

**Pentafluorethyllithium:
Untersuchung von Eigenschaften
und Reaktivität**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat-

dem Fachbereich 2 (Chemie / Biologie) der
Universität Bremen vorgelegt

von

Martin H. Königsmann

aus

Bremen

2004

1. Gutachter: Prof. Dr. G. V. Rösenthaler

2. Gutachter: Prof. Dr. D. Gabel

Eingereicht am 24. September 2004

Öffentliches Kolloquium am 28. Oktober 2004

Herrn Prof. Dr. G.-V. Röschenthaler danke ich für die Überlassung des Themas, sein stetes Interesse an meiner Arbeit und seine eingehende und hilfreiche Betreuung sowie permanente Unterstützung.

Diese Dissertation widme ich meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen

A	Einleitung.....	1
B	Aufgabenstellung.....	10
C	Diskussion der Ergebnisse.....	14
	1 Untersuchungen zu Struktur und Stabilität von PFELi.....	14
	1.1 Einleitung.....	14
	1.2 NMR-spektroskopische Untersuchungen von PFELi.....	16
	2 Reaktionen von PFELi mit ausgewählten Carbonylverbindungen.....	23
	2.1 Einleitung.....	23
	2.2 Reaktionen von PFELi mit C ₁ -Carbonylbausteinen.....	26
	2.2.1 Reaktionen mit Phosgen 26	26
	2.2.2 Reaktion mit Kohlendioxid 31	27
	2.3 Reaktionen von PFELi mit zyklischen Ketonen.....	28
	2.3.1 Reaktion mit 4- <i>tert</i> -Butylcyclohexanon 20	28
	2.3.2 Reaktion mit 1,4-Cyclohexandion 42	31
	2.4 Reaktionen mit α,β -ungesättigten Ketonen.....	37
	2.5 Reaktion mit Trifluoraceton 42	39
	3 Regioselektive Pentafluorethylierung.....	40

3.1	Einleitung.....	40
3.2	Regiospezifische 1,4-Addition von PFELi.....	42
3.3	Stereospezifische Reaktion von PFELi mit 4- <i>tert</i> -Butylcyclohexanon.....	44
4	Epoxidöffnungen mit PFELi.....	45
4.1	Einleitung.....	45
4.2	Reaktionen von PFELi mit Epoxiden.....	46
5	Darstellung pentafluorethylierter Ketone.....	53
5.1	Einleitung.....	53
5.2	Reaktionen von PFELi mit Estern.....	55
5.3	Untersuchungen zur Darstellung von Pentafluor- ethyl-2-pyridinylketon 84	61
6	Darstellung 3-pentafluorethylierter <i>E</i> -Zimtsäuren.....	64
6.1	Einleitung.....	64
6.2	Reaktionen pentafluorethylierter Ketone unter Perkin-Bedingungen.....	65
7	Darstellung α -pentafluorethylierter Amine und Enamine.....	77
7.1	Einleitung.....	77
7.2	Reaktionen von PFELi mit Iminen.....	78
7.3	Darstellung eines Boran/Imin-Addukts.....	79
7.4	Reaktion von PFELi und N-Methylpyrrolidon (NMP).....	84

8	Darstellung pentafluorethylierter Phosphine und Phosphite.....	86
8.1	Einleitung.....	86
8.2	Reaktionen von PFELi mit Phosphor(III)-Verbindungen..	87
8.3	Reaktion von PFELi mit Methylen-dichlorphosphin 121 ...	91
8.4	Deprotonierung von Methylenbis(pentafluorethyl)phosphin 116	93
9	Reaktionen und Untersuchungen zu Carbamoylphosphonaten als Matrix-Metalloprotease Inhibitoren (MMPIs).....	96
9.1	Einleitung.....	96
9.2	Untersuchungen zu Stabilitätskonstanten von Carbamoylphosphonat-Metall-Komplexen.....	98
9.2.1	Darstellung von 2-Cyclohexyl-1,1-difluoroethylphosphonsäure 131	100
9.3	Darstellung fluorierter Carbamoylphosphonate.....	103
9.3.1	Synthese von Carbamoylphosphonaten über Phosphonoformiate.....	104
9.3.2	Lithiierung von Carbamoylphosphonat 144 und Reaktion mit Triflaten.....	105
9.3.3	Synthese fluorierter Carbamoylphosphonate mittels einer dreistufigen Ein-Topf-Synthese.....	106
9.4	Studien zur biologischen Aktivität der dargestellten Carbamoylphosphonate.....	114

D	Experimenteller Teil.....	115
1	Allgemeine Arbeitsmethoden.....	115
2	Darstellung und Reinigung der Ausgangsverbindungen.....	115
3	Physikalische Methoden.....	116
4	Darstellung der Verbindungen.....	117
E	Röntgenographischer Teil.....	142
1	Datensammlung.....	142
2	Strukturverfeinerung.....	142
3	Kristalldaten und Strukturverfeinerungen.....	143
F	Zusammenfassung.....	162
G	Literaturverzeichnis.....	171
H	Verzeichnis der nummerierten Verbindungen.....	183
I	Anhang.....	187
1	Veröffentlichungen.....	187
2	Beiträge zu wissenschaftlichen Tagungen.....	187
3	Lebenslauf.....	189
	Danksagung.....	190

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
bzw.	beziehungsweise
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
R	Substituent
Et	Ethylgruppe
Me	Methylgruppe
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propylgruppe
<i>n</i> Pr	<i>n</i> -Propylgruppe
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butylgruppe
Ph	Phenylgruppe
THF	Tetrahydrofuran
LDA	Lithiumdiisopropylamid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
MeLi	Methylithium
BuLi	Butyllithium
PFELi	Pentafluorethyllithium
exp	experimentell
Hz	Hertz
NMR	Kernmagnetische Resonanz
δ	chemische Verschiebung (in ppm)
J	Kopplungskonstante in Hz
d	Duplett
t	Triplett
q	Quartett
qui	Quintett
sep	Septett

Verwendete Abkürzungen

m	Multipllett
MS	Massenspektrometrie
HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
eV	Elektronenvolt
M ⁺	Molekülion
pm	Picometer
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt

A Einleitung

Die fluororganische Chemie ist ein recht junger Zweig der chemischen Wissenschaft und hat in den letzten Jahrzehnten eine erstaunliche Wandlung und Entwicklung durchgemacht. Erst 1886 gelang Moissan die Darstellung von elementarem Fluor, das wegen seiner hohen Reaktivität, es ist das reaktivste Element des Periodensystems, in der Natur nur in seiner reduzierten Form in Verbindungen vor allem als Flussspat (CaF_2) vorkommt.^[1-3] Nur wenige Jahre nach der Entdeckung von Fluor konnte durch die erste Direktfluorierung, wieder von Moissan, und Swarts elektrophil katalysierten Halogenaustausch eine erste Halogenfluorkohlenstoff-Chemie etabliert werden, die im Folgenden weiter entwickelt wurde und ab den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts vor allem zum Einsatz von Chlor-Fluor-Kohlenstoffverbindungen als Kühlmittel führte.^[4] Von diesen Kühlmitteln abgesehen beschränkte sich die organische Fluorchemie bis Mitte des 20. Jahrhunderts beinahe ausschließlich auf Anwendungen um das Manhattan-Projekt herum. Die Anreicherung des spaltungsfähigen Uranisotops ^{235}U wird über Uranhexafluorid bewerkstelligt, das gasförmig ist und so eine Isotopentrennung mittels Gaszentrifugen ermöglicht. Für dessen Darstellung muss mit der aggressiven Flußsäure und elementarem Fluor umgegangen werden, darüber hinaus ist Uranhexafluorid selbst ähnlich reaktiv wie F_2 . Hieraus ergab sich ein Bedarf an resistenten Schmiermitteln, Lösemitteln, Kühlmitteln und Werkstoffen, wie beispielsweise Teflon.^[5]

Erst ab den fünfziger Jahren entfaltete sich mehr und mehr eine Organofluorchemie mit Bezug auf biologische Wirkstoffe und Werkstoffe mit speziellen Eigenschaften. Fluortragende Polymere, Farbstoffe, Pharmaka, Pestizide, Blutersatzstoffe und Anästhetika sind nur einige Beispiele für Ergebnisse aus dieser Forschung.^[6,7] Der Einfluss der Fluorchemie hat in diesen Bereichen bis heute in erstaunlichem Maße an Bedeutung gewonnen und der Anteil an fluorierten Verbindungen ist exponentiell gestiegen. 50% der

im Bereich der Life Sciences in Entwicklung befindlichen Substanzen enthalten Fluor. Ein weiterer Bereich, in dem fluororganische Verbindungen eine entscheidende Rolle spielen, ist in den neunziger Jahren hinzugekommen; die Entwicklung von Flüssigkristallen, vornehmlich für Flachbildschirme, die heute in einem Gemisch immer auch fluorierte Flüssigkristallmoleküle enthalten.^[8]

Für die Darstellung fluororganischer Verbindungen steht neben der Direktfluorierung, die einen erhöhten apparativen Aufwand, größere Risiken und nur selten eine ausreichende Selektivität mit sich bringt, die so genannte „Building-Block“ Methode zur Verfügung, bei der bereits fluorierte Synthesebausteine in organischen Reaktionen eingesetzt werden. In diesen Bereich fällt neben Reaktionen einer Vielzahl bekannter fluorierter Synthesebausteine die Perfluoralkylierung von organischen Verbindungen. Gerade in den Life Sciences ist hierbei die Trifluormethylgruppe von großer Bedeutung, wohl auch, weil zu ihrer Einführung eine Vielzahl von Synthesemöglichkeiten existiert. Aber auch mehr und mehr pentafluorethylerte Verbindungen mit interessanten Eigenschaften werden gefunden, was durch die ausgewählten Beispiele in Abb. 1 belegt werden soll. Verbindung **1** ist ein Progesteron Antagonist, der selektiver und um Faktor 10 aktiver als sein nicht fluoriertes Analogon ist.^[9] Die flüssigkristalline Verbindung **2** kann Anwendung in Flachbildschirmen finden.^[10] Verbindung **3** ist ein potenter Inhibitor von neutrophiler Elastase beim Menschen.^[11]

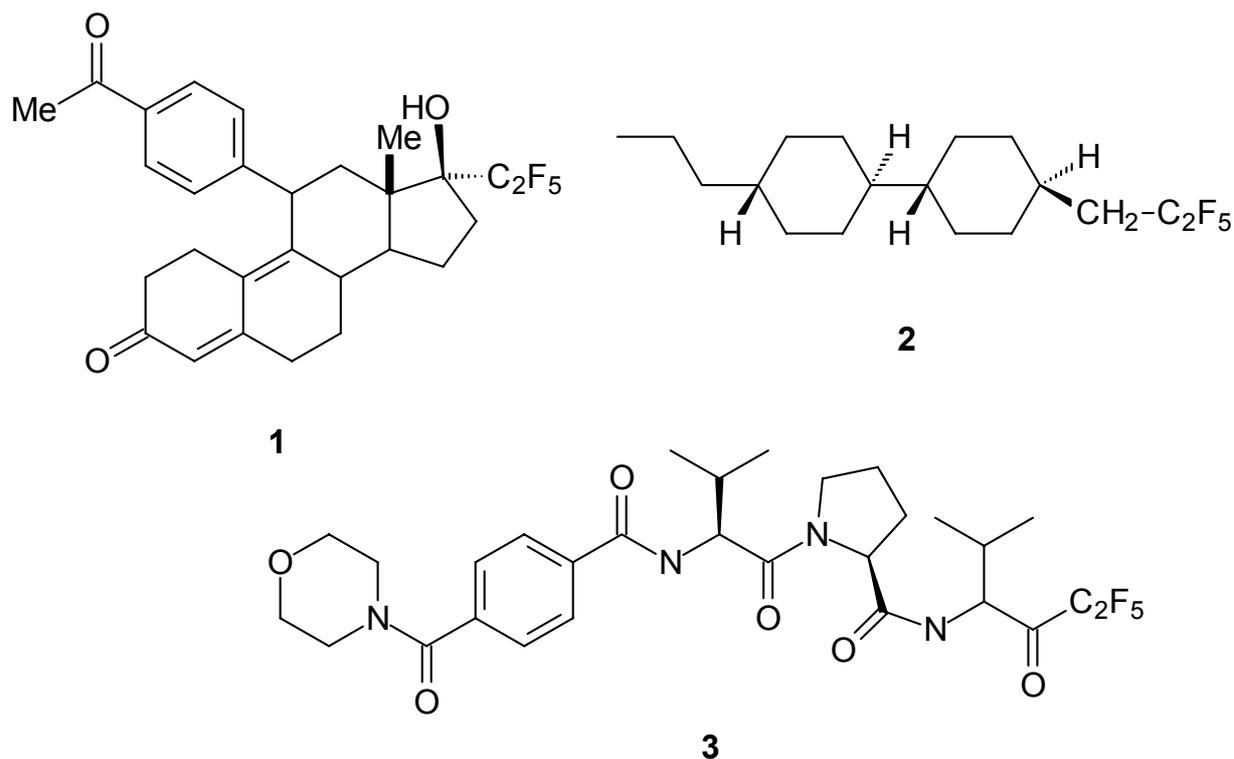


Abb. 1: Ausgewählte Beispiele pentafluorethylierter Verbindungen mit Anwendungsmöglichkeiten in Life Sciences und Technik.

Die Perfluoralkylierung organischer Moleküle kann auf radikalischem, formal elektrophilem oder nukleophilem Weg realisiert werden. Bei der radikalischen Perfluoralkylierung können Perfluoralkyliodide photochemisch, thermisch, durch Radikalinitiatoren, reduktiv, oxidativ sowie elektrochemisch in die korrespondierenden Perfluoralkyl-Radikale überführt werden.^[12] Weitere Möglichkeiten für die Darstellung von Perfluoralkylradikalen ist die thermische oder photochemische Umsetzung von Perfluoracylperoxiden,^[13] die photochemische Umsetzung von Perfluoralkylsulfonylbromiden^[14] sowie die Reaktion von Perfluoracylchloriden mit Natrium-thiopyridon-*N*-oxid^[15]. Durch die Verwendung chiraler Hilfsgruppen sind auch enantioselektive Perfluoralkylierungen durchführbar.^[16,17] Formal können Perfluoralkylgruppen auch als elektrophile Carbokationen übertragen werden, zumindest verlaufen die Umsetzungen, als ob ein Perfluoralkylcarbokation reagierte. Diese Reaktionen folgen aber auch radikalischen Mechanismen. Beispiele für

Reagenzien mit elektrophiler Perfluoralkylierungsaktivität sind Arylperfluoralkyliodoniumchloride^[18], die reaktiveren –tetrafluoroborate^[19] sowie die korrespondierenden Triflate, auch als FITS (perfluoroalkyl phenyl iodonium trifluoromethanesulfates) bezeichnet^[20]. Gerade zur elektrophilen Einführung von Trifluormethylgruppen eignen sich auch Trifluormethyldiarylsulfoniumsalze^[21] und die reaktiveren und vielseitigeren cyclischen Trifluormethyldibenzothiophenium-Verbindungen, auch als Umemoto Reagenzien bekannt^[22]. Anstelle von Schwefel konnten auch die Derivate mit den anderen Chalkogenen Sauerstoff^[23], Selen und Tellur^[24] dargestellt werden, wodurch die Reaktivität gesteuert werden kann.

Auch für die nukleophile Einführung von Perfluoralkylgruppen steht mittlerweile eine große Methodenvielfalt zur Verfügung. Die gebräuchlichste darunter ist die Verwendung von Trifluormethyltrimethylsilan (Rupperts Reagenz) und seiner längerkettigen Perfluoralkylhomologen. Unter Katalyse von Fluoridionen oder anderen Lewis-Basen können vielfältige nukleophile Perfluoralkylierungen durchgeführt werden.^[25] Neben diesen Perfluoralkylsilanen können auch Perfluoralkylanionen und Perfluoralkylmetall-Verbindungen für nukleophile Perfluorierungen verwendet werden, ihre Stabilität ist aber wesentlich geringer als die der nicht fluorierten Analoga. Insbesondere das Trifluormethylcarbanion ist überaus instabil und muss daher entweder *in situ* eingesetzt werden oder anderweitig stabilisiert werden. Als Ausgangsverbindung kann beispielsweise Iodtrifluormethan dienen, in dessen Kohlenstoff-Iod-Bindung unter milden Bedingungen die Metalle Kupfer, Zink, Silizium, Cadmium, Zinn, Quecksilber und Blei inseriert werden können, bei der Verwendung von Bromtrifluormethan als Ausgangsverbindung z.T. nur unter drastischeren Bedingungen.^[26,27] Die Trifluormethylkupfer-Verbindungen können auch aus Natriumtrifluoracetat^[28], Chlor-^[29], Brom-^[30] und Ioddifluoressigsäuremethylester^[31] sowie verschiedenen fluorierten Sulfonverbindungen^[32-36] dargestellt werden. Das Pentafluorethylcarbanion und die weiteren längerkettigen Homologen sind aber bei tiefen Temperaturen

relativ stabil und müssen nicht unbedingt *in situ* eingesetzt werden. Perfluoralkyllithium-Verbindungen werden üblicherweise aus Perfluoralkyliodiden mit Methyllithium/Lithiumbromid in Diethylether bei -78°C generiert,^[37,38] in Schema 1 am Beispiel von Pentafluorethyllithium (PFELi) nach Gassman und O'Reilly gezeigt^[37].

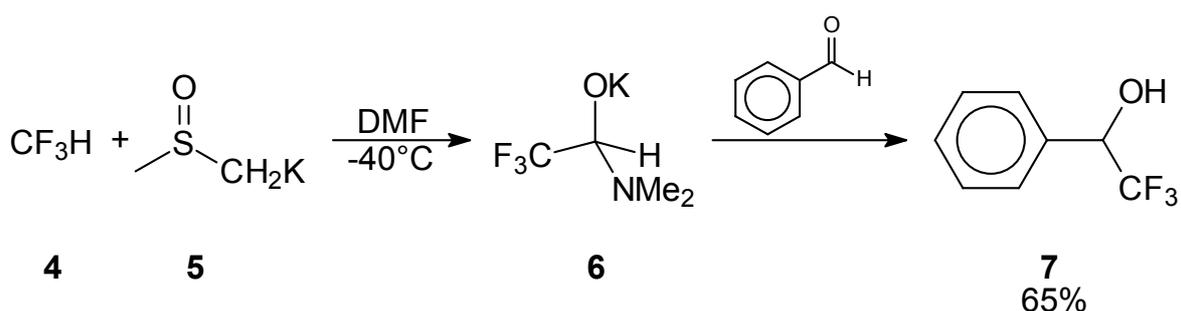


Schema 1

Auch die stabileren Perfluoralkylzink, -cadmium^[39] und -kupfer-Verbindungen^[40] sind bekannt, wobei Perfluoralkylkupfer insbesondere für Substitutionsreaktionen an halogenierten Aromaten eingesetzt wird^[41]. Perfluoralkyl-Grignard-Reagenzien werden über die korrespondierenden Iodide mittels Halogen-Metall-Austausch oder die Umsetzung der perfluoralkylierten Dimethylsilane mit nicht fluorierten Grignard-Reagenzien dargestellt.^[42] Bis auf Perfluoroktylmagnesiumbromid, das bis -40°C stabil ist,^[43] sind sie aber auch bei tiefen Temperaturen nicht stabil^[44]. Weiter können Perfluoralkyliodide reaktiv mit Tetrakisdimethylaminoethylen (TDAE) aktiviert und mit Elektrophilen umgesetzt werden.^[45] Durch die große Fluorophilie perfluorierter Olefine ist durch ihre Reaktion mit Fluorid-Ionen die Darstellung perfluorierter Carbanionen möglich, die präparativ genutzt werden können.^[46]

Die bisher genannten Reaktionsmöglichkeiten zur Perfluoralkylierung bedürfen z.T. teurer Reagenzien oder stellen komplizierte Synthesen dar. Noch entscheidender ist womöglich, dass bei dem Großteil dieser Reaktionen von Perfluoralkyliodiden ausgegangen wird. Molina und Rowland konnten nachweisen, dass dies ökotoxische Verbindungen sind. Diese hochfluorierten Substanzen sind äußerst stabil und langlebig und können so über Jahre bis in die Stratosphäre vordringen, wo schließlich durch die energiereiche UV-

Strahlung die Kohlenstoff-Iod-Bindung zu Radikalen gespalten werden kann und die Ozonschicht angreift.^[47] 1989, fünfzehn Jahre später, wurde daher im Montreal-Protokoll die industrielle Verwendung solcher Chemikalien verboten. Sie dürfen heute nur eingesetzt werden, wenn nachgewiesen werden kann, dass der gesamte Prozess als geschlossenes System abläuft, was apparativ aufwendig und kostspielig ist. Wirtschaftlich und ökologisch interessant ist daher die Verwendung von Fluoroform und dessen längerkettigen fluorierten Homologen als Ausgangsstoffe für Perfluoralkylierungsmittel. Als Erste beschrieben Shono *et al.* die Deprotonierung von Fluoroform und *in situ* Addition des Trifluormethylanions an Benzaldehyd, wobei die Verwendung des Anions von Pyrrolidin als Base die besten Ergebnisse erzielte.^[48] In der Gruppe von Normant konnte dieser Befund erklärt werden. Die Umsetzung von Fluoroform **4** mit Kaliumdimethylsulfat **5** in DMF bei -40°C und anschließende Zugabe von Benzaldehyd ergibt den korrespondierenden Alkohol **7** in guter Ausbeute. Zunächst wird Fluoroform **4** hierbei Deprotoniert. Das daraus resultierende Trifluormethylanion reagiert sofort mit DMF zum Aminoalkoholat **6**, das eine bei diesen Temperaturen stabile, maskierte Form des Trifluormethylanions ist (Schema 2).^[49]

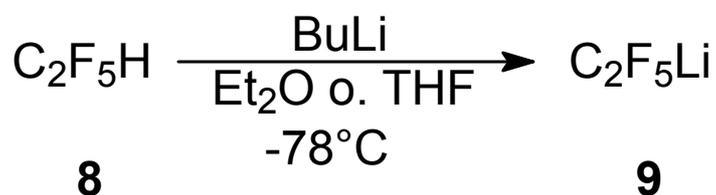


Schema 2

Auf dieser Grundlage gelang Langlois *et al.* durch Reaktion von Fluoroform mit *N*-Formylmorpholin unter Verwendung von Tris(trimethyl)amin/Fluorid als Base die Darstellung des korrespondierenden, trifluormethylierten und silylierten

Alkohols, der als stabiler Feststoff isoliert werden kann und analog zu Rupperts Reagenz als Trifluormethylierungsmittel agieren kann.^[50]

Das Prinzip der Deprotonierung der C-H-Verbindung konnte auch erfolgreich auf das nächst höhere Analogon Pentafluorethan angewendet werden. Bei -78°C kann Pentafluorethan **8** in etherischen Lösemitteln mit Butyllithium zum Pentafluorethyllithium (PFELi) **9** umgesetzt werden, analog der PFELi-Darstellung von Gassmann und O'Reilly (Schema 3).^[51] Im Gegensatz zur CF₃-Spezies ist bei -78°C keine Überführung in eine stabile Zwischenstufe notwendig.



Schema 3

Phosphate **10** (Abbildung 2) sind eine biologisch wichtige Substanzklasse, da sie an vielen Prozessen im Metabolismus beteiligt sind.^[52] Dies macht sie zu interessanten Zielen in der Wirkstoffforschung. Ein Problem stellt hierbei die gegenüber Hydrolyse labile Phosphatbindung dar, die etwa durch Austausch des verbrückenden Sauerstoffs durch eine Methylengruppe als Phosponat **11** stabilisiert werden kann.^[53] Durch diese Substitution wird die Acidität des Phosponats aber entscheidend verringert und ein Wasserstoffbrücken-Akzeptor eliminiert.^[54] Die Einführung von Fluoratomen in α-Position kann hier Abhilfe schaffen, da so Sauerstoff bioisoster ersetzt werden kann. α-Fluorierte Phosponate **12** haben einen mit Phosphaten vergleichbaren pK_s-Wert und verfügen mit Fluor auch über einen Wasserstoffbrücken-Akzeptor.^[55,56]

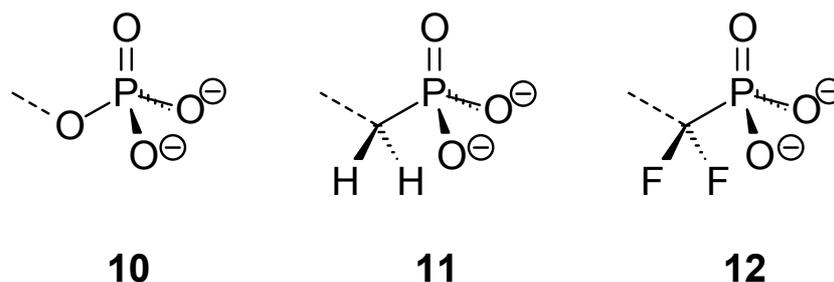
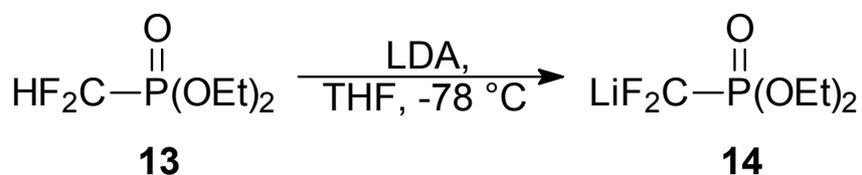


Abb. 2: Die Strukturen von Phosphat **10**, Phosphonat **11** und α,α -Difluorophosphonat **12**.

In Reaktionen wird üblicherweise der Diethylester verwendet, der am Ende in einer milden Methode hydrolysiert werden kann.^[57] Die Phosphoreinheit eines Phosphonats übt einen negativen induktiven Effekt in der Größenordnung einer Trifluormethylgruppe aus, übertragen wird α,α -Difluorophosphonat **12** als Lithium-Verbindung **14**, die aus Difluormethylphosphonat **13** und Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -78°C generiert wird (Schema 4).^[58,59]



Schema 4

Eine acide CH-Verbindung wird also in etherischem Lösungsmittel bei -78°C mittels einer Base deprotoniert, ganz analog der Darstellung von PFELi. Demnach kann α,α -Difluorophosphonat **12** von Seite der elektronischen Eigenschaften als Analogon der Pentafluorethylgruppe, und das Lithiumdifluorophosphonat **14** als analoges Nukleophil zu PFELi bezeichnet werden. Beachtet man, dass eine CF_2 -Gruppe auch eine Ketogruppe bioisoster ersetzen

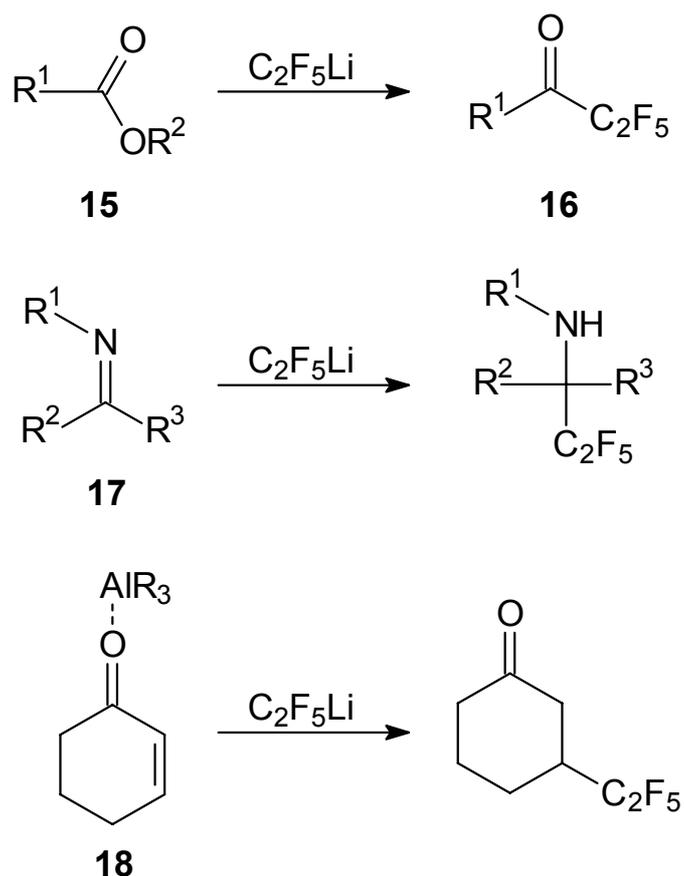
kann,^[60] kann darüber hinaus ein Zusammenhang der elektronischen Einflüsse des Pentafluorethylsubstituenten und Formylphosphonaten hergestellt werden.

B Aufgabenstellung

Es ist bisher eine Vielzahl von Pentafluorethylierungen durchgeführt worden, vornehmlich mit nach der Methode von Gassman und O'Reilly dargestelltem PFELi.^[9,11,37,38,60-62] Im Zuge der Patentierung der neuen Darstellungsmethode mit Pentafluorethan wurden einige dieser Reaktionen wiederholt, um eine identische Reaktivität sicherzustellen, sowie auch neue Umsetzungen durchgeführt.^[51] Trotzdem besteht noch großer Forschungsbedarf auf diesem Gebiet, zu dem jetzt durch die neue, wohlfeile Darstellungsmethode von PFELi ein besserer Zugang besteht.

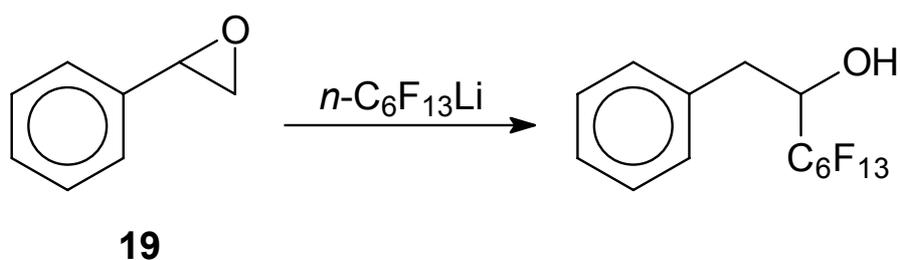
Zunächst soll mit Hilfe von temperaturabhängigen NMR-Experimenten die Stabilität und Struktur von PFELi genauer untersucht werden, als dies bisher geschehen ist. Einige bekanntermaßen mit PFELi durchführbare Reaktionstypen, die noch nicht mit dem nach neuer Methode dargestellten PFELi wiederholt wurden, sollen überprüft werden, nämlich die Umsetzung von Estern **15** zu pentafluorethylierten Ketonen **16**^[37], die Addition von PFELi an aktivierte Imine **17**^[60] und die 1,4-Addition an geschützte Michael-Substrate **18**^[61] (Schema 5). Da die Darstellung von PFELi in einen Fall mit Methyl-lithium/Lithiumbromid und im anderen Fall mit Butyllithium durchgeführt wird, ist das Reaktionsmilieu unterschiedlich zusammengesetzt, so dass es Unterschiede im Reaktionsverlauf geben kann.

Außerdem sollen präparativ häufig verwendete C₁-Carbonyle wie Phosgen und Kohlendioxid mit PFELi umgesetzt werden.



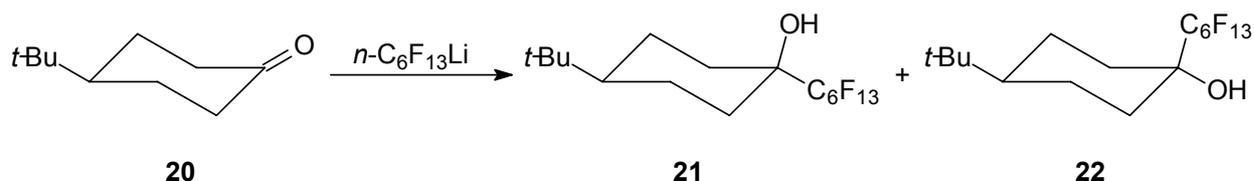
Schema 5

Weitere wichtige Synthesebausteine sind Epoxide. Reaktionsbedingungen für ihre Öffnung mit PFELi sollen gefunden werden, was bisher noch nicht gelang. Es wurde nur von Uno und Suzuki ohne nähere Angaben zu Durchführung und Ausbeuten von der Öffnung von Styroloxid **19** mit Perfluorhexyllithium berichtet (Schema 6).^[61]



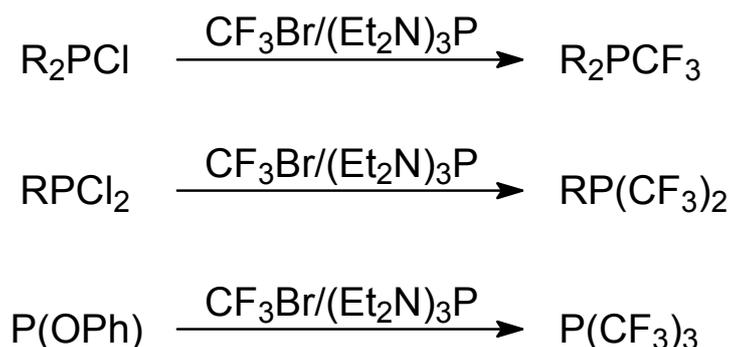
Schema 6

Die Reaktion von Perfluorhexyllithium mit 4-*tert*-Butylcyclohexanon **20** ergibt den axialen Alkohol **21** und den äquatorialen Alkohol **22** im Verhältnis 15 : 85 (Schema 7).^[61] Der Stereoverlauf dieser Reaktion mit PFELi und das stereochemische Verhalten von PFELi in anderen cyclischen Systemen soll untersucht werden.



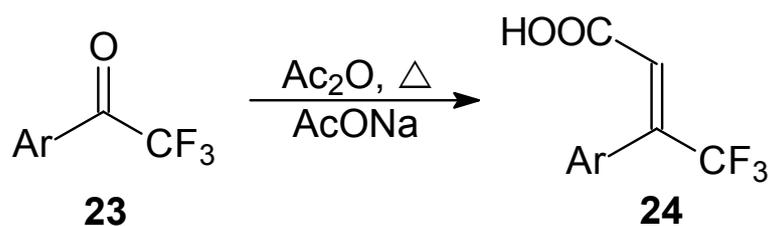
Schema 7

Mit dem Ruppert-System Bromtrifluormethan/Hexaethylphosphorigsäuretriamid kann das Chloratom von Chlorphosphinen durch eine Trifluormethylgruppe substituiert, bzw. Triphenylphosphit drei mal trifluormethyliert werden (Schema 8).^[63] Analog sollen pentafluorethylierte Phosphine mit PFELi dargestellt werden.



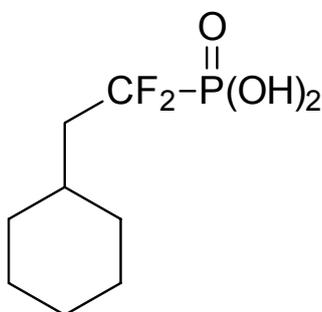
Schema 8

Trifluormethylketone **23** können unter Perkin-Bedingungen zu den korrespondierenden Zimtsäuren **24** umgesetzt werden (Schema 9).^[64] Diese Synthese soll auf pentafluorethylierte Ketone angewendet werden.



Schema 9

Carbamoylphosphonate sind als Matrixmetalloprotease-Inhibitoren (MMPIs) biologisch aktive Verbindungen.^[65] Ihre fluorierten Analoga sind ebenfalls potentielle Wirkstoffe, zu deren Darstellung geeignete Synthesestrategien gefunden werden sollen. Außerdem soll das α -fluorierte Phosphonat **25** als Modellverbindungen für Untersuchungen der Metallbindungskonstanten von wirksamen MMPIs synthetisiert werden.

**25**

C Diskussion der Ergebnisse

1 Untersuchungen zu Struktur und Stabilität von PFELi

1.1 Einleitung

Die Stabilität fluorierter Carbanionen hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen stabilisieren Fluorsubstituenten durch ihren negativen induktiven Effekt ($-I$) das Carbanion, zum anderen üben Fluoratome, die direkt an das Carbanion gebunden sind, auch einen destabilisierenden Effekt aus. Fluor ist ein starker π -Donor, gerade in einer Kohlenstoff-Fluor-Bindung, da die Orbitale beider Atome sehr gut überlappen. Durch diesen mesomer schiebenden Effekt ($+M$) wird das Carbanion destabilisiert (Abb. 3).^[66]

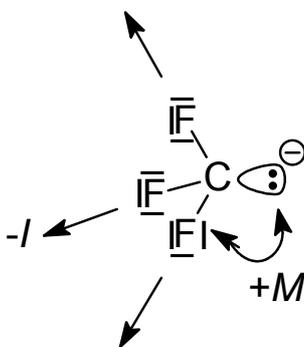


Abb. 3: Stabilisierende und destabilisierende Effekte von α -Fluoratomen am Beispiel des Trifluormethyl-Anions.

Zusätzlich zu diesen beiden Effekten schlug erstmals 1950 Roberts eine mögliche stabilisierende Wirkung von β -Fluoratomen durch negative Hyperkonjugation vor (Abb. 4).^[67] Dies erklärt die größere Stabilität der länger-kettigen Homologen gegenüber dem Trifluormethyl-Carbanion.

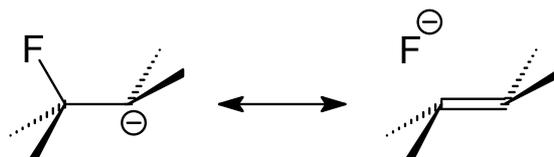


Abb. 4: β -Fluoratome stabilisieren Carbanionen durch negative Hyperkonjugation.

Verschiedene *ab initio* Berechnungen zeigen, dass negative anionische Hyperkonjugation ein wichtiger stabilisierender Faktor ist. Für das 1,1,1-Trifluorethyl-Carbanion ergab sich beispielsweise eine Verkürzung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung um 10 pm, während die antiparallele Kohlenstoff-Fluor-Bindung im Vergleich zum 1,1,1-Trifluorethan um 13 pm verlängert ist.^[68-70] Weitere Berechnungen und Vergleiche mit Röntgenstrukturen fluorierter Anionen konnten die Bedeutung dieses Effektes belegen.^[71-73]

Die in der Synthese als Nukleophile eingesetzten Perfluoralkyl-Carbanionen sind in der Regel an Metalle wie etwa Lithium gebunden. Neben den oben besprochenen destabilisierenden Effekten ist die Bildung von Metallfluoriden eine starke Triebkraft für den Zerfall, insbesondere bei Perfluoralkyllithium-Verbindungen, da Lithiumfluorid eine sehr hohe Bindungsenthalpie besitzt. Das äußerst instabile Trifluormethylithium zerfällt hierbei durch α -Eliminierung zu Lithiumfluorid und Difluorcarben, während bei den längerkettigen Homologen bevorzugt β -Eliminierung zum Lithiumfluorid und korrespondierendem terminalen Perfluorolefin auftritt.^[66] Perfluoralkyl-Grignard-Reagenzien sind noch instabiler als ihre Analoga mit Lithium und anderen Metallen und von keinem präparativen Nutzen.^[74]

Allerdings können diese Ergebnisse nur bedingt auf Perfluoralkyllithium-Verbindungen in Lösung angewendet werden. Hier spielen auch Effekte wie Solvation, Aggregation und intramolekulare Koordination eine Rolle,^[75] den besten Hinweis hierauf liefert das Ergebnis einer *ab initio* Berechnung, nach

der das Trifluormethylanion und das Pentafluorethylanion von vergleichbarer Stabilität sein sollen^[72]. In Lösung muss zwischen dem instabilen Trifluormethylithium und seinen stabileren längerkettigen Homologen unterschieden werde. Innerhalb dieser Perfluoralkyl-Verbindungen nimmt wiederum PFELi eine Sonderstellung ein, da es stabiler und in prägenerierter Form reaktiver ist, als seine längerkettigen Homologen. Die längerkettigen Perfluoralkyllithium-Verbindungen, wie etwa Perfluorheptan, sind bei -90 °C stabil, zersetzen sich aber ab -75 °C,^[76] PFELi hingegen ist nach Gassman und O'Reilly recht stabil bei -78 °C, mit einer Halbwertszeit von wenigstens acht Stunden^[74]. Dies kann durch die Bildung von stabileren, aber unreaktiven Lithiumbis(perfluoralkyl)iodaniden ($\text{Li}^+\text{R}_2\text{I}^-$) bei den längerkettigen Homologen erklärt werden, die im Gleichgewicht mit der instabilen, aber reaktiven Perfluoralkyl-Spezies stehen. PFELi ist also bei -78 °C relativ stabil, während die längerkettigen Perfluoralkyle nur bei tieferer Temperatur in Form eines stabilisierenden Komplexes existent sind. Eine Erklärung hierfür liegt unter Umständen in der größeren Stabilisierung von PFELi durch stärker ausgeprägte negative Hyperkonjugation.^[77]

1.2 NMR-spektroskopische Untersuchungen von PFELi

Tieftemperatur-NMR-Spektren von PFELi wurden in der Literatur bisher noch nicht besprochen. Auch seine Stabilität wurde bisher noch nicht in direkter Temperaturabhängigkeit bestimmt, sondern nur indirekt über Reaktionen und dabei erhaltene Ausbeuten. Im Folgenden werden Tieftemperatur ¹⁹F- und ¹³C-NMR-Spektren präsentiert. PFELi ist nur in etherischen Lösemitteln stabil. Testreaktionen, die in den unpolaren Lösemitteln *n*-Pentan und Toluol durchgeführt wurden, erbrachten keine Ausbeute. Die Spektren wurden aus der Reaktionslösung von Pentafluorethan und Butyllithium, als Lösung in *n*-Hexan, in Diethylether ohne Lock

aufgenommen. Als interner Standard im ^{19}F -NMR-Spektrum diente Benzotrifluorid, an dem auch das Spektrum kalibriert wurde. Abb. 5 zeigt temperaturabhängige ^{19}F -NMR-Spektren von Pentafluorethyllithium bei einem Überschuss von Pentafluorethan, der auch bei Reaktionen immer vorhanden ist. Das Signal bei -63 ppm stammt von Benzotrifluorid. Bei -85 ppm kommt das Signal der CF_3 -Gruppe von PFELi, direkt daneben das der CF_3 -Gruppe von Pentafluorethan. Das Singulett bei -128 ppm kann der CF_2 -Gruppe von PFELi zugeordnet werden, während die CF_2H -Gruppe als Duplett bei -142 ppm erscheint. Ein signifikanter Zerfall von PFELi beginnt bei etwa -50°C . Es ist bemerkenswert, dass noch bei -30°C deutliche Signale von PFELi zu erkennen sind, mit etwa 30% der Ausgangskonzentration. Bei -20°C sind keine Signale mehr von PFELi vorhanden. Mit sinkender Temperatur und fortschreitendem Zerfall von PFELi wächst ein Singulett bei -133 ppm, das dem Zerfallsprodukt Tetrafluorethylen zugeordnet werden kann.

Die Hypothese, dass das PFELi sich durch einen intermolekularen Lithium-Wasserstoffaustausch in der Lösung zwischen PFELi und nicht deprotoniertem Pentafluorethan stabilisiert, ein Überschuss von Pentafluorethan also für die Stabilität von PFELi obligatorisch ist, wurde durch die folgende Tieftemperatur- ^{19}F -NMR-Untersuchung überprüft, bei der bewusst ein Überschuss von Butyllithium eingesetzt wurde (Abb. 6). Bis auf das Fehlen der Pentafluorethansignale ist das Spektrum dem vorherigen mit einem Pentafluorethan-Überschuss nahezu identisch. Der vermutete Lithium-Wasserstoff-Austausch, so er überhaupt vorkommt, ist also für die Stabilität von PFELi ohne Bedeutung.

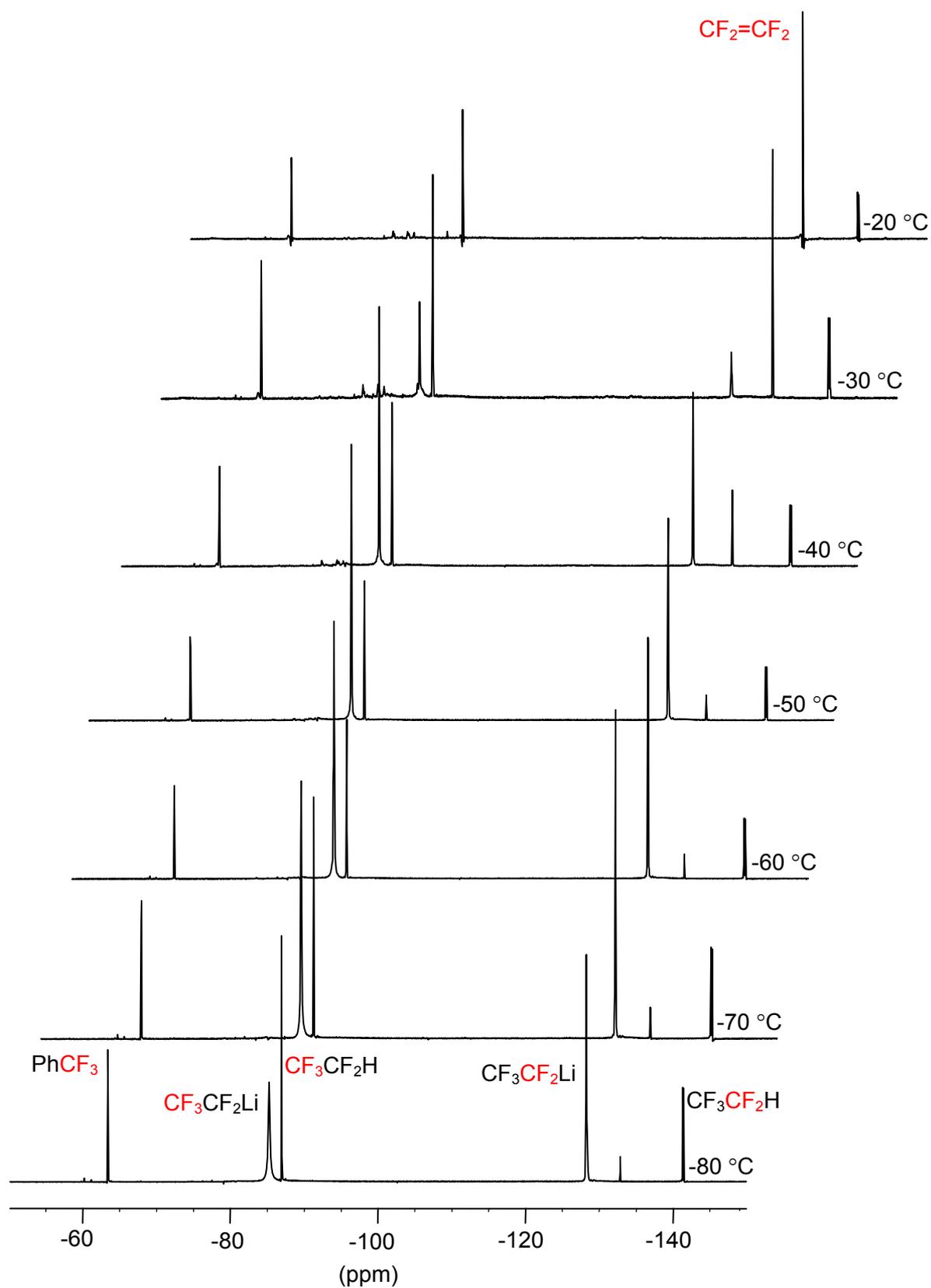


Abb. 5: Tieftemperatur- ^{19}F -NMR-Spektren von PFELi in Gegenwart eines Überschusses an Pentafluorethan bei 339 MHz, ohne Lock.

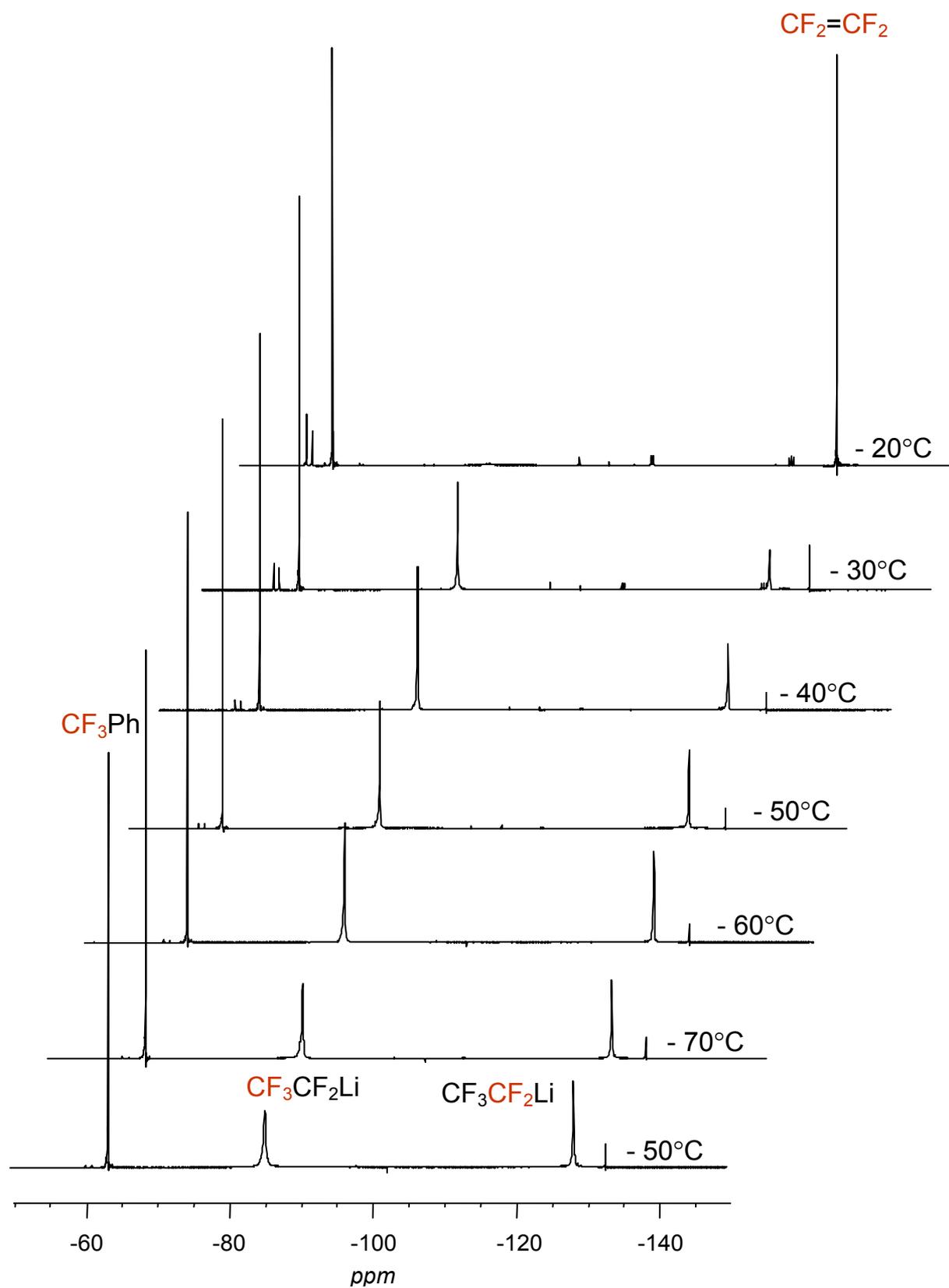


Abb. 6: Tieftemperatur- ^{19}F -NMR-Spektren von PFELi bei einem Unterschuss an Pentafluorethan bei 339 MHz, ohne Lock.

Abb. 7 und 8 zeigen die Tieftemperatur- ^{13}C -NMR- Spektren der CF_3 - und der CF_2 -Gruppe. Aufgrund der Verdünnung der PFELi-Lösung und der geringen ^{13}C -Konzentration, ist das Signal-Rausch-Verhältnis ungünstig, die Spektren aber dennoch auswertbar. Die Trifluormethylgruppe zeigt ein Quartett von Triplets, die Difluormethylengruppe ein Triplet von Quartetts. Sind die Multipletts der Trifluormethylgruppe noch sauber aufgelöst, enthält die Signalgruppe der Difluormethylengruppe noch eine weitere Multiplettaufspaltung, die durch Kopplung mit Lithium gebildet wird.

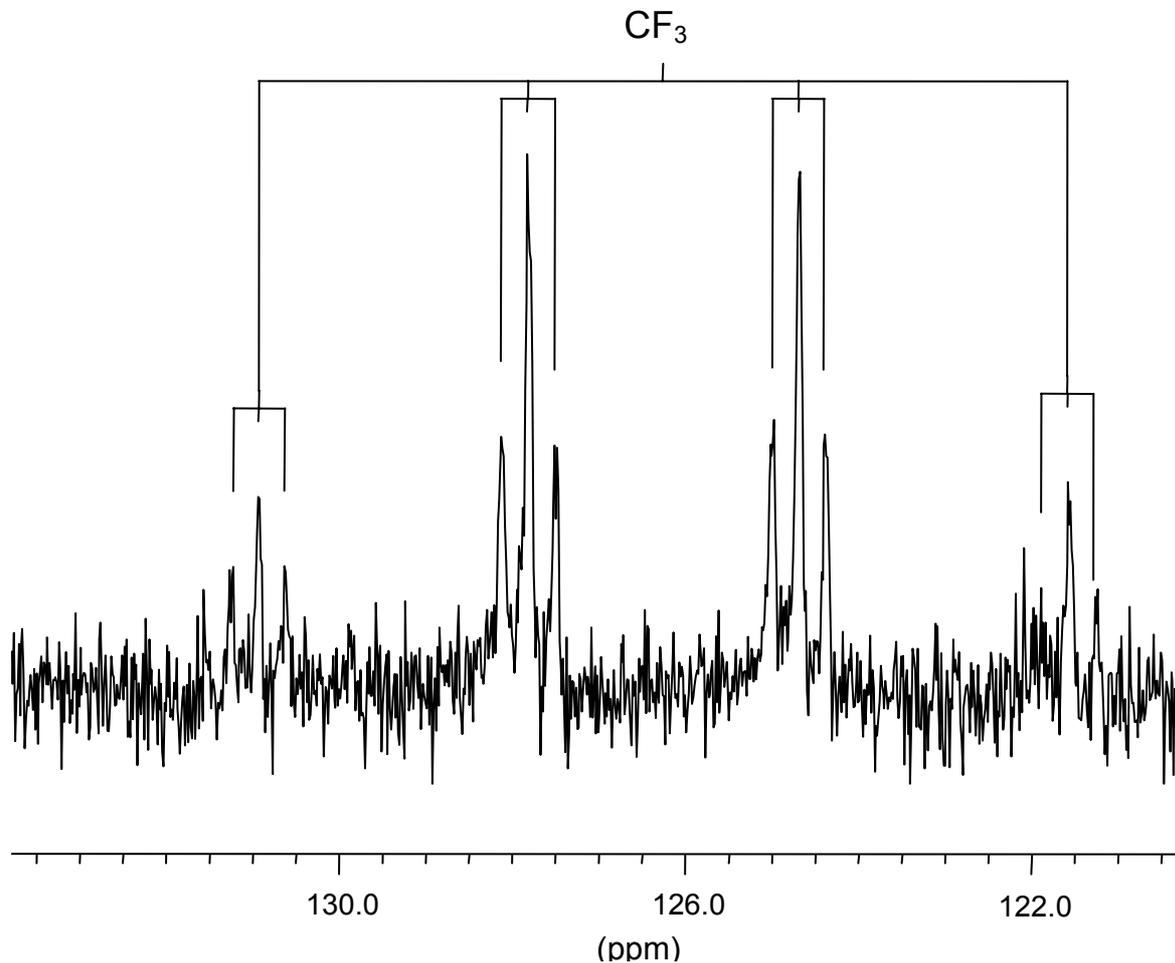


Abb. 7: Ausschnitt aus dem Tieftemperatur- ^{13}C -NMR-Spektrum von PFELi bei 91 MHz: CF_3 .

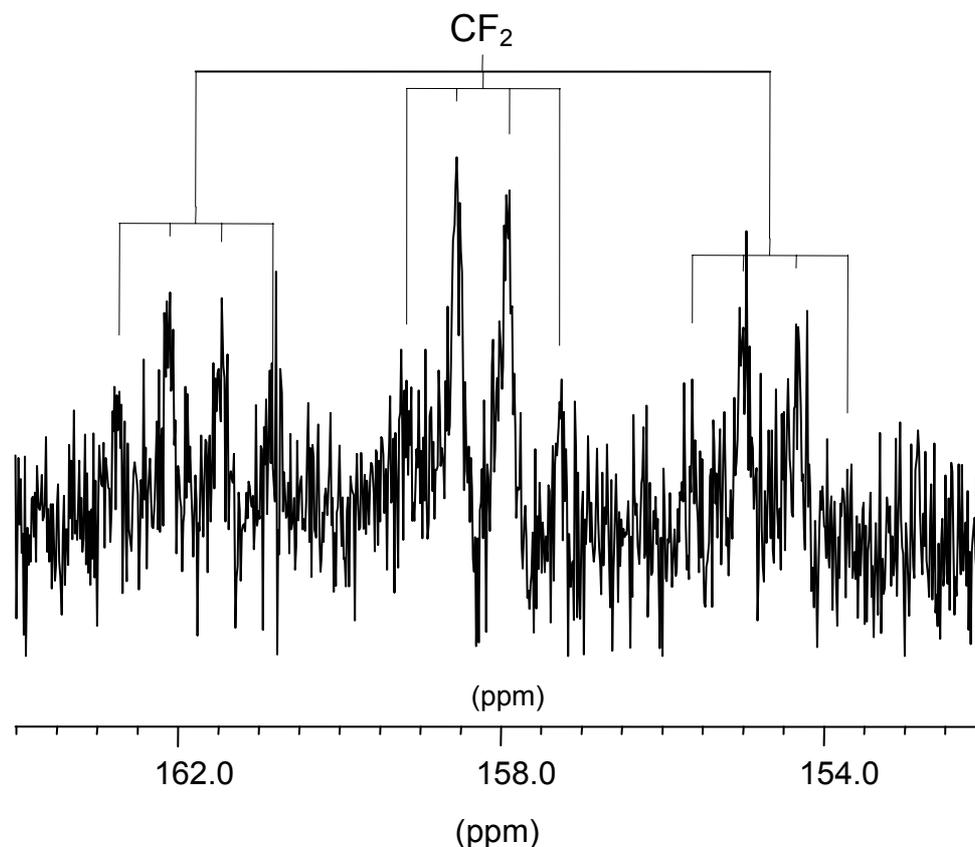


Abb. 8: Ausschnitt aus dem Tieftemperatur- ^{13}C -NMR-Spektrum von PFELi bei 91 MHz: CF_2 .

Zum Vergleich ist in Abbildung 9 das ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **59** dargestellt, einem in α -Position pentafluorethyliertem Alkohol. Hier sind die Aufspaltungen für beide Gruppen klar zu erkennen, auch wenn die Signale sich überlagern. Die oben beobachtete weitere Aufspaltung fehlt. Die Kohlenstoff-Lithium-Bindung hat also wahrscheinlich einen recht ausgeprägten kovalenten Charakter, da diese Kopplung beobachtbar ist. Dieser kovalente Bindungsanteil ist in Analogie mit der größeren Stabilität der kovalenten Pentafluorethylverbindungen mit Metallen wie Kupfer oder Cadmium^[78,79] wohl auch für die Stabilität von PFELi bei -78°C verantwortlich.

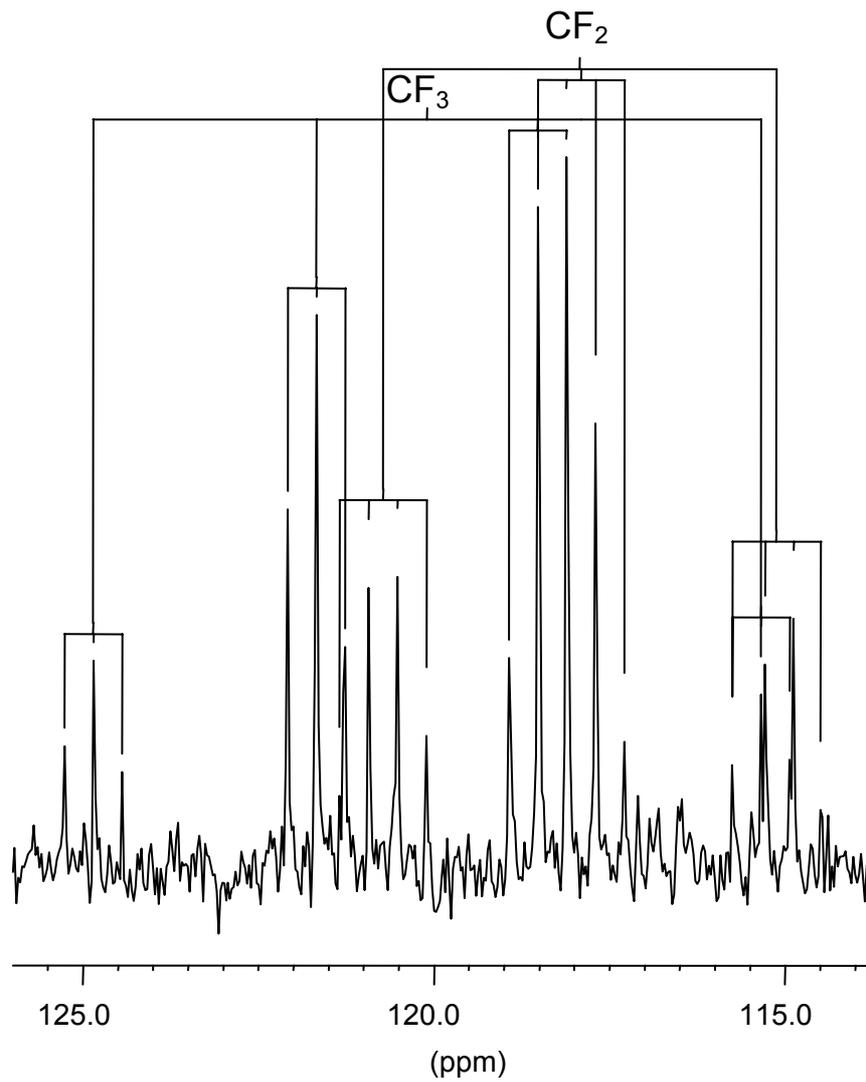


Abb. 9: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **59**: CF_2CF_3 .

2 Reaktionen von Pentafluorethyllithium mit ausgewählten Carbonylverbindungen

2.1 Einleitung

Im Rahmen der Patentierung einer neuen Darstellungsmethode für Pentafluorethyllithium wurde bereits eine Vielzahl von Carbonylverbindungen mit diesem Nucleophil umgesetzt.^[80] Zum Teil wurden bereits mit dem nach der Gassmann Methode^[37] generiertem Pentafluorethyllithium durchgeführte Reaktionen wiederholt, um die Unabhängigkeit der Reaktivität von der Darstellungsmethode und damit eine breite Anwendbarkeit zu belegen. Später wird in dieser Arbeit allerdings noch gezeigt werden, dass die verwendete Methode einen entscheidenden Einfluss auf bestimmte Reaktionen hat.

Die Alkylierung verschiedener Carbonyle mittels Alkylolithium-Reagenzien zählt zu den wichtigsten C-C-Verküpferungsreaktionen in der Organischen Chemie überhaupt. Aufgrund der schon besprochenen dramatisch geringeren Stabilität der analogen Perfluoralkyllithium-Verbindungen sowie der deutlich spezielleren Chemie, haben diese natürlich nicht eine ähnliche synthetische Popularität erreichen können, sind aber dennoch in der Fluororganischen Chemie ein verbreitetes Werkzeug zur Einführung perfluoralkylierter Reste.

Auch wenn es keine experimentellen Beweise für die Bildung eines Alkylolithium-Carbonylkomplexes gibt, wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass bei der Addition an Carbonyle ein Vierzentren-Übergangszustand **A** gebildet wird, ähnlich etwa dem Übergangszustand der Wittig-Reaktion (Abb. 10).^[81] Der Angriff wird immer senkrecht zur Ebene der Carbonylgruppe stattfinden, um eine maximale Überlappung der Orbitale im Übergangszustand zu gewährleisten. Sind die Reste R oder das angreifende Reagenz nicht chiral, wird ein Racemat erhalten, da der Angriff von beiden Seiten mit gleicher Wahrscheinlichkeit erfolgt. Ist das Carbonyl schon chiral, werden Diastereomere entstehen, deren Übergangszustände energetisch nicht

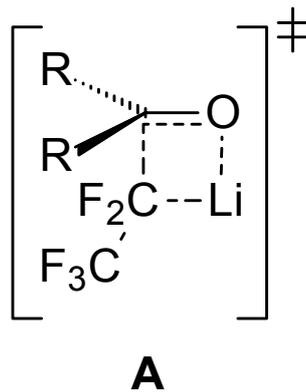


Abb. 10: Vierzentren-Übergangszustand bei der Addition von Alkylolithium-Reagenzien an ein Carbonyl am Beispiel von PFELi

gleichwertig sind; besonders, wenn ein α -Kohlenstoff asymmetrisch ist. In diesem Fall wird der Angriff stereoselektiv verlaufen. Ein besonderer Fall ist die Addition an zyklische Ketone. Bei ihnen besteht die Möglichkeit des axialen und des äquatorialen Angriffs (Abb. 11).

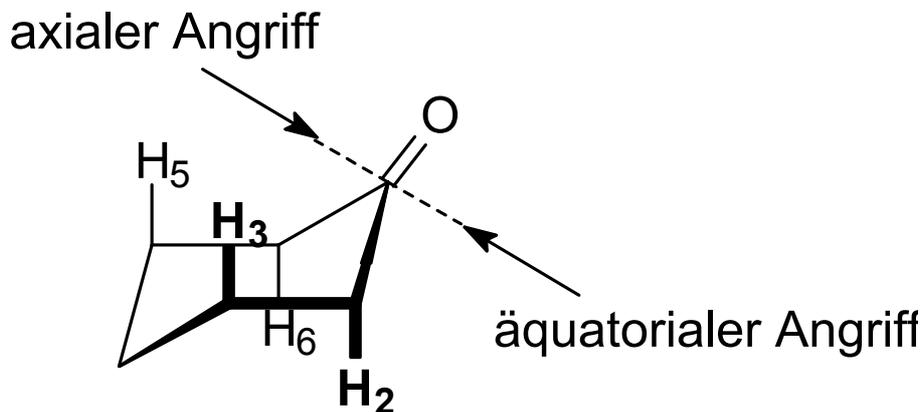
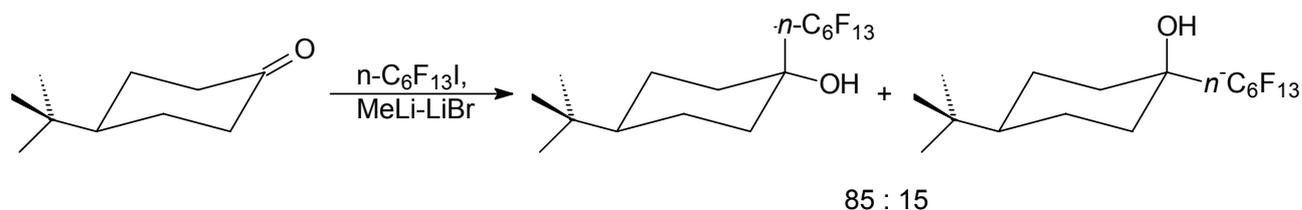


Abb. 11: Axialer und des äquatorialer Angriff bei zyklischen Ketonen

Nach Cherest und Felkin hängt die Stereoselektivität eines Angriffs durch organometallische Verbindungen von zwei Faktoren ab, zum einen von der sterischen Abstoßung der angreifenden Gruppe mit den 3,5-axialen

Substituenten und zum anderen der Torsionsspannung der angreifenden Gruppe mit den 2,6-axialen Substituenten.^[82-84] Es ist zu beachten, dass die Torsionsspannung kein sterischer Effekt ist, sondern ein Abstoßungseffekt zwischen der in Entstehung begriffenen neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und den 2,6-axialen Wasserstoffbindungen, vergleichbar etwa mit der Rotationsbarriere bei Ethan durch Abstoßung der Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen. Die Torsionsspannung behindert den äquatorialen Angriff während die sterische Abstoßung den axialen Angriff behindert. Die bevorzugte Stereochemie des Produkts hängt also davon ab, welcher Faktor im jeweiligen Fall von größerer Bedeutung ist. Zur Untersuchung der Stereoselektivität eines Nucleophils wird in der Regel 4-*tert*-Butylcyclohexanon verwendet, da in diesem Fall die *tert*-Butylgruppe als Konformationsanker für den Cyclohexanring wirkt. Durch die große 3,5-bisaxiale Wechselwirkung, der eine *tert*-Butylgruppe in axialer Position ausgesetzt wäre, wird diese nur eine äquatoriale Position einnehmen. Alkylolithium-Reagenzien zeigen in diesem Fall üblicherweise äquatoriale Selektivität,^[85-87] bilden also hauptsächlich den axialen Alkohol, während der Angriff von Acetyllithium starke axiale Präferenz besitzt^[88]. Bei Perfluoralkyllithium-Reagenzien, die sterisch noch anspruchsvoller als ihre Alkylolithiumanaloga sind, könnte eine im Vergleich zu diesen stärker ausgeprägte äquatoriale Präferenz des Angriffs erwartet werden. Die Addition von Perfluorhexyllithium an 4-*tert*-Butylcyclohexanon ergibt aber den axialen Alkohol als Hauptprodukt (Schema 10).^[60]

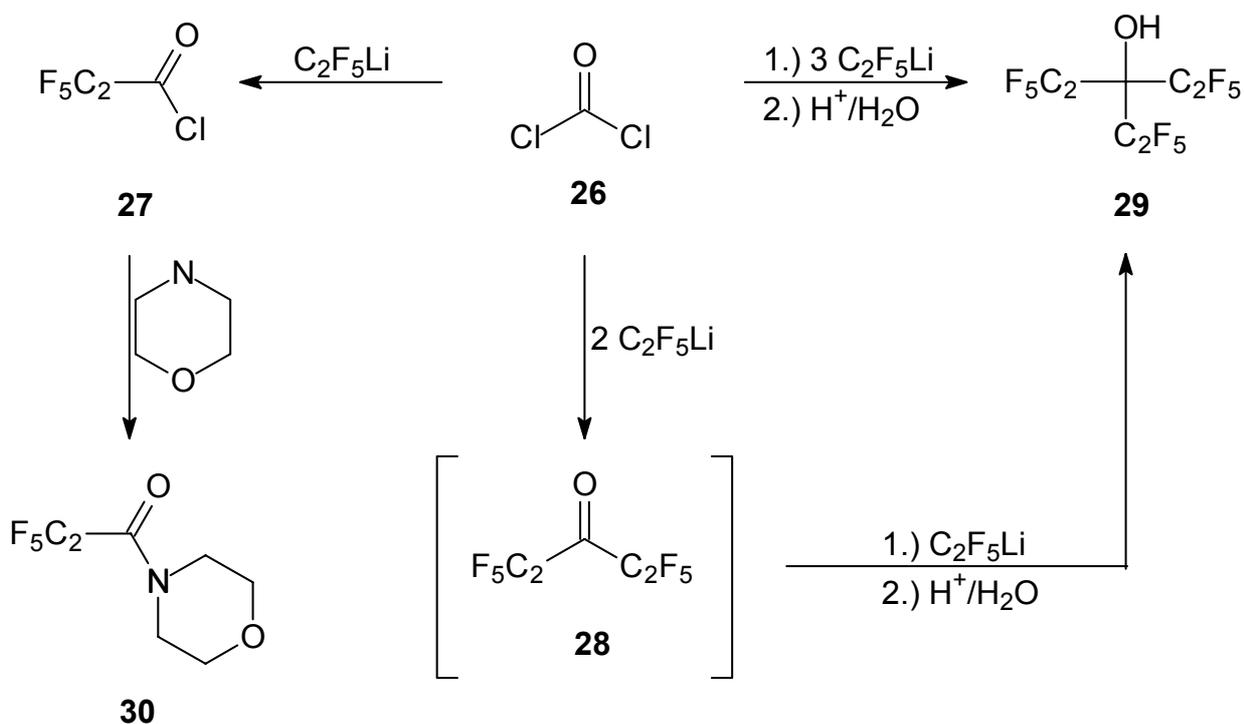


Schema 10

2.2 Reaktionen von Pentafluorethyllithium (PFELi) mit C₁-Carbonylbausteinen

2.2.1 Reaktionen mit Phosgen

Phosgen ist ein vielseitiger und reaktiver Synthesebaustein, der auch in der Industrie breite Anwendung findet.^[89] Formal kann PFELi insgesamt dreimal an Phosgen **26** addiert werden, was der Reihe nach zum pentafluorethyliertem Säurechlorid **27**, zum Keton **28** und schließlich zum Alkohol **29** führt (Schema 11).



Schema 11

Die Substitution von Chlor mit einer Pentafluorethylgruppe erhöht durch deren starken negativen induktiven Effekt die Reaktivität von Elektrophilen in hohem Maße, so dass es äußerst problematisch ist, diese Reaktion auf einer der ersten beiden Stufen anzuhalten und nicht direkt den tertiären Alkohol **29** zu

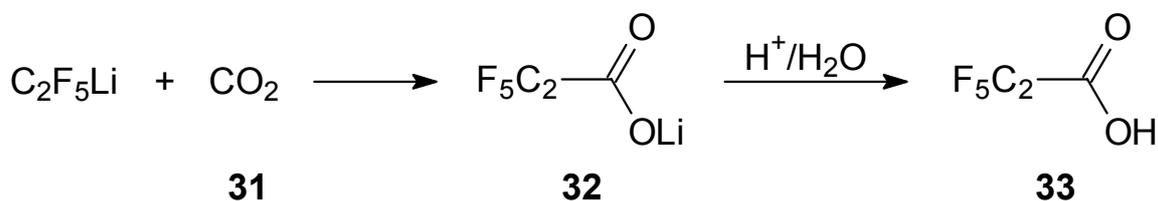
erhalten. Wird ein inverser Reaktionsmodus gewählt, bei dem mittels einer speziellen Apparatur das frisch bereitete PFELi direkt in eine gekühlte Lösung mit einem Überschuss von Phosgen getropft wird, kann das Perfluorpropionsäurechlorid **27** immerhin mit einer NMR-Ausbeute von 54% erhalten werden. In der Reaktionslösung sind außerdem noch 14% **29** enthalten. Das Säurechlorid **27** kann aufgrund seines Siedepunktes nicht von den Lösemitteln Diethylether und Hexan getrennt, wohl aber direkt in der Lösung mit beliebigen Nucleophilen umgesetzt werden, in Schema 11 am Beispiel von Morpholin gezeigt. Amid **30** wird in sehr guter Ausbeute von 92% erhalten und kann problemlos mittels Destillation isoliert werden. Es wurde bereits durch Reaktion von Morpholin mit Pentafluorpropionsäure-ethylester dargestellt.^[90] Keton **28** kann, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Haszeldine,^[91] auch bei verschiedenen gewählten Reaktionsbedingungen nicht einmal im ¹⁹F-NMR-Spektrum beobachtet werden, so dass es offenbar lediglich eine äußerst reaktive Zwischenstufe darstellt, die direkt zum Alkohol **29** weiterreagiert. Dieser wird in einer Ausbeute von 83% erhalten und kann auch durch Kondensation von Tetrafluorethylen mit Perfluordiethylketon in Anwesenheit von Cäsiumfluorid erhalten werden^[92].

Aufgrund der hohen Acidität der OH-Gruppe komplexiert Ether sehr stark und kann nicht vollständig vom Alkohol getrennt werden. Dieses Problem kann umgangen werden, wenn zunächst das Lithiumsalz isoliert wird und dann in Abwesenheit etherischer Lösungsmittel hydrolysiert und aufgearbeitet wird.

2.2.2 Reaktion mit Kohlendioxid

Kohlendioxid **31** ist ein gängiger Synthesebaustein in der organischen Chemie, vor allem für die Darstellung von Carbonsäuren^[93], und kann prinzipiell gasförmig oder als Trockeneis eingesetzt werden. Erste Reaktionen von Kohlendioxid mit PFELi zeigten, dass Trockeneis bessere Ergebnisse

liefert. So wird Perfluorpropionsäure **33** in sehr guter Ausbeute (95%) gebildet (Schema 12).



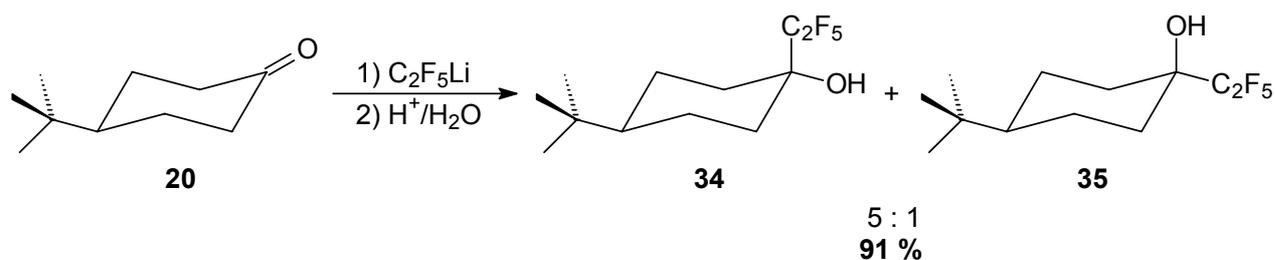
Schema 12

Um eine Komplexierung durch Ether zu vermeiden, wird wie bei Alkohol **29** zunächst das Lithiumsalz isoliert und hierauf etherfrei aufgearbeitet. Perfluorpropionsäure **33** kann auch durch photochemische Oxidation von Pentafluoridethan dargestellt werden.^[94,95]

2.3 Reaktionen von Pentafluoethylithium (PFELi) mit zyklischen Ketonen

2.3.1 Reaktion mit 4-*tert*-Butylcyclohexanon **20**

4-*tert*-Butylcyclohexanon **20** kann von PFELi axial oder äquatorial angegriffen werden. Wie aus dem Vergleich mit der Addition von Perfluorhexyllithium zu erwarten ist,^[60] wird der äquatoriale Alkohol **34** bei dieser mit sehr guten 91% Konversion verlaufenden Reaktion als Hauptprodukt gebildet (Schema 13). Das Verhältnis der Produktbildung von **34** und **35** kann im ¹⁹F-NMR-Spektrum der Reaktionslösung verfolgt werden und beträgt 5 : 1, die Reaktion mit PFELi verläuft also mit höherer Ausbeute, aber etwas weniger selektiv als die Reaktion mit Perfluorhexyllithium.



Schema 13

Die Selektivität des Angriffs einer Perfluoralkyllithium-Verbindung auf cyclische Ketone folgt offenbar nicht dem sterischen Zwang der Abstoßung mit den axialen 3,5-Substituenten, obwohl die fluorierten Alkylgruppen über eine noch größere Raumerfüllung verfügen als ihre nicht fluorierten Analoga, da die Torsionsspannung bei fluorierten Alkylgruppen wohl wesentlich größer ist als bei nicht fluorierten, so dass die Selektivität umgedreht wird. Zwischen der neu geknüpften Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und den 2,6-axialen Wasserstoffbindungen kommt es im Fall einer fluorierten Alkylgruppe also zu einer höheren Abstoßung. Abb. 12 zeigt die beiden möglichen Angriffe für PFELi an Keton **20**.

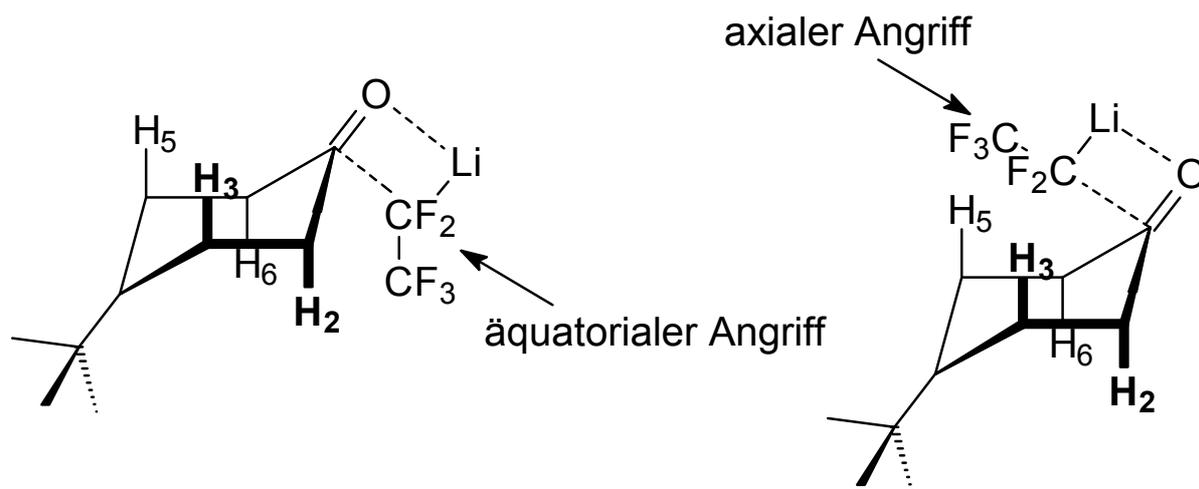


Abb. 12: Übergangszustand für den äquatorialen und den axialen Angriff von PFELi.

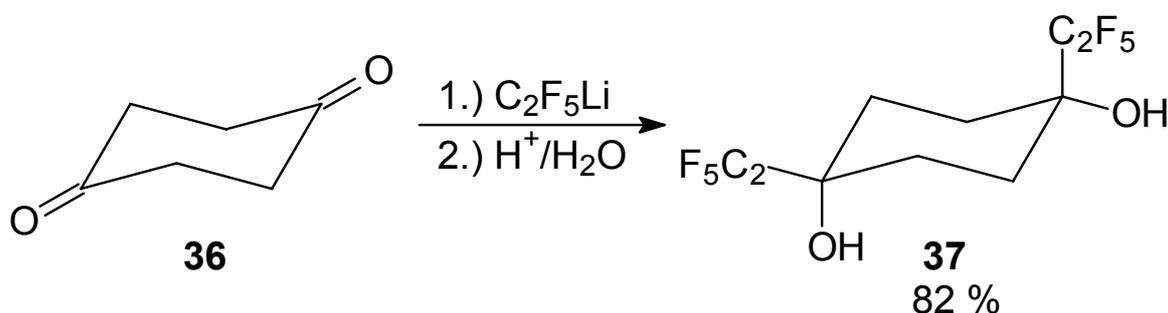
Unter Umständen ist diese Selektivität aber nur auf lineare Perfluoralkyllithium-Reagenzien beschränkt, da bei verzweigten Analoga sterische Gründe wieder an Bedeutung gewinnen können. Einen Hinweis hierauf geben Untersuchungen von Brace, der über Additionen von Heptafluor-1- und Heptafluor-2-iodpropan an Cyclohexen berichtet.^[96] In beiden Fällen werden Isomere mit zueinander *cis*- und ein *trans*-ständigen Perfluorpropyl- und Iodid-Substituenten gebildet. Im Falle der Isomere mit der verzweigten *iso*-Perfluorpropangruppe nimmt diese immer die äquatoriale Position ein, im Falle der linearen *n*-Perfluorpropangruppe einmal die äquatoriale oder die axiale Position ein. Es sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass ebenfalls lineare Acetylen-Metall-Verbindungen den äquatorialen Angriff bevorzugen^[88].

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass für lineare Perfluoralkylgruppen die 3,5-bisaxiale Wechselwirkung nicht in dem Maße von Bedeutung ist, wie ihre Raumerfüllung vermuten ließe. Perfluorierte Alkylreste sind aufgrund der geringfügig größeren Atomradien von Fluor und der damit Verbundenen stärkeren Abstoßung zwischen den Fluoratomen untereinander weit weniger flexibel als ihre nicht fluorierten Analoga und hierdurch von ausgeprägterer Linearität. Gerade das Ergebnis von Brace, dass verzweigte Perfluoralkylreste ausschließlich äquatorial vorliegen, legt den Schluss nahe, dass eben diese Linearität verantwortlich für das überraschende Verhalten von Perfluoralkyllithium-Verbindungen ist.

Die Produktzuordnung bezüglich der Stereochemie gelingt über Vergleiche mit in der Literatur beschriebenen perfluoralkylierten Cyclohexanolen.^[97,98] Die äquatoriale CF₂-Gruppe erscheint im ¹⁹F-NMR-Spektrum stärker hochfeldverschoben als die axiale. Eine weiterführende Besprechung der ¹⁹F-Spektren von **34** und **35** folgt im nächsten Abschnitt.

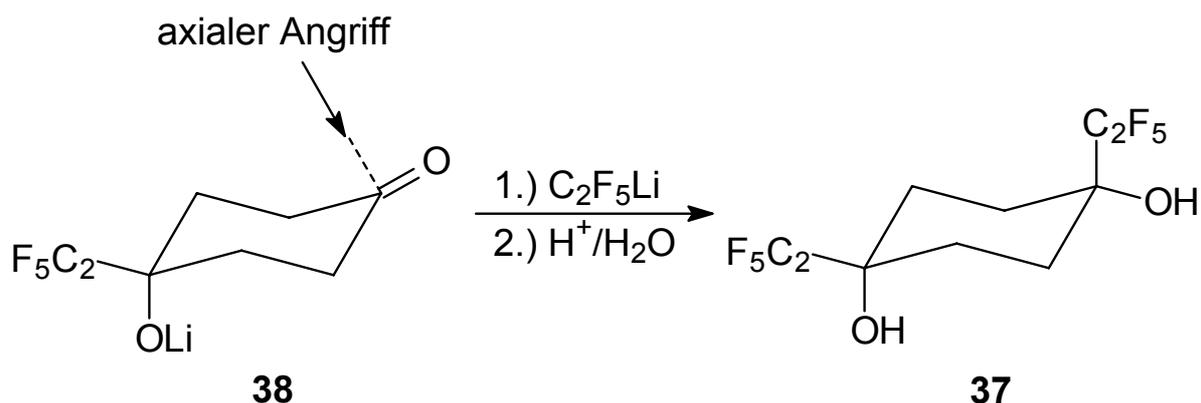
2.3.2 Reaktion mit 1,4-Cyclohexandion **36**

1,4-Cyclohexandion **36** kann zweimal von PFELi angegriffen und zum *cis*- und *trans*-Produkt umgesetzt werden und normalerweise werden bei solchen Reaktionen auch beide Isomere gebildet^[99]. Diketon **36** wird überraschenderweise aber mit einer Ausbeute von 82% exklusiv in den *cis*-Alkohol **37** überführt (Schema 14).



Schema 14

Der erste Angriff von PFELi sollte bei dieser Reaktion konform der Umsetzung mit 4-*tert*-Butylcyclohexanon **20** sein, d. h. dass nach dem ersten Angriff sowohl das Produkt mit axialer als auch das Produkt mit äquatorialer Pentafluorethylgruppe **38** entstehen. Bei der Verbindung mit der axialen Pentafluorethylgruppe wird der Sechsring aber aufgrund der 3,5-bisaxialen Wechselwirkungen der Pentafluorethylgruppe mit den Wasserstoffatomen zu **38** umklappen, so dass nach dem ersten Angriff vermutlich nur das Keton **38** mit einer äquatorialen Pentafluorethylgruppe vorliegt. Der zweite Angriff von PFELi, diesmal auf **38**, verläuft dann nicht nur selektiv wie bei Keton **20**, sondern sogar spezifisch axial ab und führt exklusiv zum *cis*-Produkt **37** (Schema 15). Unter Umständen ist der elektronische Einfluss der Pentafluorethylgruppe auf den Sechsring im Vergleich zur *tert*-Butylgruppe für diesen spezifischen Reaktionsverlauf verantwortlich.



Schema 15

Im ^{19}F -NMR-Spektrum von Verbindung **37** geben die beiden unterschiedlichen Pentafluorethylgruppen *ein* Signalpaar, das zwischen denen der axialen und äquatorialen Pentafluorethylgruppen von **34** und **35** liegt. Tabelle 1 fasst die Werte der chemischen Verschiebungen der CF_3 - sowie der CF_2 -Gruppen zusammen, bei denen der Unterschied zwischen axialer und äquatorialer Position am deutlichsten zutage tritt.

Tab. 1: Auswertungen der ^{19}F -NMR-Spektren der Verbindungen **34**, **35** und **37**.

Verbindung	δCF_3 [ppm]	δCF_2 [ppm]
34 (axial)	-79.4	- 120.5
35 (äquatorial)	-79.8	- 128.1
37	-79.6	- 123.6

Aus der Position des Signals für die axiale und die äquatoriale CF_2 -Gruppe von Diol **37** folgt, dass der Sechsring von **37** bei Raumtemperatur in Lösung schneller von einer Sesselkonformation in die andere umklappt, als die Zeitskala der NMR-Messung, wodurch beide CF_2 -Gruppen im gleichen Maße die axiale sowie die äquatoriale Position einnehmen und zu einem Signal

zusammenfallen. Das Tieftemperatur- ^{19}F -NMR-Spektrum bestätigt dies (Abb. 13).

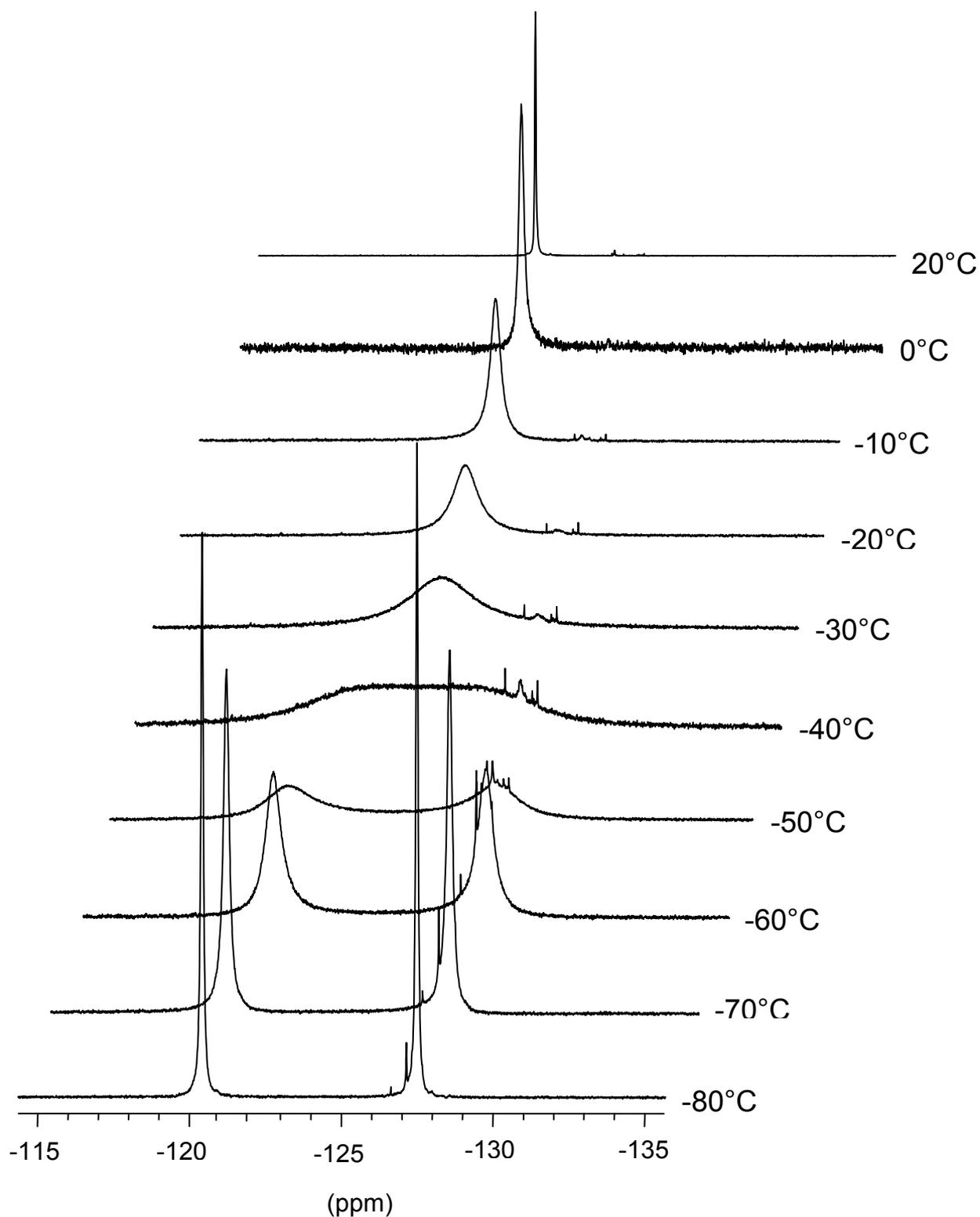


Abb. 13: Ausschnitt aus dem Tieftemperatur- ^{19}F -NMR-Spektrum von **37** in Aceton-d_6 bei 339 MHz.

Das Singulett beider CF_2 -Gruppen bei 20°C wird mit sinkender Temperatur immer breiter, bis sich bei -40°C erstmals eine Aufspaltung in zwei Signale abzeichnet. Bei -50°C sind die Signale bereits getrennt und bis -80°C zu scharfen Singulett bei -120.3 ppm und 127.4 ppm geworden. Im Vergleich zu den Difluormethylgruppen weit weniger ausgeprägt zeigt sich dieser Effekt ebenfalls für die Trifluormethylgruppen, die bei -80°C als zwei Singulett bei -79.2 ppm und -79.5 ppm erscheinen.

Verbindung **37** kristallisiert aus Diethylether im tetragonalen System aus (Abb. 14). Durch die große Raumerfüllung der Pentafluorethylgruppen, besonders der axialständigen, liegt der Sechsring in einer verzerrten Sesselkonformation vor. Die Innenwinkel betragen für $\text{C}(1)\text{-C}(2)\text{-C}(3)$ 111.9° , für $\text{C}(1)\text{-C}(6)\text{-C}(5)$ 111.1° und für $\text{C}(3)\text{-C}(4)\text{-C}(5)$ 109.2° . Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im Sechsring liegen bei 152.4 pm bis 152.9 pm, die $\text{C}(1)\text{-C}(7)$ -Bindung zur äquatorialen Pentafluorethylgruppe ist mit 154.6 pm genau so lang wie die $\text{C}(4)\text{-C}(9)$ -Bindung zur axialen Pentafluorethylgruppe mit 154.5 pm. Auch die axialen und äquatorialen Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen sind mit $\text{C}(1)\text{-O}(1) = 143.2$ pm und $\text{C}(4)\text{-O}(2) = 143.1$ pm gleich lang. Die Verzerrung des Rings schlägt sich auch in dem aufgeweiteten Winkel $\text{C}(5)\text{-C}(4)\text{-C}(9)$ mit 110.0° nieder. Die Winkel $\text{O}(1)\text{-C}(1)\text{-C}(7)$ (104.9°) und $\text{O}(2)\text{-C}(4)\text{-C}(9)$ (105.1°) liegen aber noch dicht am idealen Tetraeder. Die Wasserstoffe beider Hydroxylgruppen sind in dieselbe Richtung orientiert.

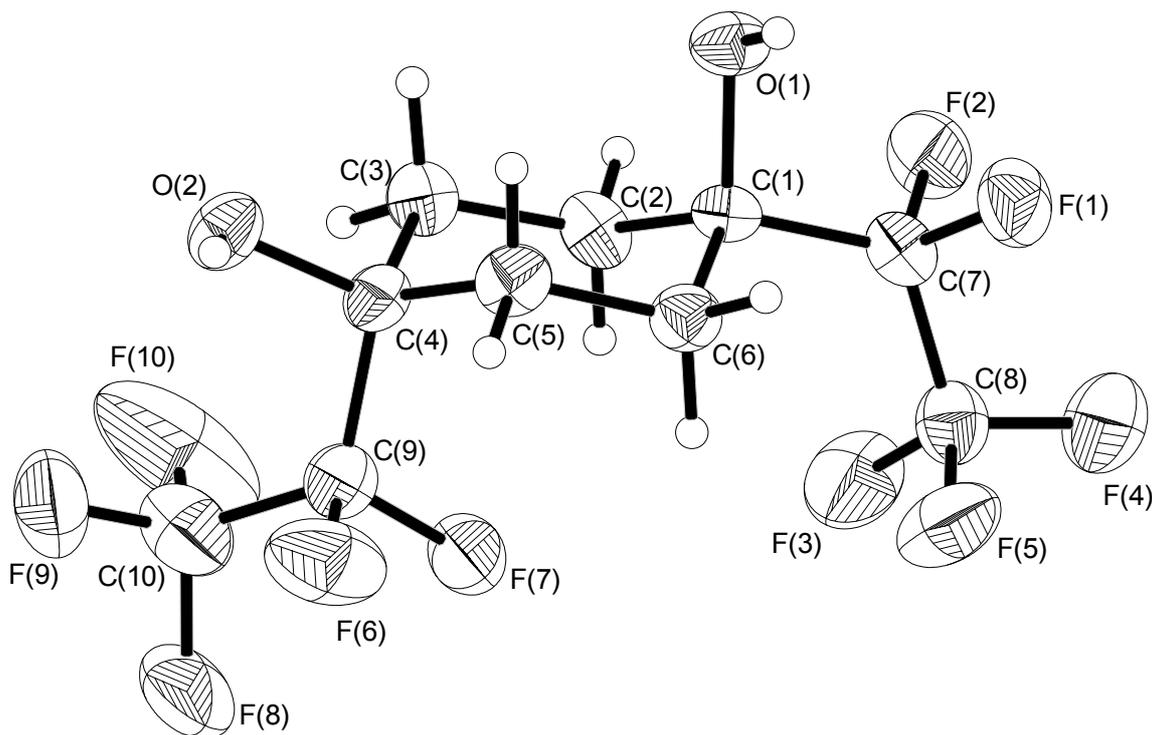


Abb. 14: Struktur von **38** (Schwingungsellipsoide mit 40 %
Wahrscheinlichkeit).

Jede Hydroxylgruppe bildet zwei intermolekulare Wasserstoffbindungen mit je zwei anderen Molekülen aus, so dass im Kristall an jedes Molekül von **38** vier andere Moleküle koordiniert sind (Abb. 15), wobei jede axiale Hydroxylgruppe ausschließlich mit axialen Hydroxylgruppen anderer Moleküle in Wechselwirkung tritt und jede äquatoriale nur mit anderen äquatorialen Koordinationspartnern. Diese beiden Typen von Wasserstoffbindungen sind aber von vergleichbarer Bindungslänge und der Winkel der äquatorialen ist nur wenig spitzer als der der axialen (Wasserstoffbindung axial: $d = 197.2$ pm, $D = 275.7$ pm, $\theta = 160.0^\circ$, Wasserstoffbindung äquatorial: $d = 197.6$ pm, 273.4 pm, $\theta = 154.4^\circ$).

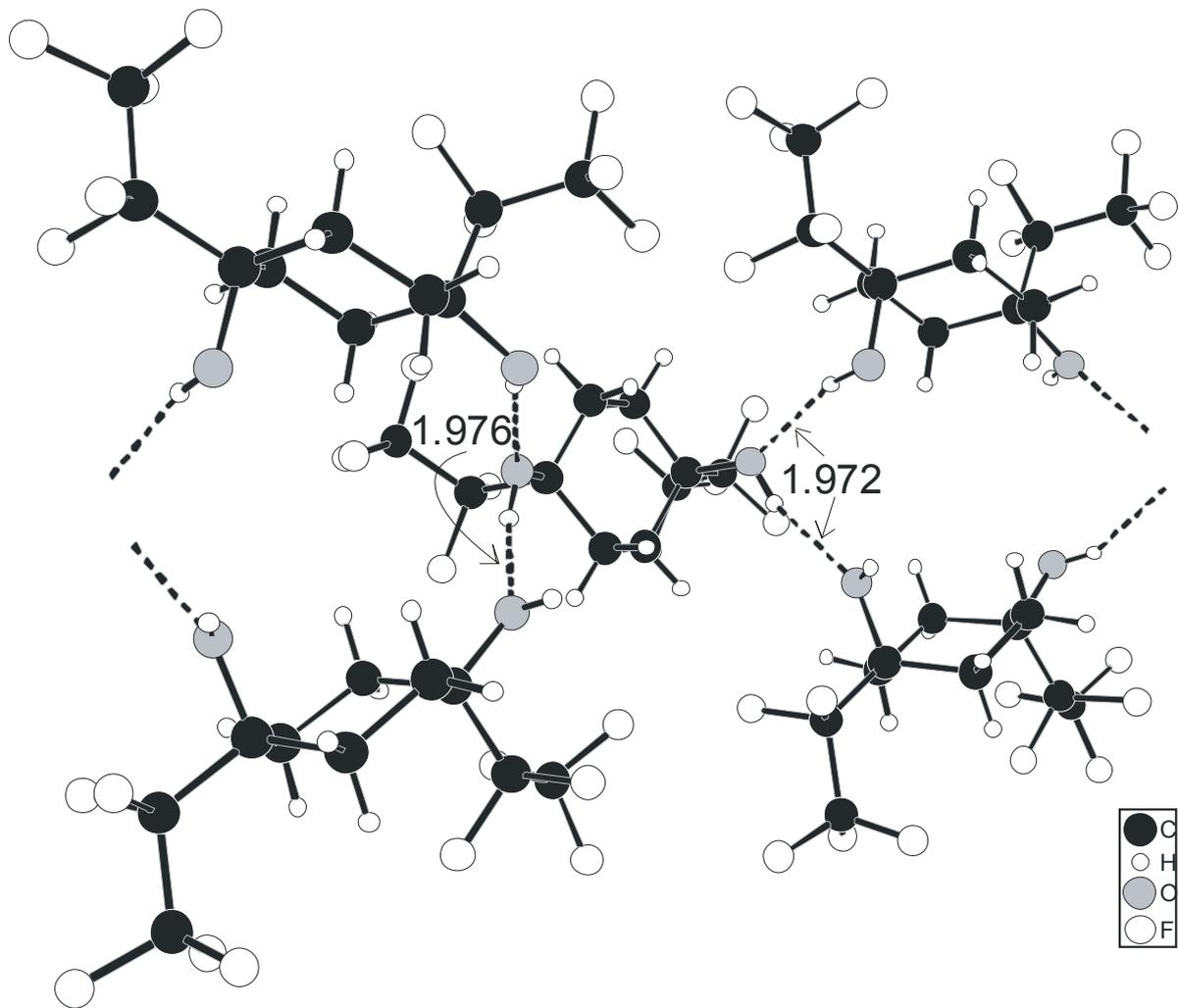


Abb. 15: Darstellung der intermolekularen Wasserstoffbrücken von **37**.

Durch diese Wasserstoffbindungen wird als supramolekulare Assoziation eine Röhre aus vier parallelen Stapeln aufgespannt, bei der alle Hydroxylgruppen ins Innere und alle Pentafluorethylgruppen nach außen gerichtet sind (Abb. 16). Im Durchmesser beträgt der Sauerstoff-Sauerstoff-Abstand 362.5 pm, der Wasserstoff-Wasserstoff-Abstand 328.9 pm.

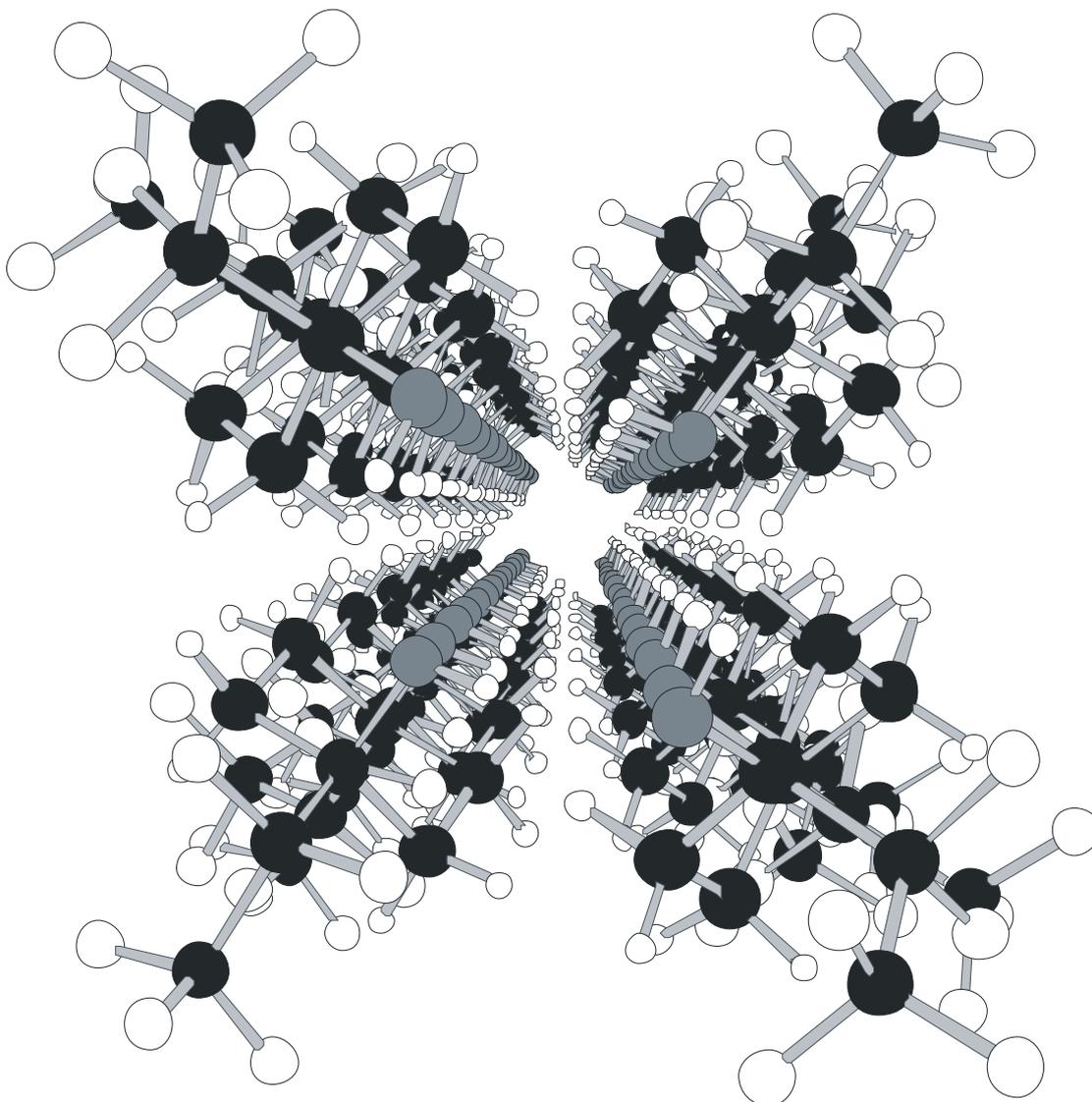
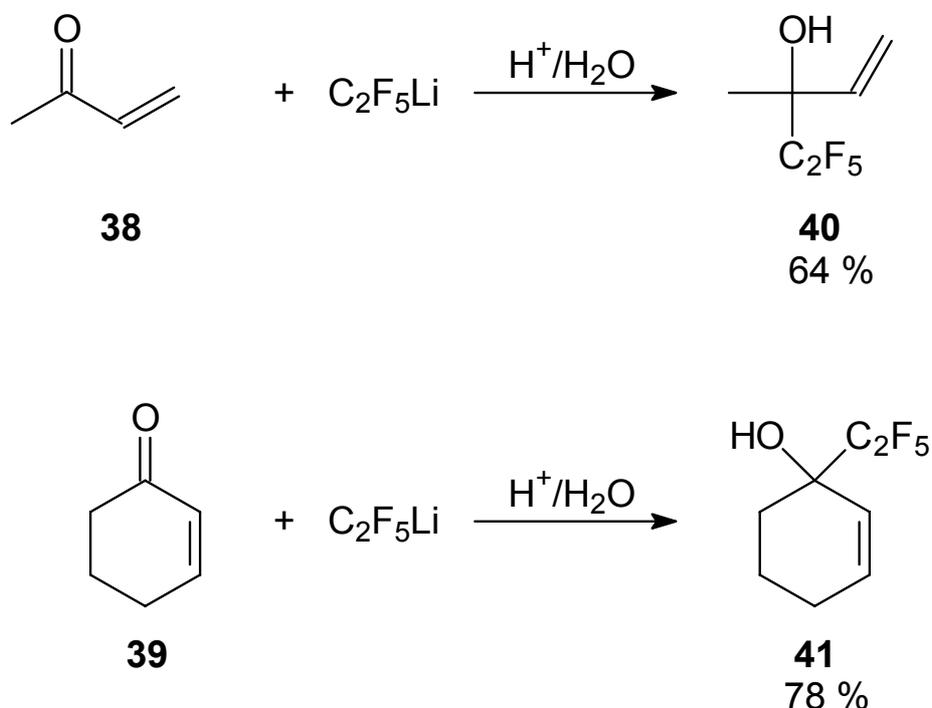


Abb. 16: Supramolekulare Röhrenstruktur von **37**.

2.4 Reaktionen mit α,β -ungesättigten Ketonen

Bei den beiden α,β -ungesättigten Carbonylen Methylvinylketon **38** und Cyclohex-2-enon **39** besteht für PFELi die Möglichkeit einer 1,2- und einer 1,4-Addition nach Michael. Nach dem Pearson-Konzept ist von einer ausgeprägten Selektivität zur 1,2-Addition auszugehen und in beiden Fällen werden

entsprechend auch ausschließlich die 1,2-Additionsprodukte **40** und **41** gebildet (Schema 16).

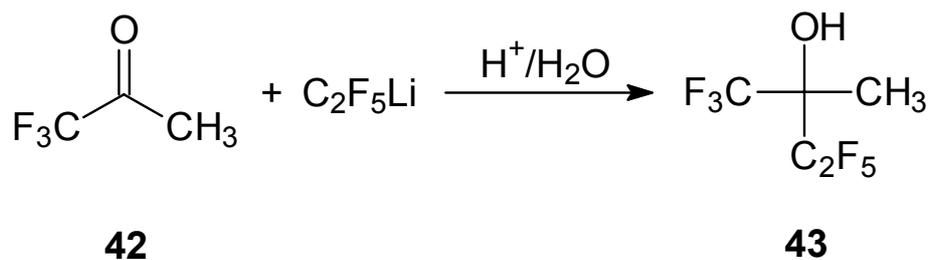


Schema 16

Vinylalkohol **40** konnte bereits durch Addition von Ethylenmagnesiumchlorid an Pentafluorethylmethylketon dargestellt^[100] werden und Alkohol **41** durch Addition von PFELi (generiert aus Brompentafluorethan und Methyllithium/Lithiumbromid) an Keton **39**, dort aber ohne Diskussion einer möglichen 1,4-Addition^[74].

2.5 Reaktion mit Trifluoraceton **42**

Das durch die Trifluormethylgruppe aktivierte Trifluoraceton **42** reagiert in sehr guter Ausbeute von 95 % mit PFELi zum korrespondierenden Alkohol **43** (Schema 17).



Schema 17

Auch der hochfluorierte Alkohol **43** muß in Abwesenheit von Diethylether aufgearbeitet werden, da dieser sehr stark an den aciden Alkohol komplexiert.

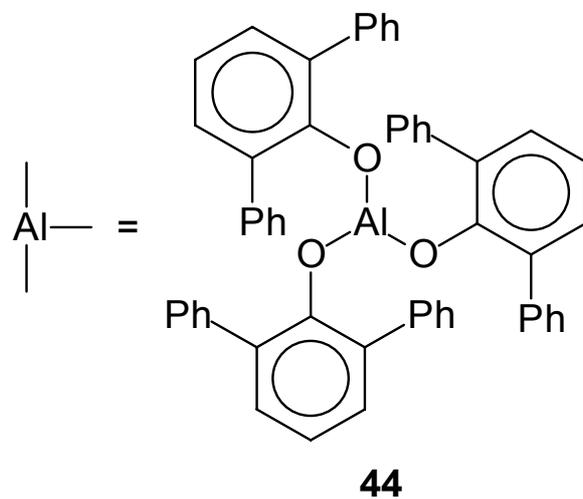
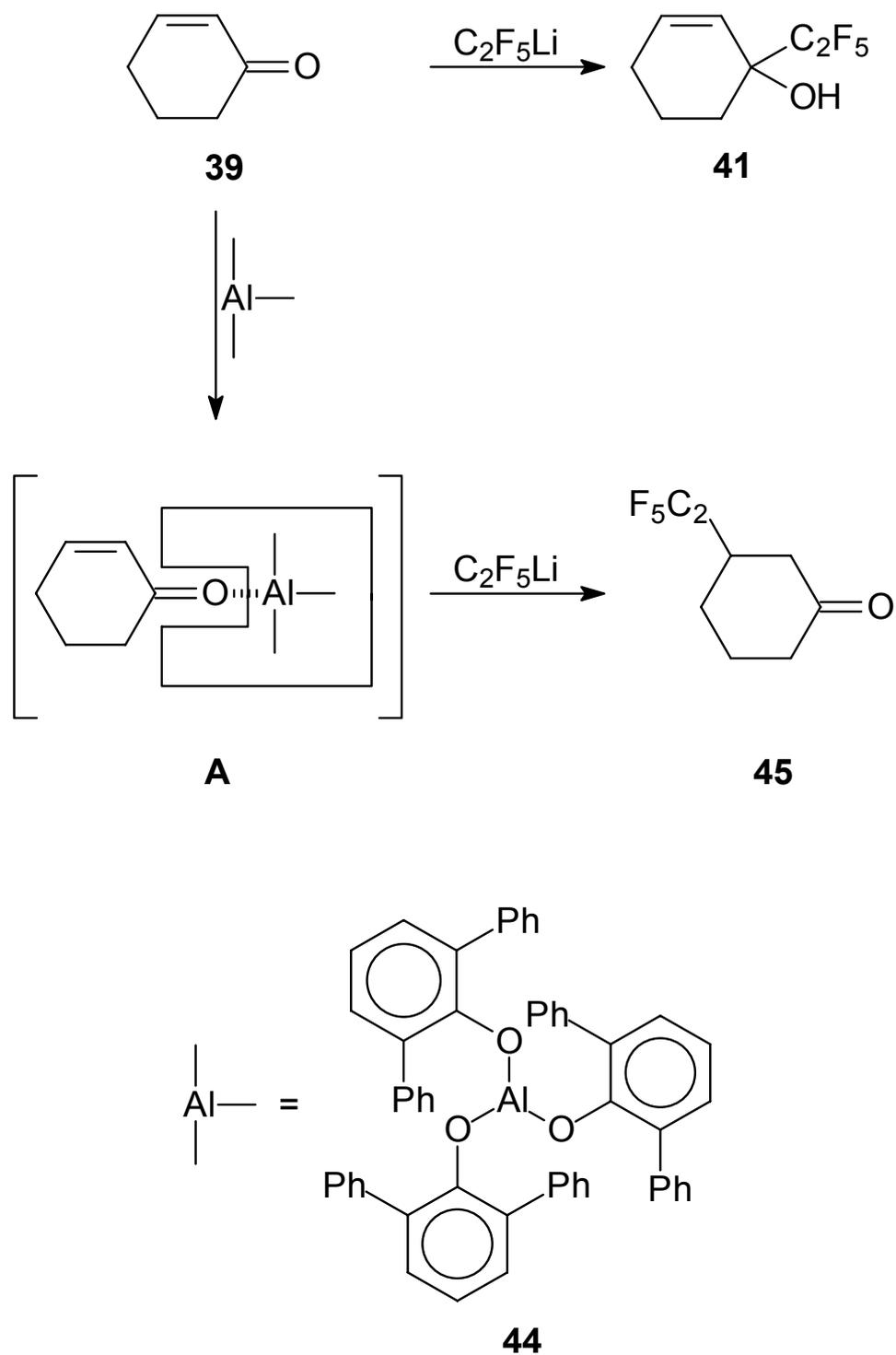
3 Regioselektive Pentafluorethylierung

3.1 Einleitung

Bei α - β -ungesättigten Verbindungen besteht für nukleophile Angriffe prinzipiell die Möglichkeit einer 1,2- oder einer 1,4-Addition. Im vorangegangenen Kapitel wurde bereits berichtet, dass PFELi regiospezifisch die 1,2-Position angreift. Bei nicht fluorierten wie auch bei fluororganischen Nukleophilen haben sich Organokupferverbindungen in einigen Fällen als 1,4-selektive Reagenzien bewährt.^[101-103] Um für den Angriff von PFELi die Bevorzugung der 1,4-Addition zu bewerkstelligen, bietet sich aber eine weitere Möglichkeit an, die von Yamamoto *et al.* entwickelt wurde. Hierbei wird der Sauerstoff der α - β -ungesättigten Carbonylgruppe durch Komplexierung mit einer Aluminium-Lewis-Säure von sehr großer Raumerfüllung für weitere Angriffe abgeschirmt,^[104-106] ein Konzept, das wir in unserer Arbeitsgruppe auf die erste regiospezifische 1,4-Trifluormethylierung von α - β -ungesättigten Carbonylen anwenden konnten.^[107]

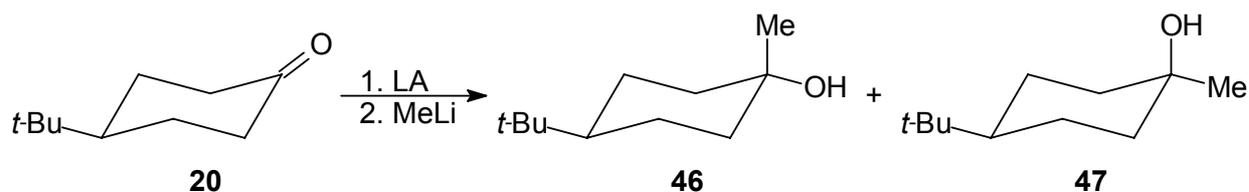
Yamamoto konnte bereits auf diese Art und Weise die 1,4-Addition von PFELi, das nach der Gassman-O'Reilly-Methode prägeneriert wurde, realisieren.^[62] Als Lewis-Säure dient hierbei Aluminium-tris(2,6-diphenylphenoxid) **44** (Schema 18). Neben PFELi reagieren auch Trifluorethyllithium und Pentafluorphenyllithium in guten bis sehr guten Ausbeuten spezifisch zum 1,4-Addukt, wenn die Ketofunktion zuvor mit Lewis-Säure **3** geschützt wurde.

Diesem Prinzip folgend kann weiter durch Komplexierung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon **20** mit den Lewis-Säuren Methylaluminium-bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxid) **48** sowie Methylaluminium-bis(2,4,6-tri-*tert*-butylphenoxid) **49** in einer Addition metallorganischer Nukleophile eine sehr

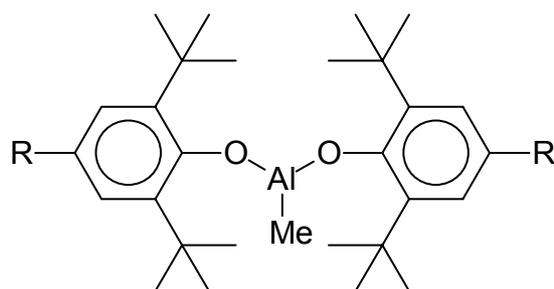


Schema 18

hohe Stereoselektivität zugunsten des äquatorialen-Alkohols **46** erzielt werden, in Schema 19 am Beispiel von Methyllithium gezeigt.^[108]



LA	Ausbeute [%]	Verhältnis 46 : 47
48	84	99 : 1
49	92	99.5 : 0.5



R = Me : **48**
R = *t*Bu: **49**

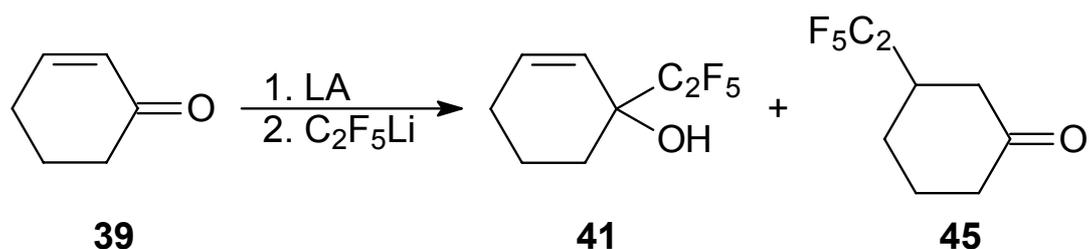
Schema 19

3.2 Regiospezifische 1,4-Addition von PFELi

Die von Yamamoto durchgeführte 1,4-Addition von PFELi an Cyclohex-2-enon **39**^[8] soll mit aus Pentafluorethan generiertem PFELi wiederholt werden. Reagierte die PFELi-Spezies bisher unabhängig von ihrer Darstellungsmethode in vergleichbarer Art und Weise, kommt es bei dieser Reaktion zu einem unerwarteten Reaktionsverlauf; 1,2-Addukt **41** wird exklusiv mit einer Ausbeute von 59% erhalten. Der Unterschied bei beiden PFELi-Darstellungsmethoden ist die Anwesenheit von Methylbromid im Falle von Pentafluoridethan als Ausgangsverbindung, da hier die Lithiierung mit einem Komplex aus Methylolithium und Lithiumbromid durchgeführt wird. Führt man

die Reaktion in Anwesenheit von Lithiumbromid durch, steigt die Ausbeute des 1,4-Addukts, bis dieses bei einem dreifachen Lithiumbromid-Überschuss mit hoher Selektivität gebildet wird (Schema 20). Zieht man in Betracht, dass bei der regiospezifischen 1,4-Trifluormethylierung von α - β -ungesättigten Carbonylen die besten Ergebnisse mit einem dreifachen Überschuss von Kalium-*tert*-butoxid bzw. Tetramethylammoniumfluorid erzielt werden können,^[7] ist eine für die vollständige Abschirmung der Carbonylgruppe essentielle sechsfache Koordination von Aluminium eine mögliche Erklärung. Ohne geeignete Liganden, in diesem Fall Bromid aus dem überschüssigen Lithiumbromid, kann die Koordinationszahl sechs bei Aluminium nicht im ausreichenden Maße sichergestellt werden, worunter die Regioselektivität erheblich leidet.

Neben dem wenig wirtschaftlichen Aluminium-tris(2,6-diphenylphenoxid) **44** werden auch andere, wohlfeilere Lewissäuren als Schutzgruppen für die regioselektive Addition von PFELi untersucht. Methylaluminium-bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxid) **48** und Aluminium-tris(2,6-dichlorophenoxid) **50** erweisen sich aber, wohl aufgrund unzureichender sterischer Abschirmung, als ungeeignet (Schema 20), so dass die Verwendung von **44** als Lewis-Säure ohne Alternative bleibt. Die teure Komponente von Verbindung **44**, 2,6-Diphenylphenol, kann aber problemlos in reiner Form zur Wiederverwendung aus dem Reaktionsgemisch recycled werden, so dass diese Methode präparativ interessant bleibt.



Lewis-Säure	C _{LiBr} : C ₁	NMR-Ausbeute 41 [%]	NMR-Ausbeute 45 [%]
44	0	61	0
44	1	42	<1
44	2	29	37
44	3	<4	56
48	3	64	17
50	3	28	0

Schema 20

3.3 Stereospezifische Reaktion von PFELi mit 4-*tert*-Butylcyclohexanon **20**

PFELi reagiert mit 4-*tert*-Butylcyclohexanon **20** zu einem Gemisch aus äquatorialem **34** und axialem Alkohol **35**. Wird Keton **20** vor der PFELi-Zugabe mit Lewis-Säure **48** komplexiert, um nach der Methode von Yamamoto sehr selektiv den äquatorialen Alkohol **34** zu erhalten, findet entgegen den Erwartungen praktisch keine Reaktion statt. Unter Umständen ist die Ketofunktion am Sechsring zu stark für den Angriff durch PFELi abgeschirmt.

4 Epoxidöffnungen mit PFELi

4.1 Einleitung

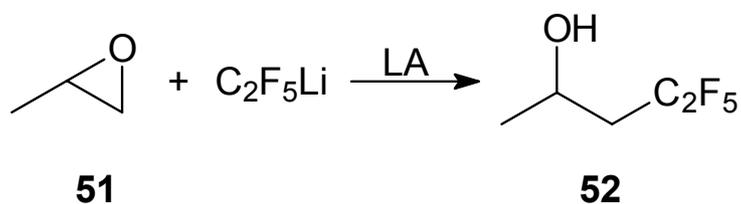
Die nucleophile Öffnung von Epoxiden ist eine wichtige Reaktion in der Organischen Chemie.^[109] Gerade reaktive Epoxide können ohne weitere Aktivierung in der Regel mit metallorganischen Reagenzien umgesetzt werden, wobei im Falle von Grignardverbindungen auch Halohydrine entstehen können, wenn statt der Organomagnesium- die Magnesium-Halogen-Bindung mit dem Epoxid reagiert.^[110] Allgemein stellen Halohydrine die dominierenden Nebenprodukte dar, sobald ein Halogenid im Reaktionsgemisch zugegen ist.^[111] Organokupferverbindungen haben sich am effektivsten in Bezug auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion erwiesen.^[109,112-114] Ihre Reaktivität kann durch Zuhilfenahme einer Lewissäure erheblich gesteigert werden,^[115] ein Prinzip, das generell auf die Öffnung von Epoxiden angewendet werden kann. So werden unter Anderem BF_3 -Etherat,^[116] und Cu(I) -Salze^[117] als Aktivatoren verwendet. Es wird auch über Epoxidöffnungen mit Trichloressigsäure berichtet, die in diesem Fall sowohl als Aktivator als auch in Form von Trichloracetat als Nukleophil fungiert. Hierbei werden aber Gemische aus der Addition an den Kohlenstoff sowie an den Epoxid-Sauerstoff erhalten.^[118] Titanotetrachlorid wurde bereits erfolgreich verwendet, um Epoxide direkt zum Chlorhydrin umzusetzen^[119] und um sie für die Öffnung mit trimethylsilylierten Enolethern zu aktivieren^[120]. Über Titanocenchlorid-Dimere vermittelten single electron transfer können Epoxide reduktiv zu β -Titanoxyradikalen geöffnet und so in typischen Radikalreaktionen umgesetzt werden.^[121,122]

Ebenfalls wurden bereits verschiedene fluorierte organische Bausteine eingesetzt. So wurde über die Öffnung von Epoxiden mit Perfluoralkyl-Grignardreagenzien^[91] sowie mit fluorierten Vinylithiumverbindungen unter BF_3 -Etherat Aktivierung berichtet^[123,124]. Perfluorierte Olefine copolimerisieren

mit verschiedenen Epoxiden zu hochfluorierten Ethern.^[125] In einer von Triethylbor induzierten radikalischen Reaktion können α,β -ungesättigte Epoxide durch 1,4-Addition von Perfluoralkylverbindungen geöffnet werden.^[126] Bezüglich der Reaktion von Perfluoralkyllithium-Verbindungen mit Epoxiden diskutieren Uno und Suzuki nicht publizierte Ergebnisse der Reaktion von Tridecafluoriodhexan und Styroloxid.^[77] Bei der *in situ*-Generierung des Perfluorhexyllithiums mittels Methyllithium/Lithium-bromid wird demnach neben dem α -perfluoralkyliertem Alkohol als Zielprodukt auch das β -Bromhydrin gebildet, bei Reaktion lediglich mit Butyllithium, also in Abwesenheit von Lithiumbromid, spezifisch der perfluorhexylierte Alkohol. Es wird weder über andere Regioisomere, noch eine Aktivierung des Epoxides berichtet.

4.2 Reaktionen von PFELi mit Epoxiden

Die Reaktivität und Regioselectivität von C_2F_5Li gegenüber Epoxiden soll im Folgenden untersucht werden. Zunächst wurde die optimale Reaktionsführung in Reaktionen mit Propenoxid **51** ermittelt (Schema 21), dann eine Reihe von verschiedenen Epoxiden umgesetzt.



Schema 21

Die Reaktionsbedingungen wurden aufgrund der Natur des PFELi mit einer Reaktionstemperatur von -78°C und Diethylether als Lösungsmittel stets gleich gewählt. Ein erster Vorversuch ohne eine zusätzliche Hilfskomponente, bei dem keine Reaktion von Epoxid **51** und PFELi festgestellt werden konnte, machte die Notwendigkeit einer Lewisäure als Aktivator offensichtlich. Tabelle 2 fasst dieses zusammen. Überraschenderweise ergab nur die Verwendung von Titantetrachlorid in äquimolarer Menge eine gute Ausbeute von 78%. Titantetraethylat, Titantetra*i*sopropylat und Titantetratriflat erwiesen sich als ungeeignete Aktivatoren, ebenso Kupfer(II)-Cyanid, Kupfer(II)-Triflat und BF_3 -Etherat. Lediglich mit Lithiumbromid konnte noch eine Ausbeute von immerhin 10% erzielt werden. Auf die Synthese und Verwendung der fluorierten Analoga der leistungsfähigen Organokupfer-verbindungen,^[109,112-114] wurde aufgrund der bekannten speziellen Reaktivität von Perfluoralkyl-Kupferderivaten, von vorneherein verzichtet.^[127]

Tab. 2: Für die Öffnung von Propenoxid **51** verwendete Lewis-Säuren und dabei erzielte Ausbeuten:

Lewis-Säure (LA)	NMR-Ausbeute [%]
TiCl₄	78
Ti(OEt) ₄	0
Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	0
Ti(OTf) ₄	0
Cu(CN) ₂	0
Cu(OTf) ₂	0
BF ₃ ·Et ₂ O	0
LiBr	10

Propenoxid **51** wird von PFELi regiospezifisch an der reaktiveren Position 1 nucleophil angegriffen und so nach Hydrolyse ausschließlich zum Alkohol **52** umgesetzt. Erwartungsgemäß wird bei dieser Reaktion auch das Chlorhydrin 1-Chlorpropan-2-ol als Nebenprodukt gebildet.^[111,119] Für alle hier vorgestellten Epoxidöffnungen unter Titantetrachlorid Aktivierung (Tab. 3) gilt, dass der Umsatz der Reaktion nahezu quantitativ ist und das einzige auf die Ausbeute bezogen relevante Nebenprodukt das entsprechende Halohydrin ist. 4,4,5,5,5-Pentafluoropentan-2-ol **52** wurde bereits durch Reduktion von 4,4,5,5,5-Pentafluoropentan-1.2-oxid mit LiAlH_4 dargestellt.^[128]

Tabelle 3 fasst die verschiedenen Umsetzungen zusammen. Analog Epoxid **51** reagiert auch 1.2-Butenoxid **53** regiospezifisch zu Alkohol **54**. Anders verläuft die Reaktion von Styroloxid **55**. Während bei den Epoxiden **51** und **53** Position 2 sowohl durch den positiven induktiven Effekt der Alkylgruppen elektronisch als auch sterisch deaktiviert ist, stellt der Phenylring beim Styroloxid **55** zwar auch ein sterisches Hindernis dar, aktiviert gleichzeitig aber auch durch seinen negativen induktiven Effekt. Unter Umständen noch entscheidender ist, dass im Falle von Styroloxid **55** ein intermediär gebildetes benzylisches sekundäres Kation **A** postuliert werden kann, welches wesentlich stabiler ist, als die im Fall der Epoxide **51** und **53** gebildeten Alkylkationen **B** (Abb. 17).

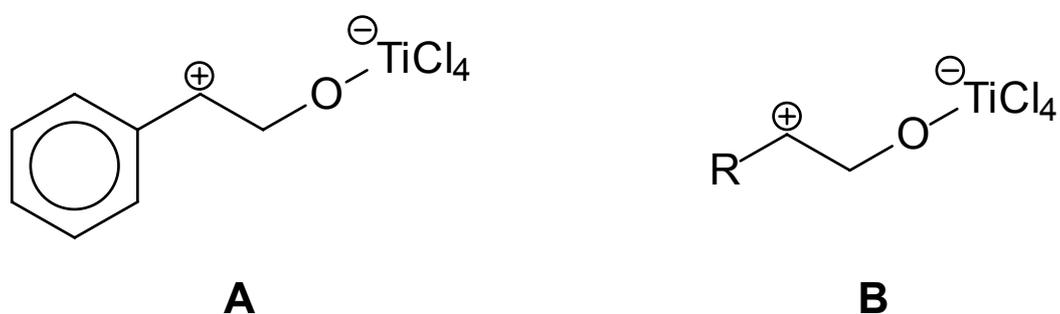
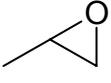
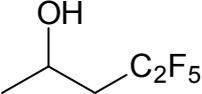
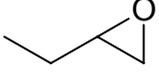
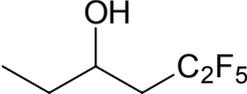
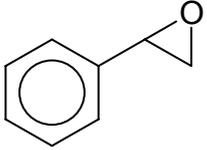
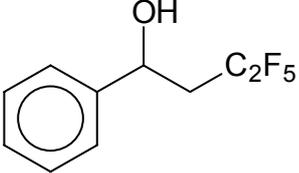
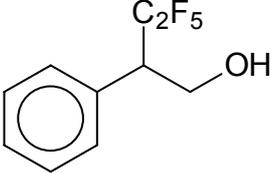
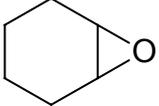
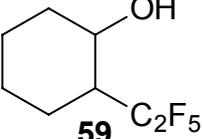
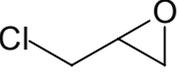
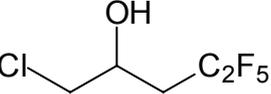
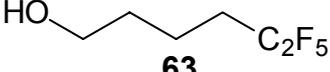
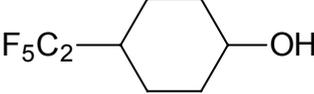
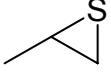
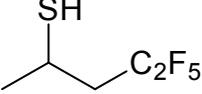


Abb. 17: Zwischenstufen bei der Aktivierung von Benzyl- und Alkylepoxiden mit Titantetrachlorid.

Tab. 3: Liste der durchgeführten Epoxidöffnungen.

Epoxid	Produkt	Ausbeute [%] ^a
 51	 52	(78)
 53	 54	(73)
 55	 +  56 57	(27) + (34) 14 + 28
 58	 59	(62), 53
 60	 61	(18)
 62	 63	0
 64	 65	0
 66	 67	0

^a(NMR-Ausbeute), isolierte Ausbeute.

Entsprechend werden beide Regioisomere **56** und **57** im Verhältnis 7 : 9 gebildet. Über die Entstehung beider Regioisomere wurde ebenfalls im Zuge der Öffnung von Styroloxid mit Organokupfer- und Kupratreagenzien berichtet.^[111] Das verhältnismäßig unreaktive Cyclohexenoxid **58** reagiert zum 2-Pentafluorethylcyclohexanol **59** mit einer Ausbeute von 64%. Die Umsetzung mit Epichlorhydrin **60** ergab aber nur eine Ausbeute von 18 %. Dies hätte durch eine Wechselwirkung des TiCl_4 mit dem Epichlorhydrin-Chloratom erklärt werden können, die eine ausreichende Aktivierung des Epoxides verhindert. Die Verwendung von TiCl_4 im doppelten molaren Überschuss führte aber zu keiner signifikanten Erhöhung der Ausbeute.

THF **62** und der Bicyclus **64** konnten mit dieser Methode nicht geöffnet werden. Das heißt, dass auch THF als Lösungsmittel verwendet werden kann. Auch Propensulfid **66** zeigte keine Reaktivität unter diesen Bedingungen, so dass diese Methode auf Epoxide beschränkt zu sein scheint.

Die NMR-Spektren dieser Verbindungen sind aufgrund des asymmetrischen Kohlenstoffs und der direkten Nachbarschaft der sowohl Wasserstoff als auch Fluor tragenden Alkylgruppe zu diesem von erheblicher Komplexität und konnten nur mit großem Messaufwand von Johannes Stelten ausgewertet werden. Als Beispiel sei auf ausgewählte Spektrenausschnitte der Isomere **56** und **57** verwiesen. So sind die beiden Fluoratome der CF_2 -Gruppe von **56** magnetisch nicht äquivalent und geben je eine Duplett von Duplett von Duplett-Aufspaltung, wobei sie mit dem jeweils anderen Fluoratom koppeln sowie mit den Wasserstoffen der benachbarten CH_2 -Gruppe, die ebenfalls magnetisch inäquivalent sind (Abb. 18). Tabelle 4 fasst die Auswertung dieses Spektrenausschnitts zusammen.

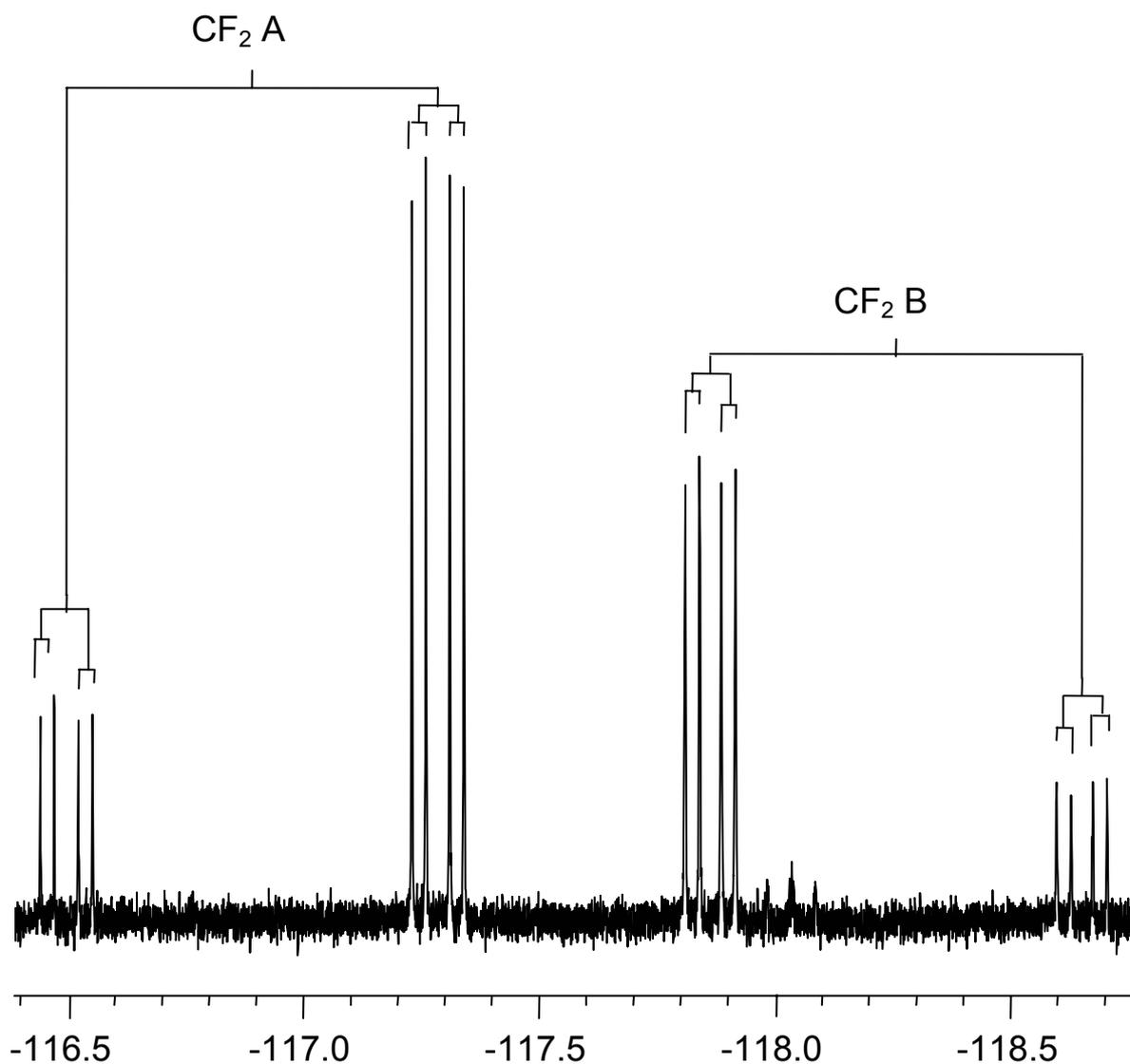


Abb. 18: Ausschnitt aus dem ^{19}F -NMR-Spektrum von **56**, aufgenommen in CDCl_3 bei 339 MHz.

Tab. 4: Auswertung des ^{19}F -NMR-Spektrums der CF_2 -Gruppe von **56**.

Zuordnung ^{19}F	Chemische Verschiebung δ [ppm]	Kopplungen [Hz]
CF ₂ A	-116.9	d 267.0 ^2J CF ₂ B d 27.4 ^3J CH ₂ B d 10.0 ^3J CH ₂ A
CF ₂ B	-118.3	d 267.1 ^2J CF ₂ A d 25.8 ^3J CH ₂ A d 10.3 ^3J CH ₂ B

Abb. 19 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **57**. Die beiden inäquivalenten Wasserstoffe der CH_2 -Gruppe koppeln miteinander und mit dem benachbarten CH -Wasserstoff, was zu einer Duplett von Duplett-Aufspaltung führt. Der CH_2A -Wasserstoff koppelt außerdem noch mit dem CF_2A -Fluor, so dass für diesen Wasserstoff schließlich eine Duplett von Duplett von Duplett-Aufspaltung erhalten wird (Tab. 5). Im ^{19}F -NMR-Spektrum können die analogen Aufspaltungen für die Fluoratome beobachtet werden.

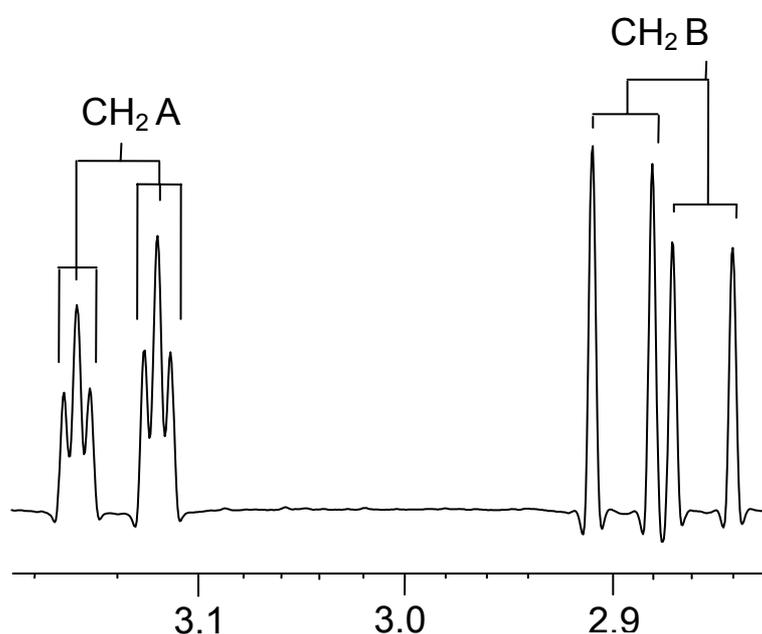


Abb. 19: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **57** in CDCl_3 bei 360 MHz: CH_2 .

Tab. 5: Auswertung des ^{19}F -NMR-Spektrums der CH_2 -Gruppe von **57**.

Zuordnung ^{19}F	Chemische Verschiebung δ [ppm]	Kopplungen [Hz]
$\text{CH}_2\text{ A}$	3.14	d 14.1 $^2\text{J CH}_2\text{B}$
		d 2.7 $^3\text{J CH}$
		d 1.9 $^4\text{J CF}_2\text{A}$
$\text{CH}_2\text{ B}$	2.87	d 14.1 $^2\text{J CH}_2\text{ A}$
		d 10.6 $^3\text{J CH}$

5 Darstellung pentafluorethylierter Ketone

5.1 Einleitung

Ketone mit zwei unterschiedlichen Substituenten bilden eine Gruppe beliebter Synthesebausteine in der Organischen Chemie, da sie reaktiv für eine Vielzahl von Folgereaktionen sind. Sie können beispielsweise leicht als Elektrophil in einer nukleophilen Addition umgesetzt werden und so chirale Alkohole bilden. Ist einer der Substituenten des Ketons eine fluorierte Gruppe, hat dies zwei Vorteile. Zum einen wird das Keton noch reaktiver gegenüber einem nukleophilen Angriff, zum anderen wird auf diese Weise sehr einfach Fluor in die Folgemoleküle eingeführt.

Es sind bereits zahlreiche Darstellungsmethoden für perfluoralkylsubstituierte Ketone bekannt. So kann eine der klassischen Ketonsynthesen, die Oxidation sekundärer Alkohole mit Natriumdichromat in Schwefelsäure, auch bei trifluormethylierten, sekundären Alkoholen angewendet werden.^[129] Außerdem können Trifluoressigsäure und Heptafluorbuttersäure mit verschiedenen Grignard-Reagenzien zu den korrespondierenden Ketonen umgesetzt werden.^[129] In einer Modifizierung dieser Reaktion, bei der Lithium-Trifluoracetat umgesetzt wird, muss kein großer Überschuss an Grignard-Reagenz eingesetzt werden.^[130] Indes führt die Addition von Grignard-Reagenzien an Trifluoracetonitril nur in schlechten Ausbeuten zu den korrespondierenden trifluormethylierten Ketonen.^[131] Haszeldine berichtet über die Darstellung trifluormethylierter Ketone durch Addition von Trifluormethylmagnesiumiodid an verschiedene Säurechloride unter Druck in schlechten bis mäßigen Ausbeuten, wobei die Bildung weiterer Produkte, etwa der durch zweifache Addition entstehenden Alkohole, nicht überprüft wurde und seine Arbeiten mit Trifluormagnesiumbromid im Allgemeinen nicht als reproduzierbar gelten.^[91] Ebenfalls in schlechten Ausbeuten kann die Darstellung trifluormethylierter Ketone durch Alkylierung

von Trifluoracetat unter anschließender Hydrolyse realisiert werden.^[132] Bessere Ausbeuten liefert die Umsetzung von *N,N*-Dialkyltrifluoracetamid mit organometallischen Reagenzien.^[133,134] Aufbauend auf den Arbeiten von McBee^[135], Levine^[136,137] sowie Campbell^[138] können Trifluoressigsäureester zum Teil in guten Ausbeuten selektiv zum korrespondierenden Keton umgesetzt werden.^[139] Durch die Addition von Perfluoralkyllithium-Reagenzien an Perfluoralkylester können so auch perfluorierte Keton synthetisiert werden.^[140] Bei beiden Darstellungsmethoden ist von entscheidender Bedeutung, dass die perfluorierten Reste das intermediär gebildete, lithiierte Halbketal stabilisieren und so eine weitere Reaktion zum Alkohol verhindern.^[44] Wird bei der Umsetzung von Estern mit Rupperts Reagenz in unpolaren Lösemitteln gearbeitet, können die korrespondierenden trifluormethylierten Ketone in z.T. sehr guten Ausbeuten erhalten werden.^[141] Perfluorierte Ketone können durch Fluorierung bereits teilweise fluorierter Ether mit Kobalttrifluorid und anschließender Hydrolyse,^[142] durch Fluorierung chlorierter Vorstufen mit Kaliumfluorid-Systemen,^[143] durch aluminium-induzierten Zersetzung korrespondierender perfluorierter Epoxide,^[144] durch Kondensation von Methyl- und Ethylperfluorcarboxylate mit Natrium,^[145] durch die verwandte Reaktion von Ethylperfluoralkylcarboxylsäuren mit Natriumalkoxiden,^[146] durch die Reaktion von Ethylperfluoralkylcarboxylaten mit Perfluor-Grignard- und Lithiumreagenzien^[147] sowie durch Aerosol-Direktfluorierung^[148] und Fluorierung mit elementarem Fluor oder Kobalttrifluorid^[149] von nichtfluorierten Ketonen. Eine elegante Synthese α -halogener, trifluormethylierter Ketone verläuft über die Halogenierung und anschließende Hydrolyse trifluormethylierter Enamine.^[150] Nur durch elektronegative Gruppen aktivierte Ester können unter Barbier-Bedingungen mit Trifluorbrommethan und Zink zu den korrespondierenden Ketonen wie z. B. Hexafluoraceton umgesetzt werden.^[151] Coe und Mitarbeiter haben über die Bildung eines Perfluor*isobutyl*-difluorbrommethylketons durch thermische Zersetzung eines komplizierten, hochfluorierten Epoxides bei 330 °C in Gegenwart von Brom

berichtet.^[152] α -Perfluoralkylierte Ketone können durch formal kationische Perfluoralkylierung von Trimethylsilyl-Enolethern mit Perfluoralkyliodonium-trifluormethylsulfonaten bzw. -sulfaten durchgeführt werden.^[153]

Durch die Addition einer stark elektronenziehenden Gruppe, wie Pentafluorethyl an einen Ester oder ein Säurechlorid, wird das daraus resultierende Keton noch reaktiver als das ursprüngliche Edukt. Die Reaktion läuft also in der Regel weiter bis zum Alkohol und kann nicht auf der Stufe des Ketons angehalten werden, so dass bestenfalls Gemische aus Keton und Alkohol erhalten werden. Bei der Umsetzung von Estern kommt es hierbei auf die Stabilität des intermediär gebildeten lithiierten Halbketals an, dass durch elektronenziehende Perfluoralkylgruppen stabilisiert wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Trifluormethylgruppe sehr viel besser stabilisiert, als die Pentafluorethylgruppe.^[140] Zur Darstellung pentafluorethylierter Ketone können folglich nicht ohne weiteres für trifluormethylierte Ketone probate Synthesestrategien angewendet werden. Gassmann und O'Reilly haben berichtet, dass eine Reihe von Estern mit PFELi gezielt zum Keton umgesetzt werden kann, wenn bei einer Reaktionstemperatur von $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ gearbeitet wird.^[74] Dieser direkte und wohlfeile Zugang soll zur Darstellung verschiedener pentafluorethylierter Ketone genutzt werden.

5.2 Reaktionen von PFELi mit Estern

Die Addition von PFELi an einen Ester führt zunächst zum instabilen lithiierten Halbketal **A**, das leicht unter Abgabe eines Alkoholats zum Keton **B** zerfällt. Dieses kann dann schnell mit in der Reaktionslösung vorhandenem PFELi zum Alkohol weiterreagieren (Schema 22).

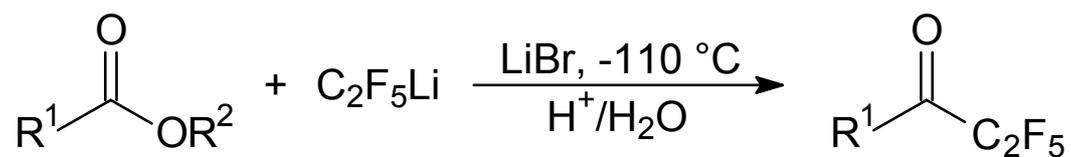
In der Regel reagiert PFELi unabhängig von der Darstellungsmethode in vergleichbarer Art und Weise. Offenbar wird Halbketal **A** aber in der Reaktionsumgebung von PFELi generiert aus Pentafluoriodethan besser stabilisiert als in der von PFELi generiert aus Pentafluorethan. Ein Unterschied besteht in der Anwesenheit von Lithiumbromid in ersterer Darstellungsmethode durch Verwendung eines Methyllithium-Lithiumbromid Komplexes zur Lithiierung des Pentafluoriodethans. Intermediat **A** hat einen salzartigen Charakter, ein polarerer Umfeld sowie eine möglicherweise stabilisierende Komplexierung sollten Auswirkungen auf seine Stabilität haben. Eine Versuchsreihe mit unterschiedlichen Mengen von zugesetztem Lithiumbromid bestätigt diese Vermutung. Erst bei bezogen auf PFELi äquimolarer Lithiumbromid Zugabe können die Ergebnisse von Gassmann und O'Reilly wiederholt, ja sogar übertroffen werden (Tabelle 6). Die Anwesenheit von Lithiumbromid ist von entscheidender Bedeutung für eine ausreichende Stabilisierung von Halbketal **A**.

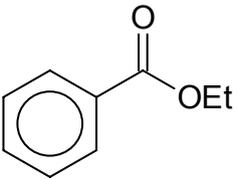
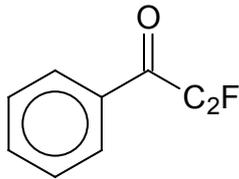
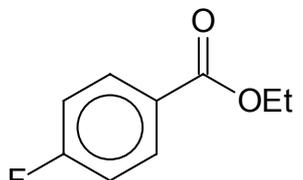
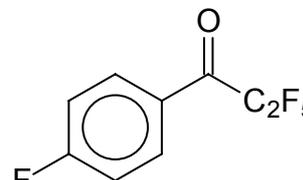
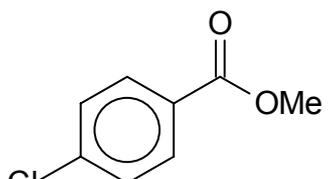
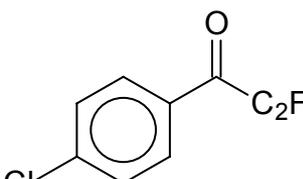
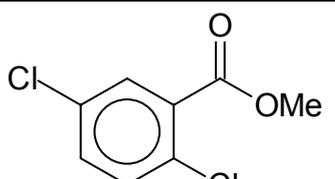
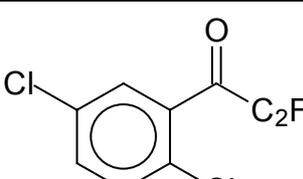
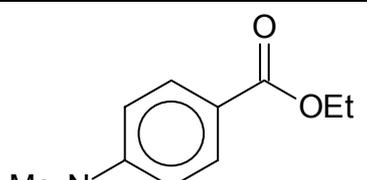
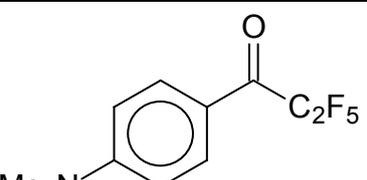
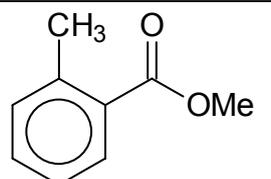
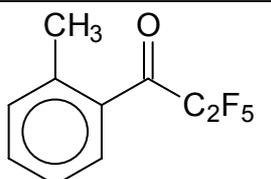
Tab. 6: Korrelation aus Produktverteilung und eingesetzter Menge an Lithiumbromid bei der Umsetzung von Benzoesäureethylester **68** mit PFELi.

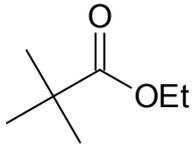
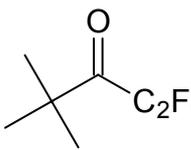
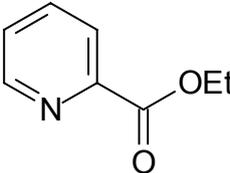
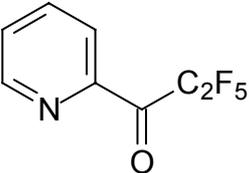
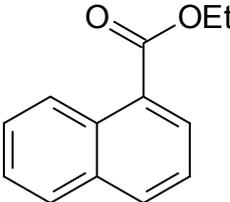
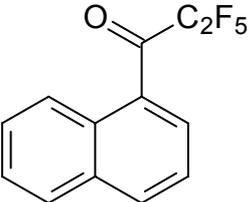
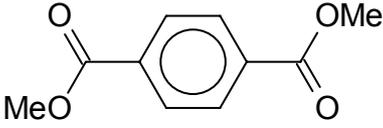
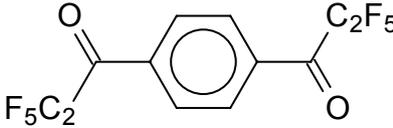
[LiBr] ^a	NMR-Ausbeute 69 [%]	NMR-Ausbeute 70 [%]
= 1/5 [68] = 1/15 [PFELi]	38	42
= [68] = 1/3 [PFELi]	63	18
= [PFELi]	79	0

^a[Konzentration]

Mit den so gefundenen optimalen Reaktionsbedingungen wird eine Reihe von Estern zu ihren korrespondierenden pentafluorethylierten Ketonen umgesetzt (Schema 24).



Ester	Keton	Ausbeute [%] ^a
 68	 69	(92) 79
 71	 72	(85) 76
 73	 74	(89) 80
 75	 76	(91) 75
 77	 78	(18)
 79	 80	(90) 70

 <p style="text-align: center;">81</p>	 <p style="text-align: center;">82</p>	(69)
 <p style="text-align: center;">83</p>	 <p style="text-align: center;">84</p>	(21) 13
 <p style="text-align: center;">85</p>	 <p style="text-align: center;">86</p>	(77) 71
 <p style="text-align: center;">87</p>	 <p style="text-align: center;">88</p>	(8)

^a(NMR-Ausbeute), isolierte Ausbeute.

Schema 24

Die arylsubstituierten Ester **68**, **71**, **73**, **75**, **79** und **85** reagieren in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den korrespondierenden Ketonen. Diese sind alle Flüssigkeiten, die sich destillativ gut reinigen lassen. Der *p*-Dimethylaminbenzoesäureester **77** hingegen reagiert in so schlechter Ausbeute, dass nur wenig vom Keton **78** zur Strukturbestimmung isoliert werden konnte. Dies hat vermutlich zwei Gründe. Zum einen deaktiviert der *para*-Substituent mit seinem starken mesomer schiebenden Effekt die Esterfunktion erheblich für einen nukleophilen Angriff. Zum anderen ist Ester **77** bereits bei Raumtemperatur sehr schlecht in Diethylether und auch THF löslich. Da die Reaktion bei -110°C , also bei entsprechend schlechterer Löslichkeit durchgeführt wird, kann dies auch einen großen Einfluss auf die

Reaktivität haben. Bei der Aufarbeitung von Keton **79** fällt auf, dass nach der Hydrolyse noch etwa 30% vom korrespondierenden Halbketal vorhanden sind, die sich erst sehr langsam im Laufe der Destillation zu Verbindung **79** umsetzen.

Keton **81**, als ein Beispiel für die Umsetzung eines alkylsubstituierten Esters, wird zwar mit einer akzeptablen Ausbeute von 69% gebildet, lässt sich aber aufgrund des Siedepunktes nicht isolieren. Immerhin kann eine konzentriertere Hexan/Diethylether-Lösung gewonnen werden, deren Konzentration mit Hilfe eines inneren Standards (Benzotrifluorid) ermittelt werden kann. Diese Lösung kann weiter umgesetzt werden. Eine Charakterisierung von Keton **81** durch massenspektroskopische Untersuchung dieser Lösung ist möglich.

Das pyridinylsubstituierte Keton **84** wird unter diesen Bedingungen nur in schlechten Ausbeuten gebildet, was nicht überrascht, da bekannt ist, dass das intermediäre lithiierte Halbketal in diesem Fall bereits bei -78°C ausreichend stabil ist, um die exklusive Synthese von Keton **84** zu gewährleisten^[74]. Wie schon von Gassman und O'Reilly berichtet, bildet es sehr schnell ein stabiles Hydrat. Im nächsten Abschnitt folgt eine genauere Betrachtung dieser Reaktion.

Diester **87** wird unter diesen Reaktionsbedingungen mit einem Umsatz von knappen 50% zu einem Gemisch umgesetzt. Neben nur 8% Produkt **88** können die Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum noch vermutlich gemischten Halbketalen (zwei Signalgruppen mit etwa 30% und 12%) zugeordnet werden, die z.T. wohl auch nur auf eine einmalige Addition zurückzuführen sind. Hinweise auf die Bildung von Alkoholen können nicht gefunden werden. Die hier vorliegende diverse Produktbildung und schlechte Ausbeute lässt sich unter Umständen auf die schlechte Löslichkeit des Terephthalsäure-dimethylesters **87** in Diethylether und THF zurückführen. Die, wenngleich auch geringe, Produktbildung konnte durch ein Massenspektrum nachgewiesen werden.

5.3 Untersuchungen zur Darstellung von Pentafluorethyl-2-pyridinylketon **84**

Die Umsetzung von Picolinsäureethylester **83** zum Keton **84** erfolgt bei $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ nur in geringer Ausbeute von 21%. Gassman und O'Reilly berichteten, dass diese Reaktion auch bei -78°C exklusiv zum Keton **84** in guter Ausbeute von 71% führt. Die in diesem Fall überraschend hohe Stabilität des Halbketals kann durch Intermediat **C** erklärt werden (Abb. 20).^[74] Der Pyridinyl-Stickstoff kann hier als zusätzlicher π -Donor für das Lithiumatom, das bereits am Halbketalat komplexiert ist, fungieren, so dass intramolekular ein die negative Ladung stabilisierender Fünfring aufgespannt wird.

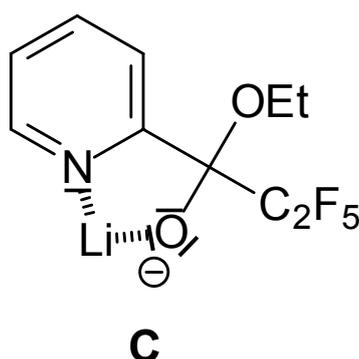
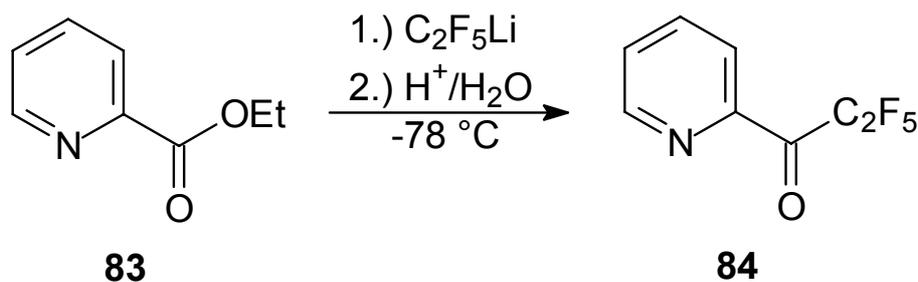


Abb. 20: Das freie Elektronenpaar des Pyridinyl-Stickstoffs ermöglicht eine stabilisierende Chelatisierung des Lithiums im Intermediat **C**.

Wird diese Reaktion mit PFELi, welches ohne Lithiumbromid generiert wurde, bei -78°C und nicht -110°C wiederholt und in einem zweiten Versuch gezielt Lithiumbromid zugegeben, kommt es zu einem überraschendem Ergebnis, da Lithiumbromid hier weiter reichende Auswirkungen hat, als bisher angenommen (Schema 25).

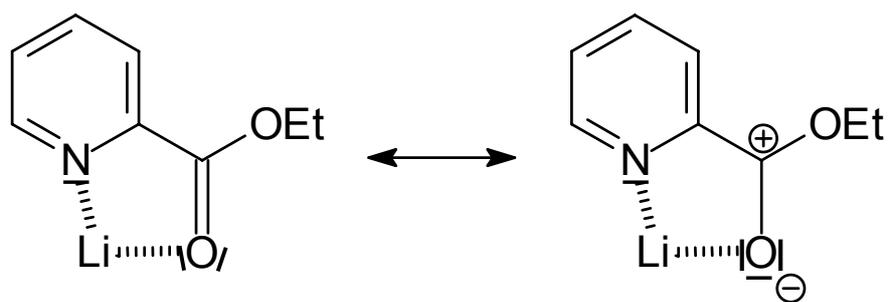


Reaktion	Ausbeute [%] ^a
Ohne LiBr	(30)
Mit LiBr	(71), 70
Gassman, O'Reilly ^[74]	71

^a(NMR-Ausbeute), isolierte Ausbeute.

Schema 25

Ohne Zugabe von Lithiumbromid liegt die NMR-Ausbeute (als Halbketal und Hydrat) bei nur 30%. Allein durch die Zugabe von Lithiumbromid wird die Ausbeute mehr als verdoppelt und liegt mit 71% genau im Bereich der Reaktion von Gassman und O'Reilly. Da auch in Abwesenheit von Lithiumbromid kein zweimaliger Angriff von PFELi zum Alkohol erfolgt, ist die postulierte Stabilisierung durch Zwischenstufe **C** offenbar nicht notwendig für die gezielte Synthese von Keton **84**. Vielmehr scheint Lithiumbromid Ester **83** für den Angriff durch PFELi zu aktivieren. Auch hierfür lässt sich ein fünfgliedriges Intermediat **D** unter Zuhilfenahme des Stickstoffs als π -Donor formulieren (Schema 26). Die mesomeriestabilisierte positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff ist ein gutes Argument für die erfolgte Aktivierung von Ester **83**.



D

Schema 26

6 Darstellung 3-pentafluorethylierter *E*-Zimtsäuren

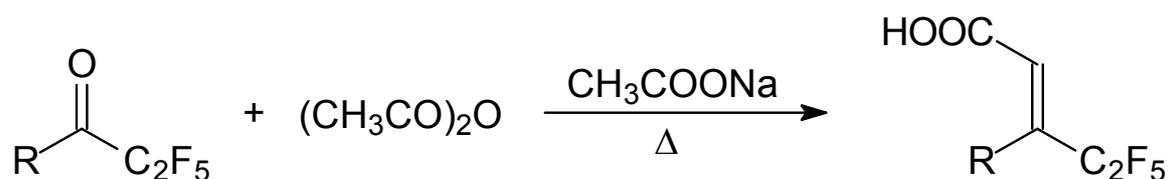
6.1 Einleitung

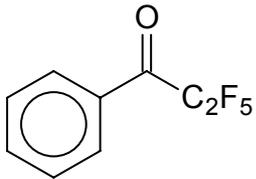
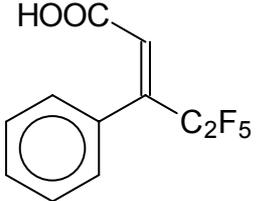
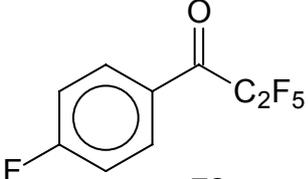
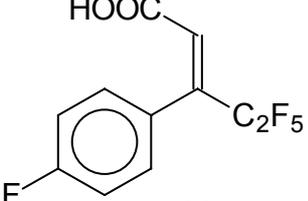
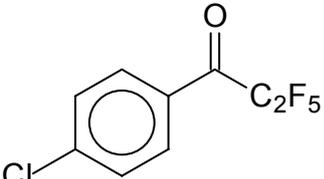
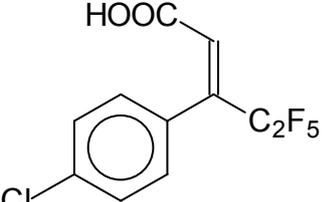
Verschieden substituierte Zimtsäuren dienen als wichtige und vielseitige Bausteine in der organischen Synthese. Ihre 3-trifluormethylierten Analoga haben ihrerseits als 1,3-Dielektrophile in einer Vielzahl fluororganischer Synthesen Verwendung gefunden, oft bei der Darstellung biologisch aktiver Verbindungen.^[155-157] Die Synthese dieser wichtigen fluorierten Synthesebausteine gelingt mittels klassischer präparativer Techniken, etwa der Wittig^[155]- oder Reformatsky-Reaktion^[158], der Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung^[156,157] bzw. der Claisen Kondensation^[159], ausgehend von fluorierten Acetophenonen. Indes verfügen diese Umsetzungen, an die sich als weiterer Schritt noch eine Hydrolyse anschließen muss, um zur freien Säure zu kommen, oft über eine unzureichende sterische Selektivität und schlechte Ausbeuten.

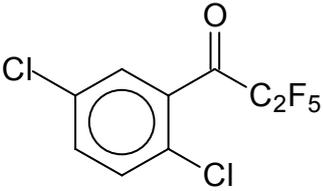
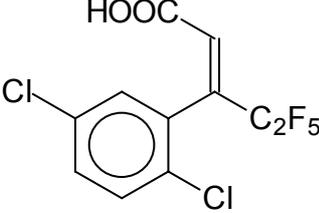
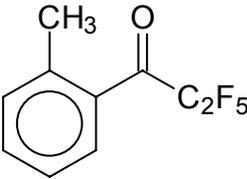
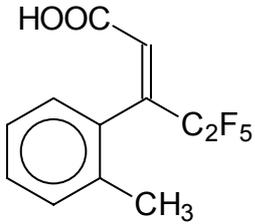
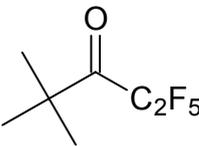
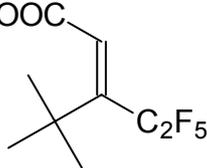
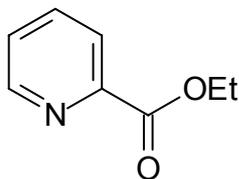
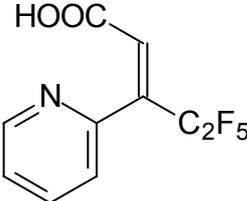
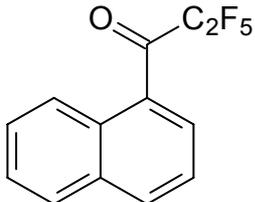
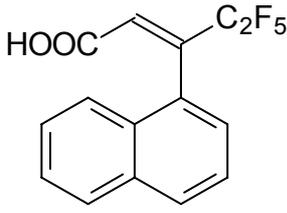
Nach einer erst kürzlich veröffentlichten neuen Synthesestrategie gelingt die Darstellung 3-trifluorethylierter Zimtsäuren aber in guten bis sehr guten Ausbeuten bei hoher Stereoselektivität. Hierbei werden fluorierte Acetophenone in einem Schritt unter Bedingungen der Perkin-Reaktion zu den korrespondierenden Zimtsäuren umgesetzt.^[160] Üblicherweise werden bei der Perkin-Reaktion aromatische Aldehyde wie Benzaldehyd eingesetzt. Dies ist das erste Beispiel für die Kondensation eines Ketons unter diesen Bedingungen. Da im Bereich biologisch aktiver Verbindungen auch pentafluorethylerte Derivate mehr und mehr an Bedeutung gewinnen,^[9,11] soll dieser präparative Ansatz zur Darstellung 3-pentafluorethylierter *E*-Zimtsäuren auf die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen pentafluorethylerten Ketone angewendet werden.

6.2 Reaktionen pentafluorethylierter Ketone unter Perkin-Bedingungen

Die pentafluorethylierten Ketone **69**, **72**, **74**, **76**, **80**, **82**, **84** und **86**, die in akzeptablen bis guten Ausbeuten isoliert werden konnten, werden unter Perkin-Bedingungen umgesetzt (Schema 27).



Keton	Säure	Ausbeute [%]
 69	 89	(98) 74
 72	 90	(93) 66
 74	 91	51

 76	 92	(93) 54
 80	 93	(0)
 82	 94	(0)
 84	 95	(0)
 86	 96	(0)

Schema 27

Mit Ausnahme der Ketone **80**, **82**, **84** und **86** verläuft die Reaktion zu den korrespondierenden Zimtsäuren in sehr guten Ausbeuten. Es ist bemerkenswert, dass die Reaktion in allen Fällen außer Keton **69**, bei dem neben *E*-Zimtsäure **89** auch das *Z*-Isomer mit 2% gebildet wird,

stereospezifisch verläuft, also ausschließlich die *E*-Zimtsäure geformt wird. Im Gegensatz dazu konnte bei den Trifluormethyl-Analoga lediglich eine *E:Z*-Selektivität im Bereich von 91:9 bis 95:5 beobachtet werden. Da die Reaktion beim Chloro-difluoroacetophenon aber ebenfalls unter *E*-Spezifität verläuft,^[160] sind wohl sterische Gründe für die exklusive Produktbildung im Falle der Pentafluoroethylketone verantwortlich.

Die Stereochemie der dargestellten Zimtsäuren wurde über die charakteristischen Kopplungskonstanten der Vinylprotonen^[159] bzw. über die Röntgenstrukturanalyse ermittelt.

Bemerkenswert ist der NMR-analytische Befund bei Verbindung **92**. Zeigen die ¹⁹F-NMR-Spektren der übrigen Zimtsäuren Singulets sowohl für die CF₃- als auch für die CF₂-Gruppe, erscheint die CF₂-Gruppe von **92** als AB-System (Abb. 21).

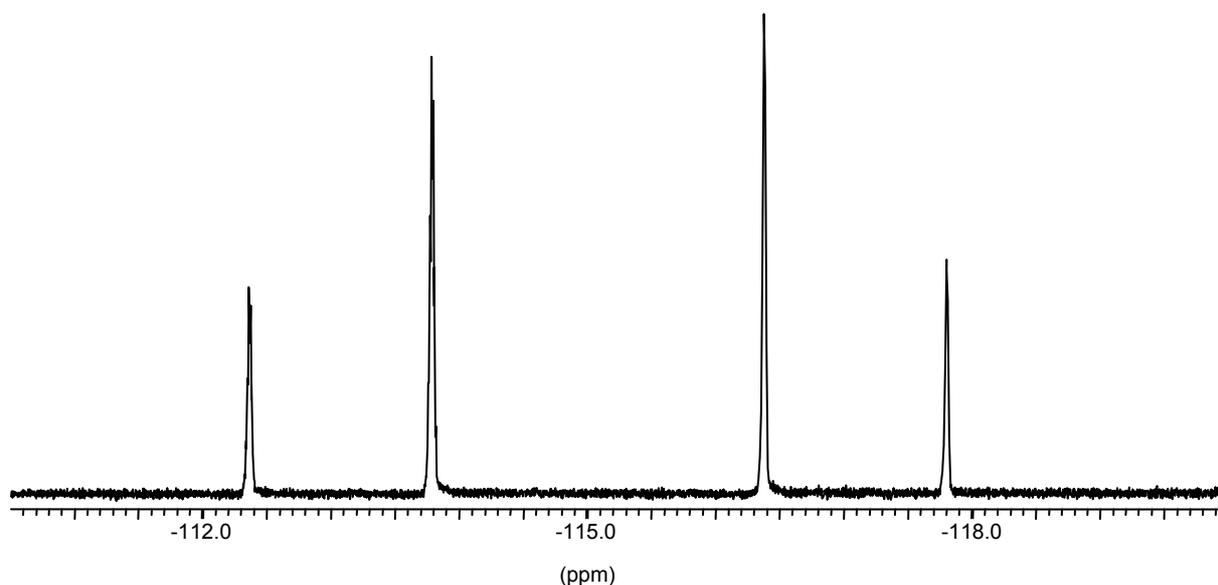


Abb. 21: Ausschnitt aus dem ¹⁹F-NMR-Spektrum von Verbindung **23** im Bereich der CF₂-Gruppe, aufgenommen bei 339 MHz in CDCl₃.

Die hieraus ersichtliche magnetische Inäquivalenz der beiden Fluoratome resultiert offenbar aus einer fehlenden freien Drehbarkeit des chlorierten Phenylrings, die bei den anderen Zimtsäuren vorhanden ist. Es liegt

nahe, dass die sterische Abstoßung zwischen der Pentafluorethylgruppe und dem *o*-Chlorsubstituenten hierfür verantwortlich ist. Ein Vergleich der Röntgenstrukturen von **90** und **92** belegt diese Vermutung (Abb. 22).

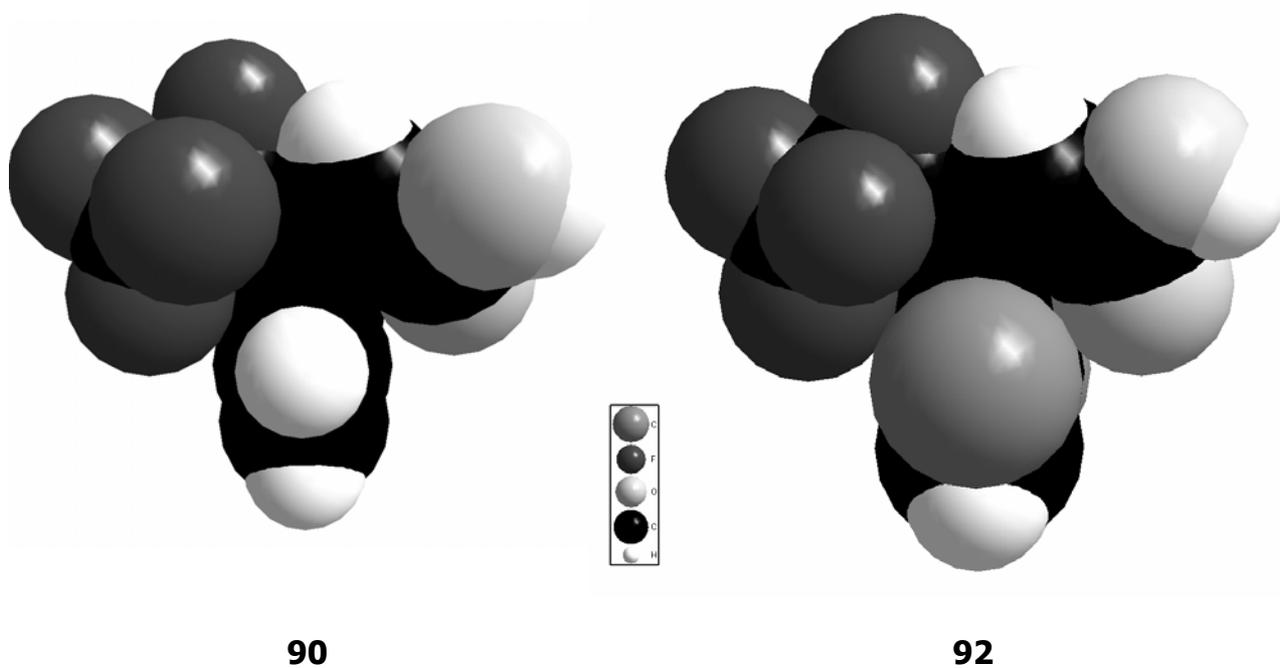


Abb. 22: Röntgenstrukturen von **90** und **92** als Kalottendarstellung.

Der Abstand von *o*-Wasserstoff und dem dichtesten Fluoratom der Pentafluorethylgruppe, H(5)-F(4), liegt bei Verbindung **90** mit 297.9 pm deutlich über der Summe der van-der-Waals-Radien beider Atome, in Lösung spricht also nichts gegen die freie Drehbarkeit von Arylring und Pentafluorethylgruppe. Im Kristall von **92** hingegen beträgt der Abstand des *o*-Chloratoms zum nächstgelegenen Fluoratom lediglich 334.2 pm, ein Wert, nahe der Summe der van-der-Waals-Radien beider Moleküle. Die räumliche Nähe der Elektronenwolken beider elektonegativer Elemente lässt auf eine Abstoßung dieser, mithin einer Einschränkung der freien Drehbarkeit, schließen. Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalysen sind somit konsistent mit den Ergebnissen der NMR-spektroskopischen Untersuchungen.

Die Darstellung der Zimtsäuren **93** und **96** hat die weitere Untersuchung dieses Phänomens intramolekularer sterischer Abstoßung zum Ziel. Beide verfügen in *o*-Position über räumlich anspruchsvolle Struktureinheiten. Überraschenderweise zeigen die korrespondierenden Ketone **80** und **86** keine Reaktion unter den hier besprochenen Bedingungen. Es ist unwahrscheinlich, dass sterische Faktoren für diesen Befund verantwortlich sind, da die Methylgruppe von Keton **80** nicht im stärkeren Maße behindern sollte als der *o*-Chlorsubstituent von Verbindung **76**. Vielmehr sind wohl elektronische Gründe von Bedeutung, offenbar ist gerade in den vorliegenden Fällen die Grenze der Reaktivität unter diesen Bedingungen erreicht. Dass auch die Darstellung von **94** scheitert, liegt unter Umständen daran, dass Keton **82** nur in Lösung eingesetzt werden kann und einen zu niedrigen Siedepunkt hat. Die Verdünnung ist folglich groß und möglicherweise notwendige Temperaturen können nicht erreicht werden. Die Umsetzung von Verbindung **84** scheiterte unter Umständen am Vorhandensein vom korrespondierenden Hydrat.

Verbindung **90** kristallisiert aus einer Mischung von Methylenchlorid und Hexan im Verhältnis 5 : 1 im orthorombischen System aus (Abb. 23). Die C(2)-C(3)-Bindung liegt mit 133.1 pm im Bereich einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die Bindungslänge zwischen C(3) und C(4) beträgt 149.9 pm und die C(3)-C(10)-Bindung ist durch den elektronischen Effekt der Pentafluorethylgruppe mit 152.0 pm etwas aufgeweitet. Die C(1)-O(2)-Bindung liegt mit 122.8 pm im Bereich einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung. Die C(7)-F(1)-Bindung beträgt 136.5 pm. Die Umgebung von C(3) kann mit den Winkeln $C(2)-C(3)-C(4) = 126.5^\circ$, $C(4)-C(3)-C(10) = 116.4^\circ$

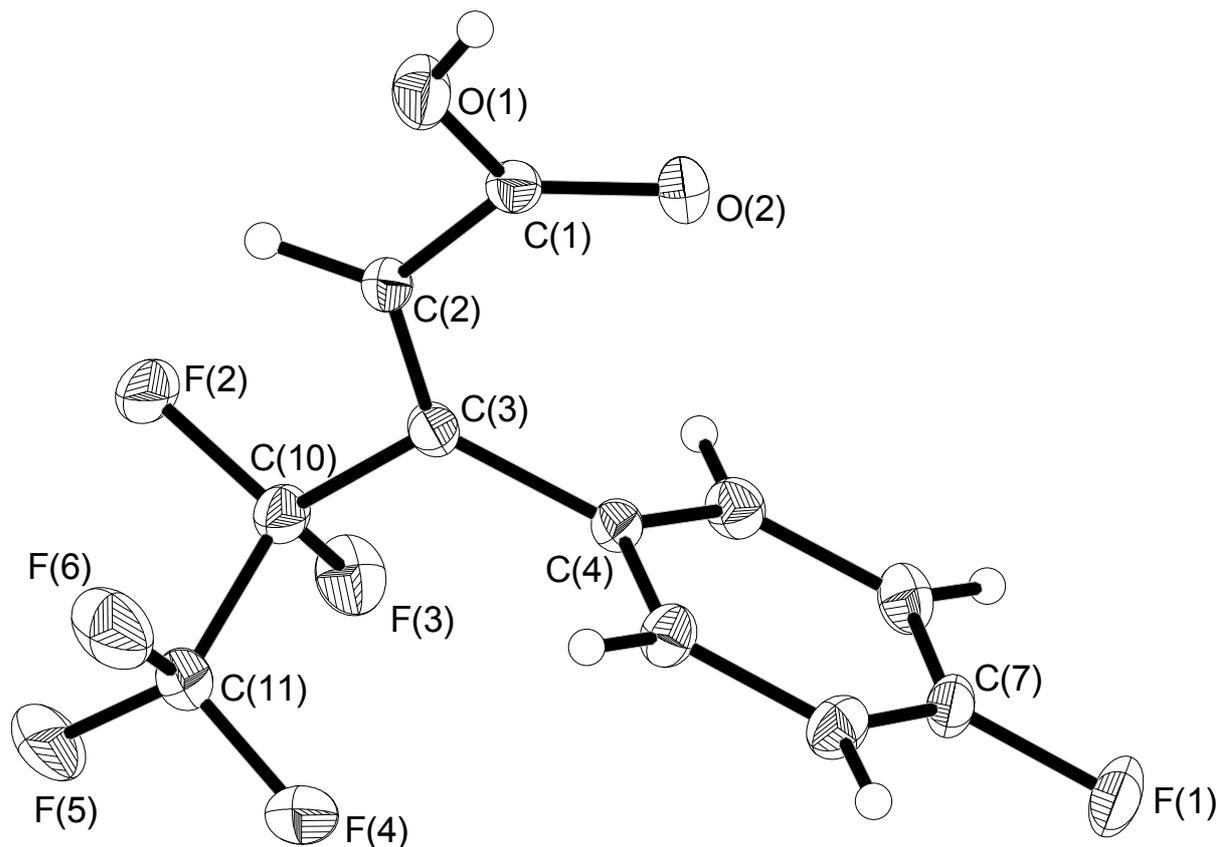


Abb. 23: Struktur von **90** (Schwingungsellipsoide mit 40 %
Wahrscheinlichkeit).

und $C(2)-C(3)-C(10) = 116.9^\circ$ als verzerrt trigonal planar beschrieben werden. Die *E*-Konformation der Zimtsäure wird durch die Kristallstruktur bestätigt, Winkel $C(3)-C(2)-C(1)$ beträgt 124.8° . Der Torsionswinkel $C(2)-C(3)-C(4)-C(5) = 72.3^\circ$ zeigt, dass der Arylring um 17.7° aus der gestaffelten Konformation zur Ebene der Doppelbindung gedreht ist, vermutlich bedingt durch eine Abstoßung mit der Pentafluorethylgruppe.

Durch intermolekulare Wasserstoffbindungen ($d = 200.5$ pm, $D = 267.9$ pm, $\theta = 157.8^\circ$) spannt Zimtsäure **90** eine symmetrische Kette aus gestaffelt gegenüberliegenden, sehr gleichmäßig ausgerichteten, Molekülen auf (Abb. 24). Die Pentafluorethylgruppe und das aromatische Fluoratom weisen nach

außen und bilden durch Dispersionswechselwirkungen ($F(1)-F(4) = 309.3 \text{ pm}$) miteinander eine supramolekulare Assoziation (Abb. 25).

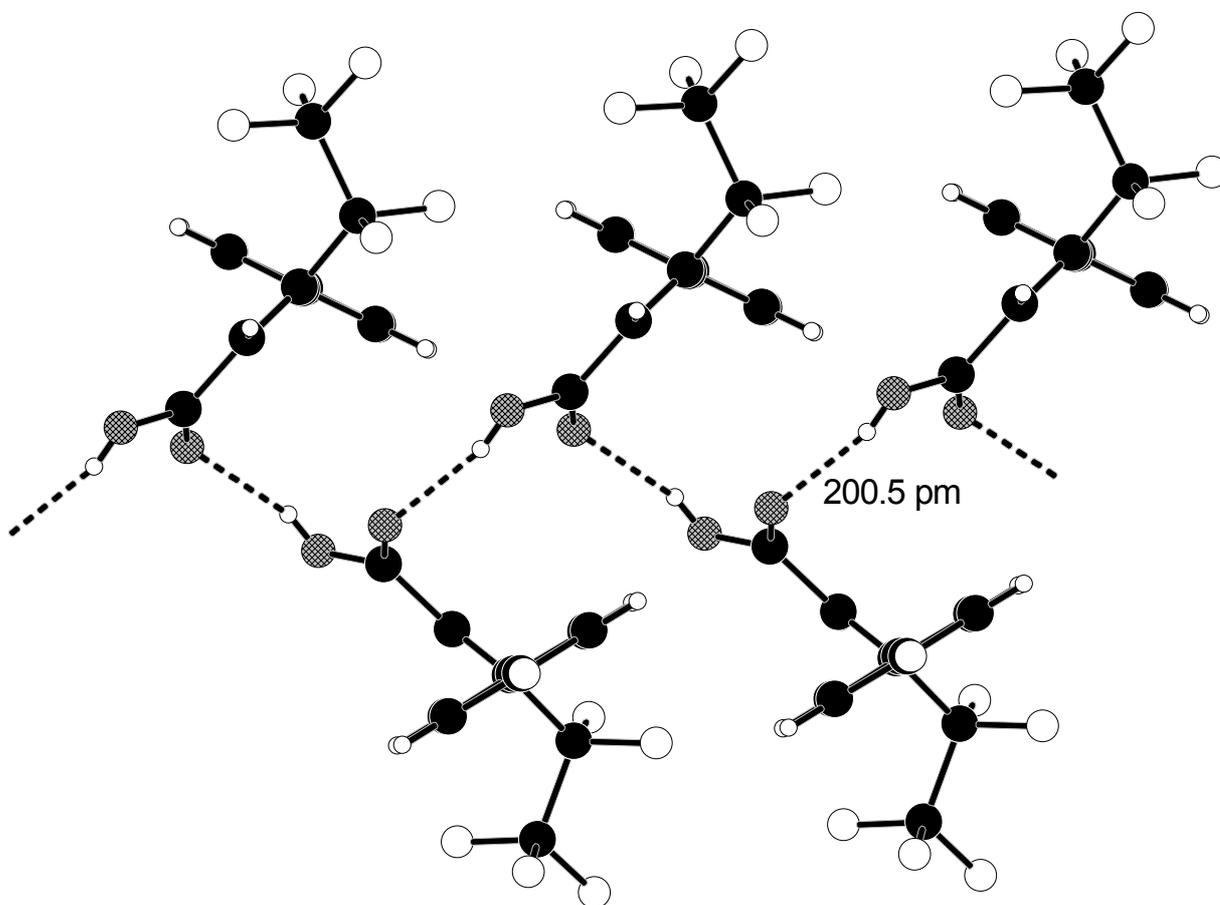


Abb. 24: Supramolekulare Kettenanordnung von **90** durch intermolekulare Wasserstoffbindungen.

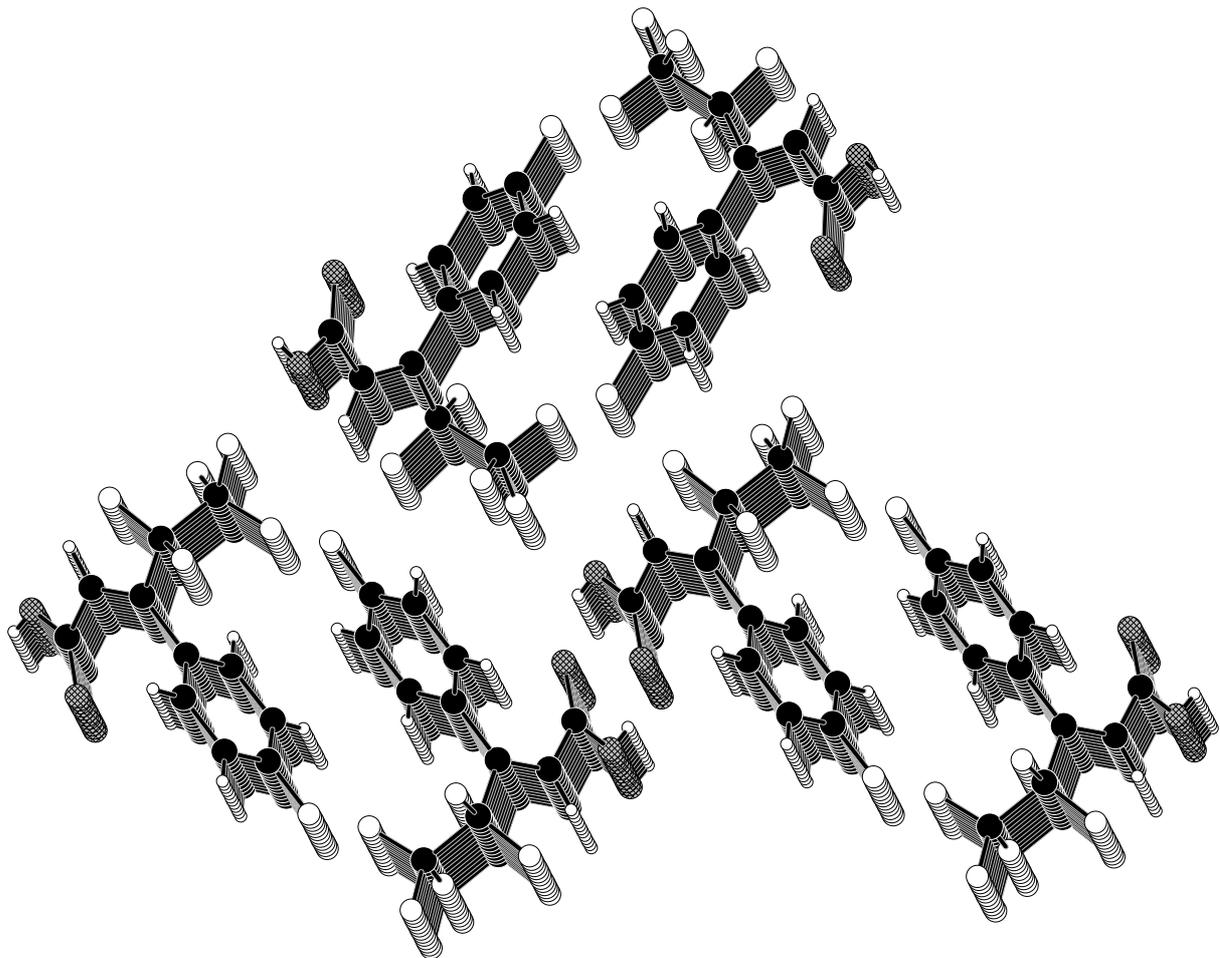
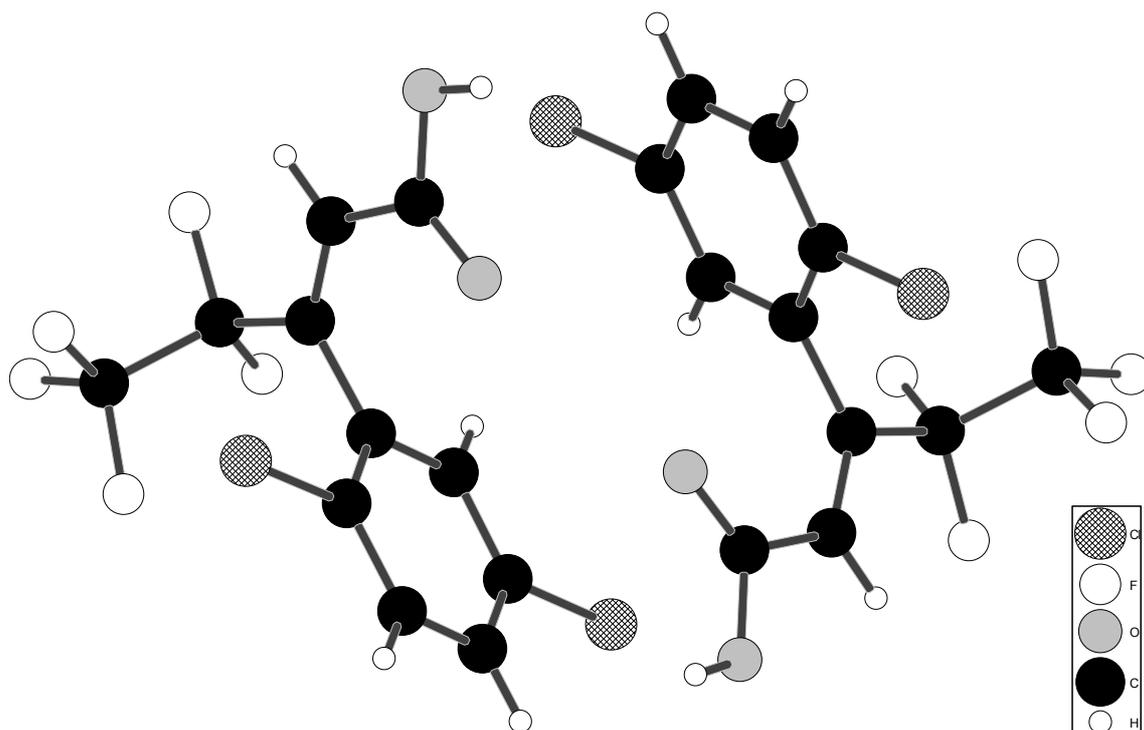


Abb. 25: Ausschnitt aus der supramolekularen Assoziation von **90**, gezeigt entlang der Z-Koordinate.

Verbindung **92** kristallisiert aus Chloroform im triclinen Kristallsystem in der Raumgruppe P-1 aus. Die asymmetrische Einheit des Kristalls wird von zwei Molekülen gebildet (Abb. 26). Zwischen beiden Molekülen bestehen keine starken Wechselwirkungen wie etwa Wasserstoffbindungen. Bindungslängen und Winkel beider Moleküle sind nur leicht unterschiedlich, so dass Bindungsverhältnisse und Konformation von **92** an einem der beiden Moleküle besprochen werden (Abb. 27). Auch hier bestätigt die Röntgenstruktur die *E*-Konformation.

Abb. 26: Die asymmetrische Einheit von **92**.

Die C(2)-C(3)-Doppelbindung ist mit 132.5 pm etwas kürzer als bei **90**, liegt aber wie die C(3)-C(4)-Bindung mit 149.2 pm und die C(3)-C(10)-Bindung mit 152.3 pm nahe an der Vergleichsverbindung. Das verzerrt trigonal-planar koordinierte Kohlenstoffatom C(3) ist von den Winkeln C(2)-C(3)-C(4) = 126.2°, C(2)-C(3)-C(10) = 118.5° und C(4)-C(3)-C(10) = 115.2° umgeben. Die C(1)-O(1)-Einfachbindung beträgt 132.5 pm, die C(1)-O(2)-Doppelbindung 122.4 pm. Die Bindung zum *p*-Chloratom ist mit einer Cl(2)-C(8)-Bindungslänge von 174.4 pm im Vergleich zur Bindung von Cl(1)-C(5) mit 172.7 pm aufgeweitet. Der Torsionswinkel C(5)-C(4)-C(3)-C(2) ist mit 77.4° bei **92** wesentlich größer als bei **90**, der Arylring ist mit 12.5° also weniger stark aus der gestaffelten Anordnung zur Ebene der Doppelbindung herausgedreht. Hier zeigen sich die unterschiedlichen Konformationen der beiden Zimtsäuren sehr deutlich.

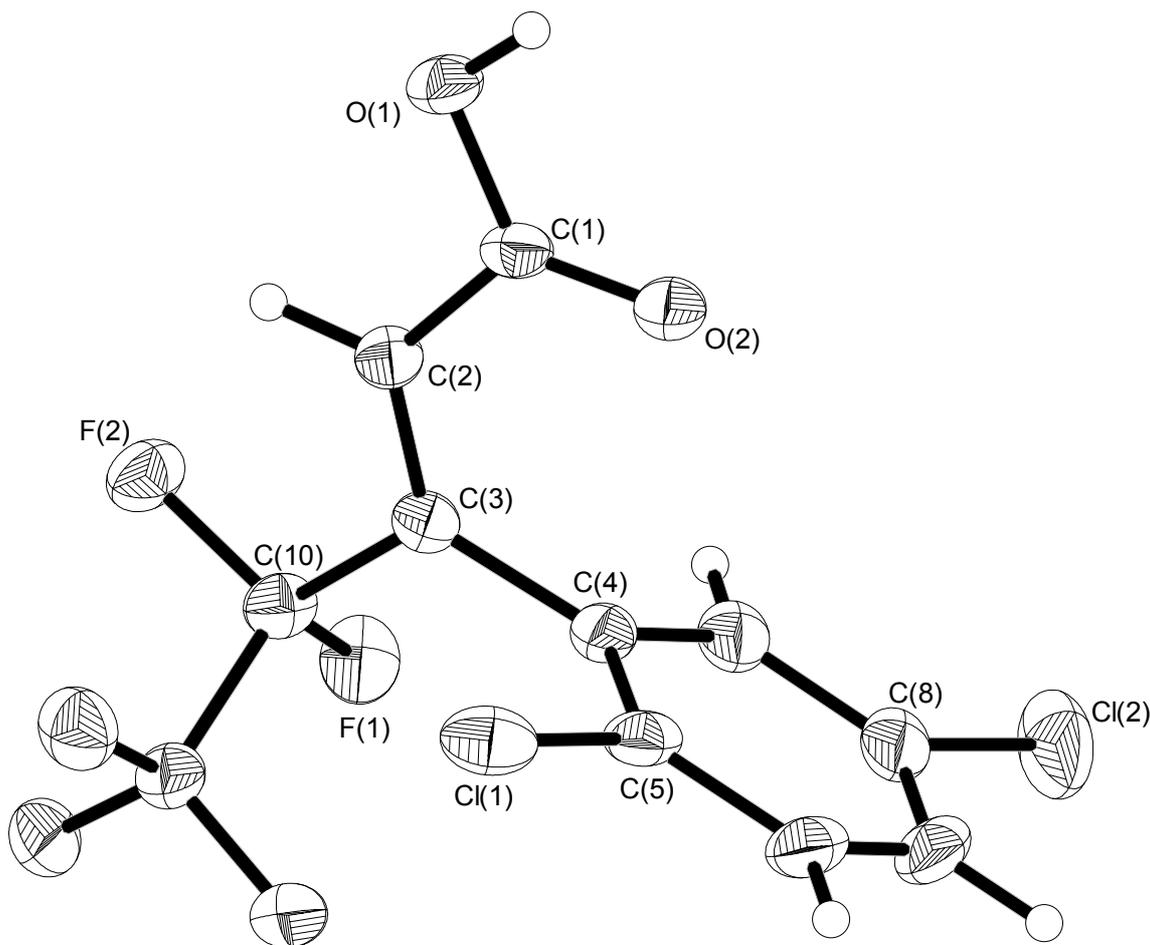


Abb. 27: Struktur von **92** (Schwingungsellipsoide mit 40 %
Wahrscheinlichkeit).

Intermolekular liegen die Moleküle von **92** als wasserstoffbindungsverbrückte Carbonsäuredimere vor, wobei immer zwei identische Moleküle aus zwei asymmetrischen Zentren die Paarungen ausbilden (Abb. 28). Die Wasserstoffbindung ist hierbei als recht stark mit mäßigem kovalenten Anteil zu bezeichnen ($d = 176.0$ pm, $D = 267.6$ pm, $\theta = 166.3^\circ$) und fast planar^[161]. Die Arylringe liegen hierbei vollständig planar zueinander vor. Diese Art der Wasserstoffbindung unterscheidet sich grundlegend von der bei Verbindung **90** vorliegenden.

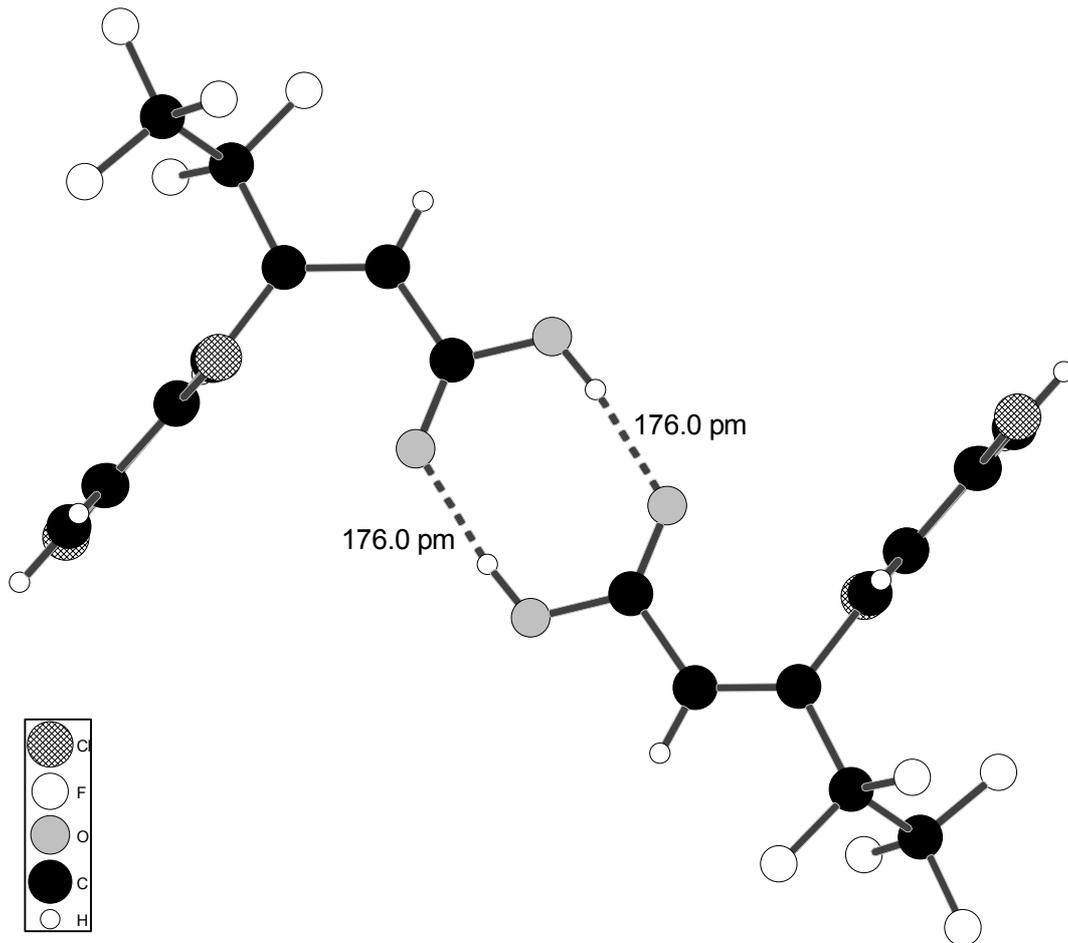


Abb. 28: Intermolekulare Wasserstoffbindung bei **92**.

Diese Carbonsäuredimere liegen übereinander vollständig symmetrisch in gestaffelter Konformation vor. Als supramolekulare Assotiation formieren sich aus diesen hoch geordnete Ketten, welche parallel zueinander angeordnet sind (Abb. 29).

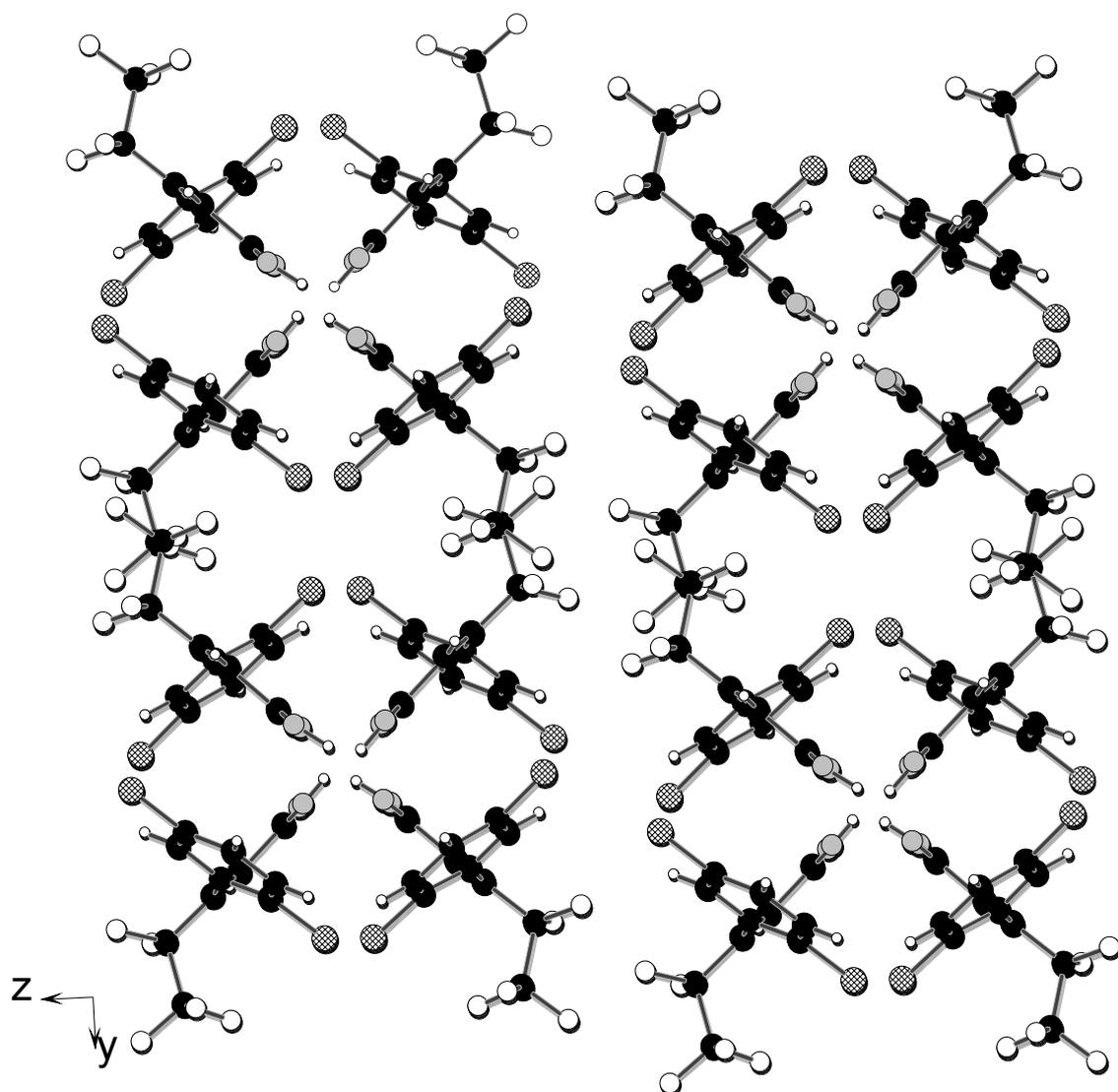


Abb. 29: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von **92** entlang der x-Achse.

7 Darstellung α -pentafluorethylierter Amine und Enamine

7.1 Einleitung

Fluorierte Amine und Enamine stellen wichtige und vielseitige Bausteine in der Fluororganischen Synthese dar. Ihre nicht fluorierten Analoga können etwa durch nukleophile Addition an Imine, eine in der Organischen Chemie verbreitete Synthese, dargestellt werden^[162]. häufig muss das Imin aber erst durch Überführung in des reaktivere Iminium-Salz^[163,164] oder Komplexierung mit einer Lewis-Säure aktiviert werden.^[165,166] Im Falle von PFELi als Nukleophil können Imine unter BF₃-Etherat Aktivierung zu α -pentafluorethylierten Aminen umgesetzt werden; andere Lewis-Säuren sind nicht geeignet, Imine im ausreichenden Maße für den Angriff von PFELi zu aktivieren.^[60] Hierbei addiert sich die Lewis-Säure an das freie Elektronenpaar am Stickstoff und verstärkt auf diese Weise die Polarisierung der Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung.^[167] Unter anderem konnte während der Untersuchungen dieser Additionen Lewis-Säure/Imin-Addukte aus direkten Umsetzungen isoliert werden.^[168-171]

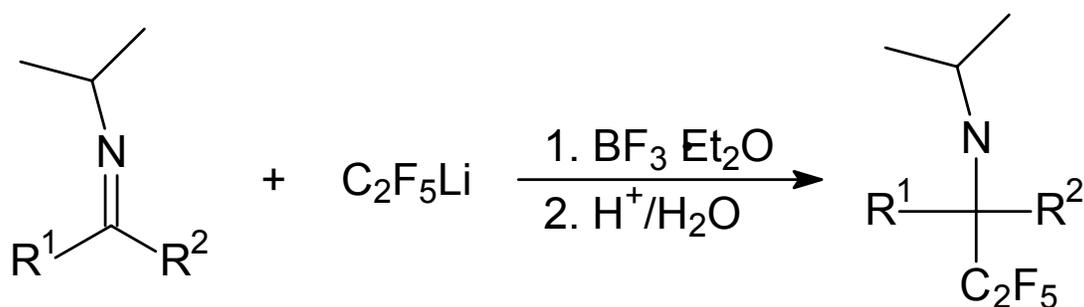
Trifluormethylierte Enamine können durch Wittig-Reaktion mit Trifluoracetylamid^[172], Addition von Diethylamin an Bis(trifluormethyl)acetylen^[173] und Substitution von Fluor bei Arylperfluorpropen durch Dialkylamid^[174,175] dargestellt werden, wobei für diese Reaktionen immer von komplexen und teuren fluorierten Edukten ausgegangen werden muss. Eine wirtschaftlichere Umsetzung von Amidinen mit Tris(diethylamino)phosphit, Bromtrifluormethan und Bortrichlorid ergibt die korrespondierenden trifluormethylierten Enamine in nur schlechten Ausbeuten. Auf diesem Weg gelingt die Synthese von *N*-Methyl-aza-2-trifluormethylcyclopent-2-en aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon.^[176] Die Umsetzung von *N*-Methyl-2-pyrrolidon mit Perfluorhexyllithium, welches nach der Gassman-

O'Reilly-Methode prägeneriert wurde, ergibt unter Aktivierung mit BF₃-Etherat ein Gemisch aus perfluoralkyliertem Halbketal und perfluoralkyliertem Enamin. Das Halbketal spaltet dabei sehr leicht Wasser ab, so dass spezifisch das Enamin isoliert werden kann.^[60]

Prinzipiell soll hier die Darstellung α -pentafluorethylierter Amine durch zwei unterschiedliche Synthesestrategien erfolgen. Einerseits soll PFELi als Nukleophil an Imine addiert, zum anderen in die aktivierte α -Position einer Aminofunktion eingeführt werden (Addition an ein Amid).

7.2 Reaktionen von PFELi mit Iminen

Die Imine **97**, **98** und **99** konnten mit nach neuer Methode prägeneriertem PFELi in analoger Weise zu dem nach Gassmann und O'Reilly dargestellten PFELi unter Aktivierung mit BF₃-Etherat in guten Ausbeuten zu den korrespondierenden Aminen **100**, **101** und **102** umgesetzt werden (Schema 28).



R ¹	R ²	Verbindung
Ph	Ph	97
Ph	Me	98
<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	99

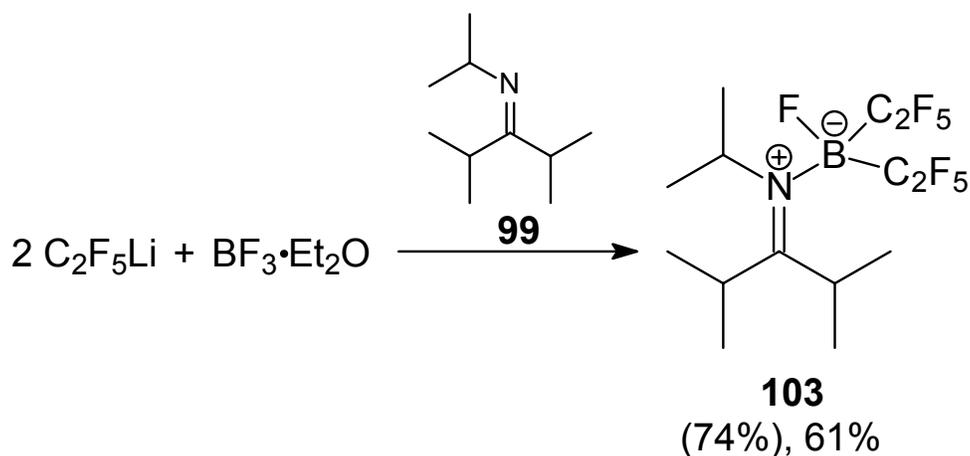
R ¹	R ²	Verbindung	Ausbeute [%] ^a
Ph	Ph	100	(74), 65
Ph	Me	101	(81), 79
<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	102	(73), 61

^a(NMR-Ausbeute), isolierte Ausbeute

Schema 28

7.3 Darstellung eines Boran/Imin-Addukts

Werden Stöchiometrie und Durchführung der Addition von PFELi an *iso*-Propylimin **99** dahingehend geändert, dass Imin **99** zu einer stöchiometrischen Menge BF₃-Etherat und einem Überschuss PFELi gegeben wird, kann Fluorobis(pentafluorethyl)iminoborat **103** als luft- und feuchtigkeitsstabiler Feststoff mit einer isolierten Ausbeute von 61% erhalten werden (Schema 29).



Schema 29

Hierbei ist Borat **103** das einzige Produkt, es werden keine Gemische bezüglich der Anzahl der Pentafluorethylsubstituenten am Bor gebildet. Die Reaktion bleibt auch bei Veränderung der Stöchiometrie produktspezifisch. Wird die Reaktionslösung hydrolysiert, wird Amin **102** mit erhalten, Verbindung **103** nur als Nebenprodukt. Wird bei der bekannten Addition von PFELi an Imin **99** vorsichtig aufgearbeitet, kann Borat **103** und nur dieses als Nebenprodukt isoliert werden. Zwitterion **103** tritt also bei allen Umsetzung dieser Art auf, gleich, welche genauen Reaktionsbedingungen im Einzelnen gewählt wurden. Um zu klären, ob Verbindung **103** eine besonders stabile Zwischenstufe bei der Pentafluorethylierung von Imin **99** ist, oder ein Nebenprodukt, wurde Borat **103** nochmals mit PFELi umgesetzt. Wenn **103** das Intermediat der Umsetzung von Imin **99** zum Amin **102** ist, muss es unter den analogen Bedingungen ebenfalls zu Amin **102** pentafluorethyliert werden. Dies ist aber nicht der Fall, die Umsetzung von Borat **103** mit PFELi findet nicht statt und es kann nur Ausgangsverbindung **103** isoliert werden. Verbindung **103** tritt also als Nebenprodukt der Reaktion auf. Ein solches Borat wurde weder bei den bisherigen Umsetzungen von Iminen mit Perfluoralkyl-Verbindungen erwähnt,^[60]

noch tritt es bei den Reaktionen der Imine **97** und **98** mit PFELi auf. Offenbar kann gerade mit Imin **99** ein stabiles Lewis-Säure-Base Addukt gebildet werden. Gründe hierfür können sowohl elektronische sein, der positive induktive Effekt der *iso*-Propylgruppen erhöht die Lewis-Basizität des Imins, aber auch sterische durch eine Abschirmung der *iso*-Propyl- und Pentafluorethylgruppen.

Borat **103** kristallisiert bei Raumtemperatur aus Methylchlorid im monoclinen Kristallsystem aus (Abb. 30). Die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung C(8)-N(1) ist mit 129.5 pm nur wenig aufgeweitet zur Standarddoppelbindungslänge von 128.0 pm und liegt im Bereich anderer Imin/Boran-Addukte^[168]. Die C(8)-C(9)- und die C(8)-C(12)-Einfachbindung beträgt 151.6 pm bzw. 152.6 pm, die N(1)-C(5)-Bindung 151.5 pm. Die Stickstoff-Bor-Bindung N(1)-B(1) liegt bei 162.2 pm, also im Bereich der Kovalenzradien von 165.0 pm,^[177] und somit zwischen Bis(trifluormethyl)-dimethylaminoboraten (z. B. (NC)(CF₃)₂BNHMe₂ N-B = 158.0 pm)^[196,178] und Tris(pentafluorphenyl)-iminoboraten (z. B. (C₆F₅)₃BN(Bz)=CPhMe N-B = 165.8 pm)^[168]. Die Bor-Kohlenstoff-Bindungen liegen bei 166 pm. Die Bindung vom Fluoratom F(11) zu Bor ist mit 133.9 pm sehr kurz und dokumentiert die π -Rückbindung vom Fluor zum Bor; der Kovalenzabstand zwischen Bor und Fluor beträgt 146.0 pm^[177]. Sie ist sogar signifikant kürzer, als die Bor-Fluor-Bindung in ausschließlich fluorierten Boraten wie K[BF₄] (138.6 pm)^[179], K[B(CF₃)F₃] (139.1 pm)^[180], Cs[B(CF₃)₂F₂] (139.1 pm)^[181] und [B(C₆F₅)₃F]⁻ (142.8 pm)^[182] sowie bei Borat [B(CH₃)F₃]⁻ (142.4 pm)^[183] und dürfte somit zu den kürzesten Bor-Fluor-Bindungen überhaupt gehören. Die Winkel am planaren Stickstoff, C(5)-N(1)-C(8) = 119.4°, (C5)-N(1)-B(1) = 115.7° und C(8)-N(1)-B(1) = 124.9° zeigen eine leichte Verzerrung durch die großen Pentafluoreethyl- und *iso*-Propylgruppen. Diese sorgen auch für eine leichtes Herausdrehen der Substituenten an der Ebene der Doppelbindung, das durch den Torsionswinkel C(5)-N(1)-C(8)-C(9) = 176.1° quantifiziert werden kann. Die Umgebung des Bors

ist verzerrt-tetraedrisch mit F(11) in der Spitze und den Winkeln $F(11)-B(1)-C(1) = 106.0^\circ$, $F(11)-B(1)-C(3) = 105.6^\circ$ und $F(11)-B(1)-N(1) = 108.0^\circ$.

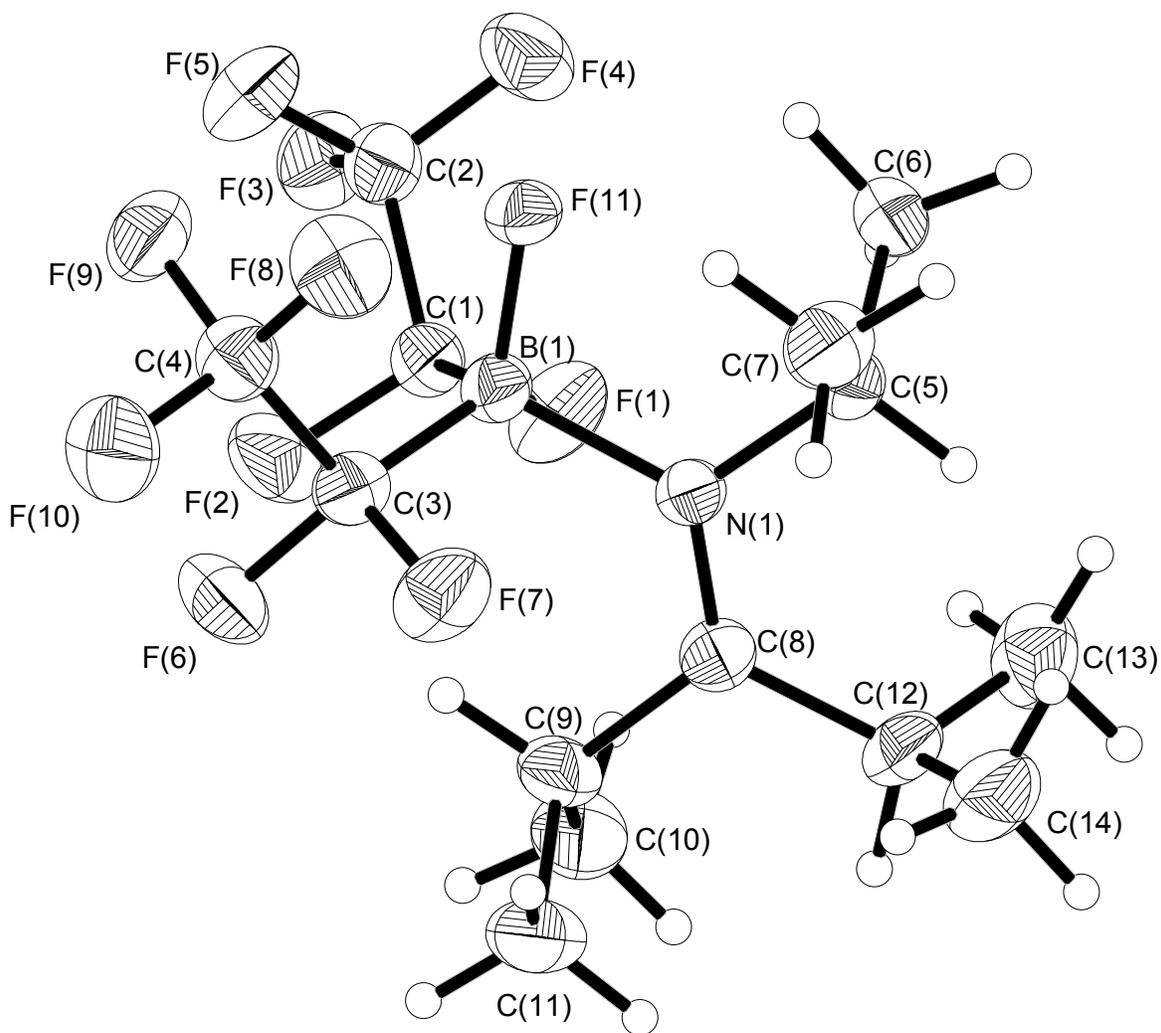


Abb. 30: Struktur von **103** (Schwingungsellipsoide mit 40 % Wahrscheinlichkeit).

Intermolekular bildet **103** parallele Ketten aus abwechselnd um 180° gedrehten Molekülen aus. Hierbei ist die Ausrichtung der Moleküle in parallel nebeneinander liegenden Ketten genau entgegengesetzt, so dass sie nebeneinander verschachtelt vorliegen (Abb. 31).

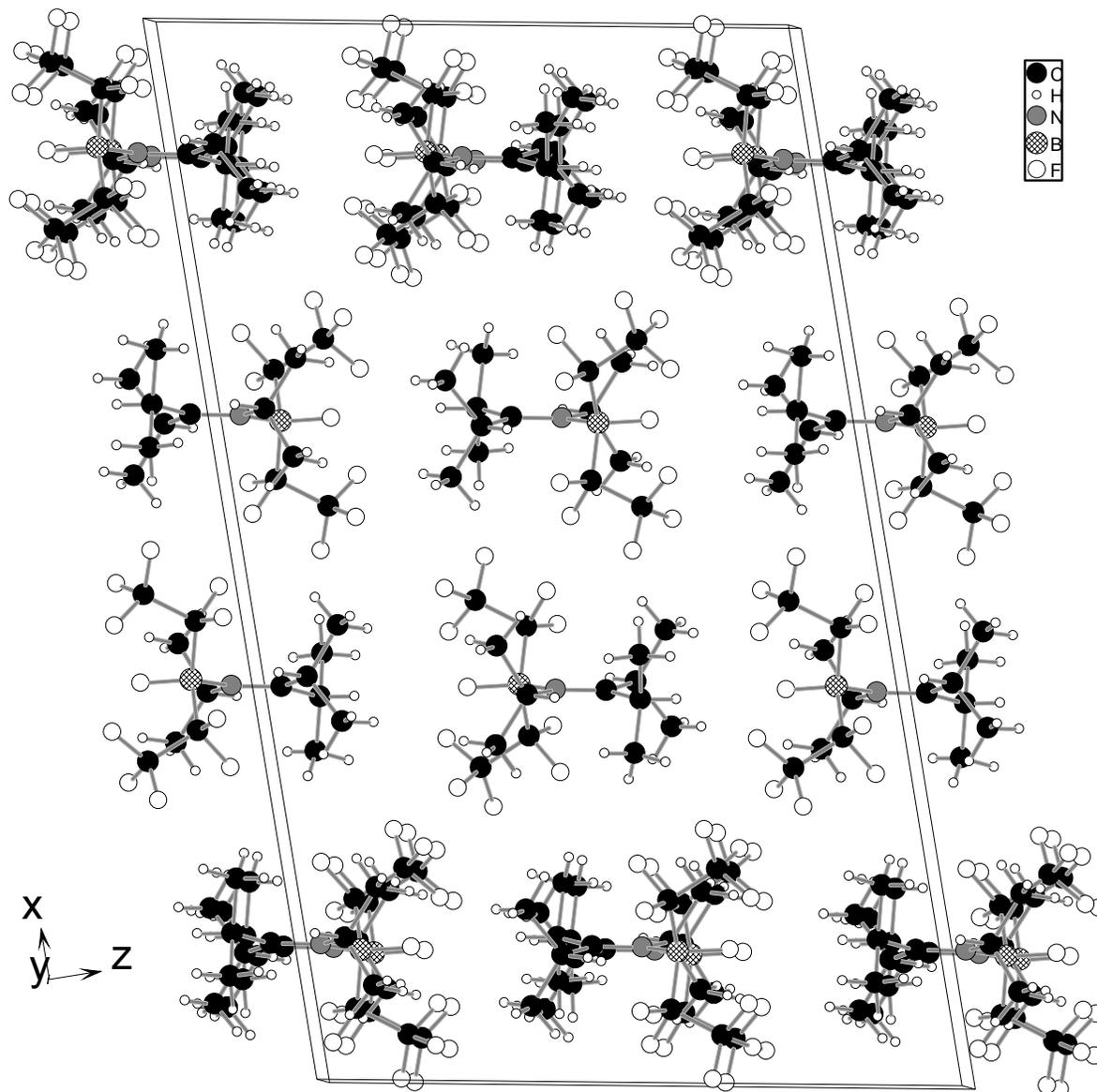
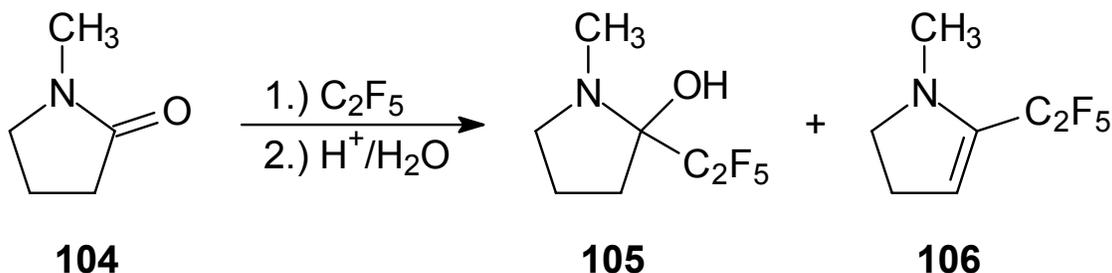


Abb. 31: Elementarzelle von **103**, gezeigt entlang der y-Achse.

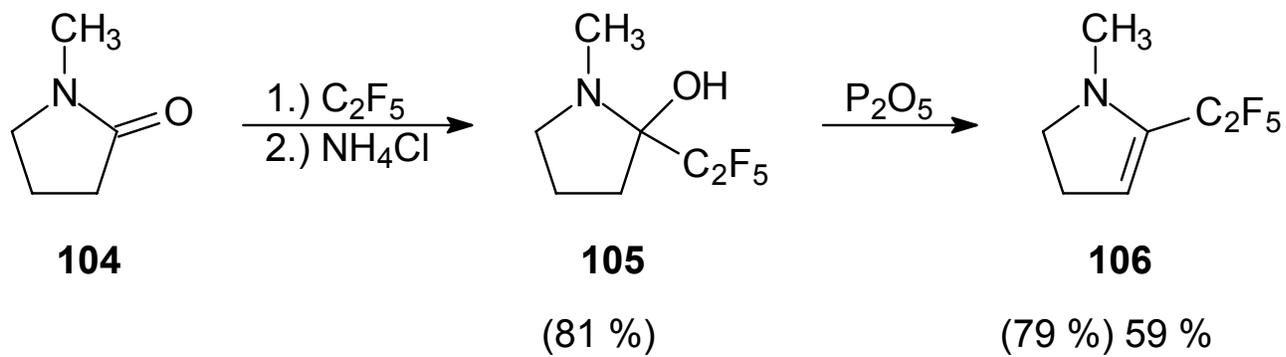
7.4 Reaktion von PFELi und N-Methylpyrrolidon (NMP)

Überraschenderweise wird PFELi entgegen der Reaktion von NMP mit Perfluorhexyllithium^[60] ohne weitere Aktivierung von Lewisäuren an das Lactam **104** addiert. Bei Hydrolyse mit 5%iger Salzsäure erhält man hierbei ein Gemisch aus dem direkten Additionsprodukt **105**, welches sehr leicht Wasser abspaltet, und dem pentafluorethyliertem Enamin **106**. Auch nach der Destillation des Rohproduktes sind immer noch Reste des Hydroxylamins **105** vorhanden (Schema 30).



Schema 30

Hydrolysiert man die Reaktionslösung aber mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, erhält man zunächst ausschließlich Verbindung **105**. Alle Versuche der Isolierung führten aber immer zu Gemischen mit Verbindung **106**, so dass Amin **105** nur in Lösung erhalten werden kann. Rührt man das Gemisch bei Raumtemperatur mit Phosphorpenntaoxid, kann man nach der Destillation allein Enamin **106** erhalten (Schema 31).



Schema 31

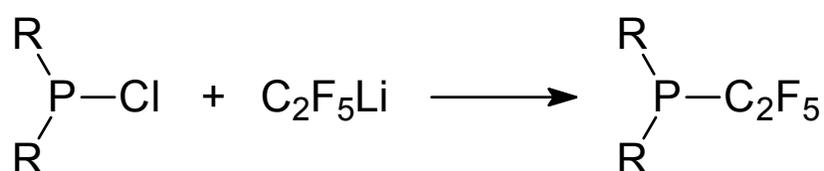
8 Darstellung pentafluorethylierter Phosphine und Phosphite

8.1 Einleitung

Die Einführung von Perfluoralkylgruppen in Phosphor(III)-Verbindungen beschränkte sich bislang weitgehend auf Trifluormethylgruppen. Erstmals gelang dies durch Umsetzung von weißem Phosphor mit Iodtrifluormethan zu Tris(trifluormethyl)phosphin.^[184] Wird Iodtrifluormethan mit Trimethylphosphin zur Reaktion gebracht, kann Dimethyl(trifluormethyl)phosphin dargestellt werden,^[185] bei der Reaktion mit Tris(dialkylamino)phosphiten entstehen entsprechend Bis(dialkylamino)trimethylphosphite^[186]. Tris(perfluoralkyl)phosphine können über Direktfluorierung dargestellt werden, wobei zunächst die korrespondierenden Difluortris(perfluoralkyl)phosphorane gebildet werden, die dann reduktiv mit Tris(trimethylsilyl)phosphin in die perfluoralkylierten Phosphinen überführt werden können.^[187] Tris(trifluormethyl)phosphin ist in mäßigen Ausbeuten auch über die Reaktion von Bis(trifluormethyl)cadmium mit Phosphortriiodid zugänglich.^[188] Nachteil dieser Darstellungsmethoden ist die Bildung von Gemischen und der z.T. notwendige apparative Aufwand. Durch das so genannte Ruppert-System bestehend aus Tris(diethylamino)-phosphit und Bromtrifluormethan können unter milderen Bedingungen Alkylchlorophosphine selektiver Trifluormethyliert werden.^[189] So ist die Darstellung von Trifluormethylphosphinen aus Chlorphosphinen und Bis(trifluormethyl)-phosphinen aus Dichlorphosphinen möglich.^[190,191] Wird unter diesen Bedingungen Triphenylphosphit umgesetzt, entsteht Tris(trifluormethyl)-phosphin,^[191,192] bei Verwendung von Brompentafluorethan anstelle von Bromtrifluormethan Tris(pentafluorethyl)phosphin^[193].

8.2 Reaktionen mit Phosphor(III)-Verbindungen

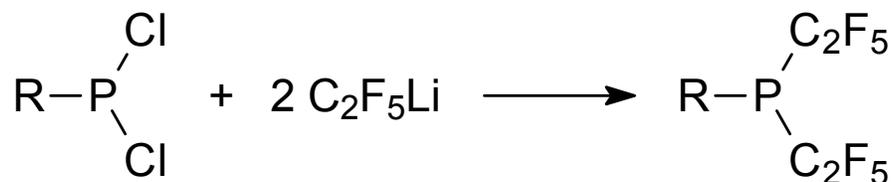
An Chlorphosphinen und -phosphiten kann das Chloratom in einer nukleophilen Substitutionsreaktion in guten bis sehr guten Ausbeuten von Pentafluorethyllithium ausgetauscht werden. Eingesetzt wurden die Monochlorverbindungen **107**, **108** und **109** (Schema 32) sowie die Dichlorverbindungen **110**, **111**, und **112** (Schema 33).

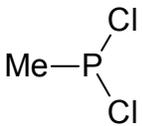
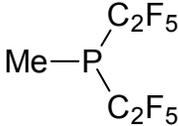
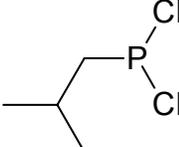
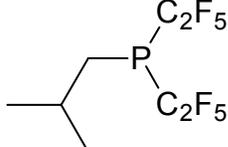
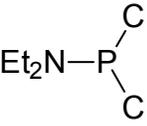
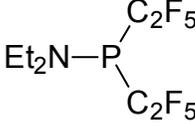


Edukt	Produkt	Ausbeute [%] ^a
$\begin{array}{c} n\text{Pr} \\ \diagdown \\ \text{P}-\text{Cl} \\ \diagup \\ n\text{Pr} \end{array}$ 107	$\begin{array}{c} n\text{Pr} \\ \diagdown \\ \text{P}-\text{C}_2\text{F}_5 \\ \diagup \\ n\text{Pr} \end{array}$ 113	(100), 71
$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagdown \\ \text{P}-\text{Cl} \\ \diagup \\ \text{Ph} \end{array}$ 108	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagdown \\ \text{P}-\text{C}_2\text{F}_5 \\ \diagup \\ \text{Ph} \end{array}$ 114	(89), 65
$\begin{array}{c} \text{Et}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{P}-\text{Cl} \\ \diagup \\ \text{Et}_2\text{N} \end{array}$ 109	$\begin{array}{c} \text{Et}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{P}-\text{C}_2\text{F}_5 \\ \diagup \\ \text{Et}_2\text{N} \end{array}$ 115	(100), 89

^a(NMR-Ausbeute), isolierte Ausbeute

Schema 32



Verbindung	R	Ausbeute [%] ^a
 110	 116	(89)
 111	 117	(76), 54
 112	 118	(91), 73

^a(NMR-Ausbeute), isolierte Ausbeute

Schema 33

Die Umsetzung von Dichloromethylphosphin **110** ist aus zwei Gründen interessant. Zum einen kann es als Modellverbindung für das unten beschriebene Methyldichlorophosphin **121** verstanden werden. Darüber hinaus erscheint die Deprotonierung der aciden Methylgruppe des Bispentafluorethyl-methylphosphins **116** aussichtsreich, was zu einer neuartigen nukleophilen Spezies führen kann. Die Reaktion ergibt Produkt **116** mit einer NMR-Ausbeute von 89%. Eine Isolierung von **116** scheitert an dessen niedrigem Siedepunkt (zum Vergleich: Sdp. von $\text{MeP}(\text{CF}_3)_2 = 37^\circ\text{C}^{[191]}$), eine Trennung von Diethylether und Hexan ist also nicht möglich. Mit Hilfe von Benzotrifluorid als internen Standard kann aber

die Konzentration der Produktlösung bestimmt werden, so dass mit dieser definierte Folgereaktionen durchgeführt werden konnten. Phosphin **116** wurde durch ^{19}F - und ^{31}P -NMR-Spektren aus der Lösung und das Produkt einer Folgereaktion charakterisiert. Wird Phosphin **111** unter den gleichen Bedingungen wie die übrigen Phosphine umgesetzt, werden Gemische aus dem Produkt der zweifachen Substitution **117** und dem einfachen Substitutionsprodukt erhalten. Durch Vergrößerung der PFELi-Menge und Verlängerung der Reaktionszeit kann **111** aber trotz dessen verhältnismäßig schlechter Reaktivität in hoher Selektivität zur Bispentafluorverbindung **117** reagieren. Geeignete Reaktionsbedingungen zur gezielten Synthese des Monosubstitutionsproduktes konnten hingegen nicht gefunden werden, da es hierbei immer zu Gemischen mit **117** kommt. Abb. 32 zeigt im ^1H -entkoppeltem ^{31}P -NMR-Spektrum die Aufspaltung des Phosphors zum Quintett von Septetts bei Verbindung **117**.

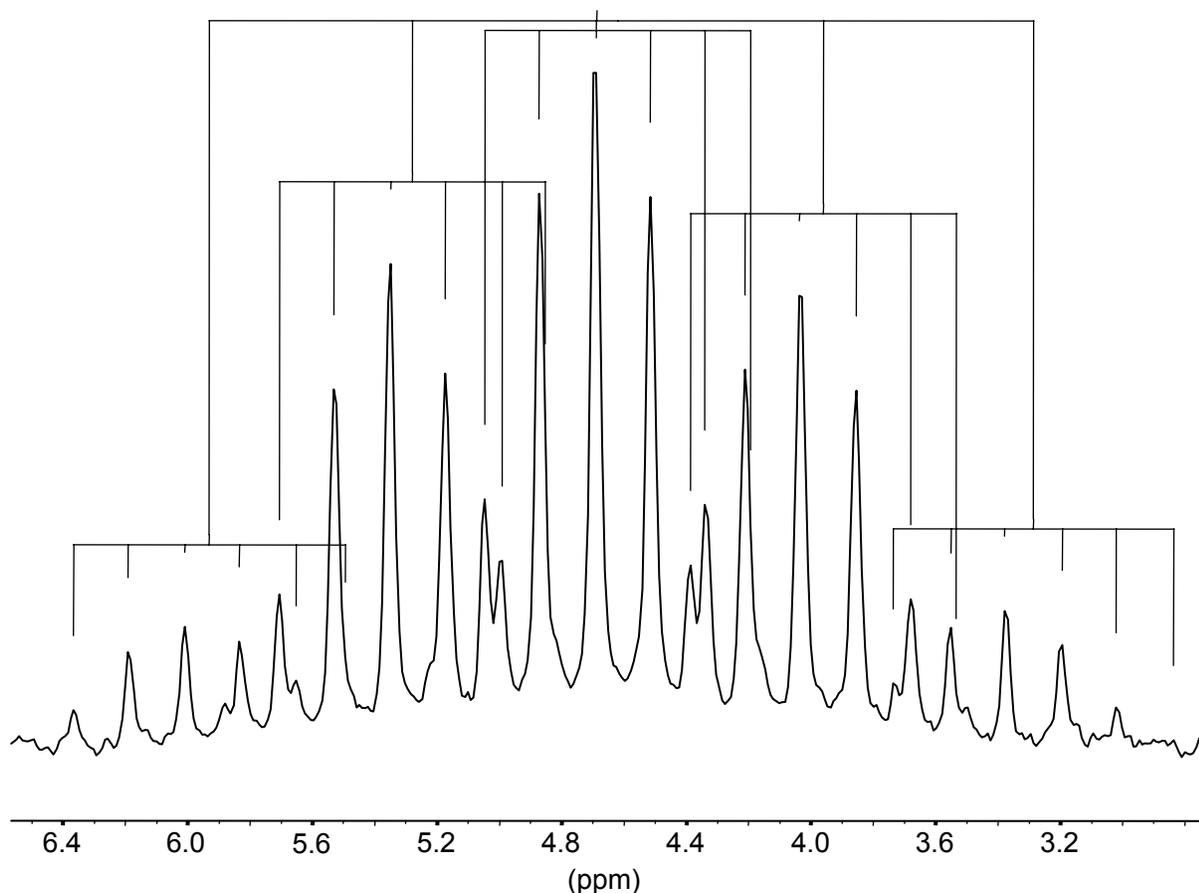
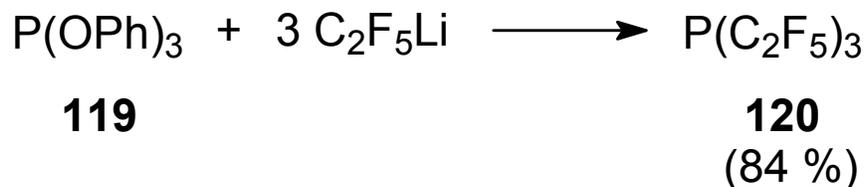


Abb. 32: $\{^1\text{H}\}$ - ^{31}P -NMR-Spektrum von Verbindung **117**, bei 200 MHz in CDCl_3 .

Zur Darstellung von Tris(pentafluorethyl)phosphin **120** ist die Umsetzung von Trichlorphosphin mit PFELi ungeeignet, da diese nicht ausreichend selektiv verläuft. Je stärker das Phosphoratom mit Pentafluorethylgruppen substituiert ist, umso weniger aktiv ist es für eine weitere Substitution mit PFELi und es wird ein Gemisch aus ein-, zwei- und dreifacher Substitution erhalten, auch bei einem Überschuss von PFELi und längerer Reaktionszeit. Wird aber Triphenylphosphit **119** als Ausgangsverbindung verwendet, wird spezifisch Trisubstitutionsprodukt **120** mit einer NMR-Ausbeute von 84% gebildet, da die Aktivität der Phenoxygruppe als Abgangsgruppe mit steigender Anzahl von Pentafluorethylsubstituenten erhöht wird (Schema 34). Eine Isolierung von **120** ist aufgrund des Siedepunktes nicht möglich, es kann aber aus der Reaktionslösung, deren

Gehalt mit Benzotrifluorid als internen Standard ermittelt werden kann, weiter umgesetzt werden.



Schema 34

8.3 Reaktion von PFELi mit Methylen-dichlorphosphin **121**

Das tetrafunktionale Methylen-dichlorphosphin **121** sollte mit einem entsprechenden Überschuss von PFELi zum Methylenbis(pentafluorethyl)phosphin umgesetzt werden können, analog der bereits oben beschriebenen Modellreaktion von Dichlormethylphosphin **110**. Während dieses aber in sehr guter Ausbeute zum pentafluorethylierten Produkt **116** reagiert, wird im Fall von Methylen-dichlorphosphin **121** ein unübersichtliches Gemisch mit vermutlich auch Di- sowie Oligomeren gebildet. Dies kann durch die mit der Anzahl der Pentafluorethylgruppen proportional steigenden Azidität der Methylengruppe erklärt werden. PFELi ist nicht nur ein Nukleophil, sondern auch eine Base, die im Laufe der Reaktion vermutlich die durch den negativen induktiven Effekt der Pentafluorethylgruppen aktivierte Methylengruppe deprotoniert, welche dann ihrerseits Edukte oder Zwischenstufen nukleophil angreift und Chlor substituiert. Wird PFELi aber nur im vierfachen Überschuss, also stöchiometrisch eingesetzt, kann Methylen-bis(pentafluorethyl)phosphin **122** in NMR-Ausbeuten von 48% - 82% dargestellt werden (Schema 35).



Schema 35

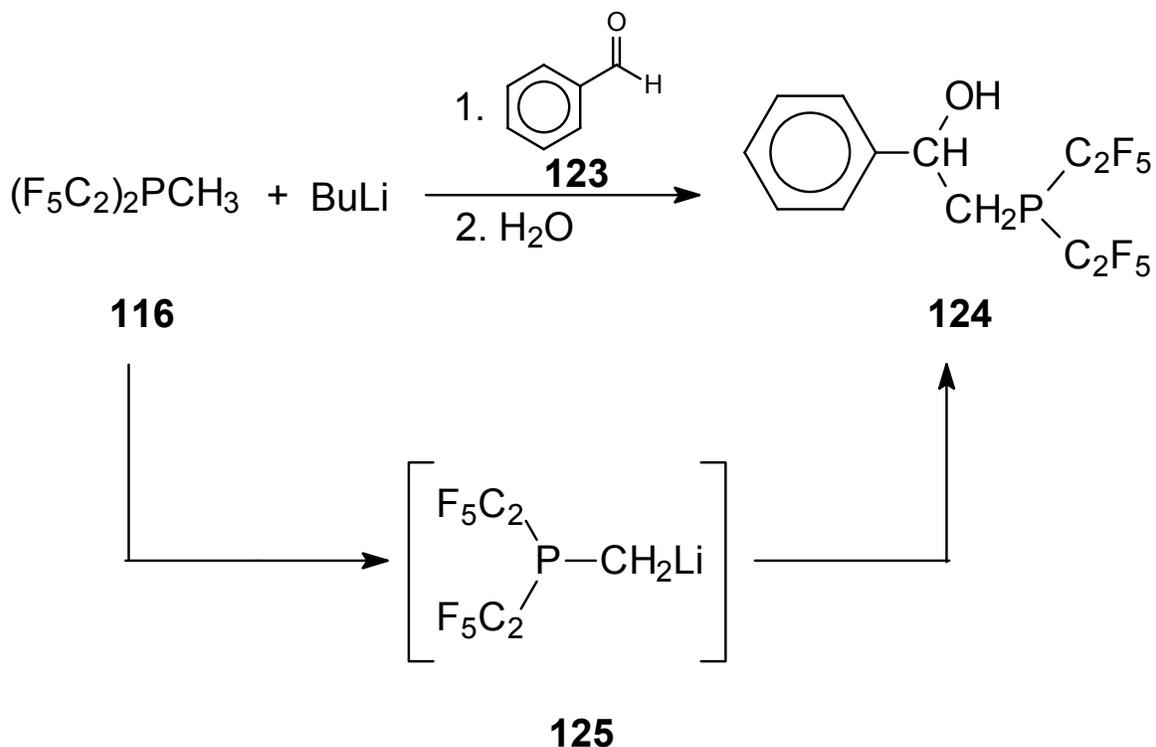
Hierbei nimmt die Ausbeute mit steigender Ansatzgröße ab, was wiederum durch obige Begründung der Nebenproduktbildung erklärt werden kann. Phosphin **121** wird zu PFELi-Lösung getropft. Je größer der Ansatz ist, desto länger dauert das Zutropfen, bei dem die Temperatur von -78°C gehalten werden muss, und damit die Zeit, während der ein PFELi-Überschuss vorhanden ist.

Direkt nach der Reaktion liegt überraschenderweise noch nicht das Produkt vor, sondern eine nicht destillationsstabile Vorstufe. Da diese über Nacht in das Produkt umgelagert wird, also nur kurze Zeit in Lösung existiert, konnte diese Spezies nicht genau charakterisiert werden. Sie zeigt im ^{19}F - und ^{31}P -NMR-Spektrum Signale mit Multiplizitäten, wie vom Produkt erwartet, aber leicht von diesen abweichender chemischer Verschiebung. Produkt **122** ist thermisch nicht stabil und zersetzt sich bei der Destillation zu einem gewissen Teil, so dass es nicht vollständig sauber erhalten werden kann. Dennoch konnte es durch ^1H -, ^{19}F - und ^{31}P -NMR-Spektren sowie massenspektroskopisch charakterisiert werden.

In einer weiteren Reaktion wurde Phosphin **121** mit nur 2 Äquivalenten PFELi umgesetzt, um unter Umständen das Produkt einer 2fachen Substitution zu erhalten. Das Spektrum der Reaktionslösung zeigt aber keine einheitliche Produktbildung, so dass offenbar gezielt keine selektive Anzahl an Chlorsubstituenten ausgetauscht werden kann.

8.4 Deprotonierung von Methylenbis(pentafluorethyl)-phosphin **116**

Die Methylgruppe vom mit zwei elektronenziehenden Pentafluorethylgruppen substituierten Phosphin **116** sollte ausreichend acide sein, um mit starken Basen, etwa Butyllithium, deprotoniert und lithiiert zu werden. Überprüft wird dies in der Reaktion mit Benzaldehyd **123** als Elektrophil bei verschiedenen Temperaturen, um auch Aussagen über die Stabilität des lithiierten Intermediats **125** erhalten zu können (Schema 36). Bei diesen Reaktionen wird Phosphin **116** bei der angegebenen Temperatur für 20 Minuten mit Butyllithium gerührt, bevor Benzaldehyd zugegeben wird. Aus den Ausbeuten bei unterschiedlichen Temperaturen ist ersichtlich, dass das lithiierte Intermediat **125** ab etwa -30°C stabil ist. Ab dieser Temperatur liegen die Ausbeuten gleich bleibend bei 34% bis 35%, eine mögliche thermische Instabilität von **125** spielt hier als Grund für geringen Ausbeuten also weniger eine Rolle. Vielmehr laufen wohl Nebenreaktionen ab, auf die auch die diverse Produktbildung im ^{19}F -NMR-Spektrum hinweist.



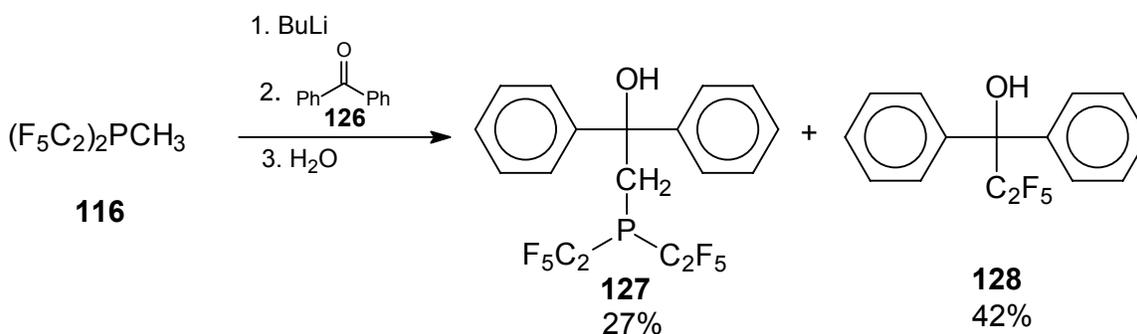
Reaktionstemperatur [°C]	NMR-Ausbeute 124 [%]
0	6
-30	34
-50	34
-70	35

Schema 36

Wird die Reaktion nach der *in situ*-Methode durchgeführt, bei der Butyllithium zu einer Lösung aus Phosphin **116** und Benzaldehyd **123** getropft wird, kann auch nur eine Ausbeute um 35% realisiert werden. Produkt **124** konnte durch 1H -, ^{19}F - und ^{31}P -NMR-Spektren sowie massenspektroskopisch charakterisiert, aufgrund der vielen Nebenprodukte aber nicht vollständig rein erhalten werden.

Um den Reaktionsverlauf durch Minimierung der Nebenreaktionen zu optimieren soll Phosphin **116** neben Butyllithium auch mit *tert*-Butyllithium, Kalium-*tert*-buthylat und LDA deprotoniert werden. Überraschenderweise konnte mit keiner dieser Basen eine nennenswerte Produktbildung erzielt werden.

Die Durchführung der Reaktion mit Benzophenon **126** statt Benzaldehyd **123** als Elektrophil, führt zu einem weiteren unerwarteten Ergebnis. Das erhoffte Phosphin-Benzophenon-Addukt **127** wird nur mit 27%, als Hauptprodukt neben weiteren Produkten aber der pentafluorethylierte Alkohol **128** mit 42% gebildet (Schema 37). Bis(pentafluorethyl)methylphosphin **116** agiert unter diesen Bedingungen also als Pentafluorethylierungsmittel.



Schema 37

Diese Ergebnisse sprechen für eine starke Instabilität des lithiierten Phosphins **125**, die Nebenreaktionen begünstigt. Auch durch eine Variation der Versuchsbedingungen und Reaktionspartner war es nicht möglich, eine selektivere Produktbildung zu erzielen. Versuche für eine weitere Optimierung dieser Reaktion wurde deshalb nicht unternommen.

9 Reaktionen und Untersuchungen zu Carbamoylphosphonaten als Matrix-Metalloprotease Inhibitoren (MMPIs)

9.1 Einleitung

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) sind eine in der belebten Natur weit verbreitete Enzym Familie von in Struktur und Funktion verwandten Zink-Endopeptidasen. Sie sind für den Abbau jeglicher extrazellulärer, von Proteinen aufgebauter Matrix verantwortlich und somit an einer Vielzahl biologischer Abläufe wie etwa embryonaler Entwicklung, Schwangerschaft, Wachstum und Wundheilung beteiligt, die auf einer Um- und Neuordnung von Gewebe beruhen.^[195] Im Körper liegen MMPs normalerweise als Zymogene, also die inaktive Vorstufe eines Enzyms, vor, wobei der Cofaktor Zink neben drei Imidazol-Resten von Histidinen auch an eine cysteinische Thio-Gruppe komplexiert ist. Erst wenn diese entfernt ist (cystein switch), kann die MMP in ihrer jetzt aktiven Form Gewebe abbauen.^[196] Gesteuert wird diese Aktivierung durch spezifische endogenale Inhibitoren von MMPs (TIMPs: Tissue inhibitors of metalloproteinases). Eine Störung dieser MMP Inhibierung kann zu Krankheitsbildern wie Rheuma, Arthritis, Athereosklerose, Herzanfall, Lungenemphysem, Tumorwachstum und –befall sowie Metastasen führen,^[197] was die therapeutische Inhibierung von MMPs zu einem viel versprechenden Behandlungsansatz für obige Krankheiten macht. Bei der MMP-katalysierten Proteolyse ist Zink (II) im aktiven Zentrum des MMPs von entscheidender Bedeutung, da es an den Carbonyl-Sauerstoff der zu spaltenden Peptidbindung koordiniert. Entsprechend enthalten alle MMPIs eine Zink bindende, funktionelle Gruppe (ZBG).^[198-204] Obschon inzwischen auf dieser Basis eine Vielzahl wirkungsvoller MMPIs dargestellt werden konnte, schaffte es keiner von ihnen in

die klinische Anwendung. Unter Umständen ist ihre fehlende Selektivität der Metall-Bindung hierfür verantwortlich; die bisher synthetisierten MMPIs binden nämlich nicht nur an Zink, sondern auch an Calcium, Magnesium, Eisen und Kupfer, die ebenfalls biologisch wichtige Aufgaben im Organismus erfüllen, und dies zum Teil mit größerer Stabilitätskonstante^[205]. Diese Tatsache spricht für Nebenreaktionen der potentiellen Pharmazeutika im Organismus, die unerwünschte Toxizitäten bedingen und so das Scheitern der MMPIs in klinischen Studien bis zu diesem Zeitpunkt erklären können.^[206] Aus diesen Gründen ist es für das rationale Design neuer MMPIs geboten, die Selektivität der entsprechenden ZBG bezüglich verschiedener Metalle zu untersuchen.

Eine Substanzklasse mit potentieller MMPI-Aktivität sind Carbamoylphosphonate, wobei die Carbonyleinheit essentiell für die Aktivität ist (Abb. 33).^[207]

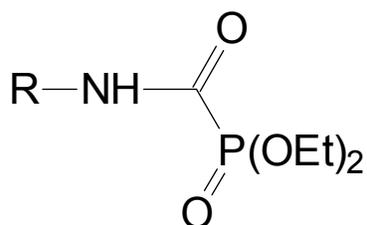


Abb. 33: Carbamoylphosphonate als potentielle MMPIs.

In Abb. 34 sind exemplarisch zwei sehr aktive MMPIs aufgeführt.^[207] Aufgrund der besonderen Einflüsse von Fluor auf die biologische Aktivität organischer Verbindungen, ist die Synthese fluorierter Carbamoylphosphonate ein viel versprechender Ansatz für die Entwicklung neuer, wirksamer MMPIs. Ihre nicht fluorierten Analoga können durch Addition von Aminen an Thioster dargestellt werden,^[206] ein Syntheseansatz, der bei fluorierten Aminen scheitern kann, wenn

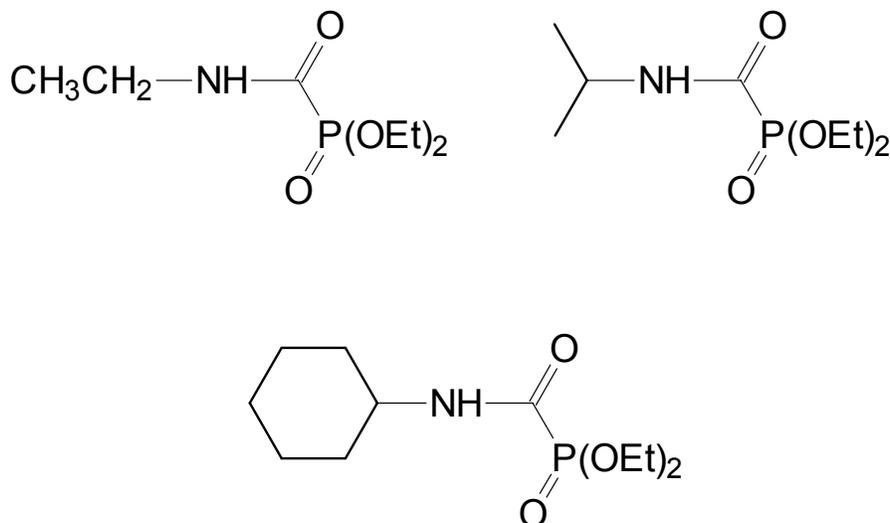


Abb. 34: Wirksame MMPIs auf der Basis von Carbamoylphosphonaten.

diese durch den negativen induktiven Effekt der Fluorsubstituenten in ihrer Nucleophilie zu stark deaktiviert wurden. Für diesen Fall müssen neue Lösungsansätze gefunden werden.

9.2 Untersuchungen zu Stabilitätskonstanten von Carbamoyl-phosphonat-Metall-Komplexen

Die Komplexierung von Carbamoylphosphonaten mit Calcium (II), Magnesium (II), Zink (II) und Kupfer (II) soll exemplarisch an den potentiellen MMPIs **129** und **130** untersucht werden, die ausgewählt wurden, weil sie über hohe Aktivität zur Inhibierung von MMPs verfügen, als Cycloalkyl- **129** und Aminoalkyl-Derivat **130** zwei unterschiedliche, erprobte Klassen von MMPIs repräsentieren und beide über sehr gute Wasserlöslichkeit verfügen (Abb. 35).^[206]

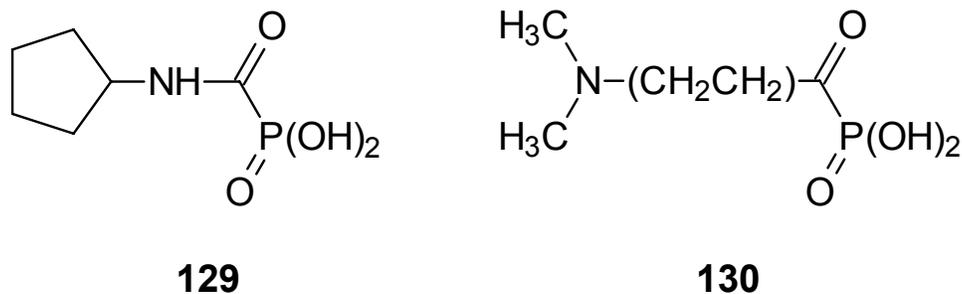


Abb. 35: Zur Untersuchung von Stabilitätskonstanten herangezogene MMPIs.

Die Synthese der Carbamoylphosphonate **129** und **130**, die Messungen der Bindungskonstanten sowie die Berechnungen dieser wurden in den Arbeitsgruppen von E. Breuer, E. Farkas und R. Reich durchgeführt. Im Zuge dieser Dissertation soll eine Vergleichssubstanz dargestellt werden, die über keine Carbonylgruppe verfügt und somit nicht zur Chelatisierung in der Lage ist. Um dennoch eine mit Verbindung **129** und **130** vergleichbare Acidität gewährleisten zu können, wurde die 2-Cyclohexyl-1,1-difluoroethylphosphonsäure **131** mit zwei α -Fluoratomen gewählt (Abb. 36).^[208]

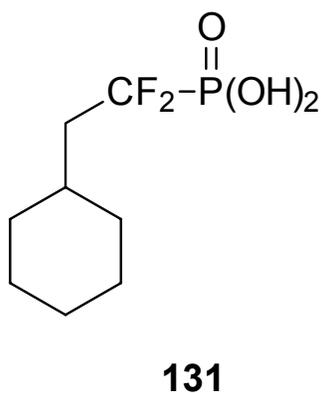
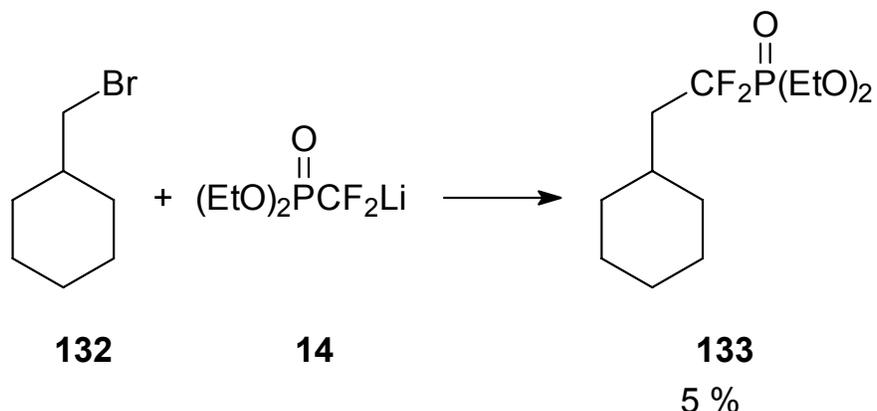


Abb. 36: Die Vergleichssubstanz ohne Chelatisierungsmöglichkeit.

α, α -Difluoralkylphosphonsäure **131** ist speziell Carbamoylphosphonat **129** sehr ähnlich, da beide stark elektronenziehende Kohlenstoffatome am Phosphor besitzen und der Abstand des Cycloalkylrings zum Phosphor in beiden Fällen sehr ähnlich ist. Verbindung **131** ist also sehr gut geeignet die Rolle der Carbonylgruppe und die durch diese ermöglichte Chelatisierung bei der Metallkomplexierung zu quantifizieren.

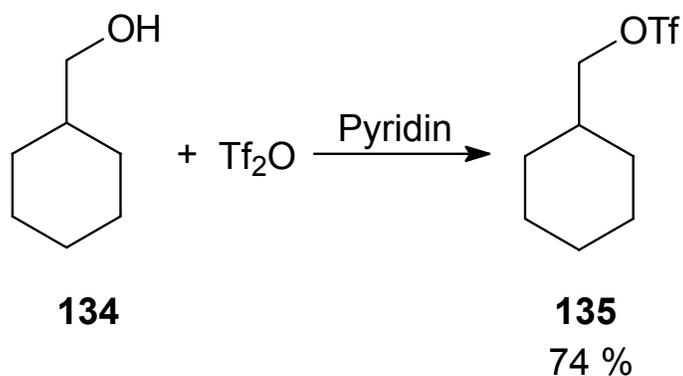
9.2.1 Darstellung von 2-Cyclohexyl-1,1-difluoroethylphosphonsäure **131**

Als Synthesestrategie soll eine aktivierte Cyclohexylmethyl-Komponente mit Lithium-difluormethylphosphonat **14** zum Phosphonatoester **133** umgesetzt werden, der dann schließlich zur Phosphonsäure **131** hydrolysiert werden kann. Als wohlfeile Methode erscheint eine Reaktion von Obajashi, der Alkylbromide mit **14** in guten Ausbeuten zu den korrespondierenden Difluormethylphosphonaten umgesetzt hat.^[209] Die Reaktion von Cyclohexylmethylbromid **132** mit Lithium-difluormethylphosphonat **14** ergibt Ester **133** jedoch lediglich mit einer Ausbeute von 5% (Schema 38).



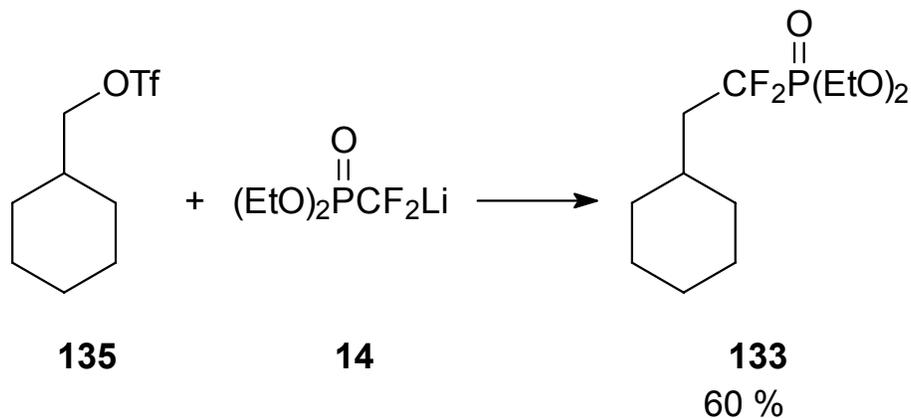
Schema 38

Da Obajashi nur mit linearen Alkylbromiden gearbeitet hat und eine weitere Umsetzung mit Brompentan immerhin eine Ausbeute von 70% erbrachte, sind wohl sterische Effekte die Ursache für die schlechte Ausbeute in obiger Reaktion. Durch die frei drehbare, sterisch anspruchsvolle Cyclohexylgruppe ist die Aktivität des Bromids als Abgangsgruppe unzureichend. Die beste Abgangsgruppe im Sinne induktiver Aktivierung und mesomerer Stabilisierung ist der Triflat-Substituent (Trifluormethylsulfonsäure). Cyclohexylmethyltriflat **135** kann durch Reaktion von Cyclohexylmethanol **134** mit Trifluormethansäureanhydrid und Pyridin mit einer Ausbeute von 74% dargestellt werden (Schema 39).^[210]



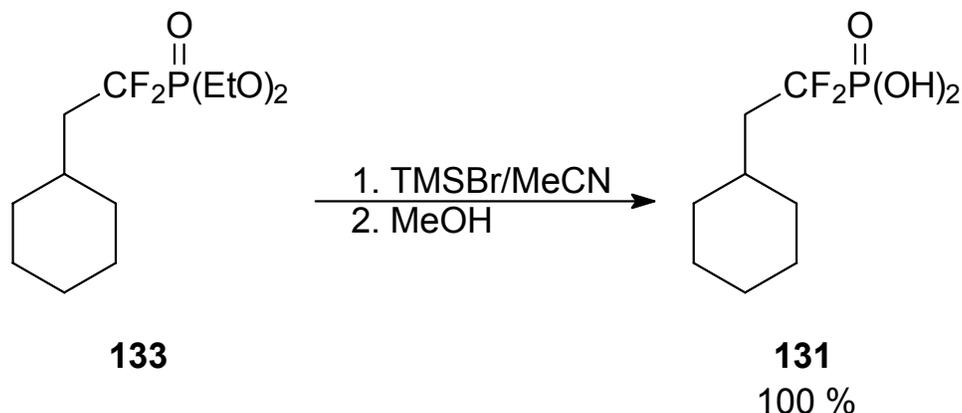
Schema 39

Mit Triflat **135** gelingt nun auch die Darstellung von Phosphonat **133** mit Lithium-difluormethylphosphonat **14** in akzeptabler Ausbeute von 60% (Schema 40).^[211-213]



Schema 40

Die abschließende Hydrolyse von Ester **133** zu Phosphonsäure **131** mit Trimethylsilylbromid und Methanol wurde in der Arbeitsgruppe von E. Breuer durchgeführt (Schema 41).^[206]



Schema 41

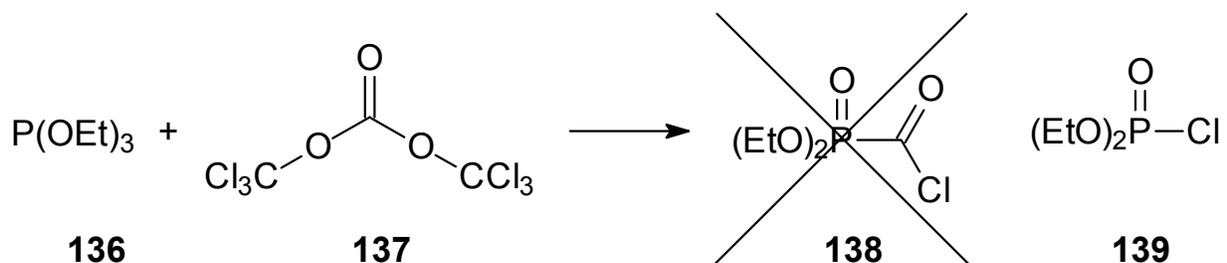
Phosphonsäure **131** zeigt erwartungsgemäß keine Aktivität als MMPI. Die Ergebnisse zur Untersuchung der Stabilitätskonstanten von Carbamoylphosphonat-Metall-Komplexen wurden bereits publiziert und dort ausführlich diskutiert.^[206]

9.3 Darstellung fluorierter Carbamoylphosphonate

Verschiedene Synthesestrategien für die Darstellung fluorierter Carbamoylphosphonate werden erprobt. Ein Ansatz geht von der Darstellung nicht fluorierter Carbamoylphosphonate aus, die dann über die Aminofunktion mit aktivierten Alkylfluoriden reagieren sollen, ein anderer versucht, fluorierte, in ihrer Nukleophilie deaktivierte Amine doch durch geeignete Reaktionsbedingungen zu Carbamoylphosphonaten umzusetzen.

9.3.1 Synthese von Carbamoylphosphonaten über Phosphonoformiate

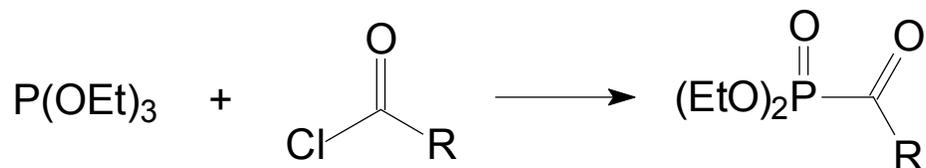
In der Literatur findet sich die Umsetzung von Triethylphosphit **136** mit Triphosgen **137** zum Phosphonoformylchlorid **138**,^[214] welches eine sehr gute Vorstufe für Carbamoylphosphonate darstellt. Es gelang jedoch weder der Arbeitsgruppe von Eli Breuer noch im Zuge dieser Untersuchungen, diese Reaktion zu wiederholen. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen und die Verwendung von Phosgen anstelle Triphosgens, erbrachte nicht Phosphonoformylchlorid **138**, sondern nur Chlorophosphonsäureester **139**; offenbar reagieren Phosgen bzw. Triphosgen in diesem Fall ausschließlich als Chlorierungsmittel (Schema 42).



Schema 42

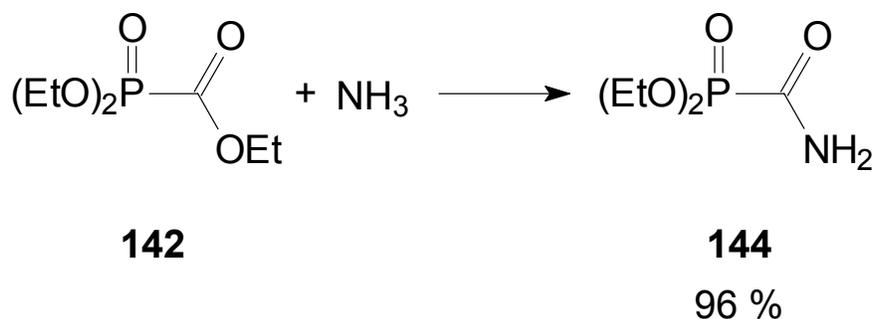
Als Alternative kann aber auch Triethylphosphit **136** mit den Chlorameisensäureestern **140** und **141** praktisch quantitativ zu den korrespondierenden Phosphonoformiaten **142** und **143** umgesetzt werden.^[215,216] Der Ethylester **142** ist hierbei dem Phenylester **143** vorzuziehen, da das im letzteren Fall entstehende Phenol nur schwer vom Produkt zu trennen ist. Phosphonoester **142** reagiert in exzellenter Ausbeute von 96% mit Ammoniak zum Carbamoylphosphonat **144** (Schema 43).^[217] Beide

Reaktionsschritte können problemlos nacheinander in „einem Topf“ durchgeführt werden, ohne Isolierung und Reinigung von Zwischenprodukt **142**.

**136**

R	Verbindung
OEt	140
OPh	141

R	Verbindung
OEt	142
OPh	143

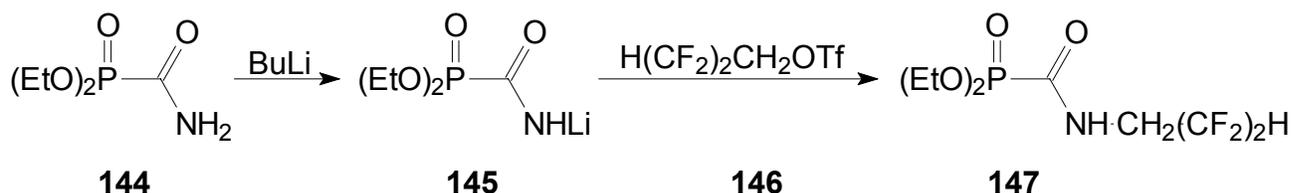


Schema 43

9.3.2 Lithiierung von Carbamoylphosphonat **144** und Reaktion mit Triflaten

Die Acidität von Carbamoylphosphonat **144** sollte dessen Lithiierung durch Butyllithium ermöglichen. Das dabei gebildete Lithiumsalz **145** soll mit einem fluorierten Alkyltriflat in einer nukleophilen Substitutionsreaktion eine neue

Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung etablieren und so zur Darstellung neuer fluoriertes Carbamoylphosphonate führen. Durchgeführt wird diese Reaktion mit 2,2,3,3-Tetrafluorpropyltriflat **146** (Schema 44).



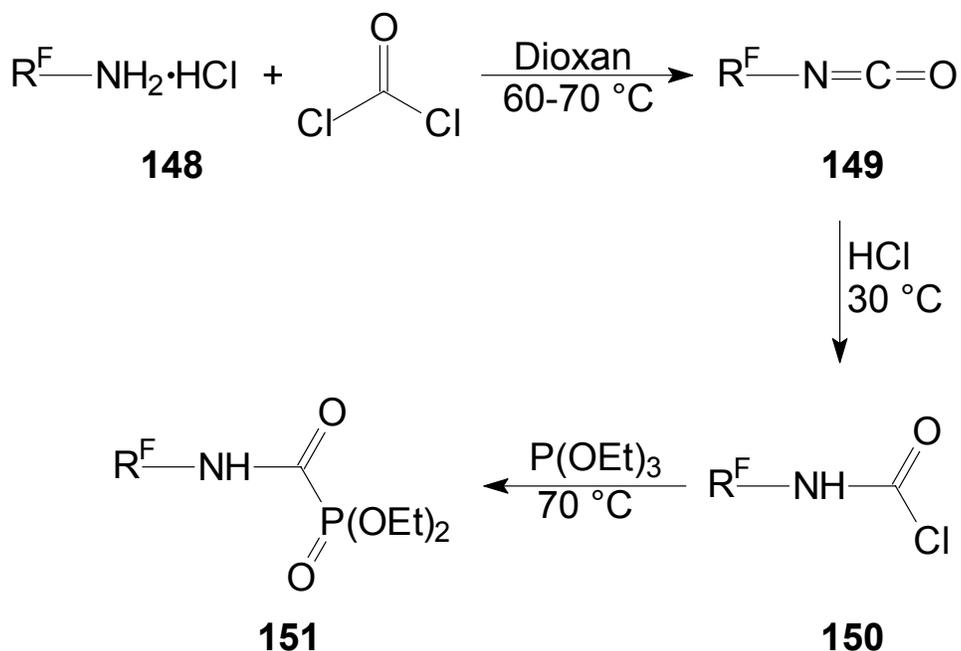
Schema 44

Sowohl Umsatz als auch Ausbeute sind bei dieser Reaktion aber sehr gering. Produkt **147** wird mit einer Ausbeute von etwa 10% gebildet und durch den Moleküllionpeak sowie charakteristische Fragmente im Massenspektrum nachgewiesen. Eine versuchte Reinigung des Produktgemisches war indes nicht erfolgreich, ebenso wenig Versuche, Ausbeute und Selektivität der Reaktion zu verbessern. Eine weitere Optimierung dieser Synthese wurde nicht unternommen.

9.3.3 Synthese fluoriertes Carbamoylphosphonate mittels einer dreistufigen Ein-Topf-Synthese

Um die Synthese fluoriertes Carbamoylphosphonate von fluorierten Aminen aus beginnen zu können, muss der durch deren herabgesetzte Nucleophilie bedingte Nachteil bei der Knüpfung einer neuen Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung ausgeglichen werden. Einen Hinweis auf die prinzipielle Möglichkeit gibt die Reaktion eines β -monofluorsubstituierten Amins mit Phosgen zum

korrespondierendem Isocyanat.^[218] Diese Reaktion könnte auch mit Aminen, die mehrere Fluorsubstituenten in der Nähe des Stickstoffs haben und damit stärker deaktiviert sind, möglich sein. Isocyanate wiederum können nach probater Methode mittels Chlorwasserstoff in Carbamoylchloride überführt werden,^[219,220] welche in einer Arbusov-Reaktion mit Triethylphosphit zu Carbamoylphosphonaten reagieren^[221]. Da der fluorierte Alkylrest auf den Verlauf der beiden letztgenannten Reaktionen keinen signifikanten Einfluss mehr haben sollte, stellen diese drei Synthesen prinzipiell einen möglichen Reaktionsweg für die Darstellung fluorierter Carbamoylphosphonate dar. Es ist bemerkenswert, dass die ersten beiden Syntheseschritte üblicherweise mit fast quantitativer Ausbeute verlaufen, während erst die Arbusov-Reaktion im letzten Schritt für gewisse Verluste sorgt. Zudem werden in den ersten beiden Stufen Phosgen und Chlorwasserstoff im Überschuss eingesetzt. Schließlich werden alle drei Reaktionen in etherischen Lösungsmitteln durchgeführt, so dass es möglich erscheint, alle drei Stufen nacheinander in einem Topf durchzuführen, ohne Isolation der Zwischenprodukte, was natürlich eine enorme praktische Vereinfachung der Synthese darstellen würde. Ein weiterer Vorteil dieser Darstellungsmethode ist die Tatsache, dass im ersten Schritt, der Isocyanat-Synthese, direkt das Hydrochlorid des Amins, also dessen stabile, gut handhabbare Lagerform, eingesetzt werden kann. Aufgrund seines im Vergleich zu Diethylether und THF höheren Siedepunktes ist 1,4-Dioxan das Lösungsmittel der Wahl, da Reaktionstemperaturen von bis zu 70°C erreicht werden müssen. Schema 45 fasst die Synthesestrategie ausgehend vom Fluoralkylamino-Hydrochlorid **148** über das Isocyanat **149** und das Carbamoylchlorid **150** bis zum fluorierten Carbamoylphosphonat **151** zusammen.

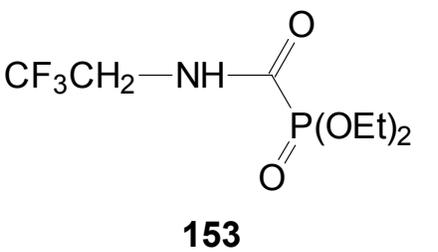
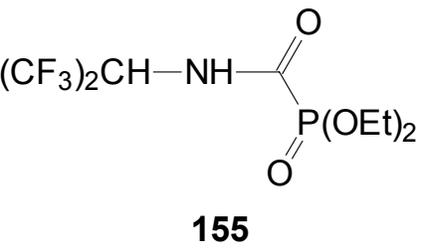


Schema 45

Zuerst wird diese dreistufige Ein-Topf-Synthese mit 2,2,2-Trifluorethylamino-Hydrochlorid **152** durchgeführt, dass immerhin mit einer isolierten Ausbeute von 38% in das Carbamoylphosphonat **153** überführt wird. Da Verbindung **153** aber bereits auf seine Fähigkeit als MMPI getestet wurde und das Hexafluoroisopropyl-Derivat **155** als MMPI ein mögliches Potential verspricht, jedoch noch nicht getestet wurde, wird die Synthese mit dem Edukt der Darstellung von **155**, Hexafluoroisopropylamino-Hydrochlorid **154** optimiert. Hierbei erscheint eine Konzentration auf Stufe drei, die Arbusov-Reaktion, sinnvoll, denn obschon Triethylphosphit in doppelter molarer Menge zugegeben wird, ist im ^{31}P -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches kein Signal für diese Verbindung zu erkennen. Da aus den ersten beiden Stufen noch Phosgen und Chlorwasserstoff vorhanden sind, muss als Nebenreaktion die Chlorierung von Triethylphosphit zu Chlorphosphonsäureester **138** angenommen werden. Tatsächlich kann bei weiterer Zugabe von Triethylphosphit zum

Reaktionsgemisch bis zum Entstehen des entsprechenden Signals im ^{31}P -NMR-Spektrum die isolierte Ausbeute auf 60% erhöht werden (Tabelle 7).

Tab. 7: In der Ein-Topf-Synthese erzielte Produkte und Ausbeuten:

Edukt (-R ^F)	Produkt	Ausbeute [%] ^a
CF_3CH_2- 152	 153	38 (nicht optimiert)
$(\text{CF}_3)_2\text{CH}-$ 154	 155	60

^aisolierte Ausbeute

In der Regel muss Triethylphosphit im dreieinhalb fachen molaren Überschuss zugegeben werden, was aber aufgrund des geringen Preises dieser Verbindung akzeptabel ist.

Carbamoylphosphonat **155** kristallisiert aus Methylchlorid bei Raumtemperatur im triklinen Kristallsystem in der Raumgruppe P1 aus. Die Ethoxygruppen ausgenommen, die eine unterschiedliche Orientierung aufweisen, zeigt die Molekülstruktur eine symmetrische Anordnung (Abb. 37). Dies spiegelt der Torsionswinkel C(3)-N(1)-C(4)-P(1) mit 179.9° wieder, die Längsachse des gesamten Moleküls liegt also planar vor. Auch die Anordnung der beiden Trifluormethylgruppen zueinander bzw. zur Moleküllängsachse ist recht symmetrisch, was durch die beiden Torsionswinkel F(4)-C(2)-C(3)-N(1) mit -175.9° und F(1)-C(1)-C(3)-N(1) mit 178.4° belegt wird. Die N(1)-C(3) Bindung

ist mit 144.7 pm deutlich länger als die N(1)-C(4) Bindung mit 134.5 pm. Dies liegt zum einen an den elektronischen Effekten der Trifluormethylgruppen,^[222] sowie an dem partiellen Doppelbindungscharakter der Amideinheit. Da die O(1)-C(4) Bindungslänge mit 122.1 pm aber nicht für eine längere Carbonyldoppelbindung spricht, sondern im Bereich einer mesomer nicht verlängerten Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung liegt, hat die N(1)-C(4)-Bindung im Kristall wohl vornehmlich den Charakter einer Einfachbindung, was einen erheblichen Einfluss der Trifluormethylgruppen auf die N(1)-C(3)-Bindungslänge nahe legt. Die Bindung P(1)-O(4) liegt mit 146.2 pm im Bereich einer Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung, während die beiden anderen Phosphor-Sauerstoff-Einfachbindungen 155.4 pm und 156.8 pm betragen. Das Phosphoratom befindet sich in verzerrt trigonal pyramidalen Umgebung mit O(4) in der Spitze dieser und den Winkeln O(4)-P(1)-O(2) = 113.7°, O(4)-P(1)-O(3) 116.5° und O(4)-P(1)-C(4) 111.7°

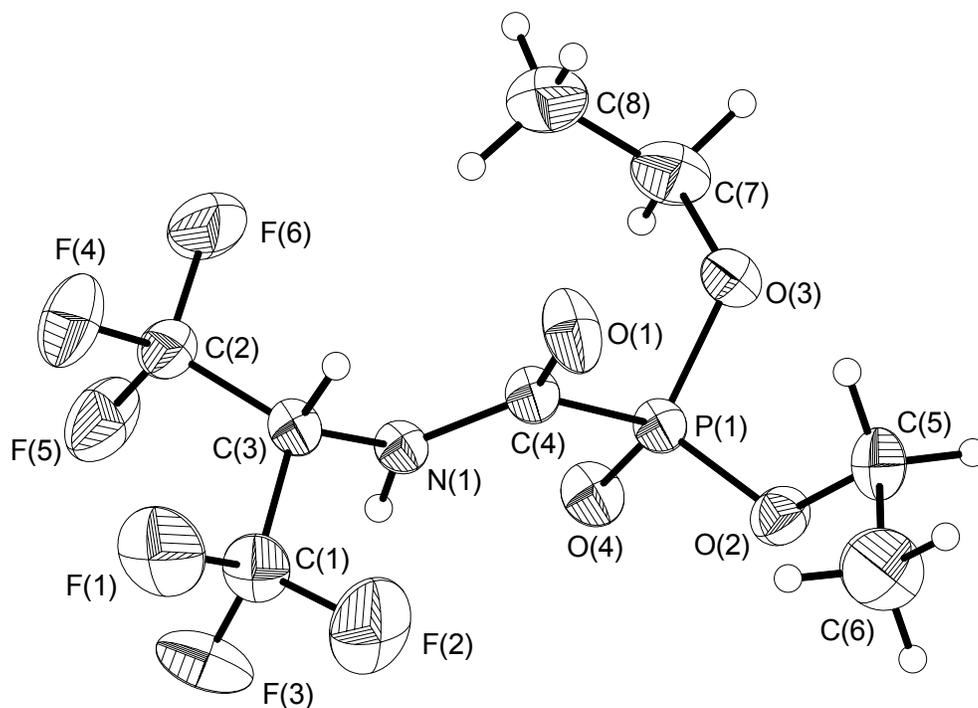


Abb. 37: Struktur von **155** (Schwingungsellipsoide mit 40% Wahrscheinlichkeit)

Im Kristall weist Molekül **155** je zwei intramolekulare, mäßig starke Wasserstoffbindungen mit zwei anderen Molekülen auf.^[223] Durch die besondere molekulare Topologie von **155** mit je einem zueinander parallel angeordneten Wasserstoffbindungsdonor und -akzeptor in einem Halbraum und einer jeweils antiperiplanaren Anordnung der Donoren und Akzeptoren zueinander, der Torsionswinkel O(4)-P(1)-C(4)-O(1) beträgt -175.7° , kommt es zu einer leicht verzerrten Kettenstruktur aus parallel angeordneten Molekülen (Abb. 38). Es ist bemerkenswert, dass die Moleküle innerhalb dieser Ketten immer abwechselnd um 180° gedreht vorliegen, so dass zwischen zwei Molekülen die Wasserstoffbindungen immer von den gleichen Donor- und Akzeptorpaaren gebildet werden, also dem Phosphonatsauerstoff und dem Aminowasserstoff bzw. dem Carbonylsauerstoff und dem Wasserstoff der fluorierten isopropylgruppe.

Die Wasserstoffbindung zwischen Phosphonato-Sauerstoff und Amin ist dabei stärker und linearer ($d = 197.7$ pm, $D = 283.0$ pm, $\theta = 169.1^\circ$) als die zwischen Carbonylsauerstoff und polarisiertem Kohlenwasserstoff ($d = 224.8$ pm, $D = 314.0$ pm, $\theta = 150.7^\circ$). Die gemischten Akzeptor- und Donorpaare treten in dieser geordneten Struktur nicht auf.

Abb. 39 zeigt als Ausschnitt die Anordnung dieser Ketten im Kristall entlang der Z-Koordinate. Sie liegen dicht gepackt parallel zueinander vor, wobei sich die Ketten untereinander durch Dispersionskräfte zwischen den Ethoxygruppen bzw. den Hexafluor-*isopropyl*gruppen benachbarter Ketten koordinieren. Der kürzeste Abstand zwischen Fluoratomen verschiedener Moleküle in unterschiedlichen Ketten (F(3)-F(6)) beträgt hierbei nur 291.2 pm, der kürzeste Abstand zwischen Wasserstoffatomen, die verschiedenen Ketten angehören, H(6A)-H(8C), 288.0 pm. Hierdurch ergibt sich eine gestaffelte Konformation der Moleküle benachbarter Ketten zueinander.

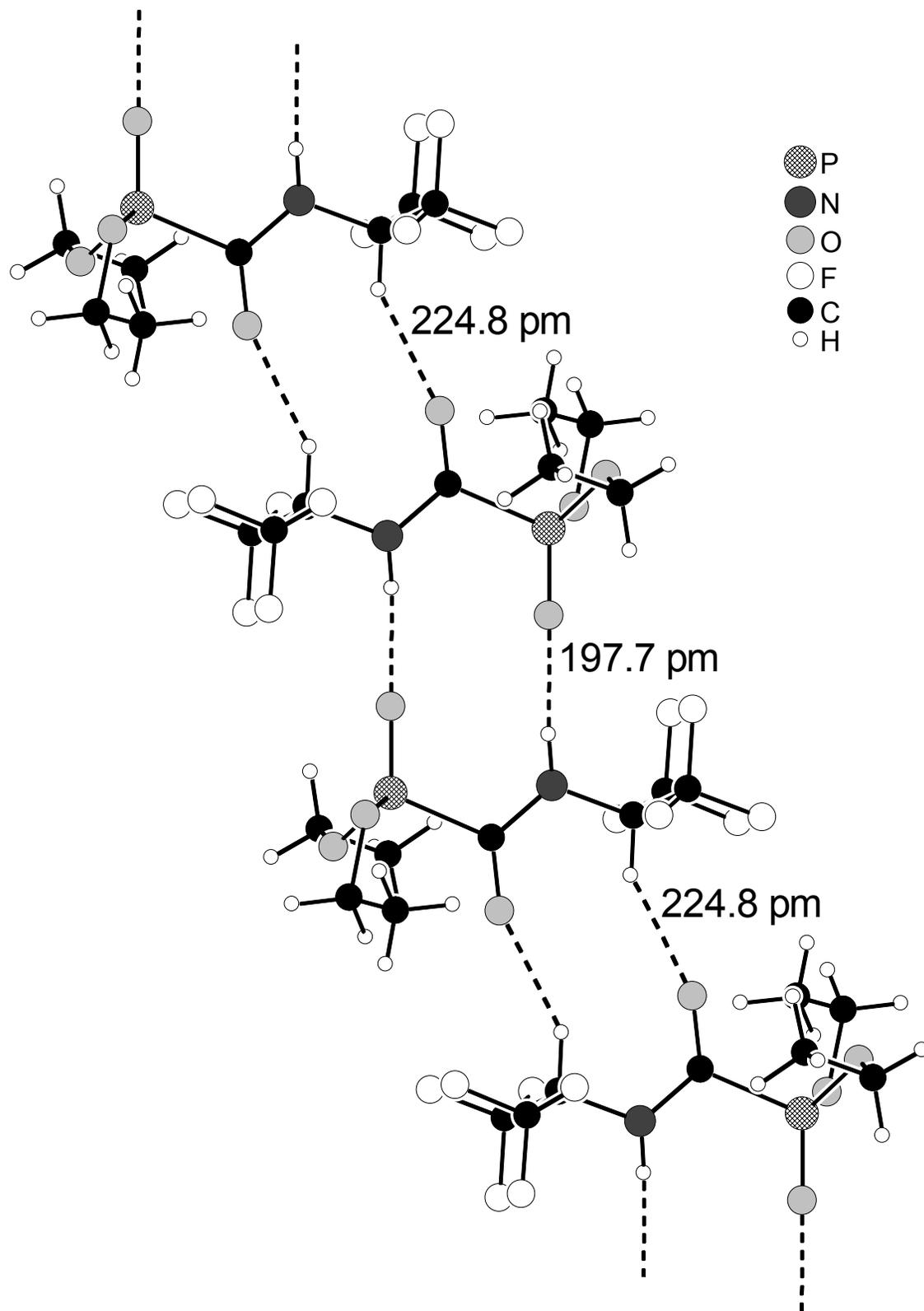


Abb. 38: Supramolekulare Kettenanordnung von **155** durch intramolekulare Wasserstoffbindungen.

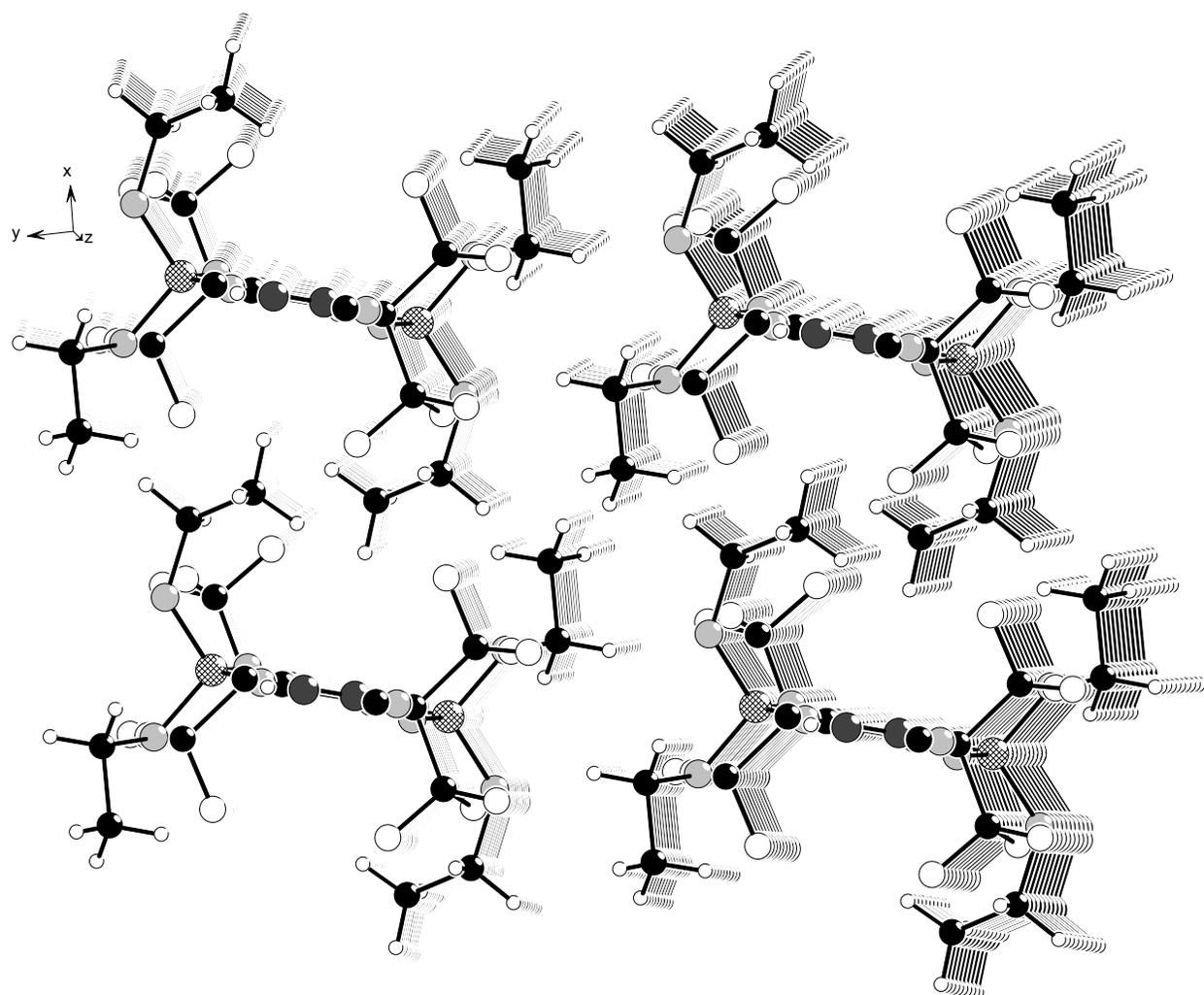
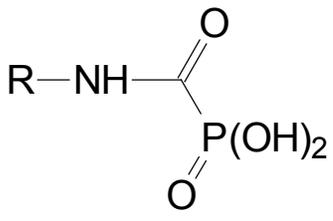


Abb. 39: Ausschnitt aus der supramolekularen Assoziation von **155**, gezeigt entlang der Z-Koordinate.

9.4 Studien zur biologischen Aktivität der dargestellten Carbamoylphosphonate

In Tabelle 8 sind einige Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen zur biologischen Aktivität der Carbamoylphosphonate **153** und **155** zusammengefasst, die in der Arbeitsgruppe von R. Reich durchgeführt wurden. Zum Vergleich sind auch die nicht fluorierten Analoga **153a** und **155a** sowie Verbindung **129** als aktiver und selektiver MMP-2-Inhibitor aufgeführt.

Tab. 8: Auszug aus den Untersuchungen zur biologischen Aktivität.

	Inhibierung der Durchdringung einer Modellmembran bei $c = 50 \mu\text{M}$ [%]	IC_{50} für MMP-2 bei $C = 50 \mu\text{M}$	IC_{50} für MMP-9 bei $C = 50 \mu\text{M}$
R = cyclopentyl 129	65	0.08	>100
R = CH_2CF_3 153	20	20	Inaktiv
R = CH_2CH_3 153a	19	5.0	3.0
R = $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 155	35		
R = $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 155a	43	1.0	2.0

So weit die Messwerte vorliegen, zeigen die fluorierten Verbindungen **153** und **155** eine schlechtere Aktivität als MMPIs, als ihre nicht fluorierten Analoga. Die Einführung von Fluor ging im Falle dieser Carbamoylphosphonate also nicht mit einer Steigerung der Biologischen Aktivität als MMPIs einher. Allerdings sind diese Untersuchungen noch nicht vollständig abgeschlossen.

D Experimenteller Teil

1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Die Reaktionen wurden in handelsüblichen Glasapparaturen (Duran 50) durchgeführt, die aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit der meisten Edukte steht mit getrocknetem Stickstoff belüftet wurden. Bei Umsetzung mit leichtflüchtigen Reaktanden oder bei Bildung von solchen Produkten wurde in dickwandigen Glasgefäßen von 50-250 ml Volumen mit Teflonspindelhahn gearbeitet. Die leichtflüchtigen Verbindungen wurden an einer Standardvakuumapparatur durch Abkühlen auf -196°C einkondensiert. Nach beendeter Reaktion wurden die Gefäße geöffnet und alle leichtflüchtigen Bestandteile abkondensiert, die in dem Glasgerät verbleibenden nichtkondensierbaren Rückstände wie im einzelnen beschrieben aufgearbeitet.

2 Darstellung und Reinigung der Ausgangsverbindungen

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet. Die verwendeten Chemikalien wurden entweder kommerziell erstanden oder befanden sich in der Arbeitsgruppe. Soweit erforderlich wurden sie vor Gebrauch gereinigt. Nicht vorhandene Verbindungen wurden nach entsprechender Literaturvorschrift dargestellt: Methylen-dichlorophosphin

121^[194]

3 Physikalische Methoden

Temperatur- und Druckangaben sind unkorrigiert. Die Temperaturwerte sind in [°C] und die Druckwerte in [hPa] angegeben.

Die Massenspektren wurden an Geräten vom Typ Finnigan MAT CH 7A, MAT 8200 und Finnigan MAT- 8222 für Präzisionsmassenbestimmung nach der Peak-Matching Methode mit einer Elektronenenergie von 70 V aufgenommen. Für die Aufnahme der CI-Spektren wurde Ammoniak als Reaktantgas verwendet. Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand der Masse (m/z) und des spezifischen Isotopenmusters durch Vergleich mit simulierten Spektren. In % angegebene Signalintensitäten beziehen sich auf den jeweiligen Basispeak.

Die Elementaranalysen wurden von der Firma Mikroanalytisches Labor Beller in Göttingen durchgeführt. Es wurden ausgewählte Elemente bestimmt.

Die Kernresonanzspektren wurden an einem Spektrometer der Firma Bruker des Typs DPX 200 bei ^1H (200.13 MHz), ^{13}C (50.32 MHz), ^{19}F (188.31 MHz) und ^{31}P (81.01 MHz) sowie an einem DPX 360 bei ^{13}C (90.56 MHz) und ^{19}F (338.96 MHz) aufgenommen. Die ^{13}C -Spektren wurden $\{^1\text{H}\}$ -breitbandentkoppelt gemessen. Die chemische Verschiebung ist als δ -Wert in ppm relativ zu TMS angegeben. Die Signale sind unter Verwendung der gängigen Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), br (breit) angegeben. Ein positives Vorzeichen der chemische Verschiebung kennzeichnet die Signale als tieffeldverschoben gegenüber der Standardsubstanzen und ein negatives Vorzeichen als hochfeldverschoben. Programm 1D-Win-NMR wurde verwendet für die Bearbeitung der NMR-Spektren.

4 Darstellung der Verbindungen

Perfluorpropionsäurechlorid 27:

20 mmol PFELi in Diethylether werden bei -78°C langsam zu 60 mmol Phosgen in 100 mL Diethylether getropft. Nach 10 min. wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -83.5$ (s, 3F, CF_3), -122.5 (s, 2F, CF_2). NMR-Ausbeute: 54 %.

3-Pentafluorethyl-1,1,1,2,2,4,4,5,5,5-decafluoropentan-3-ol 29^[92]

10 mmol Phosgen gelöst in Toluol werden bei -78°C langsam zu einer Lösung mit 40 mmol PFELi getropft. Nach 10 min. wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das Lithiumsalz wird mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert, hierauf mit Dekan extrahiert. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum abgezogen und destilliert.

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.18$ (s, 1H, OH). ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -81.1$ (s, 9F, CF_3), -116.8 (s, 6F, CF_2). Ausbeute: NMR: 83%, isoliert: 1.70 g = 4.86 mmol = 49%. Sdp.: $104\text{-}105^{\circ}\text{C}$

1-Aza-4-oxo-cyclohexyl-pentafluorethyl-amid 30^[90]

Unter Eiskühlung werden langsam 1.72 g (20 mmol) Morpholin zu oben stehender Lösung von **29** getropft und bei Raumtemperatur für 20 min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser extrahiert und alle flüchtigen Bestandteile

abgezogen. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum destilliert, so dass **30** als farbloses Öl erhalten wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.73$ (s, 4H, CH_2). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -83.6$ (s, 3F, CF_3), -116.3 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 233 (15) M^+ , 147 (48) $[\text{M-NC}_4\text{H}_8\text{O}]^+$, 119 (100) C_2F_5^+ , 114 (45) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 92%, isoliert: 1.78 g = 7.64 mmol = 71%. Sdp.: 75°C (10^{-2} hPa).

Perfluorpropionsäure **33**^[94,95]

Bei -78°C werden zu 30 mmol PFELi gelöst in Diethylether 4.4 g (100 mmol) zerstoßenes Trockeneis gegeben. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das Lithiumsalz wird mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert, hierauf mit Dekan extrahiert. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vacuum abgezogen und destilliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.68$ (s, 1H, OH). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -84.8$ (s, 3F, CF_3), -122.6 (s, 2F, CF_2). MS von Lithiumsalz **32**: (FAB negativ) m/z (%): 333 (100) $[\text{A}_2\text{Li}]^-$, 163 (51) $[\text{A}]^-$, 119 (16) C_2F_5^- und andere Fragmente. Ausbeute: Lithiumsalz **7**: NMR: 98%, isoliert: 98%. Perfluorpropionsäure **33**: NMR: 95%, isoliert: 5.84 g = 35.6 mmol = 89%. Sdp.: 94-96°C.

4-tert-Butyl-1-pentafluorethylcyclohexanol **34, 35**

Zu 20 mmol PFELi in Diethylether werden bei -78°C 1.54 g (10 mmol) 4-*tert*-Butylcyclohexanon gegeben. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogen-

carbonat-Lösung neutralisiert und mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren aller Feststoffe werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit Hexan umkristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.37$ (s, 1H, axiales OH, Verbindung **34**), 2.31 (s, 1H, äquatoriales OH, Verbindung **35**), 1.98 – 1.06 (m, 9H, 4x CH_2 , CH), 0.84 (s, 9H, *tert*Butyl). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -79.4$ (s, 3F, axiales CF_3 , Verbindung **34**), -79.8 (s, 3F, äquatoriales CF_3 , Verbindung **35**), -120.5 (s, 2F, äquatoriales CF_2 , Verbindung **34**), -128.1 (s, 2F, axiales CF_2 , Verbindung **35**). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 274 (1) M^+ , 217 (16) $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$, 155 (8) $[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5]^+$, 57 (100) $t\text{-Bu}^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 91%, isoliert: 4.55 g = 16.62 mmol = 83%. Smp.: 136°C.

1,4-Dipentafluorethylcyclohexan-1,4-diol **37**

Zu 60 mmol PFELi in Diethylether werden bei -78°C 2.24 g (20 mmol) Cyclohexan-1,4-dion **36**, gelöst in 30 mL THF, getropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren aller Feststoffe werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit Diethylether umkristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (TDF): $\delta = 5.12$ (s, 2H, OH), 2.13 – 1.79 (m, 8H, CH_2). $^{19}\text{F-NMR}$ (TDF): $\delta = -80.4$ (s, 6F, CF_3), -124.5 (s, 4F, CF_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (TDF): $\delta = 120.14$ (qt, CF_3 , $^1\text{J}_{\text{CF}} = 287.87$ Hz, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 36.73$ Hz), 116.65 (tq, CF_2 , $^1\text{J}_{\text{CF}} = 260.67$ Hz, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 34.26$ Hz), 71.30 (t, COH, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 22.60$ Hz), 27.81 (s, CH_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 352 (1) M^+ , 267 (7) $[\text{M}-\text{CF}_3-\text{O}]^+$, 233 (90) $[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5]^+$, 215 (100) $[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5-\text{H}_2\text{O}]^+$, 114 (5) $[\text{M}-2(\text{C}_2\text{F}_5)]^+$ und andere Fragmente. HRMS M^+ : berechnet:

352.05211 ppm, gefunden: 352.05107 ppm, R = 10000. Ausbeute: NMR: 82%, isoliert: 5.21 g = 14.80 mmol = 74%. Smp.: 158°C.

3-Methyl-1,1,1,2,2-pentafluorpent-4-en-3-ol **40**^[100]

Zu 20 mmol PFELi in Diethylether werden bei -78°C 1.40 g (20 mmol) Methylvinylketon getropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren aller Feststoffe wird das Gemisch eingeeengt und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum destilliert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.02 (dd, 1H, ³J_{HHE} = 17.59 Hz, ³J_{HHZ} = 11.25 Hz, CH), 5.47 (dd, 1H, ²J_{HHE} = 40.59 Hz, ³J_{HH} = 11.25 Hz, Z-CH₂), 5.44 (dd, 1H, ²J_{HHZ} = 40.59 Hz, ³J_{HH} = 17.59 Hz, E-CH₂), 2.81 (s, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -79.7 (s, 3F, CF₃), -125.8 (AB-System, 2F, J_{AB} = 275.6 Hz, CF₂). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 190 (1) M⁺, 175 (25) [M-CH₃]⁺, 119 (7) C₂F₅⁺, 71 (100) [M-C₂F₅]⁺ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR:86 %, isoliert: 2.43 g = 12.84 mmol = 64%. Sdp.: 60°C (25 hPa).

3-Hydroxy-3-pentafluorethylcyclohexene **41**^[74]

Durchführung wie bei **40**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.16 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HHA} = 4.9 Hz, ³J_{HHB} = 2.6 Hz, 2CH), 5.77 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1CH), 2.45 (s, 1H, OH), 2.17-1.77 (m, 6H, CH₂). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -80.1 (s, 3F, CF₃), -126.4 (AB-System, 2F, J_{AB} = 275.6 Hz, CF₂). Ausbeute: NMR: 89%, isoliert: 3.34 g = 15.63 mmol = 78%. Sdp.: 59°C (25 hPa).

3,3,4,4,4-Pentafluor-2-trifluormethyl-butan-2-ol **43**

1.12 g (10 mmol) Trifluoraceton werden bei -78°C zu einer Lösung aus 20 mmol PFELi in Diethylether getropft. Nach 30 min. wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das Lithiumsalz wird mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert, hierauf mit Dekan extrahiert. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vacuum abgezogen und destilliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.68$ (s, 1H, OH), 1.26 (s, 3H, CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -79.7$ (m, 3F, CF_3COH), -80.9 (s, 3F, CF_3CF_2), -124.3 (ABX_3 , 2F, $J_{\text{AB}} = 286.2$ Hz, $^3J_{\text{ABX}} = 12.1$ Hz, CF_2).). MS: (CI negativ, NH_3 , 200°C) m/z (%): 463 (100) [2M-H] $^-$, 231 (26) [M-H] $^-$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 95%, isoliert: 0.99 g = 4.26 mmol = 43%. Sdp.: $74-78^{\circ}\text{C}$.

Allgemeine Methode für die Öffnung von Epoxiden mit PFELi durch Titan-tetrachloridaktivierung

20 mmol Epoxid werden bei -78°C zu einer Lösung von 40 mmol PFELi in Diethylether gegeben. 3.8 g (20 mmol) Titan-tetrachlorid werden langsam unter starker Rührung zugetropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogen-carbonatlösung neutralisiert und mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren aller Feststoffe wird so weit es der Siedepunkt des Produktes zulässt das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt feindestilliert.

4,4,5,5,5-Pentafluorpentan-2-ol **52**^[128]

Eine Isolierung von Alkohol **52** ist aufgrund des niedrigen Siedepunktes nicht möglich. Eine aufkonzentrierte Hexan/Diethylether-Lösung kann hergestellt werden, deren Konzentration mit Benzotrifluorid als internem Standard bestimmt werden kann.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): $\delta = -87.9$ (s, 3F, CF₃), -117.5 (m, 2F, CF₂), NMR-Ausbeute: 78%.

5,5,6,6,6-Pentafluorhexan-3-ol **54**

Alkohol **54** kann aufgrund des niedrigen Siedepunktes nicht in Reinform isoliert werden. Es kann aber destillativ ein konzentriertes Gemisch mit Hexan erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 4.02-4.1$ (m, 1H, CH), $2.31-2.09$ (m, 2H, CH₂CF₂), 1.90 (s, 1H, OH), 1.60 (dq, 2H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, CH₂), 0.99 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, CH₃). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): $\delta = -118.3$ (m, 2F, CF₂), -87.4 (s, 3F, CF₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 118.8$ (qt, ¹J_{CF} = 285 Hz, ²J_{CF} = 35.7 Hz, CF₃), 115.7 (tq, ¹J_{CF} = 253 Hz, ²J_{CF} = 37.8 Hz, CF₂), 66.6 (s, C3), 37.4 (s, C4), 30.5 (s, C2), 9.5 (s, C1). MS: (CI positiv, NH₃, 200 °C) m/z (%): 210 (34) [M+NH₄]⁺, 192 (21) M⁺, 163 (10) [M-C₂H₅]⁺, 72 (39) [M-C₂F₅]⁺ und andere Fragmente. NMR-Ausbeute: 73%.

3,3,4,4,4-Pentafluor-1-phenylbutan-1-ol **56**

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.25 - 7.43$ (m, 5H), 5.20 (dd, 1H, ³J_{HHA} = 9.0 Hz, ³J_{HBB} = 3.2 Hz, CH), 2.59 (ddddq, 1H, ³J_{HFB} = 25.8 Hz, ²J_{HBB} = 15.4 Hz, ³J_{HFA} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ⁴J_{HF} = 1.0 Hz, CH₂A), 2.38 (ddddq, 1H, ³J_{HFA} = 27.0 Hz, ²J_{HHA} = 15.5 Hz, ³J_{HFB} = 10.3 Hz, 3.2 Hz, ⁴J_{HF} = 1.0 Hz, CH₂B), 2.00 (s, 1H, OH). ¹⁹F-NMR

(CDCl₃): δ = -86.3 (s, 3F, CF₃), -116.9 (ddd, 1F, $^2J_{\text{FFB}}$ = 267.0 Hz, $^3J_{\text{FHB}}$ = 27.4 Hz, $^3J_{\text{FHA}}$ = 10.0 Hz, CF₂A), -118.3 (ddd, 1F, $^2J_{\text{FFA}}$ = 267.1 Hz, $^3J_{\text{FHA}}$ = 25.8 Hz, $^3J_{\text{FHB}}$ = 10.3 Hz, CF₂B) Ausbeute: NMR: 27%, isoliert: 0.66 g = 2.76 mmol = 14%. Sdp.: 35 °C (10⁻¹ hPa).

3,3,3,4,4-Pentafluoro-2-phenylbutan-1-ol **57**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.25 – 7.43 (m, 5H), 4.25 (ddddq, 1H, $^3J_{\text{HFB}}$ = 17.0 Hz, $^3J_{\text{HHB}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{HFA}}$ = 5.9 Hz, $^3J_{\text{HHA}}$ = 2.7 Hz, $^4J_{\text{HF}}$ = 0.8 Hz, CH), 3.14 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HHB}}$ = 14.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.7 Hz, $^4J_{\text{HFA}}$ = 1.9 Hz, CH₂A), 2.87 (dd, 1H, $^2J_{\text{HHA}}$ = 14.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.6 Hz, CH₂B), 2.00 (s, 1H, OH). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -82.0 (s, 3F, CF₃), -123.5 (ddd, 1F, $^2J_{\text{FFB}}$ = 276.5 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 5.9 Hz, $^4J_{\text{FHA}}$ = 1.9 Hz, CF₂A), -131.6 (dd, 1F, $^3J_{\text{FFA}}$ = 276.5 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 17.0 Hz, CF₂B). MS: (CI, positiv, 150 °C) m/z (%): 240 (14) M⁺, 222 (11) [M-H₂O]⁺, 133 (3) [M-C₆H₅-CHOH]⁺, 91 (100) [M-C₂F₅-CHOH]⁺ und andere Fragmente. HRMS M⁺ berechnet: 240.0574, gefunden: 240.0568, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 34%, isoliert: 1.35 g = 5.63 mmol = 28%. Sdp.: 48°C (10⁻¹ hPa).

2-Pentafluorethyl-cyclohexanol **59**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.81 (td, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.8 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.6 Hz, CH1), 2.56 (s, 1H, OH), 2.10 (m, 1H, CH2), 1.93/1.31 (m, 2H, CH₂3), 1.73/1.20 (m, 2H, CH₂4), 1.72/1.29 (m, 2H, CH₂5), 2.05/1.13 (m, 2H, CH₂6). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -118.9 (dd, 1F, $^2J_{\text{FFB}}$ = 275.9 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 18.7 Hz, CF₂A), -112.4 (dd, 1F, $^2J_{\text{FFA}}$ = 275.9 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 9.5 Hz, CF₂B), -82.8 (s, 3F, CF₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 119.2 (qt, $^1J_{\text{CF}}$ = 287.0 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 37.2 Hz, CF₃), 117.00 (tq, $^1J_{\text{CF}}$ = 254.6 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 37.5 Hz, CF₂), 68.09 (s, C1), 47.05 (s, C2), 34.94 (s, C6), 24.31 (s, C4), 23.85 (s, C5), 23.73 (s, C3). MS: (CI, negativ, 150 °C) m/z (%): 253 (100) [M+Cl]⁻, 218 (22) M⁻, 98 (10)

[M-C₂F₅H]⁻, 69 (4) CF₃⁻, und andere Fragmente. HRMS M⁺ berechnet: 218.0730, gefunden: 218.0729, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 62%, isoliert: 2.31 g = 10.61 mmol = 53%. Sdp.: 52-55 °C (10 hPa).

Allgemeine Darstellungsmethode für pentafluorethylierte Ketone

Als Lösungsmittel dient ein Gemisch aus 100 mL Diethylether und 75 mL Pentan. Zu Beginn werden 5.2 g (60 mmol) fein gemörstertes und getrocknetes Lithiumbromid vorgelegt. Es muss für sehr gute Rührung gesorgt werden. In diesem Milieu werden nach probater Methode 60 mmol PFELi bei -78°C prägeneriert. Das Gemisch wird auf -110 °C abgekühlt (Kältebad aus Petrolether, Sdp.: 56°C) und 20 mmol Ester, Feststoffe gelöst in Diethylether oder THF, werden langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 3 h bei -110°C gehalten. Ohne zu erwärmen wird das Reaktionsgemisch nach Ablauf der Reaktionszeit mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert und erst dann auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Falle eines flüssigen Produktes eingeeengt und das Rohprodukt destilliert, im Falle eines Feststoffes als Produkt bis zur Entfernung aller flüchtigen Bestandteile getrocknet und das Rohprodukt umkristallisiert.

1,1,1,2,2-Pentafluorethylphenylketon **69**^[74]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.13 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, o-Phenyl), 7.73 (tt, 1H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, p-Phenyl), 7.56 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, m-Phenyl). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -82.9 (s, 3F, CF₃), -116.9 (s, 2F, CF₂). MS (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 224 (9) M⁺, 105 (100) [M-C₂F₅]⁺, 77 (79)

[Ph]⁺ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 92%, isoliert: 3.54 g = 15.8 mmol = 79%. Sdp.: 76-79°C (50 hPa).

p-Fluorphenyl-1,1,1,2,2-pentafluorethylketon **72**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.21-8.11 (m, 2H, o-Phenyl), 7.29-7.19 (m, 2H, m-Phenyl).
¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -83.00 (s, 3F, CF₃), -101.0 (m, 1F, PhF), 116.9 (s, 2F, CF₂).
MS (EI, 70 eV, 200 °C): 242 (19) M⁺, 123 (100) [M-C₂F₅]⁺, 95 (68) [M-C₂F₅-CO]⁺, 75 (27) [M-C₂F₅-CO,-HF]⁺ und andere Fragmente. HRMS M⁺ berechnet: 242.0166, gefunden: 242.01557, R = 10000. HRMS [M-119]⁺ berechnet: 123.0246, gefunden: 123.0245, R = 10000. Ausbeute: NMR: 85%, isoliert: 3.65 g = 15.10 mmol = 76%. Sdp.: 71-72°C (25 hPa).

p-Chlorphenyl-1,1,1,2,2-pentafluorethylketon **74**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.05 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.04 Hz, o-Ph), 7.54 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, m-Ph). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -82.8 (s, 3F, CF₃), -116.9 (s, 2F, CF₂). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 188.3 (t, ²J_{CF} = 27.5 Hz, CO), 142.8 (s, pPh), 131.7 (s, mPh), 129.8 (s, oPh), 126.8 (t, ³J_{CF} = 3.1 Hz, C1), 112.4 (qt, ¹J_{CF} = 286.8 Hz, ²J_{CF} = 33.9 Hz, CF₃), 108.8 (tq, ¹J_{CF} = 269.1 Hz, ²J_{CF} = 37.8 Hz, CF₂). MS (EI, 70 eV, 200 °C): 258 (15) M⁺, 139 (100) [M-C₂F₅]⁺, 111 (52) [M-C₂F₅-CO]⁺, 75 (29) [M-C₂F₅-CO,-HCl]⁺ und andere Fragmente. HRMS M⁺ berechnet: 257.9871, gefunden: 257.9869, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 89%, isoliert: 8.2 g = 32 mmol = 80%. Sdp.: 81°C (25 hPa).

2,5-Dichlorphenyl-1,1,1,2,2-pentafluorethylketon **76**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.7 - 7.4$ (m, 3H, Ph). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.6$ (s, 3F, CF_3), -119.6 (s, 2F, CF_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 185.1$ (t, $^2J_{\text{CF}} = 28.3$ Hz, CO), 133.8 (s, C2), 133.3 (s, C6), 132.4 (s, C5), 131.3 (überlagert, C3, C4), 129.0 (t, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz, C1), 112.3 (qt, $^1J_{\text{CF}} = 287.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 33.9$ Hz, CF_3), 107.4 (tq, $^1J_{\text{CF}} = 269.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 38.2$ Hz, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 292 (22) M^+ , 173 (100) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 145 (40) $[\text{M-C}_2\text{F}_5\text{-CO}]^+$ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 291.9481, gefunden: 291.9474, R = 10000. Ausbeute: NMR: 91%, isoliert: 4.4 g = 15 mmol = 75%. Sdp.: 89°C (25 hPa).

p-Dimethylaminophenyl-1,1,1,2,2-pentafluorethylketon **78**

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -83.9$ (s, 3F, CF_3), -116.5 (s, 2F, CF_2). MS (EI, 70 eV, 200 °C): 267 (43) M^+ , 148 (100) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 120 (12) $[\text{M-C}_2\text{F}_5\text{-CO}]^+$, 105 (8) $[\text{M-C}_2\text{F}_5\text{-CO-CH}_3]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 18%.

o-Methylphenyl-1,1,1,2,2-pentafluorethylketon **80**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.88 - 7.31$ (m, 4H, Ph), 2.53 (s, 3H, CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.7$ (s, 3F, CF_3), -116.8 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 238 (23) M^+ , 119 (100) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$ und C_2F_5^+ , 91 (74) $[\text{M-C}_2\text{F}_5\text{-CO}]^+$, 65 (17) C_5H_5^+ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 238.0417, gefunden: 238.0427, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 90%, isoliert: 3.34 g = 14.03 mmol = 70%. Sdp.: 67-68°C (25 hPa).

tert-Butyl-1,1,1,2,2-pentafluorethylketon **82**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.32$ (s, 9H, CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -83.6$ (s, 3F, CF_3), -118.4 (s, 2F, CF_2). MS (EI, 70 eV, 200 °C): 204 (1) M^+ , 147 (8) $[\text{M-C}_4\text{H}_9]^+$, 146 (100) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3]^+$, 119 (11) $[\text{C}_2\text{F}_5]^+$, 85 (5) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 57 (49) $[\text{M-C}_2\text{F}_5\text{-CO}]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 69%.

1,1,1,2,2-Pentafluorethyl-1-pyridinylketon **84**^[74]

Die Darstellung von Verbindung **84** wurde durchgehend bei -78°C durchgeführt und abgesehen von dieser Ausnahme wie oben beschrieben. Keton **84** wandelt sich schnell in das korrespondierende Hydrat **84a** um und liegt nach kurzer Zeit ausschließlich als dieses vor. $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -83.3$ (s, 3F, CF_3), -118.8 (s, 2F, CF_2). MS (EI, 70 eV, 200 °C): 225 (4) M^+ , 146 (10) $[\text{M-C}_5\text{H}_3\text{N}]^+$, 119 (4) $[\text{C}_2\text{F}_5]^+$, 106 (70) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 78 (100) $[\text{M-C}_2\text{F}_5\text{-CO}]^+$ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 225.0213, gefunden: 225.0213, $R=10\ 000$. Ausbeute: NMR: 71%, isoliert: 3.15 g = 13.98 mmol = 70%. Sdp.: $44\text{-}47^\circ\text{C}$ (10^{-2} hPa).

1,1,1,2,2-Pentafluorethyl-1-pyridinylhydrat **84a**

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -80.5$ (s, 3F, CF_3), -126.5 (s, 2F, CF_2).

1-Naphtoesäureethylester **85**

Ester **18** wurde nach der Methode von Otera mit Kalziumfluorid anstelle von Cäsiumfluorid dargestellt.^[154] Verbindung **18** wird als braunes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.91\text{-}7.47$ (m, 7H, Naphtyl), 4.50 (q, 2H, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.01$ Hz, CH_2), 1.48 (t, 3H, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.09$ Hz, CH_3). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 200

(68) M^+ , 185 (4) $[M-CH_3]^+$, 155 (100) $[M-OC_2H_5]^+$, 127 (58) $[M-CO,-OC_2H_5]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: 8.7 g = 43.5 mmol (60 mmol Edukt eingesetzt) = 73%.

1-Naphtylpentafluorethylketon **86**

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8.58 – 7.55 (m, 7H, Naphtyl). ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ = -81.6 (s, 3F, CF_3), -114.9 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 274 (54) M^+ , 155 (100) $[M-C_2F_5]^+$, 127 (78) $[M-C_2F_5,-CO]^+$ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 274.0417, gefunden: 274.0408, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 77%, isoliert: 3.85 g = 14.05 mmol = 71%. Sdp.: 51-52°C (10^{-2} hPa).

Terephthalbis(1,1,1,2,2-pentafluorethyl)keton **88**

^{19}F -NMR ($CDCl_3$): -84.3 (s, 3F, CF_3), -117.7 (s, 2F, CF_2). MS (EI, 70 eV, 20 °C): 371 (1) $[M+H]^+$, 251 (30) $[M-C_2F_5]^+$, 223 (4) $[M-C_2F_5,-CO]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 8%.

Allgemeine Darstellungsmethode für 3-Pentafluorethylzimtsäure-Derivate

3 mmol Pentafluorethylketon, 4.59 g (45 mmol) Essigsäureanhydrid und 0.49 g (6 mmol) Natriumacetat werden für mehrere Stunden refluxiert. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die doppelte Menge Wasser zugegeben und für 15 min. refluxiert, um das überschüssige Essigsäureanhydrid vollständig zu hydrolysieren. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 4-mal mit Methylenechlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit

Wasser gewaschen, dann mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem abfiltrieren aller Feststoffe werden alle flüchtigen Bestandteile abgezogen und das Rohprodukt umkristallisiert.

3-Pentafluorethylzimtsäure **89**

5 mmol **72** wurden eingesetzt und für 9 Stunden refluxiert. Nach dem Umkristallisieren aus Karbohal (Perfluoro-1,1-dimethylcyclohexan) werden weiße Kristalle erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.7$ (br. s, 1H, COOH), 7.31-7.45 (m, 3H, Ph), 7.14-7.27 (m, 2H, Ph), 6.58 (t, 1H, $^4J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.41$ (t, 3F, $^3J_{\text{FF}} = 2.2$ Hz), -115.76 (m, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 266 (76) M^+ , 265 (100) $[\text{M-H}]^+$, 147 (7) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 119 (2) C_2F_5^+ , 77 (8) Ph^+ , 69 (8) CF_3^+ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 266.0366, gefunden: 266.0368, R = 10 000. Ausbeute:NMR: 98% isoliert: 0.99 g = 3.7 mmol = 74%. Smp.: 84-85°C.

4'-Fluoro-3-pentafluorethylzimtsäure **90**

Refluxieren für 6 Stunden. Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan (5:1) ergibt weiße Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.83$ (br. s, 1H, COOH), 7.25 – 7.01 (m, 4H, Ar), 6.59 (t, 1H, $^4J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz, CH). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.4$ (s, 3F, CF_3), -111.5 (m, 1F, Ar-F), -115.9 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 284 (100) M^+ , 267 (8) $[\text{M-OH}]^+$, 265 (13) $[\text{M-F}]^+$, 239 (16) $[\text{M-COOH}]^+$, 220 (9) $[\text{M-F,-COOH}]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 93%, isoliert: 0.56 g = 1.97 mmol = 66%. Smp.: 108°C.

4'-Chloro-3-pentafluorethylzimtsäure **91**

13 mmol **74** wurden eingesetzt und für 10 Stunden refluxiert. Nach dem Umkristallisieren aus *n*-Hexan werden hellgelbe Kristalle erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.2$ (s, 1H, COOH), 7.34-7.14 (AA'BB', 4H, $J_{\text{AB}} = J_{\text{A'B'}} = 8.6$ Hz, Ar), 6.60 (t, 1H, $^4J_{\text{HF}} = 1.5$ Hz, CH). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.4$ (s, 3F, CF_3), -115.8 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 39 °C) m/z (%): 300 (100) M^+ , 282 (12) $[\text{M-OH}]^+$, 265 (74) $[\text{M-Cl}]^+$, 69 (40) CF_3^+ , und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 299.9977, gefunden: 299.9973, $R = 10\ 000$. Ausbeute: isoliert: 2.0 g = 6.63 mmol = 51%. Smp.: 87-88°C.

2',5'-Dichloro-3-pentafluorethylzimtsäure **92**

Refluxiert für 6 h. Umkristallisieren aus Chloroform ergibt gelbe Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.62$ (s, 1H, COOH), 7.38 – 7.17 (m, 3H, Ar), 6.70 (s (t nicht aufgelöst), 1H, CH). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.9$ (s, 3F, CF_3), 115.1 (AB-System, 2F, $J_{\text{AB}} = 268.7$, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 334 (>1) M^+ , 317 (1) $[\text{M-OH}]^+$, 299 (100) $[\text{M-Cl}]^+$, 230 (12) $[\text{M-2 Cl, -2 OH}]^+$, 219 (4) $[\text{M-2 Cl, -COOH}]^+$ und andere Fragmente. HRMS $[\text{M-Cl}]^+$ (M^+ ist zu schwach für HRMS) berechnet: 298.9892, gefunden: 298.99011, $R = 10\ 000$. Ausbeute: NMR: 93%, isoliert: 0.54 g = 1.61 mmol = 54%. Smp.: 69°C.

Allgemeine Methode für die Umsetzung von Iminen mit PFELi zu Aminen

20 mmol Imin (Feststoffe gelöst in Diethylether) werden bei -78°C zu einem Überschuss von 30 mmol PFELi in Diethylether getropft. 2.84 g (20 mmol) BF_3 -Etherat werden hierauf langsam zugetropft. Während der Reaktion fällt zum

Teil das BF_3 -Salz aus, daher muss für ausreichende Rührung gesorgt werden. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch mit 5 %iger Salzsäure hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren aller Feststoffe werden alle flüchtigen Bestandteile im Wasserstrahlvakuum entfernt und das Rohprodukt, je nach Zustand, Destilliert oder Umkristallisiert.

1,1-Diphenyl-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(isopropyl)propylamin **100**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.58 - 7.31$ (m, 10H, Ph), 4.24 (s, 1H, NH), 3.32 (hept., 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, *i*Pr), 1.09 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, *i*Pr). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -77.4$ (s, 3F, CF_3), -112.0 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) *m/z* (%): 342 (3) M^+ , 327 (9) $[\text{M-CH}_3]^+$, 299 (54) $[\text{M-}i\text{Pr}]^+$, 265 (24) $[\text{M-Ph}]^+$, 223 (100) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 180 (43) $[\text{M-C}_2\text{F}_5-i\text{Pr}]^+$, 77 (62) $[\text{Ph}]^+$, 44 (43) $[i\text{Pr}]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 74%, isoliert: 4.48 g = 13.10 mmol = 65%. Sdp.: 64-66°C (10^{-2} hPa).

1-Methyl-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-phenyl-N-(isopropyl)propylamin **101**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.56 - 7.31$ (m, 5H, Ph), 2.79 (hept., 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.21$ Hz, *i*Pr), 1.82 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 1H, OH), 1.07 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.21$ Hz, *i*Pr). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -78.2$ (s, 3F, CF_3), -121.9 (AB-System, 2F, $J_{\text{AB}} = 275.0$ Hz, CF_2) MS: (EI, 70 eV, 200 °C) *m/z* (%): 281 (1) M^+ , 266 (11) $[\text{M-CH}_3]^+$, 223 (42) $[\text{M-CH}_3-i\text{Pr}]^+$, 204 (4) $[\text{M-Ph}]^+$, 162 (100) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 120 (82) $[\text{M-C}_2\text{F}_5-i\text{Pr}]^+$, 105 (94) $[\text{M-C}_2\text{F}_5-i\text{Pr-CH}_3]^+$, 77 (81) Ph^+ , 44 (85) $i\text{Pr}^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 81%, isoliert: 4.44 g (15.80 mmol) = 79%. Sdp.: 96°C (25 hPa).

1,1-Diisopropyl-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(isopropyl)propylamin **102**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.52$ (hept., 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, N-Pr), 3.02 (s, 1H, NH), 1.44 (hept., 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, Pr), 1.1 (d überlagert, 18H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, Pr). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -79.4$ (s, 3F, CF_3), 113.6 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 274 (2) M^+ , 259 (15) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 216 (33) $[\text{M}-\text{CH}_3, -\text{Pr}]^+$, 155 (100) $[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5]^+$, 112 (91) $[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5, -\text{Pr}]^+$, 44 (89) $[\text{Pr}]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 73%, isoliert: 3.34 g = 12.18 mmol = 61%. Sdp.: 91-93°C.

Bis(pentafluorethyl)fluoro-N-isopropyl-diisopropyliminoborat **103**

2.84 g (20 mmol) BF_3 -Etherat werden bei -78°C zu 80 mmol PFELi in 150 mL Diethylether gegeben. Zu der Lösung werden 3.10 g (20 mmol) *N-iso*-Propyl-di-*iso*-propylimin getropft und bei -78°C für 1 h gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile entfernt wurden, wird das verbleibende Rohprodukt zuerst mit Toluol, dann mit Methylenechlorid umkristallisiert. $^1\text{H-NMR}$ (D-THF): $\delta = 4.53$ (sept., 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, PrN), 3.30 (sept., 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.33$ Hz, Z-Pr), 3.09 (sept., 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.35$ Hz, E-Pr), 1.52 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, PrN), 1.47 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, PrN), 1.40 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.34$ Hz, Z-Pr), 1.21 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.36$ Hz, E-Pr). $^{19}\text{F-NMR}$ (D-THF): $\delta = -84.1$ (s, 6F, CF_3), -125.8 (AB-System, 4F, $J_{\text{AB}} = 327.3$ Hz, CF_2), -189.5 (m, 1F, F). $^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8): $\delta = 203.5$ (s, C=N), 124.9 (m, CF_3), 119.1 (m, CF_2), 58.8 (s, CHN), 38.9 (t, $J = 7.06$ Hz, Z-CH), 31.9 (s, E-CH), 21.2 (s, CH_3CHN), 21.0 (s, CH_3CHN), 19.8 (s, Z- CH_3), 19.3 (s, E- CH_3), 19.2 (s, E- CH_3). MS: (CI, negativ, NH, 200 °C) m/z (%): 423 (100) M^- , 380 (73) $[\text{M}-\text{Pr}, -\text{H}]^-$, 361 (6) $[\text{M}-\text{Pr}, -\text{F}, -\text{H}]^-$ und andere Fragmente. MS: (CI, positiv, NH_3 , 200 °C) m/z (%): 441 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 399 (14) $[\text{M}-\text{Pr}, +\text{NH}_4]^+$, 156 (22) $[\text{M}-\text{BF}(\text{C}_2\text{F}_5)_2, +\text{H}]^+$ und andere Fragmente.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}BNF_{11}$ (423.16): berechnet: C 39.74%, H 5.00%, F 49.39%; gefunden: C 39.85%, H 4.96%, F 49.10%. Ausbeute: NMR: 74%, isoliert: 5.41 g = 12.79 mmol = 61%, Smp.: 137°C.

1-Hydroxy-N-methyl-1-pentafluorethyl-pyrrolidin **105**

1.98 g (20 mmol) NMP werden bei -78°C zu einem Überschuss von 30 mmol PFELi in Diethylether getropft. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen können vorsichtig im Wasserstrahlvakuum ohne Erwärmung eingeeengt werden.

^{19}F -NMR (ohne Lock): $\delta = -81.8$ (s, 3F, CF_3), -124.1 (AB-System, 2F, $J_{\text{AB}} = 177.3$ Hz, CF_2). Ausbeute: NMR: 81%.

1-Aza-1-methyl-2-Pentafluorethyl-cyclopent-2-en **106**

Zu einer etherischen Lösung von **105** wird soviel Phosphorpenntaoxid gegeben, das dieses gerade beginnt als lose Flocken vorzuliegen. Das Gemisch wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird destilliert.

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3.08$ (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, NCH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.02 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, CH), 1.71 (dt, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, CH_2). ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -83.8$ (s, 3F, CF_3), -113.0 (s, 2F, CF_2). MS: (EI, 70 eV, 200°C) m/z (%): 201 (77) M^+ , 200 (100) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 182 (10) $[\text{M}-\text{F}]^+$, 132 (6) $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$, 119 (6) C_2F_5^+ und andere Fragmente. HRMS M^+ : berechnet: 201.0579 ppm, gefunden: 201.0575 ppm, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 79%, isoliert: 2.36 g = 11.73 mmol = 59%. Sdp.: $90-92^{\circ}\text{C}$.

Allgemeine Methode für Substitutionen von Chlorid mit PFELi bei Phosphinen und Phosphiten

20 mmol Chlorophosphit/-in werden bei -78°C langsam zu einem Überschuss von PFELi in Diethylether getropft (30 mmol PFELi bei einer 1 : 1, 50 mmol bei einer 1 : 2 und 80 mmol bei einer 1 : 3 Umsetzung). Während der Reaktion fällt Lithiumchlorid aus, es muss für ausreichende Rührung gesorgt werden. Nach 1.5 h Reaktionszeit wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Wasserstrahlvakuum entfernt, bei hoch siedenden Produkten später im Hochvakuum. Von der erhaltenen Lösung werden die Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt feindestilliert.

Pentafluorethyl-bis(n-propyl)phosphin **113**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.81 - 1.54$ (m, 14H, *n*Pr). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -79.0$ (d, 3F, $^3J_{\text{PF}} = 13.8$ Hz, CF_3), -114.8 (d, 2F, $^2J_{\text{PF}} = 50.0$ Hz, CF_2). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.93$ (tq, 1P, $^2J_{\text{PF}} = 52.7$ Hz, $^3J_{\text{PF}} = 13.4$ Hz). MS: (EI, 70 eV, 200°C) m/z (%): 236 (46) M^+ , 221 (14) $[\text{M-CH}_3]^+$, 194 (30) $[\text{M-CH}_3\text{CH}_2\text{CH}]^+$, 166 (31) $[\text{M-CF}_3]^+$, 119 (45) C_2F_5^+ , 118 (43) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 69 (45) CF_3^+ , 43 (100) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^+$ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 236.07533, gefunden: 236.07531, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 100%, isoliert: 3.34 g (14.15 mmol) = 71%. Sdp.: 90°C (10^{-2} hPa).

Pentafluorethyl-bis(phenyl)phosphin **114**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.82-7.29$ (m, 10H, Ph). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.8$ (d, 3F, $^3J_{\text{PF}} = 17.2$ Hz, CF_3), -114.9 (d, 2F, $^2J_{\text{PF}} = 58.6$ Hz, CF_2). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -$

1.35 (tq, 1P, $^2J_{PF} = 56.9$ Hz, $^3J_{PF} = 15.7$ Hz, P). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 304 (60) M^+ , 185 (100) $[M-C_2F_5]^+$, 119 (5) $C_2F_5^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 89%, isoliert: 3.96 g = 13.04 mmol = 65%. Sdp.: 124°C (10^{-2} hPa).

Bis(diethylamino)-pentafluorethylphosphit **115**

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.18$ (dq, 8H, $^3J_{PH} = 9.78$ Hz, $^3J_{HH} = 6.85$, CH_2), 1.09 (t, 12H, $^3J_{HH} = 6.84$ Hz, CH_3). ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): $\delta = -83.4$ (d, 3F, $^3J_{PF} = 20.7$ Hz, CF_3), -119.2 (d, 2F, $^2J_{PF} = 72.4$ Hz, CF_2). ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 73.5$ (m, 1P, P). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 123.4$ (m, CF_3), 118.0 (m, CF_2), 44.6 (d, $^2J_{CP} = 21.1$ Hz, CH_2), 14.6 (d, $^3J_{CP} = 3.0$ Hz, CH_3). MS: (CI positiv, 150 °C) m/z (%): 295 (100) $[M^+ + H]$, 223 (4) $[M^+ - N(C_2H_5)_2]$, 175 (8) $[M^+ - C_2F_5]$ und andere Fragmente. Elementaranalyse: $C_{10}H_{20}N_2F_5P$ (294.25): berechnet: C 40.82%, H 6.85%, F 32.28%, P 10.53%; gefunden: C 40.68%, H 7.00%, F 32.00%, P 10.60%. Ausbeute: NMR: 100%, isoliert: 5.22 g (17.76 mmol) = 89%. Sdp.: 116°C (80 hPa).

Methylbis(pentafluorethyl)phosphin **116**

^{19}F -NMR δ (ohne Lock) = -83,7 (d, 6F, $^3J_{PF} = 14,9$ Hz, CF_3), -116,6 (d, 4F, $^2J_{PF} = 50,0$ Hz, CF_2); ^{31}P -NMR δ (ohne Lock) = 0,5 (quin v. sep, $^2J_{PF} = 50,5$ Hz, $^3J_{PF} = 14,9$ Hz). Ausbeute: NMR: 89%.

i-Butyl-bis(pentafluorethyl)phosphin **117**

Die PFELi-Menge wurde auf 100 mmol und die Reaktionszeit wurde auf 3 h erhöht.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.76$ (dd, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, CH_2), 1.86 (m, 1H, CH), 1.09 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -82.4$ (d, 6F, $^3J_{\text{PF}} = 14.3$ Hz, CF_3), 114.9 (d, 4F, $^2J_{\text{PF}} = 54.0$ Hz, CF_2). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.69$ (quin v. sep, 1P, $^2J_{\text{PF}} = 53.5$ Hz, $^3J_{\text{PF}} = 14.1$ Hz, P). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 326 (17) M^+ , 311 (8) $[\text{M-CH}_3]^+$, 284 (10) $[\text{M-C}_3\text{H}_6]^+$, 207 (7) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 165 (17) $[\text{M-C}_2\text{F}_5\text{-C}_3\text{H}_6]^+$, 119 (15) C_2F_5^+ , 57 (100) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2^+$ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 326.02822, gefunden: 326.02729, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 76%, isoliert: 3.49 g (10.71 mmol) = 54%. Sdp.: 98°C.

Diethylamino-bis(pentafluorethyl)phosphin **118**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.84$ (dq, 4H, $^3J_{\text{PH}} = 9.04$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.96$, CH_2), 1.18 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.95$ Hz, CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -85.0$ (d, 6F, $^3J_{\text{FP}} = 17.2$ Hz, CF_3), -119.0 (d, 4F, $^2J_{\text{FP}} = 60.3$ Hz, CF_2). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 49.6$ (m, 1P, P). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 341 (7) M^+ , 326 (12) $[\text{M-CH}_3]^+$, 312 (2) $[\text{M-C}_2\text{H}_5]^+$, 222 (100) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 29 (48) C_2H_5^+ und andere Fragmente. HRMS M^+ berechnet: 341.03912, gefunden: 341.04114, R = 10 000. Ausbeute: NMR: 91%, isoliert: 4.78 g = 14.02 mmol = 73%. Sdp.: 27°C (25hPa).

Tris(pentafluorethyl)phosphin **120**^[193]

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -84.4$ (d, 9F, $^3J_{\text{PF}} = 15.5$ Hz, CF_3), -108.3 (d, 6F, $^2J_{\text{PF}} = 51.2$ Hz, CF_2). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.63$ (quin/sept, 1P, $^2J_{\text{PF}} = 48.5$ Hz, $^3J_{\text{PF}} = 16.3$ Hz). Ausbeute: NMR: 82 %.

Methylenbis(pentafluorethyl)phosphin **122**

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) = 2.81 (m, CH_2), $^{19}\text{F-NMR}$ δ (ohne Lock) = -81.0 (m, CF_3), -112.1 (m, CF_2); $^{31}\text{P-NMR}$ δ (CDCl_3) = -0.9 (m, P); MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/e (%) = 551 (1) M^+ , 433 (9) $[\text{M-C}_2\text{F}_5]^+$, 269 (100) $[\text{P}(\text{C}_2\text{F}_5)_2]^+$ und andere Fragmente. NMR-Ausbeute: 82%, Sdp: 90 – 97°C.

1-Phenyl-2-bis(pentafluorethyl)phosphino-ethan-1-ol **124**

Zu 10 mmol (36,53 mL einer 273,72 molaren Lösung in Diethylether/ Hexan) Bispentafluorethyl-methylphosphin **10** werden bei -70°C 10 mmol (6,25 mL einer 1,6 molaren Lösung in *n*-Hexan) Butyllithium getropft und für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von 1.06 g (\cong 10 mmol) Benzaldehyd wird noch für 1 h bei -70°C gerührt, dann das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum destilliert. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) = 2.84 (s, OH), 5.12 (dd, CH, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.7$ Hz), 7.33 – 8.01 (m, Ph, CH_2), $^{19}\text{F-NMR}$ δ (CDCl_3) = -82.5 (s, CF_3), -126.2 (ABX-System, CF_2 , $J_{\text{AB}} = 1387.8$ Hz, $^2J_{\text{PF}} = 19.8$); $^{31}\text{P-NMR}$ δ (CDCl_3) = -17.8 (m, P); MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/e (%) = 390 (12) M^+ , 313 (5) $[\text{M-Ph}]^+$, 164 (55) $[\text{M-PhCHOH-C}_2\text{F}_5]^+$ und andere Fragmente. Ausbeute: NMR: 35%, isoliert: 0,89 g = 2.31 mmol = 23%, Sdp.: 40°C (10^{-2} hPa).

Cyclohexylmethyltriflat **135**

8.46 g (30 mmol) Triflatanhydrid werden in Methylenchlorid vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Eine Mischung aus 3.43 g (30 mmol) Cyclohexylmethanol **134** und 2.8 g (30 mmol) Pyridin wird langsam zugetropft und für 1 h gerührt. Nach

Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionslösung mit Eiswasser ausgeschüttelt und die organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abtrennen aller Feststoffe und dem Abziehen aller flüchtigen Bestandteile, wird das Rohprodukt mit einer Lösung aus Hexan/Methylenchlorid (5:1) über 5 cm Kieselgel filtriert. Triflat **135** wird als farbloses Öl erhalten.^[8]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.32$ (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH_2), 0.9 – 2.2 (m, 11H, Cyclohexyl). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -76.2$ (s, 3F, CF_3). Ausbeute: isoliert: 5.46 g = 22.3 mmol = 74%

2-Cyclohexyl-1,1-difluoroethyl-diethylphosphonat **133**

4.92 g (20 mmol) Triflat **135** werden bei -78 °C zu einer Lösung aus 40 mmol $\text{CF}_2\text{Li-Phosphonat}$ **14** in THF, prägeneriert aus 9.44 g (50 mmol) Difluormethylphosphonat und 40 mmol *tert*-Butyllithium, getropft. Nach einer Reaktionszeit von 3 h wird bei -78°C mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, das Reaktionsgemisch mit THF extrahiert und die organische Phase mit trockenem MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abtrennen aller Feststoffe wird das Gemisch mit Aktivkohle gereinigt, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum destilliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.22$ (q, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, CH_2 , Ethyl), 2.05 – 1.50 und 1.25 – 0.85 (m, 13 H, CH_2 und Cyclohexyl), 1.32 (t, 6H $J_{\text{HH}} = 7.3\text{Hz}$, CH_3). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -111.2$ (dt, 2F, $^2J_{\text{FP}} = 107.6$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 24.2$ Hz, CF_2) $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , $^1\text{H-entkoppelt}$): $\delta = 8.8$ (t, 1P, $^2J_{\text{PF}} = 108.1$ Hz, P). Ausbeute: isoliert: 3.43 g = 12.06 mmol = 60%. Sdp.: 108°C (10^{-2} hPa).

2-Cyclohexyl-1,1-difluorethylphosphonsäure **131**

Die Reaktion wurde nach bekannter Methodik durchgeführt.^[12]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.92 – 1.35 (m, 8H, CH₂ und Cyclohexyl), 1.25 – 0.75 (m, 5H, Cyclohexyl). ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 111.9 (dt, 2F, ²J_{FP} = 88.3 Hz, ³J_{FH} = 21.4 Hz, CF₂). ³¹P-NMR (CDCl₃, ¹H-entkoppelt): δ = 6.3 (t, 1P, ²J_{PF} = 88.5 Hz, P). Elementaranalyse, berechnet für C₈H₁₅F₂O₃P (228): C 39.02, H 6.91, gefunden: C 38.67, H 6.72. Ausbeute: 100%. Smp.: 67 – 70°C.

Diethylphosphonoamid **144**

Zu einer Lösung von 10.9 g (100 mmol) Chlorameisensäureethylester **142** in THF werden bei 60 – 70°C langsam 16.7 g (100 mmol) Triethylphosphit getropft. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wird das Reaktionsgemisch unter Zuhilfenahme eines Intensivkühlers auf –30°C abgekühlt und 300 mmol Ammoniak werden einkondensiert. Hierauf wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und noch für 1 h gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit werden alle flüchtigen Bestandteile entfernt und Carbamoylphosphonat **144**, gegebenenfalls nach Umkristallisation mit THF, als gelbes Pulver erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.34 (s, 1H, NH), 6.81 (d, 1H, NH), 4.25 (q, 4H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, CH₂), 1.38 (t, 6H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, CH₃). ³¹P-NMR (CDCl₃, ¹H-entkoppelt): δ = - 0.51 (s, 1P, P). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 181 (14) M⁺, 138 (100) [M-CONH]⁺, 91 (19) [M⁺-2(OC₂H₅)]⁺, 44 (27) CONH₂⁺ und andere Fragmente. Ausbeute: isoliert: 17.39 g = 96.1 mmol = 96%. Smp.: 127°C.

Diethylphosphonato-N-2,2,3,3-tetrafluorpropylamid **147**

Zu 0.54 g (3 mmol) **144** in THF werden bei -50°C 3 mmol Butyllithium getropft. Nach 30 min. wird das Reaktionsgemisch auf -20°C erwärmt und 0.56 g (3 mmol) 2,2,3,3-Tetrafluorpropyltriflat werden zugetropft. Nach weiteren 30 min. wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit THF extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet, alle Feststoffe werden abfiltriert und alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Zurück bleibt ein Produktgemisch als schmieriger brauner Feststoff, der auch durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie nicht aufgereinigt werden konnte. MS: (CI neg. NH_3 , 200°C) m/z (%): 295 (19) M^+ , 194 (10) $[\text{M}-(\text{CF}_2)_2\text{H}]^+$, 180 (11) $[\text{M}-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}]^+$, 137 (22), $[\text{M}-\text{CONHCH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}]^+$ und andere Fragmente.

Allgemeine Darstellungsmethode fluorierter Carbamoylphosphonate als Ein-Topf-Reaktion

In eine Suspension von 10 mmol Fluoralkylamino-Hydrochlorid **148** in 50 mL Dioxan wird bei 60°C für 15 min. Phosgen eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird für etwa 30 min. bei 70°C gerührt, bis das Hydrochlorid **148** vollständig als Isocyanat **149** in Lösung gegangen ist. Die Reaktion wird auf 30°C abgekühlt, 10 mmol Chlorwasserstoff werden eingeleitet und für weitere 10 min. gerührt. Für die dritte Stufe wird das Reaktionsgemisch wieder auf 70°C erwärmt und 20 mmol Triethylphosphit werden zugetropft. Etwa stündlich wird der Verlauf der Reaktion mithilfe von ^{31}P -NMR-Untersuchungen kontrolliert. Nach und nach wird weiteres Triethylphosphit zugegeben, bis dessen Signal im ^{31}P -NMR auftaucht. Nach Ablauf der Reaktion werden alle flüchtigen Bestandteile entfernt und das

Rohprodukt bleibt als Öl zurück. Dieses wird in Methylenchlorid aufgekocht und Carbamoylphosphonat **151** kristallisiert als weißer Feststoff aus.

1-Trifluormethyl-2,2,2-trifluorethylcarbamoyl-diethylphosphonat **155**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.11$ (d, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 9.8$ Hz, NH), 5.43 (m, 1H, CH), 4.24 (q, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, CH_2), 1.37 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -72.02$ (d, 6F, $^3J_{\text{FH}} = 6.8$ Hz). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , ^1H -entkoppelt): $\delta = -2.57$ (s, 1P, P). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 167.68$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 230.6$ Hz, C=O), 121.61 (q, $^1J_{\text{CF}} = 283.31$ Hz), 65.44 (s, CH_2), 51.80 (m, CH), 16.52 (s, CH_3). MS: (EI, 70 eV, 200 °C) m/z (%): 331 (15) M^+ , 194 (6) $[\text{M-P(O)(OEt)}_2]^+$, 137 (14) P(O)(OEt)_2^+ , 45 (100) OEt^+ und andere Fragmente. Elementaranalyse. Ausbeute: 2.00 g = 6.04 mmol = 60%. Smp.: 163°C.

E Kristalldaten und Strukturverfeinerungen

1 Datensammlung

Die Daten für die Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem Siemens P4-Vierkreisdiffraktometer und auf einem STOE-IPDS Diffraktometer gesammelt. Dafür wurde ein zur Röntgenstrukturanalyse geeigneter Einkristall mit Kel-F-Öl an einem Glasfaden fixiert und bei tiefer Temperatur, gekühlt durch einen Tieftemperaturaufsatz LTII der Firma Siemens, vermessen. Das Diffraktometer wurde durch das Programm XSCAnS gesteuert, welches auch die Reflexindizierung und die Zellbestimmung übernahm. Die Skalierung der Rohdaten erfolgte unter Berücksichtigung von Polarisations- und Lorenzfaktoren ebenfalls durch das Programm XSCAnS.

2 Strukturverfeinerung

Sämtliche Strukturen konnten mit direkten Methoden gelöst werden. Die anschließende Strukturverfeinerung, nach Methode der kleinsten Fehlerquadrate, erfolgte mit dem SHELX-97 Programmpaket.^[224] Die Wasserstoffatome wurden, falls nicht anders vermerkt, geometrisch positioniert, erhielten in Gruppen zusammengefasste isotrope Temperaturfaktoren und wurden nach einem Reitermodell verfeinert. Die Erstellung der Zeichnungen erfolgte mit dem Programm DIAMOND.^[225]

3 Kristalldaten und Strukturverfeinerungen

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von *1,4-Dipentafluorethylcyclohexan-1,4-diol* **37**

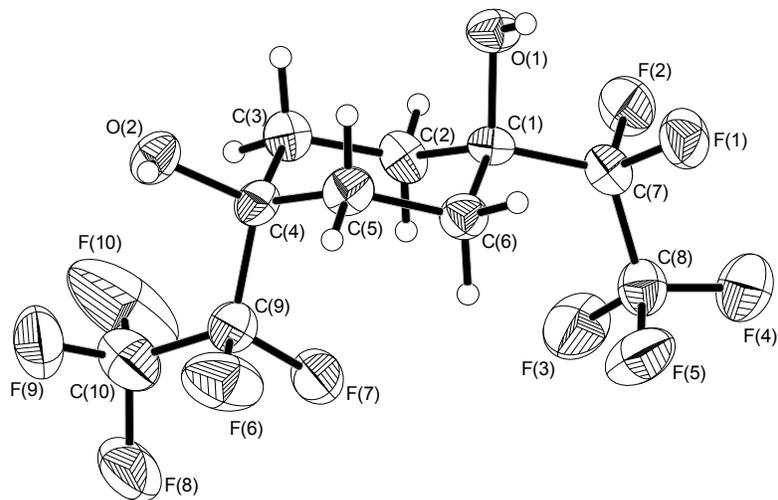
Strukturkennzeichen	14cycloi	
Summenformel	C ₁₀ H ₁₀ F ₁₀ O ₂	
Molmasse	352.18	
Temperatur	173(2) K	
Wellenlänge	71.073 pm	
Kristallsystem	Tetragonal	
Raumgruppe	I4(1)/a	
Zelldimensionen	a = 2178.8(3) pm	□ = 90°.
	b = 2178.8(3) pm	□ = 90°.
	c = 1081.9(2) pm	□ = 90°.
Zellvolumen	5.1360(14) nm ³	
Z	16	
Berechnete Dichte	1.822 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.218 mm ⁻¹	
F(000)	2816	
Kristallgröße	0,4 x 0,3 x 0,2 mm ³	
Gemessener Theta Bereich	1.87 to 25.98°.	
Indexbereich	-26 ≤ h ≤ 26, -26 ≤ k ≤ 26, -13 ≤ l ≤ 13	
Anzahl der gemessenen Reflexe	34709	
Unabhängige Reflexe	2468 [R(int) = 0.1267]	
Completeness bis theta = 25.98°	98.1 %	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares an F ²	
Daten / Restraints / Parameter	2468 / 0 / 203	
Goodness-of-fit an F ²	0.859	
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0485, wR2 = 0.1143	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0970, wR2 = 0.1264	
Größtest Maximum und Minimum	0.465 and -0.346 e.Å ⁻³	

Tabelle 2. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) für **37**. $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	3730(1)	6801(1)	2106(3)	30(1)
C(2)	3307(1)	7211(1)	2871(3)	36(1)
C(3)	3611(1)	7416(1)	4073(3)	35(1)
C(4)	3878(1)	6897(1)	4858(3)	34(1)
C(5)	4286(1)	6493(1)	4048(3)	36(1)
C(6)	3975(1)	6266(1)	2869(3)	34(1)
C(7)	3415(1)	6582(1)	903(3)	36(1)
C(8)	2880(1)	6122(1)	937(3)	42(1)
C(9)	3403(1)	6497(2)	5547(3)	47(1)
C(10)	3042(2)	6771(2)	6607(4)	61(1)
O(1)	4227(1)	7181(1)	1702(2)	36(1)
O(2)	4230(1)	7186(1)	5811(2)	39(1)
F(1)	3844(1)	6319(1)	159(2)	50(1)
F(2)	3194(1)	7077(1)	278(2)	52(1)
F(3)	2418(1)	6339(1)	1601(2)	71(1)
F(4)	2675(1)	6017(1)	-193(2)	66(1)
F(5)	3048(1)	5591(1)	1398(2)	65(1)
F(6)	3695(1)	5994(1)	6070(2)	75(1)
F(7)	2974(1)	6274(1)	4756(2)	78(1)
F(8)	2612(1)	6373(1)	6990(2)	83(1)
F(9)	3391(1)	6864(1)	7592(2)	96(1)
F(10)	2794(2)	7285(1)	6273(3)	134(1)

Tabelle 3.: Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für **37**.

C(1)-O(1)	143.2(3)	C(7)-C(8)	153.8(4)
C(1)-C(6)	152.5(4)	C(8)-F(5)	131.2(4)
C(1)-C(2)	152.7(4)	C(8)-F(4)	132.2(4)
C(1)-C(7)	154.6(4)	C(8)-F(3)	132.3(4)
C(2)-C(3)	152.6(4)	C(9)-F(7)	135.7(4)
C(3)-C(4)	152.9(4)	C(9)-F(6)	138.8(4)
C(4)-O(2)	143.1(3)	C(9)-C(10)	151.3(5)
C(4)-C(5)	152.7(4)	C(10)-F(10)	129.5(5)
C(4)-C(9)	154.5(4)	C(10)-F(9)	132.5(4)
C(5)-C(6)	152.7(4)	C(10)-F(8)	134.1(4)
C(7)-F(2)	136.0(3)		
C(7)-F(1)	136.2(3)		
O(1)-C(1)-C(6)	110.0(2)	F(1)-C(7)-C(1)	108.8(2)
O(1)-C(1)-C(2)	106.4(2)	C(8)-C(7)-C(1)	121.1(2)
C(6)-C(1)-C(2)	111.4(2)	F(5)-C(8)-F(4)	107.0(2)
O(1)-C(1)-C(7)	104.9(2)	F(5)-C(8)-F(3)	108.7(3)
C(6)-C(1)-C(7)	112.1(2)	F(4)-C(8)-F(3)	107.9(2)
C(2)-C(1)-C(7)	111.7(2)	F(5)-C(8)-C(7)	111.8(2)
C(3)-C(2)-C(1)	111.9(2)	F(4)-C(8)-C(7)	110.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)	114.9(2)	F(3)-C(8)-C(7)	110.9(2)
O(2)-C(4)-C(5)	110.7(2)	F(7)-C(9)-F(6)	106.8(3)
O(2)-C(4)-C(3)	106.1(2)	F(7)-C(9)-C(10)	105.2(3)
C(5)-C(4)-C(3)	109.2(2)	F(6)-C(9)-C(10)	103.9(3)
O(2)-C(4)-C(9)	105.0(2)	F(7)-C(9)-C(4)	111.0(3)
C(5)-C(4)-C(9)	110.0(2)	F(6)-C(9)-C(4)	109.6(2)
C(3)-C(4)-C(9)	115.6(2)	C(10)-C(9)-C(4)	119.4(3)
C(6)-C(5)-C(4)	114.0(2)	F(10)-C(10)-F(9)	109.3(4)
C(1)-C(6)-C(5)	111.1(2)	F(10)-C(10)-F(8)	110.6(3)
F(2)-C(7)-F(1)	106.4(2)	F(9)-C(10)-F(8)	104.6(3)
F(2)-C(7)-C(8)	105.0(2)	F(10)-C(10)-C(9)	110.3(3)
F(1)-C(7)-C(8)	105.1(2)	F(9)-C(10)-C(9)	111.9(3)
F(2)-C(7)-C(1)	109.4(2)	F(8)-C(10)-C(9)	110.0(3)



 Kristalldaten und Strukturverfeinerung von *4'-Fluoro-3-pentafluorethylzimtsäure*
90

Strukturkennzeichen	e7perk
Summenformel	C11 H6 F6 O2
Molmasse	284.16
Temperatur	173(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P2(1)2(1)2(1)
Zelldimensionen	a = 568.60(10) pm $\alpha = 90^\circ$. b = 1153.20(10) pm $\beta = 90^\circ$. c = 1642.7(2) pm $\gamma = 90^\circ$.
Zellvolumen	1077.1(2) Å ³
Z	4
Berechnete Dichte	1.752 Mg/m ³
Absortionskoeffizient	0.187 mm ⁻¹
F(000)	568
Kristallgröße	0.8 x 0.5 x 0.4 mm ³
Gemessener Theta Bereich	3.04 bis 27.49°
Indexbereich	-7<=h<=7, -3<=k<=14, -9<=l<=21
Anzahl der gemessenen Reflexe	2030
Unabhängige Reflexe	1824 [R(int) = 0.0165]
Completeness bis theta = 27.49°	99.9 %
Absorptionskorrektur	DIFABS
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares an F ²
Daten / Restraints / Parameter	1824 / 0 / 178
Goodness-of-fit an F ²	0.910
Endgültige R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0329, wR2 = 0.1019
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0353, wR2 = 0.1057
Extinktionskoeffizient	0.041(6)
Größtest Maximum und Minimum	0.277 und -0.243 e.Å ⁻³

Tabelle 2.: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) für eli2. $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	-4605(3)	6927(2)	9278(1)	22(1)
C(2)	-2898(3)	6438(2)	8689(1)	22(1)
C(3)	-1478(3)	5545(1)	8838(1)	21(1)
C(4)	-1395(3)	4835(1)	9602(1)	21(1)
C(5)	-3216(3)	4062(2)	9772(1)	24(1)
C(6)	-3165(3)	3386(2)	10475(1)	28(1)
C(7)	-1263(4)	3508(2)	10987(1)	26(1)
C(8)	564(4)	4261(2)	10844(1)	28(1)
C(9)	488(3)	4927(2)	10136(1)	25(1)
C(10)	104(3)	5151(2)	8146(1)	25(1)
C(11)	-941(4)	4143(2)	7643(1)	30(1)
O(1)	-6259(3)	7527(2)	8906(1)	35(1)
O(2)	-4538(3)	6807(1)	10021(1)	26(1)
F(1)	-1188(3)	2844(1)	11675(1)	38(1)
F(2)	539(2)	6014(1)	7610(1)	35(1)
F(3)	2227(2)	4789(1)	8430(1)	36(1)
F(4)	-1232(3)	3213(1)	8099(1)	41(1)
F(5)	472(3)	3869(1)	7028(1)	51(1)
F(6)	-3004(3)	4444(1)	7340(1)	49(1)

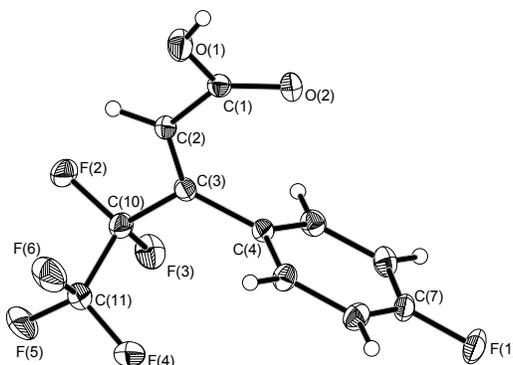


Table 3.: Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für **90**.

C(1)-O(2)	122.8(2)	C(7)-F(1)	136.52(19)
C(1)-O(1)	131.9(2)	C(7)-C(8)	137.4(3)
C(1)-C(2)	148.3(2)	C(8)-C(9)	139.5(2)
C(2)-C(3)	133.1(3)	C(10)-F(2)	135.0(2)
C(3)-C(4)	149.9(2)	C(10)-F(3)	136.0(2)
C(3)-C(10)	152.0(2)	C(10)-C(11)	154.5(3)
C(4)-C(9)	138.8(3)	C(11)-F(4)	131.8(2)
C(4)-C(5)	139.5(2)	C(11)-F(6)	132.1(3)
C(5)-C(6)	139.3(2)	C(11)-F(5)	132.9(2)
C(6)-C(7)	137.7(3)		
O(2)-C(1)-O(1)	122.85(17)	C(7)-C(8)-C(9)	117.87(17)
O(2)-C(1)-C(2)	125.84(17)	C(4)-C(9)-C(8)	120.57(17)
O(1)-C(1)-C(2)	111.31(15)	F(2)-C(10)-F(3)	106.72(16)
C(3)-C(2)-C(1)	124.83(15)	F(2)-C(10)-C(3)	112.06(15)
C(2)-C(3)-C(4)	126.54(15)	F(3)-C(10)-C(3)	111.11(15)
C(2)-C(3)-C(10)	116.90(15)	F(2)-C(10)-C(11)	106.08(15)
C(4)-C(3)-C(10)	116.42(15)	F(3)-C(10)-C(11)	107.06(16)
C(9)-C(4)-C(5)	119.68(15)	C(3)-C(10)-C(11)	113.41(16)
C(9)-C(4)-C(3)	120.73(16)	F(4)-C(11)-F(6)	108.4(2)
C(5)-C(4)-C(3)	119.58(15)	F(4)-C(11)-F(5)	108.32(17)
C(6)-C(5)-C(4)	120.53(16)	F(6)-C(11)-F(5)	108.24(17)
C(7)-C(6)-C(5)	117.78(17)	F(4)-C(11)-C(10)	110.94(15)
F(1)-C(7)-C(8)	118.19(18)	F(6)-C(11)-C(10)	110.17(16)
F(1)-C(7)-C(6)	118.23(19)	F(5)-C(11)-C(10)	110.64(18)
C(8)-C(7)-C(6)	123.58(17)		

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von *2',5'-Dichloro-3-pentafluorethyl-zimtsäure* **92**

Strukturkennzeichen	e8perk
Summenformel	C11 H5 Cl2 F5 O2
Molmasse	335.05
Temperatur	173(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
Zelldimensionen	a = 980.8(2) pm $\alpha = 94.98^\circ$. b = 1093.20(10) pm $\beta = 100.14^\circ$. c = 1231.20(10) pm $\gamma = 103.87^\circ$.
Zellvolumen	1250.0(3) Å ³
Z	4
Berechnete Dichte	1.780 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.579 mm ⁻¹
F(000)	664
Kristallgröße	0.6 x 0.4 x 0.2 mm ³
Gemessener Theta Bereich	2.51 bis 27.50°.
Indexbereich	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15
Anzahl der gemessenen Reflexe	11624
Unabhängige Reflexe	5738 [R(int) = 0.0354]
Completeness bis theta = 27.50°	99.8 %
Absorptiokorrektur	DIFABS
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	5738 / 0 / 371
Goodness-of-fit an F ²	1.029
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0643, wR2 = 0.1638
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.1033, wR2 = 0.1872
Extinktionkoeffizient	0.0040(16)
Größtest Maximum und Minimum	0.889 und -0.475 e.Å ⁻³

Tabelle 2.: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) für eli2. $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
Cl(3)	3468(1)	3728(1)	4592(1)	37(1)
Cl(1)	1369(2)	-3828(1)	4477(1)	43(1)
Cl(4)	-1420(2)	-144(2)	1176(1)	64(1)
Cl(2)	4192(2)	-935(2)	965(2)	70(1)
F(6)	3079(3)	2671(3)	615(2)	41(1)
F(2)	-2528(3)	-4216(3)	1189(2)	39(1)
F(1)	-577(3)	-3983(3)	533(2)	42(1)
F(9)	4485(3)	5177(3)	980(2)	40(1)
F(7)	5386(3)	3065(3)	1174(2)	42(1)
F(8)	5339(3)	5029(3)	2686(2)	41(1)
O(1)	-1656(3)	-1015(3)	4133(3)	35(1)
F(3)	-1622(3)	-5756(3)	2611(2)	45(1)
F(4)	317(3)	-5552(3)	1957(3)	47(1)
O(3)	6189(3)	766(3)	4127(3)	36(1)
F(5)	-1741(3)	-6373(3)	878(3)	48(1)
F(10)	3058(3)	4668(3)	2102(3)	43(1)
O(4)	3916(3)	713(3)	4252(3)	35(1)
O(2)	677(3)	-933(3)	4215(3)	34(1)
C(4)	1252(5)	-2709(4)	2576(4)	30(1)
C(10)	-1101(5)	-4156(4)	1458(4)	31(1)
C(2)	-1138(5)	-2514(4)	2931(4)	29(1)
C(12)	4967(4)	1067(4)	3837(4)	29(1)
C(3)	-345(5)	-3075(4)	2395(3)	27(1)
C(14)	3924(4)	2306(4)	2448(3)	27(1)
C(15)	2449(4)	2039(4)	2694(3)	27(1)
C(1)	-595(5)	-1415(4)	3819(4)	29(1)
C(21)	4150(5)	3104(4)	1508(4)	31(1)
C(16)	2130(5)	2662(4)	3614(4)	29(1)

E Kristalldaten und Strukturverfeinerungen

C(9)	1915(5)	-2059(4)	1797(4)	37(1)
C(17)	730(5)	2461(5)	3773(4)	36(1)
C(13)	5023(5)	1897(4)	2943(4)	29(1)
C(18)	-369(5)	1601(5)	3016(5)	42(1)
C(22)	4265(5)	4527(4)	1828(4)	30(1)
C(5)	2113(5)	-3027(4)	3486(4)	34(1)
C(6)	3604(5)	-2715(5)	3596(5)	44(1)
C(7)	4243(5)	-2082(5)	2833(5)	49(2)
C(20)	1339(5)	1173(4)	1942(4)	34(1)
C(19)	-58(5)	955(5)	2114(4)	39(1)
C(11)	-1036(5)	-5491(5)	1729(4)	35(1)
C(8)	3397(6)	-1757(5)	1941(5)	44(1)

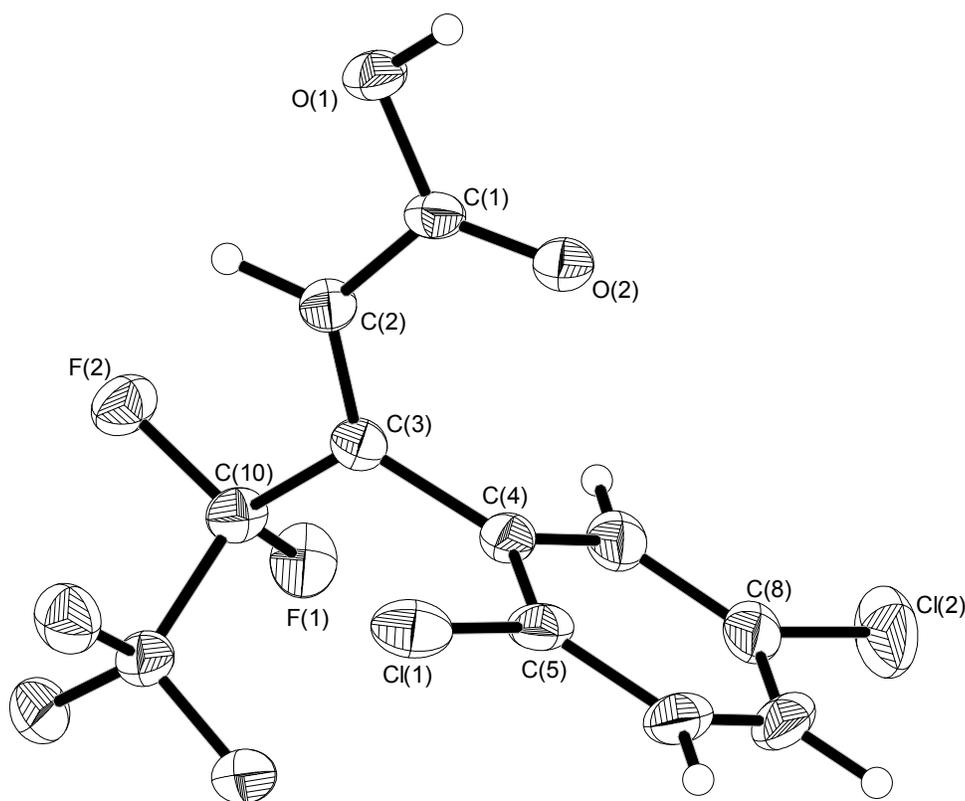


Table 3. Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für **92**.

Cl(3)-C(16)	173.2(5)	C(4)-C(3)	149.2(6)
Cl(1)-C(5)	172.7(5)	C(10)-C(3)	152.3(6)
Cl(4)-C(19)	173.4(5)	C(10)-C(11)	153.8(7)
Cl(2)-C(8)	174.4(6)	C(2)-C(3)	132.5(6)
F(6)-C(21)	134.2(5)	C(2)-C(1)	147.8(6)
F(2)-C(10)	136.4(5)	C(12)-C(13)	148.6(6)
F(1)-C(10)	134.0(5)	C(14)-C(13)	133.4(6)
F(9)-C(22)	133.3(5)	C(14)-C(15)	149.6(6)
F(7)-C(21)	135.5(5)	C(14)-C(21)	152.4(6)
F(8)-C(22)	132.5(5)	C(15)-C(20)	139.2(6)
O(1)-C(1)	132.5(5)	C(15)-C(16)	139.2(6)
F(3)-C(11)	133.8(5)	C(21)-C(22)	154.3(6)
F(4)-C(11)	132.7(5)	C(16)-C(17)	138.9(6)
O(3)-C(12)	131.5(5)	C(9)-C(8)	138.6(7)
F(5)-C(11)	132.4(5)	C(17)-C(18)	138.7(7)
F(10)-C(22)	132.6(5)	C(18)-C(19)	138.3(8)
O(4)-C(12)	122.5(5)	C(5)-C(6)	139.8(6)
O(2)-C(1)	122.4(5)	C(6)-C(7)	136.7(8)
C(4)-C(5)	140.1(6)	C(7)-C(8)	138.1(8)
C(4)-C(9)	140.2(7)	C(20)-C(19)	139.1(7)
C(5)-C(4)-C(9)	118.8(4)	C(2)-C(3)-C(4)	126.2(4)
C(5)-C(4)-C(3)	122.1(4)	C(2)-C(3)-C(10)	118.5(4)
C(9)-C(4)-C(3)	119.1(4)	C(4)-C(3)-C(10)	115.2(4)
F(1)-C(10)-F(2)	107.0(3)	C(13)-C(14)-C(15)	126.9(4)
F(1)-C(10)-C(3)	111.5(4)	C(13)-C(14)-C(21)	118.0(4)
F(2)-C(10)-C(3)	110.3(3)	C(15)-C(14)-C(21)	115.1(4)
F(1)-C(10)-C(11)	107.3(4)	C(20)-C(15)-C(16)	118.7(4)
F(2)-C(10)-C(11)	105.1(4)	C(20)-C(15)-C(14)	118.4(4)
C(3)-C(10)-C(11)	115.2(4)	C(16)-C(15)-C(14)	122.8(4)
C(3)-C(2)-C(1)	126.0(4)	O(2)-C(1)-O(1)	124.2(4)
O(4)-C(12)-O(3)	124.5(4)	O(2)-C(1)-C(2)	124.2(4)
O(4)-C(12)-C(13)	124.1(4)	O(1)-C(1)-C(2)	111.6(4)
O(3)-C(12)-C(13)	111.4(4)	F(6)-C(21)-F(7)	107.2(4)

E Kristalldaten und Strukturverfeinerungen

F(6)-C(21)-C(14)	111.1(4)	C(6)-C(5)-C(4)	120.2(5)
F(7)-C(21)-C(14)	111.1(4)	C(6)-C(5)-Cl(1)	118.6(4)
F(6)-C(21)-C(22)	107.6(3)	C(4)-C(5)-Cl(1)	121.2(4)
F(7)-C(21)-C(22)	105.6(4)	C(7)-C(6)-C(5)	120.7(5)
C(14)-C(21)-C(22)	113.9(4)	C(6)-C(7)-C(8)	119.2(5)
C(17)-C(16)-C(15)	121.3(4)	C(19)-C(20)-C(15)	119.9(5)
C(17)-C(16)-Cl(3)	117.8(4)	C(18)-C(19)-C(20)	120.9(5)
C(15)-C(16)-Cl(3)	120.9(3)	C(18)-C(19)-Cl(4)	120.0(4)
C(8)-C(9)-C(4)	119.3(5)	C(20)-C(19)-Cl(4)	119.0(4)
C(18)-C(17)-C(16)	119.5(5)	F(5)-C(11)-F(4)	108.4(4)
C(14)-C(13)-C(12)	124.9(4)	F(5)-C(11)-F(3)	108.1(4)
C(19)-C(18)-C(17)	119.6(4)	F(4)-C(11)-F(3)	108.6(4)
F(8)-C(22)-F(10)	108.7(4)	F(5)-C(11)-C(10)	111.1(4)
F(8)-C(22)-F(9)	108.3(4)	F(4)-C(11)-C(10)	110.0(4)
F(10)-C(22)-F(9)	107.8(4)	F(3)-C(11)-C(10)	110.5(4)
F(8)-C(22)-C(21)	110.8(4)	C(7)-C(8)-C(9)	121.8(5)
F(10)-C(22)-C(21)	110.0(4)	C(7)-C(8)-Cl(2)	119.9(4)
F(9)-C(22)-C(21)	111.1(4)	C(9)-C(8)-Cl(2)	118.3(5)

 Kristalldaten und Strukturverfeinerung von *Bis(pentafluorethyl)fluoro-N-isopropyl-diisopropyliminoborat* **103**

Strukturkennzeichen	imsalzi
Summenformel	C ₁₄ H ₂₁ B F ₁₁ N
Molmasse	423.13
Temperatur	173(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C2/c
Zelldimensionen	a = 2771.6(6) pm α = 90°. b = 817.5(2) pm β = 99.93(3)°. c = 1665.2(3) pm γ = 90°.
Zellvolumen	3716.5(14) Å ³
Z	8
Berechnete Dichte	1.512 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.165 mm ⁻¹
F(000)	1728
Kristallgröße	0,4 x 0,3 x 0,3 mm ³
Gemessener Theta Bereich	2.48 bis 26.01°.
Indexbereich	-34 ≤ h ≤ 34, -9 ≤ k ≤ 9, -20 ≤ l ≤ 20
Anzahl der gemessenen Reflexe	25216
Unabhängige Reflexe	3546 [R(int) = 0.0677]
Completeness bis theta = 26.01°	96.9 %
Absorptionkorrektur	DIFABS
Max. und min. Transmission	0.804 und 0.418
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares an F ²
Daten / Restraints / Parameter	3546 / 0 / 253
Goodness-of-fit an F ²	1.132
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0627, wR2 = 0.1606
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0809, wR2 = 0.1658
Extinktionkoeffizient	0.0004(4)
Größtest Maximum und Minimum	0.320 und -0.211 e.Å ⁻³

Tabelle 2.: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) für eli2. $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

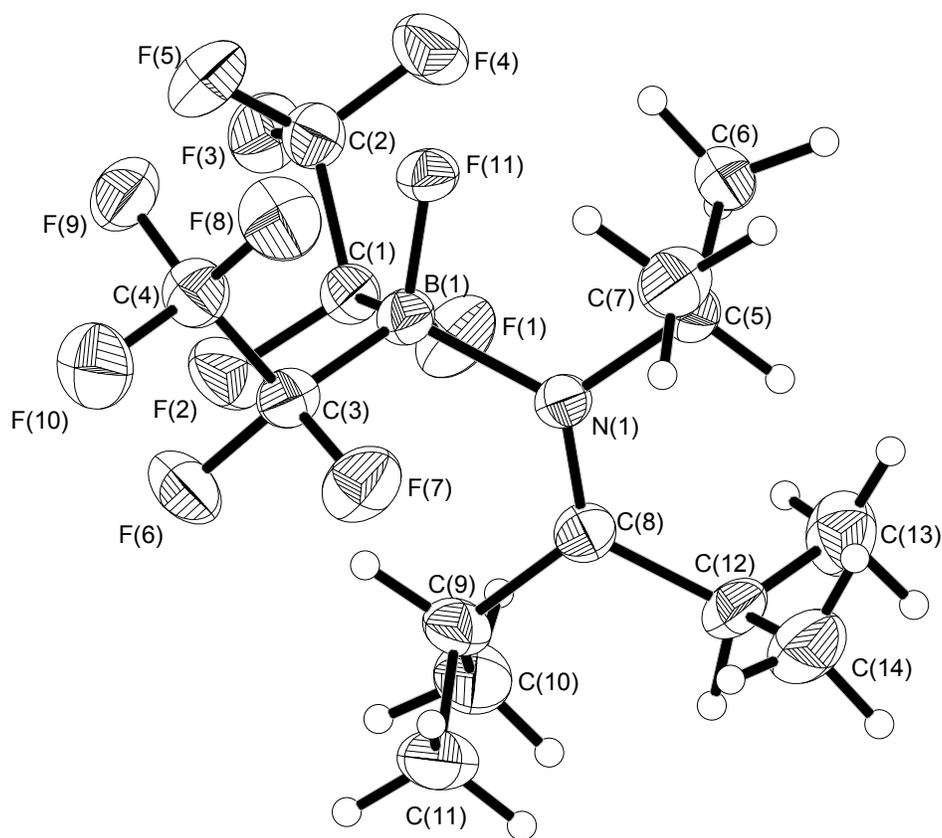
	x	y	z	U(eq)
C(1)	1714(1)	3298(5)	5987(2)	41(1)
C(2)	2014(2)	3719(5)	6826(3)	47(1)
C(3)	680(1)	2936(5)	5747(2)	44(1)
C(4)	438(2)	3436(6)	6478(3)	50(1)
C(5)	1339(1)	-1126(5)	5826(2)	41(1)
C(6)	1817(2)	-1223(6)	6440(3)	54(1)
C(7)	882(2)	-1591(6)	6163(3)	58(1)
C(8)	1282(1)	597(5)	4626(2)	40(1)
C(9)	1190(2)	2205(6)	4172(2)	49(1)
C(10)	1614(2)	2698(6)	3734(3)	66(1)
C(11)	702(2)	2125(7)	3569(3)	68(1)
C(12)	1370(2)	-841(5)	4086(2)	52(1)
C(13)	1883(2)	-1602(7)	4303(3)	69(1)
C(14)	956(2)	7876(7)	3964(3)	73(2)
N(1)	1278(1)	519(4)	5402(2)	35(1)
B(1)	1231(2)	2082(6)	5983(3)	38(1)
F(1)	2056(1)	2620(3)	5581(2)	62(1)
F(2)	1608(1)	4799(3)	5621(2)	64(1)
F(3)	2382(1)	4748(3)	6749(2)	62(1)
F(4)	2213(1)	2400(3)	7207(2)	65(1)
F(5)	1740(1)	4460(4)	7296(2)	66(1)
F(6)	652(1)	4327(3)	5287(2)	63(1)
F(7)	350(1)	1870(4)	5316(2)	65(1)
F(8)	333(1)	2139(4)	6902(2)	67(1)
F(9)	736(1)	4405(3)	6991(2)	62(1)
F(10)	21(1)	4248(4)	6239(2)	70(1)
F(11)	1263(1)	1515(3)	6783(1)	40(1)

Table 3. Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für **103**.

C(1)-F(1)	137.2(4)	C(5)-N(1)	151.5(5)
C(1)-F(2)	137.9(5)	C(5)-C(7)	151.8(6)
C(1)-C(2)	153.6(5)	C(5)-C(6)	152.8(6)
C(1)-B(1)	166.7(6)	C(8)-N(1)	129.5(4)
C(2)-F(4)	132.2(5)	C(8)-C(9)	151.6(6)
C(2)-F(5)	132.6(5)	C(8)-C(12)	152.6(5)
C(2)-F(3)	134.6(5)	C(9)-C(10)	154.0(6)
C(3)-F(6)	136.5(5)	C(9)-C(11)	154.0(6)
C(3)-F(7)	137.4(5)	C(12)-C(13)	153.6(7)
C(3)-C(4)	154.4(5)	C(12)-C(14)#1	154.2(7)
C(3)-B(1)	166.4(6)	C(14)-C(12)#2	154.2(7)
C(4)-F(8)	133.2(5)	N(1)-B(1)	162.2(5)
C(4)-F(10)	133.3(5)	B(1)-F(11)	139.9(5)
C(4)-F(9)	133.9(5)		
F(1)-C(1)-F(2)	104.8(3)	F(8)-C(4)-F(10)	107.3(3)
F(1)-C(1)-C(2)	103.2(3)	F(8)-C(4)-F(9)	107.4(3)
F(2)-C(1)-C(2)	104.1(3)	F(10)-C(4)-F(9)	107.7(4)
F(1)-C(1)-B(1)	112.3(3)	F(8)-C(4)-C(3)	111.8(4)
F(2)-C(1)-B(1)	114.8(3)	F(10)-C(4)-C(3)	111.6(3)
C(2)-C(1)-B(1)	116.4(3)	F(9)-C(4)-C(3)	110.8(3)
F(4)-C(2)-F(5)	108.9(4)	N(1)-C(5)-C(7)	111.2(3)
F(4)-C(2)-F(3)	107.2(3)	N(1)-C(5)-C(6)	111.8(3)
F(5)-C(2)-F(3)	107.0(3)	C(7)-C(5)-C(6)	115.0(3)
F(4)-C(2)-C(1)	111.6(3)	N(1)-C(8)-C(9)	120.7(3)
F(5)-C(2)-C(1)	111.4(3)	N(1)-C(8)-C(12)	125.4(4)
F(3)-C(2)-C(1)	110.6(3)	C(9)-C(8)-C(12)	113.8(3)
F(6)-C(3)-F(7)	105.5(3)	C(8)-C(9)-C(10)	112.8(4)
F(6)-C(3)-C(4)	103.4(3)	C(8)-C(9)-C(11)	110.0(4)
F(7)-C(3)-C(4)	103.8(3)	C(10)-C(9)-C(11)	110.9(4)
F(6)-C(3)-B(1)	116.3(3)	C(8)-C(12)-C(13)	114.1(4)
F(7)-C(3)-B(1)	111.1(3)	C(8)-C(12)-C(14)#1	114.3(4)
C(4)-C(3)-B(1)	115.5(3)	C(13)-C(12)-C(14)#1	113.1(4)

E Kristalldaten und Strukturverfeinerungen

C(8)-N(1)-C(5)	119.4(3)	C(8)-N(1)-B(1)	124.9(3)
C(5)-N(1)-B(1)	115.7(3)	F(11)-B(1)-C(1)	106.0(3)
F(11)-B(1)-N(1)	108.0(3)	N(1)-B(1)-C(1)	109.0(3)
F(11)-B(1)-C(3)	105.6(3)	C(3)-B(1)-C(1)	117.0(3)
N(1)-B(1)-C(3)	110.8(3)		



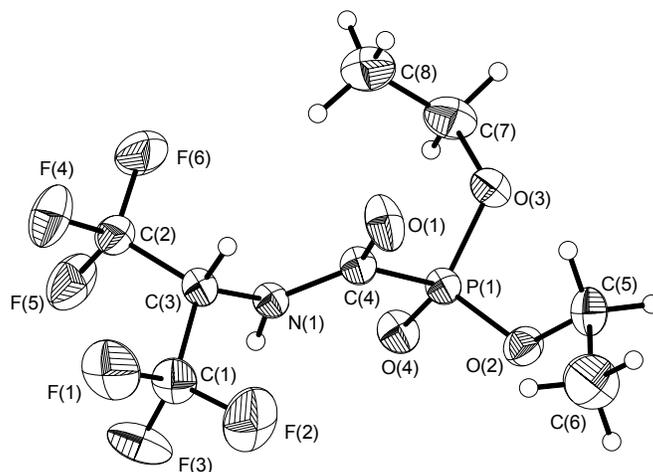
Kristalldaten und Strukturverfeinerung von *1-Trifluormethyl-2,2,2-trifluorethyl-carbamoyl-diethylphosphonat* **155**

Strukturkennzeichen	DiTFMPhos
Summenformel	C5.33 H7.33 F4 N0.67 O2.67 P0.67
Molmasse	220.10
Temperatur	293(2) K
Wellenlänge	71.073 pm
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
Zelldimensionen	a = 708.6(4) pm α = 77.37°. b = 981.2(3) pm β = 76.99°. c = 1055.3(3) pm γ = 79.24°.
Zellvolumen	0.6903(5) nm ³
Z	3
Berechnete Dichte	1.588 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.280 mm ⁻¹
F(000)	334
Kristallgröße	0.8 x 0.6 x 0.4 mm ³
Gemessener Theta Bereich	2.66 bis 27.50°.
Indexbereich	-9 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 13
Anzahl der gemessenen Reflexe	3994
Unabhängige Reflexe	3161 [R(int) = 0.0198]
Completeness bis theta = 27.50°	99.6 %
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	3161 / 0 / 187
Goodness-of-fit an F ²	0.996
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0541, wR2 = 0.1485
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0632, wR2 = 0.1568
Größtest Maximum und Minimum	0.474 und -0.461 e.Å ⁻³

Tabelle 2.: Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (pm²x 10⁻¹) für eli2. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij}-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
P(1)	4608(1)	2852(1)	9078(1)	33(1)
N(1)	5021(3)	5464(2)	7591(2)	32(1)
O(4)	4490(3)	3514(2)	10213(2)	43(1)

O(2)	6413(2)	1696(2)	8870(2)	43(1)
O(3)	2834(2)	2098(2)	9098(2)	43(1)
O(1)	4837(4)	3759(2)	6485(2)	57(1)
F(3)	7660(3)	7499(2)	6990(2)	76(1)
F(1)	7454(3)	7942(2)	4946(2)	83(1)
F(2)	8574(3)	5878(2)	5848(3)	95(1)
F(4)	3605(3)	8750(2)	5478(2)	77(1)
F(5)	3607(3)	8418(2)	7532(2)	76(1)
F(6)	1851(3)	7334(2)	6830(3)	92(1)
C(1)	7239(4)	6980(3)	6047(3)	49(1)
C(2)	3567(4)	7776(3)	6571(2)	45(1)
C(3)	5208(3)	6542(2)	6408(2)	34(1)
C(4)	4840(3)	4147(2)	7509(2)	35(1)
C(5)	6731(4)	727(3)	7927(3)	49(1)
C(6)	8741(5)	753(4)	7126(4)	79(1)
C(8)	-2(5)	3869(4)	8745(4)	75(1)
C(7)	801(4)	2647(4)	9652(3)	62(1)


 Tabelle 3.: Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für **155**.

P(1)-O(4)	146.16(16)	O(3)-C(7)	147.5(4)
P(1)-O(2)	155.35(18)	O(1)-C(4)	122.1(3)
P(1)-O(3)	156.78(18)	F(3)-C(1)	132.3(3)
P(1)-C(4)	184.9(2)	F(1)-C(1)	132.6(3)
N(1)-C(4)	134.5(3)	F(2)-C(1)	131.8(3)
N(1)-C(3)	144.7(3)	F(4)-C(2)	132.5(3)
O(2)-C(5)	147.6(3)	F(5)-C(2)	131.4(3)

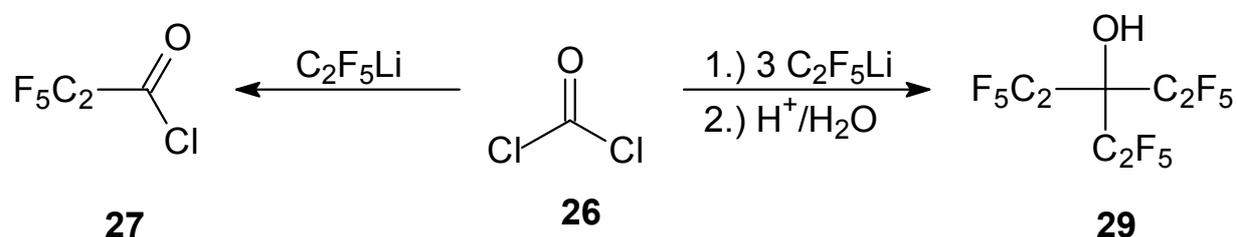
E Kristalldaten und Strukturverfeinerungen

F(6)-C(2)	131.7(3)		
C(1)-C(3)	152.1(3)		
C(2)-C(3)	152.4(3)		
C(5)-C(6)	148.5(4)		
C(8)-C(7)	147.2(5)		
O(4)-P(1)-O(2)	113.71(10)		
O(4)-P(1)-O(3)	116.48(10)	F(5)-C(2)-F(6)	107.1(2)
O(2)-P(1)-O(3)	103.90(10)	F(5)-C(2)-F(4)	106.9(2)
O(4)-P(1)-C(4)	111.67(10)	F(6)-C(2)-F(4)	106.6(2)
O(2)-P(1)-C(4)	104.80(10)	F(5)-C(2)-C(3)	113.59(19)
O(3)-P(1)-C(4)	105.20(10)	F(6)-C(2)-C(3)	110.2(2)
C(4)-N(1)-C(3)	119.80(16)	F(4)-C(2)-C(3)	112.1(2)
C(5)-O(2)-P(1)	124.71(15)	N(1)-C(3)-C(1)	111.16(19)
C(7)-O(3)-P(1)	122.16(17)	N(1)-C(3)-C(2)	110.02(18)
F(2)-C(1)-F(3)	106.9(3)	C(1)-C(3)-C(2)	113.28(19)
F(2)-C(1)-F(1)	107.3(2)	O(1)-C(4)-N(1)	124.83(19)
F(3)-C(1)-F(1)	107.6(2)	O(1)-C(4)-P(1)	118.89(17)
F(2)-C(1)-C(3)	109.9(2)	N(1)-C(4)-P(1)	116.27(14)
F(3)-C(1)-C(3)	112.73(19)	O(2)-C(5)-C(6)	108.5(2)
F(1)-C(1)-C(3)	112.0(2)	C(8)-C(7)-O(3)	111.7(3)

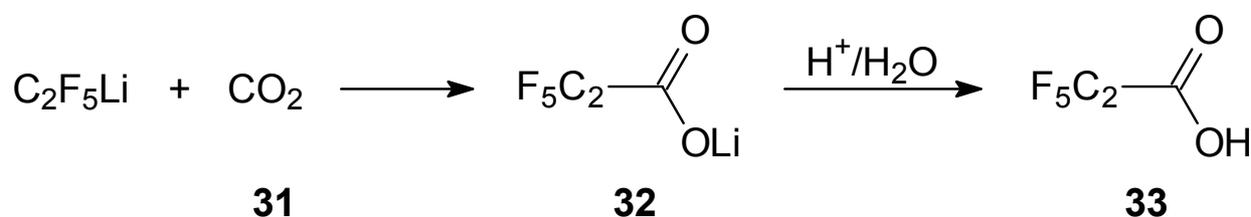
F Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit gelang erstmals die Charakterisierung von PFELi durch ^{19}F - und ^{13}C -Tieftemperatur-NMR-Spektren. Hierdurch konnte die temperaturabhängige Stabilität von PFELi quantifiziert werden. Es ist unterhalb von -60°C für mehrere Stunden stabil und noch bei -30°C kann nach 15 Minuten etwa ein Drittel der Ausgangskonzentration detektiert werden. Zudem kann aus dem ^{13}C -Tieftemperatur-NMR-Spektrum ein hoher kovalenter Anteil der α -Kohlenstoff-Lithium-Bindung im PFELi abgeleitet werden.

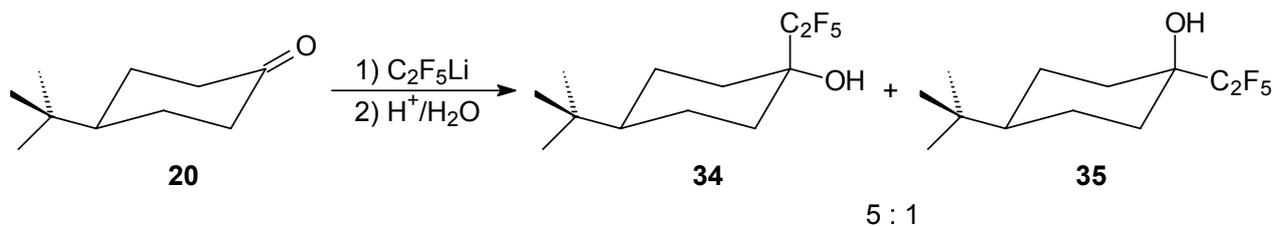
Verschiedene Carbonylverbindungen konnten Pentafluorethyliert werden. So kann Phosgen **26** zum Säurechlorid **27** oder zum perfluorierten Alkohol **29** umgesetzt werden. Säurechlorid **27** ist aufgrund seines Siedepunktes nicht isolierbar, kann aber aus der Reaktionslösung weiter mit Nucleophilen, etwa Morpholin, umgesetzt und dann auch isoliert werden.



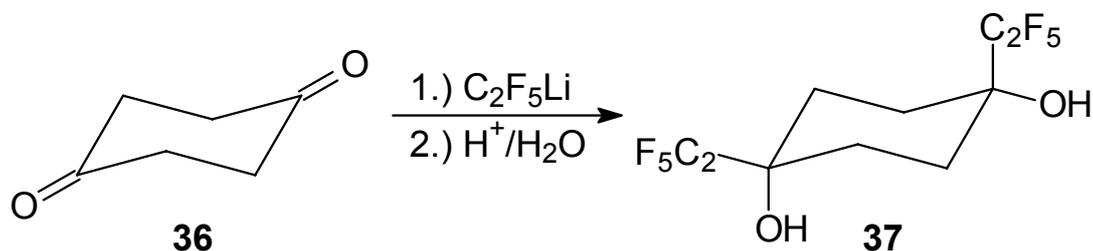
Die Umsetzung von PFELi mit Trockeneis **31** führt zur Perfluorpropionsäure **33**.



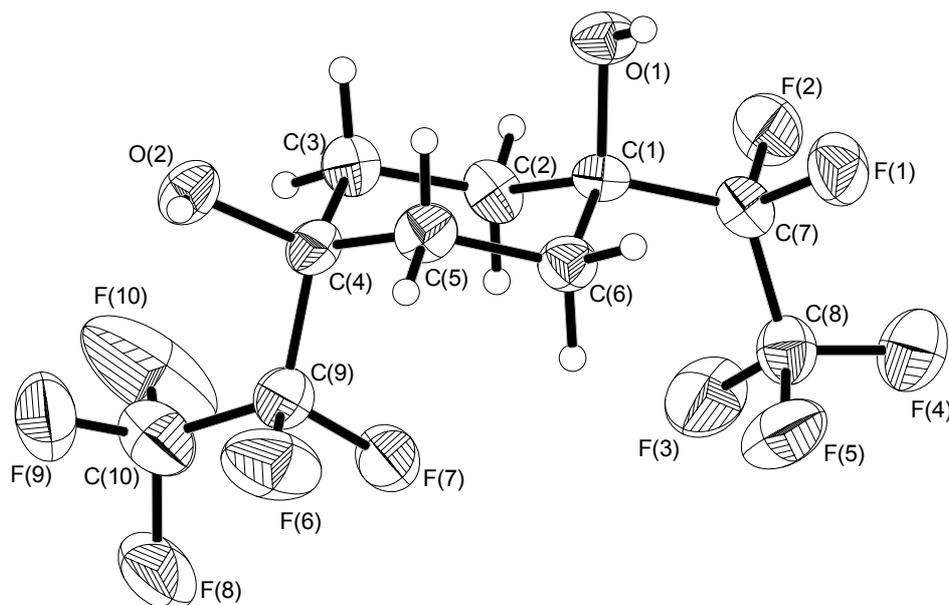
Analog Perfluorhexyllithium wird bei der Reaktion von PFELi und 4-*tert*-Butylcyclohexanon **20** selektiv der axiale Alkohol **34** gebildet.



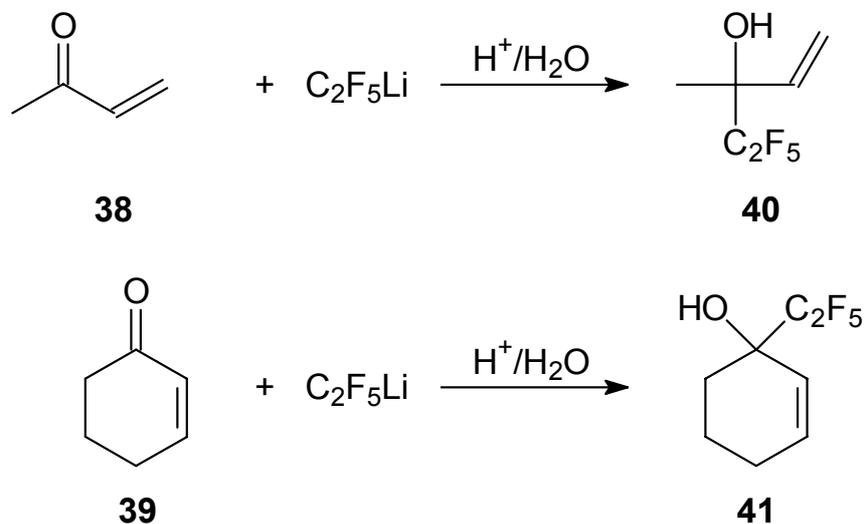
1,4-Cyclohexandion **36** hingegen wird spezifisch in den *cis*-Alkohol **37** überführt.



Die dynamischen Konformationsänderungen von Diol **37** in Lösung wurden durch temperaturabhängige NMR-Experimente untersucht und die Konstitution durch eine Röntgenstruktur bestätigt.

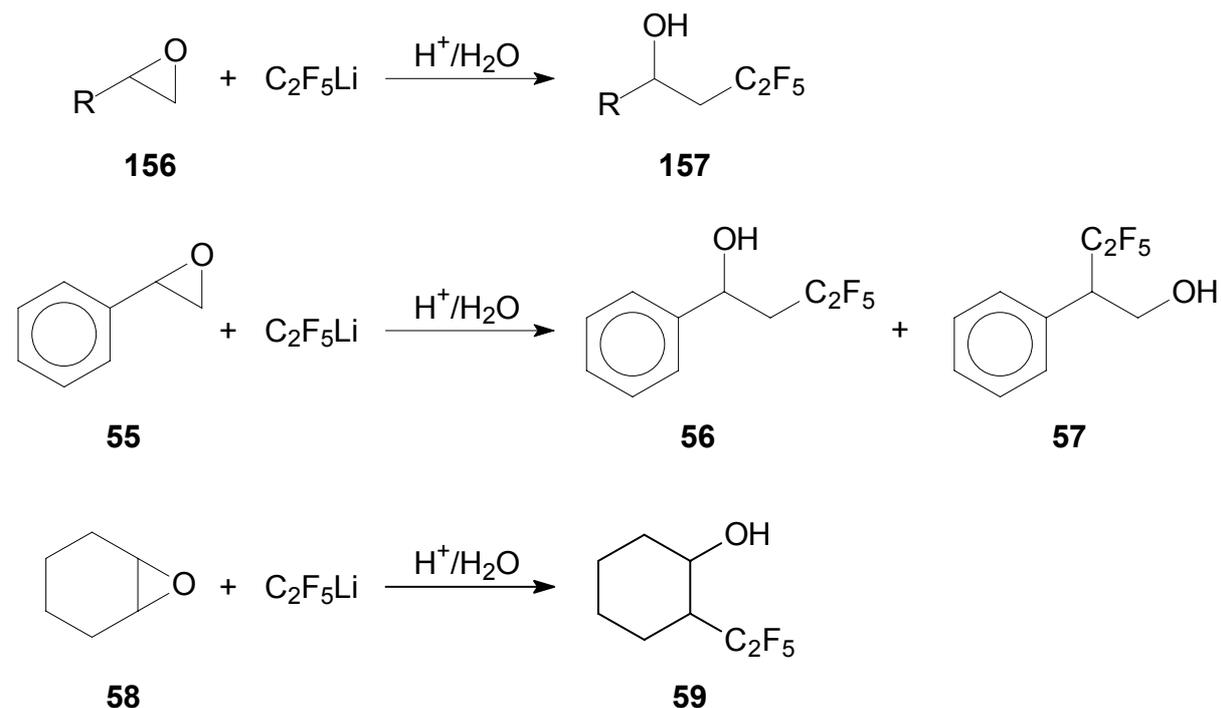


Die α,β -ungesättigten Carbonyle **38** und **39** werden von PFELi ausschließlich in 2-Position Angegriffen.

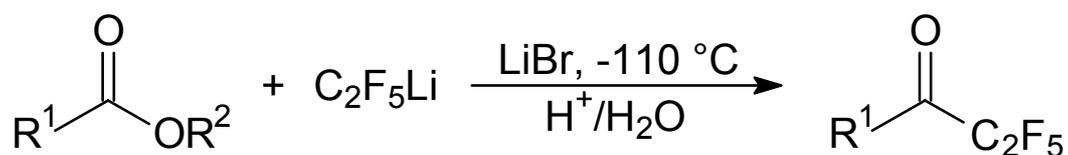


Bei dem Versuch, die 1,4-Addition durch Abschirmung der Carbonylfunktion mit sterisch anspruchsvollen Aluminium-Verbindungen zu erzwingen, wurde erstmals ein Einfluss der Reaktionsbedingungen offenkundig. Erst durch Zugabe von Lithiumbromid konnten Ergebnisse, die mit PFELi nach Gassman, O'Reilly, das bereits Lithiumbromid enthält, erzielt wurden, wiederholt werden.

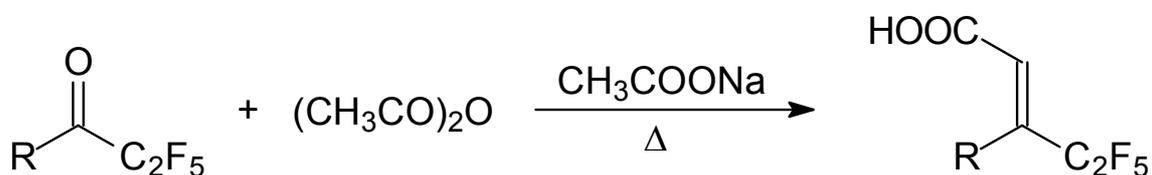
Nur durch Aktivierung mit Titanatetrachlorid gelang erstmals die Öffnung von Epoxiden mit PFELi. Alkenoxide **156** reagieren hierbei spezifisch zu den korrespondierenden Alkoholen **157**. Bei Styroloxid **55** verläuft die Reaktion nur selektiv. Verbindung **56** und **57** werden im Verhältnis 7 : 9 gebildet.



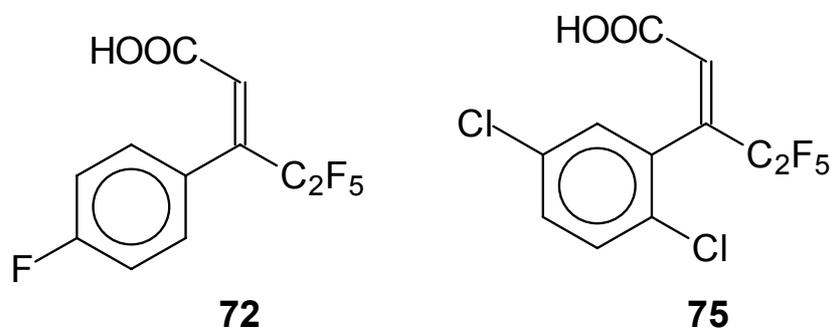
Der Versuch, Gassmans Darstellung pentafluorethylierter Ketone durch die Umsetzung von PFELi mit den korrespondierenden Estern zu wiederholen, zeigte erneut auf, welchen Einfluss Lithiumbromid auf den Ablauf von Reaktionen haben kann. Nur durch Zugabe von Lithiumbromid kann die Bildung von Gemischen aus gewünschtem Keton und Zweifachaddukt Alkohol verhindert werden



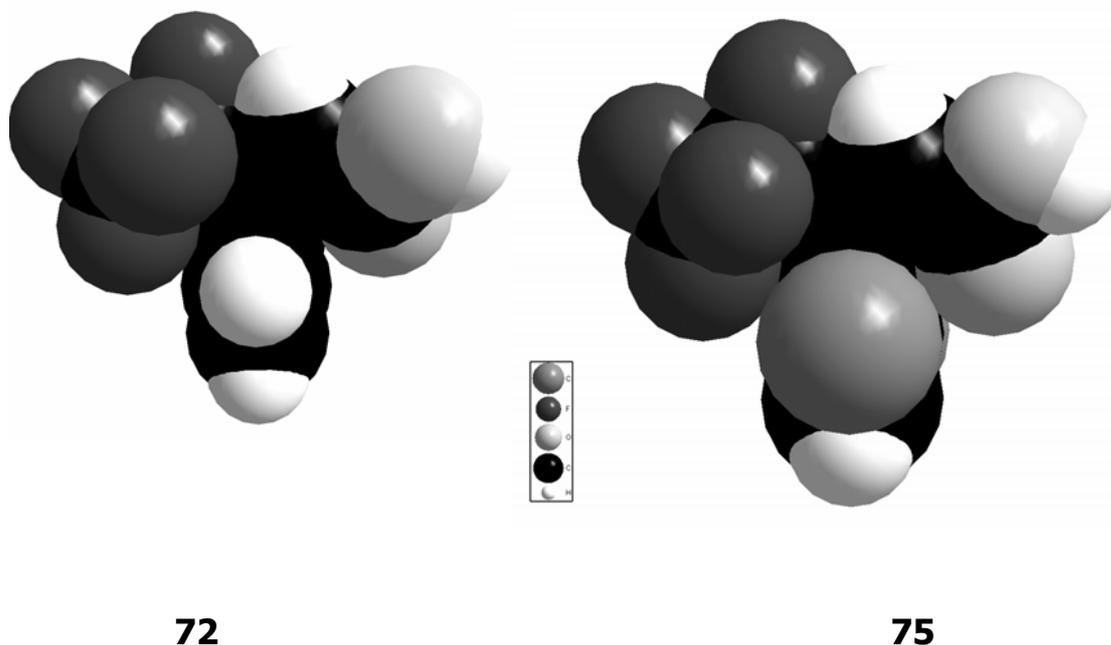
Diese Ketone können z. T. unter Perkin-Bedingungen zu pentafluorethylerten *E*-Zimtsäurederivaten umgesetzt werden.



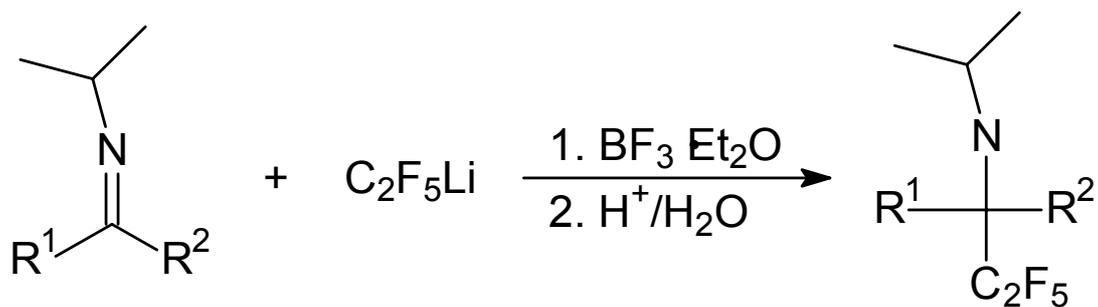
Verbindung **75** zeigt hierbei einen überraschenden Befund im ^{19}F -NMR-Spektrum, die Difluormethylengruppe erscheint als AB-System, im Gegensatz zu z. B. Verbindung **72**, bei der sie erwartungsgemäß ein Singulett zeigt.



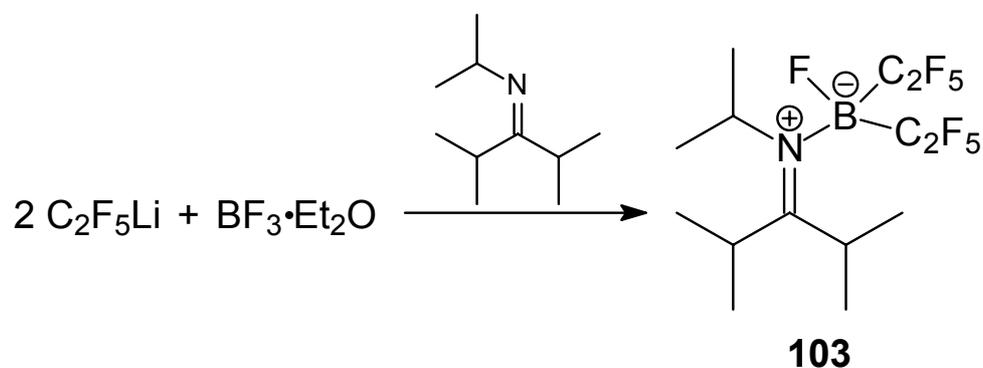
Diese magnetische Inäquivalenz kann durch eine fehlende freie Drehbarkeit des Arylrings und daraus resultierende Verzerrung erklärt werden. Ein Vergleich der Kristallstrukturen von Verbindung **72** und **75** betätigt dies.



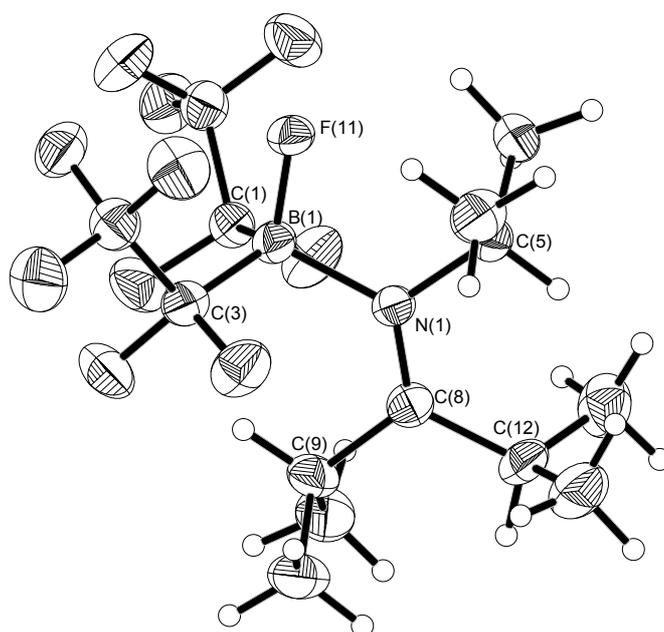
Die Addition von PFELi an Imine unter BF_3 -Etherat-Aktivierung zu den korrespondierenden α -pentafluorethylierten Aminen konnten wiederholt werden.



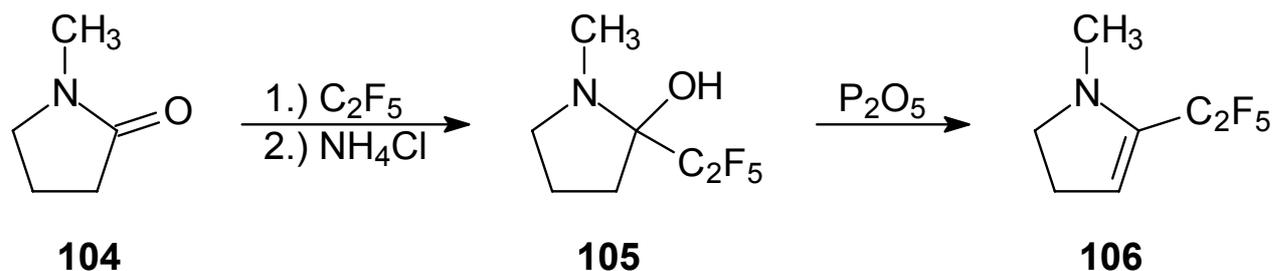
Erstmals konnte hierbei eine Nebenreaktion zu einem zwitterionischen Boran/Imin-Addukt beobachtet werden. Hierbei wird nur das Fluoro-bis(pentafluorethyl)iminoborat **103** gebildet, das auch gezielt durch Variation der Reaktionsbedingungen dargestellt werden kann.



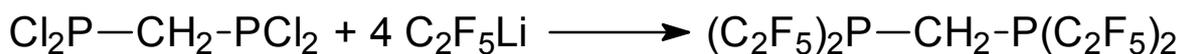
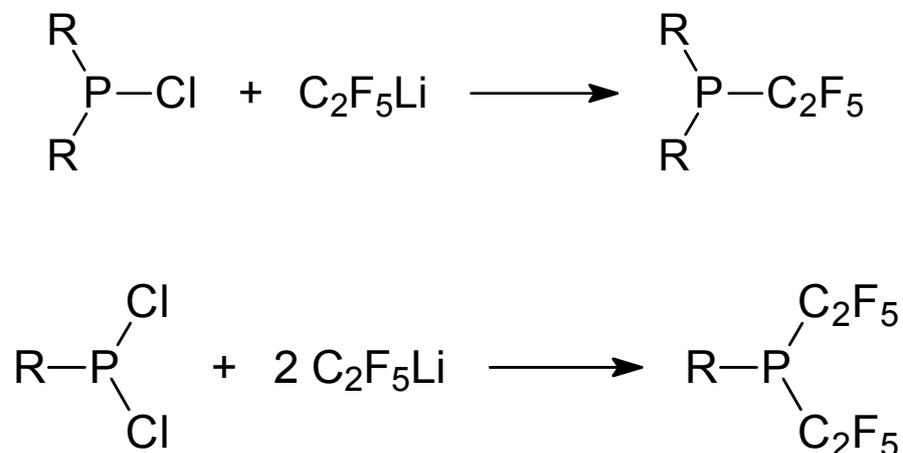
Verbindung **27** konnte auch röntgenographisch Charakterisiert werden.



Im Gegensatz zur Reaktion von NMP **104** mit Perfluorhexyllithium wird bei der Umsetzung mit PFELi ohne Aktivierung durch BF₃-Etherat Enamin **106** gebildet. Die Reaktion konnte dahingehend optimiert werden, dass sowohl Alkohol **105** in Lösung als auch Enamin **30** als Reinstoff gezielt dargestellt werden können.



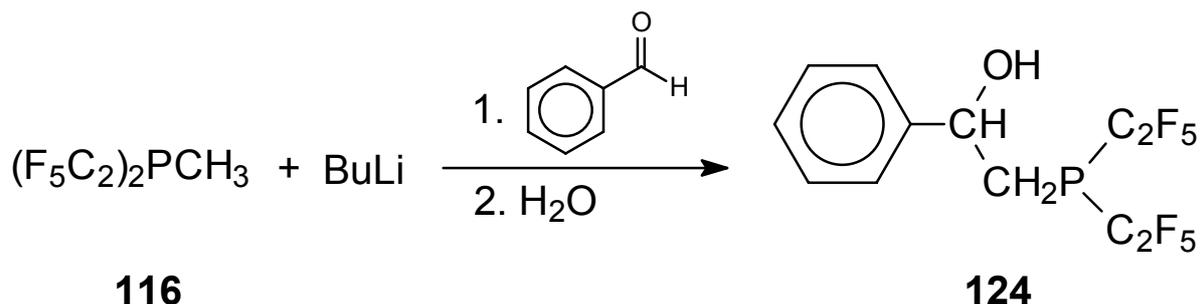
Pentafluorethylierte Phosphor(III)-Verbindungen konnten durch die Reaktion von PFELi mit den korrespondierenden Phosphor(III)-Chloriden synthetisiert werden.



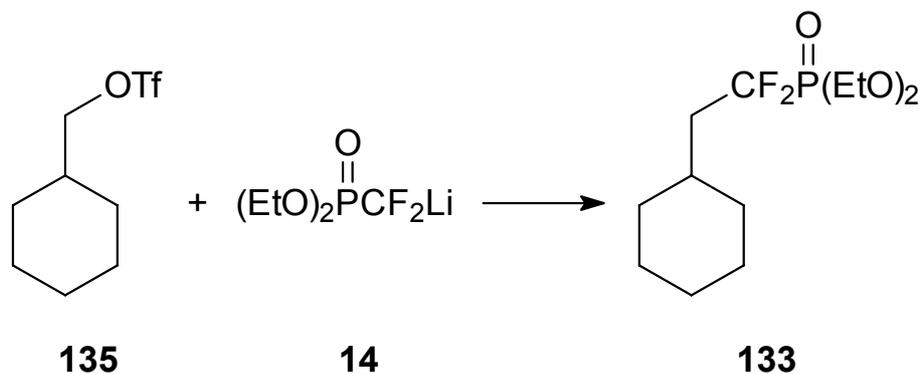
Tris(pentafluorethyl)phosphin wurde durch Umsetzung von PFELi mit Triphenylphosphit dargestellt.



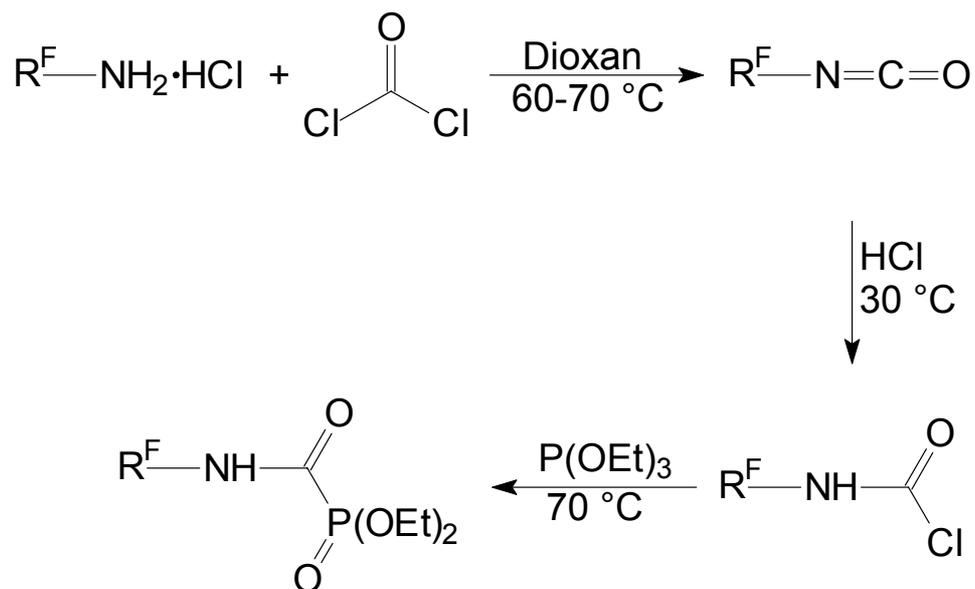
Die Deprotonierung und anschließende Umsetzung als Nukleophil von Bis(pentafluorethyl)methylphosphin **116** gelang in Modellumsetzungen, konnte aber nicht zu einer präparativ tauglichen Synthese optimiert werden.



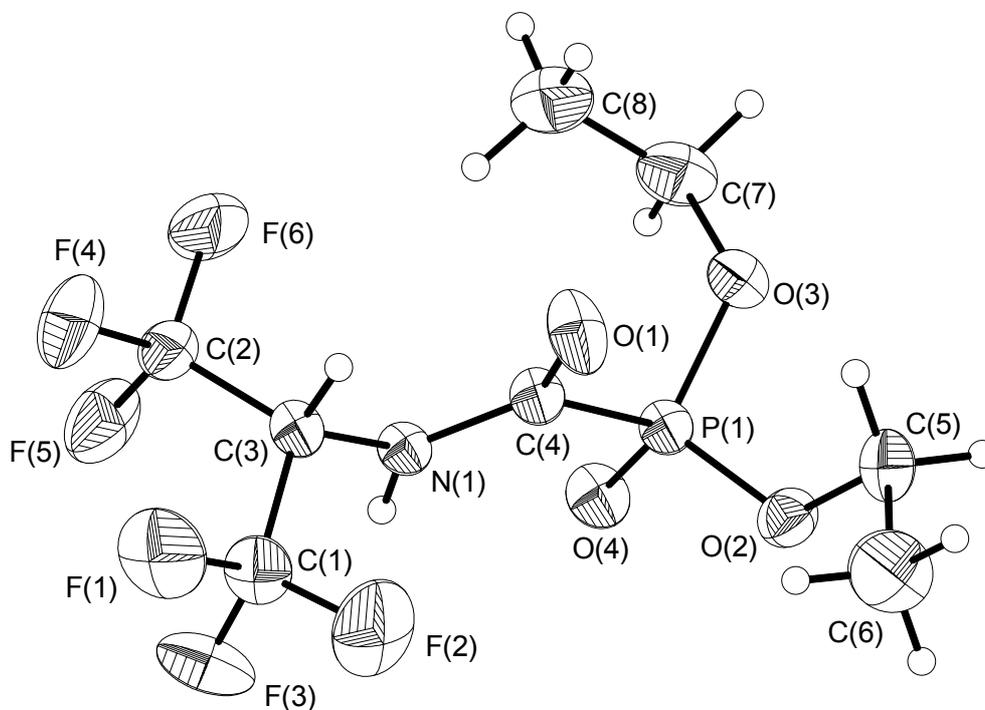
Modellverbindung **133** für Untersuchungen zur Metallkomplexierung von Carbamoylphosphonaten konnte über die Reaktion von Cyclohexylmethyltriflat **135** mit Lithium-difluormethylphosphonat **14** dargestellt werden.



Für die Darstellung potentieller MMPIs, nämlich fluorierte Carbamoylphosphonate, konnte eine einfache Ein-Topf-Synthese gefunden und optimiert werden.



Hierbei konnte das Produkt 1-Trifluormethyl-2,2,2-trifluorethylcarbamoyl-diethylphosphonat **36** röntgenographisch untersucht werden.



G Literatur

- [1] H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1534.
- [2] H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *103*, 202.
- [3] H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *103*, 256.
- [4] A. J. Elliot, *Chlorofluorocarbons* in: *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlows, eds., Plenum Press, New York, **1994**, 145-157.
- [5] R. Rhodes, *Dark Sun: The Making of the Hydrogen Bomb*, Simon and Schuster, New York, **1995**.
- [6] *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, eds., Plenum Press, New York, **1994**.
- [7] R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii, *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier, Amsterdam, **1993**.
- [8] P. Kirsch, *Angewandte Organofluorchemie – Synthese und Design von Flüssigkristallen für Aktiv-Matrix-Displays*, Skript zur Vorlesung **2000**.
- [9] U. Fuhrmann, H. Hess-Stumpp, A. Cleve, G. Neef, W. Schwede, J. Hoffmann, K.-H. Fritzemeier, K. Chalisz, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 5010.
- [10] D. V. Sevenard, P. Kirsch, V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, G.-V. Rösenthaller, *Synlett*, **2001**, 379.
- [11] T. T. Curran, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 107.
- [12] W. R. Dolbier, Jr., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557.
- [13] M. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *49*, 1.
- [14] W.-Y. Huang, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *58*, 1.
- [15] D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325.
- [16] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron: Assymetry* **1994**, *5*, 974.
- [17] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
- [18] L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Kontradenko, V. V. Orda, *Synthesis* **1978**, 835.

- [19] L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 1.
- [20] T. Umemoto, Y. Kurio, H. Shuyama, O. Miyano, S.-I. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 37.
- [21] L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103.
- [22] T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579.
- [23] T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *69*, 1757.
- [24] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156.
- [25] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.
- [26] D. J. Burton, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 189.
- [27] M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.
- [28] G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 921.
- [29] D. B. Su, J. X. Duan, Q. Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689.
- [30] Q. Y. Chen, J. X. Duan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *64*, 4241.
- [31] Q. J. Duan, D. B. Sun, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *45*, 86.
- [32] J. X. Duan, D. B. Su, J. P. Wu, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 167.
- [33] C. A. Heaton, R. L. Powell, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *45*, 86.
- [34] Z. Y. Long, J. X. Duan, Y. B. Lin, C. Y. Guo, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *78*, 177.
- [35] Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 2385.
- [36] T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 447.
- [37] P. G. Gassmann, N. J. O'Reilly, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5243.
- [38] A. Solladie-Cavallo, J. Suffert, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1897.
- [39] D. Naumann, W. Tyrra, B. Kock, W. Rudolph, B. Wilkes, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 91.
- [40] D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832.

- [41] D. J. Burton, *Organometallics in Synthetic Organofluorine Chemistry in Synthetic Fluorine Chemistry*, G. A. Olah, R. D. Chambers, G. K. S. Prakash, eds., John Wiley and Sons, New York, **1992**.
- [42] H. Gilman, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *100*, 83.
- [43] C. F. Smith, E. J. Soloski, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1974**, *4*, 35.
- [44] L. S. Chen, G. J. Chen, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *26*, 341.
- [45] G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 429.
- [46] R. D. Chambers, W. K. Gray, S. R. Korn, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13167.
- [47] M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature* **1974**, *249*, 810.
- [48] T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. Kashimura, *J. Org. Chem.* **1991**, *2*, 2.
- [49] B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275.
- [50] T. Billard, S. Bruns, B. R. Langlois, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2101.
- [51] M. Henrich, A. Marhold, A. A. Kolomeitsev, A. A. Kadyrov, G.-V. Röschenthaler, J. Barten, Patent Bayer AG: DE 10128703.8.3, **2001**.
- [52] F. H. Westheimer, *Science* **1987**, *235*, 1173.
- [53] D. F. Wiemer, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16609.
- [54] D. B. Berkowitz, M. Bose, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 13.
- [55] G. M. Blackburn, *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134.
- [56] C. E. McKenna, P. Shen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4573.
- [57]
- [58] D. B. Berkowitz, M. Eggen, Q. Shen, D. G. Sloss, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6174.
- [59] S. F. Martin, D. W. Dean, A. S. Wagman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1839.
- [60] H. Uno, S.-i. Okada, T. Ono, Y. Shiraishi, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1504.
- [61] H. Uno, H. Suzuki, *Synlett* **1993**, 91.
- [62] K. Maruoka, I. Shimada, M. Akakura, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 847.

- [63] U. Dieckbreder, G.-V. Rösenthaller, A. A. Kolomeitsev, *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 650-653.
- [64] D. V. Sevenard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7119.
- [65] [66] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, Weinheim **2004**, 101.
- [67] J. D. Roberts, R. L. Webbe, E. A. McElhill, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 408.
- [68] P. v. R. Schleyer, A. J. Kos, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1141.
- [69] Y. Apeloig, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 396.
- [70] D. S. Friedmann, M. M. Frand, L. C. Allen, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 449.
- [71] D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1585.
- [72] D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4027.
- [73] W. B. Farnham, D. A. Dixon, J. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2607.
- [74] P. G. Gassman, N. J. O'Reilly, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2481.
- [75] L. S. Chen, G. J. Chen, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *26*, 841.
- [76] P. Johncock, *J. Organomet. Chem.* **1969**, *19*, 257.
- [77] H. Uno, H. Suzuki, *Synlett* **1993**, 91.
- [78] D. J. Burton, Z. Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 189.
- [79] M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.
- [80] Patent Bayer AG: DE 10128703.8.3 (2001).
- [81] E. C. Ashby, J. T. Laemmle, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 4, 521.
- [82] M. Cherest, H. Felkin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205
- [83] M. Cherest, H. Felkin, C. Frajerman, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 379.
- [84] M. Cherest, H. Felkin, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 383.
- [85] W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3860.
- [86] M. P. Mertes, A. A. Ramsey, P. E. Hanna, D. D. Miller, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 789.

- [87] E. C. Ashby, J. T. Laemmle, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1469.
- [88] G. F. Hennion, F. X. O'Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 614.
- [89] H. R. Christen, *Grundlagen der organische Chemie*, Verlag Sauerländer Aarau, Diesterweg, Salle Frankfurt am Main, 3. Auflage, **1975**, 299.
- [90] M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6662.
- [91] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1273.
- [92] D. P. Graham, V. Weinmayr, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 957.
- [93] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Weinheim, 3. Auflage, **2000**, 907.
- [94] R. N. Haszeldine, R. Leedham, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1548.
- [95] W. C. Franzis, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2151.
- [96] N. O. Brace, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3020.
- [97] E. W. Della, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5221.
- [98] N. O. Brace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1964**, *80*, 2428.
- [99] C. Bilton, J. A. K. Howard, N. N. Laxmi Madhavi, A. Nangia, G. R. Desiraju, F. H. Allen, C. C. Wilson, *Chem. Commun.* **1999**, 1675.
- [100] R. D. Richardson, P. Tarrant, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2254.
- [101] R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, **1999**, 1599.
- [102] K. Sato, M. Tamura, K. Tamoto, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1023.
- [103] K. Sato, S. Nakazato, H. Enko, H. Tsujita, K. Fujita, T. Yamamoto, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 105.
- [104] S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **1997**, 1585.
- [105] H. Yamamoto, S. Saito, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 239.
- [106] S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1959.
- [107] D. V. Sevenard, V. Y. Sosnovskikh, A. A. Kolomeitsev, M. H. Königsmann, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7623.
- [108] K. Maruoka, T. Itoh, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4573.
- [109] A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2325.

- [110] F. E. Evans, R. C. Huston, *J. Org. Chem* **1959**, *24*, 1178.
- [111] A. Alexakis, D. Jachiet, J. F. Normant, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5607.
- [112] G. H. Posner, *Org. React.* **1975**, *22*, 253.
- [113] E. Erdik, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 641.
- [114] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005.
- [115] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3075.
- [116] M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3693.
- [117] M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1817.
- [118] H. Kakiuchi, T. Iijima, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1011.
- [119] F. J. Lakner, L. P. Hager, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 21, 3547.
- [120] G. Lalić, Ž. Petrovski, D. Galonić, R. Matović, R. N. Saičić, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 583.
- [121] W. A. Nugent, T. V. Rajanbabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561.
- [122] A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107.
- [123] J. P. Gillet, R. Sauvêtre, J. F. Normant, *Synthesis* **1986**, 355.
- [124] J. F. Normant, *J. Organometal. Chem.* **1990**, *400*, 19.
- [125] M. Hauptschein, J. M. Lesser, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 676.
- [126] Y. Ichinose, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1988**, *8*, 1437.
- [127] D. J. Burton, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189.
- [128] J. D. Park, F. E. Rogers, J. R. Lacher, *J. Org. Chem.* 1961, *26*, 2089.
- [129] A. Sykes, J. C. Tatlow, C. R. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1956**, 835.
- [130] P. J. Wagner, R. J. Truman, A. E. Puchalski, R. Wake, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7727.
- [131] E. T. McBee, A. E. Kelley, E. Rapkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 5071.
- [132] D. S. Breslow, H. G. Walker, R. S. Yost, J. C. Shivers, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 100.

- [133] N. A. Zaitseva, E. M. Panov, K. A. Kocheshkove, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1961**, 769.
- [134] R. L. Salvador, M. Saucier, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1221.
- [135] E. T. McBee, C. W. Roberts, S. G. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6387.
- [136] T. F. McGrath, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3656.
- [137] K. Dishart, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2268.
- [138] K. N. Campbell, J. O. Knobloch, B. K. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4380.
- [139] X. Creary, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026.
- [140] L. S. Chen, G. J. Chen, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1981**, 18, 117.
- [141] J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 820.
- [142] A. B. Clayton, R. Stephens, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7370.
- [143] L. G. Anello, A. K. Price, R. F. Sweeney, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2692.
- [144] E. P. Moore, A. S. Millian (E. I. DuPont de Nemours & Co) U.S. Patent 3 321 515, 1967.
- [145] M. Hauptscheid, R. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 77, 4930.
- [146] D. W. Wiley (E. I. DuPont de Nemours & Co) U.S. Patent 3 091 643, 1963.
- [147] O. R. Pierce, E. T. McBee, G. F. Judd, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 474.
- [148] J. L. Adcock, M. L. Robin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2437.
- [149] F. F. Holub, L. A. Bigelow, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4879.
- [150] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, D. Bouvet, M. H. Rock, *J. Fluorine Chem.* **1996**, 80, 17.
- [151] C. Francèse, M. Tordeux, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 9, 1029.
- [152] P. L. Coe, A. Sellars, J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 71.
- [153] T. Umemoto, Y. Kuriu, S.-i. Nakayama, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1471.

- [154] T. Sato, J. Otera, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2166.
- [155] B. Portevin, A. Benoist, G. Rémond, Y. Hervé, M. Vincent, J. Lepagnol, G. De Nanteuil, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2379.
- [156] N. Ohno, N. Fukamiya, M. Okano, K. Tagahara, K.-H- Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1489.
- [157] E. Carceller, M. Merlos, M. Giral, C. Almansa, J. Bartrolí, J. García-Rafanell, J. Forn, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2984.
- [158] Y. Gong, K. Kato, H. Kimoto, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 169.
- [159] V. Ya. Sosnovskikh, *Zh. Org. Khim.* **1993**, *29*, 895 (*Russ. J. Org. Khim.* **1993**, *29*, 740).
- [160] D. V. Sevenard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5995.
- [161] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [162] R. C: Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 1999; pp 835-866.
- [163] K. Akiba, K. Araki, K. Nakatani, M. Wada, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4961.
- [164] A. I. Meyers, E. W. Collington, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6676.
- [165] R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
- [166] D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.
- [167] K. B. Aubrecht, M. D. Winemillar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11084.
- [168] J. M. Blackwell, W. E. Piers, M. Parvez, R. McDonalds, *Organometallics* **2002**, *21*, 1400.
- [169] A. Ansorge, D. J. Brauer, S. Buchheim-Spiegel, H. Bürger, T. Hagen, G. Pawelke, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *501*, 347.
- [170] S. Guidotti, I. Camurati, F. Focante, L. Angellini, G. Moscardi, L. Resconi, R. Leardini, D. Nanni, P. Mercandelli, A. Sironi, T. Beringhelli, D. Maggioni, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5445.

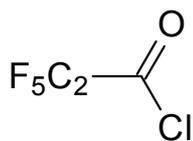
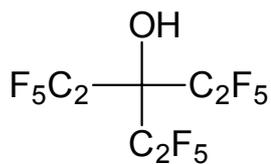
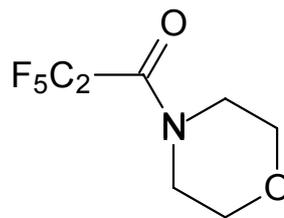
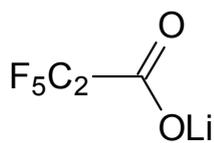
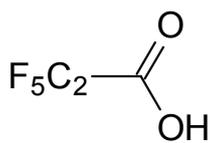
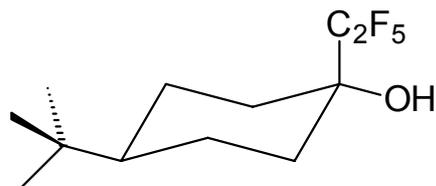
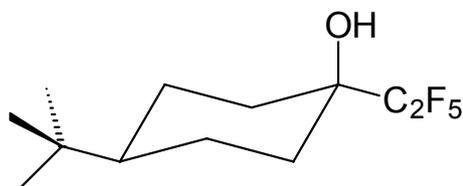
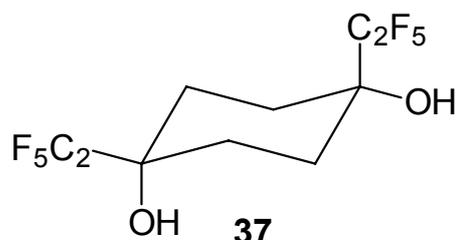
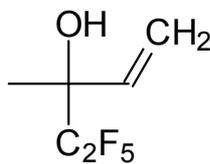
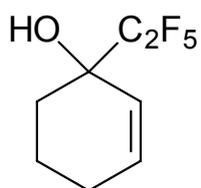
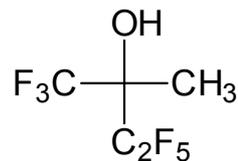
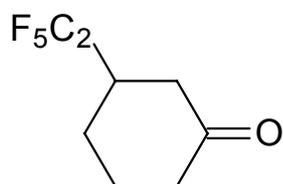
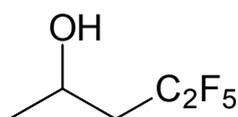
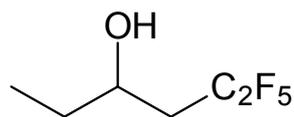
- [171] D. Vagedes, G. Erker, G. Kehr, K. Bergander, O. Kataeva, R. Fröhlich, S. Grimme, C. Mück-Lichtenfeld, *Dalton Trans.* **2003**, 1337.
- [172] J. P. Bégué, D. Mesureur, *Synthesis* **1969**, 309.
- [173] R. D. Chambers, C. G. P. Jones, M. J. Silvester, D. B. Speight, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 47.
- [174] W. Dmowski, *J. Fluorine Chem.* **1984**, *26*, 379.
- [175] T. Nguyen, M. Rubinstein, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **1978**, *11*, 573.
- [176] H. Bürger, T. Dittmar, G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 89.
- [177] J. E. Huheey, *Anorganische Chemie: Prinzipien von Struktur und Reaktivität*, Walter de Gruyter: Berlin, New York (1988)
- [178] D. J. Brauer, G. Pawelke, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 129.
- [179] G. Brunton, *Acta Crystallogr. Sect. B:* **1969**, *25*, 2161.
- [180] D. J. Brauer, H. Bürger, G. Pawelke, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 2305.
- [181] D. J. Brauer, H. Bürger, G. Pawelke, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 305.
- [182] R. Taube, S. Wache, J. Sieler, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 335.
- [183] D. J. Brauer, H. Bürger, G. Pawelke, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *238*, 267.
- [184] F. W. Bennett, H. J. Emeléus, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1565.
- [185] R. N. Haszeldine, B. O. West, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3631.
- [186] H. G. Ang, G. Manoussakis, Y. O. El-Nigumi, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1968**, *30*, 1715.
- [187] J. J. Kampa, J. W. Nail, R. J. Lagow, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1334.
- [188] L. J. Krause, J. A. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2995.
- [189] I. Ruppert, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5509.
- [190] M. Görg, Diplomarbeit, Universität Bremen, **1994**.
- [191] U. Dieckbreder, G.-V. Rösenthaller, A. A. Kolomeitsev, *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 650-653.

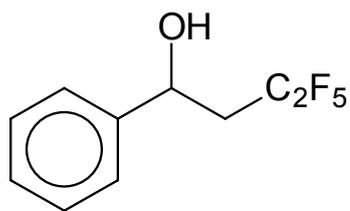
- [192] M. Görg, A. A. Kolomeitsev, G.-V. Röschenthaler, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *79*, 103.
- [193] A. A. Kolomeitsev, G.-V. Röschenthaler, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [194] S. Hietkamp, H. Sommer, O. Stelzer, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 368-369.
- [195] W. Bode, K. Maskos, *Biol. Chem.* **2003**, *384*, 863.
- [196] H. E. van Wart, H. Birkedal-Hansen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 5578.
- [197] M. Whittaker, C. D. Floyd, P. Brown, A. J. H. Gearing, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2735.
- [198] M. M. Bernardo, S. Brown, Z. Li, R. Fridman, S. Mobashery, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 11201.
- [199] S. Pikul, N. E. Ohler, G. Ciszewski, M. C. Laufersweiler, N. G. Almstead, B. De, M. G. Natchus, L. C. Hsieh, M. J. Janusz, S. X. Peng, T. M. Branch, S. L. King, Y. O. Taiwo, G. E. Mieling, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2499.
- [200] J. R. Morphy, N. R. A. Beeley, B. A. Boyce, J. Leonard, B. Mason, A. Millican, K. Millar, J. P. O'Connell, J. Porter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2747.
- [201] J. Burchard, C. B. Schiødt, C. Krog-Jensen, J.-M. Delaiss, N. T. Foget, M. Meldal, *J. Combinatorial Chem.* **2000**, *2*, 624.
- [202] F. Grams, H. Brandstetter, S. D'Alo, D. Geppert, H.-W. Krell, H. Leinert, V. Livi, E. Menta, A. Oliva, G. Zimmermann, *Biol. Chem.* **2001**, *382*, 1277.
- [203] E. Breuer, C. J. Salomon, Y. Katz, W. Chen, S. Lu, G.-V. Röschenthaler, R. Hadar, R. Reich, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2826. M. Obayashi, E. Ito, K. Matsui, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 22, 2323.
- V. J. Shiner, J. J. Tai, *J. Amer. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2, 436. D. Wolff-Kugel, S. Halazy, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 44, 6341. A. akamizawa, Y. I. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 398. Maeda, K. Takahashi, H. Ohmori, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12233.
- D. W. Grisley, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2544.
- Patent; Minnesota Mining & Mfg. Co.; US 2706733; 1950.

Jarowenko *et al.*, *Zh.Obshch.Khim.*, engl.Ausg., **27**, 2243 (1957)

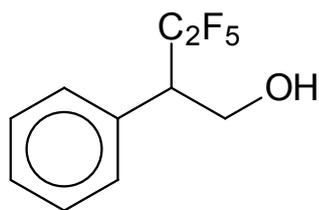
[221] T. Reetz, D. H. Chadwick, E. E. Hardy, S. Kaufman, *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3813.

[222] A. J. C. Wilson, *International Tables for Crystallography*, Volume C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1995**, 685.

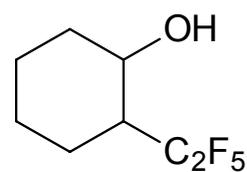
**27****29****30****32****33****34****35****37****40****41****43****45****52****54**



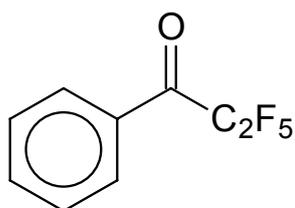
56



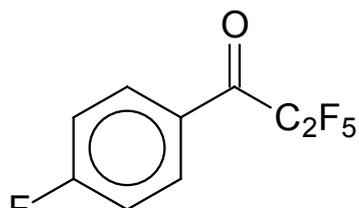
57



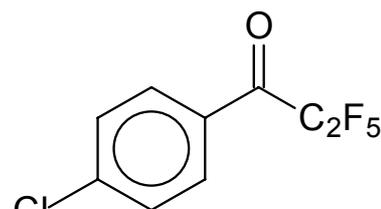
59



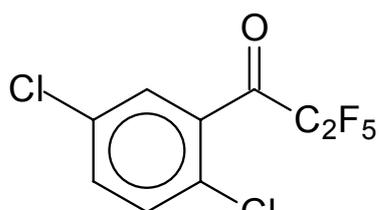
69



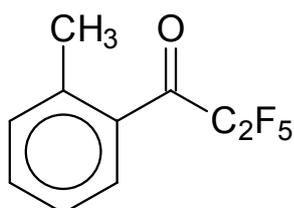
72



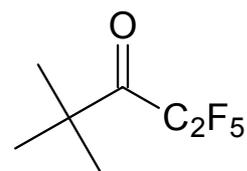
74



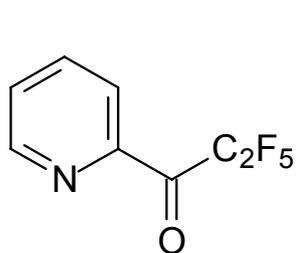
75



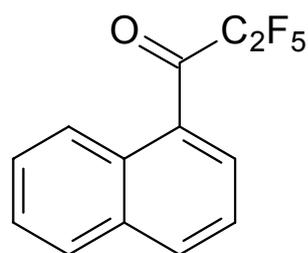
80



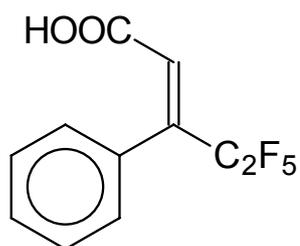
82



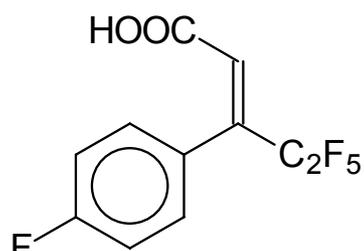
84



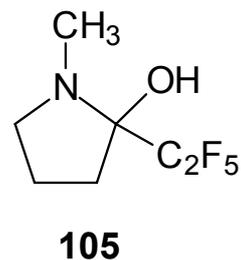
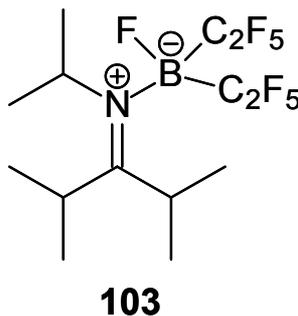
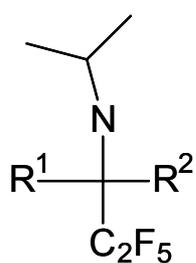
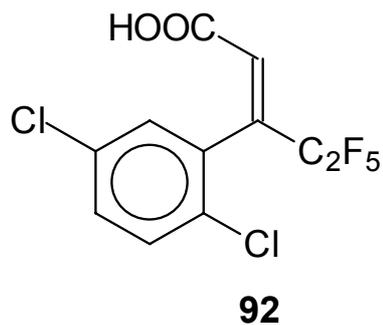
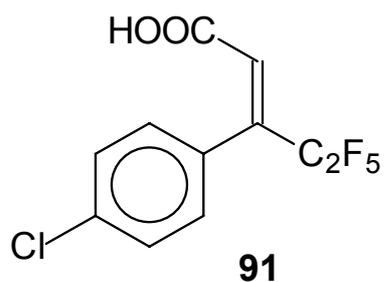
86



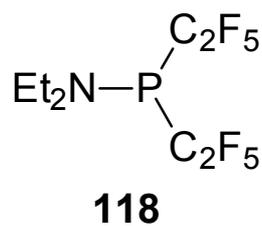
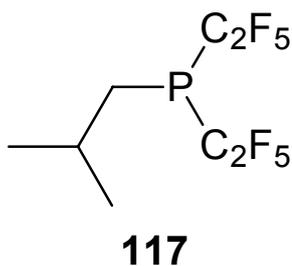
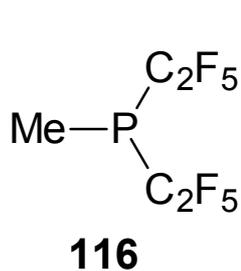
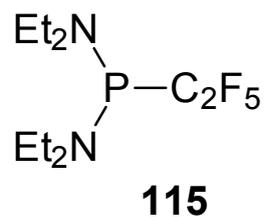
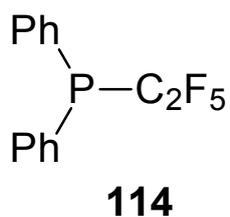
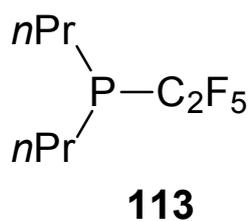
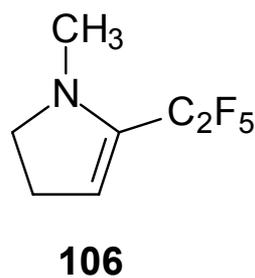
89



90



R ¹	R ²	Verbindung
Ph	Ph	100
Ph	Me	101
<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	102

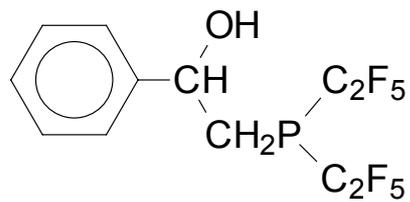




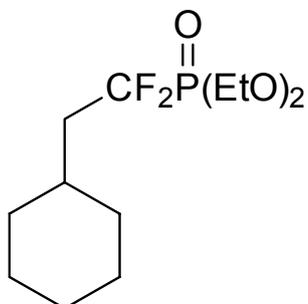
120



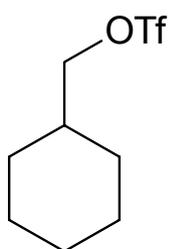
122



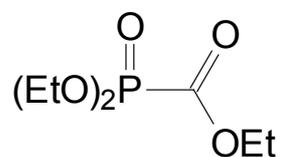
124



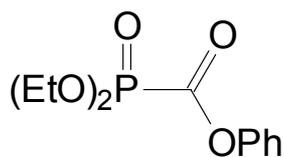
133



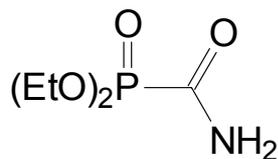
135



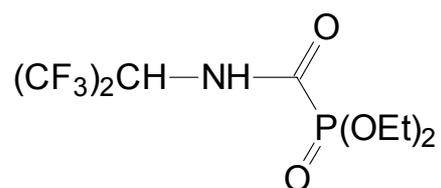
142



143



144



155

I Anhang

1 Veröffentlichungen

Regioselective 1,4-trifluormethylation of α,β -enones using *'protect-in-situ'* methodology

Dmitri V. Sevenard, Vyacheslav Ya. Sosnovskikh, Alexander A. Kolomeitsev, Martin H. Königsmann, Gerd-Volker Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7623

Carbamoylphosphonate-based matrix metalloproteinase inhibitor metal complexes: solution studies and stability constants. Towards a zinc-selective binding group

Etelka Farkas, Yiffat Katz, Sudhakar Bhusare, Reuven Reich, Gerd-Volker Rösenthaller, Martin Königsmann, Eli Breuer, *J. Biol. Inorg. Chem.* 2004, 9, 307.

2 Beiträge zu wissenschaftlichen Tagungen

4. Norddeutsches Doktoranden-Kolloquium

2001 in Rissen, Hamburg.

Poster: Reaktionen von Pentafluoraceton und Brompentafluoraceton mit ausgewählten Iminen.

10. Deutscher Fluortag

2002 in Schmitten.

Vortrag: C_2F_5Li : Eine neue Darstellungsmethode und vielseitige Anwendungen.

Third RSC Fluorine Subject Group Postgraduate Meeting

2003 in St. Andrews, Scotland.

Poster: C_2F_5Li : A novel synthesis of a nucleophilic agent and its versatile applications.

International congress of young chemists, GDCh-JCF spring symposium

2004 in Heidelberg.

Poster: Preparation of fluorinated Carbamoylphosphonates, a class of promising matrix metalloprotease inhibitors (MMPIs), by a convenient one-pot reaction.

Fourteenth European Symposium on Fluorine Chemistry

2004 in Poznan, Poland.

Poster: Pentafluoroethylation of Cyclic Ketones and Imines: Unexpected Reactions.

Poster: Preparation of fluorinated Carbamoylphosphonates, a class of promising matrix metalloprotease inhibitors (MMPIs), by a convenient one-pot reaction.

11. Deutscher Fluortag

2004 in Schmitten.

Vortrag: Darstellung fluotierter Carbamoylphosphonate, einer Klasse viel versprechender Matrix Metalloprotease Inhibitoren (MMPI), durch eine einfache Ein-Topf-Synthese.

3 Lebenslauf

Name: Martin Holger Königsmann

Geburtsdatum: 24.07.1976

Geburtsort: Bremen

Nationalität: Deutsch

Adresse: Friedrich-Ebert-Str. 156
28201 Bremen

Bildungsweg

Seit 2001: Doktorant in der Gruppe von Prof. Rösenthaler,
Universität Bremen.

2001: Diplom in Chemie (Dipl.-Chem.).

Titel der Diplomarbeit: Reaktionen von Pentafluoraceton
und Brompentafluoraceton mit ausgewählten Iminen.

1998: Vordiplom in Chemie, Universität Bremen.

1996: Beginn des Chemiestudiums an der Universität Bremen.

Schulbildung

1992-1995 Gymnasiale Oberstufe (Sekundarstufe II) am Schulzentrum
Delfter-Straße in Bremen Huchting
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

1988-1992 Gymnasium (Sekundarstufe I) an der Sankt Johannis Schule
in Bremen Stadt

1986-1988 Orientierungsstufe an der Sankt Marien Schule in Bremen
Walle

1982-1986 Grundschule an der Sankt Pius Schule in Bremen Huchting

Wehrdienst

Panzergranadierbataillon 323 in Schwanewede

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Jan A. Barten, Hansa Fine Chemicals, Herrn Dr. Dmitri V. Sevenard und Herrn Dr. Alexander A. Kolomeitsev für die Einführung in verschiedene Bereiche der Fluororganischen Chemie, die gute Zusammenarbeit, Ihre ständige Diskussionsbereitschaft und Hilfe, die nicht nur fachlicher Natur war.

Den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe Röschenthaler, Frau Dr. Magdalena Milewska, Frau Dipl. Chem. Nataliya Kalinovich, Frau Hanna Grzeńkowiak, M.Sc., Herrn Dipl. Ing. Oleg Shyshkov, Frau cand.-chem. Vera Vogel und Herrn cand.-chem. Tim Struppeit, sowie dem ehemaligen Mitgliedern Herrn Dr. German Bissky und den vielen Gästen der Arbeitsgruppe Röschenthaler danke ich für das sehr angenehme Arbeitsklima und die vielen Diskussionen in den letzten Jahren.

Frau Helma Wessel danke ich für ihre große Hilfe in vielen Angelegenheiten sowie die Darstellung einiger Ausgangsverbindungen.

Besonders Bedanken möchte ich mich bei Dr. Igor Shevshenko, Institut für Bioorganische- und Petrochemie, Kiew, Ukraine, für seine Gastfreundschaft in Kiew und seine große Hilfe und Diskussionsbereitschaft auch in Bremen.

Für die Durchführung von Messungen zur Röntgenstrukturanalyse danke ich Herrn Dr. Enno Lork und Herrn Peter Brackmann, Herrn Dr. Enno Lork außerdem für seine Einweisung in einige Aspekte der Auswertung sowie seine Hilfsbereitschaft bei Problemen.

Herrn Dipl.-Ing. Johannes Stelten danke ich für die Aufnahme und Auswertung einiger NMR-Spektren und seine Hilfsbereitschaft bei vielen Problemen.

Herrn Dr. Thomas Dülcks und Frau Dorit Kemken danke ich für die Aufnahme von Massenspektren und die ständige Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Eli Breuer danke ich für die Untersuchung zur biologischen Aktivität einer Verbindung und die gute und fruchtbare Zusammenarbeit.

Allen Studenten, die mit mir im Zuge fortgeschrittener Praktika zusammengearbeitet haben, danke ich für Ihr Interesse und Ihre Mitarbeit.

Meiner Freundin danke ich für Ihr Verständnis und Ihre große Unterstützung.