

geeintrag auch bei hohen *Reynolds*-Zahlen unvergleichlich geringer, als bei herkömmlichen Modulen (Fig. 6). 4) Mit dem relativ grossen Kanalquerschnitt (hydraulischer Durchmesser 4,6 mm) wird die sonst übliche Vorfiltration hinfällig.

Beim Vergleich von erreichbaren *Re*-Zahlen erscheint das neue Spiralmodul von *Bioengineering* noch weit vorteilhafter, was allerdings einer Relativierung bedarf (Fig. 7): Der Vergleich von *Re*-Zahlen wird aufgrund der kritischen Modellbetrachtungen nach Gl. 2 als fraglich beurteilt.

8. Diskussion

Mit rein hydraulischen Messungen lassen sich zuverlässige Vergleichsaussagen machen: Die auf den Leistungseintrag pro Membranflächeneinheit bezogenen Tangentialgeschwindigkeiten $V_{\text{tang.}} = f(P_{\text{spez.}})$

oder die entsprechenden *Re*-Zahlen $Re = f(P_{\text{spez.}})$ eignen sich gut als modulspezifische Kennwerte.

Demgegenüber sind die spezifischen Permeatleistungswerte ausgesprochen von der speziellen Trennaufgabe, d. h. vom eingesetzten Membran-Material und den Gemisch-Eigenschaften abhängig. Dennoch wurde der direkte Zusammenhang von Tangentialgeschwindigkeiten mit Stofftransportleistungen in verschiedenen realen Trennbeispielen erhärtet.

Beim Vergleich von *Re*-Zahlen sind allerdings Vorbehalte angebracht, da das *Sherwood*-Modell nach dem Gleichungstyp 2 für den Stofftransport an Membranen aus den vorgängig beobachteten Einschränkungen als nicht geeignet beurteilt wird.

Eingegangen am 7. Mai 1990

- [1] R. Rautenbach, R. Albrecht, 'Membrane Processes', John Wiley & Sons, New York, 1989, Chapt. 1.
- [2] A. S. Michaels, *ChemTech, March 1989*, 162.
- [3] P. M. Bungay, H. K. Lonsdale, M. N. de Pinho, 'Synthetic Membranes: Science, Engineering and Applications', NATO ASI Series, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, 1986.
- [4] M.-R. Kula, K. Schügerl, Ch. Wandrey, 'Technische Membranen in der Biotechnologie', GBF-Monogr., VCH Weinheim, 1986.
- [5] H. Strathmann, *Swiss Biotech 1989*, 7, Nr. 1, 13.
- [6] G. Jonsson, *Desalination 1984*, 51, 61.
- [7] M. C. Porter, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev. 1972*, 11, 234.
- [8] J. G. Wijmans, *J. Membr. Sci. 1985*, 22, 117.
- [9] A.-S. Jönsson, G. Trägårdh, *Chem. Eng. Process. 1990*, 27, 67.
- [10] V. Gekas, B. Hallström, *J. Membr. Sci. 1987*, 30, 153.
- [11] A. Kronenberg, Diplomarbeit, Abt. für Chemie, Technikum TWI Winterthur, 1989.
- [12] U. Moser, interner Laborbericht, TWI, Winterthur, 1989.
- [13] K. H. Kroner, V. Nissinen, H. Ziegler, *Bio/Technology 1987*, 5, 921.
- [14] H. B. Winzeler, 'IUoFST: Biotechnology and Food', Part 2, Hohenheim University, Stuttgart, 1989.

Chimia 44 (1990) 291-295
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Die Geschichte einer Acetalisierung und die überraschende Dimerisierung eines 1,3-Dioxan-4-ons zu einem Zwölfring [2-(*tert*-Butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-on und 2,8-Di(*tert*-butyl)-6,12-bis(trifluoromethyl)-1,3,7,9-tetraoxacyclodecan-4,10-dion aus *rac*-, (*R*)- und (*S*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybutansäure und Pivalaldehyd]

Albert K. Beck, Markus Gautschi [1] und Dieter Seebach*

Abstract. All possible forms of 2-(*tert*-butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-one (*rac*, *dextro*- and *laevorotatory* of *cis*- and *trans*-isomer 2, 3) are prepared and fully characterized. It is shown by DSC measurements that the racemic mixtures of both diastereoisomeric dioxanones crystallize as racemates and not as conglomerates. Preparation of the dioxanone, of which the *cis*-isomer 2 is thermodynamically favoured, from pivalaldehyde and trifluoro-hydroxy-butanoic acid is more straight-forward with the enantiomerically pure acid than with the racemic one: a poorly soluble, high-melting dimer 4 with a twelve-membered-ring structure, containing an (*R*)- and an (*S*)-molecule (*C_s* symmetry), is readily formed, even in the solid state, under the influence of traces of acid.

Die aus 3-Hydroxybutan- oder -pentansäure und Pivalaldehyd zugänglichen 2-(*tert*-Butyl)-1,3-dioxan-4-one **A** und **B** haben sich als vielseitige Reagentien erwiesen [2]. Daher versuchten wir, Verbindungen vom gleichen Strukturtyp mit anderen Substituenten herzustellen. Als Edukte für die Halogen-Derivate **C** und **D** boten sich die Trifluoro- und die Trichloro-hydroxybutansäure an. Erstere ist durch NaBH_4 -Reduktion [3] von Trifluoro-oxo-butansäure-ester [4], Verseifung [5] (\rightarrow *rac*-**1a**) und Enantiomerentrennung [6] mit 1-Phenylethylamin leicht in beiden Formen ((*R*)-**1** und (*S*)-**1**) zugänglich [6], letztere über eine katalytische enantioselektive (2 + 2)-Cycloaddition von Keten an Chloral [4] [7]. Hier soll zunächst über unsere Befunde bei der Umsetzung der Trifluoro-Säure mit Pivalaldehyd berichtet werden [8].

Zunächst verwendeten wir das Enantiomerengemisch der 4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybutansäuren (*rac*-**1a**), unter der Annahme, dass optimierte Bedingungen für die Acetalisierung dann auf die beiden Enantiomeren übertragbar wären.

Nach früheren Erfahrungen [9] bei der Herstellung von Dioxanonen aus Aldehyden und 3-Hydroxybutansäure ist die Silyl-Methode nach *Noyori et al.* [10] für empfindliche Produkte am geeignetsten. Mit dem leicht zugänglichen Disilyl-Derivat *rac*-**1b** der Trifluoro-hydroxybutansäure bildete sich unter den im *Schema 1* angegebenen Bedingungen jedoch keine Spur Dioxanon **2** oder **3**. Selbst nach Erhitzen mit Pivalaldehyd oder dessen Dimethyl-

* *Korrespondenz*: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16
CH-8092 Zürich

geeintrag auch bei hohen *Reynolds*-Zahlen unvergleichlich geringer, als bei herkömmlichen Modulen (Fig. 6). 4) Mit dem relativ grossen Kanalquerschnitt (hydraulischer Durchmesser 4,6 mm) wird die sonst übliche Vorfiltration hinfällig.

Beim Vergleich von erreichbaren *Re*-Zahlen erscheint das neue Spiralmodul von *Bioengineering* noch weit vorteilhafter, was allerdings einer Relativierung bedarf (Fig. 7): Der Vergleich von *Re*-Zahlen wird aufgrund der kritischen Modellbetrachtungen nach Gl. 2 als fraglich beurteilt.

8. Diskussion

Mit rein hydraulischen Messungen lassen sich zuverlässige Vergleichsaussagen machen: Die auf den Leistungseintrag pro Membranflächeneinheit bezogenen Tangentialgeschwindigkeiten $V_{\text{tang.}} = f(P_{\text{spez.}})$

oder die entsprechenden *Re*-Zahlen $Re = f(P_{\text{spez.}})$ eignen sich gut als modulspezifische Kennwerte.

Demgegenüber sind die spezifischen Permeatleistungswerte ausgesprochen von der speziellen Trennaufgabe, d. h. vom eingesetzten Membran-Material und den Gemisch-Eigenschaften abhängig. Dennoch wurde der direkte Zusammenhang von Tangentialgeschwindigkeiten mit Stofftransportleistungen in verschiedenen realen Trennbeispielen erhärtet.

Beim Vergleich von *Re*-Zahlen sind allerdings Vorbehalte angebracht, da das *Sherwood*-Modell nach dem Gleichungstyp 2 für den Stofftransport an Membranen aus den vorgängig beobachteten Einschränkungen als nicht geeignet beurteilt wird.

Eingegangen am 7. Mai 1990

- [1] R. Rautenbach, R. Albrecht, 'Membrane Processes', John Wiley & Sons, New York, 1989, Chapt. 1.
- [2] A. S. Michaels, *ChemTech, March 1989*, 162.
- [3] P. M. Bungay, H. K. Lonsdale, M. N. de Pinho, 'Synthetic Membranes: Science, Engineering and Applications', NATO ASI Series, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, 1986.
- [4] M.-R. Kula, K. Schügerl, Ch. Wandrey, 'Technische Membranen in der Biotechnologie', GBF-Monogr., VCH Weinheim, 1986.
- [5] H. Strathmann, *Swiss Biotech 1989*, 7, Nr. 1, 13.
- [6] G. Jonsson, *Desalination 1984*, 51, 61.
- [7] M. C. Porter, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev. 1972*, 11, 234.
- [8] J. G. Wijmans, *J. Membr. Sci. 1985*, 22, 117.
- [9] A.-S. Jönsson, G. Trägårdh, *Chem. Eng. Process. 1990*, 27, 67.
- [10] V. Gekas, B. Hallström, *J. Membr. Sci. 1987*, 30, 153.
- [11] A. Kronenberg, Diplomarbeit, Abt. für Chemie, Technikum TWI Winterthur, 1989.
- [12] U. Moser, interner Laborbericht, TWI, Winterthur, 1989.
- [13] K. H. Kroner, V. Nissinen, H. Ziegler, *Bio/Technology 1987*, 5, 921.
- [14] H. B. Winzeler, 'IUoFST: Biotechnology and Food', Part 2, Hohenheim University, Stuttgart, 1989.

Chimia 44 (1990) 291-295
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Die Geschichte einer Acetalisierung und die überraschende Dimerisierung eines 1,3-Dioxan-4-ons zu einem Zwölfring [2-(*tert*-Butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-on und 2,8-Di(*tert*-butyl)-6,12-bis(trifluoromethyl)-1,3,7,9-tetraoxacyclodecan-4,10-dion aus *rac*-, (*R*)- und (*S*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybutansäure und Pivalaldehyd]

Albert K. Beck, Markus Gautschi [1] und Dieter Seebach*

Abstract. All possible forms of 2-(*tert*-butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-one (*rac*, *dextro*- and *laevorotatory* of *cis*- and *trans*-isomer 2, 3) are prepared and fully characterized. It is shown by DSC measurements that the racemic mixtures of both diastereoisomeric dioxanones crystallize as racemates and not as conglomerates. Preparation of the dioxanone, of which the *cis*-isomer 2 is thermodynamically favoured, from pivalaldehyde and trifluoro-hydroxy-butanoic acid is more straight-forward with the enantiomerically pure acid than with the racemic one: a poorly soluble, high-melting dimer 4 with a twelve-membered-ring structure, containing an (*R*)- and an (*S*)-molecule (*C_s* symmetry), is readily formed, even in the solid state, under the influence of traces of acid.

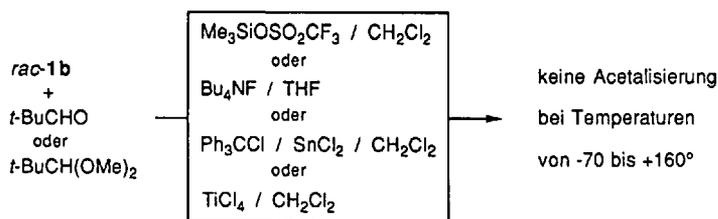
Die aus 3-Hydroxybutan- oder -pentansäure und Pivalaldehyd zugänglichen 2-(*tert*-Butyl)-1,3-dioxan-4-one **A** und **B** haben sich als vielseitige Reagentien erwiesen [2]. Daher versuchten wir, Verbindungen vom gleichen Strukturtyp mit anderen Substituenten herzustellen. Als Edukte für die Halogen-Derivate **C** und **D** boten sich die Trifluoro- und die Trichloro-hydroxybutansäure an. Erstere ist durch NaBH_4 -Reduktion [3] von Trifluoro-oxo-butansäure-ester [4], Verseifung [5] (\rightarrow *rac*-**1a**) und Enantiomerentrennung [6] mit 1-Phenylethylamin leicht in beiden Formen ((*R*)-**1** und (*S*)-**1**) zugänglich [6], letztere über eine katalytische enantioselektive (2 + 2)-Cycloaddition von Keten an Chloral [4] [7]. Hier soll zunächst über unsere Befunde bei der Umsetzung der Trifluoro-Säure mit Pivalaldehyd berichtet werden [8].

Zunächst verwendeten wir das Enantiomerengemisch der 4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybutansäuren (*rac*-**1a**), unter der Annahme, dass optimierte Bedingungen für die Acetalisierung dann auf die beiden Enantiomeren übertragbar wären.

Nach früheren Erfahrungen [9] bei der Herstellung von Dioxanonen aus Aldehyden und 3-Hydroxybutansäure ist die Silyl-Methode nach *Noyori et al.* [10] für empfindliche Produkte am geeignetsten. Mit dem leicht zugänglichen Disilyl-Derivat *rac*-**1b** der Trifluoro-hydroxybutansäure bildete sich unter den im *Schema 1* angegebenen Bedingungen jedoch keine Spur Dioxanon **2** oder **3**. Selbst nach Erhitzen mit Pivalaldehyd oder dessen Dimethyl-

* *Korrespondenz*: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16
CH-8092 Zürich

Schema 1



acetal ohne Lösungsmittel im Bombenrohr auf 160° wurde die Silyl-Verbindung *rac-1b* zurückerhalten, welche übrigens auch unbeschadet eine wässrige Aufarbeitung überstand.

Auch die säurekatalysierte Acetalisierung von *rac-1a* mit Pivalaldehyd verlief nicht wie erwartet: unter den üblichen Bedingungen, d. h. TsOH/Pyridinium-tosylat (TS/PTS) unter azeotroper Entfernung des gebildeten Wassers in einem Wasserabscheider mit Pentan oder Cyclohexan als Lösungsmittel, bildeten sich höchstens Spuren des gewünschten Dioxanons. Wieder einmal erforderte das Fluor-Derivat spezielle 'Behandlung': das Wasser musste durch ein Molekularsieb entfernt werden, welches sich im Dampfraum über der siedenden Reaktionsmischung befand! Einen Überblick über die angewendeten Bedingungen gibt die *Tabelle*. Vor allem bei

Langzeitversuchen im niedrig siedenden Lösungsmittel Pentan, die durchgeführt wurden, um die notorisch schlechten Ausbeuten zu verbessern, bemerkten wir, dass laut ¹H-NMR-Analyse neben den Dioxanonen *rac-2* und *rac-3* eine weitere Verbindung mit sehr ähnlichen Spektren auftrat, die dieselbe Elementarzusammensetzung hatte und die aufgrund geringerer Löslichkeit und eines viel höheren Schmelzpunktes (210°) leicht isoliert werden konnte. In den Rohprodukten von Ansätzen, die in höher siedenden Lösungsmitteln durchgeführt worden waren, fand sich dieses dritte Produkt zunächst nicht; beim Trocknen im evakuierten Exsiccator bildete es sich dann aber wieder! Nach zahlreichen Experimenten, die einmal diese Verbindung lieferten und ein anderes mal, unter scheinbar gleichen Bedingungen, nicht, und die uns entsprechend frustrierten, stellte sich dann

folgendes heraus: Mit Spuren von Säure gehen die Dioxanone *rac-2* und *rac-3*, auch wenn sie nach chromatographischer Trennung chemisch rein und kristallin vorliegen, ohne sichtbare Veränderung (Schmelzen oder Zerfall der Kristalle) in das dritte Produkt über. Wurde bei säure-

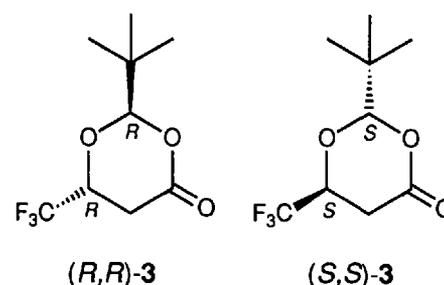
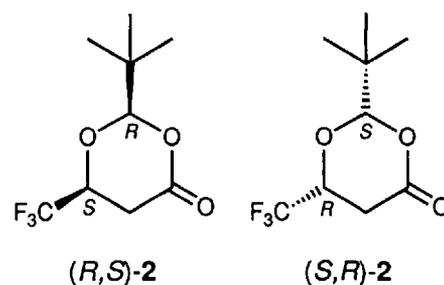
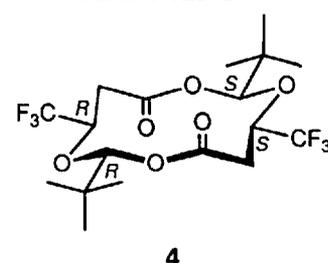
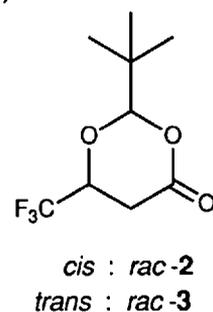
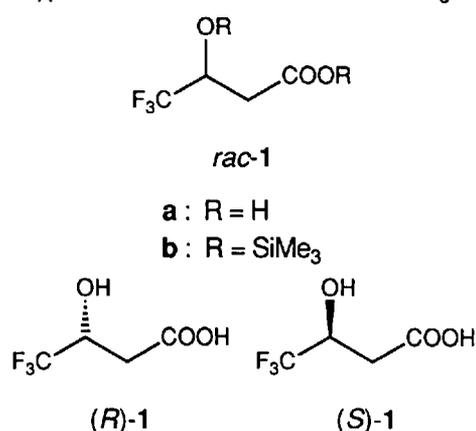
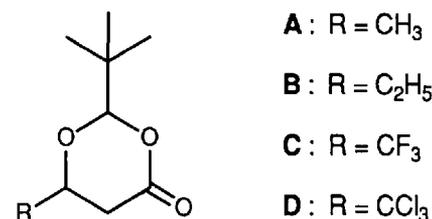
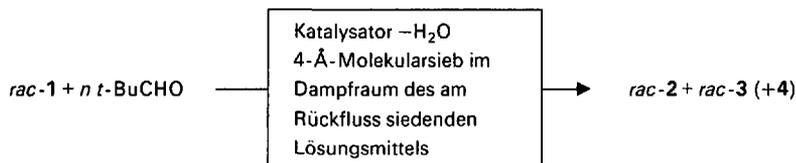
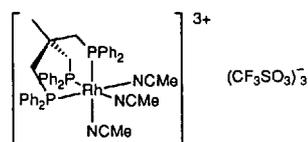


Tabelle. Durchführung der Acetalisierung von *rac-1a* mit Pivalaldehyd unter verschiedenen Reaktionsbedingungen. TS = TsOH · H₂O, PTS = Pyridinium-tosylat, CS = Campher-sulfonsäure, RhPTF = Rhodium-tripod-phosphinkomplex^{a)}.



Equiv. Pivalaldehyd	Lösungsmittel	Katalysator [mol-%]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute ^{b)} <i>rac-2</i> + <i>rac-3</i> [%]	Verhältnis <i>rac-2</i> / <i>rac-3</i>
1,4	Pentan	TS/PTS (6,8/5,2)	45	14	1:1
2,6	Pentan	TS/PTS (3,5/2,6)	45	21	1:1
2,6	Pentan	TS/PTS (3,5/2,6)	132	23 (+ 32% 4)	1:1
1,4	Et ₂ O	TS/PTS (3,5/2,6)	72	4	1:1
1,0	Cyclohexan	-	96	22	1:1
1,0	Benzol	TS/PTS (3,5/2,6)	48	39	1.5:1
5,0	Benzol	TS/PTS (3,5/2,6)	24	74	8:1
5,0	Benzol	TS/PTS (3,5/2,6)	48	72	3.5:1
10,0	Benzol	TS/PTS (3,5/2,6)	48	67	1.3:1
5,0	Benzol	CS(6)	24	54	11.5:1
1,0	Pentan	RhPTF (0,01)	120	-	-
1,0	Cyclohexan	RhPTF (0,01)	48	30	1.6:1
1,0	Benzol ^{c)}	RhPTF (0,01)	48	22	3:1
1,0	Toluol	RhPTF (0,01)	48	-	-

^{a)} Für die Übergangsmetall-katalysierte Acetalisierung [11] benutzten wir folgenden, von T. R. Ward und L. M. Venanzi (Laboratorium für Anorganische Chemie der ETH Zürich) zur Verfügung gestellten Katalysator:



^{b)} Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf durch Chromatographie gereinigte Produkte.

^{c)} Dieser Versuch wurde in einem Wasserabscheider durchgeführt (kein Molekularsieb!).

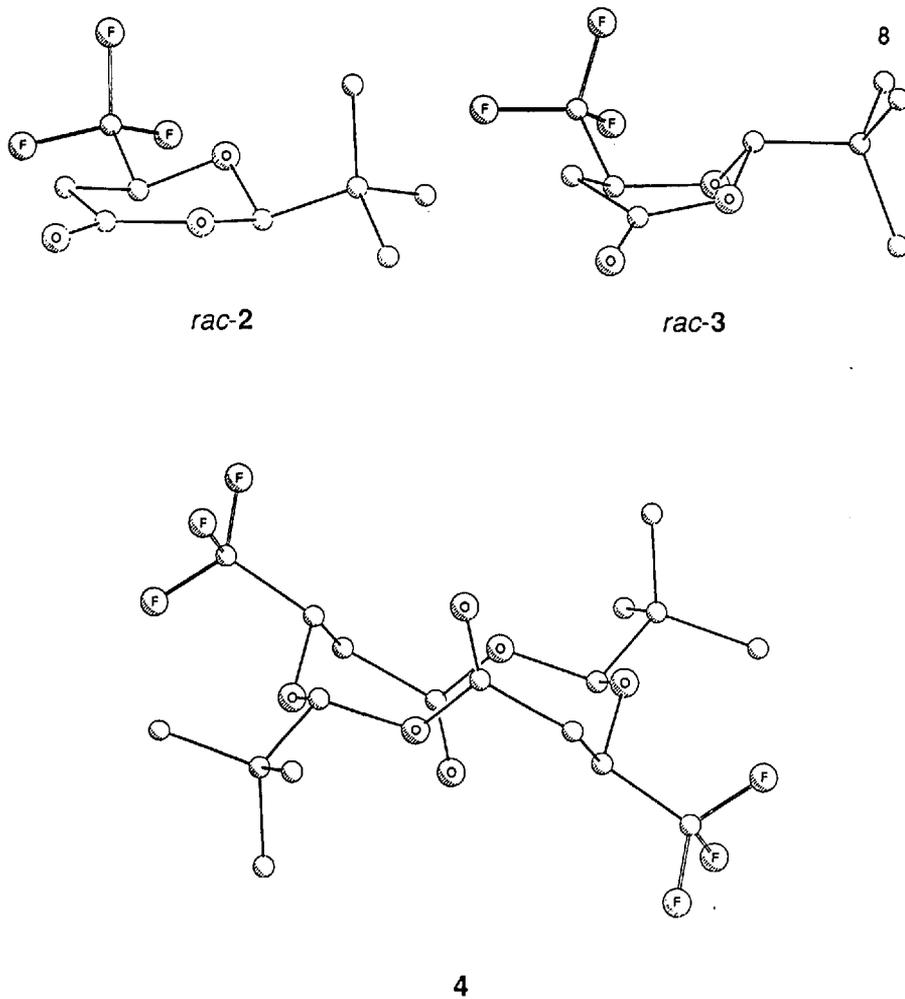


Fig. 1. PLUTO-Darstellungen der Kristallstrukturen von rac-2, rac-3 und 4. Diese Strukturen wurden von J. Irwin (ETH-Zürich) bestimmt; sie werden an anderer Stelle im einzelnen beschrieben und zusammen mit anderen Acetal-Strukturen eingehend diskutiert werden

katalysierter Versuchsführung kein Pentan als Lösungsmittel verwendet, aus dem sich das unerwünschte Produkt wegen Schwerlöslichkeit abscheiden konnte, oder wurde der neuartige, in der Tabelle gezeigte Rh(III)-Acetalisierungskatalysator [11] verwendet, und wurde bei der Aufarbeitung, Reinigung und Handhabung der Dioxanone streng auf Säureausschluss geachtet – also auch die Hydrolyse zu Trifluoro-hydroxybutansäure vermieden! –, so konnte die Bildung des 'dritten Produktes' unterdrückt werden, und das cis-konfigurierte Dioxanon rac-2 konnte reproduzierbar in bis zu 65% Ausbeute nach Chromatographie über Silicagel isoliert werden.

Während die Konfigurationszuordnung der beiden Dioxanone durch Vergleich der NMR-Spektren mit denen früher hergestellter Vertreter dieses Strukturtyps einigermaßen sicher war, konnten wir für die hochschmelzende Verbindung zunächst keine Struktur angeben. Laut Elementaranalyse und Molgewicht (osmometrisch und massenspektroskopisch) handelte es sich um ein Dimeres der Dioxanone. Aufgrund von ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektren musste dieses Dimere zur Punktgruppe C₂, C_s oder C_i gehören, denn es lieferte nur einen Satz von Signalen für die einzelnen Sorten von Atomen. Erst eine röntgenographische Kristallstrukturanalyse (Fig. 1) brachte Gewissheit, dass es sich um das Dimere 4 mit Inversionszentrum handelte; zur Sicherheit wurden auch vom cis- und trans-Dioxanon 2 und 3 Röntgenstrukturanalysen durchgeführt.

Das Dimere 4 kann sich aus enantiomerenreiner Trifluoro-hydroxybutansäure nicht bilden. So war es denn nicht verwunderlich, dass die Umsetzungen von (R)- oder (S)-1a in Pivalaldehyd 'ohne Störung' verliefen. Wie im Schema 2 dargestellt, kann man unter geeigneten Bedingungen überwiegend (12:1) das cis-Isomere herstellen oder aber auch das trans-Isomere relativ stark anreichern. Auf diesem Wege isolierten wir die vier stereoisomeren 2-(tert-Butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-one und charakterisierten sie vollständig, siehe Beschreibung der Versuche.

Schema 2

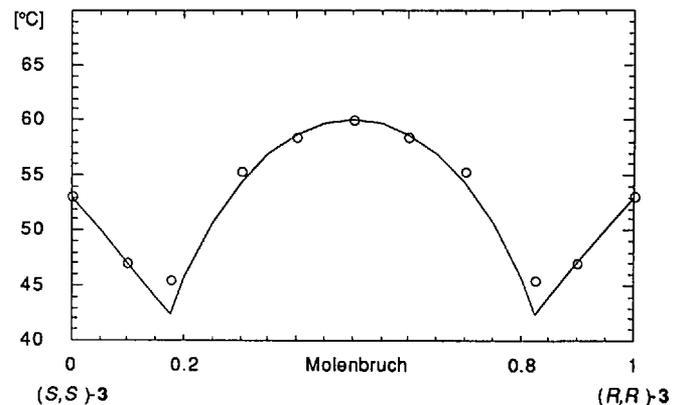
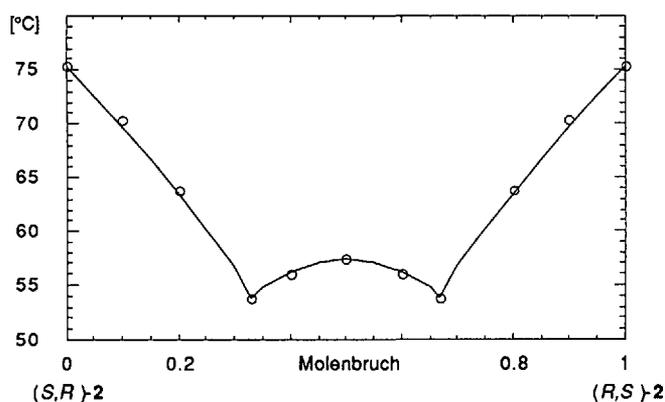
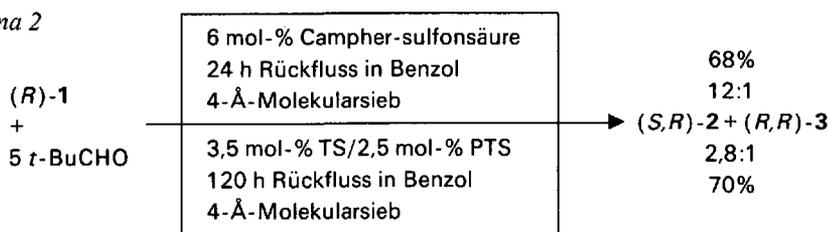


Fig. 2. Nach den Gleichungen von Schröder/Van-Laar/Le-Chatelier und Prigogine/Defay [12] berechnete Kurven und Schmelzpunkte von Mischungen verschiedenen Enantiomerenüberschusses (DSC-Methode; Mettler-Thermosystem FP 800, Kontrolleinheit FP 80 und IBM-PC) [13] der cis- und trans-Verbindungen 2 bzw. 3

Die Phasendiagramme von *cis*- und *trans*-Dioxanon wurden durch Vermessung des Schmelzverhaltens von Proben verschiedener Enantiomerenreinheit mit der DSC-Methode erstellt. Wie man aus Fig. 2 ersieht, bilden in beiden Fällen die (1:1)-Gemische der Enantiomeren Racemate und nicht Konglomerate.

Über Reaktionen und synthetische Anwendungen der nach den hier beschriebenen Untersuchungen leicht zugänglichen enantiomerenreinen (Trifluormethyl)dioxanone 2 und 3 werden wir in Kürze getrennt berichten.

Experimentelles

Allgemeines. Lösungsmittel: Cyclohexan, Et₂O, Pentan wurden über P₂O₅ destilliert, Benzol, CH₂Cl₂, Toluol wurden *Fluka puriss.* verwendet. **Reagenzien:** Pivalaldehyd [14], Et₃N (über CaH₂) und Me₃SiCl wurden destilliert. Alle übrigen Reagenzien wurden ohne Reinigung eingesetzt. Schmp.: Büchi-Schmelzpunkts-Bestimmungsapparatur mit 50°-Bereich-Anschütz-Thermometern; nicht korrigiert. DC: DC-Fertigplatten *Kieselgel 60 F₂₅₄* (Merck); Entwicklung durch Tauchen in eine Lsg. aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g Ce(SO₄)₂·H₂O, 60 ml konz. H₂SO₄ und 940 ml H₂O und nachfolgendes Stehenlassen. Für 'flash'-Chromatographie (FC) [15]: *Kieselgel 60 (Fluka)*, Korngröße 0,040–0,063 mm. $[\alpha]_D^{25}$: Perkin-Elmer-Polarimeter 241 in 1-dm-Zellen. IR-Spektren: Perkin-Elmer 983 (KBr) und Perkin-Elmer 782 (CHCl₃). ¹H-NMR-Spektren: Bruker AMX 400 (400 MHz), Bruker WM 300 (300 MHz) oder Varian XL-300 (300 MHz). ¹³C-NMR-Spektren: Bruker AMX 400 (100 MHz) oder Varian XL-300 (75 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten bezüglich TMS ($\delta = 0$), die Kopplungskonstanten *J* in Hz, angegeben. ¹⁹F-NMR-Spektren: Varian XL-300 (282,2 MHz). Die chemischen Verschiebungen in δ -Werten bezüglich CFCl₃ als internem Standard ($\delta = 0$), die Kopplungskonstanten *J* in Hz, angegeben. Alle Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, in CDCl₃ als Lsgm. aufgenommen. MS: Hitachi-Elmer RMU-6M oder VG Tribrid. Angabe von *m/z*, in Klammern Intensität in % bezüglich des intensivsten Signals. Elementaranalysen zur Ermittlung des Gehalts an C, H und F wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH, Zürich, durchgeführt.

Herstellung der Edukte. Nach [3] wurde käuflicher CF₃COCH₂CO₂Et mit NaBH₄ zum 4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybutansäure-ethylester reduziert. Anschliessende Verseifung des Esters [5] lieferte in guter Ausbeute *rac*-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybutansäure (*rac*-1a). Ausgehend von *rac*-1a wurde mit (*R*)- bzw. (*S*)-1-Phenylethylamin eine Racematspaltung durchgeführt [6], wodurch (*R*)- als auch (*S*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybutansäure ((*R*)-I bzw. (*S*)-I) in enantiomerenreiner Form zugänglich sind.

4,4,4-Trifluoro-3-[(trimethylsilyl)oxy]butansäure-(trimethylsilyl)ester (*rac*-1b). Nach [9] wurden 15,8 g (0,1 mol) *rac*-1a in 100 ml CH₂Cl₂ suspendiert. Unter Ar wurden bei –5 bis 0° mittels Spritze 30,7 ml (0,22 mol) Et₃N sowie 27,9 ml (0,22 mol) Me₃SiCl zugegeben, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die weisse Suspension wurde während 20 h bei RT. gerührt, dann mit 50 ml Pentan verdünnt, über *Celite* filtriert und i. RV. eingedampft. Das trübe Rohprodukt wurde nochmals mit Pentan versetzt, über *Celite* filtriert und eingedampft. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt, bis ein klares gelbliches Rohprodukt erhalten wurde. Kugelrohrdestillation lieferte 26,66 g (88%) farbloses Öl. Sdp. 74–75°/1 Torr. IR (Film): 2960m, 2905w, 1725s, 1375m, 1315s, 1285s, 1255s, 1205s, 1170s, 1145s, 1130s, 955s, 850s. ¹H-NMR (400 MHz): 0,16 (s, Me₃Si); 0,30 (s, Me₃Si); 2,61 (dd, *J* = 16,5, 9,0, 1 H, H–C(2)); 2,68 (dd, *J* = 16,5, 3,3, 1 H, H–C(2)); 4,43–4,50 (m, 1 H, H–C(3)). ¹³C-NMR (100 MHz): 0,11 (CH₃); 0,27 (CH₃); 38,56 (CH₂); 68,71 (q, *J* (C, F) = 32,1); 125,00 (q, *J* (C, F) = 281,9); 170,32 (s). MS: 287 (40), 147 (85), 77 (56), 73 (100), 69 (1), 55 (18), 43 (8), 29 (2). Anal. ber. für C₁₀H₂₁F₃O₃Si₂ (302,44): C 39,71, H 7,00; gef.: C 39,24, H 6,93.

Acetalisierung

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV). In einem 250-ml-Rundkolben wurden 3 g (19 mmol) *rac*-1a in 35 ml Lsgm. (2 ml/mmol Edukt) vorgelegt. Nach Zugabe des Pivalaldehyd und der entsprechenden Menge Katalysator (s. Tab.) wurde der Kolben mit einem Molekularsiebsatz [16], gefüllt mit 14 g 4-Å-Molekularsieb (0,75 g/mmol *rac*-1a) sowie einem Rückflusskühler ausgestattet. Nach Spülen der Apparatur mit Ar wurde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde das so erhaltene, oft leicht trübe Gemisch mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und solange gerührt, bis keine Gas-Entwicklung mehr beobachtet wurde. So konnte unumgesetzte Hydroxysäure entfernt werden. Nach Trennen der Phasen wurde die H₂O-Phase 2 × mit Et₂O extrahiert, die vereinigten org. Phasen 2 × mit H₂O gewaschen und getrocknet (K₂CO₃). Abdampfen des Lsgm. i. RV. ergab jeweils ein farbloses, kristallines Rohprodukt als Gemisch von *rac*-2 und *rac*-3. Die Diastereoisomeren wurden durch FC (Et₂O/Pentan 1:2) getrennt. Anschliessende Sublimation (40°/0,01 Torr) oder Kristallisation aus Pentan bei –20° lieferte reines *rac*-2 bzw. *rac*-3 als farblose Kristalle.

***rac*-cis-2-(tert-Butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-on (*rac*-2) und *rac*-trans-2-(tert-Butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-on (*rac*-3).** Nach AAV wurden 3 g (19 mmol) *rac*-1a, 10,5 ml (95 mmol) Pivalaldehyd, 125 mg (0,5 mmol) PTS und 125 mg (0,7 mmol) TS 24 h in 35 ml Benzol unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 3,71 g (86%) kristallines Rohprodukt als Gemisch von *rac*-2 und *rac*-3 im Verhältnis 8:1. Nach FC resultierten 2,72 g (63,3%) *rac*-2 und 455 mg (10,6%) *rac*-3 als farblose, kristalline Substanzen, welche für die Analytik zusätzlich sublimiert wurden (40°/0,01 Torr).

***rac*-2:** Schmp. 56,6–57,6°. IR (CHCl₃): 2980m, 2970m, 2880w, 1760s, 1490m, 1370m, 1290s, 1245s, 1185s, 1150s, 1020s, 1000m. ¹H-NMR (300 MHz): 1,02 (s, *t*-Bu); 2,79 (dd, *J* = 17,6, 8,0, 1 H, H–C(5)); 2,87 (dd, *J* = 17,6, 6,5, 1 H, H–C(5)); 4,36–4,44 (m, H–C(6)); 4,97 (s, H–C(2)). ¹³C-NMR (100 MHz): 23,66 (CH₃); 28,96 (CH₂); 35,24 (s); 71,12 (q, *J* (C, F) = 34,0); 106,88 (CH); 122,77 (q, *J* (C, F) = 279,0); 165,25 (s). ¹⁹F-NMR (282,2 MHz): –80,40 (d, *J* = 6,0). MS: 227 (0,5 [M + 1]⁺), 169 (6), 123 (37), 86 (13), 69 (4), 57 (100), 43 (17), 41 (34), 39 (10), 29 (17), 27 (12). Anal. ber. für C₉H₁₃F₃O₃ (226,19): C 47,79, H 5,79, F 25,20; gef.: C 47,72, H 6,01, F 25,50.

***rac*-3:** Schmp. 59,8–60,8°. IR (CHCl₃): 2980m, 2960m, 2870w, 1765s, 1485m, 1350m, 1295s, 1280s, 1250s, 1180s, 1140s, 990s. ¹H-NMR (300 MHz): 1,01 (s, *t*-Bu); 2,88–2,99 (m, CH₂); 4,42–4,54 (m, H–C(6)); 5,11 (s, H–C(2)). ¹³C-NMR (100 MHz): 23,66 (CH₃); 28,09 (CH₂); 34,58 (s); 68,62 (q, *J* (C, F) = 33,0); 104,05 (CH); 123,94 (q, *J* (C, F) = 282,8); 166,42 (s). ¹⁹F-NMR (282,2 MHz): –80,33 (d, *J* = 6,8). MS: 227 (2, [M + 1]⁺), 169 (12), 123 (71), 86 (16), 69 (10), 57 (100), 43 (22), 41 (43), 29 (17), 27 (16). Anal. ber. für C₉H₁₃F₃O₃ (226,19): C 47,79, H 5,79; gef.: C 47,62, H 5,93.

2,8-Di-(tert-butyl)-6,12-bis(trifluoromethyl)-1,3,7,9-tetraoxacyclodecan-4,10-dion (4). Nach AAV wurden 6 g (38 mmol) *rac*-1a, 11 ml Pivalaldehyd (100 mmol), 0,25 g (1,3 mmol) TS und 0,25 g (1 mmol) PTS in 60 ml Pentan umgesetzt. Das auf RT. abgekühlte Gemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und 15 min gerührt. An der Phasengrenze schied sich dabei ein kristallines Pulver ab, welches durch Filtration abgetrennt wurde: 2,76 g (32%) 4. Umkristallisation aus CHCl₃ ergab 2,48 g (28,8%) 4 als feines weisses Pulver. Schmp. 210,2–210,6°. IR (KBr): 2980m, 2965m, 2865w, 1745s, 1490w, 1370m, 1280s, 1260s, 1210s, 1170s, 1120s, 1070s, 970s. ¹H-NMR (300 MHz): 0,93 (s, *t*-Bu); 2,57–2,68 (m, CH₂); 4,43–4,49 (m, H–C(6)); 5,83 (s, H–C(2)). ¹³C-NMR (75 MHz): 24,17 (CH₃); 35,89 (s); 36,20 (CH₂); 73,68 (q, *J* (C, F) = 31,5); 103,0 (CH); 123,93 (q, *J* (C, F) = 282,4); 167,66 (s). ¹⁹F-NMR (282,2 MHz): –78,61 (d, *J* = 6,3). MS: 437 (1), 227 (54), 169 (3), 123 (39), 86 (14), 69 (81), 57 (100), 43 (16), 41 (36), 29 (18), 27 (6). Anal. ber. für C₁₈H₂₆F₆O₆ (452,38): C 47,79, H 5,79, F 25,20; gef.: C 47,88, H 5,93, F 25,60. Molekulargewichtsbestimmung (osmometrisch): *J* = 459,5 ± 3.

(2*S*,6*R*)-2-(tert-Butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-on ((*S,R*)-2) und (2*R*,6*R*)-2-(tert-Butyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dioxan-4-on ((*R,R*)-3). Nach AAV wurden 3,5 g (22,4 mmol) (*R*)-1, 12,3 ml (112 mmol) Pivalaldehyd und 312 mg (6 mol-%) CS 24 h in 40 ml Benzol unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung ergab 3,62 g (72%) kristallines Rohprodukt als Ge-

misch (*S,R*)-2/((*R,R*)-3 (12:1). Nach FC resultierten 3,16 g (62,5%) (*S,R*)-2 und 256 mg (5%) (*R,R*)-3 als farblose, kristalline Substanzen. Umkristallisation aus Pentan lieferte die Substanzen als sehr feine, nadelförmige Kristalle.

Wurden nach AAV 3,25 g (20,6 mmol) (*R*)-1, 11,4 ml (103 mmol) Pivalaldehyd, 135 mg (0,5 mmol) PTS und 135 mg (0,7 mmol) TS 120 h in 38 ml Benzol unter Rückfluss erhitzt, erhielt man nach Aufarbeitung 3,85 g (82,5%) kristallines Rohprodukt als Gemisch (*S,R*)-2/((*R,R*)-3 (2,8:1). FC ergab 2,47 g (53,1%) (*S,R*)-2 und 775 mg (16,6%) (*R,R*)-3 als farblose, kristalline Substanzen.

(*S,R*)-2: Schmp. 75–76°. $[\alpha]_D^{25}$ = –10,0 (*c* = 1,05, EtOH). IR (KBr): 2990m, 2975m, 2880w, 1740s, 1490m, 1350m, 1290s, 1255s, 1230s, 1190s, 1150s, 990s. ¹H-NMR (300 MHz): 1,02 (s, *t*-Bu); 2,80 (dd, *J* = 17,6, 7,9, 1 H, H–C(5)); 2,87 (dd, *J* = 17,6, 6,5, 1 H, H–C(5)); 4,35–4,45 (m, H–C(6)); 4,97 (s, H–C(2)). ¹³C-NMR (100 MHz): 23,67 (CH₃); 28,97 (CH₂); 35,26 (s); 71,16 (q, *J* (C, F) = 34,1); 106,91 (CH₂); 122,76 (q, *J* (C, F) = 279,5); 165,11 (s). ¹⁹F-NMR (282,2 MHz): –80,37 (d, *J* = 5,7). MS: 227 (0,5, [M + 1]⁺), 169 (11), 123 (52), 86 (17), 69 (10), 57 (100), 43 (26), 41 (28), 29 (24), 27 (11). Anal. ber. für C₉H₁₃F₃O₃ (226,19): C 47,79, H 5,79, F 25,20; gef.: C 47,69, H 5,77, F 25,44.

(*R,R*)-3: Schmp. 52–53°. $[\alpha]_D^{25}$ = +54,2 (*c* = 1,0, EtOH). IR (KBr): 2980m, 2970m, 2880w, 1775s, 1760s, 1410m, 1310s, 1285s, 1265s, 1210s, 1180s, 1145s, 990s. ¹H-NMR (300 MHz): 1,01 (s, *t*-Bu); 2,88–2,99 (m, CH₂); 4,42–4,50 (m, H–C(6)); 5,12 (s, H–C(2)). ¹³C-NMR (75 MHz): 23,66 (CH₃); 28,09 (CH₂); 34,60 (s); 68,63 (q, *J* (C, F) = 32,0); 104,06 (CH); 123,95 (q, *J* (C, F) = 283,0); 166,39 (s). ¹⁹F-NMR (282,2 MHz): –80,33 (d, *J* = 6,2). MS: 227 (3, [M + 1]⁺), 169 (10), 123 (52), 86 (13), 69 (10), 57 (100), 43 (25), 41 (27), 29 (23), 27 (11). Anal. ber. für C₉H₁₃F₃O₃ (226,19): C 47,79, H 5,79, F 25,20; gef.: C 47,70, H 5,75, F 25,52.

Wurde die enantiomere Säure (*S*)-I in die Reaktion eingesetzt, konnten (*R,S*)-2 bzw. (*S,S*)-3 in vergleichbarer Ausbeute erhalten werden.

(*R,S*)-2: Schmp. 75–76°. $[\alpha]_D^{25}$ = +10,0 (*c* = 1,02, EtOH). Anal. ber. für C₉H₁₃F₃O₃ (226,19): C 47,79, H 5,79, F 25,20; gef.: C 47,77, H 5,89, F 25,10.

(*S,S*)-3: Schmp. 52–53°. $[\alpha]_D^{25}$ = –53,6 (*c* = 1,01, EtOH). Anal. ber. für C₉H₁₃F₃O₃ (226,19): C 47,79, H 5,79, F 25,20; gef.: C 47,82, H 5,91, F 25,20.

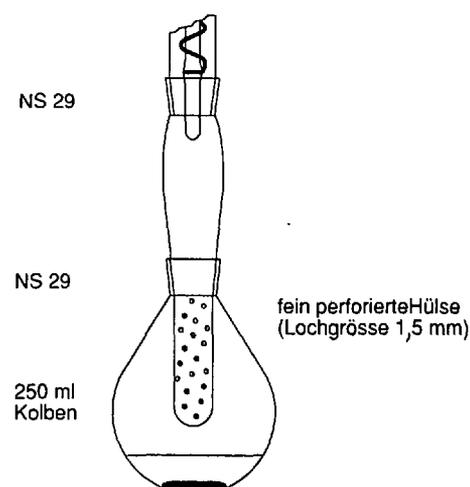
Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen von (*S,R*)-2 bzw. (*R,R*)-3 überein.

Eingegangen am 4. Juli 1990

- [1] Diplomarbeit, 1989, und Teil der geplanten Doktorarbeit von M.G., ETH Zürich. M.G. dankt dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie für die Gewährung eines Stipendiums.
- [2] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1147; D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, in 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformation', Workshop Conferences Hoechst, Eds. W. Bartmann und K. B. Sharpless, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987, Vol. 17, S. 85–126; D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1104; Y. Noda, D. Seebach, *ibid.* 1987, 70, 2137; D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4763; J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 1143; W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* 1990, 123, 3 Arbeiten im Druck; U. Misslitz, D. Seebach, *ibid.*, in Vorbereitung.
- [3] G. F. Grillot, S. Aftergut, S. Marmor, F. Carrock, *J. Org. Chem.* 1958, 23, 386.
- [4] Der Lonza AG, Visp, sind wir für die kostenlose Lieferung grösserer Mengen der 'Bulk'-Chemikalien Trifluoroacetylacessigsäure-ethylester und (*R*)- bzw. (*S*)-4,4,4-Trichloro-3-hydroxybutansäure zu Dank verpflichtet.
- [5] E. T. McBee, O. R. Pierce, D. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 3722.

- [6] M. Acs, C. von dem Bussche, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 90. Biologisch-chemische Herstellung von enantiomerenreinen Trifluorhydroxy-butan-säure-Derivaten: D. Seebach, P. Renaud, W. B. Schweizer, M. F. Züger, M.-J. Brienne, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1843; T. Kitazume, J. T. Lin, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *34*, 461; T. Kitazume, *Bio. Ind.* **1988**, *5*, 733.
- [7] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1181; D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1575.
- [8] Die Trichloro-Verbindung wird an anderer Stelle beschrieben werden, bei ihrer Herstellung traten keine Überraschungen auf: V. Montanari, A. K. Beck, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, 1988-1990.
- [9] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 448.
- [10] Silyltriflat-katalysiert: T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357; R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899. Mit Bu_4NF katalysiert und in Gegenwart von Molekularsieb durchgeführt: A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3043. Variante, bei der mit Tritylchlorid/ SnCl_2 katalysiert wird: T. Mukayama, S. Kobayashi, M. Tamura, Y. Sagawa, *Chem. Lett.* **1987**, 491.
- [11] J. Ott, G. M. Ramos Tombo, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, T. R. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6151; F. Gorla, L. M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 690; J. Ott, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, T. R. Ward, G. M. Ramos Tombo, *New J. Chem.* **1990**, im Druck.
- [12] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, 'Enantiomers, Racemates and Resolutions', John Wiley, New York, 1981, 46, 91.
- [13] Für die Einführung in die DSC-Messtechnik dankt M.G. Frau E. Novotny-Bregger.
- [14] Der BASF AG, Ludwigshafen, danken wir für grosszügige Hochschullieferungen von Pivalaldehyd.
- [15] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [16] Für kleinere Ansätze kann ein Gasesäckchen mit Molekularsieb mit einem Draht am unteren Ende der Kühlschlange des Rückflusskühlers auf-

hängt werden. Für die hier beschriebenen Ansätze verwendeten wir den im folgenden abgebildeten Einsatz.



Chimia 44 (1990) 295-297
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Solid-State Tunable Lasers in the Visible, Based on Luminescent Photoresistant Heterocyclic Colorants

Renata Reisfeld* and Gunther Seybold**

Abstract. Tunable lasers in the visible can be designed by incorporating perylene dyes into composite glass-polymer materials. Criteria of photostability will be discussed, and possible uses of these lasers indicated.

Introduction

Tunable lasers can be induced to emit an almost monochromatic line selected in a fairly broad luminescence band. Since a decade, several transition-group ions (such as Ti(III) and Cr(III)) in crystals are known to emit in the IR, and the conditions for tunable lasing have been studied extensively. Such conditions have not been found in the visible.

The need for a *solid-state* tunable laser is obvious. Liquid dye lasers are found in all physical or chemical research laboratories and are now being used in such fields as selective destruction and photodynamic therapy (e.g. the recent technique of laser lithotripters) and *in situ* diagnostics of tissues. However, one of the important aspects of the relatively slow acceptance of laser technology in medicine is the cumbersome technique involving the flow of liquid dye, problems of maintenance such as changing of the spectral range of the laser emission (and sometimes the use of toxic organic solvents). In medicine as well as in

industry, there is a need for a completely reliable 'black box' with minimum maintenance and fast and easy change of wavelengths. Solid lasers have clear technical advantages over liquid dye lasers, such as compactness and absence of toxic solutions, qualities particularly appealing in clinical use.

The laser transitions in partly filled 3d or 4f shells are parity-forbidden, and frequently also spin-forbidden [1]. The tunability of transition-metal ions arises from the fact that the terminal laser levels in certain cases consist of a large number of vibronic excitations (resolved or appearing as a continuum) of the electronic ground-state. Although the stability of these systems is excellent, the low-absorption cross-sections require strong pumping illumination in order to achieve the laser threshold [1]. These high energy concentrations may also be responsible for excited-state absorption, the luminescent state absorbing some of the emitted photons to arrive at various higher excited states. The best known tunable lasers based on Cr(III) [2]

[3] and on Ti(III) [4] operate in the near IR part of the spectrum.

Organic dyes have usually cross-sections of absorption and emission several orders of magnitude higher than transition-group elements, and correspondingly lower threshold powers for laser action. Furthermore, laser emission of several selected dyes can be obtained, covering the entire VIS spectrum [5].

In this paper, we shall first summarize the principles of laser action of organic dyes and discuss the requirements for their stability, followed by a description of stable solid-state tunable lasers and a brief review of recent advances in medical treatment using lasers, and finally a sketch will be made of how to operate lasers in the entire VIS spectrum.

Principle of Operation of Lasers Based on Organic Dyes

By absorbing light of appropriate frequency, a molecule is transferred from its electronic ground state (1S_0) to its first excited (1S_1) or highly lying excited singlet states (1S_n) (cf. Fig. 1). In the condensed phase, the molecule undergoes a fast radiationless deactivation within 10^{-13} s to the vibrational ground state of the first excited singlet state (1S_1). From this state, there exists at least three deactivation pathways, namely internal conversion (k_{IC}) - a radiationless process to the ground state (1S_0) -, fluorescence emission (k_F) into the ground

* Correspondence: Prof. Dr. R. Reisfeld
Enrique Berman Professor of Solar Energy
Department of Inorganic Chemistry
The Hebrew University
91904 Jerusalem, Israel

** Dr. G. Seybold
BASF AG Farbenlaboratorium
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen