

Friedrich Weygand und Klaus Burger

2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

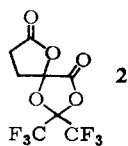
(Eingegangen am 2. April 1966)

■
 α -Hydroxysäuren liefern mit Hexafluoraceton in guten Ausbeuten 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4) (**1**), die hervorragend zur gaschromatographischen Trennung und Identifizierung von α -Hydroxysäuren geeignet sind. So lassen sich die drei α -Hydroxysäuren des Citronensäure-Cyclus nach der Überführung in die Dioxolone und Veresterung der noch freien Carboxylgruppen mit Diazomethan gut trennen. Phenylbrenztraubensäure und α -Ketoglutar säure liefern ebenfalls Dioxolone, die gaschromatographierbar sind. Mit Aminosäureestern entstehen aus **1** α -Hydroxy-acyl-aminosäureester.

■
 1.3-Dioxolone-(4) sind in einfacher Weise aus α -Hydroxysäuren durch Umsetzung mit Aldehyden oder Ketonen zugänglich¹⁾. Im Zusammenhang mit der Untersuchung der 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5)²⁾ interessierten wir uns für die 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4) (**1**), da in ihnen gaschromatographierbare Derivate der α -Hydroxysäuren erwartet werden konnten und sie außerdem durch Umsetzung mit Aminosäureestern α -Hydroxy-acyl-aminosäureester liefern sollten.

Die Darstellung von **1** aus α -Hydroxysäure und Hexafluoraceton geht in Dimethylsulfoxid oder in Aceton in exothermer Reaktion vor sich³⁾. Weinsäure setzt sich unter den angewandten Bedingungen nur halbseitig um. Tab. 1 gibt einen Überblick über die dargestellten Verbindungen. Sie stellen farblose Flüssigkeiten oder kristallisierte Verbindungen dar, die einen relativ hohen Dampfdruck und einen charakteristischen Geruch besitzen. Die 5-[*p*-Methoxy-phenyl]-Verbindung ist von *Seifmann* und *Gambaryan*⁴⁾ aus *p*-Methoxy-mandelsäure bzw. ihrem Amid hergestellt worden.

Auch leicht enolisierbare α -Ketosäuren setzen sich mit Hexafluoraceton um. So liefert Phenylbrenztraubensäure in 85-proz. Ausb. das 2.2-Bis-trifluormethyl-5-benzyliden-1.3-dioxolon-(4). Aus α -Ketoglutar säure wird nicht das sich von der Enolform ableitende Dioxolon erhalten. Es bildet sich vielmehr sofort das Spirolacton **2**.



1) Über 20 Arbeitsgruppen haben derartige Reaktionen ausgeführt, von denen nur eine erwähnt sei: *H. E. Simmons* und *D. W. Wiley*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2288 (1960), haben symm. Dichlor-tetrafluoraceton mit Glykolsäure unter Zusatz von Natriumacetat zum 2.2-Bis-chlordifluormethyl-1.3-dioxolon-(4) umgesetzt.

2) *F. Weygand*, *K. Burger* und *K. Engelhardt*, *Chem. Ber.* **99**, 1461 (1966).

3) Die vorliegende Arbeit wurde im Jahre 1964 ausgeführt, vgl. *F. Weygand*, *Z. analyt. Chem.* **205**, 406 (1964), und zwar S. 410.

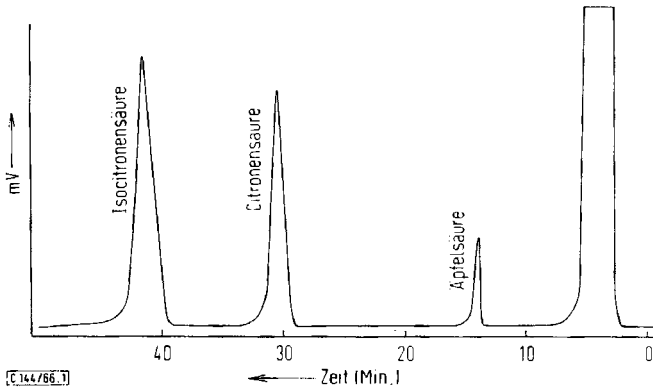
4) *J. W. Seifmann* und *N. P. Gambaryan*, *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss.* (russ.) **1964**, 1622, *C. A.* **62**, 540 (1965).

Tab. I. Aus α -Hydroxysäuren mit Hexafluoraceton dargestellte 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4)

Nr.	Eingesetzte α -Hydroxysäure	2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4)	% Ausb.	Sdp./Torr Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H	IR C=O cm^{-1}
1	Glykolsäure		71	100°/715 —	$\text{C}_5\text{H}_2\text{F}_6\text{O}_3$ (224.1)	Ber. 26.81 0.90 Gef. 26.72 0.78	1843
2	DL-Milchsäure	5-Methyl-	62	104°/715 —	$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_6\text{O}_3$ (238.1)	Ber. 30.27 1.69 Gef. 30.19 1.69	1842
3	DL- α -Hydroxybuttersäure	5-Äthyl-	77	119°/716 —	$\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_3$ (252.1)	Ber. 33.33 2.40 Gef. 33.26 2.52	1842
4	α -Hydroxy-isobuttersäure	5.5-Dimethyl-	82	111°/715 —	$\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_3$ (252.1)	Ber. 33.33 2.40 Gef. 33.18 2.42	1832
5	DL- α -Hydroxyvaleriansäure	5-n-Propyl-	81	137°/716 —	$\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_3$ (266.2)	Ber. 36.10 3.03 Gef. 35.69 3.14	1842
6	DL- α -Hydroxycapronsäure	5-n-Butyl-	82	155°/718 —	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_3$ (280.2)	Ber. 38.58 3.60 Gef. 38.57 3.68	1842
7	Diäthylglykolsäure	5.5-Diäthyl-	91	148°/715 —	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_3$ (280.2)	Ber. 38.58 3.60 Gef. 38.72 3.73	1838
8	Cyclopentanol-(1)-carbonsäure-(1)	5.5-Tetramethylen-	86	49°/12 —	$\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_3$ (278.2)	Ber. 38.86 2.90 Gef. 38.74 3.03	1832
9	Cyclohexanol-(1)-carbonsäure-(1)	5.5-Pentamethylen-	90	62°/12 —	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_3$ (292.2)	Ber. 41.10 3.45 Gef. 41.07 3.45	1842 1823
10	DL-Mandelsäure	5-Phenyl-	91	88°/13 —	$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_3$ (300.2)	Ber. 44.02 2.01 Gef. 43.70 2.02	1845
11	Benzsäure	5.5-Diphenyl-	94	85°/0,1 —	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_3$ (376.3)	Ber. 54.27 2.68 Gef. 54.23 2.74	1838
12	Diphenylglykolsäure	5.5-Diphenylen-	94	— 127—128°	$\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_3$ (374.3)	Ber. 54.56 2.16 Gef. 54.58 2.26	1845 1815
13	DL-Äpfelsäure	5-Carboxymethyl-	93 ^{a)}	— 76—78°	$\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_6\text{O}_5$ (282.1)	Ber. 29.81 1.43 Gef. 29.84 1.45	1843
14	Aus Nr. 13 mit Diazomethan	5-Methoxycarbonylmethyl-	96	79°/12 30—31°	$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_5$ (296.1)	Ber. 32.44 2.04 Gef. 32.30 2.11	1842
15	D-(+)-Weinsäure	5-[Hydroxy-carboxymethyl]-	46	— 162—163° (Zers.)	$\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_6\text{O}_6$ (298.1)	Ber. 28.20 1.35 Gef. 28.25 1.34	1853 1830
16	Aus Nr. 15 mit Diazomethan	5-[Hydroxy-methoxycarbonylmethyl]-	94	103°/13 —	$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_6$ (312.1)	Ber. 30.78 1.94 Gef. 30.64 2.00	1843
17	Citronensäure	5.5-Bis-carboxymethyl-	94 ^{a)}	— ab 152° (Zers.)	$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_7$ (340.2)	Ber. 31.20 1.77 Gef. 31.78 2.00	1845
18	Aus Nr. 17 mit Diazomethan	5.5-Bis-methoxycarbonylmethyl-	92	119°/12 —	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_7$ (368.2)	Ber. 35.88 2.74 Gef. 35.76 2.68	1845
19	Isocitronensäure und Veresterung mit Diazomethan	5-[α , β -Bis-methoxycarbonyl-äthyl]-	^{a, b)}	— 58—60°	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_7$ (368.2)	Ber. 35.88 2.74 Gef. 35.85 2.64	1858

^{a)} In Aceton hergestellt.^{b)} Ausb. nicht bestimmt.

Wie schon erwähnt wurde²⁾, eignen sich die 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4) aufgrund ihrer relativ hohen Dampfdrucke und der thermischen Stabilität zur gaschromatographischen Identifizierung und Trennung von α -Hydroxysäuren; auch die oben genannten Derivate der beiden α -Ketosäuren lassen sich gaschromatographieren. Von besonderem Interesse dürfte sein, daß die drei α -Hydroxysäuren des Citronen-



Trennung der 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4) von Äpfelsäure, Citronensäure und Isocitronensäure nach Veresterung mit Diazomethan

50-m-Stahlkapillare belegt mit Polyphenyläther OS 138; Trägergas Stickstoff; FID; Temp. 100° isotherm

Tab. 2. Aus 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolonen-(4) mit Aminosäurederivaten hergestellte α -Hydroxy-acyl-aminosäure-Derivate

Nr.	Eingesetztes Dioxolon Nr. (Tab. 1)	Aminosäurederivat	% Ausb.	α -Hydroxy-acyl-aminosäure-Derivate Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
						Ber.	C	H N
1	10	Glycin-äthylester	72	99–100°	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ (237.3)	Ber. 60.75 Gef. 60.78	6.37 6.48	5.90 5.90
2	9	Glycin-äthylester	74	115°	C ₁₁ H ₁₉ NO ₄ (229.3)	Ber. 57.62 Gef. 57.04	8.35 8.25	6.11 5.89
3	12	Glycin-äthylester	80	139–140°	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ (311.3)	Ber. 69.44 Gef. 69.55	5.50 5.54	4.50 4.60
4	12	L-Valin-methylester	85	147°	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ (339.4)	Ber. 70.78 Gef. 71.03	6.24 6.27	4.13 4.09
5	12	L-Leucin-methylester	72	145–147°	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ (353.4)	Ber. 71.37 Gef. 71.46	6.56 6.48	3.96 3.93
6	12	L-Phenylalanin-methylester	82	99–101°	C ₂₄ H ₂₁ NO ₄ (387.4)	Ber. 74.40 Gef. 74.49	5.46 5.49	3.62 3.86
7	12	L-Alanin-OtBu	82	125–126°	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ (353.4)	Ber. 71.37 Gef. 71.39	6.56 6.57	3.96 3.91
8	12	L-Phenylalanin-benzylamid	79	216–218°	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₃ (462.6)	Ber. 77.90 Gef. 77.85	5.66 5.55	6.06 5.99
9	2	L-Phenylalanin	42	127–129°	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ (237.3)	Ber. 60.75 Gef. 60.91	6.37 6.28	5.95 5.79

säure-Cyclus Äpfelsäure, Citronensäure und Isocitronensäure nach der Umsetzung mit Hexafluoraceton in Aceton und anschließender Veresterung der noch freien Carboxylgruppen mit Diazomethan bereits bei 100° an der Kapillarsäule mit Polyphenyläther OS 138 gut getrennt werden (vgl. Abbild.). Es besteht somit die Möglichkeit, α -Aminosäuren²⁾, *N*-Methyl- α -aminosäuren²⁾, α -Hydroxysäuren und enolisierbare α -Ketosäuren nach der Umsetzung mit Hexafluoraceton gaschromatographisch nachzuweisen.

Die Aminolyse von **1** führt in hohen Ausbeuten zu den α -Hydroxysäure-amiden, wobei die zunächst entstehenden Halbacetale sehr leicht, z. B. schon beim Abdestillieren des als Lösungsmittel verwendeten Essigesters oder mit Methanol/Wasser, Hexafluoraceton abgeben. Es wurden Amide, Benzylamide, Piperidide, Anilide und Phenylhydrazide dargestellt, die aber nicht aufgeführt seien. Die mit Aminosäurederivaten erhaltenen Verbindungen finden sich in Tab. 2. Die aus den beiden untersuchten α -Ketosäuren erhaltenen Dioxolone setzen sich mit *o*-Phenylendiamin glatt zu 3-substituierten 2-Hydroxy-chinoxalinen um. Die Hydrolyse mit Wasser liefert die α -Hydroxysäuren bzw. die α -Ketosäuren zurück, und mit Alkoholen werden Ester erhalten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Förderung, den Farbwerken Hoechst AG für Fluoranalysen.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolone-(4)

In einen Rundkolben, der mit einem auf die Flüssigkeitsoberfläche gerichteten Gaseinleitungsrohr, einem Trockeneis-Rückflußkühler und einem Quecksilber- oder Schwefelsäureventil zum Abzug hin versehen ist, bringt man 20–30 mMol α -Hydroxysäure und 15–20 ccm absol. Dimethylsulfoxid oder Aceton. Unter Rühren leitet man einen nicht zu schnellen Strom von Hexafluoraceton ein. Die Umsetzung verläuft unter leichter Erwärmung. Nach 1–2 Stdn. zeigt der stärker werdende Rückfluß das Ende der Reaktion an. Nach weiteren 2–3 Stdn. wird die Lösung in Wasser gegossen, worauf dreimal mit Methylchlorid ausgezogen wird. Die Auszüge werden zur Entfernung von Resten an Dimethylsulfoxid und Hexafluoracetonhydrat zweimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Dioxolon durch fraktionierte Destillation bzw. durch Kristallisation aus Chloroform/Petroläther oder Essigester/Petroläther gereinigt.

Bei der Umsetzung von Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure und Isocitronensäure ist es aufgrund der Wasserlöslichkeit der entstehenden Dioxolone zweckmäßig, Aceton als Lösungsmittel zu verwenden. Zur Aufarbeitung wird in diesen Fällen das Lösungsmittel und das Hexafluoracetonhydrat i. Vak. abdestilliert und sodann umkristallisiert.

2.2-Bis-trifluormethyl-5-benzyliden-1.3-dioxolon-(4): 4.95 g (30 mMol) Phenylbrenztraubensäure wurden nach der allgemeinen Vorschrift in 30 ccm absol. Dimethylsulfoxid mit Hexafluoraceton umgesetzt. Ausb. 7.95 g (85%), Schmp. 76–78° (n-Pentan oder Methylchlorid), IR (KBr) 1848/1818/cm.

$C_{12}H_6F_6O_3$ (312.2) Ber. C 46.17 H 1.94 F 36.52 Gef. C 46.10 H 1.97 F 35.9

Spiro-{[2.2-bis-trifluormethyl-1.3-dioxolon-(4)]-5.2'-[tetrahydrofuranon-(5')]} (**2**): 9.6 g (66 mMol) α -Ketoglutarensäure wurden mit Hexafluoraceton in 100ccm trockenem Aceton nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach Einengen i. Vak. wurde das zurückbleibende Öl

fraktioniert. Dabei kristallisierte die Verbindung in der Vorlage. Ausb. 18.5 g (95%), Sdp.₁₁ 95°, Schmp. 58–60° (Tetrachlorkohlenstoff), IR (KBr) 1855/cm (C=O, Dioxolon), 1815/cm (C=O, γ -Lacton). Das PMR-Spektrum zeigt ein symm. Signal (A₂B₂-System), das bei $\delta = 2.81$ ppm zentriert ist.

C₈H₄F₆O₅ (294.1) Ber. C 32.66 H 1.37 F 38.76 Gef. C 32.42 H 1.16 F 38.6
Mol.-Gew. gef. 294 (massenspektrometrisch)

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von α -Hydroxy-acyl-aminosäure-Derivaten: Äquimolare Mengen 2.2-Bis-trifluormethyl-1.3-dioxolon-(4) (1) und Aminosäurederivat werden in Essigester 1–3 Tage lang gerührt. Die tatsächlich erforderliche Reaktionszeit wurde nicht ermittelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. fällt das α -Hydroxy-acyl-aminosäure-Derivat kristallin an. Falls das nicht der Fall ist, wird es in Methanol aufgenommen und mit Wasser gefällt. Die dargestellten Verbindungen sind zusammen mit ihren Konstanten in Tab. 2 aufgeführt.

Zur Darstellung des DL-Lactyl-L-phenylalanins wurden 15 g (62.5 mMol) 5-Methyl-2.2-bis-trifluormethyl-1.3-dioxolon-(4) (Nr. 2 in Tab. 1), 6.6 g (40 mMol) L-Phenylalanin und 4.0 g (40 mMol) Triäthylamin 2 Tage bei Raumtemperatur in 30 ccm absol. Dimethylsulfoxid gerührt. Nach einer Stde. war die Aminosäure gelöst. Nach Ansäuern mit 50 ccm 1*n* HCl wurde mit 200 ccm gesätt. NaCl-Lösung versetzt und dreimal mit THF ausgeschüttelt. Die THF-Lösung wurde mehrmals mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte auf Zusatz von Äther. Die Verbindung wurde aus Essigester umkristallisiert, Ausb. und Konstanten sind in Tab. 2 aufgeführt.

2-Hydroxy-3-benzyl-chinoxalin: 6.24 g (20 mMol) 2.2-Bis-trifluormethyl-5-benzyliden-1.3-dioxolon-(4) wurden mit 3.25 g (30 mMol) *o*-Phenylendiamin in 40 ccm Essigester 20 Min. zum Sieden erhitzt. Alsbald setzte Kristallisation des Chinoxalins ein. Ausb. 3.95 g (83%), Schmp. 198–199° (Äthanol) (Lit.⁵⁾: Schmp. 196°.

C₁₅H₁₂N₂O (236.3) Ber. C 76.25 H 5.12 N 11.86 Gef. C 76.24 H 5.08 N 11.84

2-Hydroxy-3-[β -carboxy-äthyl]-chinoxalin: Analog der voranstehenden Verbindung hergestellt, Ausb. fast quantitativ, Schmp. 255–257° (Äthanol) (Lit.⁶⁾: Schmp. 155°, Zers.).

C₁₁H₁₀N₂O₃ (218.2) Ber. C 60.55 H 4.63 N 12.84 Gef. C 60.52 H 4.91 N 12.69

⁵⁾ A. H. Cook und C. A. Perry, J. chem. Soc. [London] 1943, 394.

⁶⁾ G. A. R. Kon, A. Stevenson und J. F. Thorpe, J. chem. Soc. [London] 121, 664 (1922). Die Nacharbeitung lieferte die Verbindung mit dem Schmp. 255–257° (Zers.).