

64. Synthese von *N*¹,4-Di(*p*-cumaroyl)spermin, einem möglichen Biogenese-Vorläufer von Aphelandrin

von Frantisek Veznik, Armin Guggisberg und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Prof. Dr. Edgar Heilbronner zum 70. Geburtstag gewidmet

(5.XII.90)

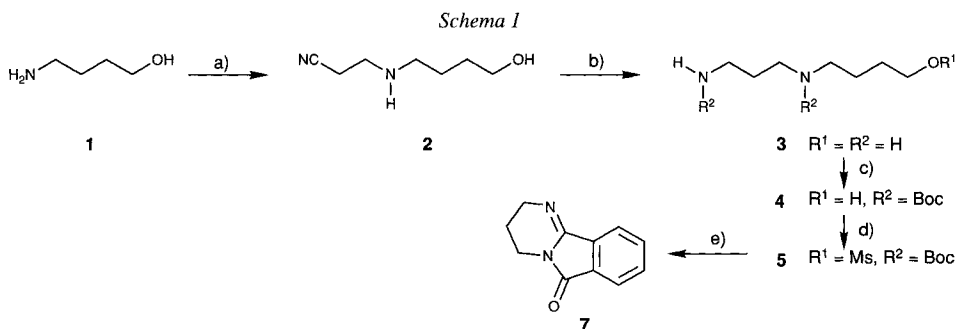
Synthesis of *N*¹,4-Di(*p*-coumaroyl)spermine, a Possible Biogenetic Precursor of Aphelandrine

Coupling of two differently substituted 1,3-diaminopropane units **5** and **6** (*Schemes 1* and *2*) lead to the key intermediate **8**, a tetra-*N*-protected spermine derivative. By selective deprotection and alkylation with (*E*)-4-(mesyloxy)cinnamoyl chloride, followed by deprotection, **8** was transformed to the target spermine derivative **19**. By an alternative route, the 1,3-diaminopropanes **10** and **11** were combined to the tri-*N*-protected tetraamine **12**. The intermediates **8** and **12** can be used for the preparation of polyamine derivatives.

Polyamine, insbesondere Putrescin, Spermidin und Spermin und deren Derivate sind in der Natur weit verbreitet [1]. Oft werden unter den Spermin-Abkömmlingen solche angetroffen, die Zimtsäure (3-Phenylprop-2-ensäure) und deren Derivate enthalten. Zu erwähnen sind dabei besonders die Spermin-Alkaloide Aphelandrin, Orantin, Methylorantin, Verbascenin, Ephedradin B, C, D [2], Chaenorhin [3], Chaenorpin [4], 18-*O*-Methylchaenorpin [5] und Verbaskin [6]. Allen diesen Verbindungen gemeinsam ist ihr Aufbau aus einem Molekül Spermin und zwei Molekülen Zimtsäure, Hydroxy- oder Methoxyzimtsäuren. Auffallend an den genannten Alkaloid-Beispielen ist, dass die Acyl-Substituenten nur an einer der beiden 1,3-Diaminopropan-Einheiten amidisch gebunden sind, s. z.B. **19**.

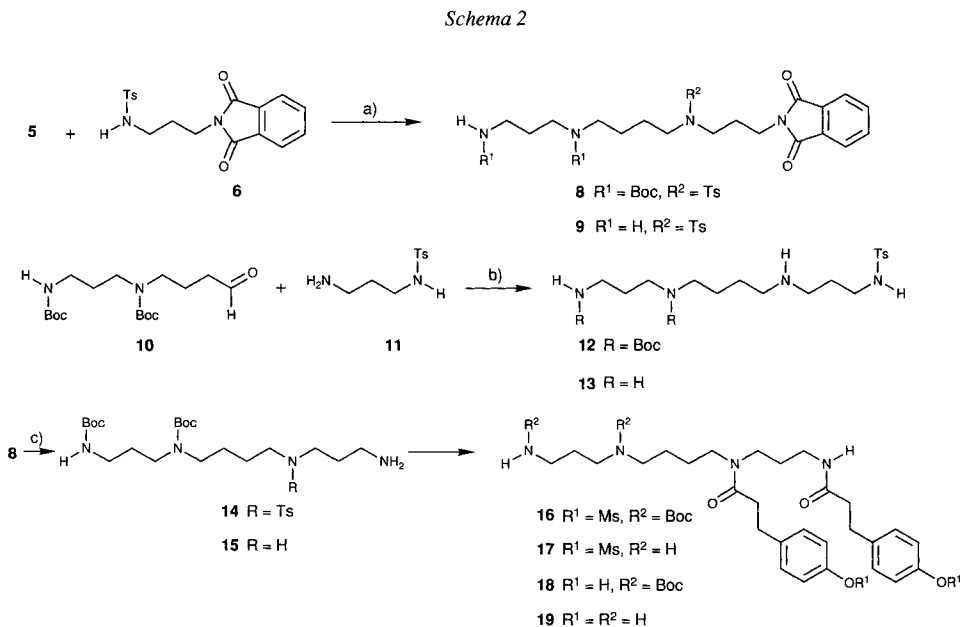
Im Hinblick auf biogenetische und analytische Untersuchungen haben wir zu Vergleichszwecken eine allgemeine Synthese eines solchen Spermin-Derivates ausgearbeitet, in welchem spezifisch an beide N-Atome derselben 1,3-Diaminopropan-Einheit beliebige Acyl-Substituenten eingeführt werden können. Sie eignet sich auch für spezifische radioaktive Markierungen und beruht auf der Kupplung von zwei geeignet substituierten 1,3-Diaminopropan-Einheiten.

Zur Herstellung der 1,3-Diaminopropan-Einheit **5** wurde 4-Aminobutanol (**1**) mit Acrylonitril umgesetzt, das entstandene Nitril **2** katalytisch zum Diaminoalkohol **3** reduziert und letzterer als Bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]-Derivat **4** geschützt, dessen Mesylierung zu **5** führte (s. *Schema 1*; Ausbeute bzgl. **1**, 66%). Die anderen 1,3-Diaminopropan-Komponenten **6** und **11** (*Schema 2*) wurden aus *N*-(3-Bromopropyl)phthalimid nach bekannten Vorschriften hergestellt [7][8].



a) $\text{CH}_2=\text{CHCN}/\text{EtOH}$. b) $\text{H}_2/\text{Pt}/\text{HCl}/\text{EtOH}$, Ausbeute bzgl. **1** 74%. c) $(t\text{-BuO})_2\text{CO}$, Dioxan/ H_2O , 95%. d) $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$, CH_2Cl_2 , 94%. e) *N*-(3-Aminopropyl)phthalimid, $\text{Et}_3\text{N}/\text{Toluol}$, Rückfluss.

In Analogie zur Synthese eines geschützten Spermidin-Derivates [9] wurden Mesylat **5** und das *N*-(3-Aminopropyl)phthalimid in Gegenwart von Base ($\text{Et}_3\text{N}/\text{Toluol}/\text{Rückfluss}$) umgesetzt; statt des erwarteten intermolekularen Produkts wurde aber neben **5** nur das intramolekulare Cyclisierungsprodukt **7** isoliert, das auch beim blossen Erwärmen von *N*-(3-Aminopropyl)phthalimid entstand (*Schema 1*).



a) Cs_2CO_3 , Toluol, Δ , 3-Å-Molekularsiebe. b) NaBH_4 , EtOH. c) N_2H_4 , EtOH, Δ .

Um diese Nebenreaktion auszuschliessen, wurde versucht, das Mesylat **5** mit dem Anion des *N*-Tosyl-Derivats **6** zur Reaktion zu bringen. Versuche mit NaH in DMF oder Toluol als Lösungsmittel blieben jedoch erfolglos; auch Cs₂CO₃ in DMF (20° oder Rückfluss), das bereits erfolgreich bei Ringschlussreaktionen macrocyclischer Verbindungen eingesetzt worden war [10] [11], führte nicht zum gewünschten Produkt. Erst die Reaktion von **5** und **6** mit Cs₂CO₃ in Gegenwart von Toluol unter H₂O-freien Bedingungen (Molekularsiebe) ergab schliesslich *N*¹,4-Bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]-*N*¹²-phthaloyl-9-tosylspermin¹⁾ (**8**) in einer 79% Ausbeute als farblose Kristalle (*Schema 2*). Als Nebenprodukt bildete sich bei saurer Aufarbeitung **9**.

Als Alternative zum oben geschilderten Aufbau des Spermin-Gerüsts wurde eine reduktive Aminierung untersucht [12][13]. Dazu wurde Aldehyd **10** durch eine *Swerns*-Oxidation [14] aus dem geschützten Alkohol **4** hergestellt mit dem monotosylierten 1,3-Diaminopropan-Derivat **11** in EtOH in Gegenwart von NaBH₄ und Molekularsieben zur Reaktion gebracht. Das Produkt **12** wurde als Hydrochlorid des 4-Toluolsulfonamides **13** charakterisiert. Wegen der Instabilität von **10** und Schwierigkeiten, reproduzierbare Ausbeuten an **12** zu erhalten, wurde der alternativen Synthese **5** + **6** → **8** der Vorzug gegeben.

Mit **8** liegt ein tetra-*N*-geschütztes Spermin-Derivat vor, welches drei verschiedene Arten von *N*-Schutzgruppen trägt und durch deren selektive Entfernung die Herstellung anderer Spermin-Derivate erlaubt. Durch Hydrazinolyse liess sich aus **8** in nahezu quantitativer Ausbeute das Boc- und Ts-geschützte Spermin **14** gewinnen. Die Entfernung der Ts-Gruppe von **14** (→**15**) gelang wie üblich auf elektrolytischem Wege in wiederum quantitativer Ausbeute [15]. Mit **15** liegt ein Spermin-Derivat vor, in welchem die eine 1,3-Diaminopropan-Einheit frei, die andere geschützt ist. Die Acylierung von **15** gelang nach der Säurechlorid-Methode [12][16]: (*E*)-4-(Mesyloxy)cinnamoyl-chlorid wurde aus 4-Hydroxybenzaldehyd hergestellt (vgl. *Exper. Teil*). Bei der Umsetzung dieses Acylchlorids mit **15** wurde Bis[4-(mesyloxy)cinnamoyl]spermin **16** in 73% Ausbeute isoliert. Das Derivat **16** diente sowohl zur Gewinnung der Boc-ungeschützten Verbindung **17** als auch als Ausgangsmaterial für das entmesylierte Produkt **18** (basenkatalysierte Hydrolyse), aus dem das Zielmolekül *N*¹,4-Di(*p*-cumaroyl)spermin (**19**; Entschützen mit CF₃COOH) hergestellt wurde. Für die Reinigung und Aufbewahrung von **19** erwies sich sein voll geschützter Vorläufer **16** als besonders geeignet. (**19** zersetzte sich beim Chromatographieren oder in Lösungen). DC und HPLC zeigten, dass **19** als 4-Komponenten-Gemisch vorliegt, wobei je nach Präparation und Behandlung die Anteile der einzelnen Komponenten (wahrscheinlich vier (*E/Z*)-Isomere; nur ein *M*⁺ im MS) stark variieren. Es ist bekannt, dass die (*E/Z*)-Isomerisierung von Zimtsäure-Derivaten der Polyamine leicht erfolgt [17]. Damit in Übereinstimmung stehen auch die NMR-Spektren vom **19** · 2 HCl, in denen eine Vermehrung der Signale nachgewiesen werden kann (s. *Exper. Teil*).

Die vorliegende Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in dankenswerter Weise grosszügig unterstützt. F.V. dankt der Schweizerischen Eidgenossenschaft für die Gewährung eines Bundesstipendiums. Prof. Dr. H.-J. Veith, TU Darmstadt, hat freundlicherweise FD-Massenspektren gemessen, alle anderen Spektren wurden in den analytischen Abteilungen unseres Institutes ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle danken. Wertvolle Diskussionen und Anregungen verdanken wir Frau Dr. K. Homberger, Zürich, und Herrn Dr. St. Stanchev, Sofia.

¹⁾ Systematische Nomenklatur vgl. *Exper. Teil*.

Experimenteller Teil

Allgemeines. DC: Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Merck). Säulen-Chromatographie (SC): Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Merck). Lsgm.-Systeme: S_1 : CHCl₃/MeOH 9:1; S_2 : CHCl₃/MeOH/konz. Ammoniak; S_3 : CHCl₃/MeOH/konz. Ammoniak 6:3:1; S_4 : CHCl₃; S_5 : CHCl₃/MeOH 99:1; S_6 : CH₂Cl₂; S_7 : CHCl₃/MeOH 3:2; S_8 : MeOH/konz. Ammoniak 9:1. Schmp.: Mettler FP-5. IR: Perkin-Elmer-297, in CHCl₃; Angaben in cm⁻¹. NMR: bei 23° in CDCl₃, δ in ppm relativ zu internem TMS (= 0 ppm). ¹H-NMR: Varian XL-200 (200 MHz) oder Bruker AM-400 (400 MHz); J in Hz. ¹³C-NMR: Varian XL-200 (50,4 MHz), Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. MS: Varian MAT 112S; in m/z (rel %). Elektronenstoss-Massenspektren (EI-MS): Angabe der charakteristischen Signale. Chemische-Ionisation-Massenspektren (CI-MS), Reaktandgas: 2-Methylpropan. 'Fast-atom-bombardment'-Massenspektren (FAB-MS): Varian MAT 711 mit Glycerin. FD-MS = Feld-Desorption-Massenspektren. Abkürzungen: Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.

1. 3-[(4-Hydroxybutyl)amino]propionitril (**2**). Zu einer Lsg. von 7,68 g (86,4 mmol) 4-Aminobutanol (**1**) in 70 ml EtOH wurden langsam 8 ml (122,1 mmol) Acrylonitril getropft. Nach 1 h Rühren bei 20° wurde eingedampft: **2** als farbloses Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde. DC: R_f (**1**): 0,21 (S_1), 0,22 (S_2), 0,37 (S_3); R_f (**2**): 0,46 (S_1), 0,64 (S_2), 0,86 (S_3).

2. 4-[(3-Aminopropyl)amino]butan-1-ol (**3**). Eine Lsg. von rohem **2** in 250 ml EtOH und 120 ml konz. HCl wurde in Gegenwart von 1,10 g PtO₂ bei 22° mit 50 psi H₂ in der Parr-Apparatur hydriert. Nach 20 h wurde abfiltriert, eingedampft, und der Rückstand aus EtOH und MeOH/Et₂O umkristallisiert: 13,95 g (63,65 mmol; 74% bzgl. **1**) **3** · 2 HCl. Farblose Kristalle. DC: R_f 0,00 (S_1), 0,05 (S_2), 0,18 (S_3). Schmp. 155–156°. IR (KBr): 3410 (br.), 2950, 2780, 1605, 1510, 1495, 1430, 1355, 1035. ¹H-NMR (CD₃OD): 3,61 (*t*, J = 5,9, 2 H); ¹³C-NMR (CD₃OD): 62,1, 49,00, 45,78, 37,92, 30,42, 25,32, 24,17 (7 *t*). CI-MS: 147 ($[M + 1]^+$). EI-MS: 129 (4, $[M - 17]^+$), 102 (12), 87 (10), 70 (17), 57 (14), 56 (15), 55 (15), 44 (100). Anal. ber. für C₇H₁₈N₂O · 2 HCl (219,155): C 38,36, H 9,20, N 12,79; gef.: C 38,12, H 9,19, N 12,59.

3. O,O'-Di(*tert*-butyl)-N-(4-hydroxybutyl)-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (**4**). Eine Lsg. von 18,38 g (83,9 mmol) **3** · 2 HCl in 460 ml Dioxan/H₂O 2:1 wurde mit 35,6 g (33,59 mmol) Na₂CO₃ versetzt. Bei 20° wurden 36,84 g (169,0 mmol) Di(*tert*-butyl)-carbonat in 180 ml Dioxan/H₂O 2:1 zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h gerührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Dioxan/H₂O 2:1 gewaschen, und das Filtrat eingedampft. Der wässr. Rückstand wurde mit 200 ml H₂O verdünnt, mit HCl auf pH ca. 4 gebracht und mit Et₂O (5 × 400 ml) ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft: 30,58 g (88,0 mmol, 95%) **4**. Farbloses Öl. DC: R_f 0,16 (S_4), 0,60 (S_1), 0,88 (S_3). IR: 3629 (OH), 3455 (NH), 2975, 2930, 1810, 1680 (br.), 1510, 1480, 1410, 1396, 1360. ¹H-NMR: 3,78–3,60 (*m*, 4 H); 3,50–3,20 (*m*, 6 H); 1,78–1,36 (*m*, 4 H); 1,46 (*s*, 9 H); 1,44 (*s*, 9 H). ¹³C-NMR: 156,00 (*s*, 2 CO); 79,54, 78,97 (2 *s*); 66,98, 62,21, 46,66, 43,90, 37,62, 37,58, 29,70 (7 *t*); 28,35 (*q*, 6 CH₃); 24,83, 24,29 (2 *t*). CI-MS: 347 ($[M + 1]^+$).

4. O,O'-Di(*tert*-butyl)-N-[4-(*mesyloxy*)butyl]-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (**5**). Die Lsg. von 14,90 g (43,0 mmol) **4** in 500 ml CH₂Cl₂ wurde bei –15° mit 18 ml (130 mmol) Et₃N versetzt. Dann wurden während 20 min 3,35 ml (34,0 mmol) MsCl zugegeben. Das Gemisch wurde noch 1 h bei –10 bis –15° gerührt, auf 20° erwärmt, 3mal mit verd. H₂SO₄ (pH ca. 4) und einmal mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet, abgedampft und der Rückstand chromatographiert (SC, CHCl₃/MeOH 99:1): 17,19 g (41,0 mmol, 94%) **5**. Hellgelbes Öl. DC: R_f 0,15 (S_4), 0,20 (S_6), 0,38 (S_2), 0,79 (S_1). IR (Film): 3350 (br. NH), 2975, 2930, 1808, 1690 (br.), 1520 (br.), 1480, 1410, 1395, 1360, 1170 (br.). ¹H-NMR: 4,25 (*t*, J = 6,9, 2 H); 3,36–3,20 (*m*, 6 H); 3,02 (*s*, 3 H); 1,84–1,50 (*m*, 6 H); 1,46 (*s*, 9 H). ¹³C-NMR: 155,92 (*s*, 2 CO); 79,70, 78,96 (2 *s*, 2 C); 69,47, 45,97, 45,85, 37,53 (4 *t*, 4 C); 37,29 (*q*, CH₂); 28,60 (*t*, 1 C); 2834 (*q*, 3 CH₃); 26,38, 24,42 (2 *t*, 2 C). CI-MS: 425 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₁₈H₃₆N₂O₇S (424,57): C 50,91, H 8,55, N 6,60; gef.: C 48,52, H 8,06, N 6,20.

5. O,O'-Di(*tert*-butyl)-N-(3-formylpropyl)-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (**10**). Eine Lsg. von 0,1 ml Oxalyl-chlorid und 2,5 ml CH₂Cl₂ unter N₂ wurde auf –50° abgekühlt, mit 0,2 ml DMSO versetzt und 2 min gerührt. Dazu wurden 347,0 mg (1,00 mmol) **4** in 4 ml CH₂Cl₂ getropft und 30 min bei –50° gerührt. Danach wurde mit 2,5 ml Et₃N tropfenweise versetzt, 5 min gerührt und auf 20° erwärmt. Das Gemisch wurde mit 30 ml H₂O ausgeschüttelt, die org. Phase 3mal mit HCl (pH ca. 4), 3mal mit 5% NaHCO₃-Lsg. und einmal mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (350 mg) wurde mittels SC (7 g Kieselgel, Et₂O) gereinigt: 90 mg (0,26 mmol, 26%) **10**. Gelbliches instabiles Öl. DC: R_f 0,20 (S_3), 0,75 (S_1). ¹H-NMR: 9,78 (*s*, CHO); 3,38–

3,05 (*m*, 6 H); 2,46 (*t*, *J* = 6,9, 2 H); 1,85 (*quint.*, *J* = 6,8, 14,2, 21,4, 28,3, 2 H); 1,67 (*t*, *J* = 6,2, 2 H); 1,46, 1,44 (2 *s*, je 9 H, 6 CH₃). ¹³C-NMR: 201,38 (*s*, CHO); 155,94 (*s*, 2 CO); 79,79, 78,98 (2 *s*, 2 C); 45,88, 43,80, 40,91, 37,48, 28,48 (5 *t*, 5 C); 28,35 (*q*, 6 CH₃); 20,77 (*t*, 1 C). CI-MS: 345 (*[M + 1]*⁺).

6. *N*-(3-Aminopropyl)-4-toluolsulfonamid (**11**). Eine Lsg. von 3,02 g (8,43 mmol) **6** [7] in 100 ml EtOH wurde auf 60° erwärmt, mit 3,36 ml N₂H₄ · H₂O tropfenweise versetzt, das Gemisch 1 h unter Rückfluss gekocht und eingedampft. Der Rückstand wurde in 150 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet, eingedampft und aus CH₂Cl₂ umkristallisiert: 1,35 g (7,66 mmol, 70%) **11**. Farblose Kristalle. DC: *R*_f 0,00 (*S*₁), 0,58 (*S*₂). Schmp. 112–113°. IR (KBr): 3360 (NH), 3300 (NH), 3050, 2960, 2920, 2870, 2790, 2620, 1600, 1505, 1495, 1455, 1435, 1400, 1385, 1320, 1300, 1290, 1265, 1180, 1160. ¹H-NMR: 7,75 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 7,30 (*d*, *J* = 7,9, 2 H); 3,05 (*t*, *J* = 6,2, 2 H); 2,78 (*t*, *J* = 6,3, 2 H); 2,43 (*s*, 3 H); 1,58 (*quint.* *J* = 6,2, 12,2, 18,6, 24,5, 2 H). ¹³C-NMR: 143,01, 137,06 (2 *s*, 2 C); 129,56, 126,94 (2 *d*, je 2 C); 42,51, 40,49, 31,09 (3 *t*, 3 C); 21,41 (*q*, CH₃). CI-MS: 229 (*[M + 1]*⁺).

7. 3,4-Dihydro-2H-pyrimido[2,1-*a*]isoindol-6-on (**7**). Beim Erwärmen (70°) von *N*-(3-Aminopropyl)phthalimid · HCl mit Et₃N in Toluol entstand **7** [18]. Aus CHCl₃ farblose Kristalle. DC: *R*_f 0,70 (*S*₁). Schmp. 82°. IR (KBr): 3030, 2980, 2960, 2860, 1730 (*br.*), 1480 (*br.*), 1410, 1375, 1340, 1295, 1280, 1245. ¹H-NMR: 7,94–7,78 (*m*, 2 H); 7,72–7,54 (*m*, 2 H); 3,92–3,72 (*m*, 2 CH₂N); 1,99 (*quint.*, *J* = 6,0, 11,8, 17,5, 23,4, 2 H–C(3)). ¹³C-NMR: 166,55 (*s*, C(6)); 150,50 (*s*, C(10b)); 134,73 (*s*, C(6a)); 132,76 (*d*); 131,48 (*d*); 130,99 (*s*, C(10a)); 122,84 (*d*); 121,09 (*d*); 45,90 (*t*, C(2)); 37,10 (*t*, C(4)); 20,36 (*d*, C(3)). CI-MS: 186 (*M*⁺). Anal. ber. für C₁₁H₁₀N₂O (186,170): C 70,94, H 5,41, N 15,59; gef.: C 70,63, H 5,17, N 15,59.

8. *O,O'*-Di(tert-butyl)-*N*-(4-{*N*-(3-(phthalimido)propyl)-*N*-tosylamino}butyl)-*N,N'*-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (= *N'*,4-Bis[(tert-butoxy)carbonyl]-*N'*²-phthaloyl-9-tosylspermin; **8**). Toluol (600 ml) wurde absolutiert (N₂, 1 h Rückfluss, 3-Å-Molekularsieve, Soxhlet-Apparat). Es wurden 5,00 g (14,0 mmol) **6** und 15,5 g (48,0 mmol) Cs₂CO₃ (i. HV. getrocknet) zugegeben und 1 h unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 4,72 g (11,0 mmol) **5** in 750 ml Toluol zugetropft und 12 h unter Rückfluss gekocht. Cs₂CO₃ wurde abfiltriert, das Lsgm. eingedampft und der Rückstand durch SC (100 g SiO₂, CHCl₃/MeOH, 99:1) gereinigt: 5,98 g (87,0 mmol, 79%) **8**. Farbloses Öl. Zur Analyse wurde eine Probe aus Et₂O/Hexan umkristallisiert: DC: *R*_f 0,80 (*S*₁), 0,22 (*S*₂). Farblose Kristalle vom Schmp. 81–84°. IR: 3450 (*br.*), 2980, 2930, 2870, 1770, 1710 (*br.*), 1680, 1600, 1520, 1500, 1340, 1160 (*br.*). ¹H-NMR: 7,92–7,68 (*m*, 4 H); 7,66 (*d*, *J* = 8,3, 2 H); 7,29 (*d*, *J* = 4,9, 2 H); 3,70 (*t*, *J* = 7,3, 2 H); 3,40–2,92 (*m*, 8 H); 2,41 (*s*, CH₃); 2,10–1,28 (*m*, 10 H); 1,43 (*s*, 6 CH₃). ¹³C-NMR (50°): 168,04, 155,97 (2 *s*, je 2 CO); 143,11, 136,86 (2 *s*, 2 C); 133,89 (*q*, 2 C); 132,13 (*s*, 2 CO); 129,60, 127,06, 123,22 (3 *d*, je 2 C); 79,48, 78,89 (2 *s*, 2 C); 48,26, 46,43, 46,19, 44,19, 37,94, 35,66, 28,68 (7 *t*, 7 C); 28,41 (*q*, 6 CH₃); 27,95, 26,14, 25,60 (3 *t*, 3 C); 21,32 (*q*, CH₃). EI-MS: 531 (19, [*M* – Ts]⁺), 513 (7), 357 (11), 257 (52), 227 (65), 188 (35), 171 (51), 160 (25), 155 (24), 153 (41), 127 (94), 91 (64), 84 (100). Anal. ber. für C₃₅H₅₀N₄O₈S (686,87): C 61,20, H 7,34, N 8,16; gef.: C 61,15, H 7,40, N 7,98.

Bei leicht sauren Aufarbeitungsbedingungen wurde als Nebenprodukt *N*-(3-{*N*-(4-{(3-Aminopropyl)amino}butyl)-*N*-tosylamino}propyl)phthalimid (**9**) als **9** · HCl isoliert. Farblose Kristalle aus MeOH/Et₂O, Schmp. 164–165°. IR (KBr): 3950, 2860, 1770, 1715, 1705, 1620 (*br.*), 1470, 1435, 1400, 1370, 1340, 1330, 1155. FAB-MS: 487 (*[M + H]*⁺).

9. *N*-(3-{4-{(3-Aminopropyl)amino}butyl)amino}propyl)-4-toluolsulfonamid (**13**). Ein Gemisch von 105 mg (0,305 mmol) **10**, 68 mg (0,298 mmol) **11** und 3-Å-Molekularsieve in 15 ml EtOH wurde bei 0° unter N₂ mit 30 mg NaBH₄ portionsweise versetzt und 20 min gerührt. Das Gemisch wurde mit H₂O verdünnt, mit verd. H₂SO₄ auf pH 7–8 gestellt und 4mal mit CHCl₃ (100 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand (200 mg) mittels SC (Kieselgel, CHCl₃) chromatographiert. Die erhaltenen 17 mg *O,O'*-Di(tert-butyl)-*N,N'*-(propan-1,3-diyl)-*N*-(4-{3-(tosylamino)propyl}amino)butyl]bis[carbamat] (**12**) wurden mit HCl-Gas in Et₂O behandelt und lieferten nach Umkristallisation (MeOH/Et₂O) 10 mg (0,023 mmol; 8%) **13** · HCl. Farblose Kristalle. DC: *R*_f 0,21 (*S*₁), 0,72 (*S*₂). Schmp. 236–239°. EI-MS: 357 (3, [*M + H]*⁺), 312 (7), 283 (21), 281 (38), 241 (44), 212 (8), 198 (10), 184 (12), 188 (10), 172 (21), 158 (27), 155 (41). FAB-MS: 357.

10. *N*-(4-{*N*-(3-Aminopropyl)-*N*-tosylamino}butyl)-*O,O'*-di(tert-butyl)-*N,N'*-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (= *N'*,4-Bis[(tert-butoxy)carbonyl]-9-tosylspermin; **14**). Zu einer Lsg. von 8,74 g (12,7 mmol) **8** in 300 ml EtOH wurde bei 60° 5,0 ml (103,0 mmol) N₂H₄ · H₂O getropft und 1 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in ges. NaCl-

Lsg. suspendiert und 3mal mit je 300 ml CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt mit 100 ml ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft: 6,63 g (11,9 mmol, 93%) **15**. Hellgelbes Öl. DC: R_f 0,20 (S_1), 0,00 (S_2), 0,80 (S_3), 0,32 (S_4). IR (Film): 3370 (br.), 2975, 2930, 2870, 1690 (br.), 1600, 1515 (br.), 1480, 1455, 1420, 1390, 1365, 1250, 1160 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 7,68 (d , $J = 8,3$, 2 H); 7,29 (d , $J = 7,8$, 2 H); 3,26–2,96 (m , 8 H); 2,76 (t , $J = 6,5$, 2 H); 2,42 (s , CH_3), 2,00–1,29 (m , 10 H); 1,44 (s , 6 CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,97 (2 CO); 143,12, 136,58 (2 s , 2 C); 129,61 (d , 2 C); 127,03 (d , 2 C); 79,57, 78,91 (2 s , 2 C); 48,34, 46,22, 46,01, 43,87, 38,86, 37,45, 32,05 (7 t , 7 C); 28,38 (q , 6 CH_3); 28,21, 26,09, 25,68, (3 t , 3 C); 21,41 (q , CH_3). EI-MS: 557 (<1, $[M + 1]^+$), 401 (10), 383 (3), 372 (4), 327 (6), 326 (6), 281 (5), 272 (3), 258 (5), 243 (4), 227 (28), 198 (5), 184 (10), 171 (19), 153 (16), 127 (27), 98 (29), 91 (29), 84 (71), 83 (100), 57 (93), 44 (49).

11. N-[4-[(3-Aminopropyl)amino]butyl]-O,O'-di(tert-butyl)-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (= N¹,4-Bis[(tert-butoxy)carbonyl]spermin; **15**). Eine Lsg. von 4,81 g (8,64 mmol) **14** in 20 ml EtOH wurde unter Rühren bei 5° unter Ar potentiostatisch (–2,2 V vs. GKE) elektrolysiert (SSE: 3,3 g Me_4NCl in 100 ml EtOH; Kathode: Hg-Pool; Anode: Graphit-Stab). Nach Erreichen des Grundstroms (2,5 h) wurde der Katholyt eingeeengt, der Rückstand in H_2O aufgenommen, die Lsg. mit K_2CO_3 gesättigt und mit CH_2Cl_2 (5×150 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft: 3,41 g (8,47 mmol, 98%) gelbliches Öl (Aufbewahrung unter N_2 bei –23°). DC: R_f 0,00 (S_1), 0,30 (S_2). IR (Film): 3360 (br.), 2970, 2930, 2880, 1695 br., 1555 br., 1480, 1455, 1420, 1390, 1365, 1275, 1250, 1180 (br.). $^1\text{H-NMR}$: 3,38–2,98 (m , 6 H); 2,82–2,54 (m , 6 H); 2,39–2,14 (m , 2 H); 1,82–1,22 (m , 6 H); 1,44 (s , 3 CH_3), 1,42 (s , 3 CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,96 (s , 2 CO); 79,64, 78,89 (2 s , 2 C); 49,94, 48,03, 46,74, 43,84, 40,62, 37,49, 33,72, 28,77 (8 t , 8 C); 28,38 (q , 6 CH_3); 26,34, 26,02 (2 t , 2 C). EI-MS: 403 (6), 402 (15, M^+), 385 (3), 358 (2), 344 (4), 329 (9), 272 (10), 259 (10), 258 (9), 229 (16), 227 (14), 171 (21), 158 (14), 146 (10), 131 (14), 127 (24), 98 (18), 87 (68), 84 (49), 70 (29), 57 (100).

12. O,O'-Di(tert-butyl)-N-[4-[N-[3-[4-(mesyloxy)phenyl]prop-2-enoyl]-N-[3-[3-[4-(mesyloxy)phenyl]prop-2-enoyl]amino]propyl]amino]butyl]-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (= N¹,4-Bis[(tert-butoxy)carbonyl]-9,12-bis[4-(mesyloxy)cinnamoyl]spermin; **16**). Zu einer Lsg. von 3,24 g (12,43 mmol) (E)-4-(Mesyloxy)cinnamoyl-chlorid in 35 ml THF unter N_2 wurde bei 18° langsam ein Gemisch von 2,00 g (4,97 mmol) **15** und 19 ml Et_3N in 35 ml CHCl_3 getropft. Das Gemisch wurde 40 min gerührt, eingedampft und der Rückstand (7 g) durch SC (250 g Kieselgel) mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99:1 gereinigt: 3,11 g (3,65 mmol, 73%) **16**. DC: R_f 0,96 (S_2), 0,81 (S_3), 0,67 (S_4). Farbloser Schaum. IR: 3450–3200 (br.), 3040, 3010, 2980, 2940, 1705, 1670 (br.), 1650, 1630, 1600, 1420, 1330, 1250. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 7,72 (d , $J = 15,3$, 1 H); 7,68–7,51 (m , 4 H); 7,42–7,21 (m , 5 H); 6,97–6,77 (m , 1 H); 6,49 (d , $J = 15,6$, 1 H); 3,60 (t , $J = 5,8$, 2 H); 3,19 (s , CH_3); 3,17 (s , CH_3); 1,86–1,77 (m , 2 H); 1,75–1,52 (m , 8 H); 1,44 (s , 6 CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 166,64, 165,37, 155,83, 155,54 (4 s , 4 CO); 149,71, 149,47 (2 s , 2 C); 141,39, 138,30 (2 d , 2 C); 134,23 (s , 2 C); 129,32, 129,11 (2 d , je 2 C); 122,62 (d , 1 C); 122,33, 122,15 (2 d , je 2 C); 118,10 (d , 1 C); 79,65, 78,94 (2 s , 2 C); 47,44, 45,65, 45,65, 45,61, 43,98, 43,10 (5 t , 5 C); 37,44, 37,34 (2 q , 2 CH_3); 35,83, 28,63 (2 t , 2 C); 28,22 (q , 6 CH_3); 27,84, 27,24, 25,23 (3 t , 3 C); bei 50°: keine wesentliche Änderung des Spektrums.

13. N-[4-[(3-Aminopropyl)amino]butyl]-3,3'-bis[4-(mesyloxy)phenyl]-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[prop-2-enamid] (= N¹,4-Bis[4-(mesyloxy)cinnamoyl]spermin; **17**). Eine Lsg. von 116 mg (0,136 mmol) **16** in 5,0 ml CHCl_3 wurde mit 1,5 ml CF_3COOH versetzt, 30 min gerührt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml MeOH gelöst und tropfenweise mit 2 ml ges. ($\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$)-Lsg. versetzt, das Gemisch eingedampft und der Vorgang 2mal wiederholt. Der Rückstand wurde aus MeOH/ Et_2O umkristallisiert: 84 mg (0,116 mmol, 85%) **17** · 2 HCl. Farblose Kristalle. Schmp. 206–208°. DC: R_f 0,34 (S_2). IR (KBr): 3320 (br.), 3020, 2940, 2870, 2820, 1660, 1645 (br.), 1620, 1600, 1585, 1540, 1505, 1485, 1455, 1430, 1415, 1365 (br.), 1340, 1205, 1175, 1150, 975 (br.), 870 (br.), 835. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (d , $J = 8,6$, 1 H); 7,61–7,52 (m , 6 H); 7,37 (d , $J = 8,7$, 2 H); 7,23 (d , $J = 8,6$, 1 H); 7,04 (d , $J = 15,4$, 1 H); 6,63 (d , $J = 8,7$, 2 H); 7,23 (d , $J = 8,6$, 1 H); 7,04 (d , $J = 15,4$, 1 H); 6,63 (d , $J = 15,8$, 1 H); 3,63 (t , $J = 7,5$, 2 H); 3,47 (m , 2 H); 3,38 (t , $J = 6,5$, 12 H); 3,25 (s , CH_3); 3,19 (s , CH_3); 3,15–2,96 (m , 4 H); 2,10–1,66 (m , 10 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 50°): 168,94, 168,71 (2 s , 2 C=O); 151,92 (s , 2 C-O); 142,65, 140,44 (2 d , 2 C); 135,95, 135,77 (2 s , 2 C); 130,97, 130,75, 123,98, 123,93 (4 d , je 2 C); 123,45, 120,37 (2 d , 2 C); 49,09, 47,43, 47,05, 46,21 (4 t , 4 C); 38,27 (q , 2 CH_3); 30,72, 29,05, 28,05, 26,18, 25,61, 24,77 (6 t , 6 C). Anal. ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (723,70): C 49,79, H 6,13; gef.: C 49,22, H 6,13.

14. O,O'-Di(tert-butyl)-N-[4-[N-[3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]-N-[3-[3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]amino]propyl]amino]butyl]-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[carbamat] (= N¹,4-Bis[(tert-butoxy)carbonyl]-9,12-di(p-cumaroyl)spermin; **18**). Eine Lsg. von 155 mg (0,182 mmol) **16** in 5 ml MeOH wurde mit 5 ml KOH/MeOH

(0,6M) versetzt und 2 h gerührt, dann mit H_2O verdünnt, mit verd. H_2SO_4 angesäuert (pH ca. 3) mit konz. NH_3 auf pH 8 gestellt und mit CHCl_3 (4×600 ml) extrahiert. Es wurde abgedampft, der Rückstand i. HV. getrocknet, in CHCl_3 aufgenommen und erneut eingedampft: 125 mg (0,179 mmol; 98%) **18**. Farbloser Schaum. DC: R_f 0,43 (S_1). IR: 3440, 3240 (br.), 2980, 2930, 2860, 1710, 1660 (br.), 1605, 1585, 1510, 1480, 1450, 1420, 1275; (KBr): 3320 (br.), 3020, 2980, 2940, 2870, 1685 (br.), 1660, 1645, 1610, 1585, 1515, 1480, 1450, 1425, 1370, 1280, 1255, 1170. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $-\text{10}^\circ$): 7,64 (d , $J = 15,0$, 1 H); 7,48 (d , $J = 15,4$, 1 H); 7,34 (d , $J = 8,0$, 2 H); 7,20 (d , $J = 8,0$, 2 H); 6,87 (d , $J = 8,3$, 2 H); 6,78 (d , $J = 8,1$, 2 H); 6,63 (d , $J = 13,5$, 1 H); 6,24 (d , $J = 15,7$, 1 H); 3,60–3,46 (m , 2 H); 3,43–3,27 (m , 4 H); 3,27–3,02 (m , 4 H); 1,94–1,20 (m , 10 H); 1,43 (s , 6 CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 50°): 169,58, 169,55 (2 s , 2 C=O); 160,95, 160,82 (2 s , 2 COH); 158,64, 157,74 (2 s , 2 OCO); 144,54, 142,13 (d , 2 C); 131,08, 130,82 (2 d , je 2 C); 128,31, 128,06 (2 s , 2 C); 118,98 (d , 1 C); 117,15 (d , 4 C); 155,55 (d , 1 C); 81,42, 80,30 (2 s , 2 C); 49,73, 48,34, 47,33, 46,24, 39,42, 38,37, 30,91, 30,25 (8 t , 8 C); 29,13 (q , 6 CH_3); 28,68, 27,18 (2 t , 2 C). FD-MS: 695 ($[M + 1]^+$).

15. *N*-[4-[(3-Aminopropyl)amino]butyl]-3,3'-bis(4-hydroxyphenyl)-*N,N'*-(propan-1,3-diyl)bis(prop-2-enamid) (= *N*¹,4-Di(p-cumaroyl)spermin; **19**). Eine Lsg. von 90 mg (0,130 mmol) **18** in 6 ml CHCl_3 wurde mit 1,5 ml CF_3COOH versetzt, 30 min unter N_2 gerührt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml MeOH aufgenommen, mit 3 ml ges. $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ -Lsg. versetzt, das Gemisch eingedampft, und der Vorgang 2mal wiederholt. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und durch Zugabe von Et_2O umgefällt (5malige Wiederholung): 50 mg (0,088 mmol; 68%) **19** · 2 HCl . Leicht gelb gefärbter Schaum, der teilweise kristallisierte. DC: R_f 0,00 (S_1), 0,29 (S_2), 0,27 (S_3), 0,26 (S_8). IR (KBr): 3220 (br.), 2940, 2800, 1640 (br.), 1605, 1585, 1515, 1440 (br.), 1370 (br.), 1340, 1270, 1220, 1170, 1100, 975, 830. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7,60–7,38 (m , 5 H); 7,27–7,14 (m , 1 H); 6,88–6,70 (m , 5 H); 6,49–6,40 (m , 1 H); 3,69–3,44 (m , 4 H); 3,44–3,31 (m , 2 H); 3,17–3,00 (m , 4 H); 2,15–2,03 (m , 2 H); 2,00–1,84 (m , 2 H); 1,84–1,66 (m , 4 H); 1,66–1,50 (m , 2 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 25° Hauptsignale): 170,12, 161,40 (2 s , 2 C); 159,90, 159,29 (2 s , 2 COH); 145,97, 143,46 (2 d , 2 C); 131,60, 131,23 (2 d , je 2 C); 127,75, 127,52 (2 s , 2 C); 117,15 (d , 4 C); 116,82, 114,09 (2 d , 2 C); 49,06, 47,56, 46,16, 39,19, 38,19, 30,20, 28,76, 27,74, 25,58, 24,77 (10 t , 10 C). Haupt- und Nebensignale für CO (Intensitäten sehr unterschiedlich): 172,65, 171,08, 170,12, 170,00 ($\text{C}(1')\text{ONH}$); 161,50, 161,40, 161,36, 161,27 ($\text{C}(1')\text{ON}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50°): Hauptsignale: 169,71 (s , 2 CO); 160,88, 160,76 (2 s , 2 CHO); 144,85, 142,42 (2 d , 2 C); 131,25, 130,94 (2 d , je 2 C); 128,9, 127,91 (2 s , 2 C); 118,60 (d); 117,17 (d , 4 arom. C); 115,20 (d); 49,04, 47,24, 46,18, 38,62, 38,29, 30,62, 29,11, 28,54, 25,49, 24,72 (10 t , 10 C). FAB-MS: 495 ($[M + 1]^+$). FD-MS: 495 ($[M + 1]^+$).

Unter folgenden Bedingungen wurden **29** · 2 HCl -Proben im HPLC (Hewlett Packard HP 1090 'liquid chromatograph', 'diode array detector') aufgetrennt: Säule, Nucleosil[®], 5 C_8 Macherey-Nagel; linearer Gradient von 30% Lsg. B (1,5% H_3PO_4 , 20% AcOH , 25% MeCN in H_2O) in Lsg. A (1,5% H_3PO_4 in H_2O) zu 100% Lsg. B innerhalb von 20 min; t_R [min]: 9,99, 10,97, 11,76, 12,84.

16. 4-(Mesyloxy)benzaldehyd. Zu einer Lsg. von 6,0 g (49,0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 20 ml Pyridin wurden bei 0° 5,1 ml (65,0 mmol) MsCl getropft und 3 h bei 0° gerührt. Danach wurde in ein Gemisch von konz. HCl/Eis 1:1 gegossen und 4mal mit je 150 ml AcOEt extrahiert. Der Extrakt wurde 3mal mit je 100 ml 5% NaHCO_3 -Lsg. und einmal mit 100 ml ges. NaCl -Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft: 9,61 g (47,9 mmol, 98%). Farblose Kristalle. Schmp. $59\text{--}61^\circ$ [19]. DC: R_f (4-Hydroxybenzaldehyd) 0,81 (S_1), 0,31 (S_2), 0,31 (S_8); R_f (4-(Mesyloxy)benzaldehyd) 0,92 (S_1), 0,69 (S_5), 0,13 (S_8). EI-MS: 201 (7), 200 (70, M^+), 135 (13), 122 (100), 121 (88), 93 (14), 79 (33), 65 (69).

17. (E)-4-(Mesyloxy)zimtsäure (= (E)-3-[4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenyl]prop-2-ensäure). Eine Lsg. von 7,48 g (37,36 mmol) 4-(Mesyloxy)benzaldehyd in 40 ml Pyridin wurde mit 0,5 ml Piperidin und 5,95 g (57,18 mmol) Malonsäure versetzt, auf 90° erwärmt und 2,5 h gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, auf konz. HCl/Eis 1:4 gegossen, und der Niederschlag abfiltriert, aus 10% $\text{AcOH/H}_2\text{O}$ umkristallisiert, getrocknet (P_2O_5): 7,26 g (29,97 mmol; 80%). Farblose Kristalle. Schmp. $212\text{--}213^\circ$ ([19]: $211\text{--}212^\circ$). DC: R_f 0,30 (S_1), 0,10 (S_2), 0,09 (S_8). EI-MS: 242 (69, M^+), 164 (100), 163 (72), 147 (13), 135 (8), 121 (11), 117 (11), 107 (14), 91 (14), 89 (17), 79 (23), 77 (24), 69 (38).

18. (E)-4-(Mesyloxy)cinnamoyl-chlorid (= (E)-3-[4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenyl]prop-2-enoyl-chlorid). Unter N_2 wurden 4,40 g (18,16 mmol) (E)-4-(Mesyloxy)zimtsäure mit 20 ml SOCl_2 versetzt und 6 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand 2mal mit 20 ml abs. Hexan abgedampft und aus THF umkristallisiert: 4,45 g (17,07 mmol; 94%), Hellgelbe Kristalle. Schmp. $120\text{--}122^\circ$. IR (KBr): 3100, 3070, 3040, 3020, 2950, 1725 (br.), 1630, 1600, 1505, 1415, 1360, 1345, 1270. $^1\text{H-NMR}$: 7,82 (d , $J = 15,4$, 1 H); 7,65 (d , $J =$

8,5, 2 H); 7,37 (*d*, *J* = 8,7, 2 H); 6,64 (*d*, *J* = 15,6, 1 H); 3,21 (*s*, CH₃). ¹³C-NMR: 165,68 (*s*, CO); 151,46 (*s*); 148,30 (*d*); 133,30 (*s*); 130,61 (*d*, 2 C); 123,68 (*d*); 122,79 (*d*, 2 C); 38,06 (*q*, CH₃). Anal. ber. für C₁₀H₉ClO₄S (260,699); C 46,07, H 3,48; gef.: C 46,15, H 3,29.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Guggisberg, M. Hesse, Putrescine, Spermidine, Spermine, and Related Polyamine Alkaloids in, 'The Alkaloids', Ed. A. Brossi, Academic Press, New York, 1983, Vol. 22, S. 85; 'Advances in Polyamine Research', Raven Press, New York, 1978–1983, Vol. 1–4.
- [2] A. Guggisberg, R. Prewé, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1012.
- [3] H. O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johné, D. Gröger, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1266.
- [4] J. Zhu, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 218; J. Zhu, M. Hesse, *Planta Med.* **1988**, 54, 430.
- [5] B. F. Tawil, J. Zhu, U. Piantini, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 180.
- [6] Z. Kobliková, F. Turecek, P. Ninova, J. Trojáněk, K. Bláha, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4381.
- [7] U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 811.
- [8] E. Wälchli-Schaer, C. H. Eugster, *Chimia* **1974**, 28, 728.
- [9] R. Andruszkiewicz, H. Wojciechowska, E. Borowski, *Pol. J. Chem.* **1978**, 52, 1167.
- [10] H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5183; B. K. Vriesema, J. Butler, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 110.
- [11] M. V. Hosseini, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 587.
- [12] J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. C. Yorke, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2793.
- [13] C. M. Tice, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5048.
- [14] J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- [15] S. Bienz, A. Guggisberg, R. Wälchli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1708; A. Guggisberg, P. v.d. Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider, K. Bernauer, *ibid.* **1976**, 59, 3013; A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse, H. Schmid, *ibid.* **1978**, 61, 1039.
- [16] R.J. Bergeron, K.A. McGovern, M.A. Channing, P.S. Burton, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1589; G. Kunesch, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5211; K. Chantrapromma, J.S. McManis, B. Ganem, *ibid.* **1980**, 21, 2605; K. Chantrapromma, B. Ganem, *ibid.* **1981**, 22, 23.
- [17] B.F. Tawil, A. Guggisberg, M. Hesse, *J. Photochem. Photobiol.* **1990**, 54, 105; B. Meurer, V. Wray, R. Wiermann, D. Strack, *Phytochemistry* **1988**, 27, 839.
- [18] C. H. Gaozza, H. Grinberg, S. Lmdan, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9, 883; M. Iwata, H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 198, 1102.
- [19] M. Humora, J. Quick, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1166.