

66. Synthetische Analoga von niedermolekularen Spinnentoxinen mit Acyl-polyamin-Struktur

von Wolfgang J. Fiedler¹⁾, Armin Guggisberg und Manfred Hesse*

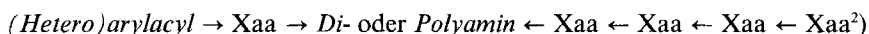
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(11.II.93)

Synthetic Analogues of Low-Molecular-Weight Acyl-polyamine Spider Toxins

Low-molecular-weight spider and wasp toxins are selective inhibitors of glutamate receptors of the central nervous system and consist of a polyamine backbone and one or several carboxylic acids and/or amino acids linked by a peptide-like bond. The syntheses of twelve analogues of spider and wasp toxins are described (**10a-c**, **15a-c**, **20a-c**, **25a-c**) having the general structure of acyl, arylacyl, or heteroarylacyl → DL-alanyl → ω-aminoacyl → N¹-spermidine, with variation in the acyl and the ω-aminoacyl part.

Einleitung. – Die in jüngster Zeit vermehrt aus Spinnen- und Wespengiften isolierten [1] niedermolekularen (< 1000 D) Toxine sind aufgrund ihrer neurotoxischen Eigenschaften von grossem Interesse. Es ist bekannt, dass sie Glutamat-Rezeptoren blockieren können [2]. Diese Verbindungen sind aus aromatischen Carbonsäuren (z. B. 2,4-Dihydroxybenzol-1-essigsäure und 1H-Indol-3-essigsäure), Aminosäuren (= Xaa; z. B. Asparagin, Arginin) und Di- bzw. Polyaminen aufgebaut. Eine schematisierte Struktur der meisten niedermolekularen Spinnentoxine sieht wie folgt aus:



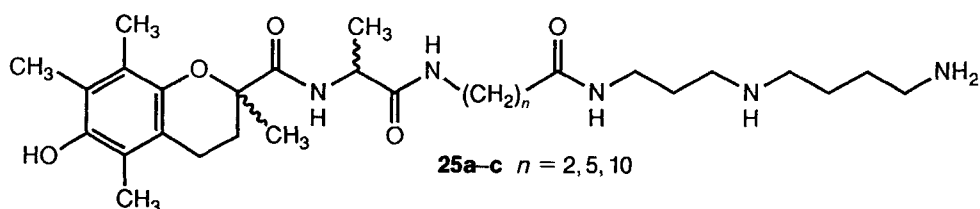
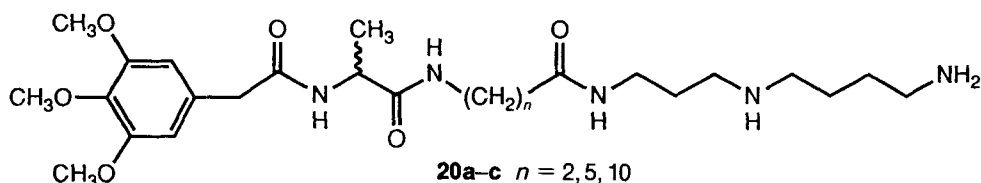
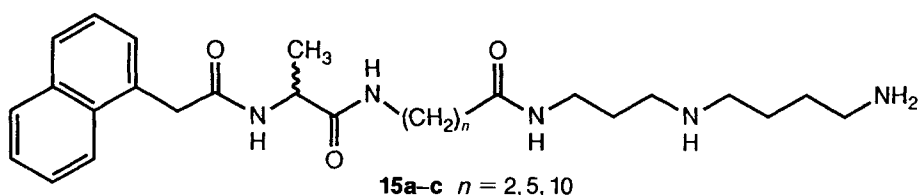
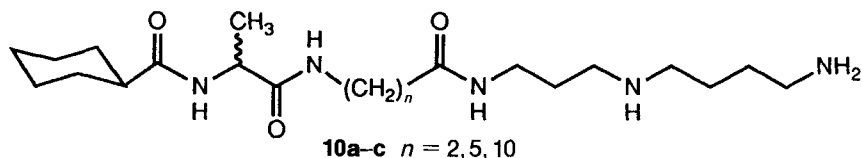
wobei nur die *kursiv* markierten Teile in allen Toxinen auftreten und die Pfeile die Richtung der peptid-artigen bzw. Peptid-Bindung angeben. Anzumerken ist, dass die Richtung der Peptid-Bindung durch ein sich in der Molekül-Mitte befindendes Di- oder Polyamin umgekehrt wird.

Zahlreiche Synthesen natürlicher und synthetisch abgewandelter Spinnentoxine sind bekannt [3] [4].

Resultate und Diskussion. – In Fortsetzung unserer bisher publizierten Resultate [4] geben wir nachfolgend weitere Ergebnisse bekannt. Es wurden Acyl-polyamine der allgemeinen Struktur Acyl, Arylacyl oder Heteroarylacyl → DL-Alanyl → ω-Aminoacyl

¹⁾ Teil der Dissertation von W. J. F., Universität Zürich, 1992.

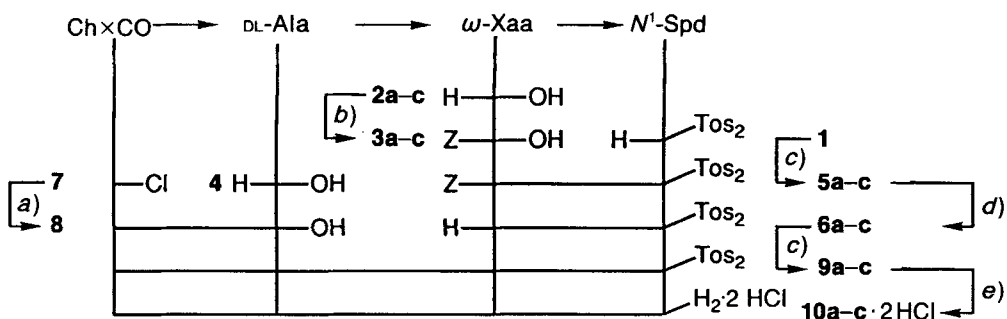
²⁾ Wie in [4] wird zur besseren Übersichtlichkeit hier und in den *Schemata* 1–4 die Peptid-Schreibweise verwendet. Die Pfeile zeigen die Verknüpfungsrichtung der Peptid-Bindung (von C nach N) an. Folgende Abkürzungen werden verwendet: Xaa = nicht-spezifizierte Aminosäure; ε-Ahx = 6-Aminohexansäure; β-Ala = 3-Aminopropansäure; ω-Amu = 11-Aminoundecansäure; ChxCO = Cyclohexylcarbonyl; Naphthac = (Naphth-1-yl)acetyl (im *Exper. Teil*: Nph = Naphthyl); Tmpac = (3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl; Trol CO = (RS)-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)carbonyl; ω-Xaa = ω-Aminoacyl bzw. ω-Aminosäure; Spd = Spermidin; Tos = Toluol-4-sulfonyl; Z = Benzyloxycarbonyl.



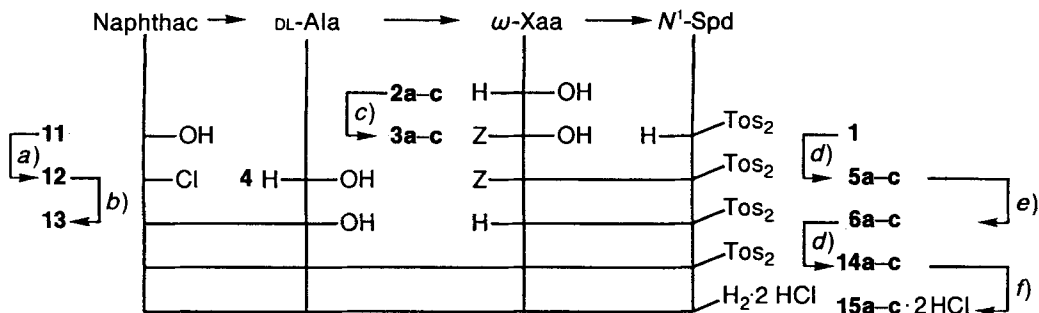
→ N^1 -Spermidin synthetisiert (s. **10**, **15**, **20** und **25**). Die Zielverbindungen sind strukturell gesehen ein Kompromiss zwischen den sehr einfach gebauten N -Monoacyl-polyaminen und den komplizierten Naturstoffen wie Argiotoxinen (z. B. Arg-636), Jorotoxinen (z. B. JSTX-3) oder Nephilatoxinen (z. B. NSTX-3). Zur Reduktion der Anzahl möglicher Zielmoleküle wurden lediglich der Acyl-Teil und die ω -Aminosäure variiert. In einer konvergenten Sequenz wurde von den drei zu bildenden Amid-Bindungen die mittlere derselben jeweils zuletzt geknüpft (*Schemata 1–4*).

Als Polyamin-Teil wurde Spermidin gewählt, wobei die Propylamino-Gruppe mit der Carboxyl-Gruppe der ω -Aminosäure verknüpft wurde. Um das Polyamin selektiv am Propylamino-Teil (und nicht etwa am Butylamino-Teil) zu acylieren, wurden die beiden Amino-Gruppen der Diaminobutan-Einheit des Spermidins als Toluol-4-sulfonamide (Tos) geschützt. Dazu wurde in einer Modifizierung der Synthese von Wälchli [5] ausgehend von 8-Amino-4-aza-octannitril (= 3-[(4-Aminobutyl)amino]propannitril nach Tosylierung (→ Bis(tosyl)-Derivat) und Reduktion der CN-Gruppe der entsprechende Baustein **1** erhalten.

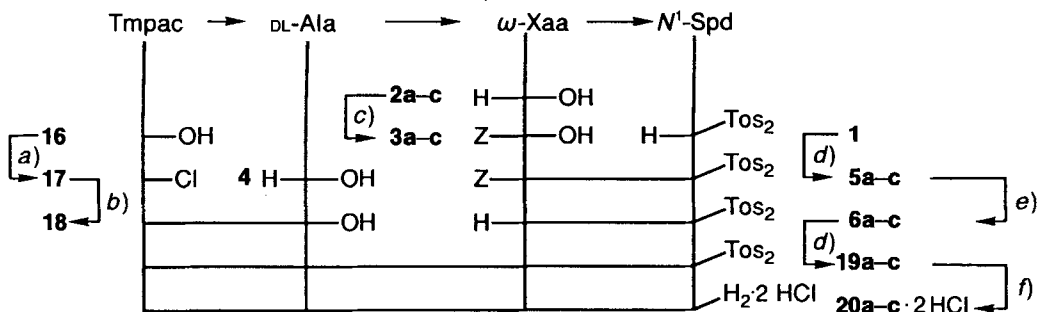
Schema 1²⁾

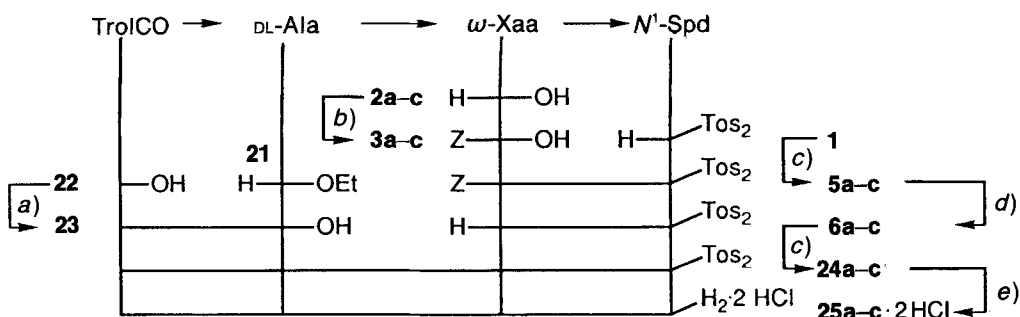


Schema 2²⁾



Schema 3²⁾



Schema 4²⁾

a) 1. ClCO_2Et , Et_3N , THF, 2. $\text{DL-Ala-OEt} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , THF, 3. NaOH , H_2O , EtOH . b) NaOH , ZCl . c) CDI , THF. d) H_2 , Pd/C , MeOH . e) 1. e^- , Me_4NCl , MeOH ; 2. EtOH , Et_2O , HCl .

Als ω -Aminoacyl-Komponente wurden die drei homologen ω -Aminosäuren **2a-c** d. h. $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ mit $n = 2, 5$ und 10 , verwendet, welche für die Verknüpfung mit dem Polyamin als Benzyl-carbamate (Z) **3a-c** geschützt werden mussten. Letztere wurden nach der *Schotten-Baumann*-Methode [6] aus β -Alanin (**2a**), 6-Aminohexansäure (**2b**) und 11-Aminoundecansäure (**2c**) mit Chloroameisensäure-benzylester (ZCl) in alkalisch wässriger Lösung erhalten.

Entsprechend den Zielverbindungen wurden zur Acylierung des Bausteins DL-Alanin (**4**) vier verschiedene aliphatische bzw. aromatische Carbonsäuren verwendet. Ausgehend von den Resultaten der Arbeit von *Asami et al.* [7] wurde Naphthalin-1-essigsäure direkt übernommen und Cyclohexancarbonsäure analog zur dort verwendeten Cyclohexan-essigsäure ausgewählt. Als zwei weitere Säuren wurden neu 3,4,5-Trimethoxybenzol-1-essigsäure und (*RS*)-3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2*H*-1-benzopyran-2-carbonsäure (= *Trolox*®) eingebaut.

Als Verknüpfungsmethode für die einzelnen Amid-Bindungen wurde die Aktivierung der Säure-Gruppe als Acyl-chlorid, gemischte Kohlensäure-Anhydride [8] und als Acyl-imidazolid [9] verwendet. Die drei *N*-Z-geschützten ω -Aminosäuren **3a-c** wurden mit **1** nach der Acylimidazolid-Methode zu den Amiden **5a-c** kondensiert ($\text{CDI} = 1,1'$ -Carbonyldiimidazol), woraus nach Hydrogenolyse der Z-Gruppe mit Pd/C in MeOH die *N*¹-(ω -Aminoalkanoyl)-*N*⁴,*N*⁸-bis(tosyl)spermidine **6a-c** erhalten wurden. Die vier Acyl-DL-alanine **8**, **13**, **18** und **23** wurden durch direkte Verknüpfung der Acylchloride **7**, **12** (aus Naphthalin-1-essigsäure (**11**)) und **17** (aus 3,4,5-Trimethoxybenzol-1-essigsäure (**16**)) mit DL-Alanin (**4**) in $\text{NaOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ bzw. aus der Säure *Trolox*® (**22**) und DL-Alanin-ethylester (**21**) nach der Anhydrid-Methode und anschliessender basischer Hydrolyse erhalten (Schemata 1–4).

Schliesslich lieferte die Kondensation der Acyl-DL-alanine **8**, **13**, **18** und **23** mit **6a-c**, wiederum nach der Acylimidazolid-Methode in THF, die zwölf bis(tosyl)-geschützten Vorläufer **9a-c**, **14a-c**, **19a-c** und **24a-c** der Zielmoleküle **10a-c**, **15a-c**, **20a-c** bzw. **25a-c**. Letztere wurden nach elektrochemischer Abspaltung der Tos-Gruppen gewonnen [10]. Leider liegt das für die Abspaltung der sekundären Tos-Gruppen notwendige Potential bei den gewählten Reaktionsbedingungen (vgl. *Exper. Teil*; $-2,4 \text{ V}$ vs. GKE) bereits

nahe am Reduktionspotential ($-2,5$ V *vs.* GKE) des Naphthalins. Dies führte leider bei **15a–c** zu ungewollter teilweiser Hydrierung des Aromaten, was aus den Massenspektren hervorging.

Im Rahmen eines Glutamat-Tests zeigte die Verbindung **15a** leichte Aktivität, über die Untersuchungen der weiteren Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Ferner gilt unser Dank den analytischen Abteilungen unseres Instituts für die Aufnahme von Spektren und die Durchführung von Analysen. Herrn H. Benz sei für die Bereitstellung der Verbindungen **3a–c** gedankt, ebenso Herrn M. Solar für die Mithilfe bei der experimentellen Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: DC: SiO₂-Fertigplatten (Merck) mit Fluoreszenz-Indikator; Nachweis mittels Schlittler-Reagens (KPtI₆ in wässr. HCl-Lsg.) für Amine (braun, rot, blau), Ce(SO₄)₂ in H₂SO₄ für Amide (gelb) und Fluram®-Reagens in Me₂CO für primäre Amine (Fluoreszenz bei 366 nm). Schmp.: Mettler FP-5. IR: Perkin-Elmer-297; in cm⁻¹; in CHCl₃. ¹H- und ¹³C-NMR: bei 23° in CDCl₃; δ in ppm rel. zu internem TMS (= 0 ppm), *J* in Hz; Zuordnung gemäss [11]; ¹H, Varian XL-300 (300 MHz); ¹³C, Varian XL-200 (50 MHz), Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. MS: Varian MAT 112S; in *m/z* (rel. %); chemische Ionisation (CI-MS) mit Reaktand-Gas 2-Methylpropan; direkte chemische Ionisation (DCI-MS); bei Elektronenstoss-Massenspektren (EI-MS) Angabe der jeweils charakteristischen Signale; Elektrospray-Ionisation-Massenspektren (ESI-MS).

1. N-{4-[N-(3-Aminopropyl)-N-(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}toluol-4-sulfonamid (= N⁴, N⁸-Bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin; Spd(Tos)₂ **1**). In Abwandlung zu [5] wurde in abs. EtOH (20 ml) PtO₂ (100 mg) in einer Parr-Apparatur 1 h bei 2 atm H₂ vorhydriert. Dann wurde eine Lsg. von N-{4-[N-(2-Cyanoethyl)-N-(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}toluol-4-sulfonamid [5] (5 g, 11,1 mmol) in abs. EtOH (100 ml) zugegeben, die 32% wässr. HCl-Lsg. (4 ml) enthält. Dieses Gemisch wurde 18 h bei 3,5 atm H₂ hydriert. Die Suspension wurde zur Abtrennung des Pt über Celite® filtriert und mit EtOH nachgewaschen, das Filtrat bei 50° eingedampft und das Rohprodukt (5,0 g) zur weiteren Reinigung chromatographiert (SiO₂): **1** (4,5 g, 91%). Gelbliches Öl. ¹H-NMR (D₂O): 7,82–7,69 (2 d, 4 arom. H); 7,36–7,32 (m, 4 arom. H); 3,2–3,0 (m, 3 TosNCH₂); 2,88–2,84 (m, CH₂NH₂); 2,34 (s, 2 arom. Me); 2,2–2,0 (m, CH₂CH₂CH₂); 1,60–1,35 (m, 2 CH₂CH₂CH₂). ¹H-NMR (Hydrochlorid): 7,77–7,62 (2d, *J* = 8,2, 4 arom. H); 7,3–7,1 (m, 4 arom. H); 6,73 (br. s, NH); 3,2–3,0 (2t, *J* = 7,6, 2 TosNCH₂); 2,97 (t, *J* = 6,5, TosNHCH₂); 2,87 (br. s, CH₂NH₃⁺); 2,37, 2,36 (2s, 2 arom. Me); 2,15 (t, *J* = 6,8, CH₂CH₂CH₂); 1,63–1,59, 1,47–1,45 (2m, 2 CH₂CH₂CH₂).

2. Z-Geschützte ω -Xaa. 2.1. 3-[(Benzyloxycarbonyl)amino]propanssäure (= Z- β -Alanin; **3a**). In leichter Abwandlung von [6a] wurde 3-Aminopropanssäure (= β -Alanin; **2a**; 1,78 g, 20 mmol) mit NaOH (2 g, 50 mmol) in H₂O (100 ml) bei 0° tropfenweise unter heftigem Rühren mit Chloroameisensäure-benzylester (ZCl; 5,13 g, 30 mmol) versetzt. Nach 12 h wurde mit CH₂Cl₂ überschüssiges ZCl extrahiert, mit 0,1N HCl auf pH 2–3 angesäuert und erneut mit CH₂Cl₂ extrahiert. Aus diesem Extrakt wurde **3a** (3,57 g, 80%) erhalten. Farbloser Feststoff. IR: 3340, 3050, 2950, 1690, 1539, 1441, 1422, 1322, 1264, 1220, 1141, 1096, 1030, 965, 781, 752, 731, 599. ¹H-NMR: 7,40–7,27 (m, 5 arom. H); 5,38 (s, NH); 5,11 (s, CH₂O); 3,48 (q, *J* = 5,8, CONHCH₂); 2,62 (t, *J* = 5,8, CH₂COOH). ¹³C-NMR: 177,30 (s, COOH); 156,39 (s, OCONH); 136,25 (s, 1 C); 128,50 (d, 3 C); 128,16, 128,08 (2d, 2 C); 66,87 (t, CH₂O); 36,32 (t, CH₂COOH); 34,18 (t, ZNHCH₂). CI-MS: 447 ([2 M + 1]⁺), 224 ([M + 1]⁺), 91 (22, [C₇H₇]⁺). EI-MS: 223 (M⁺), 108 (100), 107 (28), 91 (58), 79 (18), 65 (11).

2.2. 6-[(Benzyloxycarbonyl)amino]hexansäure (**3b**). Analog 2.1 wurde aus **2b** (2,63 g, 20 mmol) und NaOH (2 g, 50 mmol) in H₂O (100 ml) mit ZCl (5,13 g, 30 mmol) **3b** (3,83 g, 85%) erhalten. Farbloser Feststoff. Schmp. (MeOH/Hexan) 46,7–47,9°. IR: 3330, 2942, 1770, 1891, 1530, 1455, 1416, 1255, 1140, 750, 695. ¹H-NMR: 7,38–7,32 (m, 5 arom. H); 5,10 (s, CH₂O); 4,90 (s, NH); 3,24–3,18 (m, CONHCH₂); 3,37–3,35 (m, CH₂COOH); 1,68–1,35 (m, 3 CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 178,54 (s, COOH); 156,45 (s, OCONH); 136,36 (s, 1 C); 128,26 (d, 2 C); 127,80 (d, 3 C); 66,43 (t, CH₂O); 40,63 (t, CH₂COOH); 33,67 (t, ZNHCH₂); 29,30, 25,89, 24,08 (3t, 3 CH₂CH₂CH₂). EI-MS: 265 (6, M⁺), 108 (100), 107 (31), 91 (87), 79 (10). Anal. ber. für C₁₄H₁₉NO₄ (265,31): C 63,38, H 7,22, N 5,28; gef.: C 63,50, H 7,20, N 5,32.

2.3. 11-[(Benzyloxycarbonyl)amino]undecansäure (**3c**). Analog 2.1 wurde aus **2c** (20,1 g, 0,10 mol) und NaOH (8,8 g, 220 mmol) in H₂O (400 ml) mit ZCl (21 g, 120 mmol) **3c** (26,05 g, 78%) erhalten. Farbloser Feststoff. Schmp. (MeOH/Hexan) 84,2–86,1°. IR: 3330, 2922, 2850, 1800, 1686, 1532, 1463, 1338, 1286, 1246, 1230, 1075, 1057, 1022, 697. ¹H-NMR (CD₃OD): 7,30–7,21 (m, 5 arom. H); 4,79 (s, CH₂O); 3,23–3,21 (m, CONHCH₂); 2,16 (t, *J* = 7,5, CH₂COOH); 1,55–1,22 (m, 8 CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 169,62 (s, COOH); 156,00 (s, OCONH); 137,29 (s, 1 C); 128,24 (d, 2 C); 127,62 (d, 3 C); 65,00 (t, CH₂O); 40,21 (t, CH₂COOH); 34,30 (t, ZNHCH₂); 33,62, 29,33, 28,84, 28,53, 28,09, 26,15, 24,45, 23,68 (8t, 8 CH₂CH₂CH₂). EI-MS: 335 (11, *M*⁺), 317 (19), 228 (20), 220 (22), 211 (13), 210 (88), 209 (13), 208 (41), 120 (19), 113 (11), 112 (16), 109 (11), 108 (81), 107 (83), 91 (83), 84 (10), 81 (11), 79 (39), 77 (25), 74 (36), 73 (32), 71 (12), 70 (28), 69 (73), 68 (27), 67 (45), 65 (100), 63 (16), 60 (42). Anal. ber. für C₁₉H₂₉NO₄ (335,44): C 68,03, H 8,71, N 4,18; gef.: C 68,29, H 8,93, N 4,27.

3. Amide *z*-Xaa → N¹-Spd(Tos)₂. 3.1. N¹-{3-[(Benzyloxycarbonyl)amino]propanoyl}-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 3-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl}propanamid; **5a**). Eine Lsg. von **3a** (535 mg, 2,4 mmol) in abs. THF (ca. 2 ml) wurde nach Zugabe von 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI, 390 mg) 2 h bei RT. gerührt. Dann wurde eine Lsg. von **1** (1,16 g Acetat, 2,26 mmol) in abs. THF (10 ml) zugegeben und 1 h weitergerührt. Eindampfen und Säulenchromatographie (SC; SiO₂; AcOEt/Hexan 9:1) ergaben **5a** (75%). Farbloses Wachs. IR: 3450 (NH), 3010 (CH), 2940 (CH), 2870, 1820, 1720 (C=O), 1665, 1600, 1510, 1455, 1335, 1240, 1160 (S=O), 1090, 1050, 815 (arom.), 700, 660. ¹H-NMR: 7,74, 7,65 (2d, *J* = 8,2, 4 H, Tos); 7,35–7,34 (m, 5 H, Ph); 7,33–7,32 (m, 4 H, Tos); 3,50 (q, *J* = 6, OCONHCH₂); 3,35 (q, *J* = 6,5, CONHCH₂); 3,09, 3,04 (2t, *J* = 6,6, 2 TosNCH₂); 2,93 (q, *J* = 6,1, TosNHCH₂); 2,47 (t, NHCOCH₂); 2,43, 2,42 (2s, 2 arom. Me); 1,75 (t, *J* = 6,6, CH₂CH₂CH₂); 1,65–1,63, 1,56–1,54 (2m, 2 CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 171,61 (s, CONH); 156,52 (s, OCONH); 143,37, 143,14, 137,03, 136,56, 135,87 (5s, 5 C, Tos, Ph); 129,70, 129,60, 128,36 (3d, 6 C, Tos, Ph); 127,90 (d, 1 C, Ph); 127,78, 126,98, 126,85 (3d, 6 C, Tos, Ph); 66,42 (s, O–C); 48,92, 46,84 (2t, 2 TosNCH₂); 42,47 (t, TosNHCH₂); 37,23, 36,65, 35,98 (3t, ZNHCH₂, CONHCH₂, NHCOCH₂); 28,72, 26,39, 25,99 (3t, 3 CH₂CH₂CH₂); 21,37 (q, 2 arom. Me). CI-MS: 659 (0, [*M* + 1]⁺), 568 (19), 497 (10), 467 (21), 456 (6), 414 (100).

3.2. N¹-{6-[(Benzyloxycarbonyl)amino]hexanoyl}-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 6-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl}hexanamid; **5b**). In eine Lsg. von **3b** (2,12 g, 8 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde bei –20° langsam ClCO₂Et (0,87 g) getropft und nach 20 min eine Lsg. von **1**·AcOH (3,0 g, 5,85 mmol) in THF (6 ml) zugegeben. Nach Eindampfen und SC (SiO₂; AcOEt/Hexan 9:1) ergab sich **5b** (3,0 g, 75%). Farbloses Wachs. IR: 3450 (NH), 3060 (CH), 2940, 2870, 1820, 1720 (C=O), 1600, 1515, 1455, 1335, 1230, 1160, 1090, 1040, 815, 660. ¹H-NMR: 7,74, 7,65 (2d, *J* = 8,2, 4 H, Tos); 7,35–7,25 (m, 9 H, Tos, Ph); 4,12 (s, CH₂O); 3,35 (q, *J* = 6,2, CONHCH₂); 3,19 (q, *J* = 6,2, OCONHCH₂); 3,11 (t, *J* = 6,5, TosNHCH₂); 3,04 (t, *J* = 6,4, TosNCH₂); 2,91 (q, *J* = 6,2, TosNHCH₂); 2,430, 2,425 (2s, 2 arom. Me); 2,21 (t, *J* = 7,4, NHCOCH₂); 1,74 (t, *J* = 6,3, CH₂CH₂CH₂); 1,65–1,63, 1,53–1,51 (2m, 4 CH₂CH₂CH₂); 1,39–1,37 (m, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 173,27, 169,20 (2s, CONH); 156,40, 156,36 (2s, OCONH); 143,40, 143,11, 137,05, 136,56, 135,89 (5s, 5 C, Tos, Ph); 129,69, 129,56, 128,38, 127,93 (4d, 8 C, Tos, Ph); 127,89 (d, 1 C, Ph); 126,94, 126,86 (2d, 4 C, Tos); 66,45 (s, O–C); 48,78, 46,74 (2t, 2 TosNCH₂); 42,46 (t, TosNHCH₂); 40,71 (t, NHCOCH₂); 36,36, 34,95 (2t, ZNHCH₂, CONHCH₂); 29,48, 26,42, 26,11, 25,88, 25,80, 23,69 (6t, 6 CH₂CH₂CH₂); 21,37 (q, 2 arom. Me). CI-MS: 701 (0, [*M* + 1]⁺), 593 (7), 497 (100), 480 (36), 467 (44), 414 (58).

3.3. N¹-{11-[(Benzyloxycarbonyl)amino]undecanoyl}-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 11-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl}undecanamid; **5c**). Analog 3.1 ergab sich aus **3c** (3,35 g, 10 mmol) und CDI (1,62 g, 10 mmol) mit **1**·AcOH (5 g, 9,6 mmol) **5c** (2,7 g, 32%). Farbloses Wachs. IR: 3450 (NH), 3000 (CH), 2930, 2860, 1815, 1715 (C=O), 1600, 1515, 1455, 1335, 1240, 1160, 1090, 1040, 815, 700, 660. ¹H-NMR: 7,7–7,5 (2d, *J* = 8,2, 4 H, Tos); 7,3–7,2 (m, 9 H, Tos, Ph); 5,02 (s, CH₂O); 4,72 (t, NH); 3,34 (q, *J* = 6,3, CONHCH₂); 3,18 (q, *J* = 6,6, OCONHCH₂); 3,11, 3,05 (2t, *J* = 6,6, 2 TosNCH₂); 2,97 (t, *J* = 7,2, TosNHCH₂); 2,41 (s, 2 arom. Me); 2,19 (t, *J* = 7,5, NHCOCH₂); 1,76–1,74, 1,62–1,60, 1,51–1,49 (3m, je 4 H, 6 CH₂CH₂CH₂); 1,3–1,1 (m, 5 CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 169,48 (s, CONH); 156,76, 156,32 (2s, OCONH); 143,93, 143,16, 137,08, 136,96, 136,63 (5s, 5 C, Tos, Ph); 129,86 (d, 1 C, Ph); 129,64, 129,58, 128,35, 127,88, 126,96, 126,89 (6d, 12 C, Tos, Ph); 66,39 (s, O–C); 49,10, 44,51, (2t, 2 TosNCH₂); 42,36 (t, TosNHCH₂); 41,01 (t, NHCOCH₂); 35,13, 29,82, (2t, ZNHCH₂, CONHCH₂); 29,26, 29,13, 29,06, 28,99 (4t, 8 CH₂CH₂CH₂); 28,69, 26,56, 24,09 (3t, 3 CH₂CH₂CH₂); 21,34 (q, 2 arom. Me).

4. Amide *ω*-Xaa → N¹-Spd(Tos)₂. 4.1. N¹-(β-Alanyl)-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 3-Amino-N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl}propanamid; **6a**). Eine Lsg. von **5a** (1 g, 1,52 mmol) in MeOH (100 ml) wurde nach Zugabe von 10% Pd/C (100 mg) 1 d bei 1 atm H₂-Druck gerührt. Filtration über Celite® und Eindampfen ergaben rohes **6a** (730 mg, 92%). Farbloses Öl. IR: 3380 (NH),

3000, 2940 (CH), 2860, 1710, 1660, 1600, 1520, 1455, 1340, 1160 (S=O), 1090, 815 (arom.), 660. ¹H-NMR: 7,73, 7,64 (2d, *J* = 8,2, 4 arom. H); 7,31–7,29 (*m*, 4 arom. H); 3,34 (*q*, *J* = 6,3, CONHCH₂); 3,11, 3,04 (2*t*, *J* = 6,6, 2 TosNCH₂); 3,04 (*t*, *J* = 6,2, H₂NCH₂); 2,91 (*t*, *J* = 6, TosNHCH₂); 2,42 (2*s*, 2 arom. Me); 2,38 (*t*, *J* = 6,1, NHCOCH₂); 1,77 (*quint.*, *J* = 6,6, CH₂CH₂CH₂); 1,63–1,61, 1,54–1,52 (2*m*, 4 CH₂CH₂CH₂). EI-MS: 551 (5), 524 (0, *M*⁺), 510 (1), 454 (6), 411 (1), 352 (29), 281 (100), 224 (53), 155 (20), 139 (5), 112 (10), 91 (46), 70 (23), 44 (26).

4.2. N¹-(6-Aminohecanoil)-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 6-Amino-N-{3-{N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino}propyl}hexanamid; **6b**). Analog 4.1 ergab sich aus **5b** (2,16 g, 3,0 mmol) mit 10% Pd/C (250 mg) in MeOH (100 ml) rohes **6b** (1,63 g, 96%). Farbloses Öl. IR: 3380 (NH), 3000, 2940 (CH), 2860, 1710, 1660, 1600, 1520, 1455, 1340, 1160 (SO), 1090, 815, 660. ¹H-NMR: 7,76, 7,64 (2*d*, *J* = 8,1, 4 arom. H); 7,31–7,29 (*m*, 4 arom. H); 3,35 (*m*, CONHCH₂); 3,23 (*q*, NH₂CH₂); 3,12 (*t*, *J* = 6,8, TosNCH₂); 3,05 (*t*, TosNCH₂); 2,93 (*q*, TosNHCH₂); 2,44 (*s*, 2 arom. Me); 2,24–2,22 (*m*, NHCOCH₂); 1,75–1,73 (*m*, CH₂CH₂CH₂); 1,69–1,67, 1,54–1,52 (2*m*, 4 CH₂CH₂CH₂); 1,40–1,38 (*m*, CH₂CH₂CH₂). CI-MS: 567 (5, [*M* + 1]⁺), 454 (100), 427 (25), 414 (16).

4.3. N¹-(11-Aminoundecanoyl)-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 11-Amino-N-{3-{N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino}propyl}undecanamid; **6c**). Analog 4.1 ergab sich aus **5c** (12,1 g, 15,6 mmol) mit 10% Pd/C (500 mg) in MeOH (200 ml) rohes **6c** (7,0 g, 70%). Farbloses Öl. IR: 3380 (NH), 3000, 2940 (CH), 2860, 1710, 1660, 1600, 1520, 1455, 1340, 1160 (SO), 1090, 815, 660. ¹H-NMR: 7,67, 7,58 (2*d*, *J* = 8,2, 4 H, Tos); 7,3–7,2 (*m*, 4 H, Tos); 3,35–3,33 (*m*, CONHCH₂); 3,24 (*t*, *J* = 6,6, NH₂CH₂); 3,04, 2,99 (2*t*, *J* = 6,8, 4 TosNCH₂); 2,82 (*t*, *J* = 6,4, TosNHCH₂); 2,38 (*s*, 2 arom. Me); 2,15–2,13 (*m*, NHCOCH₂); 1,70–1,69, 1,68–1,67 (2*m*, 4 CH₂CH₂CH₂); 1,55 (*q*, *J* = 7,2, CH₂CH₂CH₂); 1,45–1,43 (*m*, 2 CH₂CH₂CH₂); 1,24–1,22 (*m*, 5 CH₂CH₂CH₂). CI-MS (NH₃): 681 (5), 663 (36), 637 (0, [*M* + 1]⁺), 555 (5), 509 (15), 497 (100), 480 (60), 451 (40), 414 (30), 364 (42), 326 (60), 245 (18), 224 (22), 174 (30), 155 (13), 139 (32), 70 (8).

5. Acyl → DL-Alanin. 5.1. Allgemeine Methoden. Methode A. 1. Eine Lsg. von 10 mmol DL-Alanin-ethylester (jeweils frisch hergestellt aus dem Hydrochlorid durch Zugabe einer äquimol. Menge an NaHCO₃-Lsg. in MeOH, gefolgt von Eindampfen) in 50 ml CH₂Cl₂ und 2 ml Pyridin wurde tropfenweise mit 10 mmol Acyl-chlorid in 10 ml CH₂Cl₂ innert 15 min versetzt. Nach Eindampfen und Verteilen des Rückstandes zwischen H₂O und CHCl₃ wurde die org. Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Zur Hydrolyse der so erhaltenen Ester s. A.2.

2. Die Ester (10 mmol) in 100 ml EtOH wurden mit 40 ml 1*N* wässr. NaOH bei 20° 16 h hydrolysiert. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in H₂O gelöst, mit verd. wässr. HCl-Lsg. auf pH 3 gebracht und mit CHCl₃ extrahiert. Zur weiteren Reinigung wurde der Rückstand der org. Phase aus Aceton/H₂O oder EtOH/H₂O umkristallisiert.

Methode B. Zu DL-Alanin (20 mmol) in 12 ml 2*N* wässr. NaOH wurden bei 0° 20 mmol Acyl-chlorid in 10 ml CH₂Cl₂ unter Vibromischung getropft. Durch gleichzeitige Zugabe von 2*N* wässr. NaOH wurde der pH zwischen 7,5 und 9 gehalten. Dann wurde noch 30 min bei 20° weitergerührt, die Lsg. mit konz. HCl-Lsg. auf pH 1 gestellt, die ev. ausgefällte Carbonsäure abfiltriert und zur Vervollständigung mit CHCl₃ extrahiert. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus Aceton/H₂O oder EtOH/H₂O umkristallisiert.

Methode C. Die Säure-Komponente (10 mmol, gelöst in 20 ml abs. THF) wurde unter Ar mit 10 ml (1,4 mmol) Et₃N versetzt und auf –15° gekühlt. Bei –15° wurden 10 mmol ClCOOEt (0,95 ml) zugegetropft und 5 min gerührt. Die vorbereitete Lsg. von 10 mmol (1,54 g) DL-Alanin-ethylester-hydrochlorid in 20 ml THF und 10 mmol Et₃N wurde zugegetropft und das Gemisch anschliessend auf RT. gebracht. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 1*N* HCl, H₂O und 5% NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Trocknen (Na₂SO₄) und Eindampfen der org. Phase lieferte den Ester als farbloses Öl oder Lack. Zur Hydrolyse s. A.2.

Methode D. Die Säure-Komponente und DL-Alanin-ethylester-hydrochlorid (je 10 mmol, gelöst in 20 ml DMF) wurden mit 10 ml (1,4 mmol) Et₃N versetzt. Nach 5 min wurde eine Lsg. von 1,2-Dihydro-2-(isopropoxy)-*N*-(isopropoxy-carbonyl)-chinolin (10 mmol in 5 ml DMF) zugegetropft und 1 d bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde i. HV. abgedampft, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen und mit 1*N* HCl (50 ml), H₂O und 5% NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Zur Hydrolyse s. A.2.

5.2. N-(Cyclohexylcarbonyl)-DL-alanin (**8**). Aus Cyclohexancarboxylchlorid (**7**) nach Methode B 98% freie Säure **8** (nach Methode C 90% Ester). Farblose Kristalle (EtOH, H₂O). Schmp. 177,9–178,2°. IR: 3312 (NH), 2935 (CH), 2850, 1752 (COOH), 1607 (C=O), 1557, 1470, 1393, 1220, 1162 (CONH), 1135, 1060, 960, 934, 830, 687. ¹H-NMR: 5,91 (br. *d*, NH); 4,52 (*quint.*, *J* = 6,9, NHCHMe); 2,17 (*tt*, *J* = 11,9, 3,4, CHCH₂CH₂, Chx); 1,90–1,88, 1,72–1,70 (2*m*, 4 CH₂CH₂CH₂); 1,47 (*d*, *J* = 7,2, CHMe); 1,28–1,26 (*m*, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 176,72, 174,70 (2*s*, 2 CONH); 47,45 (*d*, CH, Ala); 44,73 (*d*, CH, Chx); 29,08, 28,99, 25,32 (3*r*, 3 CH₂CH₂CH₂); 25,26 (*t*, 2 CH₂CH₂CH₂); 17,39 (*q*, Me). CI-MS (NH₃): 217 (5, [*M* + NH₄]⁺), 200 (100, [*M* + 1]⁺), 182 (< 5). Anal. ber. für C₁₀H₁₇NO₃ (199,25): C 60,28, H 8,60, N 7,03; gef.: C 60,31, H 8,77, N 6,87.

5.3. *N*-[(*Naphth-1-yl*)acetyl]-DL-alanin (**13**). Aus Naphthalin-1-essigsäure (**11**) nach *Methode B* 54% freie Säure **13** (nach *Methode A* 24% Ester). Farblose Kristalle (Me₂CO, H₂O). Schmp. 180,4–182,4°. IR: 3362 (NH), 1718 (COOH), 1612 (CO), 1534, 1451, 1340, 1299, 1251, 1217, 1146, 985, 844, 802, 781 (Naphthyl), 654, 619. ¹H-NMR: 7,96–7,85 (*m*, 2 arom. H); 7,68 (*t*, *J* = 8,1, 1 arom. H); 7,56–7,54, 7,47–7,45 (*2m*, 2 arom. H); 7,31–7,29 (*m*, 2 arom. H), 5,85 (*d*, NH); 4,51 (*quint.*, *J* = 7,1, NHCHMe); 2,44 (*s*, arom. CH₂); 1,27 (*d*, *J* = 7,1, CHMe). ¹³C-NMR: 174,27 (*s*, COOH); 171,31 (*s*, CONH); 133,67, 131,82, 130,50 (*3s*, 3 C); 128,42, 128,00, 127,85, 126,21, 125,66, 125,26, 123,35 (*7d*, 7 C); 40,54 (*t*, CH₂); 17,32 (*q*, Me). CI-MS (NH₃): 275 (38, [*M* + NH₄]⁺), 258 (100, [*M* + 1]⁺), 240 (< 5). Anal. ber. für C₁₅H₁₅NO₃ (257,29): C 70,02, H 5,88, N 5,44; gef.: C 70,00, H 5,95, N 5,44.

5.4. *N*-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl]-DL-alanin (**18**). Aus 3,4,5-Trimethoxybenzol-1-essigsäure (**16**) nach *Methode B* 95% freie Säure **18** (nach *Methode D* 73% **18**, nach *Methode C* 60% Ester). IR (NH₄⁺-Salz): 3319, 3230 (NH₄⁺), 2970 (CH), 2840, 1632 (CONH I), 1591 (COO[−]), 1530 (Arom., CONH II), 1510, 1451, 1425, 1401 (COO[−]), 1351, 1331, 1280, 1247 (NH), 1233, 1186, 1166 (CONH), 1127, 995 (MeO), 979, 868 (Arom.), 847, 801, 777, 697, 647, 611. IR (Säure): 3665, 3415, 3000 (CH), 2940 (CH), 2840, 1729 (COOH), 1665 (CONH I), 1593, 1510, 1464, 1426, 1342 (NH), 1183, 1130, 1040, 1002 (MeO), 830 (Arom.), 660. ¹H-NMR: 6,48 (*s*, 2 arom. H); 6,27 (*d*, *J* = 7,2, CONHCH); 4,59 (*quint.*, *J* = 7,2, NHCHMe); 3,855 (*s*, 2 MeO); 3,848 (*s*, MeO); 3,57 (*s*, arom. CH₂); 1,42 (*d*, *J* = 7,2, CHMe). ¹³C-NMR: 174,92 (*s*, COOH); 171,68 (*s*, CONH); 153,18 (*s*, 2 C); 136,86, 129,76 (*2s*, 2 C); 106,26 (*d*, 2 C); 60,54 (*q*, MeO); 55,87 (*q*, 2 MeO); 48,11 (*s*, CH, Ala); 42,99 (*t*, CH₂); 17,58 (*q*, Me, Ala). CI-MS (NH₃): 315 (11, [*M* + NH₄]⁺), 298 (100, [*M* + 1]⁺), 280 (14), 181 (5).

5.5. (±)-*N*-[(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2*H*-1-benzopyran-2-yl)carbonyl]-DL-alanin (**23**). Aus Trolox® (= (*RS*)-3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2*H*-1-benzopyran-2-carbonsäure; **22**) nach *Methode C* 99% Ester, nach Verseifung freie Säure **23** (Diastereoisomerengemisch) braungelbes Harz, hygroskopisch. IR: 3410 (NH), 2938 (CH), 1731 (COOH), 1650 (CONH I), 1530 (CONH II), 1450 (Me), 1373 (CH₂), 1259 (Dihydropyran), 1163 (CONH), 1090 (NH), 1059, 950, 948, 871, 752, 699. ¹H-NMR: 7,51, 7,41 (*2d*, *J* = 6,8 bzw. 7,1, NH); 4,33, 4,30 (*2t*, *J* = 7,3, CH); 2,61–2,54 (*m*, 1 arom. CH₂); 2,28 (*m*, CH₂); 2,18, 2,15, 2,06 (*3s*, 3 arom. Me, Trol); 1,48, 1,47 (*2s*, 1 Me, Trol); 1,40, 1,22 (*2d*, *J* = 7,1, CHMe, Ala). ¹³C-NMR: 174,64, 174,50, 174,39, 174,26 (*4s*, 2 CONH); 145,56, 144,01, 122,19 (*3s*, 3 C); 121,93, 121,87, 119,63, 119,56, 117,49, 117,45 (*6s*, 3 C); 80,67 (*s*, 1 C); 47,81, 47,76 (*2d*, 1 CH, Ala); 29,43, 29,18 (*2t*, 1 CH₂); 23,56, 23,51 (*2q*, 1 Me); 20,21 (*t*, 1 CH₂); 18,05, 17,95 (*2q*, 1 Me, Ala); 12,14, 11,67, 11,20 (*3q*, 3 arom. Me). CI-MS (NH₃): 350 (17), 399 (6, [*M* + NH₄]⁺), 322 (100, [*M* + 1]⁺), 205 (7), 179 (17), 162 (14), 74 (10).

6. *Acyl* → DL-Ala → ω-Xaa → N¹-Spd(Tos)₂, 6.1. (*RS*)-N¹-{N-[N-(Cyclohexylcarbonyl)alanyl]-β-alanyl}-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= (±)-N-[1-{N-[2-{N-[3-{N-(Toluol-4-sulfonyl)-N-{4-{[toluol-4-sulfonyl]amino}butyl]amino}propyl}carbamoyl]ethyl}carbamoyl]ethyl}cyclohexancarboxamid; **9a**). Analog **3.1** wurden aus **6a** (524 mg, 1 mmol) und **8** (240 mg, 1,2 mmol) mit CDI (200 mg, 1,2 mmol) nach SC (SiO₂, AcOEt) 650 mg (92%) **9a** erhalten. Farblose Kristalle (AcOEt). Schmp. 135–138°. IR: 3380, 3000, 2935, 2860, 1660, 1600, 1510, 1500, 1450, 1330, 1240, 1160, 1090, 815, 660. ¹H-NMR: 7,76, 7,65 (*2d*, *J* = 8,3, 4 arom. H); 7,32, 7,31 (*2d*, *J* = 8,3, 4 arom. H); 7,14, 6,63 (*2t*, 2 CONH); 6,33 (*d*, *J* = 7,5, CONHCH); 6,22–6,20 (*m*, SO₂NH); 4,41 (*quint.*, *J* = 7,2, NHCHMe, Ala); 3,58, 3,52 (*2q*, *J* = 5,7, CONHCH₂); 3,41, 3,33 (*2t*, *J* = 7, CONHCH₂); 3,11 (*t*, *J* = 6,5, TosNCH₂); 3,05 (*t*, *J* = 6,7, TosNCH₂); 2,96–2,94 (*m*, TosNHCH₂); 2,44 (*t*, *J* = 4,9, NHCOCH₂); 2,43 (*s*, 2 arom. Me); 2,14 (*tt*, *J* = 12, 3,4, CH₂CH(CO)CH₂, Chx); 1,83 (*quint.*, *J* = 6,6, 6,9, 6 CH₂CH₂CH₂); 1,77–1,75, 1,65–1,63 (*2m*, 2 CH₂CH₂CH₂); 1,34 (*d*, *J* = 7,1, CHMe, Ala); 1,25 (*t*, *J* = 7, CH₂CH₂CH₂, Chx). ¹³C-NMR: 176,27, 173,23, 171,82 (*3s*, 3 CONH); 143,34, 143,12, 137,05, 135,80 (*4s*, 4 C); 129,68, 129,61, 127,00, 126,84 (*4d*, 8 C); 49,11 (*t*, TosNCH₂); 48,81 (*d*, CH, Ala); 47,20 (*t*, TosNCH₂); 44,94 (*d*, CH, Chx); 42,50 (*t*, TosNHCH₂); 37,05 (*t*, NHCOCH₂); 35,78, 35,71 (*2t*, CONHCH₂); 29,51, 29,27, 28,85, 26,41, 26,15 (*5t*, 5 CH₂CH₂CH₂); 25,61, 25,55, 25,50 (*3t*, 3 CH₂CH₂CH₂); 21,37 (*q*, 2 Me, Tos); 18,40 (*q*, Me, Ala). CI-MS: 508 (5), 391 (7), 350 (27), 214 (100), 199 (8), 91 (13). Anal. ber. für C₃₄H₅₁N₅O₇S₂ (705,94): C 57,85, H 7,28, N 9,92; gef.: C 58,08, H 7,08, N 9,99.

6.2. (*RS*)-N¹-{6-[N-(Cyclohexylcarbonyl)alanyl]amino}hexanoyl}-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= (±)-N-[1-{N-[5-{N-[3-{N-(Toluol-4-sulfonyl)-N-{4-{[toluol-4-sulfonyl]amino}butyl]amino}propyl}carbamoyl]ethyl}carbamoyl]ethyl}cyclohexancarboxamid; **9b**). Analog **3.1** wurden aus **6b** (566 mg, 1 mmol) und **8** (250 mg, 1,25 mmol) mit CDI (200 mg, 1,25 mmol) nach SC (SiO₂) 700 mg (93%) **9b** erhalten. Farbloses, viskoses Öl. IR: 3570, 3380, 3000, 2940, 2860, 1730, 1655, 1600, 1510, 1450, 1380, 1330, 1240, 1160, 1090, 815, 700, 660. ¹H-NMR: 7,75, 7,64 (*2d*, *J* = 8,3, 4 arom. H); 7,32–7,30 (*m*, 4 arom. H); 6,75, 6,51 (*2t*, 2 NH); 6,46 (*d*, *J* = 7,6, CHNH₂); 6,05 (*t*, SO₂NH); 4,46 (*t*, *J* = 7,3, NHCHMe, Ala); 3,34 (*q*, *J* = 6,2 CONHCH₂); 3,11, 3,04 (*2t*, *J* = 5,2, 2 TosNCH₂); 2,91 (*q*, *J* = 5,5, TosNHCH₂); 2,5–2,4 (*m*, CH₂CH₂CH₂); 2,43 (*s*, 2 arom. Me); 2,21 (*t*, *J* = 7,2, NHCOCH₂); 1,78 (*quint.*, *J* = 6,6 2 CH₂CH₂CH₂); 1,65 (*quint.*, *J* = 7,3, 2 CH₂CH₂CH₂); 1,53 (*q*, *J* = 7,3, 2

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,37–1,33 (*m*, 4 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,34, 1,24 (2*d*, *J* = 7, Me, Ala); 1,23–1,21 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C -NMR: 176,11, 173,47, 172,67 (3*s*, 3 CONH); 143,28, 142,93, 137,10, 135,89 (4*s*, 4 C); 129,61 129,45, 126,84, 126,74 (4 *d*, 8 C); 48,53 (*t*, TosNCH_2); 48,45 (*d*, CH, Ala); 46,59 (*t*, TosNCH_2); 44,82 (*d*, CH, Chx); 42,36 (*t*, TosNHCH_2); 38,98 (*t*, NHCOCH_2); 36,47, 36,12 (2*t*, 2 CONHCH_2); 29,40, 29,28, 28,61, 28,37, 26,06, 25,76, 25,52, 25,42, 25,42, 25,38, 24,99 (11*t*, 11 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 21,23 (*q*, 2 Me, Tos); 18,35 (*q*, Me, Ala). ESI-MS: 770 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 748 (40, $[\text{M} + \text{I}]^+$). DCI-MS: 748 (62, $[\text{M} + \text{I}]^+$), 594 (73), 369 (73), 243 (45), 224 (27), 199 (29), 174 (60), 156 (48), 139 (100).

6.3. (RS)- N^1 -{11-{[N-(Cyclohexylcarbonyl)alanyl]amino}undecanoyl}- N^4 , N^8 -bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= ($\pm$)-N-{1-[N-{10-{[N-{3-{[N-(Toluol-4-sulfonyl)-N-{4-{[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino}propyl]carbamoyl}decyl]carbamoyl}ethyl]cyclohexanecarboxamid; **9c**}. Analog **3.1** wurden aus **6c** (0,5 g, 0,8 mmol) und **8** (200 mg, 1 mmol) mit CDI (185 mg, 1,1 mmol) 280 mg (43%) **9c** erhalten. Farbloses Wachs. IR: 3420, 3000, 2930, 2860, 1730, 1655, 1600, 1510, 1450, 1375, 1330, 1240, 1160, 1090, 1045, 815, 710, 660 ^1H -NMR: 7,74, 7,65 (2*d*, *J* = 8,2, 4 arom. H); 7,31, 7,30 (2*d*, *J* = 8, 4 arom. H); 6,63–6,61 (*m*, CONH); 6,44 (*d*, *J* = 7, CONHCH); 6,34 (*t*, CONH); 5,53 (br. *s*, SO_2NH); 4,50 (*q*, *J* = 7,1, NHCHMe , Ala); 3,35 (*q*, *J* = 6,2, CONHCH_2); 3,21 (*q*, *J* = 6,8, CONHCH_2); 3,12 (*t*, *J* = 6,6, TosNCH_2); 3,06 (*t*, *J* = 7, TosNCH_2); 2,94–2,92 (*m*, TosNHCH_2); 2,43 (*s*, 2 arom. Me); 2,20 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 1,9–1,7 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,7–1,55, 1,55–1,4 (2*m*, 4 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,4–1,2 (*m*, 5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,34 (*d*, *J* = 7, CHMe, Ala). ^{13}C -NMR: 175,81, 173,38, 172,49 (3*s*, 3 CONH); 142,86, 142,46, 136,87, 135,61 (4*s*, 4 C); 129,27, 129,08, 126,49, 126,41 (4*d*, 8 C); 47,99 (*d*, CH, Ala); 48,11, 46,06 (2*t*, 2 TosNCH_2); 44,36 (*d*, CH, Chx); 42,05 (*t*, TosNHCH_2); 39,00 (*t*, NHCOCH_2); 36,08 (*t*, 2 CONHCH_2); 28,97 (*t*, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28,86 (*t*, 4 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28,78 (*t*, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28,57, 26,32, 26,04, 25,29 (4*t*, 4 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25,09 (*t*, 3 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 20,92 (*q*, 2 Me, Tos); 18,15 (*q*, Me, Ala). CI-MS: 819 (15, $[\text{M} + \text{I}]^+$), 664 (21), 491 (21), 439 (69), 383 (51), 243 (41), 199 (25), 182 (14), 174 (71), 156 (51), 154 (14), 139 (100), 128 (26). Anal. ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ (818,15): C 61,66, H 8,25, N 8,56; gef.: C 61,92, H 7,99, N 8,55.

6.4. (RS)- N^1 -{N-[N-(Naphth-1-yl)acetyl]alanyl}- β -alanyl}- N^4 , N^8 -bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= ($\pm$)-N-{1-[N-{2-[N-{3-[N-(Toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl]carbamoyl}-ethyl]carbamoyl}ethyl]naphthalin-1-acetamid; **14a**}. Analog **3.2** wurden aus **6a** (524 mg, 1 mmol) und **13** (310 mg, 1,2 mmol) mit ClCO_2Et (150 mg, 1,2 mmol) nach SC (SiO_2 , AcOEt) 420 mg (55%) **14a** erhalten. Farblose Kristalle. Schmp. 105°. IR: 3400, 3000, 2930, 2860, 1660, 1600, 1510, 1330, 1160, 1090, 815, 660. ^1H -NMR: 7,94–7,92, 7,88–7,86 (2*m*, 2H, Nph); 7,82 (*d*, *J* = 7,8, 1H, Nph); 7,73, 7,65 (2*d*, *J* = 8,2, 4H, Tos); 7,54–7,47 (*m*, 2H, Nph); 7,45–7,40 (2*d*, *J* = 7,8, 2H, Nph); 7,32–7,30 (*m*, 4H, Tos); 6,48–6,46 (*m*, CONH); 6,22 (*t*, *J* = 6, 2 CONH); 5,41–5,39 (*m*, SO_2NH); 4,52–4,48 (*m*, NHCHMe); 4,0 (*s*, arom. CH_2); 3,36–3,34, 3,16–3,14 (2*m*, 2 CONHCH_2); 3,12–3,08, 3,02–2,98 (2*m*, 2 TosNCH_2); 2,92–2,90 (*m*, TosNHCH_2); 2,44 (*s*, 2 arom. Me); 2,21 (*t*, *J* = 6, NHCOCH_2); 1,77–1,75, 1,63–1,61, 1,52–1,50 (3*m*, 3 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,22 (*d*, *J* = 7, CHMe, Ala). ^{13}C -NMR: 173,75, 172,02, 170,93 (3*s*, 3 CONH); 143,33, 142,96, 137,06, 135,84 (4*s*, 4C, Tos); 133,73, 131,91 (2*s*, 2C, Nph); 130,90, 130,81 (2*s*, 1C, Nph); 129,64, 129,47, 126,86, 126,78 (4*d*, 8C, Tos); 128,63, 128,07, 127,94, 126,31, 125,76, 125,44, 123,49 (7*d*, 7C, Nph); 48,71 (*d*, CH, Ala); 48,63, 46,50 (2*t*, 2 TosNCH_2); 42,35 (*t*, TosNHCH_2); 40,97, 39,29 (2*t*, 2 NHCOCH_2); 36,52, 36,27 (2*t*, 2 CONHCH_2); 28,53, 26,35, 25,55 (3*t*, 3C); 21,30 (*q*, 2 Me, Tos); 17,99 (*q*, Me, Ala). CI-MS: 637 (44), 454 (100).

6.5. (RS)- N^1 -{6-{[N-(Naphth-1-yl)acetyl]alanyl}amino}hexanoyl}- N^5 , N^8 -bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= ($\pm$)-N-{1-[N-{5-[N-{3-[N-(Toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl]carbamoyl}pentyl]carbamoyl}ethyl]naphthalin-1-acetamid; **14b**}. Analog **3.1** wurden aus **6b** (566 mg, 1 mmol) und **13** (370 mg, 1,4 mmol) mit CDI (230 mg, 1,42 mmol) nach SC 770 mg (96%) **14b** erhalten. Blassgelbes Öl. IR: 3400, 3000, 2940, 2870, 1730, 1660, 1600, 1510, 1450, 1330, 1240, 1160, 1090, 815, 660. ^1H -NMR: 7,95–7,93, 7,86–7,84, 7,83–7,81 (3*m*, 3 arom. H, Nph); 7,74, 7,65 (2*d*, *J* = 8, 4 arom. H, Tos); 7,52–7,50, 7,44–7,42 (2*m*, 2 arom. H, Nph); 7,32–7,28 (*m*, 4 arom. H, Tos); 6,4 (*t*, NH); 6,33 (*d*, *J* = 7,7, CHNH); 5,76 (*t*, SO_2NH); 4,44 (*quint.*, NHCHMe , Ala); 4,03 (*s*, arom. CH_2); 3,30 (*q*, CONHCH_2); 3,13–3,07 (*m*, CONHCH_2 , TosNCH_2); 3,04 (*t*, *J* = 5, TosNCH_2); 2,89 (*q*, *J* = 6,3, TosNHCH_2); 2,42 (*s*, 2 arom. Me); 2,16 (*t*, *J* = 7,2, 2H); 1,75 (*q*, *J* = 6,7, 4H); 1,61 (*t*, *J* = 7,3, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,52–1,50, 1,40–1,38 (2*m*, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,27, 1,22 (2*d*, *J* = 3,3 bzw. 7, Me, Ala). ^{13}C -NMR: 173,40, 172,19, 170,88 (3*s*, 3 CONH); 143,17, 142,84, 137,02, 135,84 (4*s*, 4C, Tos); 133,60, 131,86, 131,04 (3*s*, 3C, Nph); 129,52, 129,38, 126,75, 126,65 (4*d*, 8C, Tos); 128,46, 127,79, 127,79, 126,11, 125,66, 125,31, 123,50 (7*d*, 7C, Nph); 48,81 (*t*, TosNHCH_2); 48,39 (*d*, CH, Ala); 46,45, 42,27 (2*t*, 2 TosNCH_2); 40,63, 38,86 (2*t*, 2 NHCOCH_2); 36,36, 35,95 (2*t*, 2 CONHCH_2); 28,49, 28,38, 26,23, 25,89, 25,63, 24,85 (6*t*, 6C); 21,14 (*q*, 2 Me, Tos); 18,01 (*q*, Me, Ala). ESI-MS: 828 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 806 (50, $[\text{M} + \text{I}]^+$). DCI-MS: 806 (10, $[\text{M} + \text{I}]^+$), 652 (7), 479 (11), 427 (37), 348 (40), 243 (23), 174 (83), 156 (49), 139 (100), 70 (52). Anal. ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ (806,06): C 62,58, H 6,88; gef.: C 63,53, H 6,81.

6.6. (RS)-N¹-{11-[N-(Naphth-1-yl)acetyl]alanyl}amino}undecanoyl-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= (±)-N-{1-[N-{10-[N-{3-[N-(Toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]-propyl}carbamoyl]decyl}carbamoyl}ethyl}naphthalin-1-acetamid; **14c**). Analog **3.I** wurden aus **6c** (0.5 g, 0.8 mmol) und **13** (257 mg, 1 mmol) mit CDI (190 mg, 1.1 mmol) nach SC 160 mg (23%) **14c** erhalten. Farblose Kristalle. Schmp. 94.6–97.1°. IR: 3400, 3000, 2930, 2860, 1660, 1600, 1510, 1450, 1330, 1240, 1160, 1090, 815, 660. ¹H-NMR: 7.96–7.94, 7.87–7.85 (2m, 2 arom. H, Nph); 7.80 (d, J = 8.4, arom. H, Nph); 7.73, 7.65 (2d, 4 arom. H, Tos); 7.49 (t, J = 4.7, arom. H, Nph); 7.44–7.42 (m, arom. H, Nph); 7.4–7.28 (m, 4 arom. H, Tos); 6.38–6.34 (m, 3 CONH); 5.61–5.59 (m, SO₂NH); 4.46 (quint., J = 7.2, NHCHMe, Ala); 4.01 (s, arom. CH₂, Nph); 3.32 (q, J = 6.2, CONHCH₂); 3.09 (t, J = 6.5, CONHCH₂); 3.05 (t, J = 6, TosNCH₂); 3.03 (t, J = 6.9, TosNCH₂); 2.89 (q, J = 6.9, TosNHCH₂); 2.41 (s, 2 arom. Me); 2.18 (t, J = 7.5, NHCOCH₂); 1.73 (t, J = 6.5, 2H); 1.63–1.61, 1.60–1.58, 1.50–1.48 (3m, 3 CH₂CH₂CH₂); 1.28–1.26 (m, 2 CH₂CH₂CH₂); 1.22–1.20 (m, 5 CH₂CH₂CH₂); 1.21 (d, J = 6.9, CHMe, Ala). ¹³C-NMR: 173.41, 171.98, 170.67 (3s, 3 CONH); 143.08, 142.70, 136.90, 135.69 (4s, 4 C, Tos); 133.47, 131.75, 131.00 (3s, 3 C, Nph); 129.44, 129.26, 126.65, 126.56 (4d, 8 C, Tos); 128.36, 127.66, 127.66, 125.96, 125.45, 125.19, 123.42 (7d, 7 C, Nph); 48.56 (d, CH, Ala); 48.32, 46.21 (2t, 2 TosNCH₂); 42.16 (t, TosNHCH₂); 40.50, 39.07 (2t, 2 NHCOCH₂); 36.29, 36.08 (2t, 2 CONHCH₂); 28.98, 28.91, 28.81 (3t, 6 CH₂CH₂CH₂); 28.39, 26.36, 26.14, 25.54, 25.41 (5t, 5 CH₂CH₂CH₂); 21.11 (q, 2 Me, Tos); 18.10 (q, Me, Ala). CI-MS: 877 (100, [M + 1]⁺), 720 (< 5), 637 (10), 240 (81), 156 (31). Anal. ber. für C₄₇H₆₅N₅O₇S₂ (876.20): C 64.43, H 7.48; gef.: C 64.36, H 7.46.

6.7. (RS)-N¹-{N-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl]alanyl}-β-alanyl-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= (±)-3,4,5-Trimethoxy-N-{1-[N-{2-[N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]-propyl}carbamoyl}ethyl}benzol-1-acetamid; **19a**). Analog **3.I** wurden aus **6a** (175 mg, 0.33 mmol) und **18** (110 mg, 0.35 mmol) mit CDI (55 mg, 0.35 mmol) nach SC (SiO₂, AcOEt) 176 mg (67%) **19a** erhalten. Farbloses Wachs. IR: 3400, 3000, 2930, 2860, 1730, 1660, 1590, 1510, 1460, 1420, 1330, 1240, 1160, 1130, 1090, 1045, 1000, 815, 700, 660. ¹H-NMR: 7.76, 7.64 (2d, J = 7.7, 4 arom. H, Tos); 7.32–7.30 (m, 4 arom. H, Tos); 6.54 (s, 2 arom. H, Tmp); 6.42 (t, CONH); 6.36 (d, J = 7.3, CONHCH); 6.21 (t, CONH); 5.37 (t, SO₂NH); 4.38 (q, J = 7, NHCHMe); 3.84 (s, 2 MeO); 3.82 (s, MeO); 3.53 (s, arom. CH₂, Tmp); 3.38–3.36 (m, CONHCH₂); 3.17 (t, J = 6.5, TosNCH₂); 3.05 (t, TosNCH₂); 2.96 (q, J = 5.6, TosNHCH₂); 2.44 (s, 2 arom. Me); 2.31–2.29 (m, NHCOCH₂); 1.80 (quint., J = 6.4, CH₂CH₂CH₂); 1.64–1.62, 1.53–1.51 (2m, 2 CH₂CH₂CH₂); 1.28 (d, J = 7.3, CHMe). ¹³C-NMR: 173.12, 171.56, 170.85 (3s, 3 CONH); 152.96 (s, 3 C, Tmp); 143.18, 142.93, 136.87, 135.60 (4s, 4 C); 129.52, 129.42, 126.77, 126.62, 106.18 (5d, 10 C); 60.44 (q, MeO); 55.85 (q, 2 MeO); 49.0 (d, CH, Ala); 49.0, 47.0 (2t, 2 TosNCH₂); 42.27 (t, TosNHCH₂); 38.28 (t, NHCOCH₂); 36.0 (t, 2 CONHCH₂); 28.56, 26.20, 26.0 (3t, 3 CH₂CH₂CH₂); 21.16 (q, 2 Me, Tos); 18.73 (q, Me, Ala). ESI-MS: 826 (25, [M + Na]⁺), 804 (100, [M + 1]⁺), 696 (20).

6.8. (RS)-N¹-{6-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl]alanyl}alanyl}amino}hexanoyl-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= (±)-3,4,5-Trimethoxy-N-{1-[N-{5-[3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]-propyl}carbamoyl}pentyl}benzol-1-acetamid; **19b**). Analog **3.I** wurden aus **6b** (187 mg, 0.33 mmol) und **18** (105 mg, 0.34 mmol) mit CDI (55 mg, 0.35 mmol) nach SC (SiO₂, AcOEt) 242 mg (87%) **19b** erhalten. Farbloses Öl. IR: 3400, 3000, 2930, 2860, 1730, 1660, 1590, 1510, 1460, 1420, 1330, 1240, 1160, 1130, 1090, 1045, 1000, 815, 700, 660. ¹H-NMR: 7.74, 7.65 (2d, J = 8.2, 4 arom. H); 7.32–7.30 (m, 4 arom. H); 6.63 (d, J = 7.6, CHNH); 6.57 (t, J = 5.7, NH); 6.51 (s, 2 arom. H, Tmp); 6.42, 5.97 (2t, J = 6 bzw. 6.2, 2NH); 4.46 (quint., J = 7.2, 7, NHCHMe); 3.83 (s, 2 MeO); 3.82 (s, MeO); 3.50 (s, CH₂); 3.34 (q, J = 6.3, CONHCH₂); 3.16–3.14 (m, TosNCH₂, CONHCH₂); 3.03 (quint., TosNCH₂); 2.90 (q, J = 6.2, TosNHCH₂); 2.43 (s, 2 arom. Me); 2.19 (t, J = 7.2, NHCOCH₂); 1.76 (quint., J = 6.6, 2 CH₂CH₂CH₂); 1.64 (quint., J = 7.6, 2 CH₂CH₂CH₂); 1.55–1.51 (m, 2 CH₂CH₂CH₂); 1.33 (d, J = 7, CHMe). ¹³C-NMR: 173.36, 172.27, 170.81 (3s, 3 CONH); 153.10, 143.30, 142.98, 137.01, 135.82, 130.52 (6s, 6 C); 129.61, 129.46, 126.83, 126.73, 106.27 (5d, 10 C); 40.54 (q, MeO); 55.95 (q, 2 MeO); 48.82 (d, CH, Ala); 48.59, 46.67 (2t, 2 TosNCH₂); 43.33 (Tmp–CH₂); 42.38 (t, TosNHCH₂); 39.01 (t, NHCOCH₂); 36.51, 36.07 (2t, 2 CONHCH₂); 28.67, 28.55, 26.34, 26.01, 25.78, 24.92 (6t, 6 CH₂CH₂CH₂); 21.23 (q, 2 Me, Tos); 18.27 (q, Me, Ala). ESI-MS: 868 (40, [M + Na]⁺), 846 (100, [M + 1]⁺).

6.9. (RS)-N¹-{11-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl]alanyl}amino}undecanoyl-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= (±)-3,4,5-Trimethoxy-N-{1-[N-{10-[N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]-propyl}carbamoyl]decyl}carbamoyl}ethyl}benzol-1-acetamid; **19c**). Analog **3.I** ergaben sich aus **6c** (0.5 g, 0.8 mmol) und **18** (300 mg, 1 mmol) mit CDI (185 mg, 1.1 mmol) 300 mg (41%) **19c**. Farbloses Öl. IR: 3400, 3000, 2930, 2860, 1730, 1660, 1590, 1510, 1460, 1420, 1330, 1240, 1160, 1130, 1090, 1045, 1000, 815, 700, 660. ¹H-NMR: 7.71, 7.64 (2d, J = 8.2, 4 arom. H, Tos); 7.30–7.28 (m, 4 arom. H, Tos); 6.75–6.73, 6.58–6.56 (2m, 2 CONH); 6.48 (s, 2 arom. H, Tmp); 6.41–6.39 (m, CONH); 5.78 (br. s, SO₂NH); 4.47 (quint., J = 7.2, NHCHMe); 3.805 (s, 2 MeO); 3.800 (s, MeO); 3.48 (s, arom. CH₂, Tmp); 3.30 (q, J = 6, CONHCH₂); 3.15

(*quint.*, $J = 5,6$, CONHCH₂); 3,08 (*t*, $J = 6,6$, TosNCH₂); 3,04 (*t*, $J = 6,9$, TosNCH₂); 2,88 (*q*, $J = 5$, TosNHCH₂); 2,40 (*s*, 2 arom. Me); 2,17 (*t*, $J = 7,4$, NHCOCH₂); 1,72 (*t*, $J = 6,4$, CH₂CH₂CH₂); 1,61–1,57, 1,53–1,42 (2*m*, 4CH₂CH₂CH₂); 1,32–1,22 (*m*, 5CH₂CH₂CH₂); 1,25 (*d*, $J = 6,9$, CHMe). ¹³C-NMR: 173,25, 171,99, 170,50 (3*s*, 3 CONH); 152,54 (*s*, 3 C, Tmp); 142,83, 142,44, 136,69, 135,47, 130,41 (5*s*, 5 C); 129,20, 129,02, 126,38, 126,30, 105,77 (5*d*, 10 C); 48,41 (*d*, CH, Ala); 47,97, 45,90 (2*t*, 2 TosNCH₂); 42,73 (*t*, Tmp-CH₂); 41,95 (*t*, TosNHCH₂); 38,92 (*t*, NHCOCH₂); 35,93 (*t*, 2 CONHCH₂); 28,63 (*t*, 6CH₂CH₂CH₂); 28,16, 26,15, 25,91, 25,26, 25,17 (5*t*, 5CH₂CH₂CH₂); 20,81 (*q*, 2 Me, Tos); 17,93 (*q*, Me, Ala). DCI-MS: 916 (4, [M + 1]⁺), 762 (3), 665 (3), 537 (20), 480 (16), 253 (70), 174 (100), 156 (51), 139 (94).

6.10. (RS,RS)- und (RS,SR)-N¹-[N-{(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)carbonyl}alanyl]-β-alanyl]-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-N-{1-[N-{2-[N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino}propyl}carbamoylethyl}carbamoylethyl]-2H-1-benzopyran-2-carboxamid; **24a**). Analog 3.1 wurden aus **6a** (524 mg, 1 mmol) und **23** (386 mg, 1,2 mmol) mit CDI (0,2 g, 1,23 mmol) 470 mg (57%) **24a** erhalten. Gelbliches Harz. IR: 3600, 3400, 3000, 2930, 2870, 1730, 1660, 1600, 1510, 1450, 1370, 1330, 1260, 1240, 1160, 1090, 815, 700, 660. ¹H-NMR: 7,75, 7,64 (2*d*, $J = 8,2$, 4 arom. H); 7,34–7,32 (*m*, 4 arom. H); 7,10 (*d*, $J = 7,1$, CONHCH); 6,97, 6,74 (2*t*, 2 CONH); 6,47 (*d*, $J = 8,5$, CONHCH); 5,46 (*t*, SO₂NH); 4,4–4,3 (*m*, NHCHMe); 3,55, 3,36 (2*m*, 2 CONHCH₂); 3,12 (*t*, TosNCH₂); 3,05 (*t*, $J = 6,8$, TosNCH₂); 2,96–2,94 (*m*, TosNHCH₂); 2,62–2,58 (*m*, arom. CH₂, Trol); 2,46–2,44 (*m*, NHCOCH₂); 2,44, 2,43 (2*s*, 2 arom. Me, Tos); 2,32–2,28 (2*m*, CH₂, Trol); 2,22 (*s*, arom. Me, Trol); 2,18, 2,13 (2*s*, 1 arom. Me, Trol); 2,09, 2,05 (2*s*, 1 arom. Me, Trol); 1,80–1,78, 1,67–1,65 (2*m*, 2CH₂CH₂CH₂); 1,59, 1,51 (2*s*, 1 Me, Trol); 1,57–1,55 (*m*, CH₂CH₂CH₂); 1,33, 1,20 (2*d*, $J = 7$, 1 CHMe). ¹³C-NMR: 174,12, 173,83 (2*s*, 1 CONH); 172,16 (*s*, 1 CONH); 171,65, 171,38 (2*s*, 1 CONH); 145,96, 145,63, 144,32, 143,89 (4*s*, 2 C); 143,23, 142,97, 136,85, 135,65 (4*s*, 4 C); 129,57, 129,46, 126,82, 126,68 (4*d*, 8 C); 122,03, 121,83, 121,79, 121,43 (4*s*, 2 C); 119,39 (*s*, 1 C); 117,68, 117,28 (2*s*, 1 C); 77,98, 77,60 (2*s*, C=O); 48,73, 48,50 (2*t*, TosNCH₂); 48,39, 48,26 (2*d*, 1 CH, Ala); 46,75, 46,45 (2*t*, TosNCH₂); 42,29 (*t*, TosNHCH₂); 36,68 (*t*, NHCOCH₂); 35,71, 35,43 (2*t*, 2 CONHCH₂); 29,32, 29,23, 29,19 (3*t*, 1 C); 28,61, 26,23, 25,85 (3*t*, 3CH₂CH₂CH₂); 24,43, 23,66 (2*t*, 1 C); 21,22 (*q*, 2 Me, Tos); 20,40, 20,16 (2*t*, 1 C); 18,50, 18,20 (2*q*, Me, Ala); 12,49, 12,20, 11,74, 11,51, 11,26, 11,70 (6*q*, 3 Me). ESI-MS: 850 (100, [M + Na]⁺), 828 (85, [M + 1]⁺). Anal. ber. für C₄₁H₅₇N₅O₉S₂ (828,07): C 59,47, H 6,94; gef.: C 58,67, H 7,17.

6.11. (RS,RS)- und (RS,SR)-N¹-[6-[N-{(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)carbonyl}alanyl]amino]hexanoyl]-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-N-{1-[N-{5-[3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl}carbamoylethyl]carbamoylethyl]-2H-1-benzopyran-2-carboxamid; **24b**). Analog 3.1 ergaben sich aus **6b** (0,56 g, 1 mmol) und **23** (0,4 g, 1,25 mmol) mit CDI (200 mg, 1,25 mmol) nach SC (SiO₂) 270 mg (31%) **24b**. Gelbes Harz. IR: 3400, 3000, 2940, 2870, 1770, 1730, 1660, 1600, 1515, 1450, 1370, 1330, 1260, 1240, 1160, 1090, 815, 700, 660. ¹H-NMR: 7,75, 7,65 (2*d*, $J = 8,2$, 4 arom. H); 7,36–7,30 (*m*, 4 arom. H); 4,32–4,28 (*m*, NHCHMe); 3,36 (*t*, CONHCH₂); 3,24 (*q*, CONHCH₂); 3,13, 3,06 (2*t*, 3 TosNCH₂); 2,95 (*q*, $J = 6$, TosNHCH₂); 2,63–2,61 (*m*, arom. CH₂); 2,43 (*s*, 2 arom. Me, Tos); 2,21 (*s*, arom. Me, Trol); 2,21–2,19 (*m*, CH₂, Trol); 2,18 (*s*, arom. Me, Trol); 2,09, 2,05 (2*s*, 1 arom. Me, Trol); 1,79–1,77 (*m*, CH₂CH₂CH₂); 1,67–1,63 (*m*, 2CH₂CH₂CH₂); 1,58, 1,49 (2*s*, 1 Me–C–O, Trol); 1,56–1,52 (*m*, 2CH₂CH₂CH₂); 1,35–1,33 (*m*, CH₂CH₂CH₂); 1,3–1,2 (*m*, Me, Ala). ¹³C-NMR: 173,98, 173,88, 173,62, 173,37, 171,72, 171,54 (6*s*, 3 CONH); 146,13, 145,67, 143,73, 143,69 (4*s*, 2 C); 143,20, 142,85, 136,82, 135,58 (4*s*, 4 C); 129,53, 129,36, 126,70, 126,60 (4*d*, 8 C); 122,22, 121,68 (2*s*, 2 C); 119,95, 119,51, 117,24, 117,06 (4*s*, 2 C); 77,71, 77,41 (2*s*, 1 C=O); 48,45 (*t*, TosNCH₂); 48,22 (*d*, CH, Ala); 46,45 (*t*, TosNCH₂); 42,24 (*t*, TosNHCH₂); 39,00 (*t*, NHCOCH₂); 36,30, 36,01 (2*t*, 2 CONHCH₂); 28,57, 28,50, 26,19, 26,00, 25,78, 25,65, 24,91 (7*t*, 7CH₂CH₂CH₂); 23,56 (*q*, Me); 21,15 (*q*, 2 Me, Tos); 20,40, 20,16 (2*t*, 1 C); 18,55, 18,10 (2*q*, 1 Me, Ala); 12,35, 12,22, 11,71, 11,66, 11,42, 11,28 (6*q*, 3 Me). ESI-MS: 892 (100, [M + Na]⁺), 870 (40, [M + 1]⁺). DCI-MS: 870 (62, [M + 1]⁺), 716 (8), 664 (8), 581 (16), 567 (26), 491 (13), 439 (15), 243 (54), 174 (93), 156 (51), 139 (100).

6.12. (RS,RS)- und (RS,SR)-N¹-[11-[N-{(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)carbonyl}alanyl]amino]undecanoyl]-N⁴,N⁸-bis(toluol-4-sulfonyl)spermidin (= 3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-N-{1-[N-{10-[N-{3-[N-(toluol-4-sulfonyl)-N-{4-[(toluol-4-sulfonyl)amino]butyl}amino]propyl}carbamoylethyl]carbamoylethyl]-2H-1-benzopyran-2-carboxamid; **24c**). Analog 3.1 wurde aus **6c** (0,5 g, 0,8 mmol) und **23** (321 mg, 1 mmol) mit CDI (185 mg, 1,1 mmol) nach SC (SiO₂) 210 mg (28%) **24c** erhalten. Gelbes Harz. IR: 3610, 3410, 3000, 2930, 2860, 1730, 1660, 1600, 1515, 1450, 1370, 1330, 1250, 1160, 1090, 1045, 815, 660. ¹H-NMR: 7,75, 7,65 (2*d*, $J = 8,2$, 4 arom. H); 7,32–7,30 (*m*, 4 arom. H); 7,06, 6,75 (2*d*, $J = 7,5$ bzw. 8,2, CONHCH); 6,25–6,23 (*m*, 2 CONH); 5,65 (*t*, SO₂NH); 4,37 (*quint.*, $J = 7,1$, NHCHMe); 3,36 (*q*, $J = 6,2$, CONHCH₂); 3,24–3,22 (*m*, CONHCH₂); 3,12 (*t*, $J = 6,4$, TosNCH₂); 3,06 (*t*, $J = 7$, TosNCH₂); 2,95–2,93 (*m*, TosNHCH₂); 2,61 (*q*, $J = 6,6$, arom. CH₂, Trol); 2,44 (*s*, 2 arom. Me, Tos); 2,32–2,28, 1,92–1,88 (2*m*, CH₂, Trol);

2,21, 2,19, (2s, 2 arom. Me, Trol); 2,19–2,17 (*m*, NHCOCH_2); 2,10, 2,09 (2s, 1 arom. Me, Trol); 1,76 (*t*, $J = 6,4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,64–1,62 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,55–1,53 (*m*, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,54, 1,50 (2s, 1 Me, Trol); 1,51–1,49 (*m*, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,36, 1,21 (2*d*, $J = 7, 1$, CHMe); 1,28–1,20 (*m*, $5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C -NMR: 173,99, 173,96, 173,61, 173,57, 171,61, 171,49 (6s, 3 CONH); 145,94, 145,66, 143,64, 143,58 (4s, 2C); 143,1, 142,7, 136,9, 135,6 (4s, 4C); 129,44, 129,27, 126,63, 126,55 (4*d*, 8C); 122,36, 122,22, 121,62, 121,59, 119,61, 119,47 (6s, 3C); 116,95 (*s*, 1C); 77,43, 77,33 (2s, C–O); 48,32 (*t*, TosNCH_2); 48,18 (*d*, CH, Ala); 46,26 (*t*, TosNCH_2); 42,20 (*t*, TosNHCH_2); 39,22 (*t*, NHCOCH_2); 36,27, 36,15 (2*t*, 2CONHCH_2); 29,25, 29,17 (2*t*, 1C); 28,98, 28,85 (2*t*, $5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28,40, 26,43, 26,35, 26,17, 25,57, 25,41 (6*t*, $6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 23,74, 23,47 (2*q*, 1Me); 21,08 (*q*, 2Me, Tos); 20,08, 20,03 (2*t*, 1C); 18,48, 18,18 (2*q*, 1Me, Ala); 12,15, 11,62 (2*q*, 2Me); 11,24, 11,19 (2*q*, 1Me). CI-MS: 940 (70, $[M + 1]^+$), 786 (5), 637 (< 5), 561 (< 5), 391 (75), 321 (15), 304 (27), 243 (37), 224 (28), 174 (80), 156 (52), 139 (100).

7. *Acyl* $\rightarrow$ DL-Ala $\rightarrow$ ω -Xaa- N^1 -Spd. 7.1. *Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der N-Tosyl-Gruppen.* Die Enttosylierung der Verbindungen **9a–c**, **14a–c**, **19a–c** und **24a–c** gelang wie üblich [10] auf elektrolytischem Weg. Unter Ar wurden 0,1–0,9 mmol Vorläufer (nähere Angaben hierzu s. Tab. 1), gelöst im Katholyt (1,1 g $(\text{Me}_4\text{N})\text{Cl}$ in 100 ml EtOH, 0,1M), unter Rühren bei 5° potentiostatisch (–2,4 V vs. GKE) in einer geteilten Zelle elektrolysiert. Kathode, Hg-Pool; Anode, Graphit-Stab. Nach Erreichen des Grundstromes (60–90 min) wurde der Katholyt abgetrennt, eingedampft, in 10 ml H_2O aufgenommen, mit K_2CO_3 gesättigt und erschöpfend mit CH_2Cl_2 extra-

Tab. 1. Enttosylierungen der aus **6a–c** erhaltenen Vorläufer **9**, **14**, **19** und **24** der Spintoxin-Analoga **10**, **19**, **20** und **25**

Edukt	Eingesetzte Menge [mmol]	Produkt	Rohausbeute [%]	Reinausbeute [%]
9a	0,760	10a	82	42
b	0,869	b	78	70
c	0,257	c	62	45
14a	0,272	15a	60	40
b	0,930	b	84	45
c	0,183	c	77	46
19a	0,654	20a	65	35
b	0,524	b	95	78
c	0,259	c	97	68
24a	0,568	25a	98	59
b	0,272	b	71	24
c	0,166	c	98	44

Tab. 2. R_f -Werte der Toxin-Analoga **10a–c**, **15a–c**, **20a–c** und **25a–c**. Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_4\text{OH}$ 7:3:1.

	a ($n = 2$)	b ($n = 5$)	c ($n = 10$)
10 (Cyclohexylcarbonyl)	0,155	0,233	0,310
15 ((Naphth-1-yl)acetyl)	0,386	0,250	0,344
20 ((3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl)	0,203	0,261	0,338
25 ((3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-yl)carbonyl)	0,223	0,269	0,349

hiert. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen erhielt man einen farblosen Rückstand, welcher direkt in das entsprechende Dihydrochlorid übergeführt und umkristallisiert bzw. zur weiteren Reinigung chromatographiert wurde (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_4\text{OH}$ 78:19:3). Die gereinigten Endprodukte erwiesen sich selbst in Form ihrer Dihydrochloride als teilweise sehr instabil beim Aufbewahren bei RT. Angaben zu den zwölf analog verlaufenden Reaktionen und Produkten sind in Tab. 1 und 2 zusammengestellt. Alle Schmp.-Angaben beziehen sich auf die Hydrochloride.

7.2. (RS)- N^1 -[N-(N-(Cyclohexylcarbonyl)alanyl)- β -alanyl]spermidin (= ($\pm$)-N-[1-{N-[2-{N-[3-{(4-Aminobutyl)amino}propyl}carbonyl]ethyl}carbonyl]ethyl}cyclohexancarboxamid; **10a**). EI-MS: 398 (11), 397 (15, M^+), 379 (12), 354 (33), 353 (20), 339 (53), 335 (20), 325 (17), 310 (15), 297 (16), 285 (11), 283 (17), 270 (13), 253

(23), 243 (45), 235 (8), 226 (20), 216 (11), 187 (10), 182 (27), 172 (11), 169 (57), 158 (47), 155 (35), 154 (32), 147 (16), 145 (9), 143 (10), 141 (11), 129 (22), 115 (33), 112 (23), 101 (41), 98 (20), 89 (22), 87 (20), 84 (90), 83 (78), 72 (44), 70 (54), 69 (21), 56 (17), 55 (42), 44 (100), 41 (23).

7.3. (RS)-N¹-{6-[N-(Cyclohexylcarbonyl)alanyl]amino}hexanoyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{5-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}decyl}carbamoyl}ethyl}cyclohexancarboxamid; **10b**). Schmp. (EtOH/MeOH) 234,8–235,5°. EI-MS: 439 (5, M⁺), 422 (8), 421 (8), 395 (10), 381 (16), 367 (6), 352 (7), 339 (7), 325 (6), 312 (6), 285 (24), 268 (23), 242 (5), 228 (7), 214 (13), 200 (39), 197 (18), 187 (11), 183 (15), 182 (14), 171 (14), 157 (11), 155 (22), 154 (18), 144 (13), 131 (12), 129 (10), 115 (16), 111 (14), 101 (14), 98 (19), 87 (12), 84 (100), 83 (58), 72 (24), 70 (39), 69 (11), 56 (16), 55 (33).

7.4. (RS)-N¹-{11-[N-(Cyclohexylcarbonyl)alanyl]amino}undecanoyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{10-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}decyl}carbamoyl}ethyl}cyclohexancarboxamid; **10c**). Schmp. (EtOH) 237,0–237,7°. EI-MS: 509 (15, M⁺), 492 (10), 491 (12), 466 (15), 465 (20), 451 (35), 438 (9), 437 (9), 423 (9), 422 (10), 382 (10), 365 (7), 356 (21), 355 (52), 338 (26), 323 (12), 312 (8), 310 (9), 298 (14), 285 (10), 284 (21), 270 (56), 243 (11), 242 (13), 241 (22), 227 (17), 214 (14), 201 (34), 200 (21), 187 (18), 183 (13), 182 (18), 170 (10), 155 (36), 154 (24), 129 (12), 126 (12), 115 (28), 112 (32), 111 (25), 110 (11), 101 (25), 100 (12), 98 (27), 97 (11), 87 (18), 84 (100), 83 (63), 72 (34), 70 (65), 56 (19), 55 (35), 44 (91).

7.5. (RS)-N¹-{N-[N-(Naphth-1-yl)acetyl]alanyl}-β-alanyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{2-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}ethyl}carbamoyl}ethyl}naphthalin-1-acetamid; **15a**).

7.6. (RS)-N¹-{6-[N-(Naphth-1-yl)acetyl]alanyl]amino}hexanoyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{5-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}pentyl}carbamoyl}ethyl}naphthalin-1-acetamid; **15b**). EI-MS: 497 (< 1, M⁺), 484 (9), 483 (7), 482 (11), 481 (17), 480 (9), 462 (7), 409 (9), 267 (8), 239 (6), 210 (17), 196 (16), 183 (7), 168 (11), 153 (12), 141 (41), 139 (47), 128 (23), 126 (34), 115 (17), 111 (17), 98 (56), 84 (100), 70 (26), 55 (13), 44 (53), 43 (16), 42 (21), 41 (19).

7.7. (RS)-N¹-{11-[N-(Naphth-1-yl)acetyl]alanyl]amino}undecanoyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{10-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}decyl}carbamoyl}ethyl}naphthalin-1-acetamid; **15c**). EI-MS: 571 (10), 569 (10), 568 (9, [M + 1]⁺), 554 (8), 553 (7), 552 (10), 551 (14), 550 (7), 355 (10), 341 (15), 213 (10), 310 (10), 298 (10), 284 (8), 270 (28), 267 (9), 256 (7), 253 (7), 241 (15), 239 (8), 227 (12), 214 (11), 201 (18), 200 (16), 183 (14), 168 (15), 155 (7), 153 (7), 145 (9), 144 (14), 143 (10), 142 (22), 141 (46), 140 (9), 139 (21), 131 (15), 130 (11), 129 (25), 128 (25), 127 (10), 126 (24), 125 (8), 115 (24), 112 (16), 111 (10), 110 (10), 101 (17), 100 (8), 99 (10), 98 (36), 87 (14), 85 (12), 84 (100), 72 (31), 70 (50), 69 (13), 58 (10), 57 (15), 56 (24), 55 (25), 44 (97), 43 (29), 42 (25), 41 (29).

7.8. (RS)-N¹-{N-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl]alanyl]-β-alanyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{2-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}ethyl}carbamoyl}ethyl}-3,4,5-trimethoxybenzol-1-acetamid; **20a**). CI-MS (NH₃): 496 (100, [M + 1]⁺).

7.9. (RS)-N¹-{6-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl]alanyl]amino}hexanoyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{5-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}pentyl}carbamoyl}ethyl}-3,4,5-trimethoxybenzol-1-acetamid; **20b**). Schmp. (EtOH/Et₂O) 186,3–187,5°. EI-MS: 537 (11, M⁺), 520 (26), 519 (26), 502 (17), 479 (13), 461 (9), 450 (6), 271 (7), 242 (6), 208 (100), 200 (19), 193 (10), 181 (80), 167 (12), 139 (20), 126 (22), 98 (23), 84 (93), 70 (34), 44 (54).

7.10. (RS)-N¹-{11-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetyl]alanyl]amino}undecanoyl}spermidin (= (±)-N-{1-[N-{10-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}decyl}carbamoyl}ethyl}-3,4,5-trimethoxybenzol-1-acetamid; **20c**). Schmp. (EtOH/Et₂O) 186,3–187,5°. EI-MS: 607 (< 5, M⁺), 590 (16), 589 (13), 572 (27), 500 (6), 355 (6), 341 (9), 310 (8), 298 (5), 270 (13), 241 (8), 208 (60), 181 (52), 169 (16), 139 (29), 126 (39), 112 (17), 98 (44), 84 (100), 72 (19), 70 (35), 55 (19). CI-MS (NH₃): 622 (6), 608 (14), 605 (10), 591 (61), 573 (33), 537 (6), 519 (26), 501 (18), 414 (23), 400 (70), 382 (100), 329 (11), 311 (43), 72 (10).

7.11. (RS,RS)- und (RS,SR)-N¹-{N-[N-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)carbonyl]alanyl]-β-alanyl}spermidin (= N-{1-[N-{2-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}ethyl}-carbamoyl}ethyl}-3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-carboxamid; **25a**). EI-MS: 519 (< 3, M⁺), 502 (16), 356 (11), 339 (55), 320 (30), 267 (17), 205 (100), 189 (13), 169 (6), 112 (19), 84 (17), 69 (9).

7.12. (RS,RS)- und (RS,SR)-N¹-{6-[N-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)carbonyl]alanyl]amino}hexanoyl}spermidin (= N-{1-[N-{5-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}-pentyl}carbamoyl}ethyl}-3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-carboxamid; **25b**). CI-MS (NH₃): 562 (100, [M + 1]⁺).

7.13. (RS,RS)- und (RS,SR)-N¹-{11-[N-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)carbonyl]alanyl]amino}undecanoyl}spermidin (= N-{1-[N-{10-[N-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}carbamoyl}decyl}carbamoyl}ethyl}-3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-carboxamid; **25c**). CI-MS (NH₃): 700 (15), 681 (20), 664 (45, [M + 2 NH₃]⁺), 648 (90, [M + NH₃]⁺), 632 (100, [M + 1]⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M.E. Adams, 'Synaptic Ion Channel Toxins from Spider Venoms', in 'Neurotox '88: Molecular Basis of Drugs & Pesticide Action', Ed. G. G. Lunt, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988, S.49; M.E. Adams, R.L. Carney, F.E. Enderlin, E.T. Fu, M.A. Jarema, J.P. Li, C.A. Miller, D.A. Schooley, M.J. Shapiro, V.J. Venema, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *148*, 678; Y. Aramaki, T. Yasuhara, T. Higashijima, M. Yoshioka, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *Proc. Jpn. Acad., B* **1986**, *62*, 359; Y. Aramaki, T. Yasuhara, N. Kawai, T. Nakajima, in 'Peptide Chem. 1987', Eds. T. Shiba und S. Sakakibara, Osaka, 1988, S.163; Y. Aramaki, T. Yasuhara, K. Shimazaki, N. Kawai, T. Nakajima, *Biomed. Res.* **1987**, *8*, 241; A. Schäfer, H. Benz, W.J. Fiedler, A. Guggisberg, S. Bienz, M. Hesse, 'Polyamine Toxins from Spiders and Wasps', in 'The Alkaloids', Ed. G.A. Cordell, Academic Press, London, 1993, Vol. 32, in Vorbereitung; A. T. Eldefrawi, M.E. Eldefrawi, K. Konno, N.A. Mansouri, K. Nakanishi, E. Oltz, P.N.R. Usherwood, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 4910; F.G. Fischer, H. Bohn, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *603*, 232; R. Goodnow, A. Konno, M. Niwa, T. Kallimopoulos, R. Bukownik, D. Lenares, K. Nakanishi, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3267; E.V. Grishin, T.M. Volkova, A.S. Arseniev, *Bioorg. Khim.* **1988**, *14*, 883; E.V. Grishin, T.M. Volkova, A.S. Arseniev, O.S. Reshetova, V.V. Onoprienko, L.G. Magazanik, S.M. Antonov, I.M. Federo-rova, *ibid.* **1986**, *12*, 1121; E.V. Grishin, T.M. Volkova, A.S. Arseniev, *Toxicon* **1989**, *27*, 541; V.J. Jasys, P.R. Kelbaugh, D.M. Nason, D. Phillips, K.J. Rosnack, N.A. Saccomano, J.G. Stroh, R.A. Volkmann, *Eur. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6696; L.G. Magazanik, S.M. Antonov, I.I. Federova, T.M. Volkova, E.V. Grishin, *Biol. Membr.* **1986**, *3*, 1204; G.B. Quistad, C.C. Reuter, W.S. Skinner, P.A. Dennis, S. Suwanrumpha, E.W. Fu, *Toxikon* **1991**, *29*, 329; G.B. Quistad, S. Suwanrumpha, M.A. Jarema, M.J. Shapiro, W.S. Skinner, G.C. Jamieson, A. Lui, E.W. Fu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *169*, 51; N.A. Saccomano, R.A. Volkmann, *Eur. Pat. Nr. 359 357 (CA: 1990, 114, 207832r)*; N.A. Saccomano, R.A. Volkmann, *Eur. Pat. Nr. 436 332 (CA: 1992, 115, 231996p)*; W.S. Skinner, P.A. Dennis, A. Lui, R.L. Carney, G.B. Quistad, *Toxicon* **1990**, *28*, 541; T. Toki, T. Yasuhara, Y. Aramaki, N. Kawai, T. Nakajima, *Biomed. Res.* **1988**, *9*, 75; T. Toki, T. Yasuhara, Y. Aramaki, K. Osawa, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *ibid.* **1988**, *9*, 421; P.N.R. Usherwood, 'Comments on the Action of Polyamine Spider Toxins on Insects with Particular Reference to Argiotoxin 636', in 'Neurotox '88: Molecular Basis of Drugs & Pesticide Action', Ed. G. G. Lunt, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988, S.383; P.N.R. Usherwood, I.R. Duce, A. Dell, G.W. Taylor, *Eur. Pat. Nr. 0208523 (CA: 1987, 107, 46299k)*; M. Yoshioka, N. Narai, N. Kawai, M. Numata, T. Nakajima, *Biogenic Amines* **1990**, *7*, 375.
- [2] M. Bruce, R. Bukownik, A.T. Eldefrawi, M.E. Eldefrawi, R. Goodnow, T.A. Kallimopoulos, K. Konno, K. Nakanishi, M. Niva, P.N.R. Usherwood, *Toxikon* **1990**, *28*, 1333; E.K. Michaelis, V. Thai, S. Gosh, S.L. Early, C. Decedue, 'Purification of an Inhibitor of Brain Synaptic Membrane Glutamate Binding Sites from the Venom of the Spider *Araneus gemma*', in 'Neurotox '88: Molecular Basis of Drugs & Pesticide Action', Ed. G. G. Lunt, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988, S.83; I.J. Reynolds, *Br. J. Pharmacol.* **1991**, *103*, 1373; N.A. Saccomano, R.A. Volkmann, H. Jackson, N. Parks, *Ann. Rep. Med. Chem.* **1989**, *24*, 287; P.N.R. Usherwood, 'Comments on the Action of Polyamide Spider Toxins on Insects with Particular Reference to Argiotoxin 636', in 'Neurotox '88: Molecular Basis of Drugs & Pesticide Action', Ed. G. G. Lunt, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988, S.383; P.N.R. Usherwood, H. Sudan, C. Standley, I.S. Blagbrough, B.W. Bycroft, A.J. Mather, 'Mechanisms of Neurotoxicity of Low Molecular Weight Spider Toxins', in 'V. Internat. Congr. Toxicol., Basic Science in Toxicology', Eds. G.N. Volans, J. Sims, F.M. Sullivan und P. Turner, Taylor & Francis, 1990, S.569; T. Nakajima, T. Yasuhara, N. Kawai, 'Animal Toxins of Low Molecular Mass', in 'Neurotox '88: Molecular Basis of Drugs & Pesticide Action', Ed. G. G. Lunt, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988, S.77; T. Piek, *Comp. Biochem. Physiol., C: Comp. Pharmacol. Toxicol.* **1990**, *96*, 223; T. Piek, R.H. Fokkens, H. Karst, C. Kruk, A. Lind, J. Van Marle, T. Nakajima, N.M.M. Nibbering, H. Shinozaki, W. Spanjer, Y.C. Tong, 'Polyamine-like Toxins – a New Class of Pesticides?', in 'Neurotox '88: Molecular Basis of Drugs & Pesticide Action', Ed. G. G. Lunt, Elsevier, Amsterdam, 1988, S.61; H. Jackson, T.N. Parks, *Ann. Rev. Neurosci.* **1989**, *12*, 405.
- [3] Y. Hashimoto, Y. Endo, K. Shudo, Y. Aramaki, N. Kawai, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3511; D.M. Nason, V.J. Jasys, P.R. Kelbaugh, D. Phillips, N.A. Saccomano, R.A. Volkmann, *ibid.* **1989**, *30*, 2337; T.L. Shih, J. Ruiz-Sanchez, H. Mrozik, *ibid.* **1987**, *28*, 6015; T. Teshima, T. Matsumoto, M. Miyagawa, T. Wakamiya, T. Shiba, N. Narai, M. Yoshioka, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3819; T. Teshima, T. Wakamiya, Y. Aramaki, T. Nakajima, N. Kawai, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3509; T. Teshima, T. Wakamiya, T. Shiba, Y. Aramaki, T. Nakajima, 'Peptide Chemistry 1987', Eds. T. Shiba und S. Sakakibara, Osaka, 1988, S.367; E.A. Yelin, B.F. de Macedo, V.V. Onoprienko, N.E. Osokina, O.B. Tikhomirowa, *Bioorg. Khim.* **1988**, *14*, 704.

- [4] L. Kovács, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1909.
- [5] R. Wälchli, Dissertation, Universität Zürich, 1986; R. Wälchli, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 2181.
- [6] a) J. A. Davies, C. H. Hasall, I. H. Rogers, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1358; b) M. Rothe, F.-W. Kunitz, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609, 88.
- [7] T. Asami, H. Kagechika, Y. Hashimoto, K. Shudo, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *Biomed. Res.* **1989**, 10, 185; T. Asami, H. Kageuchi, Y. Hashimoto, K. Shudo, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, 'Peptide Chem. 1989', Eds. T. Shiba und S. Sakakibara, Osaka, 1990, S. 231.
- [8] 'Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie', Ed. E. Wünsch, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, Band 15/2, P. Stelzel, S. 171.
- [9] R. Paul, G. W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4596.
- [10] F. Vešník, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 654.
- [11] M. Hesse, H. Meier, B. Zech, 'Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie', 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, 1991; M. Matsuo, S. Urano, *Tetrahedron* **1976**, 32, 229.