

- [12] Für **5a** und **5b** wurden ausschließlich irreversible Elektronentransferreaktionen elektrochemisch festgestellt: beispielsweise für **5a** an Glaskohlenstoff-Elektrode in 1,2-Dimethoxyethan mit $(n\text{Bu})_4\text{NPF}_6$ als Leitelektrolyt bei $E_{\text{p(ox)}} = +0.86$ V und $E_{\text{p(red)}} = -1.84$ V (bezogen auf die gesättigte Kalomel-elektrode); D. Böhm, H. Meth, U. Zenneck, unveröffentlicht.
- [13] D. Hu, Dissertation, Universität Heidelberg, 1990.
- [14] O. J. Scherer, Universität Kaiserslautern, W. Kaim, Universität Stuttgart, persönliche Mitteilung, 1987.
- [15] P. Binger, B. Biedenbach, A. Herrmann, R. Milczarek, R. Schneider, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, 49/50, 337; A. Herrmann, Dissertation, Universität Kaiserslautern, 1990.
- [16] P. Binger, B. Biedenbach, R. Mynott, C. Krüger, P. Betz, M. Regitz, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1158.
- [17] K. Blatter, W. Rösch, U.-J. Vogelbacher, J. Fink, M. Regitz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 85.
- [18] U. Schmidt, U. Zenneck, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 440, 187; F. Knoch, F. Kremer, P. Le Floch, F. Mathey, U. Schmidt, U. Zenneck, unveröffentlicht.

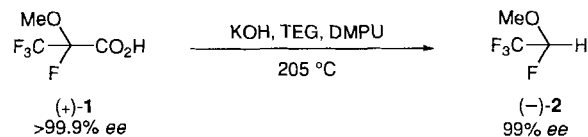
C-C-Bindungsspaltung unter Inversion der Konfiguration: Überführung von (R)-(+)-1-Methoxytetrafluorpropionsäure in (S)-(-)-1,2,2,2-Tetrafluorethylmethylether

Keith Ramig*, Linda Brockunier, Patrice W. Rafalko und Leonid A. Rozov

Professor Theodore Cohen zum 65. Geburtstag gewidmet

Asymmetrische Synthesen von chiralen Pharmazeutika werden immer wichtiger, da in vielen Fällen nur eines der beiden Enantiomere das erwünschte Wirkprofil hat. So wurden auch bei den Inhalationsanästhetika Unterschiede im pharmakologischen Profil der Enantiomere festgestellt^[1]. Der Zugang zu diesen kleinen, hochfluorierten Molekülen in enantiomerenreiner Form ist jedoch wegen der geringen Zahl an geeigneten Synthesemethoden erschwert^[2]. Die Enantiomerentrennung von einigen dieser Verbindungen im präparativen Maßstab wurde erst vor kurzem erreicht^[3].

In einer neueren Veröffentlichung^[4] wurde die asymmetrische Synthese von 1,2,2,2-Tetrafluorethylmethylether **2**^[5] beschrieben, einem Zwischenprodukt bei der Synthese der Anästhetika 1,2,2,2-Tetrafluorethylmethylether (Desfluran, Supran) **6**^[6] und 1,2,2,2-Tetrafluorethylchlorfluormethylether^[7]. Die Schlüsselreaktion ist eine stereospezifische Decarboxylierung von enantiomerenreiner 1-Methoxytetrafluorpropionsäure **1**^[8], bei der der Ether **2** mit 99% Enantiomerenüberschuß (*ee*) entsteht (Schema 1). Es fehlen jedoch die wichtige Angabe der absoluten Konfiguration des Eduktes und der des Produktes. Wir berichten hier über die Bestimmung der absoluten Konfigura-

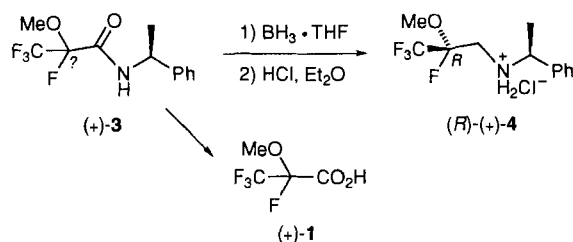


Schema 1. Decarboxylierung von **1** [4]. TEG = Triethylenglycol, DMPU = Dimethylpropylenharnstoff = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-2-pyrimidinon.

[*] Dr. K. Ramig, L. Brockunier, Dr. L. A. Rozov
 Ohmeda Pharmaceutical Products Division Inc.
 100 Mountain Avenue, Murray Hill, NJ 07974 (USA)
 Telefax: Int. + 908/771-6161
 P. W. Rafalko
 BOC Group Technical Center, Murray Hill

tion von **1** und **2**. Die Angabe der absoluten Konfigurationen, aus denen sich die stereochemische Richtung der C-C-Bindungsspaltung ergibt, ist wichtig, wenn derartige Reaktionstypen in der asymmetrischen Synthese gebräuchlich werden sollen.

Die absolute Konfiguration von **1** wurde durch die Kristallstrukturanalyse eines Derivates bestimmt. Das Amid (+)-**3** (>99% Diastereomerenüberschuß, *de*)^[4], ein Zwischenprodukt bei der Enantiomerentrennung von (±)-**1**, wird dazu mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ^[9] und anschließend mit HCl in Diethylether unter Bildung des Ammoniumsalzes (+)-**4**^[10] umgesetzt (Schema 2).



Schema 2. Zum Nachweis der absoluten Konfiguration von **1**.

Die Kristallstrukturanalyse von (+)-**4**^[11] (Abb. 1) ergab, daß das asymmetrische, an ein Fluoratom gebundene Kohlenstoffatom (R)-konfiguriert ist. Die Säure **1** ist deshalb ebenfalls (R)-konfiguriert.

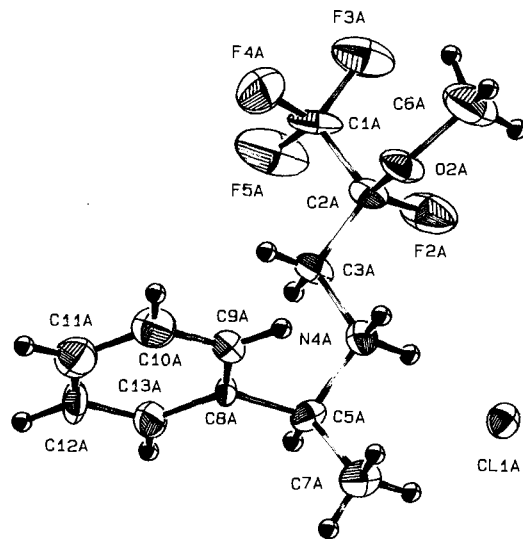
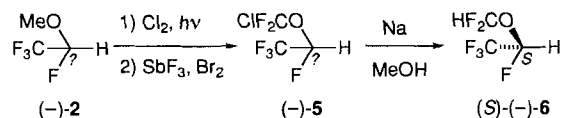


Abb. 1. ORTEP-Darstellung von einem der beiden (R)-(+)-**4**-Moleküle [11] in der asymmetrischen Einheit.

Die absolute Konfiguration des Ethers **2** wurde durch dessen Überführung in eine Verbindung bestimmt, deren absolute Konfiguration bekannt ist (Schema 3). Die dreifache photochemische Chlorierung der Methoxygruppe in (-)-**2**^[4] mit Cl_2 und



Schema 3. Zum Nachweis der absoluten Konfiguration von **2**.

die anschließende zweifache Fluorierung mit SbF_3/Br_2 ^[12] liefern den Chlorether (–)-**5** (Sdp. 22–24 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33$ ($c = 1$ in CHCl_3)). Dieser wird mit Na in CH_3OH in das Anästheticum (–)-Desfluran (–)-**6** überführt. Dabei entsteht eine 1.5/1-Mischung aus **5** und **6**, wie ^1H - und ^{19}F -NMR-spektroskopisch festgestellt wurde. Das Anästheticum **6** wurde durch chirale Kapillargaschromatographie bei 35 °C auf einer ChiralDEX-G-TA-Säule (ASTEC, Whippany, NJ) wegen seiner längeren Retentionszeit als das linksdrehende Isomer identifiziert^[13]; da dies das (S)-konfigurierte Isomer ist^[14], ist die absolute Konfiguration von (–)-**2** ebenfalls S.

Diese Befunde deuten darauf hin, daß bei der Decarboxylierung von **1** die C-C-Bindung hoch stereospezifisch gespalten wird, wobei **2** unter 99.5% Inversion der Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom entsteht. Dieses Ergebnis ist überraschend, wenn man bedenkt, daß bei acyclischen Verbindungen Decarboxylierungen^[15] und ähnliche Reaktionen unter Bruch einer C-C-Bindung, wie die Spaltung tertiärer Alkohole^[16] und die Haller-Bauer-Spaltung^[17] zu $\leq 98\%$ unter Retention der Konfiguration ablaufen. In anderen Lösungsmitteln ist die Selektivität bei der Inversion der Konfiguration niedriger. Im vorliegenden Fall könnte das sehr hohe Maß der Inversion auf die stark elektronegativen α -Substituenten in **1** zurückgeführt werden. Diese können durch Wasserstoffbrückenbindung das Proton des Triethylenglycols in die erforderliche Position auf der austretenden Carboxygruppe gegenüberliegenden Seite bringen. Diese Interpretation setzt voraus, daß die Decarboxylierung und das Abfangen des resultierenden Organokaliumintermediates heterolytisch verlaufen, ein konzertierter Mechanismus ist allerdings ebenfalls möglich.

Wir haben gezeigt, daß eine α -chirale enantiomerenreine acyclische Carbonsäure unter relativ scharfen Bedingungen unter nahezu vollständiger Inversion der Konfiguration decarboxyliert wird. Dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert, wenn man berücksichtigt, daß solche Carbonsäuren üblicherweise unter einem mittleren bis hohen Grad an Retention oder unter Racemisierung reagieren, wenn sie viel weniger drastischen Bedingungen ausgesetzt werden^[15]. Unseres Wissens ist die Stereospezifität der C-C-Bindungsspaltung die höchste, die bisher für acyclische Verbindungen festgestellt wurde. Wir beschäftigen uns derzeit mit der Anwendung dieser Reaktion zur Synthese optisch aktiver Anästhetica und werden darüber hinaus anhand neuer mechanistischer Befunde grundlegende Zusammenhänge zwischen Inversion und Retention der Konfiguration bei den vorliegenden Reaktionen aufzeigen.

Eingegangen am 15. August 1994 [Z 7238]

Stichworte: Fluorkohlenwasserstoffe · Inhalationsanästhetica · Konfigurationsbestimmung

- [10] Alle neuen Verbindungen gaben den Erwartungen entsprechende Spektren und korrekte Verbrennungsanalysen.
- [11] Einkristalle des Ammoniumsalzes (R)-(+)-**4** wurden durch langsames Verdampfen einer Lösung in Wasser (12 Vol.-%) und Aceton gewonnen. Die Kristallstrukturbestimmung ergab, daß sich in der asymmetrischen Einheit zwei kristallographisch unabhängige Moleküle, A und B, mit ähnlicher Geometrie und gleicher Konfiguration befinden. Exemplarisch ist das Molekül A in Abb. 1 wiedergegeben. Alle Bindungslängen und -winkel entsprechen den Erwartungen. $M_r = 301.71$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 11.140(6)$, $b = 17.275(5)$, $c = 7.290(4)$ Å, $\beta = 90.19(5)^\circ$, $V = 1403(2)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{calc}} = 1.43$ g cm⁻³, $\mu = 28.28$ cm⁻¹. Der Datensatz wurde an einem farblosen Kristall mit den Abmessungen $0.25 \times 0.25 \times 0.10$ mm³ bei $T = -160^\circ\text{C}$ mit einem Rigaku-AFC5S-Diffraktometer aufgenommen; $\omega/2\theta$ -Scans mit einer Scangeschwindigkeit von $8\text{--}32^\circ\text{min}^{-1}$ in ω und einer Scan-Weite von $(1.47 + 0.30 \tan \theta)^\circ$, $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator). Die Gitterparameter wurden anhand von 25 Reflexen mit $37.3^\circ < 2\theta < 77.2^\circ$ nach der Methode der kleinsten Quadrate bestimmt. Die drei Standardreflexe, die nach allen 150 Reflexen gemessen wurden, weisen keinen signifikanten Intensitätsabfall auf. Es wurde ein kompletter Satz von Friedel-Paaren aus insgesamt 3918 Reflexen ($\sin \theta_{\text{max}}/\lambda = 0.56$ Å⁻¹; $0 \leq h \leq 13$, $0 \leq k \leq 19$, $-8 \leq l \leq 8$) aufgenommen; davon sind 3535 unabhängig ($R_m = 0.055$; die Friedel-Paare wurden nicht gemittelt). Die Struktur wurde mit dem Programm MITHRIL gelöst und verfeinert (P. W. Rafalko, R. I. Fryer, L. V. Kudzman, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1993**, *49*, 116, zit. Lit.) auf der Basis von 2706 Reflexen mit $I > 3.00 \sigma(I)$. Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Den Wasserstoffatomen wurden berechnete Positionen und Temperaturfaktoren zugeordnet (H-C 0.95 Å; $B_{\text{eq}}(\text{H}) = 1.2 B_{\text{eq}}(\text{C oder N})$). $R^0 = 0.086$, $R^0_{\text{w}} = 0.116$, GOF = 2.64. Durch Hamilton-R-Test (D. Rogers, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1981**, *37*, 734) wurde die absolute Konfiguration von (R)-(+)-**4** bestätigt. Beide Datensätze für die Stereoisomere (R)-(+)-**4** und (S)-(-)-**4** wurden komplett verfeinert: $R^0/R^0_{\text{w}} \approx R^0_{\text{w}}/R^0_{\text{w}} = 1.07$ ($R^0 = 0.093$, $R^0_{\text{w}} = 0.124$, GOF = 2.82 für (S)-(-)-**4**). Die Richtigkeit der Zuordnung folgt aus dem berechneten Wert von $\alpha < 10^{-10}$ bei $N = 2364$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [12] T. Ishihara, M. Kuroboshi, *Chem. Lett.* **1987**, 1145.
- [13] Es wurde gezeigt, daß (–)-**6** von dieser stationären Phase nach dem (+)-Enantiomer eluiert wird: L. A. Rozov, C. G. Huang, D. L. Halpern, G. G. Vernice, Abstract FLUO 19, vorgestellt auf dem 206. ACS National Meeting, Chicago, IL, August 1993. Die Zuordnung wurde durch Co-Injektion des Produktes und einer Probe von authentischem (\pm)-Desfluran bestätigt.
- [14] P. L. Polavarapu, A. L. Cholli, G. G. Vernice, *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 791.
- [15] T. R. Doyle, O. Vogl, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8510; D. J. Cram, A. S. Wingrove, *ibid.* **1963**, *85*, 1100, zit. Lit.
- [16] T. D. Hoffmann, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1009, und frühere Veröffentlichungen in dieser Reihe; D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, **1965**, Kapitel 4.
- [17] J. P. Gilday, L. A. Paquette, *Org. Prep. Proc. Int.* **1990**, *22*, 169.

9-Methoxystrobilurine – Bindeglieder zwischen Strobilurinen und Oudemansinen**

Sylvia Zapf, Andreas Werle, Timm Anke*,
Dörte Klostermeyer, Bert Steffan und
Wolfgang Steglich*

Professor Werner Tochtermann zum 60. Geburtstag gewidmet

Strobilurine **1** und Oudemansine **2** haben als wirkungsvolle Fungizide aus Basidiomyceten-Kulturen großes Interesse erlangt^[1]. Die Erkenntnis, daß die biologische Wirkung auf der

- [*] Prof. Dr. T. Anke, Dipl.-Biol. S. Zapf, A. Werle
Lehrbereich Biotechnologie der Universität
Paul-Ehrlich-Straße 23, D-67663 Kaiserslautern
Telefax: Int. +631/205-2999
- Prof. Dr. W. Steglich, Dipl.-Chem. D. Klostermeyer, Dr. B. Steffan
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlstraße 23, D-80333 München
Telefax: Int. +89/5902-604
- [**] Antibiotica aus Basidiomyceten, 48. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. – 47. Mitteilung: R. Velten, D. Klostermeyer, B. Steffan, W. Steglich, A. Kuschel, T. Anke, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1017–1024.

- [1] A. C. Hall, W. R. Lieb, N. P. Franks, *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *112*, 906; B. D. Harris, E. J. Moody, A. S. Basile, P. Skolnick, *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *267*, 269; G. Lysko, J. Robinson, R. Casto, R. Ferrone, *ibid.* **1994**, *263*, 25.
- [2] D. L. Pearson, Dissertation, Cornell University, **1990**; *Diss. Abstr. Int. B* **1991**, *52*, 6400; C. G. Huang, L. A. Rozov, D. F. Halpern, G. G. Vernice, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7382; L. A. Rozov, C. G. Huang, D. F. Halpern, G. G. Vernice (Anquest), US-A 5283372, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 322740v].
- [3] D. U. Staerk, A. Shitangkoon, G. Vigh, *J. Chromatogr. A* **1994**, *663*, 79; V. Schurig, H. Grosenick, *ibid.* **1994**, *666*, 617.
- [4] L. A. Rozov, K. Ramig, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4501.
- [5] G. Siegemund, R. Muschaweck (Hoechst), US-A 3981927, **1976** [*Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 155327d].
- [6] L. A. Rozov, C. G. Huang, G. G. Vernice (Anquest), US-A 5205914, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 116811v].
- [7] G. Siegemund, R. Muschaweck (Hoechst), DE-B 2361058, **1975** [*Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 163636q].
- [8] D. Sianesi, A. Pasetti, F. Tarli, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2312.
- [9] H. C. Brown, P. Heim, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912.