

Fluorierungsreagentien

Selectfluor: Mechanismen und Anwendungen

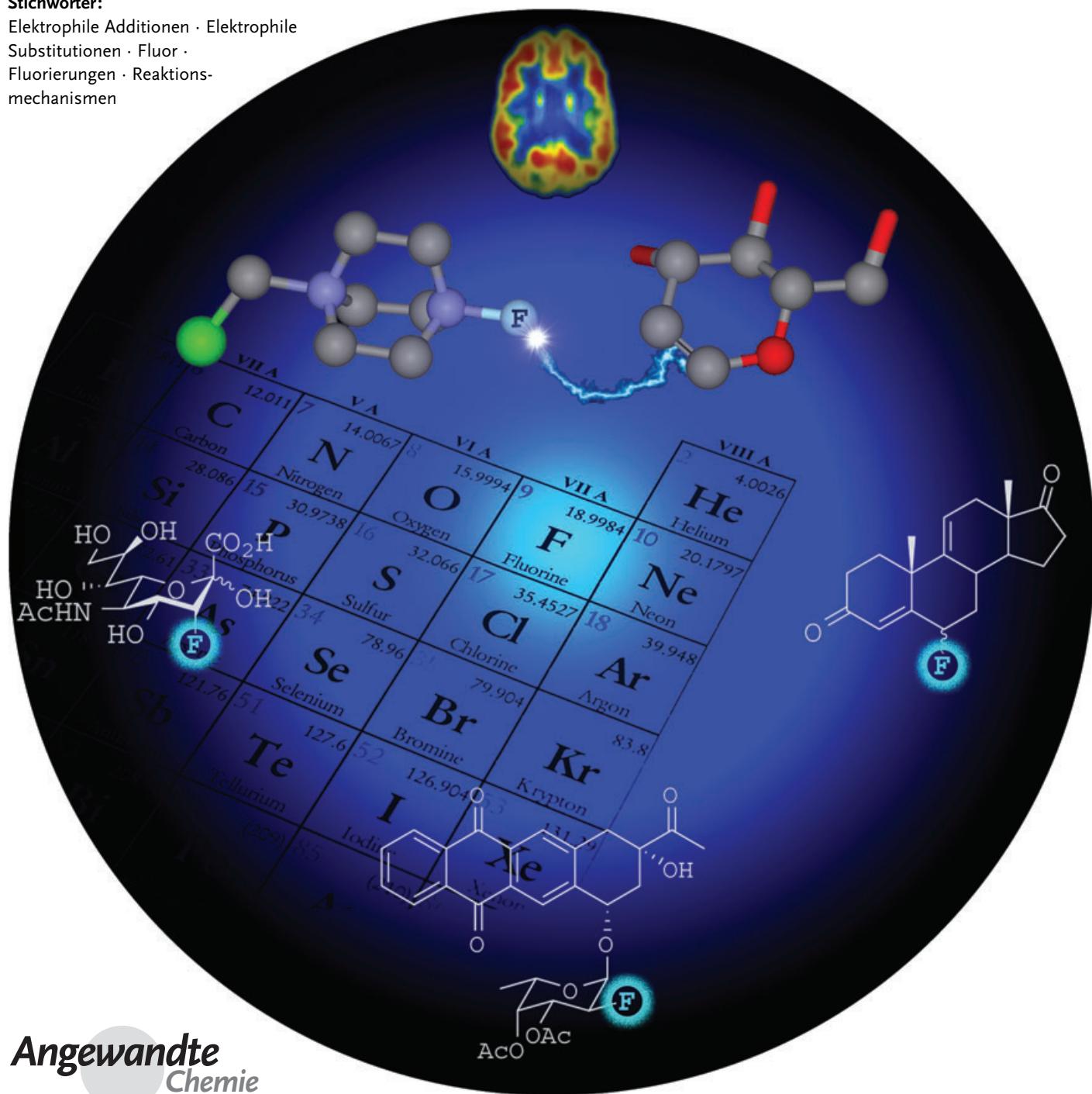
Paul T. Nyffeler, Sergio Gonzalez Durón, Michael D. Burkart, Stéphane P. Vincent und Chi-Huey Wong*

Stichwörter:

Elektrophile Additionen · Elektrophile

Substitutionen · Fluor ·

Fluorierungen · Reaktionsmechanismen

**Angewandte
Chemie**

Der Ersatz von Wasserstoff durch Fluor in organischen Substraten ist wegen der hohen Elektronegativität des Fluors bei fast gleich bleibendem Raumanspruch von großem Interesse in der Synthesekemie. Viele Quellen für nucleophiles Fluor zur Derivatisierung unter sauren, basischen und neutralen Bedingungen stehen zur Verfügung. Hingegen erforderte eine elektrophile Fluorierung früher den Einsatz von molekularem Fluor, was aufgrund dessen Toxizität und Explosionsneigung zu einer nur begrenzten Anwendung dieser Methode geführt hat. Der Bedarf an einem elektrophilen Fluorierungsreagens, das sicher zu handhaben, stabil und hoch reaktiv ist und in der industriellen Produktion als Alternative zum hoch giftigen gasförmigen Fluor eingesetzt werden kann, führte letztlich zur Entwicklung von Selectfluor (1). Dieses Reagens ist eines der reaktivsten elektrophilen Fluorierungsmittel und dazu noch ungefährlich, nicht toxisch und leicht zu handhaben. In diesem Aufsatz beschreiben wir die zahlreichen Einsatzmöglichkeiten von Selectfluor und diskutieren mögliche Reaktionsmechanismen.

1. Einführung

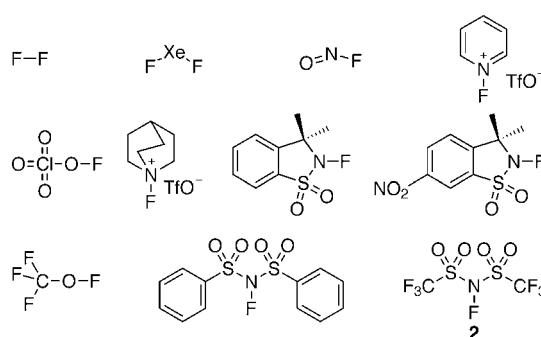
Die Fluorierung organischer Moleküle hat eine lange Entwicklungsgeschichte. Insbesondere die Einführung von (Diethylamino)schwerel trifluorid (DAST)^[1] setzte einen Standard, an dem andere nucleophile Fluorierungsreagentien sich messen mussten. Es wurden zahlreiche Quellen für nucleophiles Fluor entwickelt und angewendet, Methoden für elektrophile Fluorierungen hingegen waren lange kaum verfügbar. Ursprünglich war molekulares Fluor die einzige Quelle für elektrophile Fluorierungen, doch wegen der leichten Bildung von Fluor-Radikalen F[·] und den äußerst gefährlichen Eigenschaften von F₂ (hoch toxisch, ein nahezu unspezifisches starkes Oxidationsmittel, mögliche unkontrollierbare Radikalkettenreaktionen), musste nach anderen Quellen für elektrophiles Fluor gesucht werden. Das erste elektrophile Fluorreagens, Fluoroxytrifluormethan (CF₃OF), wurde durch Barton et al. beschrieben.^[2] Es folgten Reagenzien wie Perchlorylfluorid (FCIO₃),^[3,4] Xenondifluorid (XeF₂),^[5] Stickstoffoxidfluoride^[6] und mehrere andere Hypofluoride^[7,8] (Schema 1). Zwar waren diese Reagenzien sicherer als gasförmiges Fluor und fanden auch breite Anwendung

Aus dem Inhalt

1. Einführung	197
2. Selectfluor: Eigenschaften und Herstellung	198
3. Elektrophile Fluorierungen mit Selectfluor	200
4. Sonstige Umsetzungen mit Selectfluor	205
5. Enantioselektive Umwandlungen	208
6. Mechanismus der Fluorierung mit Selectfluor: Einelektronentransfer oder S _N 2-Reaktion?	209
7. Verschiedene Anwendungen fluorierter Verbindungen	213
8. Schlussfolgerungen	216

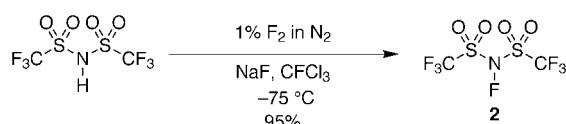
in der Forschung und Industrie, doch blieb der Bedarf nach einer stabilen, nicht toxischen Quelle für elektrophiles Fluor weiter bestehen.

Vor einiger Zeit begann eine neue Klasse elektrophiler Fluorierungsmittel mit der allgemeinen Struktur R₂N-F oder R₃N⁺-F populär zu werden. Gegenüber den früheren Reagenzien waren diese milder, sicherer, stabiler und konnten auch billiger hergestellt werden. Außerdem zeigte sich, dass einige dieser Verbindungen in manchen Fällen ähnlich reaktiv waren wie die etablierten Reagenzien und sogar bis dahin unerreichte Selektivitäten erzielten. Arbeiten von Umemoto et al. führten zu den ersten isolierbaren N-Fluorpyridiniumsalzen; diese wiesen eine gute Aktivität auf und fanden kommerzielle Anwendung.^[9] Außerdem zeigte sich hier der wichtige Einfluss des Gegenions, woraus sich eine Möglichkeit zur Abstufung von Reaktivität, Selektivität und Stabilität bot.^[10] DesMarteau et al. beschrieben anschließend die Entdeckung von N-Fluorbis[(trifluormethyl)sulfonyl]imid (2), das durch Reaktion von Bis[(trifluormethyl)sulfonyl]imid mit gasförmigem Fluor entsteht (Schema 2).^[11,12] Die Synthese dieser Verbindung, die noch heute als eines der leistungsfähigsten Fluorierungsmittel gilt, war ein wichtiger Schritt hin zu einer stabilen Quelle für elektrophiles Fluor mit den



Schema 1. Elektrophile Fluorierungsreagentien.

[*] P. T. Nyffeler, Dr. S. G. Durón, Dr. M. D. Burkart, Dr. S. P. Vincent, Prof. C.-H. Wong
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, BCC 357
La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2409
E-mail: wong@scripps.edu



Schema 2. Synthese von **2** nach DesMarteau et al.^[11,12]

gewünschten physikalischen Eigenschaften. Ein bedeutender Nachteil dieses Reagens besteht darin, dass es nicht kommerziell erhältlich ist, sodass man zur Herstellung im Labor letztlich doch mit Fluorgas hantieren muss. Ein dahingehend entscheidender Fortschritt für die elektrophile Fluorierung war die kürzliche Entwicklung des Reagens Selectfluor (**1**, Abbildung 1) als zuverlässige, milde, stabile und wirksame Quelle für elektrophiles Fluor. Selectfluor eignet sich für Synthesen im

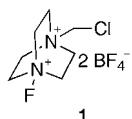


Abbildung 1. Selectfluor, 1-Chlormethyl-4-fluordiazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluoroborat).



Paul T. Nyffeler, geboren 1976 in Stromsburg, Nebraska, erwarb seinen B.A. 1999 am Carleton College mit einer Arbeit zur Stereochemie von Enolatreaktionen unter Anleitung von Jerry Mohrig. Anschließend wechselte er an das Scripps Research Institute in die Arbeitsgruppe von Chi-Huey Wong, wo er sich mit Forschungen über Diazotransferreaktionen, regioselektive Azidreduktionen, fluorierte Glycolipide und Diwasserstofftrioxid beschäftigt.



Sergio G. Durón erhielt 1995 seinen B.S. in Chemie an der University of Texas in Austin. Nach einem Jahr bei Hoechst-Celanese wechselte er an die University of Illinois in Urbana-Champaign, wo er bei David Y. Gin an der Totalsynthese von Batzelladin A arbeitete. Nach seiner Promotion untersuchte er am Scripps Research Institute in der Arbeitsgruppe von Chi-Huey Wong neue Methoden für die Eintopfsynthese komplexer Oligosaccharide und die Synthese fluorierter Kohlenhydrate. Zurzeit arbeitet er bei Kalypsys, Inc. in San Diego.



Mike Burkart, geboren 1972 in Arlington, Texas, erwarb seinen B.A. in Chemie an der Rice University mit einer Arbeit über Bismutalkoxide und biosynthetische Sterin-Inhibitoren bei Ken Whitmire und George Schroepfer. Im Rahmen seiner Promotion am Scripps Research Institute bei Chi-Huey Wong erforschte er die Synthesechemie fluorierter Kohlenhydrate und deren Anwendung als Enzym-Inhibitoren. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Chris Walsh an der Harvard Medical School begann er 2002 mit einer eigenen Forschungsgruppe an der University of California in San Diego. Zu seinen Forschungsinteressen zählen die Biosynthese von Naturstoffen und das Design von Antibiotika.

großen Maßstab und wurde infolgedessen auch bald kommerziell verfügbar gemacht. Für den Einbau von elektrophilem Fluor sind derzeit etliche Reagentien mit jeweils eigenen Vor- und Nachteilen erhältlich, die auch Thema mehrerer Übersichtsartikel sind.^[13–16] In diesem Aufsatz konzentrieren wir uns auf die vielseitige Anwendbarkeit von Selectfluor und geben vor allem mechanistische Einblicke in plausible Reaktionswege.

2. Selectfluor: Eigenschaften und Herstellung

Die Entwicklung von Selectfluor^[15,17] als außergewöhnlich stabilem, praktisch nicht hygroskopischem kristallinem Feststoff bedeutete eine entscheidende Verbesserung gegenüber herkömmlichen elektrophilen Fluorierungsmitteln, die eine spezielle Handhabung erfordern und potenzielle Gefahren mit sich bringen. Als Beleg für die Stabilität von Selectfluor (und um den Vorschriften des Verkehrsministeriums der Vereinigten Staaten bezüglich des risikolosen Transports einer potenziell gefährlichen Verbindung zu genügen) wurde ein SADT-Test ausgeführt (SADT = self-accelerating decomposition temperature), bei dem eine mit 55 Gallonen Selectfluor gefüllte Trommel sieben Tage auf 56 °C erhitzt wurde; dabei blieb die Temperatur innerhalb $\pm 5^\circ\text{C}$ konstant.^[18] Die Verbindung erwies sich als stabil bis 195 °C, wenngleich davor gewarnt wird, größere Mengen ohne Vorsichtsmaßnahmen über 80 °C zu erhitzen.^[15] Diese bemerkenswerte Stabilität, die das Reagens zu einer kommerziell erhältlichen, risikolosen Quelle von Fluor macht, bleibt der entscheidende Vorteil von Selectfluor.



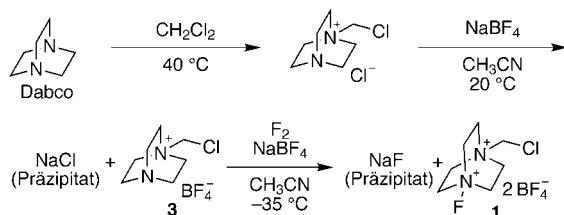
Stéphane Vincent promovierte in Bioorganischer Chemie an der Université Louis Pasteur (Straßburg) bei Charles Mioskowski. Nach Postdoc-Aufenthalten am Scripps Research Institute in der Arbeitsgruppe von Chi-Huey Wong und in Straßburg bei Jean-Marie Lehn erhielt er 2001 eine feste Position als CNRS-Forscher im Laboratorium von Pierre Sinaÿ. Zu seinen Forschungsinteressen gehören Glycowissenschaften, Biokatalyse und mechanistische Enzymologie.



Chi-Huey Wong erlangte den B.S. und M.S. an der National Taiwan University und promovierte in Chemie am Massachusetts Institute of Technology. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Harvard University wechselte er 1983 an die Texas A&M University und wurde 1989 Professor für Chemie am Scripps Research Institute (Ernest W. Hahn Chair). Seine Forschungsinteressen gelten organischen und chemoenzymatischen Methoden in der Synthese mit Schwerpunkt auf Studien zur kohlenhydratvermittelten biologischen Erkennung.

Gegenüber F_2 mit seiner extrem hohen Toxizität ist Selectfluor ein vergleichsweise harmloses Reagens. Toxizitätsuntersuchungen ergaben bei oraler Applikation einen LD₅₀-Wert (die Dosis, bei der 50 % der Tiere verenden) von 640 mg kg⁻¹ für männliche ausgewachsene Ratten; bei Applikation auf die Haut wurde bis 2.0 g kg⁻¹ keine Letalität bei Ratten beobachtet.^[15,18] Auge und Haut von Kaninchen und Meerschweinchen reagierten mit nur leichten Reizungen. Selectfluor zeigte auch keine Anzeichen von mutagener oder carcinogener Aktivität. Studien zufolge hielt sich der Einfluss von Selectfluor auf das Algenwachstum, die Klärschlammatmung und die Toxizität verschiedener Spezies in akzeptablen Grenzen, sodass die ökologischen und umweltrelevanten Auswirkungen ebenfalls als geringfügig einzustufen sind.

Die Herstellung von Selectfluor, das im Maßstab von Tonnen pro Jahr produziert wird, ist zu einem einfachen, flexiblen und effizienten Verfahren entwickelt worden.^[18,19] Das praktikabelste Verfahren zur Herstellung von Selectfluor verläuft über die Synthese der Vorstufe **3** und beginnt mit der Alkylierung von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (Dabco, auch Triethylendiamin, TEDA) durch das Lösungsmittel Dichlormethan (Schema 3). Nach Gegenionenaustausch mit Natrium-



Schema 3. Methode zur Herstellung von **1**.^[18,19]

umtetrafluoroborat und nachfolgender Ausfällung von Natriumchlorid aus der Acetonitrillösung erhält man **1** durch Fluorierung von **3** mit F_2 . Es existieren mehrere Varianten dieses Verfahrens, die eine Vielzahl von Derivaten mit besonderen Eigenschaften und Reaktivitäten zugänglich machen.

Die Wahl der peripheren Alkylgruppe am Gerüst von Dabco hat den größten Einfluss auf die Reaktivität – und auch auf die Herstellungskosten – der allgemeinen Klasse der F-TEDA-X-Reagentien (einschließlich **1**).^[15] Bislang hergestellte Derivate reichen vom einfachen Methylderivat **4a** bis hin zum hoch reaktiven 2,2,2-Trifluorethylderivat **4j** (Abbildung 2). **4j** erwies sich als das leistungsfähigste Derivat unter den F-TEDA-X-Reagentien und fluoriert selbst Benzol. Allgemein gilt, dass der Fluorsubstituent umso elektrophiler ist, je stärker elektronenziehend der Alkylsubstituent ist. Aus wirtschaftlicher Sicht ist das Chlormethylderivat **1** ein ideales Reagens, da es die zweithöchste Reaktivität aufweist und einfach synthetisiert werden kann. Am wenigsten reaktiv sind die Derivate mit Methyl-, Ethyl- und Octylsubstituenten. Selbst diese sind aber noch hinreichend reaktiv, um Pyridin und Chinuclidin zu fluorieren, was die gegenüber den *N*-Fluorpyridinium- und *N*-Fluorchinuclidinium-Reagentien überlegenen Fluorierungseigenschaften der F-TEDA-X-Derivate belegt.

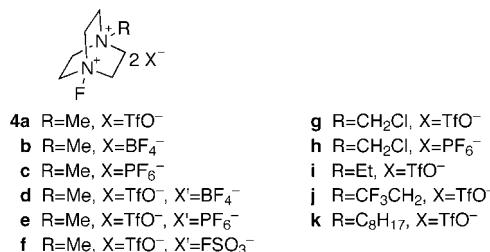
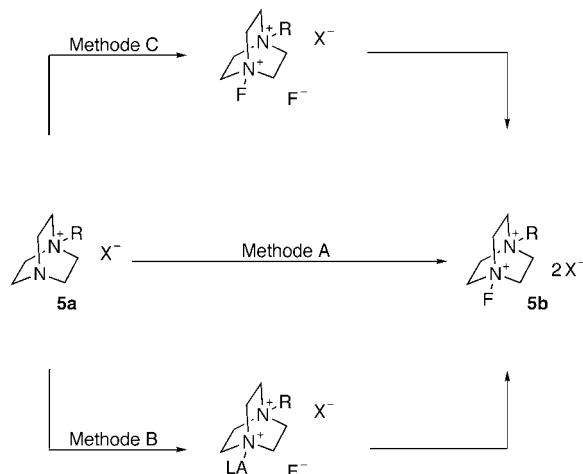


Abbildung 2. F-TEDA-X-Derivate.

Das Gegenion im Selectfluorreagens kann sich auf die Reaktivität auswirken und auch auf den Preis des Endproduktes. In älteren Studien wurde kein eindeutiger Effekt des Gegenions beobachtet, weshalb man kurzerhand das Tetrafluoroboratsalz kommerzialisierte.^[15] Neuere Untersuchungen zeigten dann aber, dass bei der Fluorierung von Glycalen mit dem Trifluormethansulfonat (Triflat) **4g** weniger Nebenprodukte anfallen und eine höhere Produktausbeute resultiert, als mit **1**.^[20] Erklärt wurde dieses Ergebnis mit der besseren Löslichkeit des Triflat-Salzes von Selectfluor in Nitromethan, dem Lösungsmittel der Wahl, und dem Ausbleiben einer doppelten Fluorierung (einer mit **1** auftretenden Nebenreaktion).

Das gewünschte Gegenion kann eingeführt werden, indem man sich die geringe Löslichkeit von Metallhalogeniden in verschiedenen Lösungsmitteln zunutze macht (Schema 4).^[15,17,18] Dabei wird zunächst mit dem als Lösungsmittel und Alkylierungsreagens fungierenden Dichlormethan alkyliert und dann Lithiumtetrafluoroborat zugegeben, sodass man nach Filtration **5a** erhält. Ein anderes Gegenion kann während der Fluorierung mithilfe einer der drei folgenden Methoden eingeführt werden. Bei der ersten Methode (Schema 4, Methode A), die vorwiegend bei Reaktionen im kleinen Maßstab angewendet wird, führt man die Fluorierung von **5a** bei $-35^\circ C$ in Acetonitril aus und gibt dann das gewünschte Gegenion in Form des Lithium- oder Natriumaddukts zu, filtriert und dampft ein. Bei der zweiten Methode (Schema 4, Methode B), die man bei der Produktion im



Schema 4. Synthesemethoden für Derivate von F-TEDA-X.^[15]

industriellen Maßstab einsetzt, wird eine Lösung von **5a** und dem geeigneten Lithiumsalz in Acetonitril mit Fluor versetzt. Dieses Verfahren erfordert keine separate Zugabe des Salzes nach der Fluorierung, eine Komplikation entsteht jedoch durch Bildung eines Niederschlags während der Reaktion. Bei der dritten Methode wird vor der Fluorierung ein Lewis-Säure-Addukt (LA) mit **5a** gebildet (Schema 4, Methode C). Im kleinen Maßstab ist diese Methode ideal, da sich kein Niederschlag bildet und folglich auch keine Filtration nötig ist, um das reine Produkt zu isolieren. In allen Fällen wird Fluorgas eingesetzt, entweder bei reduziertem Druck oder verdünnt in einem Inertgas wie N₂, sodass jeglicher Versuch zur Herstellung dieser Reagentien nur von ausgebildeten Fachkräften unternommen werden sollte, die die Gefahren beim Umgang mit gasförmigem Fluor kennen. Glücklicherweise ist dieses Verfahren effizient und ökonomisch, sodass Selectfluor kommerziell erhältlich ist und keine Notwendigkeit besteht, es selbst präparieren zu müssen.

3. Elektrophile Fluorierungen mit Selectfluor

Seit Veröffentlichung der ursprünglichen Patentschrift,^[19] die die Entdeckung von Selectfluor beschreibt, wurde die Anwendungsbreite von Selectfluor stark erweitert, was den hohen Bedarf an einem elektrophilen Fluorierungsmittel belegte. So zeigten Chambers et al. in einem bemerkenswerten Beispiel, dass Selectfluor in der Lage ist, nichtfunktionalisierte Kohlenwasserstoffe zu fluorieren.^[21] Wenn man die hier noch folgenden Beispiele hinzunimmt, so scheint kein Ende in Sicht zu sein, was die Zahl möglicher Substrate für die Umsetzung mit Selectfluor betrifft.

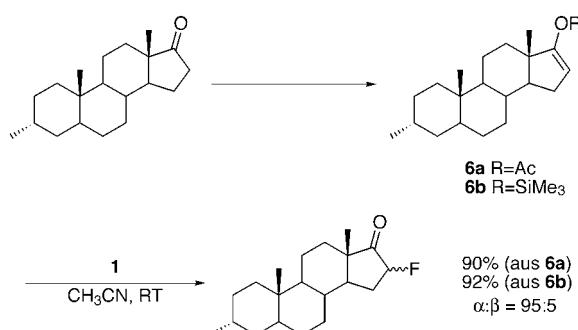
3.1. Anforderungen an das Lösungsmittel und Einschränkungen

Als Dikation ist Selectfluor nur in einigen wenigen, polaren Lösungsmitteln löslich, etwa in Acetonitril, DMF und Wasser.^[15] Ebenfalls eingesetzt werden kann Nitromethan, das inert und hinreichend polar ist.^[20,22] Ein solches Lösungsmittel ist insbesondere dann sinnvoll, wenn eine Beteiligung des Solvens (wie es etwa bei Glycosylierungen in Acetonitril der Fall ist) unerwünscht ist. Ein weiterer Vorteil von Nitromethan besteht darin, dass weder ein Basenzusatz noch die Verwendung eines Protonenschwamms erforderlich sind, falls saure Bedingungen vermieden werden sollen. Zunehmend Interesse findet die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten wie Triflat-, Tetrafluoroborat- und Phosphorhexafluorid-Salzen von 1-Ethyl-3-methylimidazolium oder 1-Butyl-3-ethylimidazolium.^[23,24] Viele Substrate sind in diesen Medien außergewöhnlich reaktiv, sodass sich weitere Studien lohnen dürften.

3.2. Fluorierung in α -Stellung zu Carbonylfunktionen

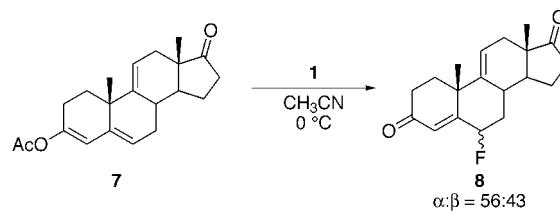
Der Einbau von Fluor in α -Stellung zu einer Carbonylgruppe ist eine verbreitete Reaktion. Carbonyle können in α -Stellung fluoriert werden, indem man die Carbonylgruppe

zuerst in einen Enolester (z. B. **6a**) oder einen Silylenolether (z. B. **6b**) umwandelt und das Substrat anschließend mit Selectfluor umsetzt (Schema 5).^[25] Fluorierte Glucocorticoid-



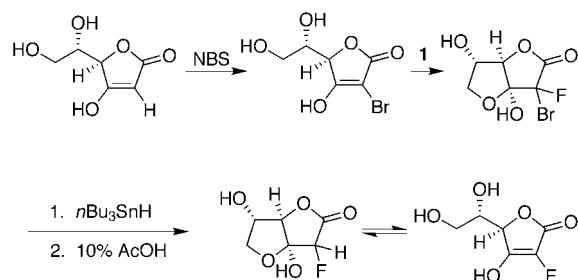
Schema 5. α -Fluorierung von Ketonen über einen Enolester (**6a**) oder einen Silylenolether (**6b**).^[25]

Derivate sind in der medizinischen Chemie von großem Interesse. So berichten Herrinton et al., dass Selectfluor das am besten geeignete Reagens zur Umwandlung von **7** in **8** ist (Schema 6).^[26] In einer weiteren Arbeit zum Einfluss von

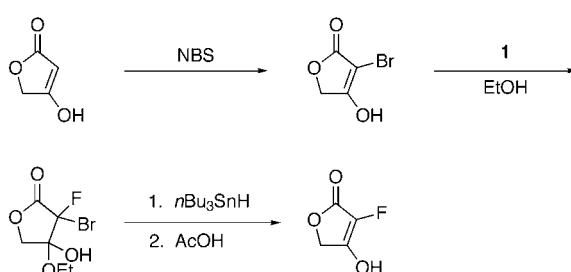


Schema 6. Fluorierung von Glucocorticoid.^[26]

Fluorsubstituenten auf das Verhalten bioaktiver Verbindungen beschrieben Ge und Kirk die Synthese fluorierter Derivate von L-Ascorbinsäure (Schema 7) und Tetrosäure (Schema 8).^[27,28] Die Tetrosäuregruppe ist ein häufig vorkommender Baustein bei vielen wichtigen biologisch aktiven Verbindungen. Durch Schützung der Carbonylfunktion als Silylenolether synthetisierten Hoffman und Tao fluorierte Peptidanaloge mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten.^[29] Der Einbau von Fluor in β -Diketone gelingt leicht



Schema 7. Synthese eines fluorierten Derivats der L-Ascorbinsäure.^[28]

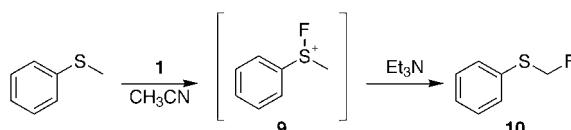


Schema 8. Synthese einer fluorierten Tetrosäure.^[27]

durch Reaktion von Selectfluor mit den entsprechenden Enolatsalzen.^[25,30] Diese Reaktion ist nicht auf Enolate beschränkt, auch die Natriumsalze einiger Phosphonate lassen sich mit moderaten Ausbeuten fluorieren. Alternativ dazu können auch α,α -Difluorketone regioselektiv durch Reaktion von Alkinen mit Selectfluor hergestellt werden.^[31]

3.3. α -Fluorierung und Oxidation von Thioethern

Reaktionen von Thioethern mit Selectfluor führen zu wichtigen Syntheseprodukten. Zum Beispiel können Thioether mit α -Protonen in guten Ausbeuten in α -Fluorsulfide umgewandelt werden (Schema 9).^[25] Bei diesem Verfahren wird zuerst das Sulfid mit Selectfluor in Acetonitril bei Raumtemperatur zum Fluorsulfoniumsalz (z. B. **9**) umgesetzt. Diese Zwischenstufe reagiert nach Behandlung mit Base, z. B. mit Triethylamin oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), vermutlich in einer Pummerer-Umlagerung zum α -Fluorsulfid (**10**).



Schema 9. α -Fluorierung von Thioethern.^[25]

Selectfluor ist auch ein ausgezeichnetes Reagens zur Umwandlung von Thioglycosiden in die entsprechenden Glycosylsulfoxide (Tabelle 1).^[20] Die Reaktionen verliefen bei 0°C in Acetonitril/Wasser in meist weniger als 20 Minuten. Die Ausbeuten waren für alle untersuchten Substrate fast quantitativ.

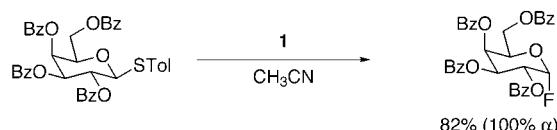
3.4. Synthese von Glycosylfluoriden

Mit den thiophilen Eigenschaften von elektrophilem Fluor ergeben sich praktikable Verfahren zur Synthese von fluorierten Verbindungen. Eine gangbare Syntheseroute ist die Umwandlung von Thioglycosiden in Glycosylfluoride mit Selectfluor (Schema 10).^[32] Diese Methode ist eine Verbesserung gegenüber dem früheren Verfahren mit DAST, das

Tabelle 1: Oxidation von Thioglycosiden zu Sulfoxiden.^[20]

Produkt ^[a]	Ausb. [%]	Produkt ^[a]	Ausb. [%]
	99		99
	99		99
	99		99
	99		99
	95		99

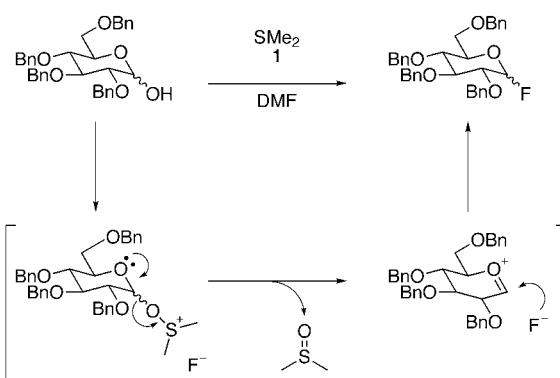
[a] Bz = Benzoyl, Bn = Benzyl, Troc = 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Lev = Levulinyl, Ac = Acetyl, Tol = Toluyl.



Schema 10. Direkte Umwandlung von Thioglycosiden in α -Fluor-zucker.^[32]

von Nicolaou et al. zur Synthese von Glycosylfluorid-Donoren eingeführt wurde.^[33]

Glycosylfluoride können mit der Reagenskombination Selectfluor/Dimethylsulfid in einer Stufe aus anomeren Halbacetalen erhalten werden (Schema 11). Diese Reaktion bietet für die Umwandlung von Alkoholen in Fluoride eine sichere Alternative gegenüber Umsetzungen mit dem potenziell explosiven DAST.^[20,32] Es wurde gezeigt, dass Selectfluor



Schema 11. Vorgeschlagener Mechanismus für die Substitution einer anomeren Hydroxygruppe durch Fluorid mit Methylsulfid und **1**.^[20,32]

auch bei Glycosylierungen mit Thioglycosid-Donoren genutzt werden kann.^[20,32] Bemerkenswert ist die Anwendung von Selectfluor zur Glycosylierung von 2-Desoxythioglycosiden, da hier andere Aktivierungsmethoden wegen der hohen Reaktivität der Glycosyldonoren versagen.^[34]

3.5. Fluorierung aromatischer Verbindungen

Selectfluor ist ein bewährtes Reagens zur Fluorierung von substituierten aromatischen Verbindungen. Banks et al. berichteten, dass von allen Verbindungen der F-TEDA-Serie (Abbildung 2) nur das 2,2,2-Trifluorethylidervat **4j** Benzol fluoriert. Die Reaktion liefert in wässrigem Acetonitril (3.5%) bei 80°C nach 48 h sehr niedrige Ausbeuten.^[15] Höhere Ausbeuten (bis zu 20% Umsatz) wurden nach Zusatz von Trifluoressigsäure (10 Vol.-%) erzielt. Viele substituierte aromatische Verbindungen lassen sich demgegenüber mit Selectfluor bereitwillig fluorieren.^[15] Elektronenschiebende Gruppen erhöhen die Bildungsgeschwindigkeit und Ausbeuten der fluorierten Verbindungen. Ein Beispiel ist die Reaktion von Methoxybenzol mit **1**, die ein 1:1-Gemisch von 2- und 4-Fluormethoxybenzol in hoher Ausbeute liefert (72% Umsatz). Stavber et al. fanden, dass substituierte Phenole durch **1** effizient zu 4-Fluorcyclohexadienon-Derivaten fluoriert werden (Tabelle 2).^[35] Flanagan et al. verwendeten **1** in der Synthese von aromatischen Fluoreszenzfarbstoffen, die in der DNA-Sequenzierung eingesetzt wurden.^[36]

3.6. Fluorierung von Alkenen

Alkene reagieren bereitwillig mit Elektrophilen, sodass die Umsetzung mit Selectfluor eine praktikable Synthesemethode darstellt.

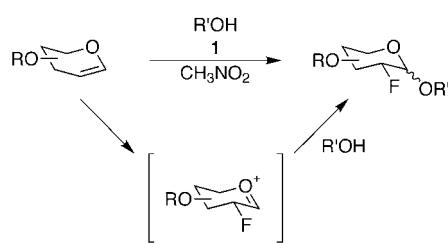
Tabelle 2: Synthese von 4-Fluorcyclohexadienonen aus 4-substituierten Phenol-Derivaten.^[35]

Substrat	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
		R = Me: 60 [52] R = iPr: 55 [44]
		84 [77]
		93 [82]
		90 [79]

[a] Rohausbeuten gemäß ^{19}F -NMR-Messungen; Werte in Klammern sind Ausbeuten an isoliertem Produkt.

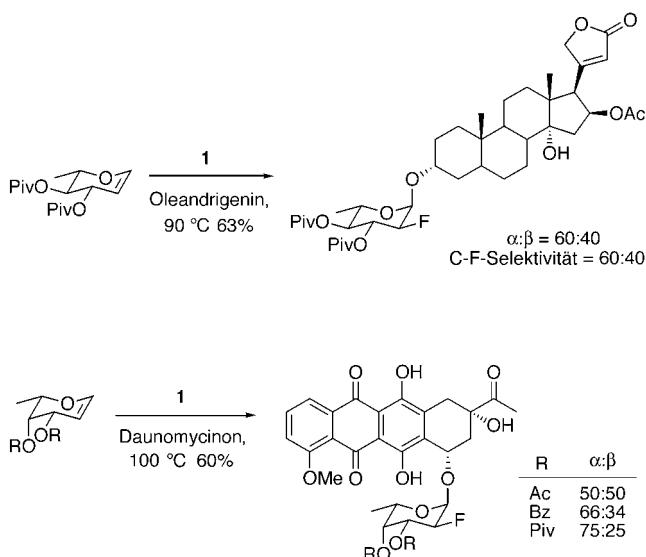
thode ist. Lal^[25] und Stavber et al.^[37] setzten Alkene mit Alkoholen in Gegenwart von **1** zu 1,2-Fluorethern um. Stavber et al. untersuchten die Kinetik dieser Reaktion^[38] und fanden außerdem, dass die Umwandlung nicht auf Alkohole beschränkt ist, sondern auch Amine zu 1,2-Fluoramiden umgesetzt werden.^[39] Castro et al. gelang mit **1** die selektive Einführung von Fluor in 3-[3-(Piperidin-1-yl)propyl]indole in ausgezeichneten Ausbeuten. Ein fluoriertes Analogon war besser oral applizierbar als das nichtfluorierte Derivat.^[40]

Auch Alkengruppen in Enoletherinheiten von Glycalen können mit **1** fluoriert werden. Selectfluor überführt Glycale mit ausgezeichneten Ausbeuten in die 2-Desoxy-2-fluorglycoside (Schema 12).^[20,22,32,41] Zahlreiche Alkohole, darunter



Schema 12. Vorgeschlagener Mechanismus für die Fluorierung und Glycosylierung von Glycalen.^[20,22,32,41]

auch andere geschützte Zucker, können in dieser Reaktion als Acceptoren eingesetzt werden. Die Fluorierung und anschließende Glycosylierung erfolgt in einer zweistufigen Eintopfsequenz. Mit dieser Methode sind 2-Fluorglycosyl-Derivate des Cardiotonikums Oleandrigenin und des Antibiotikums Daunorubicin in guten Ausbeuten zugänglich (Schema 13). Die Synthese von fluorierten Analoga gebräuchlicher Pharmazeutika bietet eine Möglichkeit zum Design wirksamerer Inhibitoren.^[20] Die Reaktion ist nicht auf



Schema 13. 2-Fluorglycosylderivate von Oleandrinogenin und Daunomycin.^[20] Piv = Pivaloyl.

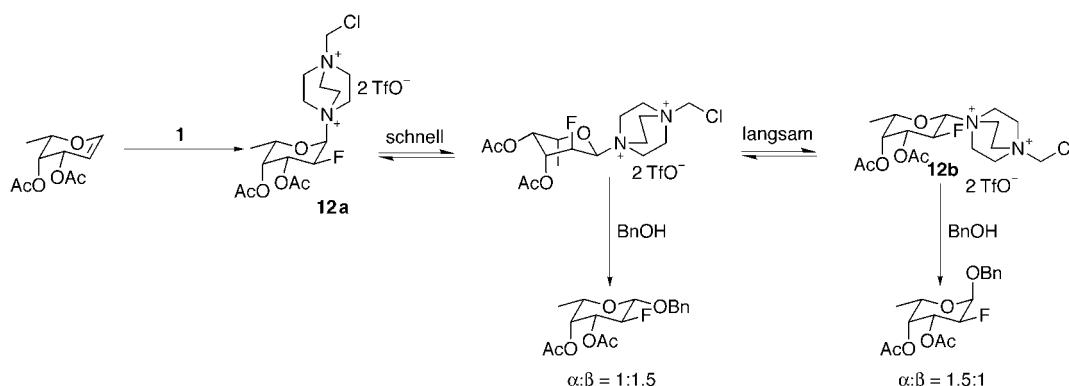
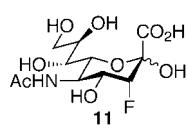
Alkohole beschränkt, auch Glycosylazide, -bromide, -fluoride und -acetamide sind in hohen Ausbeuten aus den Glycalvorstufen zugänglich. Zwar werden im Allgemeinen Pyranosylglycale eingesetzt, die Reaktion gelingt aber auch mit Furanosylglycalen. Eine mögliche Anwendung dieser Strategie findet sich bei der Derivatisierung der 3-Fluorsialinsäure **11** ausgehend von Glycalvorstufen.^[42] Die entstehenden Produkte erwiesen sich als potente, selektive Inhibitoren des Influenzavirus. Sie binden an das Hämagglyutinin und die Neuraminidase und schränken damit die infektiöse Wirksamkeit des Virus ein.^[42,43]

Die Stereoselektivität der Anomerienbildung und Fluorierung von Glycalen wurde durch ¹⁹F-NMR-Spektroskopie untersucht.^[20] Die Studien zeigten, dass **1** *syn*-selektiv an die Alkengruppe des Glycals unter Bildung der Zwischenstufe **12a** addiert (Schema 14), die dann langsam zur thermodynamisch stabileren Zwischenstufe **12b** anomerisiert. α -Selektivität resultiert also dann, wenn das *syn*-Addukt ausreichend Zeit hat, zur thermodynamisch stabileren Zwischenstufe zu epimerisieren. Weiter wurde gezeigt, dass der sterische Anspruch sowohl des Nucleophils als auch des Glycals eine wichtige Rolle bei der Anomerenselektivität spielt. Ein hoher sterischer Anspruch begünstigt die α -Selektivität.

Auch andere Faktoren beeinflussen die Effizienz der Reaktion. Der Einsatz von Nitromethan anstelle von Acetonitril als Lösungsmittel und der Ersatz von Tetrafluoroborat durch Triflat als Gegenion führte zu höheren Ausbeuten, kürzeren Reaktionszeiten und deutlich weniger Nebenprodukten. Die Wahl der Schutzgruppen im Glycal und die sterische Hinderung des Alkohol-Acceptors haben ebenfalls einen bedeutenden Einfluss auf die Selektivität der Reaktion.

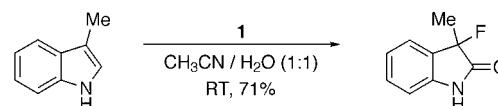
3.7. Elektrophile Fluorierung von Indolen

Indole sind praktische Vorstufen für die Synthese zahlreicher biologisch aktiver Moleküle, und ihre Derivate werden als Sonden zur Untersuchung enzymatischer Mechanismen und metabolischer Reaktionswege eingesetzt. Fluorierte Analoga mit Indolgruppierungen könnten sich als



Schema 14. Konformationen und Konfigurationen am anomeren Zentrum der Zwischenstufen bestimmen die Anomerenselektivität in Reaktionen von Glycalen.^[20]

nützliche Reagentien für die Erforschung zahlreicher biologischer Prozesse erweisen. Indole lassen sich mit Selectfluor effizient zu Fluoroxindolen fluorieren (Schema 15).^[44] Diese Methode profitiert vom nucleophilen Charakter der Enamin-



Schema 15. Fluorierung eines Indols.^[44]

Funktion im Indol. Die Wahl des Lösungsmittels ist entscheidend, da sich die Produkte in reinem Acetonitril zersetzen. Toleriert werden Mischungen aus Acetonitril mit Methanol oder Trifluorethanol; als beste Wahl erwies sich eine 1:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser. Dass diese Methode allgemein anwendbar ist, belegt die erfolgreiche elektrophile Fluorierung weiterer Indole (Tabelle 3, Nr. 1 und 2), darunter auch biologisch relevanter Derivate wie Tryptophan- (3), Tryptamin- (4) und Serotoninindole (5). In all diesen Fällen war die Umwandlung zu den Fluoroxindolen effizient.

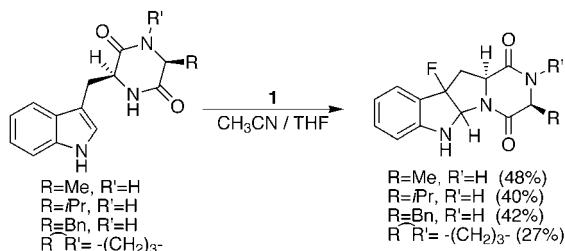
Tabelle 3: Elektrophile Fluorierung von Indolen.^[44]

R	R'	Ausbeute [%]
(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	H	82
(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	H	77
(CH ₂) ₂ CH(NH ₂ PNB)CO ₂ Me ^[a]	H	92
(CH ₂) ₂ NPhth ^[b]	H	82
(CH ₂) ₂ NPhth ^[b]	OAc	82

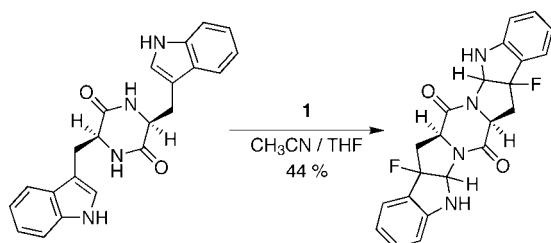
[a] pNB = *para*-Nitrobenzyl. [b] Phth = Phthaloyl.

Die Funktionalisierung von Indolen mit Selectfluor wurde weiter zur Synthese einiger Derivate von Hexahydropyrazino[1',2'-1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indol-1,4-dion angewendet. Diese Indolgruppierung kommt in vielen Naturstoffen vor, unter anderem in Gypsetin^[45,46] und Brevianamid E.^[47] Die Synthe-

sen der fluorierten Kerne dieser biologisch relevanten Moleküle mithilfe von **1** sind in Schema 16 und 17 dargestellt.^[48]



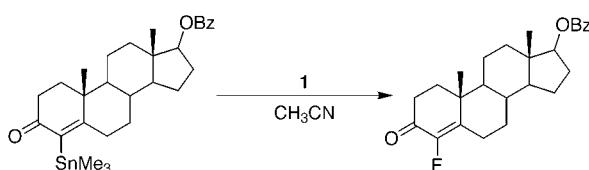
Schema 16. Fluorierung von Gypsetin-Derivaten.^[52]



Schema 17. Synthese des fluorierten Kerns von Brevianamid E.^[48]

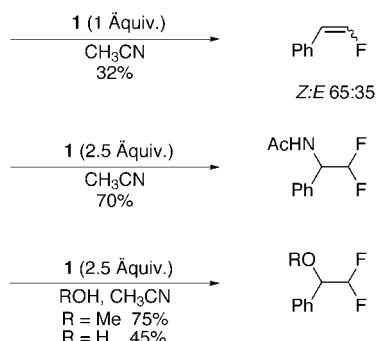
3.8. Synthese von Vinyl- und Alkyfluoriden

Selectfluor ist ein vielseitiges Reagens für die Synthese von Alkenyl- und Alkylfluoriden. McCarthy et al. beschreiben die elektrophile Fluorierung von Vinylstannanen mit Selectfluor.^[49] Widdowson et al. setzten Steroide, die eine Vinylstannangruppierung enthalten, mit Selectfluor zu fluorinierten Steroidprodukten um (Schema 18),^[50] woraus sich



Schema 18. Umwandlung eines steroiden Vinylstannans in ein Fluorid.^[50]

eine Möglichkeit zur Herstellung von ¹⁸F-markierten Steroiden für PET-Anwendungen ergibt (PET = Positronenemissionstomographie). Die Umwandlung ist nicht auf Zinn-Verbindungen beschränkt, da sich auch Vinylsilane als brauchbare Substrate erwiesen haben (Schema 19).^[51] Mit einem Äquivalent **1** liefert die Reaktion Fluoralkene. Mit einem Überschuss von **1** in Acetonitril wird interessanterweise eine Beteiligung des Lösungsmittels bei der Bildung von α,α -Difluor-substituierten Produkten beobachtet. Durch Zusatz von Methanol oder Wasser wird darüber hinaus eine Ether- oder Alkoholgruppe in die α,α -Difluor-substituierten Produkte eingeführt.



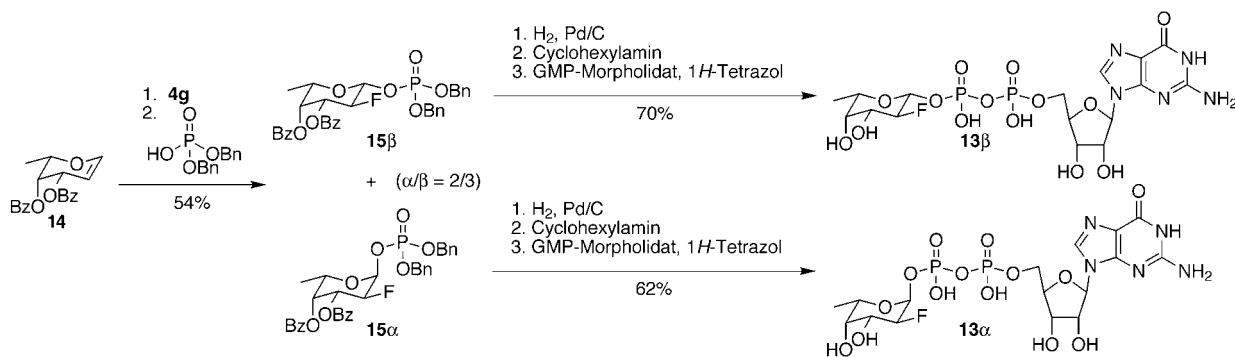
Schema 19. Umwandlung von Vinylsilanen in Fluoralkane oder α,α -Difluorether.^[51]

3.9. Oxidative Phosphorylierungen: Synthese von 2-Fluorzuckernucleotiden

Durch Substitution der 2-Hydroxygruppe in Monosacchariden durch Fluor erhält man Analoga, die sich als Sonden zur Untersuchung von Enzymmechanismen eignen. Zur Einführung in ein biologisches System muss das entsprechende Nucleotiddiphosphat synthetisiert werden, was gewöhnlich zahlreiche langwierige Schritte einschließlich selektiver Schutzgruppenoperationen erfordert. Seit kurzem stehen neue, vereinfachende Methoden für den Aufbau von 2-Fluorzuckerdiphosphaten und Nucleotiddiphosphaten unter Anwendung von Selectfluor zur Verfügung.

Die direkte oxidative Fluorphosphorylierung von Glycalen mit Selectfluor führt in einer Eintopfreaktion zu geschützten 2-Fluorglycosylphosphaten.^[20] Die Synthese von α - und β -2-Fluorfucosylguanindiphosphat (GDP-2F-Fuc) (**13a** bzw. **13b**) ist ein Vorzeigbeispiel für diese allgemein anwendbare Strategie (Schema 20). Eine elektrophile Fluorierung der Ausgangsverbindung 3,4-Di-O-benzoylfucal (**14**) durch **4g** und anschließende Addition von Dibenzylphosphat ergibt das geschützte 2-Fluorfucosylphosphat **15** in 54% Ausbeute und einem α/β -Verhältnis von 2:3. Nach chromatographischer Trennung, Entschützung und Kupplung an GMP-Morpholidat werden beide Anomere von **13** in moderater Ausbeute erhalten.^[52]

N-Acetylneuraminsäure (Sialinsäure, NeuAc) ist ein strukturell einzigartiges Kohlenhydrat, das an vielen Erkennungsprozessen von Zelloberflächen beteiligt ist, z.B. bei Virusinfektionen, Entzündungen und Signalübertragungen bei Zellen.^[42] Synthetische Analoga dieses Monosaccharids dienen als Sonden zur Untersuchung von Erkennungsprozessen an Zelloberflächen^[53] und könnten auch in anderen Forschungsbereichen nützlich sein. Da der Reaktionsweg zur Synthese von CMP-3F-NeuAc (**16**; CMP = Cytidinmonophosphat) durch die benachbarte Estergruppe am anomeren Zentrum sterisch gehindert ist, wurde eine dreistufige Fluorphosphorylierung angewendet (Schema 21).^[42] Das Glycal der Sialinsäure, **17**, wurde mit **1** in Gegenwart von Wasser zum Halbacetal **18** umgesetzt, das anschließend mit Standardmethoden phosphoryliert wurde. Nach Oxidation und Palladium-katalysierter Desallylierung, Desacetylierung und Esterspaltung wurde das gewünschte Produkt in guter Ausbeute erhalten.



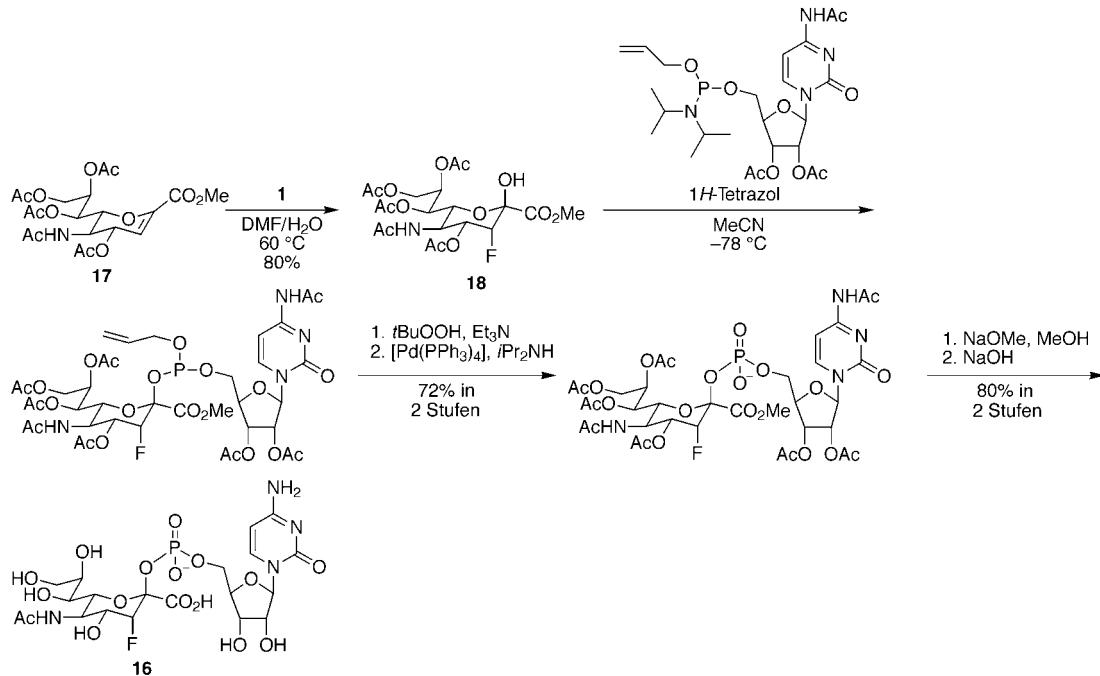
Schema 20. Synthese von α -GDP-2F-Fuc (**13α**) und β -GDP-2F-Fuc (**13β**).^[20,52]

Der Einsatz von Selectfluor zur Herstellung fluorierter Monosaccharide kann auch für chemoenzymatische Eintopf-synthesen von Zuckernucleotiddiphosphaten genutzt werden (Schema 22).^[52] Die elektrophile Fluorierung von Galactal mit **1** wurde in Wasser durchgeführt und lieferte 2-Fluorgalactose, die nach Einstellung des pH-Wertes mithilfe von Galactokinase phosphoryliert wurde. Adenosintriphosphat (ATP), die Phosphatquelle für diese Umformung, wurde in situ mit einer ATP-Synthase und einer stöchiometrischen Menge Acetylphosphat erzeugt. Nach Ende der Reaktion wurde der pH-Wert wiederum eingestellt und Galactose-1-phosphaturidyltransferase zugesetzt. Das gewünschte Produkt **19** entsteht in guter Ausbeute, und das Verfahren lässt sich in präparativem Maßstab ausführen.

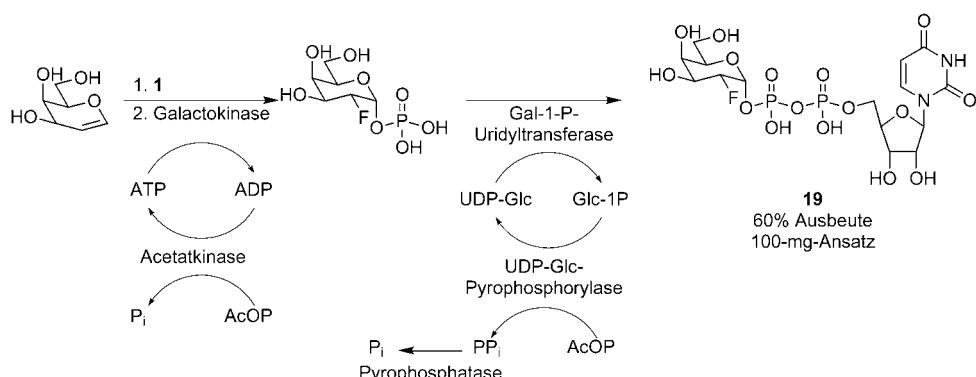
4. Sonstige Umsetzungen mit Selectfluor

4.1. Oxidation benzylischer Alkohole

Neben zahlreichen Beispielen für die Verwendung von Selectfluor in der elektrophilen Fluorierung organischer Verbindungen wurden auch Reaktionen mit Selectfluor entdeckt, die zu nichtfluorinierten Produkten führen. Banks et al. nutzten die oxidativen Eigenschaften von Selectfluor zur Synthese von Benzaldehyd-Derivaten aus benzylischen Alkoholen in moderaten Ausbeuten.^[54] Die Autoren postulieren, dass die Reaktion über eine durch einen Ein-Elektronen-transfer (SET, single-electron transfer) initiierte radikalische Fluorierung an der Benzylstellung verläuft, an die sich eine schnelle Abspaltung von HF unter Bildung des Aldehyds anschließt. Sie fanden außerdem, dass **1** auch Benzaldehyd-Derivate unter Bildung eines Benzoylfluorids als Zwischenprodukt in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten in die



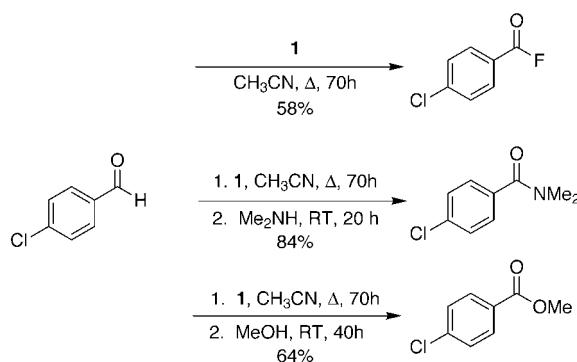
Schema 21. Synthese von CMP-3F-Sialylsäure.^[42]



Schema 22. Chemoenzymatische Synthese von UDP-2F-Gal.^[52]

entsprechenden Benzoesäuren überführt (Schema 23). Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass sich Aldehyde in guten Ausbeuten in Amide und Ester umwandeln lassen.

in β -Stellung zur OH-Gruppe. Eine ähnliche Reaktion findet auch in Propionitril und Butyronitril statt (mit geringeren Ausbeuten), sodass die Methode allgemein anwendbar ist. Die Autoren schlugen auch hier einen SET-Mechanismus vor.



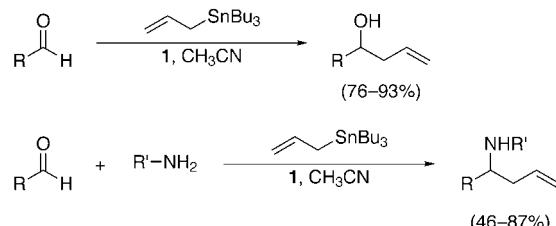
Schema 23. Oxidative Funktionalisierung von *p*-Chlorbenzaldehyd.^[54]

4.2. Oxidation tertiärer Kohlenstoffzentren

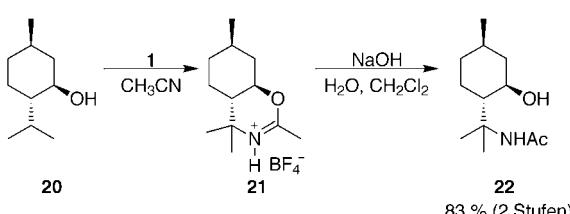
In einer interessanten Umwandlung wurde (–)-Menthol **20** mit einem Überschuss an Selectfluor an einer von der Hydroxygruppe entfernten Position funktionalisiert (Schema 24).^[55] Bei dieser Reaktion bildet sich zuerst ein tertiäres Carbokation, das mit dem Lösungsmittel (hier Acetonitril) reagiert und intramolekular von der OH-Gruppe in einem der Ritter-Reaktion ähnlichen Mechanismus abgefangen wird. Das gebildete Oxaziniumsalz **21** wird anschließend unter basischen Bedingungen zum funktionalisierten Menthol **22** hydrolysiert. Voraussetzung für den erfolgreichen Verlauf der Reaktion ist ein tertiäres C-Atom

4.3. Durch Selectfluor vermittelte Allylstannierung von Aldehyden und Iminen

Über die Anwendung von Selectfluor als Promotor für die Allylstannierung von Aldehyden und Iminen wurde kürzlich berichtet.^[56] Im Allgemeinen werden für diese Umwandlung starke Lewis-Säuren wie Aluminiumtrichlorid und Titantetrachlorid eingesetzt, was den Ausschluss von Feuchtigkeit und eine Inertgasatmosphäre erfordert. Mit Selectfluor wurden die gewünschten Homoallylalkohole und -amine hingegen auch ohne strikten Feuchtigkeits- und Luftauschluss in guten Ausbeuten erhalten (Schema 25). Mit aro-



Schema 25. Allylstannierung von Aldehyden und Iminen.^[56]



Schema 24. Fernfunktionalisierung von (–)-Menthol.^[55]

matischen und aliphatischen Aldehyden verläuft die Reaktion innerhalb von Stunden bis zum vollständigen Umsatz, wenn man eine stöchiometrische Menge von **1** einsetzt. Mit einer katalytischen Menge an **1** (0.05 Äquiv.) kann die Reaktion länger dauern (24 h), und die Ausbeuten sind geringer (\approx 60% Umsatz). Ohne Selectfluor wird keine Produktbildung beobachtet. Der Mechanismus dieser Reaktion ist nicht gut verstanden, man kann aber spekulieren, dass **1** als Lewis-Säure fungiert und den Aldehyd für die nucleophile Addition aktiviert. Ebenfalls vorstellbar ist, dass das Tri-n-butylzinn-Kation, das zusammen mit dem Allylfluorid aus Allyltri-n-butylzinn und **1** entsteht, die wirksame Lewis-Säure ist.

4.4. Durch Selectfluor vermittelte Funktionalisierung aromatischer Systeme

Selectfluor dient zwar in erster Linie als elektrophiles Reagens zur Einführung von Fluorsubstituenten, kann aber auch die elektrophile Addition anderer verbreiteter Anionen vermitteln. Die elektrophilen Eigenschaften von **1** wurden kürzlich genutzt, um nucleophile Verbindungen in elektrophile Reagentien umzuwandeln. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass Selectfluor in Gegenwart von Iodid-Ionen zerfällt,^[55] zusammen mit molekularem Iod bildet es jedoch eine wirksame Iodonium-Quelle. Stavber et al. berichten, dass alkylierte Benzolringe in Acetonitril in Gegenwart von Iod und **1** in ausgezeichneten Ausbeuten iodierte werden (Tabelle 4).^[57]

Tabelle 4: Iodierung von Arylen in Gegenwart von **1** und Iod.^[57]

Substrat	Aryl/ 1 /I ₂	Produkt	Ausb. [%]
	1:0.75:0.75		95
	1:0.6:0.6		93
	1:5:5		72
	1:1.5:1.5		89
	1:5:5		73
	1:0.6:0.6		96
	1:1.1:1.1		87

Die Reaktion wird gewöhnlich mit substöchiometrischen Reagensemengen geführt, da mit einem Überschuss an I₂ und **1** zweifach und dreifach iodierte Produkte entstehen. Die Methode ist nicht auf aktivierte Benzolderivate beschränkt, da auch Arylalkylketone mit ausgezeichneten Ausbeuten in Aryl- α -iodketone überführt wurden.^[58] Bei dieser Reaktion wurde ein Solvenseffekt beobachtet: Mit Methanol erhält man die α -Iodketone, mit Acetonitril hingegen Aryliodid-Spezies.

Selectfluor wurde erfolgreich zur Umwandlung von gängigen Anionen in Elektrophile eingesetzt. Die Reaktion von **1** mit den Natrium- oder Kaliumsalzen von Cl⁻, Br⁻, SCN⁻ und NO₂⁻ überführt die Anionen in die entsprechenden elektrophilen Kationen, die eine Vielfalt aktiverter Benzolderivate

elektrophil funktionalisieren können.^[59] Im Allgemeinen sind die Kaliumsalze reaktiver als die Natriumsalze, wobei die Reaktivität in der Reihe Cl⁺ > Br⁺ > SCN⁺ > NO₂⁺ abnimmt. Die Reaktion ist substratabhängig und verläuft mit manchen Nucleophilen in DMF, mit anderen in Acetonitril schneller. In einigen Fällen konnten Acetat und Trifluoracetat in die entsprechenden Elektrophile umgewandelt werden, mit anderen Anionen (CN⁻, OCN⁻, CH₃O⁻, CH₃S⁻) erfolgte unter den untersuchten Bedingungen keine Reaktion.

4.5. Abspaltung von Schutzgruppen

Selectfluor ist ein nützliches Reagens zur Abspaltung wichtiger Schutzgruppen. Schon 1934 wurde über die Schützung von alkoholischen OH-Gruppen in Form ihrer Tetrahydropyranylether (THP-Ether) berichtet.^[60,61] Die THP-Schutzgruppe ist kostengünstig, leicht einföhrbar und stabil und findet daher noch heute breite Verwendung. Die Zugabe stöchiometrischer Mengen an Selectfluor führt zur selektiven und schonenden Spaltung der THP-Ether in hohen Ausbeuten (Tabelle 5).^[62] Unter diesen milden Bedingungen werden

Tabelle 5: Entschützung von THP-Ethern mit **1**.^[62]

Substrat	Produkt	Ausb. [%]
Ph-CH(OH)-CH(OH)-O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	Ph-CH(OH)-CH(OH)-O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	94
Ph-CH(OH)-CH(OH)-O-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	Ph-CH(OH)-CH(OH)-O-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	92
Ph-CH(OH)-CH(OH)-C=C-CH ₂ -O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	Ph-CH(OH)-CH(OH)-C=C-CH ₂ -O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	95
Ph-CH(OH)-CH(OH)-C=C-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	Ph-CH(OH)-CH(OH)-C=C-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₂ -O-CH(OH)-CH(OH)-Ph	89

Aldehyde und Olefine nicht angegriffen. Auch die *p*-Methoxybenzyliden-Schutzgruppe, die üblicherweise zur Schützung von 1,3-Diolen eingeführt wird, lässt sich mit einem Überschuss an **1** in hohen Ausbeuten abspalten (Tabelle 6).

Als die nützlichste Anwendung von **1** zur Entschützung gilt die Spaltung von Dithianen (Tabelle 7). Dithiane sind stabil und leicht zugänglich und finden daher breite Anwendung in der Synthese. Sie werden gewöhnlich als umgepolte

Tabelle 6: Entschützung von *p*-Methoxybenzyliden mit **1**.^[62]

Substrat	Produkt	Ausb. [%]
HO-CH ₂ -CH ₂ -O-PMP	HO-CH ₂ -CH(OH)-OH	90
O=C-CH ₂ -CH ₂ -O-PMP	O=C-CH(OH)-CH(OH)	87
Ph-CH ₂ -CH ₂ -O-PMP	Ph-CH(OH)-CH(OH)	92
Ph-CH ₂ -CH ₂ -O-PMP	Ph-CH(OH)-CH(OH)	90

Tabelle 7: Entschützung von 1,3-Dithianen mit **1**.^[62]

Substrat	Produkt	Ausb. [%]
		95
		85
		95
		85
		80

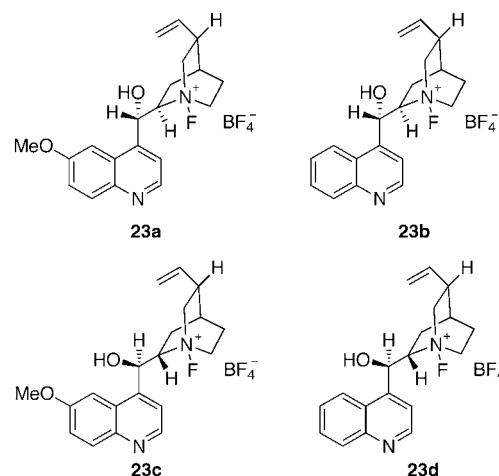
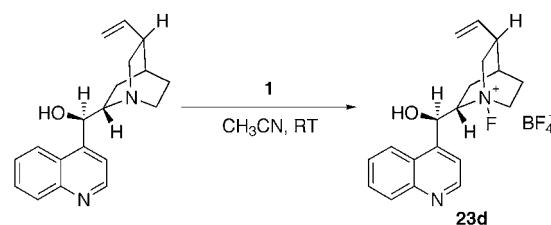
Synthone und zum Schutz von Aldehyden und Ketonen eingesetzt.^[63] Ein wesentlicher Nachteil bei der Verwendung von Dithian-Schutzgruppen besteht allerdings darin, dass zur Entschützung hoch giftige und umweltschädliche Quecksilbersalze erforderlich sind. Selectfluor vermag dagegen 1,3-Dithiane unter Bildung unproblematischer Nebenprodukte schnell (<5 min) und in ausgezeichneten Ausbeuten zu spalten.^[62] Zum Mechanismus wurde vorgeschlagen, dass **1** als eine Lewis-Säure fungiert, doch sind auch andere Reaktionswege vorstellbar, z. B. eine Oxidation.

5. Enantioselektive Umwandlungen

Selectfluor wurde bei vielen Arten enantioselektiver Reaktionen entweder direkt oder indirekt verwendet. Enders et al. beschrieben die regio- und enantioselektive elektrophile Fluorierung von enantiomerenreinen α -Silylketonen, die Verwendung von Selectfluor bei diesen Reaktion war allerdings wenig erfolgreich.^[64] Wenngleich sich auch indirekte und substratgesteuerte enantioselektive Reaktionen mit Selectfluor als nützlich erwiesen haben, wurden enantioselektive Fluorierungen nucleophiler Substrate am intensivsten erforscht.

Der erste Bericht einer asymmetrischen α -Fluorierung geht auf Differding und Lang zurück, die die enantioselektive Fluorierung eines Enolats mithilfe von *N*-Fluorsultamen mit Campher-Grundgerüst beschrieben.^[65] Diese chiralen Quellen für elektrophiles Fluor lieferten bei der Reaktion mit Metallenolaten die erwarteten α -Fluorcarbonylverbindungen. Je nach Substrat wurden Enantioselektivitäten von bis zu 70% ee erzielt.

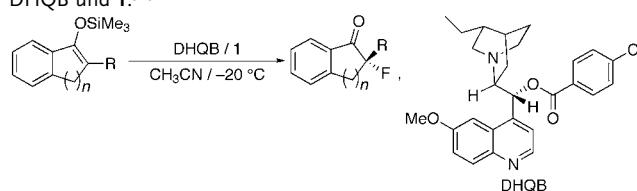
Verbesserte enantioselektive Fluorierungen gelangen mit einer neu entwickelten Klasse geladener $[N\text{-F}]^+$ -Reagentien. Hierbei wurde Selectfluor als Fluortransferreagens zur Herstellung der *N*-Fluorammoniumderivate **23a–d** von Cinchona-Alkaloiden verwendet (Abbildung 3, Schema 26).^[66–68] Die fluorierten Reagenzien **23a–d** wurden in der enantioselektiven Fluorierung des Natriumenolats von 2-Methyl-1-tetralon getestet und ergaben bis zu 98% Ausbeute bei Enantioselektivitäten von bis zu 50% ee (Tabelle 8).


Abbildung 3: *N*-Fluorammonium-Derivate von Cinchona-Alkaloiden für enantioselektive elektrophile Fluorierungen.^[66–68]

Schema 26: Synthese des fluorierten Cinchona-Alkaloids F-CD-BF₄.^[66–68]
Tabelle 8: Enantioselektive Fluorierung mit $[N\text{-F}]^+$ -Cinchona-Alkaloiden (siehe Abbildung 3).^[66–68]

$[N\text{-F}]^+$	ee [%]	Konfiguration	Ausbeute [%]
23a	50	<i>S</i>	98
23b	40	<i>R</i>	70
23c	27	<i>R</i>	87
23d	20	<i>S</i>	98

konnten mit modifizierten *N*-Fluor-Cinchona-Alkaloiden höhere Enantioselektivitäten von bis zu 94% ee erzielt werden.^[69] Auf ähnliche Weise gelangen enantioselektive Fluorierungen mit einer Reagenskombination aus Cinchona-Alkaloidderivaten und **1** (Tabelle 9).^[70] Bei dieser Methode umgeht man die Isolierung des *N*-Fluorammoniumsalzes und gelangt somit zu einer Eintopfsynthese. Sowohl cyclische wie auch acyclische Carbonylverbindungen wurden mit dieser Methode in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und Selektivitäten umgesetzt. Dieses Verfahren ließ sich auch auf β -Ketoester (bis zu 80% ee) und acyclische β -Cyanester (bis zu 87% ee) anwenden. Bei der Entwicklung einer enantioselektiven elektrophilen Fluorierungsmethode gab es einige entscheidende Fortschritte zu verzeichnen. In den meisten Fällen wurden Cinchona-Alkalide und Selectfluor als Fluorüber-

Tabelle 9: Enantioselektive Fluorierung mit einer Kombination von DHQB und **1**.^[70]



R	n	ee [%]	Konfiguration	Ausbeute [%]
Me	1	53	R	93
Et	1	73	R	100
Bn	1	91	R	86
Me	2	40	R	94
Et	2	67	R	71
Bn	2	71	S	95

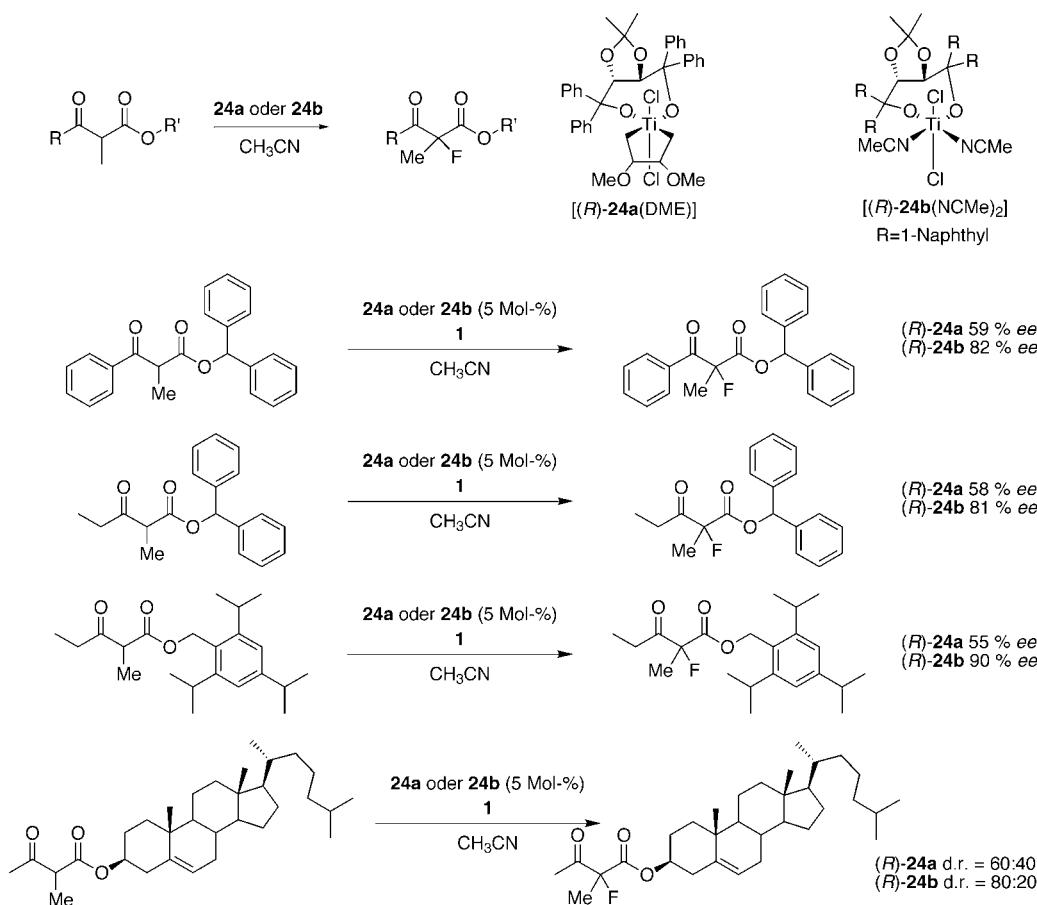
tragungsreagens zur Erzeugung chiraler elektrophiler Fluorierungsreagentien genutzt. Diese Strategie erwies sich als sehr praktikabel, zumal Cinchona-Alkaloidderivate kommerziell erhältlich sind.

Ein entscheidender Durchbruch wäre die Entwicklung von katalytisch wirksamen enantioselektiven Fluorierungsreagentien. Infolgedessen wurde die katalytische Wirkung verschiedener Übergangsmetallkomplexe in der elektrophilen Fluorierung von Ketonen systematisch untersucht. Ent-

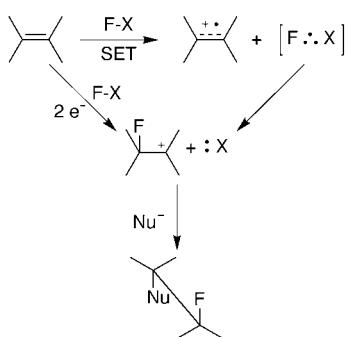
deckt wurde, dass die Taddol-Titan-Komplexe **24a** und **24b** (Taddol = $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) hoch effiziente Katalysatoren für die enantioselektive Fluorierung von β -Ketoestern sind (Schema 27).^[71] Man nimmt an, dass die Wechselwirkung des Ketoesters mit dem Lewis-sauren Katalysator die Enolisierung auslöst und das erhaltene Enol dann durch **1** enantioselektiv fluoriert wird. Dieser Mechanismus wird durch frühere Arbeiten gestützt, die über eine Beschleunigung der Fluorierung von Ketonen durch *N*-Fluorpyridiniumsalze in Gegenwart von Zink(II)-chlorid berichten.^[10] Weitere Einzelheiten zum Mechanismus wurden beschrieben.^[72]

6. Mechanismus der Fluorierung mit Selectfluor: Einelektronentransfer oder S_N2-Reaktion?

Der Mechanismus der Fluorierung mit N-F-Reagentien war von Beginn an Gegenstand der Diskussion. Vorstellbar sind zwei Reaktionswege: Einelektronentransfer (SET) oder nucleophile S_N2-Substitution. Entsprechend Schema 28 führen sowohl SET als auch S_N2 zum gleichen Endprodukt, in diesem Fall einem fluorierten Carbokation. Banks et al. favorisierten ursprünglich einen SET-Mechanismus,^[54] sprachen später aber von einem „... substrate-dependent mechanistic continuum [S_N2(F)] \leftrightarrow fully developed SET pro-



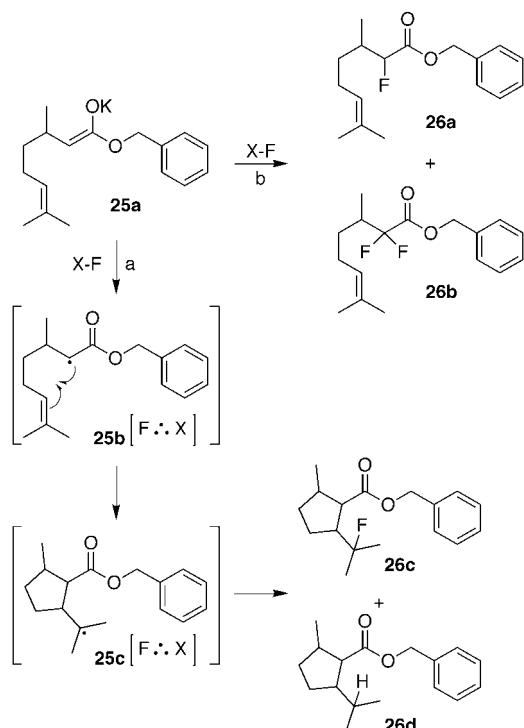
Schema 27: Katalytische enantioselektive elektrophile Fluorierung mit chiralen Titankomplexen.^[71] DME = 1,2-Dimethoxyethan.



Schema 28. Ein- und Zweielektronentransferprozesse in Gegenwart von Selectfluor können zu identischen Produkten führen.

cess] ...“^[15] Im Folgenden zeigen wir auf, dass der Unterschied zwischen beiden Mechanismen wohl geringer ist als es scheint und dass mit den gegenwärtigen Methoden zur Untersuchung extrem schneller Reaktionen keine eindeutige Klärung des Mechanismus gelingt.

Befürworter der Substitutionstheorie haben kreative und elegante Experimente ausgeführt, um das Auftreten diskreter Radikale als Zwischenprodukte zu widerlegen. Differding et al. verwendeten „Radikaluhren“, um eine mögliche intermediäre Bildung von Radikalen zu überprüfen.^[73,74] Das Experiment beruht auf folgender Logik: Würde das Kalium-enolat **25a** nach Schema 29 in einem SET-Prozess reagieren, dann sollte das dabei gebildete Radikal **25b** zum Radikal **25c** cyclisieren. Eine Rekombination von **25c** mit atomarem Fluor ergäbe dann **26c** und **26d**, was ein Beweis für das Auftreten von Radikalen wäre. Die Ergebnisse zeigten ein-



Schema 29. Experimenteller Ansatz zur Unterscheidung zwischen Ein- (a) und Zweielektronentransferreaktion (b).^[73,74]

deutig, dass keine Cyclisierungsprodukte entstehen, was die Theorie stützt, dass an der elektrophilen Fluorierung kein SET beteiligt ist (Tabelle 10).

Tabelle 10: Produktausbeuten (in %) der Umsetzung von Fluorierungsreagentien mit **25a** (siehe Schema 29).^[73,74]

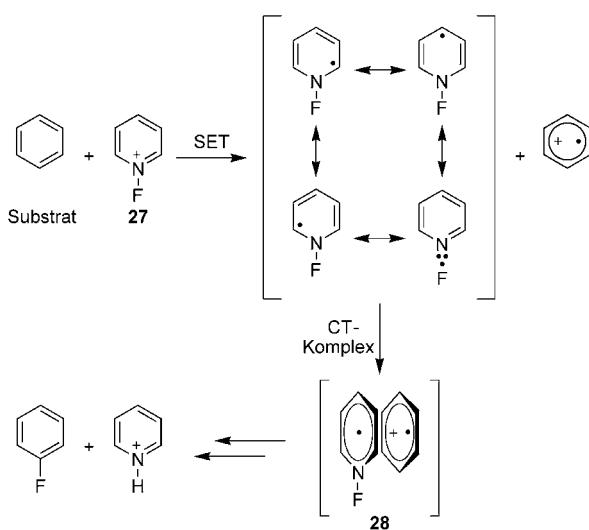
	26a	26b	26c	26d	25a
	59	23	0	0	<10
	21	31	0	0	20
	64	23	0	0	13
	11	3	0	10	10

Allerdings müssen noch andere Punkte berücksichtigt werden. Es wurde nachgewiesen, dass die Cyclisierung eines 5-Hexenylradikals mit einer Geschwindigkeit von ungefähr $1 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ abläuft,^[75] allerdings ist nach Differding und Rüegg **25b** kein reines Alkylradikal, da das Radikalzentrum von der benachbarten Estergruppe elektronisch beeinflusst wird. Weiter wurde mit Laser-Blitzlichtphotolyse die absolute Geschwindigkeitskonstante der Reaktion von atomarem Fluor (F*) mit dem Lösungsmittel zu $10^9\text{--}10^{11} \text{ s}^{-1}$ bestimmt.^[76] Die Reaktion ist damit vier bis sechs Größenordnungen schneller als der schnellstmögliche Ringschluss eines 5-Hexenylradikals. Die Reaktivität von F* wurde durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms vom Lösungsmittel untersucht und erwies sich als diffusionskontrolliert,^[76] sodass die Rekombination von F* mit einem beliebigen Alkylradikal gleich schnell oder noch schneller ablaufen sollte.

Es gibt recht überzeugende Argumente für einen SET-Mechanismus, diese bedürfen jedoch ebenfalls einer genauen Betrachtung. Umemoto et al. beobachteten, dass bei der Reaktion von Grignard-Reagentien mit *N*-Fluorpyridinium-salzen Alkylfluoride entstehen, mit den verwandten Organolithiumreagentien jedoch nicht.^[10] Mit diesem Befund postulierten sie, dass N-F-Reagentien über einen SET-Mechanismus reagieren, da gezeigt worden war, dass Grignard-Reaktionen einem solchen Reaktionsweg folgen. Holm und Crossland zeigten hingegen, dass Grignard-Verbindungen auch nach einem S_N2-Mechanismus reagieren können.^[77] Folglich ist das Verhältnis SET-/S_N2-Reaktion bei Grignard-Reagentien von mehreren Faktoren abhängig. Darüber hinaus berichteten Yamataka et al., dass Organolithium-Reagentien nahezu ausschließlich durch SET reagieren. Den Autoren zufolge ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Elektronentransfer, wohingegen bei Grignard-Reagentien die Rekombination der Radikale geschwindigkeitsbestimmend sei.^[78] Somit könnten die Befunde von Umemoto et al. dahingehend interpretiert werden, dass der Übergangszustand der SET-Reaktion mit Organolithiumverbindungen in einer so frühen Phase der Reaktion durchlaufen wird, dass F* bevorzugt mit dem Lösungsmittel und nicht mit dem Reagens reagiert (was zu unerwünschten Produkten führt). Kochi et al.

schlugen später vor, dass die Stabilität der organischen Radikale einen starken Einfluss auf die Bildung von fluoriertem Produkt oder HF aus der Reaktion von F⁻ mit dem Lösungsmittel und zahlreichen anderen organischen Nebenprodukten hat.^[79] Letztlich mag Umemoto mit seiner Interpretation richtig liegen,^[10] doch solange diese Frage nicht weiter untersucht wird, sollten diese Argumente als Beleg für einen SET-Mechanismus bei N-F-Reagentien vorsichtig verwendet werden.

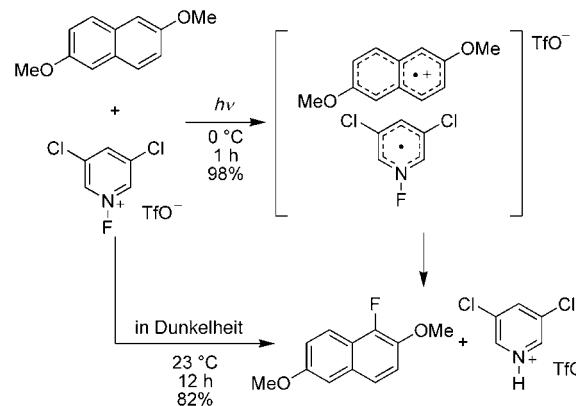
Ein viel stärkerer Beleg für den SET-Mechanismus wurde zuerst von Umemoto et al.^[10] und später von Kochi et al.^[79,80] gefunden. Umemoto et al. beschrieben einen Farbwechsel bei der Reaktion von **27** mit 2-Naphthol und ein Verschwinden der Farbe im weiteren Verlauf der Reaktion. Die Färbung wurde auf die Bildung eines π-Komplexes zwischen dem Reagens und dem Substrat zurückgeführt (Schema 30).^[10]



Schema 30. Elektrophile Fluorierung über einen Charge-Transfer-Komplex als Zwischenstufe.^[10]

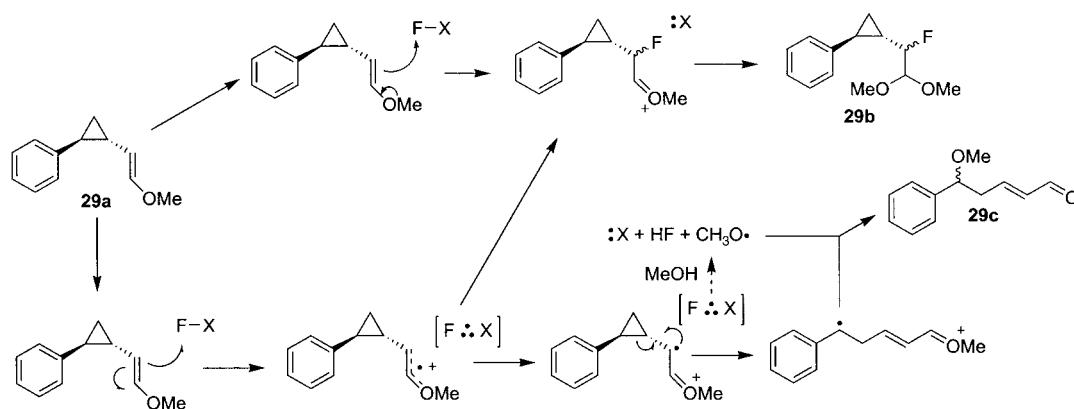
Kochi et al. schrieben diesen Farbwechsel später einem Charge-Transfer-Komplex zu und stellten damit einen Zusammenhang her zwischen den Mechanismen der elektrophilen aromatischen Fluorierung und der elektrophilen aromatischen Nitrierung.^[79,80] Letztere verläuft nach Perrin über

einen SET-Mechanismus.^[81] Der Einelektronentransfer vom Substrat auf **27** resultiert in einem Komplex zwischen F⁻ und Pyridin, der sich durch Elektronendonatorwirkung eines π-Elektrons des Pyridins unter Bildung des Charge-Transfer-Komplexes **28** stabilisieren könnte. Kochi und Mitarbeitern fanden Hinweise für die Beteiligung des Charge-Transfer-Komplexes als Reaktionszwischenstufe: Es wurde gezeigt, dass eine Photoanregung der CT-Bande die Fluorierung gegenüber der thermochemischen Reaktion drastisch beschleunigt und die Fluorierungsausbeute erhöht (Schema 31).^[79]



Schema 31. Vergleich der Produktbildung bei der elektrophilen Fluorierung bei photochemischer und thermochemischer Reaktion.^[79]

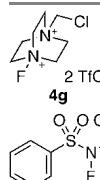
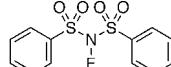
Selectfluor und auch die übrigen Verbindungen dieser allgemeinen Reagensklasse sind die einzigen elektrophilen Fluorierungsreagentien, bei denen es bislang keine eindeutigen Hinweise für das Auftreten radikalischer Zwischenstufen gibt. Es wurde beobachtet, dass das DesMarteau-Reagens (**2**, Schema 2) durch *p*-Dinitrobenzol,^[12] einen effizienten Elektronentransfer-Quencher, inhibiert wird, und wie bereits erwähnt, zeigen N-Fluorpyridinium-Reagentien CT-Banden, die auf einen SET hinweisen.^[10] Bei Untersuchungen von Reaktionen mit **1** in Gegenwart von **29a** (einem Derivat des Phenylcyclopropyl-Radikalfängers, dessen Ringöffnungen mit Geschwindigkeiten von bis zu $2 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$ ablaufen)^[82] konnten keine Hinweise für das Auftreten radikalischer Zwischenstufen gefunden werden (Scheme 32).^[20] Vergleicht



Schema 32. Vorgeschlagener Mechanismus der elektrophilen Fluorierung von **29a**.^[20]

man die Reaktionen mit **4g** und **30** (Tabelle 11) – von letzterem ist bekannt, dass es nach dem SET-Mechanismus reagiert –, so lassen die praktisch identischen Ausbeuten an **29b** keine eindeutige Aussage zu. Darüber hinaus deuten die

Tabelle 11: Ausbeuten an isoliertem Produkt für Reaktionen elektrophiler Fluorierungsreagentien mit **29a**.^[20]

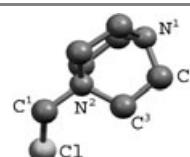
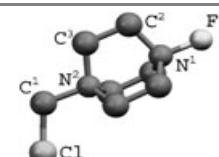
Reagens	Mechanismus	29b	29c
	???	45 %	nicht nachgewiesen
	SET	40 %	5 %

Befunde von Horner et al. darauf hin, dass zahlreiche andere Faktoren wie die Lösungsmittelpolarität und die Wahl des Nucleophils den Einsatz von Enolethern als Radikalfängern zum Nachweis radikalischer Zwischenstufen verkomplizieren.^[83] Andererseits wurde gefunden, dass 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO), das durch geeignete Oxidationsmittel (Cl_2 , Br_2 , XeF_2 etc.) unter Abgabe eines einzelnen Elektrons oxidiert wird,^[84] rasch mit Selectfluor reagiert,^[20] was einen starken Hinweis liefert, dass Selectfluor SET-Reaktionen eingehen kann. Aufgrund dieser Hinweise und zusätzlicher Daten, die für einen SET-Mechanismus bei anderen N-F-Reagentien sprechen, ist es wahrscheinlich, dass auch mit Selectfluor eine SET-Reaktion abläuft, die radikalischen Zwischenstufen aber stark destabilisiert und damit sehr schwierig nachweisbar sind. Anders als **2** und **27** enthält Selectfluor kein polarisierbares p-Elektronendonorzentrum, das ein F-Radikal zu stabilisieren vermag, sodass das nichtstabilisierte Fluorradikal sofort mit dem Radikal-Kation reagieren muss, das sich durch einen SET-Prozess aus dem Substrat bildet. Dies wiederum bedeutet, dass Radikalfänger wie das Phenylcyclopropylradikalsystem^[82] ungeeignet sind, da diese nur Geschwindigkeiten unterhalb des Diffusionslimits messen. Die Hypothese wird durch Moleküldynamikrechnungen an einem vereinfachten System nach Togni et al. gestützt. Den Rechnungen zufolge beträgt die Lebensdauer der radikalischen Zwischenstufen ungefähr 3×10^{-15} s,^[72] was ungefähr 1000-mal kürzer ist als die Zeit, in der das Phenylcyclopropylmethylradikal umlagert. Falls Selectfluor in einem SET-Mechanismus reagiert, könnte nur der Einelektronentransfer vom Substrat auf **1** detektiert werden, nicht jedoch die anschließende Rekombination der in unmittelbarer Nähe befindlichen Radikale. Da bereits die Reaktion von F^\cdot mit dem Lösungsmittel diffusionskontrolliert schnell ist (siehe oben),^[76] muss F^\cdot mit einem zur Verfügung stehenden Radikal mindestens ebenfalls diffusionskontrolliert reagieren. Infolgedessen wäre die Rekombination des radikalischen Kohlenstoffzentrums mit F^\cdot höchstwahrscheinlich schneller als die Umlagerung des Lösungsmittels, was Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel und Diffusionsgeschwindigkeiten irrelevant macht. Dies gibt uns einen Hin-

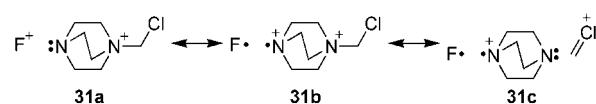
weis, warum Selectfluor letztlich eine reine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktivität zeigt.

Eine Erklärung für die höhere elektrophile Reaktivität von Selectfluor gegenüber anderen R_3N^+ -F-Reagentien leitet sich am ehesten aus der charakteristischen Orbitalkonfiguration von Dabco und aus einer röntgenkristallographischen Untersuchung ab. Kürzlich konnte durch Elektronenimpulspektroskopie^[85] ein in den 60er Jahren von Hoffmann et al.^[86] formuliertes Postulat bestätigt werden, wonach die einsamen Elektronenpaare der beiden N-Atome in Dabco nicht die nach der klassischen Valence-Bond-Theorie erwarteten Orbitale besetzen,^[87–89] sondern über das ganze Molekül delokalisiert sind. Dazu passend wurde gefunden, dass das Radikal-Kation von Dabco außergewöhnlich stabil ist,^[90] ein Befund, den Hoffmann et al. einer Through-Bond-Wechselwirkung im Molekül zuschreiben.^[86] Rechnungen zufolge ist „ F^{+} “ zehnmal instabiler als atomares Fluor.^[91] Die strukturellen Änderungen bei der Fluorierung von **31** zum Selectfluor (siehe die Röntgenkristallstrukturen)^[92] lassen folglich darauf schließen, dass das Fluor eher Radikal- als „Fluoronium“-Charakter hat, weshalb die Elektronendichte im restlichen Molekül herabgesetzt wird (Tabelle 12). Eine Kom-

Tabelle 12: Strukturvergleich zwischen dem nichtfluoruierten Kation **31** und **1**.^[92]

	31	1
Struktur		
Abstände [Å]		
$\text{N}^1\text{-N}^2$	2.559	2.477
$\text{N}^2\text{-C}^1$	1.491	1.525
$\text{C}^1\text{-Cl}$	1.760	1.715
Bindungswinkel [°]		
$\text{N}^1\text{-C}^2\text{-C}^3$	108.61	107.79
$\text{N}^2\text{-C}^3\text{-C}^2$	108.65	110.59

pensation erfolgt durch Verkürzung der C-C-Bindungen, was mit den von Hoffmann et al.^[86] postulierten Through-Bond-Wechselwirkungen in Einklang ist, sowie einer Verlängerung der N-CH₂Cl-Bindung und einer Verkürzung der CH₂-Cl-Bindung. Die Kontraktion der CH₂-Cl-Bindung deutet auf einen partiellen Doppelbindungscharakter zwischen der Methylengruppe und dem Chlor hin. Dies macht die Resonanzstruktur **31c** zu einer realistischen Interpretation der Molekülstruktur von Selectfluor (Schema 33). Hierbei liegen Fluor als Radikal und Dabco als Radikal-Kation vor, und es existiert eine Doppelbindung zwischen der Methylengruppe und



Schema 33: Mögliche Resonanzstrukturen von **1**.

Chlor. Diese Ergebnisse sind in Einklang mit der hohen Reaktivität von **1** und seiner Fähigkeit, in einem SET-Prozess zu reagieren, da die Addition eines einzelnen Elektrons zu diesem System die Bildung von F^- ermöglicht und den elektronischen Zustand von **31** vor der Fluorierung wiederherstellt. Dem könnte sich eine Umlagerung von Bindungen anschließen (unter Rückkehr zur kristallographisch bestimmten stabileren Konfiguration), sodass ein nichtstabilisiertes F^- zurückbleibt, das unmittelbar mit einem neu gebildeten Kohlenstoffradikal reagiert.

Trotz aufwändiger Forschungen zu den möglichen Reaktionsmechanismen von N-F-Reagentien gibt es bisher keine definitive Antwort, woran sich aufgrund der schwierigen Messung dieser extrem schnellen Prozesse auch so bald nichts ändern dürfte. Selbst wenn von einer Reaktion bekannt wäre, dass sie ausschließlich über einen SET-Prozess mit anschließender Radikalrekonversion verläuft, könnten die beiden Reaktionen so schnell aufeinander folgen, dass das Zwischenprodukt nicht beobachtbar ist. William Jencks schrieb dazu: „*An intermediate is, therefore, defined as a species with a significant lifetime, longer than that of a molecular vibration of $\sim 10^{-13}$ s, that has barriers for its breakdown to both reactants and products.*“^[93] Wenn Prozesse mit Geschwindigkeiten von 10^{11} s^{-1} oder schneller ablaufen, verlieren Argumente für oder gegen einen SET-Mechanismus ihren Sinn. Aus unserer Sicht kann Selectfluor in einem SET-Mechanismus reagieren, wie es durch die Reaktion mit TEMPO belegt wird. Bei der elektrophilen Fluorierung allerdings reagieren die Radikale, sofern sie gebildet werden, zu schnell, um detektierbar zu sein. Auf der Grundlage unserer früheren Arbeiten^[20] bleibt folglich als einzige definitive Antwort, dass die an einem SET-Mechanismus beteiligten Radikale schneller als diffusionskontrolliert reagieren – alles weitere wird wahrscheinlich unbewiesen bleiben.

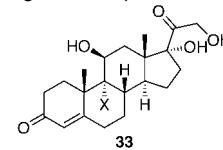
7. Verschiedene Anwendungen fluorierter Verbindungen

Die Fluorierung von Molekülen findet vielfach Anwendung in der Organischen Chemie. Durch Einführung des elektronegativen Fluorosubstituenten lassen sich z. B. die elektronischen Eigenschaften von Molekülen modulieren, und die hoch empfindliche ^{19}F -NMR-Spektroskopie ist eine nützliche analytische Methode (z. B. in der Esteranalyse nach Mosher zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses).^[94,95] Noch weit faszinierender ist der Einsatz fluorierter Moleküle in der Biologie. Die vermutlich ältesten Beispiele für fluorierte biologisch relevante Verbindungen sind Salze von Fluoracetat, der aktiven Komponente des aus der südafrikanischen Gifblaar-Pflanze (*Dichapetalum cymosum*) gewonnenen Giftes.^[96] Biochemisch wird Fluoracetat in Fluoracetyl-CoA umgewandelt, das in den Citronensäurezyklus eintritt. Durch eine Kondensationsreaktion von Fluoracetyl-CoA mit Oxaloacetat entsteht Fluorcitrat (ein wirksamer Inhibitor der Aconitase), das den Citronensäurezyklus zum Stillstand bringt – die Folgen sind Krämpfe, Kammerflimmern und Tod.

7.1. Fluorierte Glucocorticoide

Die erstmalige Beschreibung einer Fluorierung zur Steigerung der Aktivität einer medizinisch angewendeten Substanz geht auf Fried und Sabo im Jahre 1954 zurück.^[97] In einer vorherigen Arbeit hatten die Autoren über die Synthese von Derivaten des Glucocorticoids Hydrocortison (**33a**), eines Steroidhormons mit entzündungshemmender und thymolytischer Aktivität, berichtet. Substitution des 9- α H-Atoms im Hydrocortisonacetat durch Iod, Brom oder Chlor führte nur im Fall des Chlorderivats **33c** zu einem Anstieg der Aktivität gegenüber der natürlichen Verbindung.^[98] Der allgemeine Trend in dieser Serie ließ darauf schließen, dass die Aktivität umgekehrt proportional zur Größe des Halogensubstituenten ist, was eine Synthese des fluorierten Derivats nahelegte.^[97] Wie aus Tabelle 13 hervorgeht, ist **33b**

Tabelle 13: Aktivität halogenierter Hydrocortison-Derivate.^[97,98]



Verbindung	X	Aktivität ^[a]
33a	H	1
33b	F	10.7
33c	Cl	4
33d	Br	0.28
33e	I	0.1

[a] Assay für Rattenleber-Glycogen.

mehr als zehnmal wirksamer als natürliches Hydrocortison – weit wichtiger aber war, dass diese Studien die Fluorierung als eine vielversprechende Methode zur Verbesserung der Aktivität pharmakologisch relevanter Verbindungen etablierten. Beispiele für Glucocorticoide mit dazugehörigen Aktivitäten finden sich in Abbildung 4.^[99] Wie bereits erwähnt, fanden Herrinton et al., dass **1** ein hoch effizientes Fluorierungsmitel zur Synthese von **8** ist.^[26]

7.2. Fluorierte Inhibitoren der Glycosyltransferase

Kohlenhydrate mit einem Fluoratom in Nachbarstellung zum anomeren Zentrum zeigen Inhibitoraktivität gegen bestimmte Glycosyltransferasen und ermöglichen Einblicke in Enzymmechanismen.^[100] Angesichts der wichtigen Rolle von Oligosacchariden in biologischen Prozessen ist die selektive Inhibition bestimmter Glycosyltransferasen in Säugern eine mögliche Strategie gegen Krebszellproliferation, Gewebeentzündungen und Abstoßung von Fremdtransplantaten. Speziell Fucose-, Sialinsäure- und Galactosegruppierungen sind essenzielle Komponenten von Oligosacchariden und entscheidende Strukturmotive für spezifische biologische Phänomene.

Die Inhibition von Glycotransferasen durch fluorierte Zucker wurde durch unsere Arbeitsgruppe untersucht.^[52,101]

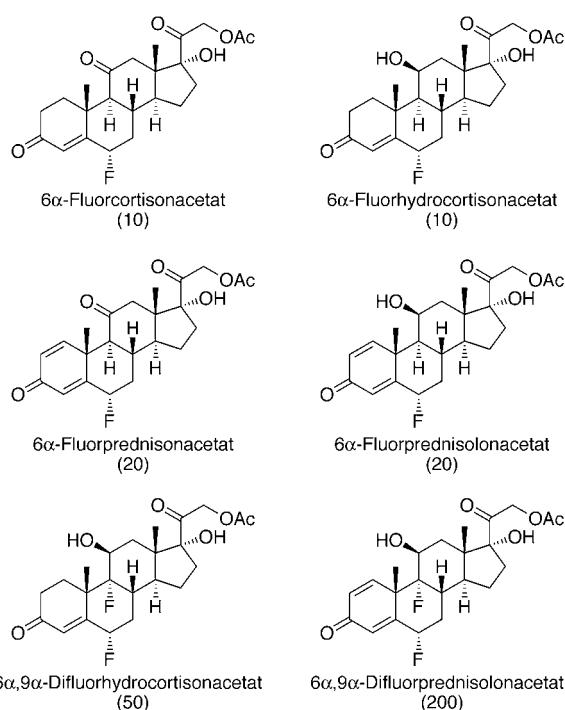


Abbildung 4. Biologische Aktivitäten von Fluor corticoiden.^[99] jeweils angegeben ist die entzündungshemmende Aktivität in der Ratte bezogen auf Hydrocortisonacetat.

Für diese Studien wurden vier Fucosyltransferasen ausgewählt (FucT-III, -V, -VI und -VII), dazu α -2,6-Sialyltransferase und zwei Galactosyltransferasen (die konfigurationsinvertierende Rinder- β -1,4-GaIT und die konfigurationserhaltende α -1,3-GaIT). Mit FucT zeigten die fluorierten Fucoseanaloga **13 α** , **13 β** und **34** K_i -Werte, die dem K_M -Wert von GDP-Fuc ähneln oder kleiner sind (Tabelle 14). Ähnliche

Tabelle 14: Inhibition von vier Human-Fucosyltransferasen.^[52, 101]

GDP-Fuc				
K_M [μM]	K_i [μM]	K_i [μM]	K_i [μM]	
FucT-III	33.6	38 ± 4	22 ± 10	–
FucT-V	18.8	4 ± 0.6	3.4 ± 1	36 ± 4
FucT-VI	9	10 ± 2.4	1 ± 0.5	2 ± 1
FucT-VII	8	21 ± 2	11 ± 2	–

Ergebnisse erhielt man für die Inhibition von Sialyltransferase mit **16** (Tabelle 15). Der K_i -Wert für die Inhibition von β -1,4-GaIT durch α -UDP-2F-Gal **19** gleicht ungefähr dem K_M -Wert des Enzyms. Hingegen zeigt α -1,3-GaIT (das einzige konfigurationserhaltende Enzym in dieser Studie) einen K_i -Wert, der um das 14fache niedriger ist als der K_M -Wert des Enzyms.

Bei früheren mechanistischen Untersuchungen mit FucT-V beobachtete man einen sekundären Isotopeneffekt mit deuterierter GDP-[1-²H]-Fucose und eine kompetitive Inhibition durch **13 β** .^[101] Ähnliche Inhibitionsmuster wurden für

Tabelle 15: Inhibition einer Sialyl- und zweier Galactosyltransferasen.^[52]

Glycosyltransferase	Inhibitor	K_i [μM]
α -2,6-SialyLT ($K_M = 15$ μM)		5.7 ± 2
β -1,4-GaIT ($K_M = 3 \pm 6$ μM) α -1,3-GaIT ($K_M = 17 \pm 3$ μM)		2.0 ± 0.3 245

FucT-III, -VI und -VII gefunden.^[52] Angesichts einer Homologie von 90 % wurde abgeleitet, dass die Enzyme in beträchtlichem Umfang gemeinsame mechanistische Merkmale aufweisen sollten, einschließlich der Bildung eines Oxycarbenium-ähnlichen Übergangszustandes. Auch die Inhibition der Fucosyltransferasen durch **34** wurde in die Diskussion mit einbezogen. Die Hinweise legen nahe, dass der Ersatz der Hydroxygruppen in der 6- oder 2-Stellung, die äquidistant zum endocyclischen Sauerstoffatom sind, ähnliche elektronische Effekte erzeugt – ein wertvolles Ergebnis für das Inhibitor-Design. Die gute Inhibitorkraft des anomeren nichtnatürlichen **13 α** deutet darauf hin, dass die Bindungsdomäne der Fucosyltransferasen eine stereochemische Flexibilität zulässt.

Die kürzlich beschriebenen Synthesen potenter Inhibitoren der α -2,6-Sialyltransferase brachten Aufklärung über wichtige Konformationsparameter des Übergangszustandes und belegten unter anderem einen sp^2 -Charakter an der anomeren Position.^[102–106] Allerdings konnte bisher kein kationischer Übergangszustand nachgewiesen werden, wie er in Anbetracht der quartären Struktur am anomeren C-Atom vorhergesagt wird. Die CMP-3F-Sialylsäure **16** erwies sich als kompetitiver Inhibitor ($K_i = 5.7$ μM), was die Beteiligung eines Oxycarbenium-Intermediats im Übergangszustand untermauert.^[42]

Interessante Ergebnisse erhielt man mit Galactosyltransferasen.^[52] Die konfigurationsinvertierende β -1,4-GaIT war ähnlich anfällig gegen kompetitive Inhibition durch **19** wie andere konfigurationsinvertierende Glycosyltransferasen (Abbildung 5), die konfigurationserhaltende α -1,3-GaIT wurde hingegen nur schwach inhibiert ($K_i = 245$ μM, $K_M = 17$ μM). Den Ergebnissen zufolge könnten sich die Mechanis-

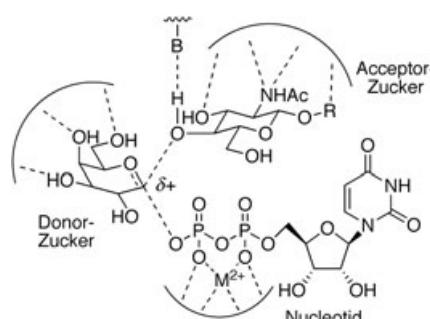


Abbildung 5. Mutmaßlicher Übergangszustand der konfigurationsinvertierenden β -Galactosyltransferase.^[52]

men, mit denen die beiden Galactosyltransferasen die Glycosylierung katalysieren, stark unterscheiden. Ein ähnlich unterschiedliches Verhalten wurde bei konfigurationsinverternden und -erhaltenden Glycosidasen beschrieben.^[107] Für die konfigurationserhaltende α -1,3-GaIT wurde als Mechanismus eine doppelte Substitution angenommen, und es wurde untersucht, ob **19** das Enzym langsam inaktiviert. Auf der betrachteten Zeitskala konnte keine Inaktivierung beobachtet werden, was belegt, dass das Enzym kein kovalentes Addukt mit dem fluorierten Substrat **19** bildet. Bei verschiedenen konfigurationserhaltenden Glycosidasen wurde gezeigt, dass 2-Fluorglycoside kovalente Addukte bilden. Damit wurde nachgewiesen, dass die Carboxylatgruppe in der Nachbarschaft zum anomeren Zentrum als Nucleophil fungiert. Tatsächlich erwiesen sich einige 5-Fluorglycoside sogar als bessere, wenn auch sehr instabile Inaktivatoren gegenüber den in 2-Stellung fluorierten Derivaten.^[108]

7.3. Elektrophile Fluorierung für die ^{18}F -Positronen-emissionstomographie

Der Einsatz radioaktiver Isotope ist gut etabliert, z. B. für Anwendungen in der Chemotherapie und zur Aufklärung von Reaktionswegen. Für Kerne, die unter Emission von Positronen (β^+) zerfallen, bietet sich eine besondere Einsatzmöglichkeit, nämlich in der Positronenemissionstomographie (PET).^[109] Bestimmte Kerne mit kleiner Atommasse zerfallen unter Emission eines Positrons, eines positiv geladenen Teilchens mit der Masse eines Elektrons. Bei der Kollision eines Positrons mit einem Elektron findet Zerstrahlung unter Freisetzung eines Photons statt. Zur Analyse der Gammastrahlung wird gewöhnlich ein Photomultiplier eingesetzt. Eine Substanz, die einen β^+ -Emitter enthält, kann in einen lebenden Organismus gebracht und anhand der emittierten Gammastrahlen nichtinvasiv in einem 3D-Bild lokalisiert werden.

Verbreitete Positronenemitter sind ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N und ^{18}F (Tabelle 16). ^{18}F hat eine relativ lange Halbwertszeit von fast 2 Stunden, sodass Syntheseoperationen ohne wesentlichen Verlust von Aktivität durchgeführt werden können. Die anderen Kerne müssen wegen ihrer kurzen Halbwertszeiten dagegen unmittelbar nach ihrer Erzeugung (üblicherweise in einem Cyclotron) eingesetzt werden. ^{18}F -markierte Reagenzien können vom Herstellungsort praktischerweise an nahe gelegene Krankenhäuser und Universitätslaboratorien geliefert werden. Die von ^{18}F emittierten Positronen haben eine geringere kinetische Energie, was zu kleineren Distanzen

zwischen Emission und Zerstrahlung und damit zu einer höheren Auflösung führt.

Die Fluorierung mit ^{18}F beschränkt sich auf wenige Reagenzien. Beim Beschuss von ^{18}O -markiertem Wasser mit hochenergetischen Protonen absorbieren die ^{18}O -Kerne jeweils ein Proton. Durch nachfolgende Emission eines Neutrons je Kern entstehen nucleophile $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid-Ionen, die sich durch Ionenaustausch abtrennen lassen. Alternativ hierzu ergibt die Absorption eines hochenergetischen Deuterons durch einen ^{20}Ne -Kern in einer Gasmischung von Ne mit 0.1 % F_2 und anschließende Emission von α -Teilchen ein $[^{18}\text{F}]$ - F_2 -Gas zur elektrophilen Fluorierung. Beschrieben wurde der direkte Einsatz von markiertem molekularem Fluor in elektrophilen Fluorierungen, aber auch die Derivatisierung zu elektrophilen Fluorierungsreagentien wie Acetyl- $[^{18}\text{F}]$ -fluorid (AcO^{18}F),^[110,111] $[^{18}\text{F}]$ -Fluorpyridone,^[112,113] $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-N-sulfonamide^[114] und markiertes Xenondifluorid ($\text{Xe}^{[18]\text{F}}\text{-F}_2$).^[115,116]

Die Anwendung von ^{18}F und anderen Positronenemittierenden Kernen verlangt schnelle und einfache chemische Operationen sowie die Einhaltung der einschlägigen Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit radioaktivem Material. Alle Operationen zur Synthese ^{18}F -markierter Verbindungen einschließlich der Reinigung müssen in 1 bis 2 h abgeschlossen sein, damit eine hinreichende Menge an aktivem Material für den klinischen Einsatz sichergestellt ist. Ein Einsatz automatisierter Syntheseroboter verkürzt die benötigte Synthesezeit und vermeidet Gefahren im Umgang mit radioaktivem Material.

Unterschiedliche Anwendungen von ^{18}F -markierten Verbindungen in der PET wurden beschrieben. Die erste ^{18}F -markierte Verbindung, die in der PET eingesetzt wurde, war $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorglucose zur Verfolgung des Glucosemetabolismus in Organen.^[117-119] Die Methode ist weit verbreitet und wird in der Onkologie, Kardiologie und Neurologie genutzt. Mit ^{18}F -markiertem L-DOPA lässt sich der Dopaminmetabolismus verfolgen, was bei neurologischen Krankheiten wie Schizophrenie und Parkinson von Nutzen ist.^[120] ^{18}F -markierte Steroide fanden Einsatz in der Tomographie von Brust- und Prostatatumoren.^[121]

Die Entwicklung von ^{18}F -markiertem Selectfluor hätte für die elektrophile Fluorierung eine gleichermaßen große Bedeutung wie die Entwicklung des nichtmarkierten Reagens und würde entsprechend die Synthese von komplexeren markierten Verbindungen ermöglichen. Beispielsweise kann das fluorierte Daunorubicin-Analogon in Schema 13 ausreichend schnell synthetisiert werden, um für eine Markierung durch ^{18}F infrage zu kommen.^[122] Mit zunehmender Verbreitung der PET als nichtinvasivem Bildgebungsverfahren wird auch der Bedarf an neuen Methoden zum sicheren, effizienten und selektiven Einbau von ^{18}F in Substrate steigen. Die allgemeine Anwendbarkeit, hohe Reaktivität und sichere Handhabung machen Selectfluor zu einem vielversprechenden Reagens für die Entwicklung neuer Fluorierungsmethoden.

Tabelle 16: Physikalische Eigenschaften von β^+ -Emittoren.^[109]

Radionuklid	$t_{1/2}$ [min]	β^+ -Zerfall [%]	maximale spezifische Aktivität ^[a]	maximale Energie [MeV]	maximale lineare Reichweite in H_2O [mm]
^{11}C	20.40	99	3.4×10^{11}	0.96	4.12
^{13}N	9.96	99	6.9×10^{11}	1.19	5.39
^{15}O	2.07	99.9	3.4×10^{12}	1.72	8.2
^{18}F	109.70	97	6.3×10^{10}	0.635	2.39

[a] Definiert als Zahl der Zerfallsereignisse pro Sekunde und pro mol.

8. Schlussfolgerungen

Die elektrophile Fluorierung ist eine äußerst nützliche und praktikable Methode zum Einbau von Fluor in organische Moleküle und eine natürliche Ergänzung zur nucleophilen Fluorierung. War anfänglich noch molekulares Fluor das einzige verfügbare Fluorierungsreagens, so entstand durch den Bedarf an einer sicheren Alternative eine Fülle von Reagenzien, die unter elektrophilen Bedingungen effektiv fluorieren. Im Laufe der Jahre führte die Entwicklung von zunehmend sicherem und schonendem Reagenten schließlich zur Entdeckung von Selectfluor, das heute als Gütesiegel für Stabilität und milde Reaktivität im Bereich elektrophiler Fluorierungen gilt. Darüber hinaus ermöglicht die einzigartige Reaktivität von Selectfluor tiefere Einblicke in komplexe Reaktionen und inspiriert zu neuen Experimenten und Methoden zur Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen.

Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. P.T.N. dankt der Skaggs Foundation für ein Stipendium.

Ein eingegangen am 8. Januar 2004

Online veröffentlicht am 1. Dezember 2004

Übersetzt von Dr. Hans Jörg Meier, Konstanz

Zur Beachtung: Die Autoren haben in der in *Angewandte Chemie* Early View vorab veröffentlichten Version ihres Aufsatzes leider vergessen, eine wichtige Übersicht über Fluorierungen mit Selectfluor^[123] zu zitieren. Sie entschuldigen sich für dieses Versehen.

- [1] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
- [2] D. H. R. Barton, L. S. Godinho, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *Chem. Commun.* **1968**, 804.
- [3] D. H. R. Barton, A. K. Ganguly, R. H. Hesse, S. N. Loo, M. M. Pechet, *Chem. Commun.* **1968**, 806.
- [4] C. J. Schack, K. O. Christe, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2619.
- [5] M. A. Tius, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6605.
- [6] R. Schmutzler, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 466; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 440.
- [7] S. Rozen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1717.
- [8] W. Navarrini, V. Tortelli, A. Russo, S. Corti, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 27.
- [9] T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4465.
- [10] T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563.
- [11] G. Resnati, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4925.
- [12] D. D. DesMarteau, Z.-Q. Xu, M. Witz, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 629.
- [13] M. Zupan, S. Stavber, *Trends Org. Chem.* **1995**, *57*, 629.
- [14] R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1.
- [15] R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2069.
- [16] G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1737.
- [17] R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 595.
- [18] J. J. Hart, R. G. Syvret, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 157.
- [19] R. E. Banks (Air Products and Chemicals, Inc., USA), United States Patent US 5,086,178, **1992**, S. 9.
- [20] S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264.
- [21] R. D. Chambers, M. Parsons, G. Sandford, R. Bowden, *Chem. Commun.* **2000**, 959.
- [22] M. Albert, K. Dax, J. Ortner, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4839.
- [23] K. K. Laali, G. I. Borodkin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 953.
- [24] J. Baudoux, A.-F. Salit, D. Cahard, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6573.
- [25] G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791.
- [26] V. Reydellet-Casey, D. J. Knocel, P. M. Herrinton, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 217.
- [27] P. Ge, K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 45.
- [28] P. Ge, K. L. Kirk, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3340.
- [29] R. V. Hoffman, J. Tao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 126.
- [30] R. E. Banks, N. J. Lawrence, A. L. Popplewell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 343.
- [31] M. Zupan, J. Iskra, S. Stavber, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 259.
- [32] M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743.
- [33] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189.
- [34] J. Jaunzemis, E. Hofer, M. Jesberger, G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1166.
- [35] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synlett* **1999**, *9*, 1375.
- [36] J. H. Flanagan, Jr., C. V. Owens, S. E. Romero, E. Waddel, S. H. Kahn, R. P. Hammer, S. A. Soper, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 2676.
- [37] S. Stavber, T. Sotler, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1105.
- [38] S. Stavber, T. Sotler-Pecan, M. Zupan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 169.
- [39] S. Stavber, T. Sotler Pecan, M. Papež, M. Zupan, *Chem. Commun.* **1996**, 2247.
- [40] J. L. Castro, I. Collins, M. G. N. Russell, A. P. Watt, B. Sohal, D. Rathbone, M. S. Beer, J. A. Stanton, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2667.
- [41] J. Ortner, M. Albert, H. Weber, K. Dax, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 297.
- [42] M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Chem. Commun.* **1999**, 1525.
- [43] X.-L. Sun, Y. Kanie, C.-T. Guo, O. Kanie, Y. Suzuki, C.-H. Wong, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2643.
- [44] Y. Takeuchi, T. Tarui, N. Shibata, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 639.
- [45] C. Shinohara, K. Hasumi, Y. Takei, A. Endo, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 163.
- [46] B. Nuber, F. Hansske, C. Shinohara, S. Miura, K. Hasumi, A. Endo, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 168.
- [47] A. J. Birch, J. J. Wright, *Chem. Commun.* **1969**, 644.
- [48] N. Shibata, T. Tarui, Y. Doi, K. L. Kirk, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4461.
- [49] D. P. Matthews, S. C. Miller, E. T. Jarvi, J. S. Sabol, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3057.
- [50] H. F. Hodson, D. J. Madge, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2965.
- [51] B. Greedy, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2001**, 233.
- [52] M. D. Burkart, S. P. Vincent, A. Duffels, B. W. Murray, S. V. Ley, C. H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1937.
- [53] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, 287, 2007.
- [54] R. E. Banks, N. J. Lawrence, A. L. Popplewell, *Synlett* **1994**, 831.
- [55] R. E. Banks, N. J. Lawrence, M. K. Besheesh, A. L. Popplewell, R. G. Pritchard, *Chem. Commun.* **1996**, 1629.
- [56] J. Liu, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3915.
- [57] S. Stavber, P. Kralj, M. Zupan, *Synlett* **2002**, 598.
- [58] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Chem. Commun.* **2002**, 488.
- [59] R. G. Syvret, K. M. Butt, T. P. Nguyen, V. L. Bullock, R. D. Rieth, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4487.
- [60] R. Paul, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1934**, *1*, 971.

- [61] G. F. Woods, D. N. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2246.
- [62] J. Liu, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4037.
- [63] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1999**.
- [64] D. Enders, S. Faure, M. Potthoff, J. Runsink, *Synthesis* **2001**, *15*, 2307.
- [65] E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6087.
- [66] D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699.
- [67] D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, L. Toupet, N. Roques, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1867.
- [68] N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728.
- [69] B. Mohar, J. Baudoux, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4214.
- [70] N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001.
- [71] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359.
- [72] S. Piana, I. Devillers, A. Togni, U. Rothlisberger, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 979.
- [73] E. Differding, G. M. Rüegg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3815.
- [74] E. Differding, M. Wehrli, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3810.
- [75] D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317.
- [76] G. Bucher, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10076.
- [77] T. Holm, I. Crossland, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 59.
- [78] H. Yamataka, Y. Kawafuji, K. Nagareda, N. Miyano, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4706.
- [79] T. M. Bockman, K. Y. Lee, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1581.
- [80] K. Y. Lee, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1011.
- [81] C. L. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5516.
- [82] M. Newcomb, M. B. Manek, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9662.
- [83] J. H. Horner, E. Taxil, M. Newcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5402.
- [84] J. M. Bobbitt, M. C. L. Flores, *Heterocycles* **1988**, *27*, 509.
- [85] S. Wolfe, Z. Shi, C. E. Brion, J. Rolke, Y. Zheng, G. Cooper, D. P. Chong, C. Y. Hu, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 222.
- [86] R. Hoffmann, A. Imamura, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1499.
- [87] L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1367.
- [88] L. Pauling, *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 519.
- [89] L. C. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3. Aufl., Cornell University Press, Ithaca, **1960**.
- [90] T. M. McKinney, D. H. Geske, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3013.
- [91] M. Cartwright, A. A. Woolf, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *19*, 101.
- [92] R. E. Banks, I. Sharif, R. G. Pritchard, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1993**, *49*, 492.
- [93] W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 161.
- [94] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [95] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [96] *The Merck Index*, 13. Ausg., Merck&Co., Whitehouse Station, **2001**.
- [97] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455.
- [98] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2273.
- [99] A. Bowers, E. Denot, M. Blanca Sanchez, H. J. Ringold, *Tetrahedron* **1959**, 153.
- [100] T. Hayashi, B. W. Murray, R. Wang, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 497.
- [101] B. W. Murray, V. Wittmann, M. D. Burkart, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Biochemistry* **1997**, *36*, 823.
- [102] Y. Kajihara, H. Hashimoto, H. Kodama, T. Wakabayashi, K.-i. Sato, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 991.
- [103] Y. Kajihara, H. Kodama, T. Wakabayashi, K.-i. Sato, H. Hashimoto, *Carbohydr. Res.* **1993**, *247*, 179.
- [104] B. Müller, T. J. Martin, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 509.
- [105] B. Müller, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2893.
- [106] C. Schaub, B. Müller, R. R. Schmidt, *Glycoconjugate J.* **1998**, *15*, 345.
- [107] S. G. Withers, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1.
- [108] D. L. Zechel, S. G. Withers, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11.
- [109] M.-C. Lasne, C. Perrio, J. Rouden, L. Barré, D. Roeda, F. Dolle, C. Crouzel, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *222*, 201.
- [110] C.-Y. Shiue, P. A. Salvadori, A. P. Wolf, J. S. Fowler, R. R. MacGregor, *J. Nucl. Med.* **1982**, *23*, 899.
- [111] R. E. Ehrenkaufer, J. F. Potocki, D. M. Jewett, *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 333.
- [112] S. T. Purrington, W. A. Jones, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 761.
- [113] F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39*, 685.
- [114] N. Satyamurthy, G. T. Bida, M. E. Phelps, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 733.
- [115] M. Constantinou, F. I. Aigbirhio, R. G. Smith, C. A. Ramsden, V. W. Pike, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1780.
- [116] R. Cirakal, G. Firnau, G. J. Schrobilgen, J. McKay, E. S. Garnett, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 401.
- [117] T. Ido, C.-N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich, D. E. Kuhl, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1978**, *14*, 175.
- [118] H. H. Coenen, V. W. Pike, G. Stöcklin, R. Wagner, *Appl. Radiat. Isot.* **1987**, *38*, 605.
- [119] B. Beuthien-Baumann, K. Hamacher, F. Oberdorfer, J. Steinbach, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 107.
- [120] A. Luxen, M. Guillaume, W. P. Melega, V. W. Pike, O. Solin, R. Wagner, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B* **1992**, *19*, 149.
- [121] J. A. Katzenellenbogen, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 49.
- [122] Unveröffentlichte Ergebnisse.
- [123] R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31.