

Hans Poisel und Ulrich Schmidt

Syntheseversuche in der Reihe der 3.6-Epidithio-2.5-dioxo-piperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin und Chaetocin, III¹⁾

Über die elektrophile Einführung von Alkylgruppen und Schwefelfunktionen in den 2.5-Dioxo-piperazin-Kern

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 22. Januar 1971)

■
L-Prolyl-L-prolinanhydrid (**4a**) wurde zum Monoanion **5** metalliert, dessen Reprotonierung unter nur geringem Verlust an optischer Drehung wieder **4a** ergab. Auch die Alkylierung des Anions **5** lieferte optisch aktives 3-Äthyl-L-prolyl-L-prolinanhydrid (**6**). Weitere Metallierung und Alkylierung von **6** führte zum inaktiven *trans*-3.6-Diäthyl-prolyl-prolinanhydrid (**7**). Das Anion **5** reagierte mit Schwefel und Äthylbromid zum optisch aktiven 3-Äthylmercapto-L-prolyl-L-prolinanhydrid (**11a**). Inaktives *trans*-3.6-Bis-äthylmercapto-prolyl-prolinanhydrid (**13**) entstand durch erneute Metallierung des Mercaptids **10**, Umsetzung mit Schwefel zum Dimercaptid **12** und dessen Dialkylierung.

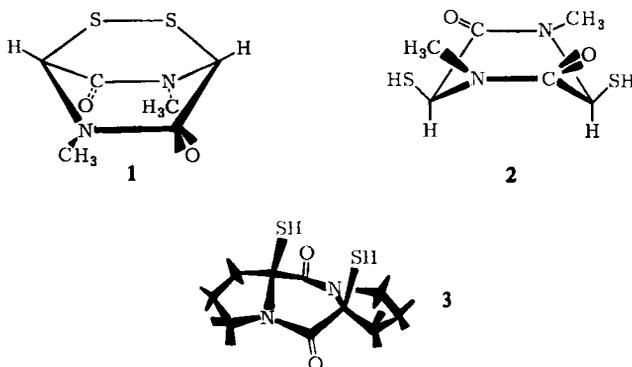
Studies in the Synthesis of the Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, and Chaetocin, III¹⁾
Introduction of Alkyl Groups and Sulfur Functions into the 3- and 6-Positions of 2.5-Dioxo-piperazines by Electrophilic Substitutions

L-Prolyl-L-proline anhydride (**4a**) has been metalated to form the monoanion **5**, the reprotonation of which leads back to **4a** without loss of optical activity. Alkylation of **5** produces optically active 3-ethyl-L-prolyl-L-proline anhydride (**6**). Further metalation and alkylation of **6** leads to inactive 3.6-diethyl-prolyl-proline anhydride (**7**). The anion **5** reacts with sulfur and ethyl bromide to form optically active 3-ethylthio-L-prolyl-L-proline anhydride (**11a**). The (inactive) *trans*-3.6-bis(ethylthio)-prolyl-proline anhydride (**13**) has been obtained from the mercaptide **10** by metalation followed by reaction with sulfur and subsequent alkylation of the intermediate 3.6-dimercaptide **12**.

■
3.6-Epidithio-2.5-dioxo-1.4-dimethyl-piperazin (**1**) ist als einfachstes Modell der Epidithio-dioxopiperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin und Chaetocin hergestellt worden¹⁾. Der Dioxopiperazinkern dieser Verbindung (**1**) muß in einer Wannenform vorliegen, da über die 3- und 6-Position eines ebenen Dioxopiperazinkerns keine zweigliedrige Brücke zu bilden ist. Die Konformation der Dihydroverbindung (des Dimercaptans) ist vermutlich gleichfalls die einer Wannenform (**2**), jedoch mit pseudoäquatorialer Stellung der beiden Mercaptofunktionen und damit größtem Abstand voneinander. Die Disulfidbildung erfordert ein Um-

¹⁾ II. Mitteil.: H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. 104, 1714 (1971).

klappen in die andere Wannenförmigkeit (1) mit pseudoaxialer Stellung und damit größter Annäherung der Schwefelfunktionen. Im Unterschied dazu muß der Dioxopiperazinkern der Dihydroverbindungen der Epidithio-dioxopiperazin-Antibiotika infolge der *cis*-Angliederung eines oder zweier fünfgliedriger Ringe an die 1.6- und 3.4-Stellungen schon in einer Wannenförmigkeit mit pseudoaxialer Stellung der Schwefelfunktionen vorliegen²⁾.



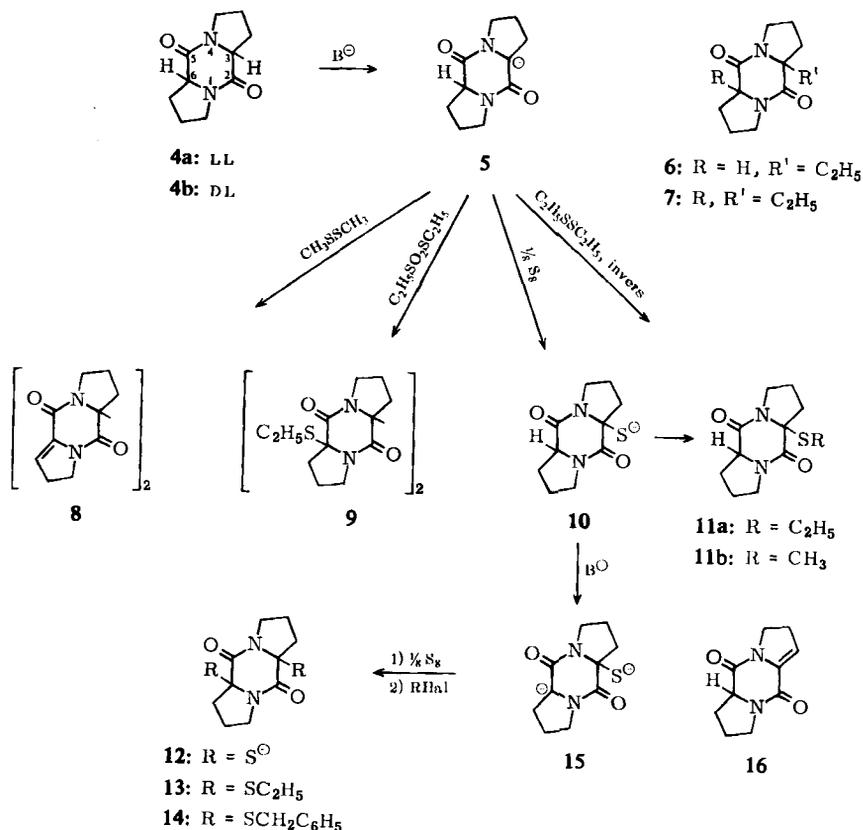
3.6-Epidithio-2.5-dioxo-1.4-dimethyl-piperazin (3.6-Epidithio-sarkosinanhydrid) (1) stellt deshalb ein ungenügendes Modell der Epidithio-dioxopiperazin-Antibiotika dar. Den räumlichen Verhältnissen der Aranotin-Antibiotika mit zwei angegliederten fünfgliedrigen Ringen entspricht vielmehr vollkommen das Epidithio-*cis*-prolylprolinanhydrid. Bei der entsprechenden Dihydroverbindung (3.6-Dimercapto-*cis*-prolylprolinanhydrid) (3) müssen nämlich wie bei den Dihydroverbindungen der natürlich vorkommenden Verbindungen die Schwefelfunktionen in pseudoaxialer und damit zur Disulfidbildung günstigster Stellung stehen. Über die Einführung von Schwefelfunktionen in L-Prolyl-L-prolinanhydrid (*cis*-Prolinanhydrid) (4a) wird im folgenden berichtet.

Bromierung und nucleophile Substitution zur Einführung von schwefelhaltigen Gruppen ließ sich vom „Sarkosinanhydrid“ (vgl. vorhergehende Mittel.¹⁾) auf komplexere 2.5-Dioxopiperazine mit tertiären Wasserstoffen in 3- und 6-Position nicht übertragen. So bildet zwar L-Prolyl-L-prolinanhydrid mit Brom einen π -Komplex; dessen thermische Zersetzung bei 140° in Tetrachloräthan ergibt aber kein Dibromid, sondern unter reichlicher Bromwasserstoffeliminierung ein Reaktionsgemisch, in dem sich mindestens 4 Komponenten in vergleichbaren Konzentrationen bei der Dünnschichtchromatographie erkennen lassen. Sämtliche uns bekannten Halogenierungsmittel reagieren entweder nicht oder führten zu komplexen Produktgemischen (z. B. tert.-Butyl-hypochlorit, N-Brom-succinimid, CuBr₂, N-Methyl-pyrrolidon-hydrobromid-perbromid).

Als weitere Möglichkeit zur Einführung von Substituenten in die 3- und 6-Position von 2.5-Dioxo-piperazinen mit tertiären Wasserstoffen hatten wir die Bromaddition an die von *Abderhalden*³⁾ beschriebenen „Bisenoläther der Enolformen“ von 2.5-Dioxo-piperazinen

²⁾ Lit.-Zusammenstellung l. c. 1).

³⁾ *E. Abderhalden* und *E. Schwab*, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **149**, 298 (1925); **152**, 88 (1926); *E. Abderhalden* und *F. Gebelein*, ebenda **152**, 125 (1926); *E. Abderhalden* und *E. Schwab*, ebenda **153**, 83 (1926); *E. Abderhalden* und *R. Haas*, ebenda **155**, 195 (1926); *E. Abderhalden* und *E. Schwab*, ebenda **157**, 140 (1926).

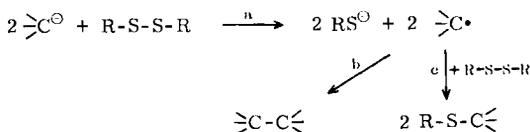


erwogen. Es ist uns jedoch niemals die Herstellung dieser Enoläther nach der von *Abderhalden* angegebenen Methode gelungen (Verätherung der mit Basen erhitzten Dioxopiperazine mit Diazomethan), so daß wir einen Irrtum *Abderhaldens* annehmen und empfehlen, das Ergebnis dieser Untersuchungen nicht mehr in neue Zusammenfassungen aufzunehmen. — Lediglich den Monoenoläther des „Sarkosinanhydrids“ im Gemisch mit dem entsprechenden Amidacetal erhielten wir aus „Sarkosinanhydrid“ durch Einwirkung von Triäthylloxonium-tetrafluorborat und Natriumalkoholat als destillierbares, aber zersetzliches Öl. Auch mit einem großen Überschuß Triäthylloxonium-tetrafluorborat entstand kein Bis-enoläther.

Aussichtsreiche Möglichkeiten für die Substitution der 3- und 6-Stellungen in 2.5-Dioxo-piperazinen ergaben sich erst, als wir die Metallierung der 2.5-Dioxo-piperazine untersuchten, deren pK_A -Wert zwischen 25 und 31 liegen muß, da sich die Metallierung nicht mit Propinyl-lithium, wohl aber mit Methylsulfinyl-carbanion erreichen läßt. Mit zwei Mol Lithium-diisopropylamid unter Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) in Tetrahydrofuran bildete sich aus *cis*-Prolyl-prolinanhydrid (**4a**) bei -25° eine orangefarbene Lösung, die mit Äthylbromid schnell reagierte. 35% *trans*-3.6-Diäthyl-prolyl-prolinanhydrid (**7**) konnten isoliert werden. Auf die Konfiguration wurde aus der optischen Inaktivität geschlossen. Es ist unklar, ob in der orangefarbenen Lösung in Gegenwart von HMPTA das Mono-

oder das Dicarbanion vorliegt. Mit Methylsulfinyl-carbanion in Dimethylsulfoxid oder mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak entsteht nur das schwerlösliche Mononatriumsalz (**5**), das gut monoäthylert werden kann (Ausb. an Monoäthylverbindung (**6**) 72% bzw. 79%). Weitere Metallierung und Alkylierung von **6** führte zur Diäthylverbindung **7** (59%). Ohne Isolierung der Monoäthylverbindung läßt sich durch wiederholte Metallierung und Alkylierung gleichfalls **7** gewinnen (43%). Es ist so möglich, die bisher fast unzugänglichen 2.5-Dioxo-3.3.6.6-hexaalkylpiperazine herzustellen, die sich infolge außerordentlich großer sterischer Behinderung aus α -disubstituierten Aminosäureestern nicht mehr durch thermische Cyclisierung bilden lassen (z. B. 2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-3.3.6.6-tetraäthylpiperazin).

Zur Einführung von Schwefelfunktionen haben wir zuerst die Reaktion des Prolylprolinanhydrid-Carbanions (**5**) mit Dimethyldisulfid und Äthanthiosulfonsäure-S-äthylester untersucht und dabei ein überraschendes Ergebnis erhalten: Bei der Zugabe der Schwefelverbindung zu der Lösung von **4a** und zwei Mol Base entstanden die Dimeren der wahrscheinlichen Konstitution **8** und **9** in mäßiger Ausbeute. Auch das unsymmetrische Dimere mit einer Doppelbindung und einer Thioäthergruppe konnte isoliert werden. Diese Produkte sind anscheinend durch Rekombination der tertiären „Prolyl-prolinanhydrid-Radikale“ entstanden (Weg b), worauf auch intensive und schnell wieder verschwindende Verfärbungen bei der Reaktion hindeuten. Diese tertiären Radikale wurden offenbar durch Oxydation des Carbanions durch die Schwefelverbindungen gebildet (Weg a). Durch inverse Reaktionsführung — sehr langsames Eintropfen der Lösung des Carbanions in einen Überschuß Disulfid — ließ sich die stationäre Konzentration der tertiären Radikale senken und damit die Dimerisierung vermeiden. Unter diesen Reaktionsbedingungen trat die leicht erfolgende radikalische Öffnung von Disulfiden⁴⁾ durch tertiäre Radikale in den Vordergrund (Weg c), und man erhielt die Monoäthylmercaptoverbindung (**11a**). Noch vorteilhafter erwies sich die direkte Umsetzung des Carbanions mit Schwefel und anschließende Alkylierung des gebildeten Mercaptids **10**.



Erneute Metallierung des Thioäthers **11a** und die Reaktion mit Disulfid oder Schwefel führte nicht zur Zweitsubstitution, da aus dem Anion schnell Äthylmercaptid eliminiert wird, — das Olefin **16** fanden wir allerdings nicht. — In Übereinstimmung mit der Erwartung, daß ein Dianion ($\text{S}^{2\ominus}$) schwieriger eliminiert wird als ein Monoanion ($\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^{\ominus}$), erwies sich auch bei nochmaliger Metallierung das Mercaptid **10** als stabil. Mit Natriumamid in flüss. NH_3 — nicht aber mit Methylsulfinyl-carbanion — bildete sich das Dinatriumsalz **15**, dessen Umsetzung mit Schwefel, gefolgt von der Dialkylierung des Dimercaptids **12**, zu den Bis-thioäthern **13** und **14** führte. Die in einer Ausbeute von 9% (**13**) und 5% (**14**) auskristallisierenden Produkte erwiesen sich als optisch inaktiv, was für *trans*-Konfiguration spricht.

⁴⁾ U. Schmidt und A. Müller, Liebigs Ann. Chem. **672**, 90 (1964).

Für diese beschriebenen Untersuchungen wurde *cis*-Prolyl-prolinanhydrid eingesetzt, das durch 48 stdg. Erhitzen von L-Prolin-äthylester auf 150° mit 85% Ausbeute dargestellt worden war und noch eine optische Drehung von -35 bis -50° aufwies. Ein *cis*-Prolyl-prolinanhydrid mit wesentlich höherer Drehung, $[\alpha]_D^{24.7}$: -137.2° (CHCl₃, *c* = 3.52), erhielten wir aus L-Prolin-äthylester nach 3 wöchigem Aufbewahren bei Raumtemperatur über Schwefelsäure. Beide Präparate wiesen ein identisches NMR-Spektrum auf. Man muß also annehmen, daß beide ausschließlich aus *cis*-Prolyl-prolinanhydrid bestehen, und daß die thermische Racemisierung bei der Herstellung des Anhydrids aus dem Ester bei 150° zum Racemat (DD + LL) und nicht zur *trans*-Verbindung (*meso*-Form) geführt hatte.

Mit Dreiding-Modellen läßt sich *cis*-Prolyl-prolinanhydrid mühelos, die *trans*-Verbindung dagegen nur unter starker Verspannung des Systems aufbauen. Ob die *cis*-Verbindung wesentlich energieärmer ist als die *trans*-Verbindung, läßt sich trotzdem durch einfache Modellbetrachtung nicht entscheiden. Auf jeden Fall scheint der Übergang des 3-Kohlenstoffatoms im *cis*-Prolyl-prolinanhydrid in ein sp²-hybridisiertes Kohlenstoffatom und das folgende „Umklappen“ in das Gerüst des *trans*-Prolyl-prolinanhydrids sehr erschwert zu sein. Man erhält nämlich aus aktivem L-Prolyl-L-prolinanhydrid über die Monocarbanionbildung mit einem Mol Natriumamid in flüssigem Ammoniak und anschließende Reprotonierung mit Ammoniumchlorid ein L-Prolyl-L-prolinanhydrid zurück, das gegenüber dem Ausgangsmaterial nur 15% Verlust an optischer Drehung aufweist. Auch die Alkylierung des Mononions — mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak gebildet — ergibt ein 3-Monoäthyl-prolyl-prolinanhydrid, das eine nur wenig kleinere optische Drehung ($[\alpha]_D^{24.7}$: -96.4° (CHCl₃, *c* = 3.06)) aufweist als das eingesetzte L-Prolyl-L-prolinanhydrid ($[\alpha]_D^{24.7}$: -137.2°). Der Circular dichroismus zeigt beim 3-Monoäthyl-prolyl-prolinanhydrid einen mit der Kurve des L-Prolyl-L-prolinanhydrids⁵⁾ praktisch identischen Verlauf, so daß auch damit bewiesen ist, daß bei der Carbanionbildung am C-3 des L-Prolyl-L-prolinanhydrids und nachfolgender Äthylierung die Konfiguration am C-3 erhalten geblieben ist. Drei Ursachen dieser Konfigurationserhaltung über Carbanionbildung und Reprotonierung bzw. Alkylierung sind denkbar:

1. Ausbildung eines nicht ebenen Carbanions,
2. Bildung eines zwar ebenen, jedoch unsymmetrisch solvatisierten Carbanions,
3. Annäherung des Protons bzw. Alkyls an das ebene Carbanion bevorzugt von einer Seite infolge asymmetrischer Induktion durch das zweite Asymmetriezentrum.

Modellbetrachtungen lassen es als unwahrscheinlich erscheinen, daß die unter 2. und 3. genannten Ursachen eine derart große Retention bewirken können. Die durch die wenigen experimentellen Befunde gestützte plausible Deutung liegt in der Annahme eines nicht ganz ebenen Carbanions.

Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Snatzke für die Aufnahme und Deutung des Circular dichroismus, den Herren Dr. W. Silhan und Dr. A. Nikiforov für Aufnahme und Deutung der NMR- und Massenspektren und Herrn H. Wokroy für experimentelle Mitarbeit.

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für Mittel zur Anschaffung eines CH-7-Massenspektrometers und eines XL100-NMR-Spektrometers.

⁵⁾ R. Nagarajan, N. Neuss und M. Marsh, J. Amer. chem. Soc. 90, 6519 (1968).

Beschreibung der Versuche

Octahydro-5 H.10 H-dipyrrolo[1.2-a:1'.2'-d]pyrazin-dion-(5.10) („*cis-Prolyl-prolinanhydrid*“⁶⁾ (**4a**)⁶⁾

a) 60 g *L-Prolin-äthylester* erhitzt man 48 Stdn. in einem Ölbad von 150°. Der Kolben ist mit einem Steigrohr versehen. Absaugen und Waschen mit eiskaltem absol. Äther liefert 35 g (85%) **4a**, das zur Reinigung i. Hochvak. bei 120–140° sublimiert wird. Schmp. 148°. $[\alpha]_D^{20}$ des größtenteils racemisierten Produktes: –35 bis –50°.

NMR (CDCl₃): τ 5.77 (t, 2H), 6.47 (t, 4H), 7.32–8.37 (m, 8H).

b) 10 g *L-Prolin-äthylester* läßt man in einem Exsiccator über konz. Schwefelsäure 3 Wochen bei Raumtemp. stehen. Die gebildeten Kristalle werden mit eiskaltem absol. Äther gewaschen und anschließend i. Hochvak. sublimiert. Ausb. 4.0 g (59%). $[\alpha]_D^{25}$: –137.2° (Chloroform, $c = 3.52$).

Amidacetal und Enoläther des 2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-piperazins: Eine Lösung von 7.1 g (50.0 mMol) *2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-piperazin* und 19.0 g (100 mMol) *Triäthylxonium-tetrafluoroborat* in 10 ccm Methylenchlorid wird 1 Stde. bei 40° gerührt, wobei sich zwei Phasen ausbilden. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt und unter Eiskühlung langsam zu einer Lösung von 2.3 g (100 mg-Atom) Natrium in 40 ccm absol. Äthanol getropft. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen und zentrifugiert vom Natriumtetrafluoroborat ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird i. Hochvak. zweimal destilliert (Kugelrohr, Badtemp. 90°). Man erhält 2.1 g eines sich beim Aufbewahren dunkel färbenden Öles, welches aus *2-Äthoxy-5-oxo-1.4-dimethyl-2.3-dehydro-piperazin* (Enoläther) und *2.2-Diäthoxy-5-oxo-1.4-dimethyl-piperazin* (Amidacetal) im Verhältnis von 1:2.5 besteht. Identifizierung erfolgt durch NMR- und Massenspektrometrie:

NMR: Enoläther: τ 5.21 (3-H), 7.02 (N⁴-CH₃), 7.35 (N¹-CH₃).

Amidacetal: τ 7.08 (N⁴-CH₃), 7.58 (N¹-CH₃).

Mol.-Gew. 170 bzw. 216 (massenspektrometr.)

Zur Abspaltung von Äthanol werden 2.0 g des obigen Gemisches mit 0.18 g (7.8 mg-Atom) Natrium 5 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach Extraktion des dunkelgefärbten Reaktionsgemisches mit Äther isoliert man aus der Ätherphase durch Hochvakuumdestillation (Kugelrohr, Badtemp. 90°) 0.85 g eines zersetzlichen Öles, welches (durch NMR-Auswertung festgestellt) aus Enoläther und Amidacetal nun im Verhältnis von 5:1 besteht.

5a.10a-Diäthyl-octahydro-5 H.10 H-dipyrrolo[1.2-a:1'.2'-d]pyrazin-dion-(5.10) (**7**)

a) Bei –25° wird unter Reinstickstoff aus 1.00 g (10.00 mMol) Diisopropylamin in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran und 12.50 ccm einer 0.80 *m* Lösung von *n*-Butyllithium in Petroläther (Sdp. 40°) eine Lösung von *Li-Diisopropylamid* bereitet, in die langsam eine Lösung von 1.00 g (5.15 mMol) **4a** und 2.00 g (11.17 mMol) *Hexamethylphosphorsäuretriamid* in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran eingetropft wird, wobei eine tief orangefarbene Lösung entsteht. Nach 15 Min. gibt man 2.00 g (18.30 mMol) *Äthylbromid* zu und läßt auf Raumtemp. erwärmen. Die schwach gelb gefärbte Lösung wird nun zur Trockene eingedampft und in Methylenchlorid/Wasser aufgenommen. Man trennt die organische Phase ab und erhält beim Einengen einen teils öligen, teils kristallinen Rückstand, aus dem durch Zugabe von Essigsäureäthylester

⁶⁾ J. Kapfhammer und A. Matthes, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **223**, 43 (1933).

0.45 g (35%) farblose Kristalle erhalten werden. Schmp. 205° nach Umkristallisieren aus Wasser oder Sublimation i. Hochvak.

$C_{14}H_{22}N_2O_2$ (250.3) Ber. C 67.17 H 8.86 N 11.19

Gef. C 66.75 H 8.93 N 11.35 Mol.-Gew. 250 (massenspektrometr.)

NMR ($CDCl_3$): τ 5.67–6.26 (m, 2H), 6.43–7.03 (m, 2H), 7.63–8.70 (m, 12H), 9.31 (t, 6H).

b) Die Hälfte einer auf übliche Weise aus 0.25 g (10.9 mMol) Natriumhydrid und 10 ccm Dimethylsulfoxid erhaltenen Lösung des *Methylsulfinylmethyl-natrium* läßt man bei 20° unter Rühren zu 1.00 g (5.15 mMol) **4a** in 8 ccm Dimethylsulfoxid tropfen. Dabei bildet sich das schwerlösliche gelbe Mononatriumsalz, das durch Zusatz von 0.59 g (5.42 mMol) *Äthylbromid* alkyliert wird. Anschließend tropft man die zweite Hälfte der Base zu, wobei wieder eine gelbe Lösung entsteht. Nach 5 Min. rührt man 1.00 g (9.16 mMol) *Äthylbromid* ein, gießt nach weiteren 5 Min. in Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid und arbeitet wie unter a) auf. Ausb. 0.55 g (43%).

c) 1.20 g (5.40 mMol) **6** werden in 40 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und in kleinen Portionen in eine Suspension von *Natriumamid* (aus 0.125 g (5.43 mg-Atom) Natrium) in 30 ccm Ammoniak eingetragen. Man versetzt tropfenweise mit 2.00 g (18.3 mMol) *Äthylbromid*, läßt das Ammoniak abdampfen und erhält durch Aufarbeitung wie unter a) 0.80 g (59%) **7**.

5a-Äthyl-octahydro-5 H.10 H-dipyrrolo[1.2-a:1'.2'-d]piperazin-dion-(5.10) (6)

a) Zu 2.00 g (10.3 mMol) **4a** in 15 ccm Dimethylsulfoxid wird eine bei 70° aus 0.25 g NaH (10.4 mMol) und 10 ccm Dimethylsulfoxid bereitete Lösung von *Methylsulfinylmethyl-natrium* getropft. Nach 15 Min. wird mit 2.00 g (18.3 mMol) *Äthylbromid* versetzt. Dabei löst sich das schwerlösliche gelbe Na-Salz von **4a** langsam auf, und NaBr fällt aus. Nach 15 Min. wird auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses, zähflüssiges Öl, welches i. Hochvak. destilliert wird (Kugelrohr, Badtemp. 140°). Ausb. an noch wenig mit **4a** und **7** verunreinigtem **6** 1.65 g (72.5%). Reinigung gelingt durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆, E. Merck AG., Laufmittel Benzol/10% Methanol).

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16

Gef. C 64.83 H 7.99 Mol.-Gew. 222 (massenspektrometr.)

NMR ($CDCl_3$): τ 5.70 (t, 1H), 5.95–6.85 (m, 4H), 7.42–8.50 (m, 10H), 9.02 (t, 3H).

b) Aus 0.25 g Natrium (10.9 mg-Atom) wird in 50 ccm flüssigem abs. Ammoniak eine Suspension von *Natriumamid* bereitet. Man trägt in kleinen Portionen 2.00 g (10.3 mMol) **4a** ein. Zu der gelben Suspension des Na-Salzes wird nach 15 Min. 2.00 g (18.3 mMol) *Äthylbromid* getropft. Man läßt das Ammoniak abdampfen und erhält beim Aufarbeiten, wie unter a) beschrieben, 1.80 g (79%) **6**.

2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-3.3.6.6-tetraäthyl-piperazin: 20.00 g (0.153 Mol) *2-Methylamino-buttersäure-methylester* erhitzt man in einem Bombenrohr 24 Stdn. auf 200°. Beim Öffnen wird eine heftige Gasentwicklung beobachtet. Entstandenes Methanol und nicht umgesetzter Ester werden i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Petroläther (Sdp. 70°). Umkristallisieren aus Petroläther ergibt 5.00 g (33%) *2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-3.6-däthyl-piperazin (cis-trans-Isomerengemisch)*. Farblose Kristalle.

$C_{10}H_{18}N_2O_2$ (198.3) Ber. C 60.58 H 9.15 Gef. C 60.60 H 9.08

NMR ($CDCl_3$): τ 5.82–6.27 (m, 2H), 7.04 (s, 6H), 7.64–8.43 (m, 4H), 8.97 (t) und 9.23 (t, zusammen 6H).

Zu 1.00 g (5.05 mMol) 2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-3.6-däthyl-piperazin in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran tropft man unter Reinstickstoff bei -30° 1.16 g (10.0 mMol) Tetramethyl-äthylendiamin und 8.10 ccm Butyllithium (1.24 n in Hexan). Nach 15 Min. werden in das gelbe, gallertige Reaktionsgemisch 2.00 g (18.3 mMol) Äthylbromid eingerührt, wobei unter leichtem Temperaturanstieg eine klare gelbe Lösung entsteht, aus der nach einiger Zeit LiBr ausfällt. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, dampft zur Trockene ein und nimmt den Rückstand in Wasser/Methylenchlorid auf. Nach Abdampfen des Lösungsmittels der organischen Phase erhält man ein semikristallines Produkt, das durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid, Akt.-St. IV, Laufmittel Essigester, R_F 0.75) gereinigt wird. Ausb. 0.15 g (12%) 2.5-Dioxo-1.4-dimethyl-3.3.6.6-tetraäthyl-piperazin, farblose Kristalle vom Schmp. 128° .

$C_{14}H_{26}N_2O_2$ (254.4) Ber. C 66.10 H 10.30 N 11.01 Gef. C 65.90 H 10.39 N 11.57
Mol.-Gew. 254 (massenspektrometr.)

NMR ($CDCl_3$): τ 7.12 (s, 6H), 7.46–8.77 (m, 8H), 9.17 (t, 12H).

2.3.5a.6.7.8.2'.3'.5a'.6'.7'.8'-Dodecahydro-5a.5a'-bi-[5.H.10H-dipyrrolo[1.2-a : 1'.2'-d]pyrazin]-tetron-(5.10.5'.10') (8): Zu 2.00 g (10.3 mMol) 4a in 20 ccm Dimethylsulfoxid wird eine Lösung von 0.50 g (20.8 mMol) Natriumhydrid in 20 ccm Dimethylsulfoxid bei 20° langsam getropft. Die entstandene gelbe Suspension des Na-Salzes versetzt man mit 2.00 g (21.3 mMol) Dimethyldisulfid und erhält eine rote Lösung, die sich langsam grün färbt. Nach 30 Min. wird das Dimethylsulfoxid bei 1 Torr abgedampft und der ölige Rückstand in Wasser/Methylenchlorid aufgenommen. Man erhält nach Abdampfen des Methylenchlorids und Verreiben des verbleibenden Öles mit Äther/Essigsäureäthylester (1:1) farblose Kristalle. Man löst in wenig Methylenchlorid und erhält auf Zugabe der 5fachen Menge Äther 300 mg (15.3%) 8. Farblose Kristalle vom Schmp. $255-260^{\circ}$.

$C_{20}H_{22}N_4O_2$ (382.4) Ber. C 62.81 H 5.80 N 14.65 Gef. C 62.71 H 5.67 N 14.36
MS: M^+ 382 (7.5%), 192 (96%), 191 ($M^+ - 191$, $M^* = 96.5$, 100%).

10a.10a'-Bis-äthylmercapto-1.2.3.5a.6.7.8.10a.1'.2'.3'.5a'.6'.7'.8'.10a'-hexadecahydro-5a.5a'-bi-[5.H.10H-dipyrrolo[1.2-a : 1'.2'-d]pyrazin]-tetron-(5.10.5'.10') (9): 2.00 g (10.3 mMol) 4a werden wie bei 7 unter a) mit Li-Diisopropylamid metalliert. Anschließend wird in eine -20° kalte Lösung von 6.00 g (39.0 mMol) Äthanthiosulfonsäure-S-äthylester in 10 ccm Tetrahydrofuran eingetropft. Bei jedem einfallenden Tropfen färbt sich die Lösung für kurze Zeit rot und wird dann gelb. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und nimmt in Methylenchlorid/Wasser auf. Das nach dem Abdampfen des Methylenchlorids zurückbleibende Öl wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 0.2 bis 0.5 mm; Laufmittel Chloroform/10% Methanol; R_F 0.33). Ausb. 200 mg (8.0%). Farblose Kristalle vom Schmp. $153-155^{\circ}$.

$C_{24}H_{34}N_4O_4S_2$ (506.7) Ber. C 56.89 H 6.76 S 12.66 Gef. C 56.33 H 6.56 S 13.00
Mol.-Gew. 498 (osmometr. in Chloroform)

NMR ($CDCl_3$): τ 5.87–8.40 (m, 24H), 7.52 (q, 4H), 8.85 (t, 6H).

MS: M^+ 506 (0.1%), 444 ($M^+ - C_2H_5SH$, 2.5%), 383 ($M^+ - C_2H_5SH - C_2H_5S$, 0.3%), 253 ($M^+ - 253$, 17%), 193 (100%).

10a-Methylmercapto-1.2.3.5a.6.7.8.10a.2'.3'.5a'.6'.7'.8'-tetradecahydro-5a.5a'-bi-[5.H.10H-dipyrrolo[1.2-a : 1'.2'-d]pyrazin]-tetron-(5.10.5'.10'): 2.00 g (10.3 mMol) 4a werden wie bei 7 unter a) mit Li-Diisopropylamid metalliert. Zu der orangefarbenen Lösung tropft man bei -60° schnell 2.00 g (21.3 mMol) Dimethyldisulfid. Unter leichter Wärmetönung färbt sich die Lösung dunkelrot. Man läßt auf Raumtemp. und anschließend noch 15 Min. auf 40°

erwärmen. Bei der Aufarbeitung, wie unter **9**, verbleibt ein gelbes Öl, aus dem durch Verreiben mit Äther 350 mg (15.8%) des *unsymmetrischen Dimeren* erhalten werden. Farblose Kristalle vom Schmp. 280°. Das Reaktionsprodukt kann durch Lösen in Methylenchlorid und Fällen mit Äther, oder durch Hochvakuumsublimation bei 250° gereinigt werden.

$C_{21}H_{26}N_4O_4S$ (430.5) Ber. C 58.59 H 6.09 S 7.43 Gef. C 58.48 H 6.20 S 7.69
Mol.-Gew. 445 (osmometr. in Chloroform)

MS: M^+ 430 (1%), 382 ($M^+ - CH_3SH$, 4.4%), 238 (enthält S_1 , 27%), 194 (44%), 192 (71%), 191 (100%), 179 (32%), 135 (78%).

5a-Äthylmercapto-octahydro-5H.10H-dipyrrolo[1.2-a:1'.2'-d]pyrazin-dion-(5.10) (**11a**)

a) 2.00 g (10.3 mMol) **4a** werden wie bei **6** unter a) mit *Methylsulfinylmethyl-natrium* in Dimethylsulfoxid metalliert. Die gebildete Suspension des Na-Salzes tropft man langsam zu 5.0 g (42.0 mMol) *Diäthyldisulfid* in 8 ccm Dimethylsulfoxid. Die gelbgrüne Reaktionslösung arbeitet man nun wie unter **8** auf und erhält bei der Destillation des Rückstandes i. Hochvak. (Kugelrohr) 0.60 g (30%) **4a** und 0.88 g (33.6%) **11a**. Die Trennung von der noch vorhandenen geringen Menge **4a** gelingt durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆, E. Merck AG., Laufmittel Chloroform/10% Methanol). Farblose Kristalle vom Schmp. 53–57°.

NMR ($CDCl_3$): τ 5.50 (t, 1 H), 6.45 (t, 4 H), 7.32 (q, 2 H), 7.45–8.30 (m, 8 H), 8.78 (t, 3 H).

b) Man stellt wie bei **6** unter a) aus 1.00 g (5.15 mMol) **4a** in Dimethylsulfoxid das Mononatriumsalz her und versetzt bei 20° mit 0.12 g (3.76 mg-Atom) *Schwefel*. Im Laufe von 15 Min. entsteht eine orangefarbene Lösung, in die 2.00 g (18.3 mMol) *Äthylbromid* eingetropft werden. Nach 15 Min. wird wie unter a) das Rohprodukt isoliert und durch Destillation i. Hochvak. (Kugelrohr) gereinigt. Man erhält 0.80 g (60%) **11a**, das noch geringe Mengen **4a** enthält.

Bei Durchführung der Reaktion in flüssigem Ammoniak (vgl. **6**, unter b) und **13**) erhält man aus L-Prolyl-L-prolinanhydrid ($[\alpha]_D^{25}$: -114.0° , $c = 2.58$ in $CHCl_3$) ein Präparat **11a** von $[\alpha]_D^{25}$: -80.8° , $c = 2.06$ in $CHCl_3$.

5a-Methylmercapto-octahydro-5H.10H-dipyrrolo[1.2-a:1'.2'-d]pyrazin-dion-(5.10) (**11b**): In eine Lösung von *Methylsulfinylmethyl-natrium* in Dimethylsulfoxid (aus 0.25 g (10.9 mMol) Natriumhydrid und 10 ccm Dimethylsulfoxid) trägt man in kleinen Portionen 1.94 g (10.0 mMol) **4a** ein. Nach Zugabe von 0.30 g (9.4 mg-Atom) *Schwefel* rührt man 30 Min. und läßt anschließend 3.00 g (31.6 mMol) *Methylbromid* in 5 ccm absol. Äther zufließen. Nach Zusatz von 6 ccm Dimethylsulfoxid rührt man noch 30 Min. und arbeitet wie bei **11a** unter a) auf. Bei der Destillation i. Hochvak. (Kugelrohr) erhält man 1.70 g (71%) **11b**. Aus Äther farblose Kristalle vom Schmp. 97–100°.

$C_{11}H_{16}N_2O_2S$ (240.3) Ber. C 54.99 H 6.71 N 11.66 S 13.32
Gef. C 54.76 H 6.70 N 11.71 S 13.56

NMR ($CDCl_3$): τ 5.52 (t, 1 H), 6.43 (t, 4 H), 7.37–8.29 (m, 8 H), 7.84 (s, 3 H).

5a.10a-Bis-äthylmercapto-octahydro-5H.10H-dipyrrolo[1.2-a:1'.2'-d]pyrazin-dion-(5.10) (**13**): In eine Suspension von *Natriumamid* (aus 0.25 g (10.9 mg-Atom) Natrium) in 50 ccm flüssigem absol. Ammoniak trägt man portionsweise 2.00 g (10.3 mMol) **4a** und nach 10 Min. 0.27 g (8.45 mg-Atom) *Schwefel* ein. Die nach 1 Stde. entstandene braune Lösung des Natriummercaptids läßt man vorsichtig in eine Suspension von *Natriumamid* (aus 0.25 g (10.9 mg-Atom) Natrium) in 50 ccm flüssigem Ammoniak einlaufen. Nach 15 Min. werden zu der gelb-grauen Suspension 0.27 g (8.45 mg-Atom) *Schwefel* und nach 90 Min. Reaktionszeit 5.00 g (46.0 mMol) *Äthylbromid* gefügt. Nach dem Abklingen der Reaktion läßt man das

Ammoniak abdampfen und nimmt in Wasser/Methylenchlorid auf. Aus dem nach Abdampfen des Methylenchlorids zurückbleibenden öligen Rückstand erhält man durch Verreiben mit Äther 0.30 g (9.3%) **13**. Farblose Kristalle aus Wasser oder durch Hochvakuumsublimation vom Schmp. 164–165°.

$C_{14}H_{22}N_2O_2S_2$ (314.3) Ber. C 53.47 H 7.05 S 20.39 Gef. C 53.80 H 6.62 S 20.12
Mol.-Gew. 314 (massenspektrometr.)

NMR ($CDCl_3$): τ 5.92–6.53 (m, 4H), 7.28–8.20 (m, 8H), 7.53 (q, 4H), 8.82 (t, 6H).

5a.10a-Bis-benzylmercapto-octahydro-5H.10H-dipyrrolo[1.2-a:1'.2'-d]pyrazin-dion-(5.10) (**14**): Man setzt 6.00 g (30.9 mMol) **4a**, Natriumamid aus 1.50 g (65.0 mg-Atom) Natrium in 200 ccm flüssigem Ammoniak, 1.80 g (56.0 mg-Atom) Schwefel und 8.00 g (63.2 mMol) Benzylchlorid wie bei **13** um. Nach Abdampfen des Methylenchlorids verreibt man den öligen Rückstand mit Essigsäureäthylester. Nach Umkristallisation aus Essigsäureäthylester 0.65 g (5%) farblose Kristalle vom Schmp. 202–205°.

$C_{24}H_{26}N_2O_2S_2$ (438.5) Ber. C 65.74 H 5.98 S 14.59 Gef. C 65.32 H 5.73 S 14.48
Mol.-Gew. 438 (massenspektrometr.)

NMR ($CDCl_3$): τ 2.73 (s, 10H), 6.10–6.62 (m, 4H), 6.26 (s, 4H), 7.53–8.47 (m, 8H).

[23/71]