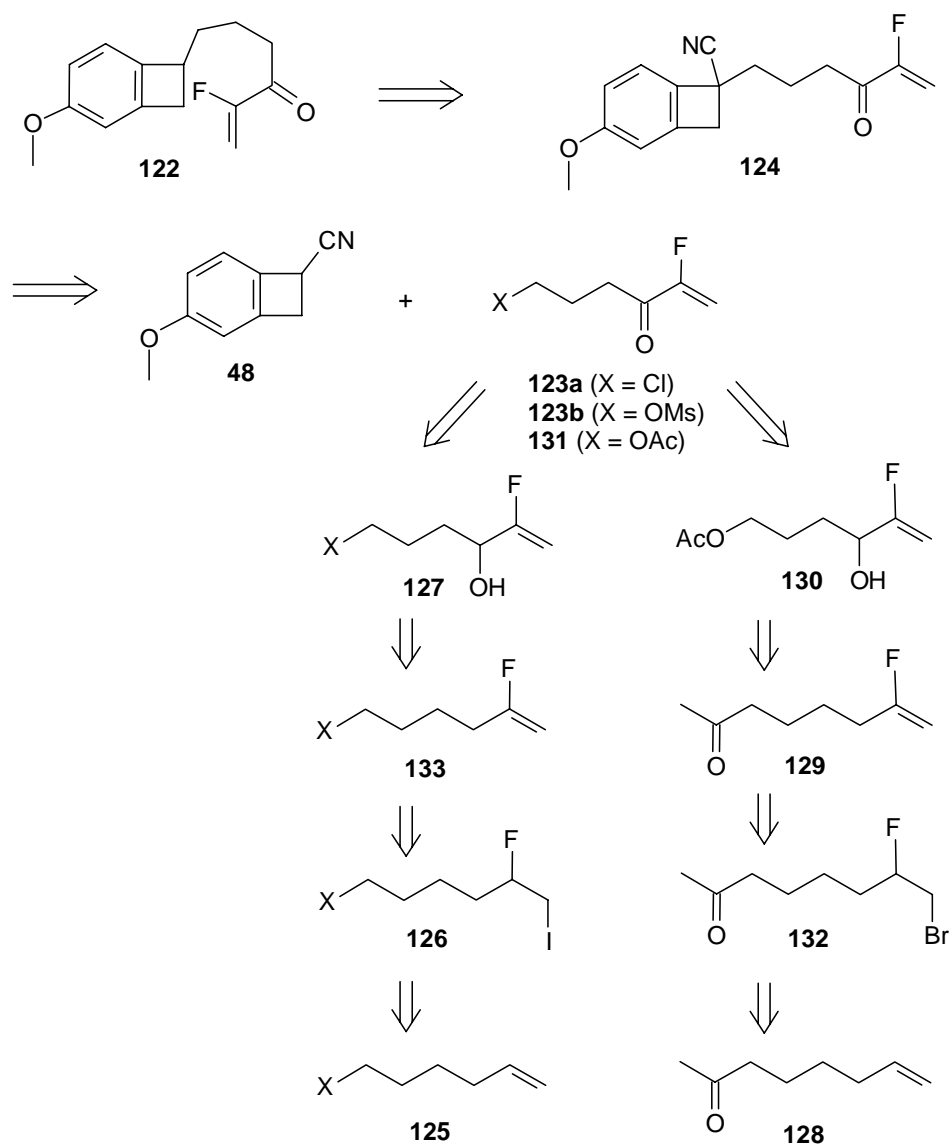


Für den Fall, daß **47** als in 8-Position fluoriertes ABC-Steroidbaustein genutzt werden soll, kann nachfolgend eine Anellierung des D-Ringes auf einem prinzipiell bekannten Weg<sup>197,198</sup> erfolgen. Ist der Einsatz von **47** als in 13-Position fluoriertes BCD-Homosteroidbaustein vorgesehen, so sollte die Anellierung des A-Ringes, wie für ähnliche unfluorierte<sup>50,199,200,201,202,203</sup> bzw. in 13-Position trifluormethylierte Systeme<sup>193</sup> bereits in der Literatur beschrieben, erfolgen können. In diesem Fall würde man ein 18-Nor-13-fluorsteroid erhalten, d.h. die in natürlichen Steroiden in 18-Position gebundene Methylgruppe ist durch einen Fluorsubstituenten ersetzt. Da sich Fluor hier in  $\gamma$ -Position zum Carbonylsauerstoff befindet, kann man einen elektronenschiebenden Einfluß des Halogens auf das Sauerstoffatom erwarten,<sup>204,205</sup> wodurch sich die Anbindung des Steroids an einen Rezeptor verändern könnte. Desweiteren kann die Carbonylgruppe zur Hydroxylfunktion reduziert werden. Durch den vicinalen Fluorsubstituenten ist hier eine Erhöhung der Acidität der Hydroxylgruppe zu erwarten,<sup>28</sup> die sich wiederum auf die pharmakologische Wirksamkeit des Fluorsteroids auswirken kann.



### 3.5.1.1 Syntheseplanung

Der konvergente Syntheseweg zu **47** führt über die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion eines *o*-Chinodimethans mit einem  $\alpha$ -fluorierten,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **49** als Schlüsselschritt (Abschn. 3.5.1). Das hierzu notwendige 2-Fluorhex-1-en-3-on-6-yl-substituierte Benzocyclobuten **122** sollte durch Alkylierung des literaturbekannten, in fünf Stufen zugänglichen 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobutens (**48**)<sup>206</sup> mit einem in 6-Position durch eine gute Abgangsgruppe substituierten 2-Fluorhex-1-en-3-on (**123**, X=Abgangsgruppe) ähnlich Lit.<sup>53,206</sup> und anschließende reduktive Decyanierung des gebildeten **124** zugänglich sein. Die [4+2]-Cycloaddition eines *o*-Chinodimethans mit einem fluorierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton ist in unserem Arbeitskreis bereits erfolgreich in einer intermolekularen Variante erprobt worden.<sup>80,82</sup>



**Abb. 38:** Syntheseplan 1: In 6-Position substituierte 2-Fluorhex-1-en-3-one (**123**) als Alkylierungsreagentien.

Die fluorierten Alkylierungsreagentien **123** sollten auf zwei Wegen zugänglich sein:

A) Zum einen sollte **123a** durch eine in unserem Arbeitskreis entwickelte Synthesestrategie für  $\alpha$ -Fluorvinylketone darstellbar sein.<sup>80,82,124</sup> Ausgangsverbindung soll ein in 6-Position substituiertes terminales Olefin (**125**) sein, welches über die bereits in Abschn. 3.3.1 besprochene vierstufige Synthesesequenz Halofluorierung, Eliminierung, Selendioxid-Oxidation, Pyridiniumdichromat-Oxidation zu **123a** derivatisiert wird (Abb. 38). Der Substituent X muß hierfür folgende Voraussetzungen erfüllen: Er darf im Iodfluorierungsschritt nicht mit dem Fluorid um das intermediäre Kation konkurrieren, darf bei der HI-Eliminierung aus **126** nicht ebenfalls eliminiert und bei den Oxidationsschritten zu **127** und **123a** nicht mit oxidiert werden und muß sich anschließend als Abgangsgruppe für die Alkylierung eignen. Diese Voraussetzungen sollte ein Chlorsubstituent erfüllen. Sollten mit Chlor als Abgangsgruppe bei der Alkylierung Probleme auftreten, so könnte es in einer FINKELSTEIN-Reaktion<sup>207</sup> durch Iod substituiert werden (**123**, X = I).

B) Alternativ zum Weg A könnte auch Oct-7-en-2-on (**128**) als Startverbindung dienen, das sich bromfluorieren und anschließend zu **129** dehydrobromieren lassen sollte (Abb. 38). Bei der anschließenden Oxidation mit  $\text{SeO}_2$ /<sup>t</sup>BuOOH/HOAc<sup>124</sup> sind die Reaktionsbedingungen so zu wählen, daß parallel zur Allyloxidation in Nachbarschaft zum Fluor oder in einem nachfolgenden, separaten Schritt eine BAEYER-VILLIGER-Oxidation der Carbonylgruppe zum endständigen Acetat **130** erfolgt. Anschließend sollte sich die allylische OH-Gruppe selektiv zur Carbonylgruppe oxidieren (**131**) und das Acetat **131** anschließend mild verseifen lassen. Die dabei gebildete primäre OH-Gruppe kann in das Mesylat **123b** (X = OMs) überführt werden, das sich als Alkylierungsreagenz eignen sollte.

### 3.5.1.2 Darstellung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten

Das als Vorstufe für die Erzeugung eines *o*-Chinodimethans benötigte Dienäquivalent 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) wurde nach einer Methode von KAMETANI et al.<sup>206,208</sup> in der unten gezeigten fünfstufigen Synthesesequenz erhalten:

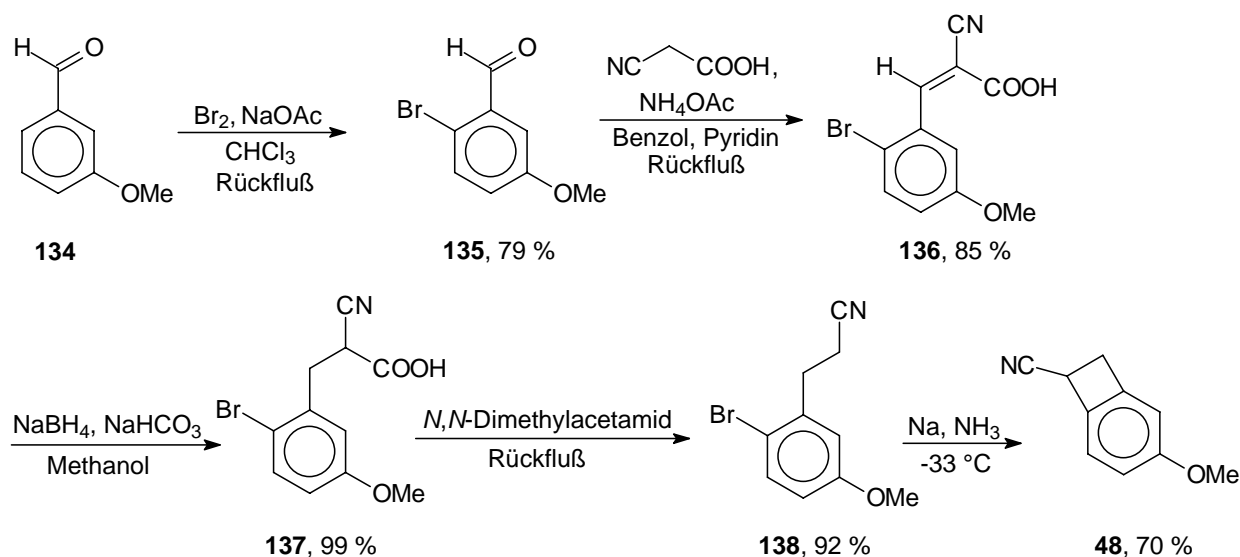


Abb. 39: Synthesesequenz für 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (48).<sup>206,208</sup>

Im ersten Schritt wurde *m*-Methoxybenzaldehyd (134) in einer elektrophilen aromatischen Substitution mit elementarem Brom vollständig regioselektiv zu 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (135) umgesetzt, aus dem in einer KNOEVENAGEL-Kondensation<sup>207</sup> mit Cyanessigsäure  $\alpha$ -Cyano-2-brom-5-methoxyzimtsäure (136) erhalten wurde. Die Kondensation wurde in Gegenwart von Ammoniumacetat durchgeführt. Sie verläuft somit nicht über den Aldehyd, sondern über das reaktivere Imin bzw. Iminium-Salz des 2-Brom-5-methoxybenzaldehyds (135).<sup>207</sup> Abweichend von der Literaturvorschrift<sup>208</sup> wurde zunächst versucht, Benzol durch das weniger toxische Toluol zu ersetzen. Die damit verbundene Erhöhung der Siedetemperatur ( $69\text{ }^\circ\text{C}$  auf  $84\text{ }^\circ\text{C}$ , Siedepunkte der Azeotrope mit Wasser<sup>209</sup>) beim Kochen unter Rückfluß am Wasserabscheider hatte eine vollständige Decarboxylierung zur Folge, die durch die Anwesenheit von Pyridin begünstigt wurde.<sup>207</sup> Bei Einsatz von Benzol als Lösungsmittel wurde das Kondensationsprodukt 136 ohne Decarboxylierung in maximal 85%iger Ausbeute erhalten; es soll jedoch darauf hingewiesen werden, daß diese Kondensation aus nicht geklärten Gründen mit sehr schwankenden Ausbeuten verläuft.

Anschließend wurde mit Natriumborhydrid in einer Suspension aus Methanol und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung selektiv die exocyclische Doppelbindung von  $\alpha$ -Cyano-2-brom-5-methoxyzimtsäure (136) hydriert.<sup>102</sup> Das Hydrogencarbonat dient dazu, die Carbonsäure zu deprotonieren, wobei das entstehende Carboxylat aufgrund seiner Mesomeriestabilisierung so unreaktiv ist, daß es von Natriumborhydrid nicht mehr hydriert werden kann. Im Vergleich zur Literaturvorschrift<sup>208</sup> wurde die Reaktionszeit verlängert und so die reine ( $^1\text{H-NMR}$ )  $\alpha$ -Cyano- $\beta$ -(2-brom-5-methoxyphenyl)-propansäure (137) in 99%iger

Ausbeute erhalten (Lit.:<sup>208</sup> 76 %). Die Decarboxylierung zu 3-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-propionitril (**138**) wurde in siedendem *N,N*-Dimethylacetamid durchgeführt. Auch hier wurde die Reaktionszeit leicht verlängert und zur Destillation lediglich ein CLAISEN-Aufsatz eingesetzt, wodurch die Ausbeute von 76 %<sup>206</sup> auf 92 % gesteigert werden konnte. Die letzte Stufe, der Ringschluß zu 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**), wurde mit Natriumamid in Ammoniak durchgeführt, wobei es wichtig ist, daß die Ammoniaklösung nicht mehr blau gefärbt ist (was solvatisierte Elektronen anzeigt), sondern grau (vollständige Natriumamid-Bildung), bevor das Nitril zugesetzt wird. Entgegen der Literaturangabe<sup>206</sup> wurde **48** nicht kristallin, sondern als leicht gelbes Öl erhalten. Die Reinheit des Produktes wurde jedoch gaschromatographisch, NMR-spektroskopisch sowie durch eine Elementaranalyse nachgewiesen.

Durch die oben beschriebenen leichten Modifikationen der Originalvorschriften konnte die Gesamtausbeute an 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) von 32 %<sup>206,208</sup> auf 43 % gesteigert werden.

### 3.5.1.3 Darstellung der Alkylierungsreagentien

#### 3.5.1.3.1 Darstellung des Alkylierungsreagenzes ausgehend von 6-Chlorhex-1-en

Die oben besprochene Retrosynthese zum fluorierten Alkylierungsreagenz **123a** ist in Abb. 40 nochmals als Synthesesequenz unter Angabe der Reagentien zusammenfassend dargestellt:

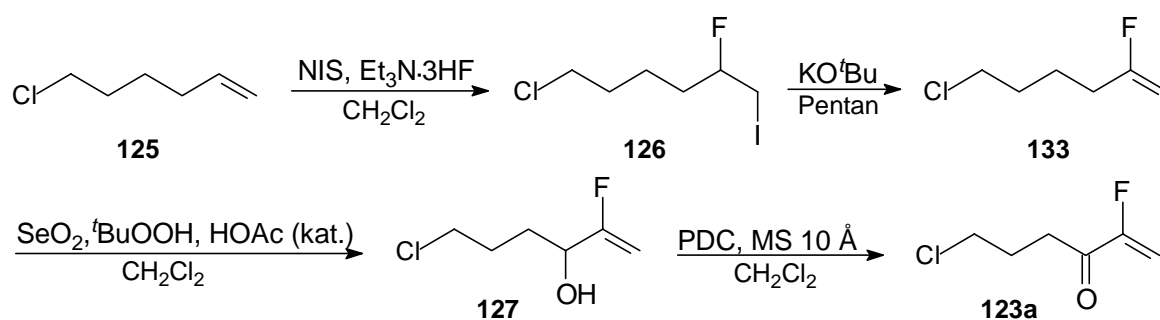
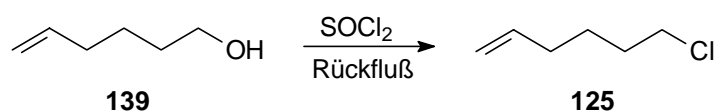


Abb. 40: Synthesesequenz zum fluorierten Alkylierungsreagenz **123**.

#### Darstellung von 6-Chlorhex-1-en

Das hierzu als Ausgangsverbindung benötigte 6-Chlorhex-1-en (**125**) wurde nach erfolglosen Versuchen, eine Literaturvorschrift von ROYER et al.<sup>210</sup> zu reproduzieren, die ausgehend vom

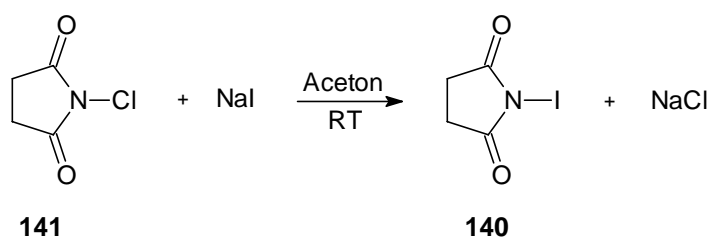
preisgünstigen 1,6-Hexandiol in 19%iger Ausbeute zu **125** führen soll, nach einer Vorschrift von HECK<sup>211</sup> in 85%iger Ausbeute aus Hex-5-en-1-ol (**139**) und Thionylchlorid erhalten:



**Abb. 41:** Darstellung von 6-Chlorhex-1-en (**125**) durch Umsetzung von 5-Hexen-1-ol (**139**) mit Thionylchlorid.<sup>211</sup>

### Darstellung von *N*-Iodsuccinimid (**NIS**)

Für die Synthese von 6-Chlor-2-fluor-1-iodhexan (**126a**) wurde das benötigte *N*-Iodsuccinimid (**140**, **NIS**) zunächst nach einer Vorschrift nach VANKAR et al.<sup>212</sup> aus *N*-Chlorsuccinimid (**141**, **NCS**) und Natriumiodid dargestellt.



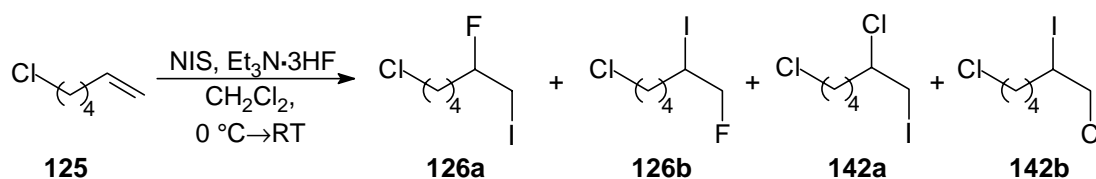
**Abb. 42:** Darstellung von *N*-Iodsuccinimid (**140**) durch Austausch von Chlor mit Iod.<sup>212</sup>

Bei dieser Darstellung von **NIS** (**140**) ist das Arbeiten mit äquivalenten Mengen **NCS** (**141**) und  $\text{NaI}$  besonders wichtig, da in Gegenwart von überschüssigem Natriumiodid eine Synproportionierung zu Iod stattfindet. Unter diesem Gesichtspunkt wurde die Originalvorschrift auch dahingehend optimiert, daß eine Lösung von **NCS** (**141**) in abs. Aceton vorgelegt und das Natriumiodid in abs. Aceton gelöst unter starkem Rühren zugetropft wurde. Laut Literatur<sup>212</sup> soll das nach Abfiltrieren des Natriumchlorids und Entfernen des Acetons erhaltene **NIS** (**140**) rein genug sein, um für die Darstellung von 1,2-Iodacetaten aus Olefinen verwendet werden zu können. Das **NIS** (**140**) sollte hier jedoch für eine Iodfluorierung eingesetzt werden. Fluorid ist ein schlechtes Nucleophil und die Verunreinigung von **140** durch Natriumchlorid mußte deshalb vermieden werden. Das Rohprodukt wurde dazu einmal aus abs. Aceton umkristallisiert (55 % Ausbeute). Mehrmaliges Umkristallisieren führte zu starken Ausbeuteverlusten. Hierbei sollte längeres Erhitzen und Lichteinwirkung vermieden werden, da sich **NIS** (**140**) unter diesen Bedingungen leicht zersetzt. Das erhaltene **NIS** (**140**) zeigte NMR-spektroskopisch keine

Verunreinigungen, jedoch wies der gemessene Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt auf eine verbliebene Verunreinigung durch Natriumchlorid hin.

### Darstellung von 6-Chlor-2-fluor-1-iodhexan

6-Chlorhex-1-en (**125**) wurde nun mit dem oben dargestellten NIS (**140**) und Et<sub>3</sub>N·3HF iodfluoriert<sup>158a</sup> und dabei die Regioisomere **126a** und **126b** erhalten. Daneben entstanden aber auch erhebliche Mengen der Produkte einer Iodchlorierung (Tab. 9, Versuch 1)



Tab. 9: Produktverteilung bei der Iodfluorierung von 6-Chlorhex-1-en (**125**).

Versuch	NIS ( <b>140</b> ) [Äqu.]	Et <sub>3</sub> N·3HF [Äqu.]	Produktverteilung (% GC)				
			<b>125</b>	<b>126a</b>	<b>126b</b>	<b>142a</b>	<b>142b</b>
1	[1.18] <sup>1)</sup>	1.6	27	19	3	26	25
2	[1.03]	1.3	12	74	12	-	-
3	[1.03]	1.8	15	74	11	-	-
4	[1.17]	1.3	5	81	14	-	-

<sup>1)</sup> dargestellt aus NCS (**141**) und NaI

Betrachtet man das Regioisomerenverhältnis der Iodfluoride (**126a** : **126b**), so erkennt man, daß es demjenigen bei Bromfluorierungen anderer 1-Alkene vergleichbar ist, bei denen mit NBS/Et<sub>3</sub>N·3HF Regioisomerenverhältnisse von 94 : 6 bis 80 : 20 erhalten wurden.<sup>80,81,106,156,158b</sup> Um sicherzustellen, daß die gaschromatographische Analyse korrekte Werte wiedergibt, wurde das Rohproduktgemisch aus Versuch 1 auch <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch untersucht. Hier ergab sich ein Verhältnis von **126a** zu **126b** von 85 : 15, welches gut mit dem gaschromatographischen Verhältnis von 19 : 3 (entspricht 86 : 14) übereinstimmt.

Bei Bromfluorierungen treten in vielen Fällen Dibromaddukte<sup>104b,106,156,213</sup> auf. Entsprechende Diiodide wurden hier nicht beobachtet. Die Bildung der Iodchloride **142** ist auf die Verunreinigung des nach der Vorschrift von VANKAR et al.<sup>212</sup> hergestellten NIS (**140**) mit Natriumchlorid zurückzuführen.

Durch Säulenchromatographie wurden sowohl die Iodfluoride **126** (20 % Ausbeute) als auch die Iodchloride **142** (33 % Ausbeute) jeweils als Isomergemisch in analysenreiner Form

erhalten, so daß die Summenformeln dieser Produkte durch Elementaranalysen bestätigt sind. Auch die NMR-Spektren stimmen mit diesen Strukturen überein. Besonders charakteristisch für **126a** sind die chemischen Verschiebungen von  $\delta = -171.0$  ppm im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum und von  $\delta = 91.8$  ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, die die Bindung des Fluorsubstituenten in sekundärer Position bestätigen. Die entsprechenden Signale des Regioisomers **126b** wurden bei  $\delta = -198.2$  ppm bzw.  $\delta = 86.3$  ppm gefunden. Die Auswertung der Spektren wurde im Falle von **142a** und **142b** dadurch erleichtert, daß die Regioisomere nahezu vollständig getrennt werden konnten, wodurch zur Auswertung ca. 90%ige Fraktionen zur Verfügung standen.

Leider führte auch mehrfaches Umkristallisieren nicht zu einem chloridfreien NIS (**140**). Die weiteren Versuche zur Optimierung der Iodfluorierung wurden daher mit kommerziell erhältlichem NIS (**140**) durchgeführt (vgl. Tab. 9, Vers. 2-4). Danach kann empfohlen werden, die Iodfluorierung mit ca. 1.2 Äquivalenten NIS (**140**) und ca. 1.3 Äquivalenten  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  durchzuführen. Größere Mengen des Fluorierungsreagenzes bringen keinen Vorteil. Die Rohprodukte aus den Versuchen 2 bis 4 wurden ohne Reinigung der folgenden Eliminierung unterzogen.

### Darstellung von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (Variante A)

Die Dehydroiodierung des oben dargestellten Gemisches wurde mit 1.9 Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat in siedendem Pentan (vgl. Abschn. 3.4.2.1) durchgeführt (Abb. 43). Die für vicinale Bromfluoralkane übliche Reaktionszeit von fünf Stunden wurde hier für das vicinale Iodfluoralkan auf 1.5 h verkürzt, da sich HI leichter als HBr eliminieren läßt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Destillation wurde ein Isomerengemisch aus 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**), (*E*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133b**) und (*Z*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133c**) im Verhältnis 66 : 10 : 6 erhalten, welches laut gaschromatographischer Analyse zusätzlich noch 7 % des Eduktes der Iodfluorierung, 6-Chlorhex-1-en (**125**), 3 % 6-Chlorhex-1-in (**143**) und 8 % einer nicht identifizierten Verbindung enthielt. Das Produktgemisch wurde bezogen auf eingesetztes 6-Chlorhex-1-en (**125**) in 55%iger Ausbeute erhalten.

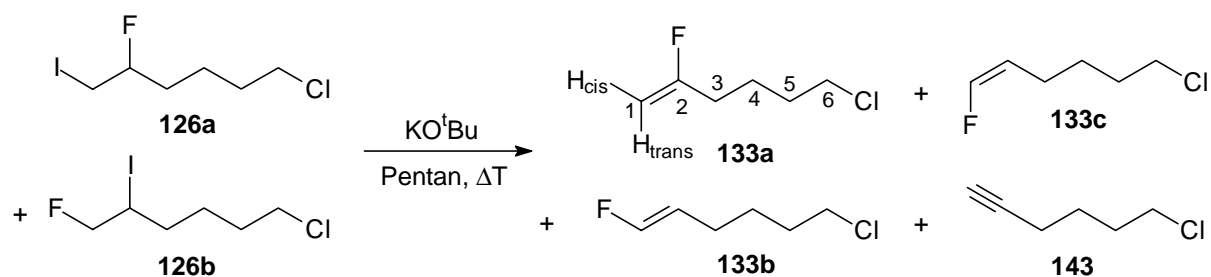


Abb. 43: Eliminierung der Iodfluoride **126**.

Die Bildung von **143** kann durch die Eliminierung sowohl von HI als auch HF aus den Iodfluoriden **126** erklärt werden. Ein solcher Reaktionsverlauf ist bei Umsetzungen von Bromfluoralkanen mit Kalium-*tert*-butanolat unter anderem durch Untersuchungen von TRANEL<sup>104b</sup> gezeigt worden. Ein durch HCl-Eliminierung gebildetes Produkt konnte nicht identifiziert werden, jedoch fand sich im destillierten Produktgemisch, wie oben erwähnt, mit 8 % ein Nebenprodukt, das nicht charakterisiert werden konnte.

Die Produkte der HI-Eliminierung und **125** ließen sich durch Destillation nicht trennen. Frühere Arbeiten aus dem Arbeitskreis<sup>80,104b</sup> haben gezeigt, daß isomere Vinylfluoride und Alkine gleicher Kohlenstoffzahl auch chromatographisch praktisch nicht zu trennen sind. Aus früheren Arbeiten im Arbeitskreis<sup>80,124</sup> ist aber auch bekannt, daß 1-Fluoralk-1-ene in der nachfolgend vorgesehenen Allyloxydation mit Selendioxyd nicht reagieren. Deshalb wurde das Gemisch der Isomere **133**, **125** und **143** ohne Reinigung zu dieser Reaktion eingesetzt.

Die Struktursicherung des Isomerengemisches **133** erfolgte im wesentlichen durch NMR-Spektroskopie: Im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind nur die Signale des 6-Chlor-2-fluorhex-1-ens (**133a**) und die acetylenischen Signale des 6-Chlorhex-1-ins (**143**) eindeutig zu identifizieren. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt sich das zum Fluor *trans*-ständige olefinische Proton durch seine Verschiebung bei  $\delta = 4.23$  ppm als Dublett vom Dublett vom Triplet. Es ist eine <sup>3</sup>J<sub>H,F(*trans*)</sub>-Kopplung von 50.1 Hz zum vinyliischen Fluor an C-2 zu sehen wie auch eine geminale Kopplung von 2.9 Hz. Das Triplet ist mit einer Kopplungskonstante von 0.7 Hz aufgespalten und resultiert aus der <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplung zu 3-H. 1-H<sub>*cis*</sub> zeigt ein Dublett vom Dublett bei  $\delta = 4.52$  ppm, das zum Fluorsubstituenten eine vicinale Kopplung von <sup>3</sup>J<sub>H,F(*cis*)</sub> = 17.6 Hz aufweist, das andere Dublett resultiert aus der oben beschriebenen geminalen Kopplung. Auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die Verschiebungen der beiden olefinischen Kohlenstoffe besonders charakteristisch. Der fluortragende Kohlenstoff erscheint bei  $\delta = 166.2$  ppm und koppelt mit <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 256.6 Hz zum Fluoratom. Der terminale Kohlenstoff C-1 ist mit  $\delta = 90.25$  ppm dem anderen olefinischen Kohlenstoff gegenüber deutlich hochfeldverschoben und weist eine <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub>-Kopplung von 20.4 Hz auf.

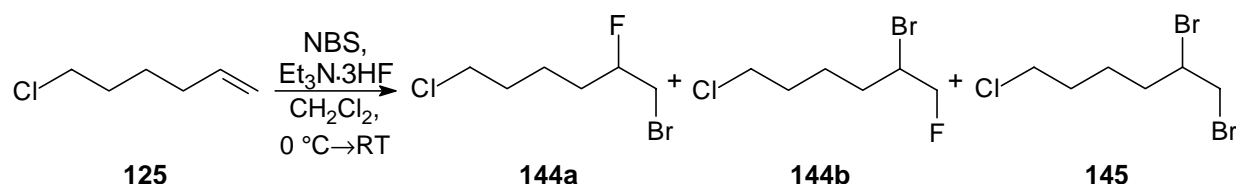


Die Bildung der 1-Fluor-Isomere folgt aus dem  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Gemisches. Das Signal des 2-ständigen Fluors bei  $\delta = -95.4$  ppm ist gegenüber den Resonanzen der Fluorsubstituenten in 1-Position ( $\delta = -130.7$  ppm und  $\delta = -130.1$  ppm) tieffeldverschoben. Nur die beiden letztgenannten Signale zeigen eine geminale  $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung von 83.9 bzw. 85.8 Hz. Die genaue Zuordnung der isomeren 1-Fluorolefine **133b/c** wird durch die  $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplungen möglich, da die *trans*-Kopplung in Doppelbindungssystemen signifikant größer als die *cis*-Kopplung ist; somit ist das Signal bei  $\delta = -130.1$  ppm mit einer  $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung von 19.1 Hz dem (*E*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133b**) zuzuordnen und jenes bei  $\delta = -130.7$  ppm mit  $^3J_{\text{H,F}} = 43.9$  Hz dem (*Z*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133c**). Die Zuordnung des Fluorsignals des 2-Fluorolefins **133a** wird zusätzlich durch die Kopplungen von  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 17.6$  Hz und  $^3J_{\text{H,F}(trans)} = 50.1$  Hz bestätigt. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigen sich zwei Signale sehr geringer Intensität bei  $\delta = 68.8$  ppm und  $\delta = 83.3$  ppm, die dem fluorfreien Nebenprodukt 6-Chlor-1-hexin (**143**) zugeordnet werden. Das erste Signal entspricht einer Verschiebung, die man für das terminale Kohlenstoffatom der Dreifachbindung erwarten würde, das zweite Signal ist charakteristisch für das benachbarte quartäre Kohlenstoffatom. Auch die GC/MS-Spektren von **133** und **143** stimmen mit den oben gezeigten Strukturen überein.

### Darstellung von 1-Brom-6-chlor-2-fluorhexan

In dem durch Iodfluorierung und HI-Eliminierung gebildeten Substanzgemisch (55 % Ausbeute) war das gewünschte 6-Chlor-2-fluor-hex-1-en (**133a**) nur zu 66 % enthalten. Es sollte deshalb im folgenden geprüft werden, ob die Bromfluorierung von 6-Chlorhex-1-en (**125**) aufgrund der geringeren Verbrückungstendenz von Brom gegenüber Iod mit höherer Regioselektivität zugunsten des MARKOVNIKOV-Produktes und auch die anschließende Dehydrobromierung ohne konkurrierende HCl-Abspaltung verläuft. Außerdem ist die Bromfluorierung kostengünstiger und die Stabilität der resultierenden Bromfluoride höher als die der Iodfluoride.

Die Bromfluorierung lieferte die regioisomeren Bromfluoride **144a** (MARKOVNIKOV-Produkt) und **144b** (*anti*-MARKOVNIKOV-Produkt) zusammen mit dem Dibromid **145** laut gaschromatographischer Analyse im Verhältnis 76 : 15 : 9. Die Regioselektivität ist also entgegen der Erwartung sogar etwas geringer als bei der Iodfluorierung von **125**.



**Abb. 44:** Bromfluorierung von 6-Chlorhex-1-en (**125**).

Die Identifizierung der beiden regioisomeren Bromfluoride wird exemplarisch am MARKKOVNIKOV-Produkt **144a** veranschaulicht: Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt bei  $\delta = 3.47$  ppm ein Dublett eines Dubletts, welches den Protonen an C-1 zugeordnet werden kann. Die Dublettaufspaltung entspricht einer <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub>-Kopplung von 19.1 Hz. Die Protonen an C-2 liefern bei  $\delta = 4.63$  ppm ein Dublett eines Multipletts mit einer <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub>-Kopplung von 46.5 Hz. Charakteristisch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die Signale der Kohlenstoffe C-1 bis C-3, die alle eine CF-Kopplung zeigen, wobei die <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub>-Kopplung des C-2 bei  $\delta = 92.1$  ppm mit 175.2 Hz naturgemäß am größten ausfällt. Im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum lassen sich die Regioisomere anhand ihrer Verschiebungen und ihrer HF-Kopplungskonstanten leicht unterscheiden. Da an primären Kohlenstoff gebundenes Fluor gegenüber sekundärem hochfeldverschoben ist, muß das Dublett vom Triplet vom Triplet bei  $\delta = -177.7$  ppm 1-Brom-6-chlor-2-fluorhexan (**144a**) und das Dublett vom Triplet bei  $\delta = -209.6$  ppm 2-Brom-6-chlor-1-fluorhexan (**144b**) zugeordnet werden. 1,2-Dibrom-6-chlorhexan (**145**) wurde lediglich über sein Massenspektrum und seine Retentionszeit im Gaschromatogramm charakterisiert. Das Auftreten von vicinalen Dibromaddukten<sup>104b,106,156,213,214</sup> ist jedoch, wie oben angesprochen, bei Bromfluorierungen bekannt. Da eine Verunreinigung des NBS mit elementarem Brom nicht die einzige Ursache hierfür sein kann, schlugen GUERRERO et al. im Rahmen ihrer Untersuchungen mit NBS/Tetrabutylammoniumhydrogendifluorid einen Mechanismus vor, der die Bildung von Brom aus NBS und dem Hydrogendifluorid-Anion erklärt.<sup>215</sup> Da hiernach für die Bildung eines Mols Brom drei Mol NBS verbraucht werden, erklärt sich die in Reaktionen mit Dibromidbildung beobachtete geringe Ausbeute an den gewünschten vicinalen Bromfluoralkanen. Bromfluoralkane und Dibromalkane lassen sich erfahrungsgemäß nur schwer trennen. Das Rohprodukt der Bromfluorierung wurde deshalb zur folgenden Eliminierung eingesetzt und die Ausbeute erst nach zwei Stufen bestimmt.

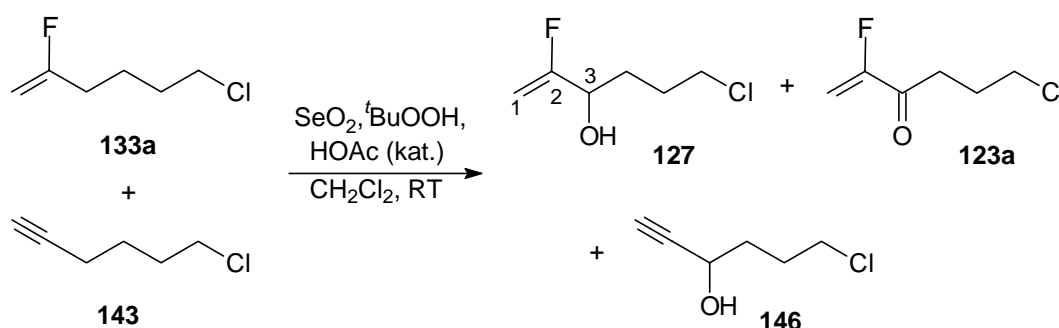
### Darstellung von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (Variante B)

Die Eliminierung wurde mit 1.2 Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat in siedendem Pentan analog zu der der Iodfluoride **126** (Abb. 43) durchgeführt. Die nach Destillation erhaltene farblose Flüssigkeit (59 % Ausbeute über beide Stufen) war ein 77 : 11 : 6 : 6 Gemisch aus 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**), (*E*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133b**), (*Z*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133c**) und 6-Chlorhex-1-in (**143**). Diese zweite Variante liefert also einen größeren Anteil von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**) im Produktgemisch und auch eine etwas höhere Gesamtausbeute als die teurere, über die Iodfluoride verlaufende Sequenz und wird deshalb vorgezogen. Da sich die gebildeten Verbindungen durch Destillation nicht trennen ließen und die 1-Fluorhexe-1-ene **133b/c**, wie oben schon erwähnt, mit Selendioxid nicht reagieren, wurde das Isomerengemisch ohne Reinigung zur folgenden Selendioxidoxidation eingesetzt.

### Darstellung von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol

Eine einfache Methode zur Synthese von  $\beta$ -Fluorallylalkoholen wurde in unserem Arbeitskreis entwickelt.<sup>80,124</sup> Die Oxidation von 2-Fluoralk-1-enen mit Selendioxid, in Anlehnung an eine Methode von UMBREIT und SHARPLESS<sup>216</sup> für unfluorierte Olefine, liefert in akzeptablen Ausbeuten die gewünschten fluorierten Allylalkohole.

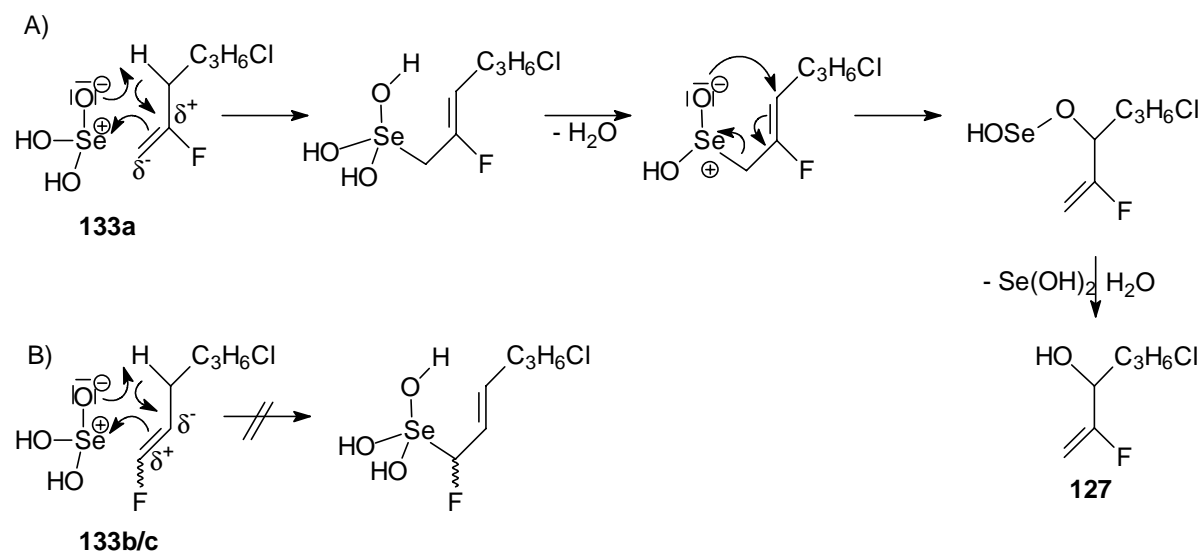
Hierbei wurde das Gemisch der Fluorolefine **133**, das auch **143** als Verunreinigung enthielt, mit 0.5 Äquivalenten Selendioxid und 2.0 Äquivalenten *tert*-Butylhydroperoxid in saurem Medium zum Allylalkohol oxidiert (Abb. 45). Nach 26 Tagen Rühren wurde das Reaktionsgemisch bei einem Umsatz von ca. 75 % aufgearbeitet und das Rohprodukt nach wäßriger Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt.



**Abb. 45:** Selendioxidoxidation von 6-Chlor-2-fluor-hex-1-en (**133a**) und 6-Chlorhex-1-in (**143**) nach einer Methode von ERNET.<sup>80,124</sup>

Als Hauptprodukt wurde 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**127**) in einer Ausbeute von 43 % (bzw. 56 % bezogen auf den Anteil von **133a** im Eduktgemisch) isoliert, welches als Verunreinigung bis zu 5 % (GC) 6-Chlorhex-1-en-3-ol (**146**) enthielt. Außerdem konnte 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-on (**123a**) in 7%iger Ausbeute (10 % bezogen auf den Anteil von **133a** im Edukt) in einer Reinheit von 90 % (GC) isoliert werden. **123a** ist polymerisationsempfindlich und kann bereits beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer polymerisieren. Die teilweise Oxidation zum  $\alpha$ -fluorierten,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton ist bereits früher bei solchen Oxidationen beobachtet worden.<sup>80,81,104</sup> Auch über die hohe Polymerisationsanfälligkeit ähnlicher  $\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone ist von uns schon früher berichtet worden.<sup>80,81</sup>

Bemerkenswert ist die hohe Selektivität dieser Selendioxidoxidation. Wie schon bei anderen Vinylfluoriden festgestellt,<sup>80,124</sup> wurde ausschließlich **133a**, also die Allylposition in  $\beta$ -Stellung zum Fluorsubstituenten oxidiert. Die Fluorolefine mit primärem Fluorsubstituenten (**133b/c**) reagierten nicht und konnten chromatographisch leicht abgetrennt werden. Diese Regioselektivität wurde von ERNET<sup>80,124</sup> durch die größere Stabilität des Fluorsubstituenten an einem  $sp^2$ -Zentrum<sup>122</sup> erklärt. Während beim 2-Fluoralken (z.B. **133a**) der Fluorsubstituent über die gesamte Reaktionssequenz an einem  $sp^2$ -Zentrum verbleibt (Abb. 46, Weg A), ist im Verlaufe der Oxidation eines 1-Fluorolefins (z.B. **133b/c**) der fluorsubstituierte Kohlenstoff in einer Zwischenstufe  $sp^3$ -hybridisiert, weshalb die Oxidation dieser terminalen Fluorolefine ungünstig ist (Abb. 46, Weg B). Ein weiterer Grund könnte sein, daß bei der Reaktion von 1-Fluoralk-1-enen (z.B. **133b/c**) mit Selendioxid im ersten Schritt eine Bindung zwischen zwei positiv polarisierten Atomen geknüpft werden müßte (Abb. 46, Weg B).<sup>80,124</sup>



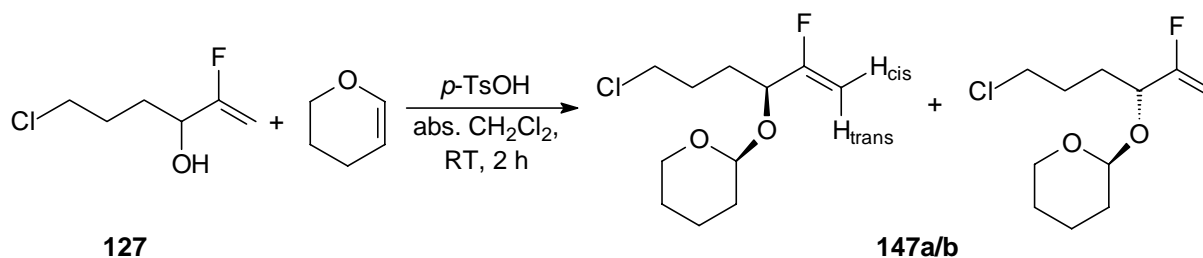
**Abb. 46:** Mechanismus der Selenoxidoxidation von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**) und 6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133b/c**).

Die Summenformel von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**127**) wurde durch die Elementaranalyse und die Bestimmung der exakten Masse bestätigt. Spektroskopisch ist im Vergleich zum Edukt **133a** vor allem im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum die Tieffeldverschiebung des Signals für C-3 bei von  $\delta = 31.8$  ppm im Edukt auf  $\delta = 68.8$  ppm ( $^2J_{\text{C,F}} = 32.5$  Hz) und im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum die Hochfeldverschiebung der Resonanz des Fluoratoms von  $\delta = -95.1$  ppm nach  $-111.4$  ppm auffällig. Auch massenspektrometrisch ist die Bildung von **127** und **123a** anhand der Molekülionenpeaks von  $m/z = 152/154$  bzw.  $150/152$  im für monochlorierte Verbindungen charakteristischen Isotopenverhältnis von  $3 : 1^{147}$  leicht nachzuvollziehen. Für die Bildung von **123a** spricht auch die für Carbonylverbindungen mit  $\gamma$ -H-Atom charakteristische MCLAFFERTY-Umlagerung, deren Fragmentpeak bei  $m/z = 88$  [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$ ] als Basispeak beobachtet wird.

Wegen der erwähnten Polymerisationsanfälligkeit von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**123a**) schien es wenig sinnvoll, diese Verbindung der ursprünglichen Planung entsprechend zur Alkylierung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) einzusetzen. Aus diesem Grund wurde auch die selektive Oxidation von **127** zu **123a** mit Pyridiniumdichromat nicht mehr durchgeführt. Vielmehr sollte 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**127**) zum Tetrahydropyranylether (THP-Ether) umgesetzt und anschließend - nach Chlor-Iod-Austausch durch FINKELSTEIN-Reaktion<sup>206,207</sup> - zur Alkylierung eingesetzt werden, um danach die Hydroxylgruppe wieder freizusetzen und zu oxidieren. KAMETANI et al. haben bereits erfolgreich einen als Tetrahydropyranylether geschützten Bromalkohol in einer Alkylierung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) eingesetzt.<sup>53</sup>

### Darstellung von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-yltetrahydropyranylether

Die Veretherung von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**127**) mit Dihydropyran zu 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-yltetrahydropyranylether (**147a/b**) wurde analog einer Literaturvorschrift<sup>217</sup> bei Raumtemperatur mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator durchgeführt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung als Diastereomerenmisch im Verhältnis 74 : 26 (<sup>1</sup>H-NMR) in einer Ausbeute von 92 % erhalten.



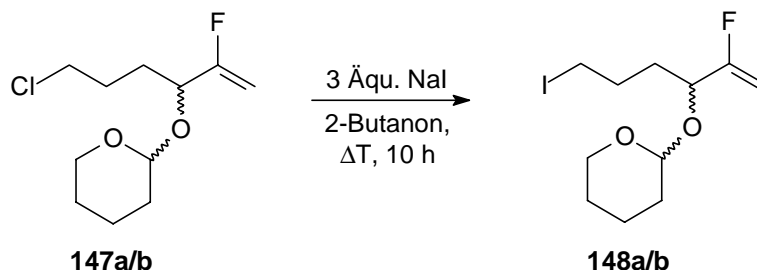
**Abb. 47:** Darstellung der THP-Ether **147a/b** aus 6-Chlor-2-fluor-hex-1-en-3-ol (**127**).

Die erfolgreiche Umsetzung zu den diastereomeren Tetrahydropyranen **147a/b** lässt sich leicht durch das <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum zeigen: Das Signal des Edukts **127** bei -111.4 ppm findet sich durch zwei Signale bei -112.1 ppm und -110.0 ppm ersetzt, die jeweils das gleiche Kopplungsmuster und sehr ähnliche Kopplungskonstanten wie **127** aufweisen. Die Zuordnung der anderen NMR-Daten zu den oben gezeigten Strukturen (vgl. exp. Teil) ist durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR-Korrelationsspektren belegt. Gaschromatographisch lässt sich eine deutliche Verschiebung der Peaks der diastereomeren Produkte **147a/b** zu höheren Retentionszeiten im Vergleich zum Edukt feststellen.

### Versuch zur Darstellung von 6-Iod-2-fluorhex-1-en-3-yltetrahydropyranylether

Alkylchloride sind in der Regel schlechtere Alkylierungsmittel als die entsprechenden Alkyliodide. Es wurde daher versucht, durch FINKELSTEIN-Reaktion zu 6-Iod-2-fluorhex-1-en-3-yltetrahydropyranylether (**148a/b**) zu gelangen. Dazu wurde das Diastereomerenmisch **147a/b** nach einer Methode von KAMETANI et al.<sup>206</sup> mit NaI umgesetzt. Dabei wurde jedoch lediglich ein komplexes Produktgemisch erhalten. Das Edukt hatte sich unter den Reaktionsbedingungen nahezu vollständig zersetzt: der Hauptpeak im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum findet sich bei -185.0 ppm (pseudo Sextett, *J* = 24.8 Hz), d.h. daß das Hauptprodukt dieser Reaktion kein vinylicsches Fluor mehr enthält. In kleinen Anteilen finden sich im Spektrum des Rohproduktes bei -111.2 ppm und -111.8 ppm je ein Dublett vom Dublett vom Dublett,

die jeweils den Edukten **147a/b** ähnliche Kopplungskonstanten aufweisen. Es kann also angenommen werden, daß die gewünschten Alkyljodide **148a/b** zwar in kleinen Mengen in Form eines Diastereomergemisches gebildet wurden, eine präparative Weiterverwendung war so jedoch nicht möglich.



**Abb. 48:** Versuchter Chlor-Iod-Austausch an 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-yltetrahydropyranylether (**147a/b**) durch die FINKELSTEIN-Reaktion.

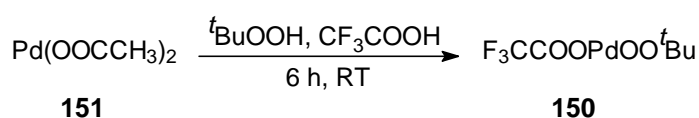
Die geplante Darstellung des *o*-Chinodimethanvorläufers **122** auf dem einen der in Abb. 38 vorgesehenen Synthesewege war also nicht erfolgreich.

### 3.5.1.3.2 Darstellung eines Alkylierungsreagenzes ausgehend von Oct-7-en-2-on

Auf dem in Abschn. 3.5.1.1 angegebenen zweiten Weg sollte nun ein geeignetes fluoriertes Alkylierungsreagenz ausgehend von Oct-7-en-2-on (**128**) hergestellt werden.

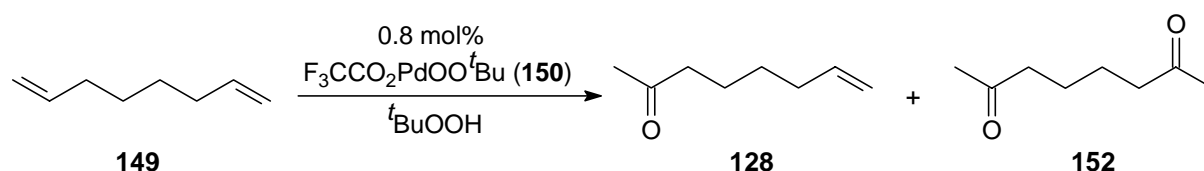
#### Darstellung von Oct-7-en-2-on

Die zunächst versuchte Synthese aus Acetaldehyd und 1,6-Hexadien in Gegenwart von Benzoylperoxid nach einer sehr allgemein gehaltenen Vorschrift in einem US-Patent<sup>218</sup> war nicht erfolgreich. Es wurde deshalb auf eine Methode zurückgegriffen, die die Oxidation von 1,7-Octadien (**149**) mit stöchiometrischen Mengen von Palladium(II)-*tert*-butylperoxidtrifluoracetat (**150**) beschreibt.<sup>219</sup> Die Literaturvorschrift wurde jedoch zu einer katalytischen Variante weiterentwickelt. Der Katalysator **150** wurde durch Rühren von Palladium(II)acetat (**151**) mit *tert*-Butylhydroperoxid und Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in 52%iger Ausbeute erhalten (Abb. 49).<sup>219</sup>



**Abb. 49:** Darstellung von Palladium(II)-*tert*-butylperoxidtrifluoracetat (**150**).<sup>219</sup>

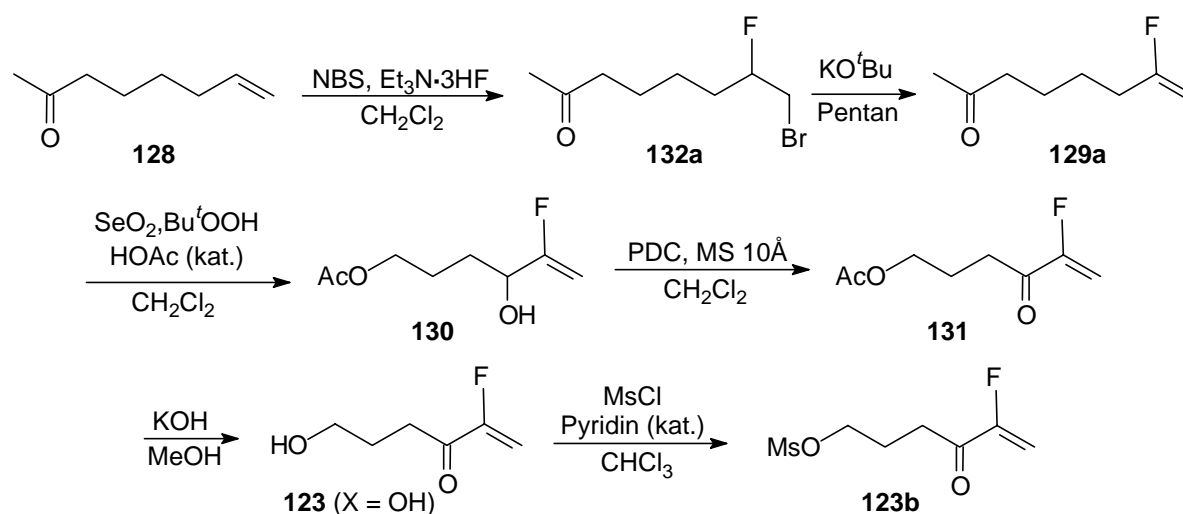
Die anschließende Oxidation von 1,7-Octadien (**149**) mit 0.8 Mol% des luftstabilen Katalysators **150** und *tert*-Butylhydroperoxid als Reoxidans verlief sehr langsam. Der Umsatz lag laut gaschromatographischer Analyse nach 57 Tagen bei lediglich 50 %. Oct-7-en-2-on (**128**) und Octan-2,7-dion (**152**) wurden hierbei im Verhältnis 92 : 8 gebildet. Gaschromatographisch wurden jedoch auch weitere, nicht näher charakterisierte Produkte nachgewiesen.



**Abb. 50:** Darstellung von Oct-7-en-2-on (**128**) durch eine Palladium(II)-katalysierte Oxidation.<sup>219</sup>

An dieser Stelle wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet, das Rohproduktgemisch fraktioniert destilliert und Oct-7-en-2-on (**128**) in einer umsatzbezogenen Ausbeute von 38 % und einer GC-Reinheit von 83 % erhalten. Als Verunreinigungen waren das Edukt **149** (4 %) und zwei nicht identifizierte Verbindungen (7 und 6 %) enthalten, wobei die letztere gaschromatographisch eine mit **128** nahezu identische Retentionszeit aufwies und daher massenspektrometrisch nicht separat analysiert werden konnte. Neben **128**<sup>220</sup> wurde auch **152**<sup>221</sup> bereits in der Literatur charakterisiert.

Nach der prinzipiell erfolgreichen katalytischen Variante zur Darstellung von **128** (weitere Optimierungsversuche wurden bisher nicht unternommen) sollte im folgenden die Synthese des Alkylierungsreagenzes **123b** in Angriff genommen werden. Die geplante Synthesesequenz ist in Abb. 53 nochmals unter Angabe der Reagentien dargestellt:



**Abb. 51:** Synthesesequenz zum fluorierten Alkylierungsreagenz **123** (X = OMs).



### Darstellung von 8-Brom-7-fluoroctan-2-on

Die Bromfluorierung von Oct-7-en-2-on (**128**) wurde mit *N*-Bromsuccinimid und Triethylamintrishydrofluorid durchgeführt und lieferte die erwarteten regioisomeren Bromfluoride 8-Brom-7-fluoroctan-2-on (**132a**), 7-Brom-8-fluoroctan-2-on (**132b**) sowie 7,8-Dibromoctan-2-on (**153**) im Verhältnis 84 : 12 : 4. Die Rohausbeute betrug 97 %.

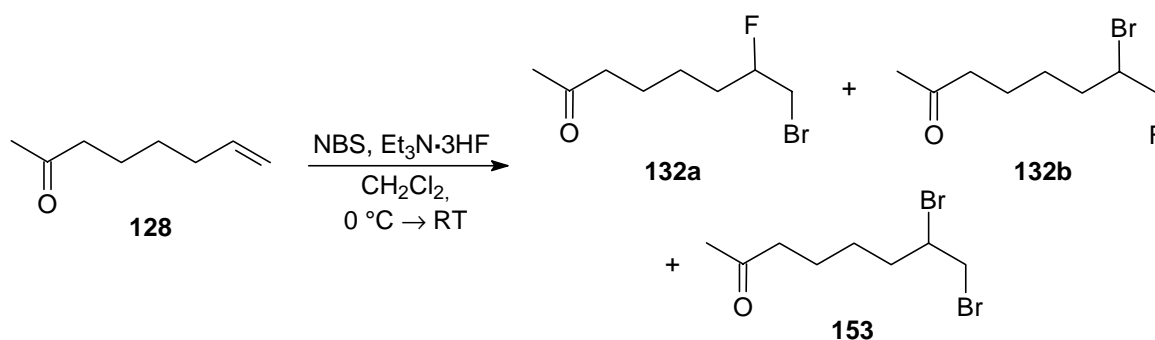


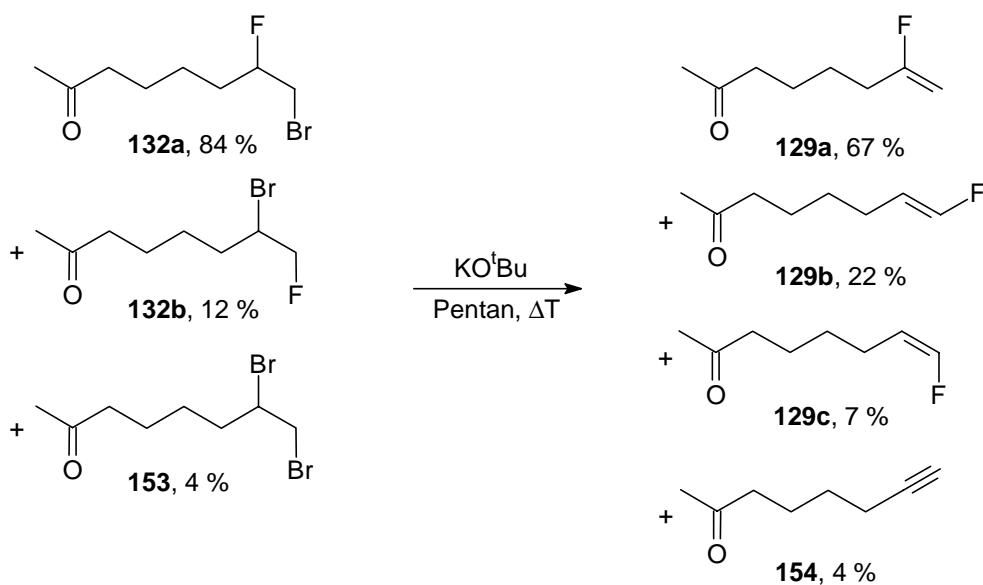
Abb. 52: Bromfluorierung von Oct-7-en-2-on (**128**).

Diese Bromfluorierung führte also zu einem etwas günstigeren Produktverhältnis als die mit 6-Chlor-hex-1-en (**125**) durchgeführte, bei der die entsprechenden Produkte im Verhältnis 76 : 15 : 9 erhalten wurden. Der Erfolg der Umsetzung läßt sich am besten <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch prüfen: Bei  $\delta = -177.7$  ppm findet sich die Resonanz für 8-Brom-7-fluorooctan-2-on (**132a**), bei  $\delta = -209.8$  ppm das Signal für 7-Brom-8-fluorooctan-2-on (**132b**). Die Interpretation dieser und der weiteren Resonanzen der Bromfluorethyleinheit in den <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren erfolgte analog der der Bromfluorierung von 6-Chlor-hex-1-en (**125**) (vgl. exp. Teil). Das Gemisch dieser Reaktion wurde ohne weitere Reinigung zur folgenden Eliminierung eingesetzt.

### Darstellung von 7-Fluoroct-7-en-2-on

Die Dehydrobromierung des oben erhaltenen Produktgemisches **132** und **153** wurde wiederum mit Kalium-*tert*-butanolat (1.2 Äquivalente) in siedendem Pentan durchgeführt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Destillation wurde ein 67 : 22 : 7 : 4 Gemisch aus 7-Fluoroct-7-en-2-on (**129a**), (*E*)-8-Fluoroct-7-en-2-on (**129b**), (*Z*)-8-Fluoroct-7-en-2-on (**129c**) und Oct-7-en-2-on (**154**) in 30%iger Gesamtausbeute über zwei Stufen erhalten. Die jeweiligen Edukt-/Produktanteile laut GC sind in Abb. 53 hinter den Verbindungsnummern angegeben. Die sehr geringe Ausbeute der Eliminierung ist nicht nur auf die nur 83%ige Reinheit des zur Bromfluorierung eingesetzten Octenons **128** zurückzuführen, sondern wahrscheinlich auch

durch Konkurrenzreaktionen der Carbonylanordnung von Edukten und Eliminierungsprodukten zu höhermolekularen Verbindungen unter den basischen Reaktionsbedingungen begründet.



**Abb. 53:** Eliminierung der Bromfluoride **132**.

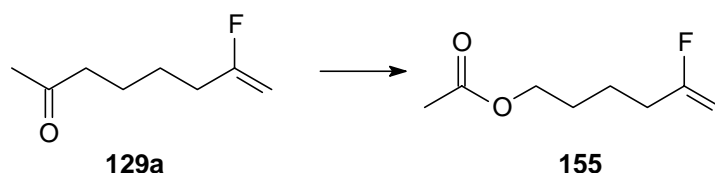
Es wird deutlich, daß das Hauptisomer **132a** oder sein Eliminierungsprodukt **129a** unter den Reaktionsbedingungen am stärksten zu Weiterreaktionen neigt, da dessen Anteil im Produktgemisch auf 67 % sinkt. Dies könnte darin begründet sein, daß der primäre bromsubstituierte Kohlenstoff in **132a** sterisch leichter als der sekundäre in **132b** durch ein Nucleophil, z.B. ein Enolat von **132** oder **153** bzw. deren Eliminierungsprodukten, angegriffen werden kann, was zur Bildung von  $\text{C}_{16}$ -Verbindungen führen würde. Außerdem können unter diesen Bedingungen Aldolreaktionen von Edukten und Eliminierungsprodukten zu den entsprechenden Produkten einer C-C-Verknüpfung führen. Es wurden allerdings keine Versuche unternommen, solche Verbindungen aus dem Destillationssumpf zu isolieren.

Die Struktursicherung der Eliminierungsprodukte **129** erfolgte analog zu den bei den anderen Vinylfluoriden beschriebenen. Da sich auch diese Verbindungen nicht durch Destillation trennen ließen, wurde das Isomerengemisch ohne weitere Aufreinigung für die folgenden Versuche zur BAEYER-VILLIGER-Oxidation eingesetzt.

### Untersuchungen zur BAEYER-VILLIGER-Oxidation von 7-Fluoroct-7-en-2-on

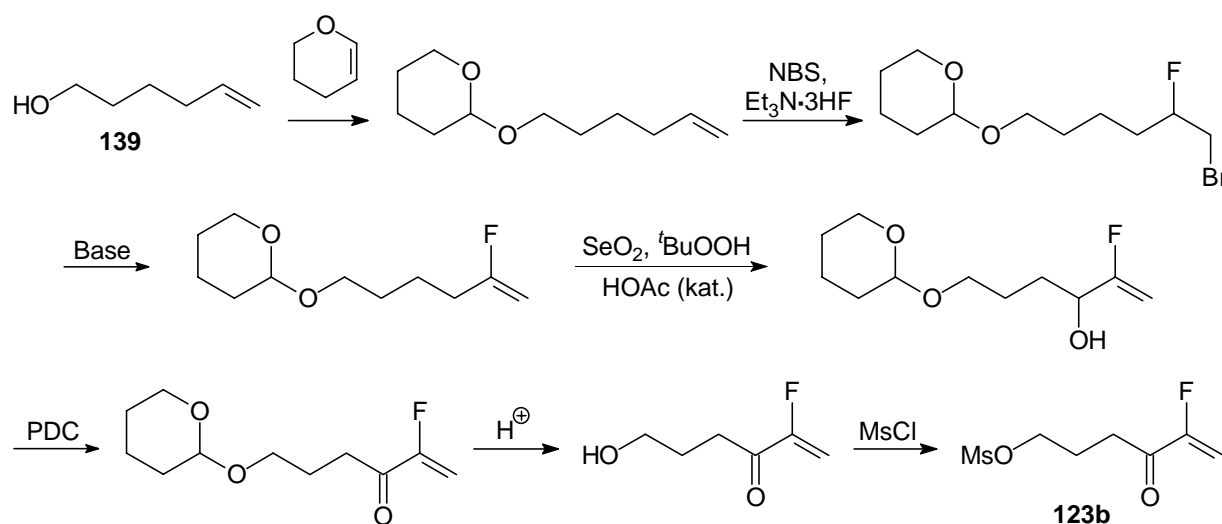
Für BAEYER-VILLIGER-Oxidationen haben sich im allgemeinen Persäuren bewährt.<sup>207</sup> Diese Methode kann allerdings nicht angewandt werden, wenn eine Vinylfluorid-Einheit im

Molekül enthalten ist, da diese nach Untersuchungen von TRANEL<sup>104b</sup> epoxidiert wird. Deshalb wurden zwei andere Varianten erprobt: Zum einen die Reagenzienkombination Natriumpercarbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}_2$ ) und Trifluoressigsäure in Dichlormethan nach einer Methode von OLAH et al.,<sup>222</sup> und zum anderen Kaliumperoxodisulfat ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) in 50%iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  nach einer Methode von LASTOMIRSKY et al.<sup>223</sup>



**Abb. 54:** BAEYER-VILLIGER-Oxidation<sup>207</sup> des Fluorooctenons **129a**.

Beide Methoden hatten allerdings die vollständige Zersetzung des Eduktes **129a** zur Folge. Es wurden deshalb keine weiteren Versuche in dieser Richtung unternommen, zumal **129a** auch nur in einer sehr geringen Gesamtausbeute (bezogen auf 1,7-Octadien (**149**)) zugänglich ist. Möchte man in Zukunft dennoch eine Alternativsynthese zu der von 6-Chlorhex-1-en (**125**) ausgehenden Synthese untersuchen, so bietet sich der folgende Syntheseweg ausgehend von Hex-5-en-1-ol (**139**) an, der auf eine BAEYER-VILLIGER-Oxidation verzichtet:



**Abb. 56:** Alternativer Syntheseweg zu einem fluorierten Alkylierungsreagenz **123b**.

Diese Reaktionssequenz wurde bisher nicht untersucht, da ein parallel eingeschlagener, alternativer Weg zum Vorprodukt für die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion des *o*-Chinodimethans **49** (vgl. Abschn. 3.5.1) erfolgreich war.

### Alternativer Syntheseweg zu substituierten Benzocyclobutenen

Obwohl also die ursprünglichen Synthesepläne (Abb. 38, Abschn. 3.5.1.1) nicht zur Zielverbindung **122** führten, kann man durch Veränderung der Abfolge der Reaktionschritte ausgehend von 6-Chlorhex-1-en (**125**) trotzdem zum Ziel gelangen. Der Syntheseplan (Abb. 38) wurde dahingehend abgeändert, daß ein Fluorvinyliodid **156**, das aus **133** zugänglich sein sollte, zur Alkylierung eingesetzt werden soll und die Oxidationschritte anschließend folgen. Dadurch wird die Synthese allerdings weniger konvergent (Abb. 57).

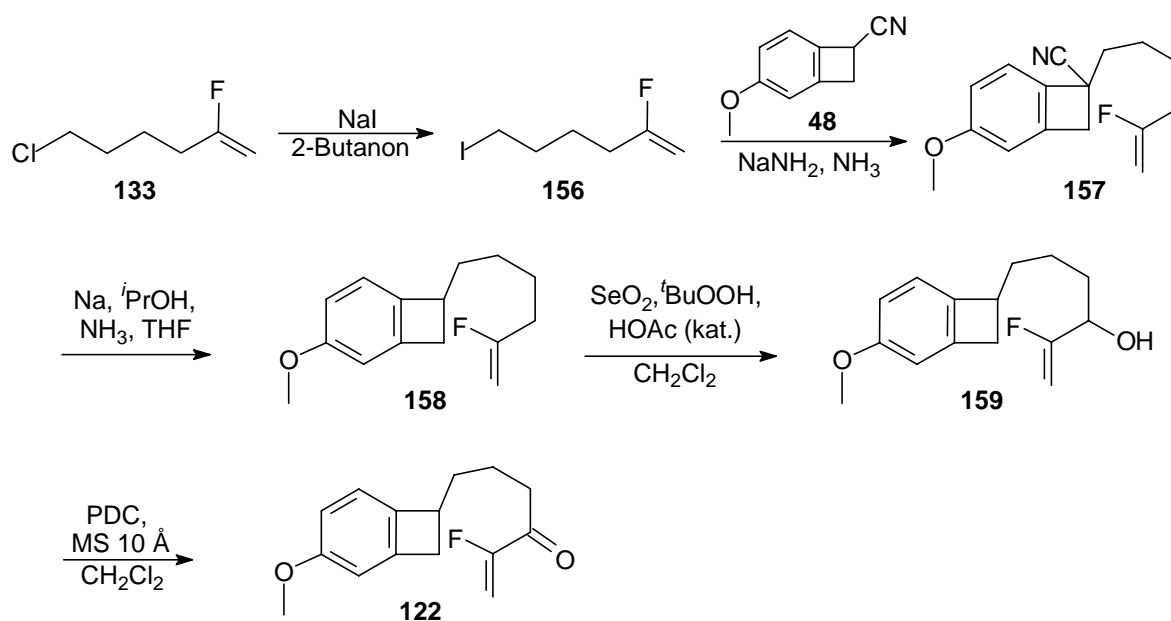
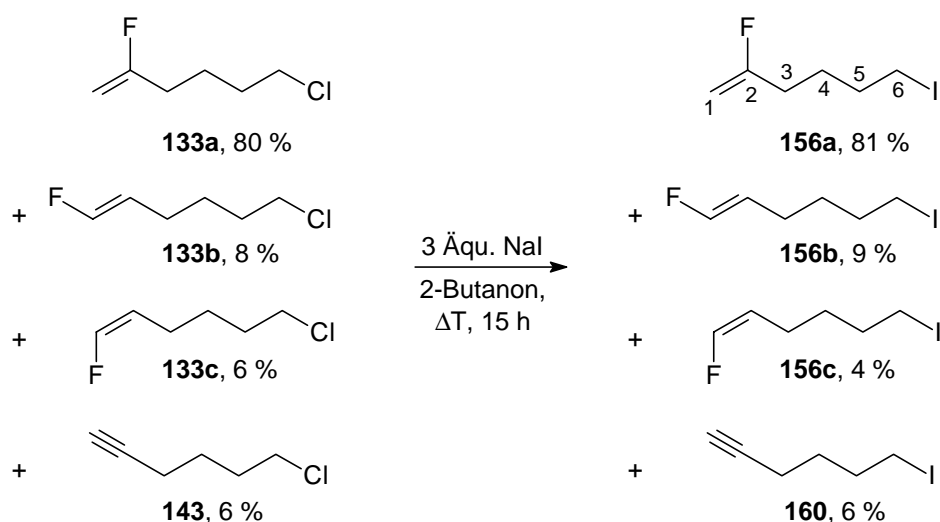


Abb. 57: Syntheseplan 2: 2-Fluor-6-iodhex-1-en (**156**) als Alkylierungsreagenz.

### Darstellung von 2-Fluor-6-iodhex-1-en

2-Fluor-6-iodhex-1-en (**156a**) sollte sich durch eine FINKELSTEIN-Reaktion aus 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133**) darstellen lassen. Störende Einflüsse durch die entfernte Fluorvinyleinheit waren hier nicht zu erwarten (Abb. 58).



**Abb. 58:** Chlor-Iod-Austausch an 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133**) durch die FINKELSTEIN-Reaktion.

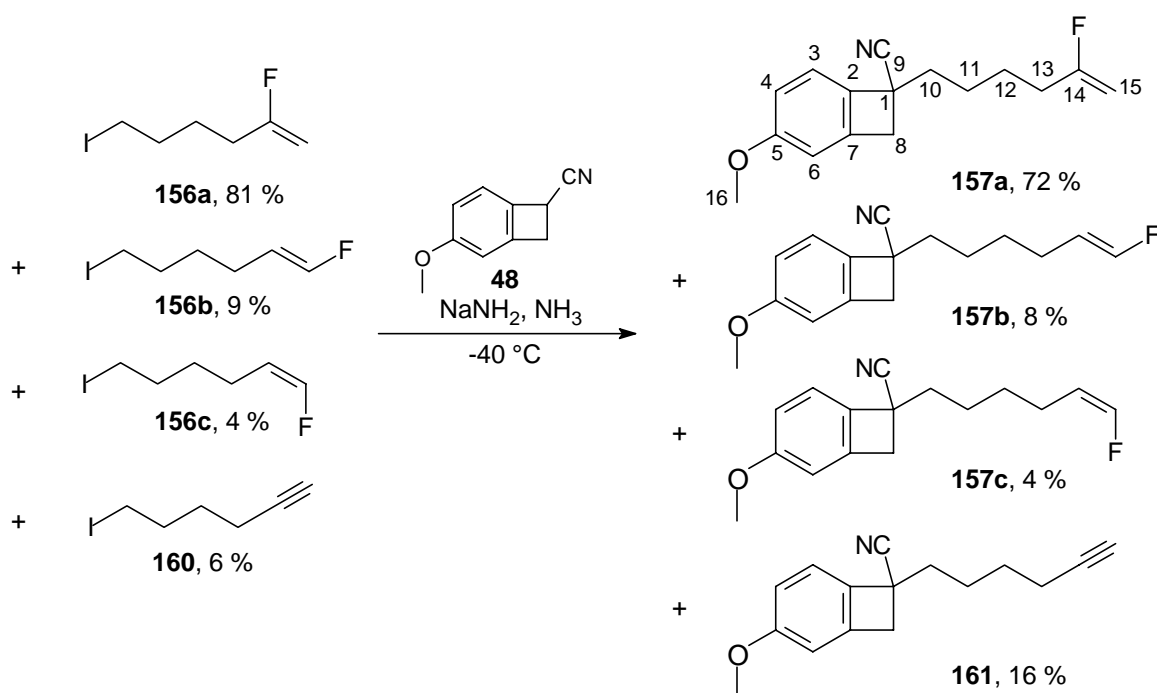
Das Produktgemisch der 6-Chlorfluorhex-1-ene (**133**) (vgl. S. 65) wurde unter den angegebenen Bedingungen in 90%iger Ausbeute in ein Gemisch der 6-Iodfluorhex-1-ene (**156**) überführt, wobei keine signifikante Veränderung der Isomerenverhältnisse eintrat. Die Ausbeuteangabe beinhaltet wiederum das ebenfalls umgesetzte Alkin **143**. Die jeweiligen Edukt-/Produktanteile laut GC sind in Abb. 58 hinter den Verbindungsnummern angegeben. Das erhaltene Gemisch wurde aus den oben genannten Gründen nicht aufgetrennt.

Der Erfolg der Umsetzung läßt sich gut anhand der Hochfeldverschiebung der Resonanz von C-6 von 44.4 ppm (**133a**) zu hohem Feld nach 5.9 ppm (**156a**) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigen. Auch die anderen spektroskopischen Daten entsprechen der Erwartung (vgl. exp. Teil). Die spektroskopischen und massenspektrometrischen Daten des Alkins **160** stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>224</sup>

Das so ausgehend von Hex-5-en-1-ol (**139**) in 45%iger Gesamtausbeute dargestellte fluoridierte potentielle Alkylierungsreagenz **156** sollte nun zur Alkylierung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) eingesetzt werden.

#### 3.5.1.4 Alkylierung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten mit 2-Fluor-6-iodhex-1-en

Die Alkylierung von 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) mit 2-Fluor-6-iodhex-1-en (**156a**, eingesetzt im Gemisch mit **156b**, **156c** und **160**) erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von KAMETANI et al.<sup>53,206</sup> für ein ähnliches, aber fluorfreies System mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak.



**Abb. 59:** Alkylierung von 1-Cyano-4-methoxybicyclobuten (**48**) mit Fluor-6-iodhex-1-en (**156**).

Als Hauptprodukt wurde 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157a**) im Gemisch mit den Isomeren **157b** und **157c** sowie dem Alkin **161** (Abb. 59) in 93%iger Ausbeute erhalten, wobei sich diese Ausbeuteangabe auf das Gemisch bezieht. Die jeweiligen Edukt-/Produktanteile sind in Abb. 59 hinter den Verbindungsnummern angegeben. Durch Vergleich dieser Anteile läßt sich leicht erkennen, daß unter den Reaktionsbedingungen neben den Alkylierungen nur 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157a**) teilweise zum Alkin **161** dehydrofluoriert wurde. Die Beobachtung, daß bei einem Gemisch aus 1-Fluoralk-1-enen und 2-Fluoralk-1-enen selektiv aus dem Alken mit sekundärem Fluor HF eliminiert wird, wurde schon von TRANEL gemacht.<sup>104b</sup> Dies ist auch plausibel, da im Fall des 1-Fluoralk-1-ens der Angriff der Base in der sterisch ungünstigeren sekundären Position erfolgen müßte.

Massenspektrometrisch (GC/MS) zeigen alle fluorierten Alkylierungsprodukte **157** neben dem Molekülionenpeak bei  $m/z = 259$  mit relativen Intensitäten von 9 bis 70 % die gleichen charakteristischen Zerfälle. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches der Isomere **157** ist das tertiäre Proton des Benzocyclobutens **48** nicht mehr zu finden, auch im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ist die Resonanz des entsprechenden Kohlenstoffes bei 27.9 ppm nicht mehr vorhanden, vielmehr findet sich für C-1 nach den DEPT-Spektren nun das Signal eines quartären Kohlenstoffatoms bei 26.8 ppm. Der Kohlenstoff der Iodmethylgruppe des Eduktes **156a** mit

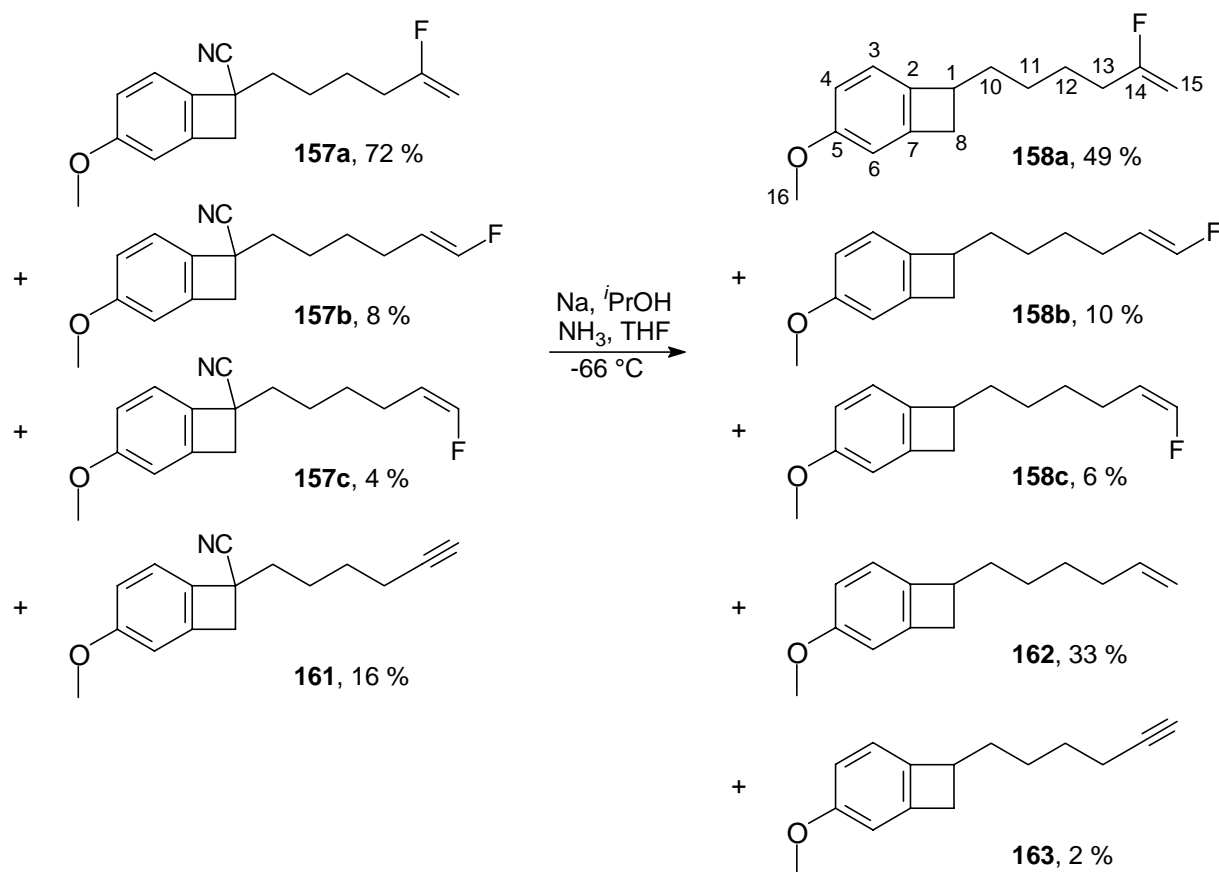
einer Resonanz bei 5.9 ppm findet sich nach der Alkylierung durch ein Signal bei 42.3 ppm ersetzt.

7-(Hex-5-ynyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**161**) konnte über die für Alkinkohlenstoffe typischen Verschiebungen von 68.7 ppm und 83.7 ppm charakterisiert werden, die gut mit den Werten des Edukts **160** (68.8 ppm und 83.5 ppm) übereinstimmen. Massenspektrometrisch konnte **161** nicht charakterisiert werden, da der zugehörige Peak sich mit dem von **157a** überlagert.

Es wurde bereits mehrfach erwähnt, daß sich isomere Fluorvinylverbindungen und die entsprechenden Alkine säulenchromatographisch praktisch nicht voneinander trennen lassen. Das hier erhaltene Gemisch wurde deshalb zur folgenden reduktiven Decyanierung eingesetzt.

### 3.5.1.5 Darstellung des *o*-Chinodimethanvorläufers 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on

Entsprechend dem Syntheseplan (Abb. 57) folgte nun die reduktive Decyanierung von 7-(Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157**) zu 7-(Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**158**) analog zu einer Vorschrift von KAMETANI et al.<sup>53</sup> mit Natrium in Ammoniak in Gegenwart von Isopropanol als Protonenquelle (Abb. 60). Dies ist eine häufig genutzte effektive Methode<sup>53,225,226,227,228,230</sup> zur Überführung tertiärer Cyanide in die entsprechenden Alkylverbindungen,<sup>230</sup> die die in Ammoniak solvatisierten Elektronen aus dem Natriummetall als Reagenz nutzt. Die Reduktion erfolgt wahrscheinlich nach Abspaltung des Cyanids über ein tertiäres Radikal, welches dann zu einem Carbanion reduziert wird.<sup>230</sup> Nach Abstraktion eines Protons von Isopropanol werden schließlich die hydrodecyanierten Benzocyclobutene **158** erhalten.



**Abb. 60:** Reduktive Decyanierung von 7-(Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157**).

Das Rohproduktgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt bzw. getrennt, wodurch die 7-(Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene **158** im Gemisch mit dem fluorfreien Alken **162** und dem Alkin 7-Hex-5-ynyl-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**163**) in 33%iger Ausbeute (umsatzbezogen 55 %) erhalten wurden. Außerdem wurden 40 % des Eduktgemisches zurückgewonnen. Während dieses säulenchromatographisch vollständig von den Produkten abgetrennt werden konnte, war die Trennung der in Abb. 60 gezeigten Produkte so nicht möglich. Die jeweiligen Edukt-/Produktanteile sind hinter den Verbindungsnummern angegeben. Der unvollständige Umsatz ist zumindest teilweise auf das Auftreten von Konkurrenzreaktionen zurückzuführen, für die ebenfalls Natrium als Reagenz fungiert: Ein Teil des gebildeten 7-Hex-5-enyl-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triens (**162**) ist offenbar durch eine BIRCH-Reduktion<sup>230</sup> des Alkins **163** entstanden. Hierfür spricht, daß im Produktgemisch das Alkin **163** zu nur noch 2 % gefunden wurde, während es im Eduktgemisch einen Anteil von 16 % ausmachte. Jedoch kann diese Reduktion nicht die einzige sein, die zu **163** führt, da das Alken **162** zu 33 % im Produktgemisch enthalten war. Bei einer Massenbilanz der Reaktion von 73 % ist auch nicht von einer signifikanten

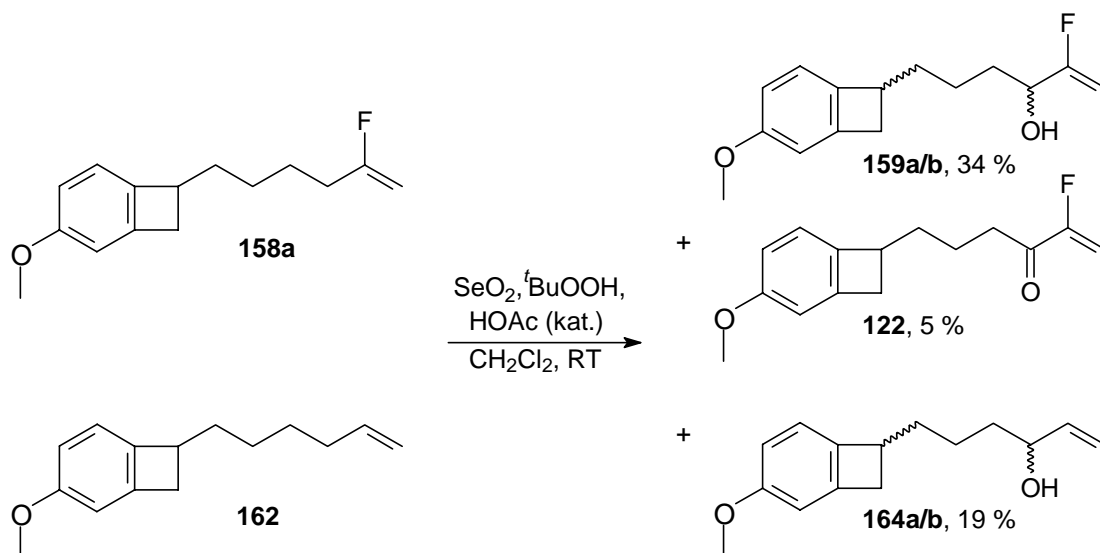


Zersetzung oder Oligomerisierung von anderen Edukten oder Produkten auszugehen, die den Anteil von **162** auf 33 % erhöhen. Die zweite Quelle für **162** ist offenbar die reduktive Defluorierung von **157a**. Während dieses zu 72 % im Gemisch der Edukte enthalten war, wurde das entsprechende Produkt der Decyanierung **158a** nur noch zu 49 % im Reduktionsgemisch gefunden. Obwohl die Kohlenstoff-Fluor-Bindung dafür bekannt ist, daß sie den üblichen Reduktionsmethoden häufig widersteht,<sup>230,229</sup> sind dennoch reduktive Defluorierungen, vor allem von vinylich oder aromatisch gebundenem Fluor mit verschiedenen Reagentien durchgeführt worden,<sup>230</sup> darunter auch mit Natrium in flüssigem Ammoniak.<sup>231</sup> Außerdem wurden Lithiumaluminiumhydrid in Ethern,<sup>232,233,157</sup> Lithiumtriethylborhydrid in THF,<sup>234</sup> Natrium in Naphthalin/DME,<sup>235</sup> Lithium in flüssigem Ammoniak,<sup>236</sup> Zink in flüssigem Ammoniak, DMF oder wäßriger Lösung,<sup>231,237</sup> Kalium in THF und/oder HMPTA,<sup>238</sup> Kalium oder Natrium/Kalium-Legierung mit Dicyclohexyl-18-Krone-6<sup>229</sup> eingesetzt. Hier muß künftig nach Reduktionsbedingungen für die tertiäre Nitrilgruppe gesucht werden, die die gleichzeitige reduktive Defluorierung der Fluorvinyleinheit vermeiden.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Reduktionsprodukte nur als Gemisch von den Edukten abgetrennt, nicht aber aufgetrennt werden konnten. Die Strukturaufklärung wurde aus einem 49 : 10 : 6 : 33 : 2 Gemisch von **158a**, **158b**, **158c**, **162** und **163** vorgenommen. Die beiden Hauptprodukte konnten NMR-spektroskopisch identifiziert werden, während für die Nebenprodukte nur einzelne spektroskopische Daten aus den Spektren des Gemisches zu entnehmen waren. Das Hauptprodukt **158a** zeigt wie seine Isomere den Molekülionenpeak bei  $m/z = 234$  mit mindestens 22 % Intensität und charakteristische Fragmentierungen. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum tritt das Signal der Cyanidgruppe von **157a** bei  $\delta = 121.8$  ppm und das Singulett des cyanidsubstituierten C-1 bei  $\delta = 26.8$  ppm nicht mehr auf. Dafür erscheint ein neues Dublett bei  $\delta = 42.4$  ppm für **158a**, das wir dem die Alkylgruppe tragenden C-1 zuordnen. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum findet sich ein neues Multiplett bei 3.30-3.43 ppm, welches wir 1-H zuordnen. Dies wird durch eine <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplung des zu 1-H *cis*-ständigen Protons 8-H<sub>trans</sub> mit einer Kopplungskonstanten von 4.5 Hz bestätigt. Weitere spektroskopische und massenspektrometrische Daten sind dem experimentellen Teil zu entnehmen.

Die anschließende Allyloxydation von **158a** mit Selendioxyd zu 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (**159a/b**) wurde unter den für 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**127**) beschriebenen Bedingungen vorgenommenen. Hierzu wurde das Gemisch aus **158**, **162** und **163** eingesetzt. Nach 13 Tagen war das

Reaktionsgemisch zu 86 % umgesetzt. Der wäßrigen Aufarbeitung folgte die säulenchromatographische Trennung. Dadurch wurden das noch vorhandene Edukt **158a** und seine Isomere **158b** und **158c**, die unter diesen Bedingungen nicht allyloxydiert wurden (vgl. Ausführungen auf S. 66) vollständig von den Produkten abgetrennt und diese in drei Fraktionen aufgetrennt. Das 1:1-Diastereomergemisch **159a/b** wurde als eine Fraktion in 34%iger Ausbeute (69 % bezogen auf den Anteil von **158a** im Edukt) erhalten (Abb. 61).



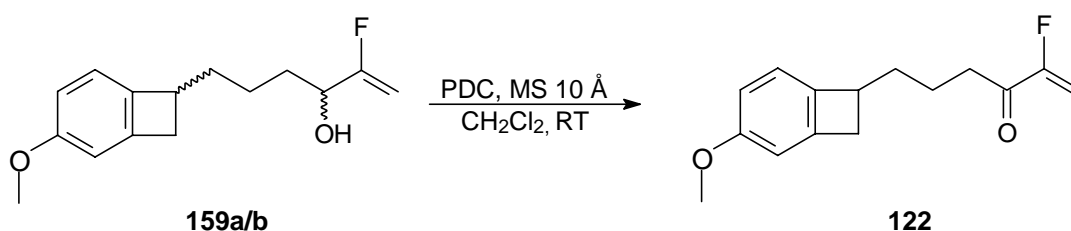
**Abb. 61:** Selenodioxydation von 7-(Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**158**) und 7-Hex-5-enyl-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**162**) nach einer Methode von ERNET.<sup>80,124</sup>

Als zweite Fraktion wurde das als Edukt für die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion vorgesehene 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on (**122**) in 5%iger Ausbeute (10 % bezogen auf eingesetztes **158a**) in 80%iger Reinheit erhalten. Außerdem wurde das fluorfreie 6-(3-Methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (**164a/b**) als 1:1-Diastereomergemisch in 82%iger Reinheit und 19%iger Ausbeute (58 % bezogen auf eingesetztes **162**) abgetrennt. 10 % der Verunreinigung in dieser Fraktion sind **159a/b**, die sich säulenchromatographisch nur unvollständig abtrennen ließen.

Alle Oxidationsprodukte zeigen in den Massenspektren (GC/MS) die zu erwartenden Molekülionenpeaks (**159a/b**:  $m/z = 250$ , **122**:  $m/z = 248$ , **164a/b**:  $m/z = 232$ ). Die Summenformel von **159a/b** wurde außerdem durch eine Elementaranalyse bestätigt. Die spektroskopischen Daten der  $\beta$ -Fluorallylalkoholeinheit von **159a/b** sind praktisch identisch mit denen von 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**127**). Für das Diastereomergemisch 6-(3-Methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (**164a/b**) wurden im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwischen 5.11 und 5.89 ppm sechs Signale gefunden, die alle zu

erwartenden Kopplungen für die beiden Vinyleinheiten aufweisen. Die vollständigen spektroskopischen Daten sind dem experimentellen Teil zu entnehmen.

Im nächsten Schritt wurde das bereits als Nebenprodukt der Allyloxydation isolierte 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on (**122**) selektiv durch Oxidation des Diastereomergemisches der 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ole (**159a/b**) mit Pyridiniumdichromat dargestellt. Diese Oxidation erfolgte analog zur Darstellung von 2-Fluor-1-en-3-on (**43**) und Oct-1-en-3-on (**71**) (vgl. Abschn. 3.3.1) und lieferte **122** in 98%iger Ausbeute (Abb. 62).

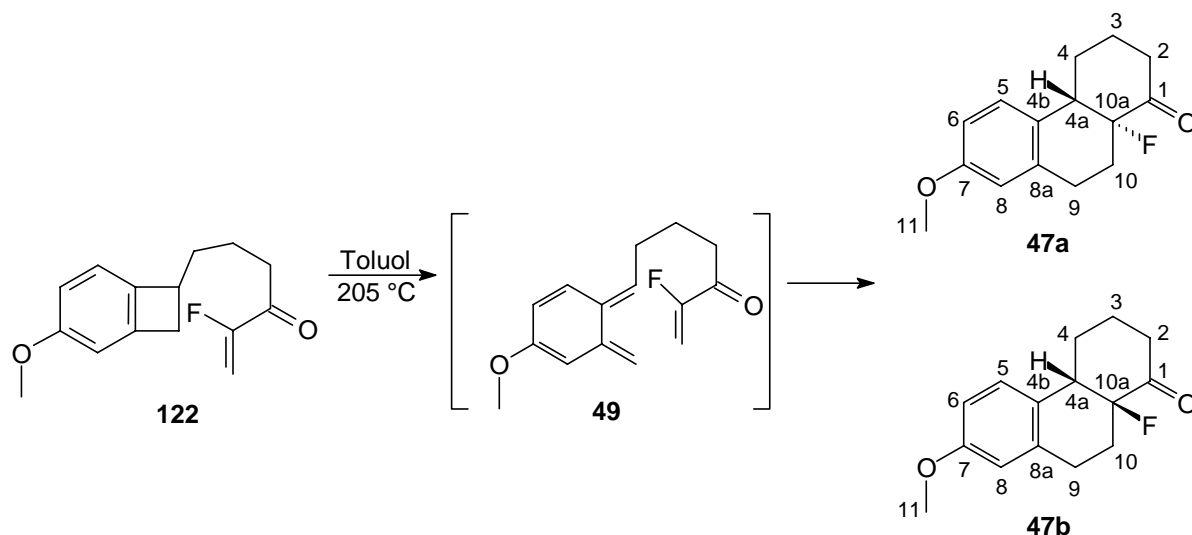


**Abb. 62:** Pyridiniumdichromatoxidation von 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (**159a/b**).

Zusätzlich zur spektroskopischen Charakterisierung von **122** in der vorhergehenden Stufe wurde dessen Summenformel hier durch eine Elementaranalyse und die Bestimmung der exakten Masse bestätigt.

### 3.5.1.6 Intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zum Steroidbaustein 10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2H-phenanthren-1-on

Die letzte Stufe zum Steroidbaustein 10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2H-phenanthren-1-on (**47**) umfaßt die thermische *in situ* Ringöffnung zum *o*-Chinodimethan **49** und die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zu **47a** und **47b** (Abb. 63).

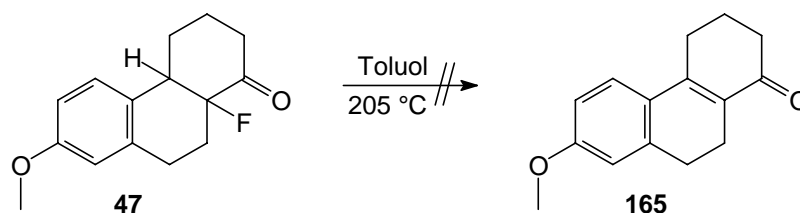


**Abb. 63:** *In situ* Erzeugung des *o*-Chinodimethans **49** und anschließende intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zu **47a** und **47b**.

Dazu wurde 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo-[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on (**122**) zunächst in abs. Toluol gelöst, wobei auf eine hohe Verdünnung (6 mmol/l) geachtet wurde, um Nebenreaktionen unter den drastischen Reaktionsbedingungen zu vermeiden.<sup>240</sup> Die Leichtigkeit von Cyclobuten-Butadien-Umlagerungen zu Chinodimethanen (hier: **122** zu **49**) hängt in hohem Maße von den Eigenschaften der Substituenten ab.<sup>52</sup> Da der Benzocyclobutenring in **122** mit einer Alkylgruppe substituiert ist, ist für die Ringöffnung wahrscheinlich eine Temperatur von ca. 180 °C notwendig.<sup>240</sup> Üblicherweise werden solche Reaktionen durch Kochen unter Rückfluß in *o*-Dichlorbenzol bei 180 °C durchgeführt. Um jedoch das Lösungsmittel nach der Reaktion besser abtrennen zu können, wurde auch hier die in dieser Arbeit übliche Standardmethode für thermische DIELS-ALDER-Reaktionen (Glasrohr mit YOUNG-Hahn) gewählt. In diesem Druckgefäß wurde das Substrat **122** in Toluol auf die gewünschte Temperatur erhitzt. Das Reaktionsgefäß wurde vorher evakuiert, um Einflüsse von Feuchtigkeit bzw. Sauerstoff unter den drastischen Reaktionsbedingungen zu vermeiden. Wegen der bereits erwähnten Empfindlichkeit von Fluorvinylketonen wurde zunächst 12 h bei 160 °C (Badtemperatur) gerührt. Die gaschromatographische Analyse zeigte jedoch keinerlei Umsatz an. Deshalb wurde anschließend weitere 12.5 h auf 180 °C erhitzt. Die Reaktionskontrolle (GC) zeigte nun die Bildung von **47a/b** in Spuren an, so daß anschließend nochmals 46 h auf 205 °C erhitzt wurde. Laut gaschromatographischer Analyse war der Umsatz nun vollständig, und nach säulenchromatographischer Trennung des Rohproduktgemisches wurden **47a** und **47b** in 24 % bzw. 45 % Ausbeute isoliert, wobei die Reinheit für **47b** lediglich 82 % laut GC betrug. **47b** enthielt drei Verunreinigungen, von

denen zwei gaschromatographisch eine geringere Retentionszeit als **47b** aufwiesen. Alle drei Verunreinigungen wiesen im Massenspektrum (GC/MS) einen Basispeak von  $m/z = 149$  auf. Ein solcher Peak wurde weder für **47a** noch für **47b** gefunden.

Erstaunlicherweise konnten im Produktgemisch der obigen Reaktion keine Produkte einer HF-Eliminierung gemäß Abb. 64 gefunden werden, welche zu einem konjugierten Hydrophenanthrenon **165** führen würde.



**Abb. 64:** Unter den Bedingungen obiger DIELS-ALDER-Reaktion erwartete HF-Eliminierung von **47** zu **165**.

Das Arbeiten in sauerstoff- bzw. feuchtigkeitsfreier Atmosphäre scheint sehr wichtig zu sein. In einem ohne diese Vorkehrungen durchgeführten Parallelversuch wurde gaschromatographisch ein komplexes Produktgemisch nachgewiesen.

Abschließend wurde versucht, 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo-[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on (**122**) auch mikrowellenvermittelt zu **47** umzusetzen. So wurde **122** in Toluol gelöst und in dem bereits oben eingesetzten (Abschn. 3.3.2.2) Mikrowellenofen 15 Minuten bestrahlt. Gaschromatographisch konnten hiernach neben dem Edukt **122** nur Spuren von **47a** und **47b** im Verhältnis von ca. 1 : 1 nachgewiesen werden. Nach insgesamt 90 Minuten (6 mal 15 Minuten) Reaktionszeit hatten sich die Anteile von **47a/b** nur unwesentlich erhöht, so daß diese Methode nicht weiter verfolgt wurde.

Der Mechanismus der Reaktion von **122** zu **47a/b** kann wie folgt erklärt werden: Das Methoxybenzocyclobuten **122** lagert sich thermisch auf konrotatorischem Weg,<sup>52,239,240</sup> zum sterisch bevorzugten, nicht isolierbaren (*E*)-*o*-Chinodimethan **49** um. Anschließend reagiert **49** in einer intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion regioselektiv über die Übergangszustände **166** und **167** zu den Hydrophenanthrenonen **47a** und **47b**, wobei der *endo*-Übergangszustand offensichtlich unter diesen Reaktionsbedingungen bevorzugt ist, da **47a** und **47b** im Verhältnis 1 : 2 isoliert wurden. Die Übergangszustände und die daraus entstehenden Cycloaddukte **47a** und **47b** sind analog zu verwandten Beispielen in der Literatur<sup>50,53,193</sup> in Abb. 65 dargestellt.

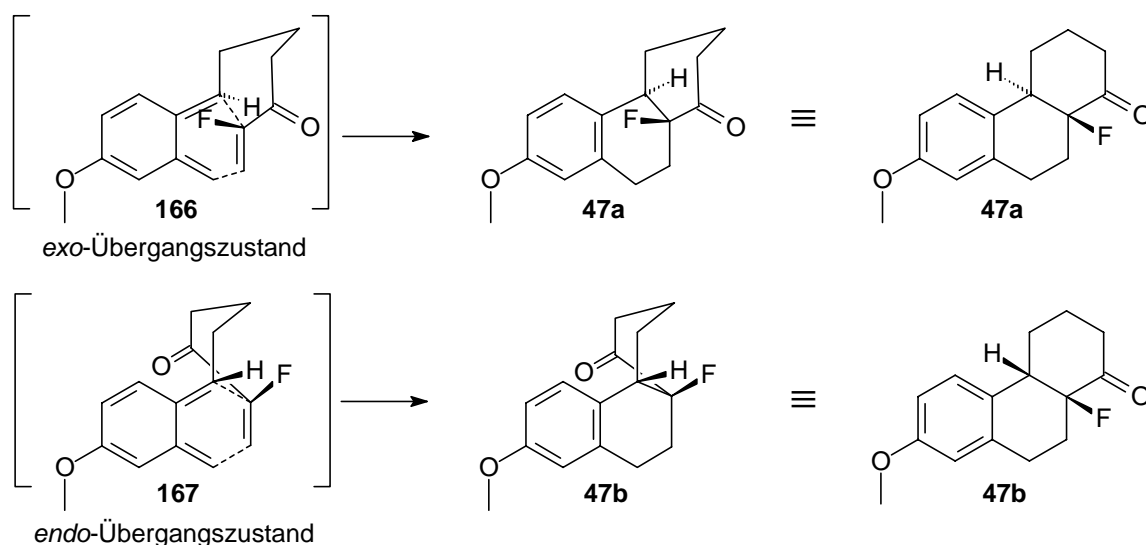
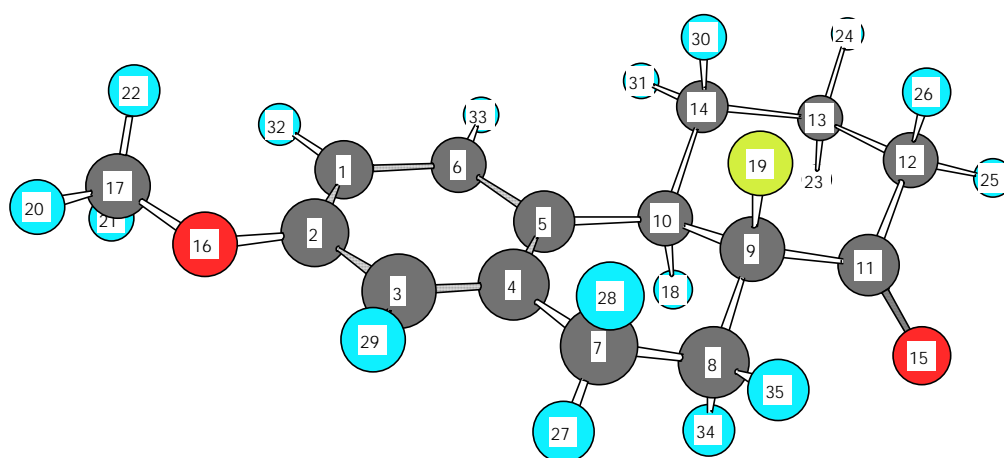
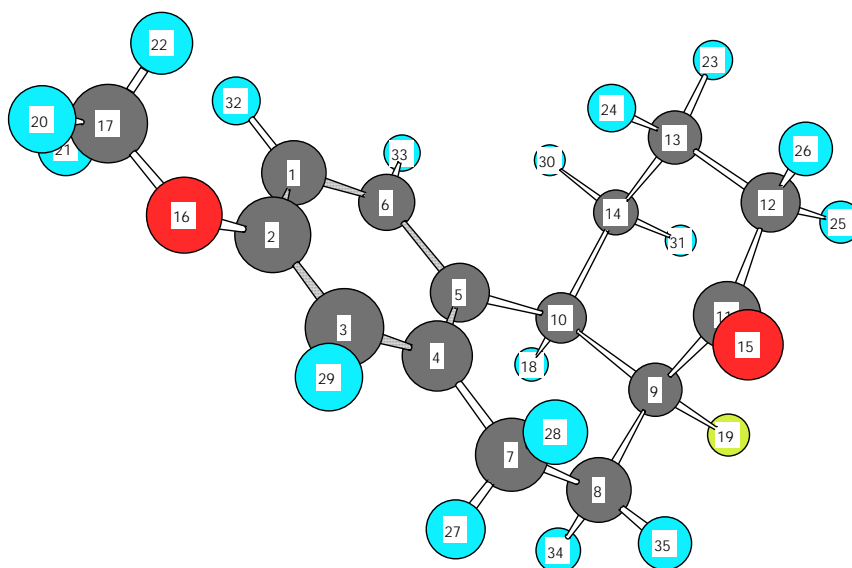


Abb. 65: Bildung von **47a** und **47b** über die Übergangszustände **166** und **167**.

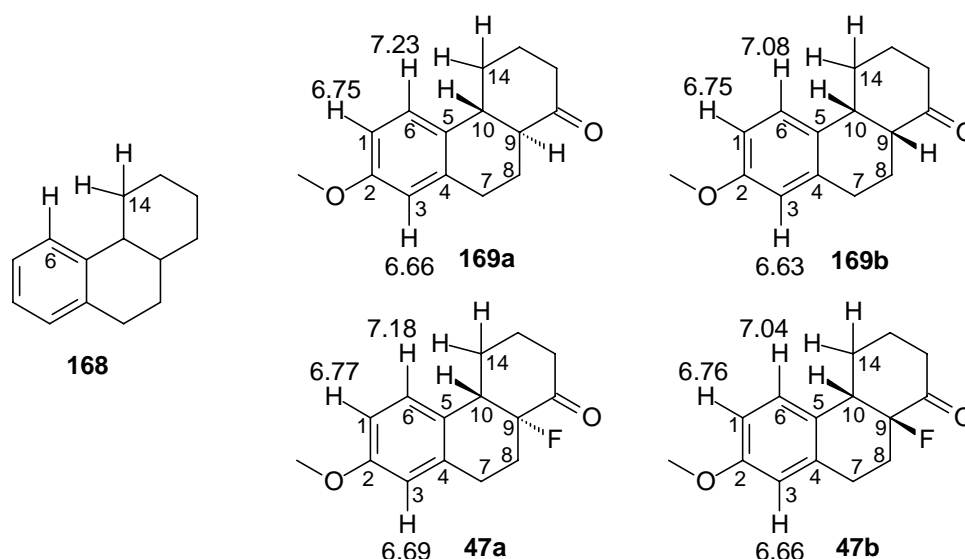
Berechnungen auf AM1-Niveau (closed shell) zeigen, daß **47a** ( $\Delta H_f = -112.2$  kcal/mol) verglichen mit **47b** ( $\Delta H_f = -112.0$  kcal/mol) thermodynamisch geringfügig stabiler ist, wobei die Differenz mit  $\Delta\Delta H_f = 0.2$  kcal/mol allerdings sehr gering ausfällt. Dennoch wurde das thermodynamisch etwas ungünstigere *cis*-Produkt **47b** im Überschuß gebildet. Es ist aber literaturbekannt, daß die B/C-Ringknüpfung in intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktionen von Chinodimethanen sowohl thermodynamisch als auch kinetisch kontrolliert erfolgen kann.<sup>240</sup>

Die Strukturen von **47a** und **47b** sind durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationspektren belegt. Eingegangen werden soll hier auf die Zuordnung der *trans*-(**47a**) bzw. *cis*-(**47b**)-Verknüpfung der neugeformten Ringe: Die im folgenden benutzte Numerierung für **47a/b** entspricht der in Abb. 66 für die auf AM1-Niveau optimierten Konformationen gezeigten. Im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Nebenproduktes **47a** erkennt man ein Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett bei  $-172.4$  ppm. Neben der  $^4J_{\text{F,H}}$ -Kopplung von  $7.6$  Hz zu H-27 oder H-28 findet man drei  $^3J_{\text{F,H}}$ -Kopplungen mit  $38.8$  Hz,  $34.5$  Hz und  $8.6$  Hz. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Hauptproduktes **47b** weist ein Dublett vom Dublett bei  $-164.3$  ppm auf ( $^3J_{\text{F,H}} = 38.3$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 13.4$  Hz). Alle  $^3J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten sind auch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgelöst und ließen sich vollständig zuordnen (vgl. exp. Teil). Zur Zuordnung der Konfiguration wurden die vom Fluorsubstituenten ausgehenden Diederwinkel der auf AM1-Niveau optimierten Strukturen (Abb. 66) des *trans*-Adduktes **47a** und des *cis*-Adduktes **47b** berechnet. Die  $^3J$ -Kopplung hängt außer von Substituenteneinflüssen auch vom Molekülbau ab. Dabei sind neben Bindungslängen und Bindungswinkeln die Diederwinkel von

entscheidender Bedeutung.<sup>147</sup> Für **47a** erhält man  $173^\circ$  (F-19/H-18),  $179^\circ$  (F-19/H-34) und  $62^\circ$  (F-19/H-35), für **47b**  $48^\circ$  (F-19/H-18),  $57^\circ$  (F-19/H-34) und  $60^\circ$  (F-19/H-35). Vergleicht man die Kopplungskonstanten der beiden Diastereomere **47a/b** mit den berechneten Diederwinkeln, so ist gemäß der KARPLUS-Beziehung<sup>147</sup> die Resonanz bei -172.4 ppm mit den beiden großen  $^3J_{F,H}$ -Kopplungen F-19/H-18, F-19/H-34 und der kleinen  $^3J_{F,H}$ -Kopplung F-19/H-35 **47a** zuzuordnen. Der Signalsatz bei -164.3 ppm, der nur zwei der drei möglichen  $^3J_{F,H}$ -Kopplungen aufweist, läßt sich mit den Winkelverhältnissen von **47b** vereinbaren, wobei jedoch hierfür die  $^3J_{F,H}$ -Kopplung F-19/H-34 mit 38.3 Hz zu groß ausfällt.

**47a****47b****Abb. 66:** Auf AM1-Niveau optimierte Strukturen von **47a** und **47b**.

Die Zuordnung wird auch durch Vergleich mit ähnlichen literaturbekannten Verbindungen gestützt: TORI et al. haben von NMR-Untersuchungen bezüglich des sterischen Einflusses des Protons an C-14 auf die Entschirmung des aromatischen C-6-Protons von Substraten der Octahydrophenanthren(**168**)-Familie (Abb. 67) berichtet (Die Numerierung wurde aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit von **47a/b** (Abb. 66) übernommen).<sup>241</sup> Vergleicht man die <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der aromatischen Protonen von **169a/b**<sup>242</sup> mit denen von **47a/b** (Abb. 67), so fällt die gute Übereinstimmung der Signale der jeweiligen aromatischen Protonen für die *trans*-Verbindungen **169a/42a** und die *cis*-Verbindungen **169b/47b** auf. Die Tieffeldverschiebungen der Protonen an C-6 und C-3 für die *trans*-Verbindungen im Vergleich zu den *cis*-Verbindungen ist für die fluorierten (**47a/b**) und unfluorierten Verbindungen (**169a/b**) praktisch identisch: +0.15 ppm und +0.03 ppm für **169a/b** und +0.14 ppm und +0.03 ppm für **47a/b**.



**Abb. 67:** Octahydrophenanthrengerüst (**168**) und Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen [ppm] der aromatischen Protonen von 7-Methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2*H*-phenanthren-1-on (**169a/b**) mit denen der monofluorierten Analoga **47a/b**.

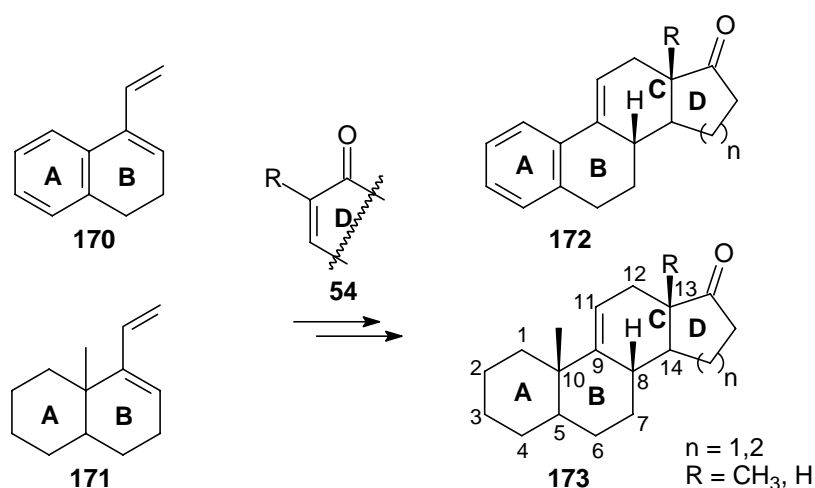
In diesem Kapitel wurde ausgehend von Hex-5-en-1-ol (**139**) und 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) der monofluorierte ABC- bzw. BCD-Homosteroidbaustein 10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2*H*-phenanthren-1-on (**47a/b**) als Diastereomeregemisch in einer neunstufigen konvergenten Synthese in 7%iger Gesamtausbeute (im Falle von Gemischen bezogen auf die jeweils in den Eduktgemischen enthaltenen, zu **47** führenden Verbindungen) aufgebaut. Hierzu wurde auch die



literaturbekannte<sup>206,208</sup> fünfstufige Synthese von **48** optimiert und so die Gesamtausbeute von 32 auf 43 % gesteigert. Der weitere Syntheseweg zu **47a/b** wurde bisher noch nicht optimiert, so daß sich die Ausbeuten, vor allem der reduktiven Decyanierung, noch verbessern lassen sollten.

### 3.5.2 Darstellung fluorierter Steroidvorläufer nach der AB + D → ABCD-Methode

Einleitend zu Abschn. 3.5 wurde bereits geschildert, daß intermolekulare DIELS-ALDER-Reaktionen oftmals als Schlüsselschritt in der Steroidsynthese benutzt werden, meist nach dem Aufbauprinzip AB + D → ABCD:



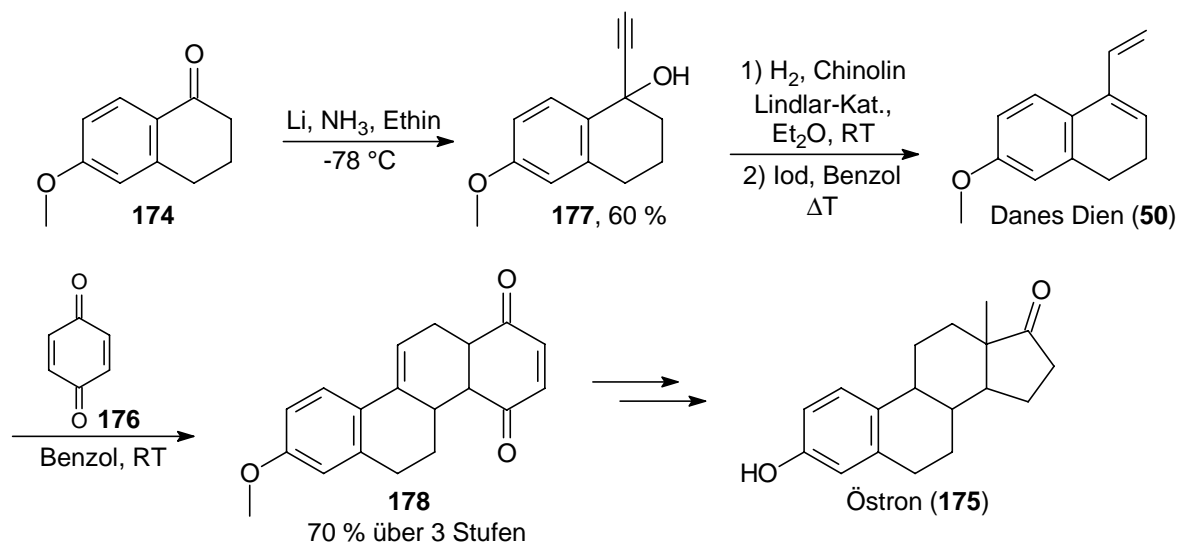
**Abb. 68:** Allgemeines Schema zum Aufbau von Steroidsystemen nach der AB + D → ABCD-Methode unter Nutzung der DIELS-ALDER-Reaktion.

Diese Vorgehensweise hat die folgenden synthetischen Vorteile:<sup>189</sup>

- Verschiedene AB-Diene sind synthetisch gut zugänglich
- Eine große Zahl relativ einfacher Dienophile, mit oder ohne „vorgeformtem“ D-Ring kommen in Frage
- Die Methode sollte sowohl für Steroide mit aromatischem A-Ring (**172**) als auch für (C-10)-methylierte Steroide (**173**) geeignet sein
- Die (C-9)-(C-11)-Doppelbindung, die nützlich für die Einführung von wichtigen (C-11)-Funktionalitäten ist, wird automatisch gebildet

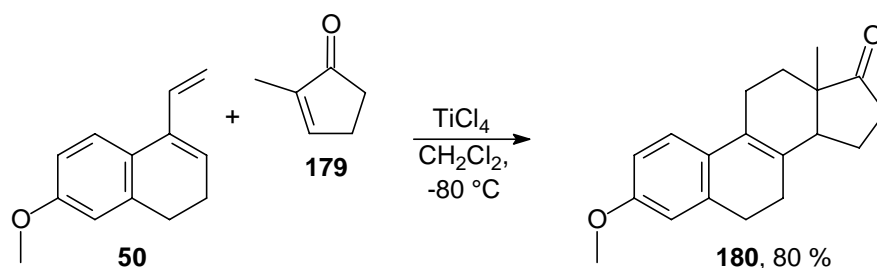
- Die erforderliche *cis*-Konfiguration zwischen (C-8)-H und (C-13)-CH<sub>3</sub> wird in einer Addition des Dienophils an das Dien aufgebaut, in der der potentielle D-Ring (das Dienophil) die *endo*-Stellung einnimmt, d.h. die (C-13)-Methylgruppe gelangt in die gewünschte *exo*-Position
- Für (C-10)-methylierte Steroide (**173**) würde die erwünschte *cis*-Stellung der Methylgruppen an C-10 und C-13 eine Konsequenz der bevorzugten Annäherung des Dienophils aus der Richtung sein, die *anti* zur (C-10)-Methylgruppe des Diens steht

Zwei repräsentative Beispiele sollen die Methodik demonstrieren: Nachdem 1948 ANNER und MIESCHER die erste Östron-Totalsynthese präsentierten,<sup>243</sup> stellten WALKER et al.<sup>186b,244</sup> 1962 ausgehend von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) eine Östronsynthese vor, die die [4+2]-Cycloaddition nutzt:



**Abb. 69:** Totalsynthese des Östrons (**175**) nach WALKER et al.<sup>186b,244</sup>

Die Verwendung des reaktiven Benzochinons (**176**) war trotz der nachträglich erforderlichen Abwandlung des Homo-D-Ringes notwendig, da die ursprünglich von DANE et al. angestrebte Cycloaddition des Diens<sup>245</sup> **50** mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) (Abb. 70) scheinbar nicht durchführbar war.<sup>246</sup> QUINKERT et al. griffen diese Idee jedoch später wieder auf und waren in der Lage, die Reaktion LEWIS-Säure-katalysiert zu realisieren.<sup>49,187</sup>

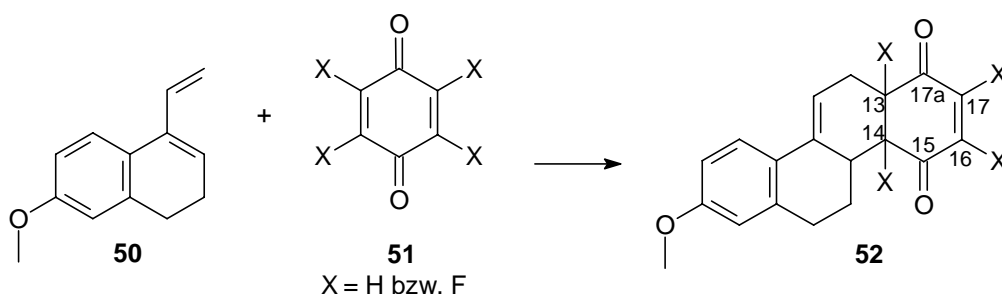


**Abb. 70:** LEWIS-Säure-katalysierte DIELS-ALDER-Reaktion von DANES Dien (**50**) mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**).

Jedoch findet auch weiterhin die Synthesevariante Beachtung, bei der DANES Dien (**50**) oder seine Derivate mit verschiedenartig substituierten Benzochinonen umgesetzt werden.<sup>188,189,190,247</sup>

### 3.5.2.1 Reaktionen von DANES Dien mit fluorierten Benzochinonen

In diesem Kapitel werden intermolekulare Varianten der [4+2]-Cycloaddition von DANES Dien (**50**) mit verschiedenartig fluorierten Benzochinonen **51** untersucht, wobei der C-Ring von D-Homosteroiden aufgebaut werden soll:

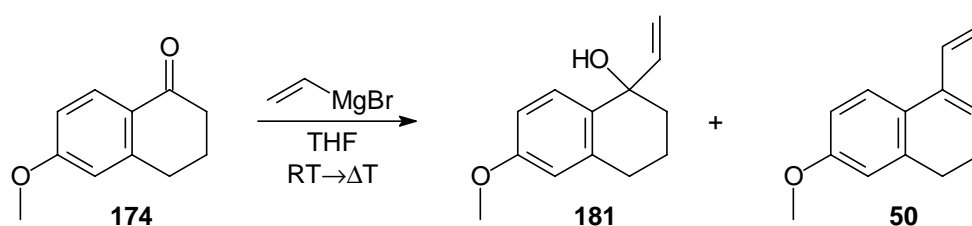


**Abb. 71:** Die DIELS-ALDER-Reaktion von DANES Dien (**50**) mit fluorierten Benzochinonen **51** zum Aufbau des D-Homosteroidgerüsts.

Mit dem Ziel, Fluorsteroide darzustellen, sollen die fluorierten Cycloaddukte **52** anschließend verschiedenen Derivatisierungen unterworfen werden. Angestrebt bei diesem Verfahren ist vor allem, Steroide bzw. D-Homosteroide mit Fluor in den Positionen 13, 14 bzw. 16 zu erhalten. Die Position 17 ist weniger interessant, da in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe D-Ring-fluorierte Steroide in guten Ausbeuten durch Fluorierung des Steroidgerüsts mit elektrophilen Fluorierungsreagentien zugänglich sind.<sup>174,248,249,250</sup>

### 3.5.2.1.1 Darstellung von DANES Dien

Für die zu untersuchenden DIELS-ALDER-Reaktionen mußte zunächst der AB-Baustein, DANES Dien<sup>245</sup> (**50**), dargestellt werden, wobei man heute nicht mehr den synthetisch aufwendigen, in Abb. 69 gezeigten Weg über eine Ethinylierung geht, sondern 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) in einer GRIGNARD-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid umsetzt.<sup>251</sup> In dieser Arbeit wurde auf diesem Wege in quantitativer Rohausbeute auch bei sehr vorsichtiger Reaktionsführung ein Gemisch aus dem erwarteten Allylalkohol 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphth-1-ol (**181**) und DANES Dien (**50**) erhalten.



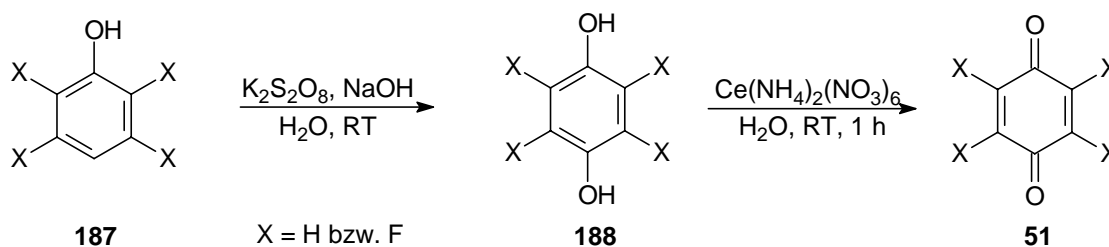
**Abb. 72:** Darstellung von DANES Dien (**50**) über eine GRIGNARD-Reaktion.<sup>251</sup>

In verschiedenen Versuchen wurden die Produkte **181** und **50** in Verhältnissen von 4 : 1 bis 1 : 2 (<sup>1</sup>H-NMR) gebildet, wobei das letztgenannte Verhältnis am häufigsten beobachtet wurde. Außerdem lagen, auch bei Verwendung von 1.4 Äquivalenten GRIGNARD-Reagenz, stets noch ca. 5 % 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) im Produktgemisch vor. Über die partielle Dehydratisierung von **181** bei der Reaktion von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) mit Ethynylmagnesiumbromid ist in der Literatur bereits berichtet worden.<sup>244</sup> Eine beschriebene Dehydratisierung von **181** in siedendem Benzol am Wasserabscheider in Anwesenheit von Iod/Chinolin als Polymerisationsinhibitor<sup>244,245,251</sup> führte in dieser Arbeit nach Aufarbeitung zur Zersetzung des gebildeten Diens **50**. Das Dien **50** ist als wenig stabil beschrieben<sup>49,187,244</sup> und eigene Erfahrungen bestätigen dies. Deshalb wurde in der Literatur teilweise die Lösung von **50** in Benzol für weitere Reaktionen verwendet.<sup>244,252</sup> In dieser Arbeit wurde für die folgenden DIELS-ALDER-Reaktionen das Gemisch aus **181** und **50** eingesetzt, da davon auszugehen war, daß der tertiäre Alkohol unter den Bedingungen der DIELS-ALDER-Reaktion dehydratisieren würde. Das Gemisch aus **181** und **50** konnte über Monate unzersetzt im Kühlschrank gelagert werden.

### 3.5.2.1.2 Darstellung der fluorierten Benzochinone

Zur Darstellung fluorierter Benzochinone wurden in der Literatur teilweise drastische Methoden genutzt, z.B. die Umsetzung eines fluorierten Anilins mit einer Mischung aus Schwefelsäure und Salpetersäure<sup>253</sup> oder die Substitution entsprechender Chlorderivate mit Kaliumfluorid bei 350 °C.<sup>254</sup> Zudem wurden auch schlecht handhabbare Reagentien wie Fluorwasserstoff oder Xenondifluorid eingesetzt.<sup>255</sup> Einige der genannten Reaktionen verlaufen auch wenig selektiv.

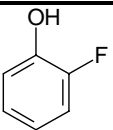
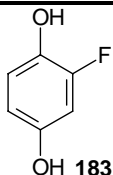
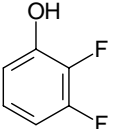
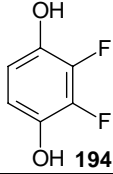
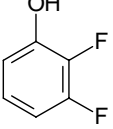
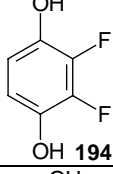
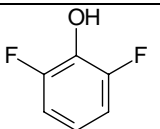
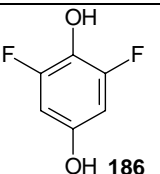
FEIRING und SHEPPARD stellten 1975 eine Methode vor, bei der aus *o*-Fluorphenol (**182**) in einer ELBS-Reaktion<sup>207</sup> in 41%iger Rohausbeute Fluorhydrochinon (**183**) entstand (Abb. 73, Tab. 10).<sup>256</sup> Die anschließende Oxidation mit Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) lieferte in 78 % Ausbeute Fluorbenzochinon (**184**),<sup>256</sup> wobei die letztere Reaktion präparativ sehr einfach durchzuführen ist und schnell und sehr selektiv abläuft (Abb. 73, Tab. 11). Die Variante der ELBS-Reaktion wurde von COHEN et al. auf 2,6-Difluorphenol (**185**) übertragen, dabei jedoch lediglich eine Ausbeute von 22 % an **186** erzielt.<sup>257</sup>



**Abb. 73:** Synthese von Fluorbenzochinonen (**51**) analog einer Vorschrift von FEIRING und SHEPPARD.<sup>256</sup>

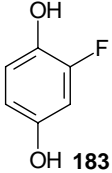
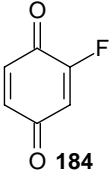
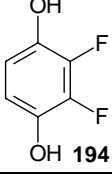
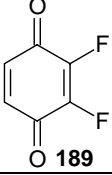
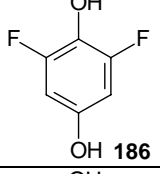
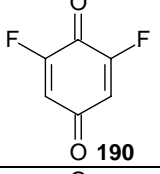
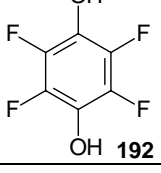
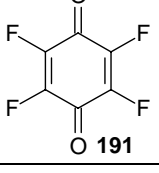
Nach dieser zweistufigen Reaktionsequenz sollten für die späteren Cycloadditionen Fluorbenzochinon (**184**), 2,3-Difluorbenzochinon (**189**), 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) und 2,3,5,6-Tetrafluorbenzochinon (**191**, Fluoranil), dargestellt werden (Abb. 73), wobei zur Darstellung von **191** auf das kommerziell erhältliche 2,3,5,6-Tetrafluorhydrochinon (**192**) zurückgegriffen werden kann. Die Literaturvorschriften<sup>256</sup> wurden leicht variiert, um die Ausbeuten zu verbessern: Bei der ELBS-Reaktion konnte auf die verlustreiche Umkristallisation verzichtet werden, da außer im Fall von Fluorhydrochinon (**183**) (94 % GC) die Hydrochinone nach Säulenchromatographie analysenrein erhalten wurden. Das jeweils nicht umgesetzte Fluorphenol wurde rein (GC) zurückgewonnen. Bei der Cerammoniumnitrat-Oxidation wurde das Rohprodukt anstelle einer Sublimation durch Säulenfiltration gereinigt, wodurch die Fluorbenzochinone ebenfalls analysenrein in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

**Tab. 10:** Ergebnisse der Oxidation der Fluorphenole (**187**) mit Kaliumperoxodisulfat gemäß Abb. 73.

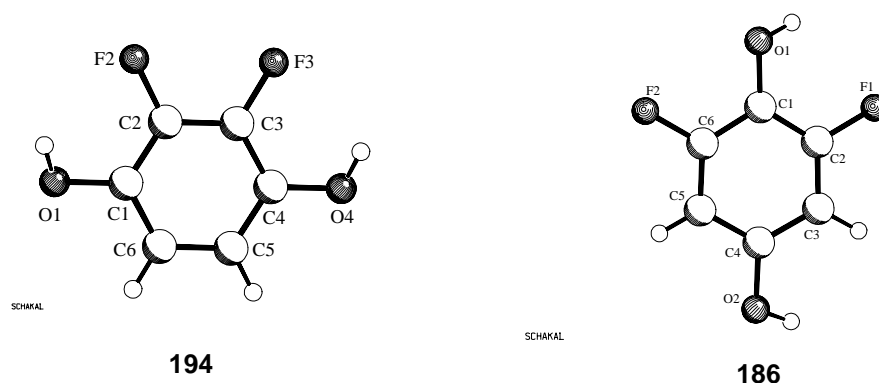
Versuch	Edukt	reisoliertes Edukt [%]	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]
1	 <b>182</b>	23	14	 <b>183</b>	47
2	 <b>193</b>	41	14	 <b>194</b>	37
3	 <b>193</b>	39	37	 <b>194</b>	33
4	 <b>185</b>	45	14	 <b>186</b>	26

Die Verlängerung der Reaktionszeit führte im Falle von **193** zur Verringerung der Ausbeute (Tab. 10, Versuche 2 und 3)

**Tab. 11:** Ergebnisse der Oxidation der Fluorhydrochinone (**188**) mit Cerammoniumnitrat gemäß Abb. 73.

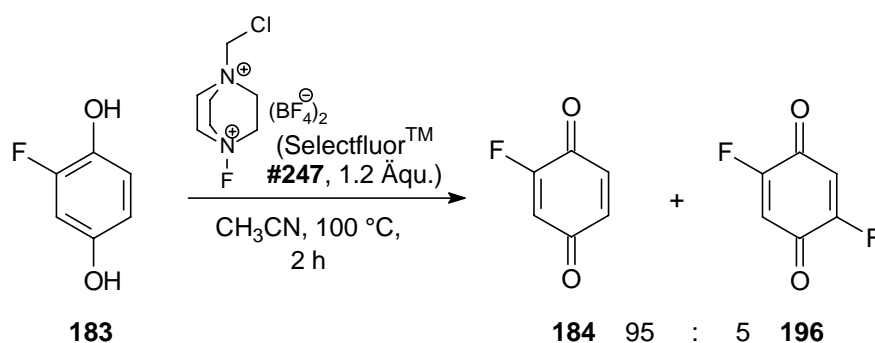
Versuch	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
1	 <b>183</b>	 <b>184</b>	94
2	 <b>194</b>	 <b>189</b>	93
3	 <b>186</b>	 <b>190</b>	98
4	 <b>192</b>	 <b>191</b>	99

Die jeweilige Konstitution der nicht literaturbekannten Verbindungen **189** und **194** wurde unter anderem durch Elementaranalysen unterstützt. Für die Difluorhydrochinone **194** und **186** wurde je eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt, die die Struktur bestätigt (Abb. 74).



**Abb. 74:** Röntgenstrukturen der Difluorhydrochinone **194** und **186**.

Es sollte noch eine alternative Synthese für Fluorbenzochinone untersucht werden, in der unfluorierte oder monofluorierte Hydrochinone direkt fluoriert werden. In den letzten Jahren haben elektrophile Fluorierungsreagentien stark an Bedeutung gewonnen,<sup>258,259</sup> wobei Fluorierungen in  $\alpha$ -Stellung zu Carbonylgruppen und die Fluorierung von Aromaten hier besonders hervorzuheben sind. Die Aromatenfluorierung liefert mit elektronenreichen Aromaten teilweise sehr gute Ausbeuten.<sup>260,261</sup> Für die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche wurde aus den zahlreichen elektrophilen Reagentien das preiswerte SELECTFLUOR<sup>TM</sup> (1-(Chlormethyl)-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis-(tetrafluoroborat), **195**) ausgewählt. Jedoch konnten bei der Behandlung von Fluorhydrochinon (**183**) mit 1.2 bis 2 Äquivalenten SELECTFLUOR<sup>TM</sup> (**195**) in abs. Acetonitril bzw. abs. Methanol in einem Druckgefäß bei Temperaturen zwischen 20 °C und 100 °C neben dem monofluorierten Benzochinon **184** (95 %) <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch nur maximal 5 % 2,5-Difluorbenzochinon (**196**) nachgewiesen werden:



**Abb. 75:** Produktverteilung bei der Umsetzung von Fluorhydrochinon (**183**) mit SELECTFLUOR<sup>TM</sup> (**195**).

Hier erfolgt die Oxidation des Hydrochinons **183** offensichtlich schneller als die Fluorierung. Auch bei einer versuchten Fluorierung von Hydrochinon wurde nahezu reines Benzochinon erhalten. Über die oxidierenden Eigenschaften von elektrophilen Fluorierungsreagentien ist bereits berichtet worden.<sup>262</sup> Um die Oxidation zu Fluorbenzochinon zu vermeiden, wurde ein Versuch mit 1,4-Dimethoxybenzol (2.2 Äquivalente **195**, Acetonitril, 75 °C, 1 h) durchgeführt. Hierbei entstand allerdings ein komplexes Produktgemisch, das nicht näher charakterisiert wurde.

### 3.5.2.1.3 DIELS-ALDER-Reaktionen der Fluorbenzochinone mit DANES Dien und Derivatisierungen der erhaltenen Cycloaddukte

#### DIELS-ALDER-Reaktion von Fluorbenzochinon mit DANES Dien

Nach Erhitzen von Fluorbenzochinon (**184**) mit einem leichten Überschuß von DANES Dien (**50**, Gemisch mit **181**)\* in Diethylether auf 50 °C im Druckgefäß (1 h) wurde die Bildung eines hellgelben Niederschlages festgestellt, der nach vollständiger Kristallisation über Nacht filtriert wurde (45 % Rohausbeute). Die gebildeten Doppelbindungsisomere **197a/b** und **198a/b** sind in verschiedenen Lösungsmitteln sehr unterschiedlich löslich. Während **197a/b** schlecht in Chloroform löslich sind, lösen sich **198a/b** schlecht in Aceton. Diese Unterschiede wurden zur Trennung ausgenutzt und so die Doppelbindungsisomere jeweils als Regioisomerengemisch bezüglich der Position des Fluorsubstituenten isoliert. Auf eine weitergehende Reinigung wurde verzichtet.

---

\* Da in allen folgenden Versuchen DANES Dien (**50**) ebenfalls in Form dieses Gemisches eingesetzt wurde, wird es im folgenden nur noch als DANES Dien (**50**) benannt.



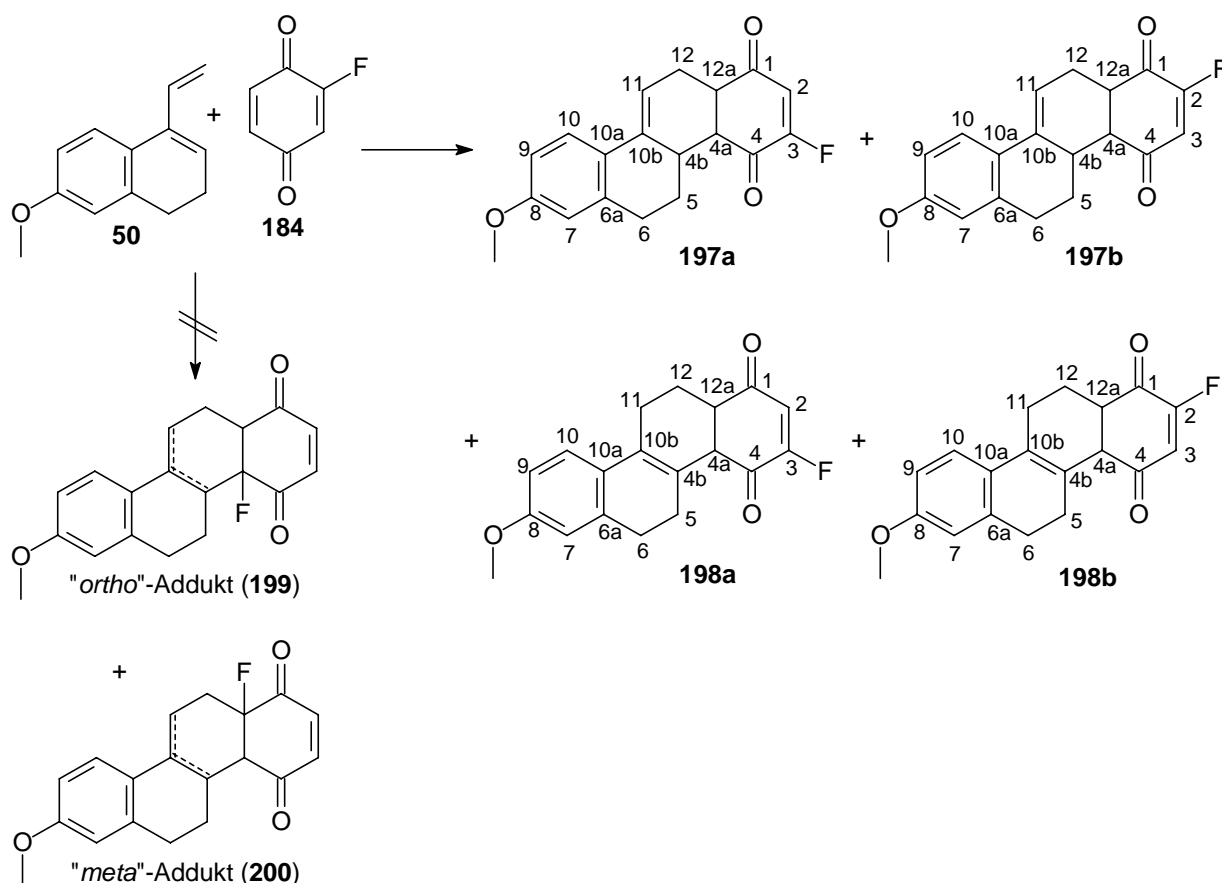


Abb. 76: Reaktionsschema zur [4+2]-Cycloaddition von Fluorbenzochinon (**184**) mit DANES Dien (**50**).

Da sich die Addukte unter den Bedingungen gaschromatographischer Analyse teilweise um- bzw. zersetzten, können nur durch NMR-Analysen quantitative Aussagen getroffen werden. Die Produkt- bzw. Diastereomerenverhältnisse im Rohprodukt konnten so jedoch aufgrund der großen Löslichkeitsunterschiede von **197a/b** und **198a/b** ebenfalls nicht exakt ermittelt werden, da keine für die  $^{19}\text{F}$ -NMR-Messung genügend konzentrierte Lösung aller Komponenten erhalten werden konnte. Es wurden jedoch keine Produkte nachgewiesen, die auf eine Cycloaddition unter Einbeziehung der fluorierten Doppelbindung von **184** schließen lassen („*ortho*“-Addukt<sup>#,263</sup> **199** bzw. „*meta*“-Addukt<sup>#</sup> **200**; Abb. 76).

Das Regioisomergemisch **197a/b**, welches ein olefinisches Proton im C-Ring aufweist, wurde durch Kristallisation aus Aceton in 13%iger Ausbeute erhalten. In diesem Feststoff betrug das Regioisomerenverhältnis **197a** zu **197b** 91 : 9 ( $^{19}\text{F}$ -NMR). Fluorbenzochinon (**184**) wurde also bevorzugt so addiert, daß der Fluorsubstituent im Cycloaddukt die Position 3<sup>&</sup>

<sup>#</sup> Die Begriffe „*ortho*“ und „*meta*“ werden hier wie für die Nomenklatur von Chrysen-Derivaten üblich (vgl. Lit. <sup>189</sup>) benutzt. Sie fanden jedoch auch schon früh Anwendung im Zusammenhang mit der DIELS-ALDER-Reaktion.<sup>263</sup>

<sup>&</sup> In dieser Arbeit wurde für Addukte wie **197** und ähnliche Verbindungen anstelle der Steroid-Numerierung die in der Literatur übliche Chrysen-Numerierung gewählt.

einnimmt. Das Regioisomerengemisch **198a/b**, welches durch Doppelbindungsisomerisierung aus den primären Cycladdukten **197a/b** entstanden ist und die höher substituierte Doppelbindung aufweist, wurde in 11%iger Ausbeute durch Filtration erhalten. Das Regioisomerenverhältnis **198a** zu **198b** betrug hier 92 : 8. Doppelbindungsisomerisierungen nach der erfolgten DIELS-ALDER-Reaktion sind durch Säurekatalyse bereits an ähnlichen, unfluorierten Systemen beobachtet worden.<sup>49,187,186,244</sup>

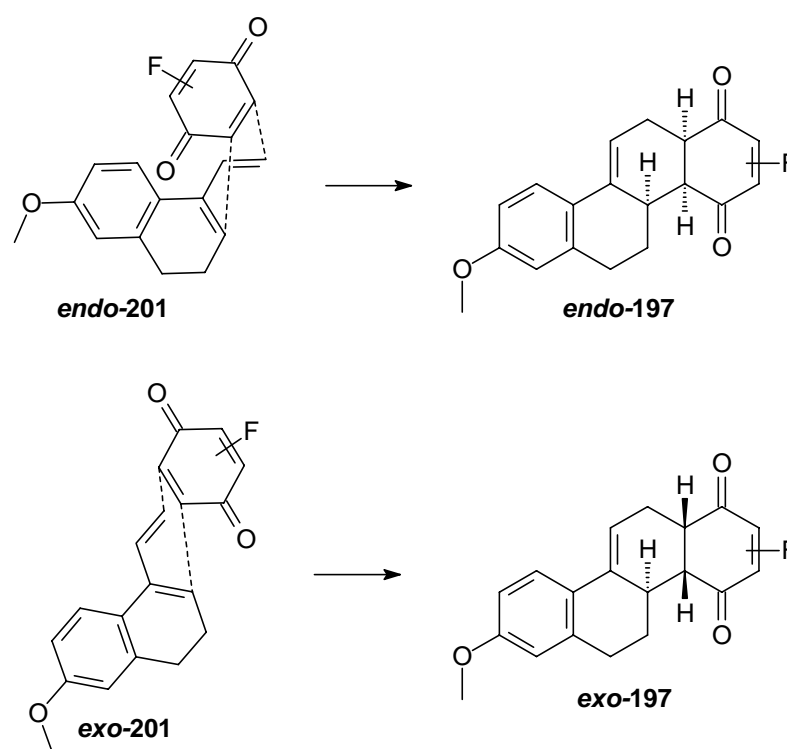
Da in der Mutterlauge noch 32 % **184** und 11 % Fluorhydrochinon **183** (GC) enthalten waren, sollte sich diese Reaktion durch verlängerte Reaktionszeit noch optimieren lassen. Außerdem könnte ein größerer Überschuß an DANES Dien **50** sinnvoll sein, da sich dieses, gerade bei langsam verlaufenden DIELS-ALDER-Reaktionen, bei denen das schnelle „Abfangen“ des Diens nicht erfolgt, zersetzen kann. Die Bildung des Fluorhydrochinons (**183**) ist durch eine Redoxreaktion zu erklären, in der **184** möglicherweise durch **50** zu **183** reduziert wird. Das dann zu erwartende Vinylnaphthalin wurde im Produktgemisch allerdings nicht nachgewiesen.

Desweiteren wurde die DIELS-ALDER-Reaktion auch bei 100 °C in Toluol durchgeführt; die Reaktionszeit betrug 65 Minuten. Hier wurden im Rohproduktgemisch gaschromatographisch ebenfalls noch Fluorbenzochinon (**184**, 41 %) und Fluorhydrochinon (**183**, 8 %) gefunden. Durch die höhere Temperatur wurde die Doppelbindungsisomerisierung begünstigt: Die isolierte Ausbeute an **198a/b** betrug 26 % bei einem Regioisomerenverhältnis **198a** zu **198b** von 76 : 24. Die Regioselektivität sinkt also mit steigender Reaktionstemperatur. **197a/b** wurde in diesem Versuch in einem Regioisomerenverhältnis **197a** zu **197b** von 63 : 37 erhalten. Unter den Bedingungen des letzten Versuchs kann die teilweise Addition des Fluorbenzochinons (**184**) über die fluoriierte Doppelbindung nicht ausgeschlossen werden: Durch GC/MS-Kopplung wurde im Rohproduktgemisch ein Peak bei  $m/z = 292$  gefunden, der durch HF-Eliminierung aus dem „ortho“-Addukt **199** bzw. „meta“-Addukt **200** (Abb. 76) entstanden sein könnte. Diese Eliminierung ist für **197a/b** und **198a/b** unwahrscheinlich. Von einer DIELS-ALDER-Reaktion zu **199** bzw. **200** im Gaschromatographen kann ebenfalls nicht ausgegangen werden, da obiges GC/MS-Signal bei einem Vergleichsversuch, der bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, nicht gefunden wurde.

Die Summenformel von **197a/b** und **198a/b** wurde jeweils durch Bestimmung der exakten Masse und die Elementaranalyse ermittelt. Die Strukturen von **197a/b** und **198a/b** wurden durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR-Korrelationsspektren gesichert. Die Festlegung der Position des Fluorsubstituenten soll anhand des Regioisomerengemisches **198a/b** (Abb. 76)

demonstriert werden: In **198a** koppelt das Fluoratom unter anderem mit C-4a ( ${}^3J_{C,F} = 3.9$  Hz) und C-4b ( ${}^4J_{C,F} = 1.8$  Hz), jedoch nicht mit C-12a. Folglich muß sich Fluor in **198a** in 3-Position befinden. Im  ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **198b** findet man keine Kopplung des Fluoratoms zu C-4a, jedoch ist das Signal von C-12a aufgespalten ( ${}^3J_{C,F} = 3.3$  Hz).

Die relative Konfiguration von **197a/b** (*endo/exo*) konnte nicht zugeordnet werden, da im  ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aus den Multipletts der H-Atome an C-4a und C-4b keine Kopplungskonstanten bestimmt werden konnten. Sowohl **197a/b** als auch **198a/b** kristallisieren in feinen Nadeln, so daß bisher keine geeigneten Einkristalle für eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden konnten. Jedoch ist von der *endo*-Konfiguration von **197a/b** auszugehen, da in verwandten Studien<sup>188,189,244,247</sup> ausschließlich das jeweilige *endo*-Addukt gefunden und somit die „*endo*-Regel“<sup>99</sup> nicht verletzt wurde. Im Übergangszustand ordnen sich die  $\pi$ -Elektronen übereinander an und führen so zum *endo*-Addukt, wie in Abb. 77 für **197** gezeigt. Auch bei der Reaktion von Fluorbenzochinon (**184**) mit Cyclopentadien wurde die Bildung des *endo*-Adduktes nachgewiesen (Abschn. 3.5.2.1.4).



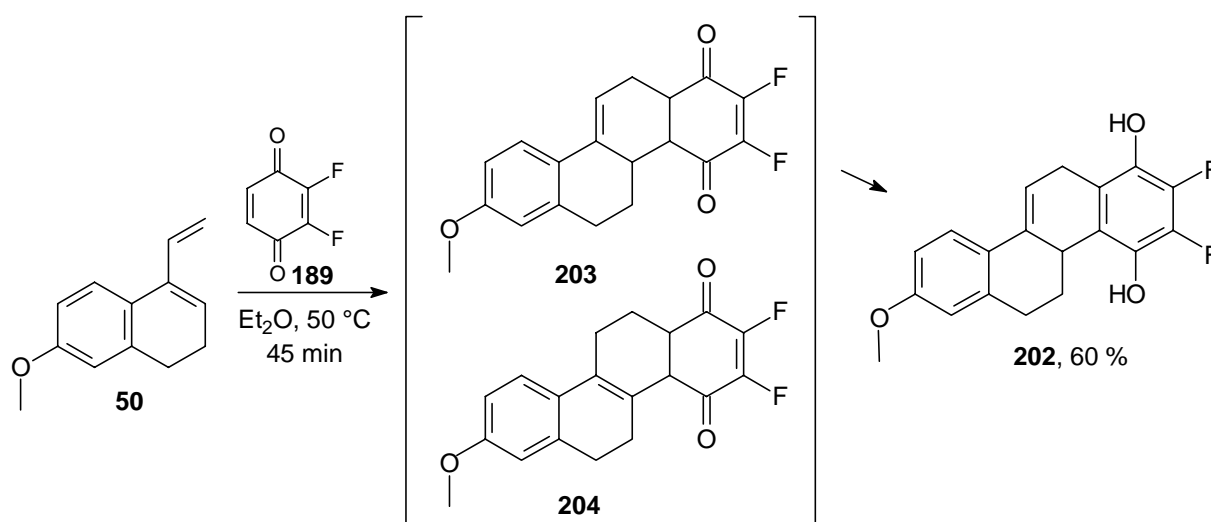
**Abb. 77:** Veranschaulichung der Konfiguration von *endo*- bzw. *exo*-**197** durch die *endo*- bzw. *exo*-Übergangszustände **201**.

Die [4+2]-Cycloaddition von **184** mit DANES Dien (**50**) hat wiederum die deutlich geringere Reaktivität von Monofluorvinylverbindungen gegenüber den unfluorierten

Stammverbindungen gezeigt. Im Anschluß soll nun die [4+2]-Cycloaddition von **50** mit 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) untersucht werden.

### DIELS-ALDER-Reaktion von 2,3-Difluorbenzochinon mit DANES Dien

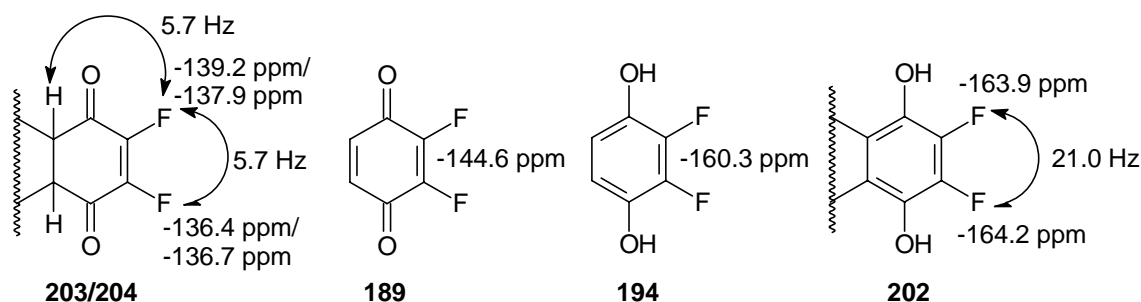
2,3-Difluorbenzochinon (**189**) wurde mit 2.5 Äquivalenten DANES Dien (**50**) in Diethylether 45 Minuten bei 50 °C im Druckgefäß gerührt, wobei auch hier das Ausfallen eines gelben Feststoffes beobachtet wurde, der aus zwei Isomeren im Verhältnis 73 : 27 bestand (76 % Rohausbeute). Bei dem Versuch der säulenchromatographischen Reinigung dieses Feststoffes trat eine drastische Farbänderung ein und 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,4b,5,6,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**202**) wurde als roter Feststoff in 60%iger Ausbeute isoliert (Abb. 78).



**Abb. 78:** [4+2]-Cycloaddition von 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) mit DANES Dien (**50**).

Da bei den Primäraddukten nicht von *endo/exo*-Mischungen von **203** auszugehen ist (s.o., vgl. auch die DIELS-ALDER-Reaktion von **189** mit Cyclopentadien in Abschn. 3.5.2.1.4), wird angenommen, daß primär die Regioisomere **203** und **204** gebildet wurden, wobei **203** bei der Chromatographie an Kieselgel zum D-Ring-Hydrochinon **202** tautomerisierte. Unterstützt wird diese Vermutung durch ein <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum des gelben Feststoffes vor der Säulenchromatographie: Hier waren die Signale zweier Produkte im Verhältnis 73 : 27 zu erkennen, die je zwei Fluoratome enthielten. Sowohl im Hauptprodukt (-136.4 ppm, d, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 5.7 Hz; -139.2 ppm, dd, <sup>4</sup>J<sub>F,H</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 5.7 Hz) als auch im Nebenprodukt (-136.7 ppm, d, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 5.7 Hz; -137.9 ppm dd, <sup>4</sup>J<sub>F,H</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 5.7 Hz) sind die beiden Fluoratome

aufgrund der  $^4J_{F,H}$ -Kopplung offensichtlich nicht an einem aromatischen Ring gebunden. Dagegen spricht auch die kleine vicinale Kopplungskonstante von  $^3J_{F,F} = 5.7$  Hz, die im Fall des aromatischen Folgeproduktes **202** 21.0 Hz beträgt. Schließlich bestätigt auch der Vergleich mit den chemischen Verschiebungen der  $^{19}\text{F}$ -NMR-Signale von 2,3-Difluorbenzochinon (**189**),  $\delta = -144.6$  ppm, bzw. 2,3-Difluorhydrochinon (**194**),  $\delta = -160.3$  ppm, die Zuordnung:



**Abb. 79:** Vergleich der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten der Produkte **203/204** und **202** mit den Modellverbindungen **189** und **194**.

Durch Umkristallisation des Rohproduktes der DIELS-ALDER-Reaktion könnte es gelingen, **203** und **204** zu isolieren, wie es bei einer ähnlichen Verbindung gelang (vgl. Abschn. 3.5.2.1.4).

Eine Elementaranalyse als auch die exakte Masse von **202** bestätigen die Summenformel  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$ . Für das Vorhandensein einer Hydrochinoneinheit in **202** sprechen ferner zwei Singulets im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bei 8.09 ppm und 8.19 ppm, die den Hydroxylprotonen zugeordnet werden.

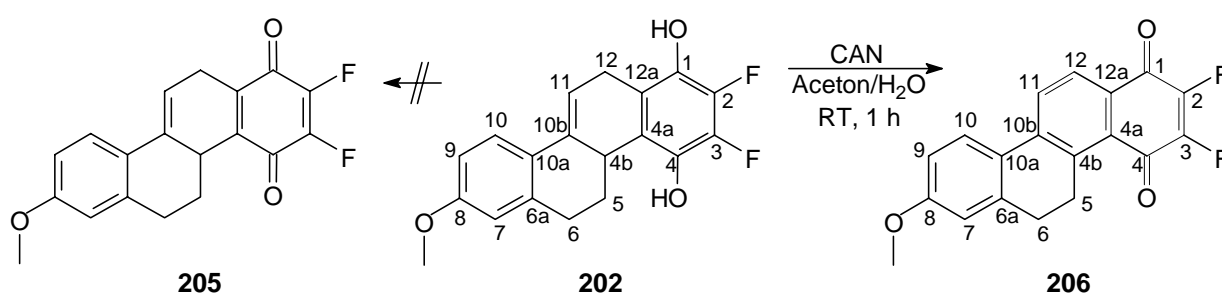
Die Isolierung von **202**, nicht aber des Folgeproduktes von **204**, das später (vgl. S. 106) auf einem anderen Weg erhalten wurde, ist vermutlich auf die Reinigungsmethode zurückzuführen: Das Nebenprodukt **204**, welches zusammen mit **203** vor der Säulenchromatographie wegen schlechter Löslichkeit auf Kieselgel aufgezogen wurde, hat sich wahrscheinlich nicht im Laufmittel (Pentan/Diethylether) gelöst und ist auf der Säule verblieben. Unterschiedliches Lösungsverhalten solcher Regioisomere wurde schon in der vorhergehenden DIELS-ALDER-Reaktion beobachtet.

Da die Aromatisierung des D-Ringes des Produktes der DIELS-ALDER-Reaktion von **50** mit Fluorbenzochinon **184** trotz Isomerisierung einer Doppelbindung nicht beobachtet wurde, ist dieses Phänomen vermutlich auf den stärkeren Einfluß von zwei Fluorsubstituenten zurückzuführen.

Die [4+2]-Cycloaddition von **50** mit **189** wurde auch bei Raumtemperatur durchgeführt. Hier war eine Reaktionszeit von 16 h zum vollständigen Umsatz notwendig. Nach Säulenchromatographie wurde **202** mit identischer Ausbeute von 62 % isoliert. In Dichlormethan in Gegenwart von 50 Mol% Titan-tetraisopropylat war bei -50 und -20 °C praktisch kein Umsatz zu verzeichnen. Nach zwei Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde nach Chromatographie **202** lediglich in 27%iger Ausbeute erhalten.

### Oxidation von 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,4b,5,6,12-hexahydrochrysen-1,4-diol mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN)

Zur weiteren Derivatisierung des D-Ringes von **202** (Dearomatisierung und anschließende Entfernung der Sauerstofffunktion in 4-Position) schien es sinnvoll, zunächst den D-Ring des Hydrochinons **202** mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) zu oxidieren und so zum Benzochinon **205** zu gelangen, um anschließend eine Carbonylfunktion zu derivatisieren (z.B. selektiver Schutz der Carbonylgruppe in 1-Position und anschließende Reduktion der Carbonylfunktion in 4-Position). So wurde 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,4b,5,6,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**202**) mit 2.2 Äquivalenten CAN in einem Aceton/Wasser-Gemisch (1:1) bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung des Rohproduktgemisches wurde allerdings nicht **205**, sondern 2,3-Difluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion (**206**) als roter Feststoff in 26%iger Ausbeute isoliert:



**Abb. 80:** Oxidation von 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,4b,5,6,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**202**) mit Cerammoniumnitrat.

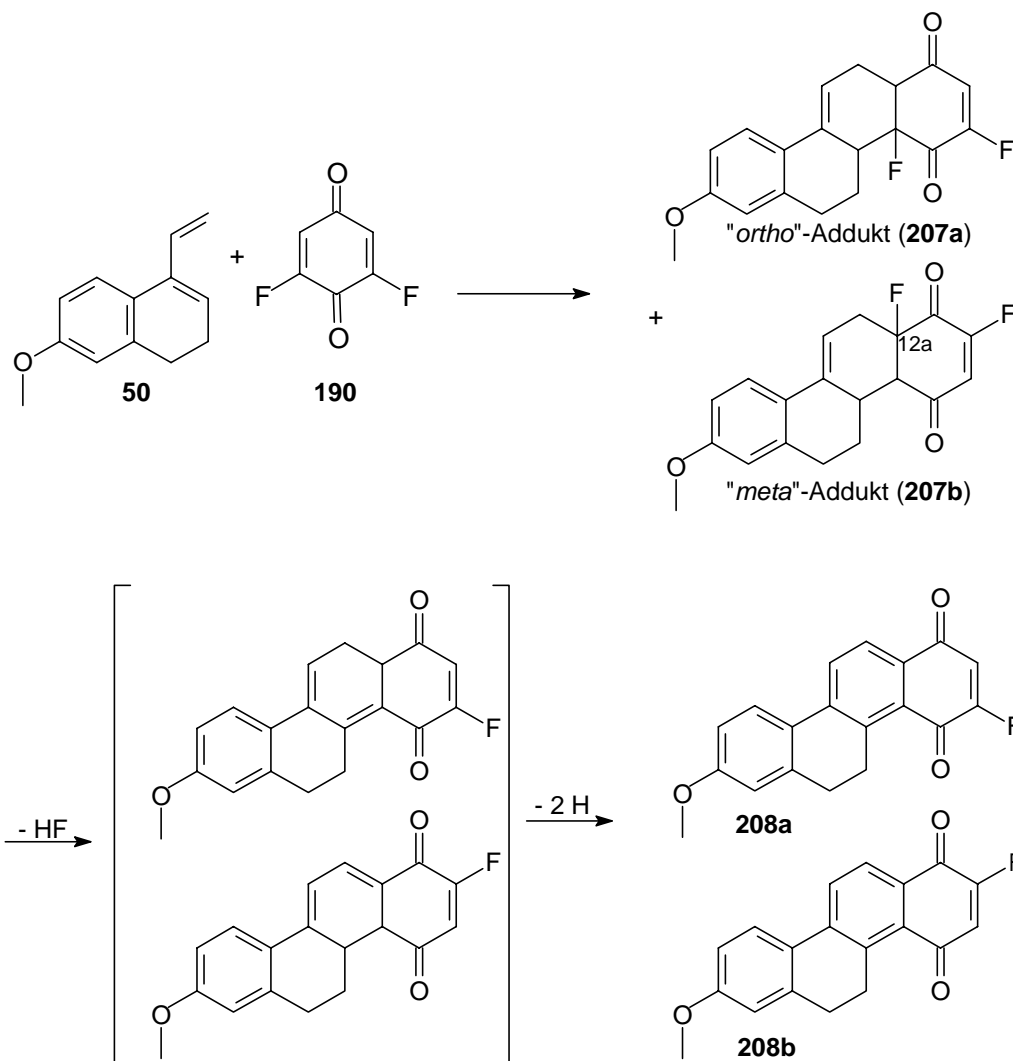
Zusätzlich wurden 28 % des Eduktes (**202**) zurückgewonnen. Die Bildung von **206** anstelle von **205** ist durch eine 4-Elektronenoxidation unter Aromatisierung des C-Ringes statt der gewünschten 2-Elektronenoxidation zum Benzochinon **205** zu erklären (Abb. 80). Dafür wird doppelt so viel CAN wie für die beabsichtigte Oxidation benötigt, woraus sich auch der

unvollständige Umsatz erklärt. **206** ist wie die fluorierten Chrysendione **197** und **198** in den gängigen organischen Lösungsmitteln schlecht löslich.

Die Struktur von **206** wurde durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren ermittelt und ist zusätzlich durch Vergleich mit den NMR-Daten der unfluorierten Stammverbindung belegt.<sup>247</sup> CARREÑO et al. stellten (auf andere Weise) die unfluorierte Stammverbindung von **205** her und erhielten diese nach Säulenchromatographie im Gemisch mit der entsprechenden, im C-Ring aromatisierten Verbindung.<sup>247</sup> Möchte man in Zukunft die Oxidation des D-Ringes von 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,4b,5,6,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**202**) wie geplant durchführen, so muß zunächst wahrscheinlich die (C-10b)-(C-11)-Doppelbindung hydriert werden.

### DIELS-ALDER-Reaktion von 2,6-Difluorbenzochinon mit DANES Dien

Da auch in der [4+2]-Cycloaddition von 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) mit DANES Dien (**50**) das Dienophil mit seiner unfluorierten Seite reagiert hat, wurde nun die entsprechende DIELS-ALDER-Reaktion mit 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) untersucht, um eine der beiden fluorierten Doppelbindungen dieses Dienophils in die Cycloaddition einzubeziehen. Zunächst wurde DANES Dien (**50**) mit einer äquimolaren Menge 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) in absolutem Toluol zwei Stunden auf 110 °C erhitzt. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktgemisches wies zwei Hauptsignale (-109.4 ppm, d,  $^3J_{\text{F,H}} = 10.0$  Hz und -134.4 ppm, d,  $^3J_{\text{F,H}} = 7.6$  Hz) im Verhältnis 1 : 1 auf, die jedoch zwei verschiedene Verbindungen repräsentieren und nicht von den Primäraddukten **207a** oder **207b** herrühren. Das erste Signal stammt wahrscheinlich (siehe unten) vom Benzochinon **208a** (Abb. 81). Unterstützt wird diese Annahme durch Vergleich mit dem  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum der verwandten Verbindung **197a** (-109.1 ppm d,  $^3J_{\text{F,H}} = 11.2$  Hz) und durch ein Massenspektrum, welches den erwarteten Molekülionenpeak  $m/z = 308$  als Basispeak aufweist. Die Bildung von **208a** kann durch eine Tandem-DIELS-ALDER-Reaktion/HF-Eliminierung, gefolgt von einer oxidativen Aromatisierung erklärt werden.



**Abb. 81:** DIELS-ALDER-Reaktion von 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) mit DANES Dien (**50**) und möglicher Reaktionsweg der Bildung von **208**.

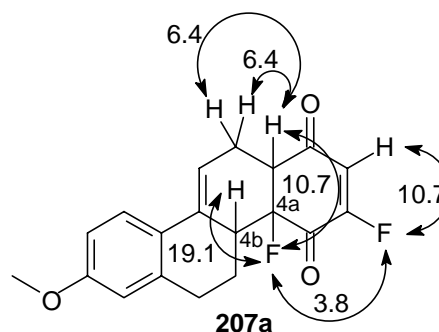
Als Oxidationsmittel kommt das Dienophil 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) selbst in Frage. Dafür spricht auch das oben erwähnte Signal bei  $\delta = -134.4$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum, das unter Berücksichtigung der Aufnahme der Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln sehr gut mit dem Signal bei  $\delta = -133.1$  ppm ( $\text{Aceton-D}_6$ ) von 2,6-Difluorhydrochinon (**186**) korreliert. Beim Versuch das Rohproduktgemisch säulenchromatographisch zu reinigen, traten Folgereaktionen ein und es konnten nur Produktgemische erhalten werden; diese enthielten erhebliche Mengen **186**.

Um die nach der Cycloaddition stattfindende HF-Eliminierung zu vermeiden, wurde die obige Reaktion unter sehr milden Bedingungen wiederholt: Nach einer Reaktionszeit von 12.5 Stunden in Diethylether bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt. Laut  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum enthielt das praktisch in quantitativer Ausbeute isolierte Rohprodukt zu 95 % Difluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**207a/b**), auch das  $^1\text{H}$ -



NMR-Spektrum zeigte nur leichte Verunreinigungen. Das Regioisomerenverhältnis *ortho* (**207a**) : *meta* (**207b**) betrug 93 : 7.

Ein ESI-Massenspektrum für das Isomerengemisch **207a/b** bestätigt mit einem Peak bei  $m/z = 353$  [ $C_{19}H_{16}F_2O_3 + Na^+$ ] die getroffene Zuordnung. Die Regiochemie von **207a/b** konnte über die Kopplungskonstanten im  $^1H$ - bzw.  $^{19}F$ -NMR-Spektrum eindeutig zugeordnet werden, wie für **207a** in nebenstehender Abbildung gezeigt.



Für **207b** ist die Festlegung der Regiochemie schon alleine dadurch gesichert, daß das Fluoratom in Position 12a (Abb. 81) drei  $^3J_{F,H}$ -Kopplungen aufweist, die nur mit dieser Position zu vereinbaren sind. Bei **207a** ist aufgrund der  $^3J_{F-4a,H-4b}$ -Kopplung von 19.1 Hz von einer *exo*-Konfiguration auszugehen (vgl. S.105).

Das Regioisomerengemisch **207a/b** wurde säulenchromatographisch gereinigt. Jedoch begann unmittelbar nach der Chromatographie in den gesammelten Fraktionen **208a/b** (Abb. 81) in Form feiner, dunkelroter Blättchen auszufallen. Diese wurden durch Filtration in 17%iger Ausbeute isoliert und waren in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich; in Dichlormethan und Toluol war die Löslichkeit etwas besser. Das Regioisomerenverhältnis *ortho* (**208a**) : *meta* (**208b**) betrug im isolierten Gemisch 86 : 14. Eine Elementaranalyse bestätigt die Summenformel  $C_{19}H_{13}FO_3$ . Die Daten des  $^{19}F$ -NMR-Spektrums und der Zerfallsweg im Massenspektrum von **208a** stimmen mit denen der Verbindung **208a** überein, welche bei der obigen Reaktion in Toluol bei 110 °C im Rohproduktgemisch gefunden wurde. Die Difluorchrysendione **207a/b** konnten nach Säulenchromatographie nur verunreinigt zurückerhalten werden.

Eine analoge DIELS-ALDER-Reaktion von DANES Dien (**50**) mit 2,6-Dimethylbenzochinon ist von VALENTA et al. beschrieben worden: Sie fanden für die thermische Reaktion in siedendem Benzol vollständige *ortho*-Selektivität.<sup>188,189</sup> Diese Regioselektivität wurde bei der Umsetzung in Gegenwart von Bortrifluorid bei -20 °C umgekehrt und das *meta*-Addukt mit einem Anteil von 86 % erhalten.<sup>189</sup>

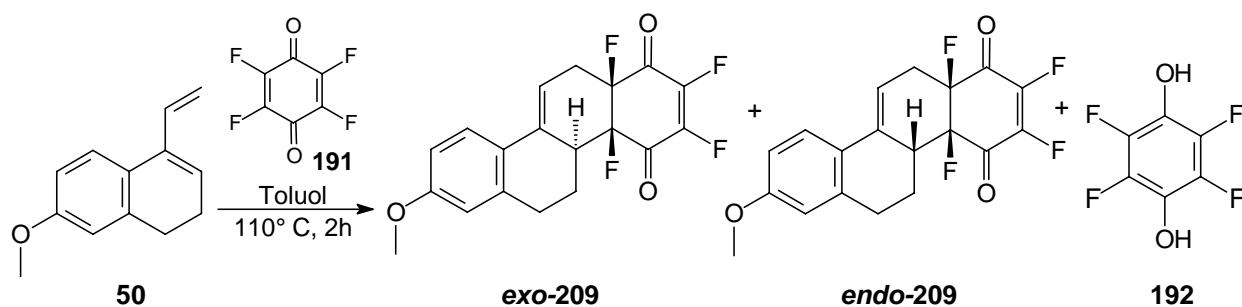
Die hier beobachtete Tandem-DIELS-ALDER-Reaktion/HF-Eliminierung mit nachfolgender Aromatisierung ist für ein ähnliches System von CARREÑO et al. beschrieben worden: Bei der Umsetzung eines Sulfinylbenzochinons mit DANES Dien (**50**) fanden sie eine Tandem-DIELS-

ALDER-Reaktion/Sulfoxid-Eliminierung mit anschließender Aromatisierung bei der Säulenchromatographie.<sup>247</sup>

Um in Zukunft Derivatisierungen von **207a/b** ohne Verlust von Fluorwasserstoff durchführen zu können, sollte zunächst eine Hydrierung der (C-10b)-(C-11)-Doppelbindung erfolgen, um die Aromatisierung des C-Ringes nicht zu begünstigen.

### DIELS-ALDER-Reaktion von Tetrafluorbenzochinon (Fluoranil) mit DANES Dien

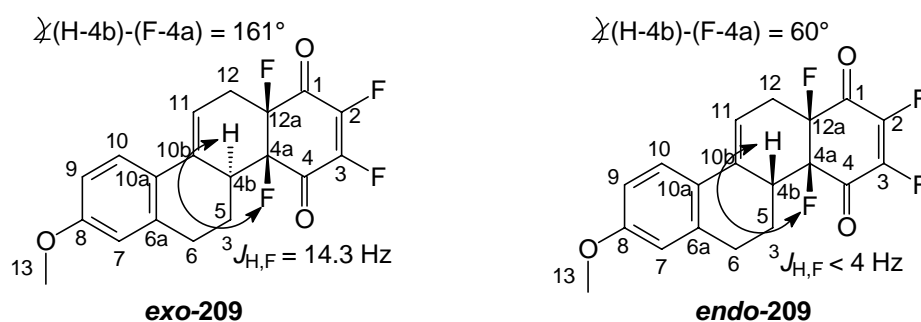
Nachdem sich die primären Cycloaddukte Difluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**207a/b**) als nur wenig stabil erwiesen haben, wurde die thermische DIELS-ALDER-Reaktion von Tetrafluorbenzochinon (**191**, Fluoranil) mit DANES Dien (**50**) untersucht. Hierzu wurden äquimolare Mengen der Substrate in Toluol gelöst und zwei Stunden im Druckgefäß auf 110 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (*exo/endo*-**209**) als hellroter Feststoff in Form eines Diastereomerenengemisches in 55%iger Ausbeute bei einem Diastereomerenverhältnis von *exo*-**209** zu *endo*-**209** von 89 : 11 erhalten. Desweiteren wurde Tetrafluorhydrochinon (**192**) in 33%iger Ausbeute isoliert:



**Abb. 82:** DIELS-ALDER-Reaktion von Tetrafluorbenzochinon (**191**) mit DANES Dien (**50**).

Die Reaktion wurde außerdem in einem polareren Medium (Diethylether/Dichlormethan 4:7) bei 75 °C im Druckgefäß durchgeführt (21 h). Die Ausbeute betrug hier 49 % bei einem kaum veränderten Diastereomerenverhältnis von *exo*-**209** zu *endo*-**209** von 86 : 14. Die Cycloaddition sollte außerdem - in Analogie zu einer Vorschrift, in der anstelle von Fluoranil (**191**) 2,6-Dimethylbenzochinon verwandt wurde - mit 1.3 Äquivalenten Bortrifluoridetherat bei -20 °C durchgeführt werden. Jedoch konnte hier nur vollständige Zersetzung der Dienkomponente **50** festgestellt werden.

Es soll kurz auf die Struktursicherung eingegangen werden: Die Werte der Elementaranalyse des Diastereomergemisches **209** und von *endo-209*, welches an anderer Stelle diastereomerenrein erhalten wurde (vgl. S. 107), stimmen mit der Summenformel  $C_{19}H_{14}F_4O_3$  überein. Die Zuordnung der Struktur von *endo-209* ist durch  $^1H$ - $^1H$ - und  $^1H$ - $^{13}C$ -NMR-Korrelationsspektren belegt. Die Konfiguration wurde durch die vicinale Kopplungskonstante  $^3J_{H-4b,F-4a}$  bestimmt, welche sich für *exo-209* und *endo-209* aufgrund der verschiedenen Diederwinkel unterscheiden sollte. Nach Optimierung der Strukturen auf AM1-Niveau (closed shell) wurden die in Abb. 83 gezeigten Winkel berechnet:



**Abb. 83:** Festlegung der Konfiguration der diastereomeren 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dione **209**.

Aufgrund dieser Winkel würde man unter Berücksichtigung der KARPLUS-Beziehung<sup>147</sup> eine kleine Kopplungskonstante  $^3J_{H-4b,F-4a}$  für *endo-209* und eine deutlich größere im Falle von *exo-209* erwarten.  $^1H$ -NMR-spektroskopisch findet man für *exo-209* eine Kopplungskonstante  $^3J_{H-4b,F-4a}$  von 14.3 Hz, während man für *endo-209*  $^{19}F$ -NMR-spektroskopisch keine aufgelöste  $^3J_{H,F}$ -Kopplung beobachten kann. Die gesuchte Kopplung  $^3J_{H-4b,F-4a}$  ist offenbar kleiner als ca. 4 Hz. Im  $^1H$ -NMR-Spektrum von *endo-209* findet man für H-4b eine Multipllett, aus dem ebenfalls keine H,F-Kopplung zu ermitteln war. Da die  $^3J_{H,F}$ -Kopplung bisher das einzige Kriterium zur Festlegung der Konfiguration ist, wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **209** angestrebt. Hierzu wurden verschiedene Kristallisationsversuche durchgeführt, jedoch konnten bisher nur sehr feine orangefarbene Nadeln erhalten werden.

Im Gaschromatogramm fällt auf, daß *exo-209* unzersetzt analysiert werden kann, während *endo-209* vermutlich eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion erleidet. Hier wird ein Signal beobachtet, das eine dem Dien **50** sehr ähnliche Retentionszeit aufweist.

Nach den AM-1-Berechnungen ist *exo-209* ( $\Delta H_f = -211.5$  kcal/mol) um 2.1 kcal/mol stabiler als *endo-209* ( $\Delta H_f = -209.4$  kcal/mol). Somit ist bei der DIELS-ALDER-Reaktion von Tetrafluorbenzochinon (**191**) mit DANES Dien (**50**) bei 75 bzw. 110 °C bevorzugt das

thermodynamisch stabilere Produkt entstanden. Setzt man die korrekte Zuordnung der Konfiguration voraus, so zeigt **191** eine andere Diastereoselektivität als die bisher untersuchten unfluorierten<sup>188,189,244,247</sup> Benzochinone bzw. Fluorbenzochinon (**184**) und 2,3-Difluorbenzochinon (**189**), die wie erwartet *endo*-selektiv reagieren (vgl. S. 94 ff. und Abschn. 3.5.2.1.4). Im Vergleich mit **207**, dem Cycloaddukt aus 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) und DANES Dien (**50**), ist zudem auffällig, daß für **209** unter den Reaktionsbedingungen keine HF-Eliminierung beobachtet wurde.

Im folgenden werden Versuche beschrieben, die auf die Darstellung eines fluorierten 17a-Oxo-D-Homosteroids wie **210** gerichtet waren. In Analogie zur Synthesestrategie<sup>186b</sup> von WALKER et al. für die unfluorierte Stammverbindung von **209** sollte folgende Synthesesequenz verfolgt werden:

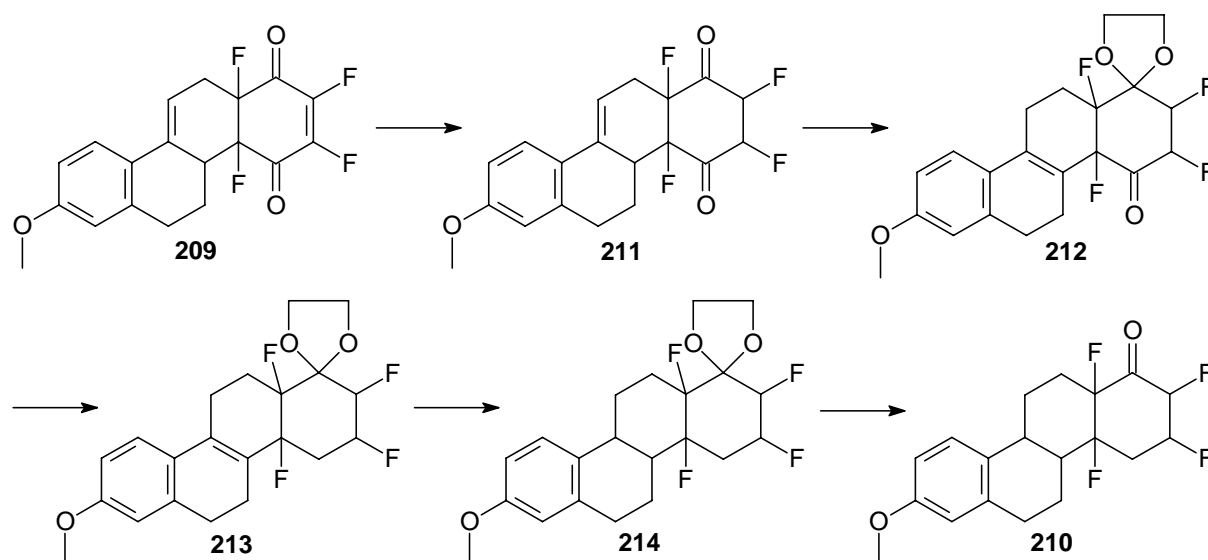
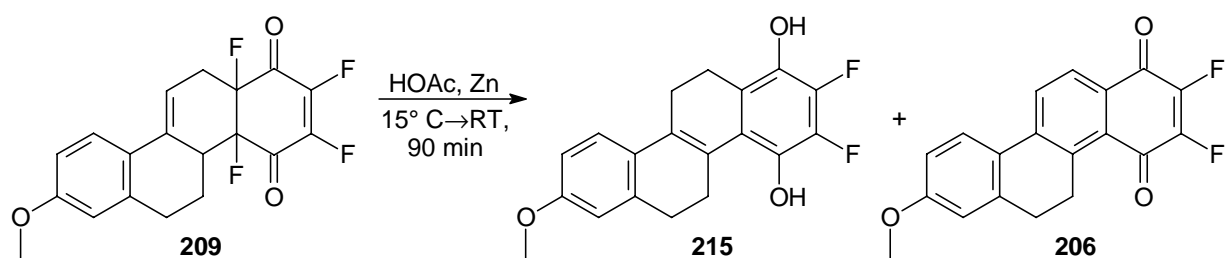


Abb. 84: Synthesestrategie zu einem fluorierten D-Homosteroid (**210**).

### Untersuchungen zur Reduktion von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion

Die erste Derivatisierung, die Reduktion von **209** (89 : 11-Gemisch aus *exo*- und *endo*-Isomer) zum 1,4-Dion **211** sollte ähnlich einer Arbeitsvorschrift von WALKER et al.<sup>186b</sup> mit Zinkpulver in Eisessig bei Raumtemperatur versucht werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde allerdings nicht **211** oder ein Isomeres davon, sondern durch Reduktion der beiden tertiären Fluoratome und nachfolgende Tautomerisierung und Doppelbindungsisomerisierung im C-Ring 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,5,6,11,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**215**), das Doppelbindungsisomer zu **202** (s.o.), als dunkelroter Feststoff in 26%iger Ausbeute isoliert:



**Abb. 85:** Reduktion von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) mit Zink.

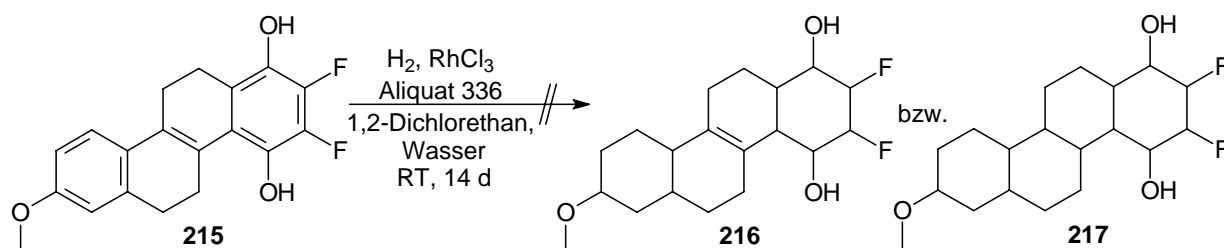
Als zweites Produkt wurde das bereits oben als Resultat der CAN-Oxidation von **202** (S. 100) beschriebene 2,3-Difluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion (**206**) als Ergebnis einer doppelten HF-Eliminierung in 31%iger Ausbeute (im 3:1-Gemisch mit **215**) in Form eines roten Schaumes isoliert. Außerdem wurden 10 % *endo*-**209** zurückgewonnen. Dieses scheint also, unter Berücksichtigung des eingesetzten 89 : 11-Gemisches, unter diesen Bedingungen überhaupt nicht zu reagieren.

Bei der Bildung von **215** aus dem 2-En-1,4-dion **209** hat neben der Reduktion der tertiären Fluoratome und der Tautomerisierung der Carbonylgruppen auch eine Doppelbindungsisomerisierung stattgefunden. Über säurekatalysierte Doppelbindungswanderungen in ähnlichen, nicht fluorierten Steroidsystemen ist zwar auch in der Literatur mehrfach berichtet worden, jedoch nicht unter den Bedingungen der Zink/HOAc-Reduktion. Die Tautomerisierung scheint nicht unter den Bedingungen der Reduktion stattgefunden zu haben, sondern während der säulenchromatographischen Reinigung des Rohproduktes (vgl. auch Bildung von **202**, S. 98). Zumindest stimmt das durch GC/MS-Kopplung erhaltene Spektrum eines bei nahezu gleicher Retentionszeit auftretenden Peaks des Rohproduktes im GC vor der Säulenchromatographie nicht mit dem von **215** nach Säulenchromatographie überein.

Die exakte Masse von **215** stimmt mit der Summenformel  $C_{19}H_{16}F_2O_3$  überein. Die Zuordnung der Struktur von **215** ist durch  $^1H$ - $^1H$ - und  $^1H$ - $^{13}C$ -NMR-Korrelationsspektren belegt. Die einzelnen spektroskopischen Daten, die denen des Isomers **202** sehr ähnlich sind, sind dem experimentellen Teil zu entnehmen. Die spektroskopischen Daten von **206** stimmen mit den Daten des Produktes überein, welches durch CAN-Oxidation erhalten wurde (s.o.).

Außerdem sollte die Hydrierung des Hydrochinons **215** untersucht werden, um einen fluorierten Steroidvorläufer mit gesättigtem D-Ring zu erhalten. So wurde alternativ zur Zink/HOAc-Reduktion die katalytische Hydrierung von **215** über Palladium/Kohle in Diethylether bei Atmosphärendruck versucht, jedoch zeigte sich nach 18 Stunden kein Umsatz

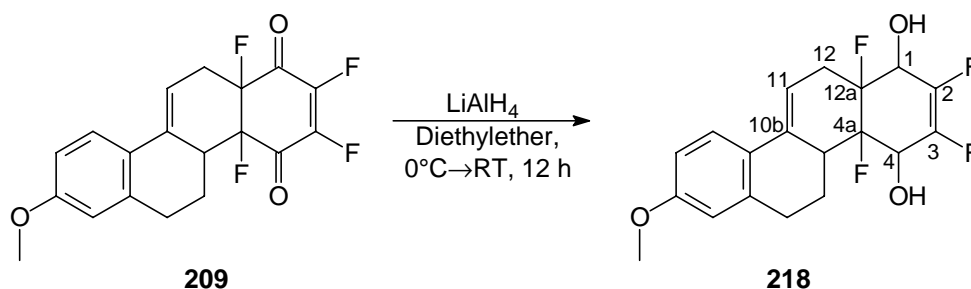
(GC). In der Literatur sind Hydrierungen von Fluoraromaten erfolgreich unter Phasentransferbedingungen mit einem System aus Rhodiumtrichlorid und Aliquat 336 (Methyltrioctylammoniumchlorid) im Zweiphasensystem Wasser/1,2-Dichlorethan durchgeführt worden.<sup>264,265</sup> Diese Methodik führte bei **215** allerdings nicht zum Erfolg.



**Abb. 86:** Angestrebte Hydrierung von 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,5,6,11,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**215**).

Nach 14 Tagen waren gaschromatographisch noch 59 % Edukt zu finden. Die erwarteten Hydrierungsprodukte **216** bzw. **217** ließen sich im Rohproduktgemisch massenspektrometrisch nicht nachweisen, jedoch fanden sich u.a. ein Signal mit  $m/z = 314$  und zwei Signale mit  $m/z = 312$ , die auf reduktive Dehydroxylierung bzw. Defluorierung hinweisen. Solche Nebenreaktionen sind bereits früher beobachtet worden.<sup>264,265</sup> Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum zeigt neben den zwei dominierenden Eduktsignalen zahlreiche neue Resonanzen zwischen -140 und -145 ppm bzw. -157 und -165 ppm. Diese Hydrierungsmethode wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

Abschließend sollte versucht werden, die Carbonylgruppen des D-Ringes von **209** zum Diol **218** zu reduzieren und anschließend eine katalytische Hydrierung über Palladium/Kohle durchzuführen. Die katalytische Hydrierung von En-1,4-diolen ist bereits mehrfach in der Literatur beschrieben.<sup>266,267</sup> So wurde zunächst 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) mit vier Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt:



**Abb. 87:** Reduktion von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) mit  $\text{LiAlH}_4$ .

Das erwartete Reduktionsprodukt 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-1,4,4a,4b,5,6,12,12a-octahydrochrysen-1,4-diol (**218**) wurde diastereoselektiv gebildet und nach wäßriger Aufarbeitung in 86%iger Rohausbeute (88 % Reinheit laut GC, verschiedene kleinere Verunreinigungen) als oranger Feststoff erhalten, ohne weitere Reinigung analysiert und dann der folgenden Hydrierung unterworfen.

Im Massenspektrum von **218** tritt bei  $m/z = 370$  der erwartete Molekülionenpeak auf, der gleichzeitig den Basispeak darstellt. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum zeigt vier Signale, zwei im erwarteten Bereich der olefinischen F-Atome ( $\delta = -142.7$  und  $\delta = -147.7$  ppm) und zwei im Bereich von in tertiärer Position gebundenen Fluoratomen ( $\delta = -166.1$  und  $\delta = -172.1$  ppm). Es hat also durch Lithiumaluminiumhydrid keine Defluorierung stattgefunden. Außerdem wurden zahlreiche kleine Signale gefunden, die zusammen etwa die gaschromatographisch gefundenen 12 % Verunreinigungen ausmachen. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum findet man im Vergleich zu den Edukten **209** zwei neue Multipletts bei 4.25-4.38 ppm und 4.45-4.68 ppm, die 1-H und 4-H zuzuordnen sind. Die beiden Hydroxyprotonen weisen ein Multiplett bei 6.51-6.57 ppm auf.

Die anschließend versuchte Hydrierung des Endiols **218** über Palladium/Kohle in Methanol bei Raumtemperatur war nach einer Reaktionszeit von vier Tagen unvollständig. Massenspektrometrisch wurde zwar durch einen Molekülionenpeak bei  $m/z = 372$  ein Hydrierungsprodukt wahrscheinlich gemacht, welches laut gaschromatographischer Analyse aber nur zu 2 % im Rohproduktgemisch vorlag und unklar blieb, ob die fluorierte oder die unfluorierte Doppelbindung hydriert wurde. Im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum fanden sich zwischen -140 und -196 ppm die Signale eines komplexen Produktgemisches. Die vier intensivsten Signale weisen auf **218** als Hauptbestandteil hin. Aufgrund des schlechten Umsatzes und der geringen Selektivität wurde diese Hydrierung nicht weiterverfolgt.

Da die Hydrierung von **209** mit Lithiumaluminiumhydrid problemlos verlaufen war, sollte nun untersucht werden, ob selektiv eine der beiden Carbonylgruppen reduziert werden kann. Wird für die Reduktion ein sperriges Hydrierungsreagenz wie Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) gewählt, so kann die Reduktion in der sterisch besser zugänglichen 1-Position zu **219** erwartet werden, womit folgender Syntheseweg zu einem fluorierten D-Homosteroid **220** führen könnte:

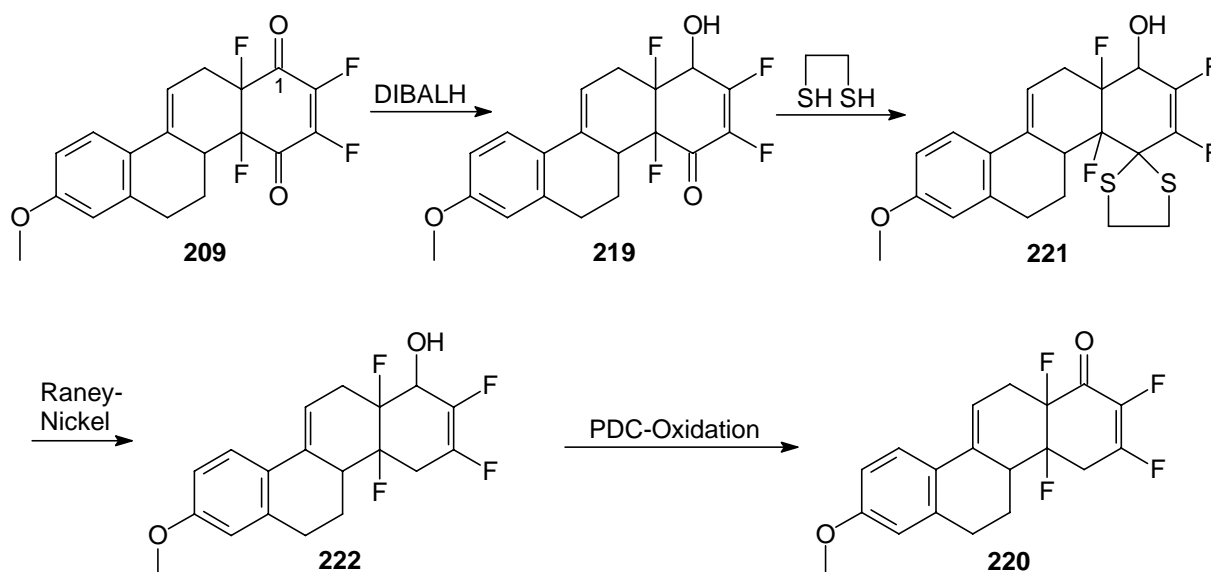


Abb. 88: Synthesestrategie zu einem tetrafluorierten 18-Nor-D-Homoestron (**220**).

Die reduktive Desoxygenierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen wurde in der Literatur bereits über die Entschwefelung von Thioketalen mit RANEY-Nickel<sup>268</sup> oder Tri-*n*-butylzinnhydrid<sup>269</sup> realisiert. Der resultierende Allylalkohol **222** sollte sich anschließend durch PDC-Oxidation in ein tetrafluoriertes Analogon von 18-Nor-D-Homoestron (**220**) überführen lassen.

Die Reduktion der 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dione (**209**) wurde mit 1.4 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Tetrahydrofuran durchgeführt. Nach vier Stunden wurde das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet, säulenchromatographisch getrennt und in 23%iger Ausbeute 2,3,4a,12a-Tetrafluor-1-hydroxy-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydro-1*H*-chrysen-4-on (**219**) isoliert.

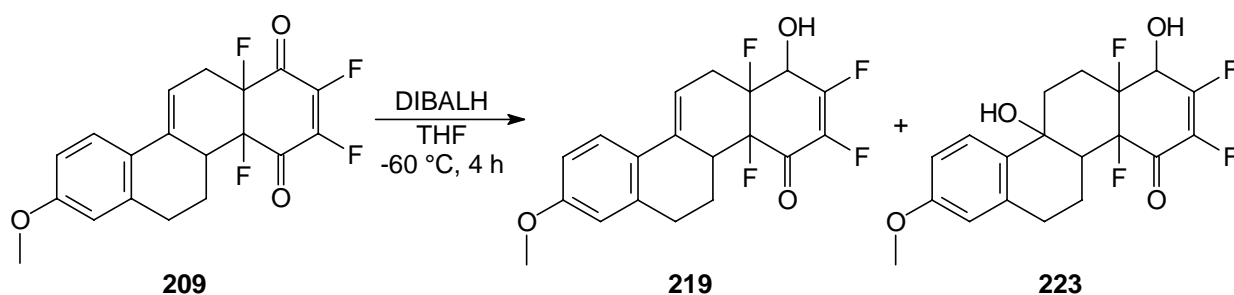
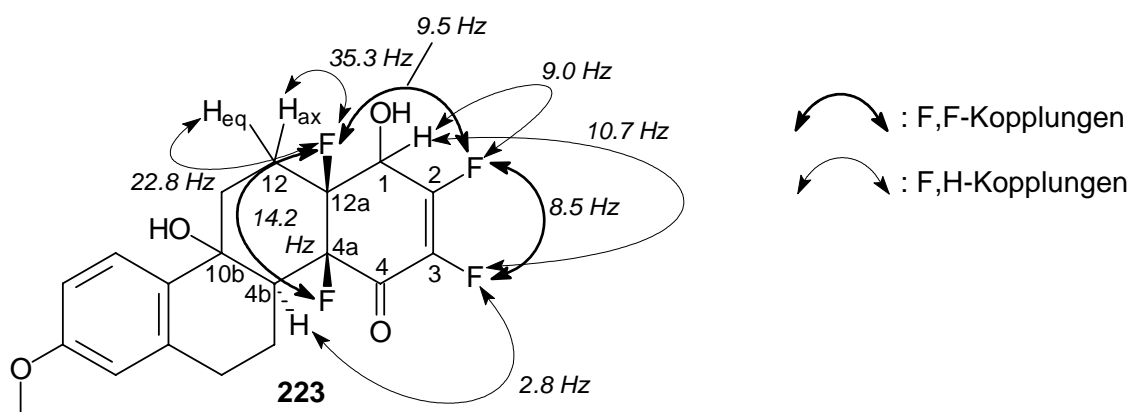


Abb. 89: Selektive Reduktion einer Carbonylgruppe von **209** mit Diisobutylaluminiumhydrid.

Außerdem wurden 10 % des Diols 2,3,4a,12a-Tetrafluor-1,10b-dihydroxy-8-methoxy-4a,4b,5,6,10b,11,12,12a-octahydro-1*H*-chrysen-4-on (**223**) erhalten und 15 % *endo*-**209** zurückgewonnen. Die Reaktion ist bisher noch nicht optimiert worden, so daß sich die Ausbeuten noch steigern lassen sollten.



Die Zuordnung der Strukturen von **219** und **223** aus den spektroskopischen Daten (vgl. exp. Teil) ist durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren belegt. Die Festlegung der Regiochemie der Reduktion, also der Position der Hydroxygruppe im D-Ring, soll für das unerwartete Diol **223** dargelegt werden: Die Stellung der Fluorsubstituenten relativ zueinander im D-Ring konnte problemlos durch die F,F-Kopplungskonstanten erfolgen, die der untenstehenden Abbildung zu entnehmen sind und die zwischen denen der Vorläufer *exo*-**209** und *endo*-**209** und denen des Diols **218** liegen. Die Beziehung dieses „Fluorsubstituentensystems“ mit dem restlichen System konnte über die  $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplungen der Protonen 12-H zum Fluoratom 12a-F aufgeklärt werden. Zwar können die Kopplungen dem  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum aufgrund von Überlagerung mit anderen Kopplungen nicht entnommen werden, jedoch weist eindeutig nur eines der beiden für tertiäres Fluor in Frage kommenden Multipletts eine Halbwertsbreite von 69 Hz (Signal bei 182 ppm, 12a-F) gegenüber 25 Hz (Signal bei 191 ppm, 4a-F) auf, die eine Kopplungskonstante von  $^3J_{\text{H,F}} = 35.3$  Hz (zu 12- $\text{H}_{\text{ax}}$ ) beinhalten kann.



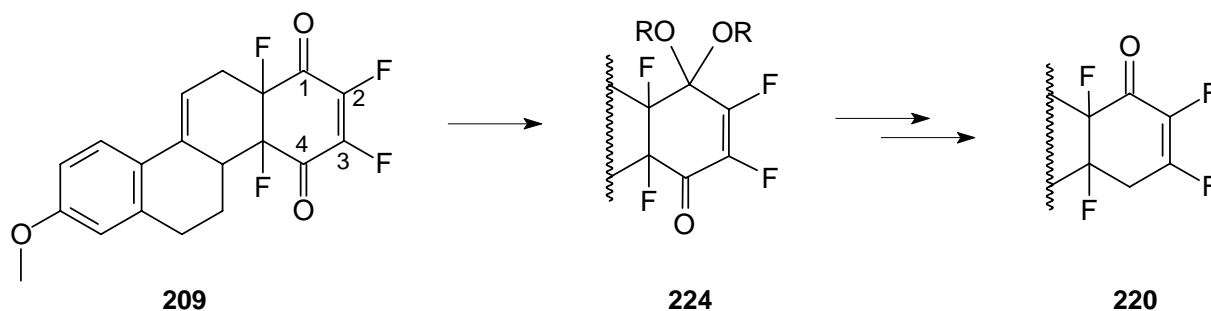
Nachdem die Beziehung des „Fluorsystems“ zum C-Ring festgelegt war, mußte nun noch die Position der OH-Gruppe im D-Ring ermittelt werden. Da die in den NMR-Spektren für 12a-F, 4a-F und 1-H gefundenen Multipletts hierfür nicht hilfreich sind, erfolgte die Festlegung über die von 2-F und 3-F ausgehenden Kopplungen. Während diese beiden Fluoratome mit 1-H (9.0 Hz bzw. 10.7 Hz) koppeln, weist nur 3-F eine Kopplung von  $^5J_{\text{H,F}} = 2.8$  Hz zu 4b-H auf. Diese ist zwar wiederum im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum im Multiplett für 4b-H nicht aufgelöst, jedoch muß diese Zuordnung zutreffen, da alle Kopplungen von 12- $\text{H}_{\text{ax}}$  ( $\delta = 2.56$  ppm) und 12- $\text{H}_{\text{eq}}$  ( $\delta = 2.37$  ppm) aufgelöst sind und hier keine  $^5J_{\text{H,F}}$ -Kopplung von 2.8 Hz zu finden ist. Das Vorhandensein der Hydroxylgruppe in Position 10b von **223** ist nicht nur NMR-spektroskopisch plausibel ( $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 85.7$  ppm,  $^3J_{\text{C,F}} = 6.6$  Hz, außerdem Kopplungen dieses quartären Kohlenstoffes zu benachbarten Protonen), sondern wurde auch durch ein

ESI-MS Spektrum durch einen Peak bei  $m/z = 409 [M + Na^+]$  belegt. Unterstützt wird die Anwesenheit von zwei OH-Gruppen auch durch das IR-Spektrum, wo entsprechende Valenzschwingungen bei 3417 bis 3552  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{-O-H}$ ) und zwischen 1171 und 1035  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{-C-OH}$ ) zu finden sind. Die mittelstarke Bande bei 1035  $\text{cm}^{-1}$  wird hierbei aufgrund einer Inkrementberechnung<sup>270</sup> der  $\nu\text{-C-OH}$ -Schwingung der sekundären Hydroxyfunktion zugeordnet.

Die oben erwähnte Optimierung der DIBALH-Reduktion von **209**, die Klärung der Bildungsweise von **223** und die Verfolgung der in Abb. 88 aufgezeigten Sequenz muß weiterführenden Arbeiten vorbehalten bleiben.

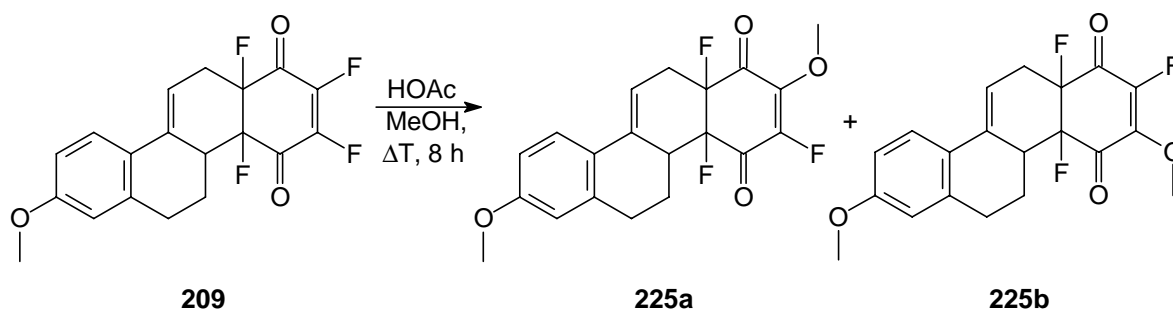
### Untersuchungen zur Ketalisierung von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion

Nach dem Fehlschlagen der Versuche zur Reduktion der fluorierten Doppelbindung (vgl. S. 106 ff.) wurde nun versucht, die (C-1)-Carbonylgruppe von **209** zu ketalisieren, um nachfolgend die verbliebene Carbonylgruppe des Ketals **224** reaktiv zu entfernen und danach wieder zu entschützen.



**Abb. 90:** Möglicher Weg zur reaktiven Entfernung der 4-Ketogruppe aus dem D-Ring nach Ketalisierung.

Zunächst wurde versucht, in Anlehnung an eine Vorschrift von WALKER et al.,<sup>186b</sup> die Dione **209** mit Ethylenglykol am Kohlenstoff C-1 zu ketalisieren, jedoch setzte sich das Edukt **209** unter diesen Bedingungen nicht um. Daraufhin wurde eine Ketalisierung in siedendem Methanol analog Lit.<sup>186b</sup> in Gegenwart von Eisessig versucht, dabei aber die folgenden Produkte erhalten:



**Abb. 91:** Ketalisierungsversuch von **209** mit Methanol.

Im Gegensatz zur Literatur wurden im Falle der fluorierten Endione **209** keine Ketalisierungsprodukte gefunden, sondern lediglich zwei Produkte **225a/b** einer nucleophilen Substitution, in denen der eine oder der andere vinylich gebundene Fluorsubstituent durch eine Methoxygruppe ersetzt wurde. Trifluordimethoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**225a/b**) wurde nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung als Regioisomerengemisch in 48%iger Ausbeute erhalten. Das Regioisomerenverhältnis betrug 63 : 37 ( $^{19}\text{F}$ -NMR). Das Gemisch konnte nicht getrennt und auch nicht ermittelt werden, welches Regioisomer das Hauptprodukt ist. Desweiteren wurden noch 23 % des diastereomerenreinen Eduktes *endo*-**209** zurückgewonnen.

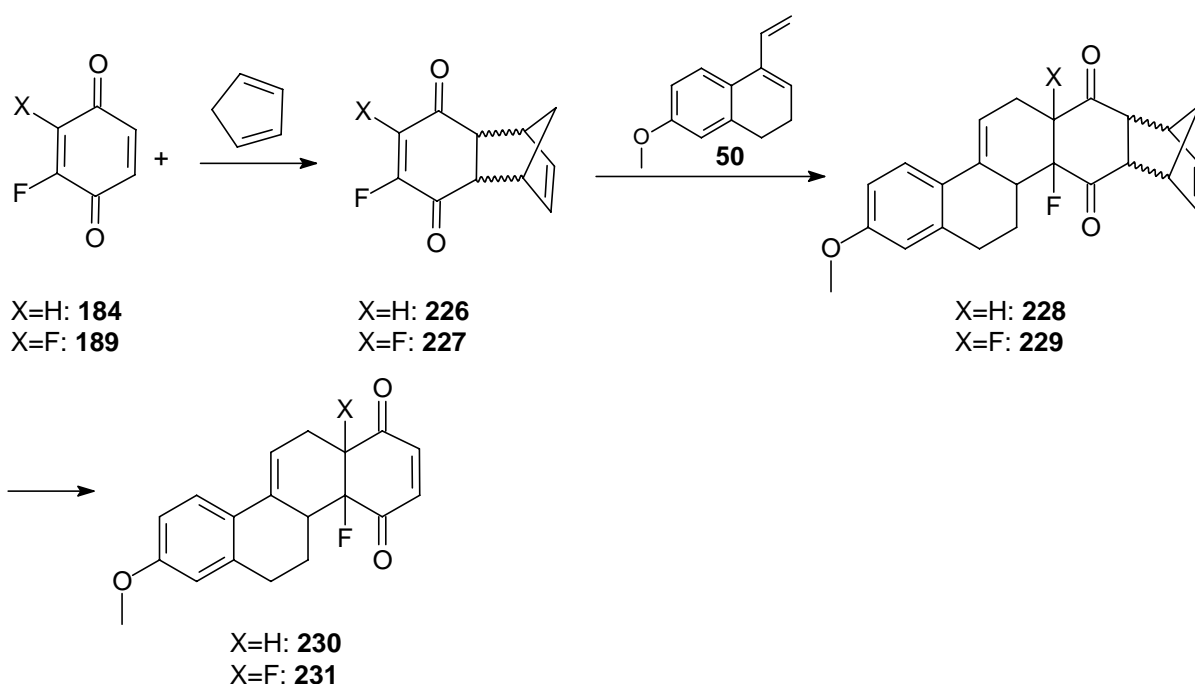
In den Massenspektren des Gemisches von **225a/b** treten bei  $m/z = 378$  jeweils die für die Substitutionsprodukte erwarteten Molekülionenpeaks mit großer relativer Intensität (58 und 100 %) auf. Auch im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von **225a/b** ist durch das Vorhandensein von sechs Signalen, von denen jeweils drei die gleiche durch Integration ermittelte Intensität aufweisen, eindeutig von drei Fluoratomen pro Molekül auszugehen.

Ein ähnliches Reaktionsverhalten ist für das 1 : 1-Addukt aus Tetrafluorbenzochinon (**191**) und Cyclopentadien bereits früher beobachtet worden: WILSON beschrieb in anderem Zusammenhang, daß diese Verbindung sehr anfällig für den Angriff von Sauerstoffnucleophilen ist und konnte nach der Umkristallisation aus Methanol ebenfalls ein entsprechendes Methoxy-substituiertes Produkt isolieren.<sup>89</sup> Auch die fluortragenden Kohlenstoffe in Tetrafluorbenzochinon<sup>271,272</sup> und seinen Analoga<sup>273,274,275,276</sup> werden von Sauerstoff- und Stickstoffnucleophilen angegriffen.

Aufgrund dieser Erfahrungen wurden keine weiteren Ketalisierungsversuche mehr unternommen.

### 3.5.2.1.4 Doppelte DIELS-ALDER-Reaktion von DANES Dien und Cyclopentadien mit fluorierten Benzochinonen

Da in den oben beschriebenen DIELS-ALDER-Reaktionen (Abschn. 3.5.2.1.3) die einseitig fluorierten Benzochinone **184** und **189** stets mit der unfluorierten Doppelbindung reagiert hatten, sollte nun versucht werden, diese Doppelbindung durch selektive [4+2]-Cycloaddition mit Cyclopentadien temporär zu blockieren, um danach die DIELS-ALDER-Reaktion der fluorierten Doppelbindung in den 1:1-Addukten **226** bzw. **227** mit DANES Dien (**50**) zu erzwingen (die Position des Fluorsubstituenten in Cycloaddukt **228** ist in Analogie zu den Ergebnissen für **207a**, Abschn. 3.5.2.1.3, angegeben):



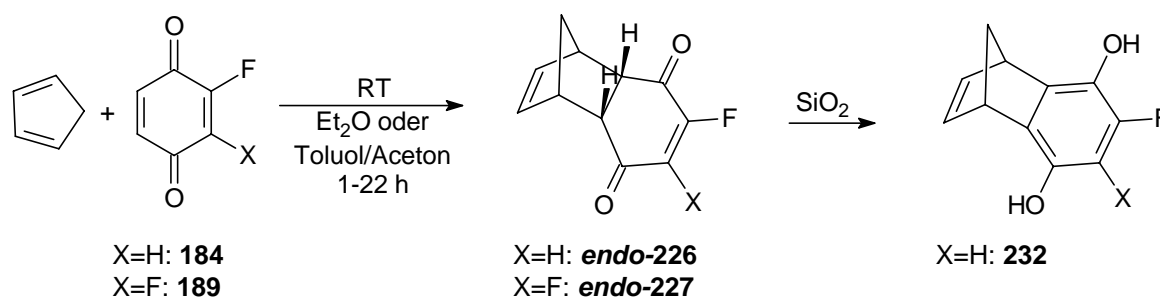
**Abb. 92:** Strategie zur Darstellung der am C-Ring fluorierten Steroidvorläufer **230** und **231**.

Eine nachfolgende Retro-[4+2]-Cycloaddition würde dann zu den am C-Ring fluorierten Steroidvorläufern **230** bzw. **231** führen. Eine ähnliche Retro-DIELS-ALDER-Reaktion in siedendem Diphenylether (260 °C) ist bereits im Zusammenhang mit einer enantiokonvergenten Synthese von (+)-Östron (**175**) angewandt worden.<sup>277</sup> Zwar ist diese Temperatur für eine Verbindung mit tertiärem Fluor recht hoch, jedoch hat sich eine ähnliche Verbindung (**47**, Abschn. 3.5.1.5) bereits bei 205 °C als stabil erwiesen.

### DIELS-ALDER-Reaktion von Fluorbenzochinonen mit Cyclopentadien

Wie oben bereits erwähnt, ist WILSON bereits die Darstellung des 1:1-Adduktes aus Tetrafluorbenzochinon und Cyclopentadien gelungen,<sup>89</sup> so daß für die entsprechenden Reaktionen mit Fluorbenzochinon (**184**) und 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) keine großen Probleme erwartet wurden.

Die Cycloadditionen mit **184** und **189** wurden jeweils mit einem Überschuß an Cyclopentadien bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 12 zusammengefaßt:



**Tab. 12:** Umsetzung von Cyclopentadien mit den fluorierten Benzochinonen **184** und **189**.

Versuch	Edukt	Zeit [h]	Aufarbeitung	Produkt	Ausbeute [%]
1	<b>184</b>	22	Chromatographie	<b>232</b>	33
2	<b>184</b>	4.5	Kristallisation	<i>endo-226</i>	40
3	<b>189</b>	1	Kristallisation	<i>endo-227</i>	68

Bei der ersten Reaktion (Versuch 1) wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Hierbei tautomerisierte das zunächst gebildete *endo-226* nahezu vollständig zu 6-Fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-diol (**232**), welches in 33%iger Ausbeute und einer Reinheit von 86 % (<sup>19</sup>F-NMR) isoliert wurde. Es waren zwei Verunreinigungen mit 5 % (-141.8 ppm, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 28.6 Hz) und 9 % Anteil (-147.5 ppm, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 21.0 Hz) enthalten, die nicht näher charakterisiert wurden. *Endo-226* wurde so nur in kleinen Anteilen im Gemisch mit anderen, nicht näher charakterisierten Produkten erhalten. In einem zweiten Versuch (Versuch 2) mit frisch destilliertem Cyclopentadien wurde das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Diethylether und Pentan/Diethylether (1:2) gereinigt. Das hier ebenfalls in kleinen Anteilen gebildete Hydrochinon **232** konnte durch Waschen mit Natriumhydrogencarbonatlösung vollständig entfernt werden. Die Reinheit des in 40%iger Ausbeute erhaltenen Benzochinons *endo-226* kann gaschromatographisch nicht bestimmt werden, da unter diesen Bedingungen Retro-Diels-Alder-Reaktion und Tautomerisierung

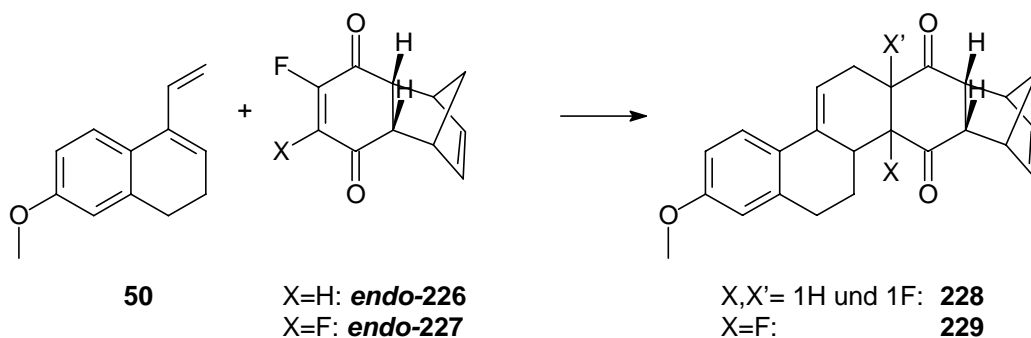
zum Hydrochinon **232** stattfindet. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von *endo*-**226** zeigte jedoch keine Verunreinigungen.

Schließlich wurde auch 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) umgesetzt (Versuch 3) und das Produkt *endo*-6,7-Difluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-dion (*endo*-**227**) nach Filtration und Kristallisation analysenrein in 68%iger Ausbeute erhalten.

Die Festlegung der Konfiguration von *endo*-**226** und *endo*-**227** erfolgte durch NOE-Experimente (vgl. Abschn. 3.3.3). Auch die Werte der C,H-Analyse stimmen mit der Summenformel  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_2$  (*endo*-**226**) bzw.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  (*endo*-**227**) überein. Bei dem für *endo*-**227** errechneten viertel Äquivalent  $\text{H}_2\text{O}$  ist nicht klar, ob dies aus kokristallisiertem Wasser oder teilweiser Hydratisierung der Carbonylgruppen zum geminalen Diol herrührt, wie es für zwei perfluorierte Cycloalk-2-en-1-one beschrieben wurde.<sup>278,279</sup> Auch über die Kristallisation eines perfluorierten Cycloalk-2-en-1,1-diols mit zwei Äquivalenten Wasser ist berichtet worden.<sup>278</sup> Ketone mit ein oder zwei benachbarten Trifluormethylgruppen liegen in wässriger Lösung ebenfalls in Form ihre Hydrate vor.<sup>280</sup>

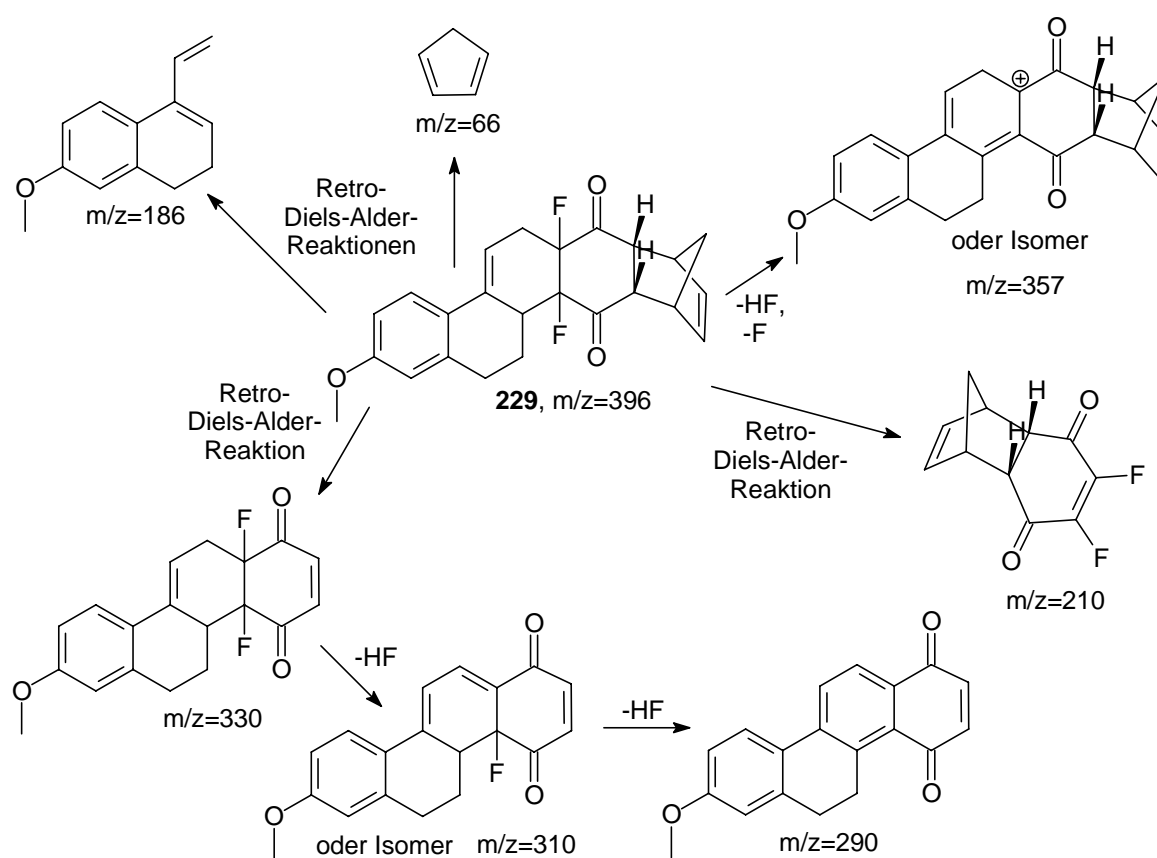
### DIELS-ALDER-Reaktionen der mit Cyclopentadien geschützten Fluorbenzochinone mit DANES Dien

Zunächst wurde die Umsetzung von *endo*-**226** mit DANES Dien (**50**) bei  $125^\circ \text{C}$  in Toluol (15 h) untersucht: Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes weist ein komplexes Produktgemisch aus, das eine Vielzahl von Signalen zwischen -111 und -180 ppm mit Hauptsignalen bei -111.5 ppm (d,  $J_{\text{F,H}} = 11.4 \text{ Hz}$ ), -133.6 ppm (dd,  $J_{\text{F,H}} = 30.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{F,H}} = 5.4 \text{ Hz}$ ) und -135.6 ppm (t,  $J_{\text{F,H}} = 11.5 \text{ Hz}$ ) enthält. Die nur sehr kleinen Signale im Bereich tertiärer Fluoratome zwischen -150 und -180 ppm weisen auf das Vorliegen geringer Mengen von DIELS-ALDER-Addukten im Produktgemisch hin.



**Abb. 93:** DIELS-ALDER-Reaktion der 1:1-Addukte *endo*-**226/227** mit DANES Dien (**50**).

Eine danach versuchte, Titan-tetrachlorid-vermittelte Umsetzung (50 Mol %) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Dichlormethan (100 min) war ebenfalls nicht erfolgreich. Unter sehr milden Bedingungen (Dichlormethan, Raumtemperatur, 11 d) konnte auch keine Reaktion von **50** mit *endo*-6,7-Difluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-dion (*endo*-**227**) ( $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes) festgestellt werden. Erhitzt man jedoch *endo*-**227** mit drei Äquivalenten **50** in Dichlormethan 56 h auf  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , so erhält man ein Rohprodukt, welches gemäß eines Schubstangenmassenspektrums außer Addukten aus zwei Molekülen DANES Dien (**50**) sehr wahrscheinlich auch das gewünschte Cycloaddukt **229** enthält. Die hauptsächlichsten Fragmentierungen sind in folgender Abbildung dargestellt:



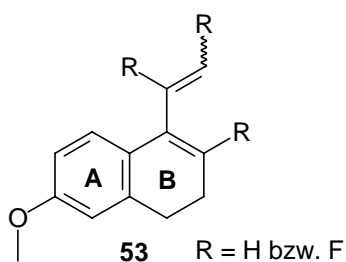
**Abb. 94:** Hauptzerfallsreaktionen des Cycloadduktes **229** im Massenspektrum. Die angegebenen Strukturen sind als Ionen zu verstehen.

Das Rohprodukt wurde einer Säulenchromatographie unterzogen, wobei jedoch nur komplexe Produktgemische bzw. überschüssiges Dien isoliert werden konnten. Bei zukünftigen Optimierungen der Reaktion sollten äquimolare Mengen Dien und Dienophil eingesetzt werden und die Reinigung durch Umkristallisation erfolgen.

### 3.5.2.2 Nutzung fluorierter Diene zum Aufbau von Steroidanaloga nach der

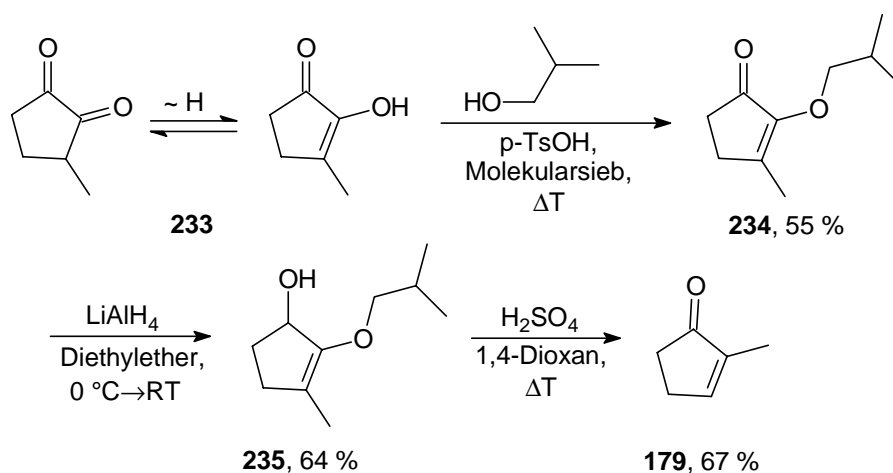
#### AB + D → ABCD-Methode

In den vorhergehenden Abschnitten wurde der Aufbau von D-Homosteroiden mit fluorierten Dienophilen und DANES Dien (**50**) behandelt. In diesem Kapitel werden nun Synthesen zu fluorierten AB-Bausteinen **53**, also fluorierten Derivaten von DANES Dien (**50**) vorgestellt, die anschließend mit geeigneten Dienophilen wie Benzochinon (**176**) oder 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) umgesetzt wurden.



#### 3.5.2.2.1 Darstellung des Dienophils 2-Methylcyclopent-2-en-1-on

Für spätere DIELS-ALDER-Versuche mit verschiedenen fluorierten Dienen wurde 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) weitgehend nach Vorschriften von QUINKERT et al. synthetisiert.<sup>281</sup> Hiernach ist **179** in einer dreistufigen Synthese zugänglich. Die Synthesesequenz und die in dieser Arbeit erzielten Ausbeuten sind in Abb. 95 wiedergegeben.



**Abb. 95:** Synthese von 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) nach QUINKERT et al.<sup>281</sup>

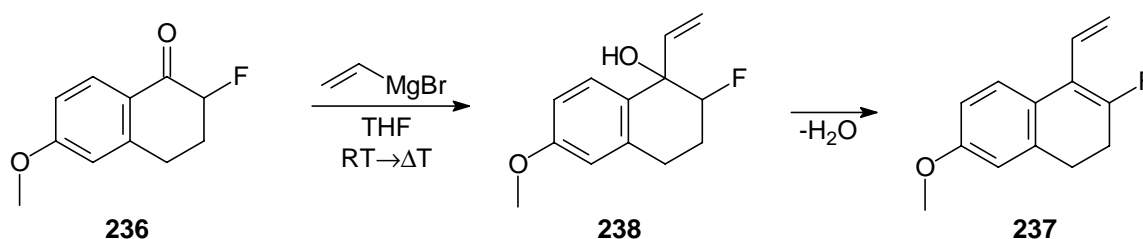
Abweichend von der Vorschrift von QUINKERT et al.<sup>281</sup> wurde die Veretherung des Enols **233** analog einer Vorschrift von PIRRUNG et al.<sup>282</sup> in einem SOXHLET-Extraktor mit Molekularsieb 4 Å unter Rückfluß durchgeführt. Das so erhaltene 2-Isobutoxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on



(**234**) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in 64%iger Ausbeute zu **235** reduziert und dieses mit Schwefelsäure unter Dehydratisierung, Etherspaltung und Keto-Enol-Tautomerisierung zum gewünschten 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) umgelagert (67 % Ausbeute).

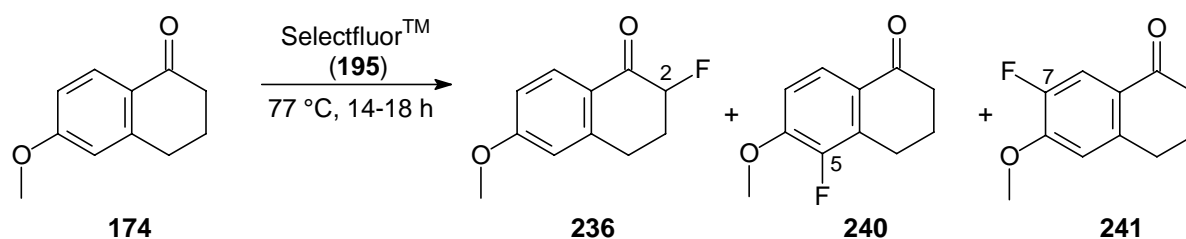
### 3.5.2.2.2 Versuche zur Darstellung von 2-Fluor-3,4-Dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin über eine elektrophile Fluorierung

Als erstes fluoriertes Dien sollte aus 2-Fluor-6-methoxy- $\alpha$ -tetralon (**236**), welches durch elektrophile Fluorierung aus 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) zugänglich ist,<sup>283,284</sup> durch eine GRIGNARD-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid ein in 2-Position fluoriertes Derivat **237** von DANES Dien (**50**) dargestellt werden, das eine Zugangsmöglichkeit zu in 8-Position fluorierten Steroidanaloga bietet.



**Abb. 96:** Synthesepfad zur Darstellung von 2-Fluor-3,4-Dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin (**237**).

In Abschn. 3.5.2.1.2 wurde bereits beschrieben, daß elektrophile Fluorierungsreagentien zunehmend in der organischen Synthese eingesetzt werden. Hier sollte ein solches Reagenz zur  $\alpha$ -Fluorierung von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) genutzt werden. STAVBER et al. haben mit ACCUFLUOR<sup>TM</sup> (1-Fluor-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis-(tetrafluoroborat), NFTH, **239**) bereits zahlreiche Fluorierungen von Aromaten und Carbonylverbindungen, u.a. auch von **174** durchgeführt.<sup>283,284</sup> In dieser Arbeit sollte jedoch mit dem preiswerteren SELECTFLUOR<sup>TM</sup> (1-(Chlormethyl)-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis-(tetrafluoroborat), **195**) gearbeitet werden. Die von STAVBER et al. für 2-Fluor-6-methoxy- $\alpha$ -tetralon (**236**) mit ACCUFLUOR<sup>TM</sup> (**239**) erhaltene Ausbeute von 85 % konnte mit Selectfluor<sup>TM</sup> (**195**) exakt reproduziert werden, wobei bei der in Methanol durchgeführten elektrophilen Fluorierung ebenfalls<sup>283,284</sup> keine Aromatenfluorierung beobachtet wurde (Tab. 13)

**Tab. 13:** Produktverteilung bei der elektrophilen Fluorierung von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**)

Lösungsmittel	Produktanteile ( $^{19}\text{F-NMR}$ )		
Methanol	100	0	0
Acetonitril	23	70	7

Bei der in Acetonitril durchgeführten Fluorierung (Tab. 13) wurde überwiegend die 5-Position im Aromaten fluoriert, was für Accufluor<sup>TM</sup> (**239**) als Reagenz ebenfalls beobachtet wurde,<sup>284</sup> jedoch betrug die Regioselektivität **240** zu **241** dort lediglich 3 : 1, während sie hier 10 : 1 betrug. Der Umsatz dieser Reaktion blieb mit 73 % bei Verwendung von 1.05 Äquivalenten Selectfluor<sup>TM</sup> (**195**) und einer Reaktionszeit von 14 h unvollständig, so daß die drei fluorierten Regioisomere hier nur in 50%iger Ausbeute erhalten wurden (in der Literatur wurden bei Verwendung von Accufluor<sup>TM</sup> in Acetonitril keine Angaben<sup>285</sup> zur Ausbeute gemacht). Massenspektrometrisch konnten im Rohproduktgemisch geringe Mengen von difluorierten Produkten nachgewiesen werden.

Die elektrophile Fluorierung von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) in Methanol liefert also einen präparativ sehr einfachen und selektiven Zugang zur gewünschten  $\alpha$ -Fluorcarbonylverbindung **236**, welche im folgenden einer GRIGNARD-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid unterworfen wurde. Die Analyse des Rohproduktes zeigte jedoch, daß die gewünschten Produkte **238** oder **237** nicht gebildet wurden. Im Produktgemisch waren nur geringe Mengen fluorierter Verbindungen nachzuweisen. Es entstand ein komplexes Gemisch von Vinylverbindungen, die nicht getrennt und analysiert wurden. Es wurden keine weiteren Untersuchungen in dieser Richtung unternommen. Stattdessen wurde nun versucht, ein fluoriertes Analogon von DANES Dien (**50**) mit dem Fluorsubstituenten in 2-Position des 1,3-Diens darzustellen.

### 3.5.2.2.3 Darstellung eines fluorierten Diens über die Bromfluorierung von DANES Dien bzw. seiner Derivate

Eine mögliche Synthesemethode für 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) könnte die Bromfluorierung von DANES Dien (**50**) und anschließende HBr-Eliminierung aus dem möglichen Additionsprodukt **243** sein.

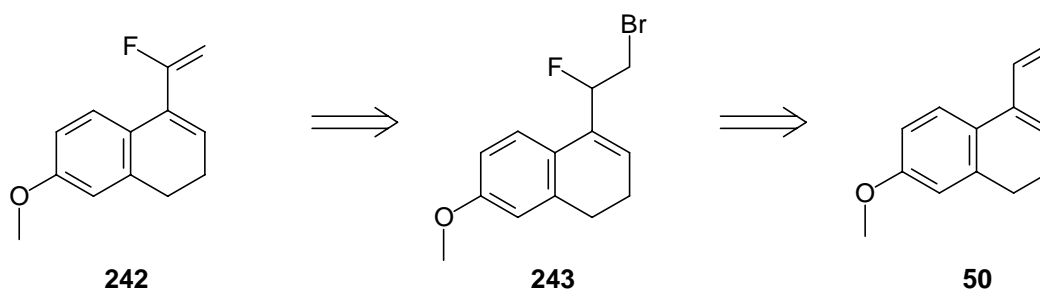


Abb. 97: Retrosynthetische Analyse von 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**).

### Bromfluorierung von DANES Dien

Die Bromfluorierung von DANES Dien (**50**) wurde nach der Standardmethode unseres Arbeitskreises durchgeführt:

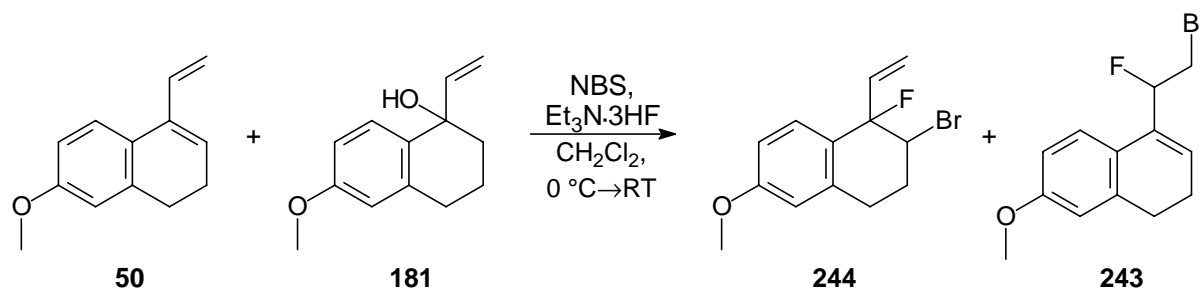


Abb. 98: Bromfluorierung von DANES Dien (**50**).

Als Hauptprodukte wurden die beiden oben dargestellten Bromfluoride **244** und **243** erwartet. Jedoch mußte festgestellt werden, daß wegen der intermediären Bildung eines Benzylkations die endocyclische Doppelbindung wesentlich schneller bromfluoriert wird als die sterisch besser zugängliche Vinylgruppe. Es entsteht praktisch nur die tertiäre Fluorverbindung **244**, die im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum an einer typischen  $^1J_{\text{C,F}}$ -Aufspaltung und im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum an der charakteristischen Verschiebung für ein tertiäres Fluortatom bei -147.2 ppm zu erkennen ist. Das Signal spaltet als Dublett vom Dublett vom Dublett mit

Kopplungskonstanten von 26.7, 13.3 und 2.3 Hz auf. Das Nichtvorhandensein einer charakteristischen geminalen HF-Aufspaltung von ca. 50 Hz beweist außerdem die tertiäre Position des Fluorsubstituenten. Es war zumindest teilweise ein Angriff an der Vinylgruppe erwartet worden, da so die ungünstige Kreuzkonjugation des Eduktes aufgehoben worden und ein Styrolderivat entstanden wäre. Eine sterische Hinderung der endocyclischen Doppelbindung spielt offenbar ebenfalls keine Rolle.

Um die Bromfluorierung der Vinylgruppe dennoch zu erzwingen, sollen u.a. die folgenden drei Methoden angewandt werden:

- Blockierung der bisher bevorzugten Doppelbindung durch selektive Einführung einer potentiellen späteren Fluchtgruppe, z.B. durch Addition von HBr
- nucleophile Substitution der Hydroxylgruppe im 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (**181**) durch ein Halogenid
- eine Änderung des GRIGNARD-Reagenzes, um die exocyclische Doppelbindung des Diens elektronenreicher zu machen.

Zu den ersten beiden Punkten wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, z.B. zur HBr-Addition an DANES Dien (**50**) nach literaturbekannten Methoden<sup>286</sup> (u.a. über Hydroborierungen<sup>287,288</sup>) sowie nucleophile Substitution von 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (**181**) durch Bromid bzw. Chlorid. Jedoch führten alle Methoden aufgrund von Umsatz- und Selektivitätsproblemen mit diesem Substrat oder sehr geringer Stabilität der gebildeten Produkte nicht zum gewünschten Erfolg.

Die dritte Möglichkeit, die Einführung einer 1-Propen-1-yl-gruppe und einige Folgereaktionen sollen anschließend näher beschrieben werden.

### **Darstellung von 1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin**

Aufgrund der bisherigen Schwierigkeiten bei der Synthese eines fluorierten Analogons von DANES Dien wurde nun versucht, eine elektronenreichere Vinylgruppe in 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) einzuführen, um die anschließende Bromfluorierung des Diens auf die exocyclische Doppelbindung zu lenken. Dies sollte durch einen höheren Substitutionsgrad eben dieser Bindung möglich sein. Anstelle von Vinylmagnesiumbromid wurde die entsprechende 1-Propenylverbindung (als 1:1 *cis/trans*-Gemisch oder als reine *cis*-Verbindung) in der GRIGNARD-Reaktion mit 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) eingesetzt:

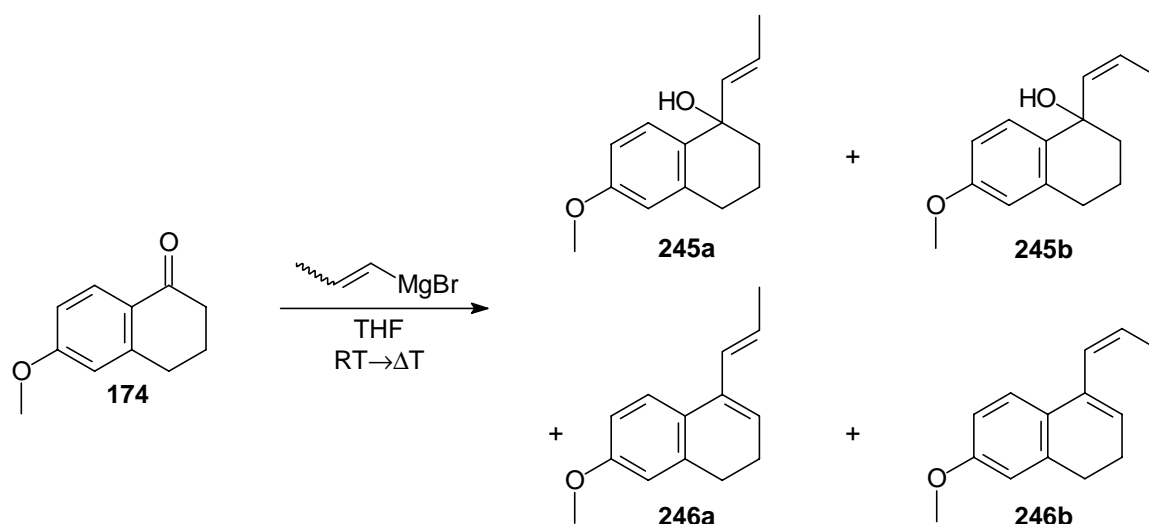


Abb. 99: GRIGNARD-Reaktion von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) mit 1-Propenylmagnesiumbromid.

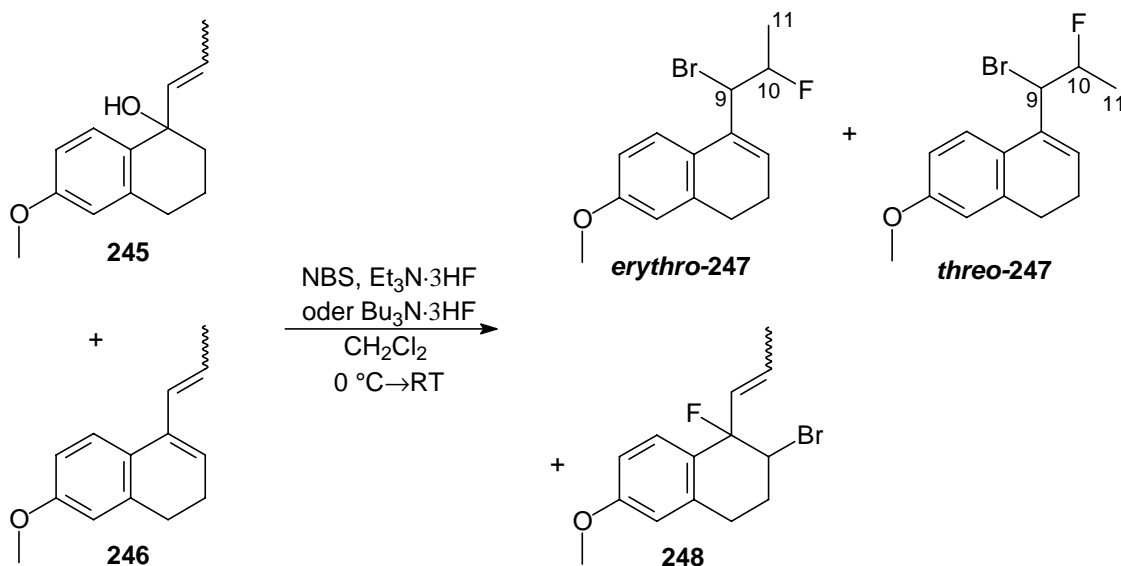
Die Produktverteilung unterschied sich bei Verwendung von *cis/trans*-1-Propenylbromid bzw. *cis*-1-Propenylbromid. Wurde *cis*-1-Propenylbromid eingesetzt, so erhielt man **245a**, **245b**, **246a** und **246b** im Verhältnis 11 : 62 : 9 : 1, bei Einsatz des *cis/trans*-1-Propenylbromids (1 : 1) dagegen im Verhältnis 2 : 1 : 80 : 11. Die jeweils auftretende Differenz der Summe der Produktanteile zu 100 gibt den Anteil des Eduktes **174** wieder. In der Literatur sind GRIGNARD-Additionen mit *cis*- bzw. *trans*-1-Propenylbromid beschrieben, bei denen bei Reaktionsführung bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ <sup>289</sup> bzw.  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ <sup>290</sup> vollständiger Erhalt der Doppelbindungskonfiguration beobachtet wurde.

Da zu vermuten war, daß das Gemisch aus **245** und **246** ähnlich instabil sein würde wie DANES Dien (**50**), wurde es keiner säulenchromatographischen Reinigung unterzogen, sondern nach spektroskopischer Untersuchung direkt zur Bromfluorierung eingesetzt.

Alle vier Produkte wiesen Massenspektren auf, die in Einklang mit den in Abb. 99 angegebenen Strukturen sind. Die Unterscheidung der *cis/trans*-Isomere anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren war aufgrund der <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplungskonstanten der vinylichen Protonen der Propenylgruppen leicht möglich, da die *trans*-Kopplung größer als die entsprechende *cis*-Kopplung ausfällt: So ist für **246a** eine <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplungskonstante von 15.5 Hz zu finden, während sie für **246b** 11.4 Hz beträgt.

Zur Bromfluorierung des 1-(1-Propenyl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin-Gemisches (2 % **245a** : 1 % **245b** : 80 % **246a** : 11 % **246b**) wurde NBS in Kombination mit Triethylamintrishydrofluorid (Et<sub>3</sub>N·3HF) bzw. Tributylamintrishydrofluorid (Bu<sub>3</sub>N·3HF) eingesetzt. Vom letzteren, sterisch anspruchsvollen Fluorierungsreagenz wurde erhofft, daß es nicht in der Lage sein würde, die endocyclische Doppelbindung (bzw. das entsprechende cyclische

Bromoniumion, vgl. Abschn. 3.4.2.1) zu fluorieren. Die Anteile der unten gezeigten Bromfluoride, die laut  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum im Rohproduktgemisch zusammen mit kleinen Mengen anderer fluorierter Verbindungen enthalten waren, sind Tabelle 14 zu entnehmen.



**Tab. 14:** Produktanteile nach der Bromfluorierung des 1-(1-Propenyl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin-Gemisches **245/246** (*E/Z*-Verhältnis 87 : 13) laut  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum.

Fluorierungsreagenz	<i>erythro</i> - <b>247</b> [%]	<i>threo</i> - <b>247</b> [%]	<b>248</b> [%]
$\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$	66	21	13
$\text{Bu}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$	57	43	<1

Anhand der Tabellenwerte erkennt man, daß  $\text{Bu}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  erfolgreich in der Lage war, die endocyclische Bromfluorierung zu unterbinden; **248** wurde hier nur in Spuren gefunden. Der Fluorsubstituent wurde bei dieser Bromfluorierung selektiv in 10-Position eingeführt. Bei dem Versuch, das Rohprodukt der Bromfluorierung mit  $\text{Bu}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  säulenchromatographisch zu reinigen, trat allerdings weitgehende Zersetzung ein und das Diastereomergemisch **247** wurde so nur in 10%iger Ausbeute erhalten.

Zwar konnte die Konfiguration der Doppelbindung im endocyclischen Bromfluorid **248** aus den Spektren des Produktgemisches nicht ermittelt werden, jedoch läßt sich aus den Tabellenwerten auch ohne diese Information feststellen, daß das Diastereomerenverhältnis der Bromfluoride *erythro*-**247** und *threo*-**247** schlechter als das Isomerenverhältnis der Edukte **245/246** (*E/Z*-Verhältnis 87 : 13) ist, was vermutlich auf die geringe Stabilität und damit verbundene teilweise Zersetzung der Edukte **245** und **246** bzw. Produkte **247** und **248** zurückzuführen ist.

Da sich **247** und **248** auch bei der gaschromatographischen Analyse teilweise zersetzen, wurden Schubstangen-Massenspektren aufgenommen. Im Fall von **247** konnte eindeutig die Abspaltung der bromfluorierten Propylgruppe durch ein Signal bei  $m/z = 159$  für das hieraus resultierende Fragment gefunden werden. Im Massenspektrum von **248** tritt ein charakteristischer Peak bei  $m/z = 176$  auf, der durch Abspaltung von Propen und HBr aus dem Molekülion zu erklären ist. Charakteristisch für **248** ist auch das Fluorsignal im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum bei  $-157.3$  ppm, das ebenfalls die Bromfluorierung der trisubstituierten Doppelbindung bestätigt. Die Position des Fluorsubstituenten in *erythro*- und *threo*-**247** läßt sich durch die  $^3J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstante zu den Methylprotonen bei  $\delta = 1.57$  bzw.  $1.93$  ppm belegen ( $^3J_{\text{F,H}} = 23.8$  bzw.  $26.0$  Hz), so daß sich Fluor in Position 10 (vgl. Abb. Tab. 14) befinden muß.

Diese Regiochemie der Bromfluorierung war nicht zu erwarten, da eine kationische Partialladung in der 9-Position durch die benachbarte Doppelbindung besser stabilisiert sein sollte als am homoallylischen (C-10)-Atom. Offenbar liegt aber ein weitgehend verbrücktes Intermediat vor, das vom Fluoridäquivalent aus sterischen Gründen in der 10-Position besser zugänglich ist.

Das Diastereomerengemisch der Bromfluoride *erythro*/*threo*-**247** (Verhältnis 53 : 47) wurde unter den Standardbedingungen mit zwei Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat eliminiert, wobei aus Löslichkeitsgründen Pentan/Diethylether 8 : 1 verwandt wurde. Die Anteile der eliminierten Verbindungen im Produktgemisch sind in Abb. 100 wiedergegeben:

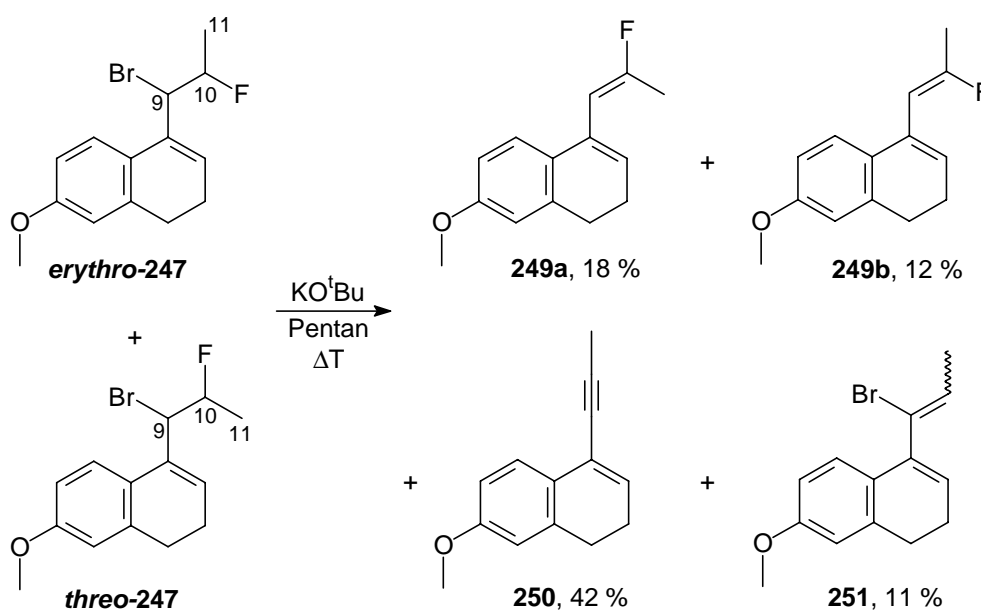
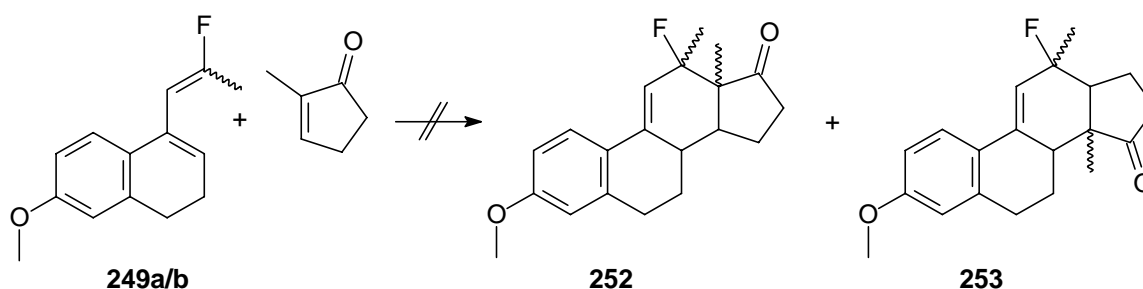


Abb. 100: Produktanteile nach Eliminierung der Bromfluoride **247**.

Die beiden oben gezeigten Vinylfluoride **249a/b** wurden in GC-Anteilen von 18 % und 12 % erhalten, das Produkt der doppelten Eliminierung, **250**, tritt mit einem hohem Anteil von 42 % auf. Da *erythro*-**247** im Edukt im (leichten) Überschuß vorlag, wurde wie erwartet das Produkt mit (*E*)-Konfiguration **249a** in einem größeren Anteil als das mit (*Z*)-Konfiguration (**249b**) gefunden (Abb. 100). Zukünftig sind Eliminierungsversuche mit einer geringeren Basenmenge sinnvoll, die im Rahmen dieser Arbeit aber nicht weiterverfolgt wurden, da die im folgenden versuchte [4+2]-Cycloaddition der Vinylfluoride **249a/b** mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) nicht zum gewünschten 12-Fluorsteroid **252** oder seinem Isomer **253** führte:



**Abb. 101:** [4+2]-Cycloaddition der Vinylfluoride **249a/b** mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**).

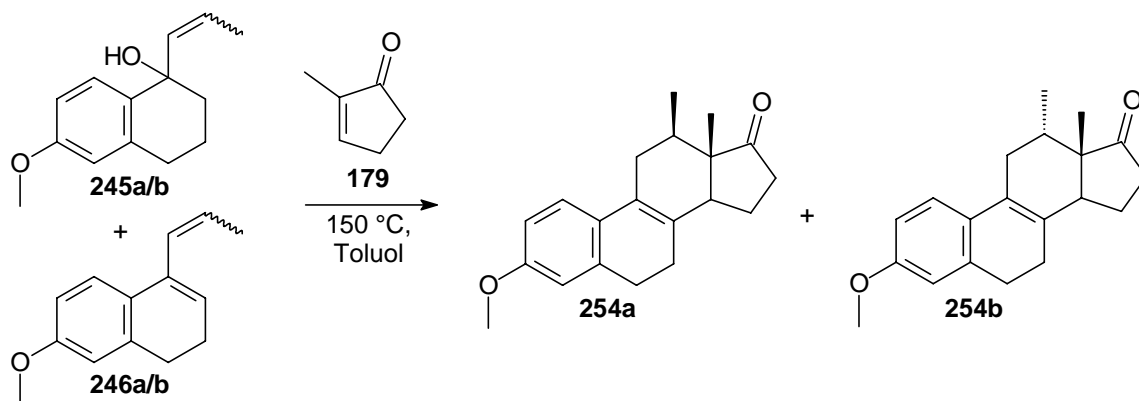
Zuerst wurde ein mikrowellenvermittelter Versuch in Toluol unter Zusatz von Spuren von Iod/Hydrochinon als Polymerisationsinhibitor unternommen, der nach 25 Minuten keinen Umsatz zeigte. Gleiches gilt für einen Versuch in Toluol bei 120 °C (2 h). Erhitzen auf 140 °C für 17 Stunden führte zur Zersetzung der fluorierten Diene **249a/b**. Desweiteren wurde eine Reaktion unter Titan-tetrachlorid-Katalyse (20 Mol%) bei -40 °C in Dichlormethan durchgeführt. Nach 150 Minuten zeigte das <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum neben dem Signal von **249a** bei  $\delta = -92.2$  ppm (ca. 70 % Anteil) lediglich ein Dublett vom Dublett bei -157.2 ppm (ca. 30 % Anteil) mit Kopplungskonstanten von 29.4 und 7.3 Hz. Da das Kopplungsmuster keine Aufspaltung zum Quartett enthält, kann dies kein Fluorsignal von **252** oder **253** sein.

### 3.5.2.3 DIELS-ALDER-Reaktion von 1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on

Da die [4+2]-Cycloaddition der Vinylfluoride **249a/b** mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) bisher nicht zum Erfolg geführt hat, sollte getestet werden, ob die unfluorierten Stammverbindungen 1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin (**246a/b**) sterisch überhaupt in der Lage sind, mit **179** zu reagieren. DANE und EDER hatten nämlich



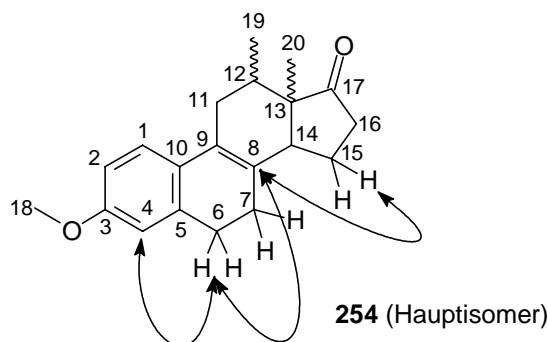
gefunden, daß das Dien **50** thermisch nicht mit **179** reagiert.<sup>246a</sup> Hier wurde ein 13 : 75 : 11 : 1-Gemisch aus **245a/b** und **246a/b** (verunreinigt mit 17 % **174**) mit 1.5 Äquivalenten **179** in Toluol 21.5 Stunden auf 150 °C erhitzt.



**Abb. 102:** DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) mit dem Gemisch **245/246**.

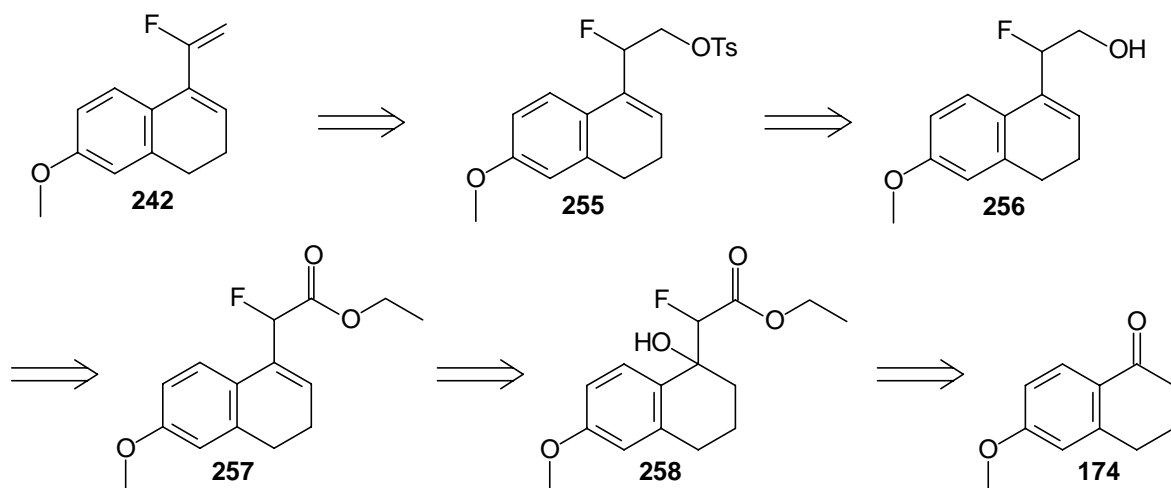
Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden die Cycloaddukte **254a/b** als 79:21-Diastereomerengemisch mit der gewünschten Regiochemie in 48%iger Ausbeute über zwei Stufen (unter Berücksichtigung von 16 % reisolierten 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralons (**174**)) erhalten. Nach der Diels-Alder-Reaktion hat also eine Doppelbindungswanderung zu **254a/b** stattgefunden. Der +I-Effekt der gegenüber DANES Dien (**50**) zusätzlichen Methylgruppe scheint also die Reaktivität von **246** in stärkerem Maße zu erhöhen, als sie durch die höheren sterischen Ansprüche des Diens gesenkt wird. Diese Cycloaddition sollte auch mikrowellenvermittelt durchgeführt werden, jedoch war hier nach 20 min (2x10 min) Bestrahlung praktisch kein Umsatz zu **254a/b** festzustellen.

Die spektroskopische Zuordnung der Strukturen von **254a/b** ist durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren belegt. Hier soll für das Hauptisomer exemplarisch die Bestimmung der Konstitution des C- und D-Ringes gezeigt werden (siehe Abb. unten): Durch die Kopplung eines Protons 15-H (m, 1.80-1.95 ppm) mit C-8 ist bewiesen, daß ein Produkt mit Steroid-Konstitution, also der Methylgruppe am C-13, entstanden ist. Die sichere Unterscheidung von C-8 und C-9 konnte u.a. durch eine Kopplung von C-8 zu den Protonen 6-H (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 2.73 ppm) belegt werden, während die Unterscheidung von 7-H (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 2.13 ppm) und 6-H durch die Kopplung der letzteren Protonen zu C-4 möglich war. Diese Sachverhalte werden durch die folgende Abbildung verdeutlicht, in der die besprochenen Kopplungen eingezeichnet sind:



### 3.5.2.3.1 Darstellung eines fluorierten Diens über eine REFORMATSKY-Reaktion von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon

Nachdem sich die Darstellung fluorierter Analoga von DANES Dien (**50**) durch Bromfluorierung und nachfolgende Eliminierung von HBr als wenig geeignet gezeigt hat, sollte nun eine Synthese untersucht werden, die ebenfalls von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) ausgeht und in fünf Stufen zum fluorierten Dien 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) führen sollte. Abb. 103 zeigt den Weg retrosynthetisch:

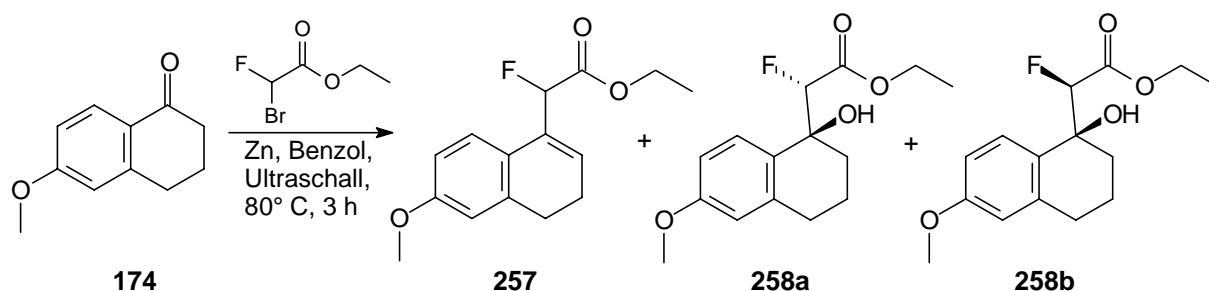


**Abb. 103:** Retrosynthetische Sequenz zu 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) ausgehend von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) unter Nutzung einer REFORMATSKY-Reaktion.

Hierbei soll **242** durch Eliminierung des Tosylates **255**, welches aus dem Fluorhydrin **256** erhalten wird, zugänglich gemacht werden. **256** sollte durch Reduktion von **257** entstehen, das wiederum durch REFORMATSKY-Reaktion von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) mit Bromfluoressigsäureethylester, gefolgt von einer Wasserabspaltung zu synthetisieren sein sollte.

**REFORMATSKY-Reaktion von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon mit Ethylbromfluoracetat**

Die Einführung des fluorierten Bausteins Ethylbromfluoracetat in 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) stellt den Schlüsselschritt der angestrebten Synthese dar. Ähnlich einer Literaturvorschrift<sup>291</sup> für Benzaldehyd wurde 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) mit Ethylbromfluoracetat und aktiviertem Zink<sup>292</sup> umgesetzt, wobei die Ausbeute über mehrere Versuche durch Anwendung eines beheizbaren Ultraschallbades so optimiert wurde, daß der  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Fluorester **257** nach Säulenchromatographie in 85%iger Ausbeute erhalten wurde. REFORMATSKY-Reaktion und anschließende Eliminierung wurden so in einer Eintopfreaktion realisiert.



**Abb. 104:** REFORMATSKY-Reaktion von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) mit Ethylbromfluoracetat.

Außerdem wurde die Bildung der diastereomeren Fluorhydroxyester **258** (88 : 12) beobachtet, die nach Säulenchromatographie allerdings nur als 50:50-Gemisch mit nicht umgesetztem Edukt **174** in 12%iger Ausbeute (für das Gemisch) erhalten und nicht zugeordnet werden konnten. Günstig für die weiteren Syntheseschritte ist die endocyclische Lage der Doppelbindung in Fluor-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (**257**). Erwartet wurde zumindest anteilig das Produkt einer Wasser-Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Fluorester, da so ein konjugiertes  $\pi$ -System bis zur Carbonylgruppe entstanden wäre. Außerdem war diese Eliminierung auch unter dem Aspekt erwartet worden, daß vinylic gebundenes Fluor stabiler als allylic gebundenes ist (vgl. Abschn. 3.2). Für die effektive Bildung von **257** ist es wichtig, daß die REFORMATSKY-Reaktion bei 80 °C durchgeführt wird. Bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C waren die Fluorhydroxyester **258** (Diastereomerenverhältnis 72 : 28) die Hauptprodukte. Außerdem lag der Umsatz bei nur ca. 50 %, wie die in der folgenden Tabelle gezeigte Produktverteilung veranschaulicht.

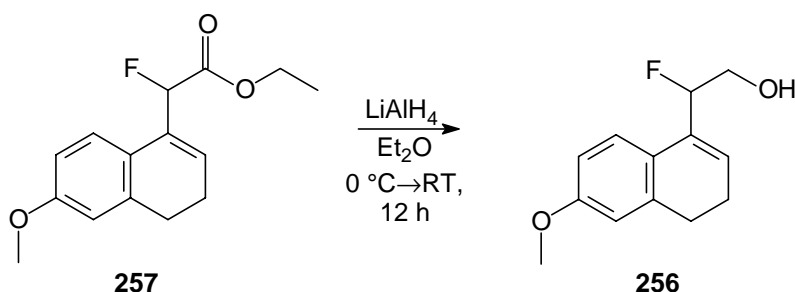
**Tab. 15:** Temperaturabhängige Produktverteilung in der REFORMATSKY-Reaktion von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (174).

Temperatur [°C]	Edukt (174) [%]	257 [%]	258 [%] (Hauptdiastereomer)	258 [%] (Minderdiastereomer)
80 °C	6	88	5	1
70 °C	48	4	35	13

Eine Elementaranalyse von **257** bestätigt die Summenformel  $C_{15}H_{17}FO_3$ . Die endocyclische Lage der Doppelbindung wird u.a. durch ein olefinisches Proton bei 6.16 ppm bestätigt, welches mit der benachbarten Methylengruppe und dem Fluorsubstituenten koppelt. Die weiteren spektroskopischen Daten sind im experimentellen Teil aufgeführt.

### Reduktion von Fluor-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester mit Lithiumaluminiumhydrid

Die anschließende Reduktion zu 2-Fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethanol (**256**) verlief nach Optimierungsversuchen mit 0.5 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid in einer auf den Umsatz bezogenen Ausbeute von 73 %.



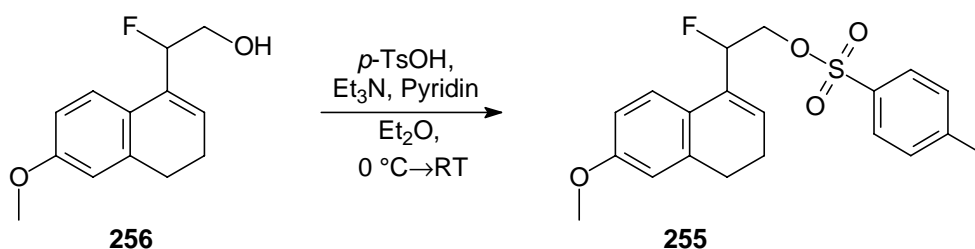
**Abb. 105:** Lithiumaluminiumhydridreduktion von Fluor-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (**257**)

Das Fluorhydrin **256** sollte nicht lange gelagert werden, da es sich auch im Kühlschrank innerhalb einiger Tage zu zersetzen beginnt. Säulenchromatographisch wurden 41 % des Eduktes **257** zurückgewonnen. Zuvor eingesetzte höhere Hydrid-Mengen führten zu fluorfreien Nebenprodukten, die bei großem Lithiumaluminiumhydrid-Überschuß die ausschließlichen Produkte darstellten, da dieses hier in seiner Eigenschaft als reduktives Dehalogenierungsmittel wirkt.<sup>230</sup> Um in Zukunft die Defluorierungsreaktion zu vermeiden und gleichzeitig vollständige Reduktion des Esters **257** zu erreichen, sollte die Umsetzung mit milderem Aluminium- oder Bor-Reagentien versucht werden.<sup>230</sup>

Die erfolgreiche Umsetzung des Esters **257** zum Alkohol **256** lässt sich u.a. im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum durch Wegfall des Signals der Carbonylgruppe bei 168.9 ppm und Auftreten eines neuen Signals bei 65.0 ppm ( $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$  Hz) für die Hydroxymethylgruppe belegen.  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch wird bei -189.0 ppm das erwartete Dublett vom Dublett vom Dublett gefunden.

### Tosylierung von 2-Fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethanol

Das Fluorhydrin **256** mußte nun zum Tosylat umgesetzt werden, da die Dehydratisierung von Fluorhydrinen im Sauren zur Zersetzung führt<sup>293</sup> und die Tosylatgruppe im Basischen eine viel bessere Abgangsgruppe als die Hydroxygruppe ist.<sup>294</sup> Die Reaktion von **256** mit zwei Äquivalenten Triethylamin und 1.2 Äquivalenten *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Diethylether zeigte nach 24 Stunden nur einen geringen Umsatz zum Produkt **255**. Nach Zugabe von Pyridin und weiteren 2.3 Äquivalenten *para*-Toluolsulfonsäurechlorid wurde nach weiteren 21 Stunden weitgehender Umsatz (DC) festgestellt. Nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde *para*-Toluolsulfonsäure-2-fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethylester (**255**) in 77%iger Ausbeute erhalten. Ferner wurden 12 % des Eduktes **256** zurückgewonnen.

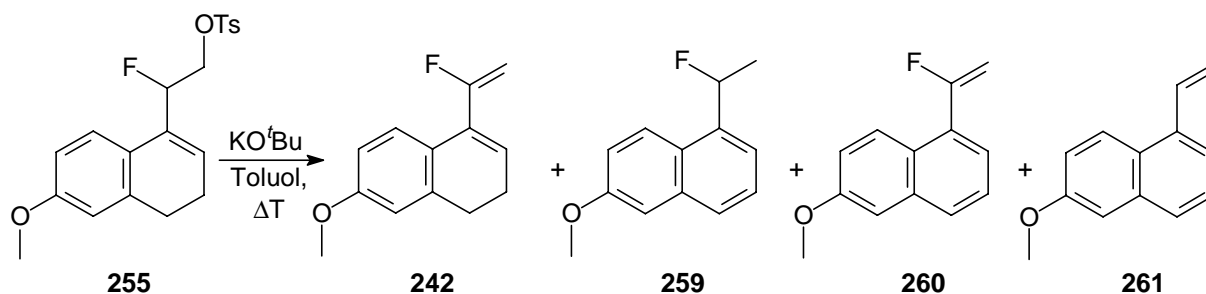


**Abb. 106:** Tosylierung von 2-Fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethanol (**256**).

Das Tosylat **255** ist relativ instabil und sollte nicht länger als einige Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die Bestimmung der exakten Masse von **255** bestätigt die Summenformel  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_4\text{S}$ . Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist das Signal der Oxymethylgruppe von **256** bei 65.0 ppm nach 70.8 ppm verschoben. Außerdem findet man, auch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, die charakteristischen Signale der Tosylatgruppe.

### Eliminierung von *para*-Toluolsulfonsäure-2-fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethylester

Der letzte Schritt der Synthese von 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) ist die Eliminierung des Tosylates **255**, die mit Kalium-*tert*-butanolat in absolutem Toluol in einem geschlossenen Gefäß unter Variation der Basenmenge und der Temperatur untersucht wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefaßt.



**Tab. 16:** Zusammensetzung der Produktgemische laut NMR nach Eliminierung des Tosylates **255** mit Kalium-*tert*-butanolat.

Versuch	KO <sup>t</sup> Bu [Äquivalente]	T [°C]	t [h]	255 [%]	242 [%]	259 [%]	260 [%]	261 [%]
1	3.6	75	21	-	1	46	2	51
2	1.5	45	4	32	63	2	-	3
3	2.4	90	13	4	<b>75</b>	8	3	10

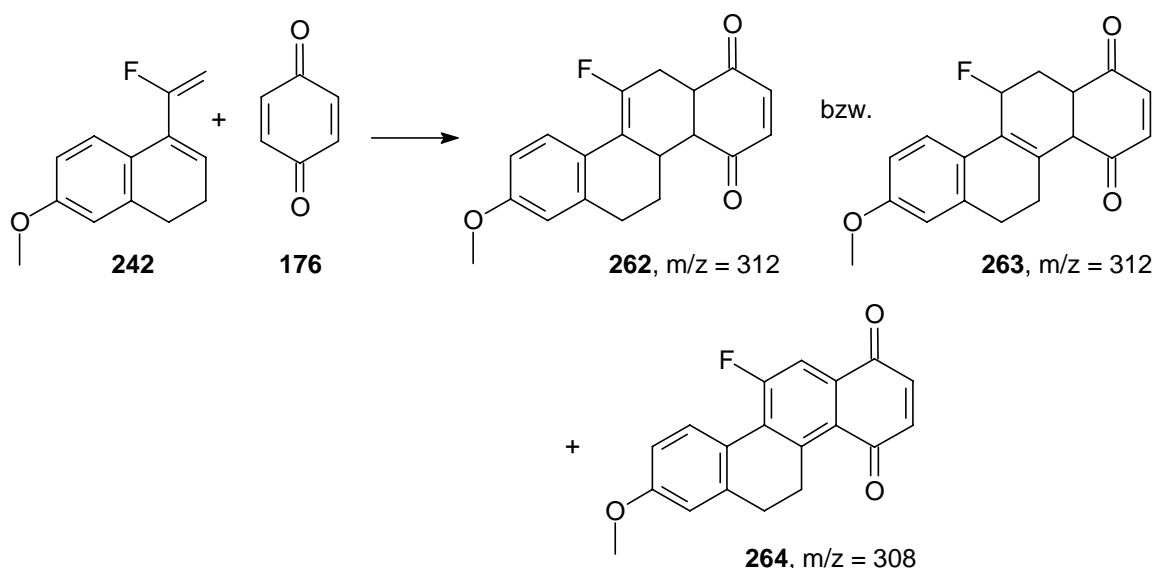
Aus den Daten der Tabelle 16 wird deutlich, daß das Vinylfluorid **242** nicht vollständig selektiv erhalten werden konnte. Selbst unter milden Bedingungen (Versuch 2), bei denen nur ein Umsatz von 68 % erreicht wurde, mußte die Bildung kleiner Mengen der Naphthaline **259** und **261** festgestellt werden. Hohe Basenmengen begünstigen die Bildung dieser Produkte und drängten den Anteil von **242** nahezu vollständig zurück (Versuch 1). Den besten Kompromiß aus Umsatz und Nebenproduktmenge bot Versuch 3: Bei nahezu vollständigem Umsatz lagen 75 % des Vinylfluorids **242** im Gemisch vor. Die Ausbeute an diesem Gemisch betrug hier nach wäßriger Aufarbeitung 90 %. Die durch die kleinen Ansatzgrößen bedingten geringen Produktmengen erlaubten keine destillative Reinigung. Von einem Versuch der chromatographischen Trennung des Gemisches wurde abgesehen, da sich schon die nicht fluoridierte Stammverbindung, DANES Dien (**50**) (Abschn. 3.5.2.1.1), als sehr instabil erwiesen hatte. Das Gemisch wurde deshalb ohne weitere Reinigung in den folgenden DIELS-ALDER-Versuchen eingesetzt.

Alle bei der Eliminierung gebildeten Produkte weisen massenspektrometrisch einen Molekülionenpeak auf, der in der Regel gleichzeitig der Basispeak ist. Außerdem bestätigen Fragmentationen die getroffenen Zuordnungen: Beispielsweise bestätigt im Massenspektrum von **242** ein Peak bei  $m/z = 159$  die Abspaltung der Fluorvinyleinheit, ein Peak im Massenspektrum von **259** bei  $m/z = 157$  die Abspaltung der Fluorethylgruppe. Die  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren der Gemische zeigen für 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) ein für Vinylfluoride typisches Signal bei  $-98.8$  ppm, welches aufgrund der charakteristischen  $^3J_{\text{F,H}}$ -Kopplungen von  $49.1$  Hz ( $^3J_{\text{F,H}(trans)}$ ) und  $17.2$  Hz ( $^3J_{\text{F,H}(cis)}$ ) zu den terminalen Vinylprotonen in ein Dublett vom Dublett aufgespalten ist. Die weiteren spektroskopischen Daten sind im experimentellen Teil aufgeführt.

Durch die hier beschriebene vierstufige Synthesesequenz wurde das fluorierte Analogon von DANES Dien (**50**), 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**), ausgehend von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) in 43%iger Ausbeute und 75%iger Reinheit erhalten.

#### 3.5.2.3.2 Untersuchungen zur DIELS-ALDER-Reaktion von 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin

2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) wird als wenig reaktives Dienophil eingestuft.<sup>49</sup> Es sollte deshalb zunächst versucht werden, 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) mit Benzochinon (**176**) umzusetzen. Bei erfolgreicher DIELS-ALDER-Reaktion wäre eine Derivatisierung zu einem Steroid, z.B. Östron (**175**), auf prinzipiell bekanntem Wege möglich (vgl. Abschn. 3.5.2), was in diesem Fall zu einem Steroid mit Fluor in 11-Position führen würde. Die [4+2]-Cycloaddition wurde zunächst mit dem Vinylfluorid **242** aus Versuch 2 (Gemisch, Tab. 16) in Diethylether bei  $110$  °C in einem Druckgefäß durchgeführt, wobei die Reaktionszeit vier Tage betrug.



**Abb. 107:** DIELS-ALDER-Reaktion von 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) mit Benzochinon (**176**) und mögliche resultierende Cycloaddukte mit Angabe der massenspektrometrisch zu erwartenden Molekülionen.

Gaschromatographisch wurde in der Reaktionslösung neben den Verunreinigungen des Eduktes (**255**, **259-261**) und kleineren neuen Peaks vor allem ein instabiles Produkt mit 44 % Anteil gefunden, welches sich bereits bei Entfernen des Lösungsmittels zersetzte. Auch bei Lagerung der GC-Probe im Kühlschrank wurde nach neun Tagen dieses Produkt bei erneuter gaschromatographischer Analyse nicht mehr nachgewiesen. Massenspektrometrisch (GC/MS) zeigte dieses Produkt keinen Molekülionenpeak, sondern nur Fragmentpeaks.

Mit je ca. 2 % fanden sich außerdem im Reaktionsgemisch zwei Signale von Verbindungen, die massenspektrometrisch einen Basispeak von  $m/z = 308$  bzw.  $m/z = 312$  aufweisen. Beide Verbindungen zeigen plausible Fragmentierungen wie Methyl-, Methoxy-, Carbonyl- (CO-Verlust) und darauf folgende Ethin-Abspaltung. Im letzteren Spektrum findet man außerdem eine HF-Abspaltung zu  $m/z = 292$  mit einer relativen Intensität von 55 %. Da diese Abspaltung aus **262** (Abb. 107) massenspektrometrisch nicht bzw. nur in sehr geringem Ausmaß zu erwarten ist, machen die beiden genannten Massenspektren die Verbindungen **263** und **264** als Nebenprodukte dieser Reaktion wahrscheinlich. Säulenchromatographisch konnten nur die Ausgangsverbindungen *para*-Toluolsulfonsäure-2-fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethylester (**255**) und Benzochinon (**176**, in Spuren) sowie nicht näher definierte, komplexe Produktgemische isoliert werden. Eine Isolierung der möglichen Nebenprodukte **263** und **264** war aufgrund der geringen eingesetzten Dienmenge (33 mg des Gemisches) nicht möglich.



Für die Durchführung zweier weiterer DIELS-ALDER-Reaktionen wurde das Vinylfluorid **242** aus Versuch 3 (Gemisch, Tab. 16) eingesetzt. Nach der mikrowellenvermittelten Reaktion in Dichlormethan wurde gaschromatographisch als Hauptprodukt wiederum die oben beschriebene, kurzlebige Verbindung beobachtet. Bei der thermischen Reaktion in Dichlormethan (110 °C, zwei Tage) wurde das gleiche Hauptprodukt neben einer bisher noch nicht beobachteten Verbindung (ca. 8 %) gebildet.  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch zeigte dieses Produktgemisch neben den Signalen des Eduktgemisches zwischen -104 und -123 ppm mehrere Signale, die meisten in Form von breiten Singulets. Jedoch fand sich bei -107.2 ppm ein Dublett vom Dublett ( $^3J_{\text{F,H}} = 13.4$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 3.8$  Hz), welches von **262** (Abb. 107) stammen könnte. Das Dublett vom Dublett bei -106.4 ppm ( $^3J_{\text{F,H}} = 11.5$  Hz,  $^5J_{\text{F,H}} = 2.0$  Hz), könnte von **264** stammen. Weitere Hinweise auf die fluorierten Chrysendione **264** bis **263** wurden bisher nicht erhalten. Offensichtlich ist die thermische [4+2]-Cycloaddition von 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**242**) mit Benzochinon (**176**) nicht zur selektiven Darstellung fluorierter Steroidvorläufer geeignet. Versuche mit dem weniger reaktiven und sterisch anspruchsvolleren 2-Methylcyclopent-2-enon (**179**) wurden deshalb nicht unternommen.

### 3.5.3 Modellreaktionen zur Synthese fluorierter Steroide durch DIELS-ALDER-Reaktion

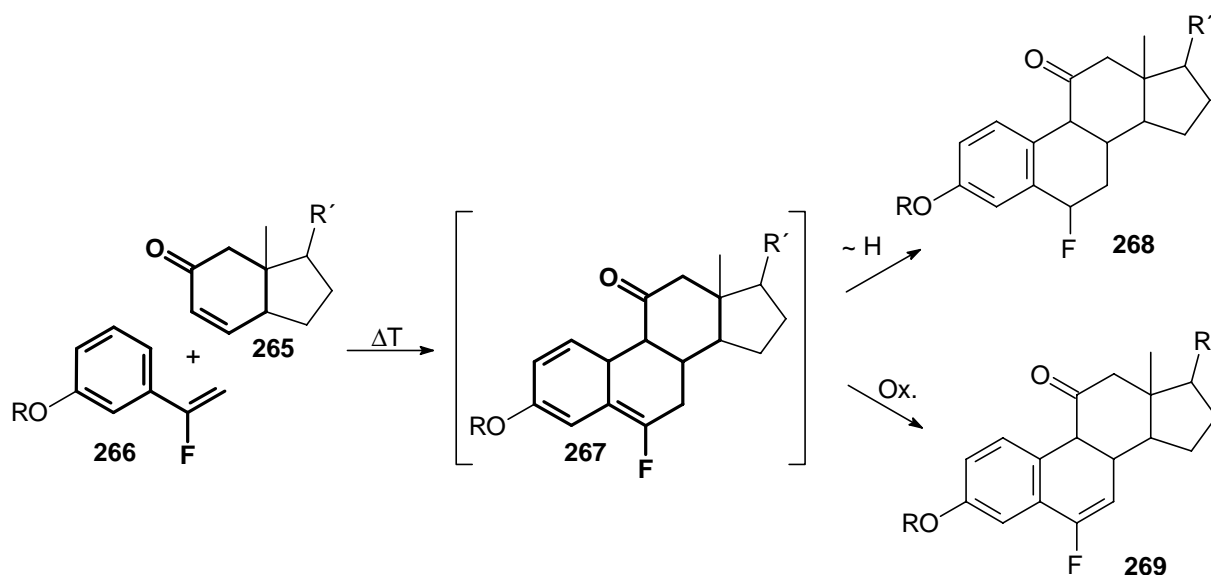
Die Darstellung der jeweiligen Diene und Dienophile, aus denen durch [4+2]-Cycloadditionen das Steroidgerüst aufgebaut werden soll, kann, wie in den Kapiteln 3.5.1 und 3.5.3 an einigen Beispielen gezeigt, viele Synthesestufen erfordern. Daher beschäftigt sich das nun folgende Kapitel mit Modellreaktionen einfach aufgebauter Substrate, mit denen die anschließend beschriebenen Synthesestrategien ausgelotet wurden.

#### 3.5.3.1 Fluorierte Diene und unfluorierte Dienophile als Synthesebausteine

In der Literatur sind einige Beispiele von DIELS-ALDER-Reaktionen mit fluorierten 1,3-Dienen beschrieben (vgl. Abschn. 1.5.1). Dieser Reaktionstyp sollte u.a. für die Synthese von 6- bzw. 7-Fluor-Steroiden angewandt werden, bei denen der B-Ring des Steroidgerüsts durch die Cycloaddition aufgebaut wird.

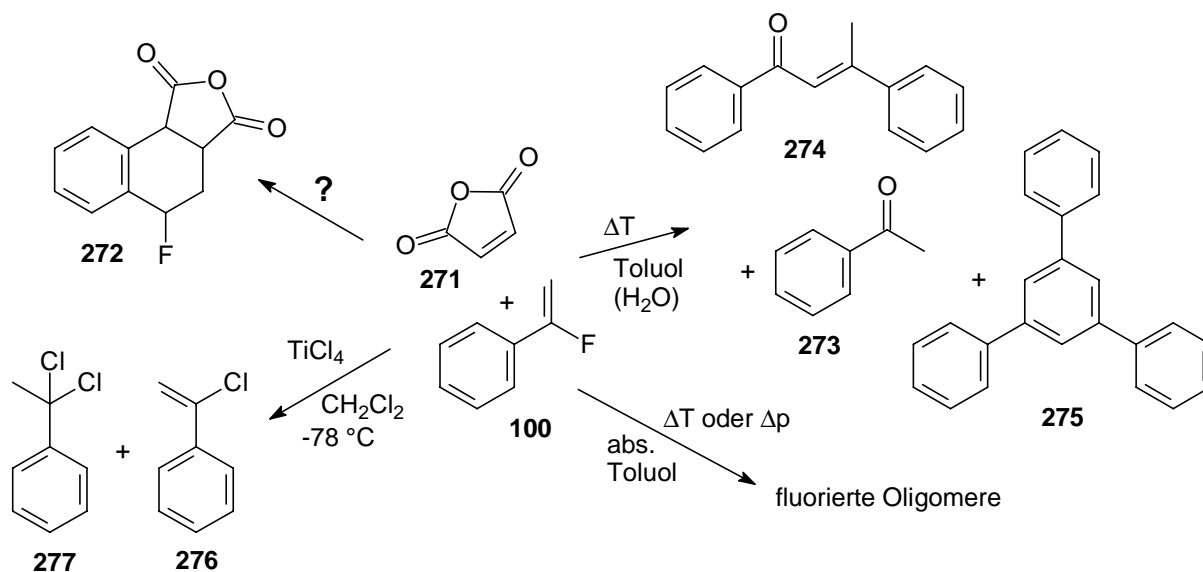
### 3.5.3.1.1 Untersuchungen mit einem aromatischen A-Ringbaustein

Zunächst sollte untersucht werden, ob ein fluorierter Butadienbaustein, der mit dem unfluorierten Ende in einen aromatischen Ring einbezogen ist, als Dien in DIELS-ALDER-Reaktionen reagieren kann. Schlüsselschritt der unten gezeigten Synthese des 6-Fluor-Steroidsystems ist die Cyclisierung eines elektronenarmen Olefins, beispielsweise des Cyclohexenons **265**, mit einem Fluorstyrol, z.B. **266**. Ein Problem ergibt sich aus der möglichen Instabilität des primär gebildeten DIELS-ALDER-Adduktes vom Typ **267**. Eine Stabilisierungsmöglichkeit ist durch 1,3-H-Wanderung zu **268** gegeben. Eine andere Möglichkeit könnte die Durchführung der Reaktion in Gegenwart von Luft sein. Eine Dehydrierung des Primärproduktes **267** zu **269** unter Rückbildung des aromatischen Ringes oder weiterführend zu einem Naphthalin-Derivat würde hier die Stabilisierung erlauben.



**Abb. 108:** DIELS-ALDER-Reaktion eines fluorierten, aromatischen A-Ringbausteins **266** mit einem dienophilen CD-Ringbaustein **265**.

Für eine Modellreaktion geeignete Substrate könnten hier  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) und Cyclohex-2-en-1-on (**270**) sein, die in Abbildung 108 hervorgehoben dargestellt sind. Für orientierende Reaktionen sollte jedoch zunächst ein sehr reaktives Dienophil, Maleinsäureanhydrid (**271**), mit  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) umgesetzt werden. Über die Reaktion von Styrol mit Maleinsäureanhydrid (**271**) ist bereits in der Literatur berichtet worden.<sup>295,296</sup> Die Ergebnisse der entsprechenden Reaktion von  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) zeigt Abb. 109 im Überblick:



**Abb. 109:** Produkte der Umsetzung von Maleinsäureanhydrid (**271**) mit  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Alle thermischen Reaktionen wurden unter unseren Standardbedingungen in einem Druckgefäß (Glasrohr mit YOUNG-Hahn), entweder mikrowellenvermittelt (500 W) oder durch konventionelles Erhitzen (Ölbad, 115 °C), in Toluol durchgeführt. Diese Versuche wurden sowohl in Anwesenheit von Polymerisationsinhibitoren<sup>296</sup> (Iod/Hydrochinon, Pikrinsäure/H<sub>2</sub>O) als auch ohne Inhibitoren untersucht. In den <sup>19</sup>F-NMR-Spektren der jeweiligen Rohprodukte zeigten sich bei den Versuchen verschiedene Signale zwischen -100 und -180 ppm. Auch massenspektromtrisch fanden sich in geringen Anteilen Peaks, die von 1:1- bzw. 2:1-Addukten aus **271** und **100** stammen könnten, welche sich nach erfolgter Cycloaddition durch Aufnahme bzw. Abgabe von zwei Wasserstoffen stabilisiert haben. In keinem Fall gelang es jedoch, entsprechende fluorierte Produkte wie **272** zu isolieren. Es wurden aber verschiedene Nebenprodukte beobachtet bzw. isoliert, die jeweils durch Reaktionen unter Beteiligung von  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) zu erklären sind: In einem repräsentativen Versuch wurde **100** mit 1.6 Äquivalenten Maleinsäureanhydrid (**271**) mikrowellenvermittelt in nicht absolutiertem Toluol umgesetzt (3×6 min). Eine gaschromatographische Reaktionskontrolle zeigte hiernach die vollständige Umsetzung von **100**. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden neben Maleinsäureanhydrid (**271**) 18 % Acetophenon (**273**), 17 % (*E*)-1,3-Diphenylbut-2-en-1-on (**274**) und 10 % 1,3,5-Triphenylbenzol (**275**) isoliert (Abb. 109). Offenbar wird **100** unter diesen Bedingungen zu Acetophenon (**273**) hydrolysiert, das teilweise zu **274** kondensiert. Das bei der Bildung dieses Produktes freiwerdende Äquivalent Wasser kann ein weiteres Molekül **100** hydrolysieren. Die

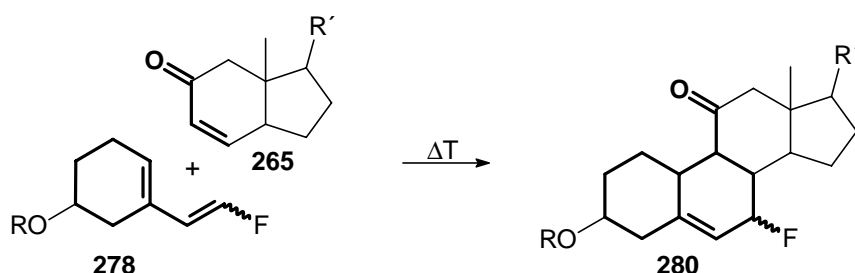
Bildung von 1,3,5-Triphenylbenzol (**275**) kann durch Aldolkondensation von **273** mit **274** und eine nachfolgende cyclisierende Aldolkondensation erklärt werden. Bei Versuchen unter wasserfreien Bedingungen wurden diese Produkte nicht gefunden, sondern die Bildung von höhermolekularen fluorierten Verbindungen beobachtet.

Bei der  $\text{TiCl}_4$ -mediierten Reaktion von **271** und **100** (120 Mol%, Dichlormethan,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) wurde massenspektrometrisch die Bildung von 1,1-Dichlorethylbenzol (**277**) (36 % GC) und  $\alpha$ -Chlorstyrol (**276**) (19 % GC) beobachtet (Abb. 109). Wurden **271** und **100** Hochdruck ausgesetzt (14 kbar), konnten  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch wiederum lediglich fluorhaltige Oligomere beobachtet werden.

Die [4+2]-Cycloaddition von  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) ist selbst mit Maleinsäureanhydrid (**271**) offenbar nicht möglich. Ob elektronenschiebende Gruppen (z.B. OH, OMe) am Aromaten das entsprechende Fluorstyrol so elektronenreich machen, daß die Reaktion erfolgreich zu führen ist, muß in künftigen Untersuchungen getestet werden. Bisher scheint die in Abb. 108 gezeigte Synthesestrategie jedoch nicht erfolgversprechend.

### 3.5.3.1.2 Untersuchung eines Fluorvinylcyclohexens als A-Ringbaustein

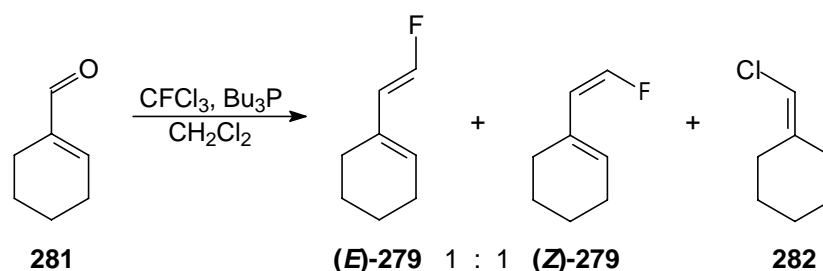
Nachdem sich ein aromatischer A-Ringbaustein als nicht einsetzbar erwiesen hat, sollte untersucht werden, ob das Konzept aus Abb. 108 durch ein 1-Fluorbuta-1,3-dien (**278**) realisiert werden kann (Abb. 110). Für eine Modellreaktion geeignete Substrate sind hier 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) und z.B. Acrolein (**62**), die in folgender Abbildung hervorgehoben dargestellt sind:



**Abb. 110:** DIELS-ALDER-Reaktion eines Fluorvinylcyclohexens **278** mit einem Dienophil als CD-Ringbaustein **265**.

### Darstellung von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen

1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) wurde in einer Einstufenreaktion nach einer Variante der WITTIG-Reaktion von BURTON et al.<sup>108</sup> als 1 : 1-Gemisch der Diastereomeren aus dem kommerziell erhältlichen Cyclohex-1-encarbaldehyd (**281**) dargestellt. Die Ergebnisse sind in Tab. 17 zusammengefaßt:



**Tab. 17:** Produktverteilung (laut GC) bei der WITTIG-Reaktion von Cyclohex-1-encarbaldehyd (**281**).

Versuch	Temperatur [°C]	Zeit [h]	<b>281</b>	<b>279</b>	<b>282</b>
1	RT	18	92	8	-
2	RT	170	43	52	5
3	55	23	29	39	32
4	47	90	13	<b>67</b>	20

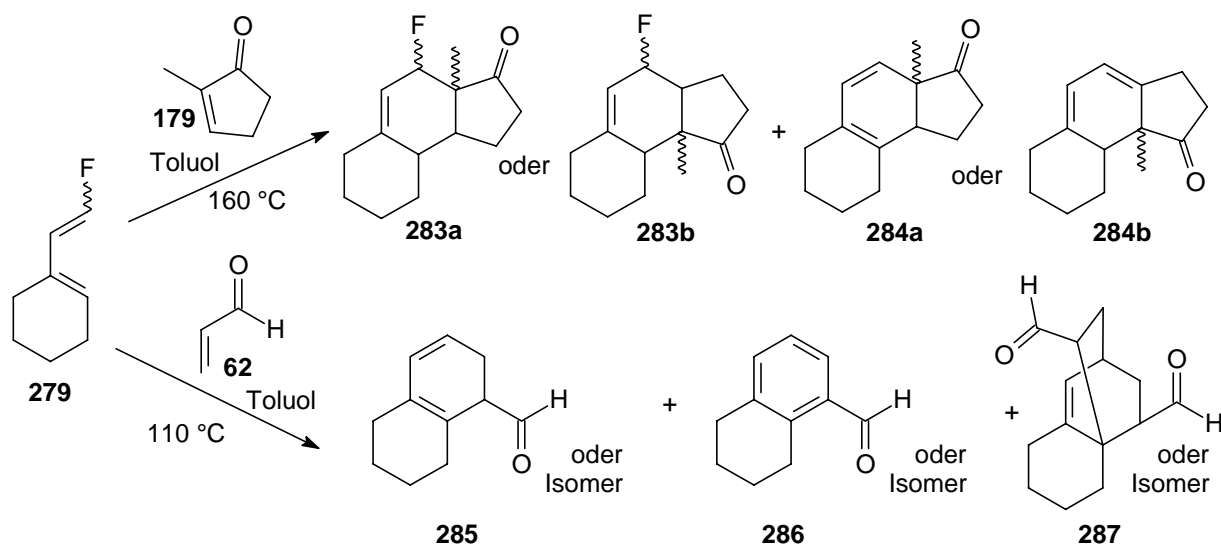
Unter den normalen Reaktionsbedingungen<sup>108</sup> wurde jedoch nur ein Umsatz von 8 % erreicht (Tab. 17, Versuch 1). Die Verlängerung der Reaktionszeit auf sieben Tage bei Raumtemperatur (Versuch 2) brachte einen Umsatz von 52 %, wobei als Nebenprodukt (*E*)-3-Chlormethylcyclohexen (**282**) zu 5 % nachgewiesen wurde. Erhitzte man das Reaktionsgemisch jedoch für 23 Stunden auf 55 °C, so wurde 39%iger Umsatz zu den isomeren Fluorvinylcyclohexenen **279** erreicht, wobei auch 32 % des Chlorierungsproduktes **282** gebildet wurden (Versuch 3). Den besten Kompromiß bot Versuch 4. Nach 90 Stunden bei 47 °C war **279** hier zu 67 % im Produktgemisch enthalten. Die Ausbeute an **279** (im Gemisch mit **281** und **282**) betrug nach Kugelrohrdestillation 41 %, wobei die Reinheit von **279** bei maximal 79% lag. Bei allen Varianten entstanden die Fluordiene **279** im Verhältnis 1 : 1. **279** ist recht instabil, und direkt nach der Destillation setzt Zersetzung ein. Das erhaltene Fluordienmisch wurde deshalb direkt in den entsprechenden DIELS-ALDER-Reaktionen eingesetzt und parallel dazu spektroskopisch untersucht.

In den Massenspektren von (*E*)- bzw. (*Z*)-**279** ist der Molekülionenpeak jeweils auch Basispeak. Die Zuordnung der Isomere **279** erfolgte <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch über die <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub>-

Kopplungskonstante, die im (*E*)-Isomer  $^3J_{F,H(cis)} = 20.0$  Hz und im *Z*-Isomer  $^3J_{F,H(trans)} = 47.7$  Hz beträgt. Die weiteren spektroskopischen Daten sind dem exp. Teil zu entnehmen.

### DIELS-ALDER-Reaktionen von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen mit verschiedenen Dienophilen

Die [4+2]-Cycloadditionen von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) mit Acrolein (**62**) und 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) sind unter thermischen Bedingungen untersucht worden. Die letztere Reaktion ist auch interessant, da **179** hier als D-Ringbaustein und **279** als B-Ringbaustein fungiert, also durch die Cycloaddition formal der C-Ring eines Steroidgerüsts aufgebaut wird, womit das BCD-Fragment eines in 12-Position fluorierten Steroidsystems entstehen würde (bzw. im Falle des Modelldiens **279** also ein 1,2,3,4-Tetranor-12-fluorsteroid **283a** (Abb. 111)). Die Ergebnisse beider Reaktionen sind in folgender Abbildung wiedergegeben:



**Abb. 111:** Massenspektrometrisch beobachtete Addukte der DIELS-ALDER-Reaktion von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) mit 2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) bzw. Acrolein (**62**).

2-Methylcyclopent-2-en-1-on (**179**) wurde mit 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) im Druckgefäß sechs Tage lang in Toluol auf 160 °C erhitzt. Hiernach wurde gaschromatographisch die Bildung eines komplexen Gemisches nachgewiesen, welches laut massenspektrometrischer Analyse (GC/MS) zu ca. 6 % eines der oben dargestellten fluorierten Cycloaddukte **283a** bzw. **283b** und ca. 5 % eines Adduktes **284** wahrscheinlich machte (Abb. 111), das aus der Abspaltung von HF durch 1,2- oder 1,4-Eliminierung aus

einem der fluorierten Produkte **283** entstanden ist. **283** zeigte im Massenspektrum die erwarteten Fragmentpeaks, die sich durch HF-Eliminierung, CO-Verlust und  $\alpha$ -Spaltungen ergeben. Auch eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion ist bei  $m/z = 97$  [**179**<sup>+</sup> + H] zu erkennen, die im Falle von **284** erwartungsgemäß nicht beobachtet wird. Die Reaktion von **279** mit **179** in Gegenwart von 33 Mol% TiCl<sub>4</sub> bei Raumtemperatur lieferte nur fluorfreie Produkte, wobei das oben beschriebene, durch HF-Eliminierung entstandene Cycloaddukt **284** nicht enthalten war.

Die thermische DIELS-ALDER-Reaktion von Acrolein (**62**) mit 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) (110 °C, 5 h) erbrachte ebenfalls ein komplexes Gemisch (GC), das nach massenspektrometrischer Analyse keine fluorierten Cycloaddukte, sondern u.a. **285** (7 % GC) und **286** (4 % GC), welches durch Aromatisierung von **285** zu erklären ist, enthielt (Abb. 111). Außerdem wurden 5 % eines 2:1-Adduktes (**287**) aus **62** und **279** detektiert, dessen Entstehung durch eine Tandem-DIELS-ALDER-Reaktion/HF-Eliminierung/DIELS-ALDER-Reaktion möglich ist. Ein solches 2:1-Addukt konnte bei der thermischen [4+2]-Cycloaddition von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) mit 3.3 Äquivalenten Maleinsäureanhydrid (**271**) isoliert und charakterisiert werden:

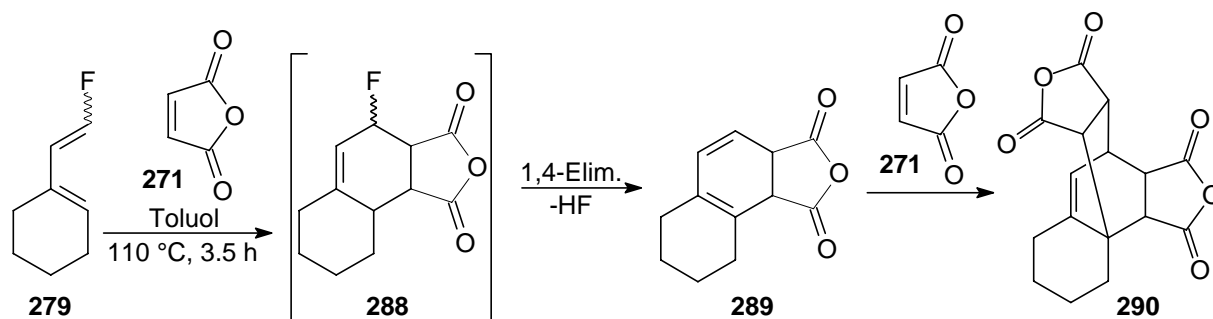
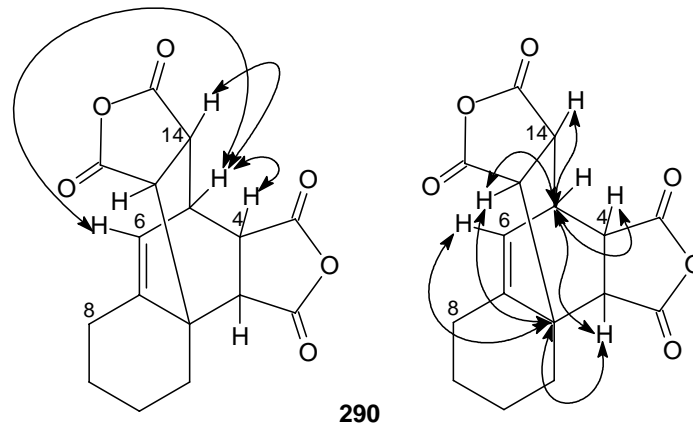


Abb. 112: DIELS-ALDER-Reaktion von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) mit Maleinsäureanhydrid (**271**).

Während das primäre Cycloaddukt **288** weder isoliert noch massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte, war das Hexahydronaphthofurandion **289**, das Produkt einer 1,4-HF-Eliminierung aus **288** (Abb. 112), im Rohproduktgemisch zu 18 % (GC) enthalten. Die Lage der Doppelbindungen in **289** wurde durch Isolierung des Folgeproduktes **290** wahrscheinlich gemacht. Das Bisfurandion **290** wurde nach Säulenchromatographie und Umkristallisation in 19%iger Ausbeute erhalten, während **289** sich im Zuge der Aufarbeitung bzw. Säulenchromatographie weitgehend zersetzte.

Massenspektrometrisch weist **290** bei  $m/z = 302$  den erwarteten Molekülionenpeak auf und zeigt charakteristische Zerfälle wie CO- und CO<sub>2</sub>-Verlust. Der Peak bei  $m/z = 203$  entsteht

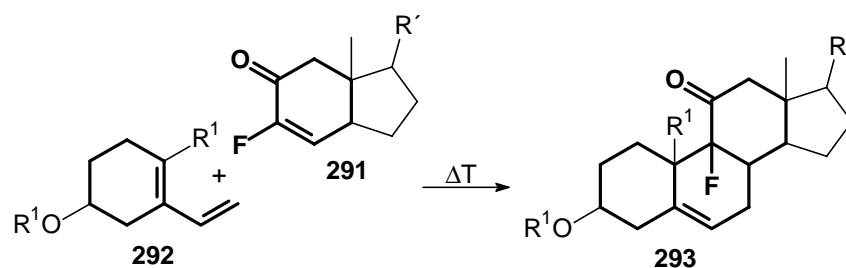
durch Retro-DIELS-ALDER-Reaktion ( $M^+$  – Maleinsäureanhydrid – H). Versuche, zur Konfigurationsbestimmung von **290** geeignete Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, waren bisher erfolglos. Die Zuordnung der Struktur des Bisfuranidions **290** wurde daher durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren gesichert. Einige relevante  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen sind folgender Abbildung zu entnehmen. Unterstützt wird die Zuordnung auch durch die - aus Übersichtlichkeitsgründen nicht mehr eingezeichneten - Kopplungen von C-6 zu 4-H, zu 14-H und zu 8-H.



Die hier erhaltenen Resultate zeigen, daß auch 1-Fluorbutadiene für den Aufbau von Teilen von Steroidgerüsten nicht geeignet sind, da sich die primär gebildeten Cycloaddukte durch HF-Eliminierung und gegebenenfalls durch anschließende DIELS-ALDER-Reaktion der so gebildeten Diene mit dem Dienophil stabilisieren.

### 3.5.3.2 Fluorierte Dienophile und unfluorierte Diene als Synthesebausteine

Desweiteren ist der Aufbau des B-Ringes eines fluorierten Steroidgerüsts auch durch einen, z.B. in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe fluorierten, dienophilen CD-Baustein **291** denkbar, wodurch Steroide mit Fluor in 9-Position resultieren würden:



**Abb. 113:** DIELS-ALDER-Reaktion des Vinylcyclohexens **292** mit dem fluorierten CD-Ringbaustein **291**.

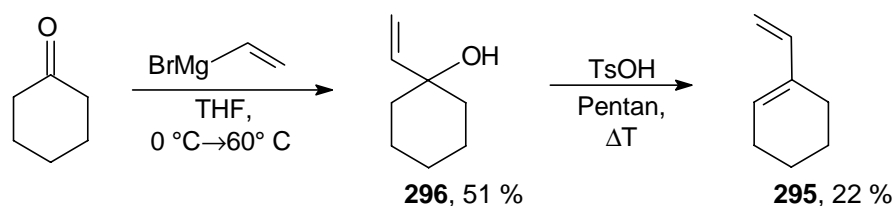


Nach erfolgreichen Experimenten zur DIELS-ALDER-Reaktion acyclischer  $\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen in unserem Arbeitskreis<sup>80,81</sup> (vgl. auch Abschn. 3.3.2) war erwartet worden, daß solche Reaktionen auch mit fluorierten Cyclohexenonen Erfolg haben. An einer Modellreaktion des 2-Fluorcyclohex-2-enons (**294**) mit 1-Vinylcyclohexen (**295**), deren Strukturen in Abb. 113 hervorgehoben sind, sollte dieser Reaktionstyp erprobt werden.

### 3.5.3.2.1 Synthese der Modellsubstrate

#### Darstellung von 1-Vinylcyclohexen

1-Vinylcyclohexen (**295**) wurde ausgehend von Cyclohexanon durch GRIGNARD-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid in THF nach HERZ und JUO<sup>297</sup> (51 % Ausbeute) und nachfolgende säurekatalysierte Dehydratisierung des gebildeten 1-Vinylcyclohexanols (**296**)<sup>298</sup> dargestellt.



**Abb. 114:** Darstellung von 1-Vinylcyclohexen (**295**).<sup>297,298</sup>

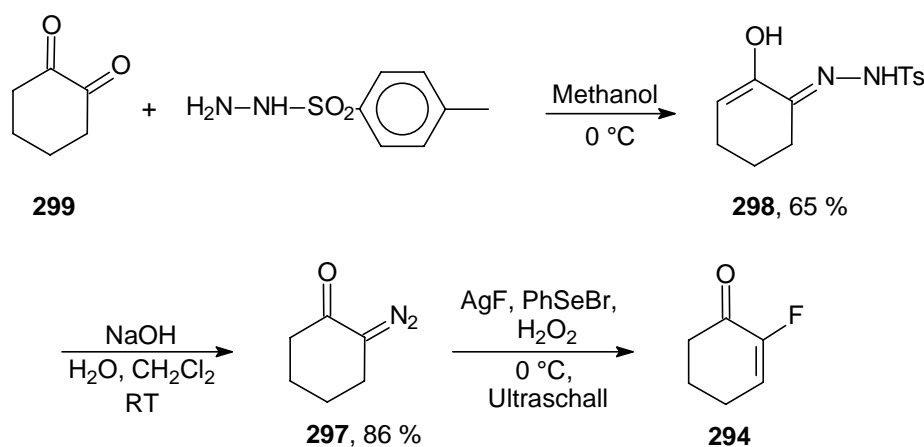
Die geringe Ausbeute von 22 % ist auf die weitgehende Polymerisation des Sumpfes bei der Destillation zurückzuführen.

#### Darstellung von 2-Fluorcyclohex-2-enon

$\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen sind aus  $\alpha$ -Diazoketonen<sup>299</sup> durch Phenylselenenylfluorierung, durch Addition von Chlorfluorcarben an Trimethylsilylenol-ether<sup>300</sup> und aus Allyl- $\alpha$ -fluor- $\beta$ -ketocarboxylaten<sup>301</sup> durch Palladium-katalysierte Decarboxylierung dargestellt worden. Die vom Alken ausgehende vierstufige Synthese von  $\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen nach ERNET<sup>80</sup> ist wegen des Eliminierungsschrittes nur für acyclische oder makrocyclische<sup>104b</sup> Verbindungen geeignet. Zur Synthese von **294** wurde deshalb auf die Darstellung nach TOMODA et al.<sup>299</sup> über das  $\alpha$ -Diazoketon **297** zurückgegriffen.

Die Darstellung der Diazoverbindung **297** erfolgte nach einer Vorschrift von STETTER et al.<sup>302</sup> über das Monotosylhydrazon **298** durch Umsetzung von 1,2-Cyclohexandion **299** mit

*p*-Toluolsulfonylhydrazin (65 % Ausbeute) und anschließende basische Diazotierung von **298** analog einer BAMFORD-STEVENSON-Reaktion<sup>207,303</sup> zu **297** (86 % Ausbeute).



**Abb. 115:** Darstellung von 2-Fluorcyclohex-2-enon (**294**) aus 1,2-Cyclohexandion **299**.<sup>302,299</sup>

Aus der Publikation<sup>302</sup> zur Darstellung von **298** geht nicht hervor, welche Struktur das Hydrazone hat. Die Auswertung des NMR-Spektrums zeigt, daß es in der Enolform vorliegt. Deutlich zu erkennen ist im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum das olefinische Proton bei  $\delta = 5.50$  ppm mit einer  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 4.7 Hz und das Fehlen der entsprechenden Methylengruppe, die im Fall des  $\alpha$ -Ketohydrazons zu erwarten wäre. Außerdem fehlt im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum das Signal der Carbonylgruppe, während bei 110.2 ppm der olefinische CH-Kohlenstoff und bei 147.3 ppm der quartäre vinyliche Kohlenstoff zu finden sind.

Die Substitution der Diazogruppe von 2-Diazocyclohexanon (**297**) durch Fluor und die Einführung der Doppelbindung erfolgte mit der Reagentienkombination Phenylselenenylbromid/Silberfluorid (Abb. 115).<sup>299</sup> Die Ausbeute kann nicht angegeben werden, da die Reinigung des Fluorcyclohexenons **294** nicht möglich war. Ein Destillationsversuch endete mit der Zersetzung von **294**; nach Säulenfiltration wurde **294** lediglich mit einem Anteil von 53 % (GC) erhalten, die Hauptverunreinigung bestand aus Diphenyldiselenid ( $\text{PhSeSePh}$ ). Die folgenden DIELS-ALDER-Reaktionen wurden mit diesem Rohprodukt durchgeführt.

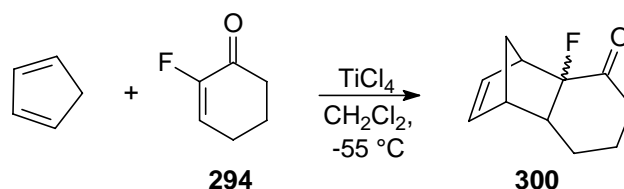
### 3.5.3.2.2 DIELS-ALDER-Reaktionen von 1-Vinylcyclohexen mit 2-Fluorcyclohex-2-enon

Die in einem kommerziellen Mikrowellenofen (500 W) in Toluol durchgeführte Reaktion zwischen 2-Fluorcyclohex-2-enon (**294**) und 1-Vinylcyclohexen (**295**) war auch nach verlängerter Reaktionszeit ( $3 \times 10$  min) trotz eines hohen Dien-Überschusses erfolglos. Die

Gründe für das Ausbleiben der Umsetzung sind noch unklar, zumal die Reaktionen des offenkettigen 2-Fluoroct-1-en-3-ons (**43**) sowohl mit Cyclopentadien<sup>80,94</sup> (vgl. auch Abschn. 3.3.2) als auch mit 2,3-Dimethylbutadien<sup>80,94</sup> erfolgreich waren. Auch thermisch konnte die Cycloaddition bei 140 °C in Toluol nicht erzwungen werden.

### 3.5.3.2.3 DIELS–ALDER–Reaktion zwischen Cyclopentadien und 2-Fluorcyclohex-2-enon

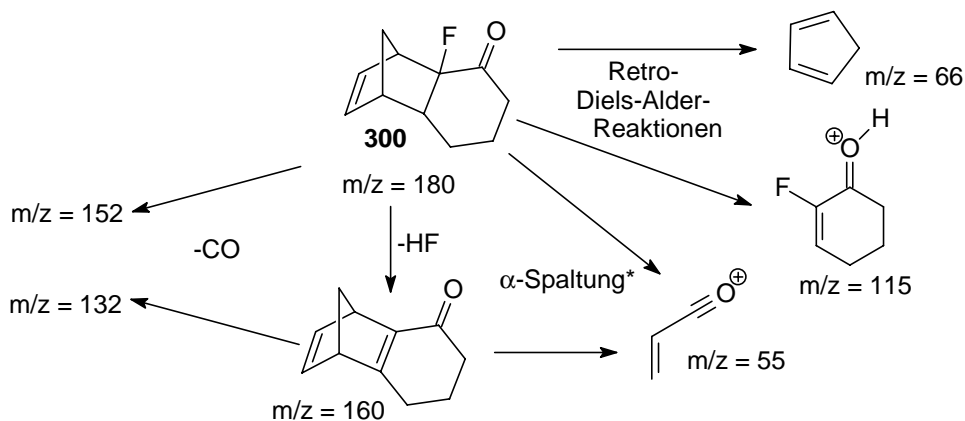
Cyclopentadien ist wegen seiner Rigidität und der für eine [4+2]-Cycloaddition günstigen cisoiden Anordnung der Doppelbindungen um ein Vielfaches reaktiver als 1-Vinylcyclohexen (**295**). Beispielsweise weist Cyclopentadien bei der Reaktion mit Maleinsäureanhydrid (**271**) die 1350fache Reaktivität von Butadien auf.<sup>304</sup> Die DIELS-ALDER-Reaktion von **294** mit Cyclopentadien wurde unter Titan-tetrachlorid-Katalyse in Dichlormethan bei -55 °C durchgeführt und zeigte nach 85 Minuten einen 13%igen Umsatz, wahrscheinlich zum unten gezeigten Cycloaddukt **300**, dessen Charakterisierung bisher nur massenspektrometrisch erfolgen konnte.



**Abb. 116:** Titan-tetrachlorid-katalysierte DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluorcyclohex-2-enon (**294**) mit Cyclopentadien.

Eine Reaktionskontrolle nach 20 Stunden zeigte keinen weiteren Umsatz. Die Zugabe eines weiteren Äquivalents Titan-tetrachlorids führte zur überwiegenden Zersetzung des Dienophils **294** und des Cycloaddukts **300**. Daraufhin wurde die Reaktion auch thermisch bei 120 bzw. 140 °C in Toluol durchgeführt. Jedoch konnte hier kein fluoriertes Addukt nachgewiesen werden.

Die massenspektrometrisch beobachteten charakteristischen Zerfälle von **300** sind in folgender Abbildung dargestellt:



**Abb. 117:** Charakteristische Zerfallsreaktionen des Cycloadduktes **300** im Massenspektrum. Die angegebenen Strukturen sind als Ionen zu verstehen.

\* gefolgt von Wasserstoffübertragung und radikalischer Spaltung gemäß Lit.<sup>147</sup>

Da selbst mit dem reaktiven Cyclopentadien - zumindest in den orientierenden Versuchen - je nach Reaktionsbedingungen kein bzw. nur unvollständiger Umsatz zum Cycloaddukt **300** erreicht werden konnte, scheinen auch [4+2]-Cycloadditionen cyclischer  $\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen kein geeigneter Weg zum Aufbau von Steroidgerüsten zu sein.

In diesem Kapitel wurde gezeigt, daß aus DANES Dien (**50**) und fluorierten Dienophilen fluorierte Analoga bzw. Vorstufen von Steroiden dargestellt werden können, wohingegen aus fluorierten Derivaten von **50** und entsprechenden Modellverbindungen mit nichtfluorierten Dienophilen nur komplexe Produktgemische gebildet wurden.

### 3.6 Fluorierte Cantharidinaloga

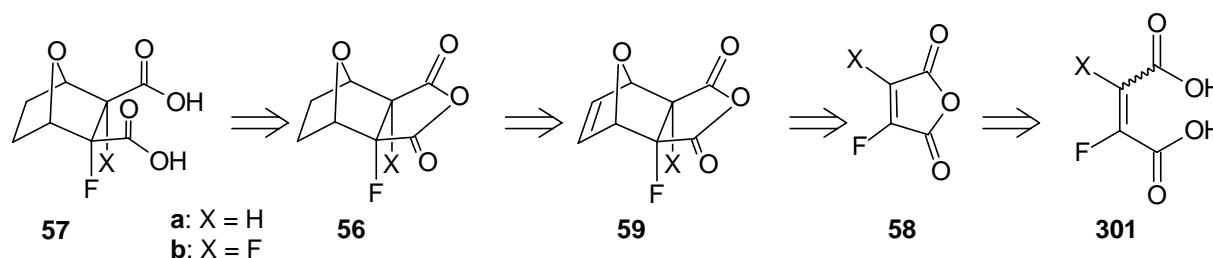
In Abschn. 1.4.2 ist bereits auf die große Bandbreite biologischer Aktivität der Cantharidine eingegangen worden. Aufgrund potentiell veränderter biologischer Aktivität, z.B. verringerter Toxizität fluorierter Cantharidinaloga (z.B. **56** und **57**), stellen solche Verbindungen interessante Synthesziele dar.

Schlüsselschritt in den Synthesen dieser Verbindungen soll eine DIELS-ALDER-Reaktion von Furan mit dem jeweiligen fluorierten Maleinsäureanhydrid sein. Neben den in dieser Arbeit beschriebenen sind auch verschiedene andere [4+2]-Cycloadditionen fluorierter Dienophile in der Literatur beschrieben (vgl. Abschn.1.5.2). In der Regel werden mit Cyclopentadien oder Furan als Dien im Fall von monofluorierten oder *cis*-1,2-difluorierten Vinylverbindungen die

*exo*-Produkte\* gebildet<sup>84a,85,86,90,129</sup> (vgl. auch Abschn. 3.3.2), während DIELS-ALDER-Reaktionen mit unfluorierten Dienophilen meist *endo*-selektiv sind.<sup>101</sup> Die Darstellung fluoriertes *endo*-Derivate ist aber hier nicht erwünscht, da sich die unfluorierten *endo*-Verbindungen als biologisch deutlich weniger aktiv erwiesen.<sup>72</sup>

### 3.6.1 Synthesekonzept

Unter Nutzung von DIELS-ALDER-Reaktionen fluoriertes Maleinsäureanhydride **58** ergibt sich folgender möglicher Zugang zu den mono- und difluorierten Cantharidinanaloga **56** und **57**, der in Abb. 118 retrosynthetisch dargestellt ist.



**Abb. 118:** Retrosynthetische Analyse der Fluornorcantharidine **56** und der Fluorendothalle **57**.

Die Fluorendothalle **57** sollten durch Hydrolyse der Fluornorcantharidine **56** zugänglich sein. Eine Hydrierung der DIELS-ALDER-Addukte **59** von Furan mit den fluorierten Maleinsäureanhydriden **58** würde zu **56** führen. Die Fluormaleinsäureanhydride **58** wiederum sollten nach Literaturvorschriften<sup>165,305</sup> darzustellen sein.

### 3.6.2 Synthese der monofluorierten Cantharidinanaloga

#### 3.6.2.1 Synthese von Fluorbutendisäuren

Obiges Synthesekonzept (Abb. 118) startet im Fall der monofluorierten Verbindungen mit Fluormaleinsäure ((*E*)-**301a**) bzw. Fluorfumarsäure ((*Z*)-**301a**). Nach der klassischen Synthesesequenz von CASTLE et al. ist **301a** in vier Stufen aus Chlortrifluorethylen zugänglich.<sup>165</sup> Eine andere Syntheseroute startet mit der Fluorierung von Weinsäurediethylester mit Schwefeltetrafluorid<sup>308</sup> (bzw. einer Kombination aus SF<sub>4</sub> und HF)<sup>306</sup> oder der Fluorierung von Fumarsäuredimethylester mit elementarem Fluor.<sup>307</sup> Der jeweils erhaltene  $\alpha,\alpha'$ -Difluorbernsteinsäurediethylester wird anschließend zu

\* Die Bezeichnung *endo/exo* bezieht sich auf die Stellung der Carbonyleinheit.

Fluorfumarsäure ((**Z**)-**301a**) dehydrofluoriert.<sup>308</sup> Um die vielstufige Synthese von CASTLE<sup>165</sup> bzw. das Arbeiten mit aggressiven bzw. sehr giftigen Reagentien wie SF<sub>4</sub>, HF oder F<sub>2</sub> zu vermeiden, sollte in dieser Arbeit ein neuer, direkter Zugang zur Fluorbutendisäure (**301a**) gefunden werden.

Zunächst wurde in orientierenden Experimenten versucht, Fumarsäuredimethylester mit *N*-Bromsuccinimid und Me<sub>3</sub>N·2.2HF oder OLAHS Reagenz (Py·9HF) zu bromfluorieren. Aufgrund der Elektronenarmut des Alkens konnte die Bromfluorierung jedoch nicht (Me<sub>3</sub>N·2.2HF) bzw. nur in Spuren (Py·9HF) erreicht werden. Deshalb wurde *cis*-But-2-en-1,4-diol (**302**) zur Bromfluorierung eingesetzt, womit sich folgender Syntheseweg zu Fluorfumarsäure ((**Z**)-**301a**) ergibt. Die für die nachfolgend vorgesehene Cyclisierung zum fluorierten Maleinsäureanhydrid **58a** „falsche“ Stereochemie wäre - wie in der Literatur beschrieben<sup>165</sup> und wie nachfolgende Untersuchungen gezeigt haben - nicht nachteilig.

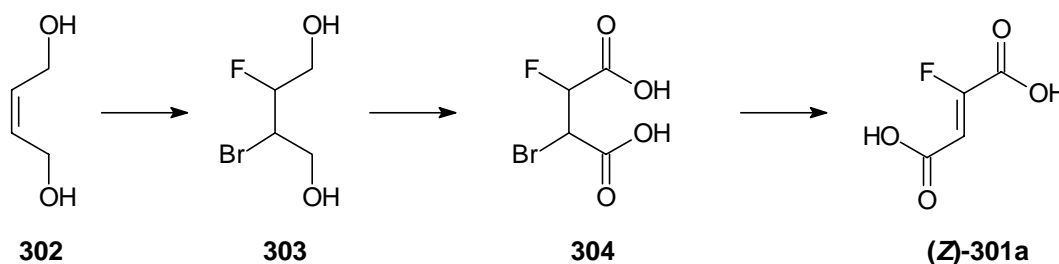


Abb. 119: Synthesesequenz zu Fluorfumarsäure ((**Z**)-**301a**) ausgehend von *cis*-But-2-en-1,4-diol (**302**).

Die Bromfluorierung wurde mit NBS und Me<sub>3</sub>N·3HF und Et<sub>3</sub>N·3HF in Aceton bzw. Ethylacetat durchgeführt. Das üblicherweise eingesetzte Dichlormethan ist aufgrund der schlechten Löslichkeit von **302** als Lösungsmittel nicht geeignet. Das beste Resultat wurde mit Me<sub>3</sub>N·3HF in Ethylacetat erreicht. Hier wurde *threo*-2-Brom-3-fluorbutan-1,4-diol (**threo-303**) in 43%iger Ausbeute isoliert.

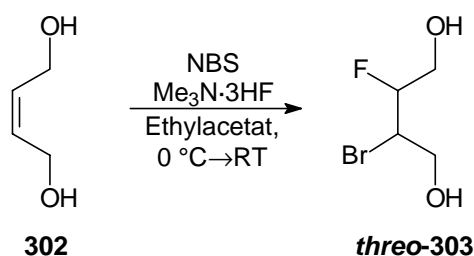


Abb. 120: Bromfluorierung von *cis*-But-2-en-1,4-diol (**302**).

Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit des Bromfluorids **threo-303** wurde abweichend von der üblichen wäßrigen Aufarbeitung lediglich mit wäßriger Ammoniak-Lösung neutralisiert und die vereinigten organischen Phasen nicht sauer und basisch gewaschen, so daß das bei der Reaktion entstehende Succinimid säulenchromatographisch abgetrennt werden mußte.

Das so gewonnene **threo-303** wurde anschließend mit dem JONES-Reagenz zu **threo-2-Brom-3-fluorbutandisäure (threo-304)** oxidiert, das nach Säulenfiltration jedoch nur in 41%iger Ausbeute und 70%iger Reinheit ( $^{19}\text{F}$ -NMR) (85 %, GC) erhalten wurde.

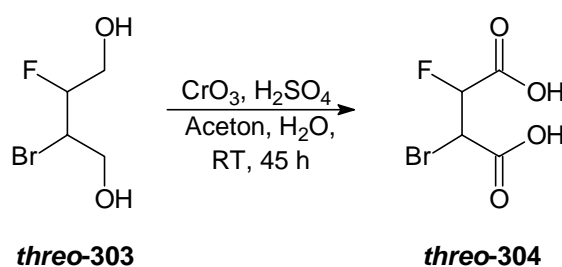


Abb. 121: JONES-Oxidation von **threo-2-Brom-3-fluorbutan-1,4-diol (threo-303)**.

Basisches Ausschütteln und Extrahieren der angesäuerten wäßrigen Phase brachte bezüglich der Reinheit von **threo-304** keinen Vorteil. Aufgrund der mäßigen Ausbeute und unzureichenden Reinheit von **threo-304** wurde eine Alternativsynthese ausgehend von (*E*)-Stilben (**305**) versucht, die zu **erythro-304** führen sollte:

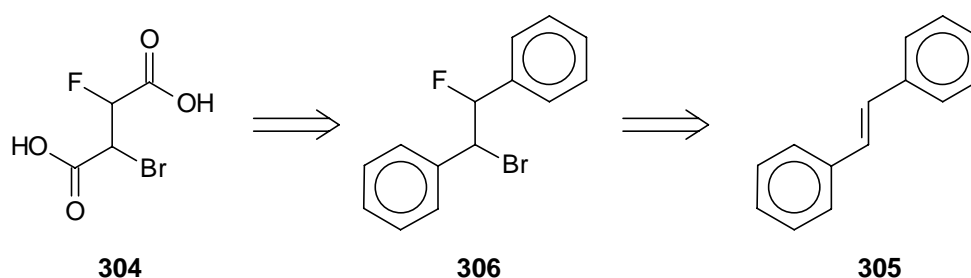


Abb. 122: Alternative retrosynthetische Analyse von 2-Brom-3-fluorbutandisäure (**304**).

Retrosynthetisch ist **erythro-304** durch eine Rutheniumtetraoxid-Oxidation auf **erythro-1-Brom-2-fluor-1,2-diphenylethan (erythro-306)** zurückzuführen, welches durch Bromfluorierung von (*E*)-Stilben<sup>309,310</sup> (**305**) zugänglich ist. Die Bromfluorierung wurde ähnlich einer Literaturvorschrift<sup>309</sup> mit OLAHs Reagenz (Py·9HF) durchgeführt, welches hier im Verhältnis 1 : 2 mit Et<sub>3</sub>N·3HF eingesetzt wurde, um mildere Reaktionsbedingungen zu bewirken:

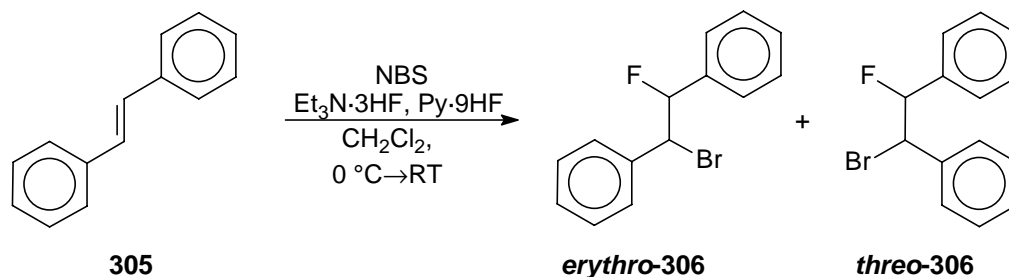


Abb. 123: Bromfluorierung von (*E*)-Stilben (**305**).

Auf diese Weise wurde **306** in quantitativer Rohausbeute als *erythro*/*threo*-Diastereomerengemisch im Verhältnis 97 : 3 erhalten. Durch nachfolgende Rutheniumtetraoxid-Oxidation analog den von SHARPLESS et al. beschriebenen Bedingungen<sup>311</sup> wurde 2-Brom-3-fluorbutandisäure (**304**) erhalten:

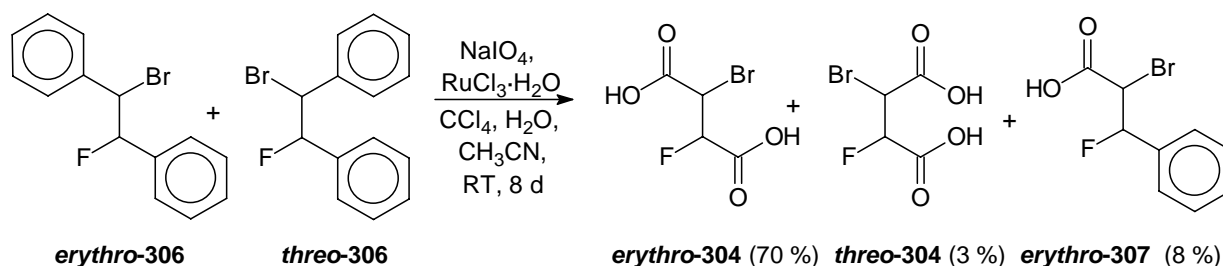


Abb. 124: Rutheniumtetraoxid-Oxidation von 2-Brom-3-fluorbutandisäure (**304**). Die Anteile der Produktsignale im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum sind in Klammern angegeben.

Die Reinigung des Rohproduktes, welches nach <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopischer Analyse nur noch Spuren von **306** enthielt, erfolgte durch basisches Ausschütteln und Extrahieren der angesäuerten wäßrigen Phase. **304** wurde im Gemisch mit **307** in 55%iger Ausbeute erhalten, das Diastereomerenverhältnis *erythro*/*threo* betrug 96 : 4. Die <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch bestimmte Reinheit von **304** lag bei 73 %. 8 % der Verunreinigung des obigen Gemisches konnten als *erythro*-2-Brom-3-fluor-3-phenylpropansäure (**307**), das Produkt einer einseitigen Oxidation, identifiziert werden. Nachteilig bei dieser Oxidationsmethode ist die hohe Reagentienmenge: So wurden für 0.7 g Edukt 25.7 g Natriumperiodat benötigt. Ein Versuch mit nur einem Drittel dieser Reagentienmenge führte zur Bildung von **304** und **307** im Verhältnis 1 : 2. Offensichtlich ist die Oxidation des Phenylringes in direkter Nachbarschaft zum Bromsubstituenten begünstigt. Mit der verringerten Menge an Oxidationsmittel wurden <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch im Rohprodukt noch erhebliche Mengen des Eduktes **306** nachgewiesen.

Die Regiochemie der Reaktion im Falle einseitiger Oxidation konnte bereits durch das Massenspektrum bestimmt werden: Hier tritt als Basispeak bei  $m/z = 109$  ein

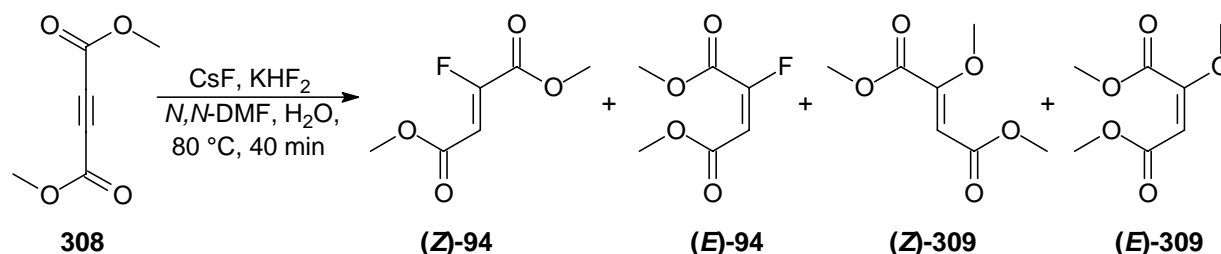


Phenylfluormethylfragment ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHF}^+$ ) auf. Auch die Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bestätigen diese Zuordnung: Die Resonanz des aromatischen *ipso*-Kohlenstoffes bei 135.8 ppm ist mit einer Kopplungskonstante von  $^2J_{\text{C,F}} = 19.1$  Hz aufgespalten, während das Signal des Carboxylkohlenstoffes bei 172.2 ppm ein Singulett ist.

Die nun erforderliche Eliminierung von HBr aus den Bromfluoriden **304** wurde mit ca. drei Äquivalenten NaOH in Wasser bei 60 °C (5 h) versucht. Nach wäßriger Aufarbeitung wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, welches laut  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum nicht die erwartete Fluormaleinsäure ((*E*)-**301a**), und auch nur in Spuren das Eliminierungsprodukt aus *threo*-**304**, Fluorfumarsäure ((*Z*)-**301a**), enthielt. Weitere Versuche zu dieser Eliminierung wurden nicht durchgeführt.

Alternativ könnte man die Eliminierung nach Veresterung des Bromfluordiols **303** mit einer Stickstoffbase durchführen, da bei direkter Eliminierung von **303** mit der Bildung von Epoxiden bzw. Oxacyclobutanen zu rechnen ist. Eine versuchte direkte Eliminierung von **303** mit Kalium-*tert*-butanolat führte laut  $^{19}\text{F}$ -NMR erwartungsgemäß nicht zu Vinylfluoriden, sondern zu Produktgemischen mit Signalen im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum im Bereich von -193 bis -198 ppm, die die Bildung von fluorierten Epoxiden oder Oxacyclobutanen nicht ausschließen. Außerdem würde ein zusätzlicher Veresterungsschritt vor der Eliminierung und die später notwendige Verseifung die Synthese um zwei Stufen verlängern, so daß sie unattraktiv wird.

Aufgrund des hohen Reagentienbedarfs der Rutheniumtetraoxidoxidation und der problematischen anschließenden HBr-Eliminierung wurde nach einem anderen Syntheseweg zu Fluorbutensäure (**301a**) gesucht. COUSSEAU und Mitarbeiter<sup>312</sup> beschreiben die Synthese von Fluorfumarsäuredimethylester (**94**) aus Butindicarbonsäuredimethylester (**308**) mit  $\text{CsF}/\text{KHF}_2$  in einem Zweiphasensystem in maximal 72%iger Ausbeute.



**Abb. 125:** Darstellung von Fluorbutendisäuredimethylester (**94**) über eine nucleophile Fluorid-Addition.<sup>312</sup>

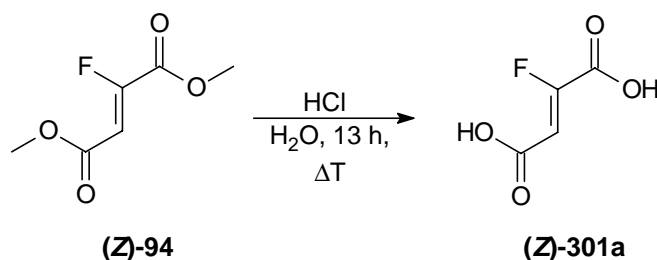
Hierbei wird offenbar Fluorid nucleophil an die sehr elektronenarme Dreifachbindung addiert und anschließend durch Wasser protoniert. Zur Minimierung von Nebenreaktionen

soll Kaliumhydrogendifluorid geeignet sein, welches das bei der Reaktion entstehende Hydroxid neutralisiert.<sup>312</sup>

Die in der Literatur<sup>312</sup> angegebenen Ausbeuten von 72 % (bei Verwendung von Kaliumhydrogendifluorid) bzw. 67 % (ohne  $\text{KHF}_2$ ) konnten nicht reproduziert werden. Die im experimentellen Teil angegebene Versuchsvorschrift ist in mehreren Versuchen optimiert worden, vor allem bezüglich der Aufarbeitung, über die die Originalliteratur keine Angaben macht. Nach Säulenchromatographie wurde **94** in maximal 23%iger Ausbeute isoliert. Desweiteren wurden als Nebenprodukte 6 % (*Z/E*)-Methoxybutendisäuredimethylester (**309**) im Verhältnis *Z/E* von 5 : 1 isoliert (Abb. 125), die auch in geringen Mengen bei unvollständigem Umsatz und leicht verringerter Temperatur gebildet wurden und in den Literaturangaben<sup>312</sup> keine Erwähnung fanden. Verlängerte Reaktionszeit und erhöhte Temperatur begünstigen die Bildung dieser Nebenprodukte. Die erreichte *Z/E*-Selektivität der Fluorbutendisäuren **94** war jedoch deutlich besser als in der Literatur angegeben (98 : 2 gegenüber 85 : 15).

Da die Nebenprodukte **309** wahrscheinlich durch nucleophile Substitution des vinylichen Fluorids von **94** gegen eine Methoxygruppe entstehen und die Reagentien keine Methoxyfunktion enthalten, können sie nur aus einer vorhergehenden Verseifung von Butindicarbonsäuredimethylester (**308**) oder Fluorbutendisäuredimethylester (**94**) resultieren. Deshalb wurde das Rohprodukt untersucht: Massenspektrometrisch konnten Fluorbutensäuremonomethylester und Fluorbutendisäure (**301a**) detektiert werden, außerdem eine höhermolekulare, nicht näher charakterisierte Verbindung.

Fluorfumarsäuredimethylester ((*Z*)-**94**) wurde analog zu einer Vorschrift von SATTLER<sup>313</sup> zur Hydrolyse fluorierter Methylester mit verdünnter Salzsäure umgesetzt und so Fluorfumarsäure ((*Z*)-**301a**) in 78%iger Ausbeute erhalten.

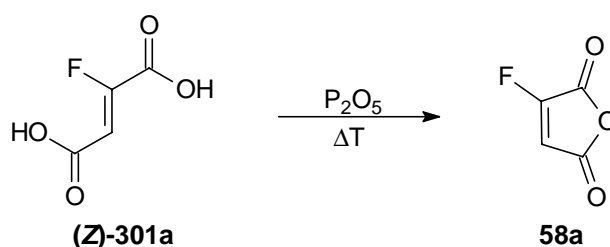


**Abb. 126:** Verseifung von Fluorfumarsäuredimethylester ((*Z*)-**94**).

Hierdurch wurde ein zweistufiger Zugang zu (**Z**)-**301a** als Alternative zur klassischen, vierstufigen Synthesesequenz (19 % Ausbeute) nach CASTLE et al.<sup>165</sup> gefunden. Die Gesamtausbeute der neuen Synthese betrug 18 %.

### 3.6.2.2 Darstellung von Fluormaleinsäureanhydrid

Fluorfumarsäure ((**Z**)-**301a**) wurde gemäß einer Vorschrift von CASTLE et al.<sup>165</sup> durch Erhitzen mit Phosphorpentoxid dehydratisiert, wobei auch die für die Cyclisierung notwendige Doppelbindungsisomerisierung stattfindet und das Produkt aus dem Reaktionsgefäß kontinuierlich abdestilliert.

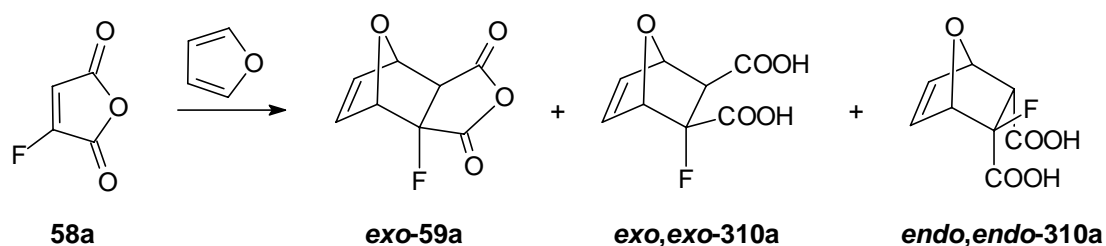


**Abb. 127:** Dehydratisierung von Fluorfumarsäure ((**Z**)-**301a**).

Das aufgefangene Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**) enthielt kleine Mengen Säure und wurde deshalb über eine VIGREUX-Kolonnen redestilliert. Hiernach betrug die Ausbeute an reinem **58a** 58 %.

### 3.6.2.3 DIELS-ALDER-Reaktion von Fluormaleinsäureanhydrid mit Furan

Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**) wurde unter milden Bedingungen (55 °C) mit Furan stereoselektiv zum DIELS-ALDER-Addukt *exo*-**59a** umgesetzt (Tab. 18), das nach einer Reaktionszeit von 52 Stunden in 70%iger Ausbeute isoliert wurde. Der zeitliche Verlauf dieser DIELS-ALDER-Reaktion kann gaschromatographisch nicht verfolgt werden, da im Injektor bzw. auf der Säule des Gaschromatographen eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion zu den Edukten stattfindet.



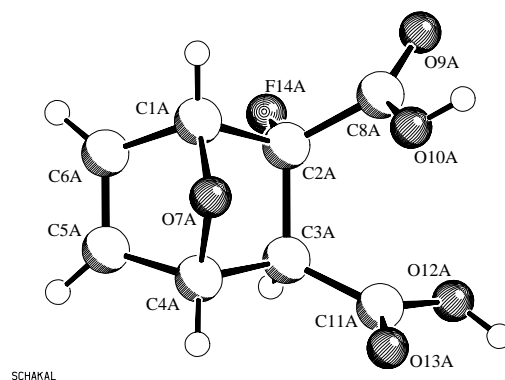
**Tab. 18:** Produktverteilung der DIELS-ALDER-Reaktion von Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**) mit Furan.

Reaktions- bedingungen	Zeit [h]	Ausbeute [%]		
		<i>exo-59a</i>	<i>exo,exo-310a</i>	<i>endo,endo-310a</i>
55 °C	52	70	11	1
Mikrowellen	1	37	29	4

Als Nebenprodukte, die durch Hydrolyse der primären Cycladukte entstanden sind, wurden nach Säulenchromatographie *exo,exo-310a* und *endo,endo-310a* in 12%iger Ausbeute als Gemisch isoliert (Tab. 18). *Exo-59a* und *exo,exo-310a* wurden bereits in der Literatur in Verbindung mit  $^{19}\text{F}$ -NMR-Messungen erwähnt, die Autoren stellen aber lediglich fest, daß *exo-59a* durch DIELS-ALDER-Reaktion gebildet wurde, ohne experimentelle Details anzugeben. Lediglich ein Schmelzpunkt wurde mitgeteilt; das gleiche gilt sinngemäß für *exo,exo-310a*.<sup>314</sup> Die [4+2]-Cycloaddition kann auch in einem haushaltsüblichen Mikrowellenofen in bedeutend verkürzter Reaktionszeit (1 h gegenüber 52 h für die konventionelle thermische Reaktion) durchgeführt werden, wobei die klassische thermische Reaktion bezüglich der Reaktionsdauer nicht optimiert wurde. Die mikrowellenvermittelte Reaktion ist jedoch aufgrund partieller Hydrolyse von **59a** (bzw. Fluorfumarsäure ((*Z*)-**301a**)) weniger selektiv und verläuft mit verringerter Ausbeute (*exo-59a*: 37 %, *exo,exo-310a*: 29 %, *endo,endo-310a*: 4 %, Tab. 18).

Der Anteil an Disäure **310a**, der in diesen [4+2]-Cycloadditionen gebildet wurde, ist wahrscheinlich weniger von den Reaktionsbedingungen (Mikrowellenofen, Ölbad) abhängig als von der Zeit, die das Rohprodukt der Luft oder bei der Säulenchromatographie den nicht absolutierten Lösungsmitteln ausgesetzt ist. Das reine Cycloaddukt *exo-59a* erwies sich als hygroskopisch und wandelte sich an der Luft innerhalb weniger Tage in die Dicarbonsäure „5,6-Didehydro-2-fluorendothall“ (*exo,exo-310a*) um. Diese Verbindung entsteht auch selektiv durch Hydrolyse von *exo-59a* mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung in einer Ausbeute von 95 %. Von dieser Verbindung konnten durch langsame Kristallisation aus *tert*-Butylmethylether Einkristalle gezüchtet werden, die für eine Röntgenstrukturanalyse

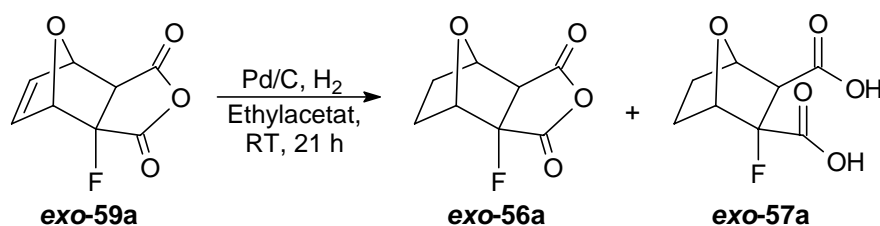
geeignet waren. Die Kristallstruktur bestätigt die aus den spektroskopischen Daten (vgl. exp. Teil) und dem Verlauf der Reaktionen mit anderen fluorierten Dienophilen (vgl. Abschn. 3.6) gefolgerte *exo,exo*-Konfiguration der Verbindung.



**Abb. 128:** Kristallstruktur von *exo,exo*-2-Fluor-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure (*exo,exo*-310a).

### 3.6.2.4 Hydrierung von 5,6-Didehydro-2-fluornorcantharidin

Der letzte Schritt zu 2-Fluornorcantharidin (**56a**) ist die katalytische Hydrierung (Wasserstoff über Pd/C) von *exo*-**59a**, die in 92%iger Ausbeute das Zielprodukt lieferte (Abb. 129). Als Nebenprodukt wurde die hydrierte Dicarbonsäure 2-Fluorendothall (*exo*-**57a**) in 7% Ausbeute erhalten, deren Bildung durch die Hydrolyseempfindlichkeit von *exo*-**59a** bzw. *exo*-**56a** zu erklären ist.



**Abb. 129:** Katalytische Hydrierung von 5,6-Didehydro-2-fluornorcantharidin (*exo*-**59a**).

*Exo*-**56a** wurde selektiv durch milde basische Hydrolyse in 93%iger Ausbeute in 2-Fluorendothall (*exo*-**57a**) überführt. Alternativ kann man letztere Verbindung jedoch auch erhalten, indem man *exo*-**56a** über einige Tage der Luftfeuchtigkeit aussetzt.

Die Strukturen der erhaltenen Verbindungen wurden mittels Massenspektrometrie und der üblichen spektroskopischen Methoden zugeordnet (vgl. exp. Teil). NMR-spektroskopisch

unterscheiden sich *exo-56a* und *exo-57a* neben den nur im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von *exo-57a* vorhandenen Signalen der Säureprotonen (bei 9.9 ppm) vor allem  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch: Hier weist *exo-56a* bei -183.0 ppm ein Dublett auf ( $^3J_{\text{F,H(cis)}} = 13.1$  Hz), während man für *exo-57a* bei -158.7 ppm ein Dublett vom Dublett ( $^3J_{\text{F,H(cis)}} = 23.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,H(cis)}} = 4.5$  Hz) findet.

Zusammenfassend wurde also ausgehend von Fluorfumarsäuredimethylester (**94**) ein vierstufiger Zugang zum bisher unbekanntem 2-Fluornorcantharidin (*exo-56a*) in vier Stufen und einer Gesamtausbeute von 29 % gefunden.

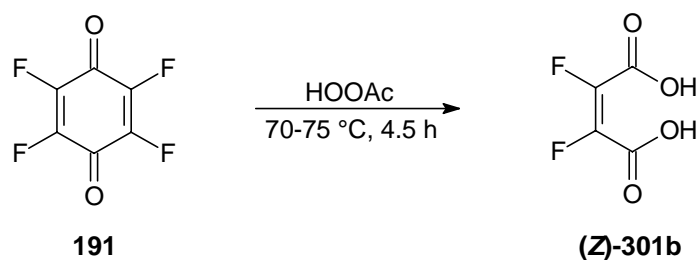
### 3.6.3 Synthese der difluorierten Cantharidinanaloga

#### 3.6.3.1 Synthese von Difluorbutendisäure

Die geplanten Synthesen difluorierte Cantharidinanaloga (Abb. 118) gehen von Difluormaleinsäure ((*Z*)-**301b**) bzw. Difluorfumarsäure ((*E*)-**301b**) aus. Zunächst wurde versucht, Difluormaleinsäure ((*Z*)-**301b**) auf elektrochemischem Wege durch anodische Difluorierung von But-2-in-1,4-diol zu erhalten. In der Literatur ist die elektrolytische Difluorierung von Styrol zu (1,2-Difluorethyl)benzol an Platin-Elektroden mit  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  beschrieben.<sup>315</sup> Analog dazu wurde hier versucht, But-2-in-1,4-diol elektrochemisch zu 2,3-Difluorbut-2-en-1,4-diol umzusetzen. Hierzu wurde in  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  in einer ungeteilten Zelle mit ausgeglühten Platinelektroden bei 10 °C galvanostatisch bis zu einem Elektronenumsatz von 2 F/mol gearbeitet. Im Rohprodukt konnten jedoch keine fluorierten Produkte gefunden werden. Auf die gleiche Weise wurde versucht, Butindicarbonsäuredimethylester zu fluorieren. Im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes fanden sich zahlreiche schwache Signale. Massenspektrometrisch konnten jedoch lediglich Produkte einer kathodischen Reduktion, (*E*)- und (*Z*)-But-2-en-1,4-dicarbonsäuredimethylester und Butan-1,4-dicarbonsäuredimethylester, nachgewiesen werden.

Da die Elektrolysen nicht zu den gewünschten Produkten führten, sollte Difluormaleinsäure ((*Z*)-**301b**) nach einem russischem Patent von KOBRINA et al.<sup>316</sup> aus dem Jahre 1972 bzw. ähnlich einer Literaturvorschrift<sup>317</sup> dargestellt werden. Hierzu wurde Pentafluorphenol in 35%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung mit Aluminiumoxid bei 60 °C 30 Stunden gerührt. Die anschließend nach Angaben der Patentvorschrift zur Reduktion der Peroxide zugegebene Menge Sulfid war nicht ausreichend. Nach Vernichtung aller Peroxide mit weiterem Sulfid und Eisen(II)sulfat lagen laut  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum im Rohprodukt nur 17 % Difluormaleinsäure ((*Z*)-**301b**) vor.

Daraufhin wurde **(Z)-301b** nach einer Literaturvorschrift von YAKOBSON et al.<sup>305</sup> durch Oxidation von Tetrafluorbenzochinon (**191**) mit 32%iger Peressigsäure dargestellt:

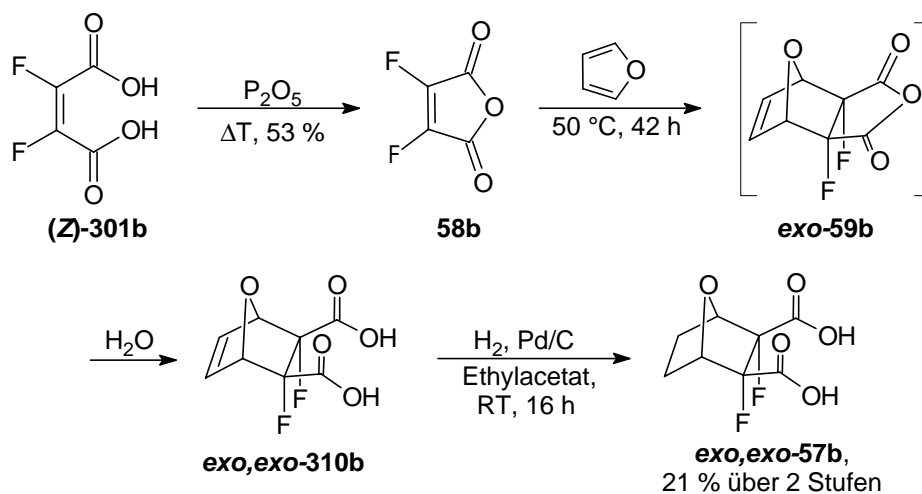


**Abb. 130:** Oxidation von Tetrafluorbenzochinon (**191**) zu Difluormaleinsäure ((**Z**)-**301b**).<sup>305</sup>

Auch bei dieser Vorschrift macht die Literatur keine Angaben zu Vernichtung der Peroxide, die dringend anzuraten ist und hier mit Eisen(II)sulfat erfolgte, da das Rohprodukt anschließend durch Sublimation gereinigt wurde (49 % Ausbeute). Auch HUDLICKÝ<sup>318</sup> ging bei der Darstellung der in seiner Arbeit eingesetzten Difluormaleinsäure ((**Z**)-**301b**) den Weg über Tetrafluorbenzochinon (**191**)<sup>305</sup> und nicht über das wesentlich billigere Pentafluorphenol.<sup>316,317</sup>

### 3.6.3.2 Darstellung von 2,3-Difluorendothall

Die anschließende Dehydratisierung von Difluormaleinsäure (**(Z)-301b**) zu Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**) erfolgte analog zu der von (**Z**)-**301a** mit Phosphorpentoxid in 53%iger Ausbeute (Abb. 131).<sup>165</sup> **58b** wurde aufgrund seiner Hydrolyseanfälligkeit direkt weiter zur thermischen DIELS-ALDER-Reaktion eingesetzt (Abb. 131).

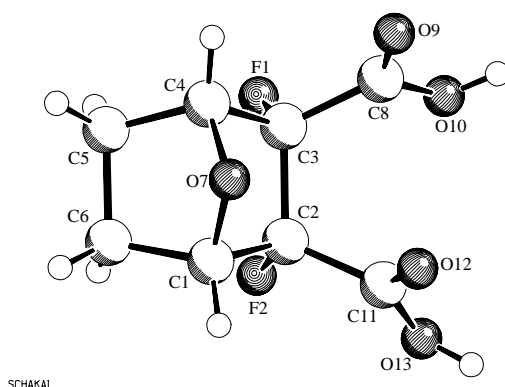


**Abb. 131:** Synthese von 2,3-Difluorendothall (**exo,exo-57b**) ausgehend von Difluormaleinsäure ((**Z**)-**301b**).

Bei der DIELS-ALDER-Reaktion von Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**) mit Furan wurde überraschenderweise nicht das erwartete Cycloaddukt *exo*-**59b** isoliert, sondern *exo,exo*-2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure (*exo,exo*-**310b**) (59%, Rohprodukt). Offenbar hydrolysiert das stereoselektiv gebildete Primärprodukt *exo*-**59b** während der Aufarbeitung bei Kontakt mit Feuchtigkeit (Abb. 131). Auch diese [4+2]-Cycloaddition konnte gaschromatographisch nicht verfolgt werden, da im Injektor bzw. auf der Säule des Gaschromatographen eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion zu den Edukten stattfindet. Versuche, die [4+2]-Cycloaddition durch mikrowellenvermittelte Reaktion zu vereinfachen, schlugen fehl. Es wurden lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Um festzustellen, ob es sich bei dem bei der thermischen DIELS-ALDER-Reaktion erhaltenen Produkt um das Anhydrid *exo*-**57b** oder die Disäure *exo,exo*-**310b** handelt, wurde eine analytische Menge des Produktes mit 2%iger Natriumhydrogencarbonatlösung umgesetzt, ähnlich wie in dieser Arbeit zur Darstellung von 2-Fluorendothall (*exo*-**52a**) beschrieben. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum nach dieser Umsetzung blieb unverändert, so daß es sich auch bei dem nach der Cycloaddition isolierten Produkt um *exo,exo*-**310b** handelte.

Die Disäure *exo,exo*-**310b** wurde über Palladium/Kohle zu 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**) hydriert (21 % über zwei Stufen). Auch von dieser Verbindung konnten Einkristalle gezüchtet und eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden, die ihre *exo,exo*-Konfiguration belegt (Abb. 132):



**Abb. 132:** Kristallstruktur von 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**).

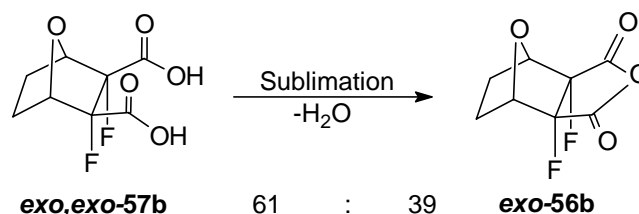
Die geringe Ausbeute an 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**) ausgehend von **58b** und das Scheitern der mikrowellenvermittelten DIELS-ALDER-Reaktion von **58b** mit Furan zeigen, daß Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**) offenbar weniger stabil als Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**) ist.



Durch die obige Synthesesequenz wurde 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**) in vier Stufen ausgehend von Tetrafluorbenzochinon (**191**) in einer Gesamtausbeute von 5.5 % erhalten, wobei die Ausbeute der Dehydratisierung zu Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**) durch größere Ansätze gesteigert werden kann<sup>165</sup> und die DIELS-ALDER-Reaktion von **58b** mit Furan aus den oben genannten Gründen noch nicht optimiert wurde.

### 3.6.3.3 Darstellung von 2,6-Difluornorcantharidin

Infolge seiner Hydrolyseanfälligkeit war das primäre Cycloaddukt *exo*-**59b** nicht zugänglich. Sein Hydrierungsprodukt, 2,6-Difluornorcantharidin (*exo*-**56b**) sollte deshalb aus 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**) durch Sublimation unter Dehydratisierung zugänglich gemacht werden, wie es für die unfluorierte Stammverbindung Endothall (**20**) beschrieben ist.<sup>64b</sup>



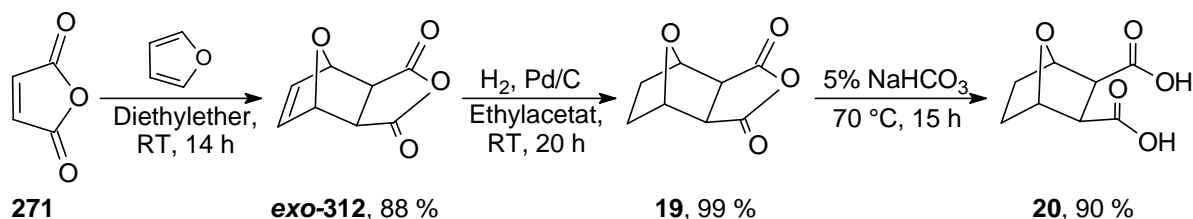
**Abb. 133:** Darstellung von 2,6-Difluornorcantharidin (*exo*-**56b**) durch Sublimation von *exo,exo*-**57b** unter Wasserverlust.

Auf diesem Wege wurde 2,6-Difluornorcantharidin (*exo*-**56b**) als 39 : 61-Gemisch mit der Dicarbonsäure *exo,exo*-**57b** (81 % Ausbeute) erhalten. Hierbei wurde strikt unter Schutzgas gearbeitet und die Sublimationsapparatur in einer Glovebox geöffnet, wo dann auch die NMR-Probe vorbereitet wurde. Setzte man dieses Produkt/Eduktgemisch der Luftfeuchtigkeit aus, so wurde wiederum 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**) analysenrein erhalten. Die folgenden Synthesen der fluorfreien Stammverbindungen belegen die wesentlich höhere Hydrolyseanfälligkeit der fluorierten Norcantharidin-Analoga *exo*-**56a** und *exo*-**56b**.

### 3.6.4 Synthese von Norcantharidin und Endothall

Nachdem vier fluorierte Cantharidinanaloga dargestellt worden waren, sollten für vergleichende NMR-Untersuchungen, auf die im nächsten Kapitel (Abschn. 3.6.5) näher eingegangen wird, die fluorfreien Stammverbindungen Norcantharidin (**19**), Endothall (**20**)

und Cantharidinsäure (**311**) dargestellt werden. Cantharidin (**18**) selbst ist kommerziell erhältlich. Die Synthese von **19** und **20** ist schon von DIELS und ALDER 1929 beschrieben worden.<sup>64a</sup> Hier wurden diese Verbindungen in Anlehnung an neuere Literaturvorschriften<sup>319,320</sup> synthetisiert:



**Abb. 134:** Darstellung von Norcantharidin (**19**) und Endothall (**20**).<sup>319,320</sup>

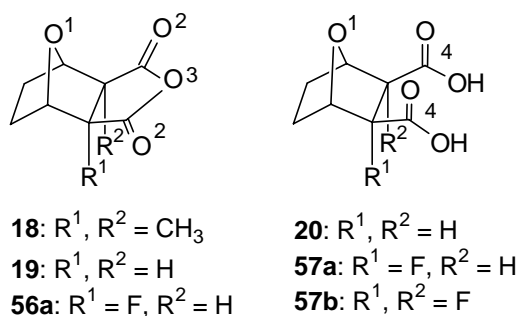
Die Hydrolyse von **19** erforderte die Umsetzung mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung bei 70 °C, während das monofluorierte Analogon *exo-56a* unter ansonsten gleichen Bedingungen bei Raumtemperatur hydrolysierte. 2,3-Difluoronorcantharidin (*exo-56b*) hydrolysierte bereits, wenn es kurzzeitig Luftfeuchtigkeit ausgesetzt wurde. Hier zeigt sich wiederum die bereits oben angesprochene höhere Hydrolysetendenz mit steigendem Fluorierungsgrad der Anhydride. Cantharidin (**18**) selbst ließ sich mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung bei 70 °C (15 h) nicht zur Cantharidinsäure (**311**) hydrolysieren.

### 3.6.5 <sup>17</sup>O-NMR-Untersuchungen

Die fluorierten Cantharidinanaloga **56a** und **57a/b** und ihre fluorfreien Stammverbindungen Cantharidin (**18**), Norcantharidin (**19**) und Endothall (**20**) wurden abschließend <sup>17</sup>O-NMR-spektroskopisch untersucht, um Informationen über den Einfluß des bzw. der Fluorsubstituenten auf die elektronischen Eigenschaften der Sauerstoffatome zu gewinnen. Es ist wahrscheinlich, daß die beiden Carbonylsauerstoffatome (bzw. bei den Endothallen die Carboxylgruppen) und der Ethersauerstoff verantwortlich für die Anbindung von Cantharidinen an das aktive Zentrum von Proteinphosphatasen (vgl. Abschn. 1.4.2) sind.<sup>74d,321</sup> Endothall (**20**) und einige seiner Analoga bilden z.B. 1 : 1-Komplexe mit Cu(II)-Ionen. Die Stabilität dieser Komplexe korreliert mit der herbiziden Aktivität der untersuchten Endothallisomere.<sup>321</sup> Auch die Kristallstruktur eines Platin(II)cantharidinats zeigte Bindungen der Sauerstoffe zu den Metallzentren.<sup>76</sup>

In der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sind Halogene (neben anderen Substituenten) dafür bekannt, daß sie einen vom Diederwinkel abhängigen Hochfeldeffekt in  $\gamma$ -Position ausüben.<sup>204</sup> Der  $\gamma$ -Effekt ist auch in der  $^{17}\text{O}$ -NMR-Spektroskopie bekannt.<sup>205,322</sup> Da die Sauerstoffe mit großer Wahrscheinlichkeit an das aktive Zentrum von Enzymen binden (siehe oben), kann im Falle fluorierter Analoga des Cantharidins (**18**) und Norcantharidins (**19**), die Fluorsubstituenten in  $\gamma$ -Position zu den Sauerstoffen enthalten, von geänderter Wechselwirkung aufgrund der veränderten elektronischen Eigenschaften ausgegangen werden. Die Differenzen in den  $^{17}\text{O}$ -NMR-chemischen Verschiebungen können Hinweise darauf geben. Sie finden sich in Tab. 19.

**Tab. 19:**  $^{17}\text{O}$ -NMR-spektroskopische chemische Verschiebungen der fluorierten Cantharidinanaloga **56a** und **57a/b** sowie der unfluorierten Stammverbindungen **18**, **19** und **20**.



Verbindung	$^{17}\text{O}$ -NMR-Verschiebungen der funktionellen Gruppe in Position			
	1	2	3	4
<b>18</b>	86.4	362.2	299.9	-
<b>19</b>	81.6	371.8	304.1	-
<b>56a</b>	79.2	377.0	302.2	-
<b>20</b>	83.4	-	-	260.0
<b>57a</b>	87.7	-	-	257.3
<b>57b</b>	72.1	-	-	259.9

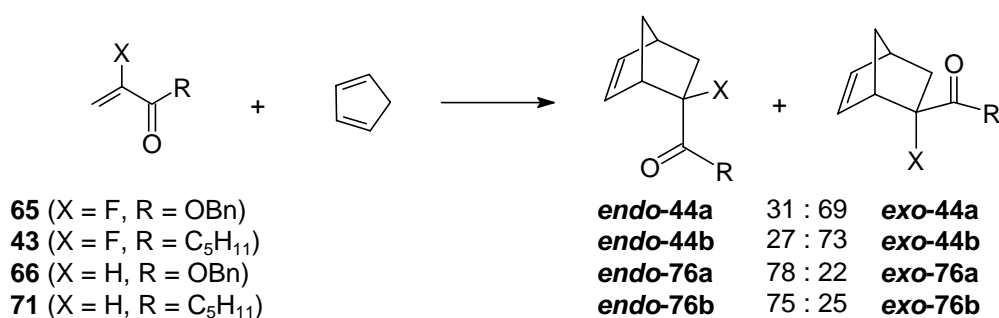
Die Spektren wurden an einem Bruker AM 360 in Acetonitril bei 333K aufgenommen; Externer Standard: Dioxan (0.0 ppm). Alle Spektren wurden in gleicher Weise mit der NMR-Software NUTS PRO<sup>323</sup> bearbeitet.

Obwohl sich die chemischen Verschiebungen von **56a** und **57a** unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen dieser Meßmethode nur wenig von denen ihrer Stammverbindungen **19** und **20** unterscheiden, zeigt **57b** eine Hochfeldverschiebung für das Ether-Sauerstoffatom (Tab. 19, Position 1) von ca. -11 ppm verglichen mit **20**, was auf einen elektronenschiebenden Effekt der Fluorsubstituenten hindeutet. Betrachtet man Cantharidin (**18**) bzw. Norcantharidin (**19**),

so wird in **56a** im Gegensatz zum erwarteten  $\gamma$ -Effekt des Fluorsubstituenten eine Tieffeldverschiebung von ca. +15 ppm bzw. ca. +5 ppm für die Carbonylsauerstoffe (Position 2) festgestellt. Alle anderen Effekte sind geringer (Tab. 19). Bekannte  $\gamma$ -Effekte in der  $^{17}\text{O}$ -NMR-Spektroskopie liegen im Bereich von -2 bis -11 ppm.<sup>322</sup> Für fluorierte Verbindungen sind nur wenige Beispiele bekannt, in denen der  $\gamma$ -Effekt von Fluorsubstituenten auf die Sauerstoffatome untersucht wurde. Die publizierten Untersuchungen befaßten sich entweder mit Trifluormethylverbindungen (Hochfeldverschiebung -8 bis -29 ppm verglichen mit den unfluorierten Stammverbindungen)<sup>322a,324</sup> oder mit monofluorierten Aromaten (-19 bis -25 ppm).<sup>325</sup> Lediglich in unserem Arbeitskreis wurden die  $^{17}\text{O}$ -NMR-chemischen Verschiebungen von  $\alpha$ -Fluorocycloalkanonen der Ringgrößen  $\text{C}_6$  bis  $\text{C}_8$  mit denen der entsprechenden Cycloalkanone verglichen und dabei eine Hochfeldverschiebung von -17.4 ppm ( $\text{C}_6$ ), -12.6 ppm ( $\text{C}_7$ ) bzw. -4.1 ppm ( $\text{C}_8$ ) für die Carbonylsauerstoffe bestimmt.<sup>326</sup> Diese Werte sind aber mit denen der hier untersuchten Carbonylgruppen in Anhydriden oder Carbonsäuren nur bedingt vergleichbar, weshalb noch keine Wertung der Ergebnisse gegeben werden soll.

## 4 Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wurden DIELS-ALDER-Reaktionen der unten gezeigten  $\alpha$ -Fluor- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen **43** und **65** mit Cyclopentadien unter verschiedenen Reaktionsbedingungen systematisch untersucht und mit den Reaktionen der fluorfreien Stammverbindungen **71** und **66** verglichen.



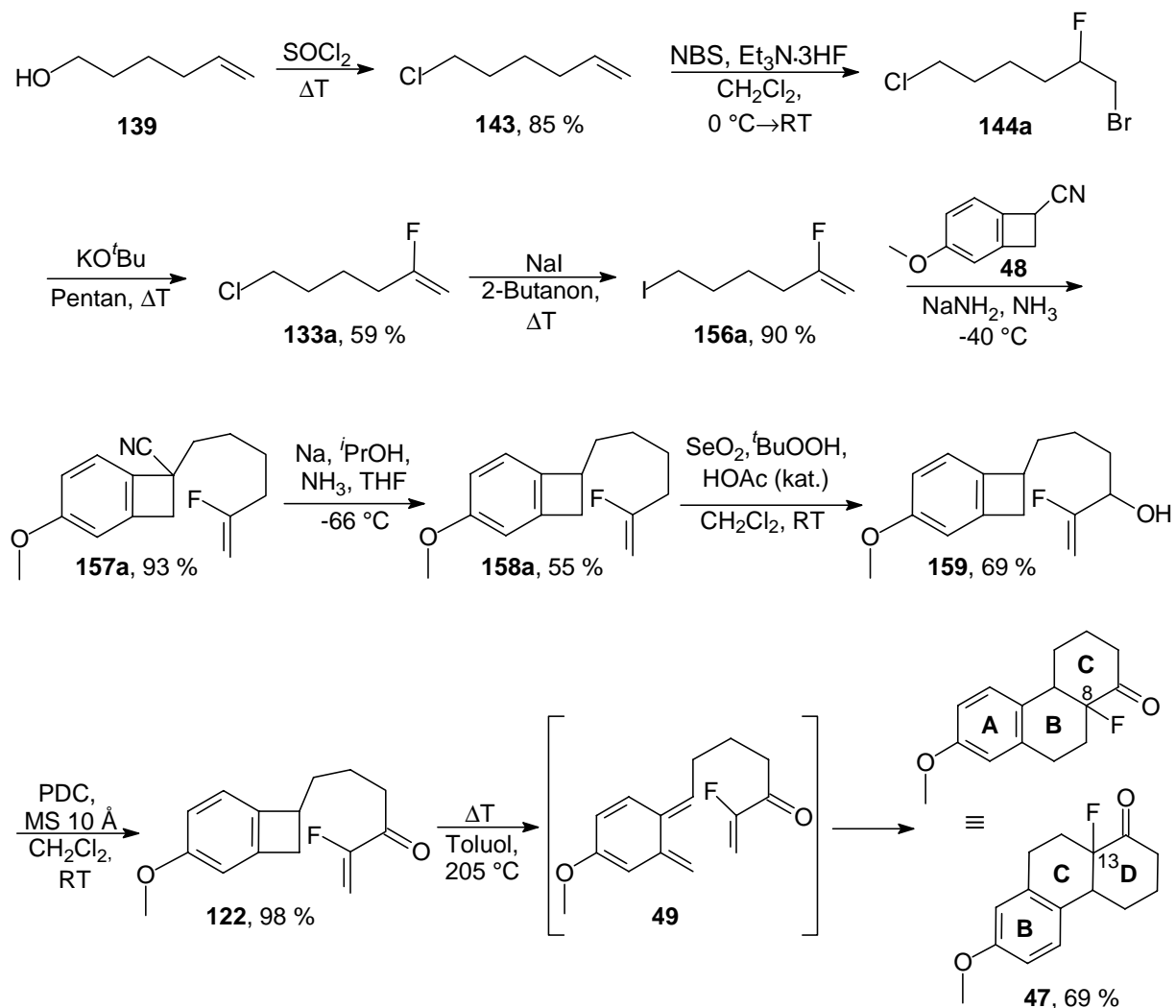
Die klassisch thermisch, mikrowellen- und LEWIS-Säure-vermittelt durchgeführten [4+2]-Cycloadditionen zeigten, daß der Fluorsubstituent die Reaktivität der Dienophile herabsetzt, da das Fluoratom die  $\pi$ -Elektronendichte der C=C-Doppelbindung scheinbar erhöht. Mit beiden Typen von Dienophilen verlaufen die Reaktionen dennoch als DIELS-ALDER-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf. Die fluorierten Cycloaddukte wurden in 79 % (**44a**) bzw. 59 % (**44b**), die unfluorierten in maximal 91 % (**76a**) bzw. 73 % (**76b**) Ausbeute erhalten. Während bei den unfluorierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen **71** und **66** mit Cyclopentadien überwiegend die erwarteten *endo*-Produkte gebildet wurden, führten die entsprechenden  $\alpha$ -fluorierten Analoga **43** und **65** bevorzugt zu den *exo*-Produkten. Im Formelbild sind die Produktverhältnisse der Reaktionen in Toluol bei 110 °C angegeben. Die Ursache für diese Umkehrung der Diastereoselektivität ist nicht vollständig aufgeklärt; sie könnte auf sterische Abstoßung zwischen der Methylengruppe des Cyclopentadiens und dem Fluorsubstituenten im *endo*-Übergangszustand zurückzuführen sein. Ein solcher Effekt wurde in der Literatur auch für Acroleine und Acrylate beschrieben, die in  $\alpha$ -Position durch Chlor, Brom oder eine Methylgruppe substituiert sind.<sup>85d,130,135,136</sup> Die Differenzen der Standardbildungsenthalpien der jeweiligen fluorierten *endo*- und *exo*-Cycloaddukte sind etwas kleiner als die der nichtfluorierten Stammverbindungen (AM1, [kcal/mol]: **44a**: 1.2; **44b**: 1.5; **76a**: 1.6; **76b**: 1.9). Die Produktverteilung reflektiert für die fluorierten Verbindungen **44** die thermodynamischen Verhältnisse.

Die fluorierten DIELS-ALDER-Produkte **44** gehen im Fall der LEWIS-Säure-vermittelten Reaktionen bei hohen Konzentrationen an TiCl<sub>4</sub> oder Raumtemperatur Nebenreaktionen mit

Titantetrachlorid ein, die zu den chlorierten Produkten *exo*-**77** und **78** führen. Die Bildung dieser Produkte wurde bei tiefen Temperaturen oder geringen Konzentrationen der LEWIS-Säure nicht beobachtet.

Im Anschluß an diese systematischen Studien wurden nun verschiedene Synthesewege zu fluorierten Steroidanaloga unter Nutzung fluorierter Diene bzw. Dienophile untersucht.

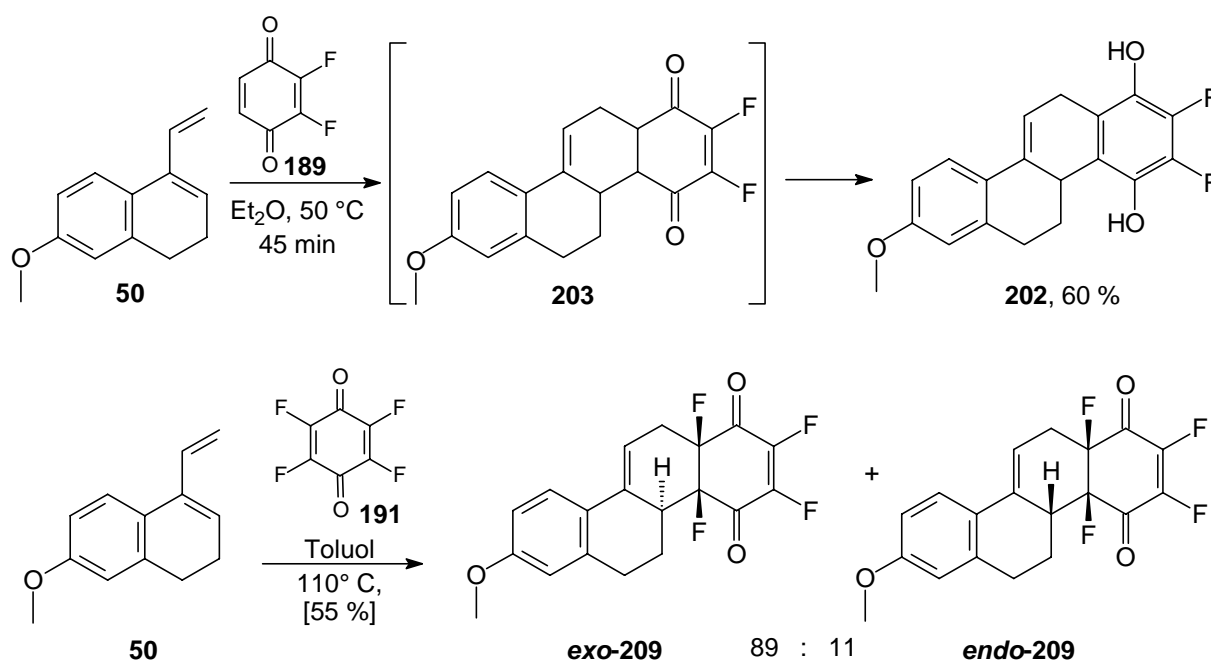
Zunächst wurde durch eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt der Steroidbaustein **47** dargestellt. Nachdem sich zwei Synthesewege für Alkylierungsreagentien zum Aufbau der Vorstufe **122** nach einigen Reaktionsschritten als nicht realisierbar erwiesen, gelang es schließlich in einer konvergenten Synthese, ausgehend von Hex-5-en-1-ol (**139**) und dem literaturbekannten 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**), zum ABC- bzw. BCD-Baustein **47** zu gelangen. In der folgenden Übersicht sind nur die jeweiligen Hauptprodukte der Reaktionen abgebildet, obwohl in einigen Fällen reaktionsbedingt Eduktgemische eingesetzt wurden, auf die sich auch die angegebenen Ausbeuten beziehen.



Die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion eines aus dem fluorierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **122** erzeugten *o*-Chinodimethans **49** baute schließlich den B-Ring (bzw. C-Ring) zu **47**

auf. So wurden ausgehend von **139** in einer bisher nicht optimierten neunstufigen Synthese die diastereomeren Phenanthrenone **47** im Verhältnis 2 : 1 in 7%iger Gesamtausbeute dargestellt. Eine Anellierung eines D-Ringes an den ABC-Baustein **47** auf prinzipiell bekanntem Wege sollte zum Steroidgerüst mit Fluor in 8-Position führen.<sup>197,198</sup> In der Literatur sind 8-Fluorsteroiden bisher nicht beschrieben. Ist der Einsatz von **47** als in 13-Position fluorierter BCD-Homosteroidbaustein vorgesehen, so sollte die ebenfalls prinzipiell bekannte Anellierung des A-Ringes<sup>50,193, 199,200,201,202,203</sup> erfolgen können. Auch 13-Fluorsteroiden sind bisher nicht beschrieben.

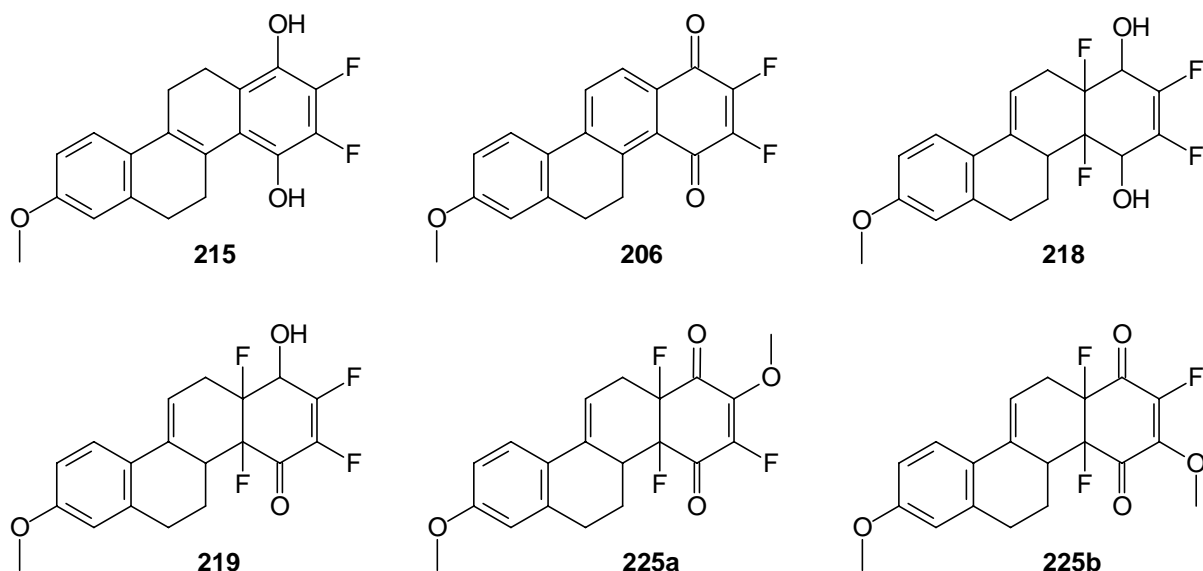
Durch eine intermolekulare Strategie, die nach der AB + D → ABCD-Methode DANES Dien (**50**) und fluorierte D-Ringbausteine nutzt, gelang der Aufbau verschiedener fluorierter Steroidvorläufer; zwei der Reaktionen mit fluorierten Benzochinonen sind unten abgebildet.



Die Zahl der bei den Cycloadditionen mit dem Dien **50** entstehenden Produkte und ihre Stabilität hängt von der Anzahl und der Stellung der Fluorsubstituenten im jeweiligen Benzochinon ab. Weist dieses eine unfluorierte Doppelbindung auf, so reagierte diese selektiv mit dem Dien **50**, wie es oben für 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) gezeigt ist. Dies bestätigt, wie auch zahlreiche andere Untersuchungen in dieser Arbeit, daß Vinylfluoride im Vergleich zu ihren nichtfluorierten Stammverbindungen in DIELS-ALDER-Reaktionen weniger reaktiv sind. Anstelle des primären Cycloadduktes **203** wurde nach Säulenchromatographie jedoch das zum Hydrochinon tautomerisierte Cycloaddukt **202** in 60%iger Ausbeute isoliert. Die entsprechende Reaktion von **50** mit **191** lieferte dagegen die diastereomeren Cycloaddukte **209**, wobei das *exo*-Isomer bevorzugt gebildet wurde.

Bei der Reaktion von Fluorbenzochinon (**184**) mit **50** wurden ebenfalls nur Produkte isoliert, die aus der Reaktion der unfluorierten Doppelbindung resultieren. Die Tautomerisierung des D-Ringes wurde hier jedoch nicht beobachtet. Die Regioselektivität der Cycloaddition (Fluor in 16- bzw. 17-Position) betrug bis zu 92 : 8. Bei der Reaktion von 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) mit dem Dien **50** wurde bei nahezu quantitativer Ausbeute eine Regioselektivität von 93 % zugunsten des in 14- und 16-Position fluorierten Produktes erzielt. Bei dem Versuch der säulenchromatographischen Trennung der Regioisomere wurde jedoch Aromatisierung des C-Ringes unter HF-Verlust beobachtet, was bei der oben dargestellten [4+2]-Cycloaddition von Tetrafluorbenzochinon (**191**) mit **50** nicht der Fall war.

Einige der so dargestellten fluorierten Cycloaddukte wurden verschiedenen Derivatisierungen unterworfen, wobei sich zeigte, daß der elektronische Charakter des D-Ringes durch die Fluorsubstitution wesentlich verändert ist. Mit ähnlichen, aber unfluorierten Steroidvorläufern in der Literatur vorgenommene Standardreaktionen wie Reduktion bzw. Hydrierung oder Ketalisierung waren hier nicht ohne weiteres übertragbar und lieferten aufgrund der Fluorsubstituenten z.T. unerwartete Ergebnisse. So führte die Reaktion des Tetrafluorchrysendions **209** mit Zink nicht zur Hydrierung der Doppelbindung, sondern unter Reduktion der beiden in tertiärer Position gebundenen Fluoratome und Tautomerisierung zum Difluorhydrochinon **215**. Außerdem wurde unter diesen Bedingungen auch eine doppelte HF-Eliminierung aus **209** zum 2,3-Difluor-1,4-naphthochinon **206** beobachtet.



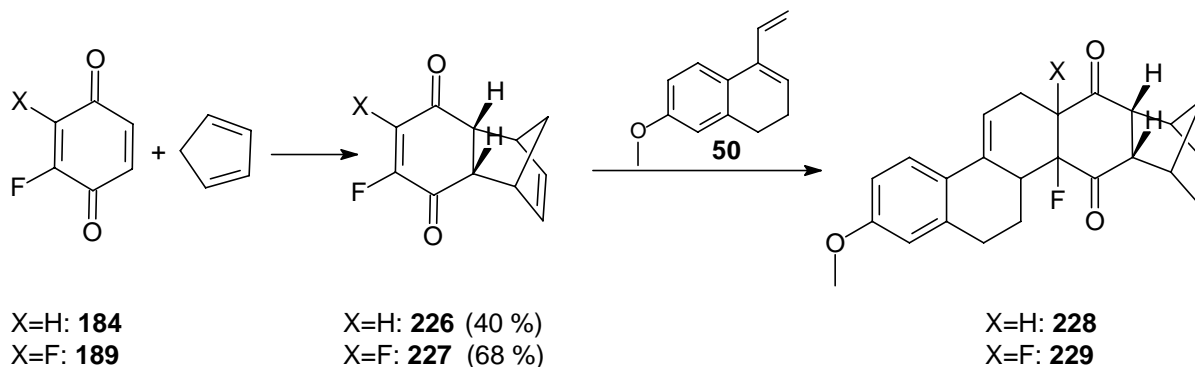
Andererseits ließ sich das Dien **209** mit Lithiumaluminiumhydrid ohne Fluorverlust zu einem der stereoisomeren Diole **218** reduzieren. Mit Diisobutylaluminiumhydrid war die Reduktion auch regioselektiv in 1-Position zu einem Diastereomer von **219** möglich, so daß nach dieser



Differenzierungsmöglichkeit zukünftig gezielt weitere Derivatisierungen des D-Ringes möglich sind.

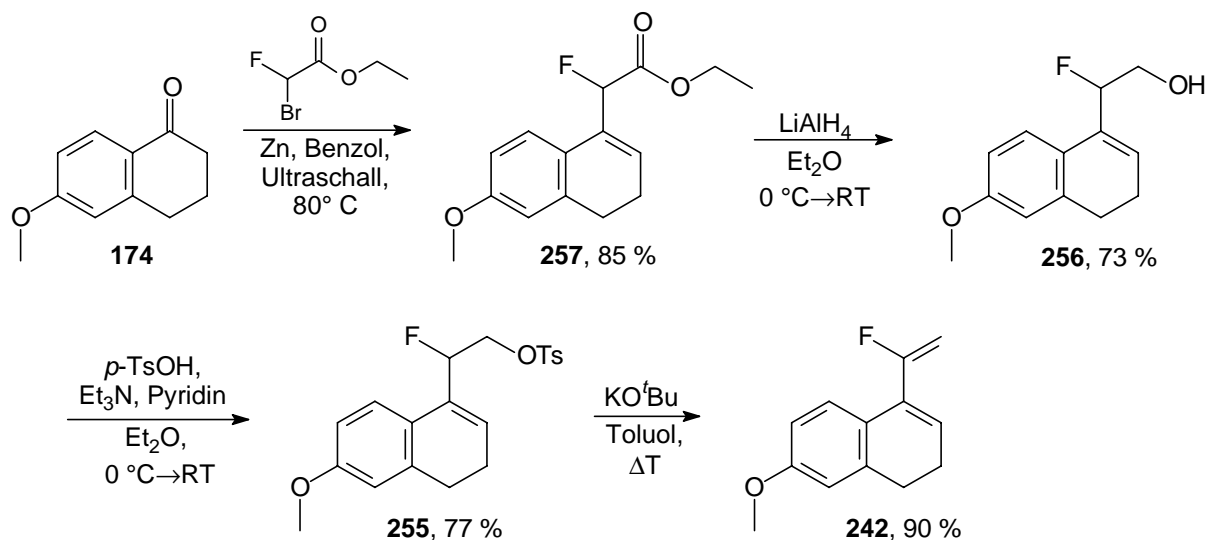
Beim Versuch der Ketalisierung der Tetrafluorchrysendione **209** mit MeOH/HOAc fand stattdessen eine nucleophile Substitution je eines vinylischen Fluorsubstituenten durch eine Methoxygruppe zu einem Gemisch von **225a** und **225b** statt, wie es für ein Tetrafluor-2-en-1,4-dion bereits in der Literatur<sup>89</sup> beschrieben wurde.

Um die Cycloaddition der einseitig fluorierten Benzochinone **184** und **189** an DANES Dien (**50**) unter Beteiligung der fluorierten Doppelbindung zu erzwingen, wurde die unfluorierte Doppelbindung durch selektive [4+2]-Cycloaddition mit Cyclopentadien unter Bildung von **226** bzw. **227** temporär blockiert. Cyclopentadien ließ sich an verwandten Verbindungen in einer späteren Synthesestufe selektiv durch eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion wieder entfernen.<sup>277</sup>



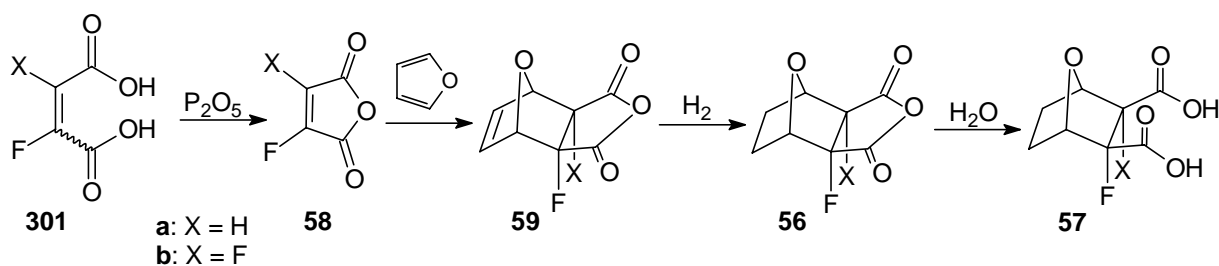
Die nachfolgende thermische Reaktion von **226** mit **50** resultierte allerdings in einem komplexen Produktgemisch, das nicht näher analysiert wurde. Dagegen konnte **227** erfolgreich mit **50** umgesetzt und die Bildung von **229** im Rohprodukt wahrscheinlich gemacht werden (GC/MS). Beim Versuch der säulenchromatographischen Reinigung zersetzte sich das Produkt allerdings.

In einer weiteren intermolekularen Variante zum Aufbau von Steroidsystemen wurde die AB + D  $\rightarrow$  ABCD-Methode unter Nutzung fluorierter Diene untersucht. Dazu wurde ausgehend von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) ein Zugang zu den vinylisch fluorierten AB-Bausteinen 1-(1-Fluorvinyl)-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin (**242**) und 1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin (**249**) gefunden. Dabei wurde **242** in 43%iger Gesamtausbeute und 75%iger Reinheit durch eine vierstufige Synthese dargestellt, wobei die REFORMATSKY-Reaktion von **174** mit Bromfluoressigsäureethylester als Schlüsselschritt eingesetzt wurde.



Alle Versuche, die beiden fluorierten Butadiene **242** und **249** in selektive DIELS-ALDER-Reaktionen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen einzubeziehen, schlugen allerdings fehl. Modellreaktionen mit einem 1-Fluorbutadien (1-(2-Fluorvinyl)cyclohexen, **279**), welches durch eine WITTIG-Olefinierung in einer einstufigen Synthese erhalten wurde, mit verschiedenen aktivierten Dienophilen zeigten, daß sich die primären Cycloaddukte vorwiegend durch HF-Eliminierung und gegebenenfalls durch anschließende DIELS-ALDER-Reaktion des so gebildeten Diens mit einem weiteren Äquivalent des Dienophils stabilisieren.

Abschließend wurden DIELS-ALDER-Reaktionen fluorierter Maleinsäureanhydride mit Furan zu fluorierten Analoga des biologisch hochaktiven Cantharidins und seiner Derivate durchgeführt, welche dem unten gezeigten Reaktionsschema folgten. Während Difluormaleinsäure ((*Z*)-**301b**) nach einer Literaturvorschrift aus Tetrafluorbenzochinon (**191**) dargestellt wurde, konnte die vierstufige Route zu Fluorfumarsäure ((*Z*)-**301a**) nach CASTLE et al.<sup>165</sup> durch eine effektivere zweistufige Synthese ersetzt werden. Die nucleophile Addition von Fluorid an Butindicarbonsäuredimethylester (**308**) und nachfolgende saure Hydrolyse der Estergruppen (78 % Ausbeute) lieferte (*Z*)-**301a** in 18%iger Gesamtausbeute. Diese Dicarbonsäure wurde mit Phosphorpentoxid zum Anhydrid **58a** dehydratisiert.



Die DIELS-ALDER-Reaktionen der jeweiligen Fluormaleinsäureanhydride **58** mit Furan verliefen praktisch vollständig *exo*-selektiv. Monofluorendothall (**57a**) bzw. Difluorendothall (**57b**) wurden ausgehend von der jeweiligen Fluorbutendisäure **301** entsprechend dem obigen Schema in 34 bzw. 11%iger Gesamtausbeute erhalten. Hierbei schränkt vor allem die Dehydratisierung zu **58**, z.T. bedingt durch kleine Ansatzgrößen, die Gesamtausbeute ein.

<sup>17</sup>O-NMR-Untersuchungen an den fluorierten Cantharidinanaloga **56a**, **57a/b** und ihren fluorfreien Stammverbindungen weisen auf eine Veränderung der Elektronendichten der Sauerstoffatome durch die benachbarten Fluoratome hin. Die beiden Carbonylsauerstoffatome (bzw. Carboxylgruppen) und der Ethersauerstoff sind wahrscheinlich für die Anbindung von Cantharidinen an das aktive Zentrum von Proteinphosphatasen verantwortlich<sup>74d,76,321</sup> und spielen damit eine wichtige Rolle für die vielfältige biologische Wirksamkeit dieser Stoffklasse.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Hinweise

#### 5.1.1 Meßgeräte und Methoden

**Ausbeuteangaben** beziehen sich immer auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz.

**Schmelzpunkte** wurden auf einem Heiztischmikroskop nach KOFFLER der Fa. REICHERT, Österreich, bestimmt und sind nicht korrigiert.

**Siedepunkte** sind ebenfalls nicht korrigiert.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Alufolien ( $\text{SiO}_2$  60 F<sub>254</sub>) der Fa. MERCK mit 0.2 mm Schichtdicke verwandt. Die Detektion erfolgte optisch durch Besprühen mit Cer-Ammoniummolybdat-Lösung (CAM-Reagenz), welches sich wie folgt zusammensetzt: 25 g Molybdatophosphorsäure, 10 g Cer-(IV)-sulfat, 60 ml konz. Schwefelsäure und 940 ml destilliertes Wasser. Die DC-Folien wurden bei 200 °C entwickelt. Die Substanzen zeigen blaue Flecken. Als alternatives Detektionsreagenz wurde eine Lösung aus 1.0 g Kaliumpermanganat und 2.0 g Natriumcarbonat in 100 ml destilliertem Wasser verwendet, mit dem Substanzen als gelbe Flecken auf einer lilafarbenen Karte angezeigt werden.

Für die präparative **Säulenchromatographie** standen Säulen mit verschiedenen Durchmessern zur Verfügung; als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh) der Fa. MERCK verwandt. Die jeweiligen Laufmittelgemische sind in Volumenprozenten bei den einzelnen Versuchen vermerkt.

Die **präparative HPLC** wurde an einer Anlage der Fa. KNAUER bestehend aus HPLC-Pumpe 64, Differentialrefraktometer und Fraktionssammler der Fa. ISCO durchgeführt. Als Säule wurde eine Kieselsäule Nucleosil 50-7 (250x10 mm) der Fa. KNAUER eingesetzt. Alternativ wurde an einer Anlage der Fa. MERCK-HITACHI bestehend aus HPLC-Pumpe L-7150, Interface D-7000, Fraktionssammler L-7655 und Differentialrefraktometer der Fa. SHODEX

RI-72 gearbeitet. Hierbei kam eine Kieselsäule Nucleosil 50-7 (250x10 mm) der Fa. MACHEREY & NAGEL zum Einsatz.

**Gaschromatographische Untersuchungen** erfolgten an einem HEWLETT-PACKARD 5890 SERIES II-Gaschromatographen mit eingebautem Flammenionisationsdetektor (FID) und Integration des Chromatogramms mit dem Integrator HP 3396A, HP 3394A bzw. HP 6890 unter Verwendung folgender Quarzkapillarsäulen:

- SPB-1 der Fa. SUPELCO, 30 m,  $\varnothing = 0.33$  mm, Filmdicke 0.25  $\mu\text{m}$
- Optima-1 der Fa. MACHEREY & NAGEL, 30 m,  $\varnothing = 0.32$  mm, Filmdicke 0.25  $\mu\text{m}$
- HP-5 der Fa. HEWLETT-PACKARD, 30 m,  $\varnothing = 0.32$  mm, Filmdicke 0.25  $\mu\text{m}$
- $\beta$ -Cyclodextrin Beta-Dex<sup>TM</sup> 120 der Fa. SUPELCO, 30 m,  $\varnothing = 0.25$  mm, Filmdicke 0.25  $\mu\text{m}$

In allen Fällen diente Stickstoff als Trägergas.

Säuren wurden vor der gaschromatographischen Untersuchung mit *N,O*-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (BSA) silyliert. Hierzu wurden ca. 0.5 mg der Verbindung in Dichlormethan oder Ethylacetat gelöst, mit 2 Tropfen BSA versetzt und im geschlossenen Gefäß 2 Stunden im Trockenschrank bei 75 °C erhitzt.

**Massenspektren** wurden durch GC/MS-Kopplung unter Elektronenstoßbedingungen (EI, 70 eV) mit folgenden Gerätekombinationen gemessen:

- Gaschromatograph VARIAN GC 3400 (50 m HP-1-Kapillare,  $\varnothing = 0.2$  mm, Filmdicke 0.52  $\mu\text{m}$ , Trägergas Stickstoff) mit dem Massenspektrometer FINNIGAN MAT 8230.
- Gaschromatograph VARIAN GC 3400 (25 m DB-5-Kapillare,  $\varnothing = 0.2$  mm, Filmdicke 0.33  $\mu\text{m}$ , Trägergas Stickstoff) mit dem Massenspektrometer SATURN IT (ION TRAP).

GC/MS/CI-Messungen wurden mit dem Gerät MAT 8230 aufgenommen. Folgende Quarzkapillarsäulen wurden verwandt:

- HP-1 der Fa. HEWLETT-PACKARD, 25 m,  $\varnothing = 0.2$  mm, Filmdicke 0.33  $\mu\text{m}$
- HP-5 der Fa. HEWLETT-PACKARD, 25 m,  $\varnothing = 0.2$  mm, Filmdicke 0.20  $\mu\text{m}$

Für Massenspektren (EI, 70 eV) mit Direkteinlaß (Schubstange) wurde das Gerät MAT 312 in Verbindung mit dem Datensystem SS 200 bzw. SS 300 der Firma Finnigan MAT verwandt.

Für die Aufnahme von Elektronensprayspektren (ESI-Spektren) wurde ein Quadrupolmassenspektrometer Quattro LC-Z der Fa. MICROMASS verwendet.

Zur Beschreibung der Substanzen sind nur strukturspezifische Fragmentierungen sowie intensive Peaks aufgelistet. In Klammern sind relative Intensitäten bezüglich des Basispeaks und die Zuordnung zu den  $m/z$ -Werten angegeben.

Die **exakte Massenbestimmung** erfolgte an obenstehenden Geräten, wobei GC/MS-Kopplung, Elektronenspray-Ionisation (ESI) oder Direkteinlaß (Schubstange) zur Bestimmung eingesetzt wurden. **127** wurde an einem GCT (Quarzkapillarsäule DB-1-HT, 15 m) der Fa. MICROMASS mittels Feldionisation ( $FI^{\oplus}$ ) bestimmt.

Wenn nicht anders angegeben, wurden  **$^1H$ -NMR-Spektren** (bei 300.13 MHz),  **$^{13}C$ -NMR-Spektren** (bei 75.48 MHz) und  **$^{19}F$ -NMR-Spektren** (bei 282.37 MHz) mit einem Spektrometer BRUKER WM 300 aufgenommen.  **$^{17}O$ -NMR-Spektren** (bei 48.84 MHz) und verschiedene  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer BRUKER AM 360 aufgenommen. Einige  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Spektren sowie  $^1H$ - $^1H$ - und  $^1H$ - $^{13}C$ -NMR-Korrelationsspektren wurden an einem 600 MHz-Spektrometer Unity Plus der Fa. VARIAN sowie an einem 400 MHz-Spektrometer AMX 400 der Fa. BRUKER aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten in der Regel Chloroform- $d_1$  oder Aceton- $d_6$ . Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan ( $^1H$ -NMR,  $\delta = 0.00$  ppm), Chloroform- $d_1$  ( $^{13}C$ -NMR,  $\delta = 77.0$  ppm), Aceton- $d_6$  ( $^1H$ -NMR,  $\delta = 2.04$  ppm,  $^{13}C$ -NMR,  $\delta = 29.3$  ppm), Methanol- $d_4$  ( $^1H$ -NMR,  $\delta = 3.35$  ppm,  $^{13}C$ -NMR,  $\delta = 49.3$  ppm), Toluol- $d_8$  ( $^1H$ -NMR,  $\delta = 2.03$  ppm,  $^{13}C$ -NMR,  $\delta = 20.3$  ppm), Dioxan ( $^{17}O$ -NMR, extern,  $\delta = 0.0$  ppm) bzw. Trichlorfluormethan ( $^{19}F$ -NMR,  $\delta = 0.0$  ppm) als inneren Standard. Alle  $^{13}C$ -NMR-Spektren wurden protonenbreitbandenkoppelt aufgenommen, wobei die Multiplizitäten der  $^{13}C$ -NMR-Signale nach dem DEPT-Verfahren ermittelt wurden. Bei den fluorierten Verbindungen bezieht sich die weitere Aufspaltung der  $^{13}C$ -Signale auf  $^{13}C$ - $^{19}F$ -Kopplungen.

Die Angaben bezüglich der Spinmultiplizitäten bedeuten:

**s**: Singulett, **d**: Dublett, **t**: Triplett, **q**: Quartett, **qui**: Quintett, **m**: Multiplett, **dd**: Dublett eines Dubletts, **ddd**: Dublett eines Dubletts eines Dubletts, **dddd**: Dublett eines Dubletts eines Dubletts eines Dubletts, **dm**: Dublett eines Multipletts, **tm**: Triplett eines Multipletts **dt**:

Dublett eines Triplets, **ddt**: Dublett eines Dubletts eines Triplets, **dt**: Dublett eines Triplets eines Triplets, **br**: breit.

**IR-Spektren** wurden an einem NICOLET 5DXC-FT-IR-Spektrometer gemessen, wobei die Meßwerte in reziproken Wellenlängen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben sind. Die Aufnahmen erfolgten als Kaliumbromid-Preßling oder als Film zwischen Natriumchlorid-Platten. Folgende Abkürzungen bezeichnen die Intensität der Absorptionsbanden:

**s** = stark, **m** = mittel, **w** = schwach, **br** = breit.

Zur Kennzeichnung der Schwingungsmodi wurden folgende Symbole benutzt:

$\nu$  = Valenzschwingung,  $\delta$  = Deformationsschwingung,  $\gamma$  = Deformationsschwingung aus der Ebene (out of plane).

Die **Ultraschallversuche** wurden mit einem beheizbaren Ultraschallbad BANDELIN Sonorex RK 100 H durchgeführt, die **mikrowellenvermittelten Versuche** in einem Mikrowellenofen TOSHIBA ER-562ETD mit 500 W Leistung.

**Elementaranalysen** führte das Analytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Institutes der Universität Münster an einem Gerät HERAEUS CHN-O-Rapid bzw. VarioEL III der Fa. ELEMENTAR ANALYSENSYSTEME aus. Manche Substanzen konnten bis zu den Meßterminen jedoch nicht zersetzungsfrei gelagert werden.

Die **Röntgenstrukturanalysen** wurden an einem CAD-4-Einkristalldiffraktometer der Fa. ENRAF-NONIUS vermessen. Die Strukturlösungen erfolgten mit den Programmen SHELX 86<sup>327</sup> bzw. SHELX 93<sup>328</sup> und wurden mit dem Programm SCHAKAL<sup>329</sup> dargestellt.

### 5.1.2 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Die Ausgangsverbindungen für die Synthesen und alle Reagenzien wurden von den Herstellern ACROS, ALDRICH, FLUKA und MERCK bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Die Amin-HF-Reagenzien stellten die Firmen HOECHST AG, Frankfurt am Main, und BAYER AG, Leverkusen freundlicherweise zur Verfügung. Im Rahmen von Kooperationen wurden folgende Substanzen als freundliche Gabe erhalten: 2,3,4,4,5,5-

Heptafluor-1-phenylpent-2-en-1-on (**116**) (Arbeitsgruppe Prof. C. PORTELLA, Universität Reims); 1,5-Cyclohexadien-1-yltrifluormethylsulfon (**109**) (Arbeitsgruppe Dr. B. LANGLOIS, Universität Lyon); 6-Trifluormethyl-3-(*N*-benzoylamino)-2-pyron (**99**) (Dr. I. I. GERUS, Ukrainische Akademie der Wissenschaften, Kiew).

Die verwendeten Lösungsmittel wurden - soweit notwendig - folgendermaßen destilliert bzw. getrocknet:

- Dichlormethan über Phosphorpentoxid
- Toluol durch azeotrope Destillation
- Tetrahydrofuran über Kaliumhydroxid
- Diethylether über Natriumhydroxid

Die drei letzteren Lösungsmittel wurden über Natrium/Benzophenon endgetrocknet. Alle Lösungsmittel wurden abschließend unter Argon destilliert. Tetrahydrofuran wurde ausschließlich frisch absolutiert eingesetzt, Toluol wurde in einem Schlenkkolben über Natrium/Molekularsieb, Dichlormethan und Diethylether wurden über Molekularsieb gelagert.

Für **Reaktionen**, die Feuchtigkeits- bzw. Sauerstoffausschluß erforderten, wurde die Schlenk-Technik angewandt. Hierbei wurden die Apparaturen jeweils dreimal im Vakuum ausgeheizt und mit Argon der Reinheit 4.8 als Inertgas belüftet. Die Reaktionen und gegebenenfalls auch die Aufarbeitungen erfolgten dann ebenfalls unter Schutzgasatmosphäre. Für höhere Ansprüche an Feuchtigkeitsausschluß wurde in einer Glovebox MB 150 B /G 11 der Fa. MBRAUN gearbeitet.

## 5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV 1: Thermische DIELS-ALDER-Reaktionen mit Cyclopentadien

In einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn versetzt man 2.0 mmol der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung mit 0.33 ml (4.0 mmol) Cyclopentadien in 3 ml Toluol und rührt bei 110 °C. Der Umsatz wird in der Regel gaschromatographisch verfolgt. Nach der angegebenen Reaktionszeit werden Cyclopentadien und Toluol im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wie bei den entsprechenden Reaktionen beschrieben gereinigt.



**AAV 2: Mikrowellenvermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen**

In ein Glasrohr mit YOUNG-Hahn gibt man 2.0 mmol Dienophil, 4.0 mmol des entsprechenden Diens und, falls nicht anders angegeben, 3 ml Toluol. Es ist darauf zu achten, daß kein Rührfisch verwandt wird und der YOUNG-Hahn keine Metallteile enthält. Die Apparatur wird in den angegebenen Intervallen im Mikrowellenofen bestrahlt. Der Umsatz wird in der Regel gaschromatographisch verfolgt. Nach jedem Bestrahlungsintervall läßt man die Apparatur auf Raumtemperatur abkühlen. Zur Vermeidung einer Überhitzung des Mikrowellenofens sollte nicht länger als 15 min ohne Unterbrechung bestrahlt werden. Nach der angegebenen Reaktionszeit wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wie bei den entsprechenden Reaktionen beschrieben gereinigt.

**AAV 3: LEWIS-Säure-vermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien**

Zu einer gerührten Lösung von  $\text{TiCl}_4$  (Menge gemäß Tabelle 5, 0.30 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) tropft man unter Schutzgas bei  $-55\text{ }^\circ\text{C}$  (wenn nicht anders angegeben, Tabelle 5) eine Lösung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung (0.5-2.0 mmol, 0.30 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Nach 10 min werden 12 Moläquivalente Cyclopentadien zugegeben. Die Reaktion wird gaschromatographisch verfolgt. Nach der in Tabelle 5 angegebenen Zeit wird das Gemisch mit ca. 15 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, worauf ein weißer Niederschlag ausfällt. Man neutralisiert mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und fügt 15 ml Diethylether zu. Nach Schütteln des Zweiphasengemisches wird durch einen Büchnertrichter filtriert, mit ca. 20 ml Diethylether nachgewaschen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige noch zweimal mit je 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohprodukte werden wie bei den entsprechenden Reaktionen beschrieben gereinigt.

---

**AAV 4: Titan-TADDOLat-vermittelte DIELS-ALDER-Reaktionen  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien**

In einen ausgeheizten Schlenk Kolben mit Rührfisch werden 250 mg Molekularsieb 4 Å, 10 ml abs. Toluol und ein Moläquivalent einer 0.28 molaren Diisopropoxytitan(IV)dichlorid-Lösung in abs. Toluol gegeben und auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man unter Rühren ein Moläquivalent des entsprechenden TADDOLs (siehe Abschn. 5.3.2.2) hinzu und rührt für 1 h. Wie unter AAV 3 beschrieben wird die so dargestellte Suspension sofort in der entsprechenden DIELS-ALDER-Reaktion eingesetzt, jedoch wird anstatt  $\text{TiCl}_4$  das entsprechende Titan-TADDOLat (**89**) eingesetzt. Katalysatormengen, Reaktionszeiten und Temperaturen sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

**AAV 5: Persulfat-Oxidation von Phenolen zu 1,4-Hydrochinonen (ELBS-Reaktion)**

Das jeweilige Fluorphenol (100 mmol) wird in 400 ml 6%iger Natriumhydroxid-Lösung gelöst. 27.0 g (100 mmol) Kaliumperoxodisulfat werden portionsweise innerhalb von 10 min zur gerührten Lösung gegeben, die sich direkt nach Zugabe dunkel färbt. Diese Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer im Abzug (wegen des starken Geruchs des Edukts) auf ca. 1/3 des Originalvolumens eingengt (Achtung: basische Lösung, stößt!). Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und mit konz. Salzsäure neutralisiert. Es wird einmal mit 200 ml Diethylether extrahiert, und diese organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, um unumgesetztes Edukt rein zu reisolieren. Die wäßrige Phase wird mit 100 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert, 1 h unter Rückfluß gekocht und dann am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml konzentriert. Nach Zugabe von 200 ml Aceton fallen die anorganischen Salze aus, die durch Filtration abgetrennt werden. Das Filtrat wird bis zur Trockene am Rotationsverdampfer im Vakuum eingengt, der dunkle Rückstand in Aceton gelöst und mit 12 g Kieselgel versetzt. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels wird das so auf Kieselgel aufgezugene Rohprodukt durch Säulenchromatographie wie bei der jeweiligen Reaktion beschrieben gereinigt.

**AAV 6: Oxidation von Hydrochinonen mit Cerammoniumnitrat**

Das jeweilige fluorierte Hydrochinon (23.0 mmol) wird zu einer Lösung aus 26.6 g (48.5 mmol) Cerammoniumnitrat (CAN) in 150 ml Wasser gegeben und 1 h bei

Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige rötliche Lösung wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und die Lösung durch Säulenfiltration (2x9 cm, Diethylether) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer im leichten Vakuum erhält man das jeweilige Benzochinon in Form hellgelber bis hellorangefarbener Kristalle. Es sollte unter Licht- und Luftausschluß gelagert werden.

### **AAV 7: Bromfluorierung von Alkenen<sup>158</sup>**

In einem 250 ml-Rundkolben werden 50 mmol Alken und 16.0 ml (15.84 g, 98.4 mmol) Et<sub>3</sub>N·3HF bei 0 °C in 35 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 10.7 g (60 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt und für 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt die Mischung weitere 15 h bei RT, wobei die Reaktion vor Lichteinwirkung geschützt wird. Die Reaktionsmischung wird auf 350 ml Eiswasser gegossen und mit konz. NH<sub>3</sub> neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 50 ml 0.1 M Salzsäure und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, und schließlich das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

### **AAV 8: Dehydrobromierung von vicinalen Bromfluoralkanen<sup>109</sup>**

18.0 mmol Bromfluoralkan werden mit 2.69 g (24 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 135 ml Pentan die angegebene Zeit unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf 90 ml Wasser gegeben, die organische Phase abgetrennt, einmal mit 45 ml Wasser und einmal mit 45 ml 5%iger Kaliumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Pentan am Rotationsverdampfer entfernt. Hierbei muß je nach Fluoralkan gegebenenfalls die Flüchtigkeit des Produktgemisches beachtet werden.

### **AAV 9: Allyloxydation von Vinylfluoriden mit Selendioxyd<sup>124</sup>**

In einen 50 ml-Rundkolben gibt man 0.64 g (5.8 mmol) Selendioxyd, 3.2 ml (23.2 mmol) 80%iges *tert*-Butylhydroperoxyd (in Di-*tert*-butylhydroperoxyd) und 12 ml Dichlormethan und rührt 30 min bei Raumtemperatur, bis sich das Selendioxyd gelöst hat. Dann gibt man 0.3 ml

Eisessig und 11.7 mmol 2-Fluoralk-1-en hinzu. Nach der bei der jeweiligen Reaktion angegebenen Rührzeit versetzt man mit 6 ml Toluol und entfernt das Dichlormethan am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur. Zum resultierenden Rückstand gibt man 12 ml Diethylether, neutralisiert mit 10%iger Kaliumhydroxid-Lösung, wäscht viermal mit je 5 ml 10%iger Kaliumhydroxid-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Der Ether wird bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt, und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Zur Vernichtung der Peroxide fügt man 4 ml Eisessig und 5 ml Dimethylsulfid hinzu. Nach vierstündigem Rühren bei Raumtemperatur kühlt man die Lösung auf 0 °C ab und neutralisiert mit 20%iger Kaliumhydrogencarbonat-Lösung. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml Wasser und anschließend mit 15 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie wie bei den entsprechenden Reaktionen beschrieben.

#### **AAV 10: Oxidation von Allylkohlen mit Pyridiniumdichromat (PDC)<sup>125</sup>**

In einem 100 ml-Rundkolben werden 6.80 g gepulvertes Molekularsieb 10 Å und 3.81 g (10.1 mmol) fein gepulvertes PDC in wenig Dichlormethan (ca. 16 ml) suspendiert, so daß eine gut rührbare Mischung entsteht. Man setzt 5.9 mmol des Allylkohols zu, wobei sich die vorher orangefarbene Suspension braun färbt. Es wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend mit 15 ml Diethylether versetzt. Man filtriert über eine Glasfritte (Porengröße 4) und befreit das bräunliche Filtrat vom Lösungsmittel. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie wie bei den entsprechenden Reaktionen beschrieben.

#### **AAV 11: Addition von Grignardreagentien an Ketone<sup>251</sup>**

Unter Schutzgasatmosphäre tropft man in einer ausgeheizten Apparatur innerhalb von 30 min zu 100 ml einer 0.1 M Lösung des GRIGNARD-Reagenzes (100 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran 67.6 mmol des Ketons in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nachdem eine Stunde unter Rückfluß erhitzt worden ist, tropft man vorsichtig unter Eiskühlung 60 ml Ammoniumchlorid-Lösung zu. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 40 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über

Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur max. 35 °C) entfernt.

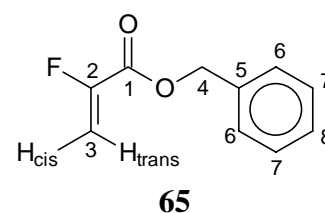
### 5.3 Systematische Untersuchung von DIELS-ALDER-Reaktionen $\alpha$ -fluorierter, $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Cyclopentadien

#### 5.3.1 Darstellung fluorierter und unfluorierter $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen

##### 5.3.1.1 $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**)<sup>126</sup>

Eine Suspension von 10.00 g (94.5 mmol) Ammonium- $\alpha$ -fluoracrylat (**73**) in 70 ml Dimethylsulfoxid wurde mit 11.3 ml (103.5 mmol) Benzylbromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die klare, braune Lösung wurde anschließend mit 40 ml Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur max. 40 °C) entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenfiltration (5x6 cm, Pentan/Diethylether 9:1) gereinigt.  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) wurde als hellgelbes Öl erhalten und ist polymerisationsempfindlich, weshalb es bei -20 °C gelagert werden sollte.

**Ausbeute:** 14.91 g (82.8 mmol, 88 %) (Lit.:<sup>126</sup> 91 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 5.25 (s, 2 H, 4-H), 5.32 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 13.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 3-H<sub>cis</sub>), 5.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(trans)</sub> = 43.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 3-H<sub>trans</sub>), 7.40 (m, 5 H, 6-H bis 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 67.4 (t, C-4), 102.8 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 15.3 Hz, C-3), 128.3, 128.5, 128.6 (je d, 5 C, C-6 bis C-8), 134.9 (s, C-5), 151.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 264.5 Hz, C-2), 160.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 35.3 Hz, C-1).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -117.1 (dd,  $^3J_{F,H(trans)} = 43.2$  Hz,  $^3J_{F,H(cis)} = 13.1$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

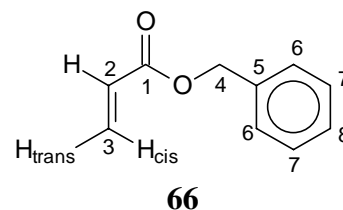
m/z (%): 180 (60) [M<sup>+</sup>], 135 (20) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F], 107 (25) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 79 (21), 77 (17) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 73 (15), 65 (17) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (10) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 45 (13) [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sup>+</sup>], 39 (8) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die spektroskopischen und massenspektrometrischen Daten stimmen mit denen aus Lit.<sup>126</sup> überein.

**5.3.1.2 Acrylsäurebenzylester (66)**

Eine Lösung aus 12.0 g (111 mmol) 3-Chlorpropionsäure (**75**) und 33.3 g (330 mmol) Triethylamin in 75 ml Dimethylsulfoxid wurde mit 13.6 ml (124.5 mmol) Benzylbromid versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 45 ml Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 45 ml Diethylether extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit je 40 ml Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur max. 40 °C) entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenfiltration (4x6 cm, Pentan/Diethylether 9:1) gereinigt. Acrylsäurebenzylester (**66**) wurde als hellgelbes Öl erhalten und ist polymerisationsempfindlich, weshalb es bei -20 °C gelagert werden sollte.

**Ausbeute:** 7.2 g (44.4 mmol, 40 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 5.20 (s, 2 H, 4-H), 5.83 (dd,  $J_{H,H(cis)} = 10.5$  Hz,  $^2J_{H,H} = 1.4$  Hz, 1 H, 3-H<sub>trans</sub>), 6.16 (dd,  $^3J_{H,H(trans)} = 17.2$  Hz,  $^3J_{H,H(cis)} = 10.5$  Hz, 1 H, 2-H), 6.44 (dd,  $^3J_{H,H(trans)} = 17.2$  Hz,  $^2J_{H,H} = 1.4$  Hz, 1 H, 3-H<sub>cis</sub>), 7.29-7.37 (m, 5 H, 6-H bis 8-H).

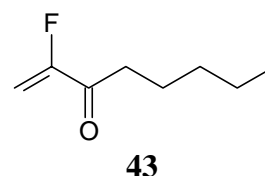
**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 66.3 (t, C-4), 128.2 (d, 3 C, C-2, C-6), 128.3 (d, C-8), 128.5 (d, 2 C, C-7), 131.0 (t, C-3), 135.9 (s, C-5), 165.9 (s, C-1).

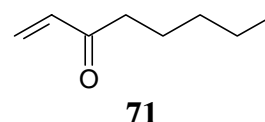
**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 162 (35) [M<sup>+</sup>], 144 (17), 117 (56), 107 (25) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>], 91 (79) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 79 (25), 77 (19) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 65 (15) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (13) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (11) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die spektroskopischen und massenspektrometrischen Daten stimmen mit denen aus Lit<sup>128</sup> überein.

**5.3.1.3 2-Fluorooct-1-en-3-on (43)<sup>80,81</sup>**

2-Fluorooct-1-en-3-on (**43**) wurde über eine von Ernet<sup>80</sup> entwickelte, vierstufige Synthese ausgehend von 1-Octen (**67**) über 1-Brom-2-fluorooctan (**68**), 2-Fluorooct-1-en (**69**) und 2-Fluorooct-1-en-3-ol (**70**)<sup>124</sup> bereits früher dargestellt und spektroskopisch charakterisiert. Die spektroskopischen Daten der oben genannten Stufen stimmen mit den bereits dokumentierten überein.<sup>81</sup>

**5.3.1.4 Oct-1-en-3-on (57)<sup>125</sup>**

Auch diese Verbindung wurde bereits früher ausgehend von kommerziell erhältlichem Oct-1-en-3-ol (**72**) dargestellt und charakterisiert.<sup>81,125</sup>

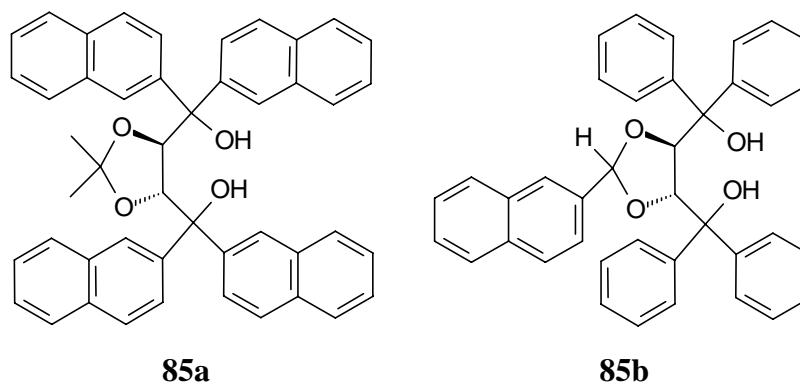
**5.3.2 Darstellung der Titan-TADDOLate (89)****5.3.2.1 Diisopropoxytitan(IV)dichlorid (93)<sup>42c</sup>**

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben werden unter Argonatmosphäre 20 ml abs. Toluol auf -30 °C gekühlt. Anschließend werden 0.33 ml (3.0 mmol) Titantetrachlorid sowie 0.89 ml (3.0 mmol) Titantetraisopropylat zugegeben und 30 min bei -30 °C, dann 20 min bei

Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Lösung hat eine Konzentration von 0.28 mol/l und wird bei -20 °C aufbewahrt.

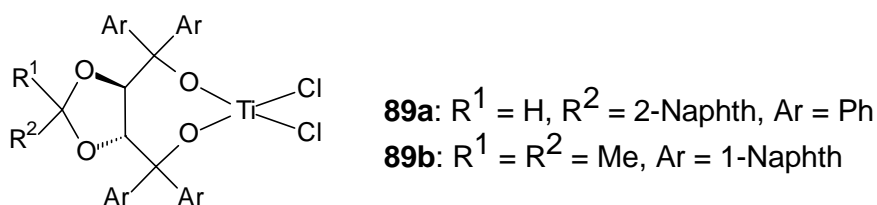
### 5.3.2.2 Darstellung der TADDOLe

Die TADDOLe (4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetranaphth-1-yl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85a**) und (4*R*,5*R*)-2-Naphth-2-yl)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**85b**) wurden gemäß Lit.<sup>138,139,140,141</sup> dargestellt und charakterisiert.



### 5.3.2.3 Darstellung der Titan-TADDOLate (**89**)

Gemäß AAV 4 (5.2) wurden die TADDOLe **85** mit Diisopropoxytitan(IV)dichlorid (**93**) umgesetzt und die so erhaltenen Titan-TADDOLate **89** direkt in den entsprechenden DIELS-ALDER-Reaktionen (Abschn. 3.3.2) eingesetzt.



## 5.3.3 DIELS-ALDER-Reaktionen mit den $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen

### 5.3.3.1 2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester (**44a**)

Entsprechend den jeweiligen allgemeinen Arbeitsvorschriften (AAV 1, 2, 3 oder 4) wurde  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Cyclopentadien umgesetzt. Die Rohprodukte wurden



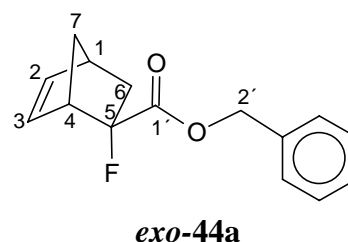
anschließend säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 40:1) gereinigt.<sup>π</sup> Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1, 4, 5 und 5 (Abschn. 3.3.2) zusammengefasst. **Exo-44a** konnte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 40:1, 150:1 oder HPLC (Säule: KNAUER, Cyclohexan/CHCl<sub>3</sub> 10:1)) nicht von **endo-44a** getrennt werden. **44a** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>2</sub> (246.28) (des Diastereomerenmischungen)

ber.: C 73.15 % H 6.14 %

gef.: C 72.95 % H 6.43 %

**exo-2-Fluor-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester (exo-44a)**



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.44 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 24.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 13.1 Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 1.55 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.4 Hz, 1 H, 7-H), 1.83 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.4 Hz, 1 H, 7-H), 2.39 (pseudo dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 13.1 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 2.92-2.98 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 3.18-3.23 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 5.25 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 2 H, 2'-H), 6.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 6.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 7.28-7.44 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 39.9 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 19.1 Hz, C-6), 42.1 (d, C-1), 48.8 (t, C-7), 51.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.9 Hz, C-4), 67.1 (t, C-2'), 100.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 196.3 Hz, C-5), 128.1 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 128.4 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 128.6 (d, C<sub>arom.</sub>, meta), 132.3 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 6.3 Hz, C-3), 135.4 (s, C<sub>arom.</sub>, ipso), 140.0 (d, C-2), 172.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28.7 Hz, C-1').

<sup>π</sup> Im Falle unvollständigen Umsatzes von α-Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) ist dessen Abtrennung säulenchromatographisch unvollständig, jedoch können kleinere Mengen **65** an einer Ölpumpe bei Raumtemperatur oder durch wiederholte HPLC (Säule: MACHEREY & NAGEL, Cyclohexan/Ethylacetat 80 : 1) entfernt werden.

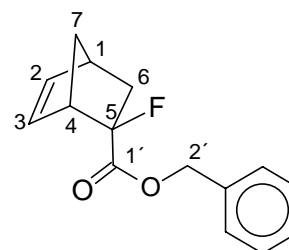
**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -157.8 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 24.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 13.1 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 246 (6) [M<sup>+</sup>], 226 (2) [M<sup>+</sup> - HF], 181 (4) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub> + H; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 169 (0.5) [M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>], 156 (11) [169 - CH<sub>2</sub> + H], 135 (2) [181 - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F + H], 111 (3) [156 - CO<sub>2</sub> - H], 109 (6), 91 (52) [111 - HF bzw. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 66 (100), [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 51 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**endo-2-Fluor-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester (endo-44a)**

**endo-44a****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.57 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 30.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.8 Hz, 1 H, 6-H), 1.71 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 1.92 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 2.03 (pseudo dt, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 6-H), 2.92-3.00 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 3.11-3.18 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 5.18 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.8 Hz, 2 H, 2'-H), 5.84 (pseudo dt, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 6.32 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 7.28-7.44 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 39.3 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-6), 41.2 (d, C-1), 48.4 (t, C-7), 51.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.9 Hz, C-4), 66.9 (t, C-2'), 101.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 194.6 Hz, C-5), 128.0 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 128.3 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 128.5 (d, C<sub>arom.</sub>, meta), 131.1 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.9 Hz, C-3), 135.5 (s, C<sub>arom.</sub>, ipso), 141.8 (d, C-2), 170.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28.0 Hz, C-1').

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -149.6 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 30.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 17.8 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

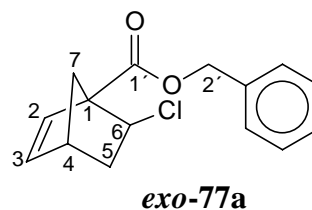
m/z (%): 246 (5) [ $M^+$ ], 226 (0.5) [ $M^+ - HF$ ], 200 (1) [ $226 - C_2H_2$ ], 181 (3) [ $M^+ - C_5H_6 + H$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 169 (0.5) [ $M^+ - C_6H_5$ ], 156 (9) [ $169 - CH_2 + H$ ], 135 (2) [ $181 - C_2H_2F + H$ ], 111 (3) [ $156 - CO_2$ ], 109 (4), 91 (85) [ $111 - HF$  bzw.  $C_7H_7^+$ ], 66 (100), [ $C_5H_6^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 51 (4) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (6) [ $C_3H_3^+$ ].

Die spektroskopischen Daten für **44a** stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>86d,e</sup>

In den LEWIS-Säure vermittelten DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Cyclopentadien kann wiederholte Säulenchromatographie nötig sein (nur für Reaktionen bei Raumtemperatur), um die Cycloaddukte von entstandenen Polymeren zu trennen. Desweiteren wurden Nebenprodukte gebildet (siehe Tabelle 5), die nach Säulenchromatographie als Mischung mit *exo*-**67a** (im Falle von *exo*-6-Chlorbicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäurebenzylester (*exo*-**77a**)) oder durch weitere Elution der Säule (*rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)- und *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-3-Chlor-tricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptan-1-carbonsäurebenzylester (**78a**)) erhalten wurden.

Vollständige Trennung von *exo*-**67a** und **78a** wurde durch HPLC (Säule: MACHEREY & NAGEL, Cyclohexan/Ethylacetat 80:1) erreicht, jedoch konnte **77a** hierdurch nicht vollständig von *exo*-**44a** getrennt werden (86 % GC). Vollständige Reinigung von **77a** wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (MERCK 60 F<sub>254</sub> (1 mm), Cyclohexan/Ethylacetat 20 : 1; zwei Läufe) vollzogen. **77a** wurde als klares Öl erhalten.

***exo*-6-Chlorbicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäurebenzylester (*exo*-**77a**)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.81-1.85 (m, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.88-2.15 (m, 3 H, 5-H, 7-H<sub>b</sub>), 2.92-2.98 (m, 1 H, 4-H), 4.07 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.23 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, 2 H, 2'-H), 6.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.31-7.45 (m, 5 H, arom. H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (150 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 39.2 (d, C-5), 41.5 (d, C-4), 46.6 (t, C-7), 60.1 (d, C-6), 66.4 (t, C-2'), 128.3 (d,  $\text{C}_{\text{arom.,ortho}}$  oder  $\text{C}_{\text{arom.,para}}$ ), 128.3 (d,  $\text{C}_{\text{arom.,ortho}}$  oder  $\text{C}_{\text{arom.,para}}$ ), 128.7 (d,  $\text{C}_{\text{arom.,meta}}$ ), 133.4 (d, C-2), 136.8 (s,  $\text{C}_{\text{arom.,ipso}}$ ), 141.7 (d, C-3), 171.0 (s, C-1').<sup>#</sup>

**GC-MS** (70 eV):

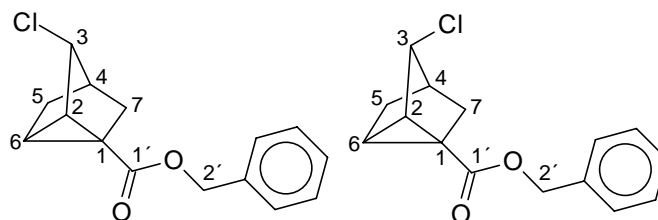
m/z (%): 264/262 (0.5/2) [ $\text{M}^+$ ], 200 (54) [ $\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{C}_2\text{H}_2$ ], 155 (43) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{Cl}$ ], 108 (52) [ $\text{HOCH}_2\text{Ph}^+$ ], 93 (97) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (31) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 39 (7) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$  (262.73)

ber.: 285.0658, 287.0634 für  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl} + \text{Na}^+$

gef.: 285.0673, 287.0654

**3-Chlortricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptan-1-carbonsäurebenzylester (78a)**



**78a** (Epimerengemisch)

*rel*-(1S,2S,3R,4R,6R)-20a konnte nicht von *rel*-(1S,2S,3S,4R,6R)-78a getrennt werden. 78a wurde als klares Öl erhalten. Die epimeren Verbindungen 78a weisen gaschromatographisch eine identische Retentionszeit auf, so daß nur ein Massenspektrum erhalten wurde:

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 264/262 (3/8) [ $\text{M}^+$ ], 227 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ], 157/155 (25/83) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{Ph}$ ], 107 (7) [ $\text{OCH}_2\text{Ph}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (22) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 51 (5) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ], 39 (14) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$  (262.08)

ber.: C 68.57 % H 5.75 %

gef.: C 68.10 % H 5.87 %

<sup>#</sup> Das Signal für C-1 konnte aus dem vorhandenen Spektrum nicht identifiziert werden.

**78a, Hauptepimer****<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.59 (pseudo dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 1.62 (pseudo dq, J<sub>H,H</sub> = 1.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 1.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.1 Hz, 1 H, 7-H), 2.04 (pseudo dq, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 2.16-2.19 (m, 1 H, 4-H), 2.19 (pseudo dt, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.0 Hz, J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.11 (pseudo t, J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.14 (s, 2 H, 2'-H), 7.28-7.40 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 25.9 (d, C-2), 27.9 (s, C-1), 30.0 (d, C-6), 31.0 (t, C-7), 32.4 (t, C-5), 39.3 (d, C-4), 64.6 (d, C-3), 66.4 (t, C-2'), 128.7 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 128.8 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 129.3 (d, C<sub>arom.</sub>, meta), 137.5 (s, C<sub>ipso</sub>), 172.5 (s, C-1').

**78a, Minderepimer****<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.58 (pseudo dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.9 Hz, 1 H, 5-H), 1.67 (dd, J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.9 Hz, 1 H, 7-H), 1.72 (pseudo dt, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 7-H), 2.01 (pseudo dq, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.9 Hz, J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.03-2.06 (m, 1 H, 2-H), 2.14 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 2.16-2.21 (m, 1 H, 4-H), 4.12 (pseudo t, J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.12 (s, 2 H, Benzyl-H), 7.28-7.40 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

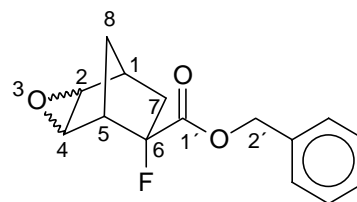
δ [ppm]: 23.4 (d, C-2), 29.0 (d, C-6), 31.1 (t, C-5), 32.2 (t, C-7), 39.5 (d, C-4), 63.8 (d, C-3), 66.4 (t, C-2'), 128.7 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 128.8 (d, C<sub>arom.</sub>, ortho oder C<sub>arom.</sub>, para), 129.3 (d, C<sub>arom.</sub>, meta), 137.5 (s, C<sub>ipso</sub>), 172.0 (s, C-1').#

***exo*-6-Fluor-3-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-6-carbonsäurebenzylester (*exo*-83)**

In kleinen Mengen konnte nach der oben durchgeführten HPLC-Trennung ebenfalls *exo*-6-Fluor-3-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-6-carbonsäurebenzylester (*exo*-83) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0-1 %

**Reinheit (GC):** 93 % (Verunreinigung: 7% *exo-44*)



***exo-83***

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 1.12-1.40 (m, 2 H, 8-H), 1.56 (ddd,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 25.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$  Hz, 1 H, 7- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 2.27 (ddd,  $^3J_{\text{H,F}(trans)} = 16.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$  Hz, 1 H, 7- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2.48-2.54 (m, 1 H, 1-H), 2.82-2.87 (m, 1 H, 5-H), 3.23-3.28 (m, 1 H, 2-H oder 4-H), 3.34-3.39 (m, 1 H, 4-H oder 2-H), 5.17 (s, 2 H, 2'-H), 7.22-7.35 (m, 5 H, arom. H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 25.4 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz, C-8), 36.8 (d, C-1), 37.6 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-7), 45.6 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.8$  Hz, C-4 oder C-5), 47.7 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.8$  Hz, C-4 oder C-5), 50.6 (d, C-2), 67.5 (t, C-2'), 128.2 (d,  $\text{C}_{\text{arom., ortho}}$ ), 128.6 (d,  $\text{C}_{\text{arom., para}}$ ), 128.7 (d,  $\text{C}_{\text{arom., meta}}$ ).<sup>II</sup>

**$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: -166.9 (dd,  $^3J_{\text{F,H}} = 25.0$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 16.0$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 262 (13) [ $\text{M}^+$ ], 242 (0.5) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 171 (6) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$ ], 155 (4) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{Ph}$ ], 151 (2) [ $171 - \text{HF}$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 82 (63) [ $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}^+$ ], 81 (49), 65 (11) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ].

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}$  (262.28)

ber.: 262.1005

gef.: 262.1007

Die Signalzuordnungen von **77a**, **78a** und **exo-83** sind durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationspektren belegt.

### 5.3.3.2 Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester (76a)

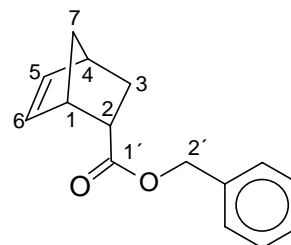
Entsprechend den jeweiligen allgemeinen Arbeitsvorschriften (AAV 1, 2, 3 oder 4) wurde Acrylsäurebenzylester (**66**) mit Cyclopentadien umgesetzt. Die Rohprodukte wurden anschließend säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 40:1) gereinigt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1, 4, 5 und 6 (Abschn. 3.3.2) zusammengefasst. **Exo-76a** konnte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 40:1 bis 150:1) nicht von **endo-76a** getrennt werden. Das Diastereomergemisch **76a** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (228.29)

ber.: C 78.92 % H 7.06 %

gef.: C 78.87 % H 7.04 %

**endo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester**  
(**endo-76a**)



**endo-76a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.16-1.22 (m, 1 H, 7-H), 1.26-1.41 (m, 2 H, 3-H<sub>endo</sub>, 7-H), 1.84 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.4 Hz, 1 H, 3-H<sub>exo</sub>), 2.79-2.85 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 2.92 (pseudo dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.11-3.17 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 4.99 (2 d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 2 H, 2'-H), 5.80 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 5-H oder 6-H), 6.10 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 5-H oder 6-H), 7.21-7.29 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 29.2 (t, C-3), 42.6, 43.3, 45.7 (je d, C-1, C-2, C-4), 49.5 (t, C-7), 65.8 (t, C-2'), 127.9 (d, 3 C, C<sub>arom.</sub>, ortho, C<sub>arom.</sub>, para), 128.4 (d, 2 C, C<sub>arom.</sub>, meta), 132.3 (d, C-5 oder C-6), 136.4 (s, C<sub>arom.</sub>, ipso), 138.0 (d, C-5 oder C-6), 174.4 (d, C-1').

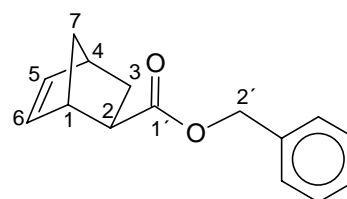
<sup>††</sup> Die quartären Kohlenstoffe konnten im vorhandenen Spektrum nicht identifiziert werden.

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 228 (4) [ $M^+$ ], 163 (6) [ $M^+ - C_5H_6 + H$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 156 (8) [ $M^+ - CO_2 - C_2H_4$ , Benzylwanderung], 137 (8) [ $M^+ - CH_2Ph$ ], 91 (100) [ $C_7H_7^+$ ], 66 (86) [ $C_5H_6^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 55 (14) [ $163 - OCH_2Ph - H$ ], 51 (4) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (7) [ $C_3H_3^+$ ].

Die spektroskopischen Daten für *endo-76a* stimmen mit denen in der Literatur<sup>128</sup> überein.

***exo*-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäurebenzylester**  
(*exo-76a*)



***exo-76a***

 **$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 1.25-1.42 (m, 2 H, 3-H, 7-H), 1.47 (dm,  $^2J_{H,H} = 8.4$  Hz, 1 H, 7-H), 1.78-1.92 (m, 1 H, 3-H), 2.17-2.24 (m, 1 H, 5-H), 2.80-2.86 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 2.97-3.01 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 5.06 (s, 2 H, 2'-H), 6.01 (dd,  $^3J_{H,H} = 5.5$  Hz,  $^3J_{H,H} = 2.9$  Hz, 1 H, 5-H oder 6-H), 6.05 (dd,  $^3J_{H,H} = 5.5$  Hz,  $^3J_{H,H} = 2.9$  Hz, 1 H, 5-H oder 6-H), 7.18-7.33 (m, 5 H, arom. H).

 **$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 30.3 (t, C-3), 41.6, 43.1, 46.6 (je d, C-1, C-2, C-4), 46.3 (t, C-7), 66.1 (t, C-2'), 128.0 (d, 3 C, C<sub>arom.</sub>, ortho, C<sub>arom.</sub>, para), 128.5 (d, 2 C, C<sub>arom.</sub>, meta), 135.7 (d, C-5 oder C-6), 136.3 (s, C<sub>arom.</sub>, ipso), 138.0 (d, C-5 oder C-6), 175.9 (d, C-1').

**GC-MS (70 eV):**

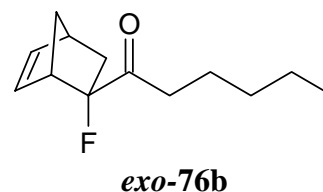
m/z (%): 228 (3) [ $M^+$ ], 163 (7) [ $M^+ - C_5H_6 + H$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 156 (12) [ $M^+ - CO_2 - C_2H_4$ , Benzylwanderung], 137 (14) [ $M^+ - CH_2Ph$ ], 91 (75) [ $C_7H_7^+$ ], 66 (100) [ $C_5H_6^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 55 (15) [ $163 - OCH_2Ph - H$ ], 51 (4) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (7) [ $C_3H_3^+$ ].



### 5.3.3.3 1-(2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on (44b)

Entsprechend den jeweiligen allgemeinen Arbeitsvorschriften (AAV 1, 2, oder 3) wurde 2-Fluorocyclohex-1-en-3-on (**43**) mit Cyclopentadien umgesetzt. Die Rohprodukte wurden anschließend säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 40:1 oder Pentan/Dichlormethan 10:1) gereinigt. **Exo-76b** konnte hierdurch auch von **endo-76b** getrennt werden. Beide Isomere wurden als farblose Öle erhalten. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1, 4 und 5 (Abschn. 3.3.2) zusammengefasst.

#### **exo-1-(2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on** (**exo-76b**)

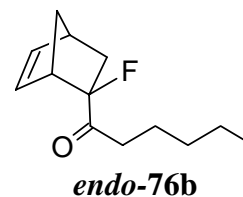


**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FO (210.29)

ber.: C 74.25 % H 9.11 %

gef.: C 74.50 % H 9.25 %

#### **endo-1-(2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on** (**endo-76b**)



**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FO (210.29)

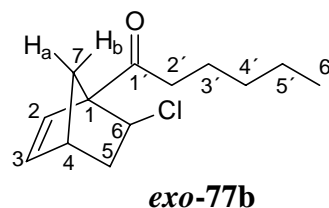
ber.: C 74.25 % H 9.11 %

gef.: C 74.46 % H 9.52 %

Die Verbindungen **exo-76b**<sup>80,81</sup> und **endo-76b**<sup>80,81</sup> wurden bereits früher dargestellt und spektroskopisch charakterisiert. Die hier erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den bereits dokumentierten überein.<sup>80,81</sup>

In den LEWIS-Säure-vermittelten DIELS-ALDER-Reaktionen von 2-Fluorocyclohex-1-en-3-on (**43**) mit Cyclopentadien wurden Nebenprodukte gebildet (siehe Tabelle 5), die durch weitere Elution der Säule (Pentan/Dichlormethan 5:1, 1:1) als Gemisch isoliert wurden: **exo-1-(6-Chlorbicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-yl)-hexan-1-on** (**exo-77b**), *rel*-(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)- und *rel*-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-(3-Chlortricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]hept-1-yl)-hexan-1-on (**78b**). Vollständige Trennung dieser drei farblosen, öligen Verbindungen wurde durch HPLC (Säule: MACHERY & NAGEL, Cyclohexan/Ethylacetat 99:1) erreicht.

***exo*-1-(6-Chlorbicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-yl)-hexan-1-on**  
**(*exo*-77b)**



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 0.84 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 3 H, 6'-H), 1.18-1.30 (m, 4 H, 4'-H und 5'-H), 1.59 (pseudo qui,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 2 H, 3'-H), 1.80 (dm,  $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.89-1.94 (m, 2 H, 5-H), 2.04 (dm,  $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 2.53 (dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$  Hz, 2 H, 2'-H), 2.85-2.92 (m, 1 H, 4-H), 3.97 (ddd,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$  Hz, 1 H, 6-H), 5.96 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 6.24 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.0$  Hz, 1 H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-6'), 22.5 (t, C-3' oder C-5'), 22.6 (t, C-3' oder C-5'), 31.4 (t, C-4'), 39.6 (t, C-5), 41.1 (d, C-4), 41.3 (t, C-2'), 46.2 (t, C-7), 59.6 (d, C-6), 70.5 (s, C-1), 133.5 (d, C-2), 141.2 (d, C-3), 210.0 (C-1').

**GC-MS (70 eV):**

$m/z$  (%): 228/226 (0/0.5) [ $\text{M}^+$ ], 172/170 (1/3) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ; McLAFFERTY-Umlagerung], 164 (33) [ $\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{C}_2\text{H}_2$ ], 157/155 (1/4) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$ ], 108 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}^+$ ], 93 (58) [ $108 - \text{CH}_3$ ], 91 (9) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (21) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 43 (7) [ $\text{C}_3\text{H}_4^+$ ].

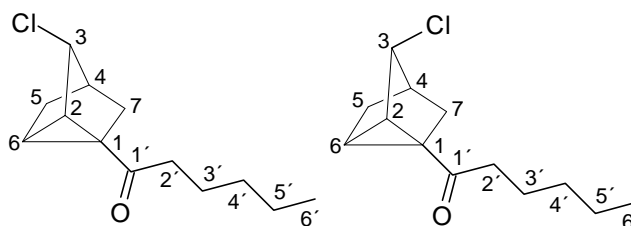
**MS (ESI-MS, Nanospray):**

$m/z$  (%): 251/249 (23/73) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OCl}$  (226.74)

ber.: 249.1022, 251.0996 für  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OCl} + \text{Na}^+$

gef.: 249.0985, 251.0999

**rel-(1S,2S,3S,4R,6R)-1-(3-Chlortricyclo-[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]hept-1-yl)-hexan-1-on (78b).****78b** (Epimerengemisch)**78b, Hauptepimer****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 0.83 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 3 H, 6'-H), 1.15-1.30 (m, 4 H, 4'-H und 5'-H), 1.45-1.58 (m, 2 H, 3-H oder 5-H), 1.53 (pseudo qui,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz, 2 H, 3'-H), 1.61 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 10.8$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 1.3$  Hz, 1 H, 5-H oder 3-H), 1.99 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 1.0$  Hz, 1 H, 6-H oder 2-H), 2.09 (dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 1.0$  Hz, 1 H, 2-H oder 6-H), 2.12-2.17 (m, 1 H, 4-H), 2.24 (dm,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.9$  Hz, 1 H, 5-H oder 3-H), 2.29-2.44 (m, 2 H, 2'-H), 3.89 (pseudo t,  $J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz, 1 H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-6'), 22.5 (t, C-5'), 23.4 (t, C-3'), 26.9 (d, C-6 oder C-2), 30.5 (d, C-5 oder C-3), 31.5 (t, C-4'), 32.2 (t, C-3 oder C-5), 35.8 (d, C-2 oder C-6), 38.7 (d, C-4), 40.4 (t, C-2'), 51.6 (s, C-1), 63.6 (d, C-7), 208.6 (s, C-1').

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 228/226 (0.5/2) [M<sup>+</sup>], 190 (1) [M<sup>+</sup> - HCl], 172/170 (31/92) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>; McLAFFERTY-Umlagerung], 157/155 (29/100) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>], 135 (14) [172/170 - Cl], 108 (3) [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sup>+</sup>], 93 (4) [108 - CH<sub>3</sub>], 91 (37) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 (8) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 43 (8) [C<sub>3</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**Exakte Masse:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>OCl (226.74)ber.: 227.1203, 229.1177 für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>OCl + H<sup>+</sup>

gef.: 227.1192, 229.1174.

**78b, Minderepimer** **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 0.82 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 3 H, 6'-H), 1.12-1.30 (m, 4 H, 4'-H und 5'-H), 1.43-1.70 (m, 5 H, 3'-H, 3-H, 5-H und 3-H oder 5-H), 1.99-2.08 (m, 2 H, 6-H oder 2-H), 2.12-2.18 (m, 2 H, 4-H, 5-H oder 3-H), 2.21 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$  Hz, 2 H, 2'-H), 3.88 (pseudo t,  $J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz, 1 H, 7-H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-6'), 22.5 (t, C-5'), 23.4 (t, C-3'), 24.5 (d, C-6 oder C-2), 29.8 (d, C-5 oder C-3), 30.9 (d, C-2 oder C-6), 31.5 (t, C-4'), 31.7 (t, C-3 oder C-5), 35.7 (d, C-4), 39.3 (t, C-2'), 50.7 (s, C-1), 62.9 (d, C-7), 207.6 (s, C-1').

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 229/227 (5/16) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 190 (6) [ $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ], 172/170 (28/100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ; McLafferty-Umlagerung], 157/155 (28/90) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$ ], 135 (17) [172/170 - Cl], 129/127 (157/155 - CO), 119 (7) [190 -  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ ], 108 (9) [ $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}^+$ ], 93 (7) [108 -  $\text{CH}_3$ ], 91 (100) [129/127 - HCl bzw.  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (28) [91 -  $\text{C}_2\text{H}_2$ ], 55 (11), 51 (8), 43 (18) [ $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ], 41 (28) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (42) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**GC-MS-CI** ( $\text{NH}_3$ ):

m/z (%): 246/244 (3/8) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 229/227 (35/100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 193 (4), 191 ( $\text{M} - \text{Cl}$ ).

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OCl}$  (226.74)

ber.: C 68.86 % H 8.45 %

gef.: C 68.95 % H 8.74 %

**IR** (Film zwischen Natriumchlorid-Platten): (des Epimerengemisches)

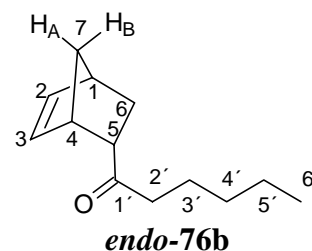
$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3355 (w, C=O-Oberschwingung), 2960, 2934, 2875 (je s,  $\nu\text{-CH}_2$ ,  $\nu\text{-CH}_3$ ), 1683 (s,  $\nu\text{-C=O}$ ), 1466 (m,  $\delta\text{-CH}_2/\text{CH}_2$ ), 1387 (s,  $\delta\text{-CH}_3$ ), 1301, 1275, 1249, 1163 (je m), 933 (s), 894, 867 (je m), 834 (w), 808, 782, 695 (je m).

Die Signaluordnungen von **77b** und **78b** sind durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren belegt

### 5.3.3.4 1-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on (76b)

Entsprechend den jeweiligen allgemeinen Arbeitsvorschriften (AAV 1, 2 oder 3) wurde Oct-1-en-3-on (**71**) mit Cyclopentadien umgesetzt. Die Rohprodukte wurden anschließend säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 40:1) gereinigt. **Exo-76b** konnte hierdurch auch von **endo-76b** getrennt werden. Beide Isomere wurden als hellgelbe Öle erhalten. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1, 4 und 5 (Abschn. 3.3.2) zusammengefasst.

#### *endo*-1-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on (*endo*-76b)



#### <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 0.87 (m, 3 H, 6'-H), 1.20-1.43 (m, 5 H, 7-H<sub>B</sub>, 3'-H, 5'-H), 1.43 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 7-H<sub>A</sub>), 1.47 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.7 Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 1.53 (qui, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 2 H, 4'-H), 1.73 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 3.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.7 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 2.40 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 2'-H), 2.88 (m, 1 H, 1-H), 2.99 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.9 Hz, 1 H, 5-H), 3.21 (m, 1 H, 4-H), 5.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.8 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 6.13 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 2-H oder 3-H).

#### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-6'), 22.5 (t, C-5'), 23.5 (t, C-3'), 27.4 (t, C-6), 31.5 (t, C-4'), 41.8 (t, C-2'), 42.6 (d, C-1), 45.9 (d, C-4), 49.9 (t, C-7), 51.5 (d, C-5), 131.3 (d, C-2 oder C-3), 137.7 (d, C-2 oder C-3), 211.2 (s, C-1').

#### GC-MS (70 eV):

m/z (%): 192 (10) [M<sup>+</sup>], 136 (5), 127 (36) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub> + H; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 121 (7) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>], 99 (16) [127 - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 93 (20), 91 (10), 71 (18) [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 70 (31) [127 - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> - H; McLAFFERTY-Umlagerung], 66 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 55 (68) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>], 43 (38) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 39 (25) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**IR** (Film zwischen Natriumchlorid-Platten):

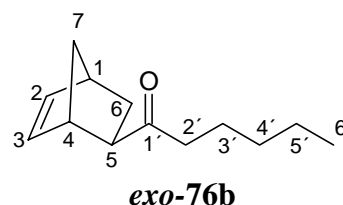
$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 (w, C=O-Oberschwingung), 3060 (m,  $\nu$ -C=C-H), 2958, 2931, 2870 (s,  $\nu$ -CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>), 1710 (s,  $\nu$ -C=O), 1460 (m,  $\delta$ -CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>), 1410 (m,  $\delta$ -CH<sub>2</sub> benachbart zu C=O), 1366 (m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>), 1337 (m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>), 716 (m,  $\gamma$ -C=C-H).

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O (192.30)

ber.: C 81.20 % H 10.48 %

gef.: C 81.33 % H 10.63 %

**exo-1-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on (exo-76b)**



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 0.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 6'-H), 1.18-1.42 (m, 7 H, 3'-H, 5'-H, 6-H<sub>endo</sub>, 7-H), 1.59 (pseudo qui, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 2 H, 4'-H), 1.86 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.5 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 2.36 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.40-2.58 (m, 2 H, 2'-H), 2.89 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 2.95 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 6.09-6.17 (m, 2 H, 2-H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-6'), 22.5 (t, C-5'), 23.7 (t, C-3'), 29.2 (t, C-6), 31.5 (t, C-4'), 41.7 (d, C-1), 42.7 (t, C-2'), 45.6 (d, C-4), 45.9 (t, C-7), 50.7 (d, C-5), 135.9 (d, C-2 oder C-3), 138.2 (d, C-2 oder C-3), 213.0 (s, C-1').

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 191 (5) [M<sup>+</sup> - H], 135 (6), 126 (32) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 121 (4) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>], 109 (7) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>], 99 (7) [127 - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 93 (19), 91 (22), 71 (10) [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 70 (10) [127 - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> - H; McLAFFERTY-Umlagerung], 66 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 55 (35) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>], 43 (19) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 39 (38) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O (192.30)

ber.: C 81.20 % H 10.48 %

gef.: C 80.93 % H 10.97 %

Die Verbindung **endo-76b** wurde bereits früher<sup>81</sup> dargestellt und spektroskopisch charakterisiert. Die hier erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den bereits dokumentierten überein.<sup>81</sup>

**5.3.4 Umsetzung von 1-(2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-hexan-1-on (44b) mit Titan-tetrachlorid**

Nach AAV 3 wurden 17.0 mg (81.0 μmol) **44b** (*exo/endo* = 69:31) in 1 ml abs. Dichlormethan anstelle der α,β-ungesättigten Carbonylverbindung sowie Cyclopentadien und 0.27 ml (0.08 mmol) TiCl<sub>4</sub>-Lösung (0.30 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bei 0 °C zusammengegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurden noch weitere 45 min gerührt. Das Rohprodukt enthielt laut GC 31 % **exo-77b**, 43 % **78b** (Hauptepimer) und 26 % **78b** (Minderepimer) (GC) und wurde nach einer Säulenfiltration über Kieselgel (Diethylether) durch HPLC (Säule: MACHEREY & NAGEL, Cyclohexan/Ethylacetat 99:1) getrennt.

**Ausbeuten:**

2.4 mg (10.6 μmol, 13 %) *exo*-1-(6-Chlorbicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-yl)-hexan-1-on (**exo-77b**)

5.7 mg (25.2 μmol, 31 %) 1-(3-Chlortricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]hept-1-yl)-hexan-1-on (**78b**),  
Hauptepimer

2.9 mg (12.8 μmol, 16 %) 1-(3-Chlortricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]hept-1-yl)-hexan-1-on (**78b**),  
Minderepimer

Die spektroskopischen Daten für **77b** und **78b** stimmen mit den in Abschn. 5.3.3.3 ermittelten überein.

### 5.3.5 Bestimmung der Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnisse der DIELS-ALDER-Produkte

Das *exo/endo*-Verhältnis wurde gaschromatographisch, im Falle von **76a** gaschromatographisch mit Hilfe einer chiralen  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase bzw. durch  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt.

Die Enantiomerenüberschüsse für *endo-76a* wurden gaschromatographisch mit Hilfe einer chiralen  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase bestimmt. Das säulenchromatographisch isolierte Diastereomerengemisch wurde hierzu in Dichlormethan gelöst auf die Säule gegeben und bei 144 °C in die Enantiomere aufgespalten. Eine Fehlerbetrachtung dieser Methode wurde bereits früher durchgeführt.<sup>81</sup>

Die Enantiomerenüberschüsse für **44a** wurden  $^{19}\text{F-NMR}$ -spektroskopisch durch Zusatz von 70 mol% (*exo-44a*) bzw. 82 mol% (*endo-44a*)  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  ermittelt, wobei für das *endo*-Isomer keine vollständige Basislinientrennung erreicht werden konnte.

### 5.3.6 Nebenprodukte

Im Zuge der oben beschriebenen LEWIS-Säure katalysierten DIELS-ALDER-Reaktionen wurden neben den chlorierten Cycloaddukten (siehe Abschn. 5.3.3.1 und 5.3.3.3) folgende Nebenprodukte beobachtet bzw. isoliert:

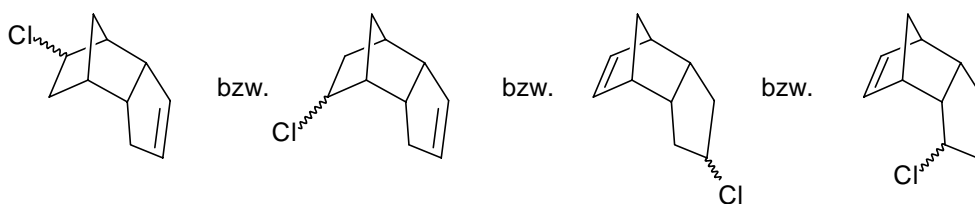
#### Chlor-*endo-3a,4,5,6,7,7a*-hexahydro-1*H*-4,7-methanoinden (**81**)

Je nach Reaktionsbedingungen sind in Spuren bzw. kleinen Mengen drei (laut GC) Chlor-*endo*-hexahydro-4,7-methanoindene **81** entstanden. Das Isomerengemisch **81** konnte säulenchromatographisch im Zuge der Isolierung der oben beschriebenen DIELS-ALDER-Produkte nur unrein erhalten werden, da sich *endo*-Dicyclopentadien nur unvollständig abtrennen ließ. Die drei Isomere lagen laut GC in Verhältnissen von 13 : 1 : 1 bis 6 : 1 : 1 vor.

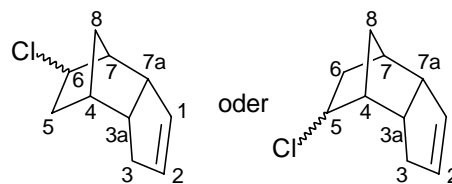
**Ausbeute:** 0-9 % (bezogen auf das eingesetzte  $\text{TiCl}_4$ )

**Reinheit:** max. 83 % (GC, Verunreinigung: *endo*-Dicyclopentadien)



**endo-81, Isomerengemisch**

**Chlor-endo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden (endo-81a) (Hauptisomer)**

**exo-81a**

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 3.92 (dm,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$  Hz, 1 H, CHCl), 5.44 (dd oder dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.3$  Hz, 1 H, 2-H oder 1-H), 5.69 (dt oder dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1 H, 1-H oder 2-H).<sup>7</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 61.9 (d, CHCl), 130.8 (d, C-2 oder C-1), 132.9 (d, C-1 oder C-2).<sup>7</sup>

**GC-MS (70 eV):**

$m/z$  (%): 170/168 (16/40) [ $\text{M}^+$ ], 133 (40) [ $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ], 132 (12) [ $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ], 117 (14), 105 (11), 104 (11), 102/100 (4/11) [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}^+$ ], 93 (18), 92 (19), 91 (42) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 79 (15) [ $\text{C}_6\text{H}_7^+$ ], 77 (12), 67 (100), 66 (78) [ $\text{C}_5\text{H}_6^+$ ], 65 (10) [66 – H], 51 (4) [ $\text{C}_4\text{H}_3^+$ ], 41 (5) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (7) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

<sup>7</sup> Es sind nur die Signale angegeben, welche sich zweifelsfrei aus dem vorhandenen Spektrum zuordnen ließen.

**81, 2. Isomer****GC-MS (70 eV):**

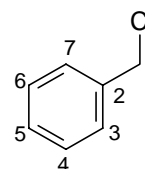
m/z (%): 170/168 (11/40) [ $M^+$ ], 133 (40) [ $M^+ - Cl$ ], 132 (7) [ $M^+ - HCl$ ], 117 (5), 105 (8), 104 (4), 102/100 (8/23) [ $C_6H_5Cl^+$ ], 91 (34) [ $C_7H_7^+$ ], 79 (13) [ $C_6H_7^+$ ], 77 (13), 67 (49), 66 (100) [ $C_5H_6^+$ ], 65 (12) [ $66 - H$ ], 51 (4) [ $C_4H_3^+$ ], 41 (7) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (11) [ $C_3H_3^+$ ].

**81, 3. Isomer****GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 170/168 (7/24) [ $M^+$ ], 133 (36) [ $M^+ - Cl$ ], 132 (11) [ $M^+ - HCl$ ], 117 (15), 105 (9), 102/100 (9/19) [ $C_6H_5Cl^+$ ], 93 (19), 92 (20), 91 (49) [ $C_7H_7^+$ ], 79 (18) [ $C_6H_7^+$ ], 77 (19), 67 (100), 66 (64) [ $C_5H_6^+$ ], 65 (18) [ $66 - H$ ], 51 (5) [ $C_4H_3^+$ ], 41 (11) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (11) [ $C_3H_3^+$ ].

**Benzylchlorid (82)**

In den LEWIS-Säure katalysierten DIELS-ALDER-Reaktionen von  $\alpha$ -Fluoracrylsäurebenzylester (**65**) mit Cyclopentadien wurden je nach Reaktionsbedingungen bis zu 20 % Benzylchlorid (**82**) isoliert.

**82** **$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 4.50 (s, 2 H, 1-H), 7.21-7.33 (m, 5 H, arom. H).

 **$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 46.2 (t, C-1), 128.4 (d, C-5), 128.5 (d, 2 C, C-4, C-6), 128.7 (d, 2 C, C-3, C-7), 137.5 (s, C-2).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 127/125 (3/9) [ $M^+ - H$ ], 91 (100) [ $C_7H_7^+$ ], 65 (13) [ $C_5H_5^+$ ], 63 (13), 39 (16) [ $C_3H_3^+$ ].

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten für **82** stimmen mit denen der Lit.<sup>147</sup> überein.

## 5.4 Thermische DIELS-ALDER-Reaktionen mit ausgewählten fluorierten Substraten

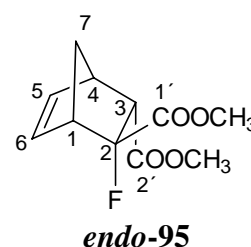
### 5.4.1 Darstellung von 2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**95**)

Eine Lösung aus 249 mg (1.54 mmol) Fluorfumarsäuredimethylester (**94**, aus Abschn.5.6.1.1) und 1.0 ml (12 mmol) Cyclopentadien in 3 ml Toluol wurde in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn bei 110 °C 3 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgte die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch (3x17 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 15:1). Die Diastereomere wurden hierdurch allerdings nicht getrennt und als hellgelbes Öl erhalten. Die Anfärbung der DC-Platten erfolgte mit basischer Kaliumpermanganat-Lösung.

**Ausbeute:** 294 mg (1.29 mol, 84 %)

**Isomerenverhältnis:** 64 : 36 (*endo:exo*)

#### *endo*-2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäuredimethylester (*endo*-**95**)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.45-1.55 (m, 1 H, 7-H), 1.70 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.03-3.20 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 3.53-3.68 (m, 1 H, 3-H), 3.58 (br s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (br s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.02 (br s, 1 H, 5-H oder 6-H), 6.65 (br s, 1 H, 5-H oder 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 44.3 (d, C-4), 46.4 (t, C-7), 51.7 (q, CH<sub>3</sub>), 52.3 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-1 oder C-3), 53.1 (q, CH<sub>3</sub>), 54.9 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 19.1 Hz, C-1 oder C-3), 100.1 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 204.8

Hz, C-2), 131.3 (dd,  $^3J_{C,F} = 6.4$  Hz, C-6), 139.6 (dd,  $^4J_{C,F} = 2.5$  Hz, C-5), 169.4 (d,  $^3J_{C,F} = 5.1$  Hz, C-2'), 171.7 (d,  $^2J_{C,F} = 29.2$  Hz, C-1').

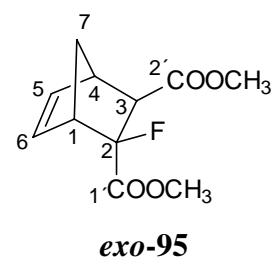
**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -165.5 (dd,  $^3J_{F,H} = 13.4$  Hz,  $^3J_{F,H} = 3.8$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 228 (0.5) [ $\text{M}^+$ ], 208 (2) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 197 (3) [ $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ], 176 (9) [208 - HOME], 169 (6) [ $\text{M}^+ - \text{COOMe}$ ], 163 (16) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6 + \text{H}$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 149 (6) [169 - HF], 131 (17) [163 - HOME], 109 (10), 103 (4) [131 - CO], 66 (100) [ $\text{C}_5\text{H}_6^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 59 (9) [ $\text{COOMe}^+$ ], 39 (8).

***exo*-2-Fluorbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäuredimethylester**  
(*exo*-95)



**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.77 (d,  $^2J_{H,H} = 9.0$  Hz, 1 H, 7-H), 2.26 (d,  $^2J_{H,H} = 9.0$  Hz, 1 H, 7-H), 3.03-3.20 (m, 3 H, 1-H, 3-H, 4-H), 3.64 (br s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (br s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 5.92 (br s, 1 H, 5-H oder 6-H), 6.30 (br s, 1 H, 5-H oder 6-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 44.3 (d, C-4), 48.0 (t, C-7), 51.5 (dd,  $^2J_{C,F} = 22.9$  Hz, C-1 oder C-3), 51.9 (q,  $\text{CH}_3$ ), 52.6 (dd,  $^2J_{C,F} = 17.0$  Hz, C-1 oder C-3), 52.8 (q,  $\text{CH}_3$ ), 100.7 (d,  $^1J_{C,F} = 206.0$  Hz, C-2), 132.9 (dd,  $^3J_{C,F} = 7.6$  Hz, C-6), 141.1 (dd,  $^4J_{C,F} = 2.5$  Hz, C-5), 169.9 (d,  $^2J_{C,F} = 30.5$  Hz, C-1'), 170.3 (s, C-2').

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -160.5 (d br s,  $^3J_{F,H} = 15.3$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

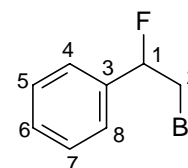
m/z (%): 228 (0.5) [ $M^+$ ], 208 (1) [ $M^+ - HF$ ], 197 (3) [ $M^+ - OMe$ ], 176 (7) [208 - HOME], 169 (4) [ $M^+ - COOMe$ ], 163 (12) [ $M^+ - C_5H_6 + H$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 149 (4) [169 - HF], 131 (12) [163 - HOME], 109 (7), 103 (4) [131 - CO], 66 (100) [ $C_5H_6^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 59 (6) [ $COOMe^+$ ], 39 (4).

**5.4.2 Darstellung von *N*-Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin (107a)****5.4.2.1 Darstellung von (1-Fluorvinyl)-benzol ( $\alpha$ -Fluorstyrol, 100)****2-Brom-1-fluor-1-phenylethan (103)<sup>158</sup>**

Nach AAV 7 wurden 4.16 g (40.0 mmol) Styrol mit 8.50 g (45 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 20 ml (122 mmol) Triethylamin-trishydrofluorid umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde als bräunliche Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Reinigung zur folgenden Eliminierung eingesetzt.

**Rohausbeute:** 7.81 g (38.5 mmol, 96 %) (Lit.:<sup>330</sup> 93 %)

**Reinheit:** 98 % (GC)

**103****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 3.60 (ddd,  $^3J_{H,F} = 26.3$  Hz,  $^3J_{H,H} = 4.1$  Hz,  $^2J_{H,H} = 11.2$  Hz, 1 H, 2-H), 3.68 (ddd,  $^3J_{H,F} = 15.3$  Hz,  $^3J_{H,H} = 7.7$  Hz,  $^2J_{H,H} = 11.2$  Hz, 1 H, 2-H), 5.61 (ddd,  $^3J_{H,H} = 7.7$  Hz,  $^3J_{H,H} = 4.1$  Hz,  $^2J_{H,F} = 46.7$  Hz, 1 H, 1-H), 7.31-7.41 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 34.2 (dt,  $^2J_{C,F} = 29.7$  Hz, C-2), 92.7 (dd,  $^1J_{C,F} = 178.0$  Hz, C-1), 125.7 (dd,  $^3J_{C,F} = 7.1$  Hz, C-4, C-8), 128.7 (d, C-5, C-7), 129.3 (d, C-6), 137.2 (ds,  $^2J_{C,F} = 20.2$  Hz, C-3).

**<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -174.2 (ddd,  $^3J_{F,H} = 15.3$  Hz,  $^3J_{F,H} = 26.3$  Hz,  $^2J_{F,H} = 46.7$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 204/202 (31/29) [ $M^+$ ], 184/182 (1/1) [ $M^+ - HF$ ], 123 (8), 122 (7) [ $M^+ - HBr$ ], 109 (100) [ $M^+ - CH_2Br$ ], 103 (13), 83 (12) [ $109 - C_2H_2$ ], 77 (18) [ $109 - CHF$ ], 63 (5), 51 (25) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (8) [ $C_3H_3^+$ ].

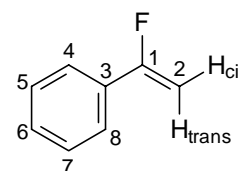
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.<sup>331</sup>

**(1-Fluorvinyl)-benzol ( $\alpha$ -Fluorstyrol, **100**)<sup>109</sup>**

Nach AAV 8 wurde eine Lösung aus 7.81 g (38.5 mmol) 2-Brom-1-fluor-1-phenylethan (**103**) in Pentan unter Eiskühlung und starkem Rühren mit 8.80 g (78.1 mmol) Kalium-*tert*-butanolat versetzt und für 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt durch Destillation als klare Flüssigkeit erhalten. **100** polymerisiert leicht und sollte deshalb bei -20 °C gelagert werden.

**Ausbeute:** 3.14 g (25.7 mmol, 67 %), (Lit.<sup>106</sup>: 80 %)

**Sdp.:** 65 °C / 40 mbar (Lit.<sup>110a,b</sup>: 67-68 °C / 30 Torr)

**100****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 4.84 (dd,  $^3J_{H,F(cis)} = 17.6$  Hz,  $^2J_{H,H} = 3.6$  Hz, 1 H, 2- $H_{cis}$ ), 4.94 (dd,  $^3J_{H,F(trans)} = 49.5$  Hz,  $^2J_{H,H} = 3.6$  Hz, 1 H, 2- $H_{trans}$ ), 7.21-7.40 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 89.4 (dt,  $^2J_{C,F} = 22.6$  Hz, C-2), 124.5 (dd,  $^3J_{C,F} = 7.6$  Hz, 2 C, C-4, C-8), 128.5 (d, 2 C, C-5, C-7), 129.4 (d, C-6), 132.1 (ds,  $^2J_{C,F} = 28.4$  Hz, C-3), 163.1 (ds,  $^1J_{C,F} = 251.2$  Hz, C-1).

**<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -108.2 (dd,  $^3J_{H,F(trans)} = 49.5$  Hz,  $^3J_{H,F(cis)} = 17.6$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 122 (100) [M<sup>+</sup>], 121 (25) [M<sup>+</sup> – H], 102 (7), 101 (18) [121 – HF], 96 (22), 77 (4) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 75 (6), 61 (5), 51 (13) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 50 (8), 39 (4) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

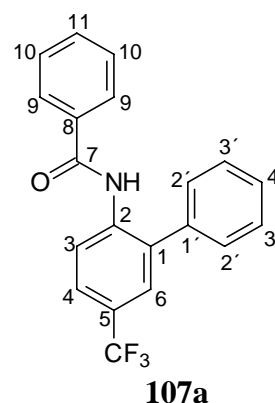
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>109</sup> überein.

**5.4.2.2 N-Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin (107a)**Variante A:

Eine Lösung aus 80 mg (0.28 mmol) 3-Benzamido-6-trifluormethyl-2-pyron (**99**) und 49 mg (0.40 mmol)  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) in 3 ml abs. Toluol wurde bei 120 °C in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn für 34 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und das Rohprodukt auf wenig Kieselgel aufgezogen. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (3x25 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). *N*-(5-Trifluormethylbiphenyl-2-yl)-benzamid (**107a**) wurde als weißer Feststoff erhalten, und außerdem 26 mg (0.09 mmol, 32 %) Edukt **99** reisoliert. Einkristalle von **107a** in Form feiner weißer Nadeln wurden durch langsames Eindampfen einer Lösung von **107a** in Tetrahydrofuran/Acetonitril (1:4) erhalten. Die Daten der **Röntgenstrukturanalyse** finden sich im Anhang (6.2).

**Ausbeute:** 41 mg (0.12 mmol, 43 %; 63 % unter Berücksichtigung reisolierten Edukts)

**Schmp.:** 155 °C (Cyclohexan/Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 7.34-7.61 (m, 11 H, 6-H, 9-H bis 11-H, 2'-H bis 4'-H), 7.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 8.14 (br s, 1 H, NH), 8.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 120.6 (d, C-3), 125.8 (d, C-4 oder C-6), 126.9 (d, C-4 oder C-6), 127.6 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 267.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.8, 128.9, 129.3, 129.6 (je d, 8 C, C-9, C-10, C-2' bis C-3'),

128.9 (d, C-4'), 132.1 (d, C-11), 134.3 (s, C-8), 136.7 (s, C-1'), 138.2 (s, C-2),  
165.0 (s, C-7).<sup>o</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -62.7 (s).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 341 (25) [M<sup>+</sup>], 235 (8) [M<sup>+</sup> - COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H], 216 (3) [235 - F], 167 [M<sup>+</sup> - COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - CF<sub>3</sub>], 105 (100) [COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 77 (38) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (6) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO (341.33)

ber.: C 70.38 % H 4.13 % N 4.10 %

gef.: C 70.19 % H 3.94 % N 3.73 %

#### Variante B:

Wie unter Variante A beschrieben wurden 160 mg (0.56 mmol) 3-Benzoylamino-6-trifluormethoxy-2-cyclohexa-3,5-dienon (**99**) und 96 mg (0.79 mmol) β-Fluorstyrol (**101**)<sup>108,332</sup> in 6 ml abs. Toluol bei 120 °C 40 Tage zur Reaktion gebracht.

**Ausbeuten:** 104 mg (0.30 mmol, 54 %; 80 % unter Berücksichtigung reisolierten Edukts)

*N*-Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin (**107a**)

54 mg (0.19 mmol, 34 %) reisolierter Edukt **99**

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Variante A ermittelten überein.

#### **5.4.3 Darstellung von 1-(2-Fluor-5-trifluormethansulfonylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl)-hexan-1-on (110)**

Eine Lösung aus 1,5-Cyclohexadien-1-yltrifluormethylsulfon (**109**) (220 mg, 1.04 mmol, 90 % (GC)) und 2-Fluorocyclohexan-1-on (**43**) (432 mg, 3.00 mmol) in Toluol (1 ml) wurde in

---

<sup>o</sup> C-1 und C-5 können aufgrund von Überlagerung mit anderen Signalen nicht identifiziert werden.



einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn bei 125 °C gerührt. Nach 1 min entstanden Rauchschwaden, die für einige Minuten anhielten. Nach 21.5 h ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen. Eine GC-Analyse zeigte einen Umsatz des Diens **109** von 71 %. Das Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch (3x21 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 20:1) vorgereinigt. Durch HPLC (Säule: KNAUER; Cyclohexan/CHCl<sub>3</sub> 10:1) wurde 1-(2-Fluor-5-trifluormethansulfonylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl)-hexan-1-on (**110**) als Diastereomeregemisch in Form eines gelben Öles isoliert. Die spektroskopischen Daten wurden aus diesem Gemisch zugeordnet.

**Ausbeute:** 65 mg (0.18 mmol, 18 %; 25 % bezogen auf einen Umsatz von 71 %)

**Isomerenverhältnis:** 58 : 42 (*exo/endo*)

**Exakte Masse:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (356.37) (des Diastereomeregemisches)

ber.: 379.0967 for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>SO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>

gef.: 379.0949.

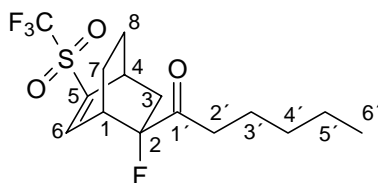
**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (356.37) (des Diastereomeregemisches)

ber.: C 50.55 % H 5.66 %

gef.: C 50.84 % H 5.96 %

**IR** (Film zwischen Natriumchlorid-Platten):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3429 (w, C=O-Oberschwingung), 3085 (m,  $\nu$ -C=C-H), 2963, 2933, 2875 (je s,  $\nu$ -CH<sub>2</sub>,  $\nu$ -CH<sub>3</sub>), 1729 (s,  $\nu$ -C=O), 1605 (s,  $\nu$ -C=C), 1467 (s,  $\delta$ -CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>), 1367 (s,  $\nu$ -SO<sub>2</sub> und  $\delta$ -CH<sub>3</sub>), 1219 (s) und/oder 1190 (s) ( $\nu$ -C-F), 1130 (s,  $\nu$ -SO<sub>2</sub>), 1067 (m), 1047 (s), 1027 (m), 930 (m), 765 (m), 727 (m) und 720 (m) ( $\gamma$ -C=C-H).

***exo*-1-(2-Fluor-5-trifluormethansulfonylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl)-hexan-1-on (*exo*-103)*****exo*-103****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 0.91 (t, <sup>3</sup> $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 3 H, 6'-H), 1.18-1.42 (m, 5 H, ein 8-H, 5'-H, 4'-H), 1.50-1.76 (m, 6 H, 3-H<sub>endo</sub>, 7-H, ein 8-H, 3'-H), 2.40 (ddd, <sup>3</sup> $J_{\text{H,F}} = 18.6$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H,H}} = 2.3$  Hz, <sup>2</sup> $J_{\text{H,H}} = 14.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>exo</sub>), 2.47-2.78 (m, 2 H, 2'-H), 3.36 (dt, <sup>3</sup> $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H,H}} = 3.0$  Hz, 1 H, 1-H), 3.41-3.44 (m, 1 H, 4-H), 7.65 (dd, <sup>4</sup> $J_{\text{H,H}} = 1.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-6'), 18.3 (t, C-7), 22.4 oder 22.5 (t, C-5'), 22.5 oder 22.7 (t, C-3'), 23.2 (t, C-8), 31.2 oder 31.3 (t, C-4'), 31.9 (d, C-4), 37.2 (t, C-2'), 38.1 (dt, <sup>2</sup> $J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-3), 39.9 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{C,F}} = 21.7$  Hz, C-1) oder 40.0 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{C,F}} = 24.9$  Hz, C-1), 101.0 (d, <sup>1</sup> $J_{\text{C,F}} = 190.9$  Hz, C-2), 119.8 (q, <sup>1</sup> $J_{\text{C,F}} = 325.6$  Hz, CF<sub>3</sub>), 139.4 (s, C-5), 152.7 (d, C-6), 208.3 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{C,F}} = 31.3$  Hz, C-1') oder 208.5 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{C,F}} = 30.6$  Hz, C-1').

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

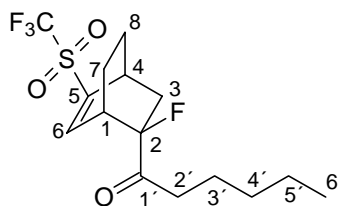
$\delta$  [ppm]: -78.9 (s, 3 F, CF<sub>3</sub>), -139.6 (dd, <sup>3</sup> $J_{\text{F,H}} = 32.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{F,H}} = 18.6$  Hz, 1 F, 2-F).

**GC-MS** (70 eV):

$m/z$  (%): 358 (0.2), 356 (0.3) [M<sup>+</sup>], 336 (0.3) [M<sup>+</sup> - HF], 307 (0.2), 287 (1) [M<sup>+</sup> - CF<sub>3</sub>], 144 (9) [M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 99 (100) [COC<sub>5</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 71 (57) [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 43 (81) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**GC-MS-CI** (NH<sub>3</sub>):

$m/z$  (%): 374 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 354 (58) [374 - HF], 337 (4), 335 (4) [354 - F], 332 (4), 324 (8), 238 (7), 207 (12), 205 (25), 203 (9), 177 (10), 175 (9).

**endo-1-(2-Fluor-5-trifluormethansulfonylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl)-hexan-1-on (endo-110)****endo-110****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 0.89 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 3 H, 6'-H), 1.18-1.42 (m, 6 H, ein 7-H, ein 8-H, 5'-H, 4'-H), 1.50-1.76 (m, 2 H, 3'-H), 1.78-2.00 (m, 3 H, 3-H, ein 8-H), 2.24 (pseudo ddt,  $^3J_{\text{H,H(cis)}} = 9.5$  Hz,  $J_{\text{H,H(trans)}} = 3.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.9$  Hz, 1 H, ein 7-H), 2.47-2.78 (m, 2 H, 2'-H), 3.22 (dm,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$  Hz, 1 H, 1-H), 3.38-3.41 (m, 1 H, 4-H), 7.69 (ddd,  $^4J_{\text{H,F}} = 3.9$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-6'), 18.2 (t, C-7), 22.4 oder 22.5 (t, C-5'), 22.5 oder 22.7 (t, C-3'), 23.2 (t, C-8), 31.2 oder 31.3 (t, C-4'), 31.7 (d, C-4), 37.2 (t, C-2'), 38.9 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$  Hz, C-3), 39.9 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$  Hz, C-1) oder 40.0 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 24.9$  Hz, C-1), 101.0 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 190.9$  Hz, C-2), 119.8 (q,  $^1J_{\text{C,F}} = 325.6$  Hz, CF<sub>3</sub>), 137.0 (s, C-5), 154.0 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 7.7$  Hz, C-6), 208.3 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 31.3$  Hz, C-1') oder 208.5 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 30.6$  Hz, C-1').

**<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -78.8 (s, 3 F, CF<sub>3</sub>), -155.6 (ddd pseudo q,  $^3J_{\text{F,H}} = 32.1$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 22.8$  Hz,  $^4J_{\text{F,H}} = 3.9$  Hz,  $^4J_{\text{F,H}} = ^4J_{\text{F,H}} = ^3J_{\text{F,H}} = 4.6$  Hz, 1 F, 2-F).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 358 (0.3), 356 (0.4) [M<sup>+</sup>], 336 (0.3) [M<sup>+</sup> - HF], 299 (0.3) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 287 (1.5) [M<sup>+</sup> - CF<sub>3</sub>], 271 (0.2) [287 - O], 145 (1) [M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> + H; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 143 (1) [M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> - H; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 99 (100) [COC<sub>5</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 71 (41) [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 43 (44) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**GC-MS-CI** (NH<sub>3</sub>):

m/z (%): 374 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 354 (10) [374 – HF], 335 (14) [354 – F], 240 (20), 223 (16), 205 (16), 203 (14), 175 (8).

#### 5.4.4 Darstellung von 2-Benzoyl-2,3-difluor-3-(pentafluorethyl)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (**117**)

Eine Lösung aus 2,3,4,4,5,5,5-Heptafluor-1-phenylpent-2-en-1-on (**116**) (281 mg, 0.98 mmol) und Cyclopentadien (0.2 ml, 2.4 mmol) in 3 ml Toluol wurde bei 115 °C in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn für 75 min gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur zeigte eine GC-Analyse des Rohprodukts einen vollständigen Umsatz des Dienophils **116**. Das Lösungsmittel wurde entfernt, 2-Benzoyl-2,3-difluor-(3-pentafluorethyl)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (**117**) durch Säulenchromatographie (3x30 cm, Cyclohexan, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und als gelbes Öl erhalten. *endo*-**117** wurde hierbei nur unvollständig von *exo*-**117** getrennt. Die NMR-Daten von *exo*-**117** wurden aus einem 4:1-Gemisch (*exo*-**117**:*endo*-**117**) zugeordnet.

**Ausbeute:** 311 mg (0.88 mmol, 90 %)

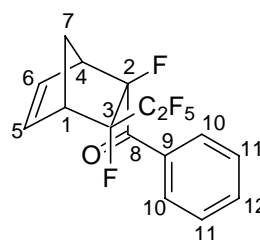
**Isomerenverhältnis:** 87 : 13 (*endo*/*exo*)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>7</sub>O (352.25) (des Diastereomergemisches)

ber.: C 54.56 % H 3.15 %

gef.: C 54.83 % H 3.39 %

#### *endo*-2-Benzoyl-2,3-difluor-3-(pentafluorethyl)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (*endo*-**117**)



***endo*-117**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.96-2.15 (m, 1 H, 7-H), 2.58-2.74 (m, 1 H, 7-H), 3.25 (br s, 1 H, 1-H oder 4-H), 3.36 (br s, 1 H, 1-H oder 4-H), 6.30 (br s, 1 H, 5-H oder 6-H), 6.36 (br s, 5-H oder 6-H), 7.3-8.1 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 46.2 (t, C-7), 48.7 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-1 oder C-4), 50.7 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-1 oder C-4), 107.8 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 26.1 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 213.6 Hz, C-2), 98.0-125.0 (m, C-3, CF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>), 128.2 (d, C-11), 129.7 (ddd, <sup>5</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.9 Hz, C-10), 133.0 (d, C-12), 134.0 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 6.4 Hz, C-5 oder C-6), 136.4 (d<sup>b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4.5 Hz, C-9), 136.5 (dt, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4.5 Hz, C-5 oder C-6), 195.0 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28.0 Hz, C-8).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -81.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 15.1 Hz, 3 F, CF<sub>3</sub>), -117.5 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>F,H</sub> = 4.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 27.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,F</sub> = 291.8 Hz, 1 F, CF<sub>2</sub>), -119.5 (pseudo dt, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 13.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,F</sub> = 291.8 Hz, 1 F, CF<sub>2</sub>), -160.0 (m (ddd im entkoppelten Spektrum), <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 13.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 28.6 Hz, 1 F, 3-F), -162.4 (m, 1 F, 2-F).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 352 (0.5) [M<sup>+</sup>], 351 (2) [M<sup>+</sup> - H], 332 (0.5) [M<sup>+</sup> - HF], 313 (0.5) [M<sup>+</sup> - HF<sub>2</sub>], 287 (3) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub> + H; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 209 (6) [287 - C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>], 181 (1) [209 - CO], 128 (2) [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub><sup>+</sup>], 127 (4), 105 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>], 77 (65) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 66 (17) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 51 (16) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Exakte Masse:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>7</sub>O (352.25)

ber.: 370.1042 für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>SO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 375.0596 für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>SO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>

gef.: 370.1081 für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>SO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 375.0639 für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>SO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>

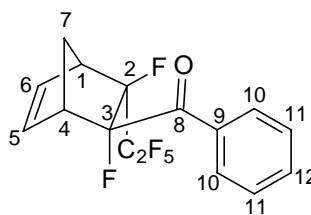
**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>7</sub>O (352.25)

ber.: C 54.56 % H 3.15 %

gef.: C 54.68 % H 3.20 %

---

<sup>b</sup> Kopplungsmuster kann nicht sicher angegeben werden, da es teilweise mit dem benachbarten Signal für C-5 bzw. C-6 überlagert ist.

***exo*-2-Benzoyl-2,3-difluor-3-(pentafluorethyl)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (*exo*-117)*****exo*-117****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.83-1.94 (m, 1 H, 7-H), 2.25-2.37 (m, 1 H, 7-H), 3.29 (br s, 1 H, 1-H oder 4-H), 3.46 (br s, 1 H, 1-H oder 4-H), 6.15-6.22 (m, 1 H, 5-H oder 6-H), 6.59 (pseudo t,  $J \approx 4.0$  Hz, 5-H oder 6-H), 7.3-8.1 (m, 5 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 44.5 (dt,  $^3J_{C,F} = 3.8$  Hz, C-7), 47.3 (dd,  $^2J_{C,F} = 21.6$  Hz, C-1 oder C-4), 52.2 (dd,  $^2J_{C,F} = 22.9$  Hz, C-1 oder C-4), 107.1 (dd,  $^2J_{C,F} = 21.6$  Hz,  $^1J_{C,F} = 212.3$  Hz, C-2), 98.0-125.0 (m, C-3, CF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>), 128.1 (d, C-11), 129.2 (dd,  $^4J_{C,F} = 9.2$  Hz, C-10), 131.8 (dd,  $^3J_{C,F} = 5.1$  Hz, C-5 oder C-6), 132.7 (d, C-12), 137.0 (d $\beta$ ,  $^4J_{C,F} = 3.8$  Hz, C-9), 137.1 (dd,  $^3J_{C,F} = 6.4$  Hz, C-5 oder C-6), 194.4 (d,  $^2J_{C,F} = 28.0$  Hz, C-8).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -79.8 (d,  $^3J_{F,F} = 15.3$  Hz, 3 F, CF<sub>3</sub>), -117.9 (dd,  $^3J_{F,F} = 22.9$  Hz,  $^2J_{F,F} = 289.9$  Hz, 1 F, CF<sub>2</sub>), -118.7 (ddd,  $^4J_{FF} = 9.5$  Hz,  $^3J_{F,F} = 26.7$  Hz,  $^2J_{F,F} = 289.9$  Hz, 1 F, CF<sub>2</sub>), -159.3 (pseudo t,  $J = 24.8$  Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -162.7 (m, 1 F, 2-F oder 3-F).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 352 (0.5) [M<sup>+</sup>], 332 (0.5) [M<sup>+</sup> - HF], 313 (0.5) [M<sup>+</sup> - HF<sub>2</sub>], 287 (1) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub> + H; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 209 (3) [287 - C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>], 181 (1) [209 - CO], 128 (2) [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub><sup>+</sup>], 127 (4), 105 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>], 77 (38) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 66 (36) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 51 (9) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

## 5.5 Synthesen fluorierter Steroidvorläufer

### 5.5.1 Darstellung des fluorierten ABC- bzw. BCD-Steroidbausteines 47

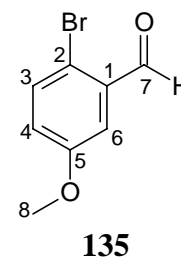
#### 5.5.1.1 Darstellung des Dienäquivalents 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (48)

##### 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (135)<sup>208</sup>

In einen 1000 ml-Dreihalskolben wurden 45.01 g (330.5 mmol) *m*-Methoxybenzaldehyd (**134**), 45.0 g (0.33 mol) Natriumacetat-trihydrat und 350 ml Chloroform gegeben. Anschließend wurde unter starkem Rühren 58.0 g (362.9 mmol) Br<sub>2</sub>-Lsg. in 175 ml Chloroform zugetropft. Es wurde 30 min unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit je 100 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 5%iger Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung von 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**135**) erfolgte durch Umkristallisation aus Cyclohexan.

**Ausbeute:** 55.96 g (260.2 mmol, 79 %) (Lit.<sup>208</sup>: 100 % Rohausbeute)

**Schmp.:** 77-78 °C (Cyclohexan) (Lit.<sup>208</sup>: 76-78 °C (*n*-Hexan))



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 3.84 (s, 3 H, 8-H), 6.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.26 (s, 1 H, 6-H), 7.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 1 H, 3-H), 10.41 (s, 1 H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 55.7 (q, C-8), 112.8 (d, C-3), 117.8 (d, C-6), 122.9 (d, C-4), 129.9 (s, C-2), 134.5 (s, C-1), 159.3 (s, C-5), 191.8 (d, C-7).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 216/214 (95/93) [M<sup>+</sup>], 201/199 (3/3) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 187/185 (13/12) [M<sup>+</sup> - CHO], 157/155 (5/5) [187/185 - OMe + H], 75 (11) [157/155 - HBr], 51 (10) [77 - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 39 (9) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

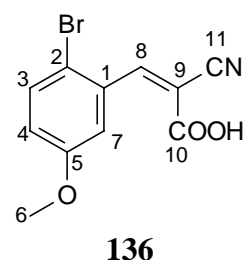
Die Daten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums für **135** stimmen mit den in Lit.<sup>208</sup> beschriebenen überein.

**$\alpha$ -Cyano-(2-brom-5-methoxy)zimtsäure (136)**<sup>208</sup>

33.12 g (154.0 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**135**), 1.18 g (153.1 mmol) Ammoniumacetat, 14.2 g (166.9 mmol) Cyanessigsäure, 90 ml Benzol und 50 ml Pyridin wurden unter Rückfluß für 3 h an einem Wasserabscheider dehydratisiert. Die im Reaktionsgemisch entstandenen gelben Kristalle wurden mit 200 ml 10 % Salzsäure versetzt und 20 min bei RT gerührt. Nach Absaugen wurde der Niederschlag mit kaltem Methanol gewaschen. Umkristallisieren aus Methanol lieferte reines **136**. Nach Lagern der Mutterlauge über Nacht im Kühlschrank konnte eine weitere Fraktion von **136** erhalten werden.

**Ausbeute:** 36.83 g (130.60 mmol, 85 %) ( Lit.<sup>208</sup>: 85 %)

**Schmp.:** 226-228 °C (Methanol) ( Lit.<sup>208</sup>: 227-228 °C (Methanol))



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 3.86 (s, 3 H, 6-H), 4.42 (br s, 1 H, COOH), 6.95 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 3-H), 7.74 (d, 1 H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.8 Hz, 7-H), 8.59 (s, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 55.5 (q, C-6), 106.7 (s, C-9), 114.0 (d, C-7), 115.0 (s, C-2), 116.8 (s, C-11), 120.6 (d, C-4), 131.9 (d, C-1), 134.0 (d, C-3), 153.4 (d, C-8), 158.9 (s, C-5), 163.1 (s, C-10).

Die Daten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums stimmen mit den in der Lit.<sup>208</sup> beschriebenen überein.

 **$\alpha$ -Cyano- $\beta$ -(2-brom-5-methoxyphenyl)-propansäure (137)**<sup>208</sup>

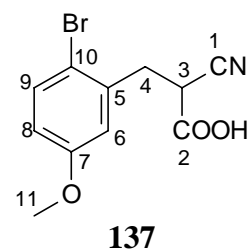
10.52 g (37.3 mmol)  $\alpha$ -Cyano-2-brom-5-methoxyzimtsäure (**136**) wurden in 93 ml Methanol und 44 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung suspendiert. Zu dieser Suspension wurden unter Rühren innerhalb von 45 min 2.63 g (69.5 mmol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben und weitere 75 min gerührt. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wurde der Rückstand mit 10%iger Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Wasser gewaschen und über



Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 3-(2-Brom-5-methoxy)- $\alpha$ -cyanopropansäure (**137**) in Form eines weißen Feststoffes, der laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine Verunreinigungen enthält.

**Ausbeute:** 10.52 g (37.0 mmol, 99 %) (Lit.<sup>208</sup>: 76 %)

**Schmp.:** 109-110 °C (Toluol) (Lit.<sup>208</sup>: 111-112 °C (Benzol))



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 3.18 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.7$  Hz, 1 H, 4-H), 3.51 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.7$  Hz, H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, 11-H), 4.01 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz, 1 H, 3-H), 6.73 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 8-H), 6.93 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz, 1 H, 6-H), 7.45 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 8.73 (br s, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 36.3 (t, C-4), 37.4 (d, C-3), 55.6 (q, C-11), 112.7 (d, C-6 oder C-8), 114.8 (s, C-10), 115.8 (s, C-1), 116.0 (d, C-6 oder C-8), 134.5 (s, C-5), 134.7 (d, C-9), 159.6 (s, C-7), 180.1 (s, C-2).

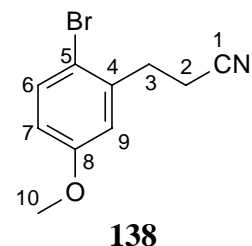
Die Daten des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums stimmen mit denen der Lit.<sup>208</sup> überein.

### 3-(2-Brom-5-methoxyphenyl)propionitril (**138**)<sup>206</sup>

Eine Suspension aus 25.58 g (90.1 mmol) der Cyanopropansäure **137** und 51 ml *N,N*-Dimethylacetamid wurden 75 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung auf 100 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 80 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden zweimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das hellgelbe Öl unter Verwendung eines CLAISEN-Aufsatzes destilliert.

**Ausbeute:** 19.79 g (82.5 mmol, 92 %) (Lit.<sup>206</sup>: 76 %)

**Sdp.:** 140 °C / 0.5 mbar (Lit.<sup>206</sup>: 158-160 °C / 5 mm Hg)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 2.65 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 3.02 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 3-H), 3.78 (s, 3 H, 10-H), 6.70 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.84 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.42 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 17.4 (t, C-2), 32.2 (t, C-3), 55.4 (q, C-10), 114.1 (s, C-5), 114.6 (d, C-7), 116.4 (d, C-9), 118.7 (s, C-1), 133.6 (d, C-6), 138.1 (s, C-4), 159.2 (s, C-8).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 241/239 (56/56) [M<sup>+</sup>], 201/199 (100/89) [M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>CN], 171/169 (8/10) [201/199 – OCH<sub>3</sub> + H], 160 (2) [M<sup>+</sup> – Br], 120/118 (10/9), 91 (18) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 90 (18), 89 (18), 77 (17) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 63 (19), 51 (20) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 40 (12) [CH<sub>2</sub>CN<sup>+</sup>], 39 (11) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

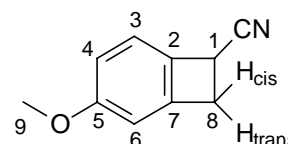
Die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Lit.<sup>206</sup> gefundenen überein.

### 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**)<sup>206</sup>

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden unter Schutzgasatmosphäre ca. 180 ml Ammoniak bei -60 °C kondensiert. Bei -33 °C wurden unter Rühren 2.60 g (113.0 mmol) Natrium zugegeben, worauf sich die Lösung direkt tiefblau verfärbte. Nach Zugabe einer Spatelspitze wasserfreien Eisen(III)chlorids setzte die Bildung des Natriumamids ein, wobei sich die Lösung grau verfärbte. Verbleibende blaue Flecken wurden durch vorsichtiges Schwenken des Reaktionsgemisches zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von 4.85 g (20.2 mmol) des Nitrils **138** wurde 2 h bei -33 °C gerührt. Nach Entfernen der Kühlung wurde das Lösungsmittel vollständig entfernt und der feste Rückstand mit einem Überschuß an kristallinem Ammoniumchlorid vorsichtig gemörsert. Anschließend wurde mit 50 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lsg. verdünnt und diese Mischung dreimal mit je 75 ml Chloroform

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wäßrigen Natriumchlorid-Phasen mit 75 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das schwarze Rohprodukt durch Säulenfiltration (2x6 cm, CHCl<sub>3</sub>) gereinigt. Man erhielt ein leicht gelbes Öl, das entgegen den Literaturangaben<sup>206</sup> auch nach mehreren Tagen bei -20 °C nicht kristallisierte.

**Ausbeute:** 2.26 g (14.24 mmol, 70 %) (Lit.<sup>206</sup>: 64.5 %)



**48**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 3.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 2.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.2 Hz, 1 H, 8-H<sub>cis</sub>), 3.60 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.2 Hz, 1 H, 8-H<sub>trans</sub>), 3.77 (s, 3 H, 9-H), 4.15 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 2.9 Hz, 1 H, 1-H), 6.70 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 27.9 (d, C-1), 35.5 (t, C-8), 55.4 (q, C-9), 108.8 (d, C-4), 115.1 (d, C-6), 119.8 (s, CN), 123.6 (d, C-3), 130.4 (s, C-2), 143.6 (s, C-7), 161.1 (s, C-5).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 159 (86) [M<sup>+</sup>], 144 (12) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 133 (1) [M<sup>+</sup> - CN], 130 (38), 129 (86) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>O], 128 (20) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>O], 116 (100), 102 (30), 89 (61), 76 (12).

**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO (159.18)

ber.: C 75.45 % H 5.70 % N 8.80 %

gef.: C 75.04 % H 5.97 % N 9.02 %

Die Daten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums stimmen mit denen der Lit.<sup>206</sup> überein.

### 5.5.1.2 Darstellung der Alkylierungsreagentien

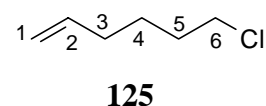
#### 5.5.1.2.1 Darstellung von 6-Chlor-1-iod-2-fluor-hexan (**126a**)

#### 6-Chlorhex-1-en (**125**)<sup>211</sup>

15.91 g (159 mmol) 5-Hexen-1-ol (**139**) und 20 ml (275 mmol) Thionylchlorid wurden in einem 100 ml Einhalskolben 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt **125** wurde durch Vakuum-Destillation als farblose Flüssigkeit isoliert.

**Ausbeute:** 15.86 g (134 mmol, 84 %) (Lit.<sup>211</sup>: 66 %)

**Sdp.:** 128-129 °C / 38 mbar (Lit.<sup>211</sup>: 129-130 °C / 30 mm Hg)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.54-1.84 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.07-2.19 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 3-H), 3.51-3.62 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 2 H, 6-H), 4.95-5.05 (m, 2 H, 1-H), 5.75-5.88 (m, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 26.1 (t, C-4), 32.0 (t, C-3 oder C-5), 32.9 (t, C-3 oder C-5), 44.8 (t, C-6), 114.8 (t, C-1), 138.1 (d, C-2).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 120/118 (2/6) [M<sup>+</sup>], 92/90 (3/11) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O], 82 (20) [M<sup>+</sup> – HCl], 69 (42), 67 (49), 55 (95) [82 – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>], 41 (100) [55 – CH<sub>2</sub>], 39 (51).

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten für **125** stimmen mit den in Lit.<sup>210,333</sup> beschriebenen überein.

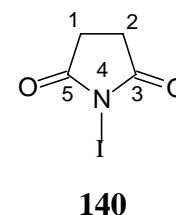
#### N-Iodsuccinimid (**140**)<sup>212</sup>

Eine Lösung von 3.75 g (25.1 mmol) Natriumiodid in 63 ml abs. Aceton wurde bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 3.34 g (25.1 mmol) N-Chlorsuccinimid (**141**) in 63 ml abs. Aceton gegeben und für 15 min gerührt.

Das ausgefallene Natriumchlorid wurde abgesaugt und das Aceton im Vakuum entfernt, wobei sich das braune Rohprodukt abschied, das aus abs. Aceton umkristallisiert wurde.

**Ausbeute:** 3.06 g (13.6 mmol, 55 %)

**Zersetzungspunkt:** 180 °C (Aceton) (Lit.<sup>212</sup>: 183-188 °C)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD):

δ [ppm]: 2.83 (s, 4 H, 1-H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CD<sub>3</sub>OD):

δ [ppm]: 30.7 (t, C-1, C-2), 183.2 (s, C-3, C-5).

Die spektroskopischen Daten für **140** stimmen mit den in Lit.<sup>212</sup> beschriebenen überein.

### 6-Chlor-2-fluor-1-iod-hexan (**126a**)

#### Variante A:<sup>b</sup>

Nach AAV 7 (Abschn. 5.2) wurden 2.00 g (16.9 mmol) 6-Chlorhex-1-en (**125**) mit 4.5 g (20.0 mmol) *N*-Iodsuccinimid (**140**) und 4.5 ml Triethylamintrishydrofluorid (Et<sub>3</sub>N·3HF) umgesetzt. Man ließ 48 h bei Raumtemperatur rühren. Im Rohprodukt lagen 6-Chlorhex-1-en (**125**), 6-Chlor-2-fluor-1-iodhexan (**126a**), 6-Chlor-1-fluor-2-iodhexan (**126b**), 2,6-Dichlor-1-iodhexan (**142a**) und 1,6-Dichlor-2-iodhexan (**142b**) laut GC im Verh. 27 : 19 : 3 : 26 : 25 vor. Es wurde säulenchromatographisch gereinigt (3x31 cm; Pentan, Pentan/Diethylether 40 : 1).

**Ausbeute:** 890 mg (3.4 mmol, 20 %) **126**

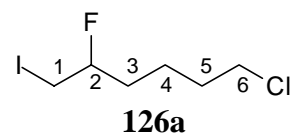
**Isomerenverhältnis (126a : 126b):** 85 : 15 (<sup>19</sup>F-NMR)

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>FCII (264.51) (des Isomerengemisches)

ber.: C 27.25 % H 4.19 %

gef.: C 27.69 % H 4.56 %

<sup>b</sup> Im Falle selbst dargestellten *N*-Iodsuccinimids (**140**).

**6-Chlor-2-fluor-1-iod-hexan (126a)****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 1.40-1.96 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.30 (dd,  $^3J_{\text{H,F}} = 19.3$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$  Hz, 2 H, 1-H), 3.54 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 2 H, 6-H), 4.45 (dm,  $^3J_{\text{H,F}} = 48.4$  Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

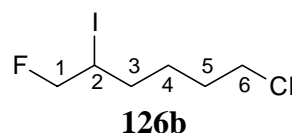
$\delta$  [ppm]: 6.53 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$  Hz, C-1), 22.1 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz, C-4), 32.0 (t, C-5), 34.0 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$  Hz, C-3), 44.4 (t, C-6), 91.8 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 172.9$  Hz, C-2).

**<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -171.0 (dtt,  $^2J_{\text{F,H}} = 48.4$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 20.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 19.3$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 266/264 (3/6) [ $\text{M}^+$ ], 173 (6), 153 (5), 139/137 (2/4) [ $\text{M}^+ - \text{I}$ ], 127 (5) [ $\text{I}^+$ ], 119/117 (6/15) [139/137 - HF], 101 (35) [139/137 - HCl], 91/89 (5/8) [119/117 - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 81 (80) [119/117 - HCl], 73 (52), 61 (18), 59 (32) [C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>F<sup>+</sup>], 55 (100) [81 - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 47 (19), 41 (88) [55 - CH<sub>2</sub>], 39 (28) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**6-Chlor-1-fluor-2-iod-hexan (126b)****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 1.40-1.96 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.54 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 2 H, 6-H), 4.08-4.25 (m, 1 H, 2-H).<sup>§</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 26.4 (t, C-4), 29.9 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-2), 31.6 (t, C-5), 34.7 (t, C-3), 44.4 (t, C-6), 86.3 (dt,  $^1J_{\text{C,F}} = 178.0$  Hz, C-1).

<sup>§</sup> Das Signal für 1-H konnte aus dem Produktgemisch nicht zugeordnet werden.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -198.2 (dt,  $^2J_{\text{F,H}} = 45.8$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 13.4$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

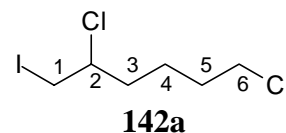
m/z (%): 155 (5) [ $\text{C}_2\text{H}_4\text{I}^+$ ], 139/137 (22/6) [ $\text{M}^+ - \text{I}$ ], 127 (6) [ $\text{I}^+$ ], 119/117 (6/14) [139/137 – HF], 101 (35) [139/137 – HCl], 91/89 (10/7) [119/117 –  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 81 (99) [119/117 – HCl], 73 (37), 61 (20), 59 (60) [ $\text{C}_3\text{H}_4\text{F}^+$ ], 55 (100) [81 –  $\text{C}_2\text{H}_2$ ], 47 (25), 41 (75) [55 –  $\text{CH}_2$ ], 39 (43) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

Im Falle von selbst dargestelltem *N*-Iodsuccinimid (**140**) beobachtete man eine von der Reinheit von (**140**) abhängige Menge von Dichloriodhexanen **142a** und **142b**, die sich säulenchromatographisch nur unvollständig voneinander trennen ließen, jedoch vollständig von **126a,b** abgetrennt wurden.

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{I}$  (280.96) (des Isomerengemisches)

ber.: C 25.65 % H 3.95 %

gef.: C 25.92 % H 3.75 %

**2,6-Dichlor-1-iodhexan (142a)** **$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

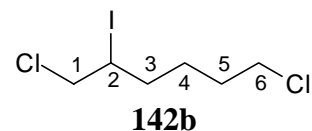
$\delta$  [ppm]: 1.50-2.10 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.41 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.3$  Hz, 1 H, 1-H), 3.55 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$  Hz, 2 H, 6-H), 3.57 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.3$  Hz, 1 H, 1-H), 3.97 (pseudo ddt,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 3.6$  Hz, 1 H, 2-H).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 10.4 (t, C-1), 23.4 (t, C-4), 31.8 (t, C-5), 36.5 (t, C-3), 44.4 (t, C-6), 60.5 (d, C-2).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 157/155/153 (0.5/11/23) [ $\text{M}^+ - \text{I}^+$ ], 128 (2) [ $\text{HI}^+$ ], 127 (3) [ $\text{I}^+$ ], 119/117 (30/56) [157/155/153 – HCl], 105 (4), 91/89 (9/19) [119/117 –  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 81 (100) [119/117 – HCl], 75 (15), 69 (15), 67 (16), 55 (48) [81 –  $\text{C}_2\text{H}_2$ ], 41 (22) [55 –  $\text{CH}_2$ ].

**1,6-Dichlor-2-iodhexan (142b)****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.50-2.10 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.55 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$  Hz, 2 H, 6-H), 3.80 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 10.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.1$  Hz, 1 H, 1-H), 4.04 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.5$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.1$  Hz, 1 H, 1-H), 4.19 (dddd,  $^3J_{\text{H,H}} = 10.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.3$  Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 26.1 (t, C-4), 31.4 (t, C-5), 32.0 (d, C-2), 35.5 (t, C-3), 44.2 (t, C-6), 49.6 (t, C-1).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 189 (0.5) [C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>ClI<sup>+</sup>], 188 (1) [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>ClI<sup>+</sup>], 157/155/153 (1/5/7) [M<sup>+</sup> – I], 128 (2) [HI<sup>+</sup>], 127 (2) [I<sup>+</sup>], 119/117 (7/23) [157/155/153 – HCl], 91/89 (5/11) [119/117 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 81 (73) [119/117 – HCl], 75 (14), 67 (10), 55 (100) [81 – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 41 (96) [55 – CH<sub>2</sub>], 39 (43) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Variante B:<sup>α</sup>

Nach AAV 7 (Abschn.5.2) wurden 693 mg (5.8 mmol) 6-Chlorhex-1-en (**125**) mit 1.53 g (6.8 mmol) *N*-Iodsuccinimid (**140**) und 1.2 ml Triethylamintrishydrofluorid (Et<sub>3</sub>N·3HF) umgesetzt. Man ließ 48 h bei Raumtemperatur rühren. Das rotbraune, flüssige Rohprodukt enthielt 6-Chlorhex-1-en (**125**), 6-Chlor-2-fluor-1-iod-hexan (**126a**) und 6-Chlor-1-fluor-2-iod-hexan (**126b**) im Verh. (GC) 5 : 81 : 14. Für die weitere Umsetzung wurde dieses Gemisch verwendet.

**Rohausbeute:** 1.69 g

Die spektroskopischen Daten von **126a** und **126b** stimmen mit den in Variante A ermittelten überein.

<sup>α</sup> Im Falle kommerziell erhältlichen *N*-Iodsuccinimids (**140**).



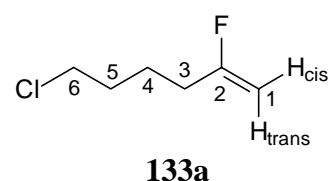
### 5.5.1.2.2 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**) (Variante A)

Nach AAV 8 (Abschn. 5.2) wurden 4.63 g (17.5 mmol) 6-Chlor-2-fluor-1-iodhexan (**126a**) (verunreinigt mit 11 % **125** und 11 % **126b**) mit 3.73 g (33 mmol) Kalium-*tert*-butanolat 1.5 h umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde wegen der Flüchtigkeit des Produktes über eine 11 cm-VIGREUX-Kolonnen am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende, leicht gelbliche Rohprodukt wurde destilliert. Die erhaltene farblose Flüssigkeit war ein Produktgemisch aus 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**), (*E*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133b**), (*Z*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133c**), 6-Chlorhex-1-in (**143**) und 6-Chlorhex-1-en (**125**) im Verhältnis 66 : 10 : 6 : 3 : 7 (GC). Außerdem wurde ein nicht identifiziertes Nebenprodukt (8 %) beobachtet. Da sich diese Verbindungen durch Destillation nicht trennen ließen, wurde das Produktgemisch weiter eingesetzt.

**Ausbeute:** 1.32 g (9.6 mmol, 55 %\* über 2 Stufen)

**Siedepunkt:** 63 °C / 50 mbar

#### 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.65-1.96 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.17-2.28 (dt, 2 H, 3-H), 3.51-3.58 (m, 2 H, 6-H), 4.23 (ddt,  $^4J_{\text{H,H}} = 0.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}(\text{trans})} = 50.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz, 1 H, 1-H<sub>trans</sub>), 4.52 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(\text{cis})} = 17.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 1-H<sub>cis</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 23.3 (t, C-4), 31.8 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 27.2$  Hz, C-3), 32.8 (t, C-5), 44.4 (t, C-6), 89.8 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.4$  Hz, C-1), 166.2 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 256.6$  Hz, C-2).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

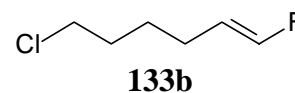
$\delta$  [ppm]: -95.1 (ddt,  $^3J_{\text{F,H}} = 17.2$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(\text{cis})} = 17.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(\text{trans})} = 50.1$  Hz).

---

\* Da für diese Stufe ein Gemisch von Edukten eingesetzt wurde, beinhaltet die Ausbeuteangabe die Nebenprodukte 6-Chlorhex-1-in (**143**), 6-Chlorhex-1-en (**125**) und das nicht identifizierte Nebenprodukt.

**GC-MS (70 eV):**

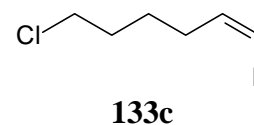
m/z (%): 138/136 (3/6) [ $M^+$ ], 118/116 (0.5/2) [ $M^+ - HF$ ], 108 (3), 100 (16) [ $M^+ - HCl$ ], 85 (21) [ $100 - CH_3$ ], 81 (10) [ $M^+ - HFCl$ ], 73 (80) [ $100 - C_2H_3$ ], 72 (18), 67 (9) [ $81 - CH_2$ ], 60 (100), 53 [ $73 - HF$ ], 41 (98) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (37) [ $C_3H_3^+$ ].

**(E)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (133b)** **$^{19}F$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -130.1 (dd,  $^2J_{F,H} = 85.8$  Hz,  $^3J_{F,H} = 19.1$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 138/136 (3/9) [ $M^+$ ], 118/116 (2/8) [ $M^+ - HF$ ], 100 (8) [ $M^+ - HCl$ ], 92/90 (8/19) [ $M^+ - C_2H_2F$ ], 85 (40) [ $100 - CH_3$ ], 81 (12) [ $100 - F$ ], 72 (32) [ $100 - C_2H_4$ ], 67 (11) [ $81 - CH_2$ ], 59 (100) [ $73 - CH_2$ ], 55 (35), 53 (8) [ $73 - HF$ ], 41 (46) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (19) [ $C_3H_3^+$ ].

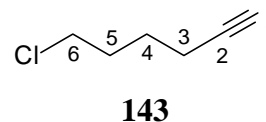
**(Z)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (133c)** **$^{19}F$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -130.7 (dd,  $^3J_{F,H} = 43.9$  Hz,  $^2J_{F,H} = 83.9$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 138/136 (4/14) [ $M^+$ ], 118/116 (2/8) [ $M^+ - HF$ ], 108 (3), 100 (10) [ $M^+ - HCl$ ], 92/90 (4/14) [ $M^+ - C_2H_2F$ ], 85 (29) [ $100 - CH_3$ ], 81 (9) [ $100 - F$ ], 73 (100) [ $100 - C_2H_3$ ], 72 (21), 67 (10) [ $81 - CH_2$ ], 59 (44) [ $73 - CH_2$ ], 53 [ $73 - HF$ ], 41 (33) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (19) [ $C_3H_3^+$ ].

Von dem Nebenprodukt 6-Chlor-1-hexin (**143**) konnten nur einige chemische Verschiebungen im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum und das Massenspektrum sicher zugeordnet werden.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):δ [ppm]: 68.7 (d, C-1), 83.5 (s, C-2).<sup>+</sup>

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 117/115 (0.5/1) [M<sup>+</sup> – H], 103/101 (2/6) [117/115 – CH<sub>2</sub>], 90/88 (25/79) [103/101 – CH], 81 (55) [M<sup>+</sup> – Cl], 79 (48) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>Cl], 67 (36) [81 – CH<sub>2</sub>], 54 (50), 41 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (79) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

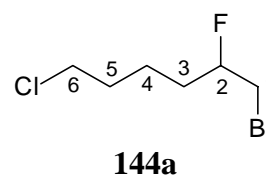
Die massenspektrometrischen Daten von **143** stimmen, soweit vergleichbar, mit dem CAD-MIKE-Spektrum der Literatur<sup>334</sup> überein.

#### 5.5.1.2.3 1-Brom-6-chlor-2-fluorhexan (144a)

Nach AAV 7 (Abschn. 5.2) wurden 5.0 g (42.2 mmol) 6-Chlorhex-1-en (**125**) mit 9.0 g (50.6 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 13.5 ml (83.0 mmol) Triethylamintrishydrofluorid (Et<sub>3</sub>N·3HF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde als braunes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. 1-Brom-6-chlor-2-fluorhexan (**144a**), 2-Brom-6-chlor-1-fluorhexan (**144b**) und 6-Chlor-1,2-dibromhexan (**145**) lagen laut GC im Verhältnis 76 : 15 : 9 vor.

**Rohausbeute:** 9.2 g

#### 1-Brom-6-chlor-2-fluorhexan (144a)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.52-1.86 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.47 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 19.1 Hz, 2 H, 1-H), 3.52-3.58 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 2 H, 6-H), 4.63 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 46.5 Hz, 1 H, 2-H).

<sup>+</sup> Die Methylengruppen (C-3 bis C-6) sind mit den Signalen von **133** und **125** überlagert und können nicht sicher angegeben werden.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

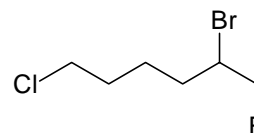
$\delta$  [ppm]: 22.5 (t, C-4), 32.3 ( $^2J_{\text{C,F}} = 17.7$  Hz, C-3), 32.7 (t, C-5), 33.6 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.6$  Hz, C-1), 44.9 (t, C-6), 92.1 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 175.2$  Hz, C-2).

 **$^{19}\text{F}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -177.7 (dt,  $^3J_{\text{F,H}} = 19.1$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 26.7$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 46.5$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 181/179 (1/1) [ $\text{M}^+ - \text{H} - \text{HCl}$ ], 163/161 (3/2) [ $\text{M}^+ - \text{HF} - \text{Cl}$ ], 155/153 (3/2) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$ ], 138/136 (3/9) [ $\text{M}^+ - \text{HBr}$ ], 119/117 (17/65) [138/136 - F], 100 (25) [ $\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{HBr}$ ], 87 (35) [ $\text{C}_3\text{H}_8\text{F}^+$ ], 81 (42) [119/117 - HCl], 59 (36) [ $\text{C}_3\text{H}_4\text{F}^+$ ], 55 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 41 (65) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (21) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

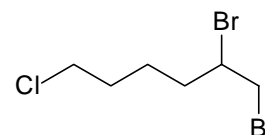
**2-Brom-6-Chlor-1-fluorhexan (144b)****144b** **$^{19}\text{F}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: -209.6 (dt,  $^3J_{\text{F,H}} = 13.3$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 47.7$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 139/137 (2/7) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 119/117 (8/20) [139/137 - HF], 101 (41) [ $\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{Br}$ ], 89 (10), 87 (7) [ $\text{C}_3\text{H}_8\text{F}^+$ ], 81 (95) [119/117 - HCl], 73 (28) [ $\text{C}_4\text{H}_6\text{F}^+$ ], 67 (18) [81 - CH<sub>2</sub>], 59 (41) [ $\text{C}_3\text{H}_4\text{F}^+$ ], 55 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ], 41 (90) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**6-Chlor-1,2-dibromhexan (145)** wurde durch sein Massenspektrum und durch seine Retentionszeit im GC charakterisiert:

**145****GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 201/199/197 (10/10/3) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 163/161 (20) [201/199/197 - HCl], 145 (2), 135/133 (5/5) [163/161 - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 119/117 (45/20) [201/199/197 - HBr], 109/107

(7/7) [C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Br<sup>+</sup>], 89 (10), 81 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 67 (15) [81 – CH<sub>2</sub>], 55 (56) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 41 (75) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

#### 5.5.1.2.4 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (133a) (Variante B)

Nach AAV 8 (Abschn. 5.2) wurden 4.36 g (19.9 mmol) 1-Brom-6-chlor-2-fluorhexan (**144a**) (Gemisch aus vorherigem Abschn.) mit 2.69 g (24 mmol) Kalium-*tert*-butanolat 3 h umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde wegen der Flüchtigkeit des Produktes über eine 11 cm-VIGREUX-Kolonne am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende, leicht gelbliche Rohprodukt wurde destilliert. Die erhaltene farblose Flüssigkeit war ein Produktgemisch aus 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**), (*E*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133b**), (*Z*)-6-Chlor-1-fluorhex-1-en (**133c**) und 6-Chlorhex-1-in (**143**) im Verhältnis 77 : 11 : 6 : 6. Da sich diese Verbindungen durch Destillation nicht trennen ließen, wurde das Produktgemisch weiter eingesetzt.

**Ausbeute:** 1.59 g (11.7 mmol, 59 %\* über 2 Stufen)

**Siedepunkt:** 63 °C / 50 mbar

Die analytischen Daten des Produktgemisches stimmen mit den in Abschn. 5.5.1.2.2 ermittelten überein.

#### 5.5.1.2.5 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (127)

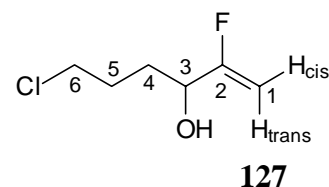
Nach AAV 9 (siehe Abschn. 5.2) wurden 1.59 g (11.7 mmol) 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**) (Gemisch aus vorherigem Abschn.) umgesetzt. Nach 26 Tagen Rühren wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (3x17 cm, Laufmittel Dichlormethan/Pentan 1:1) gereinigt. Die erhaltenen Produkte sind farblose Flüssigkeiten. Als Hauptprodukt wurde 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (**127**) isoliert, welches als Verunreinigung maximal 5 % (GC, NMR) 6-Chlorhex-1-in-3-ol (**146**) enthielt. Als weiteres Nebenprodukt wurde 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-on (**123**) erhalten, das polymerisationsempfindlich ist und bereits beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer (T<sub>Wasserbad</sub> = 40 °C) polymerisieren kann.

---

\* Ausbeuteangabe beinhaltet das Nebenprodukt 6-Chlorhex-1-in (**143**).

**6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-ol (127):**

**Ausbeute:** 770 mg (5.0 mmol, 43 %; 56 % bezogen auf den Anteil von **133a** im Edukt)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.75-2.05 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 3.52-3.62 (m, 2 H, 6-H), 4.18 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.56 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F(trans)</sub> = 47.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 1-H<sub>trans</sub>), 4.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 17.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 1-H<sub>cis</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 26.2 (t, C-5), 31.4 (t, C-4), 44.7 (t, C-6), 69.6 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32.5 Hz, C-3), 90.4 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 17.4 Hz, C-1), 166.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 261.9 Hz, C-2).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -111.4 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>F,H(trans)</sub> = 47.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 11.4 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 152/154 (0.5/1) [M<sup>+</sup>], 134/132 (0.5/1) [M<sup>+</sup> – HF], 116 (3) [M<sup>+</sup> – HCl], 107/105 (1/3) [134/132 – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>], 101 (5), 90 (20) [116 – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 88 (5), 75 (100) [116 – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 59 (3), 41 (20), 39 (10).

**Exakte Masse:** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>FOCl (152.59)

ber.: 152.0404 for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>SO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>

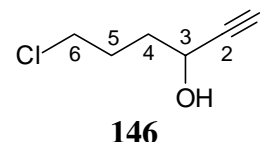
gef.: 152.0407.

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>FOCl (152.59)

ber.: C 47.54 % H 6.62 % für (**127:146** = 95:5)

gef.: C 47.98 % H 6.89 %

Von dem Nebenprodukt **6-Chlor-hex-1-in-3-ol (146)** konnten nur einige analytische Daten sicher zugeordnet werden:



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

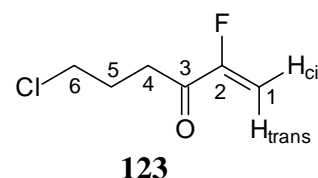
δ [ppm]: 2.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1 H, 1-H), 4.43 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1 H, 3-H).<sup>#</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 61.6 (d, C-3), 73.4 (s, C-1).<sup>#</sup>

**6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-on (123):**

**Ausbeute:** 132 mg (0.9 mmol, 7 %, 10 % bezogen auf den Anteil von **133a** im Edukt)



**Reinheit:** 90 % (GC)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 5.24 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 14.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.3 Hz, 1 H, 1-H<sub>cis</sub>), 5.60 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(trans)</sub> = 45.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.3 Hz, 1 H, 1-H<sub>trans</sub>).<sup>o</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 117.7 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H(trans)</sub> = 45.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 14.3 Hz).

**GC-MS** (70eV):

m/z (%): 152/150 (1/4) [M<sup>+</sup>], 115 (7) [M<sup>+</sup> – Cl], 105 (14), 88 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl, McLafferty], 77 (15), 73 (82) [88 – CH<sub>3</sub>], 60 (12), 49 (10), 45 (40) [73 – CO], 41 (57) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (17) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

<sup>#</sup> Die Methylengruppen (C-4 bis C-6) sind mit den Signalen von **#133** überlagert und können nicht sicher angegeben werden.

<sup>o</sup> Da das Produkt bei der NMR-Messung zum Teil bereits polymerisiert bzw. zersetzt war, können die anderen Signale aufgrund von Verunreinigungen bzw. Überlagerung mit den Signalen der gebildeten Produkte nicht sicher angegeben werden.

### 5.5.1.2.6 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-yl-tetrahydropyranylether (147)

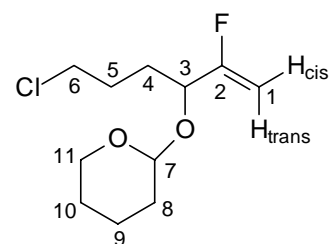
Zu 392 mg (2.57 mmol) des Fluorallylalkohols **127** und 1.07 g (12.7 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in 10 ml abs. Dichlormethan gab man 5 mg (0.03 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und rührte 2 h bei Raumtemperatur, wobei sich innerhalb weniger Minuten die Farbe der Lösung von rosa über lila zu schwarz änderte. Anschließend wurden 13 ml Diethylether zugegeben und nacheinander mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 9 ml Wasser und 5 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt und ein rotbraunes Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (3x10 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt und als leicht gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 550 mg (2.37 mmol, 92 %)

**Diastereomerenverhältnis:** 74 : 26 (<sup>1</sup>H-NMR)

### 6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-yl-tetrahydropyranylether (147a)

(Hauptdiastereomer)



**147a**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ [ppm]: 1.40-1.96 (m, 10 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H, 10-H), 3.40-3.49 (m, 1 H, 11-H), 3.47-3.56 (m, 2 H, 6-H), 3.74-3.84 (m, 1 H, 11-H), 4.13 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 16.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.44 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(trans)</sub> = 49.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, 1 H, 1-H<sub>trans</sub>), 4.62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 17.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, 1 H, 1-H<sub>cis</sub>), 4.62-4.66 (m, 1 H, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ [ppm]: 19.3 (t, C-9), 25.3, 28.4, 29.9, 30.4 (je t, C-4, C-5, C-8, C-10), 44.5 (t, C-6), 62.4 (t, C-11), 72.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 29.3 Hz, C-3), 92.4 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 17.3 Hz, C-1), 95.8 (d, C-7), 163.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 264.3 Hz, C-2).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -112.1 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>F,H(trans)</sub> = 49.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 17.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 16.8 Hz).



**GC-MS (70 eV):**

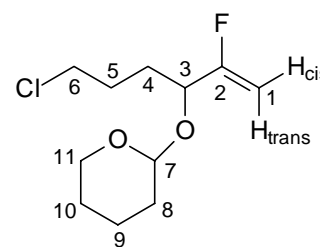
m/z (%): 201 (0.5) [ $M^+ - Cl$ ], 159 (1) [ $M^+ - C_3H_6Cl$ ], 139 (0.5) [159 – HF], 137/135 (8/20) [ $M^+ - C_5H_9O_2^+$ ], 117/115 (1/3) [137/135 – HF], 101 (13) [ $C_5H_9O_2^+$ ], 99 (40), 85 (100) [ $C_5H_9O^+$ ], 79(12), 67 (11), 56 (26) [ $C_4H_8^+$ ], 41 (25) [ $C_3H_5^+$ ].

**GC-MS-CI (70 eV):**

m/z (%): 254 (2) [ $M + NH_4^+$ ], 102 [ $C_5H_8O + NH_4^+$ ].

**6-Chlor-2-fluorhex-1-en-3-yl-tetrahydropyranylether (147b)**

(Minderdiastereomer)

**147b** **$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 1.40-1.96 (m, 10 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H, 10-H), 3.40-3.56 (m, 1 H, 11-H), 3.47-3.56 (m, 2 H, 6-H), 3.72-3.84 (m, 1 H, 11-H), 4.05-4.17 (m, 1 H, 3-H), 4.54 (dd,  $^3J_{H,F(trans)} = 49.0$  Hz,  $^2J_{H,H} = 3.0$  Hz, 1 H, 1- $H_{trans}$ ), 4.62 (dd,  $^3J_{H,F(trans)} = 17.3$  Hz,  $^2J_{H,H} = 3.0$  Hz, 1 H, 1- $H_{cis}$ ), 4.66-4.69 (m, 1 H, 7-H).

 **$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 19.0 (t, C-9), 25.4, 27.8, 28.7, 30.5 (je t, C-4, C-5, C-8, C-10), 44.6 (t, C-6), 62.1 (t, C-11), 73.5 (dd,  $^2J_{C,F} = 31.3$  Hz, C-3), 91.0 (dt,  $^2J_{C,F} = 17.3$  Hz, C-1), 97.6 (d, C-7), 164.9 (d,  $^1J_{C,F} = 261.4$  Hz, C-2).

 **$^{19}F$ -NMR ( $CDCl_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: -110.0 (ddd,  $^3J_{F,H(trans)} = 49.0$  Hz,  $^3J_{F,H(cis)} = 17.3$  Hz,  $^3J_{F,H} = 13.4$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 159 (1) [ $M^+ - C_3H_6Cl$ ], 137/135 (5/15) [ $M^+ - C_5H_9O_2^+$ ], 117/115 (1/2) [137/135 – HF], 101 (8) [ $C_5H_9O_2^+$ ], 99 (39), 85 (100) [ $C_5H_9O^+$ ], 79 (12), 67 (13), 56 (24) [ $C_4H_8^+$ ], 41 (23) [ $C_3H_5^+$ ].

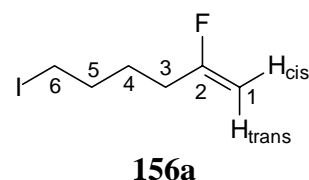
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren belegen die Zuordnung.

#### 5.5.1.2.7 2-Fluor-6-iodhex-1-en (**156a**)

1.129 g (8.27 mmol) 6-Chlor-2-fluorhex-1-en (**133a**) (aus Abschn. 5.5.1.2.4, verunreinigt mit **133b** (8 %), **133c** (6 %) und **143** (6 %)) wurde mit 3.72 g (24.8 mmol) Natriumiodid in 21 ml Butanon 15 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 35 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde über Kieselgel filtriert (2x11 cm, Diethylether) und das Produkt vom Lösungsmittel befreit. Die verbleibende leicht bräunliche Flüssigkeit setzte sich aus folgenden Produktanteilen (GC) zusammen: 2-Fluor-6-iodhex-1-en (**156a**), (*E*)-1-Fluor-6-iodhex-1-en (**156b**), (*Z*)-1-Fluor-6-iodhex-1-en (**156c**), 6-Iodhex-1-in (**160**) im Verhältnis 81: 9 : 4 : 6. Die spektroskopischen Daten wurden den Spektren des Gemisches entnommen.

**Ausbeute:** 1.704 g (7.47 mmol, 90 %\*)

#### 2-Fluor-6-iodhex-1-en (**156a**)



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.57-1.69 (m, 2 H, 4-H), 1.80-1.94 (m, 2 H, 5-H), 2.12-2.28 (m, 2 H, 3-H), 3.19 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 2 H, 6-H), 4.23 (ddt,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,F(trans)}} = 50.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.7$  Hz, 1 H, 1- $\text{H}_{\text{trans}}$ ), 4.51 (dd,  $^3J_{\text{H,F(cis)}} = 17.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.7$  Hz, 1 H, 1- $\text{H}_{\text{cis}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 5.9 (t, C-6), 26.8 (t, C-4), 30.7 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$  Hz, C-3), 32.5 (t, C-5), 89.9 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$  Hz, C-1), 166.0 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 256.9$  Hz, C-2).

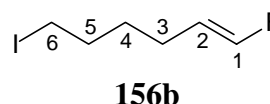
\* Die Ausbeuteangabe beinhaltet das Nebenprodukt 6-Iodhex-1-in (**160**).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -95.3 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>F,H<sub>trans</sub></sub> = 50.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 17.6 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 198 (50), 168 (0.5) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>I<sup>+</sup>], 155 (22) [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>I<sup>+</sup>], 127 (3) [I<sup>+</sup>], 101 (40) [M<sup>+</sup> – I], 85 (10) [101 – CH<sub>2</sub>], 81 (80) [101 – HF], 73 (100) [101 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 59 (39) [73 – CH<sub>2</sub>], 55 (22), 53 (44) [73 – HF], 41 (68) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (22) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**(E)-1-Fluor-6-iodhex-1-en (156b)****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 5.32 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 18.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.50 (ddt, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 11.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 85.6 Hz, 1 H, 1-H).<sup>^</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

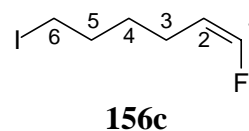
δ [ppm]: 23.9 (dt, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.6 Hz, C-6), 110.7 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.9 Hz, C-2), 148.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 254.3 Hz, C-1).<sup>^</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -129.9 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 18.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 85.8 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 197 (5), 168 (2) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>I<sup>+</sup>], 155 (6) [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>I<sup>+</sup>], 141 (4) [155 – CH<sub>2</sub>], 127 (2) [I<sup>+</sup>], 101 (5) [M<sup>+</sup> – I], 85 (4) [101 – CH<sub>2</sub>], 81 (100) [101 – HF], 73 (9) [101 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 72 (7), 59 (72) [73 – CH<sub>2</sub>], 55 (9), 53 (3) [73 – HF], 41 (8) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**(Z)-1-Fluor-6-iodhex-1-en (156c)****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 6.50 (ddt, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 4.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 85.6 Hz, 1 H, 1-H<sub>cis</sub>).<sup>^</sup>

<sup>^</sup> Die weiteren Signale sind mit denen von **156a** überlagert und können nicht sicher angegeben werden.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 110.1 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 6.4$  Hz, C-2), 148.0 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 255.6$  Hz, C-1).<sup>^</sup>

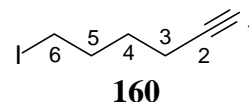
**$^{19}\text{F-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -130.5 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 42.0$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 85.6$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 198 (8), 168 (1) [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{I}^+$ ], 155 (6) [ $\text{C}_2\text{H}_2\text{I}^+$ ], 141 (4) [ $155 - \text{CH}_2$ ], 127 (2) [ $\text{I}^+$ ], 101 (15) [ $\text{M}^+ - \text{I}$ ], 81 (60) [ $101 - \text{HF}$ ], 73 (30) [ $101 - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 59 (100) [ $73 - \text{CH}_2$ ], 55 (12), 53 (10) [ $73 - \text{HF}$ ], 41 (30) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (13) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

### 6-Iod-1-hexin (160)



**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 17.3 (t, C-3), 68.8 (d, C-1), 83.5 (s, C-2).<sup>^</sup>

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 198 (8), 167 (1) [ $\text{C}_3\text{H}_4\text{I}^+$ ], 155 (5) [ $\text{C}_2\text{H}_2\text{I}^+$ ], 141 (3) [ $155 - \text{CH}_2$ ], 127 (3) [ $\text{I}^+$ ], 81 (100) [ $\text{M}^+ - \text{I}$ ], 79 (92), 67 (7) [ $81 - \text{CH}_2$ ], 55 (8), 53 (56) [ $\text{C}_4\text{H}_5^+$ ], 41 (56) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (29) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

Diese spektroskopischen und massenspektrometrischen Daten von **160** stimmen mit denen in der Lit.<sup>335</sup> überein.

### 5.5.1.3 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (157a)

In einem 100 ml-Dreihalskolben wurden unter Schutzgasatmosphäre ca. 50 ml Ammoniak bei  $-60$  °C kondensiert. Bei  $-50$  °C wurden unter Rühren 160 mg (7 mmol) Natrium zugegeben, worauf sich die Lösung direkt tiefblau verfärbte. Nach Zugabe einer Spatelspitze wasserfreien Eisen(III)chlorids setzte langsam die ca. 20 min andauernde Bildung des Natriumamids ein, wobei sich die Lösung grau verfärbte. Verbleibende blaue Flecken wurden durch vorsichtiges

Schwenken des Reaktionsgemisches zur Reaktion gebracht. Nach Zutropfen einer Lösung von 806 mg (5.07 mmol) 1-Cyano-4-methoxybenzocyclobuten (**48**) (aus Abschn. 5.5.1.1) in 5 ml abs. Tetrahydrofuran nahm die Lösung ein leicht braune Farbe an. Es wurde 20 min gerührt und bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 1.150 g (5.04 mmol) 2-Fluor-6-iodhex-1-en (**156a**) (verunreinigt mit **156b** (9 %), **156c** (4 %) und **160** (6 %)) in 5 ml abs. Tetrahydrofuran über 5 min zugetropft, worauf die Reaktionslösung nachdunkelte. Nach 30 min wurde (unter Rühren) ein Überschuß kristallinen Ammoniumchlorids hinzugefügt und anschließend die Kühlung entfernt. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels wurde der bräunliche Rückstand mit 15 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und diese Mischung dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde ein braunes Öl erhalten, das folgende Produktanteile ( $^{19}\text{F}$ -NMR) enthielt:

72 % 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157a**)

8 % (*E*)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157b**)

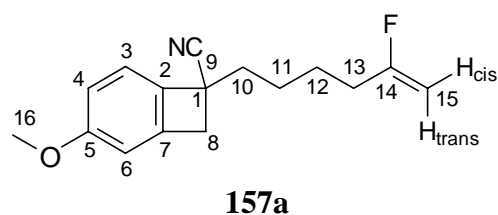
4 % (*Z*)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157c**)

16 %<sup>s</sup> 7-(Hex-5-ynyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**161**)

Die spektroskopischen Daten wurden den Spektren des Gemisches entnommen.

**Ausbeute:** 1.219 g (4.71 mmol, 93 %)<sup>a</sup>

**7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157a**)**



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.5-1.8 (m, 4 H, 11-H, 12-H), 1.8-2.0 (m, 2 H, 10-H), 2.22 (dt,  $^3J_{\text{H,F}} = 16.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 2 H, 13-H), 3.19 (d,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$  Hz, 1 H, 8-H), 3.64 (d,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$  Hz, 1 H, 8-H), 3.77 (s, 3 H, 16-H), 4.22 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(trans)} = 50.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 15- $\text{H}_{trans}$ ), 4.50 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 17.4$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 15- $\text{H}_{cis}$ ), 6.71

<sup>s</sup> Der Anteil an **161** wurde aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum durch Vergleich mit dem Isomerengemisch aus Abschn. 5.5.1.2.7 ermittelt.

<sup>a</sup> Die Ausbeuteangabe beinhaltet das Alkin **161**

(d,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$  Hz, 1 H, 6-H), 6.80 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1 H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 25.5 (t, C-11 oder C-12), 25.6 (t, C-11 oder C-12), 26.8 (s, C-1), 31.5 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 28.0$  Hz, C-13), 37.2 (t, C-8), 42.3 (t, C-10), 55.4 (q, C-16), 89.7 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.4$  Hz, C-15), 109.3 (d, C-4), 114.9 (d, C-6), 121.8 (s, C-9), 122.8 (d, C-3), 135.4 (s, C-2), 142.0 (s, C-7), 161.1 (s, C-5), 166.1 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 256.9$  Hz, C-14).

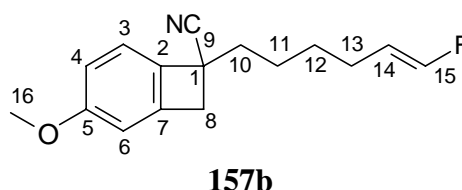
**$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: -95.6 (ddt,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 50.1$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 17.4$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 16.2$  Hz).

**GC-MS (70 eV):**

$m/z$  (%): 259 (70) [ $\text{M}^+$ ], 244 (39) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 232 (2) [ $\text{M}^+ - \text{HCN}$ ], 224 (7), 216 (7), 213 (3) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{F}$ ], 200 (76), 198 (45), 186 (66) [ $213 - \text{C}_2\text{H}_3$ ], 184 (64) [ $198 - \text{CH}_2$ ], 173 (100), 171 (25), 158 (85) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}$ ], 146 (36), 131 (20) [ $158 - \text{HCN}$ ], 128 (29), 122 (42), 121 (53), 115 (31), 103 (14), 102 (12) [ $158 - \text{C}_2\text{HN}$ ], 101 (10) [ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}^+$ ], 89 (11), 85 (3) [ $101 - \text{CH}_2$ ], 77 (19), 73 (4) [ $101 - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 59 (8) [ $73 - \text{CH}_2$ ], 53 (6) [ $73 - \text{HF}$ ], 51 (8), 41 (11) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (11) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**(*E*)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157b**)**



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 5.32 (ddt,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 18.8$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 11.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz, 1 H, 14-H), 6.49 (ddt,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}(trans)} = 11.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,F}} = 85.8$  Hz, 1 H, 15-H).<sup>b</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 110.9 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 10.2$  Hz, C-14), 148.7 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 254.3$  Hz, C-15).<sup>b</sup>

<sup>b</sup> Die weiteren Signale sind mit denen von **157a** überlagert und können nicht sicher angegeben werden.

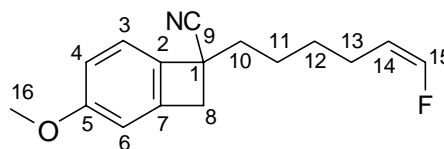
**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -130.4 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 18.8$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 85.8$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 259 (17) [ $\text{M}^+$ ], 244 (18) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 232 (3) [ $\text{M}^+ - \text{HCN}$ ], 224 (2), 217 (3), 214 (3) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{F}$ ], 200 (25) [214 -  $\text{CH}_2$ ], 186 (32) [200 -  $\text{CH}_2$ ], 173 (58) [186 -  $\text{CH}$ ], 160 (22), 158 (39) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}$ ], 146 (15), 145 (14), 131 (7) [158 -  $\text{HCN}$ ], 128 (19), 122 (100), 121 (35), 115 (15) [131 -  $\text{O}$ ], 103 (11), 102 (10) [158 -  $\text{C}_2\text{HN}$ ], 101 (8) [ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}^+$ ], 89 (4), 86 (7), 85 (4) [101 -  $\text{CH}_2$ ], 77 (13), 73 (2) [101 -  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 59 (15) [73 -  $\text{CH}_2$ ], 53 (7) [73 -  $\text{HF}$ ], 51 (8), 41 (2) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (5) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**(Z)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]-  
octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (157c)**

**157c** **$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 6.46 (ddt,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}(cis)} = 4.8$  Hz,  $^2J_{\text{H,F}} = 85.8$  Hz, 1 H, 15-H).<sup>b</sup>

 **$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 147.9 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 256.9$  Hz, C-15).<sup>b</sup>

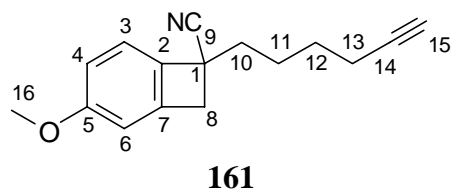
 **$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -131.0 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 43.0$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 85.8$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 259 (9) [ $\text{M}^+$ ], 244 (9) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 233 (2) [ $\text{M}^+ - \text{CN}$ ], 216 (4), 213 (3) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{F}$ ], 200 (25) [213 -  $\text{CH}$ ], 186 (44) [200 -  $\text{CH}_2$ ], 173 (100) [186 -  $\text{CH}_2 + \text{H}$ ], 158 (17) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}$ ], 146 (11), 131 (5) [158 -  $\text{HCN}$ ], 121 (4), 115 (6) [131 -  $\text{O}$ ], 103 (7), 102 (7) [158 -  $\text{C}_2\text{HN}$ ], 101 (2) [ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}^+$ ], 89 (1) [102 -  $\text{CH}$ ], 86 (13), 85 (3) [101 -  $\text{CH}_2$ ], 77 (3), 73 (5) [101 -  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 59 (8) [73 -  $\text{CH}_2$ ], 53 (3) [73 -  $\text{HF}$ ], 51 (2), 41 (3) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ], 39 (8) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**7-(Hex-5-ynyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (161)**



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 18.1 (t, C-13), 68.7 (d, C-15), 83.7 (s, C-14).<sup>b</sup>

**5.5.1.4 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (158a)**

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden unter Argonatmosphäre bei  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  ca. 100 ml Ammoniak kondensiert. Anschließend tropfte man unter Rühren bei  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  eine Lösung von 1.071 g (4.14 mmol) 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril (**157a**) (verunreinigt mit 8 % **157b**, 4 % **157c** und 16 % **161**) und 2.0 ml abs. Isopropanol in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Bei  $-66\text{ }^\circ\text{C}$  wurden dann unter Rühren 122 mg (5.3 mmol) Natrium zugegeben, worauf sich die Lösung direkt tiefblau verfärbte. Es wurde 45 min weitergerührt und anschließend ein Überschuß kristallinen Ammoniumchlorids hinzugefügt (ca. 20 g). Nach Erwärmen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel vollständig entfernt. Der Rückstand wurde mit 20 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und diese Mischung viermal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohproduktgemisch wurde auf 3 g Kieselgel aufgezogen und durch Säulenchromatographie (4x27 cm, Cyclohexan, Cyclohexan/Ethylacetat 40:1, 5:2) gereinigt. Das reisolierte Edukt wurde als leicht gelbes Öl, das isolierte Produktgemisch als klares Öl erhalten, welches folgende Produktanteile (GC) enthielt:

- 49 % 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**158a**)
- 10 % (*E*)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**158b**)
- 6 % (*Z*)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**157c**)
- 33 % 7-Hex-5-enyl-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**162**)
- 2 %<sup>s</sup> 7-Hex-5-ynyl-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**163**)

<sup>s</sup> Der Anteil an **163** wurde aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum durch Vergleich mit dem Isomerengemisch aus Abschn. 5.5.1.2.7 ermittelt.



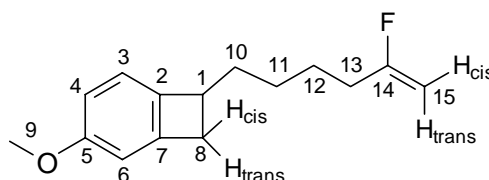
Die spektroskopischen Daten wurden den Spektren des Gemisches entnommen.

**Ausbeute:**<sup>%</sup> 317 mg (1.36 mmol, 33 %;

55 % unter Berücksichtigung reisolierten Edukts)

**reisoliertes Eduktgemisch:** 433 mg (1.67 mmol, 40 %)

**7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]-  
octa-1,3,5-trien (158a)**



**158a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.35-2.30 (m, 8 H, 10-H bis 13-H), 2.65 (d,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.7$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_{\text{cis}}$ ), 3.24 (dd,  $^3J_{\text{H,H(cis)}} = 4.5$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.7$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_{\text{trans}}$ ), 3.30-3.43 (m, 1 H, 1-H), 3.75 (s, 3 H, 9-H), 4.20 (dd,  $^3J_{\text{H,F(trans)}} = 50.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1 H, 15- $\text{H}_{\text{trans}}$ ), 4.48 (dd,  $^3J_{\text{H,F(cis)}} = 17.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 15- $\text{H}_{\text{cis}}$ ), 6.67 (s, 1 H, 6-H), 6.71 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1 H, 4-H), 6.95 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 26.0 (t, C-11 oder C-12), 27.4 (t, C-11 oder C-12), 31.8 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 28.0$  Hz, C-13), 34.4 (t, C-10), 35.5 (t, C-8), 42.4 (d, C-1), 55.4 (q, C-9), 89.3 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$  Hz, C-15), 109.1 (d, C-4), 113.1 (d, C-6), 122.8 (d, C-3), 141.4 (s, C-2), 144.5 (s, C-7), 159.6 (s, C-5), 166.9 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 256.9$  Hz, C-14).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -95.2 (ddt,  $^3J_{\text{F,H(trans)}} = 50.1$  Hz,  $^3J_{\text{F,H(cis)}} = 17.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 17.2$  Hz).

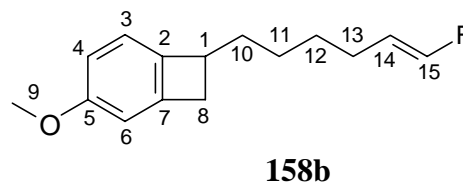
**GC-MS** (70 eV):

$m/z$  (%): 234 (65) [ $\text{M}^+$ ], 219 (4) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 214 (33) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 206 (8), 199 (12) [214 -  $\text{CH}_3$ ], 191 (10), 189 (2) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{F}$ ], 186 (12), 183 (6) [214 -  $\text{OCH}_3$ ], 173 (30) [189 -  $\text{CH}_4$ ], 171 (27), 161 (100) [189 -  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 159 (63) [173 -  $\text{CH}_2$ ], 148 (33), 146 (57), 135 (55), 134 (65) [148 -  $\text{CH}_2$ ], 131 (31) [146 -  $\text{CH}_3$ ], 122 (19), 121 (25), 117 (13) [131 -  $\text{CH}_2$ ], 115 (38) [146 -  $\text{OCH}_3$ ], 105 (32), 103 (30), 101 (2)

<sup>%</sup> Die Ausbeuteangabe beinhaltet die unfluorierten Verbindungen (**162**) und (**163**).

[C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>F<sup>+</sup>], 91 (50) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 85 (3) [101 – CH<sub>2</sub>], 77 (32) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 73 (3) [101 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 67 (3), 65 (11), 53 (8) [73 – HF], 51 (4) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 41 (13) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (16) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**(E)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]-  
octa-1,3,5-trien (158b)**



<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 111.4 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, C-14)."

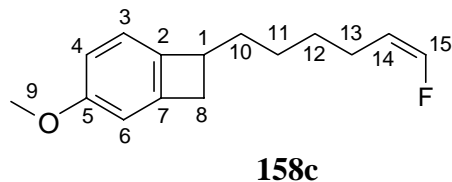
<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -131.2 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 19.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 85.8 Hz).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 234 (30) [M<sup>+</sup>], 219 (2) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 214 (4) [M<sup>+</sup> – HF], 205 (4), 199 (3) [214 – CH<sub>3</sub>], 191 (100), 190 (3) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F + H], 188 (2) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F], 185 (6), 183 (4) [214 – OCH<sub>3</sub>], 173 (13) [188 – CH<sub>3</sub>], 161 (68) [188 – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>], 159 (38) [173 – CH<sub>2</sub>], 148 (9), 146 (37), 135 (61), 133 (29) [148 – CH<sub>3</sub>], 131 (30) [146 – CH<sub>3</sub>], 122 (53), 121 (24), 117 (15) [131 – CH<sub>2</sub>], 115 (29) [146 – OCH<sub>3</sub>], 105 (33), 103 (31), 101 (2) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>F<sup>+</sup>], 91 (40) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 (13), 85 (2) [101 – CH<sub>2</sub>], 77 (14) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 67 (2), 65 (7), 53 (8) [101 – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>], 51 (3) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 45 (2) [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sup>+</sup>], 41 (11) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (9) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**(Z)-7-(6-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]-  
octa-1,3,5-trien (158c)**



<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

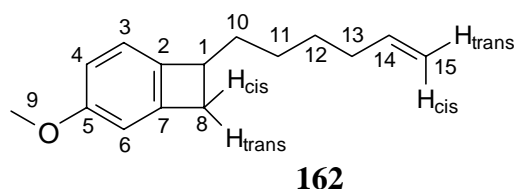
δ [ppm]: -131.6 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H(trans)</sub> = 43.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 85.8 Hz).

" Die weiteren Signale sind mit denen von **158/162** überlagert und können nicht sicher angegeben werden.

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 234 (22) [M<sup>+</sup>], 219 (4) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 215 (4) [M<sup>+</sup> – F], 214 (2) [M<sup>+</sup> – HF], 206 (2), 199 (3) [214 – CH<sub>3</sub>], 191 (100), 188 (2) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F], 187 (7), 183 (4) [214 – OCH<sub>3</sub>], 175 (17), 173 (13) [188 – CH<sub>3</sub>], 166 (20), 161 (93) [188 – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>], 159 (20) [173 – CH<sub>2</sub>], 148 (19), 146 (19), 135 (41), 134 (43) [148 – CH<sub>2</sub>], 131 (20) [146 – CH<sub>3</sub>], 122 (18), 121 (13), 117 (5) [131 – CH<sub>2</sub>], 115 (38) [146 – OCH<sub>3</sub>], 105 (12), 103 (28), 101 (3) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>F<sup>+</sup>], 91 (62) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 (9), 85 (5) [101 – CH<sub>2</sub>], 77 (18) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 73 (3) [101 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 67 (2), 65 (5), 63 (14), 59 (10) [73 – CH<sub>2</sub>], 53 (4) [101 – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>], 51 (6) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 45 (2) [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>F<sup>+</sup>], 41 (19) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (14) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**7-Hex-5-enyl-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (162)**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ [ppm]: 1.35-2.30 (m, 8 H, 10-H bis 13-H), 2.65 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 13.7 Hz, 1 H, 8-H<sub>cis</sub>), 3.24 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 4.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 13.7 Hz, 1 H, 8-H<sub>trans</sub>), 3.30-3.43 (m, 1 H, 1-H), 3.75 (s, 3 H, 9-H), 4.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 10.3 Hz, 1 H, 15-H<sub>trans</sub>), 5.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 16.8 Hz, 1 H, 15-H<sub>cis</sub>), 5.81 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 16.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.67 (s, 1 H, 6-H), 6.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

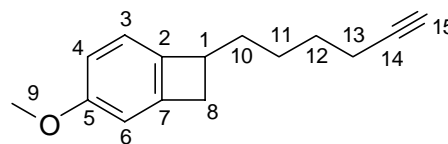
δ [ppm]: 27.6 (t, C-11 oder C-12), 28.9 (t, C-11 oder C-12), 33.7 (t, C-13), 34.6 (t, C-10), 35.5 (t, C-8), 42.6 (d, C-1), 55.4 (q, C-9), 109.1 (d, C-4), 113.0 (d, C-6), 114.3 (t, C-15), 122.8 (d, C-3), 139.0 (d, C-14), 141.6 (s, C-2), 144.5 (s, C-7), 159.6 (s, C-5).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 216 (17) [M<sup>+</sup>], 201 (5) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 188 (5) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 185 (3) [216 – OCH<sub>3</sub>], 175 (4), 173 (100) [188 – CH<sub>3</sub>], 161 (30) [175 – CH<sub>2</sub>], 159 (33) [173 – CH<sub>2</sub>], 148 (20), 146 (16), 145 (17) [159 – CH<sub>2</sub>], 135 (29), 134 (26) [148 – CH<sub>2</sub>], 131 (14) [145 – CH<sub>2</sub>], 122 (25), 117 (11) [131 – CH<sub>2</sub>], 115 (16) [146 – OCH<sub>3</sub>], 105 (11),

103 (10), 95 (7), 91 (22) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 79 (8), 77 (10) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 67 (3), 65 (6), 51 (4) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 41 (10) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (7) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

### 7-Hex-5-ynyl-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (163)



**163**

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 68.2 (d, C-15).“

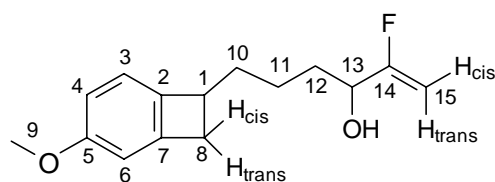
#### 5.5.1.5 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (159)

Nach AAV 9 (Abschn. 5.2) wurden 237 mg (1.01 mmol) 7-(5-Fluorhex-5-enyl)-3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (**158**) (Produktgemisch aus vorstehendem Abschnitt) mit 60 mg (0.54 mmol) Selendioxid, 0.33 ml (2.42 mmol) 80%iges *tert*-Butylhydroperoxid (in Di-*tert*-Butylhydroperoxid) und 0.03 ml Eisessig in 1.2 ml Dichlormethan umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde vor Licht geschützt und verfärbte sich innerhalb weniger Stunden gelb. Nach sechs Tagen wurden weitere 0.15 ml *tert*-Butylhydroperoxid zugetropft, nach elf Tagen weitere 0.15 ml. Nach insgesamt 13 Tagen wurde die Reaktion bei einem Umsatz von 86 % (GC, bez. auf **158a** und **162**) aufgearbeitet, wobei anstelle von 10%iger Kaliumhydroxid-Lösung 5%ige verwandt wurde. Das Rohprodukt wurde als gelbes Öl erhalten, auf 1.3 g Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (1.5x27 cm, Pentan/Diethylether 20:1, 7:1) gereinigt, wodurch **159a/b** als 1:1-Diastereomerengemisch in Form eines klaren Öles, **122** und **164a/b** als hellgelbes Öl erhalten wurden, letzteres ebenfalls als 1:1-Diastereomerengemisch.

#### 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (159a/b)

**Ausbeute:** 86 mg (0.34 mmol, 34 %; 69 % bezogen

auf den Anteil von **158a** im Edukt)



**159a/b** (Diastereomerengemisch)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.45-1.85 (m, 6 H, 10-H, 11-H, 12-H), 2.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 1.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.1 Hz, 1 H, 8-H<sub>cis</sub>), 3.24 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 5.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.1 Hz, 1 H, 8-H<sub>trans</sub>), 3.32-

3.43 (m, 1 H, 1-H), 3.76 (s, 3 H, 9-H), 4.15 (ddd,  $^3J_{\text{H,F}} = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz, 1 H, 13-H), 4.55 (ddd,  $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}(trans)} = 49.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz, 1 H, 15a-H<sub>trans</sub> oder 15b-H<sub>trans</sub>), 4.55 (ddd,  $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}(trans)} = 49.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz, 1 H, 15a-H<sub>trans</sub> oder 15b-H<sub>trans</sub>), 4.67 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 17.4$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz, 1 H, 15a-H<sub>cis</sub> oder 15b-H<sub>cis</sub>), 4.67 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 17.4$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz, 1 H, 15a-H<sub>cis</sub> oder 15a-H<sub>cis</sub>), 6.67 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$  Hz, 1 H, 6-H), 6.71 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 4-H), 6.97 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 23.7 (t, C-11a oder C-11b), 23.8 (t, C-11a oder C-11b), 34.0 (t, C-12), 34.4 (t, C-10), 35.5 (t, C-8), 42.4 (d, C-1), 55.4 (q, C-9), 70.2 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 32.0$  Hz, C-13), 90.1 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.8$  Hz, C-15a oder C-15b), 90.2 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.8$  Hz, C-15a oder C-15b), 109.1 (d, C-4), 113.1 (d, C-6), 122.8 (d, C-3), 141.2 (s, C-2), 144.5 (s, C-7), 159.6 (s, C-5), 166.7 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 257.7$  Hz, C-14).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -111.6 (ddd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 49.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 17.4$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 12.6$  Hz, F-a oder F-b), -111.7 (ddd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 49.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 17.4$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 12.6$  Hz, F-a oder F-b).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 250 (8) [M<sup>+</sup>], 232 (8) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 230 (2) [M<sup>+</sup> - HF], 217 (5) [232 - CH<sub>3</sub>], 204 (6) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F], 201 (2) [232 - OCH<sub>3</sub>], 187 (2) [M<sup>+</sup> - OH], 175 (6) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>OF + H; McLAFFERTY-Umlagerung], 161 (19) [175 - CH<sub>2</sub>], 159 (18), 148 (10) [161 - CH<sub>2</sub> + H], 146 (12), 145 (13) [161 - CH<sub>4</sub>], 144 (5) [175 - CH<sub>3</sub>O], 135 (100) [175 - C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>], 134 (9) [148 - CH<sub>2</sub>], 131 (9) [145 - CH<sub>2</sub>], 122 (15) [135 - CH], 117 (6) [131 - CH<sub>2</sub>], 115 (14), 105 (8), 103 (10), 91 (17) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (10) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 67 (2), 65 (4), 63 (4), 51 (5) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 41 (4) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>2</sub> (250.31) (des Diastereomerenmischungs)

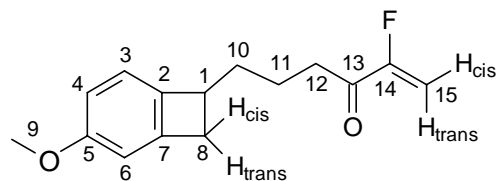
ber.: C 71.98 % H 7.65 %

gef.: C 71.58 % H 8.00 %

**2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on (122)**

**Ausbeute:** 12 mg (0.05 mmol, 5 %; 10 % bezogen auf den Anteil von **122** im Edukt)

**Reinheit (GC):** 80 %

**122**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.63-1.86 (m, 4 H, 10-H, 11-H), 2.63-2.73 (m, 3 H, 8-H, 12-H), 3.26 (dd,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}(cis)} = 5.3$  Hz, 1 H, 8-H<sub>trans</sub>), 3.34-3.44 (m, 1 H, 1-H), 3.76 (s, 3 H, 9-H), 5.18 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 14.3$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 3.3$  Hz, 1 H, 15-H<sub>cis</sub>), 5.55 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(trans)} = 45.3$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 3.3$  Hz, 1 H, 15-H<sub>trans</sub>), 6.67 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$  Hz, 1 H, 6-H), 6.72 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1 H, 4-H), 6.98 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 21.9 (t, C-11), 34.1 (t, C-10), 35.5 (t, C-8), 38.0 (t, C-12), 42.2 (d, C-1), 55.5 (q, C-9), 100.1 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.8$  Hz, C-15), 109.1 (d, C-4), 113.2 (d, C-6), 122.9 (d, C-3), 140.9 (s, C-2), 144.4 (s, C-7), 159.7 (s, C-5), 159.9 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 269.6$  Hz, C-14), 194.2 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 33.1$  Hz, C-13).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -117.6 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 45.3$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 14.3$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

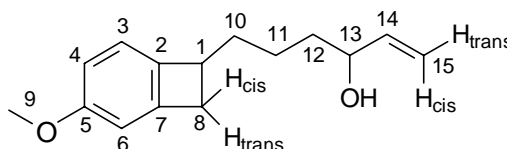
$m/z$  (%): 248 (29) [ $M^+$ ], 233 (1) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 228 (2) [ $M^+ - \text{HF}$ ], 217 (3) [ $M^+ - \text{OCH}_3$ ], 205 (6), 202 (3) [ $M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{F}$ ], 200 (9), 197 (4) [217 - HF], 192 (7) [ $M^+ - \text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}$ ], 185 (5), 178 (19) [192 - CH<sub>2</sub>], 172 (10), 165 (12) [178 - CH<sub>2</sub> + H], 161 (100) [ $M^+ - \text{C}_4\text{H}_5\text{OF} + \text{H}$ ; McLAFFERTY-Umlagerung], 159 (53) [ $M^+ - \text{C}_4\text{H}_5\text{OF} - \text{H}$ ; McLAFFERTY-Umlagerung], 148 (17) [161 - CH<sub>2</sub> + H], 146 (35), 145 (43) [159 - CH<sub>2</sub>], 135 (17) [148 - CH<sub>2</sub> + H], 133 (21) [148 - CH<sub>3</sub>], 131 (20) [145 - CH<sub>2</sub>], 129 (29), 128 (18) [159 - CH<sub>3</sub>O], 122 (7), 121 (8) [135 - CH<sub>2</sub>], 117 (15) [131 - CH<sub>2</sub>], 115 (32), 105 (18), 103 (24), 91 (32) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 (11) [C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>OF + H];

MCLAFFERTY-Umlagerung], 77 (22) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 65 (9), 63 (8), 51 (11) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 41 (9) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (12) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Diese Verbindung wurde nachfolgend durch Oxidation von **159a/b** selektiv dargestellt (vgl. Abschn. 5.5.1.6).

### 6-(3-Methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (**164a/b**)

**Ausbeute:** 45 mg (0.19 mmol, 19 %; 58 % bezogen auf den Anteil von **162** im Edukt))



**Reinheit (GC):** 82 % (10 % Verunreinigung durch **159a/b**)

**164a/b**

#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.45-1.78 (m, 6 H, 10-H, 11-H, 12-H), 2.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 1.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.0 Hz, 1 H, 8-H<sub>cis</sub>), 3.25 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 5.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.0 Hz, 1 H, 8-H<sub>trans</sub>), 3.32-3.43 (m, 1 H, 1-H), 3.76 (s, 3 H, 9-H), 4.05-4.16 (m, 1 H, 13-H), 5.11 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 10.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 15a-H<sub>trans</sub> oder 15b-H<sub>trans</sub>), 5.11 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 10.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 15a-H<sub>trans</sub> oder 15b-H<sub>trans</sub>), 5.22 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 16.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 15a-H<sub>cis</sub> oder 15b-H<sub>cis</sub>), 5.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 16.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 15a-H<sub>cis</sub> oder 15b-H<sub>cis</sub>), 5.88 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 16.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.5 Hz, 1 H, 14a-H oder 14b-H), 5.89 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 16.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.5 Hz, 1 H, 14a-H oder 14b-H), 6.67 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.71 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 3-H).

#### <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 23.9 (t, C-11a oder C-11b), 24.0 (t, C-11a oder C-11b), 34.6 (t, C-10), 35.5 (t, C-8), 37.0 (t, C-12), 42.5 (t, C-1), 55.5 (q, C-9), 73.2 (d, C-13), 109.1 (d, C-4), 113.1 (d, C-6), 114.6 (t, C-15), 122.8 (d, C-3), 141.3 (d, C-14). 141.4 (s, C-2), 144.5 (s, C-7), 159.6 (s, C-5),

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 232 (5) [M<sup>+</sup>], 214 (8) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O], 205 (2) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>], 201 (3) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>O], 189 (5), 185 (5), 175 (4) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O + H; McLAFFERTY-Umlagerung], 173 (9), 171 (8), 161 (20) [175 – CH<sub>2</sub>], 159 (20), 148 (10) [161 – CH<sub>2</sub> + H], 145 (41), 135 (100) [175 – C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>], 134 (6) [148 – CH<sub>2</sub>], 131 (10) [145 – CH<sub>2</sub>], 122 (11) [135 – CH<sub>2</sub> + H], 117 (12) [131 – CH<sub>2</sub>], 115 (15), 105 (6), 103 (5), 91 (16) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (9) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 67 (5), 65 (3), 51 (4) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 41 (4) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**5.5.1.6 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on (122)**

Nach AAV 10 (Abschn. 5.2) wurden 40 mg (0.161 mmol) 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-ol (**159a/b**) in ca. 3 ml abs. Dichlormethan umgesetzt, wobei das Reaktionsgefäß vor Licht geschützt wurde. Abweichend von AAV 10 wurde das Reaktionsgemisch bei der Aufarbeitung mit 3 ml Pentan versetzt und einer Säulenfiltration unterworfen (2x11 cm, Pentan/Dichlormethan 1:1). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbadtemperatur max. 35 °C), worauf ein gelbes Öl erhalten wurde, das nach wenigen Tagen im Kühlschrank zu einem gelben, wachsartigen Feststoff erstarrte.

**Ausbeute:** 39 mg (0.157 mmol, 98 %)

**Schmp.:** 51-52 °C

**Exakte Masse:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>2</sub> (248.12)

ber.: 248.12126

gef.: 248.12052

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>2</sub> (248.12)

ber.: C 72.56 % H 6.90 %

gef.: C 73.05 % H 7.63 %

Die spektroskopischen Daten für **122** stimmen mit den im vorherigen Abschnitt ermittelten überein.



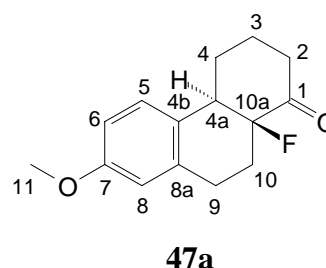
### 5.5.1.7 10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2H-phenanthren-1-on (47)

In einen Glaskolben mit YOUNG-Hahn wurden 9.7 mg (39.1  $\mu\text{mol}$ ) 2-Fluor-6-(3-methoxybicyclo-[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-hex-1-en-3-on (**122**) und 6.5 ml abs. Toluol gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert (Membranpumpenvakuum) und dann unter Rühren 46 h auf 205 °C erhitzt. Nach Abkühlen versetzte man die Reaktionslösung mit 0.8 g Kieselgel und entfernte das Lösungsmittel. Das so auf Kieselgel aufgezugene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (2x15 cm, Pentan/Diethylether 15:1, 6:1) getrennt. **47a** und **47b** sind gelbe, wachsartige Feststoffe.

#### *rel*-(4a*S*,10a*R*)-10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2H-phenanthren-1-on (47a)

**Ausbeute:** 2.3 mg (9.4  $\mu\text{mol}$ , 24 %)

**Reinheit:** 93 % (GC)



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.81 (pseudo dtq,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 4.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{Hax,Hax}} = 13.5$  Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>), 2.01 (dddd,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.3$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 4.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.2$  Hz, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 2.07 (dddd,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 6.9$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 11.9$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 38.8$  Hz, 1 H, 10-H<sub>ax</sub>), 2.22 (dddd,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.8$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 8.6$  Hz, 1 H, 10-H<sub>eq</sub>), 2.24-2.30 (m, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 2.35 (dm,  $^3J_{\text{H,H}} = 13.2$  Hz, 1 H, 4-H<sub>eq</sub>), 2.44 (dm,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.8$  Hz, 1 H, 2-H<sub>eq</sub>), 2.77-2.84 (m, 1 H, 9-H), 2.82 (ddd,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.3$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 4.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 34.5$  Hz, 1 H, 4a-H), 2.99-3.07 (m, 2 H, 2-H<sub>ax</sub>, 9-H), 3.79 (s, 3 H, 11-H), 6.69 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$  Hz, 1 H, 8-H), 6.77 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz, 1 H, 6-H), 7.18 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 24.6 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.8$  Hz, C-4), 25.2 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.9$  Hz, C-9), 25.4 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.6$  Hz, C-10), 26.1 (t, C-3), 37.9 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.4$  Hz, C-2), 46.8 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 23.6$  Hz, C-4a), 55.2 (q, C-11), 96.0 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 178.4$  Hz, C-10a), 112.4 (d, C-6), 113.4 (d,

C-8), 127.2 (s, C-4b), 127.6 (dd,  $^4J_{C,F} = 1.7$  Hz, C-5), 136.8 (s, C-8a), 158.1 (d, C-7).<sup>o</sup>

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -172.4 (dddd,  $^4J_{F,H} = 7.6$  Hz,  $^3J_{F,H} = 38.8$  Hz,  $^3J_{F,H} = 34.5$  Hz,  $^3J_{F,H} = 8.6$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z: 248 (100) [ $\text{M}^+$ ], 233 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 228 (12) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 227 (11), 220 (17) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 217 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ], 200 (17) [228 - CO], 197 (6) [217 - HF], 192 (22) [220 -  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 178 (28) [192 -  $\text{CH}_2$ ], 177 (26), 165 (89) [178 - CH], 159 (26) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{OF}$ ], 146 (11) [159 -  $\text{CH}_2 + \text{H}$ ], 145 (10), 133 (16) [159 -  $\text{C}_2\text{H}_2$ ], 115 (24), 91 (10) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 89 (7) [ $\text{C}_4\text{H}_5\text{OF} + \text{H}$ ], 77 (8) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 70 (11) [ $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}^+$ ], 55 (6) [ $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$ ], 42 (15) [ $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}^+$ ], 39 (5) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}_2$  (248.12)

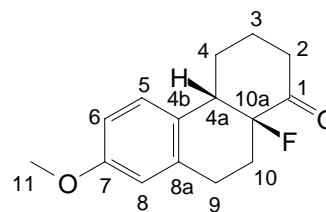
ber.: 249.1291 für  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}_2 + \text{H}^+$ ; 266.1556 für  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}_2 + \text{NH}_4^+$

gef.: 249.1278; 266.1587

***rel*-(4a*S*,10a*S*)-10a-Fluor-7-methoxy-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-2*H*-phenanthren-1-on (47b)**

**Ausbeute:** 4.3 mg (17.7  $\mu\text{mol}$ , 45 %)

**Reinheit:** 82 % (GC)



**47b**

**$^1\text{H}$ -NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.69-1.80 (m, 1 H, 4-H), 1.84 (pseudo tq,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 3.6$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = ^2J_{\text{H,H}} = 13.8$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.00-2.08 (m, 2 H, 3- $\text{H}_{\text{eq}}$ , 10- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 2.20 (dm,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.2$  Hz, 1 H, 4-H), 2.29 (dddd,  $^3J_{\text{H,F}} = 38.3$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.0$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 6.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.8$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.49 (ddt,  $^4J = 0.6$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = ^2J_{\text{H,H}} = 13.8$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.55-2.62 (m, 1 H, 2- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 2.86 (dd,  $^3J_{\text{Heq,Hax}} = 6.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 3.08 (ddd,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.0$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 6.6$  Hz,

<sup>o</sup> Das C=O-Signal konnte aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nicht ermittelt werden.

$^2J_{\text{H,H}} = 16.8$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 3.15 (ddd,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 10.8$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 4.8$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 13.4$  Hz, 1 H, 4a-H), 3.78 (s, 3 H, 11-H), 6.66 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$  Hz, 1 H, 8-H), 6.76 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1 H, 6-H), 7.04 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1 H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 24.6 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$  Hz, C-9), 24.7 (t, C-3), 34.8 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.9$  Hz, C-4) 25.8 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 23.5$  Hz, C-10), 39.4 (t, C-2), 46.7 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 26.1$  Hz, C-4a), 55.2 (q, C-11), 97.0 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 189.8$  Hz, C-10a), 113.0 (d, C-6 oder C-8), 113.1 (d, C-6 oder C-8), 128.4 oder 128.8 (s, C-4b), 130.0 (d, C-5), 134.8 (s, C-8a), 158.1 (d, C-7), 207.1 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 16.8$  Hz, C-1).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -164.3 (dd,  $^3J_{\text{F,H}} = 38.3$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 13.4$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z: 249 (12) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 248 (100) [ $\text{M}^+$ ], 233 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 228 (17) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 227 (9), 220 (7) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 217 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ], 200 (28) [228 - CO], 197 (10) [217 - HF], 192 (23) [220 -  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 178 (83) [192 -  $\text{CH}_2$ ], 177 (24), 165 (21) [178 - CH], 159 (28) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{OF}$ ], 146 (16), 145 (13), 141 (13), 134 (23) [159 -  $\text{C}_2\text{H}_2 + \text{H}$ ], 115 (31), 91 (10) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 89 (7) [ $\text{C}_4\text{H}_5\text{OF} + \text{H}$ ], 77 (7) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 70 (13) [ $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}^+$ ], 55 (6) [ $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$ ], 42 (14) [ $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}^+$ ], 39 (5) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

Die Signalzuordnungen von **47a** und **47b** sind durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationspektren belegt.

### 5.5.1.8 Alternativer Versuch zur Synthese des $\alpha$ -fluorierten, $\alpha,\beta$ -ungesättigten Alkylierungsreagenzes

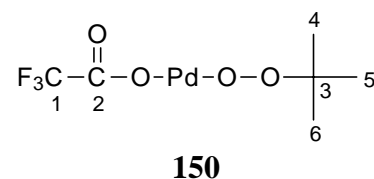
#### 5.5.1.8.1 Darstellung von Oct-7-en-2-on (**128**)

##### Palladium(II)-*tert*-butylperoxid-trifluoracetat (**150**)<sup>219</sup>

0.50 g (3.1 mmol) Palladium(II)acetat (**151**) wurden unter Rühren bei Raumtemperatur in 1 ml Trifluoressigsäure gegeben und zu der gebildeten braunen Suspension anschließend 5 ml *tert*-

Butylhydroperoxid (80 % in Di-*tert*-butylperoxid) zugefügt. Nach 6 h wurde der Feststoff abfiltriert, mit Pentan gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 0.59 g (1.6 mmol, 52 %) (Lit.<sup>219</sup>: 85 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.36 (s, 9 H, 4-H, 5-H, 6-H).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -74.3 (s, 3 F, CF<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten für **150** stimmen mit den in Lit.<sup>219</sup> beschriebenen überein.

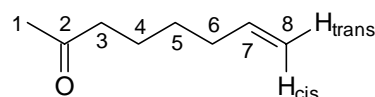
### Oct-7-en-2-on (**128**)

In einem ausgeheizten 250 ml-Rundkolben wurden 32 ml über Molekularsieb 4 Å getrocknetes *tert*-Butylhydroperoxid (29.6 g, 263 mmol, 80 % in Di-*tert*-butylperoxid), 0.59 g (1.6 mmol) Palladium(II)-*tert*-butylperoxid-trifluoroacetat (**150**) und 40 ml (260 mmol) über Natrium destilliertes 1,7-Octadien (**149**) durch Rühren unter Argon zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsapparatur wurde vor Lichteinwirkung geschützt. Der Umsatz betrug nach 57 Tagen 50 % (GC). Nach Zugabe von 40 ml Dimethylsulfid wurde 4 h gerührt und anschließend 60 ml Diethylether zugegeben. Es wurde mit 60 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 60 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei wegen der Flüchtigkeit des Produktes eine 11 cm-VIGREUX-Kolonne zwischengeschaltet wurde (Wasserbadtemperatur max. 40 °C). Das Rohprodukt wurde anschließend fraktioniert destilliert und Oct-7-en-2-on (**128**) als leicht gelblich gefärbtes Öl erhalten. Die anderen erhaltenen Fraktionen waren Produktgemische und wurden verworfen.

**Ausbeute:** 6.30 g (50.0 mmol, 19 %; 38 % bezogen auf 50 % Umsatz (GC))

**Reinheit:** 83 % (GC)

**Sdp.:** 57 °C / 5 mbar (Lit.:<sup>336</sup> 68-70 °C / 18 Torr)



**128**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.39 (pseudo qui,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz, 2 H, 5-H), 1.59 (pseudo qui,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz, 2 H, 4-H), 2.06 (pseudo qq,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 2 H, 6-H), 2.13 (s, 1-H), 2.43 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 2 H, 3-H), 4.94 (dm,  $^3J_{\text{H,H(cis)}} = 10.2$  Hz, 1 H, 8-H<sub>trans</sub>), 5.00 (pseudo dq,  $^3J_{\text{H,H(trans)}} = 17.0$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = ^2J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz, 1 H, 8-H<sub>cis</sub>), 5.79 (ddt,  $^3J_{\text{H,H(trans)}} = 17.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H(cis)}} = 10.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 1 H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

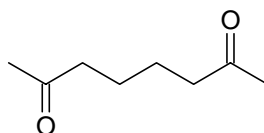
$\delta$  [ppm]: 23.2 (t, C-4), 28.3 (t, C-5), 29.6 (q, C-1), 33.4 (t, C-6), 43.4 (t, C-3), 114.5 (t, C-8), 138.3 (d, C-7), 208.7 (s, C-2).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 126 (25) [M<sup>+</sup>], 111 (15) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 84 (20) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>, MCLAFFERTY-Umlagerung], 68 (40) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>OH], 58 (2) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sup>+</sup>; MCLAFFERTY-Umlagerung], 43 (10) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O].

Die spektroskopischen Daten für **128** stimmen mit den in Lit.<sup>336</sup> beschriebenen überein.

Im Rohproduktgemisch ließ sich 2,7-Octandion (**152**) (2 % GC) massenspektrometrisch nachweisen, welches jedoch im Zuge der fraktionierten Destillation nicht isoliert werden konnte:



**152**

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 142 (0.5) [M<sup>+</sup>], 127 (0.5) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 124 (2), 114 (2), 109 (5), 99 (2) [127 - CO], 85 (19) [99 - CH<sub>2</sub>], 84 (80) [99 - CH<sub>3</sub>], 71 (33) [85 - CH<sub>2</sub>], 69 (10), 58 [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O; MCLAFFERTY-Umlagerung], 43 (100) [C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>].

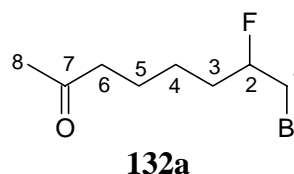
Die massenspektrometrischen Daten für **152** stimmen mit den in Lit.<sup>337</sup> beschriebenen überein.

#### 5.5.1.8.2 8-Brom-7-fluorooctan-2-on (**132a**)

Gemäß AAV 7 (Abschn. 5.2) wurden 6.07 g (48.2 mmol) Oct-7-en-2-on (**128**) aus dem vorhergehenden Abschnitt mit 7.76 g (43.5 mmol) NBS und 11.6 ml (71.3 mmol) Et<sub>3</sub>N·3HF umgesetzt. 8-Brom-7-fluorooctan-2-on (**132a**), 7-Brom-8-fluorooctan-2-on (**132b**) und 7,8-Dibromooctan-2-on (**153**) lagen (laut <sup>19</sup>F-NMR/GC) im Verhältnis 84 : 12 : 4 vor. Das braune Öl wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt. Die spektroskopischen Daten wurden aus den Spektren des Gemisches entnommen.

**Rohausbeute:** 10.52 g

#### 8-Brom-7-fluorooctan-2-on (**132a**)



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.30–1.82 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.13 (s, 3 H, 8-H), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 2 H, 6-H), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 19.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.0 Hz, 2 H, 1-H), 4.50–4.76 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.7 Hz, 1 H, 2-H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 23.3 (t, C-5), 24.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz C-4), 29.8 (q, C-8), 32.1 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-3), 33.4 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 25.4 Hz, C-1), 43.3 (t, C-6), 91.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 175.9 Hz, C-2), 208.3 (s, C-7).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

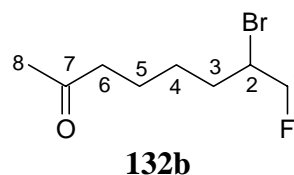
δ [ppm]: -177.7 (dt, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 21.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 19.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 47.7 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 206/204 (0.5/0.5) [M<sup>+</sup> – HF], 191/189 (0.5/0.5) [206-204 – CH<sub>3</sub>], 176 (0.5), 149/147 (0.5/0.5) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OF], 129 (3), 125 (15) [206/204 – Br], 101 (3) [M<sup>+</sup> –

HBr, COCH<sub>3</sub>], 87 (3), 81 (7) [101 – HF], 71 (4), 67 (4), 58 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sup>+</sup>; McLAFFERTY-Umlagerung], 55 (5), 43 (100) [CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>].

### 7-Brom-8-fluorooctan-2-on (132b)



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.30-1.82 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.13 (s, 3 H, 8-H), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 2 H, 6-H), 4.36-4.73 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.7 Hz, 1 H, 1-H).<sup>Σ</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 34.1 (dt, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-3), 36.0 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 24.1 Hz, C-2), 85.1 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 176.7 Hz, C-1).<sup>Σ</sup>

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

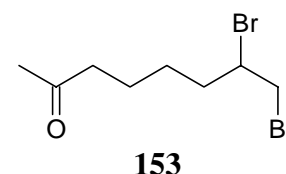
δ [ppm]: -209.8 (dt, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 13.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 47.7 Hz).

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 148/146 (0.5/0.5) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OF], 125 (15) [M<sup>+</sup> – HF, Br], 121/119 (0.5/0.5) [148 – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>], 101 (2) [M<sup>+</sup> – HBr, COCH<sub>3</sub>], 99 (1) [125 – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 81 (6) [101 – HF], 71 (5), 58 (87) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sup>+</sup>; McLAFFERTY-Umlagerung], 43 (100) [CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>], 41 (7).

Analytische Daten des Nebenproduktes **7,8-Dibromooctan-2-on**

(153):



GC-MS (70 eV):

m/z (%): 189/187 (3/2) [M<sup>+</sup> – HBr – CH<sub>3</sub>], 163/161 (1/1) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>CO – HBr], 135/133 (1/1) [163/161 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 125 (9) [M<sup>+</sup> – HBr – Br], 111 (2) [125 – CH<sub>2</sub>], 110 (1) [125 – CH<sub>3</sub>], 81 (6) [125 – CO – H], 71 (5), 67 (6) [81 – CH<sub>2</sub>], 58 (93) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sup>+</sup>];

<sup>Σ</sup> Die anderen Signale können nicht sicher zugeordnet werden bzw. sind mit denen des Hauptisomers **132a** überlagert.

MCLAFFERTY-Umlagerung], 55 (11), 53 (3) [67 – CH<sub>2</sub>], 43 (100), 41 (12), 39 (21) [53 – CH<sub>2</sub>].

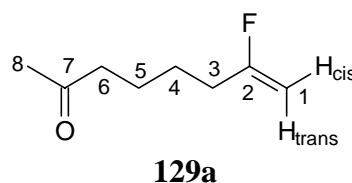
### 5.5.1.8.3 7-Fluoroct-7-en-2-on (**129a**)

Nach AAV 8 (Abschn. 5.2) wurden 4.50 g (20 mmol) 8-Brom-7-fluorocetan-2-on (**132a**) (im Gemisch mit 12 % **132b** und 4 % **153**) mit 2.69 g (24 mmol) Kalium-*tert*-butanolat umgesetzt (5 h). Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden dreimal mit je 30 ml Diethylether ausgeschüttelt und die Etherphasen sowie die Pentanphase zusammen weiter aufgearbeitet. Beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde wegen der relativen Flüchtigkeit des Produktes eine 11 cm-VIGREUX-Kolonnen zwischengeschaltet. Das resultierende, gelbe Rohprodukt wurde destilliert. Die erhaltene farblose Flüssigkeit war ein Gemisch aus 7-Fluorocetan-7-en-2-on (**129a**), (*E*)-8-Fluorocetan-7-en-2-on (**129b**), (*Z*)-8-Fluorocetan-7-en-2-on (**129c**) und Oct-7-in-2-on (**154**) im Verhältnis 67 : 22 : 7 : 4 (<sup>19</sup>F-NMR/GC). Da sich diese Verbindungen nicht durch Destillation trennen ließen, wurde das Produktgemisch ohne weitere Reinigung in Versuchen zur BAEYER-VILLIGER-Oxidation (Abschn. 3.5.1.3) eingesetzt. Die spektroskopischen Daten wurden Spektren des Produktgemisches entnommen.

**Ausbeute:** 0.89 g (62 mmol, 30 %\* über 2 Stufen)

**Sdp.:** 70 °C / 5.5 mbar

### 7-Fluorocetan-7-en-2-on (**129a**)



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.15-1.40 (m, 2 H, 4-H), 1.50-1.95 (m, 4 H, 3-H, 5-H), 2.14 (s, 3 H, 8-H), 2.41-2.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 2 H, 6-H), 4.20 (ddt, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F(trans)</sub> = 50.3 Hz, 1 H, 1-H<sub>trans</sub>), 4.49 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 17.4 Hz, 1 H, 1-H<sub>cis</sub>).

\* Ausbeuteangabe beinhaltet das Nebenprodukt Oct-7-in-2-on (**154**).



**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

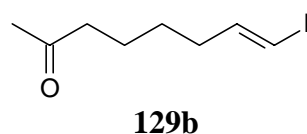
δ [ppm]: 22.9 (t, C-4), 25.5 (t, C-5), 29.7 (q, C-8), 31.6 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 26.7 Hz, C-3), 43.2 (t, C-6), 89.6 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 20.3 Hz, C-1), 166.3 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 256.9 Hz, C-2), 208.5 (s, C-7).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

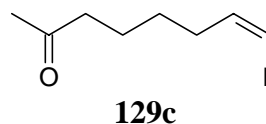
δ [ppm]: -95.5 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>F,H(trans)</sub> = 50.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 17.4 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 124 (50) [M<sup>+</sup> – HF], 109 (71) [124 – CH<sub>3</sub>], 96 (16), 95 (6) [124 – CHO], 81 (100) [124 – CH<sub>3</sub>CO], 79 (40), 67 (8) [81 – CH<sub>2</sub>], 53 (20) [67 – CH<sub>2</sub>], 43 (52) [CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>], 41 (8), 39 (5) [53 – CH<sub>2</sub>].

**(E)-8-Fluorooct-7-en-2-on (129b)****<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -130.8 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 19.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 85.8 Hz).

**(Z)-8-Fluorooct-7-en-2-on (129c)****<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

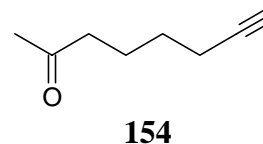
δ [ppm]: -131.3 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F,H(trans)</sub> = 43.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 87.7 Hz).

Für das Gemisch der (E)- und (Z)-Isomere **129b/c** wurde folgendes Massenspektrum erhalten.

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 144 (0.5) [M<sup>+</sup>], 124 (3) [M<sup>+</sup> – HF], 109 (2) [124 – CH<sub>3</sub>], 106 (1), 97 (1) 95 (1) [124 – CHO], 86 (28) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>], 81 (9) [124 – CH<sub>3</sub>CO], 71 (10), 67 (2) [81 – CH<sub>2</sub>], 58 (24), 53 (3) [67 – CH<sub>2</sub>], 43 (100) [CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>], 39 (6) [53 – CH<sub>2</sub>].

Massenspektrometrische Daten des Nebenproduktes

**Oct-7-in-2-on (154):**

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 124 (40) [M<sup>+</sup>], 109 (11) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 95 (100) [M<sup>+</sup> – CHO], 81 (22) [109 – CO], 80 (60) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>CO – H], 68 (33), 67 (85) [81 – CH<sub>2</sub>], 55 (17), 53 (22) [67 – CH<sub>2</sub>], 43 (4) [CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>], 41 (33), 39 (49) [53 – CH<sub>2</sub>].

**154** ist bereits dargestellt und charakterisiert worden.<sup>338</sup>

## 5.5.2 Darstellung von fluorierten Steroidvorläufern nach der AB + D → ABCD-Methode

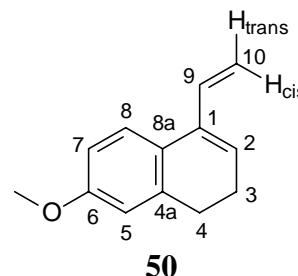
### 5.5.2.1 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthol (**181**) und 3,4-Dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin (DANES Dien, **50**)<sup>251</sup>

Nach AAV 11 (Abschn. 5.2) wurden 97 ml einer 0.1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in abs. Tetrahydrofuran (97 mmol) und 9.0 g (51.1 mmol) 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) umgesetzt (2 h Zutropfzeit). Man erhielt ein Gemisch aus dem Allylalkohol **181** und DANES Dien (**50**) als gelbbraunes, zähes Öl von typischem Geruch, welches sich bei Säulenchromatographie an Kieselgel und Destillation<sup>49,187,244</sup> zersetzt und deshalb ungereinigt in den weiteren Versuchen eingesetzt wurde. Das Produkt wurde vor Feuchtigkeit geschützt im Kühlschrank gelagert und war so über Monate haltbar. Die spektroskopischen Daten für **181** und **50** wurden Spektren des Gemisches entnommen.

**Rohausbeute:** 13.66 g (71.1 mmol, 99.8 %) (Lit.<sup>251</sup>: 94 %)

**Produktverhältnis (181 / 50):** 4 : 1 bis 1 : 2 (<sup>1</sup>H-NMR)

### 3,4-Dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin (DANES Dien, **50**)



#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 2.21-2.31 (m, 2 H, 3-H), 2.70 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.7 Hz, 2 H, 4-H), 3.78 (s, 3 H, 11-H), 5.15 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 10.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 10-H<sub>trans</sub>), 5.49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub> = 17.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 10-H<sub>cis</sub>), 6.01-6.07 (m, 1 H, 2-H), 6.58 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H(trans)</sub>

= 17.4 Hz,  ${}^3J_{\text{H,H}(cis)} = 10.5$  Hz, 1 H, 9-H), 6.67-6.74 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 7.25 (dd,  ${}^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz,  ${}^5J_{\text{H,H}} = 1.0$  Hz, 1 H, 8-H).

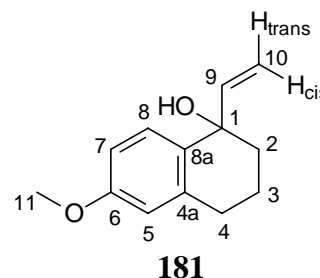
**${}^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 23.1 (t, C-3), 28.6 (t, C-4), 55.1 (q, C-11), 110.8 (d, C-7), 113.8 (d, C-5), 114.8 (t, C-10), 123.9 (d, C-2), 124.9 (d, C-8), 127.2 (s, C-8a), 135.7 (d, C-9), 136.2 (s, C-4a), 138.4 (s, C-1), 158.5 (s, C-6).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 186 (100) [ $\text{M}^+$ ], 171 (71) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 155 (13) [ $186 - \text{OCH}_3$ ], 145 (22) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ], 128 (35) [ $145 - \text{OH}$  oder  $155 - \text{C}_2\text{H}_3$ ], 115 (38) [ $128 - \text{CH}_2 + \text{H}$ ], 102 (8) [ $128 - \text{C}_2\text{H}_2$ ], 91 (4) [ $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}^+$  oder  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 89 (6) [ $102 - \text{CH}_2 + \text{H}$ ], 77 (8) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 51 (4) [ $\text{C}_4\text{H}_3^+$ ], 39 (5) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

### 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (181)



**${}^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.75-1.95 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 2.71-2.81 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (s, 3 H, 11-H), 5.16 (dd,  ${}^3J_{\text{H,H}(cis)} = 10.5$  Hz,  ${}^2J_{\text{H,H}} = 1.7$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{trans}$ ), 5.26 (dd,  ${}^3J_{\text{H,H}(trans)} = 17.2$  Hz,  ${}^2J_{\text{H,H}} = 1.7$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{cis}$ ), 6.02 (dd,  ${}^3J_{\text{H,H}(trans)} = 17.2$  Hz,  ${}^3J_{\text{H,H}(cis)} = 10.5$  Hz, 1 H, 9-H), 6.61 (d,  ${}^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 5-H), 6.73 (dd,  ${}^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  ${}^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 1 H, 7-H), 7.29 (d,  ${}^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 1 H, 8-H).

**${}^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 19.3 (t, C-3), 30.1 (t, C-4), 37.9 (t, C-2), 55.2 (q, C-11), 73.0 (s, C-1), 112.5 (d, C-7), 112.8 (d, C-5), 114.8 (t, C-10), 129.4 (d, C-8), 132.3 (s, C-8a), 138.5 (s, C-4a), 145.1 (d, C-9), 158.7 (s, C-6).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 204 [ $M^+$ ] (32), 186 (37) [ $M^+ - H_2O$ ], 177 (100) [ $M^+ - C_2H_3$ ], 175 (38) [ $M^+ - C_2H_4 - H$ ], 171 (20) [ $186 - CH_3$ ], 161 (20) [ $177 - CH_3 - H$ ], 155 (8) [ $186 - OCH_3$ ], 145 (12) [ $186 - C_3H_5$ ], 128 (10) [ $145 - OH$  oder  $155 - C_2H_3$ ], 121 (22), 115 (25) [ $128 - CH_2 + H$ ], 103 (6), 91 (14) [ $C_6H_3O^+$  oder  $C_7H_7^+$ ], 89 (4) [ $103 - CH_2$ ], 77 (13) [ $C_6H_5^+$ ], 55 (10), 51 (9) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (7) [ $C_3H_3^+$ ].

Die spektroskopischen Daten von **50** und **181** stimmen mit denen der Lit.<sup>251</sup> überein.

**5.5.3 Darstellung der fluorierten Hydrochinone****5.5.3.1 Fluorhydrochinon (183)<sup>256</sup>**

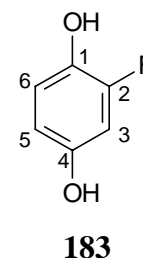
Nach AAV 5 (Abschn. 5.2) wurden 10.08 g (90.0 mmol) *o*-Fluorphenol (**182**) umgesetzt. Das Produkt **183** wurde säulenchromatographisch (4x23 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 3:1) in Form beigefarbener Kristalle (Reinheit 94 %, GC) isoliert und durch Umkristallisation gereinigt. Dazu wurden 5.40 g des Rohproduktes in ca. 300 ml siedendem Chloroform gelöst, am Rotationsverdampfer auf ca. 90 ml eingengt und im Kühlschrank über Nacht auskristallisiert.

**Ausbeuten:** 5.40 g (42.2 mmol, 47 % nach Säule; 61 % unter Berücksichtigung reisiolierten Edukts) **183** (Lit.:<sup>256</sup> 41 %)

2.54 g (24.4 mmol, 27 % nach Umkrist.) **183** (Lit.:<sup>256</sup> k. A.)

2.30 g (20.5 mmol, 23 %) **182**

**Schmp.:** 121-122 °C (Lit.:<sup>256</sup> 122-123 °C)



**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 6.50 (ddd, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.59 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 12.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.81 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.78 (s, 1 H, OH), 7.99 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 103.9 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 20.3 Hz, C-3), 111.2 (dd, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz, C-5), 118.4 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz, C-6), 137.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 12.7 Hz, C-1), 151.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.9 Hz, C-4), 151.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 239.1 Hz, C-2).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -135.6 (pseudo t,  $^4J_{\text{F,H}} = 9.9$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 12.4$  Hz).

**GC-MS** (70 eV): (als Bis-TMS-Ether)

m/z (%): 272 (100) [ $\text{M}^+$ ], 257 (37) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 242 (75) [257 -  $\text{CH}_3$ ], 213 (14), 199 (2) [ $\text{M}^+ - \text{TMS}$ ], 197 (3), 185 (3), 183 (2) [199 - O], 165 (7) [183 - F + H], 137 (9), 77 (13), 73 (61) [ $\text{TMS}^+$ ], 45 (9).

Die Daten der  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren stimmen mit denen in der Lit.<sup>256</sup> überein.

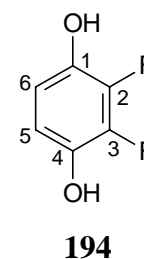
### 5.5.3.2 2,3-Difluorhydrochinon (**194**)

Gemäß AAV 5 (Abschn. 5.2) wurden 2.061 g (15.8 mmol) 2,3-Difluorphenol (**193**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (3x19 cm, Pentan/Diethylether 2:1) wurde **194** in Form weißer Kristalle analysenrein erhalten. Einkristalle dieser Verbindung ließen sich durch langsame Kristallisation aus Pentan/Diethylether (2:1) erhalten. Die Daten der **Röntgenstrukturanalyse** finden sich im Anhang (6.2).

**Ausbeute:** 843 mg (5.8 mmol, 37 %; 61 % unter Berücksichtigung reisiolierten Edukts) **194**

814 mg (6.3 mmol, 41 %) **193**

**Schmp.:** 124-126 °C (Pentan/Diethylether)



**$^1\text{H}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 6.56-6.63 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 8.19 (br s, 2 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 111.9 (d, 2 C, C-5, C-6), 139.1 (pseudo t,  $^2J_{\text{C,F}} = ^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz, 2 C, C-1, C-4), 141.6 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 12.7$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 242.9$  Hz, 2 C, C-2, C-3).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -160.3 (s).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 146 (100) [M<sup>+</sup>], 126 (5) [M<sup>+</sup> – F – H], 117 (3) [M<sup>+</sup> – COH], 98 (26) [117 – F], 70 (24), 69 (8), 62 (3) [C<sub>2</sub>F<sub>2</sub><sup>+</sup>], 53 (3), 39 (6) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Exakte Masse:** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (146.09)

ber.: 146.0179

gef.: 146.0209

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (146.09)

ber.: C 49.33 % H 2.76 %

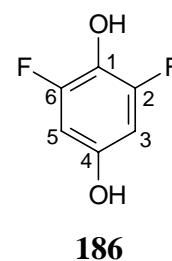
gef.: C 49.38 % H 2.80 %

**5.5.3.3 2,6-Difluorhydrochinon (186)**

Nach AAV 5 (Abschn. 5.2) wurden 4.00 g (30.75 mmol) 2,6-Difluorphenol (**185**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (4x19 cm, Pentan/Diethylether 2:1) wurde **186** in Form weißer Kristalle analysenrein erhalten. Einkristalle dieser Verbindung ließen sich durch langsame Kristallisation aus Dichlormethan erhalten. Die Daten der **Röntgenstrukturanalyse** finden sich im Anhang (6.2).

**Ausbeute:** 1.16 g (7.92 mmol, 26 %; 46 % unter Berücksichtigung reisolierten Edukts) **186** (Lit.:<sup>257</sup> 22 %) 1.783 g (13.70 mmol, 45 %) **185**

**Schmp.:** 151-152 °C (Dichlormethan) (Lit.:<sup>257</sup> 150.5-152 °C (Chloroform/Hexan))

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 6.41-6.53 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 8.02 (s, 1 H, OH), 8.41 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 99.6 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 25.4 Hz, 2 C, C-3, C-5), 126.9 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 16.5 Hz, 1 C, C-1), 150.3 (t, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 12.7 Hz, 1 C, C-4), 153.3 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.6 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 240.3 Hz, 2 C, C-2, C-6).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -133.1 (d,  $^3J_{\text{H,F}} = 7.6$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 146 (100) [ $\text{M}^+$ ], 126 (1) [ $\text{M}^+ - \text{F} - \text{H}$ ], 125 (4), 117 (5) [ $\text{M}^+ - \text{COH}$ ], 98 (25) [117 - F], 73 (10), 70 (33), 69 (8), 63 (3) [ $\text{C}_2\text{F}_2\text{H}^+$ ], 53 (6), 39 (9) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2\text{O}_2$  (146.09)

ber.: C 49.33 % H 2.76 %

gef.: C 49.32 % H 2.78 %

Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Daten von **186** stimmen mit den in der Lit.<sup>257</sup> beschriebenen überein.

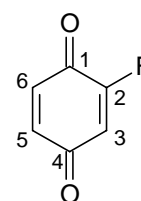
## 5.5.4 Darstellung der fluorierten Benzochinone

### 5.5.4.1 Fluorbenzochinon (**184**)<sup>256</sup>

Nach AAV 6 (Abschn. 5.2) wurden 2.50 g (19.5 mmol) Fluorhydrochinon (**183**) umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.32 g (18.4 mmol, 94 %) (Lit.:<sup>256</sup> 78 %)

**Schmp.:** 77-78 °C (Lit.:<sup>256</sup> 78-79 °C)



**184**

**$^1\text{H}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 6.58 (dd,  $^3J_{\text{H,F}} = 10.7$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1 H, 3-H), 6.83-6.96 (m, 2 H, 5-H, 6-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 115.4 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 7.6$  Hz, C-3), 135.1 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-6), 137.2 (d, C-5), 159.7 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 293.6$  Hz, C-2), 179.8 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$  Hz, C-1), 187.8 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 15.3$  Hz, C-4).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -114.4 (m).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 128 (18) [ $\text{M}^+ + 2 \text{H}$ ], 126 (100) [ $\text{M}^+$ ], 108 (3) [ $\text{M}^+ - \text{F} + \text{H}$ ], 100 (7) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2$ ], 98 (40) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 82 (7), 80 (7) [100 - HF], 72 (99) [98 -  $\text{C}_2\text{H}_4$ ], 70 (39), 54 (30), 53 (25) [72 - F], 44 (44) [72 - CO].

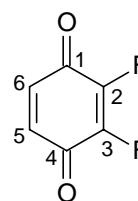
Die Daten des  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrums stimmen mit denen in der Lit.<sup>256</sup> überein.

#### 5.5.4.2 2,3-Difluorbenzochinon (189)

Nach AAV 6 (Abschn. 5.2) wurden 613 mg (4.20 mmol) 2,3-Difluorhydrochinon (**194**) umgesetzt.

**Ausbeute:** 560 mg (3.89 mmol, 93 %)

**Schmp.:** 79-81 °C (Diethylether)



**189**

**$^1\text{H}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 6.95 (ddd,  $^5J_{\text{H,F}} = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H,F}} = 6.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.8 \text{ Hz}$ , 2 H, 5-H, 6-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 134.7 (d, 2 C, C-5, C-6), 145.2 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 6.4 \text{ Hz}$ ,  $^1J_{\text{C,F}} = 284.8 \text{ Hz}$ , 2 C, C-2, C-3), 180.2 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 15.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{C,F}} = 10.2 \text{ Hz}$ , 2 C, C-1, C-4).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -144.6 (d,  $^4J_{\text{F,H}} = 6.4 \text{ Hz}$ ).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 146 (15) [ $\text{M}^+ + 2 \text{H}$ ], 144 (100) [ $\text{M}^+$ ], 118 (3) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2$ ], 116 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 98 (5), 97 (3) [116 - F], 90 (45), 88 (47), 71 (8) [ $\text{C}_3\text{FO}^+$ ], 62 (26) [ $\text{C}_2\text{F}_2^+$ ], 53 (11).



**Exakte Masse:** C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (144.08)

ber.: 144.0023

gef.: 144.0039

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (144.08)

ber.: C 50.02 % H 1.40 %

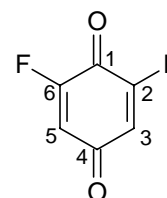
gef.: C 49.70 % H 1.43 %

### 5.5.4.3 2,6-Difluorbenzochinon (190)

Nach AAV 6 (Abschn. 5.2) wurden 429 mg (2.94 mmol) 2,6-Difluorhydrochinon (**186**) umgesetzt.

**Ausbeute:** 416 mg (2.89 mmol, 98 %)

**Schmp.:** 81-82 °C (Diethylether) (Lit.<sup>253</sup>: 83-85 °C)



**190**

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 6.64 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 9.3 Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 115.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, 2 C, C-3, C-5), 159.8 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 284.8 Hz, 2 C, C-2, C-6), 172.5 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28.0 Hz, C-1), 185.8 (t, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 15.3 Hz, C-4).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -118.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 9.3 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 146 (9) [M<sup>+</sup> + 2 H], 144 (100) [M<sup>+</sup>], 126 (2) [M<sup>+</sup> - F + H], 116 (9) [M<sup>+</sup> - CO], 100 (2) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>HF], 98 (5), 97 (3) [116 - F], 88 (23), 72 (51) [C<sub>3</sub>HFO<sup>+</sup>], 62 (1) [C<sub>2</sub>F<sub>2</sub><sup>+</sup>], 53 (11), 44 (34).

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (144.08)

ber.: C 50.02 % H 1.40 %

gef.: C 49.66 % H 1.42 %

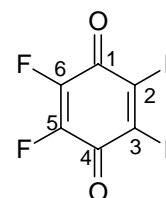
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Lit.<sup>253</sup> überein.

#### 5.5.4.4 2,3,5,6-Tetrafluorbenzochinon (**191**, Fluoranil)

Nach AAV 6 (Abschn. 5.2) wurden 3.380 g (18.57 mmol) 2,3,5,6-Tetrafluorhydrochinon (**192**) umgesetzt. Das Produkt **191** wurde in Form hellgelber Blättchen erhalten und weist einen charakteristischen, karamelartigen Geruch auf.

**Ausbeute:** 3.331 g (18.51 mmol, 99 %)

**Schmp.:** 172-174 °C (Subl., Lit.<sup>339</sup>: 173 °C)



**191**

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 144.6 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.6 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 284.8 Hz, 4 C, C-2, C-3, C-5, C-6), 188.9 (m, 2 C, C-1, C-4).

<sup>19</sup>F-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -146.6 (s).

Die Daten des <sup>19</sup>F-NMR-Spektrums stimmen mit denen in der Lit.<sup>253</sup> überein.

#### 5.5.4.5 DIELS-ALDER-Reaktion von Fluorbenzochinon (**184**) mit DANES Dien (**50**)

Variante A:

481 mg (2.58 mmol) DANES Dien (**50**, Gemisch mit **181** gemäß Abschn. 5.5.2.1) und 264 mg (2.10 mmol) Fluorbenzochinon (**184**) wurden in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn in 17 ml Diethylether gelöst. Nach Zugabe einer Spur Hydrochinon wurde 1 h auf 50 °C erhitzt. Während der Reaktion bildete sich ein hellgelber Niederschlag und die überstehende Lösung färbte sich dunkel. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht zur Kristallisation im

Kühlschrank belassen. Nach Filtration wurde der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Gaschromatographisch wurden in der Diethyletherphase 32 % **184** und 11 % Fluorhydrochinon (**183**) bestimmt. Der Filtrerrückstand wurde mit Aceton extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man das Produkt als Regioisomerengemisch **197a,b** (die nach der DIELS-ALDER-Reaktion zu erwartenden Cycloaddukte) in Form eines hellgelben Feststoffes, der bei langsamem Verdampfen des Lösungsmittels in feinen Nadeln kristallisierte. Der Filtrerrückstand der letzten Filtration enthielt das Regioisomerengemisch **198a,b** (das Produkt der [1,3]-sigmatropen Wasserstoffverschiebung der primären Cycloaddukte **197a,b**) als gelben Feststoff, der sich ebenfalls in feinen Nadeln kristallisieren ließ. Die spektroskopischen Daten wurden jeweils aus den Spektren der beiden Regioisomerengemische entnommen.

### 3-Fluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**197a,b**):

**Ausbeute:** 82 mg (0.26 mmol, 13 %)

**Regioisomerenverhältnis:** 91 : 9 (**197a** : **197b**, laut  $^1\text{H-NMR}$ )

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  (312.34) (des Regioisomerengemisches)

ber.: 335.1060 für  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3 + \text{Na}^+$

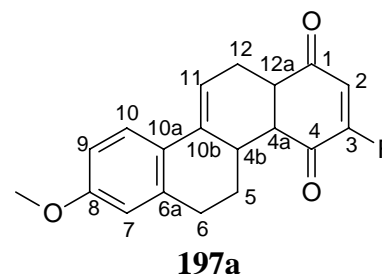
gef.: 335.1098

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  (312.34) (des Regioisomerengemisches)

ber.: C 73.06 % H 5.49 %

gef.: C 72.43 % H 5.11 %

### 3-Fluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**197a**)



$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $d_6$ , 300 MHz):

$\delta$  [ppm]: 1.78-1.88 (m, 1 H, 5-H), 2.27 (ddt,  $^3\text{ oder }^2 J_{\text{H,H}} = 12.9$  Hz,  $^3\text{ oder }^2 J_{\text{H,H}} = 12.2$  Hz,  $^3 J_{\text{H,H}} = 5.2$  Hz, 1 H, 5-H), 2.40-2.60 (m, 2 H, 12-H), 2.62-2.90 (m, 3 H, 6-H, H-4b), 3.29-3.41 (m, 1 H, 12a-H), 3.71-3.77 (m, 1 H, 4a-H), 3.76 (s, 3 H, OMe), 6.09-6.11 (m, 11-H), 6.44 (dd,  $^4 J_{\text{H,H}} = 1.1$  Hz,  $^3 J_{\text{H,F}} = 12.2$  Hz, 1 H, 2-H), 6.64 (d,  $^4 J_{\text{H,H}}$

= 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.71 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 7.51 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 10-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ , 150 MHz):

$\delta$  [ppm]: 26.5 (t, C-5 oder C-6), 27.2 (t, C-5 oder C-6), 31.2 (t, C-12), 38.1 (dd,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.6$  Hz, C-4b), 48.6 (d, C-12a), 50.0 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-4a), 54.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 113.1 (d, C-7 oder C-9), 113.4 (d, C-7 oder C-9), 114.6 (d, C-11), 117.2 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.9$  Hz, C-2), 124.9 (d, C-10), 127.2 (s, C-10a), 129.4 (s, C-10b), 138.5 (s, C-6a), 159.2 (s, C-8), 191.9 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 14.5$  Hz, C-1), 198.8 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.1$  Hz, C-4).<sup>b</sup>

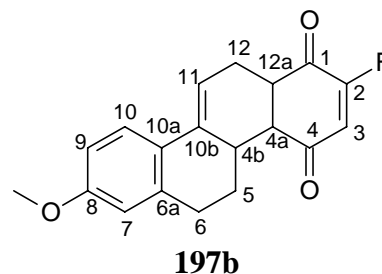
**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -111.7 (d,  $^3J_{\text{F,H}} = 12.2$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 312 (100) [ $\text{M}^+$ ], 297 (12) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 295 (14), 291 (12), 290 (13), 284 (36) [312 - CO], 281 (9) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 249 (14), 207 (14), 191 (24), 167 (24), 147 (32), 115 (13).

**2-Fluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (197b)**



**$^1\text{H}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.78-1.88 (m, 1 H, 5-H), 2.27 (ddt,  $^3$  oder  $^2J_{\text{H,H}} = 12.9$  Hz,  $^3$  oder  $^2J_{\text{H,H}} = 12.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$  Hz, 1 H, 5-H), 2.40-2.60 (m, 2 H, 12-H), 2.62-2.90 (m, 3 H, 6-H, H-4b), 3.29-3.41 (m, 1 H, 12a-H), 3.71-3.77 (m, 1 H, 4a-H), 3.76 (s, 3 H,  $\text{OMe}$ ), 6.09-6.11 (m, 11-H), 6.50 (d,  $^3J_{\text{H,F}} = 12.2$  Hz, 1 H, 3-H), 6.64 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 6.71 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 7.53 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1 H, 10-H).

<sup>b</sup> **197a** ist schlecht löslich in Aceton- $\text{d}_6$ , daher kann C-3 nicht sicher angegeben werden.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -115.6 (dd,  $^4J_{\text{F,H}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 12.2$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 312 (100) [ $\text{M}^+$ ], 297 (26) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 295 (23), 291 (13), 284 (4) [312 - CO], 263 (36), 249 (23), 220 (24), 207 (23), 167 (28), 109 (22), 88 (27).

**3-Fluor-8-methoxy-4a,5,6,11,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (198a,b):**

**Ausbeute:** 72 mg (0.23 mmol, 11 %) **198a,b**

**Regioisomerenverhältnis:** 92 : 8 (**198a** : **198b**, laut  $^1\text{H}$ -NMR)

Für das Regioisomerengemisch **198a,b** wurde folgendes Massenspektrum erhalten:

**MS** (ESI-MS, Nanospray):

m/z (%): 313 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 285 (8) [313 - CO], 186 (92) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion nach Tautomerie], 161 (28), 155 (27), 121 (13).

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  (312.34) (für das Regioisomerengemisch)

ber.: 335.1060 für  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3 + \text{Na}^+$

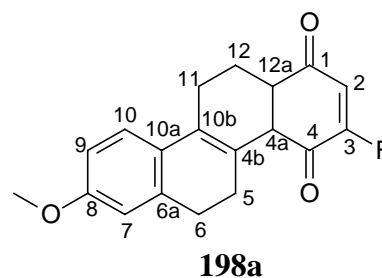
gef.: 335.1084

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  (312.34) (für das Regioisomerengemisch)

ber.: C 73.06 % H 5.49 %

gef.: C 72.54 % H 5.22 %

**3-Fluor-8-methoxy-4a,5,6,11,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (198a)**



**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

$\delta$  [ppm]: 1.95-2.14 (m, 2 H, 11-H), 2.15-2.38 (m, 2 H, 5-H), 2.40-2.65 (m, 2 H, 12-H), 2.66-2.94 (m, 2 H, 6-H), 3.08-3.17 (m, 12a-H), 3.64-3.70 (m, 4a-H), 3.76 (s, 3 H,

OMe), 6.37 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 0.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 11.2$  Hz, 1 H, 2-H), 6.68-6.74 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.09-7.14 (m, 1 H, 10-H).

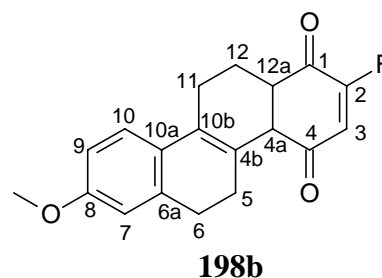
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):

$\delta$  [ppm]: 24.2 (t, C-12), 25.2 (t, C-11), 27.7 (t, C-5), 28.3 (t, C-6), 48.4 (d, C-12a), 52.4 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.9$  Hz, C-4a), 55.3 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 111.1 (d, C-9), 113.5 (d, C-7), 118.7 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 7.7$  Hz, C-2), 123.5 (d, C-10), 125.0 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 1.8$  Hz, C-4b), 127.9 (s, C-10a), 129.4 (s, C-10b), 137.6 (s, C-6a), 158.9 (s, C-8), 162.8 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 297.7$  Hz, C-3), 191.1 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 19.2$  Hz, C-4), 198.9 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 14.4$  Hz, C-1).

$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -109.1 (d,  $^3J_{\text{F,H}} = 11.2$  Hz).

**2-Fluor-8-methoxy-4a,5,6,11,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (198b)**



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

$\delta$  [ppm]: 1.95-2.14 (m, 2 H, 11-H), 2.15-2.38 (m, 2 H, 5-H), 2.40-2.65 (m, 2 H, 12-H), 2.66-2.94 (m, 2 H, 6-H), 3.08-3.17 (m, 12a-H), 3.64-3.70 (m, 4a-H), 3.76 (s, 3 H, OMe), 6.41 (d,  $^3J_{\text{H,F}} = 11.0$  Hz, 1 H, 3-H), 6.68-6.74 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.09-7.14 (m, 1 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):

$\delta$  [ppm]: 24.0 (t, C-12), 24.8 (t, C-11), 27.7 (t, C-5), 28.3 (t, C-6), 46.5 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.3$  Hz, C-12a), 54.0 (d, C-4a), 55.3 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 111.1 (d, C-9), 113.1 (d, C-7), 119.2 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 7.9$  Hz, C-3), 123.4 (d, C-10), 128.0 (s, C-10a), 130.0 (s, C-10b), 137.6 (s, C-6a), 158.8 (s, C-8), 162.0 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 296.4$  Hz, C-2), 192.5 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 18.3$  Hz, C-1), 197.2 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 12.4$  Hz, C-4).<sup>§</sup>

<sup>§</sup> C-4b kann nicht sicher angegeben werden.

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -110.6 (dd, <sup>4</sup>J<sub>F,H</sub> = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 11.0 Hz).

Die Signalzuordnungen von **197a,b** und **198a,b** wurden durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR-Korrelationsspektren gesichert.

#### Variante B:

410 mg (2.20 mmol) DANES Dien (**50**, Gemisch mit **181** gemäß Abschn. 5.5.2.1), 253 mg (2.01 mmol) Fluorbenzochinon (**184**) wurden in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn in 15 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe einer Spur Hydrochinon wurde 65 min auf 100 °C erhitzt. Die Reaktionslösung hatte eine dunkle Farbe und wies einen hellgelben Niederschlag auf. Laut GC des Rohproduktgemisches waren noch 41 % **184** und 8 % Fluorhydrochinon (**183**) vorhanden. Die Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen filtriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Der Filtrerrückstand wurde mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde in Chloroform aufgenommen und erneut filtriert. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und das Produkt als Regioisomerenmischung **198a,b** erhalten. Der Filtrerrückstand der letzten Filtration enthielt zu 88 % (<sup>19</sup>F-NMR) **197a** und **197b** im Verhältnis 63 : 37.

**Ausbeute:** 162 mg (0.52 mmol, 26 %) **198a,b**

**Regioisomerenverhältnis:** 76 : 24 (**198a** : **198b**, laut <sup>1</sup>H-NMR)

Die spektroskopischen Daten von **197a,b** und **198a,b** stimmen mit denen aus Variante A überein.

#### **5.5.4.6 DIELS-ALDER-Reaktion von 2,3-Difluorbenzochinon (189) mit DANES Dien (50)**

Zu 215 mg (1.16 mmol) DANES Dien (**50**) in 8 ml Diethylether wurde 68 mg (0.47 mmol) 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) gegeben. Die Reaktionslösung färbte sich sofort rot. Es wurde 45 min bei 50 °C gerührt, wobei das Ausfallen eines gelben Feststoffes zu beobachten war, der nach Abkühlen auf Raumtemperatur abfiltriert wurde (118 mg). Laut <sup>19</sup>F-NMR enthielt der Feststoff (118 mg) zu 90 % zwei Produkte im Verhältnis 73 : 27, die jeweils zwei Fluor

pro Molekül enthielten und nur wenig in  $\text{CDCl}_3$  löslich waren, weswegen das angegebene Produktverhältnis nicht repräsentativ sein muß.

### Hauptprodukt:

$^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -136.4 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F), -139.2 (dd,  $^4J_{\text{F,H}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F).

### Minderprodukt:

$^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

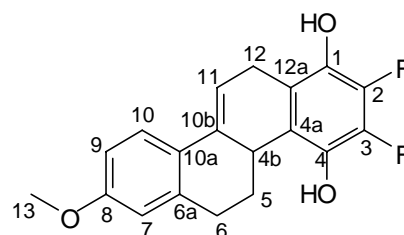
$\delta$  [ppm]: -136.7 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F), -137.9 (dd,  $^4J_{\text{F,H}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F).

Bei dem Versuch der säulenchromatographischen Trennung (3x34 cm, Pentan/Diethylether 10:1, 6:1) isomerisierten diese Verbindungen und **202** wurde als roter Feststoff erhalten.

### 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,4b,5,6,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**202**)

**Ausbeute:** 93 mg (0.28 mmol, 60 %)

**Schmp.:** 151-152 °C (Diethylether)



**202**

$^1\text{H}$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.55 (ddt,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 5.5$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = ^2J_{\text{H,H}} = 12.2$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.80 (ddt,  $^3J_{\text{Heq,Hax}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{Heq,Hax}} = ^3J_{\text{Heq,Heq}} = 1.9$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.2$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 2.88 (dd,  $^3J_{\text{Heq,Hax}} = 6.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 3.14 (ddd,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 6.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 3.43 (dm,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.7$  Hz, 1 H, 12-H), 3.52-3.62 (m, 1 H, 4b-H), 3.77 (s, 3 H, 13-H), 6.01 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.7$  Hz, 1 H, 11-H), 6.67 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 6.73 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 1 H, 7-H), 7.38 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 10-H), 8.09 (s, 1 H, OH), 8.19 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 25.3 (dt,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz, C-12), 30.5 (t, C-5 oder C-6), 32.2 (t, C-5 oder C-6), 35.7 (dd,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz, C-4b), 54.9 (q, C-13), 112.6, 113.5, 114.7 (je d, C-7, C-9, C-



11), 118.2 (d,  $^3J_{C,F} = 2.5$  Hz, C-4a oder C-12a), 122.3 (d,  $^3J_{C,F} = 2.5$  Hz, C-4a oder C12a), 125.7 (d, C-10), 130.3 (s, C-10a), 135.3 (d,  $^2J_{C,F} = 11.4$  Hz, C-1 oder C-4), 135.8 (s, C-10b), 136.2 (d,  $^2J_{C,F} = 11.4$  Hz, C-1 oder C-4), 137.6 (s, C-6a), 139.6 (dd,  $^2J_{C,F} = 15.3$  Hz,  $^1J_{C,F} = 239.1$  Hz, C-2 oder C-3), 140.1 (dd,  $^2J_{C,F} = 15.3$  Hz,  $^1J_{C,F} = 239.1$  Hz, C-2 oder C-3), 159.4 (s, C-8).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -163.9 (d,  $^3J_{F,F} = 21.0$  Hz), -164.2 (d,  $^3J_{F,F} = 21.0$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 330 (100) [ $M^+$ ], 326 (25), 315 (19) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 302 (32) [ $M^+ - \text{CO}$  nach Tautomerie], 299 (10) [ $M^+ - \text{OCH}_3$ ], 279 (15), 265 (15), 253 (22), 209 (18) [ $M^+ - \text{COHC}_2\text{F}_2\text{COH} - \text{H}$ ], 207 (21), 185 (22) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}^+ - \text{H}$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion nach Tautomerie], 158 (18) [185 -  $\text{C}_2\text{H}_3$ ], 147 (22), 145 (23) [ $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_2\text{O}_2^+ + \text{H}$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion nach Tautomerie], 121 (23), 102 (20), 66 (21), 40 (92).

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$  (330.33)

ber.: 331.1146 für  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$

gef.: 331.1149

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$  (330.33)

ber.: C 69.08 % H 4.88 %

gef.: C 68.62 % H 4.59 %

Die Zuordnung der Signale von **202** ist durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren belegt.

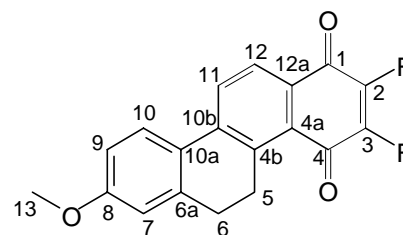
#### 5.5.4.7 2,3-Difluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion (**202**)

91 mg (0.276 mmol) 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,4b,5,6,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**206**) und 330 mg (0.602 mmol) Cerammoniumnitrat wurden nach AAV 6 (Abschn. 5.2) in 6 ml Aceton/Wasser (1:1) umgesetzt, wobei vor der Aufarbeitung 5 ml Wasser zugesetzt wurden.

Nach der Säulenfiltration wurde das Rohprodukt auf 1.5 g Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (2x21 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 15:1, 8:1) gereinigt. **206** wurde als roter Feststoff erhalten und es wurden 25 mg (0.076 mmol) **202** reisoliert.

**Ausbeute:** 23 mg (0.071 mmol, 26 %; 35 % unter Berücksichtigung reisolierten Edukts)

**Reinheit:** 80 % laut  $^{19}\text{F}$ -NMR<sup>†</sup>



**206**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 2.81 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$  Hz, 2 H, 5-H oder 6-H), 3.50 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$  Hz, 2 H, 5-H oder 6-H), 3.86 (s, 3 H, 13-H), 6.79 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 7-H), 6.87 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 9-H), 7.62 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 10-H), 7.95 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1 H, 11-H oder 12-H), 8.09 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1 H, 11-H oder 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 25.4 (t, C-5 oder C-6), 28.2 (t, C-5 oder C-6), 55.4 (q, C-13), 113.0 (d, C-9), 113.3 (d, C-7), 126.3 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz, C-12), 126.5 (d, C-10), 128.3 (d, C-11), 139.7 (s, C-6a), 141.2 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz, C-4a oder C-12a), 142.9 (s, C-4a oder C-12a), 145.4 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 275.9$  Hz, C-2 oder C-3), 146.6 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 282.3$  Hz, C-2 oder C-3), 161.5 (s, C-8).<sup>+</sup>

$^{19}\text{F-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -139.8 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 9.5$  Hz), -144.8 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 9.5$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 326 (100) [ $\text{M}^+$ ], 311 (8) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 297 (4) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{H}$ ], 295 (2) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 283 (24), 235 (9) [ $297 - \text{C}_2\text{F}_2$ ], 225 (7), 207 (8), 165 (6), 163 (7), 103 (6).

<sup>†</sup> Da das Produkt in  $\text{CDCl}_3$  und Aceton- $\text{d}_6$  nur schlecht löslich ist, ist die durch diese Meßmethode bestimmte Reinheit wahrscheinlich zu niedrig wiedergegeben; gaschromatographisch findet teilweise Zersetzung statt.

<sup>+</sup> Die anderen quartären Kohlenstoffe können aufgrund von Verunreinigungen bzw. aufgrund der durch die  $^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F}$ -Kopplungen verursachten zu geringen Intensitäten nicht zugeordnet werden.

Die Zuordnung der Signale von **206** ist durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren belegt.

#### 5.5.4.8 DIELS-ALDER-Reaktion von 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) mit DANES Dien (**50**)

173 mg (0.93 mmol) DANES Dien (**50**) und 146 mg (1.01 mmol) 2,6-Difluorbenzochinon (**190**) wurden in 6 ml Diethylether gelöst und für 12.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Direkt nach Zusammengabe der Edukte färbte sich die Lösung hellrot, und die Bildung eines gelben Niederschlages begann. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt (Wasserbadtemperatur max. 40 °C)<sup>δ</sup> und das Rohprodukt als dunkelgrüner Schaum erhalten. Laut  $^{19}\text{F}$ -NMR enthielt das Rohprodukt zu 95 % Difluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**207a,b**), auch das  $^1\text{H}$ -NMR zeigte nur leichte Verunreinigungen.

**Rohausbeute:** 315 mg (quantitativ)

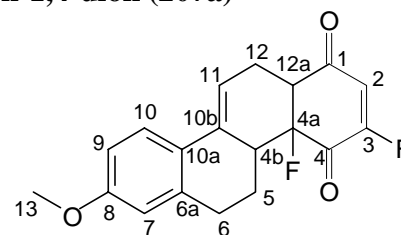
**Regioisomerenverhältnis (207a:207b):** 93 : 7 ( $^{19}\text{F}$ -NMR)

Von dem Regioisomerenmisch **207a,b** wurde ein Massenspektrum aufgenommen:

**MS** (ESI-MS, Nanospray):

m/z (%): 353 (28) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], 331 (13) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

#### 3,4a-Difluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**207a**)



**207a**

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

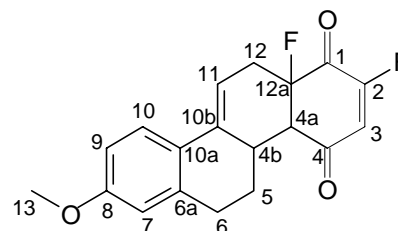
$\delta$  [ppm]: 1.86-1.96 (m, 2 H, 5-H), 2.55-2.93 (m, 5 H, 4b-H, 6-H, 12-H), 3.39 (dt,  $^3J_{\text{H,F}} = 10.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$  Hz, 1 H, 12a-H), 3.76 (s, 3 H, OMe), 6.02-6.07 (m, 1 H, 11-H), 6.47 (d,  $^3J_{\text{H,F}} = 10.7$  Hz, 1 H, 2-H), 6.57 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 6.71 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 7.40 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 10-H).

<sup>δ</sup> Diese Temperatur begründet sich nicht in einer Polymerisationsempfindlichkeit des Produktes, sondern dient dazu, HF-Eliminierung zu vermeiden.

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -111.2 (dd, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 10.7 Hz, 1 F, 3-F), -147.2 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 19.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 10.7 Hz, 1 F, 4a-F).

**2,12a-Difluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (207b)**



**207b**

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -113.1 (dd, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 10.5 Hz, 1 F, 2-F), -152.9 (dddd, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 28.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 21.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 7.6 Hz, 1 F, 12a-F).

Das oben erhaltene Rohprodukt wurde auf 1.5 g Kieselgel aufgezogen und einer Säulenchromatographie (2x22 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) unterzogen, wobei allerdings HF abgespalten und der C-Ring außerdem dehydriert wurde. Direkt nach der Chromatographie begann ein Diastereomerenmisch von **208a,b** in den gesammelten Fraktionen in Form feiner, dunkelroter Blättchen auszufallen. **208a,b** wurde durch Filtration isoliert und war in allen gängigen organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich. Lediglich in Dichlormethan und Toluol war **208a,b** für die spektrometrischen und spektroskopischen Untersuchungen ausreichend löslich. **207a,b** konnte nur teilzersetzt zurückerhalten werden.

**Ausbeute:** 49 mg (0.16 mmol, 17 %) **208a,b**

**Regioisomerenverhältnis (208a: 208b):** 86 : 14 (GC)

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>3</sub> (308.3) (des Regioisomerenmisches)

ber.: C 72.61 % H 4.38 % für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>3</sub>·1/3 H<sub>2</sub>O

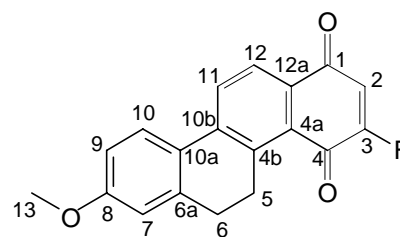
gef.: C 72.55 % H 4.44 %

**IR** (Kaliumbromid-Preßling): (des Regioisomerenmisches)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450 (br s, Wasserspuren KBr und Kristallwasser), 3078 (w, v-C=C-H, Aromat), 2933 (w, v-CH<sub>2</sub>), 2837 (w, v-OCH<sub>3</sub>), 1673 (m) oder 1653 (s) (v-C=O), 1640 (m)/1625 (m) (v-C=C und δ-OH<sub>Kristallwasser</sub>), 1563 (m), 1502 (m, Ringschwingung,

Aromat), 1460 (w,  $\delta$ -CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>), 1336 (w), 1309 (w), 1281/1254 (m, v-C-O-Ph bzw. v-C-F), 1171 (w), 1150 (w), 1040 (w), 978 (w), 820 (w), 620 (w).

### 3-Fluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion (208a)<sup>φ</sup>



**208a**

#### <sup>1</sup>H-NMR (Toluol-D<sub>8</sub>):

$\delta$  [ppm]: 2.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 5-H oder 6-H), 3.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 5-H oder 6-H), 3.32 (s, 3 H, 13-H), 5.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.52 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 11-H oder 12-H), 7.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 11-H oder 12-H).

#### <sup>13</sup>C-NMR (Toluol-D<sub>8</sub>):

$\delta$  [ppm]: 25.6 (t, C-5), 28.4 (t, C-6), 52.7 (q, C-13), 113.1 (d, C-7 oder C-9), 113.3 (d, C-7 oder C-9), 115.1 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, C-2), 126.4 (d, C-10 oder C-12), 128.1 (d, C-10 oder C-12), 161.0 (s, C-8), 161.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 287.4 Hz, C-3), 179.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.9 Hz, C-4), 183.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 18.1 Hz, C-1).<sup>δ</sup>

#### <sup>19</sup>F-NMR (Toluol-D<sub>8</sub>):

$\delta$  [ppm]: -109.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 10.0 Hz).

#### GC-MS (70 eV):

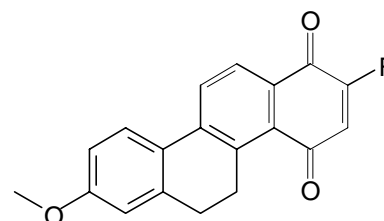
m/z (%): 307 (100) [M<sup>+</sup> – H], 292 (7) [307 – CH<sub>3</sub>], 279 (9) [307 – CO], 264 (43) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>HF], 249 (12) [264 – CH<sub>3</sub>], 237 (13), 218 (15), 207 (27), 201 (10) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> – H], 189 (33), 187 (10) [201 – CH<sub>2</sub>], 174 (5) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 165 (28), 130 (7), 110 (7), 93 (13), 81 (5).

<sup>φ</sup> Die Zuordnung der Regiochemie erfolgte über den Anteil von **207a** im Rohprodukt.

<sup>δ</sup> Die Signale der übrigen Kohlenstoffe konnten aufgrund der geringen Probenkonzentration bzw. wegen Überlagerung mit den Signalen von Toluol-D<sub>8</sub> nicht gefunden werden.

Vom Minderisomer wurde aufgrund der geringen Löslichkeit nur ein Massenspektrum erhalten, jedoch ist aufgrund des mit **208a** nahezu identischen Zerfallsmusters, der im GC sehr ähnlichen Retentionszeit, der unten aufgeführten Elementaranalyse und des Vorhandenseins von **207b** im Rohprodukt von folgender Struktur auszugehen:

**2-Fluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion (208b)**



**208b**

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 307 (100) [ $M^+ - H$ ], 292 (7) [ $307 - CH_3$ ], 279 (4) [ $307 - CO$ ], 278 (14), 265 (35) [ $M^+ - C_2HF + H$ ], 260 (11), 248 (9), 237 (13), 217 (17), 207 (25), 201 (4) [ $M^+ - CH_3OC_6H_3 - H$ ], 189 (31), 187 (11) [ $201 - CH_2$ ], 174 (4) [ $M^+ - CH_3OC_6H_3C_2H_4$ ], 165 (33), 130 (7), 118 (11), 110 (7), 94 (9), 81 (6).

**5.5.4.9 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (209)**

380 mg (2.04 mmol) DANES Dien (**50**) und eine Spur Hydrochinon wurden in 5 ml abs. Toluol gelöst und unter Rühren zu einer Lösung aus 360 mg (2.00 mmol) Tetrafluorbenzochinon (**191**) in 2 ml Toluol getropft, worauf sich die Lösung direkt dunkel färbte. Die Reaktionsmischung wurde 2 h auf 110 °C erhitzt, das nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum schwarze Rohprodukt auf 2.5 g Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (3x22 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 15:1, 8:1) gereinigt. **209** wurde als hellroter Feststoff erhalten, desweiteren wurde Tetrafluorhydrochinon (**192**) isoliert.

**Ausbeute:** 401 mg (1.10 mmol, 55 %) **209**

**Diastereomerenverhältnis (exo/endo):** 89 : 11 ( $^{19}F$ -NMR)

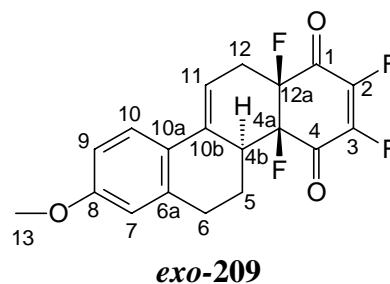
**Schmp.:** 161-163 °C (für ein 87 : 13-Gemisch (exo/endo))

**Elementaranalyse:**  $C_{19}H_{14}F_4O_3$  (366.3) (des Diastereomeregemisches)

ber.: C 62.30 % H 3.85 %

gef.: C 62.47 % H 4.29 %

***exo*-2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (*exo*-209)**



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm]: 2.00-2.14 (m, 1 H, 5- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.32 (dq,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.2$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 2.75-3.03 (m, 4 H, 6-H, 12-H), 3.32 (tt,  $^4J = ^3J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = ^3J_{\text{H,H}} = 14.3$  Hz, 1 H, 4b-H), 3.79 (s, 3 H, 13-H), 6.08-6.16 (m, 1 H, 11-H), 6.73 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz, 1 H, 7-H), 6.76 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 7.61 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):**

$\delta$  [ppm]: 23.3 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-5), 30.3 (t, C-6), 32.8 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$  Hz, C-12), 39.4 (ddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.6$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-4b), 55.2 (q, C-13), 93.8 (ddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 19.1$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 200.9$  Hz, C-4a oder C-12a), 96.6 (ddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.8$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 194.6$  Hz, C-4a oder C-12a), 110.5 (d, C-11), 113.5 (d, C-7 oder C-9), 113.6 (d, C-7 oder C-9), 124.9 (s, C-10a), 125.4 (d, C-10), 132.9 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$  Hz, C-10b), 138.8 (s, C-6a), 146.0-150.8 (m, C-2, C-3), 159.5 (s, C-8), 181.6-184.2 (m, 2 C, C-1, C-4).

**$^{19}\text{F-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ,  $^1\text{H}$ -entkoppelt):**

$\delta$  [ppm]: -135.8 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -137.8 (pseudo q,  $^5J_{\text{F,F}} = ^4J_{\text{F,F}} = ^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -160.1 (dd,  $^4J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 12.2$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -170.0 (dd,  $^5J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 12.2$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F).

**$^{19}\text{F-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ,  $^1\text{H}$ -gekoppelt):**

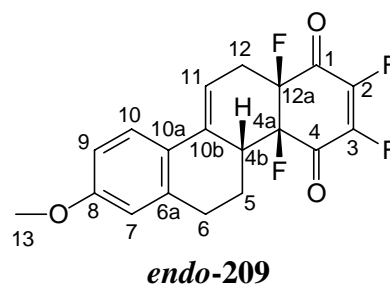
$\delta$  [ppm]: -135.8 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -137.8 (pseudo q,  $^5J_{\text{F,F}} = ^4J_{\text{F,F}} = ^3J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -159.9 bis -160.2 (m, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -169.8 bis -170.2 (m, 1 F, 4a-F oder 12a-F).

**GC-MS (70 eV):**

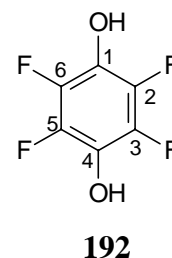
m/z (%): 366 (385) [M<sup>+</sup>], 346 (100) [M<sup>+</sup> – HF], 331 (18) [346 – CH<sub>3</sub>], 327 (23) [346 – F], 326 (19) [346 – HF], 290 (20), 284 (19), 270 (22), 255 (20), 246 (25), 238 (27), 228 (35) [M<sup>+</sup> – COC<sub>2</sub>F<sub>2</sub>CO – HF], 213 (34), 201 (27), 189 (32), 186 (82) [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 171 (94) [186 – CH<sub>3</sub>], 165 (25), 159 (52) [186 – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>], 155 (22) [186 – OCH<sub>3</sub>], 153 (43), 145 (47), 128 (75), 115 (63), 51 (22) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 45 (27).

**endo-2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (endo-209)**

konnte erst in anderem Zusammenhang (Abschn. 5.5.4.10) charakterisiert werden.

**Tetrafluorhydrochinon (192)**

**Ausbeute:** 120 mg (0.66 mmol, 33 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 9.09 (br s, 2 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 128.2 (tt, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 6.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, 2 C, C-1, C-4), 139.0 (dddd, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 240.3 Hz, 4 C, C-2, C-3, C-5, C-6).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -164.7 (s).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 182 (100) [M<sup>+</sup>], 162 (5) [M<sup>+</sup> – HF], 106 (95) [M<sup>+</sup> – 4 F], 75 (32), 71 (43), 56 (22).

Die Daten des <sup>19</sup>F-NMR-Spektrums für **192** stimmen mit denen der Literatur<sup>340</sup> überein.

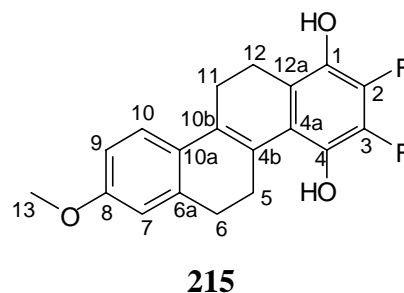


#### 5.5.4.10 Reduktion von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) mit Zink

245 mg (0.669 mmol) 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) wurden in 12 ml Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst. Anschließend wurden bei 15 °C 388 mg (5.9 mmol) Zinkpulver in fünf Portionen innerhalb von 5 min zugegeben. Es wurde 90 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Suspension von rötlich nach gelb verfärbte, und danach 10 ml Wasser zugegeben. Es wurde dreimal mit je 25 ml Chloroform extrahiert und jedes Extrakt so schnell wie möglich filtriert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wiederum mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels rotbraune, ölige Rohprodukt wurde chromatographiert (2x23 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 8:1, 4:1), und so 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,5,6,11,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**215**) als dunkelroter Feststoff erhalten. Eine zweite Fraktion wurde als roter Schaum erhalten, der 2,3-Difluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion (**206**) (vgl. Abschn. 5.5.4.7) im Gemisch mit **215** enthielt. Desweiteren wurde diastereomerenreines Edukt (*endo*-**209**) in Form eines roten Feststoffes reisoliert.

#### 2,3-Difluor-8-methoxy-1,4,5,6,11,12-hexahydrochrysen-1,4-diol (**215**)

**Ausbeute:** 57 mg (0.173 mmol, 26 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm]: 2.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 2.67-2.78 (m, 4 H, 5-H, 12-H), 2.87 (tm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 6-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 6.72-6.80 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.3 Hz, 10-H), 8.02 (br s, 2 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 20.7 (dt, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-12), 24.4 (t, C-11), 26.5 (t, C-6), 29.4 (t, C-5), 55.0 (q, C-13), 111.2 (d, C-9), 113.1 (d, C-7), 119.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.2 Hz, C-12a), 120.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.2 Hz, C-4a), 123.3 (d, C-10), 128.2 (s, C-10b) 129.1 (s, C-10a), 132.3 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.4 Hz, C-4b), 133.8 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 1.6 Hz, C-1), 135.1 (d,

$^2J_{C,F} = 13.0$  Hz, C-4), 138.0 (s, C-6a), 138.5 (dd,  $^1J_{C,F} = 239.3$  Hz,  $^2J_{C,F} = 13.5$  Hz, C-2 oder C-3), 139.1 (dd,  $^1J_{C,F} = 232.9$  Hz,  $^2J_{C,F} = 12.7$  Hz, C-2 oder C-3), 159.2 (s, C-8).

$^{19}\text{F}$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -161.3 (d,  $^3J_{F,F} = 20.0$  Hz), -163.7 (d,  $^3J_{F,F} = 20.0$  Hz).

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 330 (100) [ $M^+$ ], 315 (13) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 299 (5) [ $M^+ - \text{OCH}_3$ ], 209 (5) [ $M^+ - \text{COHC}_2\text{F}_2\text{COH} - \text{H}$ ], 185 (15), 165 (21), 146 (9), 110 (5).

Exakte Masse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$  (330.33)

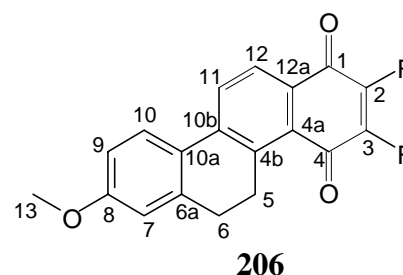
ber.: 331.1146 für  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$

gef.: 331.1149

### 2,3-Difluor-8-methoxy-5,6-dihydrochrysen-1,4-dion (206)

Ausbeute: 69 mg (0.21 mmol, 31 %)

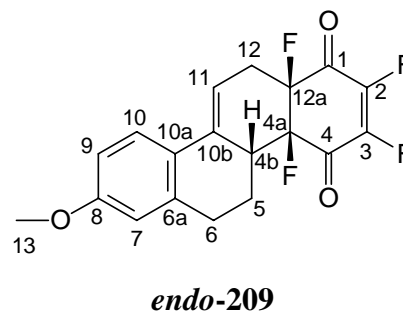
Produktverhältnis (206:215): 74 : 26 ( $^{19}\text{F}$ -NMR)



Die spektroskopischen Daten für **206** stimmen mit den in Abschn. 5.5.4.7 angegebenen überein.

### *endo*-2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (*endo*-209)

Ausbeute: 25 mg (0.068 mmol, 10 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ [ppm]: 1.81-1.96 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.24 (dq, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.9 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.74 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.9 Hz, 1 H, 12-H), 2.83-2.90 (m, 2 H, 6-H), 3.04 (dd br s, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.9 Hz, 1 H, 12-H), 3.81 (s, 3 H, 13-H), 4.62-4.71 (m, 1 H, 4b-H), 6.25 (dt, <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.6 Hz, 1 H, 11-H), 6.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.79 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):

δ [ppm]: 27.8 (t, C-6), 28.4 (d br t, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 1.4 Hz, C-12), 29.5 (t, C-5), 55.3 (q, C-13), 72.8 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 4.2 Hz, C-4b), 110.2 (d, C-11), 112.9 (d, C-7 oder C-9), 113.3 (d, C-7 oder C-9), 124.5 (s, C-10a), 124.8 (d, C-10), 136.7 (s, C-10b), 137.6 (s, C-6a), 159.5 (s, C-8).<sup>&</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz):

δ [ppm]: -129.5 (t, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 9.5 Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -130.5 (t, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 9.5 Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -159.5 (dd, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 3.8 Hz, 4a-F oder 12a-F), -160.1 (dd, <sup>4</sup>J<sub>F,F</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,F</sub> = 3.8 Hz, 4a-F oder 12a-F).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

m/z (%): 366 (9) [M<sup>+</sup>], 186 (100) [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 171 (26) [186 – CH<sub>3</sub>], 155 (7) [186 – OCH<sub>3</sub>], 145 (12), 128 (14), 115 (13), 57 (10), 55 (8).

**Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (366.3)

ber.: C 62.30 % H 3.85 %

gef.: C 62.20 % H 4.26 %

Die Zuordnung der Strukturen von **215** und **endo-209** ist durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR-Korrelationspektren belegt.

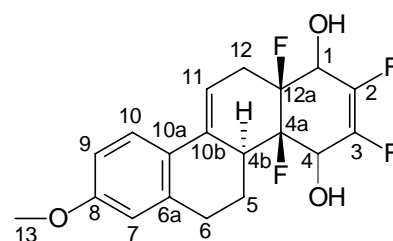
<sup>&</sup> Die quartären Kohlenstoffe des D-Ringes ließen sich im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum aufgrund der durch die <sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F-Kopplungen verursachten zu geringen Intensitäten nicht identifizieren.

### 5.5.4.11 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-1,4,4a,4b,5,6,12,12a-octahydrochrysen-1,4-diol (218)

In einer ausgeheizten Apparatur wurden 30 mg (0.79 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml abs. Diethylether suspendiert, und bei 0 °C eine Lösung von 72 mg (0.197 mmol) 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) in 7 ml abs. Diethylether innerhalb von 20 min zugetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit einem 1:1 Ethanol/Wasser-Gemisch zersetzt. Nach Neutralisation mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde zweimal mit je 15 ml Dichlormethan und einmal mit 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung geschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **218** als orangefarbener Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung der folgenden Hydrierung unterworfen (Abschn. 3.5.2.1.3).

**Rohausbeute:** 63 mg (86 %)

**Reinheit:** 88 % (GC)



**218**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 2.12-2.25 (m, 2 H, 5-H), 2.31-2.95 (m, 4 H, 6-H, 12-H), 3.02-3.21 (m, 1 H, 4b-H), 3.71 (s, 3 H, 13-H), 4.25-4.38 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 4.45-4.68 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 5.93-6.01 (m, 1 H, 11-H), 6.51-6.57 (m, 2 H, OH), 6.62-6.67 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.49 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 21.1 (t, C-5), 29.7 (t, C-6), 40.3 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 24.2, C-4b), 55.2 (q, C-13), 67.5-68.5 (m, C-1 oder C-4), 70.0-71.0 (m, C-1 oder C-4), 111.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 1.3 Hz, C-11), 113.3 (d, C-7 oder C-9), 113.4 (d, C-7 oder C-9), 125.0 (d, C-10), 137.6 (s, C-6a), 159.2 (s, C-8).<sup>†</sup>

<sup>†</sup> Die fehlenden Kohlenstoffe konnten aus dem vorhandenen <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht zugeordnet werden.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -entkoppelt):

$\delta$  [ppm]: -142.7 (t,  $^4J_{\text{F,F}} = ^3J_{\text{F,F}} = 9.5$  Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -147.7 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 9.5$  Hz, 2-F oder 3-F), -166.1 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 19.1$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -172.1 (dd,  $^4J_{\text{F,F}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 19.1$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -gekoppelt):

$\delta$  [ppm]: -142.7 (pseudo qui,  $J = 9.5$  Hz, 1 F, 2-F oder 3-F), -147.7 (dt,  $^4J_{\text{F,H}} = ^3J_{\text{F,H}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 9.5$  Hz, 2-F oder 3-F), -165.9 bis -166.2 (m, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -171.9 bis -172.3 (m, 1 F, 4a-F oder 12a-F).

**GC-MS** (70 eV):

$m/z$  (%): 370 (100) [ $\text{M}^+$ ], 352 (8) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 350 (4) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 332 (57), [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 322 (12), 312 (12) [ $352 - 2 \text{ HF}$ ], 303 (29), 283 (11), 247 (24), 239 (16), 228 (16) [ $\text{M}^+ - \text{CHOHC}_2\text{F}_2\text{CHOH} - \text{HF}$ ], 186 (36) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 185 (15) [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_4\text{O}_2^+ + \text{H}$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 171 (59) [ $186 - \text{CH}_3$ ], 165 (11), 159 (22) [ $186 - \text{C}_2\text{H}_3$ ], 128 (21), 115 (19), 91 (13).

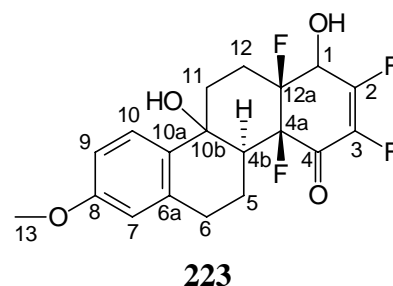
#### 5.5.4.12 Reduktion von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) mit Diisobutylaluminiumhydrid

111 mg (0.303 mmol) 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) wurden unter Schutzgasatmosphäre in ca. 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei  $-60$  °C mit 0.44 ml Diisobutylaluminiumhydrid (0.44 mmol, 1 M Lösung in Toluol) versetzt. Innerhalb weniger Minuten hellte sich die Farbe der Lösung von orange nach gelb auf. Nach 4 h wurde die Reaktion durch Zutropfen von 4 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Nach Zugabe von 5 ml Ethylacetat ließ man die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Bis zum Lösen des weißen Niederschlages wurden ca. 2 ml Wasser zugegeben und die Ausfällung von kolloidalem Aluminiumhydroxid durch Zugabe von ca. 1 ml 2 N Salzsäure verhindert. Die wäßrige Phase wurde fünfmal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 5 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (3x27 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 8:1, 7:1). Die vierte Fraktion ( $R_f = 0.12$  (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1))

wurde mit 2 ml Chloroform versetzt und filtriert. Der Rückstand wurde mit wenig Aceton extrahiert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. So wurde **219** als helloranger Feststoff isoliert. **223** wurde nach der Säulenchromatographie als roter Feststoff erhalten, desweiteren diastereomerenreines Edukt (*endo*-**215**, vgl. Abschn. 5.5.4.10) reisoliert (16 mg, 0.044 mmol, 15 %).

**2,3,4a,12a-Tetrafluor-1,10b-dihydroxy-8-methoxy-4a,4b,5,6,10b,11,12,12a-octahydro-1H-chrysen-4-on (223)**

**Ausbeute:** 12 mg (0.031 mmol, 10 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):

$\delta$  [ppm]: 1.61 (br s, OH), 1.74 (ddt,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.8$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = ^2J_{\text{H,H}} = 13.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 1.80-1.86 (m, 1 H, 11-H), 2.14 (dq,  $^3J_{\text{Heq,Hax}} = ^3J_{\text{Heq,Heq}} = ^3J_{\text{Heq,Heq}} = 3.8$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.37 (dddd,  $^3J_{\text{H,F}} = 22.8$  Hz,  $^3J_{\text{Heq,Hax}} = 6.6$  Hz,  $^3J_{\text{Heq,Heq}} = 4.8$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 15.6$  Hz, 1 H, 12-H<sub>eq</sub>), 2.46-2.51 (m, 1 H, 11-H), 2.56 (dddd,  $^4J_{\text{H,F}} = 0.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 35.3$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 11.3$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 8.4$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 15.6$  Hz, 1 H, 12-H<sub>ax</sub>), 2.68 (d br s,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 12.6$  Hz, 1 H, 4b-H), 2.82 (ddd,  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 13.2$  Hz,  $^3J_{\text{Hax,Heq}} = 4.2$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 16.2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 2.95 (ddd,  $^3J_{\text{Heq,Hax}} = 3.6$  Hz,  $^3J_{\text{Heq,Heq}} = 3.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 16.2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>eq</sub>), 3.81 (s, 3 H, 13-H), 5.04-5.10 (m, 1 H, 1-H), 6.73 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$  Hz, 1 H, 7-H), 6.85 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$  Hz, 1 H, 9-H), 7.38 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):

$\delta$  [ppm]: 18.0 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.9$  Hz, C-5), 28.4 (t, C-6), 31.6 (ddt,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 24.1$  Hz, C-12), 33.5 (tt,  $^4J_{\text{C,F}} = ^3J_{\text{C,F}} = 1.5$  Hz, C-11), 44.6 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 18.7$ , C-4b), 55.3 (q, C-13), 72.7 (dddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.0$  Hz,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.7$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 24.8$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 23.6$  Hz, C-1), 85.7 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 6.6$  Hz, C-10b), 94.2 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.2$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 204.0$  Hz, C-12a), 99.2 (ddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 7.2$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 210.6$  Hz, C-4a), 113.4 (d, C-7 oder C-9), 113.7 (d, C-7 oder C-9), 126.4 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 1.1$  Hz, C-10a), 128.2 (d, C-10), 138.1 (s, C-6a), 138.8 (dddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.0$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 8.3$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} =$

273.5 Hz, C-3), 152.9 (ddd,  $^3J_{C,F} = 1.0$  Hz,  $^2J_{C,F} = 7.8$  Hz,  $^1J_{C,F} = 289.6$  Hz, C-2), 159.7 (s, C-8), ca. 185.6 (m, C-4).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $^1\text{H}$ -entkoppelt):

$\delta$  [ppm]: -123.2 (d,  $^3J_{F,F} = 8.5$  Hz, 1 F, 3-F), -153.9 (ddd,  $^5J_{F,F} = 0.7$  Hz,  $^4J_{F,F} = 9.5$  Hz,  $^3J_{F,F} = 8.5$  Hz, 2-F), -182.0 (ddd,  $^5J_{F,F} = 0.7$  Hz,  $^4J_{F,F} = 9.5$  Hz,  $^3J_{F,F} = 14.2$  Hz, 1 F, 12a-F), -191.1 (d,  $^3J_{F,F} = 14.2$  Hz, 1 F, 4a-F).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $^1\text{H}$ -gekoppelt):

$\delta$  [ppm]: -123.2 (ddd,  $^5J_{F,H} = 2.8$  Hz,  $^4J_{F,H} = 10.7$  Hz,  $^3J_{F,F} = 8.5$  Hz, 1 F, 3-F), -153.9 (dddd,  $^5J_{F,F} = 0.7$  Hz,  $^3J_{F,H} = 9.0$  Hz,  $^4J_{F,F} = 9.5$  Hz,  $^3J_{F,F} = 8.5$  Hz, 1 F, 2-F), -181.7 bis -182.2 (m, 1 F, 12a-F), -190.9 bis -191.2 (m, 1 F, 4a-F).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 368 (100) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 353 (17) [368 –  $\text{CH}_3$ ], 348 (13) [368 – HF], 340 (9) [368 – CO], 339 (15), 320 (8) [340 – HF], 319 (9), 305 (6) [320 –  $\text{CH}_3$ ], 249 (10), 228 (8) [368 –  $\text{CHOHC}_2\text{F}_2\text{CO} - \text{HF}$ ], 204 (6), 175 (7), 171 (6), 148 (8), 115 (6), 91 (4).

**MS** (ESI-MS, Nanospray):

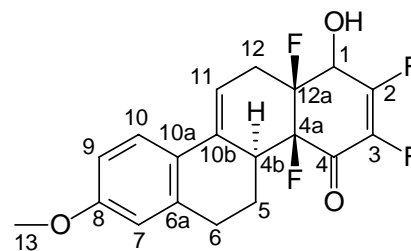
m/z (%): 409 (28) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], 391 (100) [409 –  $\text{H}_2\text{O}$ ].

**IR** (Kaliumbromid-Preßling):

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3552/3482/3417 (je s,  $\nu$ -O-H, assoziiert), 3238 (w), 3133 (w), 3020 (w,  $\nu$ -C=C-H, Aromat), 2941 (m,  $\nu$ - $\text{CH}_2$ ), 2842 (m,  $\nu$ -O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1730 (m), 1699 (s,  $\nu$ -C=O), 1671 (m), 1616 (s,  $\nu$ -C=C), 1502 (m, Ringschwingung, Aromat), 1462/1436 (w,  $\delta$ - $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ ), 1369 (w), 1348 (w), 1275/1243 (m,  $\nu$ -C-O-Ph), 1171 (w), 1138 (w), 1087 (w), 1035 (m,  $\nu$ -sek-C-OH), 854 (w), 821 (w), 735 (w), 615 (m).

**2,3,4a,12a-Tetrafluor-1-hydroxy-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydro-1H-chrysen-4-on (219)**

**Ausbeute:** 26 mg (0.071 mmol, 23 %)



**219**

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>, 600 MHz):

$\delta$  [ppm]: 2.04-2.13 (m, 1 H, 5-H), 2.25 (dddd,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,H}} = 3.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.0$  Hz, 1 H, 5-H), 2.68-2.78 (m, 1 H, 12-H), 2.85-2.96 (m, 2 H, 6-H), 3.01-3.10 (m, 1 H, 4b-H), 3.01-3.16 (m, 1H, 12-H), 3.78 (s, 3 H, 13-H), 5.08-5.16 (m, 1 H, 1-H), 6.14-6.17 (m, 1 H, 11-H), 6.22 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 1 H, OH), 6.70 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$  Hz, 1 H, 7-H), 6.76 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1 H, 9-H), 7.65 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>, 150 MHz):

$\delta$  [ppm]: 20.4 (t, C-5), 30.2 (t, C-6), 34.9 (ddt,  $^2J_{\text{C,F}} = 24.0$  Hz,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-12), 40.6 (ddt,  $^4J_{\text{C,F}} = ^3J_{\text{C,F}} = 2.4$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 23.0$ , C-4b), 55.0 (q, C-13), 67.4 (dddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.0$  Hz,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.3$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 36.2$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.6$  Hz, C-1), 93.1 (dddd,  $^4J_{\text{C,F}} = 1.1$  Hz,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.4$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 17.9$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 195.4$  Hz, C-12a), 95.5 (dddd,  $^4J_{\text{C,F}} = 1.9$  Hz,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.0$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 16.6$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 178.8$  Hz, C-4a), 110.5 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 1.3$  Hz, C-11), 113.4 (2 d, C-7, C-9), 125.3 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.1$  Hz, C-10a), 125.4 (d, C-10), 132.3 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 10.4$  Hz, C-10b), 137.9 (s, C-6a), 138.3 (dddd,  $^4J_{\text{C,F}} = 1.3$  Hz,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.9$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 7.7$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 264.6$  Hz, C-3), 157.4 (ddt,  $^4J_{\text{C,F}} = ^3J_{\text{C,F}} = 2.0$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 5.0$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 290.6$  Hz, C-2), 159.5 (s, C-8), ca. 186.1 (m, C-4).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>, 282 MHz, <sup>1</sup>H-entkoppelt):

$\delta$  [ppm]: -120.4 (d,  $^3J_{\text{F,F}} = 9.0$  Hz, 1 F, 3-F), -159.3 (ddd,  $^5J_{\text{F,F}} = 3.2$  Hz,  $^4J_{\text{F,F}} = ^3J_{\text{F,F}} = 9.0$  Hz, 2-F), -162.6 (dd,  $^5J_{\text{F,F}} = 3.2$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 18.2$  Hz, 1 F, 4a-F), -173.2 (dd,  $^4J_{\text{F,F}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 18.2$  Hz, 1 F, 12a-F).



**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ , 282 MHz,  $^1\text{H}$ -gekoppelt):

$\delta$  [ppm]: -120.4 (pseudo t,  $^4J_{\text{H,F}} = ^3J_{\text{F,F}} = 9.4$  Hz, 1 F, 3-F), -159.1 bis -159.5 (ddt,  $^5J_{\text{F,F}} = 3.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 9.4$  Hz,  $^4J_{\text{F,F}} = ^3J_{\text{F,F}} = 9.0$  Hz, 2-F), -162.5 bis -162.7 (m, 1 F, 4a-F), -173.0 bis -173.4 (m, 1 F, 12a-F).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 369 (17) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 368 (73) [ $\text{M}^+$ ], 353 (3) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 348 (71) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 339 (4) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{H}$ ], 331 (55), 329 (20), 319 (18), 299 (7), 255 (8), 228 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CHOHC}_2\text{F}_2\text{CO} - \text{HF}$ ], 213 (15), 197 (11), 186 (6) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 183 (11) [ $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_4\text{O}_2^+ + \text{H}$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 171 (15) [186 -  $\text{CH}_3$ ], 165 (8), 141 (8), 128 (12), 115 (7).

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{F}_4$  (368.3)

ber.: 369.1114 für Summenformel  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{F}_4 + \text{H}^+$

gef.: 369.1119

Die Zuordnung der Strukturen von **219** und **223** ist durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-Korrelationsspektren belegt.

#### 5.5.4.13 Umsetzung von 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) mit Methanol

120 mg (0.329 mmol) 2,3,4a,12a-Tetrafluor-8-methoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**209**) wurden mit 1.5 ml Eisessig in 15 ml abs. Methanol 8 h unter Rückfluß gekocht, wobei die anfänglich rote Suspension schnell in eine Lösung übergeht. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 50 ml Diethylether und wusch mit 20 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 15 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt als roter Feststoff erhalten und auf 1 g Kieselgel aufgezogen. Anschließend wurde säulenchromatographisch gereinigt (3x31 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 8:1, 6:1) und so ein Regioisomeregemisch von 3,4a,12a-Trifluor-2,8-dimethoxy-4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**225a**) und 2,4a,12a-Trifluor-3,8-dimethoxy-

4a,4b,5,6,12,12a-hexahydrochrysen-1,4-dion (**225b**) in Form eines roten Feststoffes isoliert. Außerdem wurden 28 mg (0.076 mmol) *endo*-**209** (vgl. Abschn. 5.5.4.10) diastereomerenrein reisoliert.

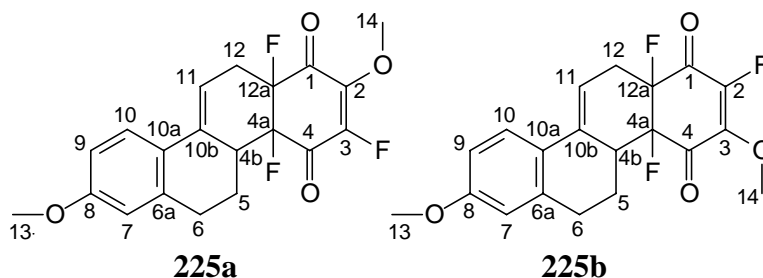
**Ausbeute:**

60 mg (0.159 mmol, 48 %)

**Reinheit:** 93 % ( $^{19}\text{F}$ -NMR)

**Regioisomerenverhältnis:**

63 : 37 ( $^{19}\text{F}$ -NMR)

**225 (Hauptisomer)** $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  [ppm]: 1.92-2.18 (m, 2 H, 5-H), 2.77-2.96 (m, 5 H, 6-H, 12-H), 3.21 (tm,  $^3J = 14.3$  Hz, 1 H, 4b-H), 3.79 (s, 3 H, 13-H), 4.21 (d,  $^5J_{\text{H,F}} = 4.5$  Hz, 3 H, 14-H), 5.91-5.97 (m, 11-H), 6.61 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 6.74 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 7.47 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 10-H).

 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 23.3 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-5), 30.4 (t, C-6), 31.4 (tdd,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$  Hz, C-12), 40.7 (ddd,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.2$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$  Hz, C-4b), 55.2 (q, C-13), 61.1 (dq,  $^4J_{\text{C,F}} = 7.6$  Hz, C-14), 110.1 (d, C-11), 113.2 (d, C-7 oder C-9), 113.3 (d, C-7 oder C-9), 125.2 (d, C-10 und s, C-10a), 132.7 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 6.3$  Hz, C-10b), 137.6 (s, C-6a), 159.4 (s, C-8).<sup>&</sup>

 $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -entkoppelt):

$\delta$  [ppm]: -145.2 (t,  $^5J_{\text{F,F}} = ^4J_{\text{F,F}} = 5.7$  Hz, 1 F, 2-F bzw. 3-F), -160.9 (dd,  $^4$  oder  $^5J_{\text{F,F}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{F,F}} = 15.3$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -166.8 (br s, 4a-F oder 12a-F).

<sup>&</sup> Die Signale der quartären Kohlenstoffe des D-Ringes ließen sich wegen der zu geringen Intensität infolge der  $^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F}$ -Kopplungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nicht identifizieren.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -gekoppelt):

$\delta$  [ppm]: -145.1 bis -145.3 (m, 1 F, 2-F bzw. 3-F), -160.9 (dt,  $^4$  oder  $^5 J_{\text{F,F}} = 6.2$  Hz,  $^3 J_{\text{F,H}} = 16.0$  Hz,  $^3 J_{\text{F,F}} = 15.3$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -166.8 (br s, 4a-F oder 12a-F).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 378 (58) [ $\text{M}^+$ ], 358 (100) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 350 (9) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 343 (25), 338 (52) [358 - HF], 330 (15) [350 - HF], 327 (20), 323 (61) [338 -  $\text{CH}_3$ ], 315 (29), 310 (12) [330 - HF], 295 (22) [310 -  $\text{CH}_3$ ], 279 (9), 255 (8), 228 (62) [ $\text{M}^+ - \text{COCFCOCH}_3\text{CO} - \text{HF}$ ], 208 (8) [228 - HF], 189 (12), 186 (8) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 171 (22) [186 -  $\text{CH}_3$ ], 165 (12), 145 (9), 128 (18), 115 (13), 87 (8), 45 (5) [ $\text{CO}_2\text{H}^+$ ].

**225 (Minderisomer)**

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.92-2.18 (m, 2 H, 5-H), 2.77-2.96 (m, 5 H, 6-H, 12-H), 3.15-3.29 (m, 1 H, 4b-H), 3.79 (s, 3 H, 13-H), 4.22 (d,  $^5 J_{\text{H,F}} = 4.3$  Hz, 3 H, 14-H), 5.91-5.97 (m, 11-H), 6.61 (d,  $^4 J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 6.73 (dd,  $^4 J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz,  $^3 J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 7.45 (d,  $^3 J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 10-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 23.7 (t,  $^3 J_{\text{C,F}} = 4.0$  Hz, C-5), 30.5 (t, C-6), 41.2 (dd,  $^3 J_{\text{C,F}} = 5.7$  Hz,  $^2 J_{\text{C,F}} = 15.9$  Hz, C-4b), 55.2 (q, C-13), 61.2 (dq,  $^4 J_{\text{C,F}} = 6.4$  Hz, C-14), 110.3 (d, C-11), 113.1 (d, C-7 oder C-9), 113.2 (d, C-7 oder C-9), 125.2 (d, C-10), 137.7 (s, C-6a), 159.3 (s, C-8).<sup>‡</sup>

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -entkoppelt):

$\delta$  [ppm]: -143.1 (nicht aufgelöstes t, 1 F, 2-F bzw. 3-F), -161.4 (dd,  $^4$  oder  $^5 J_{\text{F,F}} = 2.8$  Hz,  $^3 J_{\text{F,F}} = 14.2$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -163.7 bis -164.0 (m, 4a-F oder 12a-F).

<sup>‡</sup> Die fehlenden Kohlenstoffe konnten im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Regioisomerengemisches nicht identifiziert werden.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -gekoppelt):

$\delta$  [ppm]: -142.8 bis -142.9 (m, 1 F, 2-F bzw. 3-F), -161.1 (dd br s,  $^3J_{\text{F,H}} = 15.0$ ,  $^3J_{\text{F,F}} = 14.2$  Hz, 1 F, 4a-F oder 12a-F), -163.3 bis -163.9 (m, 4a-F oder 12a-F).

**GC-MS** (70 eV):

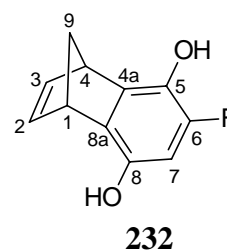
m/z (%): 378 (100) [ $\text{M}^+$ ], 358 (62) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 350 (3) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 343 (22), 338 (28) [358 - HF], 330 (4) [350 - HF], 327 (12), 323 (21) [338 -  $\text{CH}_3$ ], 315 (18), 310 (6) [330 - HF], 299 (12), 295 (10) [310 -  $\text{CH}_3$ ], 279 (6), 255 (7), 228 (28) [ $\text{M}^+ - \text{COCFCOCH}_3\text{CO} - \text{HF}$ ], 208 (4) [228 - HF], 189 (6), 186 (27) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 171 (32) [186 -  $\text{CH}_3$ ], 165 (8), 153 (11), 145 (9), 128 (14), 115 (12).

#### 5.5.4.14 6-Fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-diol (**232**)

0.790 g (6.27 mmol) Fluorbenzochinon (**184**) und 2.30 g (34.85 mmol) Cyclopentadien wurden in 20 ml Toluol/Aceton (1:1) 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (3.5x23 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 50:1, 10:1, 3:1) weitgehend gereinigt. **232** wurde als beigefarbener Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 397 mg (2.06 mmol, 33 %)

**Reinheit:** 86 % ( $^{19}\text{F}$ -NMR)



**$^1\text{H}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 2.02-2.08 (m, 1 H, 9-H), 2.13 (dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 1.7$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 1 H, 9-H), 4.09-4.14 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 4.14-4.19 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 6.20 (d,  $^3J_{\text{H,F}} = 12.4$  Hz, 7-H), 6.65-6.80 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 7.49 (br s, 1 H, OH), 7.64 (br s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 46.6 (d, C-1), 47.3 (dd,  $^4J_{\text{C,F}} = 5.0$  Hz, C-4), 69.0 (t, C-9), 100.7 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-7), 126.9 (s, C-8a), 128.4 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz, C-4a), 137.4 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 15.3$  Hz,

C-5), 142.3 (d, C-2 oder C-3), 143.0 (d, C-2 oder C-3), 143.9 (d,  $^3J_{C,F} = 10.2$  Hz, C-8), 150.2 (d,  $^1J_{C,F} = 239.1$  Hz, C-6).

$^{19}\text{F}$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -140.3 (d,  $^3J_{F,H} = 12.4$  Hz).

GC-MS (70 eV):

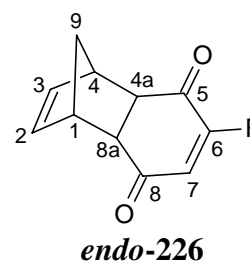
m/z (%): 192 (100) [ $M^+$ ], 164 (15), 163 (15), 136 (58), 135 (60), 126 (3) [ $M^+ - C_5H_6$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion nach Tautomerie], 115 (20), 109 (55) [126 – OH], 94 (8), 91 (11) [109 –  $H_2O$ ], 66 [ $C_5H_6^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion nach Tautomerie], 43 (36) [ $CH_3CO^+$ ].

#### 5.5.4.15 *endo*-6-Fluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-dion (*endo*-226)

882 mg (7.00 mmol) Fluorbenzochinon (**184**) wurden in 14 ml Diethylether gelöst und mit 5 ml (60 mmol) frisch destilliertem Cyclopentadien versetzt. Die Reaktionsapparatur wurde mit Alufolie gegen Licht geschützt und 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit waren wenige Kristalle in der Reaktionslösung zu beobachten. Diethylether und Cyclopentadien wurden am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur max. 40 °C) entfernt. Das Rohprodukt wurde aus wenig Diethylether umkristallisiert, wonach die ausgefallenen Kristalle in ca. 5 ml Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit je 12 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen wurden. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Pentan/Diethylether (ca. 1:2) umkristallisiert und über Nacht zur Auskristallisation in den Kühlschrank gestellt. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur noch bis ca. auf  $\frac{1}{4}$  des ursprünglichen Volumens abgedampft und anschließend die ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Nach Trocknen erhielt man *endo*-226 in Form leicht gelb gefärbter Kristalle.

**Ausbeute:** 542 mg (2.82 mmol, 40 %)

**Schmp.:** 75-77 °C



**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.40 (dm, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 9-H), 1.52 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 9-H), 3.19-3.29 (m, 2 H, 1-H und 4-H), 3.46-3.56 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 2 H, 4a-H und 8a-H), 6.01-6.09 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 6.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 11.9 Hz, 1 H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 48.3 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz, C-4a), 48.8, 49.1, 50.2 (je d, C-1, C-4, C-8a), 49.0 (t, C-9), 121.8 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, C-7), 134.7 (d, C-2 oder C-3), 135.7 (d, C-2 oder C-3), 164.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 296.3 Hz, C-6), 191.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 20.3 Hz, C-5), 198.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 12.7 Hz, C-8).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -109.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 11.9 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 192 (12) [M<sup>+</sup>], 164 (2), 163 (15), 128 (6), 126 (22) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 115 (2), 98 (8), 91 (4), 66 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 39 (21) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub> (192.19)

ber.: C 68.74 % H 4.72 %

gef.: C 68.41 % H 4.62 %

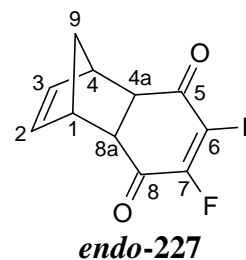
**5.5.4.16 *endo*-6,7-Difluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-dion (*endo*-227)**

251 mg (1.74 mmol) 2,3-Difluorbenzochinon (**189**) wurden in 6 ml Diethylether gelöst und 1 ml (12 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien zugegeben. Die Reaktionsapparatur wurde mit Alufolie gegen Licht geschützt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 365 mg Rohprodukt erhalten, die zwei Tage im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur weiter getrocknet bzw. von Nebenprodukten befreit wurden. **Endo-227** wurde in wenig Chloroform aufgenommen und die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Nach

Entfernen des Lösungsmittels aus dem Filtrat wurde **endo-227** in Form eines beigefarbenen Feststoffes erhalten, der unter Einschluß von Wasser kristallisierte.

**Ausbeute:** 247 mg (1.18 mmol, 68 %)

**Schmp.:** 107-109 °C



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.51 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, 1 H, 9-H), 1.63 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, 1 H, 9-H), 3.32-3.37 (m, 2 H, 4a-H und 8a-H), 3.58-3.65 (m, 2 H, 1-H und 4-H), 6.15 (t, <sup>4</sup> oder <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, 2 H, 2-H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 48.4 (d, 2 C, C-4a, C-8a), 48.9 (d, 2 C, C-1, C-4), 49.0 (t, C-9), 135.2 (d, 2 C, C-2, C-3), 150.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.7 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 292.5 Hz, 2 C, C-6, C-7), 190.6 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 14.8 Hz, 2 C, C-5, C-8).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -134.6 (s, 2 F, 6-F, 7-F).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 210 (23) [M<sup>+</sup>], 183 (2) [M<sup>+</sup> - CO + H], 181 (1), 144 (31) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 133 (3), 116 (5), 90 (12), 88 (10), 66 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 40 (12), 39 (14) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (210.18)

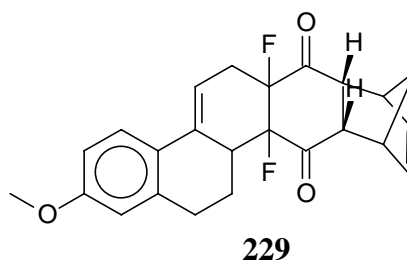
ber.: C 61.54 % H 3.99 % für C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/4 H<sub>2</sub>O

gef.: C 61.47 % H 3.88 %

#### 5.5.4.17 DIELS-ALDER-Reaktion von *endo*-6,7-Difluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-dion (*endo*-227) mit 3,4-Dihydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin (DANES Dien, 50)

147 mg (0.70 mmol) *endo*-6,7-Difluor-1,4,4a,8a-tetrahydro-1,4-methanonaphthalin-5,8-dion (*endo*-227) und 396 mg (2.13 mmol) DANES Dien (50, Mischung mit 181 gemäß Abschn. 3.5.2.1.1) wurden in 10 ml Dichlormethan in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn 56 h bei 100 °C gerührt, wobei sich die Reaktionslösung über rot nach braun verfärbte. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Rohproduktgemisch erhalten, das nach Lösen in Aceton auf 2.6 g Kieselgel aufgezogen und einer Säulenchromatographie unterzogen (4.5x21 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 80:1, 50:1, 40:1, 20:1, 7:1, 0:1) wurde. Jedoch konnten nur nicht umgesetztes DANES Dien (50) und ein komplexes Produktgemisch erhalten werden, was auf Teilerzersetzung schließen läßt. Das Massenspektrum des Rohproduktes macht 229 als eines der Reaktionsprodukte sehr wahrscheinlich.

**Rohproduktgemisch:** 555 mg



**MS** (Schubstange, 70 eV):

m/z (%): 396 (10) [ $M^+$ ], 372 (100) [Addukt aus 2 DANES Dien], 357 (2) [ $M^+ - HF - F$ ], 330 (9) [ $M^+ - C_5H_6$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 310 (7) [330 - HF], 290 (4) [310 - HF], 211 (31) [ $M^+ - \text{DANES Dien} + H$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 199 (17), 186 (95) [DANES Dien $^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 171 (42), 161 (91), 128 (21), 115 (16), 91 (10), 66 (7) [ $C_5H_6^+$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 57 (13).\*

#### 5.5.4.18 Elektrophile Fluorierung von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (174)

Variante A:

352 mg (2.00 mmol) 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon wurden in 12 ml abs. Methanol gelöst. Nach Zugabe von 754 mg (2.13 mmol) 1-(Chlormethyl)-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-

---

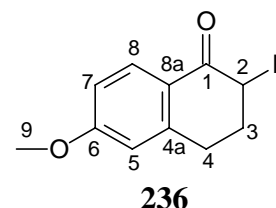
\* Das Massenspektrum von 229 ist wahrscheinlich mit dem eines Adduktes aus zwei Molekülen DANES Dien (50) überlagert.



bistetrafluorborat (Selectfluor™) wurde die Reaktionsmischung 10 min mit Ultraschall behandelt. Anschließend wurde evakuiert und 18 h auf 77 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension wurde filtriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatographisch (3x24 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 6:1) gereinigt. 2-Fluor-6-methoxy- $\alpha$ -tetralon (**236**) wurde in Form weißer Kristalle erhalten. Eine analytische Probe wurde zur Schmelzpunktbestimmung umkristallisiert.

**Ausbeute:** 331 mg (1.71 mmol, 85 %)

**Schmp.:** 112-113 °C (Cyclohexan/Ethylacetat)  
(Lit.<sup>285</sup>: 111-112 °C (*n*-Hexan/Dichlormethan))



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 2.16-2.33 (m, 1 H, 3-H), 2.39-2.52 (m, 1 H, 3-H), 3.00 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 4.3 Hz, 2 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, 9-H), 5.00 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 5.0 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>H,F</sub> = 47.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.63 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.79 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.95 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 27.1 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 11.4 Hz, C-4), 30.1 (dt, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 19.1 Hz, C-3), 55.4 (q, C-9), 90.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 186.9 Hz, C-2), 112.5 (d, C-7), 113.8 (d, C-5), 124.7 (s, C-8a), 130.3 (d, C-8), 145.5 (s, C-4a), 164.2 (s, C-6), 191.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 15.3 Hz, C-1).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -190.9 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>F,H</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>F,H</sub> = 7.6 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>F,H</sub> = 47.9 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

*m/z* (%): 194 (39) [M<sup>+</sup>], 176 (4), 174 (3) [M<sup>+</sup> - HF], 165 (2) [M<sup>+</sup> - CO - H], 163 (2) [M<sup>+</sup> - OMe], 148 (100) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CHF], 120 (27) [148 - CO], 105 (5), 91 (12) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (8) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 63 (6), 51 (9) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (3) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub> (194.20)

ber.: C 68.03 % H 5.71 %

gef.: C 67.98 % H 5.88 %

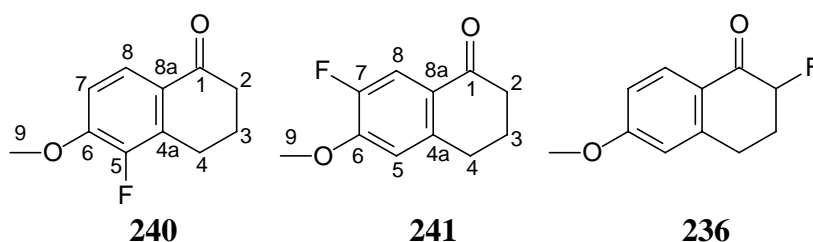
Die Daten des  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrums stimmen mit denen der Lit.<sup>285</sup> überein.

### Variante B:

Es wurde wie in Variante A verfahren, jedoch diente abs. Acetonitril als Lösungsmittel und die Reaktionszeit betrug 14 h. Nach der Reaktion wurde Acetonitril im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, nach Filtration das Produkt auf 2.5 g Kieselgel aufgezogen und wie in Variante A chromatographiert. Im Rohprodukt lagen 5-Fluor-6-methoxy- $\alpha$ -tetralon (**240**), 7-Fluor-6-methoxy- $\alpha$ -tetralon (**241**), 2-Fluor-6-methoxy- $\alpha$ -tetralon (**236**) und das Edukt **174** im Verhältnis 51 : 5 : 17 : 27 (NMR) vor. Fraktion 1 war ein hellgelber, Fraktion 2 ein hellorangefarbener Feststoff.

**Ausbeute:** 193 mg (0.99 mmol, 50 %; um Edukt bereinigt) Isomerengemisch

Fraktion, Menge [mg]	<b>240</b> [%]	<b>241</b> [%]	<b>236</b> [%]	<b>174</b> [%]
1 (127 mg)	42	5	-	53
2 (133 mg)	77	-	23	-



### 5-Fluor-6-methoxy- $\alpha$ -tetralon (**240**)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 2.06-2.16 (m, 2 H, 4-H), 2.60 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$  Hz, 2 H, 2-H), 2.92 (q,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$  Hz, 2 H, 3-H), 3.93 (s, 3 H, 9-H), 6.90 (dd,  $^4J_{\text{H,F}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 1 H, 7-H), 7.83 (dd,  $^4J_{\text{H,F}} = 1.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 22.0 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-4), 22.4 (t, C-3), 38.4 (t, C-2), 56.1 (q, C-9), 110.6 (d, C-7), 123.8 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-8), 126.3 (s, C-8a), 131.8 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 15.2$  Hz, C-4a), 148.6 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 245.4$  Hz, C-5), 151.5 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 10.2$  Hz, C-6), 196.3 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.6$  Hz, C-1).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -140.4 (d, <sup>4</sup>J<sub>F,H</sub> = 8.4 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 194 (86) [M<sup>+</sup>], 179 (17) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 176 (15), 166 (100) [M<sup>+</sup> - CO], 163 (4) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 148 (21), 138 (65), 123 (8), 120 (11) [148 - CO], 109 (12) [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sup>+</sup>], 105 (8), 95 (8) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sup>+</sup>], 75 (8), 51 (6) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (4) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub> (194.20) (Regioisomerengemisch aus **236** und **240**)

ber.: C 68.03 % H 5.71 %

gef.: C 67.90 % H 6.04 %

Von **7-Fluor-6-methoxy-α-tetralon (241)** konnten folgende analytische Daten erhalten werden:

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -139.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 7.6 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 194 (67) [M<sup>+</sup>], 179 (17) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 166 (100) [M<sup>+</sup> - CO], 163 (7) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 138 (37), 123 (8), 123 (12), 109 (5) [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sup>+</sup>], 95 (7) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sup>+</sup>], 75 (6), 51 (2) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (2) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die spektroskopischen Daten für **2-Fluor-6-methoxy-α-tetralon (236)** stimmen mit denen aus Variante A überein.

#### 5.5.4.19 Darstellung von 1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (249)

##### 5.5.4.19.1 1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-naphthalin (246)

In einer ausgeheizten Apparatur wurden 2.85 g (117 mmol) Magnesiumspäne in 12 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und ca. 1/20 von 10 ml (117 mmol) 1-Brom-1-propen (1 : 1 (*E/Z*)-Gemisch oder reine (*Z*)-Verbindung) zugegeben und

gelinde im Wasserbad erhitzt, bis die Reaktion einsetzte. Anschließend wurde der Rest 1-Brom-1-propen in 30 ml abs. Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Es wurde weiter zum gelinden Sieden erhitzt, bis sich fast alles Magnesium gelöst hatte (ca. 45 min). Unter Rühren tropfte man daraufhin innerhalb 1 h in die abgekühlte Lösung eine Lösung aus 13.95 g (81 mmol) 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) in 70 ml abs. Tetrahydrofuran und kochte 1 h unter Rückfluß. Daraufhin wurden unter Eiskühlung vorsichtig 68 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zugetropft, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels (Wasserbadtemperatur max. 40 °C) wurde ein Rohproduktgemisch in Form eines gelb-orangefarbenen Öls erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde und wechselnde Zusammensetzungen aufwies:

2-11 % (*E*)-1-(1-Propenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (**245a**)

1-62 % (*Z*)-1-(1-Propenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (**245b**)

9-80 % (*E*)-1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-naphthalin (**246a**)

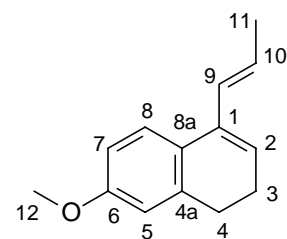
1-11 % (*Z*)-1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-naphthalin (**246b**)

6-17 % 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**)

Die spektroskopischen Daten der obigen Verbindungen wurden aus den Spektren des Gemisches entnommen.

**Rohausbeute:** 16.01 g

**(*E*)-1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin (**246a**)**



**246a**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

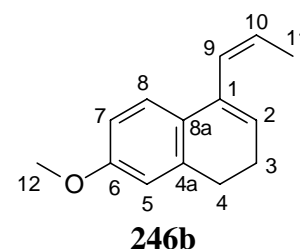
$\delta$  [ppm]: 1.83 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 3 H, 11-H), 2.21-2.29 (m, 2 H, 3-H), 2.71 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 2 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, 12-H), 5.94 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$  Hz, 1 H, 2-H), 5.97 (dq,  $^3J_{\text{H,H(trans)}} = 15.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 1 H, 10-H), 6.27 (pseudo dq,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H(trans)}} = 15.5$  Hz, 1 H, 9-H), 6.68-6.73 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 7.25 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1 H, 8-H).

**GC-MS (70eV):**

m/z (%): 200 (19) [M<sup>+</sup>], 199 (33) [M<sup>+</sup> – H], 185 (100) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 172 (11), 171 (28) [185 – CH<sub>2</sub>], 170 (27), 169 (15) [M<sup>+</sup> – OMe], 159 (13) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 158 (19), 153 (26), 144 (13) [185 – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 141 (28), 128 (29) [159 – OMe], 115 (32) [128 – CH<sub>2</sub> + H], 102 (5) [128 – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 91 (4) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 (8) [102 – CH<sub>2</sub> + H], 77 (9) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 63 (12), 51 (13) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (28) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**(Z)-1-(1-Propenyl)-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin (246b)****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ [ppm]: 1.73 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 11-H), 6.15 (pseudo dqui, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H(cis)</sub> = 11.4 Hz, 1 H, 9-H).<sup>Σ</sup>

**GC-MS (70eV):**

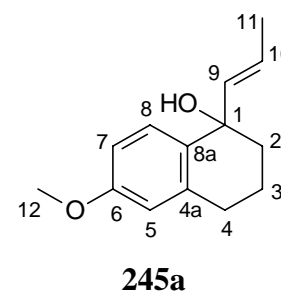
m/z (%): 200 (15) [M<sup>+</sup>], 199 (100) [M<sup>+</sup> – H], 185 (48) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 172 (43), 171 (45) [185 – CH<sub>2</sub>], 169 (32) [M<sup>+</sup> – OMe], 159 (12) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 158 (15), 153 (26), 144 (10) [185 – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 141 (20), 128 (35) [159 – OMe], 115 (35) [128 – CH<sub>2</sub> + H], 102 (5) [128 – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 91 (5) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 (5) [102 – CH<sub>2</sub> + H], 77 (10) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 63 (15), 51 (13) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (30) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**(E)-1-(1-Propenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (245a)****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ [ppm]: 1.81-1.85 (m, 3 H, 11-H), 7.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 8-H).<sup>Σ</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ [ppm]: 19.5 (q, C-11), 38.8 (t, C-2), 55.3 (q, C-12), 112.6 (d, C-7), 113.0 (d, C-5), 124.5 (d, C-8), 129.6 (d, C-10).<sup>Σ</sup>

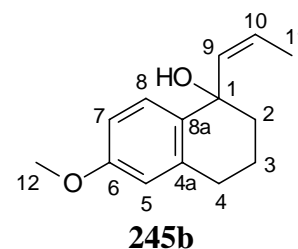


<sup>Σ</sup> Die anderen Signale können nicht sicher zugeordnet werden bzw. sind mit denen der anderen Verbindungen überlagert.

**GC-MS (70eV):**

m/z (%): 200 (100) [ $M^+ - H_2O$ ], 199 (89) [ $M^+ - H_3O$ ], 185 (50) [ $200 - CH_3$ ], 172 (88), 171 (55) [ $185 - CH_2$ ], 169 (42) [ $200 - OMe$ ], 159 (8) [ $200 - C_3H_5$ ], 157 (21), 152 (15), 144 (10) [ $185 - C_3H_5$ ], 141 (48), 128 (54) [ $200 - OMe$ ], 115 (37) [ $128 - CH_2 + H$ ], 102 (9) [ $128 - C_2H_2$ ], 91 (9) [ $C_6H_3O^+$  oder  $C_7H_7^+$ ], 89 (10) [ $102 - CH_2 + H$ ], 77 (7) [ $C_6H_5^+$ ], 76 (10), 75 (10), 63 (18), 51 (18) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (48) [ $C_3H_3^+$ ].

**(Z)-1-(1-Propenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (245b)**

 **$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 1.41 (dd,  $^4J_{H,H} = 1.8$  Hz,  $^3J_{H,H} = 7.2$  Hz, 3 H, 11-H), 1.75-1.95 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 2.65-2.83 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (s, 3 H, 12-H), 5.47 (dq,  $^3J_{H,H(cis)} = 11.7$  Hz,  $^3J_{H,H} = 7.2$  Hz, 1 H, 10-H), 5.76 (dq,  $^4J_{H,H} = 1.8$  Hz,  $^3J_{H,H(cis)} = 11.7$  Hz, 1 H, 9-H), 6.59 (d,  $^4J_{H,H} = 2.8$  Hz, 1 H, 5-H), 6.73 (dd,  $^4J_{H,H} = 2.8$  Hz,  $^3J_{H,H} = 8.6$  Hz, 1 H, 7-H), 7.37 (d,  $^3J_{H,H} = 8.6$  Hz, 1 H, 8-H).

 **$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  [ppm]: 13.8 (q, C-11), 19.2 (t, C-3), 30.1 (t, C-4), 38.2 (t, C-2), 55.1 (q, C-12), 73.2 (d, C-1), 112.8 (d, C-7), 113.0 (d, C-5), 124.6 (d, C-8), 129.7 (d, C-10), 134.3 (s, C-8a), 137.9 (s, C-4a), 138.6 (d, C-9), 158.6 (s, C-6).

**GC-MS (70eV):**

m/z (%): 217 (5) [ $M^+ - H$ ], 200 (100) [ $M^+ - H_2O$ ], 199 (75) [ $M^+ - H_3O$ ], 185 (54) [ $200 - CH_3$ ], 172 (34), 171 (59) [ $185 - CH_2$ ], 169 (27) [ $200 - OMe$ ], 160 (12), 159 (9) [ $200 - C_3H_5$ ], 158 (14), 153 (30), 144 (13) [ $185 - C_3H_5$ ], 141 (39), 128 (43) [ $200 - OMe$ ], 115 (28) [ $128 - CH_2 + H$ ], 102 (8) [ $128 - C_2H_2$ ], 91 (10) [ $C_6H_3O^+$  oder  $C_7H_7^+$ ], 88 (8) [ $102 - CH_2$ ], 87 (10), 75 (10), 63 (18), 51 (14) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (57) [ $C_3H_3^+$ ].

#### 5.5.4.19.2 Bromfluorierungen von 1-(1-Propenyl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (246)

##### Variante A:

Nach AAV 7 (Abschn. 5.2) wurden 7.88 g (39.4 mmol) 1-(1-Propenyl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (**246**) (verunreinigt mit 3 % **245** und 6 % **174**) mit 8.06 g (45.2 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 9 ml (55.4 mol) Et<sub>3</sub>N·3HF umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur max. 40 °C) erhielt man ein braunes Öl, das an fluorierten Produkten hauptsächlich die exocyclisch fluorierten diastereomeren Bromfluoride *erythro/threo*-**247** und das endocyclisch fluorierte Regioisomer **248** im Verhältnis 66 : 21 : 13 enthielt (<sup>19</sup>F-NMR).

**Rohausbeute:** 9.87 g

##### Variante B:

Nach AAV 7 (Abschn. 5.2) wurden 9.13 g (45.7 mmol) (*E*)-1-(1-Propenyl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (**246**) (verunreinigt mit 3 % **245** und 6 % **174**) mit 9.30 g (52.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 21 ml Bu<sub>3</sub>N·3HF umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur max. 40 °C) wurde ein braunes Öl erhalten, das an fluorierten Produkten hauptsächlich die exocyclisch fluorierten diastereomeren Bromfluoride *erythro/threo*-**247** im Verhältnis 57 : 43 und das endocyclisch fluorierte Regioisomer **248** in Spuren enthielt (<sup>19</sup>F-NMR).

**Rohausbeute:** 17.77 g

Bei dem Versuch der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, 6x29 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) zersetzten sich große Teile des Rohproduktes (17.77 g). Eine weitgehend von Nebenprodukten befreite Fraktion von **247** wurde direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

**Ausbeute:** 1.32 g (10 %)

**Diastereomerenverh. (*erythro/threo*):** 53 : 47 (<sup>19</sup>F-NMR)

Für das Diastereomergemisch **247** wurde ein Schubstangenmassenspektrum erhalten:

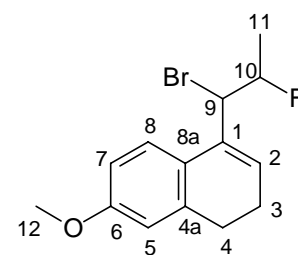
**MS** (Schubstange, 70 eV):

$m/z$  (%): 300/298 (29/31) [ $M^+$ ], 280/278 (6/5) [ $M^+ - HF$ ], 219 (50) [ $M^+ - Br$ ], 216 (75) [ $M^+ - C_5H_6O$ ], 199 (52) [280/278 - Br], 187 (40) [219 - HOMe], 184 (28) [199 - CH<sub>3</sub>], 171 (58) [199 - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 168 (17) [199 - OCH<sub>3</sub>], 159 (95) [ $M^+ - C_3H_5FBr$ ], 142 (75), 128 (85) [159 - OMe], 115 (80) [128 - CH<sub>2</sub> + H], 102 (18) [128 - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 97 (45), 91 (26) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 (12) [102 - CH<sub>2</sub> + H], 86 (42), 84 (44), 77 (18) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 71 (63), 69 (51), 57 (100), 55 (61), 51 (9) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Es sind im folgenden nur die NMR-Signale angegeben, die sich sicher aus dem Gemisch zuordnen ließen:

**1-(1-Brom-2-fluorpropyl)-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin**

(*erythro*-**247a**)



*erythro*-**247**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.57 (dd, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 6.0$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H,F} = 23.8$  Hz, 3 H, 11-H), 2.22-2.36 (m, 2 H, 3-H), 2.64-2.75 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (s, 3 H, 12-H), 4.84 (dd, <sup>3</sup> $J_{H,F} = 15.0$  Hz, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 6.6$  Hz, 1 H, 9-H), 5.07 (pseudo dq, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 6.6$  Hz, <sup>2</sup> $J_{H,F} = 47.2$  Hz, 1 H, 10-H), 6.25 (t, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 5.0$  Hz, 1 H, 2-H).<sup>Σ</sup>

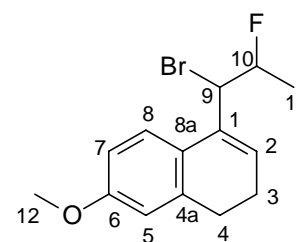
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 23.2 (t, C-3), 28.2 (t, C-4), 55.2 (q, C-12), 55.3 (dd, <sup>2</sup> $J_{C,F} = 22.9$  Hz, C-9), 111.0 (d, C-7), 114.3 (d, C-5), 124.5 (d, C-2), 128.8 (d, C-8), 138.6 (s, C-1), 158.9 (s, C-6).<sup>Σ</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -170.2 (ddq, <sup>3</sup> $J_{F,H} = 23.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{F,H} = 15.0$  Hz, <sup>2</sup> $J_{F,H} = 47.2$  Hz).



**1-(1-Brom-2-fluorpropyl)-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin***(threo-247)***threo-247****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.93 (ddd,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 26.0$  Hz, 3 H, 11-H), 2.22-2.36 (m, 2 H, 3-H), 2.64-2.75 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (s, 3 H, 12-H), 6.34 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$  Hz, 1 H, 2-H).<sup>Σ</sup>

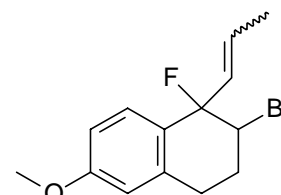
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 23.3 (t, C-3), 28.3 (t, C-4), 53.8 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$  Hz, C-9), 55.2 (q, C-12), 111.0 (d, C-7), 114.2 (d, C-5), 138.6 (s, C-1).<sup>Σ</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -166.7 (ddq,  $^3J_{\text{F,H}} = 26.0$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 11.4$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 45.8$  Hz).

Von **2-Brom-1-Fluor-1-(1-Propenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (248)** wurden folgende analytischen Daten erhalten:

**248****<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -157.3 (dd,  $^3J_{\text{F,H}} = 29.6$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 6.6$  Hz).

**MS** (Schubstange, 70 eV):

$m/z$  (%): 300/298 (2/2) [ $\text{M}^+$ ], 280/278 (1/1) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 219 (3) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 216 (24) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ], 199 (5) [280/278 - Br], 187 (7) [219 - HOCH<sub>3</sub>], 184 (9) [199 - CH<sub>3</sub>], 176 (34) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{HBr}$ ], 171 (5) [199 - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 168 (3) [184 - OCH<sub>3</sub> - H], 159 (14) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{FBr}$ ], 157 (6) [176 - F], 148 (61), 142 (100), 128 (15) [159 - OCH<sub>3</sub>], 120 (22), 115 (21) [128 - CH<sub>2</sub> + H], 102 (5) [128 - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>], 100 (81), 98 (12), 91 (23) [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> oder C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 89 (7) [102 - CH<sub>2</sub> + H], 84 (20), 77 (13) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 71 (9), 69 (12), 57 (29), 55 (21), 51 (8) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

5.5.4.19.3 1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (**249**)

Nach AAV 8 (Abschn. 5.2) wurden 740 mg (2.47 mmol) 1-(1-Brom-2-fluorpropyl)-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin (**247**, *erythro* : *threo* = 53 : 47) mit 555 mg (4.95 mmol) Kalium-*tert*-butanolat umgesetzt (3 h). Als Lösungsmittel diente hierbei aus Löslichkeitsgründen Pentan/Diethylether 8:1. Vor der Aufarbeitung wurden dem Gemisch 20 ml Diethylether zugesetzt. Das Rohprodukt wurde als leicht rotbräunliches Öl erhalten und wegen seiner geringen Stabilität nicht gereinigt. Es wies folgende Zusammensetzung auf (GC):

18 % (*E*)-1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (**249a**)

12 % (*Z*)-1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (**249b**)

42 % 1-(Propin-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (**250**)

11 % 1-(1-Brompropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (**251**)

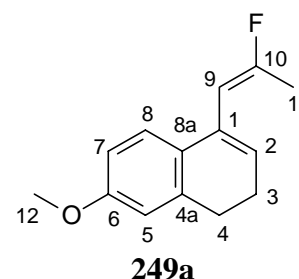
**Rohausbeute:** 515 mg

Es sind im folgenden nur die NMR-Signale angegeben, die sich sicher aus dem Gemisch zuordnen ließen:

**(*E*)-1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin**  
(**249a**)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 5.79 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 18.1 Hz, 1 H, 9-H).<sup>Σ</sup>



<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -92.2 (dq, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 19.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 18.1 Hz).

**GC-MS** (70eV):

m/z (%): 218 (100) [M<sup>+</sup>], 203 (54) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 198 (5) [M<sup>+</sup> - HF], 190 (12) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 187 (17) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 171 (18), 160 (12), 159 (22) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>F], 153 (7), 145 (15), 128 (9) [159 - OCH<sub>3</sub>], 115 (13) [128 - CH<sub>2</sub> + H], 109 (6), 102 (3) [128 -

<sup>Σ</sup> Die anderen Signale können nicht sicher zugeordnet werden bzw. sind mit denen der anderen Verbindungen überlagert.

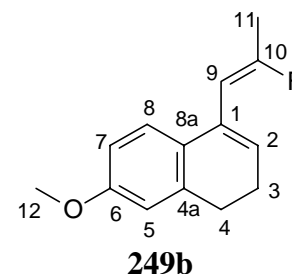
$C_2H_2$ ], 91 (4) [ $C_6H_3O^+$  oder  $C_7H_7^+$ ], 89 (3) [ $102 - CH_2 + H$ ], 77 (5) [ $C_6H_5^+$ ], 63 (9), 59 (2) [ $C_3H_4F^+$ ], 51 (7) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (5) [ $C_3H_3^+$ ].

**(Z)-1-(2-Fluorpropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin**

**(249b)**

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 5.83 (dd,  $^4J_{H,H} = 0.7$  Hz,  $^3J_{H,F(trans)} = 32.9$  Hz, 1 H, 9-H). $^{\Sigma}$



$^{19}F$ -NMR ( $CDCl_3$ ):

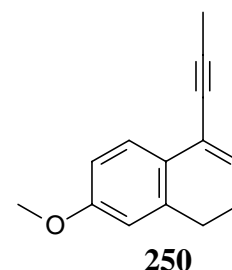
$\delta$  [ppm]: -95.7 (dq,  $^3J_{F,H(trans)} = 32.9$  Hz,  $^3J_{F,H} = 16.2$  Hz).

**GC-MS** (70eV):

m/z (%): 218 (100) [ $M^+$ ], 203 (39) [ $M^+ - CH_3$ ], 198 (2) [ $M^+ - HF$ ], 188 (8), 187 (8) [ $M^+ - OCH_3$ ], 183 (8), 171 (22), 160 (7), 159 (12) [ $M^+ - C_3H_4F$ ], 153 (5), 145 (16), 128 (9) [ $159 - OCH_3$ ], 115 (8) [ $128 - CH_2 + H$ ], 109 (5), 102 (3) [ $128 - C_2H_2$ ], 91 (2) [ $C_6H_3O^+$  oder  $C_7H_7^+$ ], 89 (2) [ $102 - CH_2 + H$ ], 77 (4) [ $C_6H_5^+$ ], 63 (4), 59 (2) [ $C_3H_4F^+$ ], 51 (2) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (4) [ $C_3H_3^+$ ].

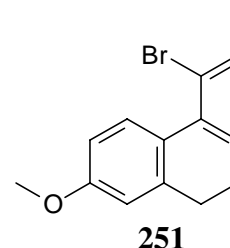
Für die folgenden beiden Verbindungen wurde jeweils nur ein Massenspektrum erhalten, das aufgrund der Erfahrung des Arbeitskreises mit ähnlichen Dehydrobromierungen von Bromfluoriden die Strukturen von **250** und **251** sehr wahrscheinlich macht.

**1-(Propin-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (250)**



**GC-MS** (70eV):

m/z (%): 198 (100) [ $M^+$ ], 183 (93) [ $M^+ - CH_3$ ], 167 (27) [ $M^+ - OMe$ ], 165 (18), 159 (1) [ $M^+ - C_3H_3$ ], 155 (32), 153 (22), 152 (23), 139 (10), 128 (8) [ $159 - OCH_3$ ], 115 (8) [ $128 - CH_2 + H$ ], 102 (2) [ $128 - C_2H_2$ ], 91 (2) [ $C_6H_3O^+$  oder  $C_7H_7^+$ ], 89 (3) [ $102 - CH_2 + H$ ], 77 (5) [ $C_6H_5^+$ ], 63 (3), 51 (2) [ $C_4H_3^+$ ], 45 (4), 39 (1) [ $C_3H_3^+$ ].

**1-(1-Brompropen-1-yl)-3,4-Dihydro-6-methoxynaphthalin (251)**

**GC-MS (70eV):**

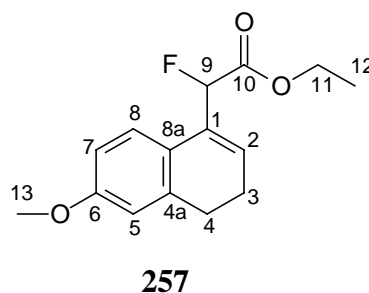
m/z (%): 280/278 (38/41) [ $M^+$ ], 255/253 (11/13) [ $M^+ - CH_3$ ], 249/247 (1/1) [ $M^+ - OCH_3$ ], 199 (100) [ $M^+ - Br$ ], 184 (63) [ $199 - CH_3$ ], 168 (17) [ $199 - OCH_3$ ], 159 (31) [ $M^+ - C_3H_4Br$ ], 155 (15) [ $199 - HCOMe$ ], 153 (22), 152 (22), 141 (19), 139 (15), 128 (15) [ $159 - OMe$ ], 115 (32) [ $128 - CH_2 + H$ ], 102 (4) [ $128 - C_2H_2$ ], 99 (9), 91 (4) [ $C_6H_3O^+$  oder  $C_7H_7^+$ ], 89 (6) [ $102 - CH_2 + H$ ], 77 (7) [ $C_6H_5^+$ ], 63 (13), 51 (14) [ $C_4H_3^+$ ], 39 (14) [ $C_3H_3^+$ ].

**5.5.4.20 Darstellung von 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (242)****5.5.4.20.1 Fluor-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (257)**

In einer ausgeheizten Apparatur mit Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 0.76 g (11.7 mmol) aktiviertes Zink<sup>292</sup> vorgelegt. Die Apparatur wurde bei 80 °C in einem beheizbaren Ultraschallbad beschallt. Man tropfte eine Lösung von 1.158 g (6.25 mmol) Bromfluoressigsäureethylester und 0.951 g (5.41 mmol) 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (**174**) in 8.5 ml abs. Benzol zu. Nach dem Zutropfen wurde die Suspension noch weitere 3 h bei 80 °C mit Ultraschall bestrahlt beschallt. Nach Abkühlen wurde die grüne Suspension tropfenweise mit 8.5 ml 10%iger Schwefelsäure hydrolysiert. Anschließend wurde die organische Phase zweimal mit je 5 ml 5%iger Schwefelsäure und zweimal mit je 9 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen extrahierte man zweimal mit je 10 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 8:1, 6:1) gereinigt. Fluor-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (**257**) sowie eine 50:50 Mischung (<sup>1</sup>H-NMR) aus Fluor-(1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (**258**) und dem Edukt **174** wurden jeweils als leicht gelbe Öle erhalten.

**Fluor-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (257)**

Ausbeute: 1.212 g (4.58 mmol, 85 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.22 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 12-H), 2.27-2.38 (m, 2 H, 3-H), 2.75 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 2 H, 4-H), 3.78 (s, 3 H, 13-H), 4.23 (dq, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 11-H), 4.23 (dq, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 11-H), 5.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.16 (q, <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.66-6.73 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 7.34 (dd, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.3 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 14.0 (q, C-12), 23.0 (t, C-3 oder C-4), 28.0 (t, C-3 oder C-4), 55.1 (q, C-13), 61.6 (t, C-11), 89.9 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 184.4 Hz, C-9), 111.1 (d, C-7), 114.1 (d, C-5), 124.5 (s, C-8a), 124.8 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.6 Hz, C-2), 130.4 (d, C-8), 131.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 16.5 Hz, C-1), 138.1 (s, C-4a), 159.0 (s, C-6), 168.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 26.7 Hz, C-10).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -180.2 (dq, <sup>5</sup>J<sub>F,H</sub> = <sup>4</sup>J<sub>F,H</sub> = 4.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 47.6 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 264 (100) [M<sup>+</sup>], 244 (11) [M<sup>+</sup> – HF], 235 (1) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 219 (2) [M<sup>+</sup> – OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 198 (17), 191 (35) [M<sup>+</sup> – COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 176 (27), 171 (16) [191 – HF], 159 (77) [191 – CHF], 146 (9), 144 (18) [159 – CH<sub>3</sub>], 128 (7) [159 – OCH<sub>3</sub>], 115 (7).

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>3</sub> (264.29)

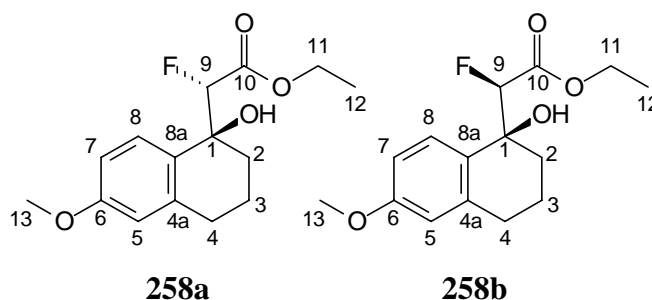
ber.: C 68.17 % H 6.48 %

gef.: C 67.54 % H 6.64 %

**Fluor-(1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester  
(258)**

**Ausbeute:** 150 mg (0.66 mmol, 12 %  
eines 50:50-Gemisches aus **258** und **174**)

**Diastereomerenverhältnis (258):** 88 : 12



**Fluor-(1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester  
(258) (Hauptisomer)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 1.83-1.97 (m, 1 H, 2-H oder 3-H), 2.06-2.39 (m, 3 H, 2-H, 3-H), 2.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 2 H, 4-H), 3.78 (s, 3 H, 13-H), 4.18-4.35 (m, 2 H, 11-H), 5.11 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.4 Hz, 1 H, 9-H), 6.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.71 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 13.9 (q, C-12), 18.8 (t, C-3), 29.7 (t, C-4), 33.0 (t, C-2), 55.0 (q, C-13), 61.7 (t, C-11), 72.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-1), 91.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 194.6 Hz, C-9), 112.5 (d, C-5 oder C-7), 113.3 (d, C-5 oder C-7), 127.9 (s, C-8a), 128.5 (d, C-8), 139.9 (s, C-4a), 159.0 (s, C-6), 167.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 24.2 Hz, C-10).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -191.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.4 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 282 (1) [M<sup>+</sup>], 264 (7) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 244 (1) [264 - HF], 237 (2) [M<sup>+</sup> - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 177 (100) [237 - COCHF], 159 (7) [177 - H<sub>2</sub>O], 148 (18), 121 (7).

**Fluor-(1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (258) (Minderisomer)****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 1.83-1.97 (m, 1 H, 2-H oder 3-H), 2.06-2.39 (m, 3 H, 2-H, 3-H), 2.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 2 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, 13-H), 4.18-4.35 (m, 2 H, 11-H), 5.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.7 Hz, 1 H, 9-H), 6.67-6.74 (m, 1 H, 5-H), 6.79 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.35 (dd, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.9 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 13.6 (q, C-12), 19.2 (t, C-3), 29.9 (t, C-4), 32.8 (t, C-2), 55.0 (q, C-13), 61.5 (t, C-11), 72.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 20.3 Hz, C-1), 93.6 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 190.7 Hz, C-9), 112.2 (d, C-5 oder C-7), 113.1 (d, C-5 oder C-7), 128.3 (s, C-8a), 129.2 (d, C-8), 139.2 (s, C-4a), 159.1 (s, C-6), 167.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 24.2 Hz, C-10).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -198.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.7 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

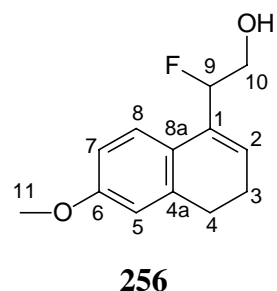
m/z (%): 282 (1) [M<sup>+</sup>], 264 (8) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 244 (1) [264 - HF], 237 (2) [M<sup>+</sup> - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 177 (100) [237 - COCHF], 159 (6) [177 - H<sub>2</sub>O], 148 (19), 121 (7).

**5.5.4.20.2 2-Fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethanol (256)**

In einer ausgeheizten Apparatur wurde zu in 10 ml abs. Diethylether suspendiertem Lithiumaluminiumhydrid (24 mg, 0.64 mmol) unter Rühren bei 0 °C innerhalb 1 h eine Lösung aus 334 mg (1.265 mmol) Fluor-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-essigsäureethylester (**257**) in 10 ml abs. Diethylether getropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit einem Ethanol/Wasser-Gemisch (1:1) zersetzt und die Suspension abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit Diethylether gewaschen und das Filtrat nach Trocknung über Magnesiumsulfat vom

Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 30:1, 3:1) gereinigt und so **256** als leicht braunes Öl erhalten.<sup>o</sup>

**Ausbeuten:** 120 mg (0.541 mmol, 43 %; 73 % unter Berücksichtigung reisolierten Edukts) **256**  
137 mg (0.519 mmol, 41 %) **257**



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 2.10-2.29 (m, 3 H, 3-H, OH), 2.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 2 H, 4-H), 3.70 (s, 3 H, 11-H), 3.63-3.94 (m, 2 H, 10-H), 5.43 (dddd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 48.2 Hz, 1 H, 9-H), 6.02 (tt, <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.58-6.67 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 7.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 22.6 (t, C-3 oder C-4), 28.3 (t, C-3 oder C-4), 55.2 (q, C-11), 65.0 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 24.2 Hz, C-10), 93.6 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 170.4 Hz, C-9), 111.1 (d, C-7), 114.2 (d, C-5), 123.8 (d, C-8), 125.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-8a), 125.3 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz, C-2), 131.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 17.8 Hz, C-1), 138.3 (s, C-4a), 158.7 (s, C-6).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -189.0 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 24.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 21.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 48.2 Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 204 (61) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 202 (3) [M<sup>+</sup> - HF], 189 (1) [204 - CH<sub>3</sub>], 186 (8), 185 (8) [204 - F], 174 (16), 173 (24) [204 - OCH<sub>3</sub>], 171 (15), 159 (77) [204 - CH<sub>2</sub>CHF + H], 144 (29) [159 - CH<sub>3</sub>], 141 (12), 128 (29) [159 - OCH<sub>3</sub>], 115 (27).

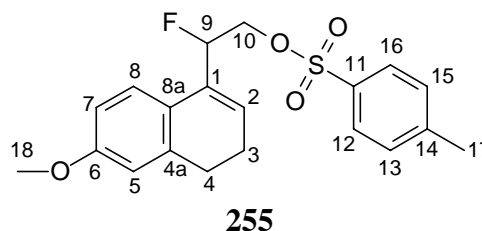
<sup>o</sup> Die Substanz begann sich schon nach kurzer Zeit zu zersetzen, weshalb keine Elementaranalyse erhalten werden konnte.



### 5.5.4.20.3 2-Fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethyl-*para*-toluolsulfonat (255)

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 202 mg (0.905 mmol) 2-Fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethanol (**256**) und 180 mg (1.8 mmol) abs. Triethylamin in 10 ml abs. Diethylether langsam eine Lösung aus 206 mg (1.1 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in 7 ml abs. Ether getropft. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung noch 24 h gerührt. Da laut DC-Kontrolle nach dieser Zeit nur geringer Umsatz zum Produkt **255** stattgefunden hatte, wurde 1 ml abs. Pyridin zugetropft, worauf die Lösung gelblich wurde. Danach wurden weitere 400 mg (2.1 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in 10 ml abs. Ether zugetropft. Nach weiteren 21 h war ein schwarzer Niederschlag entstanden. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Mischung aus 25 ml Eiswasser und 3 ml konz. Salzsäure gegeben. Die organische Phase wurde noch zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (3x29 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) und **255** als klares zähes Öl erhalten. Auch 24 mg (0.108 mmol, 12 %) Edukt **256** wurden zurückgewonnen.

**Ausbeute:** 262 mg (0.697 mmol, 77 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 2.21-2.29 (m, 2 H, 3-H), 2.43 (s, 3 H, 17-H), 2.67 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 2 H, 4-H), 3.78 (s, 3 H, 18-H), 4.18-4.36 (m, 2 H, 10-H), 5.57 (dddd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 47.7 Hz, 1 H, 9-H), 6.07 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.65 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 6.70 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2 H, 13-H, 15-H), 7.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2 H, 12-H, 16-H), .

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 21.6 (C-17), 22.5 (t, C-3 oder C-4), 28.1 (t, C-3 oder C-4), 55.2 (q, C-11), 70.8 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 25.4 Hz, C-10), 90.0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 178.0 Hz, C-9), 111.1 (d, C-7), 114.3 (d, C-5), 123.4 (d, C-8), 124.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.6 Hz, C-8a), 126.4 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 10.2 Hz,

C-2), 127.9 (d, 2 C, C-12, C-16), 129.8 (d, 2 C, C-13, C-15), 130.6 (d,  $^2J_{C,F} = 16.5$  Hz, C-1), 132.9 (s, C-11), 138.2 (s, C-4a), 145.0 (s, C-14), 158.9 (s, C-6).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -187.4 (ddd,  $^3J_{F,H} = 28.6$  Hz,  $^3J_{F,H} = 19.1$  Hz,  $^2J_{F,H} = 47.7$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 376 (27) [ $\text{M}^+$ ], 356 (2) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 262 (3), 221 (3) [ $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ], 204 (68) [ $\text{M}^+ - \text{HSO}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ], 203 (58), 189 (28) [204 -  $\text{CH}_3$ ], 185 (32), 184 (58) [204 -  $\text{HF}$ ], 173 (44) [204 -  $\text{OCH}_3$  und  $\text{HSO}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 + \text{H}$ ], 171 (42) [ $\text{HSO}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 - \text{H}$ ], 159 (77) [204 -  $\text{CH}_2\text{CHF} + \text{H}$ ], 144 (20) [159 -  $\text{CH}_3$ ], 141 (12), 128 (15) [159 -  $\text{OCH}_3$ ], 115 (19), 91 (37), 65 (12) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 39 (4) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

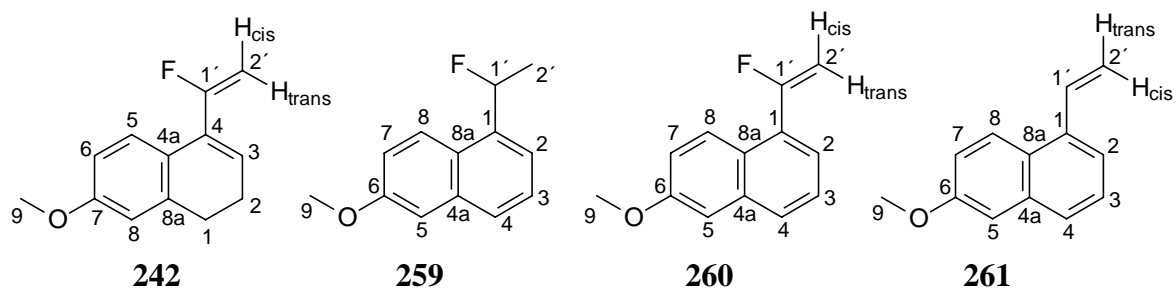
**Exakte Masse:**<sup>o</sup>  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_4\text{S}$  (376.44)

ber.: 399.1042 für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_4\text{S} + \text{Na}^+$

gef.: 399.1072

#### 5.5.4.20.4 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (242)

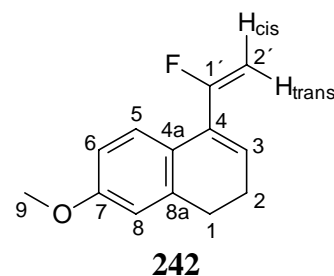
Die in untenstehender Tabelle angegebene Menge *para*-Toluolsulfonsäure-2-fluor-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)-ethylester (**255**) wurde in abs. Toluol gelöst und in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn mit Kalium-*tert*-butanolat bei der aufgeführten Temperatur umgesetzt. Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch mit 12 ml Diethylether versetzt, zweimal mit je 3 ml Wasser und einmal mit 3 ml 5%iger Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das jeweilige Produktgemisch wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in den folgenden DIELS-ALDER-Versuchen (siehe Abschn. 3.5.2.3.2) eingesetzt. Die unten angegebenen spektroskopischen Daten wurden den Spektren der Produktgemische entnommen.



255 [mmol] <sup>#</sup> [% NMR] <sup>*</sup>	KO <sup>t</sup> Bu [mmol]	V (Toluol) [ml]	T [°C]	t [h]	242 [% NMR] *	259 [% NMR] *	260 [% NMR] *	261 [% NMR] *	Ausbeute (Gemisch) [mg]
0.287 -	1.04	4	75	21	1	46	2	51	48
0.138 32	0.205	2	45	4	63	2	-	3	33
0.189 4	0.446	7.5	90	13	75	8	3	10	35

<sup>#</sup> Menge des eingesetzten Eduktes. <sup>\*</sup> Anteil im Produktgemisch.

#### 4-(1-Fluorvinyl)-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (242)



#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 2.25-2.35 (m, 2 H, 2-H), 2.73 (t, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1-H), 3.80 (s, 3 H, 9-H), 4.71 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(trans)</sub> = 49.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 2'-H<sub>trans</sub>), 4.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 17.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 2'-H<sub>cis</sub>), 6.30 (dt, <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.70-6.76 (m, 2 H, 6-H und 8-H), 7.29 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.3 Hz, 1 H, 5-H).

#### <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

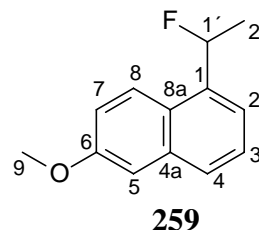
$\delta$  [ppm]: 23.0 (t, C-2), 28.2 (t, C-1), 55.3 (q, C-9), 92.5 (dt, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.9 Hz, C-2'), 111.1 (d, C-6), 113.9 (d, C-8), 124.8 (s, C-4a), 126.4 (d, C-5), 128.2 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, C-3), 131.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 25.4 Hz, C-4), 138.3 (s, C-8a), 158.9 (s, C-7), 163.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 251.8 Hz).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -98.8 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 49.1$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 17.2$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 204 (100) [ $\text{M}^+$ ], 189 (49) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 184 (2) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 173 (8) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ],  
159 (16) [ $\text{M}^+ - \text{CFCH}_2$ ], 153 (3) [172 - HF], 146 (16), 133 (7), 115 (6) [ $\text{C}_9\text{H}_7^+$ ].

**1-(1-Fluorethyl)-6-methoxynaphthalin (259)** **$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 1.72 (dd,  $^3J_{\text{H,F}} = 23.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$  Hz, 3 H, 2'-H), 3.83 (s, 3 H, 9-H), 6.19 (dq,  $^3J_{\text{H,F}} = 6.4$  Hz,  $^2J_{\text{H,F}} = 47.0$  Hz, 1'-H), 7.02-7.20 (m, 2 H, 7-H und 5-H), 7.28-7.42 (m, 2 H, 2-H und 3-H), 7.59-7.65 (m, 1 H, 4-H), 7.84 (dd,  $^4J_{\text{H,H}}$  oder  $^5J_{\text{H,F}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1 H, 8-H).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 22.4 (dq,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$  Hz, C-2'), 55.2 (q, C-9), 89.0 (dt,  $^1J_{\text{C,F}} = 167.9$  Hz, C-1'), 106.9 (d, C-5), 118.9 (d, C-7), 120.4 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 10.2$  Hz, C-2), 124.8 (d, C-4 oder C-8), 125.9 (d, C-4 oder C-9), 127.6 (d, C-3), 135.4 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 28.0$  Hz, C-1), 157.3 (s, C-6).<sup>&</sup>

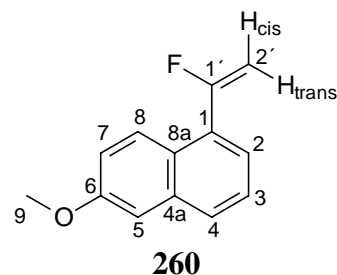
 **$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: -169.5 (dq,  $^3J_{\text{F,H}} = 23.6$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 47.0$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 204 (77) [ $\text{M}^+$ ], 189 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 184 (38) [ $\text{M}^+ - \text{HF}$ ], 173 (28) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ],  
159 (5), 157 (3) [ $\text{M}^+ - \text{CHFCH}_3$ ], 153 (12) [172 - HF], 146 (20), 141 (20), 115  
(12) [ $\text{C}_9\text{H}_7^+$ ], 94 (5), 76 (2) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ], 63 (3).

<sup>&</sup> Die Signale von C-4a und C-8a konnten nicht sicher identifiziert werden.

**1-(1-Fluorvinyl)-6-methoxynaphthalin (260)****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

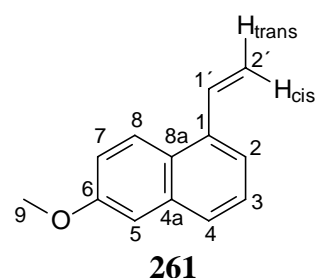
$\delta$  [ppm]: 4.77 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(trans)} = 48.2$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz, 1 H, 2'-H<sub>trans</sub>), 5.03 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 16.2$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz, 1 H, 2'-H<sub>cis</sub>).<sup>+</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -88.3 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 48.2$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 16.2$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 202 (100) [M<sup>+</sup>], 187 (34) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 182 (3) [M<sup>+</sup> - HF], 171 (38) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 159 (49), 157 (14) [M<sup>+</sup> - CFCH<sub>2</sub>], 139 (11), 133 (18), 115 (3) [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**1-Vinyl-6-methoxynaphthalin (261)****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 3.83 (s, 3 H, 9-H), 5.37 (dd,  $^3J_{\text{H,H}(cis)} = 11.0$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz, 2'-H<sub>trans</sub>), 5.69 (dd,  $^3J_{\text{H,H}(trans)} = 17.4$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz, 2'-H<sub>cis</sub>), 7.09 (dd,  $^3J_{\text{H,H}(trans)} = 17.4$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}(cis)} = 11.0$  Hz, 1'-H), 7.02-7.20 (m, 2 H, 5-H und 7-H), 7.28-7.42 (m, 2 H, 2-H und 3-H), 7.58 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1 H, 4-H), 7.93 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 55.2 (q, C-9), 106.4 (d, C-5), 116.9 (t, C-2'), 118.6 (d, C-7), 121.5 (d, C-2), 125.2 (d, C-8), 126.2 (d, C-3), 126.6 (s, C-8a), 126.9 (d, C-4), 129.0 (s, C-4a), 134.5 (d, C-1'), 134.9 (s, C-1), 157.5 (s, C-6).

<sup>+</sup> Die anderen Signale konnten im Spektrum des Gemisches nicht sicher identifiziert werden

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 184 (100) [M<sup>+</sup>], 169 (30) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 153 (28) [M<sup>+</sup> – OCH<sub>3</sub>], 141 (38) [169 – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub> – H], 115 (17) [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 92 (3) [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub><sup>+</sup>], 76 (5) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>].

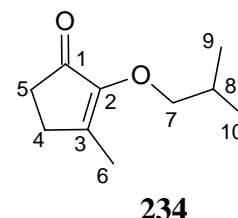
Die Daten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums von **261** stimmen mit den in der Lit.<sup>341</sup> beschriebenen überein.

**5.5.4.21 Darstellung des Dienophils 2-Methylcyclopent-2-enon (179)****5.5.4.21.1 2-Isobutoxy-3-methyl-cyclopent-2-en-1-on (234)<sup>281</sup>**

24.95 g (222.5 mmol) 3-Methyl-1,2-cyclopentadion (**233**) und 2.5 g (13.2 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 300 ml Benzol mit 60 ml Isobutylalkohol 4 Tage am Soxhletextraktor, der mit Molekularsieb 4 Å gefüllt war, unter Rückfluß gekocht. Die organische Phase wurde mit 1 M Natriumhydroxid- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verblieb eine schwarze Flüssigkeit, die im Ölpumpenvakuum destilliert wurde. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 20.44 g (121.7 mmol, 55 %) (Lit.<sup>281</sup>: 95 %)

**Sdp.:** 78°C / 2 mbar (Lit.<sup>17</sup>: 82-85°C / 0.4 Torr)

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 168 (12) [M<sup>+</sup>], 125 (4) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 112 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>], 84 (99) [112 – CO], 69 (32) [84 – CH<sub>3</sub>], 57 (28) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 56 (22) [84 – CO], 41 (52) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (27) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

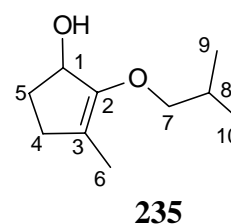
**5.5.4.21.2 2-Isobutoxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-ol (235)<sup>281</sup>**

4.83 g (127 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 150 ml abs. Diethylether suspendiert und auf 0 °C gekühlt, 20.44 g (121.7 mmol) 2-Isobutoxy-3-methyl-2-cyclopent-2-enon (**234**) in 30 ml abs. Diethylether innerhalb von 35 min zugetropft und dann 16 h bei

Raumtemperatur gerührt. Zur Zerstörung überschüssigen Hydrids wurden anschließend unter Eiskühlung 20 ml Ethylacetat zugetropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurden wiederum unter Eiskühlung 5 ml Wasser, 5 ml 15 %ige Natriumhydroxid-Lösung und schließlich 10 ml Wasser zugegeben und die Mischung noch 15 Minuten gerührt. Der graue Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Diethylether extrahiert, worauf die vereinigten Etherlösungen über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde im Ölpumpenvakuum destilliert und so **235** als farloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 13.26 g (78.0 mmol, 64 %) (Lit.<sup>281</sup>: 94.5 %)

**Sdp.:** 85 °C / 1.5 mbar (Lit.<sup>281</sup>: 79-81 °C / 1 Torr)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 0.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 6 H, 9-H, 10-H), 1.75-1.80 (m, 4 H, 6-H, 8-H), 2.35-2.40 (m, 2 H, 4-H), 2.51-2.57 (m, 2 H, 5-H), 3.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.4 Hz, 2 H, 7-H), 3.15-3.28 (m, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ [ppm]: 9.9 (q, C-6), 18.7 (q, C-9, C-10), 26.3 (t, C-5), 30.7 (d, C-8), 34.1 (t, C-4), 69.5 (t, C-7), 84.0 (d, C-1), 88.5 (s, C-3), 141.8 (s, C-2).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 170 (19) [M<sup>+</sup>], 152 (11) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 114 (35) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>], 96 (100) [114 - H<sub>2</sub>O], 81 (25) [96 - CH<sub>3</sub>], 68 (56) [96 - CO], 57 (40) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 41 (46) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (20) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**IR** (Film zwischen Natriumchlorid-Platten):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3366 (br, v-OH), 2967-2871 (mehrere s, v-CH), 1694 (m, v-C=C, nicht konjugiert), 1473 (m,  $\delta$ -CH<sub>2</sub>), 1384 und 1377 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1329 (m,  $\delta$ -OH), 1212 (m, v-C-O), 1067 und 1054 (m, C-O-C), 1095 (m, C-OH).

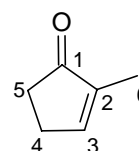
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Lit.<sup>281</sup> beschriebenen überein.

5.5.4.21.3 **2-Methylcyclopent-2-enon (179)**<sup>281</sup>

Zu 13.16 g (77.4 mmol) 2-Isobutoxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-ol (**235**) in 50 ml frisch destilliertem 1,4-Dioxan gab man 34 ml 1 M Schwefelsäure und erhitzte die Mischung in einer Argonatmosphäre für 4.5 h unter Rückfluß. Die abgekühlte, dunkelgelbe Lösung wurde mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und 40 ml Diethylether versetzt, die wäßrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und viermal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 25 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig im Vakuum entfernt, der Rückstand fraktioniert destilliert und so **179** als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 4.98 g (51.9 mmol, 67 %) (Lit.<sup>281</sup>: 78 %)

**Sdp.:** 61 °C / 15 mbar (Lit.<sup>281</sup>: 50-52 °C / 16-17 Torr)

**179**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.73-1.80 (m, 3 H, 6-H), 2.35-2.40 (m, 2 H, 4-H), 2.51-2.57 (m, 2 H, 5-H), 7.33 (m, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 9.9 (q, C-6), 26.2 (t, C-4), 34.1 (t, C-5), 141.8 (s, C-2), 158.3 (d, C-3), 209.9 (s, C-1).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 96 (83) [M<sup>+</sup>], 81 (6) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 68 (15) [M<sup>+</sup> - CO], 67 (100), 53 (48) [68 - CH<sub>3</sub>], 41 (27) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 39 (58) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Lit.<sup>281</sup> beschriebenen überein.



#### 5.5.4.22 3-Methoxy-12,13-dimethyl-6,7,11,12,13,14,15,16-octahydrocyclopenta[ $\alpha$ ]-phenantren-17-on (**254**)

155 mg (1.61 mmol) 2-Methylcyclopent-2-enon (**179**) und 242 mg (1.11 mmol) 1-(1-Propenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-1-vinylnaphthalin-1-ol (**245**) (15 : 85 *E/Z*-Gemisch, verunreinigt mit 10 % (**246**) (9 : 1 *E/Z*-Gemisch) und 17 % **174**) aus Abschn. 5.5.4.19.1 wurden in 1 ml abs. Toluol mit je einer Spur Iod und Hydrochinon versetzt und im Glaskolben mit YOUNG-Hahn auf 150 °C erhitzt, worauf sich die Reaktionslösung von rötlich nach gelb verfärbte. Nach 19 h wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur 95 mg (0.99 mmol) **179** zugegeben und für weitere 21.5 h auf 150 °C erhitzt. Nach dieser Zeit resultierte eine rotbräunliche Lösung. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (2x19 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 80:1, 4:1) gereinigt. **254** ist ein gelboranges, bei Raumtemperatur teilkristallisiertes Öl. Die für die Diastereomere angegebenen spektroskopischen Daten wurden den Spektren des Gemisches entnommen.

**Ausbeute:** 141 mg (0.48 mmol, 41 % über 2 Stufen; 48 % unter Berücksichtigung von 31 mg (0.18 mmol) reisoliertem **174**)

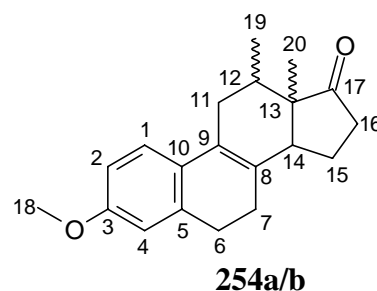
**Diastereomerenverhältnis:** 79 : 21 (**254 a/b**)

Für das Diastereomergemisch, welches gaschromatographisch nicht getrennt werden konnte, wurde folgendes Massenspektrum erhalten:

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 296 (100) [ $M^+$ ], 281 (11) [ $M^+ - CH_3$ ], 265 (4) [ $M^+ - OCH_3$ ], 254 (9) [ $M^+ - COCH_2$ ], 253 (13), 240 (29) [ $265 - C_2H$ ], 239 (32), 225 (60) [ $240 - CH_3$ ], 210 (13), 200 (6) [ $M^+ - C_6H_8O$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 195 (11), 185 (6) [ $200 - CH_3$ ], 178 (12), 169 (4) [ $200 - OCH_3$ ], 165 (23), 152 (12), 128 (7), 115 (8), 97 (4) [ $C_6H_8O + H^+$ ], 91 (4) [ $C_7H_7^+$ ], 77 (5) [ $C_6H_5^+$ ], 41 (4) [ $C_3H_5^+$ ].

**3-Methoxy-12,13-dimethyl-6,7,11,12,13,14,15,16-octahydrocyclopenta[ $\alpha$ ]-phenantren-17-on (254) (Hauptdiastereomer)**



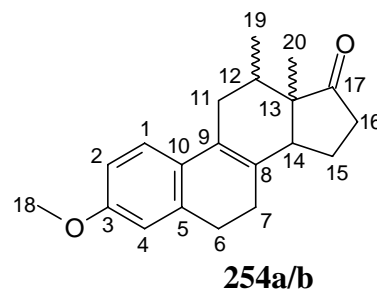
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

$\delta$  [ppm]: 1.18 (s, 3 H, 20-H), 1.20 (d, 3 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 19-H), 1.80-1.95 (m, 2 H, 12-H, 15-H), 2.00-2.22 (m, 1 H, 15-H), 2.05-2.25 (m, 1 H, 11-H), 2.10-2.30 (m, 2 H, 16-H), 2.13 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 2 H, 7-H), 2.30-2.46 (m, 1 H, 11-H), 2.57-2.65 (m, 1 H, 14-H), 2.73 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 2 H, 6-H), 3.79 (s, 3 H, 18-H), 6.70 (s, 1 H, 4-H), 6.71 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 2-H), 7.09 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):

$\delta$  [ppm]: 16.1 (q, C-19), 22.4 (q, C-20), 23.8 (t, C-15), 27.1 (t, C-7), 28.9 (t, C-6), 31.3 (t, C-11), 35.0 (d, C-12), 37.9 (t, C-16), 49.9 (s, C-13), 50.2 (d, C-14), 55.2 (q, C-18), 110.9 (d, C-2), 113.4 (d, C-4), 123.1 (d, C-1), 127.8 (s, C-9), 129.4 (s, C-10), 131.0 (s, C-8), 137.0 (s, C-5), 158.1 (s, C-3), 223.8 (s, C-17).

**3-Methoxy-12,13-dimethyl-6,7,11,12,13,14,15,16-octahydrocyclopenta[ $\alpha$ ]-phenantren-17-on (254) (Minderdiastereomer)**



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

$\delta$  [ppm]: 0.95 (s, 3 H, 20-H), 0.97 (d, 3 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 19-H), 1.75-1.85 (m, 1 H, 15-H), 1.95-2.10 (m, 1 H, 12-H), 2.05-2.15 (m, 3 H, 7-H, 11-H), 2.25-2.35 (m, 1 H, 15-H), 2.30-2.50 (m, 3 H, 11-H, 16-H), 2.57-2.65 (m, 1 H, 14-H), 2.65-2.85 (m, 2 H, 6-H), 3.79 (s, 3 H, 18-H), 6.70-6.90 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 7.12 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = \text{ca. } 7.9$  Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):

$\delta$  [ppm]: 15.0 (q, C-19), 15.1 (q, C-20), 25.5 (t, C-15), 27.2 (t, C-7), 28.1 (d, C-12), 28.9 (t, C-6), 30.7 (t, C-11), 36.5 (t, C-16), 50.0 (d, C-14), 50.4 (s, C-13), 55.2 (q, C-18), 110.9 (d, C-2), 113.5 (d, C-4), 123.0 (d, C-1), 125.3 (s, C-9 oder C-10), 128.8 (s, C-10 oder C-9), 131.7 (s, C-8), 137.0 (s, C-5), 158.1 (s, C-3), 222.0 (s, C-17).

Die Signalzuordnungen von **254a/b** sind durch  $^1\text{H-}^1\text{H-}$  und  $^1\text{H-}^{13}\text{C-NMR}$ -Korrelationsspektren belegt.

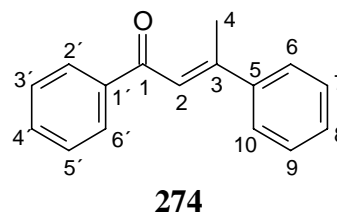
### 5.5.5 Modellreaktionen zur Synthese fluorierter Steroide durch DIELS-ALDER-Reaktion

#### 5.5.5.1 DIELS-ALDER-Reaktion von $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) mit Maleinsäureanhydrid (**271**)

Gemäß AAV 2 (Abschn. 5.2) wurden 155 mg (1.27 mmol)  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) mit 209 mg (2.03 mmol) Maleinsäureanhydrid (**271**) umgesetzt (4 min, 2x7 min). Das Reaktionsgemisch enthielt laut GC 45 % Maleinsäureanhydrid (**271**), 31 % Acetophenon (**273**), 10 % (*E*)-1,3-Diphenylbut-2-en-1-on (**274**) und 7 % 1,3,5-Triphenylbenzol (**275**) und weitere kleinere Anteile von nicht identifizierten Produkten.  $\alpha$ -Fluorstyrol (**100**) konnte hingegen nicht mehr detektiert werden. Das Rohprodukt wurde auf wenig Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. (*E*)-1,3-Diphenylbut-2-en-1-on (**274**) und Acetophenon (**273**) wurden jeweils als hellgelbes Öl, 1,3,5-Triphenylbenzol (**275**) als weißer Feststoff erhalten.

#### (*E*)-1,3-Diphenylbut-2-en-1-on (**274**)

**Ausbeute:** 25 mg (0.11 mmol, 17 %)



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 2.59 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$  Hz, 3 H, 4-H), 7.16 (q,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$  Hz, 1 H, 2-H), 7.36-7.58 (m, 8 H, 6-H bis 10-H, 3'-H bis 5'-H), 7.99 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 2 H, 2'-H, 6-H').

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 18.9 (q, C-4), 122.2 (d, C-2), 126.5 (d, 2 C, C-6, C-10), 128.3, 128.5, 128.6 (je d, je 2 C, C-2', C-3', C-5', C-6', C-7, C-9), 129.1 (d, C-8), 132.5 (d, C-4'), 139.4 (s, C-5), 142.8 (s, C-1'), 154.9 (s, C-3), 191.8 (s, C-1).

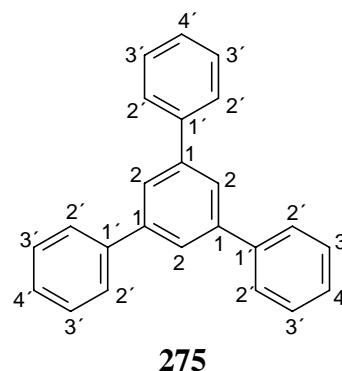
**GC-MS** (70 eV):

$m/z$  (%): 222 (86) [ $\text{M}^+$ ], 221 (100), 207 (24) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 194 (7), 179 (8), 145 (16) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ ], 131 (9), 117 (14) [145 - CO], 115 (44) [ $\text{C}_9\text{H}_7^+$ ], 105 (22) [ $\text{COC}_6\text{H}_5^+$ ], 91 (15) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 77 (32) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 65 (5) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 51 (13) [ $\text{C}_4\text{H}_3^+$ ], 39 (2) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten von **274** stimmen mit denen der Lit.<sup>342</sup> überein.

**1,3,5-Triphenylbenzol (275)**

**Ausbeute:** 13 mg (0.04 mmol, 10 %)

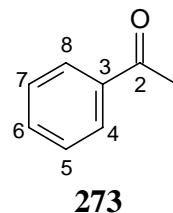
 **$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 7.30-7.50 (m, 9 H, 3'-H, 4'-H), 7.70 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 6 H, 2'-H), 7.78 (s, 3 H, 2-H).

**GC-MS** (70 eV):

$m/z$  (%): 306 (100) [ $\text{M}^+$ ], 229 (7) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ ], 228 (10), 151 (6) [229 -  $\text{C}_6\text{H}_6$ ], 77 (2) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 51 (2) [ $\text{C}_4\text{H}_3^+$ ], 39 (1) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten von **275** stimmen mit denen der Lit.<sup>343</sup> überein.

**Acetophenon (273)****Ausbeute:** 27 mg (0.23 mmol, 18 %)**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  [ppm]: 2.59 (s, 3 H, 1-H), 7.35-7.59 (m, 3 H, 5-H bis 7-H), 7.99 (dd,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$  Hz, 2 H, 4-H, 8-H).**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  [ppm]: 26.5 (q, C-1), 128.3, 128.5 (je d, je 2 C, C-4, C-5, C-7, C-8), 133.0 (s, C-6), 137.2 (s, C-3), 198.0 (s, C-2).**GC-MS** (70 eV): $m/z$  (%): 120 (40) [M<sup>+</sup>], 105 (100) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 77 (86) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (35) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 43 (16) [COCH<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten von **273** stimmen mit denen der Lit.<sup>147</sup> überein.

**5.5.5.2 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (279)**

In einem ausgeheiztem 50 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Septum und Argonanschluß wurden 8.4 ml (6.83 g, 33.8 mmol) Tri-*n*-butylphosphin in 11 ml abs. Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und anschließend 1.1 ml (11.8 mmol) Trichlorfluormethan in einer Portion zugepitzt. Die Lösung wurde 2 h bei 0 °C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Phosphoniumsalzlösung wurden 1.02 g (9.3 mmol) Cyclohex-1-encarbaldehyd (**281**) gegeben. Die Lösung wurde auf 47 °C erhitzt und 90 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches tropfte man 13.5 ml 10%ige Natriumhydroxid-Lösung zur mittlerweile orangefarbenen Lösung und rührte weitere 18 h bei Raumtemperatur. Es wurde mit 1 N Salzsäure angesäuert, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 15 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer mit vorgeschalteter VIGREUX-Kolonnen entfernt (Wasserbadtemperatur

max. 40 °C). Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation. 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) ist instabil, verfärbte sich innerhalb weniger Stunden bei Raumtemperatur grünlich und sollte daher direkt weiterverarbeitet werden. Das *E/Z*-Isomerenverhältnis von **279** betrug 1:1. Die isolierten Fraktionen enthielten (*E*)-3-Chlormethylen-cyclohexen (**282**), welches durch Vergleich seines Massenspektrums mit dem der Lit.<sup>344</sup> charakterisiert wurde.

#### Ausbeute:

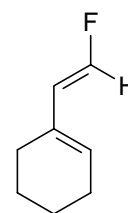
Fraktion	1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen ( <b>279</b> )	Cyclohex-1-encarbaldehyd ( <b>281</b> )	( <i>E</i> )-3-Chlormethylen-cyclohexen ( <b>282</b> )
1 (216 mg, 1.7 mmol, 19 % <sup>*</sup> )	79 % (GC)	4 % (GC)	17 % (GC)
2 (261 mg, 2.1 mmol, 22 % <sup>*</sup> )	61 % (GC)	10 % (GC)	29 % (GC)

**Siedepunkt:** 110 °C (Manteltemperatur) / 62 mbar

#### 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (*E*)-**279**

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -137.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 85.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 20.0 Hz).

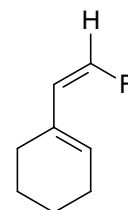


(*E*)-**279**

#### 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (*Z*)-**279**

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -126.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 83.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H(trans)</sub> = 47.7 Hz).



(*Z*)-**279**

Die beiden GC/MS-Spektren von **279** konnten nicht den jeweiligen Isomeren zugeordnet werden:

**279** (geringere Retentionszeit)

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 126 (100) [M<sup>+</sup>], 111 (80) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 109 (15), 105 (3) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>F], 98 (35) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 97 (82), 93 (62) [M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>F], 91 (13), 85

\* Ausbeuteangabe beinhaltet **281** und **282**.

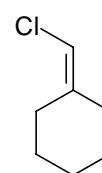
(22), 80 (9) [ $M^+ - C_2H_3F$ ], 79 (45), 77 (13), 65 (9), 59 (12), 41 (5) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (8) [ $C_3H_3^+$ ].

**279** (höhere Retentionszeit)

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 126 (100) [ $M^+$ ], 111 (76) [ $M^+ - CH_3$ ], 109 (22), 105 (4) [ $M^+ - H_2F$ ], 98 (32) [ $M^+ - C_2H_4$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 97 (81), 93 (47) [ $M^+ - CH_2F$ ], 91 (17), 85 (14), 80 (8) [ $M^+ - C_2H_3F$ ], 79 (36), 77 (14), 65 (9), 59 (9), 51 (11), 41 (3) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (6) [ $C_3H_3^+$ ].

**(E)-3-Chlormethylcyclohexen (282)**



**282**

**GC-MS** (70eV):

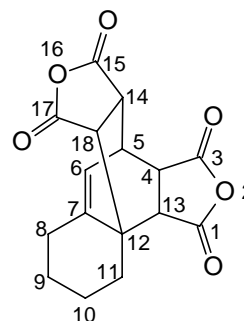
m/z (%): 130/128 (15/60) [ $M^+$ ], 115/113 (4/15) [ $M^+ - CH_2 - H$ ], 93 (100) [ $M^+ - Cl$ ], 91 (55), 79 (80) [ $93 - CH_2$ ], 77 (73), 65 (15) [ $79 - CH_2$ ], 51 (8) [ $65 - CH_2$ ], 41 (4) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (16) [ $C_3H_3^+$ ].

### 5.5.5.3 DIELS-ALDER-Reaktion von 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (279) mit Maleinsäureanhydrid (271)

261 mg (2.1 mmol) 1-(2-Fluorvinyl)-cyclohexen (**279**) (61 % GC), 680 mg (6.9 mmol) Maleinsäureanhydrid (**271**) und eine Spur Hydrochinon in 5 ml abs. Toluol wurden in einen Glaskolben mit YOUNG-Hahn 3.5 h auf 110 °C erhitzt. Das nach Abkühlen gelbbraune heterogene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (3.5x21 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 40:1, 3:1, 0:1) gereinigt. Die letzte Fraktion wurde aus Cyclohexan/Ethylacetat (ca. 2:1) umkristallisiert, zur Entfernung von Maleinsäure in Ethylacetat aufgenommen und wiederholt mit 20%iger Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Naphthofurandion-Derivat **290** als elfenbeinfarbener Feststoff erhalten. 3a,6,7,8,9,9b-Hexahydronaphtho[1,2-c]furan-1,3,-dion **289** war im Rohproduktgemisch zu 18 % (GC) enthalten und wurde lediglich durch sein Massenspektrum charakterisiert (bzw.

durch Isolierung des Folgeproduktes **290** wahrscheinlich gemacht), da es sich im Zuge der Aufarbeitung bzw. Säulenchromatographie weitgehend zersetzte.

**Ausbeute:** 72 mg (0.24 mmol, 11 %, 19 % unter Berücksichtigung der Eduktreinheit)



**290**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm]: 1.37-1.48 (m, 2 H, 9-H), 1.64-1.75 (m, 2 H, 10-H), 2.23-2.30 (dt,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 2 H, 8-H), 2.65 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 2 H, 11-H), 3.43 (d,  $^3J_{\text{H,H(cis)}} = 8.5$  Hz, 2 H, 13-H, 18-H), 3.58 (dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.5$  Hz, 1 H, 5-H), 3.67 (dd,  $^3J_{\text{H,H(cis)}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.5$  Hz, 2 H, 4-H, 14-H), 5.99 (dt,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

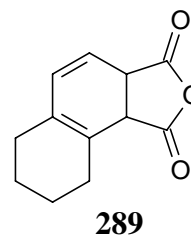
$\delta$  [ppm]: 20.9 (t, C-9), 22.4 (t, C-10), 26.8 (t, C-11), 28.9 (t, C-8), 33.2 (d, C-5), 40.5 (s, C-12), 44.6 (d, 2 C, C-4, C-14), 49.1 (d, 2 C, C-13, C-18), 123.1 (d, C-6), 144.2 (s, C-7), 171.8 (d, 2 C, C-1, C-17), 172.2 (d, 2 C, C-3, C-15).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 302 (5) [ $\text{M}^+$ ], 274 (6) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 229 (2) [ $274 - \text{CO}_2\text{H}$ ], 228 (3), 203 (8) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_2\text{O}_3 - \text{H}$ ; Retro-DIELS-ALDER-Reaktion], 176 (42) [ $203 - \text{CO} + \text{H}$ ], 132 (19) [ $176 - \text{CO}_2$ ], 131 (100) [ $176 - \text{CO}_2\text{H}$ ], 117 (4), 115 (10), 104 (28) [ $132 - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 91 (24), 77 (7) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 65 (4), 51 (4) [ $\text{C}_4\text{H}_3^+$ ], 39 (4) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

Die Struktur von **290** ist durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR-Korrelationspektren belegt.



**3a,6,7,8,9,9b-Hexahydronaphtho[1,2-c]furan-1,3-dion (289)**

GC-MS (70 eV):

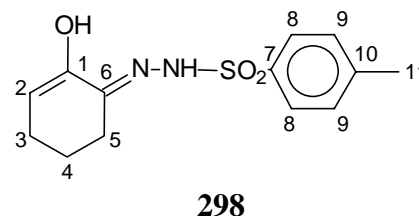
m/z (%): 204 (17) [M<sup>+</sup>], 176 (18) [M<sup>+</sup> – CO], 132 (46) [176 – CO<sub>2</sub>], 131 (38), 117 (12), 115 (14), 104 (100) [132 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 91 (57), 77 (16) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 65 (16), 51 (11) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (9) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**5.5.5.4 Darstellung von 2-Fluorcyclohex-2-enon (294)****5.5.5.4.1 2-Hydroxycyclohex-2-enon-*p*-toluolsulfonylhydrazon (298)<sup>299</sup>**

Innerhalb von 40 min wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 10.00 g (89.3 mmol) Cyclohexan-1,2-dion (**299**) in 10.5 ml Methanol unter Rühren eine 40 °C warme, gesättigte methanolische Lösung von 16.63 g (89.3 mmol) *p*-Toluolsulfonylhydrazin getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 min unter Eiskühlung weitergerührt. Das Monotosylhydrazon **298** wurde abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen.

**Ausbeute:** 16.55 g (59.0 mmol, 66 %) (Lit.<sup>302</sup>: 83 %)

**Schmp.:** 149-150 °C (Zers.; Lit.<sup>302</sup>: 150 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):

δ [ppm]: 1.75 (pseudo qui, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 2 H, 4-H), 2.18 (pseudo q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.9 Hz, 2 H, 3-H), 2.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.44 (s, 3 H, 11-H), 5.50 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 2 H, 9-H), 7.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 2 H, 8-H).

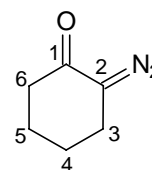
<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD):

δ [ppm]: 21.8 (q, C-11), 23.2 (t, C-5), 24.1 (t, C-3), 26.2 (t, C-4), 110.2 (d, C-2), 129.1 (d, C-8), 130.9 (d, C-9), 137.6 (s, C-7), 145.8 (s, C-10), 147.3 (s, C-1), 151.7 (s, C-6).

#### 5.5.5.4.2 2-Diazocyclohexanon (**297**)<sup>302</sup>

Unter Rühren bei Raumtemperatur gab man 8.0 g (28.5 mmol) des festen Monotosylhydrazons **298** zu einer Lösung von 1.26 g Natriumhydroxid in 145 ml Wasser und unterschichtete mit 43 ml Dichlormethan, sobald das Hydrazon **297** gelöst war. Nach 1 h heftigen Rührens wurde die untere, gelbe Schicht abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde noch dreimal in derselben Weise mit Dichlormethan ausgewaschen. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden einmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das Produkt als gelbes Öl, welches laut Gaschromatographie und NMR-Untersuchungen rein war.

**Ausbeute:** 3.0 g (24.2 mmol, 85 %) (Lit.:<sup>302</sup> 75 %)



**297**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.73-1.84 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.33 (tm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2 H, 3-H), 2.75 (tm, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 2 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 22.0, 22.3, 22.3 (je t, C-3, C-4, C-5), 37.3 (t, C-6), 63.4 (s, C-2), 194.0 (s, C-1).

**GC-MS** (70eV):

m/z (%): 96 (100) [M<sup>+</sup> – N<sub>2</sub>], 67 (67) [96 – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 40 (23) [67 – C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur<sup>345</sup> beschriebenen überein.

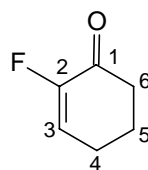
#### 5.5.5.4.3 2-Fluorcyclohex-2-enon (**294**)<sup>299</sup>

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden 1.69 g (7.2 mmol) Phenylselenenylbromid und 980 mg (7.7 mmol) Silberfluorid in 17.5 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Argon ca. 30 min bei 5–10 °C in einem Ultraschallbad belassen, bis sich ein gelber Niederschlag absetzte. Es wurden 872 mg (7.0 mmol) 2-Diazocyclohexanon (**297**) in 24.5 ml abs. Dichlormethan zugegeben und bei gleicher Temperatur weitere 1.5 h mit Ultraschall

behandelt. Nach Zugabe von **297** wurde die Lösung erst ockerfarben, dann rosa und letztlich rot. Die Lösung wurde mit 8.4 ml einer 30%igen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt, woraufhin sie sich gelb verfärbte. Nach weiteren 30 min im Ultraschallbad hatte die Lösung eine ockergelbe Farbe. Es wurden 30 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. **294** wurde durch Säulenfiltration an Kieselgel (3x9 cm, Diethylether) vorgereinigt und anschließend in den DIELS-ALDER-Versuchen eingesetzt.

**Rohausbeute:** 850 mg (Lit.<sup>299</sup>: 52 %)

**Reinheit:** 53 % (GC)



**294**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 1.95-2.60 (m, 6 H, 4-H bis 6-H), 6.45 (dt, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 14.1 Hz, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 22.6 (t, C-5), 23.8 (dt, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, C-4), 38.3 (dt, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, C-6), 125.1 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 12.7 Hz, C-3), 154.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 260.7 Hz, C-2), 191.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 19.1 Hz, C-1).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -130.4 (dm, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 14.1 Hz).

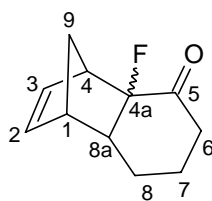
**GC-MS** (70eV):

m/z (%): 114 (75) [M<sup>+</sup>], 95 (2) [M<sup>+</sup> - F], 86 (55) [M<sup>+</sup> - CO], 73 (52) [86 - CH<sub>2</sub> + H], 66 (10) [86 - HF], 58 (100) [73 - CH<sub>3</sub>], 39 (45) [58 - F].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>299</sup> überein.

### 5.5.5.5 DIELS-ALDER-Reaktion von 2-Fluorcyclohex-2-enon (**294**) mit Cyclopentadien

Unter Argonatmosphäre wurden in einer ausgeheizten Apparatur zu einer Lösung von 42 mg (0.37 mmol, 53 % GC) 2-Fluorcyclohex-2-enon (**294**) in 1 ml abs. Dichlormethan bei  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  0.8 ml (0.18 mmol) einer 0.22 M  $\text{TiCl}_4$ -Lsg. in abs. Dichlormethan getropft. Nach 15 min Rühren wurden 0.5 ml (6 mmol) Cyclopentadien zugetropft. Die Reaktionskontrolle nach 85 min zeigte ca. 13%igen Umsatz zu einem Produkt an, dessen Massenspektrum 4a-Fluor-4,4a,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-1,4-methano-naphthalin-5-on (**300**) wahrscheinlich macht.



**300**

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 180 (2)  $[\text{M}^+]$ , 160 (3)  $[\text{M}^+ - \text{HF}]$ , 152 (1)  $[\text{M}^+ - \text{CO}]$ , 151 (1)  $[\text{M}^+ - \text{CO} - \text{H}]$ , 137 (1)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2]$ , 132 (3)  $[\text{M}^+ - \text{CO}]$ , 123 (3)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2]$ , 115 (30)  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{OF} + \text{H}^+]$ ; Retro-Diels-ALDER-Reaktion, 109 (5)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2]$ , 96 (3)  $[\text{M}^+ - \text{F}]$ , 95 (3), 66 (100)  $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_7\text{OF}]$ ; Retro-Diels-ALDER-Reaktion, 55 (4)  $[\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+]$ , 41 (2)  $[\text{C}_3\text{H}_5^+]$ , 39 (3)  $[\text{C}_3\text{H}_3^+]$ .

## 5.6 Fluorierte Cantharidinanaloga

### 5.6.1 Darstellung monofluorierter Cantharidinanaloga

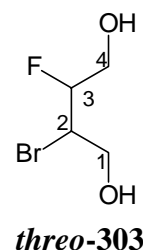
#### 5.6.1.1 Synthese von Fluormaleinsäureanhydrid (58a)

##### Syntheseweg A: cis-But-2-en-1,4-diol (302) als Edukt

##### *threo*-2-Brom-3-fluorbutan-1,4-diol (303)

Nach AAV 7 (Abschn. 5.2) wurde *cis*-But-2-en-1,4-diol (**302**) (4.43 g, 50.3 mmol) mit 10.7 g (60.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 17.0 ml (147.8 mmol)  $\text{Me}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  umgesetzt. Als Lösungsmittel wurden jedoch 25 ml Ethylacetat verwandt. Abweichend von AAV 7 wurden nach der Neutralisation mit konz.  $\text{NH}_3$  30 ml Ethylacetat zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde fünfmal mit je 35 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt auf 5 g Kieselgel aufgezogen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (4x23 cm, Dichlormethan/Aceton 8 : 1) gereinigt. *threo*-2-Brom-3-fluorbutan-1,4-diol (**303**) ist ein hellgelbes, teilweise kristallisiertes Öl.

**Ausbeute:** 4.05 g (21.7 mmol, 43 %)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  [ppm]: 3.79 (ddd,  $^3J_{\text{H,F}} = 23.4$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.3$  Hz, 1 H, 4-H), 3.90 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$  Hz, 1 H, 1-H), 3.90 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 1 H, 1-H), 3.95 (ddd,  $^3J_{\text{H,F}} = 24.3$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.3$  Hz, 1 H, 4-H), 4.04 (br s, 2 H, OH), 4.17 (dddd,  $^3J_{\text{H,F}} = 23.4$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.3$  Hz, 1 H, 2-H), 4.75 (dddd,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.6$  Hz,  $^2J_{\text{H,F}} = 47.0$  Hz, 1 H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  [ppm]: 52.3 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$  Hz, C-2), 62.5 (dt,  $^2J_{\text{C,F}} = 35.6$  Hz, C-4), 62.6 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz, C-1), 90.9 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 180.5$  Hz, C-3).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  [ppm]: -196.5 (dd,  $^3J_{\text{F,H}} = 23.4$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 47.0$  Hz).

**GC-MS** (70 eV) (Bis-TMS-Ether)

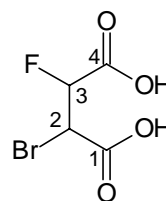
m/z (%): 317/315 (1/1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 297/295 (3/3) [317/315 - HF], 235 (7) [317/315 - HBr], 223 (5), 145 (6), 143 (8), 121 (2) [ $\text{TMSOCHF}^+$ ], 103 (38) [121 - F + H], 73 (100) [ $\text{TMS}^+$ ], 69 (37) [ $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$ ], 43 (14), 41 (17).

***threo*-2-Brom-3-fluorbutandisäure (*threo*-304) (durch JONES-Oxidation)**

384 mg (2.05 mmol) *threo*-2-Brom-3-fluorbutan-1,4-diol (*threo*-303) wurden in 40 ml Aceton gelöst. Bei einer Temperatur von 0 °C wurde 5.0 ml JONES-Reagenz<sup>§</sup> zugetropft und anschließend 45 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vernichtung des überschüssigen Cr(VI) tropfte man 9 ml Isopropanol bei 0 °C zur orangefarbenen Suspension, die einen grünen, voluminösen Feststoff enthielt. Der nun gelbgrünlichen Suspension wurde soviel Wasser zugefügt, bis sich der grüne Feststoff löste. Es wurde sechsmal mit je 30 ml Ethylacetat ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt (280 mg) säulenchromatographisch (1.5x10 cm, Ethylacetat) unvollständig gereinigt. Die erhaltene *threo*-2-Brom-3-fluorbutandisäure (*threo*-304) ist ein farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 180 mg (0.83 mmol, 41 %)

**Reinheit:** 70 % ( $^{19}\text{F}$ -NMR)  
85 % (GC des Bis-TMS-Esters)

***threo*-304** **$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 5.57 (dd,  $^3J_{\text{H,F}} = 26.2$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz, 1 H, 2-H), 6.13 (dd,  $^2J_{\text{H,F}} = 46.7$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 3.1$  Hz, 1 H, 3-H).

<sup>§</sup> Das JONES-Reagenz wurde wie folgt dargestellt: 77 ml Wasser wurden mit 26 g  $\text{CrO}_3$  und 23 ml konz. Schwefelsäure gemischt.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 45.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.1 Hz, C-2), 86.9 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 191.7 Hz, C-3), 166.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 45.2 Hz, C-4), 167.0 (s, C-1).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -195.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>F,H</sub> = 46.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 26.2 Hz).

**GC-MS** (70 eV) (Bis-TMS-Ester)

m/z (%): 331/329 (6/7) [M<sup>+</sup> - 2 CH<sub>3</sub> + H], 326/324 (6/5) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub> - F], 249 (16) [331/329 - HBr], 235 (5) [249 - CH<sub>3</sub> + H], 207 (4) [249 - CH<sub>3</sub>Si + H], 163 (3) [207 - CO<sub>2</sub>], 157 (9), 148 (9) [163 - CH<sub>3</sub>], 147 (44), 143 (8) [162 - HF], 133 (6) [148 - CH<sub>3</sub>], 107 (14), 103 (8), 73 (100) [TMS<sup>+</sup>], 55 (12) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>], 45 (21) [COOH<sup>+</sup>].

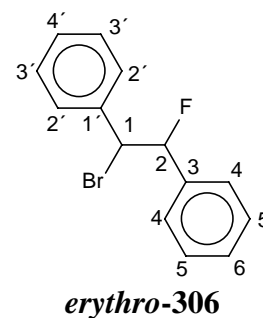
**Syntheseweg B: (E)-Stilben (305) als Edukt*****erythro*-1-Brom-2-fluor-1,2-diphenylethan (*erythro*-306)**

ACHTUNG: Da Glasgeräte durch OLAHS Reagenz angegriffen werden, sind Reaktionen mit diesem Reagenz in Teflon- oder Polypropylengeräten durchzuführen.

Nach AAV 7 (Abschn. 5.2) wurden in einem 250 ml-Teflonkolben 9.0 g (50.0 mmol) (*E*)-Stilben (**305**) mit 10.7 g (60 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 8.0 ml (49.2 mmol) Et<sub>3</sub>N·3HF und in 70 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Abweichend von AAV 7 wurden direkt nach der Zugabe von Et<sub>3</sub>N·3HF 6.5 ml (27.5 mmol) OLAHS Reagenz (Py·9HF) vorsichtig zugesetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch nach AAV 7 aufgearbeitet. 1-Brom-2-fluor-1,2-diphenylethan (**306**) wurde so als hellorangefarbene zähe Masse erhalten, die innerhalb weniger Tage bei Raumtemperatur kristallisiert. Die spektroskopischen Daten wurden den Spektren des Diastereomergemisches entnommen.

**Rohausbeute:** 14.02 g (50 mmol, 100 %)

**Diastereomerenverh. (*erythro*/*threo*):** 97 : 3 (GC)

***erythro*-1-Brom-2-fluor-1,2-diphenylethan (*erythro*-306)****<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: 5.06 (dd,  $^3J_{\text{H,F}} = 15.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 1 H, 1-H), 5.76 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz,  $^2J_{\text{H,F}} = 46.0$  Hz, 1 H, 2-H), 7.12-7.33 (m, 10 H, arom. H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

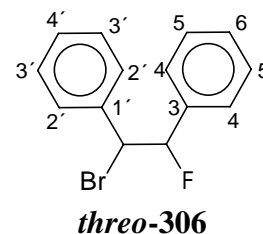
$\delta$  [ppm]: 54.6 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 28.0$  Hz, C-1), 95.5 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 181.8$  Hz, C-2), 126.8 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 6.4$  Hz, 2 C, C-4), 128.2, 128.4, 128.8, 128.9, 129.1 (je d, 8 C, C-5, C-6, C-2', C-3', C-4'), 136.5 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$  Hz, C-3), 136.9 (s, C-1').

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -170.2 (dd,  $^3J_{\text{F,H}} = 15.0$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 46.0$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 280/278 (0.5/1) [M<sup>+</sup>], 260/258 (0/0.5) [M<sup>+</sup> – HF], 199 (91) [M<sup>+</sup> – Br], 180 (74), 179 (95) [199 – HF], 178 (75), 171 (16), 169 (25), 165 (34), 152 (14), 122 (6) [199 – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>], 109 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHF<sup>+</sup>], 89 (28) [109 – HF], 77 (12) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 76 (21), 63 (14), 51 (14) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (7) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

***threo*-1-Brom-2-fluor-1,2-diphenylethan (*threo*-306)****<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm]: -169.8 (dd,  $^3J_{\text{F,H}} = 13.1$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 45.8$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 199 (95) [M<sup>+</sup> – Br], 180 (70), 179 (100) [199 – HF], 178 (61), 169 (22), 165 (43), 152 (14), 122 (11) [199 – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>], 109 (88) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHF<sup>+</sup>], 89 (22) [109 – HF], 76 (47) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> – H], 63 (13), 51 (12) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 40 (7) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup> + H].



Die spektroskopischen Daten von *erythro-306* und *threo-306* stimmen mit den Literaturangaben<sup>309</sup> überein.

### *erythro-2-Brom-3-fluorbutandisäure (304) (durch Rutheniumtetraoxid-Oxidation)*

Eine Suspension aus 45 ml Tetrachlormethan, 45 ml H<sub>2</sub>O, 90 ml Acetonitril, 25.7 g (118 mmol) Natriumperodat und 199 mg (0.9 mmol) Ruthenium(III)chloridmonohydrat wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 695 mg (2.49 mmol) *erythro-1-Brom-2-fluor-1,2-diphenylethan (erythro-306)*, gemäß vorherigem Abschnitt) zugegeben und acht Tage bei Raumtemperatur unter Lichtauschluß gerührt. Danach wurde das Natriumperodat abfiltriert und der Rückstand sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen. Die wäßrige Phase wurde sechsmal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 20 ml Chloroform aufgenommen und viermal mit je 60 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Anschließend säuerte man die vereinigten wäßrigen Phasen mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1-2 an und extrahierte diese sechsmal mit je 25 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 2-Brom-3-fluorbutandisäure (**304**) wurde in Form eines rotbraunen Öles erhalten. **304** wurde ohne weitere Reinigung in die Eliminierungsversuche eingesetzt (Abschn. 3.6.2.1).

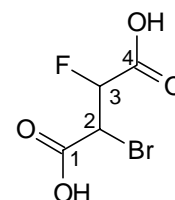
**Ausbeute:** 292 mg (1.35 mmol, 55 %)

**Diastereomernverhältnis (*erythro/threo*):** 96 : 4 (<sup>19</sup>F-NMR)

**Reinheit:** 73 % (<sup>19</sup>F-NMR)

85 % (GC des Bis-TMS-Esters)

### *erythro-2-Brom-3-fluorbutandisäure (erythro-304)*



***erythro-304***

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 5.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 18.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 46.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 3-H), 10.6 (br s, 2 H, COOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 45.0 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-2), 89.2 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 190.7$  Hz, C-3), 166.9 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 46.3$  Hz, C-4), 167.2 (s, C-1).

 **$^{19}\text{F-NMR}$**  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

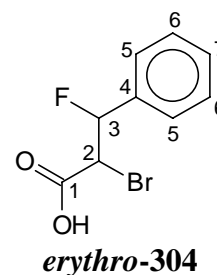
$\delta$  [ppm]: -188.7 (dd,  $^2J_{\text{H,F}} = 46.3$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}} = 18.4$  Hz).

**GC-MS** (70 eV) (Bis-TMS-Ester)

m/z (%): 330/328 (1/1) [ $\text{M}^+ - 2 \text{CH}_3$ ], 325/323 (40/38) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{HF}$ ], 248 (2) [330/328 - HBr], 171 (3), 155 (5), 147 (9) [163 -  $\text{CH}_3 - \text{H}$ ], 143 (8) [162 - HF], 133 (6) [148 -  $\text{CH}_3$ ], 127 (23) [147 - HF], 83 (21), 73 (100) [ $\text{TMS}^+$ ], 45 (12) [ $\text{COOH}^+$ ].

Die spektroskopischen Daten von **threo-304** stimmen mit denen des Produktes der JONES-Oxidation **threo-304** überein.

Als Verunreinigung des obigen Produktes (8 % laut  $^{19}\text{F-NMR}$ ) wurde **erythro-2-Brom-3-fluor-3-phenylpropansäure** (**erythro-304**) identifiziert.

 **$^1\text{H-NMR}$**  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 4.73 (dd,  $^3J_{\text{H,F}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$  Hz, 1 H, 2-H), 5.83 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$  Hz,  $^2J_{\text{H,F}} = 45.3$  Hz, 1 H, 3-H), 7.30-7.65 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 10.1 (br s, 1 H, COOH).

 **$^{13}\text{C-NMR}$**  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 45.3 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 35.6$  Hz, C-2), 93.6 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 174.2$  Hz, C-3), 128.0, 128.1, 128.8 (3 d, 5 C, C-5 bis C-7), 135.8 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 19.1$  Hz, C-4), 172.2 (s, C-1).

 **$^{19}\text{F-NMR}$**  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -159.4 (dd,  $^3J_{\text{F,H}} = 7.6$  Hz,  $^2J_{\text{F,H}} = 45.3$  Hz).

**GC-MS** (70 eV) (TMS-Ester)

m/z (%): 304 (0.5) [ $M^+ - CH_3 + H$ ], 248/246 (3/3) [ $M^+ - TMS + H$ ], 228/226 (3/3) [248/246 - HF], 184/182 (23/23) [228/226 - CO<sub>2</sub>], 167 (57) [248/246 - Br], 147 (52) [167 - HF], 109 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHF<sup>+</sup>], 103 (53) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 91 (8) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 83 (12), 77 (37) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (29) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 44 (7) [CO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

**Syntheseweg C: Butindicarbonsäuredimethylester (308) als Edukt****Fluorfumarsäuredimethylester ((Z)-94)**<sup>312</sup>

Zu einer Mischung aus 18.30 g (120.5 mmol) Cäsiumfluorid, 4.39 g (56.2 mmol) Kaliumhydrogendifluorid und 8.7 ml (483 mmol) Wasser in 905 ml *N,N*-Dimethylformamid gab man 8.56 g (60.28 mmol) Butindicarbonsäuredimethylester (**308**) und rührte 40 min bei 80 °C. Anschließend wurden 400 ml 0.1 N Salzsäure zugegeben und dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 0.1 N Salzsäure gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (6x31 cm, Pentan/Diethylether 6:1) gereinigt. Fluorfumarsäuredimethylester ((Z)-94) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

**Ausbeute:** 2.23 g (13.77 mmol, 23 %) (Lit.:<sup>312</sup> 72 %)

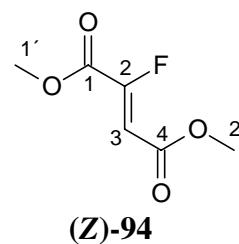
**Isomerenverhältnis (Z/E):** 98 : 2 (<sup>19</sup>F-NMR) (Lit.:<sup>312</sup> 85 : 15)

**Fluorfumarsäuredimethylester ((Z)-94)**

**Schmp.:** 42-43 °C (Cyclohexan/Ethylacetat)

(Lit.:<sup>346</sup> 32 °C (Methanol))

(Lit.:<sup>347</sup> 42-43 °C (Diethylether/Hexan))



**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 3.77 (s, 3 H, 1'-H oder 2'-H), 3.89 (s, 3 H, 1'-H oder 2'-H), 6.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,F(trans)</sub> = 29.8 Hz, 1 H, 3-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 51.9 (q, C-1' oder C-2'), 53.2 (q, C-1' oder C-2'), 107.7 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 3.8$  Hz, C-3), 154.3 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 284.8$  Hz, C-2), 160.3 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 34.3$  Hz, C-1), 162.6 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz, C-1).

 **$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

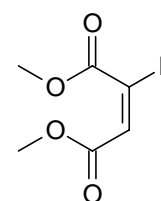
$\delta$  [ppm]: -107.6 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(trans)} = 29.8$  Hz).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 162 (4) [ $\text{M}^+$ ], 131 (100) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 111 (12) [131 - HF], 103 (14) [131 - CO], 72 (12) [ $\text{CH}_3\text{COOCH}^+$ ], 71 (10), 69 (13) [ $\text{C}_3\text{HO}_2^+$ ], 59 (2) [ $\text{COOCH}_3^+$ ], 53 (4) [ $\text{COC}_2\text{H}^+$ ], 44 (13) [ $\text{CO}_2^+$ ], 39 (5).

**Fluormaleinsäuredimethylester ((E)-94)** **$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -113.2 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 17.2$  Hz).

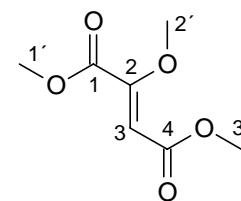
**(E)-94**

Außerdem wurden folgende, in der Originalliteratur<sup>312</sup> nicht erwähnte Nebenprodukte isoliert, die erst nach wenigen Tagen im Kühlschrank kristallisierten:

**Methoxyfumarsäuredimethylester ((Z)-309)**

**Ausbeute:** 501 mg (2.87 mmol, 5 %)

**Schmp.:** 39-40 °C (Cyclohexan/Ethylacetat) (Lit.:<sup>348</sup> 39 °C)

**(Z)-309** **$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 3.69 (s, 3 H, 2'-H), 3.78 (s, 3 H, 1'-H), 3.87 (s, 3 H, 3'-H), 6.11 (s, 1 H, 3-H).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm]: 51.4 (q, C-1' oder C-3'), 52.6 (q, C-1' oder C-3'), 60.8 (q, C-2'), 107.6 (d, C-3), 154.6 (s, C-2), 163.0 (s, C-1 oder C-4), 164.5 (s, C-1 oder C-4).

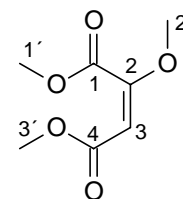
**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 174 (3) [M<sup>+</sup>], 159 (14) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 143 (35) [M<sup>+</sup> – OCH<sub>3</sub>], 142 (12), 127 (8) [143 – CH<sub>3</sub> – H], 115 (63) [143 – CO], 105 (10), 101 (10), 85 (6), 69 (100) [C<sub>3</sub>HO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 59 (40) [COOMe<sup>+</sup>], 53 (16) [COC<sub>2</sub>H<sup>+</sup>], 47 (75), 45 (23) [CO<sub>2</sub>H<sup>+</sup>], 39 (4).

**Methoxymaleinsäuredimethylester ((E)-309)**

**Ausbeute:** 109 mg (0.63 mmol, 1 %)

**Schmp.:** 38-39 °C (Cyclohexan/Ethylacetat) (Lit.:<sup>349</sup> 38-38.5 °C)

**(E)-309****<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ [ppm]: 3.64 (s, 3 H, 2'-H), 3.68 (s, 3 H, 1'-H), 3.81 (s, 3 H, 3'-H), 5.14 (s, 1 H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

δ [ppm]: 51.4 (q, C-1' oder C-3'), 52.7 (q, C-1' oder C-3'), 56.8 (q, C-2'), 93.0 (d, C-3), 162.3, 163.7, 166.0 (je s, C-1, C-2 und C-4).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 174 (7) [M<sup>+</sup>], 159 (19) [M<sup>+</sup> – Me], 143 (49) [M<sup>+</sup> – OMe], 142 (13), 127 (7) [143 – CH<sub>3</sub> – H], 115 (79) [143 – CO], 105 (13), 101 (8), 85 (3), 69 (100) [C<sub>3</sub>HO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 59 (36) [COOMe<sup>+</sup>], 53 (15) [COC<sub>2</sub>H<sup>+</sup>], 47 (69), 45 (13) [CO<sub>2</sub>H<sup>+</sup>], 39 (3).

Die spektroskopischen Daten für **(Z)-94** und **(E)-94** stimmen mit denen in Lit.<sup>350</sup> überein, die für **(Z)-309** und **(E)-309** mit denen in Lit.<sup>351</sup> überein.

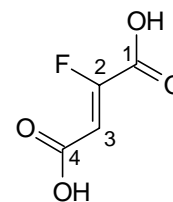
**Fluorfumarsäure ((Z)-301a)**

4.087 g (25.23 mmol) Fluorfumarsäuredimethylester (**(Z)-94**) wurden in 180 ml 0.1 N Salzsäure nach Zugabe von 20 Tropfen konz. Salzsäure (aus einer Pasteurpipette) 13 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wurde sechsmal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit je 150 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit konz. Salzsäure angesäuert und sechsmal mit je 60 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen

über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und **(Z)-301a** als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 2.639 g (19.69 mmol, 78 %)

**Schmp.:** 232-233 °C (Ethylacetat) (Lit.<sup>165</sup>: 236-237 °C, Lit.<sup>346</sup>: 232 °C)



**(Z)-301a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 6.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 29.8 Hz, 1 H, 3-H), 10.64 (br s, 2 H, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 107.9 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, C-3), 154.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 284.8 Hz, C-2), 160.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 35.6 Hz, C-1), 163.0 (s, C-4).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -106.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 29.8 Hz).

**GC-MS** (70 eV): (Bis-TMS-Ester)

m/z (%): 263 (12) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 233 (2) [263 - 2 CH<sub>3</sub>], 171 (3), 161 (4) [M<sup>+</sup> - COOTMS], 127 (25), 95 (6), 93 (15), 83 (13), 77 (100), 75 (27), 73 (68) [TMS<sup>+</sup>], 53 (13), 49 (10), 47 (12), 45 (14) [CO<sub>2</sub>H<sup>+</sup>], 44 (25).

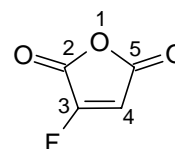
Die spektroskopischen Daten für **(Z)-301a** stimmen mit den Literaturangaben<sup>352</sup> überein.

### Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**)<sup>165</sup>

2.41 g (17.8 mmol) Fluorfumarsäure (**(Z)-301a**) und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1.55 g, 10.9 mmol) wurden in einer einfachen Destillationsapparatur mit CLAISEN-Aufsatz erhitzt. Das Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**) (1.43 g, 69 %), welches als klare Flüssigkeit überdestillierte, enthielt laut pH-Papier kleine Mengen Säure und wurde über eine VIGREUX-Kolonne redestilliert.

**Ausbeute:** 1.20 g (10.4 mmol, 58 %) (Lit.<sup>165</sup>: 76 %<sup>s</sup>)

**Sdp.:** 160 °C (Lit.<sup>165</sup>: 162 °C)



**58a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 6.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 3.3 Hz, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: 109.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, C-4), 157.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 31.8 Hz, C-2), 159.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 20.4 Hz, C-5), 160.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 309.0 Hz, C-3).

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm]: -113.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub> = 3.3 Hz).

Die spektroskopischen Daten sind in der Literatur nicht beschrieben.

### 5.6.1.2 *exo*-2-Fluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion (*exo*-59a) und 2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure (310a)

#### Variante A: Mikrowellenvermittelte DIELS-ALDER-Reaktion

Nach AAV 2 (Abschn. 5.2) wurden 427 mg (3.68 mmol) Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**) und 6 ml (82.7 mmol) Furan nach Evakuierung des Reaktionsgefäßes zur Reaktion gebracht (6 mal 10 min). Mit Aceton wurde die leicht dunkle Reaktionsmischung in einen Rundkolben überführt und 1.5 g Kieselgel zugegeben. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das so auf Kieselgel aufgezogene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (2×16 cm, Pentan/Diethylether 1:1, Diethylether) gereinigt. Hierdurch wurde *exo*-59a von **310a** getrennt. Letztere Verbindung wurde als *exo/endo*-Gemisch im Verhältnis 8 : 1 erhalten. Alle Produkte sind weiße Kristalle, die sich mit der Zeit grünlich verfärben. *Exo*-59a ist hygroskopisch und öffnet sich innerhalb weniger Tage zur Dicarbonsäure *exo,exo*-310a.

<sup>s</sup> Die deutlich höhere Ausbeute ist auf den größeren Ansatz (Faktor 29) zurückzuführen, der natürlich weniger Verluste bei einer (Re)Destillation mit sich bringt.

**Ausbeuten:** 249 mg (1.35 mmol, 37 %) *exo-59a*

245 mg (1.21 mmol, 33 %) **310a**

Variante B: Konventionelle thermische DIELS-ALDER-Reaktion

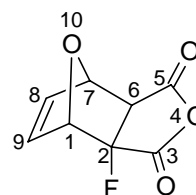
In ein Glasrohr mit YOUNG-Hahn gab man 398 mg (3.43 mmol) Fluormaleinsäureanhydrid (**58a**) und 6 ml (82.7 mmol) Furan und evakuierte das Reaktionsgefäß. Es wurde für 52 h auf 55 °C erhitzt, wobei sich während der Reaktion weiße Kristalle sowie kleine Mengen eines schwarzen Feststoffes bildeten. Furan wurde im Vakuum entfernt und der dunkle Rückstand in 10 ml Aceton aufgenommen. Anschließend wurde wie in Variante A weiterverfahren.

**Ausbeuten:** 440 mg (2.39 mmol, 70 %) *exo-59a* (Lit.<sup>314</sup>: n.b.)

83 mg (0.41 mmol, 12 %) **310a** (als 8:1 *exo/endo*-Gemisch) (Lit.<sup>314</sup>: n.b.)

*exo-2-Fluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion (exo-59a)*

**Schmp.:** 105-107 °C (Pentan/Diethylether) (Lit.<sup>314</sup>: 105-106 °C)



***exo-59a***

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 3.49 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 10.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.34-5.38 (m, 1 H, 1-H oder 7-H), 5.48-5.54 (m, 1 H, 1-H oder 7-H), 6.76 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, J = 1.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H, 8-H oder 9-H), 6.97 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, J = 1.9 Hz, J = 0.7 Hz, 1 H, 8-H oder 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 53.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 16.5 Hz, C-6), 81.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28.0 Hz, C-1), 84.7 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-7), 100.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 214.9 Hz, C-2), 134.9 (d, C-8), 139.7 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-9), 167.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, C-5), 168.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 26.7 Hz, C-3).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

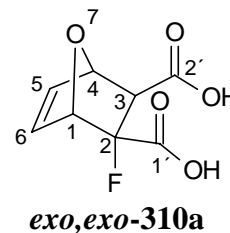
δ [ppm]: -175.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 10.7 Hz).

Die F,H-Kopplung von *exo-59a* stimmt mit der in der Lit.<sup>314</sup> ermittelten überein.



Die spektroskopischen Daten von *exo,exo*-**310a** und *endo,endo*-**310a** wurden den Spektren des Diastereomergemisches entnommen.

*exo,exo*-2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure  
(*exo,exo*-**310a**)



<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 2.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 20.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.05-5.09 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 5.30-5.36 (m, 1 H, 1-H oder 4-H), 6.49 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.9 Hz, J = 1.7 Hz, 5-H oder 6-H), 6.79 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.9 Hz, J = 1.9 Hz, J = 1.2 Hz, 5-H oder 6-H), 9.6 (br s, 2 H, COOH).

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 56.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-3), 81.5 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz, C-4), 82.1 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 25.4 Hz, C-1), 97.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 206.0 Hz, C-2), 134.3 (d, C-5), 139.4 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-6), 169.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 29.2 Hz, C-1'), 170.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-2').

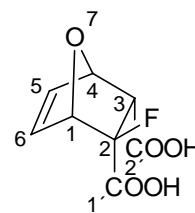
<sup>19</sup>F-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -152.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 20.5 Hz).

GC-MS (70 eV): (nach Retro-DIELS-ALDER Reaktion im Injektor des Gaschromatographen)

m/z (%): 263 (18) [M<sup>+</sup> – Furan – CH<sub>3</sub>], 233 (2) [263 – 2 CH<sub>3</sub>], 148 (12) [M<sup>+</sup> – Furan – CHCO<sub>2</sub>TMS], 147 (66), 73 (100) [TMS<sup>+</sup>], 45 (11) [CO<sub>2</sub>H<sup>+</sup>].

Die F,H-Kopplung von *exo,exo*-**310a** stimmt mit der in der Lit.<sup>314</sup> ermittelten überein. Diese Verbindung wurde nachfolgend durch Hydrolyse von *exo*-**59a** selektiv dargestellt.

**endo,endo-2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure****(endo,endo-310a)****endo,endo-310a****<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm]: 3.43 (dd,  $^3J_{\text{H,F}(cis)} = 30.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$  Hz, 1 H, 3-H), 4.99 (ddd,  $^3J_{\text{H,F}} = 7.9$  Hz,  $J_{\text{H,H}} = 1.9$  Hz,  $J_{\text{H,H}} = 1.2$  Hz, 1 H, 1-H), 5.10 (dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 1.3$  Hz, 1 H, 4-H), 6.36 (ddd,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 5-H oder 6-H), 6.65 (dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 5-H oder 6-H), 9.6 (sehr br s, 2 H, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm]: 56.7 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-3), 79.3 (d, C-4), 85.4 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-1), 132.5 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz, C-6), 137.9 (dd,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz, C-5).<sup>o</sup>

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm]: -144.3 (dd,  $^3J_{\text{F,H}(cis)} = 30.0$  Hz,  $^3J_{\text{F,H}} = 7.9$  Hz).

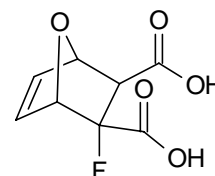
**5.6.1.3 exo,exo-2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure (exo,exo-310a)**

177 mg (0.96 mmol) **exo-59a** wurden in einer Lösung aus 8 ml H<sub>2</sub>O und 4 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung mit 2 N Salzsäure angesäuert und am Rotationsverdampfer im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der feste Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und das Natriumchlorid abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden weiße Kristalle erhalten bzw. ein Öl, welches mit der Zeit kristallisierte. Einkristalle von **exo,exo-310a** wurden durch langsames Eindampfen einer Lösung von **exo,exo-310a** in *tert*-Butylmethylether erhalten. Die Daten der **Röntgenstrukturanalyse** finden sich im Anhang (6.2).

<sup>o</sup> Die quartären Kohlenstoffe können nicht sicher angegeben werden.

**Ausbeute:** 185 mg (0.92 mmol, 95 %).

**Schmp.:** 142-143 °C (Dichlormethan) (Lit.<sup>314</sup>: 141-142 °C)



***exo,exo*-310a**

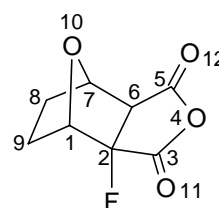
Die spektroskopischen Daten für *exo,exo*-310a stimmen mit den im vorherigen Abschnitt angegebenen überein.

#### 5.6.1.4 *exo*-2-Fluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3,5-dion (2-Fluornorcantharidin, *exo*-56a)

Eine Lösung von 353 mg (1.92 mmol) *exo*-2-Fluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion (*exo*-59a) in 10 ml Ethylacetat wurde mit 16 mg 10%igem Palladium auf Aktivkohle versetzt und die Suspension 21 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde anschließend durch Säulenfiltration (2×12 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Die ersten 250 ml eluierter Lösung enthielten nur *exo*-56a. Elution mit weiteren 250 ml des Lösungsmittelgemisches lieferte nach Entfernen des Lösungsmittels *exo,exo*-57a. Vom Anhydrid *exo*-56a konnten durch langsames Verdampfen einer Ethylacetat/Cyclohexan-Lösung Einkristalle in Form weißer Nadeln erhalten werden, die jedoch an der Luft innerhalb weniger Tage zu *exo,exo*-57a hydrolysierten.

#### *exo*-2-Fluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3,5-dion (2-Fluornorcantharidin, *exo*-56a)

**Ausbeute:** 329 mg (1.77 mmol, 92 %)



***exo*-56a**

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.75-2.01 (m, 3 H, 8-H, 9-H), 2.07-2.21 (m, 1 H, 8-H oder 9-H), 3.58 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 13.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.92-4.96 (m, 1 H, 1-H oder 7-H), 4.97-5.01 (m, 1 H, 1-H oder 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 22.7 (dt, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz, C-9), 27.3 (t, C-8), 54.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-6), 82.6 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz, C-7), 80.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 24.2 Hz, C-1), 98.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 216.2 Hz, C-2), 168.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 26.7 Hz, C-3), 168.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.6 Hz, C-5).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -183.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H(cis)</sub> = 13.1 Hz).

**<sup>17</sup>O-NMR** (CH<sub>3</sub>CN, 333K):

δ [ppm]: 79.2 (1 O, O-10), 302.2 (1 O, O-4), 377.0 (2 O, O-11, O-12).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 186 (3) [M<sup>+</sup>], 167 (1) [M<sup>+</sup> - F], 158 (18) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, M<sup>+</sup> - CO], 142 (1) [M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>] 140 (8), 118 [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FO<sub>3</sub><sup>+</sup>], 114 (9) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>O<sub>5</sub>], 99 (12) [118 - F], 86 (100) [99 - CH], 70 (20), 69 (59), 57 (12), 51 (6), 39 (8).

**Exakte Masse:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>F (186.13)

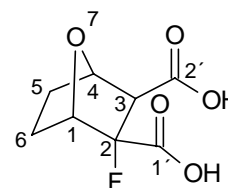
ber.: 186.0328

gef.: 186.0307

***exo,exo*-2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarbonsäure (2-Fluorendothall, *exo,exo*-57a)**

**Ausbeute:** 27 mg (0.13 mmol, 7 %)

**Schmp.:** 145-147 °C (Ethylacetat)



***exo,exo*-57a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.59-1.91 (m, 3 H, 5-H, 6-H), 2.06-2.19 (m, 1 H, 5-H oder 6-H), 3.00 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,F(cis)</sub> = 23.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.68 (d, <sup>3</sup> oder <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 1-H oder 4-H), 4.94 (d, <sup>3</sup> oder <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 1-H oder 4-H), 9.9 (br s, 2 H, COOH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 23.1 (dt,  $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$  Hz, C-6), 28.5 (t, C-5), 59.8 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$  Hz, C-3), 78.9 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz, C-4), 81.2 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$  Hz, C-1), 99.8 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 207.3$  Hz, C-2), 169.0 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 29.2$  Hz, C-1'), 169.6 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 6.4$  Hz, C-2').

 **$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -158.7 (dt,  $^3J_{\text{F,H}} = 23.6$  Hz,  $J_{\text{F,H}} = 4.5$  Hz).

 **$^{17}\text{O}$ -NMR** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 333K):

$\delta$  [ppm]: 87.7 (1 O, O-7), 257.3 (2 O, COOH).

**GC-MS** (70 eV): (Bis-TMS-Ester)

m/z (%): 348 (0.5) [ $\text{M}^+$ ], 333 (10) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 313 (1) [333 - HF], 279 (25), 243 (13), 231 (40) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{TMS}$ ], 189 (17), 171 (15), 151 (19), 147 (37), 77 (21), 75 (27), 73 (100) [ $\text{TMS}^+$ ], 45 (10) [ $\text{CO}_2\text{H}^+$ ].

**Exakte Masse:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_5\text{Si}_2$  (348.51) (Bis-TMS-Ester)

ber.: 333.0990 für  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{FO}_5\text{Si}_2 - \text{CH}_3$

gef.: 333.0977

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_8\text{H}_9\text{FO}_5$  (204.15)

ber.: C 47.07 % H 4.44 %

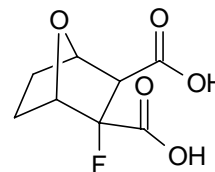
gef.: C 47.51 % H 4.67 %

**5.6.1.5 *exo-exo*-2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarbonsäure (2-Fluorendothall, *exo,exo*-57a)**

234 mg (1.26 mmol) ***exo*-56a** wurden in 30 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach säuerte man die Lösung mit 2 N Salzsäure an und dampfte am Rotationsverdampfer im Vakuum bis zur Trockene ein. Der feste Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und das Natriumchlorid abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der weiße Feststoff in 10 ml Ethylacetat gelöst und durch Kieselgel

(1×6 cm, Ethylacetat (ca. 90 ml)) filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde *exo,exo-57a* als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 240 mg (1.18 mmol, 93 %)



***exo,exo-57a***

Die spektroskopischen Daten für *exo,exo-57a* stimmen mit den im vorherigen Abschnitt angegebenen überein.

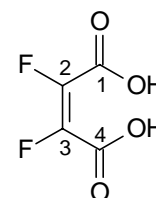
## 5.6.2 Darstellung difluorierter Cantharidinanaloga

### 5.6.2.1 Difluormaleinsäure ((*Z*)-**301b**)<sup>305</sup>

Zu 66 ml 32%iger wäßriger Peressigsäure in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Innenthermometer gab man unter Erwärmen auf 70 °C innerhalb von 30 min 3.49 g (19.4 mmol) *p*-Tetrafluorbenzochinon (**191**). Etwa 15 min nach Ende der Zugabe setzte die Reaktion ein, was durch Anstieg der Innentemperatur um ca. 5 °C zu erkennen ist. Nach 4.5 h Erhitzen auf 70-75 °C wurden Wasser und Essigsäure im Vakuum entfernt. Der gelbe Rückstand wurde in 50 ml Diethylether aufgenommen und filtriert. Zur Vernichtung der Peroxide wurde das Filtrat mit 15 g Eisen(II)-sulfat-7-hydrat versetzt und über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren der Eisensalze und Entfernung des Diethylethers wurde das gelbe Rohprodukt im Vakuum sublimiert (130 °C Ölbadtemperatur/15 mbar). Difluormaleinsäure ((*Z*)-**301b**) wurde in Form nadeliger, farbloser Kristalle erhalten.

**Ausbeute:** 1.44 g (9.5 mmol, 49 %) (Lit.<sup>305</sup>: 59 %, Lit.<sup>318</sup>: 46 %)

**Schmp.:** 218-221 °C (Subl.) (Lit.<sup>305</sup>: 219-220 °C (Subl.))



**(*Z*)-301b**

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 9.7 (br s, 2 H, COOH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 144.7 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 16.5$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 270.8$  Hz, C-2, C-3), 160.2 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 6.0$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 28.0$  Hz, C-1, C-4).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -131.8 (s).

**GC-MS** (70 eV): (Bis-TMS-Ester)

m/z (%): 281 (12) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 179 (2) [263 – COOTMS], 147 (21) [179 – CHF], 135 (1) [ $\text{M}^+ - \text{TMSOTMS} + \text{H}$ ], 101 (2), 73 (100) [ $\text{TMS}^+$ ], 45 (11) [ $\text{CO}_2\text{H}^+$ ], 44 (3).

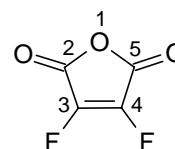
Die Daten des  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrums für (**Z**)-**301b** stimmen mit den Literaturangaben<sup>305</sup> überein.

### 5.6.2.2 Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**)<sup>165</sup>

1.24 g (8.2 mmol) Difluormaleinsäure ((**Z**)-**301b**) und 1.27 g (8.9 mmol) Phosphorpentoxid wurden in einer Mikrodestillationsapparatur<sup>+</sup> erhitzt. Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**) wurde als klare Flüssigkeit charakteristischen Geruchs erhalten und aufgrund seiner Hydrolyseanfälligkeit direkt weiter eingesetzt.

**Ausbeute:** 585 mg (4.4 mmol, 53 %<sup>+</sup>) (Lit.<sup>165</sup>: 89 %)

**Sdp.:** 124 °C (Lit.<sup>165</sup>: 128 °C)



**58b**

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 138.0 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz,  $^1J_{\text{C,F}} = 295.0$  Hz, C-3, C-4), 160.2 (dd,  $^3J_{\text{C,F}} = 19.1$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 38.1$  Hz, C-2, C-5).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (Aceton- $\text{d}_6$ ):

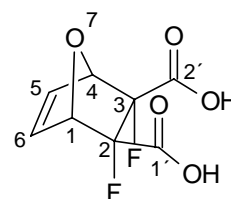
$\delta$  [ppm]: -141.8 (s).

<sup>+</sup> Es ist darauf zu achten, daß der Sumpf der Destillationsapparatur nur bis deutlich unterhalb der Hälfte gefüllt ist, da ansonsten eine dunkle sirupöse Masse die VIGREUX-Kolonnen verstopfen und so die Ausbeute vermindern kann.

### 5.6.2.3 *exo,exo*-2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure (*exo,exo*-310b)

Eine Lösung von 205 mg (1.53 mmol) Difluormaleinsäureanhydrid (**58b**) in 2.5 ml (34.4 mmol) Furan wurde evakuiert und anschließend in einem Glasrohr mit YOUNG-Hahn für 42 h auf 50 °C erhitzt. Nach Entfernen des Furans im Vakuum verblieb ein dunkler Rückstand, der in 10 ml Aceton aufgenommen wurde. Nach Zugabe von 1.3 g Kieselgel wurde das Aceton im Vakuum entfernt und das so auf Kieselgel aufgezugene Produkt durch Säulenchromatographie (2×9 cm, Pentan/Diethylether 1:1) gereinigt. Die ersten eluierten 250 ml enthielten 71 mg eines Rohproduktes, welches laut  $^{19}\text{F}$ -NMR nur 22 % *exo,exo*-310b enthielt und verworfen wurde. Die nächsten 250 ml wurden mit Ethylacetat eluiert und enthielten nach Entfernen des Lösungsmittels laut  $^{19}\text{F}$ -NMR nur *exo,exo*-310b neben kleineren Verunreinigungen durch Oligomere in Form eines braunen, sehr viskosen Öls.

**Ausbeute:** 201 mg (0.91 mmol, 59 %, Rohprodukt)



*exo,exo*-310b

$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 5.30 (pseudo t,  $J = 0.8$  Hz, 2 H, 1-H, 4-H), 6.70 (s, 2 H, 5-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: 81.4 (dd,  $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$  Hz, C-1, C-4), 93.9 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 218.7$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 15.3$  Hz, C-2, C-3), 136.2 (d, C-5, C-6), 167.7 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 29.3$  Hz, C-1', C-2').

$^{19}\text{F-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm]: -158.3 (s).

### 5.6.2.4 *exo,exo*-2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarbonsäure (2,3-Difluorendothall, *exo,exo*-57b)

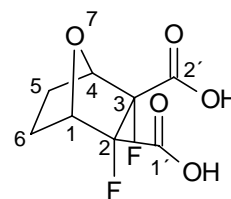
Eine Lösung von 200 mg (0.91 mmol) *exo,exo*-2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure (*exo,exo*-310b, Rohprodukt) in 7 ml Ethylacetat versetzte man mit 30 mg 10%igem Palladium auf Aktivkohle und rührte die Suspension 16 h unter



Wasserstoffatmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur. Die Suspension wurde anschließend durch Säulenfiltration (2×9 cm, Ethylacetat) von Feststoffen befreit, wodurch *exo,exo*-**57b** als Rohprodukt (170 mg) erhalten wurde. Dieses wurde in 40 ml Ethylacetat/*tert*-Butylmethylether (1:1) gelöst und viermal mit je 55 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 1-2), viermal mit je 50 ml Chloroform und anschließend viermal mit je 50 ml Dichloromethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen enthielten unfluorierte Produkte und Spuren von *exo,exo*-**57b** und wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde viermal mit je 55 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**) als weißen Feststoff, der sich innerhalb einiger Tage bei Raumtemperatur grünlich verfärbte. Eine kleine Probe wurde zur Schmelzpunktbestimmung aus Acetonitril umkristallisiert (farblose Nadeln). Einkristalle von *exo,exo*-**57b** wurden durch langsames Eindampfen einer Lösung von *exo,exo*-**57b** in Aceton/Ethylacetat (1:1) erhalten. Die Daten der **Röntgenstrukturanalyse** finden sich im Anhang (6.2).

**Ausbeute:** 70 mg (0.32 mmol, 21 % über 2 Stufen)

**Schmp.:** 170-172 °C (Subl.)



*exo,exo*-**57b**

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.67-1.80 (m, 2 H, 5-H<sub>exo</sub>, 6-H<sub>exo</sub>), 2.00-2.13 (m, 2 H, 5-H<sub>endo</sub>, 6-H<sub>endo</sub>), 4.92 (dd,  $J = 3.6$ ,  $J = 2.4$  Hz, 2 H, 1-H, 4-H), 10.38 (br s, 2 H, 2 COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 22.9 (pseudo tt,  $^4J_{C,F} = ^3J_{C,F} = 3.2$  Hz, C-5, C-6), 80.3 (pseudo dt,  $^3J_{C,F} = ^2J_{C,F} = 10.8$  Hz, C-1, C-4), 93.5 (dd,  $^1J_{C,F} = 222.0$  Hz,  $^2J_{C,F} = 18.5$  Hz, C-2, C-3), 167.5 (dd,  $^2J_{C,F} = 16.5$  Hz,  $^3J_{C,F} = 12.7$  Hz, C-1', C-2').

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -167.0 (s).

$^{17}\text{O}$ -NMR ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 333 K):

$\delta$  [ppm]: 72.1 (1 O, O-7), 259.9 (2 O, COOH).

GC-MS (70 eV): (Bis-TMS-Ester)

m/z (%): 351 (10) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 297 (14), 266 (8), 249 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{TMS}$ ], 221 (26), 187 (10), 185 (17), 147 (26), 131 (13) [249 –  $\text{HCO}_2\text{TMS}$ ], 117 (9) [ $\text{COOTMS}^+$ ], 77 (42), 73 (100) [ $\text{TMS}^+$ ], 45 (9) [ $\text{CO}_2\text{H}^+$ ].

Exakte Masse:  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_5\text{Si}_2$  (366.51) (Bis-TMS-Ester)

ber.: 351.090 für  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_5\text{Si}_2 - \text{CH}_3$

gef.: 351.091 / 351.090

Elementaranalyse:  $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_5$  (222.14)

ber.: C 43.25 % H 3.63 %

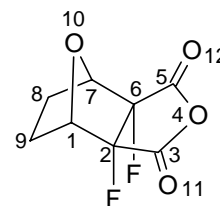
gef.: C 43.36 % H 3.86 %

#### 5.6.2.5 *exo*-2,6-Difluor-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3,5-dion (2,6-Difluornorcantharidin, *exo*-56b)

80 mg (0.36 mmol) 2,3-Difluorendothall (*exo,exo*-57b) wurden in einer getrockneten und argongespülten Sublimationsapparatur sublimiert (Ölbadtemperatur: 170-175 °C, 250 mbar). Die geschlossene Sublimationsapparatur wurde in einer Glove-Box geöffnet, der farblose sublimierte Feststoff in ein NMR-Rohr gegeben, in absolutiertem Aceton- $\text{d}_6$  gelöst und anschließend das NMR-Rohr abgeschmolzen. Die  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopische Analyse zeigte, daß das Sublimationsprodukt aus einer Mischung von Difluorendothall (*exo,exo*-57b) und 2,6-Difluornorcantharidin (*exo*-56b) bestand.

Ausbeute (Gemisch): 63 mg (0.29 mmol, 81 %)

Edukt-/Produktverhältnis: 61 : 39



*exo*-56b

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.97-2.13 (m, 2 H, 8-H<sub>exo</sub>, 9-H<sub>exo</sub>), 2.14-2.24 (m, 2 H, 8-H<sub>endo</sub>, 9-H<sub>endo</sub>), 5.07-5.13 (m, 2 H, 1-H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 22.6 (dt, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.5 Hz, C-8, C-9), 81.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-1, C-7), 89.3 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 230.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 14.0 Hz, C-2, C-6), 165.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 25.4 Hz, C-3, C-5).

**<sup>19</sup>F-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: -185.9 (s).

**GC-MS** (70 eV):

m/z (%): 204 (2) [M<sup>+</sup>], 185 (1) [M<sup>+</sup> – F], 176 (25) [M<sup>+</sup> – CO], 158 (9), 156 (3) [M<sup>+</sup> – HF], 132 (7) [176 – CO<sub>2</sub>], 112 (2) [132 – HF], 104 (100), 84 (11), 75 (14), 70 (34), 69 (60), 57 (14), 39 (16).

Die spektroskopischen Daten von Difluorendothall (*exo,exo*-**57b**) stimmen mit denen im vorhergehenden Abschnitt überein.

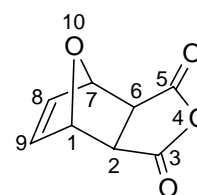
### 5.6.3 Darstellung nichtfluorierter Cantharidinanaloga

#### 5.6.3.1 *exo*-4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion (*exo*-**312**)<sup>64a</sup>

3.0 g (30.6 mmol) Maleinsäureanhydrid (**271**) wurden in 40 ml Diethylether suspendiert und mit 10 ml Furan (137 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die überstehende Lösung abfiltriert und die weißen Nadeln abweichend von der Literaturvorschrift mit Pentan gewaschen.

**Ausbeute:** 4.47 g (26.9 mmol, 88 %) (Lit.<sup>64a</sup>: 100 %, Lit.<sup>353</sup>: 85 %)

**Schmp.:** 122-123 °C (Lit.<sup>64a</sup>: 125 °C, Lit.<sup>353</sup>: 120-121 °C)



*exo*-**312**

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 3.37 (s, 2 H, 2-H, 6-H), 5.36 (pseudo t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.8 Hz, 2 H, 1-H, 7-H), 6.64 (pseudo t, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.0 Hz, 2 H, 8-H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 49.4 (d, C-2, C-6), 82.6 (d, C-1, C-7), 131.4 (d, C-8, C-9), 165.5 (s, C-3, C-5).

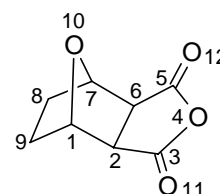
Die Daten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums stimmen mit den in der Lit.<sup>353</sup> gefundenen überein.

### 5.6.3.2 *exo*-4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3,5-dion (Norcantharidin, **19**)<sup>319</sup>

Eine Lösung von 1.486 g (8.95 mmol) *exo*-4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion (*exo*-**312**) in 36 ml Ethylacetat wurde mit 36 mg 10%igem Palladium auf Aktivkohle versetzt und die Suspension 20 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Der Suspension wurden anschließend 36 ml Cyclohexan zugefügt und die Lösung durch Säulenfiltration (2×8 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **19** als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.492 g (8.88 mmol, 99 %) (Lit.<sup>319</sup>: 100 %)

**Schmp.:** 113-115 °C (Lit.<sup>353</sup>: 115-116 °C)



**19**

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 1.72-1.78 (m, 4 H, 8-H, 9-H), 3.43 (s, 2 H, 2-H, 6-H), 4.85-4.92 (m, 2 H, 1-H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]: 28.1 (t, C-8, C-9), 51.2 (d, C-2, C-6), 80.5 (d, C-1, C-7), 172.7 (s, C-3, C-5).

**<sup>17</sup>O-NMR** (CH<sub>3</sub>CN, 333 K):

δ [ppm]: 81.6 (1 O, O-10), 304.1 (1 O, O-4), 371.8 (2 O, O-11, O-12).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 150 (3) [ $M^+ - H_2O$ ], 140 (15) [ $M^+ - CO$ ], 124 (3) [ $140 - CO_2$ ], 122 (8), 100 (57) [ $C_4O_3H_4^+$ ], 96 (8) [ $124 - CO$ ], 95 (11), 82 (21), 81 (16), 68 (100) [ $C_4H_4O^+$ ], 53 (16), 44 (6) [ $CO_2^+$ ], 41 (17) [ $C_3H_5^+$ ], 39 (25).

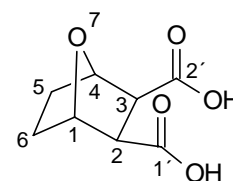
Die Daten des  $^1H$ -NMR-Spektrums stimmen mit den in der Lit.<sup>353</sup> gefundenen überein.

**5.6.3.3 *exo,exo*-7-Oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarbonsäure (Endothall, **20**)<sup>320</sup>**

925 mg (5.51 mmol) Norcantharidin (**19**) wurden mit 15 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 70 °C 15 h lang gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde mit 2 N Salzsäure angesäuert und am Rotationsverdampfer im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der feste Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und das Natriumchlorid abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde Endothall (**20**) als weißer Feststoff erhalten. Eine analytische Menge wurde zur Schmelzpunktbestimmung aus Aceton/Chloroform (1:1) umkristallisiert.

**Ausbeute:** 923 mg (4.96 mmol, 90 %) (Lit.<sup>320</sup>: 87 %)

**Schmp.:** 129-131 °C (Lit.<sup>320</sup>: 128-130 °C)

**20** **$^1H$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):**

$\delta$  [ppm]: 1.53-1.70 (m, 4 H, 5-H, 6-H), 3.01-3.05 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.73-4.79 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 6.91 (br s, 2 H, COOH).

 **$^{13}C$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):**

$\delta$  [ppm]: 29.1 (t, C-5, C-6), 52.1 (d, C-2, C-3), 78.7 (d, C-1, C-4), 172.4 (s, C-1', C-2').

 **$^{17}O$ -NMR ( $CH_3CN$ , 333 K):**

$\delta$  [ppm]: 83.4 (1 O, O-7), 260.0 (4 O, COOH).

**GC-MS (70 eV):**

m/z (%): 330 (1) [ $M^+$ ], 315 (8) [ $M^+ - CH_3$ ], 302 (2) [ $M^+ - C_2H_4$ ], 271 (5), 261 (7), 257 (3) [ $M^+ - TMS$ ], 243 (8), 241 (4) [ $M^+ - OTMS$ ], 225 (14), 213 (52) [ $M^+ - CO_2TMS$ ],

---

197 (7) [213 – CH<sub>3</sub> – H], 185 (18), 169 (12), 147 (93), 123 (13), 95 (9) [C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>],  
91 (17), 75 (45) , 73 (100) [TMS<sup>+</sup>], 45 (9) [CO<sub>2</sub>H<sup>+</sup>].

Die Daten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums stimmen mit den in der Lit.<sup>354</sup> gefundenen überein.

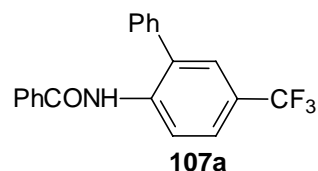
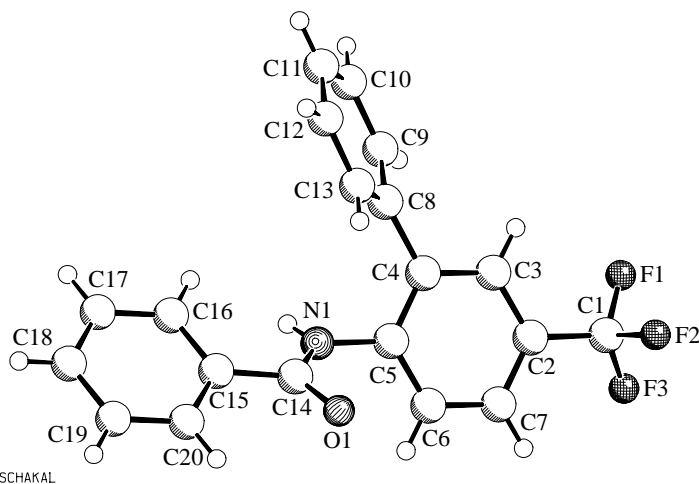
## 6 Anhang

### 6.1 Verzeichnis der Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absoluiert
ax	axial
ber.	berechnet
BSA	<i>N,O</i> -Bis-(trimethylsilyl)-acetamid
COSY	correlated spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
EI	Elektronenstoßionisation
eq	äquatorial
Eu(hfc) <sub>3</sub>	Tris-[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-d-campherato]-europium(III)
eV	Elektronenvolt
Fa.	Firma
FT	Fourier Transform
gef.	gefunden
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
IR	Infrarot
k. A.	keine Angabe
Lit.	Literatur
M	molar
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
m/z	Ionenmasse/Ionenladung
N	normal
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ppm	parts per million
PP	Proteinphosphatase
Py	Pyridin
R	Rest
RT	Raumtemperatur
sek	sekundär
Schmp.	Schmelzpunkt
Subl.	Sublimation
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran

## 6.2 Erweiterte Daten zu den Kristallstrukturanalysen

### 6.2.1 *N*-Benzoyl-2-phenyl-4-trifluormethylanilin (107a)



SCHAKAL

Empirical formula	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N O
Formula weight	341.32
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	triclinic, P1̄bar (No. 2)
Unit cell dimensions	a = 9.822(1) Å    α = 74.36(1)° b = 13.057(2) Å    β = 89.95(1)° c = 13.997(2) Å    γ = 75.03(1)°
Volume	1665.4(4) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.361 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.907 mm <sup>-1</sup>
F(000)	704
Crystal size	0.50 x 0.03 x 0.03 mm
Theta range for data collection	3.29 to 74.27°
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected / unique	7208 / 6794 [R(int) = 0.0388]
Completeness to theta = 74.27	100.0 %
Max. and min. transmission	0.9733 and 0.6597
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6794 / 66 / 513
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.946
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0556, wR <sup>2</sup> = 0.1149
R indices (all data)	R1 = 0.1996, wR <sup>2</sup> = 0.1584
Largest diff. peak and hole	0.211 and -0.282 eÅ <sup>-3</sup>



Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ]

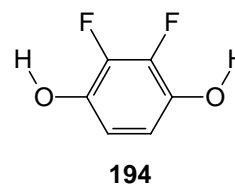
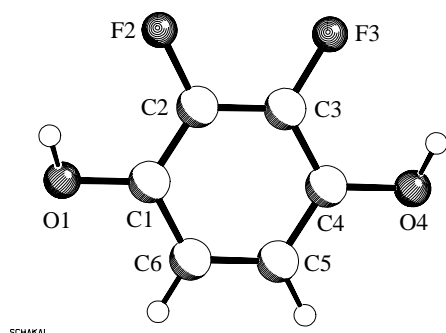
F(1AA)-C(1A)	1.257(12)	C(3A)-C(2A)-C(1A)	119.4(3)
F(2AA)-C(1A)	1.394(14)	C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.7(3)
F(3AA)-C(1A)	1.218(15)	C(3A)-C(4A)-C(5A)	118.1(3)
F(1AB)-C(1A)	1.351(7)	C(3A)-C(4A)-C(8A)	119.1(3)
F(2AB)-C(1A)	1.290(7)	C(5A)-C(4A)-C(8A)	122.9(3)
F(3AB)-C(1A)	1.285(7)	C(6A)-C(5A)-C(4A)	121.0(3)
C(1A)-C(2A)	1.495(5)	C(6A)-C(5A)-N(1A)	119.8(3)
C(2A)-C(7A)	1.381(4)	C(4A)-C(5A)-N(1A)	119.1(3)
C(2A)-C(3A)	1.384(4)	C(5A)-C(6A)-C(7A)	120.4(3)
C(3A)-C(4A)	1.392(4)	C(2A)-C(7A)-C(6A)	119.1(3)
C(4A)-C(5A)	1.397(4)	C(9A)-C(8A)-C(13A)	119.1(3)
C(4A)-C(8A)	1.498(4)	C(9A)-C(8A)-C(4A)	120.1(3)
C(5A)-C(6A)	1.380(4)	C(13A)-C(8A)-C(4A)	120.7(3)
C(5A)-N(1A)	1.419(4)	C(10A)-C(9A)-C(8A)	119.5(4)
C(6A)-C(7A)	1.388(4)	C(11A)-C(10A)-C(9A)	121.1(4)
C(8A)-C(9A)	1.389(5)	C(10A)-C(11A)-C(12A)	119.7(4)
C(8A)-C(13A)	1.392(5)	C(11A)-C(12A)-C(13A)	119.9(4)
C(9A)-C(10A)	1.385(5)	C(12A)-C(13A)-C(8A)	120.6(4)
C(10A)-C(11A)	1.371(6)	C(14A)-N(1A)-C(5A)	124.8(3)
C(11A)-C(12A)	1.379(6)	O(1A)-C(14A)-N(1A)	121.1(3)
C(12A)-C(13A)	1.381(5)	O(1A)-C(14A)-C(15A)	121.6(3)
N(1A)-C(14A)	1.344(4)	N(1A)-C(14A)-C(15A)	117.3(3)
C(14A)-O(1A)	1.233(4)	C(20A)-C(15A)-C(16A)	118.6(3)
C(14A)-C(15A)	1.483(4)	C(20A)-C(15A)-C(14A)	118.8(3)
C(15A)-C(20A)	1.386(4)	C(16A)-C(15A)-C(14A)	122.6(3)
C(15A)-C(16A)	1.395(4)	C(17A)-C(16A)-C(15A)	120.3(3)
C(16A)-C(17A)	1.383(4)	C(18A)-C(17A)-C(16A)	120.6(4)
C(17A)-C(18A)	1.377(5)	C(17A)-C(18A)-C(19A)	119.6(4)
C(18A)-C(19A)	1.385(5)	C(20A)-C(19A)-C(18A)	120.0(4)
C(19A)-C(20A)	1.380(5)	C(19A)-C(20A)-C(15A)	121.0(3)
F(1BA)-C(1B)	1.331(7)	F(3BB)-C(1B)-F(2BA)	125.3(18)
F(2BA)-C(1B)	1.280(7)	F(3BB)-C(1B)-F(3BA)	31(3)
F(3BA)-C(1B)	1.322(7)	F(2BA)-C(1B)-F(3BA)	106.1(6)
F(1BB)-C(1B)	1.34(3)	F(3BB)-C(1B)-F(1BA)	75(3)
F(2BB)-C(1B)	1.35(2)	F(2BA)-C(1B)-F(1BA)	104.4(6)
F(3BB)-C(1B)	1.17(2)	F(3BA)-C(1B)-F(1BA)	103.3(5)
C(1B)-C(2B)	1.491(5)	F(3BB)-C(1B)-F(1BB)	111.4(15)
C(2B)-C(3B)	1.377(4)	F(2BA)-C(1B)-F(1BB)	69(3)
C(2B)-C(7B)	1.382(5)	F(3BA)-C(1B)-F(1BB)	132(2)
C(3B)-C(4B)	1.400(4)	F(1BA)-C(1B)-F(1BB)	40(3)
C(4B)-C(5B)	1.394(4)	F(3BB)-C(1B)-F(2BB)	110.8(18)
C(4B)-C(8B)	1.488(4)	F(2BA)-C(1B)-F(2BB)	31(2)
C(5B)-C(6B)	1.390(4)	F(3BA)-C(1B)-F(2BB)	83(2)
C(5B)-N(1B)	1.420(4)	F(1BA)-C(1B)-F(2BB)	131.4(18)
C(6B)-C(7B)	1.382(4)	F(1BB)-C(1B)-F(2BB)	100.6(16)
C(8B)-C(9B)	1.397(4)	F(3BB)-C(1B)-C(2B)	115.4(13)
C(8B)-C(13B)	1.398(4)	F(2BA)-C(1B)-C(2B)	114.9(5)
C(9B)-C(10B)	1.382(5)	F(3BA)-C(1B)-C(2B)	114.8(5)
C(10B)-C(11B)	1.381(5)	F(1BA)-C(1B)-C(2B)	112.2(5)
C(11B)-C(12B)	1.375(5)	F(1BB)-C(1B)-C(2B)	109.7(12)
C(12B)-C(13B)	1.377(5)	F(2BB)-C(1B)-C(2B)	107.9(13)
N(1B)-C(14B)	1.350(4)	C(3B)-C(2B)-C(7B)	120.9(3)
C(14B)-O(1B)	1.231(4)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	119.8(4)
C(14B)-C(15B)	1.479(4)	C(7B)-C(2B)-C(1B)	119.3(4)
C(15B)-C(20B)	1.389(4)	C(2B)-C(3B)-C(4B)	120.5(3)
C(15B)-C(16B)	1.399(4)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	118.5(3)
C(16B)-C(17B)	1.390(4)	C(5B)-C(4B)-C(8B)	122.0(3)
C(17B)-C(18B)	1.383(5)	C(3B)-C(4B)-C(8B)	119.6(3)

---

C(18B)-C(19B)	1.376(5)	C(6B)-C(5B)-C(4B)	120.4(3)
C(19B)-C(20B)	1.379(5)	C(6B)-C(5B)-N(1B)	119.2(3)
F(3AA)-C(1A)-F(1AA)	113.3(12)	C(4B)-C(5B)-N(1B)	120.2(3)
F(3AA)-C(1A)-F(3AB)	36(2)	C(7B)-C(6B)-C(5B)	120.5(3)
F(1AA)-C(1A)-F(3AB)	130.7(8)	C(2B)-C(7B)-C(6B)	119.3(3)
F(3AA)-C(1A)-F(2AB)	128.7(13)	C(9B)-C(8B)-C(13B)	117.3(3)
F(1AA)-C(1A)-F(2AB)	55.5(18)	C(9B)-C(8B)-C(4B)	122.2(3)
F(3AB)-C(1A)-F(2AB)	107.5(5)	C(13B)-C(8B)-C(4B)	120.5(3)
F(3AA)-C(1A)-F(1AB)	69.6(19)	C(10B)-C(9B)-C(8B)	121.4(3)
F(1AA)-C(1A)-F(1AB)	51.6(18)	C(11B)-C(10B)-C(9B)	119.9(4)
F(3AB)-C(1A)-F(1AB)	103.2(5)	C(12B)-C(11B)-C(10B)	119.6(4)
F(2AB)-C(1A)-F(1AB)	103.8(5)	C(11B)-C(12B)-C(13B)	120.7(4)
F(3AA)-C(1A)-F(2AA)	104.2(10)	C(12B)-C(13B)-C(8B)	121.0(3)
F(1AA)-C(1A)-F(2AA)	101.8(10)	C(14B)-N(1B)-C(5B)	123.6(3)
F(3AB)-C(1A)-F(2AA)	69.5(19)	O(1B)-C(14B)-N(1B)	121.2(3)
F(2AB)-C(1A)-F(2AA)	47.4(16)	O(1B)-C(14B)-C(15B)	121.7(3)
F(1AB)-C(1A)-F(2AA)	139.5(8)	N(1B)-C(14B)-C(15B)	117.1(3)
F(3AA)-C(1A)-C(2A)	115.5(11)	C(20B)-C(15B)-C(16B)	118.8(3)
F(1AA)-C(1A)-C(2A)	113.2(7)	C(20B)-C(15B)-C(14B)	118.3(3)
F(3AB)-C(1A)-C(2A)	115.7(5)	C(16B)-C(15B)-C(14B)	122.8(3)
F(2AB)-C(1A)-C(2A)	113.9(5)	C(17B)-C(16B)-C(15B)	120.1(3)
F(1AB)-C(1A)-C(2A)	111.5(4)	C(18B)-C(17B)-C(16B)	120.1(4)
F(2AA)-C(1A)-C(2A)	107.1(8)	C(19B)-C(18B)-C(17B)	119.8(4)
C(7A)-C(2A)-C(3A)	120.8(3)	C(18B)-C(19B)-C(20B)	120.6(4)
C(7A)-C(2A)-C(1A)	119.8(3)	C(19B)-C(20B)-C(15B)	120.5(4)

---

## 6.2.2 2,3-Difluorhydrochinon (194)

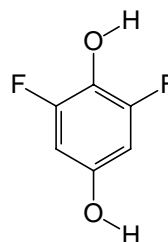
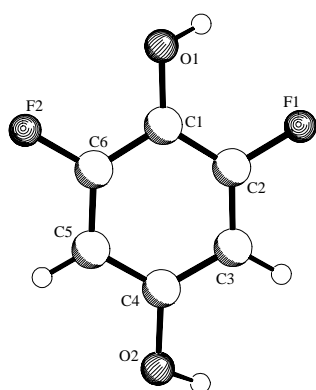


Empirical formula	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight	146.09
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, Cc (No. 9)
Unit cell dimensions	a = 7.826(1) Å b = 12.028(1) Å β = 120.79(1)° c = 7.078(1) Å
Volume	572.35(12) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.695 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.167 mm <sup>-1</sup>
F(000)	296
Crystal size	0.40 x 0.25 x 0.20 mm
Theta range for data collection	3.47 to 27.84°
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 13, -9 ≤ l ≤ 9
Reflections collected / unique	1225 / 1222 [R(int) = 0.0065]
Completeness to theta = 27.84	99.1 %
Max. and min. transmission	0.9673 and 0.9361
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1222 / 2 / 93
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.035
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0278, wR <sup>2</sup> = 0.0768
R indices (all data)	R1 = 0.0288, wR <sup>2</sup> = 0.0780
Absolute structure parameter	0.2(6)
Largest diff. peak and hole	0.203 and -0.177 eÅ <sup>-3</sup>

## Bond lengths [Å] and angles [°]

C(1)-O(1)	1.3667(18)	C(2)-C(1)-C(6)	118.65(13)
C(1)-C(2)	1.377(2)	F(2)-C(2)-C(1)	120.47(12)
C(1)-C(6)	1.384(2)	F(2)-C(2)-C(3)	118.83(13)
C(2)-F(2)	1.3488(18)	C(1)-C(2)-C(3)	120.69(13)
C(2)-C(3)	1.3805(18)	F(3)-C(3)-C(2)	119.09(13)
C(3)-F(3)	1.3476(18)	F(3)-C(3)-C(4)	120.05(12)
C(3)-C(4)	1.3884(18)	C(2)-C(3)-C(4)	120.84(12)
C(4)-O(4)	1.3674(16)	O(4)-C(4)-C(5)	120.59(12)
C(4)-C(5)	1.3826(18)	O(4)-C(4)-C(3)	121.11(12)
C(5)-C(6)	1.381(2)	C(5)-C(4)-C(3)	118.29(12)
O(1)-C(1)-C(2)	121.04(13)	C(6)-C(5)-C(4)	120.70(13)
O(1)-C(1)-C(6)	120.26(13)	C(5)-C(6)-C(1)	120.81(13)

## 6.2.3 2,6-Difluorhydrochinon (186)



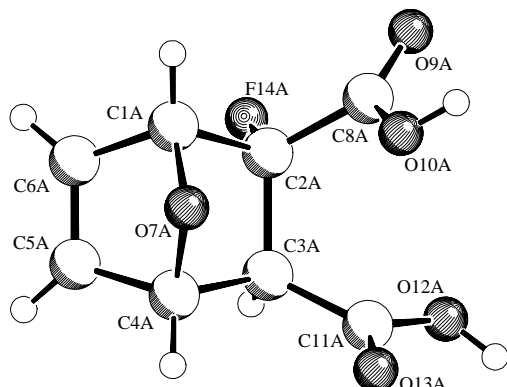
186

SCHAKAL

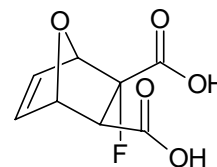
Empirical formula	$C_6 H_4 F_2 O_2$
Formula weight	146.09
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, Cc (No.9)
Unit cell dimensions	$a = 7.079(1)$ Å $b = 12.672(1)$ Å $\beta = 114.38(1)^\circ$ $c = 6.935(1)$ Å
Volume	$566.63(12)$ Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.713 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	$0.169$ mm <sup>-1</sup>
F(000)	296
Crystal size	0.25 x 0.20 x 0.10 mm
Theta range for data collection	3.22 to 27.83°
Limiting indices	$-9 \leq h \leq 7$ , $-16 \leq k \leq 14$ , $-9 \leq l \leq 9$
Reflections collected / unique	2068 / 1069 [R(int) = 0.0290]
Completeness to theta = 27.83	99.4 %
Max. and min. transmission	0.9833 and 0.9590
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1069 / 2 / 93
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.010
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0305, wR <sup>2</sup> = 0.0806
R indices (all data)	R1 = 0.0321, wR <sup>2</sup> = 0.0823
Absolute structure parameter	1.0(7)
Largest diff. peak and hole	0.237 and -0.166 eÅ <sup>-3</sup>

Bond lengths [Å] and angles [°]

C(1)-O(1)	1.3713(19)	C(2)-C(1)-C(6)	115.59(14)
C(1)-C(2)	1.384(2)	F(1)-C(2)-C(3)	119.11(15)
C(1)-C(6)	1.389(2)	F(1)-C(2)-C(1)	117.21(15)
C(2)-F(1)	1.355(2)	C(3)-C(2)-C(1)	123.68(15)
C(2)-C(3)	1.375(2)	C(2)-C(3)-C(4)	118.11(15)
C(3)-C(4)	1.392(2)	O(2)-C(4)-C(5)	117.60(14)
C(4)-O(2)	1.375(2)	O(2)-C(4)-C(3)	121.57(15)
C(4)-C(5)	1.389(2)	C(5)-C(4)-C(3)	120.82(15)
C(5)-C(6)	1.374(2)	C(6)-C(5)-C(4)	118.04(15)
C(6)-F(2)	1.3589(19)	F(2)-C(6)-C(5)	118.82(14)
O(1)-C(1)-C(2)	124.18(15)	F(2)-C(6)-C(1)	117.42(14)
O(1)-C(1)-C(6)	120.23(15)	C(5)-C(6)-C(1)	123.75(15)

6.2.4 *exo,exo*-2-Fluor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure (*exo,exo*-310a)

SCHAKAL

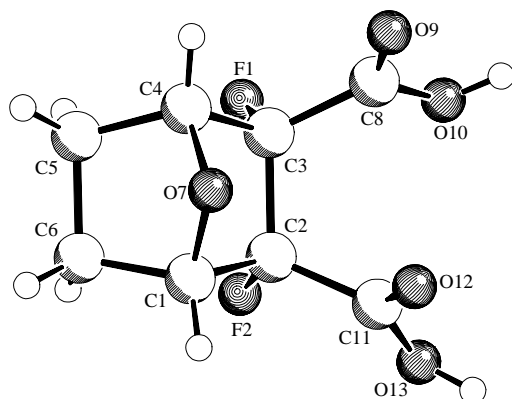
***exo,exo*-310a**

Empirical formula	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> F O <sub>5</sub>
Formula weight	202.14
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	triclinic, P-1 (No.2)
Unit cell dimensions	a = 8.652(2) Å    α = 101.03(2)°. b = 8.992(2) Å    β = 92.45(2)°. c = 10.507(2) Å    γ = 94.77(2)°.
Volume	798.1(3) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.682 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.374 mm <sup>-1</sup>
F(000)	416
Crystal size	0.50 x 0.25 x 0.15 mm
Theta range for data collection	4.29 to 74.20°.
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 10, 0 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 12
Reflections collected / unique	3468 / 3251 [R(int) = 0.0160]
Completeness to theta = 74.20	99.9 %
Max. and min. transmission	0.8204 and 0.5466
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3251 / 0 / 257
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.000
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0380, wR <sup>2</sup> = 0.1078
R indices (all data)	R1 = 0.0400, wR <sup>2</sup> = 0.1092
Largest diff. peak and hole	0.283 and -0.315 eÅ <sup>-3</sup>

## Bond lengths [Å] and angles [°]

C(1A)-O(7A)	1.4333(18)	C(11A)-C(3A)-C(4A)	111.53(12)
C(1A)-C(6A)	1.513(2)	C(11A)-C(3A)-C(2A)	115.95(12)
C(1A)-C(2A)	1.576(2)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	100.64(11)
C(2A)-F(14A)	1.3821(17)	O(7A)-C(4A)-C(5A)	101.42(12)
C(2A)-C(8A)	1.519(2)	O(7A)-C(4A)-C(3A)	100.51(11)
C(2A)-C(3A)	1.559(2)	C(5A)-C(4A)-C(3A)	107.56(12)
C(3A)-C(11A)	1.514(2)	C(6A)-C(5A)-C(4A)	106.18(14)
C(3A)-C(4A)	1.552(2)	C(5A)-C(6A)-C(1A)	105.82(14)
C(4A)-O(7A)	1.4512(19)	C(1A)-O(7A)-C(4A)	96.43(11)
C(4A)-C(5A)	1.511(2)	O(9A)-C(8A)-O(10A)	124.87(16)
C(5A)-C(6A)	1.317(3)	O(9A)-C(8A)-C(2A)	123.46(15)
C(8A)-O(9A)	1.198(2)	O(10A)-C(8A)-C(2A)	111.67(12)
C(8A)-O(10A)	1.318(2)	O(13A)-C(11A)-O(12A)	123.27(14)
C(11A)-O(13A)	1.2141(19)	O(13A)-C(11A)-C(3A)	124.41(13)
C(11A)-O(12A)	1.3224(18)	O(12A)-C(11A)-C(3A)	112.30(12)
C(1B)-O(7B)	1.4392(19)	O(7B)-C(1B)-C(6B)	102.60(12)
C(1B)-C(6B)	1.513(2)	O(7B)-C(1B)-C(2B)	100.40(11)
C(1B)-C(2B)	1.574(2)	C(6B)-C(1B)-C(2B)	106.05(13)
C(2B)-F(14B)	1.3868(17)	F(14B)-C(2B)-C(8B)	106.54(12)
C(2B)-C(8B)	1.526(2)	F(14B)-C(2B)-C(3B)	109.79(12)
C(2B)-C(3B)	1.554(2)	C(8B)-C(2B)-C(3B)	117.03(12)
C(3B)-C(11B)	1.5109(19)	F(14B)-C(2B)-C(1B)	111.17(12)
C(3B)-C(4B)	1.556(2)	C(8B)-C(2B)-C(1B)	111.57(12)
C(4B)-O(7B)	1.4487(18)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	100.76(11)
C(4B)-C(5B)	1.514(2)	C(11B)-C(3B)-C(2B)	115.80(12)
C(5B)-C(6B)	1.321(3)	C(11B)-C(3B)-C(4B)	116.16(12)
C(8B)-O(9B)	1.1989(19)	C(2B)-C(3B)-C(4B)	101.04(11)
C(8B)-O(10B)	1.3230(19)	O(7B)-C(4B)-C(5B)	101.62(12)
C(11B)-O(13B)	1.2136(19)	O(7B)-C(4B)-C(3B)	100.27(11)
C(11B)-O(12B)	1.3117(19)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	107.27(13)
O(7A)-C(1A)-C(6A)	102.03(12)	C(6B)-C(5B)-C(4B)	106.33(14)
O(7A)-C(1A)-C(2A)	99.72(11)	C(5B)-C(6B)-C(1B)	105.33(14)
C(6A)-C(1A)-C(2A)	106.42(13)	C(1B)-O(7B)-C(4B)	96.01(11)
F(14A)-C(2A)-C(8A)	106.75(12)	O(9B)-C(8B)-O(10B)	125.81(14)
F(14A)-C(2A)-C(3A)	110.45(12)	O(9B)-C(8B)-C(2B)	124.29(14)
C(8A)-C(2A)-C(3A)	116.36(12)	O(10B)-C(8B)-C(2B)	109.86(12)
F(14A)-C(2A)-C(1A)	110.66(12)	O(13B)-C(11B)-O(12B)	123.84(14)
C(8A)-C(2A)-C(1A)	111.45(12)	O(13B)-C(11B)-C(3B)	122.13(13)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	101.17(11)	O(12B)-C(11B)-C(3B)	113.85(13)

**6.2.5 *exo,exo*-2,3-Difluor-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarbonsäure  
(2,3-Difluorendothall, *exo,exo*-57b)**



SCHAKAL



Empirical formula	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> F <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Formula weight	222.14
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	triclinic, P-1 (No.2)
Unit cell dimensions	a = 6.546(1) Å    α = 98.85(2)° b = 6.560(2) Å    β = 98.87(2)° c = 19.655(3) Å    γ = 90.72(2)°
Volume	823.4(3) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.792 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.574 mm <sup>-1</sup>
F(000)	456
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.15 mm
Theta range for data collection	4.61 to 74.26°
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 8, -8 ≤ k ≤ 8, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected / unique	3667 / 3359 [R(int) = 0.0213]
Completeness to theta = 74.26	99.8 %
Max. and min. transmission	0.7981 and 0.7437
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3359 / 0 / 276
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.007
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0335, wR <sup>2</sup> = 0.0937
R indices (all data)	R1 = 0.0379, wR <sup>2</sup> = 0.0962
Extinction coefficient	0.0198(9)
Largest diff. peak and hole	0.345 and -0.226 eÅ <sup>-3</sup>

Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ]

C(1A)-O(7A)	1.4467(17)	C(8A)-C(3A)-C(4A)	111.65(12)
C(1A)-C(6A)	1.527(2)	C(8A)-C(3A)-C(2A)	114.08(12)
C(1A)-C(2A)	1.550(2)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	101.64(11)
C(2A)-F(2A)	1.3746(16)	O(7A)-C(4A)-C(5A)	103.62(13)
C(2A)-C(11A)	1.529(2)	O(7A)-C(4A)-C(3A)	99.29(11)
C(2A)-C(3A)	1.5839(19)	C(5A)-C(4A)-C(3A)	111.74(13)
C(3A)-F(1A)	1.3831(17)	C(4A)-C(5A)-C(6A)	101.68(13)
C(3A)-C(8A)	1.532(2)	C(1A)-C(6A)-C(5A)	101.90(12)
C(3A)-C(4A)	1.535(2)	C(1A)-O(7A)-C(4A)	97.26(11)
C(4A)-O(7A)	1.4477(19)	O(9A)-C(8A)-O(10A)	126.50(15)
C(4A)-C(5A)	1.523(2)	O(9A)-C(8A)-C(3A)	123.04(14)
C(5A)-C(6A)	1.549(2)	F(1A)-C(3A)-C(2A)	108.58(11)
C(8A)-O(9A)	1.197(2)	O(10A)-C(8A)-C(3A)	110.46(13)
C(8A)-O(10A)	1.325(2)	O(12A)-C(11A)-O(13A)	126.18(14)
C(11A)-O(12A)	1.2121(19)	O(12A)-C(11A)-C(2A)	119.45(13)
C(11A)-O(13A)	1.3012(18)	O(13A)-C(11A)-C(2A)	114.36(12)
C(1B)-O(7B)	1.4464(17)	O(7B)-C(1B)-C(6B)	103.40(12)
C(1B)-C(6B)	1.528(2)	O(7B)-C(1B)-C(2B)	100.21(11)
C(1B)-C(2B)	1.546(2)	C(6B)-C(1B)-C(2B)	110.20(12)
C(2B)-F(2B)	1.3746(16)	F(2B)-C(2B)-C(11B)	109.75(11)
C(2B)-C(11B)	1.526(2)	F(2B)-C(2B)-C(1B)	113.21(12)
C(2B)-C(3B)	1.5854(19)	C(11B)-C(2B)-C(1B)	110.43(12)
C(3B)-F(1B)	1.3846(17)	F(2B)-C(2B)-C(3B)	108.85(11)
C(3B)-C(4B)	1.532(2)	C(11B)-C(2B)-C(3B)	113.98(12)
C(3B)-C(8B)	1.534(2)	C(1B)-C(2B)-C(3B)	100.41(11)
C(4B)-O(7B)	1.4509(19)	F(1B)-C(3B)-C(4B)	113.57(12)
C(4B)-C(5B)	1.524(2)	F(1B)-C(3B)-C(8B)	107.23(12)
C(5B)-C(6B)	1.553(2)	C(4B)-C(3B)-C(8B)	111.42(12)
C(8B)-O(9B)	1.194(2)	F(1B)-C(3B)-C(2B)	108.53(11)
C(8B)-O(10B)	1.323(2)	C(4B)-C(3B)-C(2B)	101.77(12)
C(11B)-O(12B)	1.2156(19)	C(8B)-C(3B)-C(2B)	114.40(12)
C(11B)-O(13B)	1.2973(18)	O(7B)-C(4B)-C(5B)	103.55(13)
O(7A)-C(1A)-C(6A)	103.33(12)	O(7B)-C(4B)-C(3B)	99.12(11)
O(7A)-C(1A)-C(2A)	100.17(11)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	111.49(13)
C(6A)-C(1A)-C(2A)	110.50(12)	C(4B)-C(5B)-C(6B)	101.76(13)
F(2A)-C(2A)-C(11A)	109.77(11)	C(1B)-C(6B)-C(5B)	101.85(12)
F(2A)-C(2A)-C(1A)	113.05(12)	C(1B)-O(7B)-C(4B)	97.47(11)
C(11A)-C(2A)-C(1A)	110.48(12)	O(9B)-C(8B)-O(10B)	126.59(15)
F(2A)-C(2A)-C(3A)	108.79(11)	O(9B)-C(8B)-C(3B)	123.23(14)
C(11A)-C(2A)-C(3A)	114.20(12)	O(10B)-C(8B)-C(3B)	110.19(13)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	100.34(11)	O(12B)-C(11B)-O(13B)	126.18(14)
F(1A)-C(3A)-C(8A)	107.16(12)	O(12B)-C(11B)-C(2B)	119.41(13)
F(1A)-C(3A)-C(4A)	113.82(12)	O(13B)-C(11B)-C(2B)	114.40(12)



### 6.3 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> *Römpp Chemie Lexikon*, J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), Thieme: Stuttgart, New York **1990**, 1400.
- <sup>2</sup> A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter: Berlin, New York, **1985**.
- <sup>3</sup> M. Meyer, D. O'Hagan, *Chem. Brit.* **1992**, 785-788.
- <sup>4</sup> D. B. Harper, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.
- <sup>5</sup> M. Sanda, T. Miyamo, S. Iwadare, J. M. Williamson, B. H. Arison, J. L. Smith, A. W. Douglas, J. M. Douglas, E. Inamine, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 259-265.
- <sup>6</sup> R. E. Banks, *Fluorine the Enabler*, in: R. E. Banks, K. C. Lowe, *Fluorine in Medicine in the 21<sup>st</sup> Century*, Paper 1, Chemsolve (UMIST), Manchester, **1994**.
- <sup>7</sup> R. E. Banks, *Fluorine the Superhalogen*, in: *Fluorine in Agriculture*, R. E. Banks (Ed.), Paper 1, Fluorine Technology, Manchester, **1995**.
- <sup>8</sup> *Organofluorine Chemistry: Principles und Commercial Applications*, R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow (Eds.), Plenum Press: New York, **1994**.
- <sup>9</sup> R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1-17.
- <sup>10</sup> J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123-3197.
- <sup>11</sup> J. T. Welch, S. Esarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, **1991**.
- <sup>12</sup> *Modern Methodology in Organic Synthesis*, T. Shono (Ed.); VCH: Weinheim, **1992**, 392.
- <sup>13</sup> A. W. Baker, A. T. Shulgin, *Nature* **1965**, *206*, 712-713.
- <sup>14</sup> J. B. A. Dumas, E. M. Péligot, *Ann. Pharm.* **1835**, *15*, 246; zitiert nach Lit.<sup>9</sup>
- <sup>15</sup> J. B. A. Dumas, E. M. Péligot, *Ann. Chim. Phys.* **1836**, *61*, 193-201.
- <sup>16</sup> J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505-519.
- <sup>17</sup> Celebration Volume to Commemorate the Centenary of the Isolation of Fluorine by Henry Moissan on 26<sup>th</sup> June, 1886; *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*.
- <sup>18</sup> S. Ratton, *13<sup>th</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry*, Bordeaux, Frankreich, 15.07.-20.07.2001, Book of Abstracts, PL3.
- <sup>19</sup> R. Filler in Lit. [20], pp. 1-22.
- <sup>20</sup> *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry und Biomedical Applications*, R. Filler, K. Kobayashi, L. M. Yagupolskii (Eds.), Elsevier: Amsterdam, **1993**.

- <sup>21</sup> *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch (Eds.), ACS Symposium Series, Vol. 639, American Chemical Society: Washington, **1996**.
- <sup>22</sup> Lit.[11], pp. 187-219.
- <sup>23</sup> *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, R. Filler, Y. Kobayashi (Eds.), Kodanasha Ltd, Elsevier Biomedical Press: Amsterdam, **1982**.
- <sup>24</sup> R. Filler, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 33, 361-375.
- <sup>25</sup> (a) *Synthetic Fluorine Chemistry*, G. A. Olah, R. D. Chambers, G. K. S. Prakash (Eds.), Wiley: New York **1992**; (b) M. Hudlicky, A. E. Pavlath, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, ACS Monograph Series, Vol. 187, American Chemical Society: Washington, **1995**.
- <sup>26</sup> T. Hiyama, *Organofluorine Compounds. Chemistry und Applications*; Springer: Berlin, **2000**.
- <sup>27</sup> J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455-1456.
- <sup>28</sup> (a) P. Goldman, *Science* **1969**, 164, 1123-1130; (b) J. Fried, *Cancer* **1957**, 10, 752-756.
- <sup>29</sup> A. Wettstein in *Carbon-Fluorine Compounds; Chemistry, Biochemistry & Biological Activities*; K. Elliott, J. Birch (Eds.), Associated Scientific Publishers: Amsterdam, London, New York, **1972**.
- <sup>30</sup> B. M. Bain, G. H. Phillipps, P. A. Procopiou, I. P. Steeples, R. J. Upton, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7421-7424.
- <sup>31</sup> R. L. Powell in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E 10a, B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow (Eds.); Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1999**, 59-86.
- <sup>32</sup> *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke (Hrsg.), Urban & Fischer: München, Jena, **2001**
- <sup>33</sup> R. Wiese, J. Andrew, L. Edward, *Antimicrob. Agent. Chemother.* **1983**, 23, 559.
- <sup>34</sup> *Chem. in Brit.*, **1996**, 32, 19.
- <sup>35</sup> W. Albrecht, *Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 348, 31-49.
- <sup>36</sup> O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98-122.
- <sup>37</sup> E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402-415.
- <sup>38</sup> H. Wollweber, *DIELS-ALDER-Reaktionen*, Thieme: Stuttgart, **1972**.

- <sup>39</sup> J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773-801; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-807.
- <sup>40</sup> M. Petrzilka, J. I. Grayson, *Synthesis* **1981**, 753-786.
- <sup>41</sup> F. Rebiere, O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 199-214 und dort zitierte Literatur.
- <sup>42</sup> z. B.: (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **1994**; (b) M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH: Weinheim **1995**; (c) B. Altava, M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. Garcia, S. V. Luis, J. A. Mayoral, A. J. Royo, M. J. Vicent, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2561-2570; (d) A. K. Ghosh, H. Cho, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3687-3691; (e) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559-7573.
- <sup>43</sup> (a) Übersicht: K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1-11; (b) G. Bir, D. Kaufmann, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 1-6; (c) E. J. Corey, N. Imai, H.-Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-729; (d) *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Stereoselective Synthesis*, Vol. E21, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann (Eds.), Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1995**, 2856-2871; (e) S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755-3758.
- <sup>44</sup> K. Narasaka, H. Tanaka, F. Kanai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 387-391 und dort zitierte Literatur.
- <sup>45</sup> M. E. Jung, C. A. McCombs, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5207-5208.
- <sup>46</sup> E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908-6909.
- <sup>47</sup> B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3930-3931.
- <sup>48</sup> Übersicht: W. Oppholzer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 840-854.
- <sup>49</sup> G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Döring, W. Döring, R. I. Schenkel, M. Bauch, G. T. Dambacher, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1345-1391 und dort zitierte Literatur.
- <sup>50</sup> H. Nemoto, N. Matsushashi, M. Imaizumi, M. Nagai, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5625-5631.
- <sup>51</sup> G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, G. P. Pollini, *Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions*, ACS Monograph 180, M. C. Caserio (Ed.), American Chemical Society: Washington D.C., **1983**.

- <sup>52</sup> H. N. C. Wong, K. L. Lau, K.-F. Tam, *Top. Curr. Chem.* **1986**, *133*, 83-157 und dort zitierte Literatur.
- <sup>53</sup> T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3461-3466.
- <sup>54</sup> P. A. Grieco, T. Takigawa, W. J. Schillinger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2247-2251.
- <sup>55</sup> D. F. Taber, K. Raman, M. D. Gaul, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 28-34.
- <sup>56</sup> P.-Y. Michellys, P. Maurin; L. Toupet, H. Pellissier, M. Santelli, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 115-122.
- <sup>57</sup> R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253-5261.
- <sup>58</sup> G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie, Eine Einführung*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York: **1992**.
- <sup>59</sup> *CD Römpp Chemie Lexikon*, Version 1.0; J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York **1995** und dort zitierte Literatur.
- <sup>60</sup> J. R. Hanson, *Introduction to Steroid Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, London, Edinburgh, New York, **1968**.
- <sup>61</sup> (a) L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*; Reinhold Publishing Corporation: New York, **1959**;  
(b) *Organic Reactions in Steroid Chemistry*; J. Fried, J. A. Edwards (Eds.), Van Nostrand Reinhold Company: New York, **1972**;  
(c) *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*; S. Coffey (Eds.), *Steroids*, Volume II, Part D, Elsevier Publishing Company: Amsterdam, London, New York, **1970**.
- <sup>62</sup> *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke (Hrsg.), Urban & Fischer: München, Jena, **2001**.
- <sup>63</sup> P. Nuhn, *Naturstoffchemie; Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*; S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, **1990**.
- <sup>64</sup> (a) O. Diels, K. Alder, *Ber.* **1929**, *62*, 554-562; (b) H. Kwart, I. Burchuk, *J. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3094-3097; (c) G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 384-392; (d) W. G. Dauben, C. R. Kessel, K. H. Takemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6893-6894.
- <sup>65</sup> (a) G. G. Habermehl, *Gifftiere und ihre Waffen: eine Einführung für Biologen, Chemiker und Mediziner*; Springer: Berlin **1994**; (b) G.-S. Wang, *J. Ethnopharmacol.* **1989**, *26*, 147-162.

- <sup>66</sup> (a) G. W. K. Cavill, D. V. Clark in *Naturally Occuring Insecticides*; M. Jacobson, D. G. Crosby (Eds.); Marcel Dekker: New York, **1971**. (b) W. W. Oaks, J. F. DiTunno, T. Magnani, H. A. Levey, L. C. Mills, A. M. A. *Arch. Int. Med.* **1960**, *105*, 106-114.
- <sup>67</sup> F. Erdödi, B. Tóth, K. Hirano, M. Hirano, D. J. Hartshorne, P. Gergely, *Am. J. Physiol.* **1995**, *269 (Cell Physiol. 38)*, C1176-C1184.
- <sup>68</sup> M. T. Goldfarb, A. K. Gupta, M. A. Gupta, W. S. Sawchuk, *Dermatologic Clinics* **1991**, *9*, 287; zitiert nach Lit.<sup>72</sup>
- <sup>69</sup> D. G. Schmitz, *J. Vet. Intern. Med.* **1989**, *3*, 208; zitiert nach Lit.<sup>72</sup>
- <sup>70</sup> A. Poletini, U. Crippa, A. Ravagii, A. Saragoni, *Forensic Sci. Int.* **1992**, *56*, 37; zitiert nach Lit.<sup>72</sup>
- <sup>71</sup> Y.-M. Li, J. E. Casida, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11867-11870.
- <sup>72</sup> J. E. Sheppeck, II, C.-M. Gauss, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *5*, 1739-1750 und dort zitierte Literatur.
- <sup>73</sup> W. G. Dauben, J. Y. L. Lam, Z. R. Guo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4816-4819 und dort zitierte Literatur.
- <sup>74</sup> z.B. (a) J. H. Tatlock, M. A. Linton, X. J. Hou, C. R. Kissinger, L. A. Pelletier, R. E. Showalter, A. Tempczyk, J. E. Villafranca, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1007-1012. (b) A. Enz, G. Zenke, E. Pombo-Villar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2513-2518. (c) C. W. Laidley, W. G. Dauben, Z. R. Guo, J. Y. L. Lam, J. E. Casida, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2937-2944. (d) M. Sodeoka, Y. Baba, S. Kobayashi, N. Hirukawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1833-1836.
- <sup>75</sup> J.-P. Thiéry, I. Blazsek, S. Legras, S. Marion, M. Reynes, A. Anjo, R. Adam, J. L. Misset *Hepatology* **1999**, *29*, 1406-1417.
- <sup>76</sup> Y.-H. Wang, Z.-X. Huang, G. Wu, *Polyhedron* **1997**, *16*, 57-59 und dort zitierte Literatur.
- <sup>77</sup> W. Tsauer, J.-G. Lin, P.-Y. Lin, F.-L. Hsu, H.-C. Chiang, *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 2095-2098 und dort zitierte Literatur.
- <sup>78</sup> F. L. M. Pattison, R. L. Buchanan, F. H. Dean, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1700.
- <sup>79</sup> T. Ernet, G. Haufe, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7251-725.
- <sup>80</sup> T. Ernet, *Dissertation*, Münster, **1997**.
- <sup>81</sup> M. Essers, *Diplomarbeit*, Münster, **1998**.
- <sup>82</sup> M. Essers, T. Ernet, G. Haufe, *J. Org. Chem.* **2001**, zur Publikation eingereicht.

- 83 T. Ernet, A. H. Maulitz, E.-U. Würthwein, G. Haufe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1929-1938.
- 84 (a) J. Buddrus, F. Nerdek, P. Hentschel, D. Klamann, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5379-5383.  
(b) I. H. Jeong, Y. S. Kim, K. Y. Cho, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1990**, *11*, 178-179.
- 85 H. Ito, A. Saito, T. Taguchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1989-1994.
- 86 (a) Y. A. Kotikyan, B. L. Dyatkin, Y. A. Konstantinov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1971**, 358-362; *Bull. Acad. Sci. USSR (Engl. Transl.)* **1971**, 292. (b) T. Iwaoka, N. Katagari, M. Sato, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2319-2324. (c) Jap. Patent 0189902, **1995**; E. Tanyama, K. Araki, N. Sotojima, T. Murata, T. Aoki; (Mitsubishi); *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 111593. (d) H. Ito, A. Saito, T. Taguchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1979-1987. (e) H. Ito, A. Saito, A. Kakuuchi, T. Taguchi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12741-12750. (f) M. Essers, G. Haufe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5429-5433.
- 87 P. J. Crowley, J. M. Percy, K. Stansfield, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8233-8236 und 8237-8240.
- 88 M. Sridhar, K. L. Krishna, K. Srinivas, J. M. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6529-6532.
- 89 R. M. Wilson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 707-711.
- 90 M. Sridhar, K. L. Krishna, J. M. Rao, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3539-3545.
- 91 (a) J. M. Percy, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *193*, 131-195; (b) M. H. Rock in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*; Vol E/10b, B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow (Eds.), Thieme-Verlag: Stuttgart, **1999**, 513-515.
- 92 A. A. Petrov, A. V. Tumanova, *Zh. Obshch. Khim.* **1956**, *26*, 2991-2995; *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 8662-8663.
- 93 G. Shi, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1445-1456.
- 94 M. Essers, T. Ernet, G. Haufe, *16<sup>th</sup> International Symposium on Fluorine Chemistry*, Durham, Großbritannien, 16.07.-21.07.2000, Book of Abstracts, 1P-13.
- 95 R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717-2720.
- 96 I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**.
- 97 J. G. Martin, R. K. Hill, *Chem. Rev.* **1961**, *50*, 510-519.
- 98 R. Gleiter, M. C. Böhm, *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, No. 2, 237-244.

- <sup>99</sup> K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510-519.
- <sup>100</sup> z. B.(a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. In *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic Press: New York, **1970**; (b) Fleming, I. In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1976**; (c) Ginsburg, D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2095-2135.
- <sup>101</sup> J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658-664 und dort zitierte Literatur.
- <sup>102</sup> F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*, H. J. Schäfer, D. Hoppe, G. Erker (Hrsg.), VCH: Weinheim, **1995**.
- <sup>103</sup> D. Suárez, J. A. Sordo, *Chem. Commun.* **1998**, 385-386.
- <sup>104</sup> (a) M. Marhold, *Diplomarbeit*, Münster, **2001**; (b) F. Tranel, *Dissertation*, Münster, **2001**.
- <sup>105</sup> O. G. J. Meyer, R. Fröhlich, G. Haufe, *Synthesis* **2000**, 1479-1490.
- <sup>106</sup> O. G. J. Meyer, *Dissertation*, Münster, **2000**.
- <sup>107</sup> H. Suga, T. Hamatani, Y. Guggisberg, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4255-4260.
- <sup>108</sup> D. G. Cox, N. Gurusamy, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2811-2812.
- <sup>109</sup> L. Eckes, M. Hanack, *Synthesis* **1978**, 217-219.
- <sup>110</sup> (a) H. Suga, T. Hamatani, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4247-4254; (b) M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis* **1969**, 75-76; (c) S. H. Lee, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2445-2447; (d) W. A. Vinson, K. S. Prickett, B. Spahic, P. R. O. de Montellano, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4661-4668; (e) J. R. McCarthy, D. P. Matthews, M. L. Edwards, D. M. Stemerick, E. T. Jarvi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5449-5452; (f) V. Reutrakul, V. Rukachaisirikul, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 725-728; (g) M. Shimizu, T. Hata, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7375-7378; (h) T. Okuyama, M. Fujita, R. Gronheid, G. Lodder, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5125-5129.
- <sup>111</sup> T. Hiyama, *Organofluorine compounds. Chemistry and Applications*; Springer: Berlin, **2000**.
- <sup>112</sup> J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505-519.
- <sup>113</sup> B. E. Smart in *The Chemistry of Halides, Pseudohalides and Azides*, S. Patai (Ed.), Wiley: Chichester, **1983**, 603-656.
- <sup>114</sup> (a) W. R. Dolbier, Jr. In *Modern Methodology in Organic Synthesis*, T. Shono (Ed.), VCH: Weinheim, **1992**, 391-408 und dort zitierte Literatur; (b) D. A. Dixon, B. E. Smart, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 7772-7780.

- <sup>115</sup> M. Essers, T. Eret, G. Haufe, *J. Org. Chem.* **2001**, zur Publikation eingereicht.
- <sup>116</sup> H. Ito, A. Saito, T. Taguchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1989-1994.
- <sup>117</sup> (a) G. D. Dahlke, S. R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5566-5573; (b) K. B. Wiberg, P. R. Rablen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9234-9242; (c) A. V. Fokin, M. A. Landau, *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 24-34 und dort zitierte Literatur; (d) T. Yamazaki, S. Hiraoka, T. Kitazuma, in *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry. Synthesis, Applications and Future Directions*; P. V. Ramachandran (Ed.); ACS Symposium Series 746; American Chemical Society: Washington, DC, **2000**, 142-156.
- <sup>118</sup> (a) J. A. Snell, A. Kuppermann, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4703-4715; (b) J. K. Olthoff, J. A. Tossell, J. H. Moore, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 5627-5634.
- <sup>119</sup> R. D. Chambers, J. F. S. Vaughan, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *192*, 1-38 und dort zitierte Literatur.
- <sup>120</sup> K. W. Laue, C. Mück-Lichtenfeld, G. Haufe, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10413-10424.
- <sup>121</sup> (a) D. Reinke, H. Baumgärtel, T. Cvitaš, L. Klasinc, H. Güsten, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 1145-1147; (b) M. M. Heaton, M. R. El-Talbi, *J. Chem. Phys.* **1986**, *85*, 7198-7210.
- <sup>122</sup> W. R. Dolbier Jr., K. S. Medinger, A. Greenberg, J. F. Liebman, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2415-2420.
- <sup>123</sup> A. Bach, J. Buschmann, D. Lentz, P. Luger, N. Nickelt, S. Willemsen, *16<sup>th</sup> International Symposium on Fluorine Chemistry*, Durham, Großbritannien, 16.07.-21.07.2000, Book of Abstracts, C-35.
- <sup>124</sup> T. Eret, G. Haufe, *Synthesis* **1997**, 953-956.
- <sup>125</sup> E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399-402.
- <sup>126</sup> K. W. Laue, G. Haufe, *Synthesis* **1998**, 1453-1456.
- <sup>127</sup> z.B.: (a) C. Moureu, M. Murat, L. Tampier, *Ann. Chim. (Paris)* **1921**, *15*, 221-252; (b) Y. Fort, M. C. Berthe, P. Caubere, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371-6384; (c) S. Ozaki, H. Matushita, H. Ohmori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, *6*, 649-652.
- <sup>128</sup> A. D. Westwell, J. M. J. Williams, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13063-13078.
- <sup>129</sup> C. De Tollenaere, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17127-17138.
- <sup>130</sup> (a) Y. Kobuke, T. Fueno, J. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6548-6553; (b) A. I. Konovalov, G. I. Kamasheva, M. P. Loskutov, *Zh. Org. Khim.* **1973**, *9*, 2048-2056; (*Engl. Transl.*) **1973**, 2064-2071.



- <sup>131</sup> S. Caddick, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403-10432.
- <sup>132</sup> Übersicht: z. B. (a) U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741-761; (b) F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439-455.
- <sup>133</sup> P. J. Crowley, J. M. Percy, K. Stansfield, *Chem. Commun.* **1997**, 2033-2034.
- <sup>134</sup> J. Leroy, H. Molines, C. Wakselman, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 290-292.
- <sup>135</sup> z. B. (a) M. Akakura, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 277-278. (b) T. Ooi, A. Saito, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3745-3748.
- <sup>136</sup> z. B. T.-P. Loh, J. Pei, M. Lin, *Chem. Commun.* **1996**, 2315-2316.
- <sup>137</sup> K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, *Chem. Lett.* **1986**, 1967-68.
- <sup>138</sup> D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171-2209.
- <sup>139</sup> D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954-974.
- <sup>140</sup> D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3, R. Sheffold (Ed.), Salle & Sauerländer: Aarau **1983**, 245.
- <sup>141</sup> A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238-244.
- <sup>142</sup> N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1581-1584.
- <sup>143</sup> K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, J. Sugimori, N. Ywasawa, *Chem. Lett.* **1987**, 2409-2412.
- <sup>144</sup> (a) J. B. Dence, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1542-1543; (b) J. B. Grutzner, M. Jautelat, J. B. Dence, R. A. Smith, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7107-7120; (c) J. Homer, D. Callaghan, *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 2430-2433.
- <sup>145</sup> J. L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3595-3605.
- <sup>146</sup> *CS Chem Draw Ultra (Vers. 6.0)*, Cambridge Soft Corporation, Cambridge, USA, **2000**.
- <sup>147</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1995**.
- <sup>148</sup> Übersicht: K. Afarinkia, V. Vinander, T. D. Nelson, G. H. Posner, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111-9171.
- <sup>149</sup> (a) R. G. Salomon, J. R. Burns, W. J. Dominic, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2918-2910; (b) R. T. Kohl, T. Katto, J. N. Braham, J. K. Stille, *Macromolecules* **1978**, *11*, 340-343; (c)

- P. Martin, E. Steiner, J. Sztreith, T. Winkler, D. Bellus, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4057-4078.
- <sup>150</sup> z.B. S. M. Shein, L.M. Yagupolskii, M.I. Krasnoselskaya, L.F. Chervatyuk, *Zhur. Prikl. Khim.* **1966**, *39*, 1673-1675.
- <sup>151</sup> z.B. E. A. Kuo, P. T. Hambleton, D. P. Kay, P. L. Evans, S. S. Matharu, E. Little, N. McDowall, C. B. Jones, C. J. R. Hedgecock, C. M. Yea, A. W. E. Chan, P. W. Hairsine, I. R. Ager, W. R. Tully, R. A. Williamson, R. Westwood, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4608-4621.
- <sup>152</sup> z.B. M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2293-2299.
- <sup>153</sup> T. A. Byson, D. M. Donelson, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2930-2931.
- <sup>154</sup> G. A. Kraus, J. A. Pezzanite, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4337-4340.
- <sup>155</sup> (a) R. K. Dieter, W. H. Balke, J. R. Fishpangh, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1915-1924; (b) G. Himbert, W. Brunn, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *6*, 1067-1073; (c) B. Cimetiere, T. Dubuffet, O. Muller, J.-J. Descombes, S. Simonet, M. Laubie, T. J. Verbeuren, G. Lavielle *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1375-1380.
- <sup>156</sup> O. G. J. Meyer, *Diplomarbeit*, Münster, **1997**.
- <sup>157</sup> T. C. Rosen, *Diplomarbeit*, Münster, **2000**.
- <sup>158</sup> (a) G. Alvernhe, A. Laurent, G. Haufe, *Synthesis* **1987**, 562-564; (b) G. Haufe, G. Alvernhe, A. Laurent, T. Ernet, O. Goj, S. Kröger, A. Sattler, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 159-168.
- <sup>159</sup> J. Beger, *J. Prakt. Chem.* **1991**, *333*, 677-698.
- <sup>160</sup> E. E. van Tamelen, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2655-2659.
- <sup>161</sup> G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881.
- <sup>162</sup> I. I. Gerus, M. Essers, G. Haufe, *15<sup>th</sup> Winter Fluorine Conference*, St. Petersburg, Florida, USA, 14.01.-19.01.2001, Book of Abstracts, 50.
- <sup>163</sup> A. Zschunke, H. Mehlhorn, G. Zimmermann, H. Kasper, *Z. Chem.* **1970**, *11*, 151-152 und dort zitierte Literatur.
- <sup>164</sup> P. Sepulcri, R. Goumont, J. C. Halle, D. Riou, F. Terrier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **2000**, 51-54.
- <sup>165</sup> M. S. Raasch, R. E. Miegel, J. E. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2678-2680.

- <sup>166</sup> M. W. Grayston, W. D. Saunders, D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 413-414.
- <sup>167</sup> (a) B. Dondy, P. Doussot, M. Iznaden, M. Muzard, C. Portella, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *35*, 4357-4360; (b) J.-P. Bouillon, B. Didier, B. Dondy, P. Doussot, R. Plantier-Royon, C. Portella, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 187-192.
- <sup>168</sup> F. Chanteau, M. Essers, R. Plantier-Royon, G. Haufe, C. Portella, *13<sup>th</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry*, Bordeaux, Frankreich, 15.07.-20.07.2001, Book of Abstracts, 2-P50.
- <sup>169</sup> H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**, 59-62.
- <sup>170</sup> M. G. Thomas, C. J. Suckling, A. R. Pitt, K. E. Suckling, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3191-3198.
- <sup>171</sup> G. Haufe, G. Alvernhe, D. Anker, A. Laurent, C. Saluzzo, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 714-719.
- <sup>172</sup> B. Bennua-Skalmowski, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2611-2614.
- <sup>173</sup> J. A. Ramírez, E. G. Gros, L. R. Galagovsky, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6171-6180.
- <sup>174</sup> A. J. Poss, M. Van der Puy, D. Nalewajek, G. A. Shia, W. J. Wagner, R. L. Frenette, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5962-5964.
- <sup>175</sup> A. J. Poss, G. A. Shia, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2673-2676.
- <sup>176</sup> D. C. Labaree, R. M. Hoyte, L. V. Nazareth, N. L. Weigel, R. B. Hochberg, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2021-2034.
- <sup>177</sup> M. Morisaki, T. Igata, S. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1474-1479.
- <sup>178</sup> I. Shimizu, H. Ishii, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 487-495.
- <sup>179</sup> G. P. Mueller, W. F. Johns, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2403-2413.
- <sup>180</sup> R. E. Schaub, H. M. Kissman, M. J. Weiss, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2775-2777.
- <sup>181</sup> J. Wölfling, É. Frank, G. Schneider, L. F. Tietze, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3013-3020.
- <sup>182</sup> Patent, L. H. Knox, Synthex Corp., US 3,275,623 (Cl. 260-239.55), **1966**; *Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 20185f.
- <sup>183</sup> *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E 10a-c, B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow (Hrsg.); Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1999**.
- <sup>184</sup> S. T. Purrington, B. S. Kagen, T. B. Patrick, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 997-1018.

- <sup>185</sup> (a) J. Tsuji, H. Okumoto, Y. Kobayashi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1357-1358; (b) T. Doi, K. Shimizu, T. Takahashi, J. Tsuji, K. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3313-3316.
- <sup>186</sup> (a) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223-4251; (b) J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1962**, 244-278.
- <sup>187</sup> (a) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Bucher, W. Döring, M. Bauch, J. W. Bats, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3617-3620; (b) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Bucher, J. W. Bats, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3357-3360.
- <sup>188</sup> R. A. Dickinson, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2377-2380.
- <sup>189</sup> J. Das, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 3308-3319.
- <sup>190</sup> I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, I. López-Solera, P. R. Raithby, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9461-9464.
- <sup>191</sup> (a) S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1909-1910; (b) T. Sugahara, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7403-7406.
- <sup>192</sup> T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, 2, 179-181.
- <sup>193</sup> H. Nemoto, A. Satoh, K. Fukumoto, C. Kabuto, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 594-600.
- <sup>194</sup> H. Nemoto, A. Satoh, K. Fukumoto, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10159-10174.
- <sup>195</sup> M. Haddad, J. C. Blazejewski, C. Wakselman, V. Dorai, I. Duc, *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 627-634.
- <sup>196</sup> J. C. Blazejewski, M. Haddad, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1269-1272.
- <sup>197</sup> W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 824-839.
- <sup>198</sup> W. S. Johnson, C. D. Gutsche, R. Hirschmann, V. L. Stromberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 322-326.
- <sup>199</sup> (a) H. Nemoto, M. Nagai, M. Moizumi, K. Kohzuki, K. Fukumoto, T. Kametami, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4959-4962; (b) H. Nemoto, M. Nagai, M. Moizumi, K. Kohzuki, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1639-1645.
- <sup>200</sup> (a) H. Nemoto, M. Nagai, K. Fukumoto, T. Kametami, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4613-4616; (b) H. Nemoto, M. Nagai, K. Fukumoto, T. Kametami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1621-1625.

- <sup>201</sup> (a) H. Nemoto, A. Satoh, M. Ando, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1001-1002; (b) H. Nemoto, A. Satoh, M. Ando, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1309-1314.
- <sup>202</sup> (a) H. Nemoto, M. Nagai, Y. Abe, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1316-1317; (b) H. Nemoto, M. Nagai, Y. Abe, M. Moizumi, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1727-1733; (c) H. Nemoto, M. Moizumi, M. Nagai, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 885-887.
- <sup>203</sup> H. Nemoto, S. Fujita, M. Nagai, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2931-2938.
- <sup>204</sup> (a) E. Kleinpeter, *NMR-Spektroskopie: Struktur, Dynamik und Chemie des Moleküls*; Barth: Leipzig, Berlin, Heidelberg, **1992**, 209; (b) J. B. Stothers, C. T. Tan, K. C. Teo, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2893-2901.
- <sup>205</sup> J. K. Crandall, M. A. Centeno, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1183-1184.
- <sup>206</sup> T. Kametani, Y. Kato, T. Honda, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8185-8190.
- <sup>207</sup> T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*; B. G. Teubner: Stuttgart, **1995** und dort zitierte Literatur.
- <sup>208</sup> T. Kametani, Y. Hirai, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2634-2642.
- <sup>209</sup> Autorenkollektiv, *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum*; Barth: Leipzig, Berlin, Heidelberg, **1993**.
- <sup>210</sup> D. Dauzonne, P. Demerseman, J. Egyed, C. Lang, N. Platzler, R. Royer, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 19-25.
- <sup>211</sup> R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 3116-3120.
- <sup>212</sup> Y. D. Vankar, G. Kumaravel, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 233-236.
- <sup>213</sup> (a) M. Lübke, *Diplomarbeit*, Münster, **1998**; (b) M. Lübke, R. Skupin, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 125-133.
- <sup>214</sup> D. Albanese, D. Landini, M. Penso, M. Pratelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *12*, 537-541.
- <sup>215</sup> F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4294-4298.
- <sup>216</sup> M. A. Umbreit, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.
- <sup>217</sup> K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447.

- <sup>218</sup> Patent, *U. S. Rubber Co.*; US 2517684, **1950**.
- <sup>219</sup> H. Mimoun, R. Charpentier, A. Mitschler, J. Fischer, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1047-1054.
- <sup>220</sup> G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132-3139.
- <sup>221</sup> T. Satoh, D. Taguchi, C. Suzuki, S. Fujisawa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 493-500.
- <sup>222</sup> G. A. Olah, Q. Wang, M. J. Trivedi, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1991**, 739-740.
- <sup>223</sup> N. C. Deno, W. E. Billups, K. E. Kramer, R. R. Lastomirsky, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3080-3082.
- <sup>224</sup> I. Mancini, M. Cavazza, G. Guella, F. Pietra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, *15*, 2181-2186.
- <sup>225</sup> W. Büchner, R. Dufaux, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1145-1150.
- <sup>226</sup> P. G. Arapakos, M. R. Scott, F. E. Huber, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2059-2062.
- <sup>227</sup> A. J. Birch, E. G. Hutchison, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1546-1548.
- <sup>228</sup> S. Yamada, K. Tomiaka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 61-64.
- <sup>229</sup> T. Ohsawa, T. Takagaki, A. Haneda, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2583-2586.
- <sup>230</sup> J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, Chichester, **1992** und dort zitierte Literatur.
- <sup>231</sup> S. S. Laev, V. D. Shteingarts, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *36*, 4655-4658.
- <sup>232</sup> M. Hudlicky, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, Ellis Horwood: Chichester **1976**.
- <sup>233</sup> eigene Arbeiten, vgl. Abschn. 3.5.2.3.1.
- <sup>234</sup> S. Brandänge, O. Dahlman, J. Ölund, *Acta Chem. Scand. B* **1983**, *37*, 141-145.
- <sup>235</sup> J. F. Garst, F. E. Barton, II, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 587-590.
- <sup>236</sup> J. Jacobus, J. F. Eastham, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 138-139.
- <sup>237</sup> S. S. Laev, V. D. Shteingarts, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *96*, 175-185 und dort zitierte Literatur.
- <sup>238</sup> T. Cuvigny, M. Larchevêque, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *64*, 315-321.
- <sup>239</sup> (a) W. Oppolzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3833-3834; (b) W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1001-1004; (c) W. Oppolzer, K. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3836-3837.
- <sup>240</sup> W. Oppolzer, *Synthesis* **1978**, 793-802 und dort zitierte Literatur.
- <sup>241</sup> W. Nagata, T. Terasawa, K. Tori, *J. Am. Soc.* **1964**, *86*, 3746-3749.

- <sup>242</sup> H. W. Thompson, D. J. Long, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4201-4209.
- <sup>243</sup> G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 2173-2183.
- <sup>244</sup> P. A. Robins, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3249-3260 und dort zitierte Literatur.
- <sup>245</sup> E. Dane, O. Höss, A. W. Bindseil, J. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *532*, 39-51.
- <sup>246</sup> (a) E. Dane, K. Eder, *Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *539*, 207-212; (b) E. Dane, *Angew. Chem.* **1939**, *52*, 655-659.
- <sup>247</sup> M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, C. Z. Remor, A. Urbano, Jean Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9077-9080.
- <sup>248</sup> T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563-8575.
- <sup>249</sup> A. J. Poss, M. Van der Puy, D. Nalewajek, G. A. Shia, W. J. Wagner, R. L. Frenette, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5962-5964.
- <sup>250</sup> G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791-2796.
- <sup>251</sup> C. Symmes, L. D. Quin, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1048-1056.
- <sup>252</sup> z.B. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, M. W. Goldberg, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1212-1222.
- <sup>253</sup> M. Hudlicky, H. M. Bell, *J. Fluorine Chem.* **1975**, *6*, 201-212.
- <sup>254</sup> K. Wallenfels, W. Draber, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2819-2832.
- <sup>255</sup> V. N. Kovtonyuk, L. S. Kobrina, G. G. Yakobson, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *28*, 89-98.
- <sup>256</sup> A. E. Feiring, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2543-2545.
- <sup>257</sup> M. M. King, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2752-2760.
- <sup>258</sup> G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.* **1996**, *5*, 1737-1755.
- <sup>259</sup> L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530-4533 und dort zitierte Literatur.
- <sup>260</sup> R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2069-2076.
- <sup>261</sup> A. J. Poss, G. A. Shia, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2673-2676.
- <sup>262</sup> R. E. Banks, N. J. Lawrence, A. L. Popplewell, *Synlett* **1994**, 831-832.
- <sup>263</sup> (a) K. Alder, M. Schuhmacher, O. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *564*, 79-96; (b) K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *565*, 135-148 und dort zitierte Literatur.
- <sup>264</sup> J. Blum, I. Amer, A. Zoran, Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4139-4142.
- <sup>265</sup> D. Wölker, *Dissertation*, Münster, **1999**.

- <sup>266</sup> z.B. (a) S. J. Angyal, P. T. Gilham, *J. Chem. Soc.* **1958**, 375-379; (b) M. Nakajima, I. Tomida, S. Takei *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 246-250; (c) E. E. van Tamelen, B. C. T. Pappas, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6111-6120.
- <sup>267</sup> (a) Y. Sato, T. Honda, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2593-2596; (b) J. Strumza, D. Ginsburg, *J. Chem. Soc.* **1961**, 1505-1512.
- <sup>268</sup> F. Sondheimer, S. Wolfe, *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 1870-1880.
- <sup>269</sup> C. G. Gutierrez, R. A. Stringham, T. Nitasaka, K. G. Glasscock, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3393-3395.
- <sup>270</sup> A. J. Gordon, R. A. Ford, *The Chemist's Companion*; Wiley & Sons: New York, Chichester **1972**, *6*, 156-161.
- <sup>271</sup> (a) A. M. N. El-Din, A.-F. E. Mourad, A. A. Hassan, M. A. Gomaa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1966-1970; (b) L. Denivelle, A.-H. Huynh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 487-490.
- <sup>272</sup> K. Wallenfels, K. Friedrich, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 3070-3082.
- <sup>273</sup> A. A. Bogachev, L. S. Kobrina, V. D. Shteingarts, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1994**, *43*, 1634-1637; *Russ. Chem. Bl. (Engl. Transl.)* **1994**, *43*, 1546-1549.
- <sup>274</sup> V. N. Kovtonyuk, L. S. Kobrina, *Zh. Org. Khim.* **1999**, *35*, 82-86; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1999**, *35*, 74-79.
- <sup>275</sup> V. N. Kovtonyuk, L. S. Kobrina, G. G. Yakobson, *Zh. Org. Khim.* **1988**, *24*, 1952-1959; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1988**, *24*, 1760-1766.
- <sup>276</sup> L. S. Kobrina, A. A. Bogachev, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *62*, 243-258.
- <sup>277</sup> (a) S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1909-1910; (b) T. Sugahara, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7403-7406.
- <sup>278</sup> G. Camaggi, R. Stephens, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1189-1194.
- <sup>279</sup> P. E. Lindner, D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3259-3266.
- <sup>280</sup> J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 898-906.
- <sup>281</sup> G. Quinkert, H. G. Schmalz, E. Walzer, S. Gross, T. Kowalczyk-Przewloka, C. Schierloh, G. Dürner, J. W. Bats, H. Kessler, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 283-315.
- <sup>282</sup> M. C. Pirrung, V. K. Chang, C. V. DeAmicis, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5824-5831.
- <sup>283</sup> S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3591-3594.
- <sup>284</sup> S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Chem. Commun.* **2000**, 1323-1324.
- <sup>285</sup> Lit. [284], supplementary information.
- <sup>286</sup> D. Landini, F. Rolla, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3527-3529.



- <sup>287</sup> H. C. Brown, C. F. Lane, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 26, C51-C54.
- <sup>288</sup> G. W. Kabalka, K. A. R. Sasrty, H. C. Hsu, M. D. Hylarides, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3113-3115.
- <sup>289</sup> P. Lriverend, J.-M. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1060-1066.
- <sup>290</sup> (a) S. D. Burke, F. J. Schoenen, C. W. Murtiashaw, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 449-452; (b) S. D. Burke, K. C. Lee, D. Santafianos, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3957-3960; (c) B. B. Snider, A. J. Allenthoff, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 321-328.
- <sup>291</sup> E. T. Mc Bee, O. R. Pierce, D. L. Christman, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1581-1583.
- <sup>292</sup> R. L. Shriner, *Org. React.* **1942**, 1, 1-37.
- <sup>293</sup> A. Sattler, *Dissertation*, Münster, **1995**.
- <sup>294</sup> K. P. C. Vollhardt, *Organische Chemie*; VCH: Weinheim, New York, **1990**.
- <sup>295</sup> K. Alder, R. Schmitz-Josten, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 595, 1-37.
- <sup>296</sup> T. Wagner-Jauregg, *Synthesis* **1980**, 769-798 und dort zitierte Literatur.
- <sup>297</sup> W. Herz, R.-R. Juo, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 618-627.
- <sup>298</sup> J. Rodriguez, P. Brun, B. Waegell, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 359, 343-370.
- <sup>299</sup> Y. Usuki, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1148-1150.
- <sup>300</sup> L. Blanco, G. Rousseau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, 1148-1150.
- <sup>301</sup> I. Shimizu, H. Ishii, *Chem. Lett.* **1989**, 577-580.
- <sup>302</sup> H. Stetter, K. Kiehs, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 1181-1187.
- <sup>303</sup> W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740.
- <sup>304</sup> P. D. Bartlett, L. K. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 628-631 und dort zitierte Literatur.
- <sup>305</sup> L. S. Kobrina, N. V. Akulenko, G. G. Yakobson, *Zh. Org. Khim.* **1972**, 8, 2165-2167; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1972**, 8, 2209-2211.
- <sup>306</sup> A. I. Burmakov, L. A. Motnyak, B. V. Kunshenko, L. A. Alexeeva, L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1982**, 151-162.
- <sup>307</sup> A. Y. Yakubovich, S. M. Rozenshtein, V. A. Ginsburg, K. M. Smirnov, *Zh. Obshch. Khim.* **1966**, 36, 150-152; *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1966**, 36, 156-157.
- <sup>308</sup> A. M. Kozlova, L. N. Sedova, L. A. Alekseeva, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1973**, 9, 1418-1420; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1973**, 9, 1447-1448.
- <sup>309</sup> S. Hamman, T. Benaissa, C. G. Beguin, *J. Chem. Res.* **1992**, 360-373.
- <sup>310</sup> A. Gregorcic, M. Zupan, *J. Fluorine Chem.* **1984**, 24, 291-302.

- <sup>311</sup> H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *19*, 3936-3938.
- <sup>312</sup> A. Gorgues, D. Stéphan, J. Cousseau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1493-1494.
- <sup>313</sup> A. Sattler, G. Haufe, *Liebigs. Ann. Chem.* **1994**, 921-925.
- <sup>314</sup> K. L. Williamson, Y.-F. Li, F. H. Hall, S. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5678-5680.
- <sup>315</sup> (a) J. H. H. Meurs, W. Eilenberg, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 705; (b) M. A. McClinton, *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 31-35.
- <sup>316</sup> Patent (U.S.S.R.) SU 1648943, **1991**; A. A. Bogachev, L. S. Kobrina; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 83232q.
- <sup>317</sup> A. A. Bogachev, L. S. Kobrina, G. G. Yakobson, *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*, 2578-2583; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1986**, *22*, 2313-2317.
- <sup>318</sup> M. Hudlický, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *40*, 99-108.
- <sup>319</sup> C. Andreu, J. A. Marco, G. Asensio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 3209-3210.
- <sup>320</sup> A. Samat, M. El M. Bibout, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1717-1723.
- <sup>321</sup> M. Matsuzawa, M. J. Graziano, J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.* **1987**, *35*, 823-829.
- <sup>322</sup> S. Bank, K. L. Longley, *J. Labeled Comp.* **1990**, *28*, 41; zitiert nach: S. Berger, S. Braun, H. O. Kalinowski, *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen*, Band 1, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1992**.
- <sup>323</sup> *Nuts Pro - NMR Utility Transform Software - 2D Professional Version*; Acorn NMR, **1998**.
- <sup>324</sup> (a) A. A. M. Ali, R. K. Harris, *J. Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 318-323. (b) E. Liepinš, I. Zicmane, E. Lukevics, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 167-182. (c) D. W. Boykin, T. S. Subramanian, A. L. Baumstark, *Spectrochim. Acta* **1989**, *45A*, 335-338.
- <sup>325</sup> (a) D. W. Boykin, S. Chandrasekaran, A. L. Baumstark, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 489-494. (b) G. G. Furin, A. I. Rezvuknin, G. G. Yakobson, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *22*, 231-252. (c) G. Jaccard, P.-A. Carrupt, J. Lauterwein, *Magn. Reson. Chem.* **1988**, *26*, 239-244. (d) E. Taskinen, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 256-259. (e) G. A. Kalabin, D. F. Kushnarev, R. B. Valeyev, B. A. Trofimov, M. A. Fedotov, *Org. Magn. Res.* **1982**, *18*, 1-9.
- <sup>326</sup> S. Pietz, *Dissertation*, Münster, **1996**.
- <sup>327</sup> G. M. Sheldrick, *Acta Cryst., Sect. A*, **1990**, *A46*, 467.

- 328 G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1993**.
- 329 E. Keller, SCHAKAL, *Ein Programm zur Graphischen Darstellung von Molekularen und Kristallographischen Modellen*, Universität Freiburg, **1987**.
- 330 H. Suga, T. Hamatani, Y. Guggisberg, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4255-4260.
- 331 M. Tamura, M. Shibakami, A. Sekiya, *Synthesis* **1995**, 515-517.
- 332  $\beta$ -Fluorstyrol (**101**) wurde in unserem Arbeitskreis in anderem Zusammenhang dargestellt und für die vorliegenden Untersuchungen freundlicherweise von O. G. J. Meyer zur Verfügung gestellt.
- 333 D. R. Jewell, L. Mathew, J. Warkentin, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 311-315.
- 334 S. Arseniyadis, J. Goré, P. Guenot, R. Carrié, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1413-1418.
- 335 I. Mancini, M. Cavazza, G. Guella, F. Pietra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *15*, 2181-2186.
- 336 J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Synthesis*, **1986**, 623-627.
- 337 T. Satoh, D. Taguchi, C. Suzuki, S. Fujisawa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 493-500.
- 338 (a) M. Shimizu, A. Ryoichi, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1230-1238; (b) I. I. Furlei, A. Sh. Sultanov, E. A. Burmistrov, U. M. Dzhemilev, F. A. Selimov, G. A. Tolstikov, *Bull Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1989**, *38*, 511-517; *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1989**, *38*, 581-587.
- 339 M. J. M. Campbell, B. Demetriou, R. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 917-922.
- 340 S. Ando, T. Matsuura, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 639-645.
- 341 Matoba, K.; Imai, T.; Nishino, Y.; Takahata, H.; Hirai, Y.; Yamazaki, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1810-1813.
- 342 W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561-5568.
- 343 P. K. Thallapally, K. Chakraborty, H. L. Carrell, S. Kotha, G. R. Desiraju, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6721-6728.
- 344 M. G. Banwell, M. Corbett, J. Gulbis, M. F. Mackay, M. E. Reum, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, *8*, 945-964.
- 345 (a) S. Ghosh, I. Datta, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 191-200. (b) J. Y. Thoroval, W. Nagai, Y. Y. C. Yeung lam Ko, R. Carrie, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3859-3868.
- 346 E. D. Bergmann, I. Shahak, E. Sal'i, Z. Aizenshtat, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1232-1235.

- 
- <sup>347</sup> H. Gershon, L. Shanks, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 606-609.
- <sup>348</sup> E. Winterfeld, H. Preuss, *Chem. Ber.* **1966**, 450-458.
- <sup>349</sup> R. M. Acheson, J. N. Bridson, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1143-1146.
- <sup>350</sup> R. G. Syvret, D. L. Vassilaros, D. M. Parees, G. P. Pez, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 277-282.
- <sup>351</sup> B.-A. Feit, B. Haag, J. Kast, R. R. Schmidt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1986**, 2027-2036.
- <sup>352</sup> a) M. Hudlicky, *J. Fluorine Chem.* **1979**, *14*, 189-199; b) F. C. Kokesh, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3593-3599.
- <sup>353</sup> T. A. Eggelte, H. De Koning, H. O. Huisman, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2445-2447.
- <sup>354</sup> T. A. Eggelte, H. De Koning, H. O. Huisman, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2491-2493.

## ***Danksagung***

Zunächst möchte ich mich bei allen Angestellten und Kollegen des Organisch-Chemischen Institutes und ganz besonders bei den Mitgliedern meines Arbeitskreises für das freundschaftliche Arbeitsklima und ihre große Hilfsbereitschaft, bei Sandra Behr, Michael Marhold, Oliver Meyer und Holger Schimanski außerdem für die Hilfe bei verschiedenen Computerproblemen bedanken.

Für die sorgfältige Korrektur dieser Arbeit danke ich insbesondere Sandra Behr, Christiane Holst, Michael Marhold, Jens Oldendorf, Thomas Rosen, Frank Tranel und Susanne Wiehle. Mein besonderer Dank für die engagierten experimentellen Arbeiten gilt Barbara Hildmann sowie meinen Forschungspraktikanten Nick Hecktor, Christian Holtgrewe, Stefan Malcharek, Manuela Menke und Jean-Claude Namio Souroubay.

Einen herzlichen Dank auch an Karin Voss, Dieter Kaiser und Dr. Klaus Bergander für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren und die Durchführung vieler Sondermessungen, an Dr. Klaus Bergander außerdem für Hilfe bei der Interpretation einiger Spektren. Weiterhin danke ich Bärbel Wippich und Dr. Heinrich Luftmann für die Aufnahme zahlreicher Massenspektren und Sondermessungen. Weiterhin geht ein großes Dankeschön an Dr. Roland Fröhlich, Christiane Holst und Birgit Wibbeling für die Anfertigung der Kristallstrukturanalysen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Kari Rissanen, seiner Arbeitsgruppe und den Angestellten des Instituts für Organische Chemie der Universität Jyväskylä, die mir während meines Aufenthaltes in Finnland mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Insbesondere Dezsö Falabu sei hier erwähnt.

Mein Dank geht auch an Animesh Pramanik für die Berechnung einiger Orbitalkoeffizienten, Alexander Snell für die Hilfe bei der Benutzung der Glovebox und an den Arbeitskreis Redlich für die mehrmalige Bereitstellung eines Kryostaten und eines beheizbaren Ultraschallbades.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Graduiertenförderung des Landes Nordrhein-Westfalen danke ich für Promotionsstipendien sowie dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ein Stipendium für den Forschungsaufenthalt an der Universität Jyväskylä.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Freundin Sabine, die mit ihrer Liebe, Geduld und Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Ich möchte meiner Familie für ihre Unterstützung und aufmunternden Worte danken und schließlich auch meinem Sohn Marc, der durch frühzeitiges Durchschlafen das Abschließen der Promotion erleichtert hat.

Last but not least ein Dankeschön an alle meine Freunde und Bekannten, die mich während der Promotion begleitet und sie so angenehmer gestaltet haben.



# Lebenslauf

## 1. Persönliche Daten

Name: Michael Essers  
geboren: 08.06.1973 in Bonn  
Familienstand: ledig  
Kind: Marc Lansing  
Eltern: Jürgen Essers und Brigitte Essers, geb. Rettinghaus

## 2. Schulbildung

Grundschule: 1979 - 1983 Melanchton-Grundschule, Brühl  
Gymnasium: 1983 - 1985 Max-Ernst-Gymnasium, Brühl  
1985 - 1992 Gymnasium Remigianum, Borken  
Hochschulreife: 10.06.1992 in Borken

## 3. Wehrdienst

Grundwehrdienst: 1992 - 1993 3. Beobachtungartilleriebataillon 113, Oldenburg und Delmenhorst

## 4. Hochschulbesuch

Studium: WS 1993/94 bis SS 1998 Chemie (Diplom) an der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) Münster  
Vordiplom: 06.12.1995 an der WWU Münster  
Diplomprüfung: 22.10.1997 an der WWU Münster  
Diplomarbeit: 01.11.1997 - 28.05.1998 am Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster bei Prof. Dr. G. Haufe  
“Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen von 2-Fluorocyclopentadien mit Cyclopentadien vermittelt durch enantiomerenreine Titan(IV)-Komplexe”  
Dissertation: 01.06.1998 Beginn der Dissertation am Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster bei Prof. Dr. G. Haufe  
Aufnahme in das Graduiertenkolleg “Hochreaktive Mehrfachbindungssysteme”  
Promotionsstipendien: 01.06.1998 - 31.10.1998 und 01.06.2000 - 31.03.2001 Stipendiat im Graduiertenkolleg “Hochreaktive Mehrfachbindungssysteme”  
31.10.1998 - 13.12.1998 DAAD-Stipendium; Forschungsaufenthalt an der Universität Jyväskylä, Finnland bei Prof. Dr. Kari Rissanen.  
01.06.1999 - 31.05.2000 Stipendiat der “Graduiertenförderung des Landes Nordrhein-Westfalen”

## 5. Tätigkeiten

01.12.1997 - 31.05.1998 Studentische Hilfskraft am Org.-Chem. Institut der WWU  
01.10.1998 - 31.03.1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Org.-Chem. Institut der WWU  
01.04.1999 - 31.03.2001 Wissenschaftliche Hilfskraft am Org.-Chem. Institut der WWU  
01.04.2001 - 30.09.2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Org.-Chem. Institut der WWU  
seit dem 01.10.2001 Wissenschaftliche Hilfskraft am Org.-Chem. Institut der WWU

