

Ergiebige Herstellung von (*R*)- und (*S*)-3,3,3-Trifluormilchsäure und von (*R*)- und (*S*)-(Trifluormethyl)oxiran

Christoph von dem Bussche-Hünnefeld^[1], Claudio Cescato^[2] und Dieter Seebach*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich, Schweiz

Eingegangen am 13. Juli 1992

Key Words: Resolution by crystallization of diastereoisomeric salts / Perfluoropropylene oxide / Trifluoropyruvate / Capillary GC determination of ratios of enantiomers / Cyclodextrine-derived GC columns / Determination of the sense of chirality by chemical correlation / pK_s of 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoic and 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic acid

Simple Access to (*R*)- and (*S*)-3,3,3-Trifluorolactic Acid and to (*R*)- and (*S*)-(Trifluoromethyl)oxirane

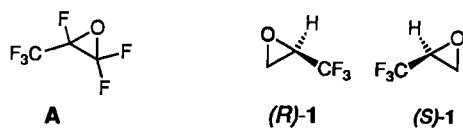
Ethyl trifluoropyruvate (from hexafluoropropylene oxide) is reduced by NaBH_4 to *rac*-trifluorolactic acid which is resolved on a 100-g scale by salt formation with (*R,R*)- and (*S,S*)-2-amino-1-phenyl-1,3-propanediol (readily available intermediates of industrial chloroamphenicol synthesis). The enantiomerically pure trifluorolactic acids (>99% ee by GC analysis on cyclodextrin columns) are converted into (*R*)- and (*S*)-(trifluoromethyl)oxirane in an overall yield of 73% by the following steps: esterification, THP protection of the OH group, LAH

reduction and mesylation to the 2-THP-protected mesylate of 3,3,3-trifluoro-1,2-propanediol, and one-pot deprotection (Dowex 50) and cyclization ($\text{NaOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) in ethylene glycol. The enantiomeric purity of the oxirane (b.p. 39°C, isolated on a 10-g scale) was determined by GC to be >99%. Possible synthetic targets are mentioned which should be accessible in enantiomerically pure form from the (trifluoromethyl)oxirane described here.

Einleitung – Von *rac*-Hexafluorpropylenoxid zu (*R*)- und (*S*)-(Trifluormethyl)oxiran!

Seit einigen Jahren beschäftigt sich unsere Gruppe mit der Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen, die eine CF_3 -Gruppe am Chiralitätszentrum tragen^[3]. Der Ersatz einer CH_3 - durch eine CF_3 -Gruppe kann drastische und höchst überraschende Effekte auf die Reaktivität einer Verbindung und auf die Stereoselektivität einer Reaktion haben^[4]. Auch auf die interessanten Unterschiede in den physiologischen Eigenschaften zwischen nichtfluorierten und Fluor-substituierten Verbindungen wurde schon vielfach hingewiesen^[5,6].

Im Hinblick auf die Tatsache, daß enantiomerenreines Propylenoxid^[7] als Baustein für die Synthese zahlreicher Naturstoffe^[8] Verwendung fand, erschien uns das CF_3 -Analogon besonders attraktiv. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir einen einfachen und ergiebigen Weg, der letztlich von industriell hergestelltem Perfluorpropylenoxid (**A**)^[9] zu den beiden enantiomerenreinen (*R*)- und (*S*)-konfigurierten (Trifluormethyl)oxiranen **1** führt^[10].

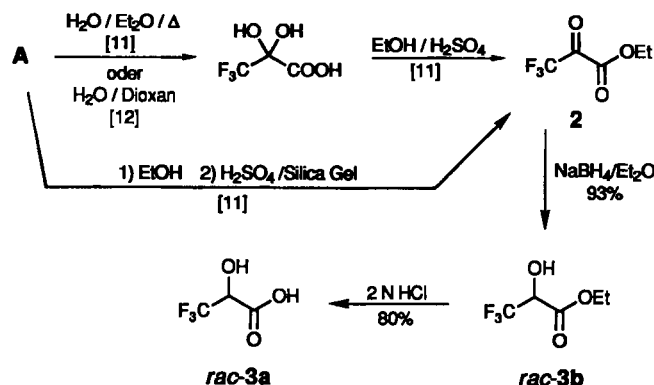


(*R*)- und (*S*)-3,3,3-Trifluormilchsäure

Als gut zugänglicher, achiraler C_3 -Baustein stellte Trifluorbrenztraubensäureester **2** ein zentrales Ausgangsmaterial der vorliegenden Arbeit dar (Schema 1). Dessen Herstellung wurde schon 1966

von Knunyants et al.^[11] sowie von Sianesi et al.^[12] beschrieben. Beide Arbeitsgruppen verwendeten das kommerziell erhältliche Perfluorpropylenoxid^[9] als Vorläufer^[13]. Weitere Synthesen des Oxoesters **2** von England et al.^[14] (SbF_5 -katalysierte $\text{C}_2\text{H}_5\text{F}$ -Eliminierung aus 2-Ethoxyperfluorpropionsäure-ethylester) und Wakselman et al.^[15] (Umsetzung von Oxalsäure mit $\text{Zn}/\text{CF}_3\text{Br}$) sowie anderen Arbeitsgruppen^[16] folgten. Der Ester **2** wurde durch Reduktion mit NaBH_4 und anschließende saure Hydrolyse in guten Ausbeuten (74%) zur stark hygroskopischen, racemischen Säure **3a** umgesetzt^[17,18].

Schema 1. Synthesewege für die Herstellung von Trifluorpyruvat und dessen Reduktion zum Trifluormilchsäure-Derivat



Soweit unsere Literaturrecherchen ergaben, ist die nicht-racemische freie Trifluormilchsäure nur einmal beschrieben, aber unvollständig charakterisiert, und zwar in einer Arbeit, in der der Chiralitätssinn (*R*) der rechts- und (*S*) der links-

drehenden Säure aufgrund der Röntgenstrukturanalyse des Phenethylamids zugeordnet wurde^[19]. *O*-benzyl-geschützte (*S*)-Trifluormilchsäure und deren Methylester wurden vor kurzem beschrieben^[20]. In beiden Arbeiten werden zur Isolierung von als enantiomerenrein bezeichnetem Material letztlich diastereoisomere Zwischenprodukte säulenchromatographisch getrennt.

Um gleichzeitig einen Zugang zu beiden Enantiomeren der Trifluormilchsäure zu schaffen, wurde für die eigene Arbeit eine Racematspaltung über diastereoisomere Salze mit optisch aktiven Aminen als geeignete Methode gewählt^[21]. Der Vorteil gegenüber der Diastereoisomerenbildung bei Umsetzung mit einem chiralen Hilfsstoff unter Ausbildung einer kovalenten Bindung liegt in der einfachen, unter milden Bedingungen möglichen Abtrennung des chiralen Hilfsstoffes. Um auch festzuhalten, welche Amine ohne oder mit geringerem Erfolg getestet wurden, schildern wir im folgenden, wie wir ein für die Racematspaltung von **3a** geeignetes System entwickelten.

Obwohl die Wechselwirkungen, die für die unterschiedlichen Kristallisationseigenschaften zweier diastereoisomerer Salze verantwortlich sind, einen solchen Komplexitätsgrad besitzen, daß nur vage Vorhersagen durch theoretische Überlegungen getroffen werden können, gibt es doch praktische Strategien, die einen dem gewünschten Ziel näher bringen^[22]. Das Problem besteht im Auffinden der geeigneten Reaktionsparameter für die Enantiomerentrennung. Am wichtigsten sind dabei: a) die Wahl der chiralen Base (für die Racematspaltung einer Säure), b) das Auffinden eines geeigneten Lösungsmittels, sowie c) die Verfügbarkeit einer zuverlässigen, wenig aufwendigen Analysemethode zur Verfolgung der erreichten Enantiomerenreinheit.

Das Lösungsmittel: Da aufgrund der Schwierigkeit der theoretischen Betrachtungen noch kein Verfahren gefunden wurde, um die Kristallisationsfähigkeit – insbesondere in Abhängigkeit vom Lösungsmittel – vorauszusagen, ist man weitgehend auf die Experimentierfreude angewiesen. Trotzdem ist es instruktiv, die Ergebnisse zahlreicher in der Literatur beschriebener Racematspaltungen zu betrachten^[23]. So sollte man bei der Wahl des Lösungsmittels berücksichtigen, daß die statistische Auswertung^[22a] von über 800 Racematspaltungen, die via diastereoisomerer Salze durchgeführt wurden, ergab, daß in 81% der Fälle ein Alkohol, Wasser oder Aceton als Lösungsmittel zum Erfolg führte, und allein in 39% der Fälle Ethanol (wäßrig: 17%, wasserfrei: 22%) das Lösungsmittel der Wahl darstellte. Grundsätzlich ergeben sich unterschiedliche Kristallisationseigenschaften in wasserfreiem und wäßrigem Solvens, da im letzteren Fall auch die Kristallisation als Hydrat ermöglicht wird. In den eigenen Arbeiten konnte jedoch bei keinem der durchgeführten Kristallisationsversuche ein positiver Einfluß durch Zusatz von Wasser zum Lösungsmittel beobachtet werden.

Die chirale Hilfsbase: Diese sollte neben der Eigenschaft, diastereoisomere Salze mit der in die Enantiomeren zu trennenden Säure zu bilden, die möglichst unterschiedliche Löslichkeits- und Löseigenschaften haben, im Idealfall auch billig in beiden enantiomeren Formen verfügbar sein. Auch wenn hier wieder das Prinzip des „trial and error“ angewendet werden muß, kann doch eine Orientierung an Enantiomerentrennungen ähnlicher Verbindungen wertvolle Anhaltspunkte geben. Dies soll nicht heißen, daß auch eine noch so kleine Veränderung bei Säure oder Base das Kristallisationsverhalten der Salze nicht vollständig verändern kann (s. u.), sondern es geht hier vielmehr darum, statistisch erfolgreiche Kombinationen mit einzubeziehen. So wurden aus der von Newman

zusammengestellten Sammlung der bis 1980 in der Literatur beschriebenen Racematspaltungen^[24] (diese beschäftigt sich auf über 1000 Seiten allein mit der Enantiomerentrennung von Säuren) solche für die der Trifluormilchsäure „ähnliche“ Verbindungen ausgewertet; dabei ergab sich, daß z. B. Morphin und Brucin besonders „gute Chancen“ haben sollten. Aus übergeordneten Überlegungen führten wir keine Versuche zur geplanten Racematspaltung im 100-g-Maßstab mit diesen Basen durch.

Monitor der Enantiomerenreinheit: Neben der Wahl des Lösungsmittels und des Kristallisationspartners kommt der Bestimmung der erreichten Enantiomerenreinheiten die dritte zentrale Funktion zu. Da es gerade in den Vorversuchen zahlreiche Basen/Lösungsmittel-Kombinationen auszutesten galt, mußte die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse schnell und zuverlässig sein. Da der Drehwert sehr von der Reinheit der Substanz abhängt und derjenige von Trifluormilchsäure nicht bekannt war und erwartungsgemäß relativ (zu den einzusetzenden Basen) klein sein sollte, wurde die etwas aufwendigere aber sehr genaue Methode der gaschromatographischen Enantiomerenreinheitsbestimmung eines Trifluormilchsäure-Derivates, des Esters **3b**, gewählt (siehe Abb. 1).

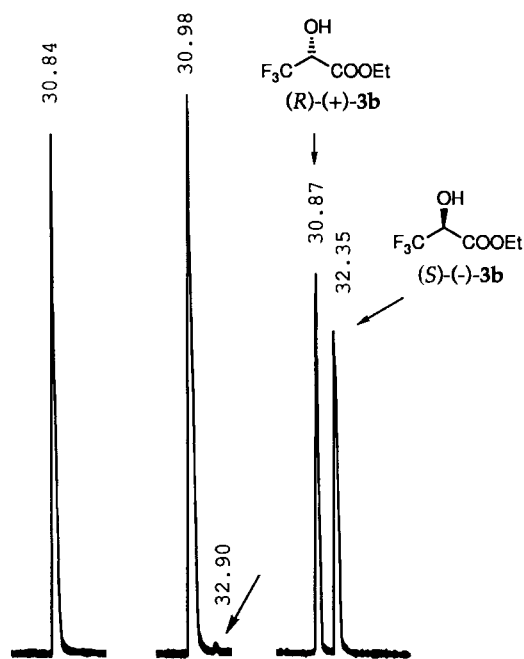


Abb. 1. Gaschromatographische Trennung von (*R*)-(+)- und (*S*)-(-)-3,3,3-Trifluormilchsäure-ethylester an einer chiralen γ -Cyclodextrin-Phase; $T = 50^\circ\text{C} + 0.5^\circ\text{C}/\text{min}$; $p = 1.0$ bar; für die Säulenspezifikation siehe Exp. Teil; gezeigt sind die Signale für eine Probe des (*R*)-Enantiomeren (links), der racemischen Verbindung (rechts) sowie für eine Probe des (*R*)-Enantiomeren mit einem Enantiomerenüberschuß von 99% (Mitte)

Für die Suche nach einer geeigneten Hilfsbase/Lösungsmittel-Kombination für die Racematspaltung von 3,3,3-Trifluormilchsäure (Tab. 1) wurde ein Verfahren verwendet, das in möglichst kurzer Zeit das parallele Testen einer möglichst großen Anzahl von Kombinationen erlaubte. Als Reaktionsgefäße haben sich zu diesem Zweck 5-ml-Pillengläser bewährt, in denen je 1 mmol der hygroskopischen, racemischen Säure **3a** unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1 mmol des entsprechenden Amins versetzt wurde. Dann wurde mit ca. 1 ml des entsprechenden Lösungsmittels verdünnt und kurz im vorgeheizten Ölbad erhitzt. In den Fällen, in denen sich sehr viel kristalliner Niederschlag bildete, wurde in der bis zu dreifachen

Menge an Lösungsmittel versucht, das Salz in der Wärme zu lösen. Sofern die Kristallisation nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur nicht spontan einsetzte, wurde die Lösung zwei- bis dreimal in flüssigem Stickstoff eingefroren und wieder auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Zeigte auch dies keinen Erfolg, wurden einige Tropfen der Lösung auf einem Uhrglas mit einem Glasstab verrieben, währenddessen das Lösungsmittel langsam verdampfte. War immer noch keine Kristallbildung zu beobachten, wurde das Öl auf dem Uhrglas erneut mit ein wenig von dem – dieses Mal aber wasserhaltigen – Lösungsmittel aufgenommen und wie oben geschildert weiterverarbeitet. Dies sollte eine Kristallisation als Hydrat ermöglichen, zeigte aber in keinem der untersuchten Fälle Erfolg. In den Proben, die ein Kristallinat aufwiesen, ließ man die Mischung je nach gebildeter Menge an Kristallen ca. 12 h im Tiefkühler (-25°C ; bei sehr wenig Kristallinat), im Kühlschrank (4°C) oder bei Raumtemperatur stehen. Am folgenden Tag wurde der kristalline Rückstand abfiltriert (ohne nachzuwaschen), die Kristalle wurden in 1–2 ml 2 N HCl gelöst, und die wässrige Phase wurde mit ca. 2 ml Ether extrahiert. Trocknen mit Magnesiumsulfat sowie Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergaben die freie Säure **3a**, die direkt mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in Ethanol in den Ethylester **3b** übergeführt wurde, dessen Enantiomerenreinheit gaschromatographisch bestimmt wurde (Abb. 1). Bei den auf diese Weise untersuchten 42 Hilfsbase/Lösungsmittel-Paaren wurden in der Hälfte der Fälle Kristallinate erhalten, von denen die überwiegende Anzahl jedoch zu keinen verwertbaren Enantiomerenüberschüssen führte (Tab. 1).

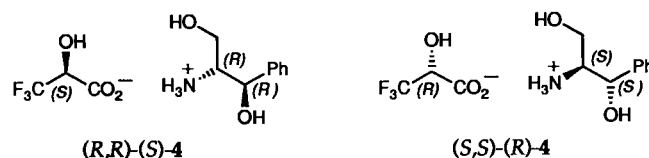
Tab. 1. Ergebnisse der Vorversuche zur Racematspaltung von 3,3,3-Trifluormilchsäure; die Versuche wurden mit jeweils 1 mmol racemischer Säure und 1 Äquiv. des entsprechendenamins durchgeführt; sofern Öle anfielen, wurde zusätzlich noch das mit etwas Wasser versetzte Lösungsmittel getestet; dies brachte jedoch in keinem Fall eine dann einsetzende Kristallisation

Nr.	Name	Amin	Summenformel	Molgewicht	%ee ^{a)}		
					MeOH	AcOEt	Aceton
I	α -Methylbenzylamin	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$	121	Öl	55	b)	
II	3-Methoxy- α -methylbenzylamin	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$	151	Öl	Öl	Öl	
III	<i>p</i> -Nitrophenylethylamin	$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$	166	Öl	8	Öl	
IV	3-Aminobutanol	$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}$	89	Öl	Öl	Öl	
V	Chinin	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	324	6	2	6	
VI	Cinchonin	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	294	Öl	Öl	Öl	
VII	Norephedrin	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$	151	Öl	Öl	Öl	
VIII	Cinchonidin	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	294	43	5 ^{c)}	9	
IX	<i>threo</i> -1-Phenyl-2-amino-1,3-propanediol	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$	167	70	88	63	
X	Pseudoephedrin	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$	165	Öl	Öl	Öl	
XI	N-Methylglucamin	$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5$	195	Öl	Öl	Öl	
XII	α -Amino- ϵ -caprolactam	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	128	20 ^{c)}	1	2	
XIII	<i>threo</i> -1-Phenyl-2-dimethylamino-1,3-propanediol	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	195	14	10	12	
XIV	<i>p</i> -Isopropyl-phenylethylamin	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$	163	32	7	23	

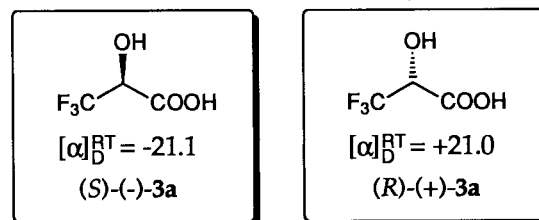
^{a)} Bestimmt durch Gaschromatographie nach Überführung der freigesetzten Säure in den Ethylester **3b** (TMSCl/EtOH). – ^{b)} Extrem langsame Kristallisation. – ^{c)} Im Vergleich zur Kristallisation in den beiden anderen Lösungsmitteln wurde in diesem Lösungsmittel eine Anreicherung des anderen Enantiomeren der Säure erhalten; auch wenn die Salze von sechs der getesteten Basen unabhängig vom Lösungsmittel eine Kristallbildung zeigten, waren die bei der Säure **3a** erzielten Enantiomerenüberschüsse doch teilweise stark lösungsmittelabhängig [VIII · **3a** in Essigester führte zu (S)-**3a** mit 5% ee, in Methanol zu (R)-**3a** mit 43% ee].

Die beschriebenen Voruntersuchungen führten letztlich zur Racematspaltung der Trifluormilchsäure über die Salze (R,R)-(S)-**4** und (S,S)-(R)-**4** mit dem in beiden enantiomeren Formen zugänglichen *threo*-2-Amino-1-phenyl-1,3-propanediol^[25] (siehe Schema 2 und Beschreibung der Versuche^[26]).

Schema 2. Enantiomerentrennung der Trifluormilchsäure, sowie Drehwerte und Chiralitätssinn (siehe Lit.^[19] und Schema 4)



je ca. 60% d. Th. / 97%ee nach einer Umkristallisation
je ca. 50% d. Th. / >99%ee nach zwei Umkristallisationen
aus Essigester / Methanol



Bei der Freisetzung der Hydroxysäure **3a** aus dem Ammonium-Salz **4** trat dann eine Komplikation auf: Aufgrund der geringen Löslichkeit des verwendeten Amins konnte dieses nur durch kontinuierliche Extraktion einer basisch gestellten (ca. 1–2 N NaOH) Lösung von der Säure abgetrennt werden; dabei racemisierte aber die Säure **3a** langsam, der Enantiomerenüberschuß nahm in 65 h von >99% ee auf 18% ee ab. Deshalb mußte die Säure in saurem Medium vom Amin freigesetzt werden (siehe Beschreibung der Versuche). Die Säuren (R)- und (S)-**3a** und aus ihnen die Ester **3b** wurden so routinemäßig im 20-g-Maßstab hergestellt.

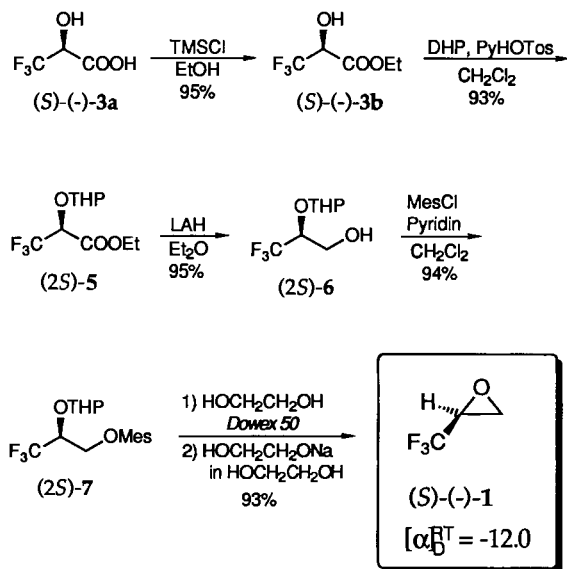
(R)- und (S)-(Trifluormethyl)oxiran (**1**) aus (R)- und (S)-Trifluormilchsäure-ethylester (**3b**)

In racemischer Form wurde das Epoxid **1** bereits im Jahre 1952 von McBee und Burton hergestellt (aus Trifluoraceton durch Bromierung, Reduktion und Ringschluß^[27,28]). Erste Hinweise auf nicht-racemisches (Trifluormethyl)oxiran finden sich in zwei japanischen Patenten der Nippon Mining AG von 1983 und 1985^[29]. Darin wird die mikrobielle Epoxidierung von 3,3,3-Trifluorpropen mit *Nocardia corallina* beschrieben, das Produkt jedoch nur durch ein GC/MS-Experiment nachgewiesen. Durch chemische Korrelation wurde später die Enantiomerenreinheit zu 75% ee bestimmt^[30]. Diesem Zugang zu nicht-racemischem **1** haften zwei grundsätzliche Nachteile an. Erstens kann nur ein Enantiomer, nämlich die (S)-(–)-Form erhalten werden, und zweitens erscheint die Durchführbarkeit einer weiteren Enantiomerenanreicherung zweifelhaft.

Die einzelnen Schritte der Überführung von Trifluormilchsäure (20-g-Ansätze!) in das Epoxid (R)- oder (S)-**1** sind in Schema 3 zusammengestellt. Die Gesamtausbeute beträgt

73%, wobei allerdings einige wichtige Punkte zu beachten sind: (a) Letzte Spuren von EtOH müssen wegen der Flüchtigkeit des Esters **3b** durch azeotrope Destillation mit Pentan aus diesem entfernt werden. (b) HCl-Spuren müssen vor der Umsetzung zum THP-geschützten Ester (**3b** → **5**) durch Digerieren der CH₂Cl₂-Lösung mit festem NaHCO₃ entfernt werden. (c) Das für die Reduktion zum Alkohol **6** verwendete LiAlH₄ muß zur Erzielung guter Ausbeuten gereinigt werden. (d) Mesylierung zu **7** hat gegenüber Tosylierung den Vorteil, daß überschüssiges Sulfonsäurechlorid im Hochvakuum abgepumpt werden kann, was eine weitere Reinigung unnötig macht. (e) Entschützen von **7** und Ringschluß sind aus folgenden Gründen heikel: das Hydroxymesylat-Zwischenprodukt ist in Substanz instabil, muß aber frei von flüchtigen Beimischungen sein, weil das aus ihm gebildete Epoxid **1** einen Siedepunkt von 39 °C hat! Um diese Probleme zu umgehen, wurde nach einem Lösungsmittel gesucht, das sich sowohl für die THP-Abspaltung als auch für die Cyclisierung eignet. Dabei stießen wir auf Ethylenglycol, das als protisches Lösungsmittel für das Entschützen verwendet werden kann und sich, wie in der Patentliteratur beschrieben^[31], auch als Medium für die Epoxid-Bildung eignet. Die zur Spaltung des THP-Ethers verwendete Säure (Dowex 50, saures Ionentauscherharz) wurde nach beendeter Reaktion abfiltriert, und die resultierende Ethylenglycol-Lösung mit Argon im Vakuum gespült, um eventuell vorhandene, die Reinheit von **1** beeinträchtigende, flüchtige Komponenten zu entfernen. Für die Cyclisierung führte der Einsatz von Natrium-Ethylenglycolat als Base zum Erfolg, wobei das Epoxid **1** im Vakuum in guten Ausbeuten aus der Reaktionslösung ausgetrieben wurde.

Schema 3. Epoxid (S)-(-)-**1** aus (S)-(-)-Trifluormilchsäure



Mehrere alternative Wege vom Ester **3b** zum Epoxid **1** wurden ebenfalls versucht, aber weder die von Ellis und Golding für die entsprechende Umwandlung von Milchsäureester in Propylenoxid^[7b] benutzte raffinierte Strategie, noch die Mitsunobu-Cyclisierung^[32] des Propandiols konnte auf das CF₃-Analoge erfolgreich

angewendet werden. Trotz der verminderten Nucleophilie der OH-Gruppe in 2-Stellung von 3,3,3-Trifluor-1,2-propandiol (in 65% aus **3b** zugänglich) gelang es nicht, Bedingungen zu finden, unter denen dieses selektiv in das primäre Tosylat übergeführt werden konnte, was die Verwendung von Schutzgruppen bei der Transformation **3b** → **1** überflüssig gemacht hätte. Auch mit der Veresterung der primären OH-Gruppe von *rac*-3,3,3-Trifluor-1,2-propandiol mit Campher-10-sulfonsäure, Diastereoisomerentrennung und Basen-cyclisierung hatten wir kein Glück.

Bestimmung der Enantiomerenreinheit und des Chiralitätssinnes von (R)- und (S)-**1**

Das oben erwähnte, durch mikrobielle Epoxidierung erhaltene Oxiran **1** wurde durch Ringöffnung mit Heptyl-Grignard-Reagenz mit dem bekannten^[33] (S)-(-)-1,1,1-Trifluor-2-decanol korreliert^[30]. Wir benutzten zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **1** wiederum die gaschromatographische Methode (siehe Abb. 2). Diese Analyse zeigt, daß wir auf dem Weg von Trifluormilchsäure zum Epoxid **1** keinen Verlust an Enantiomerenreinheit zu verzeichnen haben.

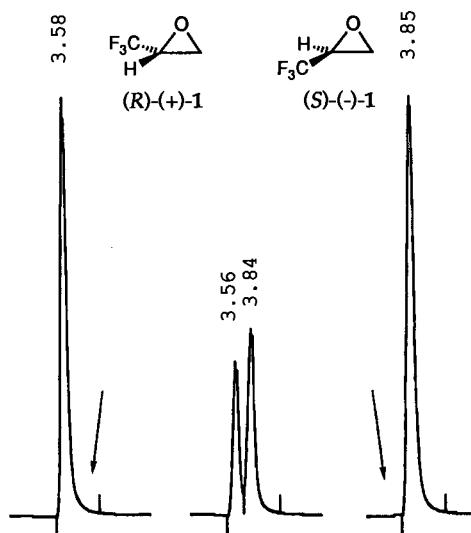
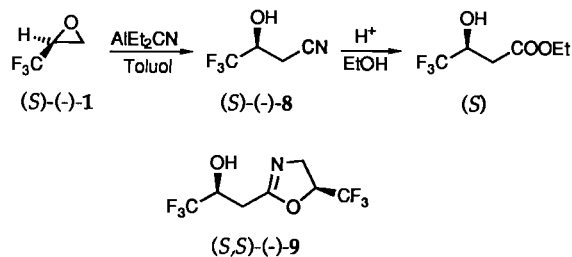


Abb. 2. Gaschromatogramme von (R)-(+)-**1**, *rac*-**1** und (S)-(-)-**1**; aufgrund des niedrigen Siedepunktes der zu untersuchenden Verbindung wurde eine Probe der über der Flüssigkeit **1** befindlichen Gasphase appliziert; zur Spezifikation der verwendeten β-Cyclodextrin-Phase siehe Beschreibung der Versuche

Schema 4. Ringöffnung von **1** mit Diethylaluminiumcyanid und Korrelation mit 4,4,4-Trifluor-3-hydroxybuttersäureethylester



260 ml Essigester lieferte feine, farblose Kristalle mit einer Ausb. von 67.7 g (62%, 97% ee). Eine weitere Umkristallisation aus 140 ml Methanol und 200 ml Essigester ergab 55.5 g (51%, $\geq 99\%$ ee) des Ammonium-Salzes (S,S)-(R)-4. Die Mutterlaugen der beiden Umkristallisationen wurden eingeeengt, und die daraus zurückgewonnene Säure wurde bei weiteren Racematspaltungen weiter mit eingesetzt. — $[\alpha]_D^{25} = +36.4$ ($c = 1.14$, C_2H_5OH). — Schmp. 172.6–172.8 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3417\text{ cm}^{-1}$ (br.), 3040, 2951, 2760, 2660, 2622, 2521, 1663, 1642, 1583, 1524, 1495, 1478, 1457, 1422, 1368, 1347, 1264, 1174, 1119, 1107, 1081, 1065, 1037, 1027. — 1H -NMR (CD_3OD): $\delta = 3.27\text{--}3.33$ (m, 1H, $CHNH_3^+$), 3.41 (dd, $J_1 = 11.7$, $J_2 = 6.0$, 1H, CHH), 3.54 (dd, $J_1 = 11.7$, $J_2 = 3.6$, 1H, CHH), 4.14 (q, $J_{HF} = 8.1$, 1H, $CHCO_2^-$), 4.74 (d, $J = 8.8$, 1H, $CHPh$), 7.30–7.45 (m, 5H, Ph-H). — ^{13}C -NMR (CD_3OD): $\delta = 59.81$ (CH_2), 60.35 ($CHNH_3^+$), 72.02 (q, $J_{CF} = 30.1$, CCO_2^-), 72.23 ($CHPh$), 125.55 (q, $J_{CF} = 281.6$, CF_3), 127.93 (Ph-C), 129.66 (C-*p*), 129.28 (Ph-C), 142.01 (C-*i*), 171.70 (CO_2^-). — ^{19}F -NMR (CD_3OD): $\delta = -76.70$ (dd, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.4$, CF_3).

$C_{12}H_{16}F_3NO_5$ (311.3) Ber. C 46.31 H 5.18 F 18.31 N 4.50
Gef. C 46.35 H 5.20 F 18.41 N 4.52

(1*R*,2*R*)-2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-phenylethylammonium-(S)-3,3,3-trifluorlactat [(R,R)-(S)-4]: 24.1 g (0.17 mol) der am (S)-Enantiomeren angereicherten Trifluormilchsäure wurden in 150 ml siedendem Essigester mit einer Suspension von 27.9 g (0.17 mol) (R,R)-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol in 250 ml siedendem Essigester versetzt. Das gebildete Ammonium-Salz (40.9 g) ergab nach Umkristallisation aus 120 ml Methanol/530 ml Essigester 34.8 g (50%) diastereomeren- und enantiomerenreines (R,R)-(S)-4. — $[\alpha]_D^{25} = -36.6$ ($c = 1.36$, C_2H_5OH).

(R)-(+)-3,3,3-Trifluormilchsäure [(R)-(+)-3a]: 41.2 g (0.13 mol) des Ammonium-Salzes (S,S)-(R)-4 wurden in 1900 ml 2 N HCl gelöst, und die Lösung wurde sechsmal mit je 500 ml Ether extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels im RV und im HV ergaben die kristalline, stark hygroskopische Säure (R)-(+)-3a mit einer Ausb. von 18.6 g (98%). Eine analytische Menge wurde bei 30 °C im HV sublimiert und unter Argon für die Analysen vorbereitet. — $[\alpha]_D^{25} = +21.0$ ($c = 1.98$, C_2H_5OH). — Schmp. 72.2–73.0 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400\text{ cm}^{-1}$ (br.), 2917, 2844, 1748, 1620, 1435, 1345, 1258, 1198, 1136. — 1H -NMR (CD_3OD): $\delta = 4.57$ (q, $J_{HF} = 7.6$, 1H, 2-H). — ^{13}C -NMR (CD_3OD): $\delta = 71.0$ (q, $J_{CF} = 31.8$, C-2), 124.6 (q, $J_{CF} = 282.4$, C-3), 169.6 (C-1). — ^{19}F -NMR (CD_3OD): $\delta = -77.0$ (d, $J_{FH} = 7.5$, CF_3). — MS: m/z (%) = 145 (8) [$M^+ + 1$], 117 (12), 99 (14), 80 (100), 69 (12), 60 (11), 51 (18), 45 (20), 29 (27), 19 (10).

$C_3H_3F_3O_3$ (144.0) Ber. C 25.02 H 2.10 F 39.56
Gef. C 24.86 H 2.16 F 39.78

(S)-(–)-3,3,3-Trifluormilchsäure [(S)-(–)-3a]: $[\alpha]_D^{25} = -21.1$ ($c = 0.73$, C_2H_5OH).

(S)-3,3,3-Trifluormilchsäure-ethylester [(S)-(–)-3b]: 16.0 g (0.11 mol) Säure (S)-(–)-3a wurden in 300 ml Ethanol mit 30.2 g (0.28 mol) $TMSCl$ versetzt und 15 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Ethanol über eine Vigreux-Kolonne (30 cm) abdestilliert und der Destillationsrückstand zweimal in insgesamt 750 ml Pentan aufgenommen und dieses wieder abdestilliert. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation (80 °C/300 mbar); Ausb. 19.0 g (99%). Zur Abtrennung der letzten Spuren von HCl kann der Ester in CH_2Cl_2 gelöst und, mit $NaHCO_3$ versetzt, gerührt werden. Filtration und Einengen des Lösungsmittels im RV ergeben säurefreien Ester. — $[\alpha]_D^{25} = -7.4$ ($c = 1.01$, C_2H_5OH). — IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 3520\text{ cm}^{-1}$, 3487, 3440, 3410, 1745, 1475, 1467, 1445,

1370, 1350, 1305, 1250, 1140, 1105, 1015, 950. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.35$ (t, $J = 7.2$, 3H, CH_3), 3.39–3.41 (m, 1H, OH), 4.38 (m, 2H, CH_2), 4.48 (q, $J = 7.0$, 1H, CH). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 14.0$ (CH_3), 63.8 (CH_2), 70.0 (q, $J_{CF} = 33.4$, C-2), 122.4 (q, $J_{CF} = 283.3$, C-3), 167.6 (C-1). — ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): $\delta = -76.70$ (dd, $J_1 = 7.1$, $J_2 = 1.4$, CF_3). — MS: m/z (%) = 173 (2) [$M^+ + 1$], 145 (3), 129 (9), 110 (4), 99 (28), 80 (100), 69 (13), 59 (13), 51 (11), 45 (8), 29 (63), 18 (33).

$C_5H_7F_3O_3$ (172.1) Ber. C 34.90 H 4.10 F 33.11
Gef. C 34.89 H 4.24 F 33.14

(R)-3,3,3-Trifluormilchsäure-ethylester [(R)-(+)-3b]: $[\alpha]_D^{25} = +7.5$ ($c = 1.22$, C_2H_5OH). — Schmp. 61.8–62.8 °C.

(2*R*)-3,3,3-Trifluor-2-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'-H-pyran-2'-yloxy)-milchsäure-ethylester [(2*R*)-5]: 17.1 g (99.0 mmol) des Hydroxyesters (R)-(+)-3b wurden in 300 ml CH_2Cl_2 gelöst und 18.0 ml (0.20 mol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (DHP) sowie eine Spatelspitze Pyridinium-*p*-toluolsulfonat hinzugefügt. Nach 5 stdg. Rühren bei RT zeigte das ^{19}F -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches kein Edukt mehr an. Die Reaktionslösung wurde in 400 ml Ether gegossen und mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. und ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Die Reinigung des erhaltenen Öls erfolgte durch Abdestillieren von restlichem DHP bei RT im HV; Ausb. 23.6 g (93%) (2*R*)-5. Eine analytische Probe des erhaltenen Öls wurde durch FC [Ether/Pentan (1:9)] weiter gereinigt. Die folgenden Daten beziehen sich auf das Diastereomerengemisch. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2940\text{ cm}^{-1}$, 1760, 1445, 1390, 1370, 1330, 1270, 1215, 1180, 1140, 1100, 1035, 1020, 970, 905, 875, 815. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.30\text{--}1.35$ (m, 3H, CH_3), 1.54–1.93 (m, 6H, 5'- H_2 , 6'- H_2 , 7'- H_2), 3.50–3.62 (m, 1H, 4'- H_A), 3.74–3.91 (m, 1H, 4'- H_B), 4.25–4.36 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.55 (q, $J_{HF} = 6.9$, Diast. A, 1H, 2-H), 4.69 (q, $J = 7.1$, Diast. B, 1H, 2-H), 4.84 (t, $J = 2.7$, Diast. B, 1H, 2'-H), 4.89 (t, $J = 3.05$, Diast. A, 1H, 2'-H). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 13.9$ (CH_3), 18.1 (C-6'), 25.0 (C-5'), 29.6 (C-7'), 61.5 (OCH_2CH_3), 62.1 (C-4'), 71.9 (q, $J_{CF} = 32.2$, Diast. B, C-2), 74.0 (q, $J_{CF} = 31.6$, Diast. A, C-2), 96.6 (Diast. B, C-2'), 100.1 (Diast. A, C-2'), 122.3 (q, $J_{CF} = 281.5$, Diast. B, C-3), 122.7 (q, $J_{CF} = 283.1$, Diast. A, C-1), 165.1 (C-1). — ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): $\delta = -74.8$ (d, $J_{FH} = 7.1$, Diast. B, CF_3), -73.9 (d, $J_{FH} = 7.1$, Diast. A, CF_3). — MS: m/z (%) = 255 (1) [$M^+ - 1$], 201 (1), 145 (5), 117 (5), 101 (23), 85 (100), 84 (14), 67 (13), 57 (25), 56 (52), 55 (23), 41 (54), 29 (59).

$C_{10}H_{15}F_3O_4$ (256.2) Ber. C 46.88 H 5.90 F 22.24
Gef. C 46.98 H 5.97 F 22.60

(2*R*)-3,3,3-Trifluor-2-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'-H-pyran-2'-yloxy)-1-propanol [(2*R*)-6]: 2.90 g (77.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 60 ml wasserfreiem Ether unter Ar vorgelegt. Dazu wurde eine Lösung von 19.9 g (77 mmol) des geschützten Esters (2*R*)-5 in 60 ml wasserfreiem Ether unter Eiskühlung und Rühren langsam getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Kühlbad entfernt, worauf noch 1 h bei RT gerührt wurde, bis durch DC kein Ester 5 mehr nachgewiesen werden konnte. Durch Zugabe von 20 ml H_2O und 10 ml 15proz. KOH -Lsg. wurde hydrolysiert. Der Reaktionskolben wurde mit weiteren 100 ml H_2O gespült, bevor die Phasen getrennt wurden und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet, anschließend wurde das Lösungsmittel zuerst im RV und dann im HV vollständig entfernt; Ausb. 15.7 g (95%). Der Alkohol konnte ohne Reinigung weiterverwendet werden. Eine analytische Probe wurde durch FC [Ether/Pentan (1:5)] gereinigt. Die folgenden Daten beziehen sich auf das Diastereomerengemisch. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3620\text{ cm}^{-1}$, 3460, 2950, 2860, 1455, 1440, 1410, 1355, 1275, 1175, 1135, 1035, 970, 870. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.50\text{--}1.93$ (m, 6H, 5'- H_2 , 6'- H_2 , 7'- H_2), 2.39 (t,

$J = 6.4$, Diast. A, 1 H, OH), 3.28 (dd, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 3.3$, Diast. B, 1 H, OH), 3.53–3.61 (m, 1 H, 4'-H), 3.69–4.11 (m, 3 H, 1-H₂, 4'-H), 4.14–4.24 (m, 1 H, 2-H), 4.64 (dd, $J_1 = 4.4$, $J_2 = 1.9$, Diast. B, 1 H, 2'-H), 4.94 (m, Diast. A, 1 H, 2'-H). — ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 18.9$ (Diast. B, C-6'), 20.4 (Diast. A, C-6'), 24.9 (Diast. A, C-5'), 25.1 (Diast. B, C-5'), 30.1 (Diast. B, C-7'), 30.8 (Diast. A, C-7'), 59.9 (Diast. B, C-1), 60.5 (Diast. A, C-1), 62.6 (Diast. B, C-4'), 64.9 (Diast. A, C-4'), 73.9 (q, $J_{\text{CF}} = 29.3$, Diast. B, C-2), 78.4 (q, $J_{\text{CF}} = 29.3$, Diast. A, C-2), 97.9 (Diast. B, C-2'), 101.6 (Diast. A, C-2'), 123.9 (q, $J_{\text{CF}} = 282.5$, Diast. A, C-3), 124.2 (q, $J_{\text{CF}} = 282.5$, Diast. B, C-2). — ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -76.69$ (d, $J_{\text{FC}} = 7.1$, Diast. A, CF₃), -75.42 (d, $J_{\text{FC}} = 7.1$, Diast. B, CF₃). — MS: m/z (%) = 213 (5) [$\text{M}^+ - 1$], 169 (6), 159 (6), 156 (6), 149 (6), 141 (15), 126 (14), 113 (13), 101 (10), 87 (34), 86 (28), 85 (100), 84 (43), 57 (43), 56 (64).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$ (214.2) Ber. C 44.86 H 6.12 F 26.61
Gef. C 44.75 H 5.93 F 26.70

Methansulfonsäure-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-(3',4',5',6'-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propylester [(2S)-7]: Zu 21.0 g (98.0 mmol) des Alkohols (2S)-6, gelöst in 400 ml CH_2Cl_2 , 31.6 ml (392 mmol) Pyridin und 13.4 g (117 mmol) Methansulfonsäurechlorid wurde eine Spatelspitze Pyridinium-*p*-toluolsulfonat gegeben und die Mischung bei RT gerührt. Nach 28 h war im ^{19}F -NMR-Spektrum der Reaktionslösung kein Edukt mehr erkennbar. Das Reaktionsgemisch wurde in 500 ml Ether gegossen und einmal mit 200 ml Wasser, viermal mit je 150 ml ges. CuSO_4 -Lsg. und zweimal mit 200 ml ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im RV entfernt. Überschüssiges Mesylchlorid wurde im HV bei RT abdestilliert; Ausb. 26.7 g (94%). Eine analytische Probe wurde durch FC [Ether/Pentan (1:1)] gereinigt. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2949 \text{ cm}^{-1}$, 1457, 1412, 1354, 1261, 1166, 1036, 960, 904, 816, 600. — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.52$ –1.86 (m, 6 H, 5'-H₂, 6'-H₂, 7'-H₂), 3.08 (s, Diast. A, 3 H, CH₃), 3.09 (s, Diast. B, 3 H, CH₃), 3.54–3.61 (m, 1 H, 4'-H), 3.85–3.97 (m, 1 H, 4'-H), 4.30–4.42 (m, 2 H, 2-H₂), 4.46–4.57 (m, 1 H, 2-H), 4.89 (m, Diast. B, 1 H, 2'-H), 4.93 (m, Diast. A, 1 H, 2'-H). — ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 18.4$ (Diast. B, C-6'), 18.8 (Diast. A, C-6'), 25.1 (C-5'), 29.9 (Diast. B, C-7'), 30.1 (Diast. A, C-7'), 37.7 (CH₃), 62.0 (Diast. B, C-1), 62.8 (Diast. A, C-1), 65.8 (Diast. A, C-4'), 66.4 (Diast. B, C-4'), 71.4 (q, $J_{\text{CF}} = 29$, Diast. A, C-2), 71.9 (q, $J_{\text{CF}} = 29$, Diast. B, C-2), 97.9 (Diast. A, C-2'), 99.8 (Diast. B, C-2'), 123.7 (q, $J_{\text{CF}} = 284$, Diast. A, C-3), 124.1 (q, $J_{\text{CF}} = 284$, Diast. B, C-3). — ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -75.7$ (d, $J_{\text{FC}} = 6$, Diast. B, CF₃), -75.3 (d, $J_{\text{FC}} = 6$, Diast. A, CF₃). — MS: m/z (%) = 291 (2) [$\text{M}^+ - 1$], 274 (4), 234 (6), 209 (1), 191 (8), 169 (1), 141 (100), 123 (4), 109 (8), 97 (14), 85 (90), 56 (86), 41 (49), 29 (26), 15 (14).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ (292.3) Ber. C 36.99 H 5.17 F 19.50 S 10.97
Gef. C 37.02 H 5.28 F 19.44 S 11.02

(S)-(-)-(Trifluormethyl)oxiran [(S)-(-)-1]: 26.6 g (91.0 mmol) des THP-geschützten Mesylats (2S)-7 wurden in 340 ml Ethylenglycol gelöst. Nach Zugabe von 8.7 g Dowex 50 (saures Ionentauscherharz) wurde die Lösung während 4 h bei RT geschüttelt, bis das ^{19}F -NMR-Spektrum der Reaktionslösung kein Signal mehr für das THP-geschützte Mesylat aufwies. Das saure Ionentauscherharz wurde unter Ar abfiltriert. Die auf diese Weise erhaltene Lösung von ungeschütztem Mesyloxyalkohol wurde erst während 1 h im HV gerührt, dann im Vakuum 15 min mit Ar gespült, um alle flüchtigen Bestandteile zu entfernen. Anschließend wurden 54.1 ml (108 mmol) einer 2 M Lösung von Natriumethylenglycolat in Ethylenglycol (4.70 g Na, 0.20 mol, in 101 ml Ethylenglycol) innerhalb ca. 30 min langsam zugetropft. Das dabei entstehende Epoxid (S)-1 wurde unter HV aus der Reaktionslösung abdestilliert und in zwei Kühlfallen (-134°C , fl. N_2 /Pentan) aufgefangen. Nach beendeter

Zugabe der Base wurde noch 15 min gerührt und anschließend die Reaktionslösung erneut 15 min mit Ar gespült. So konnten 9.50 g (93%) des Epoxids 1 isoliert werden. Eine analytische Probe wurde durch Abdestillieren einer tiefer siedenden Verunreinigung gereinigt. — $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.0$ ($c = 1.5$, CHCl_3). — Sdp. ca. 39°C . — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3010 \text{ cm}^{-1}$, 2949, 1618, 1486, 1433, 1286, 1258, 1072, 996, 912, 848. — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.90$ –2.95 (m, 1 H, 1-H), 2.98–3.00 (m, 1 H, 1-H), 3.39–3.46 (m, 1 H, 2-H). — ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 43.8$ (C-1), 48.9 (q, $J_{\text{CF}} = 41.5$, C-2), 123.4 (q, $J_{\text{CF}} = 275.1$, C-3). — ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -75.76$ (dd, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 1.1$, CF₃). — MS: m/z (%) = 112 (77) [M^+], 93 (15), 82 (31), 79 (7) 69 (45), 64 (30), 51 (46), 43 (36), 33 (44), 29 (100), 15 (75).

$\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{O}$ (112.1) Ber. C 32.16 H 2.70 Gef. C 32.21 H 2.63

(R)-(+)-(Trifluormethyl)oxiran [(R)-(+)-1]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.9$ ($c = 7.18$, CHCl_3).

[1] Teil der Doktorarbeit von C. v. d. B.-H., Dissertation ETH Nr. 9839, Zürich, 1992.

[2] C. Cescato, Diplomarbeit ETH, Zürich, WS 1991/92.

[3] [3a] D. Seebach, P. Renaud, W. B. Schweizer, M. F. Züger, M. J. Brienne, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1843–1853. — [3b] D. Seebach, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2342–2349. — [3c] D. Seebach, A. K. Beck, P. Renaud, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 96–97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 98–99. — [3d] M. Acs, C. von dem Bussche, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 90–92. — [3e] A. K. Beck, M. Gautschi, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 291–295. — [3f] C. von dem Bussche-Hünnefeld, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1273–1281. — [3g] D. Seebach, M. Gautschi, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1061–1062; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1083–1085.

[4] [4a] *Fluorine-Containing Molecules* (Hrsg.: J. F. Liebman, A. Greenberg, W. R. Dolbier, Jr.), VCH, Weinheim, **1988**. — [4b] E. E. Smart, „Fluorocarbons“, in *The Chemistry of Functional Groups* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappaport), Suppl. D, Part 1, John Wiley & Sons, Chichester, **1983**, p. 603–655. — [4c] M. Hudlicky, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed., Ellis Horwood Limited, Chichester, **1976**; Nachdruck: Simon and Schuster, Prentice Hall Building, Englewood Cliffs, NJ 07632. — [4d] R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, Wiley Interscience Publication, New York, NY, **1973**. — [4e] W. A. Sheppard, C. M. Sharts, *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin, New York, **1969**.

[5] Für einen Vergleich von physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften fluorierter und nichtfluorierter Verbindungen siehe auch: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367.

[6] [6a] J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *3123*–3197. — [6b] J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1991**.

[7] [7a] S. J. Kuhn, *US Patent 3673264*, **1972** [*Chem. Abstr.* **1977**, *77*, 139786]. — [7b] B. T. Golding, D. R. Hall, S. Sakrikar, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1214–1220; M. K. Ellis, I. T. Golding, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 140–146. — [7c] J. Gombo E. Haslinger, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2645–2647. — [7d] B. Seuring, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1175–1180. — [7e] V. Schurig, B. Koppenhöfer, W. Bürkle, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 993–995; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 937–939; B. Koppenhöfer, R. Weber, V. Schurig, *Synthesis* **1982**, 316–318. — [7f] L. R. Hillis, R. C. Ronald, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3348–3349.

[8] Einige Beispiele mit Betonung auf eigene Arbeiten sind: [8a] P. renophorin: D. Seebach, M. Pohmakotr, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 843–846; B. Seuring, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 2044–2073; R. S. Mali, M. Pohmakotr, B. Weidmann, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2272–2284. — [8b] (+)-Grahamimycin: W. Seidel, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *2*, 159–162. — [8c] (+)-Milbemycin: A. G. M. Barrett, R. A. I. Carr, S. V. Attwood, G. Richardson, N. D. A. Walshe, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4840–4856. — [8d] Nonactin: U. Schmidt, G. Gambos, E. Haslinger, H. Zak, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2628–2644. — [8e] (+)-Aspicilin: G. Quinkert, N. Heim, J. Glei neberg, U. M. Billhardt, V. Autze, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 363–365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 362–364.

- [9] Ausgangsmaterial für die Produktion von verschiedenen Fluorhaltigen Polymeren. Für eine Übersicht siehe: H. Millauer, W. Schwertfeger, G. Siegmund, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 164–182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 161–179.
- [10] Bevor wir den hier beschriebenen Weg zu enantiomerenreinem **1** über Trifluormilchsäure beschritten, hatten wir – ohne großen Erfolg – versucht, die in beiden Enantiomeren leicht zugängliche 4,4,4-Trifluor-3-hydroxybuttersäure^[3d] durch Decarboxylierung mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{Pyridin}$ ^[10a] direkt oder durch Hundsdiäcker-Abbau über das entsprechende Bromhydrin^[10b] in **1** zu überführen. Die beste Ausbeute, mit der wir z.B. (S)-1-Brom-3,3,3-trifluor-2-propanol isolieren konnten, lag bei ca. 15%. — ^[10a] B. B. Snider, T. Kwon, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1956–1968. — ^[10b] S. J. Cristol, W. C. Firth, Jr., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 280; A. I. Meyer, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3405–3406; J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3265–3271; Übersichten: C. V. Wilson, *Org. React.* **1957**, 9, 332–387; R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Org. React.* **1972**, 9, 279–421.
- [11] I. L. Knunyants, V. V. Shokina, V. V. Tyuleneva, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1966**, 169, 594–597 [*Chem. Abstr.* **1966**, 65, 15218e].
- [12] D. Sianesi, A. Pasetti, F. Tarli, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2312–2316.
- [13] Das für die eigenen Arbeiten eingesetzte **2** wurde von der Hoechst AG, Frankfurt, zur Verfügung gestellt.
- [14] D. G. Anderson, D. C. England, S. A. Milian, Jr., *US Patent* 4357282, **1982** [*Chem. Abstr.* **1983**, 98, 34222]; D. C. England, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4007–4008.
- [15] C. Francese, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1029–1030; C. Francese, M. Tordeux, C. Wakselman, *EP* 254652, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, 109, 210530].
- [16] ^[16a] I. V. Konovalova, Y. G. Trishin, L. A. Burnaeva, I. S. Dokuchaeva, V. N. Chistokletov, A. N. Pudovik, *USSR Patent* 1439106, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, 110, 135496]. — ^[16b] U. Broicher, D. Geffken, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5243–5244.
- [17] *rac*-**3a** wurde erstmals 1967 hergestellt (aus CF_3CHO und HCN): S. H. Burstein, K. J. Ringold, *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 1848–1849.
- [18] In MeOH statt Et_2O war die Ausbeute der Reduktion schlechter; basische statt saure Hydrolyse (**3b** \rightarrow **3a**) lieferte stark verunreinigte Säure.
- [19] T. Kubota, Y. Kondoh, T. Ohyama, T. Tanaka, *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, 1576–1586.
- [20] P. Bravo, M. Frigerio, G. Resnati, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4216–4218.
- [21] Die ursprünglich vorgesehene Racematspaltung mit Schweineleber-Esterase führte ebenso wenig zum Erfolg wie die Versuche zur enantioselektiven enzymatischen Reduktion von **2** mit Hefe: U. Brändli, Dissertation ETH Nr. 8680, Zürich, **1988**; H. Estermann, Dissertation ETH Nr. 8538, Zürich, **1988**.
- [22] Eine hervorragende Übersicht über das Gebiet der Racematspaltung gibt Lit.^[22a] Speziell für die praktische Durchführung sind in Lit.^[22c] zahlreiche Hinweise enthalten. — ^[22a] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, New York, **1981**. — ^[22b] S. H. Wilen, *Top. Stereochem.* **1971**, 6, 107–176. — ^[22c] S. H. Wilen, A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2725–2736.
- [23] S. H. Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* (Hrsg.: E. L. Eliel), University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, **1972**.
- [24] P. Newman, *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*, Vol. 2, Optical Resolution Information Center, Riverdale, NY, **1981**.
- [25] Dieses Zwischenprodukt der Chloramphenicol-Synthese wurde uns von der Firma Boehringer Mannheim GmbH zur Verfügung gestellt.
- [26] Bei der Racematspaltung wurde keine Ausbeuteerhöhung erzielt, wenn eine längere Zeit (normale Kristallisationszeit ca. 3 h) für die Ausbildung einer größeren Menge an Kristallat gelassen wurde, da die dann auftretende geringere Diastereoisomerenreinheit des Salzes häufigeres Umkristallisieren erforderlich macht. Allerdings ist generell die Ausbeute bei dieser Art der Racematspaltung über diastereoisomere Salze von geringerem Interesse, da weder das racemische Ausgangsmaterial, noch chirale Hilfsbase verloren gehen, beide einfach zurückgewonnen werden können, und somit die „Ausbeute bezogen auf den Umsatz“ immer annähernd 100% beträgt.
- [27] ^[27a] E. T. McBee, T. M. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3022–3023. — ^[27b] E. T. McBee, T. M. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3902–3904.
- [28] Vier Jahre später auf ähnlichem Wege: I. L. Knunyants, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1956**, 843–849.
- [29] K. Furuhashi, K. Takaki, M. Shintani, *JP* 61202697, **1985** [*Chem. Abstr.* **1987**, 106, 137026]. — ^[29b] Bio Research Center Co., Ltd., *JP* 59216594, **1983** [*Chem. Abstr.* **1985**, 102, 183759].
- [30] ^[30a] O. Takahashi, K. Furuhashi, M. Fukumasa, T. Hirai, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7031–7034. — ^[30b] O. Takahashi, J. Umezawa, K. Furuhashi, *JP* 02174735, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 190743].
- [31] ^[31a] J. J. Baldwin, D. E. McClure, *EP* 0006615, **1983**. — ^[31b] J. J. Baldwin, D. E. McClure, *US Patent* 4408063, **1983** [*Chem. Abstr.* **1984**, 100, 34395f].
- [32] S. Yokota, M. Nishida, O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1803–1806.
- [33] J. T. Lin, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3211–3217.
- [34] W. Nagata, M. Yoshioka, T. Okamura, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 2365–2377.
- [35] J. M. Klunder, T. Onami, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1295–1304.
- [36] E. T. McBee, C. E. Hathaway, C. W. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3851–3854.
- [37] T. Kubota, H. Shirakura, T. Tanaka, *J. Fluorine Chem.* **1991**, 54, 286.
- [38] T. Kubota, M. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2603–2606.
- [39] J. Buddrus, W. Kimpenhaus, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1648–1660.
- [40] M. G. Voronkov, U. P. Baryshok, S. N. Tandura, V. Y. Vitkovskii, V. M. Dyakov, V. A. Pestunovich, *Zh. Obshch. Khim.* **1978**, 48, 2238–2245.
- [41] K. Grob, *Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography*, Hüthig, Heidelberg, **1986**.
- [42] C. H. Holten, *Lactic Acid*, Verlag Chemie, Weinheim, **1971**.

[283/92]

CAS-Registry-Nummern

(R)-**1**: 143142-90-9 / (S)-**1**: 130025-34-2 / **2**: 13081-18-0 / (R)-**3a**: 121250-04-2 / (S)-**3a**: 125995-00-8 / *rac*-**3a**: 85618-64-0 / (R)-**3b**: 143234-53-1 / (S)-**3b**: 121210-28-4 / *rac*-**3b**: 94726-00-8 / (RR)-(S)-**4**: 143170-81-4 / (SS)-(R)-**4**: 143142-83-0 / (R)-**5**: 143142-85-2 / (S)-**5**: 143142-84-1 / (R)-**6**: 143142-87-4 / (S)-**6**: 143142-86-3 / (R)-**7**: 143142-89-6 / (S)-**7**: 143142-88-5 / Dowex 50: 12640-54-9 / pyridinium tosylate: 24057-28-1 / ethyleneglycol monosodium salt: 7388-28-5