

trums (in $[D_7]$ -DMF) ausschließen: das CH_3 -Signal müßte durch das N-ständige Proton in ein Dublett aufgespalten werden, gefunden wird aber nur das für (4) erwartete Singulett ($\tau = 6.87$ ppm). Charakteristisch sind ferner das durch die magnetische Anisotropie der Carbonylgruppe nach tieferem Feld verschobene benachbarte aromatische Proton ($\tau = 2.18$ ppm), das die Coplanarität von Benzolring und Heterocyclus anzeigt, sowie das als scharfes Singulett bei $\tau = 6.68$ ppm (in $[D_6]$ -DMSO) erscheinende OH-Signal als Beweis für das Vorliegen einer tert. OH-Gruppe. Im IR-Spektrum sprechen die breite Bande bei 3247 cm^{-1} und die relativ langwellige, nicht aufgespaltene Carbonylschwingung (1631 cm^{-1}) sowie die sehr intensive Aromatenabsorption bei 1595 cm^{-1} für die Cyclolstruktur. Damit in Übereinstimmung steht das Massenspektrum mit der schwachen Molekül-Spitze bei $m/e = 218$ und der äußerst intensiven Spitze bei $M^+ - 18$ [Wasserabspaltung zu (7)].

Unter den chemischen Reaktionen sind strukturbeweisend die Bildung des Acylamidiniumsalzes (3) mit verdünnter HCl, die katalytische Hydrierung zum Desoxycyclol (8)^[5] und die thermische Wasserabspaltung unter Bildung des Anhydro-azacyclols (7), dessen Konstitution sich aus der Bromaddition und aus den Spektren ergibt.

Beim Versuch der Synthese des ringhomologen Azacyclols (4), $n = 4$, konnte aus (3), $n = 4$, mit Alkali nur das Anhydro-azacyclol (7), $n = 4$, $F_p = 71^\circ\text{C}$, gefaßt werden. Seine Struktur wurde ähnlich wie die des Cyclols bestimmt; die olefinische Doppelbindung wurde IR- ($\tilde{\nu} = 1656\text{ cm}^{-1}$) und NMR-spektroskopisch ($\tau = 6.11$ ppm, in $CDCl_3$) nachgewiesen. Beide Anhydro-azacyclole sind instabil und verfärben sich bei Stehen an der Luft in kurzer Zeit; diese Unbeständigkeit steht mit ihrer Struktur als Ketenaminale in Einklang.

9a-Hydroxy-9-methyl-1H-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]chinazolin-4-on (Azacyclol (4), $n = 3$)

Zur Suspension von 3.28 g (0.01 mol) Acylamidinium-jodid (3), $n = 3$, $X = J$, in 30 ml Wasser werden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von 20 min. 10.5 ml N NaOH getropft, anschließend wird weitere 30 min. bei 0°C gerührt. Der sofort gebildete gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml eiskaltem Wasser gewaschen, getrocknet und im Kühlschrank aufbewahrt. Ausbeute 1.71 g (79%), chromatographisch rein, $F_p = 91-92^\circ\text{C}$.

Eingegangen am 3. Dezember 1970 [Z. 318]

[*] Prof. Dr. M. Rothe, Dr. T. Tóth und Dipl.-Chem. D. Jacob
Organisch-Chemisches Institut der Universität
65 Mainz, J.-J.-Becher-Weg 18-20

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken der Farbwerke Hoechst AG für die Gewährung des Karl-Winnacker-Stipendiums an M. R.

[1] Reaktionen mit aktivierten Säureamiden, 17. Mitteilung. – 16. Mitteilung: M. Rothe u. R. Steinberger, Tetrahedron Lett. 1970, 2467.

[2] M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov u. Z. E. Agadzhanian, Tetrahedron 21, 3537 (1965).

[3] M. Rothe u. R. Steinberger, Tetrahedron Lett. 1970, 649.

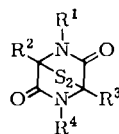
[4] A. M. Shkrob, Yu. I. Krylova, V. K. Antonov u. M. M. Shemyakin, Tetrahedron Lett. 1967, 2701; T. Tóth, Dissertation, Universität Mainz 1967.

[5] Ausgeführt von R. Steinberger.

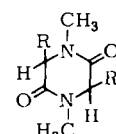
Synthese von 2,5-Piperazindionen mit schwefelhaltigen Brücken zwischen C-3 und C-6^[**]

Von Hans Poisel und Ulrich Schmidt^[*]

Gliotoxin^[1], die virushemmenden Antibiotika vom Aranotinyp^[2], die physiologisch hochaktiven Sporidesmine^[3] und das cancerostatische Antibiotikum Chaetocin^[4] enthalten als charakteristisches Strukturmerkmal einen 2,5-Piperazindionring mit einer 3,6-Epidithiobrücke (1). Ein Ziel unserer Synthesversuche in dieser Reihe ist die direkte Einführung der Schwefelfunktionen in den vorgebildeten Ring durch nucleophile Substitution.



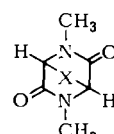
(1)



(2), R = Br

(3), R = $SClH_3$

(4), R = SH



(5), X = S_4

(6), X = $S-C(S)-S$

(7), X = $S-C(O)-S$

(8), X = S_2

	Massenspektrum			1H -NMR
	m/e	$I_{rel}(\%)$		δ (ppm) [a]
cis-(3)				2.38s (6) 3.09s (6) [b] 4.60s (2) 2.06s (6)
trans-(3)				3.10s (6) [b] 4.86s (2) 3.22s (6)
(5)	M^+ 268	4		5.60s (2) [c]
	$(M-S_1)^+$ 236	2		
	$(M-S_2)^+$ 204	4		
	$(M-S_3)^+$ 172	30		
	$(M-S_4)^+$ 140	100		
(6)	M^+ 248	31		
	$(M-CS_2)^+$ 172	2.5		
	$(M-CS_3)^+$ 140	100		
(7)				3.04s (6) 6.16s (2) [d] 3.12s (6)
(8)	M^+ 204	9		5.24s (2) [b]
	$(M-S_2)^+$ 140	100		
	$(M-S_2-CO)^+$ 112	37		

[a] Gegen TMS als internen Standard. [b] In $CDCl_3$. [c] In CF_3COOH . [d] In $(CD_3)_2SO$.

3,6-Dibrom-1,4-dimethyl-2,5-piperazindion (2) bildet mit methanolischer Methanthiolat-Lösung schnell ein cis-trans-Gemisch der Dimethylthioverbindung (3). Mit Äthanthiolat entsteht ausschließlich ein Isomeres. Die stereospezifische Einführung cis-ständiger Schwefelfunktionen in die 3,6-Positionen gelingt durch Umsetzungen mit Dianionen über eine Brückenbildung; so enthält man aus (2) mit Natriumtrithiocarbonat (6) und mit Natriumtetrasulfid in 67% Ausbeute das sehr stabile (5) (im Modell ist der Diketopiperazinkern planar, und alle Interplanarwinkel in der Tetrasulfidbrücke betragen ca. 90°). Das Tetrasulfid (5) läßt sich mit Natriumtetrahydridoborat zum cis-Dithiol (4) reduzieren, welches ohne Base mit S_2Cl_2 das Tetrasulfid (5) zurückbildet und mit Phosgen das Dithiocarbonat (7) ergibt, das auch aus dem Trithiocarbonat (6) mit Quecksilberacetat zu erhalten ist.

[*] H. Poisel und Prof. Dr. U. Schmidt
Organisch-Chemisches Institut der Universität
A-1090 Wien, Währingerstraße 38 (Österreich)

[**] Synthesversuche in der Reihe der 3,6-Epidithio-2,5-piperazindion-Antibiotika Gliotoxin, Aranotin, Sporidesmin und Chaetocin, 1. Mitteilung. – Diese Arbeit wurde von der Hochschuljubiläumsstiftung Wien unterstützt.

[1] M. R. Bell, J. R. Johnson, B. S. Wildi u. R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. 80, 1001 (1958).

[2] R. Nagarajan, L. L. Huckstep, D. H. Livley, D. C. DeLong, M. M. Marsh u. N. Neuss, J. Amer. Chem. Soc. 90, 2890 (1968); N. Neuss, R. Nagarajan, B. B. Molloy u. L. L. Huckstep, Tetrahedron Lett. 1968, 4467; P. A. Miller, P. W. Town, W. Fulmore, G. O. Morton u. J. Karliner, Biochem. Biophys. Res. Commun. 33, 220 (1968).

[3] R. L. M. Synge u. E. P. White, Chem. Ind. (London) 1959, 1546; S. Safe u. A. Taylor, J. Chem. Soc. C 1970, 432.

[4] D. Hauser, H. P. Weber u. H. P. Sigg, Helv. Chim. Acta 53, 1061 (1970).

[5] P. W. Town, Biochem. Biophys. Res. Commun. 33, 402 (1968).

[6] NMR-Spektren sind in [5] nur von (2) und (4), nicht dagegen von der Epidithioverbindung (8) angegeben. Ein Signal bei $m/e = 204$ [entsprechend dem Molekülion von (8)] und die Basis-Massenlinie $M-S_2$ ($m/e = 140$), die als einzige Charakterisierung neben dem Zersetzungspunkt angeführt sind, beobachtet man auch im Massenspektrum des Tetrasulfids (5) und des oligomeren Disulfids (s. o.).

Trown hat über die Herstellung des Dithiols (4) durch Umsetzung des Dibromids (2) mit Kaliummonothioacetat und folgende Verseifung des Bis(monothioacetats) berichtet^[5]. Die von diesem Autor beschriebene Dehydrierung (72% Ausbeute) des Dithiols (4) mit 3,3'-Dinitro-5,5'-dithiodibenzoesäure zur Epidithioverbindung (8) können wir nicht reproduzieren^[6]. Wir erhalten unter diesen Bedingungen lediglich geringe Mengen eines Reaktionsproduktes, das hauptsächlich aus dem Tetrasulfid (5) mit einem kleinen Anteil an Epidithioverbindung und weiteren nicht aufgeklärten Reaktionsprodukten besteht.

Bei der Dehydrierung mit $\text{Fe}^{3+}/\text{O}_2$ entsteht aus (4) ein kristallines oligomeres Disulfid, dessen Molekulargewicht osmotrisch und massenspektrometrisch nicht bestimmt werden kann. Ein Massenspektrum läßt sich erst bei 100° C Einlaßtemperatur aufnehmen. Dabei tritt fallweise Zersetzung ein (Bildung von S_8). Das Spektrum mit 20 eV bietet Hinweise für eine Depolymerisation zur Epidithioverbindung. – In guter Ausbeute und hoher Reinheit entsteht die Epidithioverbindung (8) bei der Dehydrierung des Dithiols (4) im zweiphasigen System (Dithiol in Chloroform/wäßrige KJ_3 -Lösung). Das Massenspektrum läßt sich bei 30° C Einlaßtemperatur aufnehmen. 1,4-Dimethyl-3,6-epidithio-2,5-piperazindion (8) wird durch Hochvakuumsublimation und Umkristallisieren gereinigt. Massenspektrum, dampfdruck-osmotrische Molekulargewichtsbestimmung und Kernresonanzspektrum bestätigen die Struktur.

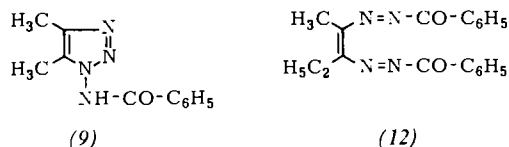
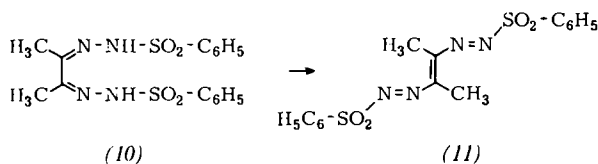
Eingegangen am 26. Januar 1970,
in veränderter Form am 18. Dezember 1970 [Z 323]

Oxidationsprodukte der Bis-acylhydrazone von α,β -Diketonen

Von Helmut Bauer, A. J. Boulton, W. Fedeli, A. R. Katritzky, A. Majid-Hamid, F. Mazza und A. Vaciago^[*]

Petersen und Heitzer^[1] schlugen vor kurzem für die durch Oxidation von Bis-acylhydrazonen von α,β -Diketonen (1) entstehenden, ursprünglich^[2] als Dihydrotetrazin-Derivate (2) angenommenen Verbindungen die Struktur „mesoionischer“^[3] Triazole (3) vor. Da sie dies anscheinend in Unkenntnis früherer Untersuchungen von Curtin und Alexandrou^[4-6] sowie auch von uns^[7,8] zur Struktur solcher Oxidationsprodukte taten und da das interessante Problem nach wie vor nicht befriedigend gelöst erscheint, haben wir nun versucht, eine weitere Klärung herbeizuführen.

Die bekannte^[2,4] Umwandlung der Bishydrazone (1) in die Diacylamino-triazole (5) verläuft offensichtlich über zwei Zwi-



schenstufen (3) und (4), von denen sich jedoch nur eine isolieren läßt. Curtin und Alexandrou^[4] fanden, daß die zuvor als Dihydrotetrazin (2) formulierte Verbindung einer dieser Zwischenstufen – sie bevorzugten (4) – entspricht. Unabhängig davon postulierten wir anfänglich^[8] dafür die *N*-Acylimid-Struktur (3). Es ist bisher nicht gelungen, eine eindeutige Entscheidung zu treffen:

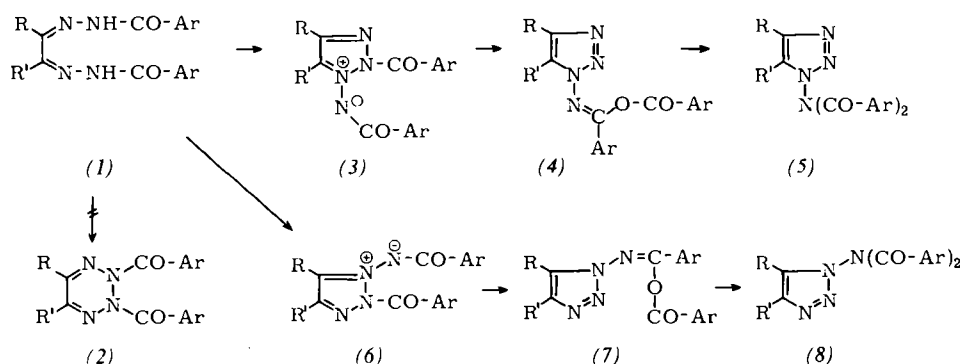
1. Versuche, (4a) auf andere Weise – durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Thionylchlorid und Natriumbenzoat auf (9) – zu synthetisieren, blieben ohne Erfolg.

2. Die Kopplungskonstante der Methylprotonen mit dem Triazol-Ringproton im ^1H -NMR-Spektrum von (5b) hat den gleichen Betrag (0.8 Hz) wie im Spektrum des isolierbaren Zwischenproduktes, was die Struktur (4b) mit einer ähnlichen 4,5-Bindungsordnung nahelegt, aber nicht beweist.

3. Das Sulfonylhydrazon (10) kann zur echten Bisazo-Verbindung (11) oxidiert werden: Auch dies spricht für Strukturen des Typs (4) der Acyl-Analoga, da die Sulfonyl-Derivate Produkte entsprechend (3), nicht jedoch entsprechend (4) ergeben könnten. Hingegen sind Cyan-Verbindungen mit Strukturen wie (3) aus der bicyclischen Reihe bekannt^[9].

4. Die Oxidation des unsymmetrischen Bishydrazons (1c) führt zu zwei Produkten. Hätten sie die Strukturen (3c) bzw. (6c), sollte ihre gegenseitige Umwandlung über (12) (vgl. die entsprechende Konvertierung von Furoxanen^[10]) möglich sein. Aus beiden Isomeren bildet sich jedoch thermisch allein die entsprechende Verbindung (5c) bzw. (8c): Dies ist wiederum ein indirektes Argument für die Struktur (4c) bzw. (7c) der isolierbaren Zwischenstufen.

5. Die IR- und UV^[4,5,11] sowie Massenspektren^[6] lassen keine Entscheidung zu, sind aber im ganzen eher zugunsten einer Formulierung als (4) zu interpretieren.



(a): $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

(b): $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

(c): $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

[*] Dr. H. Bauer [**], Dr. A. J. Boulton, Prof. Dr. A. R. Katritzky und Dr. A. Majid-Hamid [***]
School of Chemical Sciences, University of East Anglia
Norwich, NOR 88C (England)

Prof. Dr. W. Fedeli, Dr. F. Mazza und Prof. Dr. A. Vaciago
CNR – Laboratorio di Strutturistica Chimica „Giordano Giacomello“
I-00100 Roma (Italien)

6. Eine klare Antwort sollte aus der Röntgen-Strukturanalyse hervorgehen. Wir stellten dazu *p*- und *m*-chlor- sowie *p*- und *m*-bromsubstituierte Verbindungen (3) oder (4) her^[7], aber unglücklicherweise kristallisierten sie alle in einer für die Röntgen-Untersuchung ungeeigneten^[12] Weise. Versuche, die schwierigere Strukturaufklärung an den Stammverbindungen (3a) oder (4a) ohne „schweres“ Atom durchzuführen, sind noch in Gang.

Eine kritische Bilanz aller angeführten Ergebnisse macht für die isolierbare Zwischenstufe bei der oxidativen Überführung der Bis-acylhydrazone (1) in die Diacylamino-triazole (5) Die „Amidotriazol-enolester“-Struktur (4) wahrscheinlich.