

Hans Poisel und Ulrich Schmidt

Syntheseveruche in der Reihe der 3.6-Epidithio-2.5-dioxo-piperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin und Chaetocin, II*)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. Dezember 1970)

cis-3.6-Dimercapto-2.5-dioxo-1.4-dimethyl-piperazin (9) wurde durch stereospezifische Synthese aus 3.6-Dibrom-2.5-dioxo-1.4-dimethyl-piperazin (2) unbekannter Konfiguration über die Reduktion des Epitetrasulfids 5 hergestellt. Die *cis*-Struktur wird durch Umwandlung in das Epitetrasulfid 5 und das Dithiocarbonat 7 bewiesen. Durch Grenzflächendehydrierung im System $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O-KJ}_3$ erhielt man aus dem Dimercaptan 9 das Epidisulfid 8 mit dem charakteristischen Strukturmerkmal der antiviralen Antibiotika.

Studies in the Synthesis of the Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, and Chaetocin, II**)

3.6-Dibromo-1.4-dimethyl-2.5-dioxopiperazine (2) — with unknown configuration — reacts with Na_2S_4 to give the epi-tetrasulfide 5. The latter is reduced with Na-borunate to *cis*-3.6-dimercapto-1.4-dimethyl-2.5-dioxopiperazine (9), whose configuration is derived from its generation and the ring closure reactions of the two mercapto groups which result in the formation of the epi-tetrasulfide 5 and the dithiocarbonate 7. Dehydrogenation of 9 at the interface of $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O-KJ}_3$ produces the pure epi-disulfide 8 with the characteristic nucleus of Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, and Chactocin.

Die Antibiotika Gliotoxin¹⁾ und Dehydrogliotoxin²⁾, die Mycotoxine der Sporidesmingruppe^{3,4)}, die antiviralen Antibiotika Aranotin⁵⁻⁸⁾, Apoaranotin⁹⁾ und Oryza-

*) I. Mitteil.: H. Poisel und U. Schmidt, *Angew. Chem.* **83**, 114 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* **10**, 130 (1971).

1) M. R. Bell, J. R. Johnson, B. Wyldi und R. B. Woodward, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1001 (1958).

2) G. Lowe, A. Taylor und L. C. Vining, *J. chem. Soc. [London]* **C 1966**, 1799.

3) Struktur des Sporidesmins: J. Fridrichsons und A. Mc L. Mathieson, *Tetrahedron Letters* [London] **1962**, 1265; R. Hodges, J. W. Ronaldson, A. Taylor und E. P. White, *Chem. and Ind.* **1963**, 42.

4) Stereochemie des Sporidesmins: H. Herrmann, R. Hodges und A. Taylor, *J. chem. Soc. [London]* **C 1964**, 4315.

5) R. Nagarajan, L. L. Huckstep, D. H. Lively, D. C. Delong, M. M. Marsh und N. Neuss, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 2980 (1968).

6) P. A. Miller, P. W. Trown, W. Fulmor, G. O. Morton und J. Karliner, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **33**, 220 (1968).

7) R. Nagarajan, N. Neuss und M. M. Marsh, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 6518 (1968).

8) D. B. Cosulich, N. R. Nelson und J. H. van den Hende, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 6519 (1968).

9) N. Neuss, R. Nagarajan, B. B. Molloy und L. L. Huckstep, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 4467.

chlorin¹⁰⁾, sowie die cytostatischen Antibiotika Chaetocin¹¹⁾ und Chaetomin¹²⁾ enthalten als charakteristisches Strukturmerkmal einen 2.5-Dioxo-piperazin-Kern mit einer Di- oder auch Trisulfid-Brücke über die 3.6-Stellungen (**1**). Charakteristisch für alle diese Pilzstoffwechselprodukte — mit Ausnahme des Chaetocins¹¹⁾ — ist die Virus-hemmung¹³⁾ neben mehr oder weniger hoher Toxizität.

Der Dioxopiperazinkern der drei- bis acht-kernigen Verbindungen ist mit Ausnahme des Aranotins unsymmetrisch substituiert und enthält als eine Aminosäurekomponente Serin. Die schwefelhaltige Brücke ist in den meisten Fällen eine Disulfidbrücke, jedoch ist die für fast alle diese Verbindungen charakteristische starke physiologische Wirkung nicht mit der Spannung in dieser Brücke verknüpft (Interplanarwinkel der C—S—S—C-Gruppe beim Gliotoxin, Aranotin und Sporidesmin nach Röntgenstrukturbestimmung 15—18°), denn bei den hochtoxischen Sporidesminen zeigt gerade die Verbindung mit einer Trisulfidbrücke (Sporidesmin E¹⁴⁾) die höchste Toxizität (Wachstumsgrenze von HeLa-Zellen bei 0.1 µg/ml¹⁵⁾). Der Übergang von den Verbindungen mit Disulfid- und Trisulfidbrücken zu den auch in biologischem Material gefundenen offenen *cis*-Bisthioäthern (3.6-Bis-methylmercapto-2.5-dioxo-piperazinen) — Sporidesmin D¹⁶⁾ und Bisdethiodi(methylthio)acetylaranotin¹⁷⁾ — oder den schwefelfreien Verbindungen ist von völligem Verlust der starken physiologischen Wirkung und in den meisten Fällen auch der Toxizität begleitet. — Die absoluten Konfigurationen der Dioxopiperazinkerne sind beim Gliotoxin, Sporidesmin und Aranotin gleich⁸⁾ und entgegengesetzt der beim Chaetocin¹¹⁾.

Über Syntheseversuche in der Reihe der obengenannten Naturstoffe liegen bisher nur wenige Angaben vor:

Das schwefelfreie Grundgerüst der Sporidesmine hat unlängst *B. Witkop*¹⁸⁾ durch tert.-Butylhypochlorit-Oxydation von *N*-Methyl-L-alanyl-L-tryptophananhydrid erhalten.

Den Aufbau des 3.6-Epidithio-2.5-dioxo-1.4-dimethyl-piperazins (**8**) beschrieb 1968 *Trown*¹⁹⁾ durch Dibromierung des „Sarkosinanhydrids“ bei 140°, Umwandlung des Dibromids **2** in das Bis-thiolacetat **6**, Hydrolyse zum Dithiol **9** und dessen Dehydrierung mit 5.5'-Dithio-bis-[3-nitro-benzoesäure]. Diese Befunde konnten wir nur teilweise bestätigen.

Eigene, gleichzeitig begonnene Untersuchungen hatten bei der Reaktion des Dibromids **2** mit Na-Äthylmercaptid eine einheitliche Bis-äthylmercaptoverbindung, mit Na-Methylmercaptid aber ein Gemisch zweier *cis-trans*-isomerer Bis-methylmercaptoverbindungen **4a** und **4b** im Verhältnis etwa 2:1 ergeben. Beide Isomeren unterscheiden sich sehr deutlich in Schmelzpunkt, Kristallform und den chemischen Ver-

¹⁰⁾ *A. Kato, T. Saeki, S. Suzuki, K. Ando, G. Tamura und K. Arima*, J. Antibiotics [Tokyo] **22**, 322 (1969).

¹¹⁾ *D. Hauser, H. P. Weber und H. P. Sigg*, Helv. chim. Acta **53**, 1061 (1970).

¹²⁾ *W. B. Geiger*, Arch. Biochemistry **21**, 125 (1949).

¹³⁾ Literaturzusammenstellung bei l. c.¹⁾.

¹⁴⁾ *R. Rahman, S. Safe und A. Taylor*, J. chem. Soc. [London] C **1969**, 1665.

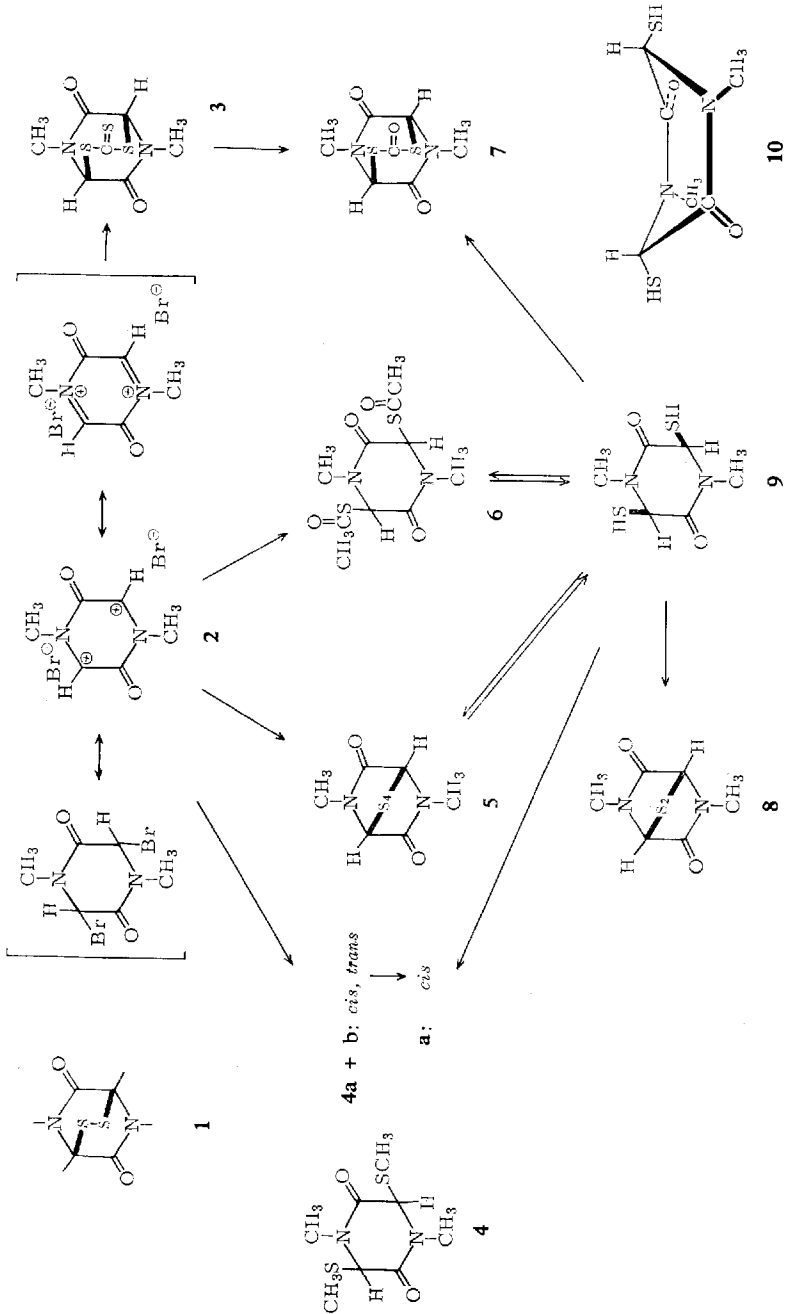
¹⁵⁾ *D. Brewer, R. Rahman, S. Safe und A. Taylor*, Chem. Commun. **1968**, 1571.

¹⁶⁾ *W. D. Jamieson, R. Rahman und A. Taylor*, J. chem. Soc. [London] C **1969**, 1564.

¹⁷⁾ *J. W. Moncrief*, J. Amer. chem. Soc. **90**, 6517 (1968).

¹⁸⁾ *M. Ohno, T. F. Spande und B. Witkop*, J. Amer. chem. Soc. **92**, 343 (1970).

¹⁹⁾ *P. W. Trown*, Biochem. biophysic. Res. Commun. **33**, 402 (1968).



schiebungen der 3.6-Wasserstoffatome und sind einfach identifizierbar. Infolge der zusätzlichen Acidifizierung der 3.6-Wasserstoffe durch die Methylmercaptogruppen

tritt die Isomerisierung zum thermodynamisch stabilen Isomeren noch leichter ein als bei schwefelfreien Dioxopiperazinen. Beim Kochen in Methanol mit nur 1% Äthyl-diisopropylamin bildet sich aus dem *cis-trans*-Gemisch **4a** und **4b** schnell die thermodynamisch stabilere Verbindung **4a**, die identisch ist mit dem Bisthioäther, den man durch Methylierung des von *Trown* beschriebenen Dimercaptans **9** unter annähernd neutralen Bedingungen erhält.

Zur Abschätzung des Energieinhalts der diastereomeren Bisthioäther und zur Strukturaufklärung des stabilen Isomeren ist zunächst eine Betrachtung der Konformationen substituierter Dioxopiperazine nötig: Aus Röntgenuntersuchungen ist die ebene Struktur des 2.5-Dioxo-piperazins²⁰⁾ (Glycinanhydrid) bekannt, und auch *trans*-3.6-Dimethyl-2.5-dioxo-piperazin (D-Alanyl-L-alaninanhydrid) ist eben gebaut; die *cis*-Dimethylverbindung (L-Alanyl-L-alaninanhydrid) weicht jedoch in eine verdrehte Wannenform aus²¹⁾. Nimmt man an, daß auch *cis*-3.6-Dimercapto-2.5-dioxo-piperazin in einer Wannenform **10** vorliegt, die *trans*-Verbindung dagegen eben gebaut ist, so läßt sich kaum abschätzen, welches der beiden Isomeren energieärmer sein wird: Bei der *cis*-Verbindung (Wannenform) sind sich beide SH-Gruppen in pseudoäquatorialer Position kaum näher als bei der ebenen *trans*-Verbindung, es fehlt aber die Mesomeriestabilisierung der ebenen (*trans*) Verbindung.

Da die räumliche Anordnung der thermodynamisch stabilen Bis-methylmercaptoverbindung **4a** und damit auch die Struktur des zum intramolekularen Disulfidring-schluß eingesetzten Dimercaptans **9** physikalisch-chemisch nicht zu bestimmen war, mußten zur chemischen Korrelierung die beiden Schwefelfunktionen in den Dioxopiperazinkern stereospezifisch eingeführt werden. Die Substitution der 3.6-Positionen des 2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-piperazins durch Schwefelfunktionen in *cis*-Stellung gelingt über eine Brückenbildung. Günstig dafür ist die hohe S_N1 -Reaktivität der 3.6-Dibromverbindung **2**, die in der Formulierung als mesomeres Imonium-Carbonium-Ion zum Ausdruck kommt und sich durch schnelle Solvolysereaktionen in Alkohol äußert. Modellbetrachtungen sagen über die Möglichkeit der Brückenbildung mit Schwefelketten über die 3.6-Positionen des Dioxopiperazinkerns folgendes aus:

Die Bildung einer zwei- und auch dreigliedrigen Brücke ist nicht aus einer ebenen Konformation des Dioxopiperazinkerns her möglich, sondern nur aus einer Wannenform. Ganz besonders leicht läßt sich im Modell eine Tetrasulfidbrücke über einen ebenen Dioxopiperazinkern bilden; dabei betragen alle S...S-Interplanarwinkel annähernd 90° – das entspricht der energieärmsten Konformation.

In Übereinstimmung damit erhält man bei der Reaktion des Dibromids **2** mit Dinatriumdisulfid keine Epidithioverbindung, sondern nur geringe Mengen der Epitetra-thioverbindung **5**, die ihre Bildung offenbar einem geringen Gehalt des Dinatriumdisulfids an Polysulfiden verdankt. Das cyclische Trithiocarbonat **3** mit einer dreigliedrigen Brücke über den Dioxopiperazinkern bildet sich jedoch aus **2** und Natriumtrithiocarbonat ohne Schwierigkeit. **3** läßt sich mit Quecksilberacetat in das Dithiocarbonat **7** umwandeln. Die schwierige Hydrolyse des Kohlensäureesters **7** zum *cis*-Dimercaptan **9** haben wir nicht untersucht, weil die reduktive Aufspaltung des Epitetra-

²⁰⁾ R. B. Corey, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1599 (1937).

²¹⁾ E. Sletten, J. Amer. chem. Soc. **92**, 172 (1970).

sulfids **5** bessere Chancen bot. Letzteres bildet sich in guter Ausbeute aus dem Dibromid **2** und Dinatriumtetrasulfid. Mit Natriumborant wurde das Epitetrasulfid zum Dimercaptan **9** reduziert, dessen Diacetat sich mit der von *Trown* erhaltenen Verbindung als identisch erwies, und welches sich zur Dimethylmercaptoverbindung **4a** methylieren ließ. Da das Epitetrasulfid die Schwefelfunktionen nur in *cis*-Stellung tragen kann, ist damit für das 3.6-Dimercaptan und den thermodynamisch stabileren Bis-methylthioäther **4a** die *cis*-Struktur bewiesen. Um einen Irrtum durch Umlagerung in die stabile Form bei der Boranatreduktion des Epitetrasulfids im schwach alkalischen Medium auszuschalten, haben wir das Dimercaptan **9** mit S_2Cl_2 ohne Base in das Epitetrasulfid **5** zurückverwandelt. Mit Phosgen erhielten wir aus dem Dimercaptan **9** das Dithiocarbonat **7**; diese Umsetzung gelang jedoch nur bei Zusatz von Pyridin.

Die Dehydrierung des Dimercaptans **9** unter den von *Trown* angegebenen Bedingungen¹⁹⁾ mit 5.5'-Dithio-bis-[3-nitro-benzoesäure] in 72% Ausbeute zur Epidithioverbindung **8** konnten wir nicht reproduzieren. Wir erhielten lediglich geringe Mengen eines Reaktionsproduktes, das zum größten Teil aus dem Epitetrasulfid **5** bestand. Es wird offenbar aus **9** und Schwefel gebildet, der aus der Oxydation des durch Hydrolyse aus dem empfindlichen Mercaptoaminal **9** freigewordenen Schwefelwasserstoffs stammt. Das Epitetrasulfid **5** weist den gleichen Basis-Peak (*m/e* 140) im Massenspektrum auf, wie das *Trownsche* Reaktionsprodukt. Weitere Charakterisierungen — mit Ausnahme des Zersetzungspunktes — sind leider nicht angegeben. Obgleich die NMR-Spektren der Dibromverbindung **2** und des Dimercaptans **9** gegeben werden, fehlt leider das entscheidende des Epidisulfids **8**, obgleich es charakteristisch ist und ohne Schwierigkeiten aufgenommen werden kann.

Die Beschreibung und Interpretation des NMR-Spektrums von **9** durch *Trown* ($CDCl_3$, δ 3.11, 6H, s; 4.96, 2H, s — mit CD_3OD austauschbar; 5.08, 2H, s) muß allerdings folgendermaßen berichtigt werden:

$CDCl_3$, δ 3.07, 6H, s; 3.12, 2H, d, $J = 12$ Hz; 5.06, 2H, d, $J = 12$ Hz.

Beim D_2O -Austausch verschwindet das Dublett bei δ 3.12, und das Signal bei 5.06 erscheint als Singulett.

Unsere Dehydrierungsversuche am Dimercaptan **9** mit Fe^{III}/O_2 führten zu einem dimeren oder oligomeren Reaktionsprodukt, das kristallin, aber zur Aufnahme des NMR-Spektrums und zur Durchführung einer osmometrischen Molekulargewichtsbestimmung zu schwer löslich war. Im Massenspektrometer tritt erst bei einer Einlaßtemperatur von 100° das Molekül-Ion mit *m/e* 204 auf (Molekül-Ion des monomeren Epidisulfids). Dabei tritt jedoch Pyrolyse ein, denn es erscheint gleichzeitig das Massenspektrum von S_8 .

Erst bei der „Grenzflächendehydrierung“ des Dimercaptans **9** mit Jod (Schütteln der Chloroformlösung des Dimercaptans **9** mit wäßriger KJ_3 -Lösung) erhielten wir das monomere Disulfid **8** in 50% Ausbeute. Die Epidithioverbindung **8** läßt sich aus Eisessig umkristallisieren und bei 160° i. Hochvak. sublimieren. Das bei 30° aufgenommene Massenspektrum zeigt das Molekül-Ion und den Basis-Peak bei *m/e* 140. NMR-Spektrum, Massenspektrum und Ergebnis der osmometrischen Molekulargewichtsbestimmung beweisen die Struktur eines Epidisulfids.

Beschreibung der Versuche

3,6-Bis-äthylmercapto-2,5-dioxo-1,4-dimethyl-piperazin: In eine auf -60° abgekühlte Lösung von 0.49 g Äthylmercaptan und 0.184 g Natrium (8.00 mg-Atom) in 10 ccm absol. Äthanol trägt man 1.00 g (3.33 mMol) **2**¹⁹⁾ ein. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, verdünnt mit 20 ccm Wasser, saugt den gebildeten Niederschlag ab; aus Wasser 0.4 g (46%) farblose Kristalle vom Schmp. $138-141^{\circ}$.

$C_{10}H_{18}N_2O_2S_2$ (262.2) Ber. C 45.78 H 6.92 N 10.68 S 24.44
Gef. C 46.05 H 6.97 N 10.63 S 24.50

NMR (CDCl₃): τ 5.34 (s, 2H), 6.92 (s, 6H), 7.12 (q, 4H), 8.65 (t, 6H).

3,6-Bis-methylmercapto-2,5-dioxo-1,4-dimethyl-piperazin, cis-trans Isomergemisch (4a + 4b): In 20 ccm absol. Äther läßt man bei -50° unter schnellem Rühren gleichzeitig die Lösung a) und b) eintropfen. Lösung a): 33.4 mMol Natriummethylmercaptid aus 1.60 g Methylmercaptan und 0.77 g Natrium in 50 ccm absol. Äthanol. Lösung b): 5.0 g (16.7 mMol) **2**¹⁹⁾ in 50 ccm absol. Methylenchlorid. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, dampft zur Trockne ein, digeriert mit Wasser, saugt den Niederschlag ab und erhält aus Wasser 2.00 g (51%) des Gemisches **4a** + **4b**. Farblose Nadeln (cis-Verbindung) und farblose Plättchen (trans-Verbindung).

$C_8H_{14}N_2O_2S_2$ (234.3) Ber. C 41.00 H 5.02 S 27.37 Gef. C 40.83 H 5.97 S 27.70

NMR (CDCl₃): cis τ 5.40 (s, 2H), 6.91 (s, 6H), 7.62 (s, 6H); trans τ 5.14 (s, 2H), 6.90 (s, 6H), 7.94 (s, 6H).

cis-3,6-Bis-methylmercapto-2,5-dioxo-1,4-dimethyl-piperazin (4a)

a) **Durch Isomerisierung des cis-trans-Gemisches (4a + 4b):** Man kocht 1.00 g des oben erhaltenen cis-trans-Gemisches 1 Stde. in 100 ccm Methanol unter Zusatz von 1 ccm Äthyl-diisopropylamin unter Rückfluß. Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Wasser liefert 0.8 g cis-Verbindung (**4a**). Farblose Nadelchen vom Schmp. $165-167^{\circ}$.

b) **Durch NaBH₄-Reduktion des Epitetrasulfids 5:** In eine Suspension von 2.00 g (7.46 mMol) **5** in 60 ccm Methanol werden unter kräftigem Rühren langsam 2.50 g (66.00 mMol) NaBH₄ eingetragen. Auf Zusatz von 5 ccm Methyljodid wird 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Man dampft zur Trockne ein und nimmt in Wasser/Methylenchlorid auf. Der nach dem Eindampfen der organischen Lösung verbleibende Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.00 g (57%). Farblose Nadeln vom Schmp. $165-167^{\circ}$.

7,9-Dimethyl-2,3,4,5-tetrathia-7,9-diaza-bicyclo[4,2,2]decan-dion-(8,10) (5)

a) In 10 ccm Methanol tropft man bei -70° unter schnellem Rühren gleichzeitig die Lösungen a) und b) ein. Lösung a): 0.74 g (6.74 mMol) Na₂S₂ in 5 ccm Wasser und 15 ccm Äthanol. Lösung b): 2.00 g (6.66 mMol) **2**¹⁹⁾ in 20 ccm Methylenchlorid. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, entfernt das Lösungsmittel, digeriert mit Wasser, nutsch ab und erhält aus Eisessig 100 mg farblose Kristalle vom Schmp. $195-205^{\circ}$ (Zers.).

$C_6H_8N_2O_2S_4$ (268.4) Ber. C 26.85 H 3.00 S 47.79 Gef. C 26.57 H 2.85 S 47.98

NMR (CF₃CO₂H): τ 4.40 (s, verbreitert, 2H), 6.78 (s, 6H).

MS: M⁺ 268 (4%), 236 (M⁺ - S₁, 2%), 204 (M⁺ - S₂, 4%), 172 (M⁺ - S₃, 30%), 140 (M⁺ - S₄, 100%), 115 (6%), 112 (12%), 42 (32%).

b) Unter schnellem Rühren werden gleichzeitig die Lösungen a) und b) in 10 ccm Äthanol bei -60° eingetropft. Lösung a): 1.6 g Na₂S · 9 H₂O (6.66 mMol) werden in 20 ccm Äthanol

gelöst und mit 0.64 g (0.020 g-Atom) *Schwefel* bis zum Entstehen einer klaren Lösung unter Rückfluß erhitzt. Lösung b): 2.00 g 2¹⁹⁾ (6.66 mMol) in 20 ccm absol. Methylenchlorid. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, dampft zur Trockne ein, digeriert den Rückstand mit Wasser, saugt den Niederschlag ab und erhält aus Eisessig 1.2 g (67%) 5.

c) Zu einer Lösung von 0.10 g (0.475 mMol) 9¹⁹⁾ in 4 ccm Methylenchlorid fügt man 0.50 g (3.7 mMol) *Dischwefeldichlorid* und dekantiert nach 2 Stdn. von den gebildeten Kristallen ab. Nach Waschen mit Äther erhält man aus Eisessig 0.06 g (47%) 5.

3.6-Bis-acetylmercapto-2.5-dioxo-1.4-dimethyl-piperazin (6): In eine Suspension von 0.50 g (1.86 mMol) 5 in 25 ccm Methanol trägt man unter Eiskühlung langsam 0.60 g (15.90 mMol) *Natriumborarat* ein, säuert nach 30 Min. mit alkoholischer Salzsäure an, entfernt das Lösungsmittel und nimmt in Methylenchlorid/Wasser auf. Nach Abdampfen des Methylenchlorids wird der Rückstand (0.22 g) mit Äther verrieben, abgesaugt und in 2 ccm *Acetanhydrid* suspendiert. Man erhitzt kurz zum Sieden, versetzt nach dem Erkalten mit 4 ccm Äther, saugt ab und erhält aus Essigester 0.16 g (30%) 6, Schmp. 205° (Zers.). Lit.¹⁹⁾: Schmp. 205.5–208°.

NMR (CDCl₃): τ 4.24 (s, 2H), 7.08 (s, 6H), 7.53 (s, 6H).

3-Thioxo-6.8-dimethyl-2.4-dithia-6.8-diaza-bicyclo[3.2.2]nonan-dion-(7.9) (3): Man tropft unter schnellem Rühren Lösung a) und Lösung b) in 10 ccm absol. Äthanol bei –70°. Lösung a): 5.00 g (32.5 mMol) Na₂CS₃ in 160 ccm absol. Äthanol. Lösung b): 10.00 g (33.3 mMol) 2¹⁹⁾ in 70 ccm absol. Methylenchlorid. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, entfernt das Lösungsmittel, wäscht den Rückstand mit Wasser und erhält aus Eisessig 4.00 g (48.5%) gelbe Kristalle vom Schmp. 235–240° (Zers.).

C₇H₈N₂O₂S₃ (248.2) Ber. C 33.85 H 3.25 N 11.28 S 38.73
Gef. C 33.56 H 3.15 N 11.29 S 38.54

MS: M+ 248 (31%), 172 (2.5%), 140 (100%), 115 (43%), 112 (27%), 76 (44%), 42 (67%).

6.8-Dimethyl-2.4-dithia-6.8-diaza-bicyclo[3.2.2]nonan-trion-(3.7.9) (7)

a) 0.5 g (2.02 mMol) 3 werden in 40 ccm Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst und mit einer Lösung von 0.83 g (2.6 mMol) *Quecksilberacetat* in 5 ccm Eisessig versetzt. Man rührt über Nacht, erhitzt auf 100° und filtriert vom Quecksilbersulfid ab. Die erhaltene Lösung wird i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus wäßrigem Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 150 mg (32%), Schmp. 225° (Zers.).

C₇H₈N₂O₃S₂ (232.3) Ber. C 36.20 H 3.47 N 12.06 S 27.61
Gef. C 35.90 H 3.63 N 12.00 S 27.72

NMR (DMSO-d₆): τ 3.84 (s, 2H), 6.96 (s, 6H).

b) Man löst 0.10 g (0.475 mMol) 9 in 5 ccm Methylenchlorid, leitet 20 Min. lang *Phosgen* ein, versetzt mit 0.2 ccm Pyridin und läßt 2 Stdn. stehen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird in Methylenchlorid/Wasser aufgenommen und mit 2*n* HCl angesäuert. Abdampfen des Methylenchlorids und Umkristallisation des Rückstandes aus Wasser/Eisessig liefert 0.025 g (23%) 7.

Oxydation von 3.6-Dimercapto-2.5-dioxo-1.4-dimethyl-piperazin (9) mit Fe^{III}/O₂: 2.00 g (7.46 mMol) 5 werden wie oben beschrieben mit 2.50 g (66.00 mMol) NaBH₄ reduziert. Nach 15 Min. Rühren wird nach Zusatz von 17 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser der größte Teil des Methanols i. Vak. entfernt. Nach Zugabe von 20 mg FeCl₃ wird durch die dunkelbraune Lösung 3 Stdn. *Luft* gesaugt. Die entstandenen farblosen Kristalle werden zur Ent-

fernung von **9** und Schwefel mit Eisessig und CS₂ ausgekocht. Ausb. 0.30 g (20%), Zers.-P. 180°.

(C₆H₈N₂O₂S₂)_x (204.1)_x Ber. C 35.28 H 3.95 N 13.71 S 31.39
Gef. C 35.16 H 4.08 N 13.50 S 31.01

MS: Substanz zersetzt sich bei der Aufnahmetemp. (Tiegel 90°). Spektrum mit 20 eV bietet Hinweis für Depolymerisation zum monomeren Disulfid. Spektrum bei 70 eV: 204 (M⁺, 11%), 202 (6%), 172 (M⁺ - S₁, 40%), 140 (M⁺ - S₂, 100%), 115 (27%), 112 (66%).

5.7-Dimethyl-2.3-dithia-5.7-diaza-bicyclo[2.2.2]octan-dion-(6.8) (**8**): In einem Scheidetrichter wird eine Lösung von 0.412 g (2.0 mMol) **9** in 50 ccm Chloroform mit 25 ccm Wasser überschichtet. Unter kräftigem Schütteln setzt man langsam eine Lösung von 0.508 g (0.004 g-Atom) Jod und 1.50 g Kaliumjodid in 10 ccm Wasser zu. Die Jodlösung wird schnell entfärbt. Nach Einengen der Chloroformphase und Umkristallisation des Rückstandes aus Eisessig erhält man 0.20 g (49%) **8**. Zers.-P. 185°.

C₆H₈N₂O₂S₂ (204.1) Ber. C 35.28 H 3.95 S 31.39
Gef. C 35.10 H 4.00 S 31.23
Mol.-Gew. 198 (osmometr. in Chloroform)

NMR (CDCl₃): τ 4.76 (s, 2H), 6.88 (s, 6H).

MS: M⁺ 204 (9%), 140 (M⁺ - S₂, 100%), 112 (M⁺ - S₂ - CO, 37%).

[459/70]