

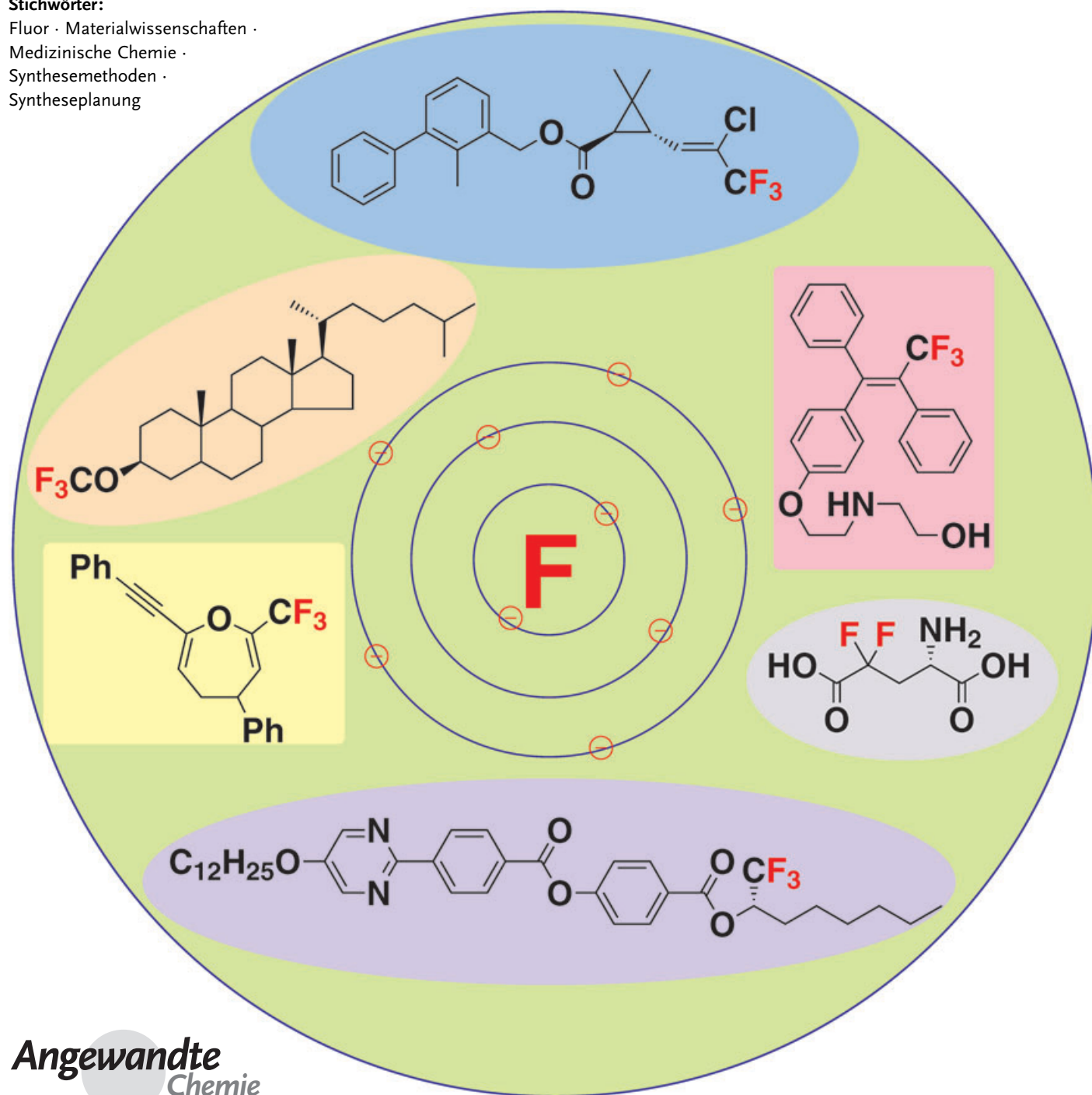
Organofluorverbindungen

Moderne Synthesemethoden für fluorierte Verbindungen

Masaki Shimizu und Tamejiro Hiyama*

Stichwörter:

Fluor · Materialwissenschaften ·
Medizinische Chemie ·
Synthesemethoden ·
Syntheseplanung



Angewandte
Chemie

Fluor hat sich zum Schlüsselement in den Materialwissenschaften entwickelt: Fluorierte Verbindungen dienen unter anderem als Wärmeüberträger, Flüssigkristalle, Farbstoffe, Tenside, Kunststoffe, Elastomere und Membranen. Viele fluorhaltige bioaktive Verbindungen finden Anwendung als Arzneimittel und Agrochemikalien. Der Fortschritt in der präparativen Fluorchemie hat die Entwicklung auf diesen Gebieten entscheidend beeinflusst und zur Entdeckung vieler neuartiger Fluorverbindungen als Wirkstoffe und Materialien der Zukunft geführt. Wegen der elektronischen Effekte von Fluoratomen zeigen fluorierte Substrate oftmals eine ungewöhnliche chemische Reaktivität, die eine Anwendung etablierter Synthesemethoden ausschließt. Daher ist es entscheidend, die ungewöhnlichen Eigenschaften von Fluorverbindungen zu kontrollieren, um das Design von einfachen, effizienten und umweltverträglichen Methoden zur Synthese wertvoller Organofluor-Zielverbindungen zu fördern.

1. Einleitung

Als das elektronegativste Element nimmt Fluor in der pharmazeutischen, agrochemischen und materialwissenschaftlichen Forschung heute eine Schlüsselrolle ein. Weil der Einbau von Fluoratomen und/oder Fluor enthaltenden Gruppen in ein organisches Molekül häufig die chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften im Vergleich zur Stammverbindung drastisch verändert (Abbildung 1), wird angenommen, dass die Synthese von Fluorverbindungen gezielt zu Agentien und Materialien mit neuartigen Funktionen führen könnte.^[1] Viele Bücher und Übersichten liefern eine grundlegende Besprechung solcher Fluoreffekte,^[1,2] und wir verweisen auf ein kürzlich erschienenes Themenheft von *ChemBioChem*, das umfassend über die neuesten Erkenntnisse zu organischen Fluorverbindungen und Fluoreffekten informiert.^[3]

Weil Organofluorverbindungen selten in der Natur vorkommen, sind fluorierte Zielverbindungen einzig durch organische Synthese zugänglich. Bezüglich ihrer chemischen Reaktivität und Stabilität verhalten sich fluorierte Verbindungen

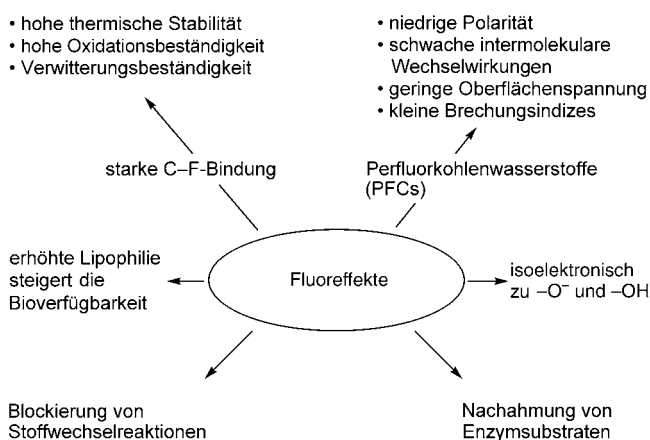


Abbildung 1. Fluoreffekte in Materialien und bioaktiven Agentien.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	219
2. Klassifizierung der Synthesemethoden	220
3. Oxidative Desulfurierung-Fluorierung	220
4. Fluorhaltige (Polyhalogenalkyl)metallreagentien	223
5. Trifluormethyl-substituierte Oxiranyllithiumreagentien	227
6. Ein einfacher Weg zu siebengliedrigen Oxacyclen	228
7. Stereoselektive Synthese CF ₃ -haltiger tetrasubstituierter Alkene	229
8. Asymmetrische Synthese von 1,1,1-Trifluor-2-alkanolen	231
9. Zusammenfassung	232

ungen einzigartig wegen der durch die Fluorsubstituenten verursachten Induktions- und Resonanzeffekte.^[4] Beispielsweise werden fluorsubstituierte Carbokationen durch die Donorwirkung der nichtbindenden Elektronenpaare des Fluoratoms stabilisiert, wohingegen die elektrostatische p-n-Abstoßung zwischen einem fluorsubstituierten anionischen Zentrum und den freien Elektronenpaaren am Fluoratom destabilisierend wirkt (Abbildung 2). Ähnlich werden die Elektronen eines π -Elektronensystem durch n- π -Wechselwirkungen von den freien Elektronenpaaren abgestoßen. Überdies wirkt ein Resonanzeffekt, indem die freien Elektronenpaare in Konjugation zum π -System treten.

Wie viele andere fluorhaltige Gruppen wirken Trifluormethylgruppen an C(sp²)- und C(sp³)-Zentren immer elektronenziehend, wodurch Kationen destabilisiert und Anionen stabilisiert werden (Abbildung 3). Diese Anionstabilisierung kann auch als Folge negativer Hyperkonjugation, d. h. einer Überlappung eines p-Orbitals des anionischen Zentrums mit einem σ^* -Orbital der C-F-Bindung, verstanden werden.^[5]

Trifluormethylgruppen beeinflussen auch die chemische Reaktivität merklich. Beispielsweise sind nucleophile Substitutionen an Trifluormethyl-substituierten C-Atomen nicht einfach. Dies ist auf eine Destabilisierung des Übergangszu-

[*] Dr. M. Shimizu, Prof. Dr. T. Hiyama
Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering
Kyoto University, Nishikyo-ku, Kyoto 615-8510 (Japan)
Fax: (+81) 75-383-2445
E-mail: thiyama@npc05.kuic.kyoto-u.ac.jp

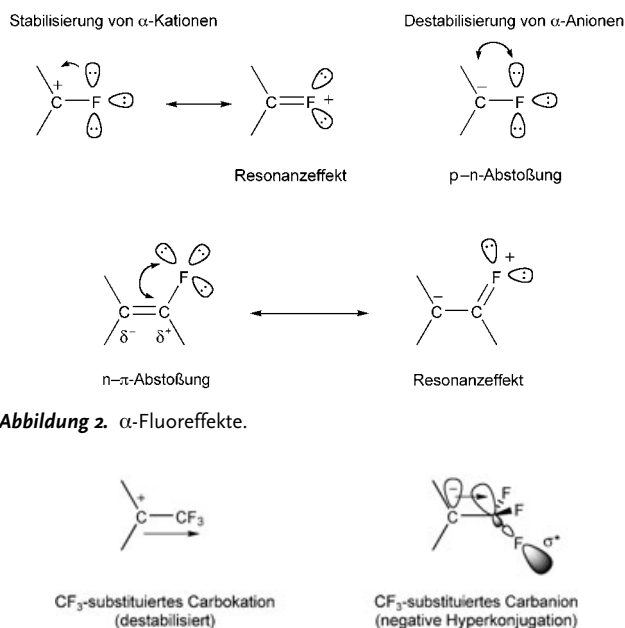


Abbildung 2. α -Fluoreffekte.

Abbildung 3. Effekte von α -CF₃-Substituenten auf Carbokationen und Carbanionen.

stands sowie auf die elektrostatische Abstoßung zwischen einem Nucleophil und den freien Elektronenpaaren der Fluoratome zurückzuführen. C-H...F- oder C-M...F-Wechselwirkungen können viele Phänomene erklären, diese Wechselwirkungen werden allerdings noch kontrovers diskutiert.^[6]

Im Hinblick auf die außergewöhnlichen Eigenschaften von Fluor ist leicht zu erkennen, dass herkömmliche Synthesemethoden bei Organofluorverbindungen nicht immer anwendbar sind. Daher ist ein tieferes Verständnis von Reaktionsmechanismen, Reagentien und Synthesestrategien erforderlich, die auf den einzigartigen chemischen und physikalischen Eigenschaften von Fluor beruhen.^[7] Hier beschreiben wir einige neuartige präparative Methoden. Im Mittelpunkt stehen Syntheseverfahren für fluorsubstituierte Verbindungen, die wir über die letzten beiden Jahrzehnte entwickelt haben. Wir konzentrieren uns dabei auf die oxidative Desulfurierung-Fluorierung, Synthesen mit fluorhaltigen (Polyhalogenalkyl)metallreagentien und CF₃-substituierten Oxiranyllithiumverbindungen sowie die asymmetrische Synthese von 1,1,1-Trifluor-2-alkanolen.

2. Klassifizierung der Synthesemethoden

Die Methoden zur Synthese von Organofluorverbindungen werden grob in zwei Grundstrategien eingeteilt: die Fluorierungsmethode und die Bausteinmethode. Bei der Fluorierung wird eine C-H-Bindung oder eine funktionelle Gruppe durch ein Fluorierungsreagens, z.B. elementares Fluor (F₂), Fluorwasserstoff (HF) oder Derivate, in eine C-F-Bindung umgewandelt.^[8] Diese Methode eignet sich zur direkten Einführung von Fluoratomen in Zielmoleküle, besonders wenn die Fluorierung mit hohen Regio- und Chemo-selektivitäten abläuft. Die Handhabung solcher außerordentlich reaktiver Fluorierungsreagentien verlangt jedoch spezielle Apparaturen und Techniken. Zudem sind die Reagentien oft toxisch, da sie ätzendes HF freisetzen. Einfache Synthesemethoden für fluorhaltige Verbindungen erfordern daher mäßig reaktive Reagentien, die unter milden Bedingungen reagieren.

Die Bausteinmethode beruht auf geeigneten chemischen Umwandlungen von kleinen fluorierten Molekülen.^[9] Seit experimentelle Standardverfahren zur Verfügung stehen, ist dieser Ansatz bei Synthesechemikern beliebter. Die gute Verfügbarkeit und einfache Handhabung der fluorhaltigen Bausteine ist wesentlich für den Erfolg dieses Ansatzes. Als Folge der Fluorsubstitution verhalten sich die Bausteine hinsichtlich Reaktivität und/oder Selektivität jedoch sehr häufig anders als die entsprechenden nichtfluorierten Verbindungen. Diese Fluoreffekte gilt es zu überwinden.

3. Oxidative Desulfurierung-Fluorierung

Gegenwärtig sind viele Reagentien für die nucleophile Fluorierung erhältlich, z.B. Fluorwasserstoff (HF, Sdp. 19.54°C) und dessen wässrige Lösung (Flusssäure), Schwefeltetrafluorid (SF₄) und Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST). Diese Reagentien sind jedoch sehr reaktiv, ätzend und toxisch. Werden sie zur besseren Handhabung modifiziert, so verlieren sie viel von ihrer Nucleophilie. Um den nucleophilen Angriff eines modifizierten Reagens an einem Substrat zu erleichtern, ist die elektrophile Substrataktivierung durch ein Oxidationsmittel wirkungsvoll; dies belegen die Halogenfluorierung von Alkenen und Alkinen,^[10] die



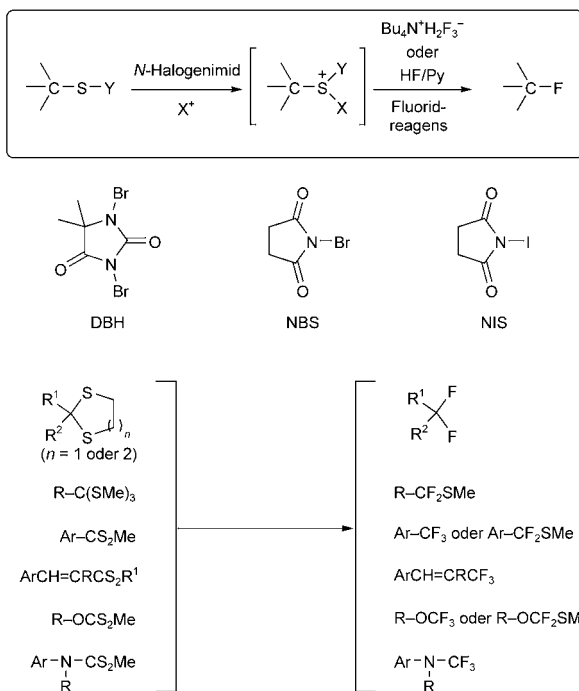
Tamejiro Hiyama, geboren 1946 in Osaka, promovierte 1975 unter Anleitung von Hitoshi Nozaki an der Kyoto University. Er forschte als Postdoc an der Harvard University bei Yoshito Kishi, erhielt 1980 den Young Chemist Award der Chemical Society of Japan und begann 1981 als Gruppenleiter am Sagami Chemical Research Center. Er wechselte 1992 als Professor an das Tokyo Institute of Technology und ist seit 1997 Professor of Organic Materials an der Kyoto University. Seine Forschungsinteressen umfassen die Organofluor- und Organosiliciumchemie sowie die Synthese bioaktiver Verbindungen und funktioneller Materialien.



Masaki Shimizu, geboren 1965 in Tokyo, promovierte 1994 bei Takeshi Nakai und Koichi Mikami am Tokyo Institute of Technology. Zunächst arbeitete er für Mitsubishi Chemical Co., dann ab 1995 am Tokyo Institute of Technology. 1998 wurde er Assistant Professor an die Kyoto University. Er forschte ein Jahr als Postdoc bei S. L. Buchwald am Massachusetts Institute of Technology und wurde 2003 zum Associate Professor an der Kyoto University ernannt. Seine Forschung konzentriert sich auf Synthesen mit Organofluorverbindungen und Organometallreagentien sowie auf funktionelle Organosiliciummaterialien.

Thio- und Selenofluorierung von Alkenen^[11] und die Nitrofluorierung.^[12]

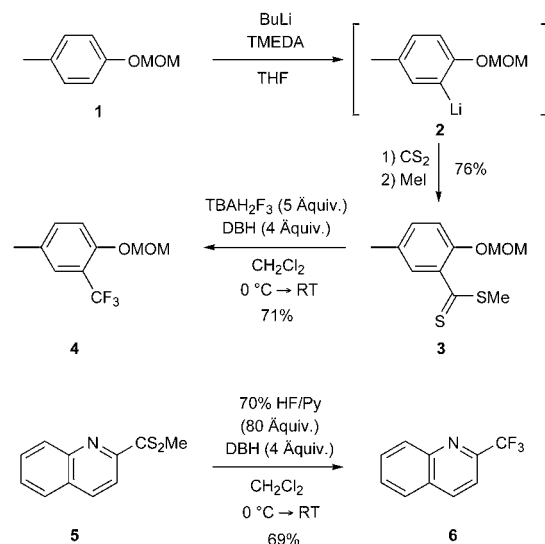
Wir haben dieses Konzept auf einige leicht zugängliche organische Schwefelverbindungen angewendet (Schema 1).^[13] Die Methode umfasst die Aktivierung einer C-S-Bindung durch ein Halogenkation, das aus *N*-Iodsuccinimid (NIS), *N*-Bromsuccinimid (NBS) oder 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBH) freigesetzt wird, und die nachfolgende nucleophile Substitution durch ein Fluoridion aus HF/Pyridin (Olah-Reagens) oder Tetrabutylammonium-diwasserstofftrifluorid (TBAH₂F₃). Diese oxidative Desulfurierung-Fluorierung ist für die Herstellung verschiedenartiger Organofluorverbindungen geeignet (Schema 1). In den folgenden Abschnitten werden einige Beispiele vorgestellt, die die Vielseitigkeit der Methode veranschaulichen.



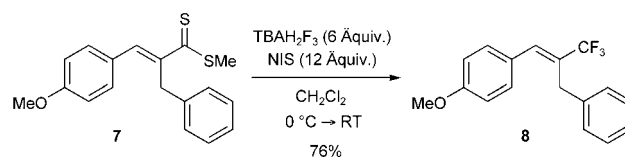
Schema 1. Oxidative Desulfurierung-Fluorierung. Py = Pyridin.

Trifluormethyl-substituierte aromatische Verbindungen können aus den entsprechenden Arendithiocarboxylaten mit TBAH₂F₃ und DBH hergestellt werden.^[14] So liefert die *ortho*-Lithiierung von *p*-Cresol-methoxymethyl(MOM)-ether (**1**) und anschließendes Abfangen von **2** mit CS₂ und Iodmethan das Dithiocarboxylat **3**, das mit guter Gesamtausbeute glatt in das Trifluormethyl-substituierte *p*-Cresol-Derivat **4** überführt wird (Schema 2). Die Trifluorierung von Dithiocarboxylaten ist auch bei Heteroarenen wie dem Chinolin-derivat **5** anwendbar: Eine Kombination von DBH und 70 % HF/Pyridin als Fluoridquelle erwies sich als das beste System für die Umwandlung von elektronenarmen Heteroarenen.

Das α,β -ungesättigte Dithiocarboxylat **7** reagiert mit TBAH₂F₃ und NIS unter Bildung des 1-Aryl-3,3,3-trifluorpropen-Derivats **8** (Schema 3).^[14] Andere Kombinationen (HF/Pyridin anstelle von TBAH₂F₃; DBH oder NBS anstelle von NIS) waren für diese Umwandlung ungeeignet.



Schema 2. Synthese von Trifluormethyl-substituierten aromatischen Verbindungen. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin.

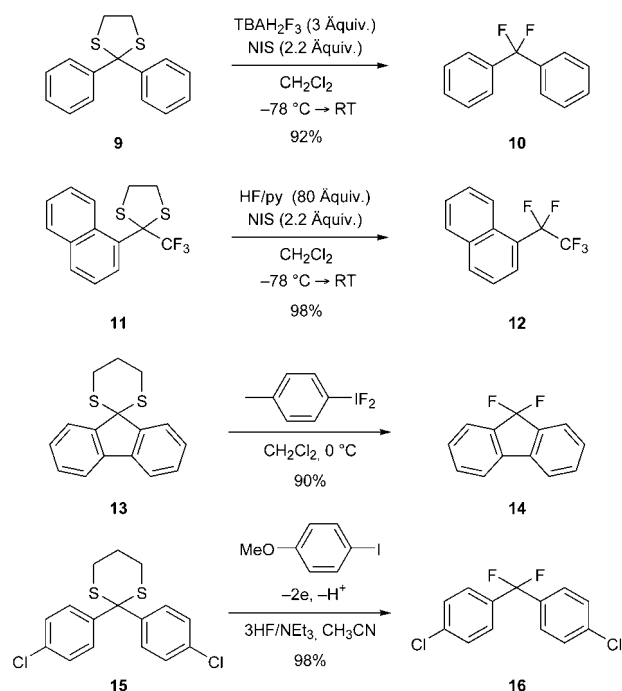


Schema 3. Synthese des 1-Aryl-3,3,3-trifluorpropen-Derivats **8**.

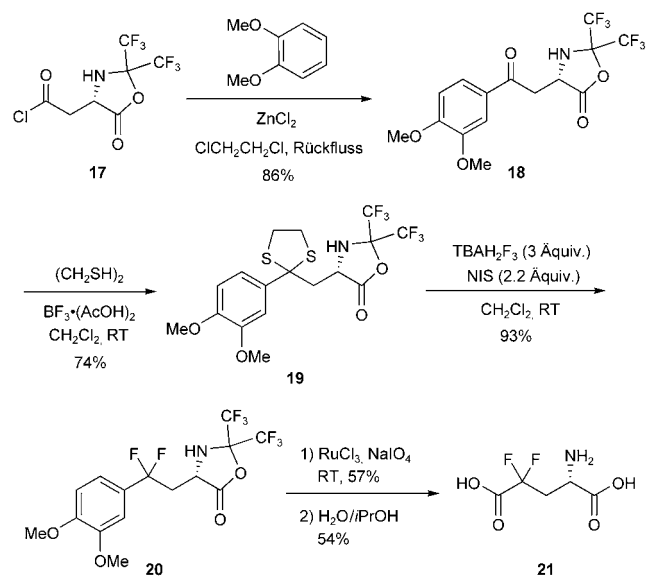
Da die Einführung einer *gem*-Difluormethylen-Einheit die Biostabilität von instabilen bioaktiven Agentien beachtlich verbessert, besteht ein Bedarf an einfachen und breit anwendbaren Methoden zum Aufbau von Difluormethylen-gruppen.^[15] Die Reaktionen der Dithioacetale von Benzophenon **9** und 1-Naphthyltrifluormethylketon **11** mit NIS und TBAH₂F₃ oder HF/Pyridin liefern **10** bzw. **12** in hohen Ausbeuten (Schema 4).^[16] Mit DBH als Oxidationsmittel tritt bei der Difluorierung manchmal eine Halogenierung des aromatischen Rings auf. Vergleichbare Umwandlungen können mit *p*-CH₃C₆H₄IF₂ und elektrochemisch gebildetem *p*-MeOC₆H₄IF₂ ausgeführt werden (Schema 4).^[17] Den präparativen Nutzen dieser Strategie demonstriert die Synthese von Difluor-glutaminsäure **21** (Schema 5).^[18]

Difluoralkylether und Difluormethylenedioxy-Verbindungen können aus Thioestern und Thiocarbonaten hergestellt werden, die wiederum einfach durch Umsetzung von Estern und Carbonaten mit dem Lawesson-Reagens ((*p*-MeOC₆H₄P(=S)₂)₂) zugänglich sind.^[19] So reagieren in Gegenwart von TBAH₂F₃ und NBS (oder NIS) Thioester **22** und Thiocarbonat **24** mit guten Ausbeuten zu **23** bzw. **25** (Schema 6). Dieser Ansatz bewährte sich bei der Herstellung von bioaktiven Verbindungen wie **26**, **27** und **28**, die eine Difluormethylenedioxy-Gruppe enthalten.

Trifluormethylether **30a** von primären Alkoholen und Phenolen können aus den entsprechenden Xanthaten **29** mit 70 % HF/Pyridin und DBH synthetisiert werden (Schema 7).^[20] Abweichend davon ergeben die Xanthate sekundärer

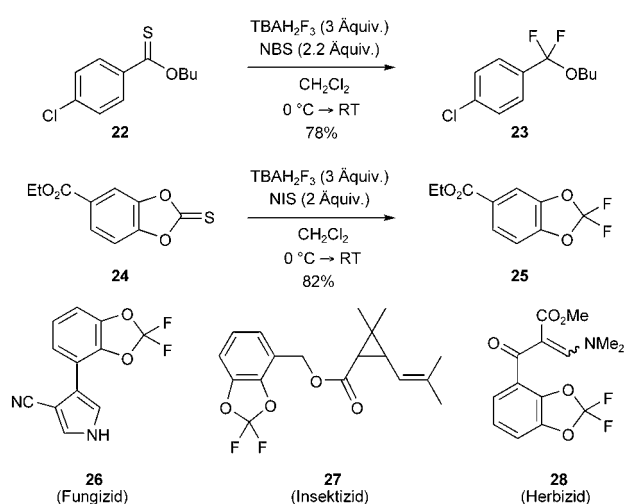


Scheme 4. Oxidative Desulfurierung-Fluorierung von Arylketon-Dithioacetalen.

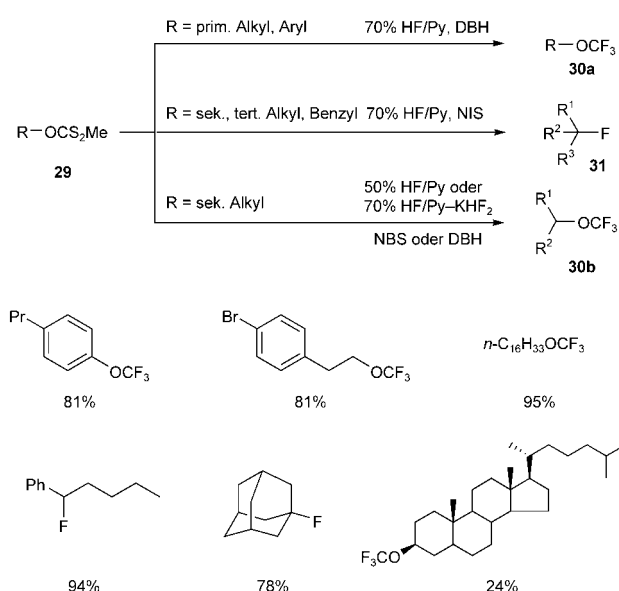


Scheme 5. Synthese von Difluorglutaminsäure **21**.

und tertiärer Alkohole bei der Fluorierung mit 70 % HF/Pyridin und NIS die sekundären bzw. tertiären Fluoride **31**. Verwendet man jedoch mildere Fluorierungsmittel wie 50 % HF/Pyridin oder 70 % HF/Pyridin mit KHF₂ für die Reaktion der sekundären Xanthate **29**, so können die sekundären Alkyltrifluormethylether **30b** isoliert werden. Diese Reaktion unterscheidet sich deutlich von der entsprechenden Umsetzung mit TolIF₂, bei der nur die Fluorierungsprodukte gebildet werden.^[21] Nach dieser Methode hergestelltes 3β-Trifluormethoxycholestan fungiert als chirales Dotierungs-



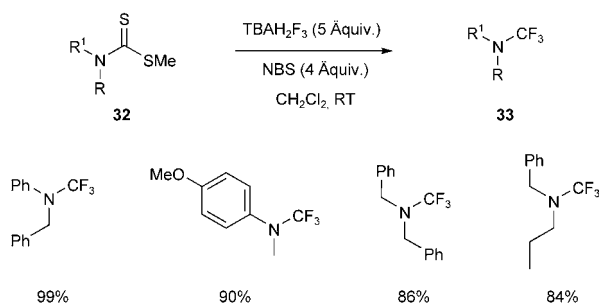
Scheme 6. Herstellung von Difluoralkylethern und Difluormethylen-dioxy-Verbindungen.



Scheme 7. Synthese von Trifluormethylethern und Alkylfluoriden aus Dithiocarbonaten.

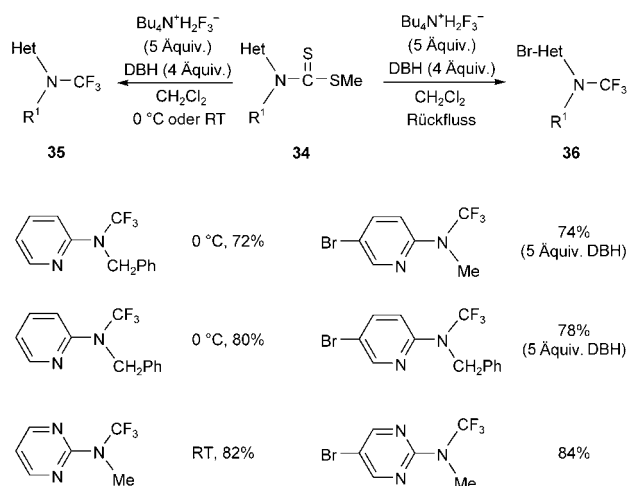
mittel für Anzeigen auf der Grundlage verdreht-nematischer Flüssigkristalle (twisted-nematic liquid-crystal displays).^[22] Auf ähnliche Weise erhältliche Cyclohexyltrifluormethylether sind viel versprechende Materialien für TFT-Displays (thin-film transistor for active matrix).^[23]

Dithiocarbamate **32**, die aus sekundären Aminen, CS₂ und Iodmethan einfach zugänglich sind, werden durch TBAH₂F₃ und NBS in die Trifluormethylamine **33** überführt (Schema 8).^[23] Dieses Verfahren eignet sich sowohl für aromatische als auch für aliphatische Amine. Aryltrifluormethylamine sind feuchtigkeitsbeständig, während Dialkyltrifluormethylamine leicht hydrolysiert werden. Die Trifluormethylgruppe am Stickstoffatom hemmt die Oxidation der Aminogruppe.



Schema 8. Synthese von Trifluormethylaminen.

Die Trifluormethylierung der Heteroarendithiocarbamate **34** mit DBH bei 0 °C oder Raumtemperatur ergibt die Trifluormethylamine **35**, während die gleiche Reaktion in siedendem CH_2Cl_2 unter zusätzlicher selektiver Bromierung des aromatischen Rings in *para*-Position zu **36** führt (Schema 9).^[23]



Schema 9. Oxidative Desulfurierung-Fluorierung von Heteroaryldithiocarbamaten.

4. Fluorhaltige (Polyhalogenalkyl)metallreagentien

Der Halogen-Metall-Austausch ist eine verhältnismäßig einfache Reaktion. Daher wäre die Reduktion kommerziell erhältlicher fluorhaltiger Polyhalogenalkane („Halone“) mit einem Metall oder einem metallorganischen Reagens eine vielseitige Synthesemethode für fluorhaltige Carbenoide, falls Stabilität und Reaktivität der Reagentien gesteuert werden könnten.^[24]

Die künstlichen Pyrethroide Bifenthrin und Cyhalothrin, die $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})\text{CF}_3$ anstelle von $-\text{CH}=\text{CMe}_2$ oder $-\text{CH}=\text{CCl}_2$ enthalten, verfügen über eine deutlich höhere Aktivität als entsprechende nichtfluorierte Verbindungen (Abbildung 4).^[25] Wir haben einen praktischen und stereoselektiven Zugang zu di- und trifluorierten synthetischen Pyrethroiden etabliert, der auf der Addition von $\text{CF}_3\text{CCl}_2\text{ZnCl}$ an Aldehyde und der reduktiven Olefinierung der Addukte beruht.^[26] Die zweistufige Umwandlung kann auch als Eintopfverfahren

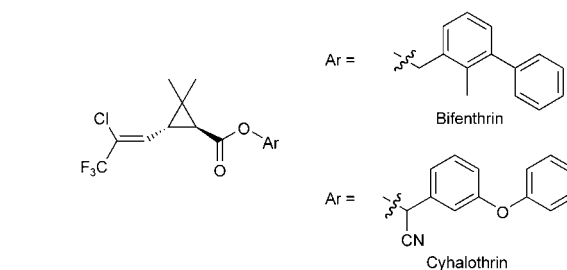
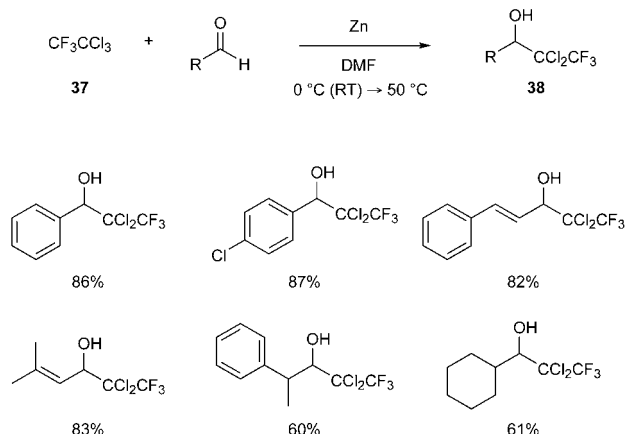


Abbildung 4. Beispiele für künstliche Pyrethroide.

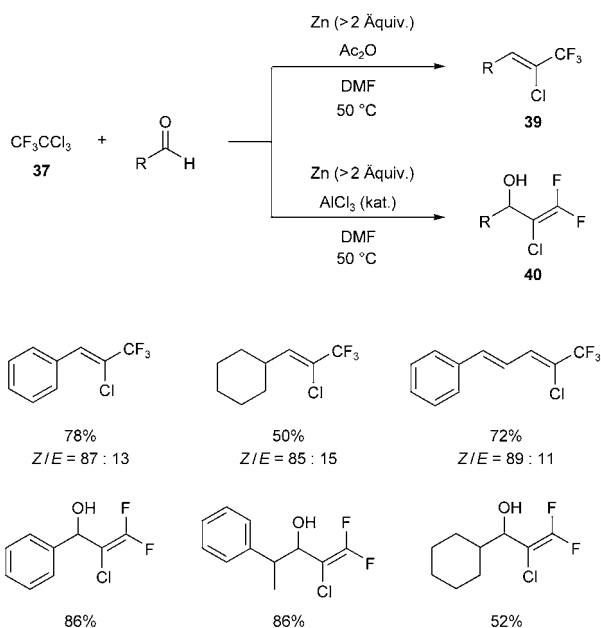
durchgeführt werden. Reduktion von CF_3CCl_3 (**37**) mit Zink in DMF bei 50 °C liefert das thermisch stabile Zinkcarbenoid $\text{CF}_3\text{CCl}_2\text{ZnCl}$, das mit aromatischen, aliphatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden mit guten Ausbeuten zu den Alkoholen **38** reagiert (Schema 10). Eine ähnliche Umwandlung wurde unabhängig von Lang und Mitarbeitern untersucht, die das Carbenoid isolierten und durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bewiesen, dass es im Festkörper monomer vorliegt.^[27,28]



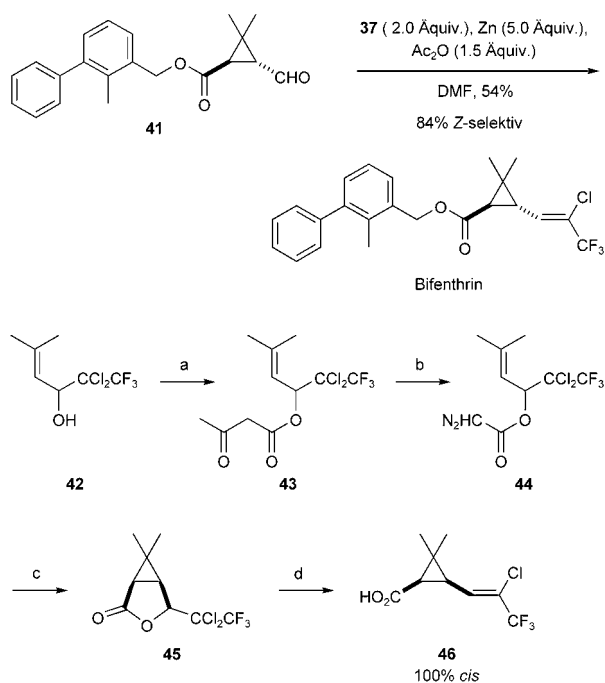
Schema 10. Bildung von $\text{CF}_3\text{CCl}_2\text{ZnCl}$ und Addition an Aldehyde. DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

Die Verwendung von Zink im Überschuss (> 2 Äquivalente) in Gegenwart von Acetanhydrid in DMF bei 50 °C bewirkt die reduktive β -Eliminierung von Chlorid und Acetat und liefert in einer Eintopfreaktion selektiv die *Z*-2-Chlor-1,1,1-trifluor-2-alkene **39**. 2-Chlor-1,1-difluor-1-alken-3-ole **40** werden bequem durch 1,2-Eliminierung von Chlorid und Fluorid erhalten, wenn eine katalytische Menge Aluminiumchlorid anstelle von Acetanhydrid eingesetzt wird (Schema 11).^[29]

Eine einstufige Synthese von Bifenthrin, das die Nicht-methylsubstituenten am Cyclopropanring in *trans*-Stellung enthält, veranschaulicht die Vielseitigkeit dieser Methode (Schema 12).^[30] In einer komplementären Sequenz kann die *cis*-Cyclopropan-carbonsäure **46** stereoselektiv aus dem Addukt **42** durch Diazoacetylierung, intramolekularen Ringchluss und Reduktion mit Zink hergestellt werden. Diese Methode bietet einen praktischen Zugang zu 3,3,3-Trifluorprop-1-enyl-substituierten Cyclopropan-carbonsäuren, den



Schema 11. Eintopfsynthese der polyfluorierten Alkene **39** und **40** mit CF_3CCl_3 .

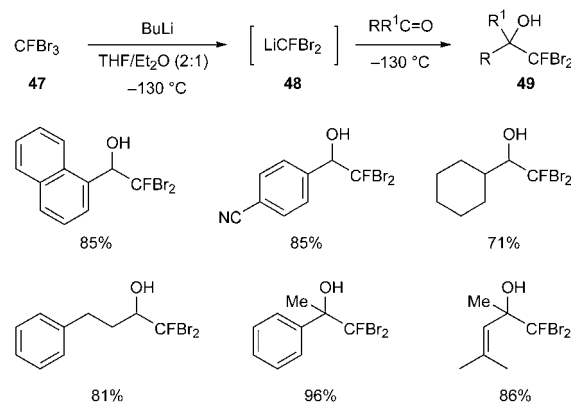


Schema 12. Synthesen von Bifenthrin und dem *cis*-Cyclopropan **46**:

a) Diketen, K_2CO_3 (88 %); b) TsN_3 , NEt_3 , dann NaOH (82 %); c) $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$, Dioxan (75 %); d) Zn , DMF (84 %). acac = Acetylacetonat, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Schlüsselfragmenten von hoch wirksamen künstlichen Pyrethroiden.

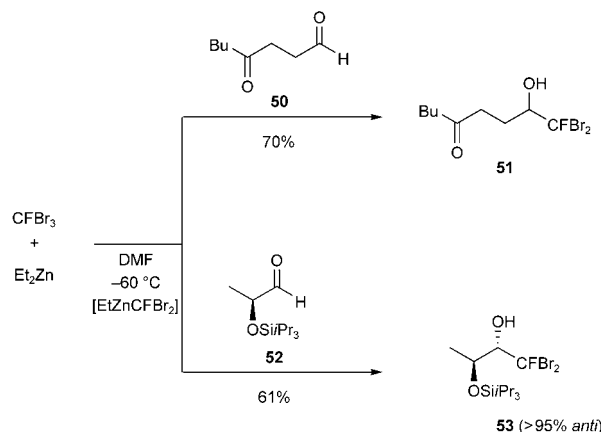
Die Chemie von (Monofluoralkyl)metallreagentien ist weit weniger gut erforscht als die Chemie der (Perfluoralkyl)metallreagentien. Wir konnten Dibromfluormethylithium (**48**) herstellen und seine Addition an Carbonylverbindungen untersuchen (Schema 13).^[31] In Gegenwart des Alde-



Schema 13. Bildung von LiCFBr_2 (**48**) und Addition an Carbonylverbindungen.

hyd- oder Ketonsubstrats wird das Carbenoidreagens **48** aus Tribromfluormethan (**47**) und Butyllithium bei -130°C in THF/ Et_2O (2:1) erzeugt. Auf diesem Weg wurde eine Reihe dibromfluormethylierter Alkohole **49** in hohen Ausbeuten synthetisiert. Da sich **48** bereits bei -116°C durch α -Eliminierung unter Bildung von $\cdot\text{CFBr}$ zersetzt,^[32] führt nur die beschriebene Methode zum Erfolg.

Eine Alternative zu Reagens **48** ist ein durch Brom-Zink-Austausch aus Tribromfluormethan und Diethylzink in DMF bei -60°C erzeugtes Zinkcarbenoid. Auf diese Weise gelingt die gesamte Umwandlung mit hoher Chemo- und Stereoselektivität bei höheren Temperaturen. Aldehyde werden gegenüber Ketonen deutlich bevorzugt.^[33] So reagiert der Ketoaldehyd **50** mit dem Carbenoid ausschließlich an der Aldehyd-Carbonylfunktion zum Addukt **51** (Schema 14). Die diastereoselektive Addition an den Lactaldehydsilylether **52** ist mit dem Zinkreagens ebenso möglich.

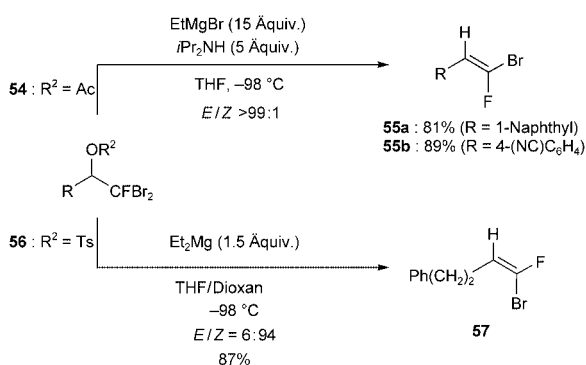


Schema 14. Chemo- und stereoselektive Addition von EtZnCFBr_2 an Aldehyde.

Fluorolefine spielen eine wichtige Rolle sowohl in flüssigkristallinen Materialien als auch in isosteren Peptiden und Enzyminhibitoren.^[34] Da die physikalischen Eigenschaften und die Bioaktivität von Fluorolefinen in hohem Maß von der Konfiguration abhängen, ist ihre stereoselektive Synthese von

größter Bedeutung. Hierfür sind stereodefinierte Bromfluorolefine wertvolle Vorstufen, da die Kreuzkupplung von Bromfluorolefinen mit Organometallreagentien im Allgemeinen unter Retention der Konfiguration verläuft.^[35] Folglich eröffnet jede neue Methode zur einfachen und stereoselektiven Synthese von Bromfluorolefinen^[36] einen Zugang zu Fluorolefinen.

Dibromfluormethylierte Alkohole **49** eignen sich als Vorstufen für Bromfluor- und Dibromdifluorolefine: Die Acetate **54** von **49** ($R^1 = H$) werden durch $EtMgBr$ und iPr_2NH stereoselektiv in die (*E*)-1-Brom-1-fluor-1-alkene **55** überführt (Schema 15). Der Brom-Magnesium-Austausch des Tosylats **56** ($R = Ph(CH_2)_2$) mit Et_2Mg liefert hingegen **57** mit hoher *Z*-Selektivität.

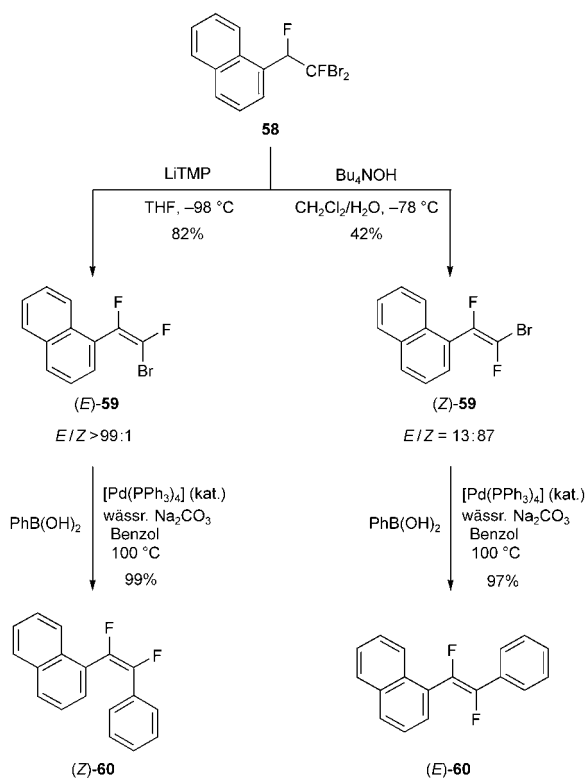


Schema 15. Stereoselektive Synthese von Bromfluorolefinen.

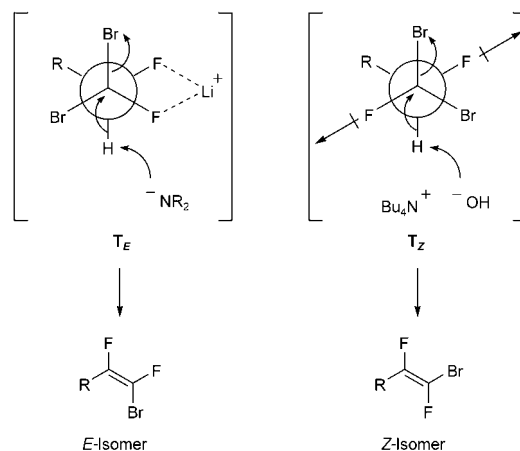
Die Synthese von 1-Brom-1,2-difluor-1-alkenen erfolgte durch Dehydrobromierung von 1,1-Dibrom-1,2-difluoralkanen, die durch Fluorierung von **49** mit DAST bei $-78^\circ C$ einfach erhältlich sind. Bei der Reaktion von **58** mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid ($LiTMP$) entsteht (*E*)-**59** als einziges Diastereomer, während sich bevorzugt (*Z*)-**59** bildet, wenn die metallfreie Base Tetrabutylammoniumhydroxid verwendet wird (Schema 16). Diese Bromide kuppeln mit Arylmetallreagentien wie B-, Si-, Sn- oder Zn-Verbindungen: Die Reaktion mit $PhB(OH)_2$ ist stellvertretend in Schema 16 gezeigt.

Die Stereoselektivität der baseinduzierten Eliminierung von **58** kann durch ein Übergangszustandsmodell erklärt werden, wonach die Chelatisierung eines Metallzentrums zur *E*-selektiven Eliminierung und eine Dipol-Dipol-Abstoßung der C-F-Bindungen zur *Z*-selektiven Eliminierung mit einer metallfreien Base führt (Schema 17): Die Dehydrobromierung mit $LiTMP$ sollte über T_E verlaufen, in dem die beiden Fluoratome infolge der chelatisierenden Koordination an das Lithiumion synclinal angeordnet sind, um das *E*-Isomer zu liefern. Mit Bu_4NOH wird HBr dagegen über T_Z eliminiert, in dem die beiden C-F-Bindungen wegen der Dipol-Dipol-Abstoßung eine antiperiplanare Stellung einnehmen, und es entsteht das *Z*-Isomer.

Der Methoxyethoxymethyl(MEM)-Ether **61** liefert mit $BuLi$ in THF/Et_2O (2:1) bei $-130^\circ C$ das Lithiumcarbenoid **62**, das mit 4-Heptanon selektiv den Monoether **63** eines 2-Brom-2-fluor-1,3-alkandiolis ergibt.^[37] Der stereochemische



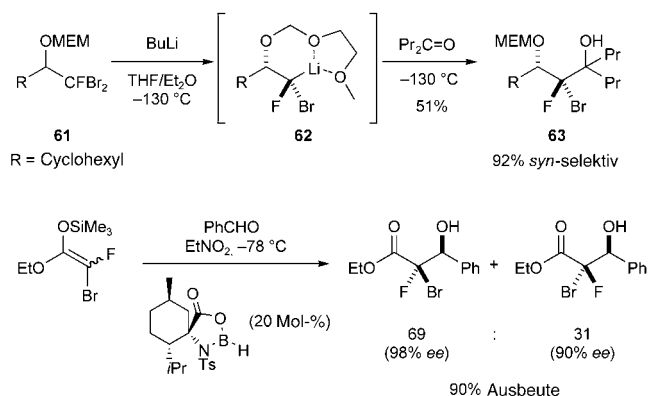
Schema 16. Stereodivergente Synthese von Difluorolefinen.



Schema 17. Modell des Übergangszustands der stereoselektiven Dehydrobromierung.

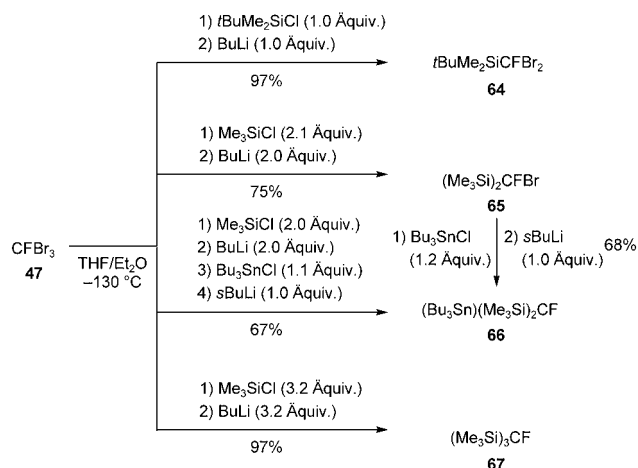
Verlauf kann mit der stereoselektiven Bildung des Carbenoids **62** durch Chelatbildung zwischen dem Lithiumion und den Sauerstoffatomen der MEM-Gruppe erklärt werden. 2-Brom-2-fluor-1-hydroxy-Derivate können über Lewis-Säure-katalysierte Aldolreaktionen von Bromfluorketen-Ethylsilyl-acetalen mit Aldehyden enantioselektiv synthetisiert werden (Schema 18).^[38]

Eine Möglichkeit, die thermische Stabilität von fluorsubstituierten Carbenoiden, die aus Tribromfluormethan erhalten wurden, zu verbessern, ist die Einführung einer Silylgruppe am Carbenoid-Kohlenstoffatom, da Silylgruppen an-



Schema 18. Diastereo- und enantioselectiver Aufbau von 2-Brom-2-fluor-1-alkanolen.

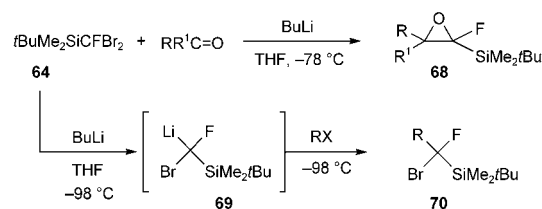
ionische Zentren stabilisieren. Eine Silylgruppe im Produkt kann darüber hinaus in andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden.^[39] Die mit einer, zwei oder drei Silylgruppen substituierten Fluormethane **64**, **65** bzw. **67** sind einfach erhältlich: Sie entstehen aus CFBr_3 (**47**) und stöchiometrischen Mengen an Butyllithium und einem Chlorsilan bei -130°C (Schema 19).^[40] Fluorbis(silyl)stannylmethan **66** ist



Schema 19. Herstellung von Poly(triorganosilyl)methanen aus **47**.

über **65** durch Lithierung und anschließende Stannylierung zugänglich. Das gemischtmetallierte Fluormethan **66** lässt sich alternativ direkt aus **47** durch sequenzielles Einführen der Silyl- und Stannygruppen in die entsprechenden Carbenoide synthetisieren.

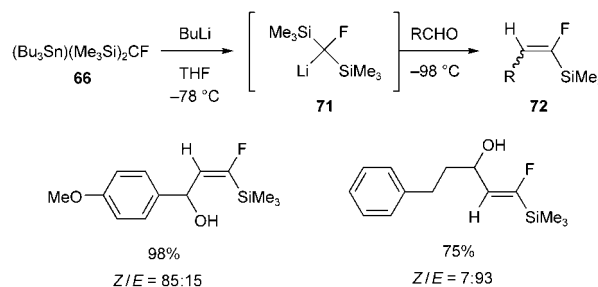
Die Bildung des *tert*-Butyldimethylsilyl-substituierten Carbenoids **69** und dessen Addition an Carbonylverbindungen gelingt bei -78°C . Es ist daher erwartungsgemäß stabiler als **48**, das bei -130°C gehandhabt werden muss (Schema 20). Wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, so entstehen die 1-Fluor-1-silyloxirane **68** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten; dabei treten weder Peterson-Eliminierung noch Brook-Umlagerung auf. Die Darzens-artige Substitution erfolgt dann am fluorsubstituierten Kohlenstoffatom; die intermolekulare Variante dieser Reaktion wird



Schema 20. Carbonyladdition und Alkylierung des siliciumsubstituier-ten Carbenoids **69**.

allgemeinhin für schwierig erachtet.^[41] Demnach übertrifft die beschleunigende Wirkung von Silicium den hemmenden Effekt von Fluor für die nucleophile Substitution am α -Kohlenstoffatom.^[42] Die Stabilisierung des Anions durch Silicium ermöglicht auch die Addition eines Elektrophils im Anschluss an die Bildung von **69** bei -98°C , sodass **69** mit Alkylhalogeniden alkyliert werden kann.

Während der Brom-Lithium-Austausch bei **65** zur Herstellung von Fluorbis(trimethylsilyl)methylolithium (**71**) in Gegenwart von Aldehyden erfolglos bleibt, führt der Zinn-Lithium-Austausch von **66** mit Butyllithium bei -78°C zu **71**, das an die Carbonylgruppe von Aldehyden addiert und durch anschließende Peterson-Eliminierung zu 1-Fluor-1-trimethylsilyl-1-alkenen **72** reagiert (Schema 21).^[43] Die Gruppe R im Aldehyd RCHO bestimmt dabei den stereochemischen Verlauf.



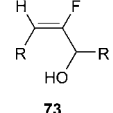
Schema 21. Synthese der 1-Fluor-1-silyl-1-alkene **72**.

Die Aktivierung von Kohlenstoff-Silicium-Bindungen durch Fluoridionen spielt eine wichtige Rolle bei der organischen Synthese mit Organosiliciumreagentien.^[44] Diese Strategie ist auch in der präparativen Fluorchemie sehr erfolgreich: Trimethyl(trifluormethyl)silan reagiert beispielsweise nach Aktivierung mit Bu_4NF (TBAF) mit vielen Elektrophilen. Gleichermäßen liefert die Umsetzung von (Polyfluorethenyl)silanen mit einer katalytischen Menge Tris(diethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat die entsprechenden nackten Polyfluorethenyl-Anionen, die mit Aldehyden problemlos zu polyfluorierten Allylalkoholen reagieren.^[45]

Wir haben festgestellt, dass Fluortris(trimethylsilyl)methan (**67**) mit 2 Äquivalenten eines aromatischen Aldehyds in Gegenwart einer äquimolaren Menge $\text{KF}/[18]\text{Krone-6}$ in DMF bei Raumtemperatur reagiert und 2-Fluor-1,3-diaryl-2-propen-1-ole **73** mit *E/Z*-Verhältnissen von ungefähr 2:1 ergibt (Tabelle 1). Die Eintopfsequenz umfasst die Bildung

des nackten fluorsubstituierten Anions und dessen Addition an den Aldehyd, eine Peterson-Eliminierung zum α -Fluoralkenylsilan, die Bildung eines α -Fluoralkenyl-Anions sowie eine abschließende Aldehydaddition. In einem einzigen Arbeitsschritt werden somit die drei Kohlenstoff-Silicium-Bindungen in eine C-C-Einfach- und eine C-C-Doppelbindung überführt.

Tabelle 1: Fluoridvermittelte Addition von **67** an Aldehyde.

$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{CF} + \text{RCHO} \xrightarrow[\text{DMF, RT}]{\text{KF/[18]Krone-6}}$			
			 73
Nr.	R	Ausbeute [%]	E/Z
1	Ph	74	65:35
2	<i>p</i> -Tolyl	70	68:32
3	<i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄	78	65:35
4	1-Naphthyl	65	61:39
5	<i>p</i> -PhC ₆ H ₄	68	67:33

5. Trifluormethyl-substituierte Oxiranyllithium-reagentien

In letzter Zeit haben sich Oxiranyllithiumreagentien als sehr vielseitige Reagentien für die stereoselektive Synthese funktionalisierter Oxirane und Alkene erwiesen.^[46] Fluorhaltige Oxiranyllithiumverbindungen blieben jedoch unerforscht, bis wir 2001 über Trifluormethyl-substituierte Oxiranyllithium-Reagentien berichteten.^[47a]

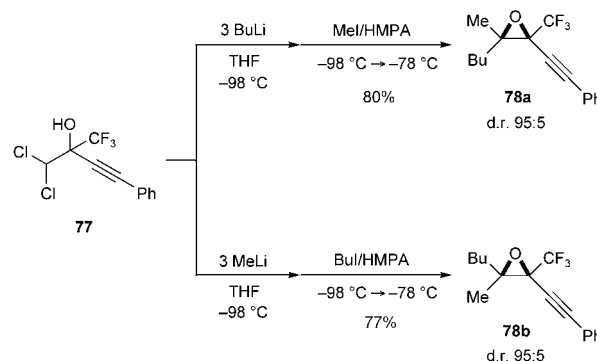
Die sorgfältige Ausarbeitung der Synthese von CF₃-substituierten β -Oxidocarbenoiden aus 3,3-Dichlor-1,1,1-trifluoralkan-2-olen **74** zeigte, dass mit 3 Äquivalenten R²Li bei –98 °C effizient Oxiranyllithium-Zwischenstufen **75** gebildet werden, die mit Elektrophilen wie Chlortrimethylsilan, Isopropoxy(pinacolato)boran sowie Carbonylverbindungen mit guten Ausbeuten zu tri- und tetrasubstituierten Oxiranan **76** reagieren (Tabelle 2).^[47] Bemerkenswert sind dabei 1) die Einführung des Substituenten R² und die Oxiranbildung in einem Schritt, 2) die hohen Diastereoselektivitäten (d.r. > 95:5) bei der Bildung von **76**, 3) die *cis*-Stellung von CF₃ und Li in **75** und 4) die Unterscheidung zwischen den diastereotopen Chlorsubstituenten im acyclischen Substrat **74**.

Mit einem Alkylhalogenid als Elektrophil gelingt die stereodivergente Synthese von tetrasubstituierten Oxiranan bei geeigneter Auswahl von R²Li und E-X. So führte die Umsetzung von **77** mit BuLi nach anschließender Reaktion mit Iodmethan in HMPA zu **78a**, während das Diastereomer **78b** durch die Methyllithium-vermittelte Bildung von **75** und Abfangen mit 1-Iodbutan in HMPA erhalten wurde (Schema 22).

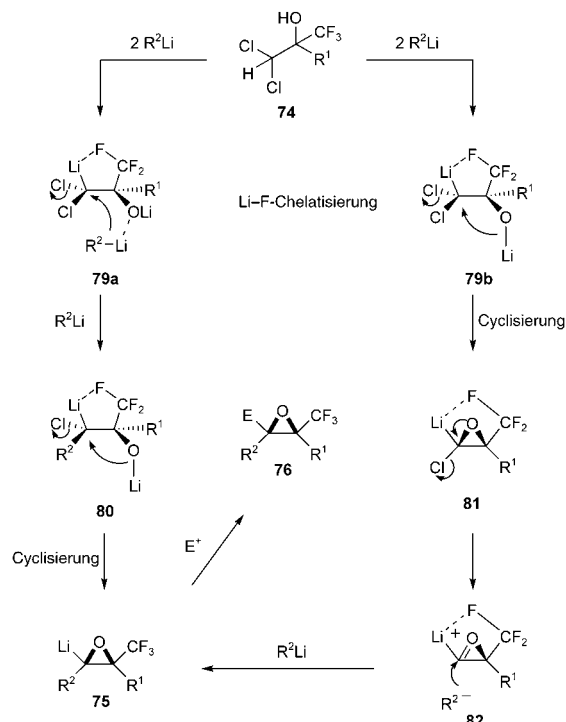
Ein Vorschlag für den Mechanismus der stereoselektiven Bildung von **75** ist in Schema 23 dargestellt. Demnach reagiert **74** zunächst mit 2 Äquivalenten R²Li zum β -Oxidocarbenoid **79a** (oder **79b**).^[48] Die Annahme einer begünstigten Konformation, in der das Lithiumion durch Koordination des Fluoratoms chelatisiert ist (wie in den Strukturen von **79a**

Tabelle 2: Stereoselektive Synthese CF₃-substituierter Oxirane.

$\text{74} \xrightarrow[\text{THF, -98 } ^\circ\text{C}]{3 \text{ R}^2\text{Li}} \left[\text{Li} \begin{array}{c} \text{O} \text{ CF}_3 \\ \text{R}^2 \end{array} \right] \xrightarrow[\text{-98 } ^\circ\text{C} \rightarrow \text{-78 } ^\circ\text{C}]{\text{EX}} \text{76}$					
Nr.	R ¹	R ²	E	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis
1	Ph(CH ₂) ₂	Bu	H	85	> 95:5
2	(<i>E</i>)-PhCH=CH	Bu	H	74	83:17
3	PhC \equiv C	Bu	H	84	> 95:5
4	Ph	Bu	H	83	89:11
5	Ph(CH ₂) ₂	Ph	H	93	> 95:5
6	PhC \equiv C	Ph	H	95	> 95:5
7	PhC \equiv C	Bu	SiMe ₃	79	> 95:5
8	PhC \equiv C	Ph	B(OCMe ₂) ₂	76	> 95:5
9	Ph(CH ₂) ₂	Bu	Ph ₂ C(OH)	57	> 95:5



Schema 22. Stereodivergente Synthese tetrasubstituierter Oxirane. HMPA = Hexamethylphosphoramid.

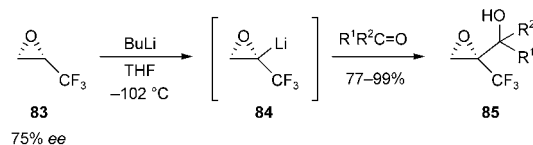


Schema 23. Vorgeschlagener Mechanismus der stereoselektiven Bildung von **75**.

und **79b** angedeutet), führt zu zwei möglichen Reaktionswegen: Ausgehend von **79a** wird ein Chloratom durch R^2Li über Koordination an die OLi-Gruppe substituiert; dabei entsteht **80**, das dann einen intramolekularen Ringschluss zu **75** eingehen sollte. Das Intermediat **75** sollte bei $-98^\circ C$ stabil sein und mit einem Elektrophil zu **76** reagieren.

Alternativ ergibt die Cyclisierung von **79b** zuerst das Chlorlithiooxiran **81**, das unter Mitwirkung eines freien Elektronenpaares des Sauerstoffatoms ein Chloridion freisetzen könnte, wodurch das Oxirenium-Ion **82** entsteht. Das Intermediat **82** ist offensichtlich instabil und wird sofort durch ein weiteres Molekül R^2Li abgefangen, dessen Angriff von der dem Li-F-Chelatring abgewandten Seite zur Bildung von **75** führt.

Kürzlich wurde das Trifluormethyl-substituierte Oxiranyl-Anion **84** aus chiraalem 2,3-Epoxy-1,1,1-trifluorpropan (**83**, 75% ee) und BuLi in THF bei $-102^\circ C$ hergestellt (Schema 24).^[49] **84** ist unterhalb $-78^\circ C$ konfigurationsstabil und reagiert mit Aldehyden und Ketonen zu den Alkoholen **85**.



Schema 24. Bildung und Reaktionen von α - CF_3 -substituiertem Oxiranylithium.

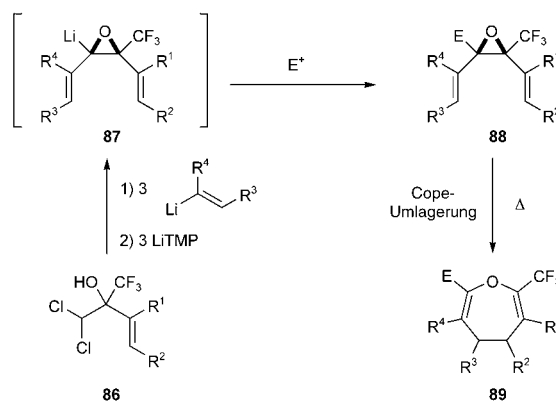
6. Ein einfacher Weg zu siebengliedrigen Oxacyclen

Siebengliedrige Oxacyclen wie Oxepane und Oxepine ziehen als Teilstrukturen von Naturstoffen und wegen der Valenzbindungsisomerisierung zwischen Oxepin und Benzoloxid viel Aufmerksamkeit auf sich.^[50] Da der Einbau einer CF_3 -Gruppe die Eigenschaften von biologisch aktiven Verbindungen verändern kann, sind einfache Methoden zur Synthese neuer CF_3 -substituierter siebengliedriger Oxacyclen von besonderem Interesse für die Suche nach bioaktiven Wirkstoffen.

Die Cope-Umlagerung von 2,3-Bis(alkenyl)oxiranen schien ein viel versprechender Zugang zu solchen Oxacyclen zu sein. Dieser Weg wurde aber nicht beschritten, hauptsächlich weil 1) Bis(alkenyl)oxirane mit der erforderlichen *cis*-Anordnung schwer herzustellen sind, 2) die Umlagerung relativ hohe Temperaturen erfordert und 3) die bekannten disubstituierten Oxirane auf Vorstufen von 2,7-unsubstituierten Oxepinen beschränkt sind. Wegen des Mangels an effizienten und stereoselektiven Synthesen sind tri- und tetrasubstituierte Oxirane unerforscht geblieben.^[51]

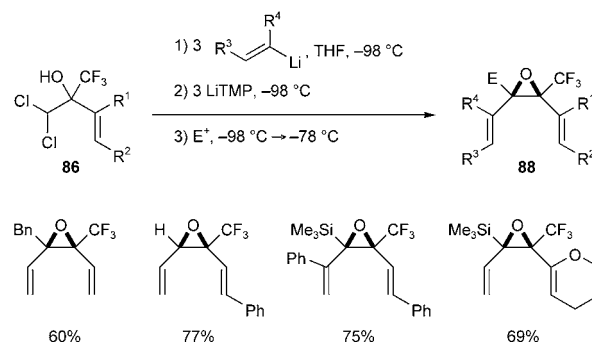
Wir zogen die Möglichkeit in Betracht, dass 2- CF_3 -substituierte 2,3-*cis*-Bis(alkenyl)oxirane **88** einfach herzustellen wären, falls das Verfahren zur stereoselektiven Bildung von CF_3 -substituierten Oxiranylithiumverbindungen auf alkenylsubstituierte Dichlorhydrine **86** und Alkenyllithium-Zwischenstufen anwendbar wäre (Schema 25).

Unter den üblichen Bedingungen wurden jedoch keinerlei Anzeichen für die gewünschte Reaktion gefunden. Mögliche



Schema 25. Geplante Synthese von 2-Trifluormethyl-4,5-dihydrooxepinen.

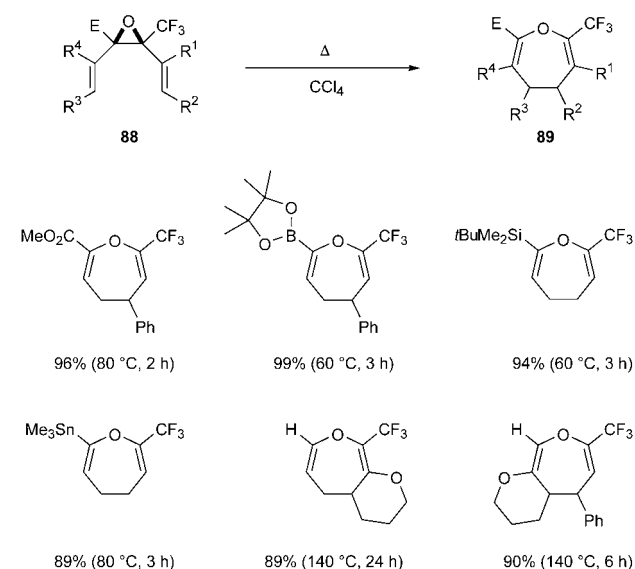
Gründe dafür wären die geringe Basizität der Alkenyllithium-Intermediate und/oder die geringe Acidität eines Methinprotons von **86**. Nach vielen Versuchen stellten wir fest, dass die Zugabe von LiTMP (3 Äquivalente) zu einer Lösung von **86** und einer Alkenyllithiumverbindung einen sehr effizienten Weg zu den Oxiranylithium-Zwischenstufen **87** eröffnet, die mit einer Reihe von Elektrophilen E^+ abgefangen werden können und **88** mit ausgezeichneter *cis*-Selektivität ergeben (Schema 26).^[52]



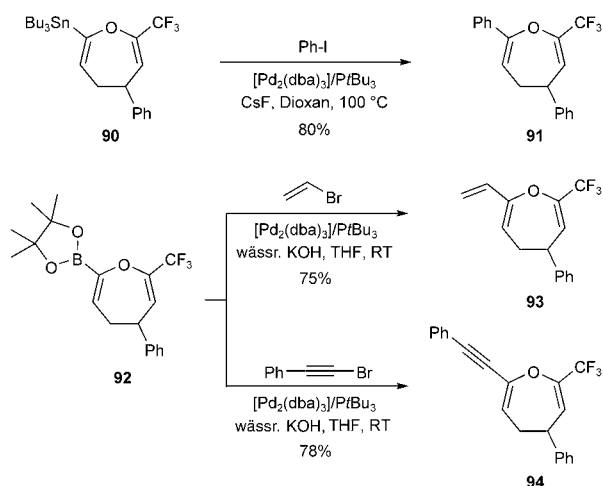
Schema 26. Synthese der *cis*-Bis(alkenyl)oxirane **88**.

Die Cope-Umlagerung von **88** zu **89** verlief bei 60 – $140^\circ C$ glatt und in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 27).^[52] Die Geschwindigkeit der Reaktion hängt von E ab: Sperrige Substituenten E scheinen die beiden terminalen $C(sp^2)$ -Atome dicht zusammenzudrängen und damit die Umlagerung zu beschleunigen. Ist eine Doppelbindung der Ausgangsverbindung in ein cyclisches System eingebunden, so werden Oxepine mit einem kondensierten Ringsystem erhalten, die auf anderem Weg schwer herzustellen sind.

Eine weitere Besonderheit dieser Methode besteht in der Vielseitigkeit der Produkte, die zugänglich sind, indem gezielt metallhaltige Gruppen in die Oxirane **88** eingeführt werden. Zinn- oder Borsubstituenten können anschließend durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit einem Aryl-, Alkenyl- oder Alkynylhalogenid in Aryl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen überführt werden (Schema 28).



Scheme 27. Cope-Umlagerung von **88**.

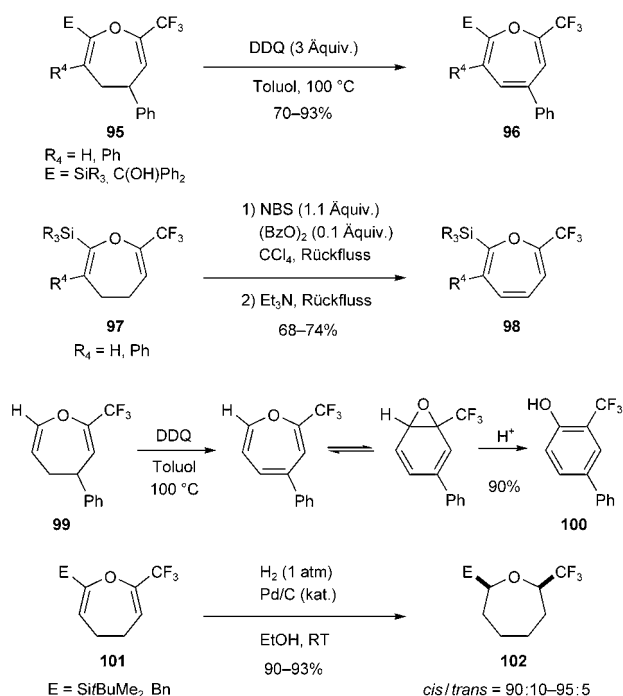


Scheme 28. Kupplungen von metallierten Oxepinen.

Dihydrooxepine **95** und **97** sind einfach in die Oxepine **96** (durch Oxidation mit DDQ) bzw. **98** (durch allylische Bromierung-Dehydrobromierung mit NBS und NEt_3) umzuwandeln (Schema 29).^[52] Die Oxidation des in 7-Position unsubstituierten 4,5-Dihydrooxepins **99** mit DDQ liefert **100**. Dabei stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Oxepin und Benzoxolid ein, und die nachfolgende säurevermittelte Isomerisierung ergibt das Produkt. Die katalytische Hydrierung von **101** mit 5 % Pd/C führt schließlich problemlos zu den 2- CF_3 -substituierten Oxepanen **102**.

7. Stereoselektive Synthese CF_3 -haltiger tetrasubstituierter Alkene

Die regio- und stereoselektive Synthese von tetrasubstituierten Alkenen ist eine ausgesprochen anspruchsvolle Aufgabe.^[53] Fluorhaltigen tetrasubstituierten Alkenen gilt bei der



Scheme 29. Oxidation und Reduktion von 2- CF_3 -4,5-Dihydrooxepinen. Bn = Benzyl, Bz = Benzoyl, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon.

Suche nach fluorierten Wirkstoffen ein besonderes Interesse. Beispielsweise übertrifft die antiöstrogene Wirkung von Panomifen diejenige von Tamoxifen, einem häufig verwendeten Mittel zur Behandlung von Brustkrebs (Abbildung 5).^[54]

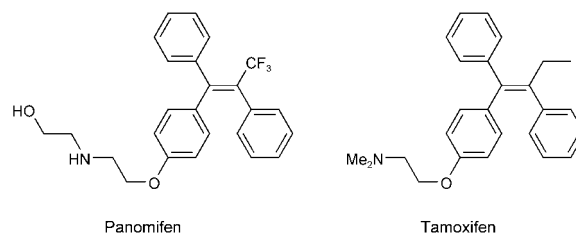


Abbildung 5. Beispiele für nichtsteroidale Antiöstrogene.

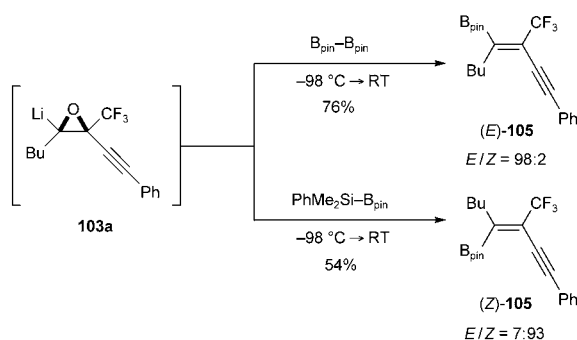
Oxiranyllithiumverbindungen reagieren bekanntermaßen mit Organometallreagentien wie RLi , R_3Al , R_2Zn und R_4CeLi zu alkylierten Alkenen.^[55] Wir versuchten daher, diese Methode auf **103** anzuwenden. Nach anfänglichen Misserfolgen entdeckten wir, dass die Umsetzung von **103** mit Organo(pinacolato)boran-Reagentien $\text{R}^3\text{-B}_{\text{pin}}$ stereoselektiv und in guten Ausbeuten tetrasubstituierte Alkene liefert, in denen sich die CF_3 -Gruppe und R^3 in *cis*-Stellung befinden (Tabelle 3). Durch geeignete Wahl von R^2 und R^3 kann jedes Stereoisomer nach Wunsch hergestellt werden (Nr. 3 und 4 der Tabelle). Die stereodivergente Synthese von $\beta\text{-CF}_3$ -substituierten Alkenylboronaten **105** ist auch möglich, wenn Bis(pinacolato)dibor oder Dimethylphenylsilyl(pinacolato)bor mit **103** umgesetzt werden. Stereochemisch verläuft

die Reaktion mit dem Diborreagens analog zu derjenigen mit $R^3\text{-B}_{\text{pin}}$ und entgegengesetzt zu derjenigen mit Silylboran (Schema 30).

Die stereoselektive und stereodivergente Bildung von (*E*)- und (*Z*)-**105** kann erklärt werden, wenn man annimmt,

Tabelle 3: Stereoselektive Synthese tetrasubstituierter Alkene mit CF_3 -Gruppen.

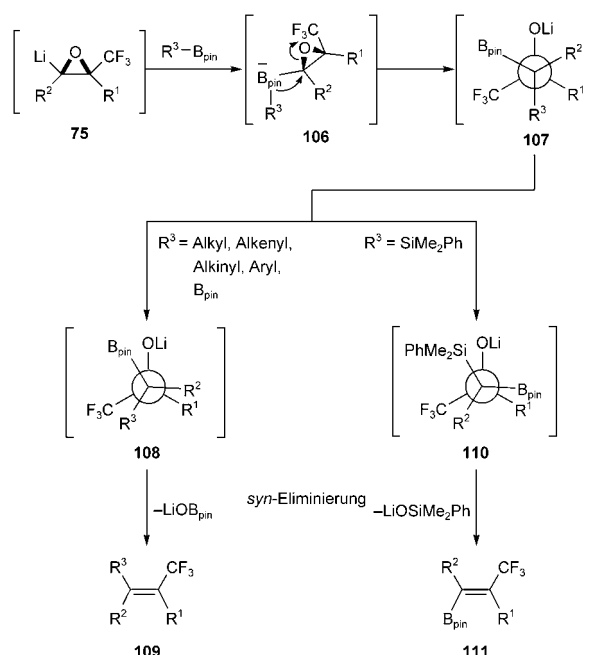
Nr.	R^2	R^3	Ausbeute [%]	Isomerenverhältnis
1	Bu	$\text{PhC}\equiv\text{C}$	74	> 95:5
2	Bu	(<i>E</i>)- $\text{BuCH}=\text{CH}$	56	> 95:5
3	Bu	Ph	66	97:3
4	Ph	Bu	84	96:4



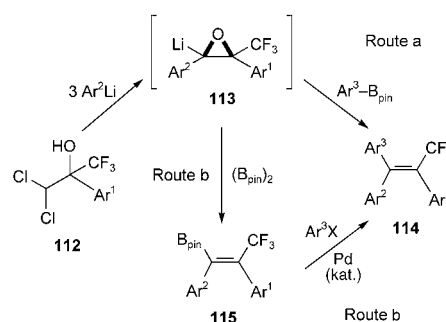
Schema 30. Stereoselektive Synthese tetrasubstituierter Alkene mit CF_3 -Gruppen.

dass im letzten Schritt eine *syn*-Eliminierung von LiOB_{pin} bzw. LiOSiPhMe_2 stattfindet (Schema 31). Zuerst reagiert **75** mit dem Boranreagens $R^3\text{-B}_{\text{pin}}$ zum Borat **106**, das nach 1,2-Verschiebung des Substituenten R^3 und Öffnen des Oxiranrings das Lithiumalkoxid **107** liefert.^[56] Ist R^3 eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder Borylgruppe, dann ist eine minimale Rotation erforderlich, um die Konformation **108** zu erreichen, in der die Kohlenstoff-Bor- und die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung ekliptisch zueinander stehen. Das Alken **109** entsteht dann durch die *syn*-Eliminierung von LiOB_{pin} .^[57] Wird das Silylboran eingesetzt ($R^3 = \text{SiMe}_2\text{Ph}$), so ist eine Drehung um 180° notwendig, um eine *syn*-Eliminierung von $\text{LiOSiMe}_2\text{Ph}$ unter Bildung von **111** zu ermöglichen. Die Eliminierung von $\text{LiOSiMe}_2\text{Ph}$ ist eher zu erwarten als die von LiOB_{pin} , da die SiMe_2Ph -Gruppe oxophiler ist als die B_{pin} -Gruppe.

Demzufolge sollten CF_3 -substituierte Triarylethene **114**, einschließlich Panomifen, zugänglich sein, wenn es gelänge, zweifach arylsubstituierte Oxiranylithium-Zwischenstufen **113** aus Ar^1 -substituierten Dichlorhydrinen und Ar^2Li herzustellen und sie dann mit $\text{Ar}^3\text{-B}_{\text{pin}}$ umzusetzen (Route a in Schema 32).^[58] Diese Erwartung erfüllte sich jedoch nicht,



Schema 31. Mechanismus der stereoselektiven Bildung von Alkenen.



Schema 32. Herstellung von CF_3 -substituierten Triarylethenen.

obwohl die Zwischenstufe **113** bereits bei -78°C effizient gebildet wurde. Daraufhin wählten wir einen anderen Zugang (Route b), der die Bildung und Kreuzkupplung von $\beta\text{-CF}_3$ -substituierten Alkenylborreagentien **115** umfasst.^[59] Die zunächst aus **112** mit Ar^2Li bei -78°C hergestellte Oxiranylithium-Zwischenstufe **113** wird mit dem Diborreagens umgesetzt und liefert **115** in guten Ausbeuten und mit hohen *E*-Selektivitäten (Tabelle 4).

Die Pd-katalysierte Kreuzkupplung von **115** (Route b in Schema 32) mit einer Reihe von Aryliodiden gelingt in Gegenwart einer wässrigen Cs_2CO_3 -Lösung. Dabei werden die Produkte **114** als einzige Stereoisomere in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten (Tabelle 5).^[59] Unter wasserfreien Bedingungen führt die Kupplung in gewissem Umfang zur Deborylierung von **115**. Elektronenliefernde und elektronenziehende Gruppen an Ar^1 oder Ar^2 beeinflussen die Reaktion nicht. Die Demethylierung von **114d** mit NaOEt und die nachfolgende Einführung einer 2-(2-Hydroxyethyl)aminoethyl-Einheit schließen eine einfache Synthese von Panomifen ab.^[59]

Tabelle 4: Stereoselektive Synthese von β -CF₃-substituierten Alkenylboraten.

Ar ¹	Ar ²	Ausbeute [%]	E/Z
Ph	Ph	63	98:2
Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	73	97:3
Ph	<i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄	78	94:6
Ph	<i>p</i> -(MOMO)C ₆ H ₄	75	92:8
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	80	99:1
<i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄	Ph	63	99:1

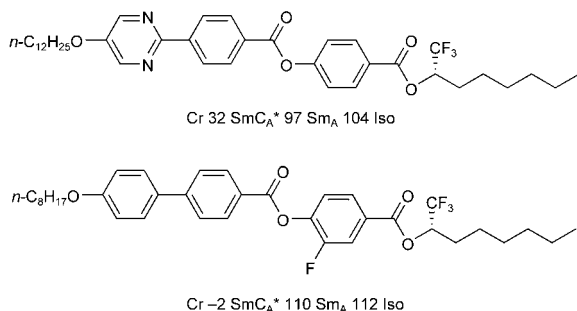
Tabelle 5: Kreuzkupplung von β -CF₃-substituierten Alkenylboraten.

Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Ausbeute [%]
114a	Ph	Ph	<i>p</i> -(EtO ₂ C)C ₆ H ₄ 92
114b	Ph	Ph	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ 91
114c	Ph	Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ 96
114d	Ph	Ph	<i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄ 90
114e	Ph	Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ 89
114f	Ph	Ph	<i>p</i> -(MOMO)C ₆ H ₄ 92
114g	<i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄	Ph	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ 94

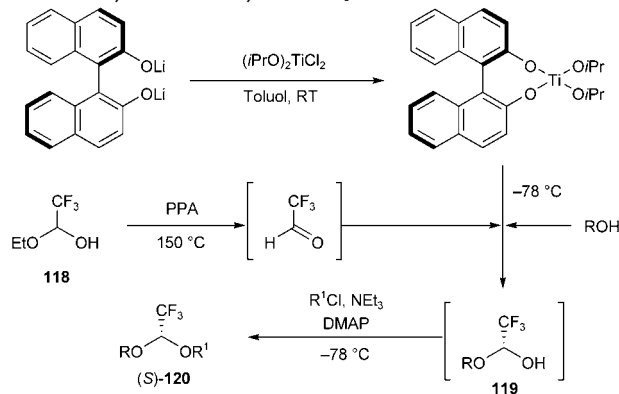
8. Asymmetrische Synthese von 1,1,1-Trifluor-2-alkanolen

In den letzten Jahren sind viele chirale Organofluorverbindungen in Pharmazie, Agrochemie und den Materialwissenschaften eingesetzt worden. Beispielsweise enthalten viele antiferroelektrische Flüssigkristalle chirale 1,1,1-Trifluor-2-alkanol-Funktionen als Schlüsseleinheiten, die zur Stabilisierung der SmC_A-Phase beitragen (Abbildung 6).

Daher waren enantioselektive Synthesemethoden für solche fluorierten Alkohole gefragt.^[60] Wir haben effiziente Verfahren zur Herstellung von 1,1,1-Trifluor-2-alkanolen entwickelt, einschließlich der asymmetrischen Synthese von Trifluormethyl-substituierten Halbacetalen und ihrer stereospezifischen nucleophilen Substitution.^[61]


Abbildung 6. Beispiele für antiferroelektrische Flüssigkristalle.

Im Zuge unserer Studien zur asymmetrischen Synthese von Halbacetalen stellten wir fest, dass das optisch aktive Halbacetal **119** entsteht (Tabelle 6), wenn gasförmiger Trifluoracetaldehyd (hergestellt aus 1-Ethoxy-2,2,2-trifluorethanol (**118**) und Polyphosphorsäure (PPA)) durch eine Lösung

Tabelle 6: Asymmetrische Synthese CF₃-substituierter Halbacetale.


Nr.	R	R ¹	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Bu	PhCO	65	65
2	Ph(CH ₂) ₂	PhCO	57	78
3	<i>i</i> Pr	PhCO	85	85
4	Et ₂ CH	PhCO	54	73
5	PhCH ₂	PhCO	54	91
6	PhCH ₂	MeSO ₂	35	79

DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

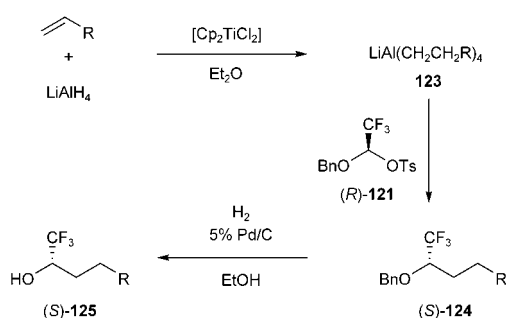
eines Alkohols und eines (*R*)-Binol-Ti(OiPr)₂-Katalysators in Toluol geleitet wird. Die anschließende Acylierung von **119** mit einer Säure oder Sulfonylchlorid bei niedrigen Temperaturen ergab das chirale gemischte Acetal (*S*)-**120**.^[62] Enantiomerenreine 1-Alkoxy-2,2,2-ethyltosylate wurden alternativ über die Trennung racemischer Tosylate durch präparative chirale HPLC (Daicel Chiralpak AD oder Chiralcel OD) erhalten.^[63] Die CF₃-Gruppe ermöglichte die Isolierung andernfalls instabiler α -Alkoxyalkyltosylate.

Halbacetalosylate (*S*)-**121** reagieren mit Organoaluminium-, Organobor- und Organozinkreagentien zu Substitutionsprodukten unter Inversion der Konfiguration.^[64] Bei Verwendung von Aluminat-Reagentien wurden die Produkte mit den besten Gesamtausbeuten und *ee*-Werten isoliert (Tabelle 7). Diese Untersuchung bewies erstmals, dass eine intermolekulare Substitution am CF₃-substituierten Kohlenstoffatom unter Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung möglich ist. Der Alkoxy substituent OCH₂Ph an der α -Position von **121** ist entscheidend, denn er erhöht die Reaktivität der ansonsten inerten CF₃-substituierten Alkyltosylate. Die intramolekulare nucleophile Substitution von 1,1,1-Trifluor-2-alkanol-Derivaten durch eine Aminogruppe oder ein cyanstabilisiertes Carbanion verläuft unter Inversion der Konfiguration und liefert Trifluormethyl-substituierte Aziridine bzw. Cyclopropane.^[65]

Die Vielseitigkeit dieser Methode wird anhand der Synthese von 1,1,1-Trifluor-2-alkanolen demonstriert (Schema 33). So liefert die Titanocen-katalysierte Hydroaluminierung

Tabelle 7: Nucleophile Substitution an **121** mit Organometallreagentien.

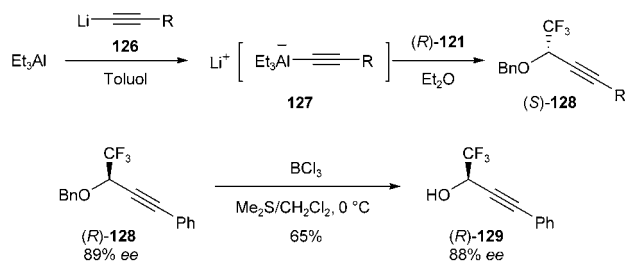
Nr.	MR _n oder LiMR _{n+1}	T [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	AlEt ₃	−20	75	82
2	LiAlEt ₄	0	69	98
3	LiAlBu ₄	RT	62	90
4	LiAl(<i>i</i> Bu) ₄	0	46	93
5	LiBEt ₄	RT	32	95
6	LiZnEt ₃	RT	30	96



Schema 33. Route zu chiralen 1,1,1-Trifluor-2-alkanolen.

von 1-Alkenen mit LiAlH₄ regioselektiv die Lithiumtetraalkylaluminate **123**, die über stereospezifische Substitution an (*R*)-**121** zu (*S*)-**124** führen. Die Hydrogenolyse von (*S*)-**124** in einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von 5% Pd/C ergibt die chiralen Alkohole (*S*)-**125**. Jeder beliebige Alkohol **125** kann aus dem entsprechenden 1-Alken und dem Tosylat **121** nach dieser Reaktionsfolge synthetisiert werden.^[66]

Da nur eine Alkylgruppe der Aluminate an der Substitution beteiligt ist, können gemischte Aluminate mit weniger reaktiven Gruppen verwendet werden, die selektiv eine gewünschte Einheit übertragen. Für diesen Zweck eignen sich beispielsweise 1-Alkynyltrialkylaluminium-Verbindungen.^[67] Die gemischten Aluminate **127**, die aus Triethylaluminium und dem Alkynyllithiumreagens **126** hergestellt werden, reagieren mit (*R*)-**121** selektiv und stereospezifisch unter Inversion der Konfiguration zu den alkynylierten Produkten (*S*)-**128** (Schema 34). Die katalytische Hydrierung



Schema 34. Alkynylierung des chiralen Tosylats (*R*)-**121** mit den gemischten Aluminaten **127**.

von (*R*)-**128** mit PtO₂ (1 atm H₂) liefert den Benzylether (*R*)-**124** (R = Ph), während die Debenzylierung mit BCl₃ und Me₂S den Alkohol (*R*)-**129** ergibt, wobei die CF₃- und die C≡C-Gruppe erhalten bleiben.

9. Zusammenfassung

Wir haben unsere Fortschritte in der Fluorsynthesechemie während der beiden letzten Jahrzehnte beschrieben. Dabei wurden sowohl eine Fluorierungsmethode (die oxidative Desulfurierung-Fluorierung) entwickelt als auch Bausteinmethoden, bei denen einfach zugängliche Verbindungen wie CF₃CCl₃, CFBr₃, CF₃COCHCl₂, CF₃CH(OH)OEt und ihre Derivate zusammen mit Organometallverbindungen eingesetzt werden. Diese neuartigen Synthesemethoden haben einfache Zugänge zu einer Vielfalt fluorhaltiger Verbindungen geschaffen.

Fluorierte und perfluorierte Substituenten bewirken wegen ihres starken elektronenziehenden Effekts oft ungewöhnliche Phänomene. Daher eröffnet die Fluorsynthesechemie Möglichkeiten zum Design neuer Reaktionen und Reagentien, nicht nur für die Organofluorchemie, sondern für die gesamte organische Synthese und Organometallchemie. Wir hoffen, dass diese Übersicht die Forschung auf den betreffenden Gebieten anregen kann.

Wir danken allen Kollegen, deren Namen im Literaturverzeichnis aufgeführt sind, für ihre stetigen Bemühungen. Unser Dank gilt weiterhin dem Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, der Japan Society of the Promotion of Science und der Asahi Glass Foundation für finanzielle Unterstützung. T.H. dankt besonders für die Unterstützung des COE Research on Elements Science, no. 12CE2005, des Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

Eingegangen am 26. April 2004
Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] a) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**; b) Houben-Weyl, Vol. E10a (Hrsg.: B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow), Thieme, Stuttgart, **2000**; c) *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS Symposium Series 639 (Hrsg.: I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch), American Chemical Society, Washington, **1996**; d) *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II: A Critical Review*, ACS Monograph 187 (Hrsg.: M. Hudlicky, A. E. Pavlath), American Chemical Society, Washington, **1995**; e) *Organofluorine Chemistry—Principles and Commercial Applications* (Hrsg.: R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow), Plenum Press, New York, **1994**; f) *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Hudlicky), Ellis Horwood, New York, **1992**; g) *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, ACS Symposium Series 456 (Hrsg.: J. T. Welch), American Chemical Society, Washington, **1991**; h) *Fluorine-containing Molecules: Structure, Reactivity, Synthesis, and Applications* (Hrsg.: J. F. Liebman, A. Greenberg, J. W. R. Dolbier), VCH, New York, **1988**; i) J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123; j) M.

- Schlosser, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3; k) P. Kirsch, *Modern Fluoro-organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.
- [3] „Fluorine in the Life Sciences“: *ChemBioChem* **2004**, 5, 557–726.
- [4] M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1496.
- [5] D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4027.
- [6] Zu C-H...F-Wechselwirkungen siehe: a) J. A. K. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan, G. T. Smith, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12613; b) J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 89; c) I. Hyla-Kryspin, G. Haufe, S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3411; d) J. D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, 5, 614; zu C-M...F-Wechselwirkungen siehe: e) H. Plenio, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3363; f) H. Plenio, *ChemBioChem* **2004**, 5, 65.
- [7] a) Lit. [1b]; b) *Houben-Weyl, Vol. E10b/1* (Hrsg.: B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow), Thieme, Stuttgart, **2000**; c) *Houben-Weyl, Vol. E10b/2* (Hrsg.: B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow), Thieme, Stuttgart, **2000**; d) T. Kitazume, T. Yamazaki, *Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry*, Kodansha, Tokyo, **1998**; e) *Top. Curr. Chem.* **1997**, 192; f) *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193; g) *Synthetic Fluorine Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, R. D. Chambers, G. K. S. Prakash), Wiley, New York, **1992**.
- [8] a) Lit. [7a,b]; b) J. Hutchinson, G. Sandford, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193, 1; c) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 505.
- [9] a) Lit. [7b,c]; b) J. M. Percy, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193, 131.
- [10] Für eine Übersicht zur Halogenfluorierung siehe: a) *Houben-Weyl, Vol. E10a* (Hrsg.: B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow), Thieme, Stuttgart, **2000**, S. 122; b) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872; c) C. York, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6493; d) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1799.
- [11] a) G. Haufe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2311; b) C. Saluzzo, G. Alvernhe, D. Anker, G. Haufe, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 663.
- [12] Lit. [10b].
- [13] M. Kuroboshi, K. Kanie, T. Hiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 235.
- [14] S. Furuta, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 805.
- [15] Für eine Übersicht zur Synthese von *gem*-Difluormethylen-Verbindungen siehe: M. J. Tozer, T. F. Herpin, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8619.
- [16] M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 909.
- [17] a) W. B. Motherwell, J. A. Wilkinson, *Synlett* **1991**, 191; b) T. Fuchigami, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7190.
- [18] M. Kuroboshi, T. Hiyama, unveröffentlichte Ergebnisse. Die Friedel-Crafts-Acylierung von 1,2-Dimethoxybenzol mit **17** unter Bildung von **18** ist unabhängig beschrieben worden: K. Burger, M. Rudolph, H. Neuhauser, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1365.
- [19] a) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Synlett* **1994**, 251; siehe auch: b) G. S. Lal, E. Lobach, A. Evans, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4830.
- [20] K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 471.
- [21] M. J. Koen, F. I. Guyader, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1241.
- [22] K. Kanie, S. Takehara, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1875.
- [23] a) K. Kanie, K. Mizuno, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 1973; b) P. Kirsch, M. Bremer, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4384; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4216.
- [24] Übersichten zu fluorierten Organometallverbindungen: a) D. J. Burton, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, 48, 189; b) D. J. Burton, Z.-Y. Yang, P. A. Morken, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2993; c) D. J. Burton, L. Lu, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193, 45.
- [25] Eine Übersicht zur Synthese von Pyrethroidsäuren: D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 703.
- [26] a) M. Fujita, T. Morita, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2135; b) M. Fujita, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4377.
- [27] a) R. W. Lang, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 881; siehe auch: b) R. W. Lang, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 369.
- [28] D. Bellus, B. Klingert, R. W. Lang, G. Rihs, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 339, 17.
- [29] a) M. Fujita, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3655; b) M. Fujita, K. Kondo, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4385.
- [30] a) M. Fujita, T. Hiyama, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2139; b) Lit. [29b].
- [31] a) M. Kuroboshi, N. Yamada, Y. Takebe, T. Hiyama, *Synlett* **1995**, 987; b) M. Shimizu, N. Yamada, Y. Takebe, T. Hata, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2903.
- [32] D. J. Burton, J. L. Hahnfeld, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 828.
- [33] a) T. Hata, M. Shimizu, T. Hiyama, *Synlett* **1996**, 831; b) T. Hata, H. Kitagawa, M. Shimizu, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1691.
- [34] a) O. Yokokoji, T. Shimizu, S. Kumai, JP 08040952, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 316586]; b) T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungerbühler in *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry* (Hrsg.: J. T. Welch), American Chemical Society, Washington, **1991**, S. 186; c) P. Bey, J. R. McCarthy, I. A. McDonald in *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry* (Hrsg.: J. T. Welch), American Chemical Society, Washington, **1991**, S. 105.
- [35] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219.
- [36] a) V. A. Petrov, C. G. Krespan, B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **1996**, 77, 139; b) J. Weber, L. Xu, U. H. Brinker, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4537; c) S. Eddarir, C. Francesch, H. Mestdag, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4449; d) T. Gouyon, R. Sauvetre, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 394, 37; e) M. Shimizu, G.-H. Cheng, H. Yoshioka, *J. Fluorine Chem.* **1988**, 41, 425; f) T. Fuchikami, I. Ojima, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 212, 145.
- [37] a) M. Shimizu, Y. Takebe, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7387; b) Lit. [31b].
- [38] K. Iseki, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7209.
- [39] a) A. R. Bassindale, P. G. Taylor in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Vol. 2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, **1989**, S. 893; b) J. S. Panek in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, London, **1991**, S. 579.
- [40] a) M. Shimizu, T. Hata, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4591; b) M. Shimizu, T. Hata, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7375; c) M. Shimizu, T. Hata, T. Hiyama, *Heterocycles* **2000**, 52, 707; d) M. Shimizu, T. Hata, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1685; siehe auch: e) H. Burger, P. Moritz, *Organometallics* **1993**, 12, 4930.
- [41] B. E. Smart in *Organofluorine Chemistry—Principles and Commercial Applications* (Hrsg.: R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow), Plenum, New York, **1994**, S. 57.
- [42] a) I. Fleming in *Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 3* (Hrsg.: D. Barton, W. D. Ollis), Pergamon, Oxford, **1979**, S. 541; b) A. R. Bassindale, P. G. Taylor, in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Vol. 2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, **1989**, S. 951.

- [43] Beispiele für Vinylsilan-Produkte aus Bis- oder Tris(triorgano-silyl)methanen: a) H. Sakurai, K.-i. Nishiwaki, M. Kira, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4193; b) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 83; c) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 852; d) D. Seyferth, J. L. Lefferts, J. R. L. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 142, 39; e) I. Fleming, C. D. Floyd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 969; f) D. J. Ager, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 168; g) P. F. Hudrlik, E. L. O. Agwaramgbo, A. M. Hudrlik, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5613; h) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. Garcia, I. Ganboa, F. P. Cossio, B. Lecea, C. Lopez, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2498.
- [44] a) G. G. Furin, O. A. Vyazankina, B. A. Gostevsky, N. S. Vyazankin, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2675; b) T. Hiyama, E. Shirakawa, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 61; c) T. Hiyama in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 421.
- [45] a) G. K. S. Prakash in *Synthetic Fluorine Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, R. D. Chambers, G. K. S. Prakash), Wiley, New York, **1992**, S. 227; b) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757; c) M. Fujita, M. Obayashi, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4135.
- [46] Übersichten zu Oxiranyl-Anionen: a) T. Satoh, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3303; b) Y. Mori, *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, 17, 183; c) D. M. Hodgson, E. Gras, *Synthesis* **2002**, 1625; siehe auch: d) G. A. Molander, K. Mautner, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 707; e) E. Doris, L. Dechoux, C. Mioskowski, *Synlett* **1998**, 337.
- [47] a) M. Shimizu, T. Fujimoto, H. Minezaki, T. Hata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6947; b) M. Shimizu, T. Fujimoto, X. Liu, H. Minezaki, T. Hata, T. Hiyama, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9811.
- [48] Es ist bekannt, dass aus β -Oxidocarbenoiden durch 1,2-Umlagerung eines zum Sauerstoffatom β -ständigen Substituenten Carbonylverbindungen entstehen; für Übersichten siehe: a) P. M. Wockulich, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 873; b) G. Boche, J. C. W. Lohrenz, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 697; Beispiele: c) J. Villieras, C. Bacquet, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 40, C1; d) G. Köbrich, J. Grosser, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4117; e) H. Taguchi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4661; f) G. Köbrich, J. Grosser, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2626; g) J. Villieras, C. Bacquet, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 325; h) H. Taguchi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 1592.
- [49] Y. Yamauchi, T. Katagiri, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2002**, 4, 173.
- [50] Übersichten zu Oxepanen und Oxepinen: a) D. R. Boyd in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 7* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 547; b) W. Tochtermann, G. Olsson, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1203; c) L. I. Belen'kii in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 9* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 45; d) D. R. Boyd, N. D. Sharma, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 289; e) S. von Angerer, W. Tochtermann in *Methods of Organic Chemistry, Vol. E9 (Houben-Weyl)*, Thieme, Stuttgart, **1998**, S. 1.
- [51] Eine Übersicht zur Cope-Umlagerung von Bis(alkenyl)oxiranen: a) T. Hudlicky, R. Fan, J. W. Reed, K. G. Gadamasetti, *Organic Reactions, Vol. 41*, Wiley, New York, **1992**, S. 1; Beispiele: b) T. Hudlicky, A. Fleming, T. C. Lovelace, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3021; c) D. L. Clark, W.-N. Chou, J. B. White, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3975; d) W.-N. Chou, J. B. White, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 157; e) W.-N. Chou, J. B. White, W. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4658; f) P. von Zezschwitz, K. Voigt, A. Lansky, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3806.
- [52] M. Shimizu, T. Fujimoto, X. Liu, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 438.
- [53] *Preparation of Alkenes: A Practical Approach* (Hrsg.: J. M. J. Williams), Oxford University Press, Oxford, **1996**, S. 1.
- [54] a) *Drugs Fut.* **1985**, 10, 395; b) *Drugs Fut.* **1990**, 15, 532; c) G. Abraham, T. Horvath, L. Toldy, J. Borvendeg, E. Csanyi, E. Kiss, I. Hermann, S. K. Tory (Gyogyszerkutató Intézet), US 763078, **1989** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 77630]; für biologische Eigenschaften siehe: d) J. Borvendeg, I. Hermann, O. Csuka, *Acta Physiol. Hung.* **1996**, 84, 405 [*PubMed ID*, **1996**, 9328614]; e) V. Erdelyi-Toth, F. Gyergay, I. Szamel, E. Pap, J. Kralovanszky, E. Bojti, M. Csorgo, S. Drabant, I. Klebovich, *Anti-Cancer Drugs* **1997**, 8, 603 [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 287616]; Synthese von Panomifen: f) G. Nemeth, R. Kapiller-Dezsofi, G. Lax, G. Simig, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12821.
- [55] a) Y. Ukaji, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5165; b) Y. Ukaji, A. Yoshida, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1990**, 157; c) M. Taniguchi, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2783; d) B. Santiago, C. Lopez, J. A. Soderquist, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3457; e) J. A. Soderquist, C. Lopez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6305; f) E. Doris, L. Dechoux, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7943; g) E. Doris, L. Dechoux, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7943; h) A. N. Kasatkin, R. J. Whitby, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5275.
- [56] a) T. Hata, H. Kitagawa, H. Masai, T. Kurahashi, M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 790; b) M. Shimizu, H. Kitagawa, T. Kurahashi, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4283; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4413; c) M. Shimizu, T. Kurahashi, T. Hiyama, *Synlett* **2001**, 1006; d) T. Kurahashi, T. Hata, H. Masai, H. Kitagawa, M. Shimizu, T. Hiyama, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6381; e) M. Shimizu, T. Kurahashi, H. Kitagawa, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2002**, 4, 225; f) M. Shimizu, T. Kurahashi, H. Kitagawa, K. Shimono, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 286.
- [57] a) M. W. Rathke, R. Kow, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6854; b) D. S. Matteson, *Synthesis* **1975**, 147.
- [58] Triarylalken-Einheiten sind Schlüsselstrukturen von Antiöstrogenen; für Übersichten zu Antiöstrogenen siehe: a) R. A. Magarian, L. B. Overacre, S. Singh, K. L. Meyer, *Curr. Med. Chem.* **1994**, 1, 61; b) V. C. Jordan, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 883; c) V. C. Jordan, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1081.
- [59] X. Liu, M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2004**, 115, 897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 879.
- [60] a) *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Applications, and Future Directions, ACS Symposium Series 746* (Hrsg.: P. V. Ramachandran), American Chemical Society, Washington, **2000**; b) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, **1999**; c) K. Iseki, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13887; d) T. Kitazume, T. Yamazaki, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193, 90; e) P. Bravo, G. Resnati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 661.
- [61] T. Hiyama, T. Kusumoto, H. Matsutani in *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Applications, and Future Directions, ACS Symposium Series 746* (Hrsg.: P. V. Ramachandran), American Chemical Society, Washington, **2000**, S. 226.
- [62] H. Poras, H. Matsutani, J. Yaruva, T. Kusumoto, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 665.
- [63] H. Matsutani, H. Poras, T. Kusumoto, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1998**, 1259.
- [64] H. Matsutani, S. Ichikawa, J. Yaruva, T. Kusumoto, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4541.
- [65] a) T. Katagiri, H. Ihara, M. Takahashi, S. Kashino, K. Furuhashi, K. Uneyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2933; b) T. Katagiri, M. Irie, K. Uneyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2583.
- [66] H. Matsutani, H. Poras, T. Kusumoto, T. Hiyama, *Synlett* **1998**, 1353.
- [67] H. Matsutani, T. Kusumoto, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1999**, 529.