J. prakt. Chem. 334 (1992) 311 – 316

Journal für praktische Chemie
Chemiker-Zeitung
© Johann Ambrosius Barth 1992

Originalbeiträge · Full Papers

Ein neues Verfahren zur positionsselektiven Einführung von Trifluormethylgruppen in Heteroaromaten: Synthese von 3-Trifluormethylfuranen

Klaus Burger und Brigitte Helmreich

München, Technische Universität, Organisch-Chemisches Institut

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Dezember 1991.

Herrn Prof. Dr. P. Sartori zum 60. Geburtstag gewidmet

A New Method for Selective Introduction of Trifluoromethyl Groups into Heteroaromatic Compounds. Synthesis of Trifluoromethylfurans

Abstract. Transformation of 4,4-bis(trifluoromethyl)-1-oxabuta-1,3-dienes (**2**) into 2-fluoro-3-trifluoromethylfurans (**4**) can be achieved in a two step procedure by treatment with tin (II) chloride and sodium hydride. The fluorine atom at skeleton position 2 is replaced smoothly by various nucleophiles. The reaction sequence represents a preparatively simple method for the selective introduction of biologically relevant substituents into 3-trifluoromethylfurans.

Das Furansystem [1] repräsentiert eine der in Naturstoffen am weitest verbreiteten heteroaromatischen Grundstrukturen [2]. Es ist ferner Leitstruktur zahlreicher Pharmazeutika, Geschmacks- und Geruchsstoffe [3]. Eine kürzlich beschriebene Synthese für 3-Fluorfuran [4] veranlaßt uns, über eine Synthese für 3-Trifluormethylfurane, ausgehend von Hexafluoraceton, zu berichten.

Die Entwicklung neuer Methoden für die selektive Einführung von Fluor und/oder kurzkettigen fluorierten Seitenketten in organische Moleküle ist wegen der potentiellen Erhöhung der biologischen Aktivität von aktuellem Interesse [5, 6]. Dabei scheint die biologische Aktivität fluorierter Verbindungen oftmals mehr von der Balance zwischen den hydrophoben und hydrophilen Moleküleigenschaften als vom Fluorierungsgrad abhängig zu sein [7]. In diesem Zusammenhang sind vor allem Aromaten, Heteroaromaten und Heterocyclen, die einerseits Fluorsubstituenten und/oder fluorierte Seitenketten (CF_3, CF_2H, CFH_2, CH_2CF_3, OCF_3, SCF_3 usw.) [8, 9] und andererseits polare etablierte Wirkfunktionen als Teilstrukturen besitzen, von besonderem Interesse [10].

In vielen Fällen erweist sich die „building block" Strategie (der Einsatz bereits mit dem gewünschten Fluorsubstitutionsmuster bestückter Edukte) einer direkten Einführung der fluorierten Substituenten in einem späten Schritt der Synthesesequenz überlegen, obwohl auf dem Gebiet der selektiven Einführung von Fluor und fluorierten Seitenketten in letzter Zeit enorme Fortschritte erzielt werden konnten [11 – 16]. Unter den fluorierten Seitenketten nimmt die Trifluormethylgruppe zweifellos eine Sonderstellung ein [9]. Sie ist relativ wenig toxisch, stabiler als die Monofluor- und Difluoranaloga [6] und erhöht sowohl die Lipophilie als auch die Hydrophobie eines Moleküls [5]. Sie nimmt daher entscheidenden Einfluß auf die *in vivo* Absorptions- und Transporteigenschaften von Wirkstoffen.

Für die Synthese partiell fluorierter cyclischer Verbindungen nach dem „building block" Konzept existieren bereits eine Reihe leistungsfähiger Verfahren. Cyclokondensationen mit trifluormethyl-substituierten Edukten wie Trifluoracetessigester oder Trifluorbrenztraubensäureester bieten vielfältige Zugangsmöglichkeiten zu trifluormethyl-substituierten Fünfringheterocyclen und Heteroaromaten [17, 18]. Trifluormethyl-substituierte 1,3-Dipole besitzen in dieser Hinsicht ein besonders großes Synthesepotential [19 – 23]. Die Einführung der fluorierten Substituenten kann im Rahmen von [3 + 2]-Cycloadditionen auch über die dipolarophile Komponente erfolgen [24 – 29]. Auf die vielseitigen präparativen Einsatzmöglichkeiten von 3,3,3-Trifluor-2-diazopropansäureestern für die Synthese verschiedener trifluormethyl-substituierter Verbindungsklassen wurde unlängst aufmerksam gemacht [30]. Die 1,5-Elektrocyclisierung von fluorierten Heteropentadienyl-Anionen mit nachfolgender Eliminierung unter Heteroaromatisierung bietet einen eleganten Zugang zu zahlreichen teil- und perfluorier-

ten Fünfringheteroaromaten [31]. Eine Reaktionsfolge, bestehend aus einer Diels-Alder-Reaktion von fluorsubstituierten Dreifachbindungssystemen an Fünfringheteroaromaten und einer nachfolgend thermisch ausgelösten Retro-Diels-Alder-Reaktion der erhaltenen Cycloaddukte erlaubt, speziell im Falle von Furanen und Pyrrolen, die Erzeugung interessanter Substituenten-Muster [32, 33]. Kürzlich haben wir zwei neue Umwandlungsmöglichkeiten für 4,4-bis(trifluormethyl)-substituierte Hetero-1,3-diene in trifluormethyl-substituierte Azole beschrieben [34, 35]. Wir fanden nun, daß eines dieser Verfahren modifiziert auf 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-oxabuta-1,3-diene übertragen werden kann. Dies eröffnet einen eleganten Zugang zu 3-Trifluormethylfuranen mit einem sehr variablen Substituentenmuster.

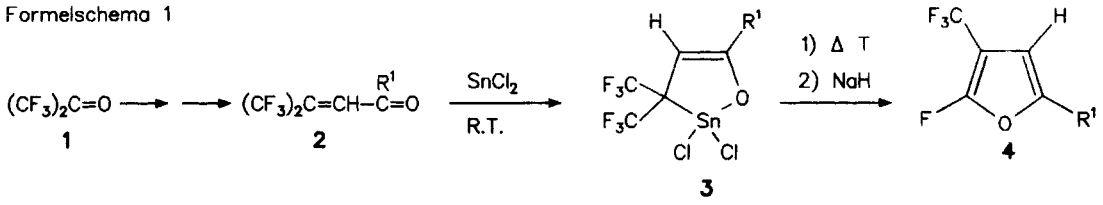
4,4-Bis(trifluormethyl)-1-oxabuta-1,3-diene (**2**) sind in sehr guten Ausbeuten durch Umsetzung von Hexafluoraceton (**1**) mit Silylenolethern, nach Schutzgruppenabspaltung und Wasereliminierung zugänglich [36, 37]. Die Heterodiene (**2**) reagieren mit Zinn(II)-chlorid bereits bei Raumtemperatur unter Bildung von Stannacyclen (**3**). Diese können in zwei Schritten in 2-Fluor-3-trifluormethylfurane (**4**) umgewandelt werden [38]. Für den mechanistischen Verlauf der Reaktion (**3**)→(**4**) nehmen wir eine weitgehende Analogie zu den von uns früher beschriebenen Synthesen für 4-Trifluormethyloxazole, -thiazole und -imidazole an [39].

Das neue Verfahren besitzt beträchtliches synthetisches Potential, da die Substituenten an C-2, C-4 und C-5 in breitem Rahmen problemlos variiert werden können. Die Substituenten an C-4 und C-5 können durch entsprechende Wahl des Ausgangsketons bzw. des daraus hergestellten Silylenolethers festgelegt werden. Der Einsatz von cyclischen Ketonen erlaubt u. a. auch den Aufbau anellierter heteroaromatischer Ringsysteme [40].

Für Wirkstoffsynthesen zweifellos am interessantesten ist die leichte nucleophile Austauschbarkeit des an C-2 gebundenen Fluoratoms. Die hohe Reaktivität ist auf die benachbarte Trifluormethylgruppe zurückzuführen [39]. 2-Fluor-3-trifluormethylfurane vom Typ (**4**) reagieren glatt mit einer Vielzahl von O-, S-, N- und C-Nucleophilen [41]. Auf diesem Wege gelingt in präparativ einfacher Weise die Einführung von etablierten „Wirkstrukturen" in die 2-Position von 3-Trifluormethylfuranen.

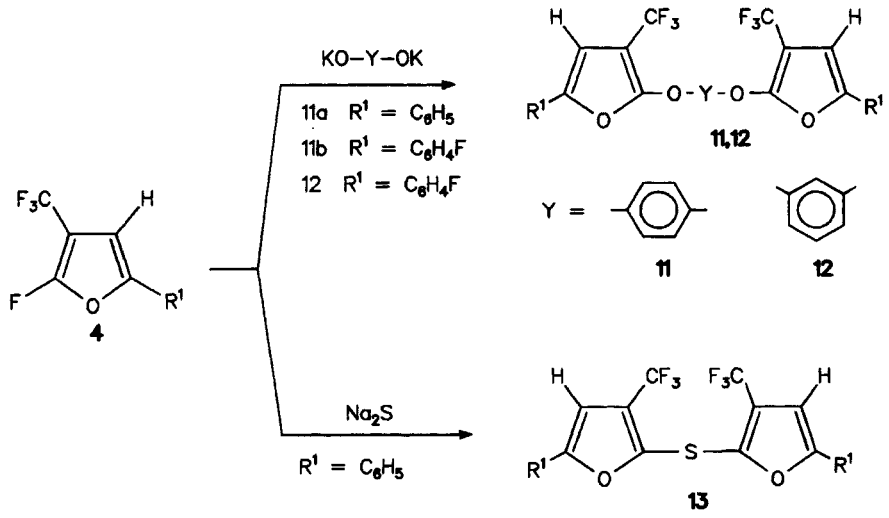
Ein Vergleich der ^{13}C-NMR-Daten der Edukte mit denen der Substitutionsprodukte beweist zweifelsfrei, daß das Ringskelett den Substitutionsprozeß intakt überstanden hat. Die beträchtliche Abhängigkeit des chemischen Verschiebungswertes des Signals der Trifluormethylgruppe im ^{19}F-NMR-Spektrum vom neu eingeführten Substituenten belegt die Nachbarstellung beider Funktionen.

Formelschema 1

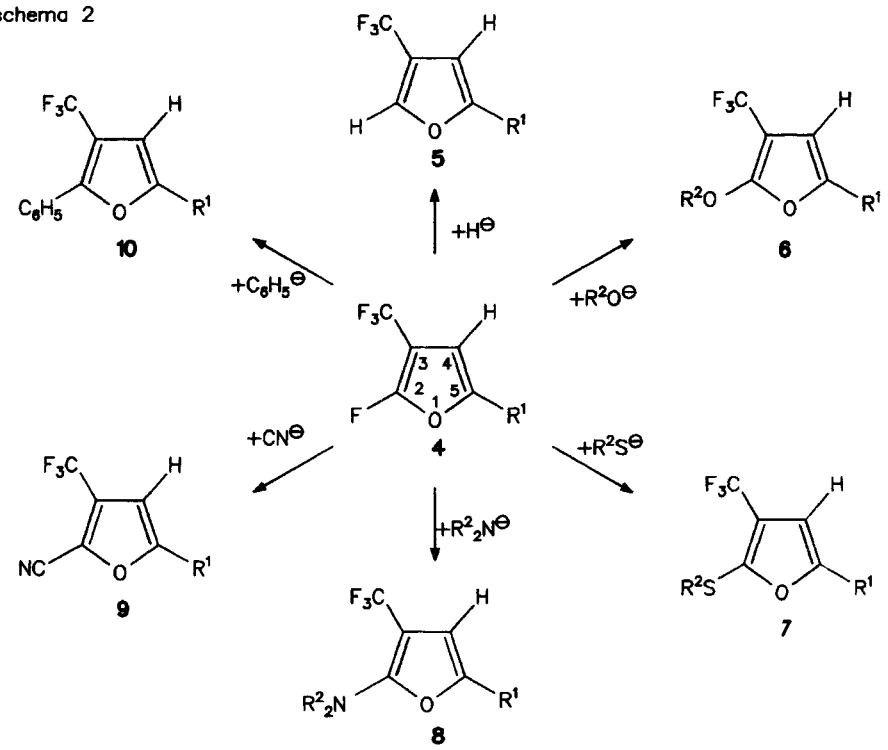


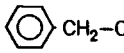
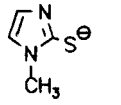
R^1: vgl. Formelschema 2

Formelschema 3



Formelschema 2



Verbindung	R¹	Nu⊖	Verbindung	R¹	Nu⊖
5a		$H^{\ominus}$	8a		$(H_3CCH_2)_2N^{\ominus}$
5b	H_3C	$H^{\ominus}$	8b	Cl	
6a		$H_3CCH_2O^{\ominus}$	9a		$NC^{\ominus}$
6b	F		9b		$NC^{\ominus}$
7a	Cl	$H_3CO\cdot\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-CH_2\cdot S^{\ominus}$	10a		$C_6H_5^{\ominus}$
7b			10b	F	$C_6H_5^{\ominus}$

Mit bifunktionellen Nucleophilen gelingt die Verknüpfung zweier Furanringe über Brücken, deren Struktur nahezu beliebig variierbar ist. Sie kann lediglich aus einem Heteroatom (z. B. Schwefel) oder aber auch aus mehratomigen symmetrisch bzw. unsymmetrisch aufgebauten Partialstrukturen bestehen. Neben einer linearen Verknüpfung (z. B. durch Hydrochinon, vergl. Verbindung (**11**)) ist auch eine nichtlineare Verknüpfung (z. B. durch Resorcin, vergl. Verbindung (**12**)) möglich.

Das vorgestellte Verfahren bietet die Möglichkeit, trifluormethyl-substituierte Furane mit Arenen, Heteroarenen und Heterocyclen wechselweise über Brükken oder im Falle der Umsetzung mit Organometall-Verbindungen, vergl. Verbindung (**10**), direkt zu verknüpfen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. Die Hoechst AG, Frankfurt/Main, unterstützte dieses Projekt dankenswerterweise durch großzügige Chemikalien-Spenden.

Tabelle 1 Strukturrelevante Daten der Verbindungen **(5)** – **(13)**

Verb.	Summenformel (Molmasse)	Fp. bzw. Kp./Torr (°C)	Ausbeute (%)	^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) (C 2)	(C 3)	(C 4)	(C 5)	^{19}F-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) Furan-C4-H	IR ν (cm^{-1}) KBr[a], Film[b], $CHCl_3$[c]
(5a)	$C_{11}H_7F_3O$ (212,17)	44	87	141,21 (q, ^3J = 5 Hz)	119,89 (q, ^2J = 38 Hz)	101,93 (q, ^3J = 2 Hz)	155,96	18,40 (s, 3F, CF_3)	6,81 (s, 1H)	3440 (br.), 1620, 1555, 1490, 1450, 1405[a]
(5b)	$C_{12}H_9F_3O$ (226,20)	64	82	140,72 (q, ^3J = 6 Hz)	119,65 (q, ^2J = 38 Hz)	101,11 (q, ^3J = 2 Hz)	156,07	18,39 (s, 3F, CF_3)	6,71 (s, 1H)	3400 (br.), 1605, 1575, 1550, 1495, 1400[a]
(6a)	$C_{13}H_{11}F_3O_2$ (256,22)	47	96	157,43 (q, ^3J = 4 Hz)	94,16 (q, ^2J = 38 Hz)	104,30 (q, ^3J = 2 Hz)	145,24	20,38 (s, 3F, CF_3)	6,61 (s, 1H)	3400 (br.), 1635, 1600, 1560, 1460, 1440[a]
(6b)	$C_{18}H_{12}F_4O_2$ (336,28)	Öl	75	156,22 (q, ^3J = 4 Hz)	94,11 (q, ^2J = 39 Hz)	103,19 (q, ^3J = 2 Hz)	143,93	−35,84 (m, 1F, Ph-F) 20,29 (s, 3F, CF_3)	6,53 (s, 1H)	3400 (br.), 1730, 1670, 1640, 1600, 1580, 1500, 1445[c]
(7a)	$C_{14}H_{10}ClF_3O_3S$ (350,74)	64	95	144,11 (q, ^3J = 4 Hz)	123,14 (q, ^2J = 36 Hz)	104,92 (q, ^3J = 3 Hz)	155,82	19,27 (s, 3F, CF_3)	6,79 (s, 1H)	3400 (br.), 1710, 1480, 1445, 1400[a]
(7b)	$C_{15}H_{11}F_3N_2OS$ (324,32)	133	94	141,19 (q, ^3J = 4 Hz)	122,00 (q, ^2J = 38 Hz)	104,29 (q, ^3J = 2 Hz)	156,82	19,69 (s, 3F, CF_3)	6,76 (s, 1H)	3420 (br.), 1540, 1485, 1460, 1400[a]
(8a)	$C_{15}H_{16}F_3NO$ (283,29)	99/0,3 Torr	79	155,38 (q, ^3J = 4 Hz)	95,40 (q, ^2J = 38 Hz)	105,07 (q, ^3J = 2 Hz)	144,42	24,02 (s, 3F, CF_3)	6,70 (s, 1H)	3400 (br.), 1600, 1575, 1460, 1445[b]
(8b)	$C_{15}H_{13}ClF_3NO_2$ (331,72)	104	73	155,43 (q, ^3J = 4 Hz)	95,99 (q, ^2J = 38 Hz)	105,41 (q, ^3J = 3 Hz)	143,99	24,13 (s, 3F, CF_3)	6,63 (s, 1H)	3440 (br.), 1625, 1600, 1570, 1465, 1450, 1410[a]
(9a)	$C_{12}H_6F_3NO$ (237,18)	62	91	123,39 (q, ^3J = 4 Hz)	129,08 (q, ^2J = 39 Hz)	103,59 (q, ^3J = 2 Hz)	159,47	17,73 (s, 3F, CF_3)	6,87 (s, 1H)	3440 (br.), 2240, 1540, 1480, 1450, 1425[a]
(9b)	$C_{10}H_4F_3NOS$ (243,21)	72	98	122,69 (q, ^3J = 4 Hz)	129,15 (q, ^2J = 39 Hz)	103,10 (q, ^3J = 3 Hz)	154,78	17,71 (s, 3F, CF_3)	6,72 (s, 1H)	3450 (br.), 2235, 1575, 1560, 1505, 1490, 1435, 1420[a]
(10a)	$C_{17}H_{11}F_3O$ (288,27)	Öl	66	151,82 (q, ^3J = 4 Hz)	114,21 (q, ^2J = 37 Hz)	105,22 (q, ^3J = 3 Hz)	152,92	21,39 (s, 3F, CF_3)	6,88 (s, 1H)	3400 (br.), 1625, 1600, 1555, 1485, 1450, 1420[b]
(10b)	$C_{17}H_{10}F_4O$ (306,26)	Öl	36	151,87 (q, ^3J = 5 Hz)	114,27 (q, ^2J = 38 Hz)	104,90 (q, ^3J = 2 Hz)	152,12	−34,58 (m, 1F, Ph-F) 21,26 (s, 3F, CF_3)	6,82 (s, 1H)	1605, 1600, 1560, 1505, 1495, 1450, 1430, 1410[a]
(11a)	$C_{28}H_{16}F_6O_4$ (530,42)	111	87	152,49 (q, ^3J = 4 Hz)	99,63 (q, ^2J = 39 Hz)	103,07 (q, ^3J = 2 Hz)	147,02	19,53 (s, 6F, CF_3)	6,73 (s, 2H)	3440 (br.), 1650, 1610, 1565, 1490, 1455, 1440[a]
(11b)	$C_{28}H_{14}F_8O_4$ (566,40)	132	87	152,43 (q, ^3J = 5 Hz)	99,75 (q, ^2J = 39 Hz)	102,73 (q, ^3J = 2 Hz)	146,21	−34,58 (m, 2F, Ph-F) 19,44 (s, 6F, CF_3)	6,66 (s, 2H)	3440 (br.), 1650, 1615, 1605, 1575, 1500, 1440, 1415[a]
(12)	$C_{28}H_{14}F_8O_4$ (566,40)	Öl	50	151,78 (q, ^3J = 5 Hz)	100,35 (q, ^2J = 39 Hz)	102,07 (q, ^3J = 2 Hz)	146,55	−34,46 (m, 2F, Ph-F) 19,27 (s, 6F, CF_3)	6,65 (s, 2H)	3400 (br.), 1755, 1655, 1600, 1570, 1505, 1485, 1445, 1415[b]
(13)	$C_{22}H_{12}F_6O_2S$ (454,39)	116	52	139,36 (q, ^3J = 4 Hz)	124,27 (q, ^2J = 38 Hz)	104,54 (q, ^3J = 2 Hz)	157,49	19,50 (s, 6F, CF_3)	6,81 (s, 2H)	3450 (br.), 1535, 1490, 1455, 1405[a]

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparatur nach Tottoli (Fa. Büchi). – IR-Spektren: Perkin Elmer Geräte 157 G bzw. 257. – ^{1}H-NMR: Bruker AM 360 (360,1 MHz), Bruker AC 250 (250,1 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. – ^{13}C-NMR: Bruker 360 (90,6 MHz), Bruker 200 (50,3 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. – ^{19}F-NMR: Bruker AM 360 (338,9 Hz), Bruker 250 (235,3 MHz), Trifluoressigsäure als externer Standard. – Massenspektren: Varian MAT CH5 (Ionisierungsenergie 70 eV). – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Merck), Korngröße 0,063 – 0,2 mm. – Elementaranalysen: C,H,N-Analysenautomat EA 415/0, Monar System (Fa. Heraeus). – Für alle Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen vor. Die Molmassenbestimmung erfolgte massenspektroskopisch.

5-Aryl-3-trifluormethylfurane **(5)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1 mmol **(4)** und 0,11 g (3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 10 ml Dioxan bei Raumtemperatur solange gerührt, bis ^{19}F-NMR-spektroskopisch kein **(4)** mehr nachweisbar ist. Der Reaktionsansatz wird auf 10 ml Eiswasser geschüttet. Nach Ansäuern mit 0,1 N Schwefelsäure wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der resultierende weiße Feststoff **(5)** wird durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt.

2-Alkoxy-5-aryl-3-trifluormethylfurane **(6)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu 3 mmol frisch hergestelltem Alkoholat, gelöst in 10 ml des entsprechenden Alkohols, werden 1 mmol **(4)** gegeben. Die ^{19}F-NMR-Analyse zeigt nach 10 – 60 Minuten vollständigen Umsatz an. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Methylenchloridphase über Magnesiumsulfat wird das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Die Reinigung von **(6a)** erfolgt durch Sublimation im Hochvakuum, von **(6b)** durch Säulenchromatographie (Eluent: Hexan/Chloroform (3:1)).

2-Alkylmercapto-5-aryl- bzw. 5-Aryl-2-arylmercapto-3-trifluormethylfurane **(7)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 1 mmol **(4)** und 2 mmol Mercaptan in 20 ml Dioxan wird mit 0,05 g (1 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und solange auf 80 °C erhitzt, bis kein **(4)** mehr nachweisbar ist (^{19}F-NMR-Kontrolle). Anschließend werden 20 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigte Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Die Reinigung der Verbindungen **(7)** erfolgt durch Säulenchromatographie (**(7a)**: Eluent: Chloroform/Hexan (1 : 1); **(7b)**: Eluent: Diethylether/Chloroform (1 : 6)).

5-Aryl-2-dialkylamino-3-trifluormethylfurane **(8)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1 mmol **(4)** und 2 mmol eines sekundären Amins werden in 10 ml Dioxan solange bei Raumtemperatur gerührt, bis ^{19}F-NMR-spektroskopisch kein **(4)** mehr nachweisbar ist (Reaktionszeit: 3 – 7 Tage). Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 10 ml 1 N Natronlauge geschüttet und dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherphase über Magnesiumsulfat und Einengen im Wasserstrahlvakuum wird **(8a)** im Hochvakuum destilliert, **(8b)** sublimiert.

5-Aryl- bzw. 5-Hetaryl-2-cyano-3-trifluormethylfurane **(9)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1 mmol **(4)** und 0,13 g (2 mmol) Kaliumcyanid werden in 10 ml Dioxan bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 – 8 Stunden ist ^{19}F-NMR-spektroskopisch vollständiger Umsatz erkennbar. Das Reaktionsgemisch wird auf 10 ml 1 N Natronlauge geschüttet und dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden nach Trocknen über Magnesiumsulfat im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Die Reinigung der Rohprodukte **(9)** erfolgt durch Sublimation im Hochvakuum.

5-Aryl-2-phenyl-3-trifluormethylfurane **(10)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 1 mmol **(4)** in 10 ml Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 1,5 ml (3 mmol) einer 2,0 M Phenyllithium-Lösung in Tetrahydrofuran getropft. Nach etwa einer Stunde ist die Reaktion beendet (^{19}F-NMR-Kontrolle). Es wird auf 20 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Die Reinigung der Rohprodukte **(10)** erfolgt säulenchromatographisch (Eluent: Hexan).

Bis(5-alkyl-3-trifluormethyl-fur-2-yloxy)benzole **(11)**, **(12)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2 mmol **(4)**, 0,11 g (1 mmol) Hydrochinon bzw. Resorcin und 0,11 g (2 mmol) Kaliumhydroxid werden in 20 ml Dioxan bei 80 °C solange gerührt, bis ^{19}F-NMR-spektroskopisch kein **(4)** mehr nachgewiesen werden kann (Dauer: 8 – 12 Stunden). Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt und säulenchromatographisch (Eluent: Chloroform/Hexan (1 : 3) gereinigt.

Bis(5-phenyl-3-trifluormethyl-fur-2-yl)sulfid **(13)**

0,46 g (2 mmol) **(4)**, 0,08 g (1 mmol) Natriumsulfid und eine Spatelspitze voll [18]-Krone-[6] werden in 20 ml Acetonitril 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf 20 ml 1 N Natronlauge gegossen und dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der Methylenchloridphase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Eluent: Hexan/Chloroform (3 : 1)).

Literatur

[1] (a) F.M. Dean, in Adv. Heterocycl. Chem., A.R. Katritzky, Edit., Academic Press, New York 1982, Bd. 30, S. 167 – 238,
(b) F.M. Dean, in Adv. Heterocycl. Chem., A.R. Katritzky, Edit., Academic Press, New York 1982, Bd. 31, S. 237 – 344

[2] D.J. Faulkner, Tetrahedron **33** (1977) 1421

[3] The Chemistry of Heterocyclic Flavoring and Aroma Compounds, G. Vernin, Edit., Ellis Horwood, Chichester, 1982
[4] H.L. Sham, D.A. Betebenner, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 1134
[5] R. Filler, S.M. Naqvi, in: Biomedicinal Aspects of Fluorine Chemistry, R. Filler und Y. Kobayashi, Edit., Kodansha, Ltd., Tokyo, Elsevier Biomedical, Amsterdam – New York – Oxford **1982**, S. 1 ff., Lit.-Zusammenfassung siehe dort
[6] J.T. Welch, in: Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry, ACS Symposium Series Nr. 456, **1991**, S. 1 ff., Lit.-Zusammenfassung siehe dort
[7] A.V. Fokin, A.F. Kolomiets, J. Fluorine Chem. **40** (1988) 247
[8] Rhône Poulenc Conference: Synthesis of Aromatic and Heteroaromatic Compounds Substituted by a Limited Number of Fluorine Atoms or Short-Chain Fluorinated Groups, Lyon, September **1986**; Abstracts: L'Actualité Chimique **1987**, 135 – 188
[9] M.J. Silvester, Aldrichimica Acta **24** (1991) 31; Lit.-Zusammenfassung siehe dort
[10] E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, Arzneimittelchemie I – III, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart **1976**
[11] D.D. Desmarteau, M. Witz, J. Fluorine Chem. **52** (1991) 7 und dort zitierte Lit.
[12] G. Tomizawa, T. Umemeto, J. Fluorine Chem. **54** (1991) 205
[13] R.E. Banks, M.K. Besheesh, S.N. Khaffaf, I. Sharif, J. Fluorine Chem. **54** (1991) 207
[14] G.S. Lal, R.G. Syvret, J. Fluorine Chem. **54** (1991) 208
[15] A.A. Gakh, S.V. Romanico, J. Fluorine Chem. **54** (1991) 210
[16] T. Umemoto, S. Ishihara, K. Adachi, J. Fluorine Chem. **54** (1991) 203
[17] Product Information Bulletin, Rhône Poulenc, Division Specialities Chimiques, Jan. 1986, 63 – 71 und dort zitierte Lit.
[18] M.S. Mustafa, A. Takaoka, N. Ishikawa, Heterocycles **24** (1986) 1541 und dort zitierte Lit.
[19] W. Steglich, P. Gruber, H.-U. Heiniger, F. Kneidl, Chem. Ber. **104** (1971) 3816
[20] F. Hein, K. Burger, J. Firl, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1979**, 792
[21] E.D. Laganis, D.M. Lemal, J. Am. Chem. Soc. **102** (1980) 6633
[22] W.J. Middleton, J. Org. Chem. **49** (1984) 919
[23] K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, J. Heterocycl. Chem. **22** (1985) 565 und frühere Arbeiten dieser Reihe
[24] W.P. Norris, W.G. Finnegan, J. Org. Chem. **31** (1966) 3292
[25] J.M. Crossmann, R.N. Haszeldine, A.E. Tipping, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1973**, 483
[26] W. Stegmann, P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid, Helv. Chim. Acta **59** (1976) 1018
[27] R.E. Banks, S.M. Hitchen, J. Fluorine Chem. **15** (1980) 179
[28] R.E. Banks, S.N. Mohialdin, J. Fluorine Chem. **34** (1986) 275
[29] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, E. Kobayashi, Heterocycles **15** (1981) 1223
[30] (a) G. Shi, Y. Xu, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1989**, 607;
(b) G. Shi, Y. Xu, J. Org. Chem. **55** (1990) 3383
[31] R.D. Chambers, A.A. Lindley, P.D. Philpot, H.C. Fielding, J. Hutchinson, G. Whittaker, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1979**, 214
[32] A. Nezis, J. Fayn, A. Cambon, J. Fluorine Chem. **53** (1991) 285, 297
[33] R.D. Chambers, J. Moilliet, M.H. Rock, J. Fluorine Chem. **54** (1991) 249
[34] (a) K. Burger, K. Geith, D. Hübl, Synthesis **1988**, 189, 199 und dort zitierte Lit.
(b) K. Burger, B. Helmreich, Chem.-Ztg. **115** (1991) 253
[35] K. Burger, T. Kahl, Chem.-Ztg. **112** (1988) 109
[36] T. Ishihara, H. Shinjo, Y. Inoue, T. Ando, J. Fluorine Chem. **22** (1983) 1
[37] K. Burger, B. Helmreich, J. prakt. Chem. **334** (1992) 214
[38] K. Burger, B. Helmreich, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1992**, 348
[39] K. Burger, K. Geith, N. Sewald, J. Fluorine Chem. **46** (1990) 105
[40] B. Helmreich, Dissertation in Vorbereitung
[41] Ähnliche Substitutionsprozesse siehe:
(a) K. Burger, D. Hübl, K. Geith, Synthesis **1988**, 194;
(b) D. Hübl, M. Ganzer, F. Arndt, R. Rees, Ger. Offen. DE 3614229 (1988); Chem. Abstr. **109** (1988) 124415c

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. K. Burger
Organisch-Chemisches Institut der
Technischen Universität München
Lichtenbergstr. 4
W-8046 Garching, Bundesrepublik Deutschland