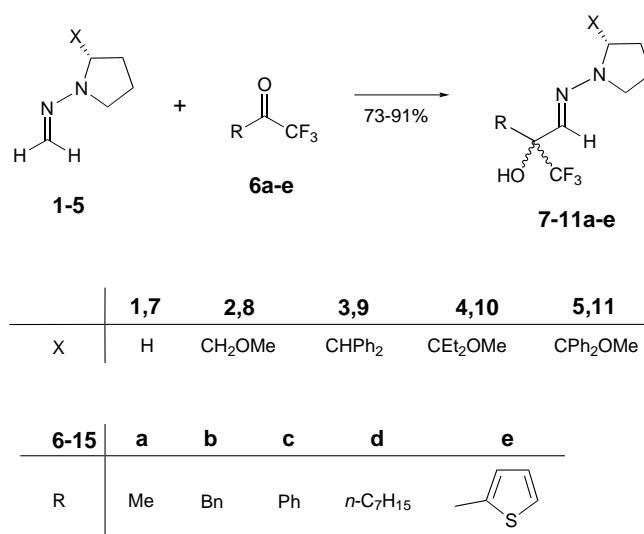


- [9] Die Umsetzung des Mn<sup>III</sup>-Komplexes<sup>[8]</sup> (35.6 mg, 0.09 mmol) mit Chloramin-T (141 mg, 0.5 mmol) in MeOH (5 mL) bei Raumtemperatur (40 h) lieferte **1** in 84% Ausbeute.
- [10] Die Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder *p*-Toluolsulfonylchlorid als Aktivator führte im Vergleich mit *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid zu schlechteren Ergebnissen.
- [11] Katsuki und Mitarbeiter berichteten, daß Pyridin-N-oxid ein effektiver Zusatz für die asymmetrische, durch Salen-Mangan(II)-Komplexe katalysierte Epoxidierung ist, und nutzten dies bei der asymmetrischen Aziridinierung von Alkenen mit PhI=NTs: R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1991**, 265–266.
- [12] a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753; b) A. Cipollone, M. A. Loreto, L. Pellacani, P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2584–2586; c) S. Locuiro, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 593–596.
- [13] Das chirale Produkt konnte durch Umkristallisieren aus Benzol/Hexan auf >98% ee angereichert werden.

Wir haben in den letzten Jahren über die Verwendung von Formaldehyd-dialkylhydrazen als eine dem Formyl- oder Cyanidion äquivalente Verbindungsklasse berichtet; mit ihnen konnte eine Reihe elektrophiler Substrate erfolgreich formyliert werden, einschließlich konjugierter Nitroalkene,<sup>[6]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone<sup>[7]</sup> und Aldehyde.<sup>[8]</sup> Als Erweiterung dieser Methode berichten wir nun über die nucleophile 1,2-Addition dieser Verbindungen an Trifluormethylketone, die einen direkten, schnellen Zugang zu sowohl racemischen als auch enantiomerenreinen  $\alpha$ -Alkoxy- $\alpha$ -trifluormethylaldehyden und -carbonsäuren ermöglicht.

Die Formaldehydhydrazone-Derivate **1–5** reagierten mit allen eingesetzten Trifluormethylketonen (**6a–e**) problemlos (Scheme 1), ohne daß ein Katalysator benötigt wurde, wobei



Schema 1. Synthese der  $\alpha$ -Hydroxyhydrazone **7–11**.

die erwarteten  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -trifluormethylhydrazone **7–11** in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurden, selbst wenn weniger reaktive aromatische Trifluormethylketone (**6c,e**) eingesetzt wurden; für ausgewählte Reaktionen sind die Ergebnisse in Tabelle 1 zusammengestellt. Racemische Verbindungen wurden am besten mit dem reaktiveren, Pyrrolidin enthaltenden Hydrazon **1**<sup>[8]</sup> hergestellt, da dieses Reagens in höheren Ausbeuten und kürzeren Reaktionszeiten als das einfache Formaldehyd-dimethylhydrazon zu den entsprechenden Addukten führte. Als wir versuchten, die Reaktion in asymmetrischer Form durchzuführen, fanden wir, daß mit dem chiralen SAMP-Hydrazon **2**<sup>[6c]</sup> unter allen getesteten Reaktionsbedingungen nur eine sehr geringe asymmetrische Induktion erreicht wurde; zudem wurde die Selektivität dieser Addition wenig oder nicht von der Temperatur beeinflußt. Da wir annahmen, daß für die Selektivität sterische Gründe ausschlaggebend sind, wurden die Hydrazone **3–5** hergestellt, deren chirale Pyrrolidineinheiten sterisch anspruchsvoller sind als die SAMP-Einheit. Der Einfluß dieser Modifizierungen wurde aus den Ergebnissen der Addition an die Verbindung **6b** (Tabelle 1, Einträge 4–7) abgeleitet. Es ergab sich eine direkte Korrelation zwischen der Größe des Auxiliars und der Selektivität: Mit dem Benzhydryl-Derivat **3**

## Synthese von enantiomerenreinen $\alpha$ -Alkoxy- $\alpha$ -trifluormethylaldehyden und -carbonsäuren aus Trifluormethylketonen\*\*

Rosario Fernández, Eloísa Martín-Zamora, Carmen Pareja, Juan Vázquez, Elena Díez, Angeles Monge und José M. Lassaletta\*

Die besonderen Eigenschaften, die organischen Verbindungen durch die Einführung von einem oder mehreren Fluoratomen verliehen werden, haben zu zahlreichen Anwendungen unter anderem in der Pharmazie, den Werkstoffwissenschaften und der Agrochemie geführt.<sup>[1]</sup> Diese Tatsache und der Mangel an geeigneten fluorierten Verbindungen natürlichen Ursprungs haben die Suche nach neuen Wegen zu solchen Derivaten angeregt, wobei insbesondere die Synthese von enantiomerenangereicherten trifluormethylsubstituierten Verbindungen für die medizinische Chemie<sup>[2]</sup> und die Werkstoffwissenschaften<sup>[3]</sup> von großer Bedeutung ist. Hierfür sollten die leicht zugänglichen Trifluormethylketone<sup>[4]</sup> geeignete Ausgangsstoffe sein, jedoch sind ihre Umsetzungen mit d<sup>1</sup>-Reagentien zur Herstellung von  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -trifluormethylcarbonylverbindungen bisher kaum untersucht worden.<sup>[5]</sup>

[\*] Dr. J. M. Lassaletta  
Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC-USe  
c/Americo Vespuccio s/n  
Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (Spanien)  
Fax: (+34) 95-4460-565  
E-mail: jmlassa@cica.es

Dr. R. Fernández, Dr. E. Martín-Zamora, C. Pareja, J. Vázquez, E. Díez  
Departamento de Química Orgánica  
Universidad de Sevilla

Dr. A. Monge  
Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid, CSIC

[\*\*] Wir danken der Dirección General de Investigación Científica y Técnica für die finanzielle Unterstützung (Fördernummer PB 94/1429) und dem Ministerio de Educación y Ciencia für das Promotionsstipendium an E.D. und das Postdoktorandenstipendium an E.M.-Z.

Tabelle 1. Synthese der  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -trifluormethylhydrazone 7–11.

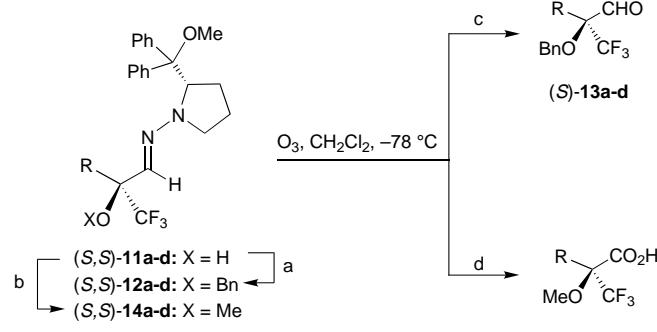
Eintrag	Keton	Hydrazone	Produkte 7–11, d.r. <sup>[a]</sup> Ausbeute [%]	Reinprodukte 11, <sup>[b]</sup> Ausbeute [%]	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> (c = 1, CHCl <sub>3</sub> )
1	6a	5	rac-7a, 90		
2	6a	6	13a, 90	70:30 (S,S)-11a, 63 (R,S)-11a, 27	–170.2 –163.4
3	6b	1	rac-7b, 81		
4	6b	2	8b, 84	54:46 <sup>[c]</sup>	
5	6b	3	9b, 70	64:36 <sup>[c]</sup>	
6	6b	4	10b, 70	71:29 <sup>[c]</sup>	
7	6b	5	11b, 91 <sup>[d]</sup>	81:19 (S,S)-11b, 74 (R,S)-11b, 17	–38.6 –198.3
8	6c	1	rac-7c, 87		
9	6c	5	11c, 90	58:42 (S,S)-11c, 52 (R,S)-11c, 37	–152.7 –154.4
10	6d	1	rac-7d, 80		
11	6d	5	11d, 85 <sup>[d]</sup>	62:38 (S,S)-11d, 49 (R,S)-11d, 36	–175.1 –119.2
12	6e	1	rac-7e, 73		
13	6e	5	11e, 82	51:49 (S,S)-11e, 42 <sup>[e]</sup> (R,S)-11e, 40 <sup>[e]</sup>	–172.1 –152.8

[a]  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch am ungereinigten Reaktionsansatz bestimmt.

[b] Nach Blitzchromatographie,  $de \geq 96\%$ . [c] Nicht trennbare Mischung der Diastereomere. [d] 5% Et<sub>3</sub>N wurde zum Reaktionsansatz gegeben. [e] Konfiguration versuchsweise zugeordnet.

waren die Ergebnisse ein wenig besser (d.r. 64:36) als mit **2**, und mit **4** und **5**, die größere Substituenten in Position 2 des Pyrrolidinrings aufweisen, stieg die asymmetrische Induktion deutlich an (d.r. 71:29 bzw. 81:19). Insgesamt erwies sich die kristalline Verbindung **5** als Reagens der Wahl: Bei ihrer Verwendung konnten die Diastereomere (S,S)- und (R,S)-**11b** problemlos durch eine einfache Blitzchromatographie getrennt werden. Diese Erleichterung der Enantiomerentrennung erwies sich als allgemeines Merkmal des Auxiliars (S)-1-Amino-2-(methoxydiphenylmethyl)pyrrolidin: Alle mit **5** erhaltenen Diastereomerenmischungen konnten einfach chromatographisch getrennt werden (siehe Tabelle 1).

Die Verbindungen (S,S)-**11** wurden in ihre *O*-Benzyllderivate (S,S)-**12** überführt (Scheme 2); die nachfolgende Spaltung des Hydrazons mit Ozon ergab die entsprechenden Aldehyde (S)-**13** in guten Ausbeuten. Darüber hinaus wurden die Verbindungen (S,S)-**11** durch Methylierung  $\rightarrow$ (S,S)-**14**,



Schema 2. Synthese der Verbindungen (S,S)-**12**–**14** und (S)-**13**–**15**. a) BnBr, NaH, DMF; b) MeI, NaH, THF; c) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C; d) NaClO<sub>2</sub>, tBuOH, Isobutene.

Ozonolyse und In-situ-Oxidation der Aldehyde in die Carbonsäuren (S)-**15** umgewandelt. Aus (S)-2-Methoxydiphenylmethyl-1-nitrosopyrrolidin, dem Beiprodukt der Ozonolyse zu **13** bzw. dem Aldehydvorläufer von **15**, wurde das Reagens **5** durch Reduktion (LiAlH<sub>4</sub>) und Kondensation mit Trioxan zurückgewonnen (79–86% Gesamtausbeute). Die Ergebnisse der Synthese der Verbindungen (S)-**12**–(S)-**15** sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Die absolute Konfiguration des bei der Synthese neu gebildeten Asymmetriezentrums wurde beim Nebenisomer (R,S)-**11a** durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt<sup>[9]</sup> (Abb. 1), bei der Verbindung (S)-**15c** durch Vergleich ihres Drehwerts mit dem der kommerziell erhältlichen Mosher-Säure [(S)-MPTA] abgeleitet und bei den Verbindungsreihen **b** und **d** durch Analogieschluß erhalten. Die Verwendung von *ent*-**5** (erhältlich aus D-Prolin) sollte selbstverständlich zu Produkten mit der entgegengesetzten Konfiguration führen.

Tabelle 2. Synthese der Verbindungen (S)-**12**–(S)-**15**.

Hydrazon R (S,S)- <b>11</b>	(S,S)- <b>12</b> , Ausb. [%]	(S)- <b>13</b> , Ausb. [%]	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> <sup>[a]</sup>	(S,S)- <b>14</b> , Ausb. [%]	(S)- <b>15</b> , Ausb. [%]	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> <sup>[a]</sup>
<b>a</b> Me	87	66	–38.5	85	90	–1.1
<b>b</b> Bn	89	84	+43.1	87	72	+24.6
<b>c</b> Ph	82	77	–39.8	73	74	–71.6 <sup>[b]</sup>
<b>d</b> <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	72	74	–24.1	83	80	–8.4

[a]  $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>. [b]  $c = 2$ , MeOH; käufliches (S)-MPTA (Aldrich) hat unter diesen Bedingungen einen [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>-Wert von –73.

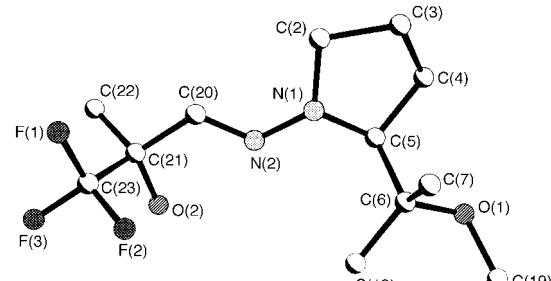


Abb. 1. Struktur von (R,S)-**11a** im Kristall. Die Phenylgruppen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Wir konnten hier zeigen, daß sich als neutrale d<sup>1</sup>-Synthesebausteine reagierende Formaldehydhydrazone problemlos an Trifluormethylketone addieren. Diese Reaktion, verbunden mit der klassischen Hydrazonspaltung, ist die erste allgemeine Methode zur asymmetrischen Synthese enantiomerenreiner quartärer trifluormethylsubstituierter  $\alpha$ -Alkoxy carbonylverbindungen.

#### Experimentelles

Chirale Auxiliare: **3** wurde aus (S)-[3.3.0]-2-Oxo-4,4-diphenyl-1-aza-3-oxabicyclooctan<sup>[10]</sup> durch Hydrogenolyse (Pd/C, H<sub>2</sub>), Nitrosierung

(*t*BuNO<sub>2</sub>), Reduktion (LiAlH<sub>4</sub>, THF) und Kondensation mit Trioxan hergestellt (51 % Gesamtausbeute). **4** und **5** wurden aus den entsprechenden Hydrazinen<sup>[11]</sup> durch Reaktion mit Trioxan synthetisiert und durch Destillation bzw. Flash-Chromatographie gereinigt.

**7a,b–11a,b:** Zu einer Lösung der Hydrazone **1–5** (3 mmol) in Toluol (**a**, 2 mL) oder Cyclohexan (**b**, 5 mL) wurden die Ketone **6a** (6 mmol) bzw. **6b** (12 mmol) gegeben, und die Mischung wurde gerührt, bis dünnenschichtchromatographisch (DC) kein Hydrazon mehr nachweisbar war. Der Ansatz wurde eingeengt und durch Flash-Chromatographie gereinigt.

**7c–e und 11c–e:** Das Hydrazon **1** oder **5** wurde in einem Überschuss (ungefähr 5 Äquiv.) an Keton (**6c–e**) gelöst und die erhaltene Mischung bis zur vollständigen Umsetzung des Hydrazons gerührt (DC). Nichtumgesetztes Keton wurde durch eine Kugelrohrdestillation zurückgewonnen (75–85 %) und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt.

**12** und **14** wurden aus **11** unter Standardbedingungen synthetisiert.

**13:** Ozon wurde durch eine Lösung von **12** (1 mmol) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) bei –78 °C bis zum dauerhaften Auftreten einer blauen Farbe (5–10 min) geleitet. Anschließend wurde Me<sub>2</sub>S (5 mmol) zugefügt und die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt, eingeengt und der erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

**15:** Die Ozonolyse wurde ausgehend von **14** wie für **13** beschrieben durchgeführt, jedoch wurde nur 1 mmol Me<sub>2</sub>S zugegeben. Zur resultierenden Lösung wurden *t*BuOH (12 mL) und Isobutene (10 mL) gegeben. Nach dem Kühlen auf 0 °C wurde eine Lösung von NaClO<sub>2</sub> (10 mmol) und KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (9 mmol) in H<sub>2</sub>O (12 mL) zugetropft und die Mischung 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand mit 1 M NaOH behandelt und mit Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde auf pH 1 angesäuert (HCl) und extrahiert (AcOEt, 10 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeengt und durch Flash-Chromatographie gereinigt.

Eingegangen am 19. Juni 1998 [Z12015]

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Chirale Auxiliare • Fluor • Hydrazone • Nucleophile Additionen

- [1] a) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, **1991**; b) *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications* (Hrsg.: R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow), Plenum, New York, **1994**.
- [2] a) T. Ido, K. Fukushima, T. Irie in *Biomedicinal Aspects of Fluorine Chemistry* (Hrsg.: R. Filler, Y. Kobayashi), Kodansha, Tokio, und Elsevier, Amsterdam, **1982**; b) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (Hrsg.: R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii), Elsevier, Amsterdam, **1993**.
- [3] a) S. Arakawa, K. Nito, J. Seto, *J. Mol. Cryst. Liq.* **1991**, 204, 15; b) R. Buecker, S. M. Kelly, J. Fünfschilling, *Liq. Cryst.* **1990**, 8, 217; c) T. R. Doyle, O. Vogol, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8510; d) Y. Suzuki, T. Hagiwara, I. Kawamura, N. Okamura, T. Kitazume, M. Kakimoto, Y. Imai, Y. Ouchi, H. Takezoe, A. Fukuda, *Liq. Cryst.* **1989**, 6, 167.
- [4] J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. Surya Prakash, G. Olah, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 880–881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 820–821, zit. Lit.
- [5] a) P. Bravo, M. Frigerio, G. Resnati, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4216–4218; b) A. Dondoni, A. Boscarato, P. Formaglio, J.-P. Bégué, F. Benayoud, *Synthesis* **1995**, 654–658.
- [6] a) J. M. Lassaletta, R. Fernández, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3691–3694; b) R. Fernández, C. Gasch, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 471–472; c) D. Enders, R. Syrig, G. Raabe, R. Fernández, C. Gasch, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, *Synthesis* **1996**, 48–52; d) J. M. Lassaletta, R. Fernández, C. Gasch, J. Vazquez, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9143–9160.
- [7] J. M. Lassaletta, R. Fernández, E. Martín-Zamora, E. Díez, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7002–7003; b) E. Díez, F. Fernández, C. Gasch, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, E. Martín-Zamora, J. Vázquez, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5144–5155.

[8] J. M. Lassaletta, R. Fernández, E. Martín-Zamora, C. Pareja, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5787–5790.

[9] Geeignete Kristalle wurden aus niedrigsiedendem Petrolether bei Raumtemperatur gewonnen. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M<sub>r</sub> = 406.44, Kristallgröße 0.1 × 0.4 × 0.4 mm, orthorhombrisches Kristallsystem, Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, a = 7.4267(10), b = 14.081(2), c = 20.344(3) Å, V = 2127.5(5) Å<sup>3</sup>, Z = 4, ρ<sub>ber.</sub> = 1.269 g cm<sup>–3</sup>, 1.76° < θ < 23.32°, Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung (λ = 0.71073 Å), T = 296(2) K, 4500 gesammelte Reflexe, davon 2830 unabhängig [I > 2σ(I)], 362 Parameter, R = 0.0682 (wR = 0.1100). Der Kristall wurde mit Epoxidharz überzogen und auf einem CCD-Diffraktometer vermessen. Die Intensitäten wurden für Lorentz- und Polarisationseffekte korrigiert; es wurde keine Absorptionskorrektur durchgeführt. Die Struktur wurde mit Patterson- und Fourier-Methoden gelöst und anschließend verfeinert. Die Positionen der Wasserstoffatome wurden aus einer Differenzsynthese abgeleitet, ihre Koordinaten und isotropen Temperaturfaktoren wurden verfeinert, außer für H2, dessen Temperaturfaktor konstant gehalten wurde. Die Verfeinerung gegen F<sup>2</sup> nutzte alle Reflexe. Die Wichtungsfaktoren (wR) und alle GOFs beziehen sich auf F<sup>2</sup>, die konventionellen R-Faktoren auf F. Für die Konfiguration an C(5) wurde die im chiralen Auxiliar verwendet. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-102999“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[10] D. J. Bailey, D. O'Hagan, M. Tavasli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 149–153.

[11] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Breña-Valle, V. Buhshan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 691–704.

## Detektion spezifischer nichtkovalerter Zink-fingerpeptid-Oligodesoxynucleotid-Komplexe durch matrixunterstützte Laserdesorptions/Ionisations-Massenspektrometrie\*\*

Edda Lehmann und Renato Zenobi\*

Das Genom aller Retroviren, einschließlich des HIV-1, codiert für ein gag-Polyprotein, das zinkbindende Domänen des Typs CCHC enthält (CCHC = Cys-X<sub>2</sub>-Cys-X<sub>4</sub>-His-X<sub>4</sub>-Cys, X = beliebige Aminosäure).<sup>[1]</sup> Diese Domänen spielen eine wichtige Rolle bei der Erkennung viraler Ribonucleinsäure und bei der Replikation des Virus. Die Wechselwirkung zwischen Peptiden mit solchen Motiven und einsträngigen Nucleinsäuren wurde eingehend untersucht,<sup>[2, 3]</sup> vor allem im Hinblick auf die Entwicklung antiviraler Agentien für die Behandlung von AIDS.<sup>[4]</sup> Die bei diesen Untersuchungen verwendeten Methoden sind zeitaufwendig und teuer. Wir zeigen nun, dass spezifische nichtkovalente Komplexe durch

[\*] Prof. Dr. R. Zenobi, E. Lehmann

Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zentrum  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 1-632-1292  
E-mail: zenobi@org.chem.ethz.ch

[\*\*] Wir danken Stefan Vetter für zahlreiche Diskussionen und seine Unterstützung, Dr. Christophe Masselon für die Aufnahme der FTICR-Massenspektren sowie der Kommission für Technologie und Innovation (KTI, Projekt 3165.1) für finanzielle Unterstützung. E. L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium.