

- [1] Vgl. H. Zollinger, *Chimia* 39 (1985) 251; 33 (1979) 338.
 [2] Vgl. T. Eichenberger, M. Francotte-Huys, M. Kussler, D. Schelz, *Chimia* 39 (1985) 333–335.
 [3] K. Menzi, *SVF Fachorgan Textilveredl.* 11 (1956) 564 [Heft 10].
 [4] W. Jenny, *SVF Fachorgan Textilveredl.* 11 (1956) 537 [Heft 10].
 [5] N. Jaquet, *SVF Fachorgan Textilveredl.* 11 (1956) 532 [Heft 10].

Präparative Fluorierungen mit molekularem Fluor

Hermann Vypel*

The selective fluorination of organic molecules using molecular fluorine is often regarded as either not possible or – considering the aggressive nature of F₂ – too complicated. A short review of reactions with F₂ and electrophilic reagents prepared with F₂ is given to show the synthetic usefulness of molecular fluorine. In order to overcome handling problems and to facilitate the use of F₂, an experimental set-up is described here in which fluorinations can conveniently and safely be carried out at laboratory scale. Several applications are presented to demonstrate its versatility and scope.

1. Einleitung

Die gezielte Einführung von Fluor in organische Moleküle ist ein wichtiger Aufgabenbereich der modernen Chemie geworden. Fluorierte Derivate helfen bei der Aufklärung von Reaktionsmechanismen und bei physikalisch-chemischen Untersuchungen. Einführung von radioaktivem ¹⁸F oder die Synthese von fluorierten Antimetaboliten ermöglichen die Entschlüsselung von Stoffwechselprozessen. Das biologische Verhalten fluorierte bioaktiver Stoffe wird durch die Veränderung der Reaktivität und der Ladungsverteilung stark beeinflusst, was zur Entwicklung einer Reihe ungewöhnlich wirksamer Arzneimittel führte^[1,2]. Beispiele dafür sind 5-Fluoruracil und dessen Nucleoside, die als Cytostatika dienen, fluorierte Steroide sowie perfluorierte cyclische Kohlenwasserstoffe, die als Blutersatzstoffe verwendet werden.

Die Synthesemöglichkeiten und Reagentien sind seit den Tagen des «Manhattan Project», der «Gründerzeit» der Fluorchemie, zu einer unübersehbaren Menge angewachsen. Zahlreiche Methoden wurden entwickelt, um das Hauptproblem – die selektive Fluorierung – zu lösen (siehe die Übersichtsartikel von Haas et al.^[3,4] und Rozen et al.^[5]). Ein Stiefkind dieser Entwicklung war lange Zeit die Benutzung von molekularem Fluor. Noch 1968 drückte Sharts die unter Fluorchemikern allgemeine Meinung aus, als er schrieb: «...fluorination by fluorine is unlikely to be used in normal organic synthesis»^[6]. F₂ wurde damals hauptsächlich zur Herstellung poly- und perfluorierter Verbindungen und Werkstoffe oder bei der Synthese von Fluorierungsmitteln (CF₃OF, FClO₃, CoF₂, ...) angewendet. Nur wenige Versuche, molekulares Fluor direkt mit organischen Substraten umzusetzen, waren erfolgreich. Der radikalische Mechanismus, der für diese Reaktion charakteristisch ist, führte im günstigsten Fall zu einer Vielzahl von Produkten und erwies sich für synthetische Zwecke als kaum brauchbar. Für selektive Fluorierungen hielt man F₂ deshalb allgemein für ungeeignet. Erst Anfang der siebziger Jahre begann ein Auf-

schwung der synthetischen Verwendung von molekularem Fluor.

Neben den präparativen Schwierigkeiten gab und gibt es auch heute noch ein weiteres Problem, das einer breiteren Anwendung von F₂ zu Synthesen im Wege steht: F₂ ist als eines der reaktivsten Elemente nur mit relativ grossem apparativem Aufwand sicher handhabbar.

In diesem Fortschrittsbericht werden zunächst einige Beispiele für Fluorierungsreaktionen von besonderem synthetischem Interesse vorgestellt. Anschliessend wird eine Apparatur zur gefahrlosen und einfachen Handhabung von F₂ beschrieben.

2. Beispiele von Fluorierungen mit molekularem Fluor

2.1. Direkte Fluorierung mit F₂

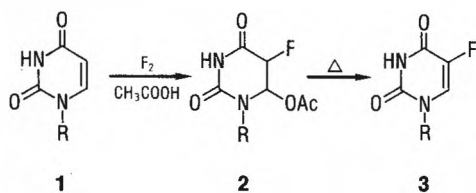
1972 berichteten Meinert und Cech^[7] über die selektive Fluorierung von partiell geschütztem Uracil, Uridin sowie 2'-Desoxyuridin mit dem F₂-Pyridin-Addukt; dieses entsteht, wenn man mit N₂ verdünntes Fluor in eine Lösung von Pyridin in CCl₄ bei –78 °C einleitet^[8]. In der Folge konnte die Reaktion soweit modifiziert werden, dass sie mitunter quantitative



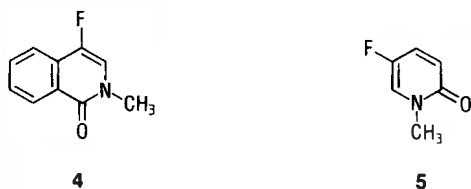
Hermann Vypel: Geboren 1950 in Kapfenberg, Steiermark. Chemiestudium an der Technischen Universität Wien, Promotion 1979 am Institut für Organische Chemie bei Prof. Fritz Sauter. 1983 Studienaufenthalt bei Shlomo Rozen an der Universität Tel Aviv. Seit Anfang 1985 am Sandoz Forschungsinstitut Wien. Forschungsinteressen: Neben Fluorchemie vor allem «Computer Assisted Drug Design».

* Korrespondenz: Dr. H. Vypel
 Sandoz Forschungsinstitut GmbH
 Brunner Strasse 59, Postfach 80
 A-1235 Wien
 (Österreich)

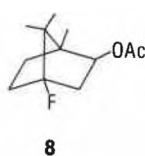
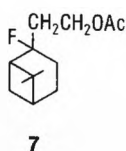
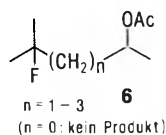
Ausbeuten ergibt. Üblicherweise wird das Substrat – zum Beispiel Uracil **1** – in Eisessig oder in Essigsäureanhydrid unter Zugabe von wenig Eisessig suspendiert, und danach wird bei Raumtemperatur mit N₂ verdünntes F₂ (Mischungsverhältnis ungefähr 8:1 bis 10:1) eingeleitet^[9, 10].



Hierbei bildet sich zuerst das Additionsprodukt **2**, welches entweder durch Thermolyse oder unter basischen Bedingungen Essigsäure eliminiert, wodurch das entsprechende 5-Fluoruracil-Derivat **3** erhalten wird. Auch andere N-Heterocyclen lassen sich auf diese Weise fluorieren (Beispiele **4** und **5**)^[11].

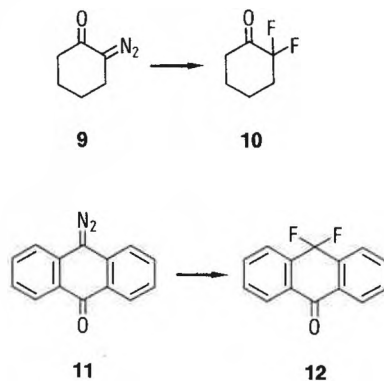


In Gegenwart von Radikalfängern und bei tiefen Temperaturen gelang es *Barton* et al.^[12], an Steroiden selektiv Wasserstoffatome in tertiären Positionen durch Fluoratom auszutauschen. *Rozen* baute diese Reaktion zu einer präparativ brauchbaren Methode aus. Sein erklärtes Ziel ist es, «...elementares Fluor als (legitimes) Reagens in die organische Chemie einzuführen»^[13-15]. In systematischen Studien untersuchte er elektrophile Fluorierungen tertiärer Kohlenstoffatome. Mit N₂ verdünntes Fluor reagiert mit organischen Substraten in Gegenwart von Radikalfängern und greift dabei unter Retention der Konfiguration σ -Bindungen elektrophil an. Für den Ablauf der Reaktion sind elektronenziehende Gruppen in definierter Entfernung vom tertiären C-Atom erforderlich. Drei Methylengruppen erwiesen sich als optimale Distanz zwischen Reaktionszentrum und elektronenziehender Gruppe (z. B. OAc, vgl. **6-8**).



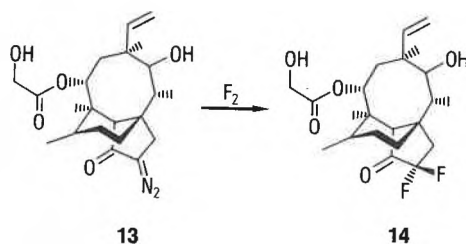
Charakteristisch für diese Umsetzungen ist die relativ starke Verdünnung von F₂ (4 bis 5% in N₂) und das Arbeiten bei tiefen Temperaturen (-78°C) in CFCl₃/CHCl₃ (1:1).

Umsetzungen von Diazoverbindungen mit Halogenen zu geminalen Dihalogenverbindungen sind schon seit langem bekannt. Aber erst *Leroy* und *Waxselman* berichteten 1978 erstmals über die Reaktion von Diazoverbindungen mit molekularem Fluor^[16]. Durch eine systematische Untersuchung konnten dann *Patrick* et al. nachweisen, dass diese Reaktion selektiv verläuft und in guten Ausbeuten (60–95%) zu geminalen Difluorverbindungen (**9-12**) führt^[17, 18].



Die Fluorierungen werden bei tiefer Temperatur und in Freon als Lösungsmittel durchgeführt (F₂:N₂ = 1:10).

Mit dieser Methode gelang uns die Synthese von 2,2-Difluorpleuromutilin **14**, einem Derivat des antibakteriell aktiven Diterpens Pleuromutilin^[19]. Die Ausbeute blieb mit etwa 30% in diesem Fall allerdings deutlich unter den von *Patrick* et al. erreichten typischen Werten. Aus Löslichkeitsgründen konnten wir nicht mit Freon arbeiten, sondern mussten zu Chloroform ausweichen.



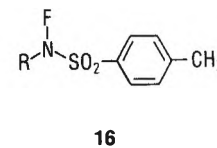
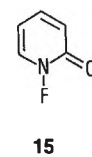
Zur Vermeidung der Bildung von Carbeniumionen, die Wagner-Meerwein-Umlagerungen induzieren, gaben wir zur Reaktionslösung festes Kaliumfluorid, um den in der Nebenreaktion mit CHCl₃ entstehenden Fluorwasserstoff abzufangen. Die Ausbeute konnte dadurch erheblich gesteigert werden.

Alle diese Reaktionen sind im Prinzip direkte Umsetzungen der organischen Substrate mit verdünntem molekularem

Fluor. Daneben gibt es aber eine Gruppe von Reagentien zur elektrophilen Fluorierung, die F₂ auf indirekte Weise benutzen, um selektiv Fluor in organische Moleküle einzuführen.

2.2. N-Fluor-Verbindungen

Kürzlich wurde eine neue Klasse von Reagentien zur Fluorierung von Enolaten beschrieben. Ihr gemeinsames Merkmal ist die reaktive N-F-Bindung. *Purrington* et al.^[20] synthetisierten *N*-Fluor-2-pyridon **15**, und *Barnette*^[21] stellte eine Reihe von *N*-Fluor-*n*-alkansulfonamiden **16** her. Diese relativ stabilen *N*-Fluor-Verbindungen werden durch Fluorierung mit F₂ erhalten und reagieren mit vielen Anionen sowie vor allem mit Enolaten glatt und in guten Ausbeuten zu α -Fluorcarbonyl-Verbindungen.

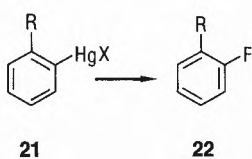
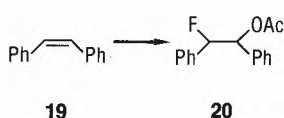
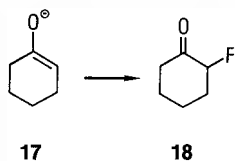


2.3. Acetylhypofluorit

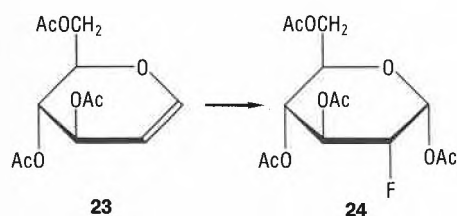
Das vielseitigste elektrophile Fluorierungsmittel ist zur Zeit Acetylhypofluorit, CH₃C(O)OF. Erstmals von *Rozen* et al. beschrieben, wurde es seither in einer Vielzahl von Reaktionen erprobt. Nach *Rozen* et al. stellt man das Reagens durch Einleiten von F₂ (10% in N₂) bei -78°C in eine Suspension von CH₃C(O)ONa in CFCl₃ in situ her, bestimmt durch iodometrische Titration den Gehalt an Hypofluorit, und gibt dann die entsprechende Menge des zu fluorierenden Substrats hinzu^[22]. Eine andere Methode entwickelten *Jewett* et al.^[23, 24]: Sie leiten stark verdünntes Fluor (ca. 0.1% in N₂) durch einen pulverförmigen Komplex von CH₃C(O)OK und CH₃C(O)OH (Arbeitsvorschrift siehe Abschnitt 5); dabei entsteht Acetylhypofluorit (AcOF), das sodann direkt in die Reaktionslösung eingeleitet wird. Diese Methode hat einige Vorteile: Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ist wesentlich einfacher, der Reaktionsverlauf kann verfolgt und gesteuert werden, die Ergebnisse sind besser reproduzierbar, und man ist in der Wahl der Lösungsmittel weniger eingeschränkt.

Acetylhypofluorit ist ein wesentlich milderer elektrophiler Fluorierungsmittel als andere, schon länger bekannte wie CF₃OF, das darüber hinaus teuer und in Europa nur schwer im Handel zu erhalten ist. Ebenso ist FClO₂ aufgrund seiner Neigung zur Bildung explosiver Reaktionsgemische nur beschränkt anwendbar. Acetylhypofluorit reagiert mit Enolthern sowie mit Enolaten zu α -Fluorcarbonylverbindungen (Beispiel: **18**)^[22]. Ungesättigte Zucker^[23-26] und Stilbene^[22] addieren AcOF be-

vorzugt unter Bildung der *cis*-Verbindung und werden hierbei mit besseren Ausbeuten und viel selektiver als mit F_2 oder CF_3OF fluoriert (**20**, **24**). Aktivierte Arene ergeben bevorzugt *ortho*-fluorierte Produkte^[27], und aromatische Quecksilberverbindungen reagieren zu den entsprechenden Arylfluoriden (**22**)^[28].



Die selektive Fluorierung ungesättigter Zucker ist von besonderer Bedeutung für Radio-Tracer-Experimente zur Messung des lokalen Glucosemetabolismus im Zentralnervensystem^[23-26]. Aufgrund der geringen Halbwertszeit von ^{18}F (110 min) muss die Synthese der zu diesem Zweck benötigten 2-Desoxy[2- ^{18}F]glucose sehr rasch durchgeführt werden^[23]. Die Ausbeute, die bei anderen Verfahren ca. 10% betrug, konnte durch Umsetzung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal **23** mit Acetylhypofluorit auf ca. 70% gesteigert werden, wobei fast ausschliesslich das gewünschte Glucosederivat **24** entsteht^[23, 24].



und Toxizität von Fluor und der damit verbundenen Probleme schrecken aber dennoch viele Chemiker davor zurück, Reaktionen mit molekularem Fluor selbst durchzuführen.

Fluor wird handelsüblich in Monelzylindern entweder als Reingas oder verdünnt mit einem Inertgas (zumeist 10% in Helium) geliefert. Die Verwendung des verdünnten Fluors ist für selektive Fluorierungen, bei denen man ohnehin mit sehr kleinen Fluorkonzentrationen arbeitet, am günstigsten. Die Handhabung ist wesentlich einfacher und gefahrloser und der apparative Aufwand somit geringer.

Für präparatives Arbeiten mit Fluor gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele von apparativen Einrichtungen. Gordon et al. beschrieben^[29] schon 1960 eine Apparatur für Umsetzungen mit reinem Fluor, die man auch im Matheson Gas Data Book^[30] findet. Das System besteht aus einem abgeschirmten Teil mit Fluorbehälter und Ventilen, einem HF-Adsorber und einem Rotameter zur Messung des Fluorstromes. Die Fluorventile können hinter einer Wand fernbedient werden. Es ist allerdings keine Vorrichtung zur Verdünnung des F_2 vorgesehen, so dass diese Anordnung für unsere Zwecke nicht geeignet war.

Lerman^[31] und Rozen^[22] beschrieben eine andere Anordnung. Sie besteht aus einer Reihe von Monelzylindern (leeren

Fluorgasflaschen), die durch ein System von Kupferrohrleitungen miteinander verbunden sind. Zur Einstellung der gewünschten Gaskonzentration wird zunächst die gesamte Apparatur evakuiert, bis zum Erreichen des gewünschten Drucks mit Inertgas (N_2) gefüllt und anschliessend die entsprechende Menge F_2 eingeleitet. Das Verdünnungsverhältnis wird über das Verhältnis der Partialdrücke gemessen. Die Gaskonzentration bleibt somit während der gesamten Reaktionszeit gleich und kann im Verlaufe der Reaktion nicht verändert werden. Wegen des nachlassenden Gasdrucks muss man den Gasdurchfluss öfter nachregulieren, was besonders bei lange dauernden Reaktionen (z. B. über Nacht) zu Problemen führen kann. Auch hier befinden sich der Fluorbehälter und das Reduzierventil hinter einer Abschirmung.

Vor einiger Zeit entschlossen wir uns, selbst Fluorierungen mit molekularem Fluor durchzuführen. Die beschriebenen Apparaturen waren aber für unsere Zwecke nicht brauchbar; ausserdem erschien der technische und finanzielle Aufwand für derartige Einrichtungen sehr gross. Da wir Reaktionen bei Fluorkonzentrationen von maximal 10% durchführen wollten und zehnpromoriges Fluor käuflich ist, entschieden wir, eine eigene Apparatur (Fig. 1-5) zu konstruieren, die

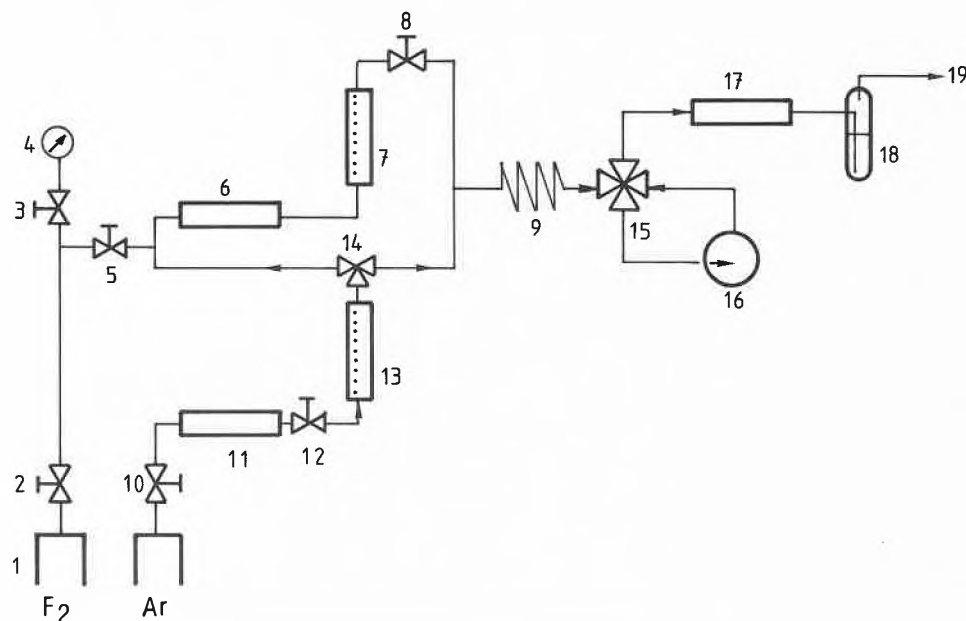


Fig. 1. Schematische Darstellung der Fluorierungsapparatur. 1: Bombe mit F_2 , 10% in He (Fa. Messer-Griessheim); 2, 3 und 8: Absperrhahn, Whitey [SS-41S2] (Kugelventil); 4: Manometer, TESCOM [Nr. 6530-600, stainless steel]; 5: Reduzierventil, TESCOM [Nr. 44-2260-241] (Membranventil); 6: HF-Fänger, kurze Stahlsäule (HPLC-Säule) gefüllt mit KF; 7: Flowmeter, Porter [T-150/B-125-6] aus Teflon mit Glasschwebekörper, Durchfluss max. 36 mL/min (Luft bei Standardbedingungen); 9: Mischzone (gewendelte Stahlkapillare); 10: Inertgasventil (Reduzierventil) für Argon; 11: Trockenturm für Inertgas; 12: Reduzierventil, TESCOM [Nr. 44-2360-24] (Backpressure-Ventil, Durchfluss ist unabhängig vom Vordruck); 13: Flowmeter, Porter [T-150/B-250-2] aus Teflon mit Glasschwebekörper, Durchfluss max. 5000 mL/min (Luft bei Standardbedingungen); 14: Dreiweghahn, Whitey [SS-41xS2] (Kugelventil); 15: Vierweghahn, Whitey [SS-43yF2] (Kugelventil); 16: Reaktion; 17: F_2 -Fänger, kurze Glassäule mit Natronkalk («soda lime»); 18: Blasenähler; 19: zum Abzug. – Alle Leitungen bestehen aus 1/8" Stahlkapillaren bzw. Teflonschläuchen. Die Fittings sind von Swagelock.

3. Apparatives

3.1. Handhabung von F_2

Mit diesen Beispielen in Abschnitt 2 sollte gezeigt werden, dass die Verwendung von molekularem Fluor zur selektiven Fluorierung organischer Moleküle durchaus für «normale» synthetische Zwecke von Interesse sein kann und keineswegs etwas Exotisches ist. Wegen der Reaktivität

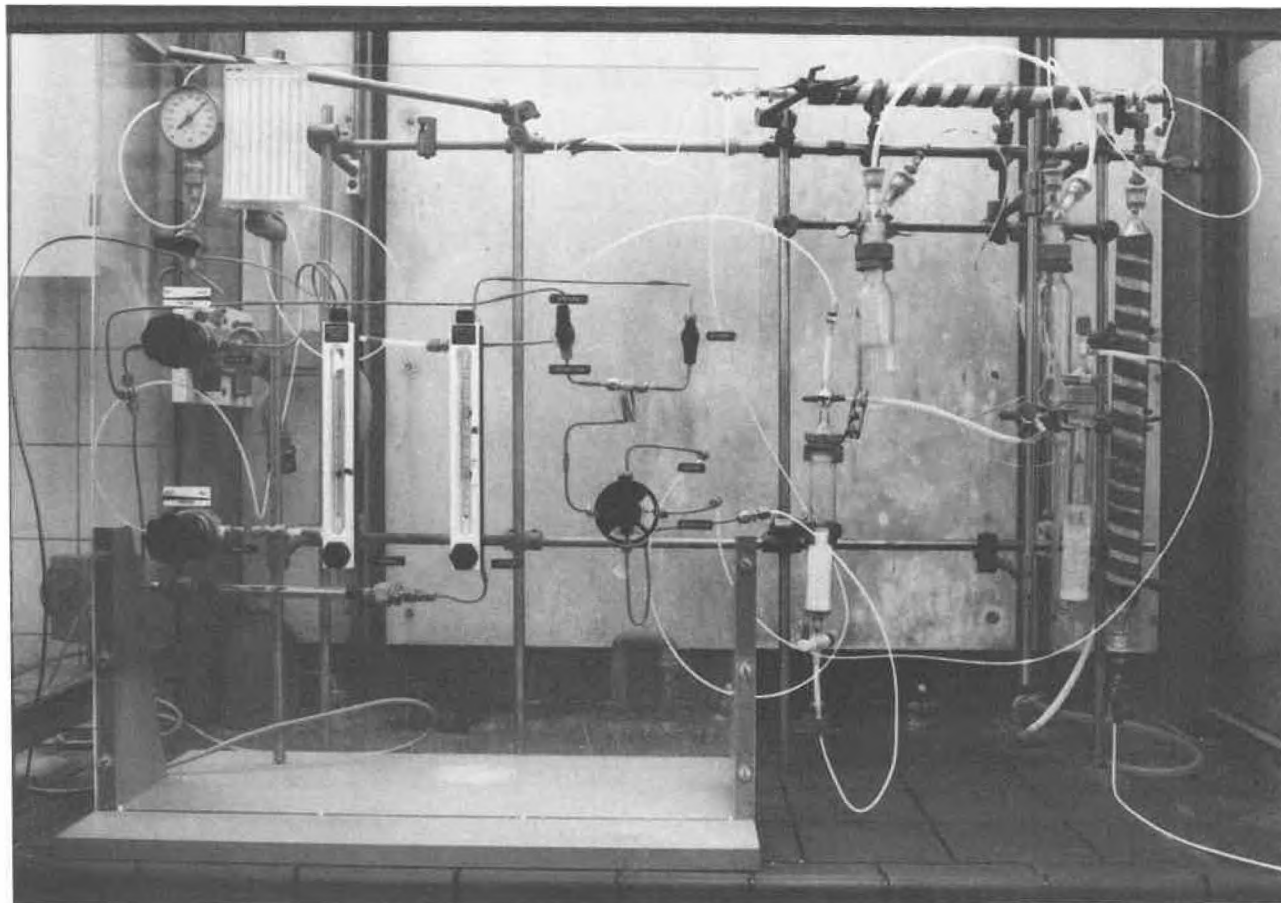


Fig. 2. Gesamtansicht der in Fig. 1 schematisch dargestellten Apparatur (der Schutzschild mit der darauf montierten Apparatur ist zur besseren Sicht zur Seite geschoben). Einzelheiten sind in Fig. 3 und Fig. 5 wiedergegeben.

folgenden Anforderungen genügen sollte: Gefahrlose und einfache Handhabung von verdünntem Fluor bei Atmosphärendruck, reproduzierbares Dosieren und Messen der Gasmenge und der Gaskonzentration, flexibles Arbeiten.

Wie man anhand des Schemas in Fig. 1 erkennen kann, messen wir für F_2 und Inertgas die Gasmenge getrennt mit zwei Rotametern (7, 13); die Gaskonzentration lässt sich sodann aus den Messdaten berechnen. F_2 wird zunächst durch einen HF-Adsorber (6) geleitet (bestehend aus einer gebrauchten, mit KF gefüllten HPLC-Säule). Der HF-Adsorber ist notwendig, da Fluor immer Spuren (bis zu 0.2%) von HF enthält. Das Inertgas der Wahl ist Argon, da das von uns verwendete F_2 mit Helium verdünnt ist, und Argon eine ähnliche Viskosität wie Helium aufweist. Die beiden Rotameter bestehen aus Teflon mit Sichtzylindern und Schwebekörpern aus Glas. Nach dem Passivierungsvorgang (vgl. Abschnitt 4.1) muss man eine Eichkurve anlegen und diese periodisch überprüfen, da das Glas mit der Zeit etwas angegriffen wird. Die beiden Gase mischen sich in der Mischzone (9), einer gewendelten Stahlkapillare, nach der ein Vierweghahn (15) einfaches Umschalten von Abluft zu Reaktionen ermöglicht und auch das Entnehmen von Proben während der

Reaktion zulässt. Am Ende der Apparatur sorgt ein F_2 -Fänger (17) dafür, dass überschüssiges F_2 vernichtet wird und nicht in die Abluft gelangt; er besteht aus einem mit Natronkalk gefüllten Trockenturm. Mit einem Dreiweghahn (14) kann man den Inertgasstrom umschalten und die gesamte Apparatur spülen. Wird die Apparatur nicht benutzt, ist es ratsam, einen schwachen Spülgasstrom durchzuleiten, um Korrosion durch eindringende Feuchtigkeit zu verhindern. Aus Sicherheitsgründen ist die gesamte Anlage auf eine dicke Plexiglasplatte montiert, die Schutz vor eventuellen Explosionen oder Gasausbrüchen bietet, aber dennoch freie Sicht auf das Reaktionsgeschehen nicht verhindert.

Die Bedienung der Apparatur ist sehr einfach: Vor einer Fluorierung schliesst man das Reaktionsgefäß an, stellt mit den Reduzierventilen (5) und (10) (Feinregelung am Rotameter) den gewünschten Gasstrom und das Verdünnungsverhältnis ein und schaltet dann auf das Reaktionsgefäß um. Nach Beendigung der Reaktion schliesst man das Hauptventil des Fluorzylinders und schaltet auf Spülen und Abluft.

Mit dieser Apparatur lässt sich auf sehr flexible Weise jede gewünschte Fluorkonzentration einstellen, über lange Zeit aufrechterhalten oder jederzeit ändern. Der Gasfluss bleibt ebenfalls über die gesamte Dauer der Reaktion konstant.

3.2. Reaktionsgefäße

Rozen^[12] und Barnette^[21] leiten, um eine möglichst gute Verteilung des Gases zu erreichen, bei Fluorierungen aller Art das F_2 durch den Schaft eines Vibromixers in das Reaktionsgemisch ein. Auf diese Weise erzeugt Rozen auch Acetylhypofluorit und setzt organische Substrate direkt in der so bereiteten Lösung um. Da uns Jewetts Methode^[23, 24] zur Erzeugung von Acetylhypofluorit effizienter erscheint, verwenden wir in unserer Apparatur eine Reaktorvariante, die in Anlehnung an die von ihm beschriebene konstruiert wurde. Wie Fig. 4 und Fig. 5 zeigen, besteht sie aus zwei Teilen: Gefäß A dient zur Herstellung von Acetylhypofluorit und besteht aus einem ca. 15 cm langen Glasrohr mit dem Durchmesser 3 cm. Am seinem unteren Ende befindet sich ein Absperrhahn (1); oben wird es mit einem Schliffkopf (5) verschlossen, an dem ein Dreiweghahn (6) zu Abluft oder Reaktionsgefäß B führt. Dieses hat für präparative Umsetzungen im Labormaßstab ungefähr die gleichen Abmessungen wie Gefäß A, kann aber vergrößert werden. Zur besseren Durchmischung der Reaktanden ist es mit Raschig-Ringen gefüllt. Der Kopf (5) ist mit einem Schraubventil (7) ausgerüstet, das zur Probenentnahme geöffnet werden kann.

Das Gefäß A wird mit dem pulverförmigen Komplex aus $CH_3C(O)OK$ und

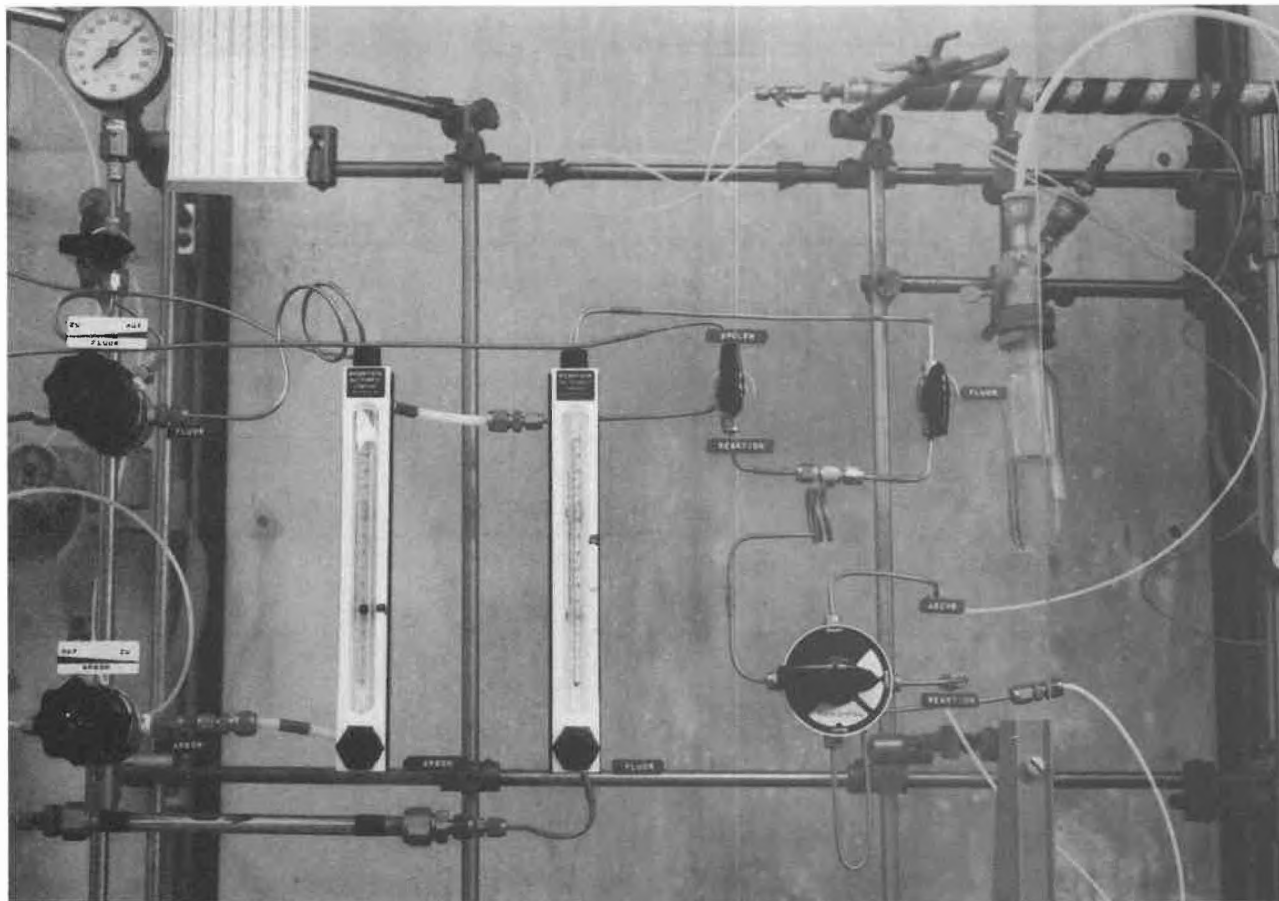


Fig. 3. Aufbau der Steuerteile auf einer Plexiglasplatte. Links sieht man die beiden Reduzierventile (2) (oben, für F_2) und (10) (unten, für Ar), daneben die Rotameter (7 und 13) sowie den Vierweghahn (15). Vgl. Fig. 1.

$CH_3C(O)OH$ gefüllt, der mit Glaskugeln überschichtet wird, um ein Ausblasen zu verhindern. Beim Einleiten von F_2 entsteht hier Acetylhypofluorit, das über den Dreiweghahn aus Teflon (6) zum Reaktionsgefäß B gelangt. Im Falle von Fluorierungen mit F_2 allein wird das Gefäß A leer abgeschlossen.

4. Materialauswahl und Sicherheitsvorkehrungen

4.1. Material

Für Ventile, Leitungen und Reaktionsgefäße sind Glas, Teflon und Metalle wie Messing, Stahl, Kupfer, Nickel und Monel geeignet. Metalle überziehen sich mit einem passivierenden Metallfluoridfilm, der die weitere Reaktion mit Fluor verhindert. Vor Inbetriebnahme der Apparatur ist es daher wichtig, alle Teile zu passivieren: Zunächst wird die gesamte Anlage gereinigt, entfettet und von organischen Überresten befreit, indem man mit Chloroform, Methylenechlorid oder Aceton spült und dann im Inertgasstrom trocknet. Zur Passivierung wird ein langsamer Spülgasstrom, dem steigende Anteile Fluor zugemischt werden, durch die Anlage geleitet. Nach Erreichen der grösstmöglichen

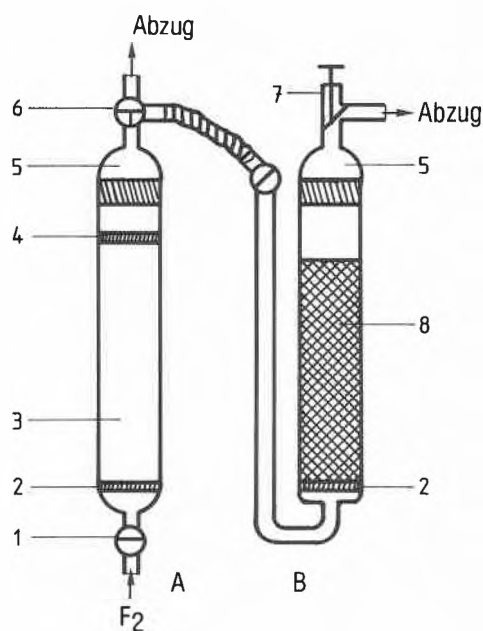


Fig. 4. Schematische Anordnung der Reaktionsgefäße. 1: Absperrhahn aus Teflon; 2: Glasfritte (Nr. 1); 3: $CH_3C(O)OK-CH_3C(O)OH$ -Komplex; 4: überschichtet mit Glaskugeln, um das Ausblasen des Komplexes zu verhindern; 5: Kopf mit NS 29/32-Schliff, mit Schliifverschraubung gesichert; 6: Dreiweghahn aus Teflon (zum Abzug oder zur Reaktion); 7: Schraubventil aus Teflon; 8: Reaktionslösung und Glasfüllkörper (Spiralen). – Abmessungen: Gefäß A: Höhe ca. 20 cm, Durchmesser ca. 3 cm; Gefäß B: Höhe 15–20 cm, Durchmesser ca. 3 cm.

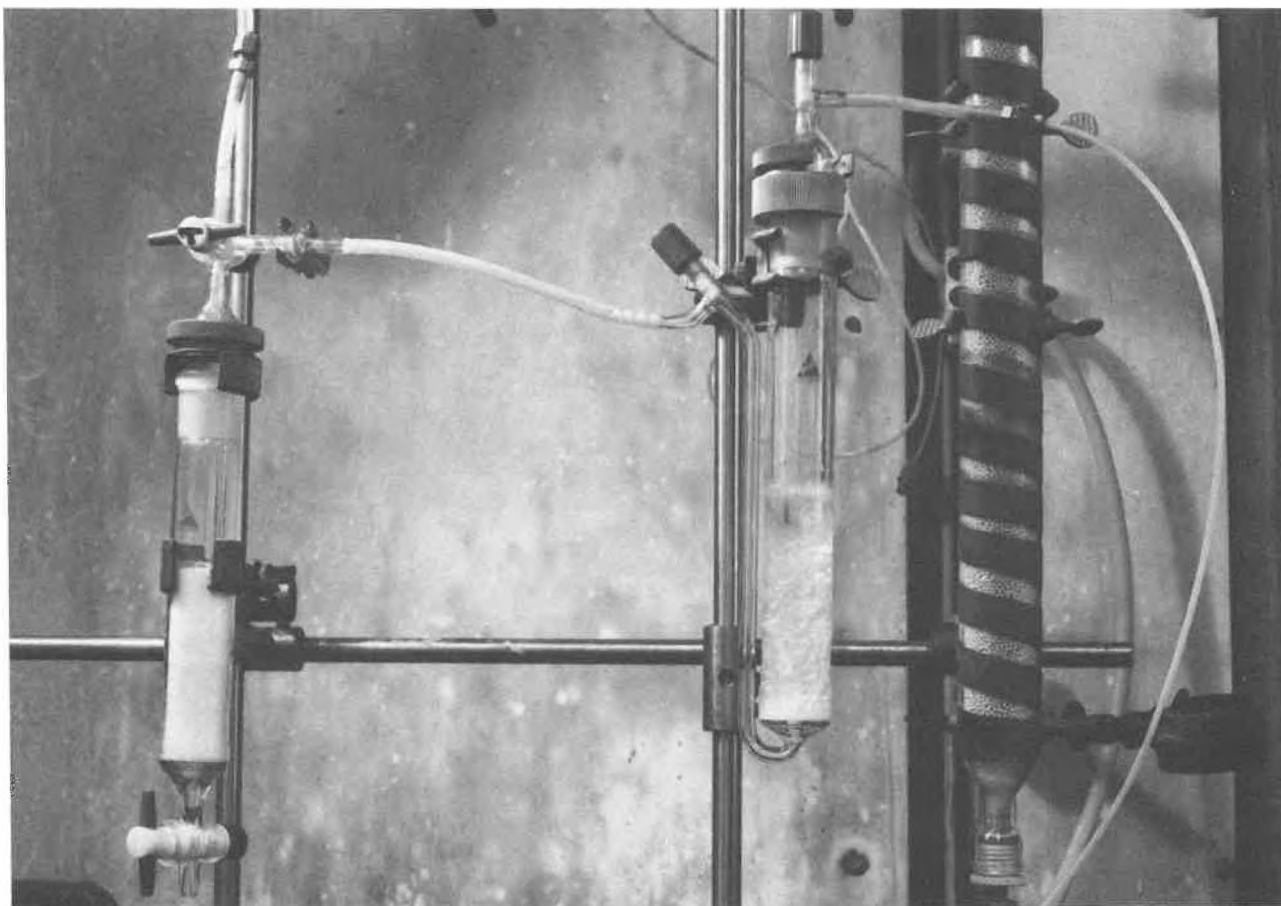


Fig. 5. Ansicht der Reaktorteile (links Gefäss A).

Fluorkonzentration schliesst man alle Ventile und belässt die Apparatur einige Stunden in diesem Zustand, worauf der Passivierungsvorgang abgeschlossen sein sollte. Nach gründlichem Spülen mit Inertgas ist die Apparatur einsatzfähig. Wird die Anlage nicht vorher gründlich gereinigt und passiviert, kann es zu heftigen Reaktionen kommen, die ein Ausbrennen von Ventilen, Manometern und Reaktoren verursachen können.

4.2. Ratschläge zur Sicherheit

Fluor ist eines der reaktivsten Elemente des chemischen Periodensystems und reagiert mit nahezu allen anorganischen und organischen Substanzen. Es ist ein äusserst toxisches Gas von charakteristischem Geruch. Auf der Haut verursacht der Kontakt mit konzentriertem Fluor schwere Verbrennungen, das verdünnte Gas bewirkt Verätzungen ähnlich wie Fluorwasserstoff. Einatmen kann zu Lungenödem führen. Aus diesen Gründen ist es unumgänglich, sich vor dem Arbeiten mit Fluor um die erforderlichen Schutzvorrichtungen und Notmassnahmen zu kümmern. Eine Zusammenstellung von Erste-Hilfe-Massnahmen ist im Matheson Gas Data Book (6. Auflage, Seite 331)^[30] sowie im Standardwerk der Fluorchemie von Hudlicky^[32] enthalten.

Trotz dieser Gefahren ist Fluor bei entsprechender Vorsicht gut handhabbar. Ratschläge zur Sicherheit sind:

- Wiederholtes Knicken von Leitungen oder starke Vibrationen sind zu vermeiden, um ein Ablösen des passivierenden Metallfluoridfilms zu verhindern. Dies könnte zu Brüchen und Verstopfungen, Verstauben durch abgelöste Partikeln und somit zum Versagen von Ventilen führen.
- Reines Fluor sowie fluorhaltige Gasgemische unter Druck sollten mit fernbedienten Ventilen hinter einem Schutzschild manipuliert werden, um vor Leitungs- oder Ventilbrüchen geschützt zu sein.
- Da Fluor wegen seines charakteristischen Geruches schon in sehr kleinen Konzentrationen weit unterhalb der Toxizitätsgrenze wahrnehmbar ist, können Lecks frühzeitig bemerkt werden. Dennoch sollten alle Teile einer Apparatur, die Fluor unter Druck enthalten, regelmässig auf Lecks untersucht werden. Zur Lecksuche kann man entweder mit Ammoniak getränkte Watte oder Iod-Stärke-Papier verwenden^[36].
- Nach jedem Gebrauch sollte die gesamte Apparatur vor dem Öffnen gründlich mit Inertgas gespült werden.
- Fluor sollte nicht in die Abluft gelangen. In der Leitung zum Abzug (Kapelle) muss eine Vorrichtung, die überschüssi-

ges Fluor beseitigt, eingebaut sein. Am einfachsten verwendet man hierfür einen mit Natronkalk gefüllten Trockenturm, der von Zeit zu Zeit erneuert wird.

4.3. Schutzvorrichtungen

- Besonders wichtig ist eine ausreichende Ventilation, die Ansammlungen toxischer Gasmengen verhindert.
- Das Tragen von Schutzbrillen und Schutzmasken sowie Handschuhen sollte selbstverständlich sein.
- Druckluftmasken sind Gasmasken vorzuziehen und müssen regelmässig auf ihre Funktionsfähigkeit überprüft werden.
- Erste-Hilfe-Einrichtungen wie Augewaschflaschen und Magnesiumsalbe zur Behandlung von Verätzungen (Rezept nach Hudlicky^[32]) sowie Sicherheitsvorkehrungen sollten ständig kontrolliert werden.

5. Arbeitsvorschriften für Fluorierungen mit F₂

Herstellung des CH₃C(O)OK-
CH₃C(O)OH-Komplexes

1.0 mol Kaliumacetat wird mit 1.5 mol Eisessig vermischt und in einem verschlos-

senen Gefäß 24 h stehengelassen. Der dadurch erhaltene Feststoff wird zerrieben und nach weiteren 48 h in einem Exsiccator über P_2O_5 gelagert.

Arbeiten mit Acetylhypofluorit

Durch den pulverigen Komplex wird Fluor (verdünnt auf ca. 0.1% mit Inertgas) mit einer Flussrate von 200–250 mL/min geleitet^[33]. Das entstehende AcOF wird dann in das eigentliche Reaktionsgemisch geleitet und die Reaktion chromatographisch verfolgt. Als Lösungsmittel für Substrat und Produkt eignet sich am besten Eisessig, mit dem man bei Raumtemperatur arbeiten kann. Auch Acetonitril und Gemische $CFCl_3/CHCl_3$ und sogar Wasser sind dafür geeignet. Zur Aufarbeitung genügt meist Eindampfen der Reaktionslösung und anschließende Chromatographie. Man sollte aber nach jeder Reaktion die Apparatur gründlich mit Inertgas spülen, um Ansammlungen von Hypofluorit zu vermeiden^[34]. Da AcOF noch nie in Substanz isoliert werden konnte, gibt es auch keinerlei Toxizitätsdaten. Dies sollte man bei der Anwendung bedenken.

5-Fluoruracil (3)

Durch eine Suspension von 1 g (8.9 mmol) Uracil in 10 mL Eisessig wird bei Raumtemperatur F_2 (10% in Helium) so lange durchgeleitet, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach drei- bis viermaliger Zugabe von je 10 mL wasserfreiem Ethanol und jeweils Eindampfen zur Trockne im Vakuum wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Durch Sublimation oder Behandlung mit Base (Triethylamin) erhält man 750 mg 5-Fluoruracil (65%).

2,2-Difluorpleuromutilin (14)

10 g 2-Diazopleuromutilin **13**^[35] werden in 150 mL wasserfreiem Chloroform gelöst und im Reaktionsgefäß auf ca. $-50^\circ C$ gekühlt. Dann setzt man 1 g KF zu und leitet so lange F_2 (10% in Helium) durch, bis ein Umsatz von ca. 95% erreicht ist (Dünnschichtchromatographie). Waschen mit Wasser und Chromatographie an Silicagel (Hexan/Essigester 2:1) ergibt 3.2 g 2,2-Difluorpleuromutilin (31%).

N-Fluor-N-norbornyl-p-toluolsulfonamid (16)

Durch eine Lösung von 600 mg (2.5 mmol) N-Norbornyl-p-toluolsulfonamid in einer Mischung von $CFCl_3/CHCl_3$ (1:1) leitet man bei $-78^\circ C$ F_2 (1–2% in He/Ar) und dampft nach ca. 4.5 h ein. Es entstehen 600 mg Rohprodukt **16** (92%), das für die weitere Umsetzung rein genug ist. Zur Charakterisierung kann das Produkt an Silicagel (Hexan/Essigester 4:1) chromatographiert werden.

1-Acetoxy-2-fluor-1,2-diphenylethan (20)

500 mg (2.77 mmol) *trans*-Stilben werden in 20 mL Eisessig gelöst. Man leitet Acetylhypofluorit während 2 h hindurch, dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert an Silicagel (Hexan/Butylacetat 10:1). Ausbeute 550 mg Produkt **20** (81%).

2-Desoxy-2-fluor-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (24)

1 g (3.67 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal werden in 70 mL Eisessig gelöst. 2 h Durchleiten von Acetylhypofluorit, Eindampfen im Vakuum und Chromatographie an Silicagel (Hexan/Essigester 4:1) ergeben 760 mg Glucopyranosederivat (59%) und 105 mg Mannoprodukt (8%).

6. Schlussbemerkung und Ausblick

Wird molekulares Fluor vielleicht doch noch zu einem Standardreagens der organischen Chemie, dessen Anwendung für Synthesen im Laboratorium zur Routine werden mag?

Die «Zähmung» von F_2 via Acetylhypofluorit ist sicherlich ein bedeutender Schritt in diese Richtung und erschliesst ein weites Feld für künftige elektrophile Fluorierungen. Aber auch die direkte Umsetzung organischer Substrate mit F_2 ist aus der Fluorchemie nicht mehr wegzudenken. Die in diesem Fortschrittsbericht angeführten Beispiele zeigen die Vielseitigkeit solcher Reaktionen. Viele fluorierte Verbindungen konnten damit erstmals synthetisiert oder in grösseren Mengen zugänglich gemacht werden, als es bisher übliche Methoden erlaubten. Die hier beschriebene Apparatur erleichtert die Handhabung von F_2 und ermöglicht es, ohne allzu grossen Aufwand derartige Reaktionen im präparativen Maßstab durchzuführen. Sie ist seit über zwei Jahren störungsfrei im Einsatz und hat sich bei zahlreichen Synthesen bewährt.

Wenn der vorliegende Bericht die Scheu vor F_2 etwas verringert und beim einen oder anderen Leser die Neugier auf eigene Versuche weckt, ist sein Zweck erreicht.

Walter Balba, unserem Glasbläser, und den Mitarbeitern in meinem Laboratorium, Karl Schindlmaier und Hans Schaller, danke ich für die Hilfe bei Konstruktion und Aufbau der Fluorierungsapparatur sowie bei der Durchführung von Reaktionen. Besonderer Dank gebührt Dr. S. Rozen, Universität Tel Aviv, der mir einen längeren Aufenthalt an seinem Institut gewährte.

Eingegangen am 12. September 1985 [FR 17]

- [1] M. Schlosser, *Tetrahedron* 34 (1978) 3.
- [2] R. Filler, Y. Kobayashi: *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Elsevier Biomedical, Amsterdam (1982).
- [3] M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Angew. Chem.* 93 (1981) 659; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 647.
- [4] A. Haas, M. Lieb, *Chimia* 39 (1985) 134.
- [5] S. Rozen, R. Filler, *Tetrahedron* 41 (1985) 1111.
- [6] C. M. Sharts, *J. Chem. Educ.* 45 (1968) 3.
- [7] H. Meinert, D. Cech, *Z. Chem.* 12 (1972) 292.
- [8] H. Meinert, *Z. Chem.* 5 (1965) 64.
- [9] D. Cech, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 41 (1976) 3335.
- [10] A. Haas, D. Kortmann, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1176.
- [11] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Nakazato, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4605.
- [12] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, R. E. Markwell, M. M. Pechet, S. Rozen, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3036.
- [13] C. Gal, S. Rozen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 449.
- [14] C. Gal, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* 20 (1982) 689.
- [15] C. Gal, S. Rozen, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2793.
- [16] J. Leroy, C. Wakselman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1978) 1224.
- [17] T. B. Patrick, J. J. Scheibel, G. L. Cantrell, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3917.
- [18] T. B. Patrick, P. A. Flory, *J. Fluorine Chem.* 25 (1984) 157.
- [19] H. Vyplél, H. Berner, G. Schulz, *J. Fluorine Chem.* 23 (1983) 482.
- [20] S. T. Purrington, W. A. Jones, *J. Fluorine Chem.* 26 (1984) 43.
- [21] W. E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 452.
- [22] a) S. Rozen, Y. Menahem, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 725; b) S. Rozen, O. Lerman, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2782; c) S. Rozen, Y. Menahem, *J. Fluorine Chem.* 16 (1980) 19; d) S. Rozen, O. Lerman, M. Kol, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1981) 443; e) S. Rozen, O. Lerman, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 672; f) O. Lerman, Y. Tor, S. Rozen, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4631.
- [23] D. M. Jewett, J. F. Potocki, R. E. Ehrenkauf, *Synth. Commun.* 14 (1984) 45.
- [24] D. M. Jewett, J. F. Potocki, R. E. Ehrenkauf, *J. Fluorine Chem.* 24 (1984) 477.
- [25] M. J. Adam, B. D. Pate, J. Nesser, L. D. Hall, *Carbohydr. Res.* 124 (1983) 215.
- [26] C. Shiu, P. A. Salvadori, A. P. Wolf, J. S. Fowler, R. MacGregor, *J. Nucl. Med.* 23 (1982) 899.
- [27] O. Lerman, Y. Tor, D. Hebel, S. Rozen, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 806.
- [28] G. W. M. Visser, B. W. Von Halteren, J. D. M. Herscheid, G. A. Brinkman, A. Hoekstra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 655.
- [29] J. Gordon, F. L. Holloway, *Ind. Eng. Chem.* 52 (1960) 63A.
- [30] W. Braker, A. L. Mossman: *Matheson Gas Data Book, 6th ed.*, Matheson, Lindhurst NJ (1980), S. 330ff.
- [31] O. Lerman, Dissertation, Tel Aviv University (1983).
- [32] M. Hudlicky: *Chemistry of Organic Fluorine Compounds, 2nd ed.*, Ellis Horwood, Chichester (1976), S. 13–14.
- [33] Eine ausführliche Studie über Reaktionsparameter beim Arbeiten mit Acetylhypofluorit wurde von Jewett et al. veröffentlicht [23, 24].
- [34] Vor kurzem wurde über eine Explosion nach einer Reaktion mit AcOF berichtet: M. J. Adam, *Chem. Eng. News* 63 (7) (1985) 2.
- [35] H. Berner, G. Schulz, G. Fischer, *Monatsh. Chem.* 112 (1981) 1441.
- [36] Vgl. auch *Chimia* 39 (1985) 338.