

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 I). 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-Hydroxsäuren oder *N*-Methyl- α -aminosäuren 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. Nemirovsky, *J. Prakt. Chem.* 28 (1883) 439; b) P. Brown, C. Djerasi, *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. Wierzchowski, *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

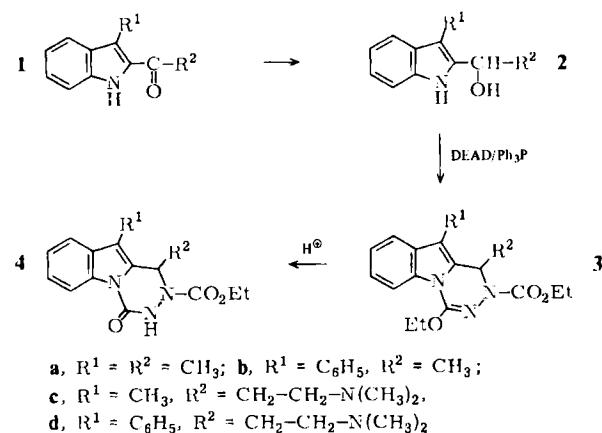
Von Henning Böttcher* und Bernd Arzt

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 4119, D-6100 Darmstadt

und Triphenylphosphan hat breite Anwendung in der Organischen Synthese gefunden^[1]. Azodicarbonylverbindungen 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-Acylinole 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) führt nicht zu den nach *Mitsunobu* zu erwartenden Substitutionsprodukten. Massen-, ¹H-NMR- und IR-spektroskopische Daten (Tabelle I) 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-

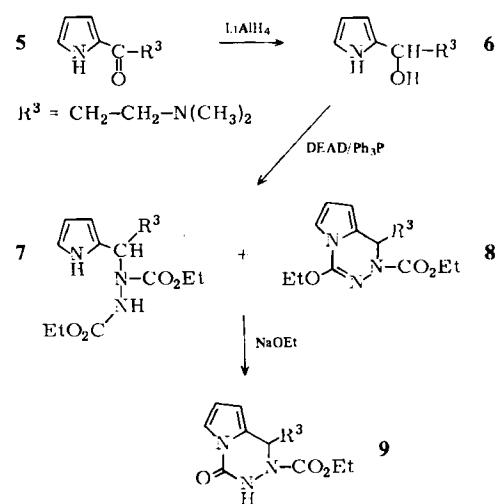


Tabelle 1. Reaktionsbedingungen, Ausbeuten, physikalische und spektroskopische Daten von 1c, d, 2a-d, 3a, b, 4a-d, 6, 7, 8 und 9. IR [cm^{-1}], $^1\text{H-NMR}$ (δ -Werte rel. TMS), MS (70 eV) (% rel. Int.) [6].

- 1c: EtOH, 6 h, Rückfluß, 42%, $F_p = 208\text{--}209^\circ\text{C}$ (HCl). IR (KBr): 1650 (C=O). MS: m/z 230 (M^+ , 7), 185 (6), 113 (25), 58 (100)
- 1d: EtOH, 6 h, Rückfluß, 40%, $F_p = 215\text{--}216^\circ\text{C}$ (HCl) (Zers.). IR (KBr): 1650 (C=O). MS: m/z 292 (M^+ , 9), 58 (100)
- 2a: NaBH₄ in *i*PrOH/H₂O, 2 h RT, gelbliches Öl, 99%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 8.5 (s, 1H), 7.2–7.6 (m, 4H), 5.25 (q, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.5 (d, 3H). MS: m/z 175 (M^+ , 91), 160 (100)
- 2b: NaBH₄ in MeOH, Zugabe bei 0°C, 2 h, 20°C, 99%, $F_p = 98\text{--}99^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 8.5 (s, 1H), 7.2–7.7 (m, 9H), 5.25 (q, 1H), 1.5 (d, 3H). MS: m/z 237 (M^+ , 80), 222 (100)
- 2c: NaBH₄ in MeOH, Zugabe bei 0°C, 2 h, 20°C, 90%, $F_p = 112\text{--}114^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 8.6 (s, 1H), 7.1–7.6 (m, 4H), 5.3 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.8 (2s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.85–2.15 (m, 2H). MS: m/z 232 (M^+ , 33), 58 (100)
- 2d: LiAlH₄, THF, Zugabe bei 0°C, 2 h, 20°C, 90%, $F_p = 126\text{--}128^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 8.55 (s, 1H), 7.2–7.7 (m, 9H), 5.25 (t, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.8 (2s, 6H), 1.8–2.1 (m, 2H). MS: m/z 294 (M^+ , 27), 58 (100)
- 3a: THF, Zugabe bei 0°C, 1 h, 20°C, 28%, $F_p = 111\text{--}113^\circ\text{C}$. IR (KBr): 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 7.9 (m, 1H), 7.2–7.7 (2m, 3H), 5.8 (q, 1H), 4.6, 4.3 (2q, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.6, 1.35 (2t, 6H), 1.4 (d, 3H). MS: m/z 315 (M^+ , 65), 300 (100)
- 3b: THF, Zugabe bei 0°C, 1 h bei 20°C, 34%, $F_p = 116\text{--}117^\circ\text{C}$. IR (KBr): 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 8.0 (m, 1H), 7.2–7.7 (m, 8H), 5.85 (q, 1H), 4.6, 4.25 (2q, 4H), 1.6, 1.35 (2t, 6H), 1.4 (d, 3H). MS: m/z 377 (M^+ , 57), 362 (100)
- 4a: EtOH, HCl, 4h, 40°C, 55%, $F_p = 132\text{--}134^\circ\text{C}$. IR (KBr): 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 10.4 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.7 (q, 1H), 4.1 (q, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.2 (t, 3H). MS: m/z 287 (M^+ , 61), 200 (100)
- 4b: Et₂O, EtOH, HCl, 2 d, 20°C, 60%, $F_p = 158\text{--}160^\circ\text{C}$. IR (KBr): 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 10.7 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.2–7.7 (m, 8H), 5.65 (q, 1H), 4.1 (m, 2H), 1.5 (d, 3H), 1.15 (t, 3H). MS: m/z 349 (M^+ , 83), 262 (100)
- 4c: aus 2c, THF, DEAD, PPh₃, Zugabe bei 0°C, 3 h bei 20°C, 35%, $F_p = 229\text{--}230^\circ\text{C}$ (HCl). IR: 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO): 10.5 (s, 1H), 8.0–8.2 (m, 1H), 7.2–7.7 (2m, 3H), 5.65 (t, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.8 (2s, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.0–2.4 (m, 2H), 1.25 (t, 3H). MS: m/z 344 (M^+ , 10), 200 (8), 58 (100)
- 4d: aus 2d, THF, DEAD, Ph₃P, 0.5 h, 20°C, 33%, $F_p = 242\text{--}243^\circ\text{C}$ (HCl) (Zers.). IR (KBr): 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO): 10.5 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.3–7.7 (m, 8H), 5.45 (dd, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.75 (2s, 6H), 2.0–2.4 (m, 2H), 1.2 (t, 3H). MS: m/z 406 (M^+ , 2), 58 (100)
- 6: THF, LiAlH₄, 20°C, 2 h, 60%, $F_p = 84\text{--}85^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO): 6.6 (m, 1H), 5.9, 5.85 (2m, 2H), 4.55 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.1 (2s, 6H), 1.8 (m, 2H). MS: m/z 168 (M^+ , 17), 58 (100)
- 7: THF, DEAD, Ph₃P, 3 h, 20°C, chromatographiert mit Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH/AcOEt 7:2:1, 46%, gelbes Öl. IR (Film): 1700 (C=O). MS: m/z 238 (M^+ – 88, 1), 167 (9), 58 (100)
- 8: wie 7, 5%, $F_p = 169\text{--}171^\circ\text{C}$ (HCl). IR (KBr): 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO): 7.1 (m, 1H), 6.3, 6.25 (2m, 2H), 5.6 (t, 1H), 4.35, 4.15 (2q, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.65, 2.7 (2s, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.25, 1.35 (2t, 6H). MS: m/z 308 (M^+ , 5), 279 (14), 136 (28), 58 (100)
- 9: NaOEt/EtOH, 6 h, Rückfluß, 20%, $F_p = 199\text{--}200^\circ\text{C}$ (HCl). IR (KBr): 1700 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO): 10.55 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.26, 6.19 (2m, 2H), 5.42 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.75 (2s, 6H), 1.95–2.3 (m, 2H), 1.20 (t, 3H). MS: m/z 207 (M^+ – 73, 4), 58 (100)

- [1] O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1.
[2] C. J. Moody, *Adv. Heterocycl. Chem.* 30 (1982) 1.
[3] K. Ishizumi, T. Shiori, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 15 (1967) 863.
[4] C. D. Jones, T. Suárez, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 3622.
[5] G. I. Denis, P. F. Butskus, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* 4 (1961) 426; *Chem. Abstr.* 56 (1962) 363c.
[6] Alle neuen Verbindungen (Tabelle 1) liefern korrekte CHN-Analysen (innerhalb 0.3%).

Topologische Ladungsstabilisierung und das Gleichgewicht zwischen P₄S₃ und As₄S₃**

Von Benjamin M. Gimarc* und P. J. Joseph

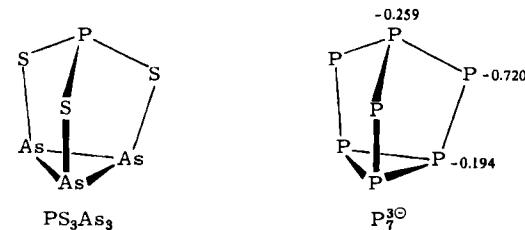
Kürzlich berichteten Blachnik und Wicketl^[1] über Gleichgewichtsstudien am System P₄S₃/As₄S₃. Werden beide Verbindungen im Molverhältnis 1:3 gemischt, so liegt im Gleichgewicht vor allem PS₃As₃ vor [Gl. (a)].



P₄S₃ und As₄S₃ sind Käfigmoleküle: Trigonale Prismen, deren eine Dreiecksseite von einem apicalen Atom überdeckt ist; drei äquivalente Brückenatome und drei Atome an den Ecken des gleichseitigen Dreiecks der Basis vervollständigen die Struktur^[2,3]. Die Schwefelatome sind die Brückenatome, während die weniger elektronegativen Elemente der 5. Hauptgruppe die apicale und die basalen Positionen einnehmen. Das besonders stabile PS₃As₃ hat vermutlich eine ähnliche Struktur: apicales P-Atom, S-Atome in den Brücken und As-Atome an der Basis. Die Stabilität wird von Blachnik und Wicketl^[1] damit erklärt, daß die P–S- stärker ist als die As–S-Bindung, und daß die Zahl der P–S-Bindungen von sechs im Edukt auf zwölf im Produkt von Gleichung (a) ansteigt.

Wir bieten hier eine alternative Erklärung für die Stabilität von PS₃As₃; diese Verbindung ist geradezu ein Paradebeispiel für das Konzept der „topologischen Ladungsstabilisierung“^[4]. Das Ion P₇³⁻ ist isoelektronisch und isostrukturrell^[5] mit P₄S₃, As₄S₃ und PS₃As₃. Da in P₇³⁻ alle Atome gleich sind, kann diese Spezies als Referenzgerüst für Verbindungen mit einseitig überdachter trigonal-prismatischer Struktur dienen. Die Konnektivitäten zwischen den Atomen und die Zahl der Valenzelektronen verursachen bei den drei Arten der Atompositionen in P₇³⁻ unterschiedliche Ladungsdichten, die wir mit Extended-Hückel(EH)-Rechnungen bestimmen.

Demnach ist die Ladungsdichte an den Brücken-P-Atomen am größten, geringer ist sie am apicalen P-Atom und am geringsten an den basalen P-Atomen. Das Konzept der



Schema 1. Struktur von PS₃As₃ und P₇³⁻ (mit Ladungsdichten).

[*] Prof. Dr. B. M. Gimarc, P. J. Joseph

Department of Chemistry, University of South Carolina
Columbia, SC 29208 (USA)

[**] Wir danken Prof. N. Trinajstić (Zagreb), der uns auf die Arbeit von Blachnik und Wicketl^[1] aufmerksam gemacht hat, und Prof. R. Blachnik (Siegen) für den Hinweis auf die P₄S₃-Ergebnisse von Paddock et al. [9].

panol 6 demonstriert werden, das aus dem Mannich-Produkt 5^[5] durch Reduktion mit LiAlH₄ erhalten wird. Unter den in Tabelle 1 angegebenen Bedingungen entsteht aus 6 ein Gemisch aus dem ringoffenen Diethyl-N-[3-dimethylamino-1-(2-pyrrolyl)propyl]hydrazodicarboxylat 7 und dem Cycloaddukt 8, das sich säulenchromatographisch abtrennen läßt. 7 reagiert mit Natriumethanolat in Ethanol unter Cyclisierung zum Ethyl-1-(2-dimethylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxopyrrolo[1,2-d][1,2,4]-triazin-2-carboxylat 9.

Die Anwendung der Mitsunobu-Reaktion auf 2-(1-Hydroxyalkyl)-pyrrol- und -indol-Derivate führt somit zur Cycloaddition des DEAD-Reagens und eröffnet einen einfachen Syntheseweg zu neuen anellierten 1,2,4-Triazinen.

Eingegangen am 22. März 1984 [Z 773]