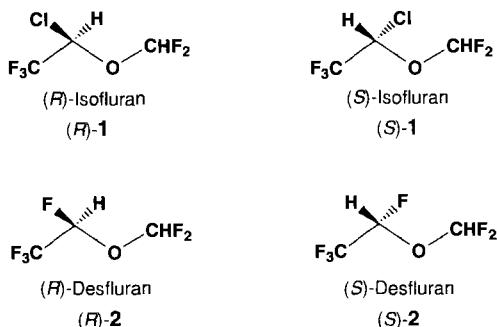


## Die absoluten Konfigurationen der Inhalationsanästhetica Isofluran und Desfluran

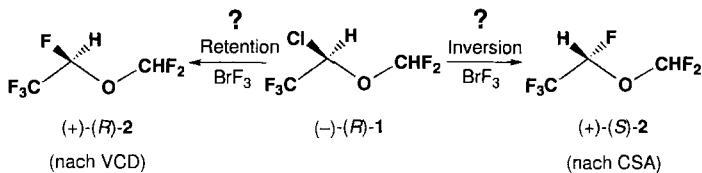
Volker Schurig\*, Markus Juza, Bernard S. Green,  
Jörg Horakh und Arndt Simon\*

Die chiralen Inhalationsanästhetica Isofluran (2-Chlor-2-(difluormethoxy)-1,1,1-trifluorethan) **1** und Desfluran (2-(Difluormethoxy)-1,1,1-2-tetrafluorethan) **2** werden klinisch als synthetische Racemate verabreicht, obwohl die stereoselektive Wechselwirkung der reinen Isofluranenantiomere mit neuronalen Ionenkanälen auf die Rolle von Proteinen des Zentralnervensystems für die anästhetische Wirkung hinweist<sup>[1, 2]</sup>. In der Patentliteratur werden erstaunlicherweise sowohl den (*R*)- als auch den (*S*)-Enantiomeren von **1** und **2** (*ee* ≥ 80%) geringere Nebenwirkungen im Vergleich zur racemischen Mischung zugeschrieben<sup>[3, 4]</sup>. In diesen beiden Publikationen unterbleibt die Identifizierung der Enantiomere über das Vorzeichen des Drehwerts. Nach einer weiteren Patentschrift weist (+)-**2** im Vergleich zum (−)-Enantiomer und zum Racemat günstigere pharmakologische Eigenschaften auf<sup>[5]</sup>. Die Kenntnis der absoluten Konfigurationen der kommerziell bedeutsamen Haloether **1** und **2** ist demnach von allgemeinem Interesse.



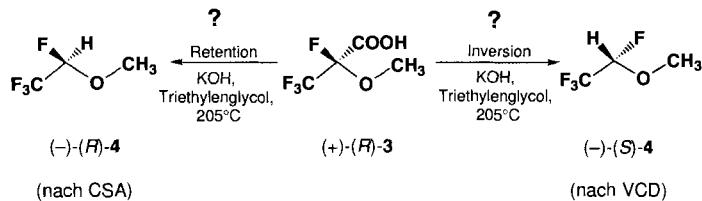
Polavarapu et al. bestimmten die absoluten Konfigurationen von **1** und **2** durch Schwingungscirculardichroismus (VCD) im Infrarotbereich zwischen 1400 – 700 cm<sup>-1</sup>. Zunächst wurden die Konformerenanteile der Haloether **1** und **2** durch ab-initio-Rechnungen optimiert und danach die Schwingungsfrequenzen und Circulardichroismus-Intensitäten der beiden energieärmsten Konformere berechnet. Die theoretischen Spektren wurden dann als Summe der Spektren der jeweiligen Konformere dargestellt und mit den experimentellen VCD-Spektren der reinen

Enantiomere von **1** und **2** verglichen. Polavarapu et al. ordnen rechtsdrehendem Isofluran die (*S*)-Konfiguration, (+)-(S)-**1** (VCD)<sup>[6]</sup>, und rechtsdrehendem Desfluran die (*R*)-Konfiguration, (+)-(R)-**2** (VCD), zu<sup>[7]</sup>. Zwar wurden für **1** und **2** Konformerenverhältnisse von 80:20 bzw. 85:15 berechnet, doch wurde



zur besseren Anpassung der theoretischen an die experimentellen Spektren eine 50:50-Konformerenpopulation zugrunde gelegt. Außerdem wurden die experimentellen Spektren nicht in der Gasphase, sondern in Lösung aufgenommen (**1** in CS<sub>2</sub>, **2** in CDCl<sub>3</sub>). Synthetisch wurde (+)-**2** aus (−)-**1** unter Konfigurationsumkehr (Walden-Inversion) durch Ersatz von Chlor durch Fluor mit BrF<sub>3</sub> im Lösungsmittel Br<sub>2</sub> hergestellt<sup>[5]</sup>. Im Lichte der Zuordnung der absoluten Konfiguration durch VCD wurde diese Substitutionsreaktion später als unter Konfigurationserhaltung ablaufend interpretiert<sup>[8]</sup>.

In dieser Zeitschrift wurde vorgeschlagen, daß die Decarboxylierung von (+)-(R)-1-Methoxytetrafluorpropionsäure (+)-(R)-**3** zu (−)-(S)-1,2,2,2-Tetrafluoroethylmethylether (−)-(S)-**4** unter vollständiger Inversion der Konfiguration verläuft. Der überraschende stereochemische Verlauf gründete sich ausschließlich auf die VCD-Zuordnung des Folgeproduktes Desfluran als (−)-(S)-**2** (VCD)<sup>[9, 10]</sup>.



In Anlehnung an die durch VCD bestimmte absolute Konfiguration wurde die gaschromatographische Elutionsreihenfolge der Enantiomere von **1** (und zwei Congeneren) mit (*S*) vor (*R*), der Enantiomere von **2** (und zwei Congeneren) dagegen mit (*R*) vor (*S*) an mehreren Cyclodextrinderivaten angegeben (Tabelle 6 in Lit.<sup>[11]</sup>). Zusätzlich wurde in Anlehnung an die durch VCD bestimmte absolute Konfiguration die NMR-spektroskopisch gemessene Tieffeldverschiebung der Protonensignale der Enantiomere von **1** (und zwei Congeneren) mit (*R*) > (*S*), die der Enantiomere von **2** (und zwei Congeneren) dagegen mit (*S*) > (*R*) in Gegenwart von Cyclodextrinderivaten angegeben (Tabelle 6 in Lit.<sup>[11]</sup>).

Die reinen Enantiomere von **1** und **2** können durch präparative Gaschromatographie an zwei  $\gamma$ -Cyclodextrinderivaten isoliert werden<sup>[12, 13]</sup>. Hierbei werden die rechtsdrehenden Enantiomere stets vor den linksdrehenden eluiert<sup>[12]</sup>. Aus thermodynamischen Messungen wurde gefolgert, daß die Enantiomere von **1** und **2**, die sich nur im Halogenatom am stereogenen Zentrum unterscheiden, mit identischer absoluten Konfiguration im Unterschied zur chiroptischen Zuordnung (VCD) das gleiche Vorzeichen des Drehwerts und die gleiche Elutionsreihenfolge aufweisen<sup>[12]</sup>.

\* Prof. Dr. V. Schurig, Dipl.-Chem. M. Juza  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen  
Telefax: Int. + 7071/296257  
E-mail: volker.schurig@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. A. Simon, Dr. J. Horakh  
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung  
Heisenbergstraße 1, D-70569 Stuttgart  
Telefax: Int. + 711/6891642

Prof. B. S. Green, PhD  
Department of Pharmaceutical Chemistry, The School of Pharmacy  
The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem (Israel)

\*\* V.S. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit sowie dem Consortium für elektrochemische Industrie GmbH für die Überlassung einer größeren Menge an  $\gamma$ -Cyclodextrin. V.S. und B.S.G. danken dem Institute of Advanced Studies an der Hebrew University, Jerusalem (Israel), für die zur Verfügung gestellten Forschungseinrichtungen. Wir danken Herrn Professor I. Agranat und U. Biedermann für wertvolle Anregungen sowie G. Nicholson und E. Braun für ihre Hilfe bei der Wartung der Anlage für die präparative Gaschromatographie (Modell APG 402, Fa. Hupe).

Die absolute Konfiguration von **2** konnte nicht durch anomale Dispersion von Röntgenstrahlen bestimmt werden, da dieser hochflüchtige Ether nicht kristallisierte<sup>[7]</sup> und die Bestimmung mit dem weniger flüchtigen Isofluran **1**<sup>[2]</sup> mißlang. In der vorliegenden Arbeit wurden die rechtsdrehenden (Natrium-D-Linie) Enantiomere (+)-**1** und (+)-**2**, die durch präparative Gaschromatographie jeweils als erste Fraktion erhalten wurden<sup>[12]</sup>, röntgenographisch untersucht. Von beiden Verbindungen konnten Einkristalle gezüchtet werden, die für Kristallstrukturanalysen (CSA) bei  $-180^{\circ}\text{C}$  geeignet waren (Abb. 1).

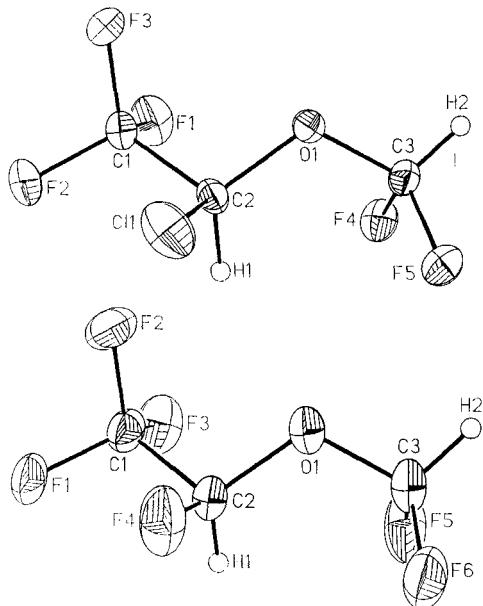


Abb. 1. Molekülstruktur von (+)-(S)-**1** (oben) und (+)-(S)-**2** (unten) im Kristall bei  $-180^{\circ}\text{C}$ ; Auslenkungsellipsoide für 50% Wahrscheinlichkeit; Größe der H-Atome willkürlich.

Danach weisen beide rechtsdrehenden Enantiomere die (S)-Konfiguration auf<sup>[16]</sup>, womit die chiroptische Zuordnung von rechtsdrehendem Isofluran als (+)-(S)-**1** (VCD) bestätigt wird. Die chiroptische Zuordnung von rechtsdrehendem Desfluran, (+)-(R)-**2** (VCD), muß daher als (+)-(S)-**2** (CSA) revidiert werden. Die Konfigurationsbestimmung für **2** ist wegen des Fehlens schwerer Atome und wegen des geringen anomalen Streuunterschiedes des Wasserstoff- und des Fluoratoms am stereogenen Zentrum mit Fehlern behaftet. Der Flack-Parameter<sup>[17]</sup> für Desfluran<sup>[16]</sup> stützt jedoch das Vorliegen der (+)-(S)-Konfiguration. Dieses Ergebnis deckt sich mit den folgenden Schlußfolgerungen:

- Enantiomere von **1** und **2** mit gleichem Vorzeichen des Drehwerts haben identische absolute Konfigurationen.
  - Enantiomere von **1** und **2** mit identischen absoluten Konfigurationen weisen die gleiche gaschromatographische Elutionsreihenfolge (S) vor (R) an  $\gamma$ -Cyclodextrinphasen auf (von D-Glucose abgeleitet)<sup>[12]</sup>.
  - Enantiomere von **1** und **2** mit identischen absoluten Konfigurationen weisen die gleiche NMR-spektroskopische Tieffeldverschiebung der Protonensignale (*R*) > (*S*) in Gegenwart von  $\gamma$ -Cyclodextrinderivaten auf (von D-Glucose abgeleitet)<sup>[18]</sup>.
  - Enantiomere von **1** und **2** werden unter Konfigurationsumkehr (Walden-Inversion) durch Halogen austausch (z.B.  $\text{BrF}_3$  im Lösungsmittel  $\text{Br}_2$ ) ineinander umgewandelt<sup>[5]</sup>.
  - (+)-(R)-1-Methoxytetrafluoropropionsäure **3** wird unter Retention der Konfiguration zu (-)-1,2,2,2-Tetrafluorethylmethylether **4** decarboxyliert; der Ether ist nicht (*S*), sondern (*R*)-konfiguriert<sup>[9, 10]</sup>.
- Die revidierte Zuordnung der absoluten Konfiguration von Desfluran **2** (und von Congeneren<sup>[11]</sup>) hat Konsequenzen für die CAS-Numerierung, die Patentliteratur und die Beschreibung des stereochemischen Verlaufs von Reaktionen<sup>[8–11]</sup>.

### Experimentelles

Das Vorzeichen des Drehwerts von **1** und **2** bezieht sich auf die Natrium-D-Linie bei  $20^{\circ}\text{C}$  (bei anderen Wellenlängen wurde kein Wechsel des Vorzeichens des Drehwerts festgestellt).

a) *Präparative Enantiomerentrennungen*: (+)-**1** (ee > 99,9%) und (+)-**2** (ee = 80,8%) wurden durch präparative Gaschromatographie an Octakis(3-O-butanolyl-2,6-di-O-n-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin [15], gelöst im Polysiloxan SE-54, hergestellt [12]. Die Enantiomere wurden unmittelbar vor der Kristallprobenpräparation durch analytische enantioselektive Gaschromatographie auf die Enantiomerenreinheit und Elutionsreihenfolge untersucht, um Verwechslungen auszuschließen.

b) *Kristallprobenpräparation*: Durch kurzes Eintauchen einer Röntgenkapillare ( $\varnothing = 0,2\text{ mm}$ ) in die Flüssigkeit wurde eine ca. 1 cm lange Substanzsäule aufgesogen. Nachdem das Röhrchen an einem Ende abgeschmolzen war, wurde es auf einen Trockeneisblock gelegt, um so die Substanz beim Zusammeln des Markröhrchens von der Abschmelzstelle fernzuhalten. Die modifizierte Guinier-Technik [14] lieferte bei (+)-**2** keine Hinweise auf eine Phasenumwandlung zwischen  $-185^{\circ}\text{C}$  und dem Schmelzpunkt bei  $-126^{\circ}\text{C}$ . (+)-**1** konnte nicht in der Guinier-Kamera untersucht werden, da es hier erschwert und unter Zerstörung des Markröhrchens kristallisierte.

c) *Kristallzucht*: Einkristalle von (+)-**1** und (+)-**2** wurden in situ auf einem Syntex P2<sub>1</sub>-Vierkreis-Diffraktometer gezüchtet. Nach Abkühlen auf  $<-110^{\circ}\text{C}$  kristallisierte (+)-**1** als farbloses Pulver, aus dem durch mehrstündiges Tempern 1–2 Grad unterhalb des Schmelzpunktes von  $\sim 98^{\circ}\text{C}$  vergrößerte Kristallite erhalten wurden. Während die Temperatur vorsichtig in Schritten von 0,1–0,2 Grad erhöht wurde, konnte anhand der bis auf 1/10 des ursprünglichen Wertes abnehmenden Intensität eines starken Reflexes das weitgehende Schmelzen eines Kristalliten verfolgt werden. Nach wiederholtem Anschmelzen und langsamen Abkühlen wurde ein gemäß Drehkristall- und Schwenkaufnahmen geeigneter Einkristall erhalten, der, ohne eine Phasenumwandlung zu durchlaufen, auf  $-180^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und vermessen werden konnte. Die Züchtung eines Einkristalls von (+)-**2** gelang nach der oben für (+)-**1** beschriebenen Methode bei entsprechend erniedriger Temperatur. Der Schmelzpunkt von als enantiomerenrein angenommenen (+)-**2** beträgt  $\sim 126^{\circ}\text{C}$ .

Eingegangen am 1. März 1996 [Z 8890]

**Stichworte:** Inhalationsanästhetica · Konfigurationsbestimmung

- [1] a) N. P. Franks, W. R. Lieb, *Science* **1991**, *254*, 427–430; b) R. Matthews, *ibid.* **1992**, *255*, 156–157; c) N. P. Franks, R. Dickerson, W. R. Lieb, *Conf. Pap. Fluorine Med. 21st Century* (Manchester) **1994**, Nr. 16; d) N. P. Franks, W. R. Lieb, *Nature* **1994**, *367*, 607–614; e) E. J. Moody, B. D. Harris, P. Skolnick, *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 387–391.  
[2] C. G. Huang, L. A. Rozov, D. F. Halpern, G. G. Vernice, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7382–7387.  
[3] J. W. Young, S. Brandt (Sepracor, Inc.), US-A 5114714, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 83458].  
[4] J. W. Young, S. Brandt (Sepracor, Inc.), US-A 5114715, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 83459].  
[5] L. A. Rozov, C. Huang, D. F. Halpern, G. G. Vernice (Anaquest, Inc.), US-A 5283372, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 322740].  
[6] P. L. Polavarapu, A. L. Cholli, G. Vernice, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10953–10955.  
[7] P. L. Polavarapu, A. L. Cholli, G. Vernice, *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 791–793.  
[8] a) „Organofluorine Compounds in Medical Chemistry and Biomedical Applications“: D. F. Halpern, *Stud. Org. Chem. (Amsterdam)* **1993**, *48*, 125; b) *Conf. Pap. Fluorine Med. 21st Century* (Manchester) **1994**, Nr. 15.  
[9] K. Ramig, L. Brockunier, P. W. Rafalko, L. A. Rozov, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 254–255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 222–223.  
[10] L. A. Rozov, P. W. Rafalko, S. M. Evans, L. Brockunier, K. Ramig, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1319–1325. Siehe auch Zitat [28] dieser Veröffentlichung.  
[11] K. Ramig, A. Krishnaswami, L. A. Rozov, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 319–330. Diese Arbeit enthält Schlußfolgerungen, die wir zuvor bereits verifiziert haben [12].  
[12] V. Schurig, M. Juza, H. Grosenick, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 211–219.  
[13] D. U. Staerk, A. Shitangkoon, G. Vigh, *J. Chromatogr. A* **1994**, *663*, 79–85.  
[14] A. Simon, *J. Appl. Crystallogr.* **1971**, *4*, 138–145.

[15] W. A. König, R. Krebber, P. Mischnick, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1989**, *12*, 732–738.

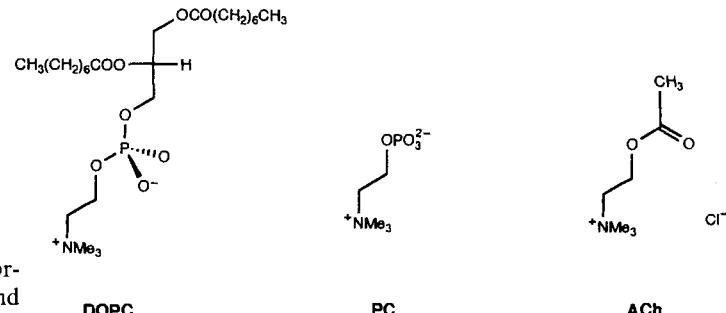
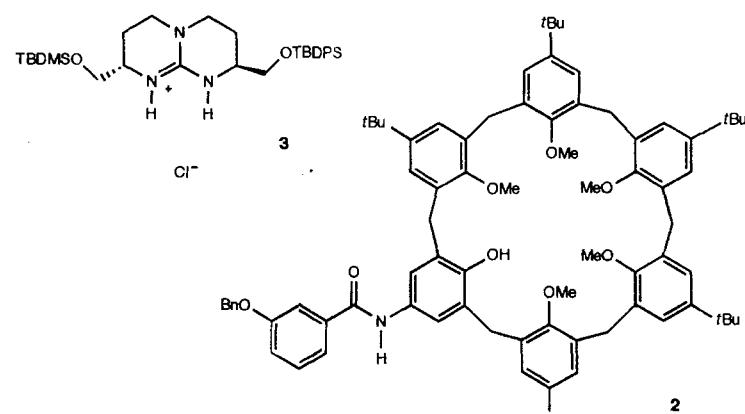
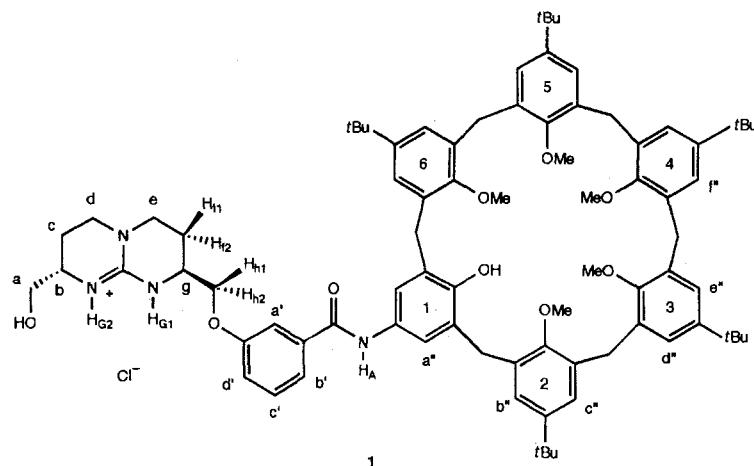
[16] a) Kristalldaten von (+)-1: Die Datensammlung erfolgte für beide Verbindungen auf einem Syntex-P2<sub>1</sub>-Diffraktometer mit Graphitmonochromator; Raumgruppe *P*<sub>6</sub><sub>5</sub> (Nr. 169); *a* = 699.97(10), *c* = 2182.91(78) pm,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.985 \text{ g cm}^{-3}$  bei –180 °C; *Z* = 6, AgK<sub>α</sub>-Strahlung, Strukturlösung mit Direkten Methoden [19], Verfeinerung mit SHELXL-93 [20], *wR*<sub>2</sub> = 0.159 und *R*<sub>1</sub> = 0.049 für alle 2732 Daten mit 4° ≤ 2θ ≤ 54° und 100 verfeinerten Parametern; Flack-Parameter [17]: *x* = 0.04(10) für die oben beschriebene und 0.96(10) für die invertierte Konfiguration in der enantiomorphen Raumgruppe *P*<sub>6</sub><sub>5</sub>; – b) Kristalldaten von (+)-2: Raumgruppe *P*<sub>2</sub><sub>1</sub> (Nr. 4); *a* = 454.97(8), *b* = 793.68(18), *c* = 762.75(11) pm,  $\beta = 92.510(13)$ °,  $\rho_{\text{ber.}} = 2.028 \text{ g cm}^{-3}$  bei –180 °C; *Z* = 2, MoK<sub>α</sub>-Strahlung, Strukturlösung mit Direkten Methoden [19], Verfeinerung mit SHELXL-93 [20], *wR*<sub>2</sub> = 0.112 und *R*<sub>1</sub> = 0.045 für alle 2621 Daten mit 4° ≤ 2θ ≤ 72° und 100 verfeinerten Parametern; Flack-Parameter [17]: *x* = –0.24 (48) für die oben beschriebene und 1.24 (48) für die invertierte Konfiguration. – c) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-65“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: tecched@chemistry.cam.ac.uk).

[17] *x* = 0 für die korrekte Konfiguration, *x* = 0.5 für beide Konfigurationen (racemische Mischung) und *x* = 1 für die invertierte Konfiguration: G. Bernadelli, H. D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1985**, *41*, 500–511.

[18] Eigene Untersuchungen ergaben für die beiden in der GC als zweiter Peak eluierten Enantiomere, (–)-1 und (–)-2, jeweils eine stärkere Tieffeldverschiebung im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Gegenwart von Octakis(3-O-butyryl-2,6-di-O-n-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin.

[19] G. M. Sheldrick, SHELXTL-PLUS, *Structure Determination Software*, Nicolet Instruments, Madison, WI (USA), 1990.

[20] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Göttingen, 1993.



## Design eines nichtpeptidischen Rezeptors als Mimeticum für die Phosphocholin-Bindungsstelle des Antikörpers McPC603\*\*

J. Oriol Magrans, Angel R. Ortiz, M. Antònia Molins, Paul H. P. Lebouille, Jorge Sánchez-Quesada, Pilar Prados, Miquel Pons, Federico Gago und Javier de Mendoza\*

Biotechnologische Anwendungen von katalytischen Antikörpern<sup>[1]</sup> sind wegen der hohen Kosten bei ihrer Gewinnung und wegen ihrer Instabilität bei höheren Temperaturen sowie in nichtwässrigen Lösungsmitteln nicht unproblematisch. Die meisten dieser Probleme könnten dadurch gelöst werden, daß synthetische Verbindungen mit ähnlichen Bindungseigenschaften und vorhersagbaren biologischen Aktivitäten verwendet werden, wobei als Leitfaden für das Design dieser Verbindungen die in den Kristallstrukturen der Antikörper-Antigen-Komplexe erkennbaren Bindungsmotive dienen können. Wir berichten hier

[\*] Prof. Dr. J. de Mendoza, J. O. Magrans, J. Sánchez-Quesada, Prof. Dr. P. Prados  
Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid Cantoblanco, E-28049 Madrid (Spanien)  
Telefax: Int. +1/397-3966

Dr. A. R. Ortiz, P. H. P. Lebouille, Prof. Dr. F. Gago  
Departamento de Fisiología y Farmacología  
Universidad de Alcalá de Henares  
E-28871 Alcalá de Henares (Spanien)

Dr. M. A. Molins, Prof. Dr. M. Pons  
Departamento de Química Orgánica, Facultat de Química  
Universitat de Barcelona  
E-08028 Barcelona (Spanien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT PB93 0283) gefördert.

über den nichtpeptidischen, abiotischen Rezeptor **1**, der Dioctanoyl-L- $\alpha$ -phosphatidylcholin (DOPC) bindet, wobei Bindungsprinzipien genutzt werden, die auch im Festkörper in der Fab-Domäne des mit Phosphorylcholin (PC) komplexierten Antikörpers McPC603 auftreten<sup>[2, 3]</sup>. In diesem Komplex (Abb. 1) wechselwirkt die PC-Phosphatgruppe mit dem positiv geladenen Arg 52H, und die quartäre Ammoniumgruppe geht sowohl ionische (Asp 97L) als auch Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen (Trp 107H, Tyr 33H und Tyr 100L) ein. Beide Arten von Wechselwirkungen werden als notwendige Bedingung für spezifische Bindungen angesehen<sup>[4]</sup>.

Der Rezeptor **1** wurde so konzipiert, daß er eine chemische Komplementarität sowohl zur Phosphat- als auch zur Trimethylammoniumgruppe von DOPC aufweist. Er enthält eine bicyclische Guanidiniumeinheit zur selektiven Komplexierung des Phosphat-Monoanions und eine Calix[6]areneinheit zur Komplexierung des quartären Ammoniumsalzes durch Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen. Die beiden Bauelemente sind durch einen kurzen Spacer über eine Amidbindung miteinander verbunden.