

Über Aminosäuren und Peptide, XXIV<sup>1, 2)</sup>

## Radikalisch und photochemisch initiierte Oxidation von Aminosäurederivaten

Johannes Häusler, Rudolf Jahn und Ulrich Schmidt\*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,  
Währinger Str. 38, A-1090 Wien 9

Eingegangen am 1. April 1977

---

Cyclopeptide werden in einer Sauerstoffatmosphäre photochemisch-radikalisch unter Benzophenon-Katalyse zu Mono- und Bishydroperoxiden (1, 2, 4, 6, 8, 10, 11) oxidiert. Die gleichen Produkte entstehen auch bei der Oxidation mit Hilfe von Radikalstartern.

**On Amino Acids and Peptides, XXIV<sup>1, 2)</sup>**

### Radically and Photochemically Initiated Oxidation of Amino Acid Derivatives

In an atmosphere of oxygen cyclic peptides are photochemically oxidized to mono- and bis-hydroperoxides (1, 2, 4, 6, 8, 10, 11) in the presence of benzophenone as catalyst. The same products are also formed using radical initiators.

---

In den letzten Jahren sind als Metaboliten von Mikroorganismen zahlreiche Aminosäurederivate aufgefunden worden, die auf der Oxidationsstufe von  $\alpha$ -Ketosäuren stehen. Hierzu gehören nicht nur Aminale und Thioaminale von  $\alpha$ -Ketosäuren – wie die Derivate der  $\alpha$ -Mercaptoaminosäuren und  $\alpha$ -Hydroxyaminosäuren –, sondern auch Peptide, die  $\alpha, \beta$ -Dehydroaminosäuren enthalten<sup>3)</sup>.

Für die Genese der Dehydroaminosäuren im Peptid kann man in den meisten Fällen  $\beta$ -Eliminierungsreaktionen entsprechender Mercapto- und Hydroxyaminosäuren annehmen. Zu diskutieren ist auch eine *N*-Hydroxylierung, gefolgt von Wasser-Eliminierung.

$\alpha$ -Mercaptoaminosäure- und  $\alpha$ -Hydroxyaminosäurederivate bilden sich möglicherweise auch durch  $\alpha$ -Addition an entsprechende Dehydroaminosäuren. Auf diesen Weg deutet der Befund hin, daß komplizierte Epidithio-dioxopiperazine – die ja Disulfide der Cyclodipeptide von  $\alpha$ -Mercaptoaminosäuren sind – zusammen mit den entsprechenden schwefelfreien aber olefinischen Verbindungen häufig von demselben Pilz gebildet werden. Gegen eine derartige  $\alpha$ -Addition spricht jedoch die Tatsache, daß gerade die nucleophile  $\beta$ -Addition an Dehydroaminosäurederivate ein in der Biosynthese bekannter Schritt ist. Außerdem sind derartige  $\alpha$ -Additionen in vitro nur schwierig und in sehr stark saurer Lösung durchzuführen und verlaufen an Dehydrocyclodipeptiden räumlich weder übersichtlich noch einheitlich<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> XXIII. Mittel.: U. Schmidt und E. Prantz, *Angew. Chem.* **89**, 345 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, im Druck.

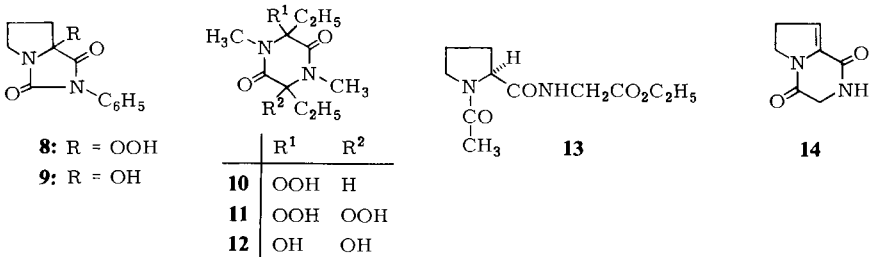
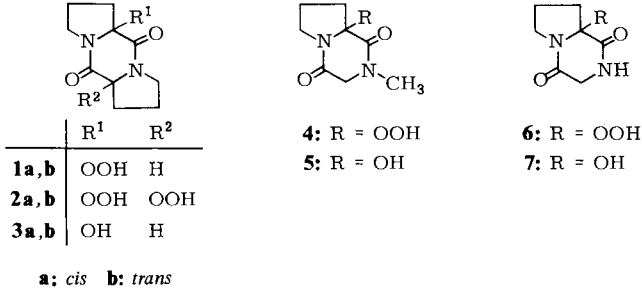
<sup>2)</sup> Bereits kurz mitgeteilt: U. Schmidt und J. Häusler, *Angew. Chem.* **16**, 538 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 497 (1976).

<sup>3)</sup> Lit.-Zusammenstellung z. B. bei: H. Poisel und U. Schmidt, *Chem. Ber.* **108**, 2547 (1975), *Lit.-Zit.* 1–6).

<sup>4)</sup> P. J. Machin und P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 698.

Plausibler erscheint uns als Biosyntheseweg der Naturstoffe vom Typ der Epidithio-dioxopiperazine eine direkte  $\alpha$ -Hydroxylierung der Peptide und Übergang der  $\alpha$ -Hydroxy- in die  $\alpha$ -Mercaptoverbindungen. Diese letzte Umsetzung – und zwar stereoselektiv – ist in vitro mehrfach demonstriert worden<sup>5-9)</sup>.

Die direkte Hydroxylierung von Cyclodipeptiden mit Hilfe von Bleitetraacetat ist von uns schon früher aufgefunden worden<sup>8)</sup>. Wir beschreiben im folgenden die überaus leichte radikalische Oxidation einiger Aminosäurederivate.



Erste orientierende Versuche führten wir an Cyclo-L-prolyl-L-prolin durch, da aus dessen Mono- und Bishydroperoxid bekannt waren<sup>7)</sup>. In Gegenwart von Benzophenon und in unpolaren Lösungsmitteln erhielten wir bei der Bestrahlung mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe in Sauerstoffatmosphäre in wenigen Stunden ca. 30% *cis*-Monohydroperoxid neben wenig *trans*-Bishydroperoxid. Daneben entstanden größere Mengen nichtkristallisierender Peroxidverbindungen, die sich amorph abschieden. Ganz besonders übersichtlich läuft diese Photooxidation im offenen Gefäß im Sonnenlicht ab. Durch die geringe Lichtintensität und damit kleine Radikalkonzentration wird der Reaktionsablauf soweit gebremst, daß das schwerlösliche Monohydroperoxid ausfällt und damit weiterer Oxidation entzogen wird. Man erhält so annähernd theoretische Ausbeuten an einem Hydroperoxidgemisch, das zu etwa 95% aus dem Cyclo-L-Pro-L-Pro-monohydroperoxid besteht.

Oxidiert man dagegen mit hoher Lichtintensität unter 5 Atmosphären Sauerstoffdruck, so werden beträchtliche Mengen von Bishydroperoxid gebildet. Die chromatographische

<sup>5)</sup> J. Häusler und U. Schmidt, Chem. Ber. **107**, 2804 (1974).

<sup>6)</sup> E. Öhler und U. Schmidt, Chem. Ber. **108**, 2907 (1975).

<sup>7)</sup> E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. **106**, 165 (1973).

<sup>8)</sup> E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. **106**, 396 (1973).

<sup>9)</sup> H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. **104**, 1714 (1971).

Auftrennung eines derartigen Ansatzes ergab die Bildung von 50% Cyclo-L-Pro-L-Pro-monohydroperoxid (**1a**), 2% Cyclo-L-Pro-D-Pro-monohydroperoxid (**1b**), 46% Cyclo-L-Pro-L-Pro-bishydroperoxid (**2a**) und 2% Cyclo-L-Pro-D-Pro-bishydroperoxid (**2b**). Bemerkenswert ist das *cis-trans*-Konzentrationsverhältnis bei den Bishydroperoxiden: Durch nucleophile Reaktionen erhielten wir früher<sup>7)</sup> nämlich ausschließlich das infolge der beiden Hydroperoxygruppen thermodynamisch stabilere *trans*-Bishydroperoxid. Hier beim irreversiblen Ablauf über einen radikalischen Mechanismus entsteht dagegen überwiegend die *cis*-Verbindung. Die Reaktion des primär gebildeten, tetraedrischen Hydroperoxy-*cis*-cyclo-propyl-prolin-Radikals mit Sauerstoff ist also wesentlich schneller als das Durchschwingen in das planare Radikal, dessen Reaktion mit Sauerstoff hauptsächlich das *trans*-Produkt liefern sollte.

Nach der Photooxidation der Cyclodipeptide Cyclo-Pro-Sark und Cyclo-Pro-Gly wurden die Monohydroperoxide **4** und **6** in rund 30proz. Ausbeute isoliert. Daneben waren in beiden Fällen drei andere isomere Mono- bzw. Bishydroperoxide dünnschichtchromatographisch nachzuweisen.

Die Reaktion des Cyclodipeptids aus *N*-Methyl- $\alpha$ -aminobuttersäure ergab eine Mischung der vier Mono- bzw. Bishydroperoxide, aus der sich nur das Bishydroperoxid **11** – nicht bestimmter räumlicher Anordnung – durch fraktionierte Kristallisation rein abtrennen ließ. Seine thermische Stabilität ist auffallend: Es sublimiert unzersetzt bei 230°C.

Als Mechanismus dieser Photooxidation muß man eine Wasserstoffabstraktion aus dem Cyclodipeptid durch Triplett-Benzophenon annehmen. Das gebildete Dipeptid-Radikal addiert Sauerstoff zum Peroxy-Radikal. Letzteres dehydriert ein weiteres Cyclodipeptid (oder auch das Benzhydryl-Radikal) und vollzieht dadurch den Transfer-Schritt der Kettenreaktion.

In Übereinstimmung mit diesem Mechanismus: 1. unterbleibt die Oxidationsreaktion im Dunkeln, 2. sind nur Triplettensensibilisatoren (Benzophenon), nicht aber Singulettensensibilisatoren (Methylenblau, polykondensierte Aromaten) wirksam, 3. kann man die Radikalreaktion auch im Dunkeln mit Hilfe von Radikalstartern durchführen.

Auffällig ist die Empfindlichkeit der Cyclodipeptide gegen Autoxidation. Ältere Präparate der verschiedensten Dioxopiperazine waren stets peroxidhaltig. Ein Präparat des racemischen 3,6-Diethyl-1,4-dimethylpiperazin-2,5-dions, das vier Jahre in einer nicht ganz dicht verschlossenen Flasche aufbewahrt worden war, erwies sich zu 80% als eine Mischung aus Mono- und Bishydroperoxiden.

Alle oben angeführten Photooxidationen konnten auch im Dunkeln mit Hilfe von Radikalstartern durchgeführt werden. Dabei entstanden annähernd die gleichen Produktgemische. Diese „radikalische Dunkelreaktion“ wurde durch mehrstündiges Erwärmen der Cyclodipeptide mit Azobisisobutyronitril in benzolischer Lösung unter 5 Atmosphären Sauerstoffdruck durchgeführt.

Andere Aminosäurederivate wie z. B. das Dipeptid **13** konnten weder radikalisch noch photochemisch oxidiert werden. Lediglich 3-Phenyl-1,5-trimethylenhydantoin konnte zum Hydroperoxid **8** umgesetzt werden, allerdings nur mit Hilfe von Radikalstartern.

Die gebildeten Hydroperoxide wurden in allen Fällen durch katalytische Hydrierung in die – teilweise bekannten – Hydroxide übergeführt, deren Übergang in die entsprechenden Mercaptoverbindungen mehrfach demonstriert worden ist<sup>5-9)</sup>.

Das Hydroxid **7** konnte nicht isoliert werden; schon bei der Aufarbeitung trat Wasser-  
abspaltung zum Olefin **14** ein.

Dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Mittel zur An-  
schaffung eines CH-7-Massenspektrometers, eines XL-100-NMR-Spektrometers und einer  
Fourier-Transform-Puls-Spektroskopie-Einheit.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, nicht korrigiert. — Optische Aktivitäten: Polari-  
meter 141 der Fa. Perkin-Elmer. — NMR-Spektren: Varian XL-100, innerer Standard TMS.

Bei der Photooxidation wurde als Lichtquelle der präparative Rayonet Photoreaktor RS  
benützt — mit 4 Lampen von 75 W (350 nm).

Als Sauerstoffreservoir (5 atm) diente das Gasometer einer Hydrierapparatur der Fa. Parr;  
deren Druckgefäße (250 ml) — die zugehörigen Pyrexglasflaschen — wurden als Reaktionsgefäße  
benützt und in der Mitte des Reaktors fixiert. Ungekühlt erreichten die Reaktionsgefäße bald  
nach Anlaufen der Bestrahlung eine ungefähr konstante Temperatur von 35°C.

Auch die Oxidation mit Azobisisobutyronitril (ABIN)-Katalyse unter 5 atm Sauerstoffdruck  
wurde in der Parr-Apparatur durchgeführt.

Zur Gehaltsbestimmung an Gesamtperoxid wurde nach Standardmethoden iodometrisch titriert,  
zur Detektion auf DC-Platten (Kieselgel 60, Merck) ein Toluidin-Sprühreagenz<sup>10)</sup> verwendet.  
Als weitaus empfindlicher erwies sich jedoch die Ausbleichreaktion während der Behandlung im  
Iod-Topf.

Bei der Verwendung von [D<sub>6</sub>]DMSO als NMR-Lösungsmittel für Hydroperoxide wurde  
gelegentlich das doppelte Auftreten mehrerer Resonanzen festgestellt und als Folge der Reduktion  
der Hydroperoxide durch das Solvens erkannt. Zusammengehörige NMR-Daten wurden durch  
ein +-Zeichen zusammengefaßt und mit Prozentangabe an entsprechender Hydroxyverbindung  
versehen.

### *Oxidation von Cyclo-L-Pro-L-Pro*

1.96 g (10 mmol) Cyclo-L-Pro-L-Pro ( $[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$ , CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1) in 50 ml Essigester werden  
nach Zusatz von 1 Mol-% Benzophenon unter 5 atm Sauerstoffdruck während 15 h bestrahlt.  
Aus der Reaktionslösung scheiden sich etwa 5 mg **2b** ab. Durch Abdampfen i. Vak., Aufnehmen  
in wenig Chloroform/Methanol (9:1) und 48stündiges Aufbewahren gewinnt man weitere Mengen  
(15 mg) an **2b**<sup>7)</sup> (somit insgesamt ca. 20 mg, 1.8%). Das restliche Gemisch wird säulenchromato-  
graphisch (Kieselgel 0.06–0.2 mm, Laufmittel Essigester/Ethanol 4:1) in folgende Fraktionen  
aufgetrennt:

**2a** (*R<sub>F</sub>* = 0.79): 512 mg (45.9%)

**1a**<sup>7)</sup> (*R<sub>F</sub>* = 0.62): 566 mg (50.7%)

**1b** (*R<sub>F</sub>* = 0.55): 18 mg (1.8%).

Es konnten jedoch nur 67% des ursprünglich durch Titration ermittelten Gesamtgehaltes an  
Hydroperoxiden isoliert werden.

*trans-5a-Hydroperoxy-perhydro-dipyrrolo[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-5,10-dion (1b)*:  $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$   
(CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1); aus Chloroform/Ether farblose Kristalle vom Schmp. 144–146°C (Zers.). —  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.58 - 2.64$  (m, 8H), 3.08–4.22 (m, 5H), 10.62–11.48 (sb, 1H).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (226.2) Ber. C 53.09 H 6.24 N 12.38 Gef. C 52.93 H 6.33 N 12.63

<sup>10)</sup> L. Kulberg und L. Matveev, J. Appl. Chem. 9, 754 (1936) [Chem. Abstr. 30, 7492, 8 (1936)].

*cis-5a,10a-Bis(hydroperoxy)-perhydro-dipyrrolo[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-5,10-dion (2a)*: Dieses Isomere ist als einziges gut löslich in Essigester. Zers.-P. 138–140°C (Essigester/Ether). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>7</sub>]DMF): δ = 1.60–2.72 (m, 8H), 3.14–3.86 (m, 4H), 11.40–12.60 (sb, 2H).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (258.2) Ber. C 46.51 H 5.47 N 10.85 Gef. C 46.79 H 5.22 N 10.80

*8a-Hydroperoxy-2-methyl-perhydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (4)*: 1.68 g (10 mmol) Cyclo-DL-Pro-Sark werden in 30 ml Essigester in Gegenwart von 1 Mol-% Benzophenon während 5 h unter 5 atm Sauerstoffdruck bestrahlt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert das Rohprodukt (0.70 g) zweimal aus Methanol/Essigester um. Ausb. 0.55 g (35%) **4**, welches die schwerstlösliche der vier nachweisbaren Verbindungen mit Peroxidreaktion ist. Schmp. 143 bis 145°C (Zers.). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.66–2.22 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.29–3.88 (m, 2H), 3.83, 4.17 (ABq, J = 17 Hz, 2H), 12.10 (s, 1H).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (200.2) Ber. C 47.99 H 6.04 N 14.00 Gef. C 47.94 H 6.11 N 13.85

*8a-Hydroperoxy-perhydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion (6)*: 0.77 g (5 mmol) Cyclo-DL-Pro-Gly werden in 200 ml Essigsäure-ethylester unter Kochen gelöst und nach Zusatz von 66 mg (8 Mol-%) ABIN (als konz. Lösung zugesetzt) 24 h unter 5 atm Sauerstoffdruck auf 80°C gehalten. Die Lösung wird heiß filtriert und unter Ethanolzusatz i. Vak. eingeeengt. DC-Analyse des zurückbleibenden Öls zeigt die Anwesenheit von 4 Hydroperoxiden, wovon als Hauptanteil **6** mit dem kleinsten R<sub>F</sub>-Wert durch Säulenchromatographie (Kieselgel 0.06–0.2 mm, Laufmittel Essigsäure-ethylester/Ethanol 4:1, R<sub>F</sub> = 0.58) isoliert wird. Ausb. 290 mg (32%), Schmp. > 140°C (Zers.).

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.52–2.16 (m, 4H), 3.15–3.78 (m, 2H), 3.59, 3.95 (ABq, J = 17.4 Hz, 2H), 7.80–8.00 (18%) + 8.00–8.30 (m, 1H), 6.48 (18%) + 12.05 (s, 1H).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (186.2) Ber. C 45.16 H 5.41 N 15.05 Gef. C 44.93 H 5.44 N 14.83

*7a-Hydroperoxy-2-phenyl-perhydro-pyrrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion (8)*: Eine Lösung von 2.16 g (0.01 mol) 3-Phenyl-1,5-trimethylenhydantoin in 50 ml Essigester wurde nach Zusatz von 136 mg (8 Mol-%) ABIN unter 5 atm Sauerstoffdruck 16 h auf 80°C gehalten. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. eingedampft und durch Zugabe von 150 ml wasserfreiem Ether von 0.49 g Ausgangsverbindung befreit. Erneutes Einengen und Aufnehmen in Benzol lieferte nach 4tägigem Aufbewahren im Kühlschrank 290 mg (12%) **8**. Umkristallisiert wurde durch Lösen in warmem Methanol, Zugeben von Benzol und Einengen im Rotationsverdampfer. Schmp. 160–170°C (Zers.).

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.72–2.64 (m, 4H), 3.18–3.93 (m, 2H), 7.22–7.64 (m, 5H), 6.88 (50%) + 12.50 (s, 1H).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (248.2) Ber. C 58.06 H 4.87 N 11.29 Gef. C 57.87 H 5.09 N 12.01

*Oxidation des racem. 3,6-Diethyl-1,4-dimethyl-2,5-piperazindions zu 11*: Die Verbindung (10 mmol in 100 ml Essigester) wird wie bei **8** oxidiert. DC-Analyse des Reaktionsgemisches zeigt das Vorliegen von 5 Produkten mit Peroxidreaktion (R<sub>F</sub>-Werte in CHCl<sub>3</sub>/THF 3:1 0.13, 0.18, 0.28, 0.46, 0.66), wovon die am raschesten laufende Verbindung ein Reaktionsprodukt Radikalstarter-Sauerstoff darstellt. Durch Kristallisieren aus Methanol gelingt die Abtrennung von Ausgangsverbindung und eine Anreicherung des Bishydroperoxids **11** (R<sub>F</sub> = 0.18). Dieses ist hauptsächlich mit einem Monohydroperoxid **10** (R<sub>F</sub> = 0.28) verunreinigt und kann durch zweimalige Kristallisation (etwa 1 g Gemisch auf etwa 150 ml Methanol/Chloroform 5:2) gereinigt werden.

*3,6-Diethyl-3,6-bis(hydroperoxy)-1,4-dimethyl-2,5-piperazindion (11)*: Die schwerlösliche Verbindung bildet farblose, nahezu kubische Kristalle, die oberhalb 230°C unzersetzt sublimieren. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 0.68 (t, 6H), 1.49–2.24 (ABX<sub>3</sub>, 4H), 2.85 (s, 6H), 11.94 (s, 2H).

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (262.3) Ber. C 45.80 H 6.92 N 10.68 Gef. C 46.06 H 6.76 N 10.76

*trans-5a-Hydroxy-perhydro-dipyrrolo[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-5,10-dion (3b)*: Die Reduktion von **1b** ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +52°, CHCl<sub>3</sub>, c = 1) wird – wie später bei **9** beschrieben – durchgeführt (Lösungs-

mittel Methanol) und ergibt fast quantitativ **3b** mit  $[\alpha]_D^{20} = +13.2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ). Schmp.  $140-149^\circ\text{C}$  (Zers.) (Methanol + Essigester/Ether). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.72-2.56$  (m, 8 H), 3.14–4.12 (m, 5 H), 4.92 (s, 1 H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  (210.2) Ber. C 57.13 H 6.71 N 13.33 Gef. C 56.83 H 6.74 N 13.54

*8a-Hydroxy-2-methyl-perhydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion* (**5**) wurde durch Reduktion des Hydroperoxids **4** analog der Darstellung von **9** gewonnen. Schmp.  $160-170^\circ\text{C}$  (Zers.). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.77-2.50$  (m, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 3.36–3.92 (m, 2 H), 3.78, 4.36 (ABq, 2 H,  $J = 17$  Hz), 5.10 (s, 1 H).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  (184.2) Ber. C 52.16 H 6.57 N 15.21 Gef. C 51.90 H 6.64 N 15.26

*7a-Hydroxy-2-phenyl-perhydro-pyrrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion* (**9**): In eine kräftig gerührte Lösung von 630 mg (2.5 mmol) **8** in 60 ml Dioxan wurde nach Zugabe von 70 mg (ca. 20 Mol-%) vorreduziertem  $\text{PdO}_2$  während 1 h Wasserstoff geleitet. Abfiltrieren des Katalysators, Einengen i. Vak. und Digerieren mit Ether/Petrolether lieferte 500 mg (86%) kristallines **9**, Schmp.  $145$  bis  $155^\circ\text{C}$  (Zers.). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.56-2.58$  (m, 4 H), 3.24–3.92 (m, 2 H), 4.16–4.42 (1 H), 7.26–7.58 (m, 5 H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  (232.2) Ber. C 62.06 H 5.21 N 12.07 Gef. C 62.10 H 5.41 N 12.12

*3,6-Diethyl-3,6-dihydroxy-1,4-dimethyl-2,5-piperazindion* (**12**) wurde durch Reduktion des angereicherten Bishydroperoxids **11** wie bei **9** gewonnen (Lösungsmittel Methanol). Schmp.  $>177^\circ\text{C}$  (Subl.). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 0.62$  (t, 6 H), 1.56–2.28 (ABX<sub>3</sub>, 4 H), 2.83 (s, 6 H), 6.58 (s, 2 H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  (230.3) Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.16 Gef. C 52.37 H 7.72 N 12.50

*1,2,3,4,6,7-Hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,4-dion* (**14**): 460 mg (2.5 mmol) **6** wurden in 30 ml THF/Methanol (2:1) wie bei **9** reduziert. Digerieren mit wenig heißem Essigester lieferte 310 mg (82%) schwerlösliches **14**, Schmp.  $214-216^\circ\text{C}$  (Subl.). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 2.65$ , 2.68 (dt,  $J = 10$  Hz, 2 H), 3.88 (t,  $J = 10$  Hz, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 5.94 (t,  $J = 3$  Hz, 1 H), 8.18 (br, NH).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  (152.2) Ber. C 55.26 H 5.30 N 18.41 Gef. C 55.03 H 5.20 N 18.53