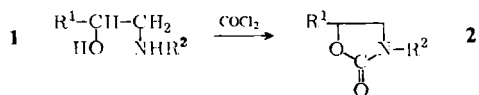


- [12] R. Bloch, P. Orvane, *Synth. Commun.* 11 (1981) 913.
 [13] $F_p = 104-105^\circ\text{C}$ (erstarrtes Öl); $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 1.30$ (d, 5.1 Hz, 2 OH), 2.87, 2.99 (AB, -14.1 Hz, 4 H), 5.18 (d, 5.1 Hz, 2 H), 7.26 (m, 13 H); IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3590 (m), 3430 (s).
 [14] **Arbeitsvorschrift 2:** 2,2-Dibenzyl-1,3-indandion 4 [11] wird analog zu einer Vorschrift von Bloch und Orvane [12] in quantitativer Ausbeute aus 1,3-Indandion und Benzylbromid mit KF/Celite 545 (Fluka) in CH_3CN erhalten und mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran (THF) nach Standardmethoden zum *trans*-1,3-Diol 5 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) [13] reduziert (Rohausbeute quantitativ). ~ 3.3 g (10 mmol) 5 werden in 120 mL Xylol mit 1.6 g 85proz. H_3PO_4 ca. 15 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird dann mit verdünnter Na_2CO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels ergibt ein Öl, aus dem durch Umkristallisieren aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 2 in feinen, weißen Nadeln erhalten wird.

Phosgen als Reagens für die gaschromatographische Enantiomerentrennung von 1,2- und 1,3-Diolen, α -Aminoalkoholen, α -Hydroxysäuren und *N*-Methyl- α -Aminosäuren **

Von Wilfried A. König*, Eberhard Steinbach und Karin Ernst

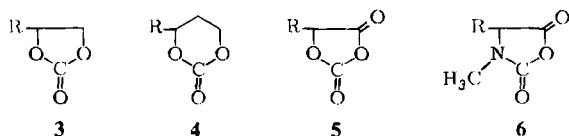
Isocyanate erwiesen sich als vielseitige Reagentien zur Herstellung gaschromatographisch trennbarer Carbamat-, Harnstoff- und Amidderivate chiraler Hydroxy-, Amino- und Carboxyverbindungen^[1]. Wir berichten nun über die Verwendung von Phosgen als Reagens für die Enantiomerentrennung. Mit Phosgen-Lösung erhält man aus α -Aminoalkoholen wie 1 Oxazolidin-2-one 2^[2], aus 1,2- und 1,3-Diolen cyclische Carbonate 3 bzw. 4^[3], aus α -Hydroxysäuren 1,3-Dioxolan-2,4-dione 5^[4] und aus *N*-Methyl- α -aminosäuren *N*-Methyloxazolidin-2,5-dione 6^[5].



a, $\text{R}^1 = \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{tBu}$;

b, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{tBu}$;

c, $\text{R}^1 = \text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{iPr}$.



R = Alkyl

Die Reaktionen ergeben bei Verwendung von 30–50 μL Phosgen-Lösung (20proz. in Toluol) und Substanzmengen zwischen 0.1 und 1 mg bei Raumtemperatur in 30–60 min in Dichlormethan oder Ether gute Ausbeuten. Bei Ammoniumsalzen ist eine kleine Menge wäßriger 0.5 M NaOH zweckmäßig. α -Hydroxysäuren reagieren besonders gut in Dioxan in Gegenwart einer Spur Pyridin. Die aus racemischen Verbindungen erhaltenen Derivate lassen sich dann gaschromatographisch (Glas- oder „fused-silica“-Kapillarsäulen, stationäre Phase: Polysiloxan XE-60-L-Valin-(*R*)- α -phenylethylamid^[6]) in ihre Enantiomere trennen (Tabelle 1). Die Derivatisierung verläuft ohne Racemisierung.

[*] Prof. Dr. W. A. König, E. Steinbach, K. Ernst
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Tabelle 1. Gaschromatographische Enantiomerentrennung von 1,2- und 1,3-Diolen, 2-Hydroxycarbonsäuren, α -Aminoalkoholen und *N*-Methyl- α -aminosäuren nach Derivatisierung mit Phosgen. Kapillarsäulen, stationäre Phase: XE-60-L-Valin-(*R*)- α -phenylethylamid.

Racemat	Trennfaktor α	Säulenlänge [m]/ Säulentemp. [$^\circ\text{C}$]	zuerst eluiertes Enantiomer
1,2-Propandiol [a]	1.021	35/80	S
1,2-Butandiol	1.017	35/80	S
1,2-Pentandiol	1.021	35/80	S
3-Methyl-1,2-butandiol	1.013	35/80	[b]
3,3-Dimethyl-1,2-butandiol	1.016	35/80	[b]
1,2-Hexandiol	1.026	25/100	S
4-Methyl-1,2-pentandiol	1.013	35/110	[b]
1,2-Octandiol	1.026	25/120	[b]
7-Octen-1,2-diol	1.025	25/120	[b]
Phenylglycol	1.031	25/120	S
2-Ethyl-1,3-hexandiol	$\left\{ \begin{array}{l} 1.025 \\ 1.018 \end{array} \right.$	25/120	[b]
1,3-Butandiol	1.018	35/140	S
<i>trans</i> -1,2-Cycloheptandiol	1.031	25/140	[b]
<i>trans</i> -1,2-Cyclooctandiol	1.044	25/140	[b]
<i>trans</i> -1,2-Cyclodecandiol	1.031	18/175	[b]
Weinsäure-diisopropylester [c]	1.020	35/145	L
Milchsäure	1.015	35/110	L
2-Hydroxybuttersäure	1.017	35/110	[b]
2-Hydroxyvaleriansäure	1.022	35/110	[b]
2-Hydroxyisovaleriansäure	1.016	35/110	[b]
2-Hydroxyhexansäure	1.019	35/120	[b]
2-Hydroxyisohexansäure	1.020	35/120	L
2-Hydroxy-3-methylpentansäure	1.014	35/120	L
2-Hydroxyoctansäure	1.035	35/126	[b]
Ephedrin	1.040	18/165	(+)
Pseudoephedrin	1.047	18/165	(+)
Norephedrin	1.026	18/195	[b]
Bupranolol (1a) [d]	1.025	18/195	R
Penbutolol (1b) [d]	1.025	18/195	R
Metoprolol (1c) [d]	1.031	18/195	R
<i>N</i> -Methylalanin	1.020	25/100	L
<i>N</i> -Methyl- α -aminobuttersäure	1.025	25/100	L
<i>N</i> -Methylvalin	1.038	25/110	L
<i>N</i> -Methylisoleucin	1.031	25/110	L
<i>N</i> -Methylalloisoleucin	1.028	25/110	L
<i>N</i> -Methylleucin	1.034	25/110	L
<i>N</i> -Methylthreonin [e]	1.049	25/120	L
<i>N</i> -Methylallothreonin [e]	1.028	25/120	L
Prolin	1.038	25/140	D

[a] Die Diole wurden uns freundlicherweise von Dr. K. Günther, Degussa AG, Hanau, überlassen. [b] Elutionsfolge wurde nicht bestimmt. [c] Trennung an XE-60-L-Valin-(*S*)- α -phenylethylamid. [d] Bupranolol wurde von der Fa. Sanofi Schwarz-Monheim GmbH, Penbutolol von der Fa. Hoechst, Frankfurt/M., und Metoprolol von der Fa. Hässle, Göteborg/Schweden, zur Verfügung gestellt. [e] Als Isopropylester.

Aliphatische 1,2- und 1,3-Diolen (Abb. 1) – häufig chirale Bausteine bei Naturstoffsynthesen^[7], für die enantioselektive Syntheseverfahren entwickelt wurden^[8] – konnten bisher kaum gaschromatographisch in Enantiomere getrennt werden; dies gelang lediglich bei aryl-substituierten 1,2-Diolen über perfluoracylierte Derivate^[9]. Auch Diolen und

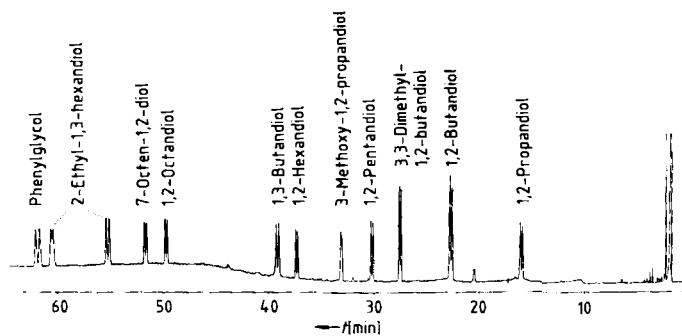


Abb. 1. Enantiomerentrennung der cyclischen Carbonate von 1,2- und 1,3-Diolen. 35 m „fused-silica“-Kapillare, belegt mit XE-60-L-Valin-(*R*)- α -phenylethylamid; Säulentemperatur 90°C , Temperaturprogramm $1^\circ\text{C}/\text{min}$ bis 110°C , dann $2.5^\circ\text{C}/\text{min}$ bis 170°C . Trägergas H_2 , 0.9 bar.

α -Aminoalkohole mit zusätzlichen funktionellen Gruppen können als cyclische Carbonate bzw. Oxazolidin-2-one getrennt werden. So gelingt die Racematspaltung bei Weinsäure- und *N*-Methylthreonin nach Veresterung der Carboxygruppen mit Isopropanol und anschließender Umsetzung mit Phosgen. Bei Weinsäure ist die Trennung an der Phase XE-60-L-Valin-(*S*)- α -phenylethylamid^[6] besser als an der diastereomeren Phase. Besonders große Trennfaktoren α erhält man für alicyclische *trans*-1,2-Diole (Tabelle 1). Bei alicyclischen *trans*-1,3-Diolen scheitert die Bildung der cyclischen Carbonate aus sterischen Gründen.

Oxazolidin-2-one aus Aminoalkoholen vom Ephedrin-Typ sind ebenfalls gut trennbare und konfigurationsstabile Derivate^[10]. Dasselbe gilt für Aminoalkohole, die als β -Rezeptor-Blocker in der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen große Bedeutung haben und bisher nicht immer getrennt werden konnten^[11]. β -Blocker werden zwar heute noch weitgehend als Racemate verwendet, wegen der z. T. extrem unterschiedlichen Wirkung der Enantiomere wird jedoch der Einsatz reiner Enantiomere angestrebt.

Gegenüber den durch Reaktion von Isopropylisocyanat mit 2-Hydroxysäuren oder *N*-Methyl- α -amino-säuren dargestellten Derivaten^[1] haben die durch Umsetzung mit Phosgen erhaltenen Derivate den Vorteil erheblich höherer Flüchtigkeit. Phosgen bietet sich somit an als Alternative und/oder Ergänzung zu den Isocyanaten für die Derivatisierung chiraler polyfunktioneller Verbindungen, die gas-chromatographisch in Enantiomere getrennt werden sollen.

Eingegangen am 20. März,
in veränderter Fassung am 4. Mai 1984 [Z 765]

- [1] a) I. Benecke, W. A. König, *Angew. Chem.* 94 (1982) 709; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 709; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1605; b) W. A. König, I. Benecke, N. Lucht, E. Schmidt, J. Schulze, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 279 (1983) 555.
[2] O. Gyllenhaal, J. Vessman, *J. Chromatogr. Biomed. Appl.* 273 (1983) 129.
[3] a) J. Nemirowsky, *J. Prakt. Chem.* 28 (1883) 439; b) P. Brown, C. Djerassi, *Tetrahedron* 24 (1968) 2949.
[4] W. H. Davies, *J. Chem. Soc.* 1951, 1357.
[5] H. Leuchs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 39 (1906) 857.
[6] a) W. A. König, S. Sievers, I. Benecke in R. E. Kaiser: *Proc. 4. Int. Symp. Capillary Chromatogr.*, Hüthig-Verlag, Heidelberg 1981, S. 703; b) W. A. König, I. Benecke, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 217 (1981) 72; c) W. A. König, I. Benecke, H. Bretting, *Angew. Chem.* 93 (1981) 688; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 693.
[7] a) K. Mori, M. Sasaki, S. Tamada, T. Suguro, S. Masuda, *Tetrahedron* 35 (1979) 1601; b) M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1983, 93.
[8] a) J. Barry, H. B. Kagan, *Synthesis* 1981, 453; b) G. Helmchen, R. Wierchowski, *Angew. Chem.* 96 (1984) 59; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 60.
[9] a) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363; b) E. Bayer, *Z. Naturforsch. B* 38 (1983) 1281.
[10] W. A. König, K. Ernst, J. Vessman, *J. Chromatogr.* 294 (1984) 423.
[11] W. A. König, K. Ernst, *J. Chromatogr.* 280 (1983) 135.

Synthese von substituierten, partiell hydrierten [1,2,4]Triazino[4,5-*a*]indolen und Pyrrolo[1,2-*d*] [1,2,4]triazinen

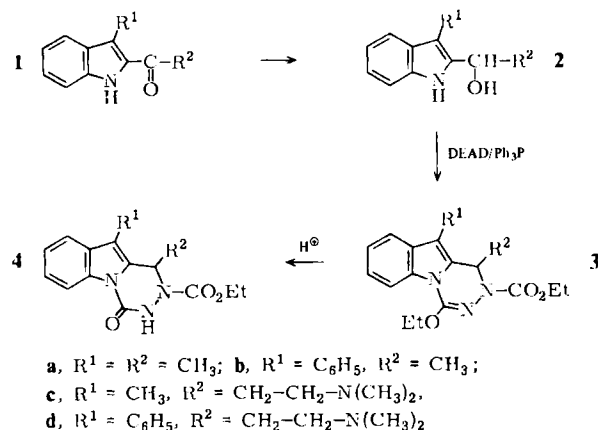
Von Henning Böttcher* und Bernd Arzt

Professor Jan Thesing zum 60. Geburtstag gewidmet

Die als Mitsunobu-Reaktion bekannte intermolekulare Dehydratisierung mit Diethylazodicarboxylat (DEAD)

[*] Dr. H. Böttcher, B. Arzt
E. Merck, Pharmaforschung
Postfach 41 19, D-6100 Darmstadt

und Triphenylphosphan hat breite Anwendung in der Organischen Synthese gefunden^[1]. Azodicarboxylverbindungen gehen Cycloadditionen mit Dienen, Monoenen und 1,3-dipolaren Verbindungen ein^[2]. Uns gelang nun mit dem Mitsunobu-Reagens DEAD/Ph₃P durch eine neuartige Cycloaddition die Herstellung von substituierten, partiell hydrierten [1,2,4]Triazino[4,5-*a*]indolen 3 und 4. Die Verallgemeinerung dieser Synthese könnte zu neuen interessanten heterocyclischen Systemen führen.



Die 2-Acetylindole 1 werden durch Reduktion mit NaBH₄ in Methanol oder 2-Propanol oder mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran (THF) in die 2-(1-Hydroxyalkyl)indol-Derivate 2 umgewandelt. Die 2-(3-Dimethylaminopropionyl)indole 1c bzw. 1d erhält man aus den 2-Acetylindolen 1a^[3] bzw. 1b^[4] durch Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und Dimethylamin. Umsetzung von 2 mit DEAD/Ph₃P (Molverhältnis 1 : 1) in THF ergibt kristalline Produkte, die nach Elementaranalyse jeweils 1 mol DEAD eingebaut haben. Auch der Zusatz von Nucleophilen (z. B. Phenol) führte nicht zu den nach Mitsunobu zu erwartenden Substitutionsprodukten. Massen-, ¹H-NMR- und IR-spektroskopische Daten (Tabelle 1) zeigten, daß eine Cycloaddition zu Ethyl-1-alkyl-4-ethoxy-1,2-dihydro[1,2,4]triazino[4,5-*a*]indol-2-carboxylaten 3 stattgefunden hat. Diese lassen sich durch Säure in die Ethyl-1-alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo[1,2,4]triazino[4,5-*a*]indol-2-carboxylate 4 umwandeln^[5].

Die Anwendungsbreite der Reaktion kann durch DEAD/Ph₃P-Reaktion mit 3-Dimethylamino-1-(2-pyrrolyl)-1-pro-

