

## 188. Synthese der Spermidin-Alkaloide ( $\pm$ )-Inandenin-10-ol, Inandenin-10-on und ( $\pm$ )-Oncinotin

von Stefan Bienz<sup>1)</sup>, Armin Guggisberg, Rudolf Wälchli und Manfred Hesse\*

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

Herrn Prof. Dr. Duilio Arigoni zum 60. Geburtstag gewidmet

(1. IX. 88)

### Syntheses of the Spermidine Alkaloids ( $\pm$ )-Inandenin-10-ol, Inandenin-10-one, and ( $\pm$ )-Oncinotine

New syntheses of the title compounds using two-ring-enlargement reactions are described. Starting from the aldehyde **1**, the corresponding 4'-aza derivative **15** could be obtained by reductive amination with the appropriate and protected spermidine derivative **14** (Scheme 4). Enlargement of the carbocyclic ring in **15** by five members gave, after further transformations, the hydroxylactam **18**. Transamidation of **18**, the second ring-enlargement step, led to ( $\pm$ )-inandenin-10-ol (**7**; 22.9% overall yield) and, after oxidation, to inandenin-10-one (**8**; 22.5%, overall yield). ( $\pm$ )-Oncinotine **6** was synthesized by two pathways (Scheme 6): protection of the terminal NH<sub>2</sub> group by treatment with the *Nefkens* reagent and replacement of the OH group by Cl gave **24**, which by thermal transamidation followed by direct ring closure led to the oncinothine derivative **26**. The same intermediate could be obtained in higher yield *via* **28** by oxidation and protection of **18** followed by transamidation and reductive ring closure. Treatment of **26** with hydrazine finally gave ( $\pm$ )-oncinothine **6** in 15.9% overall yield.

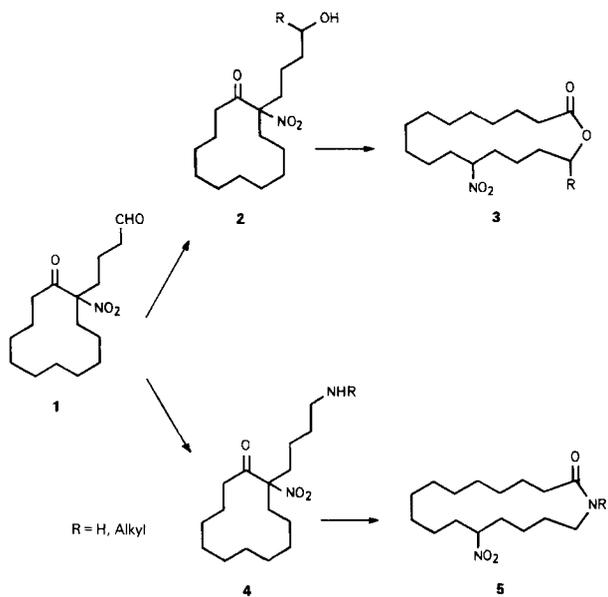
Durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion oder reduktive Alkylierung lassen sich aus dem kürzlich beschriebenen Aldehyd **1** [1] Alkohole vom Typ **2** gewinnen, welche in einer Ringerweiterungsreaktion unter Einbau von fünf Gliedern die macrocyclischen Lactone vom Typ **3** geben (Schema 1). Durch reduktive Aminierung von **1** sind auch Amine des Typs **4** zugänglich, die in einer analogen Ringerweiterung zu den macrocyclischen Lactamen **5** führen [2]. Diese Reaktion stellt einen neuen Zugang zu den Titelverbindungen dar, worüber wir im folgenden berichten. Die genannten Spermidin-Alkaloide wurden aus *Oncinotis*-Arten (Pflanzenfamilie Apocynaceae) isoliert, Inandenin-10-ol aus *O. nigra* M. PICH. und Inandenin-10-on sowie Oncinotin aus *O. nitida* BENTH. [3].

**Retrosynthetische Betrachtungen.** – Die in Schema 2 dargestellte Retrosynthese von Oncinotin (**6**) enthält Inandenin-10-ol (**7**) und Inandenin-10-on (**8**) als Vorstufen. Letztere könnten durch zwei aufeinanderfolgende Ringerweiterungen analog zu der früher beschriebenen Synthese von Deoxoinandenin [4] hergestellt werden [5]. Im Gegensatz zu jener Synthese müsste man jedoch einen 17gliedrigen Vorläufer des Typs **9** – mit einer funktionellen Gruppe am künftigen C-Atom C(10)<sup>2</sup> – herstellen. Will man die für die *Zip*-Reaktion notwendige NO<sub>2</sub>-Gruppe als Vorläufer dieser funktionellen Gruppe verwenden, kann **9** nicht durch die bereits gut untersuchte Erweiterung um vier Glieder

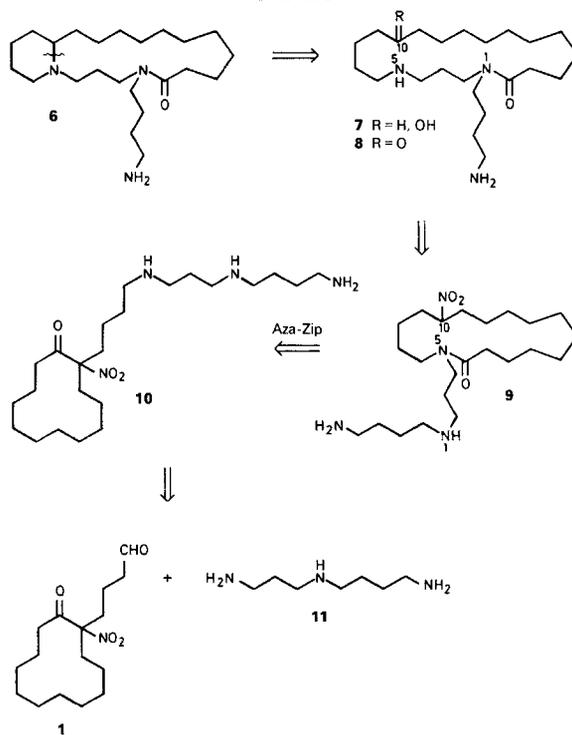
<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von *St. B.*, Universität Zürich, 1987.

<sup>2)</sup> Inandenin-Numerierung; systematische Nomenklatur im *Exper. Teil*.

Schema 1

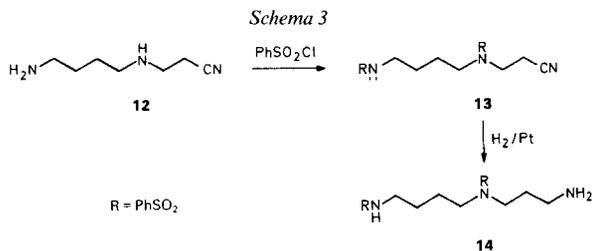


Schema 2



([ $n + 4$ ]-Aza-Zip-Reaktion), sondern durch die [ $n + 5$ ]-Aza-Zip-Reaktion (s. *Schema 1*) aus **10** aufgebaut werden. Als Ausgangsmaterialien dienen die partiell geschützte Spermidin-Einheit **11** und 1-Nitro-2-oxocyclododecan-butylaldehyd (**1**).

**Spermidin-Teil.** – Das partiell geschützte Spermidin-Derivat **14** wurde analog [4] hergestellt (*Schema 3*). Ausgehend von der Verbindung **12** wurde durch deren Behandlung mit  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  in gesättigter wässriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung das  $N,N'$ -geschützte Nitril **13** (97%) erhalten.



Die Verwendung der entsprechenden Ts-geschützten Verbindung schien nicht ratsam zu sein, da frühere Erfahrungen bei Umamidierungen in stark basischem Medium vermuten lassen, dass das Vorhandensein einer zusätzlichen aciden Gruppe (benzyliche Protonen der Ts-Gruppe) die gewünschte Ringerweiterung stören könnten [6].

Die Reaktionstemperatur musste bei der Umsetzung mit  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  allerdings, im Gegensatz zur Reaktion mit  $\text{TsCl}$  [4], durch anfängliches Kühlen mit Eiswasser bei *ca.*  $0^\circ$  gehalten werden. Wurde nicht gekühlt, so bildete sich in erheblicher Menge das entsprechende  $N,N,N'$ -Trisulfonamid.

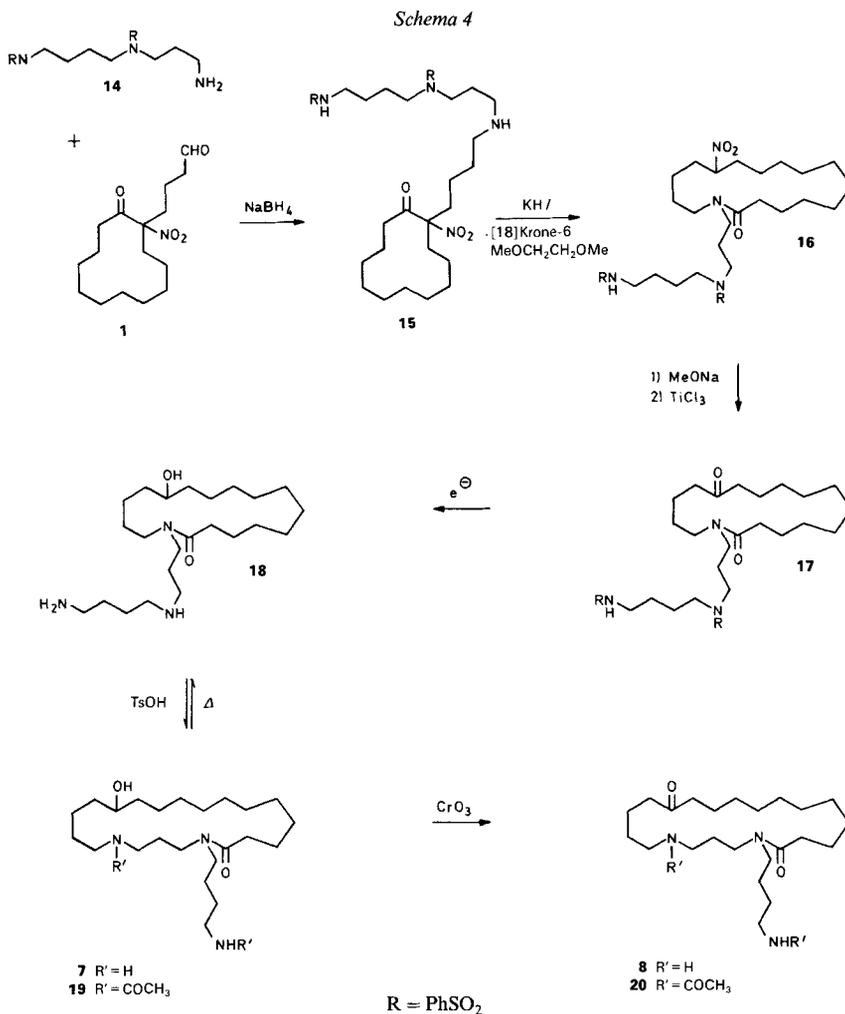
Die Reduktion des Nitrils **13** zum primären Amin **14** erfolgte mit  $\text{H}_2$  (3 atm)/ $\text{PtO}_2$  in  $\text{EtOH}/\text{HCl}$ . Diese Methodik stellt bezüglich der Ausbeute (83%) eine deutliche Verbesserung gegenüber der früher angewendeten dar (CN-Reduktion mit  $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ ; 62% Ausbeute [4]).

**Inandenine 7 und 8.** – Durch reduktive Aminierung des Aldehyds **1** mit dem partiell geschützten Spermidin-Derivat **14** ( $\text{NaBH}_4$  in  $\text{EtOH}$  bei  $0^\circ$ ) wurde das Triamin **15** in 66% Ausbeute gewonnen (*Schema 4*). Die Behandlung von **15** mit 3 Äquiv.  $\text{KH}$  und [18]Krone-6 in 1,2-Dimethoxyethan bei  $23^\circ$  lieferte das gewünschte Lactam **16** in 60% Ausbeute.

Die Verwendung von  $\text{NaBH}_4$  bei der Umsetzung von **1** und **14** anstelle von  $\text{NaCNBH}_3$ , welches früher bei analogen Reaktionen eingesetzt wurde [4], erwies sich als vorteilhaft: Die bei dieser Reaktion gebildeten Amino-Bor-Komplexe liessen sich wesentlich milder hydrolysieren, und eine Verminderung der Chemo-selektivität war infolge der geringen Reaktivität der Ring-(C=O)-Gruppe nicht zu beobachten [1]. Ohne Zusatz von Kronen-Ethern musste zur Umlagerung **15**→**16** mehrere Stunden unter Rückfluss (1,2-Dimethoxyethan/ $\text{KH}$ ) gekocht werden, wodurch die Ausbeute an **16** nur bei *ca.* 20% lag.

Das Nitro-Lactam **16** wurde durch eine modifizierte *Nef*-Reaktion – Behandlung mit  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$  und anschliessender Reduktion mit  $\text{TiCl}_3/\text{NaOAc}$  – in das Keto-lactam **17** übergeführt (82%). Letzteres lieferte bei elektrolytischer Abspaltung der  $\text{PhSO}_2$ -Schutzgruppen (potentiostatisch bei  $-2,3$  V [7]) unter gleichzeitiger Reduktion der Keto-Gruppe zum sekundären Alkohol die Verbindung **18** (98%).

Die Umlagerung von **18** in das isomere Inandenin-10-ol (**7**) wurde unter verschiedenen Bedingungen untersucht (vgl. [8]). Sowohl die rein thermische als auch die säure- oder



basen-katalysierte Reaktion der 17gliedrigen Vorstufe führte zu Gleichgewichtsgemischen aus **18** und dem ringerweiterten Produkt **7**. Das ebenfalls mögliche, doppelt ringerweiterte 26gliedrige Lactam bildete sich unter diesen Bedingungen nicht. Dies war auch nicht zu erwarten, da Umamidierungen an *N*-(4-Aminobutyl)lactamen über 7gliedrige bicyclische Zwischenstufen bekannterweise nur sehr schlecht ablaufen [9]. Die besten Ausbeuten an **7** lieferte schliesslich die 7stündige Behandlung von **18** mit 0,8 Äquiv. TsOH in siedendem Xylol. Dabei entstanden **18** und **7** in einem Gleichgewichtsverhältnis von *ca.* 2:3 ohne Bildung von Nebenprodukten.

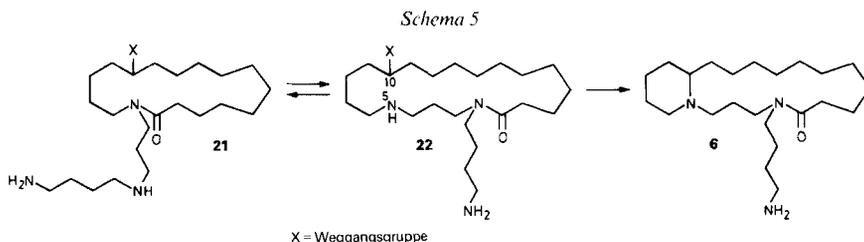
Ein ähnliches Verhältnis zugunsten von **7** wurde bei der Behandlung des Dihydrochlorids von **18** mit 1 Äquiv. Hünig-Base ((*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt) in siedendem DMF erreicht, allerdings wurden unter diesen Bedingungen die endständigen NH<sub>2</sub>-Gruppen teilweise formyliert. Durch Behandlung des Rohgemisches mit 5proz. HCl/MeOH konnten die *N*-Formyl-Gruppen in der Folge wieder abgespalten werden [10].

Die Trennung der Verbindungen **7** und **18** erwies sich als äusserst schwierig. Bereits DC-Untersuchungen zeigten, dass sich die Laufeigenschaften solcher Ring-/Kettenisomerer Verbindungen nur geringfügig voneinander unterscheiden (vgl. [4]). Nur an *Polygram-SIL-N-HR-UV<sub>254</sub>*-Fertigfolien (SiO<sub>2</sub> auf Kunststoff) konnten sie mit einem frisch hergestellten Gemisch von CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:1 (untere Phase) als Elutionsmittel nach zweimaligem Entwickeln getrennt werden. Präparativ wurde ihre Trennung mittels HPLC durchgeführt (vgl. *Exper. Teil*). So wurde (±)-Inandenin-10-ol (**7**) schliesslich nach fünfmaligem Durchlaufen der Prozedur Isomerisierung/HPLC-Trennung in einer Ausbeute von 72% (22,9% bezogen auf **1**) gewonnen. Die physikalischen Eigenschaften von **7** sind, ausser der optischen Drehung, fast gleich mit denjenigen des natürlichen Gemisches aus Inandenin-10-ol, -11-ol, und -13-ol, welches aus *Oncinotis nigra* isoliert und bisher nicht getrennt wurde [3] [11]<sup>3</sup>).

Die Behandlung von **7** mit dem *Jones*-Reagenz [13] in AcOH führte zu Inandenin-10-on (**8**; 98%; 22,5% bezogen auf **1**), einer Verbindung die nur als Dihydrochlorid chemisch stabil ist. Durch Acetylierung von **8** oder besser durch CrO<sub>3</sub>-Oxidation von **19** wurde das *N,N'*-Diacetyl-Derivat **20** gewonnen, welches spektroskopisch mit dem *N,N'*-Diacetyl-Derivat von **8** natürlichen Ursprungs, gewonnen durch Acetylierung eines basischen Extraktes aus *Oncinotis nitida* [14] und anschliessende chromatographische Trennung desselben, identisch ist<sup>4</sup>).

(±)-**Oncinotin** (**6**). – Die Synthese von (±)-**Oncinotin** (**6**) stellte ein unerwartet schwieriges Problem dar. Wir hofften zunächst, **6** in einer Eintopfreaktion direkt aus einem 17gliedrigen Vorläufer des Typs **21** durch Umamidierung und anschliessendem Ringschluss zwischen N(5) und C(10) des intermediär gebildeten 21gliedrigen Lactams **22** zu erhalten (*Schema 5*). Durch die Bildung von **6** im zweiten Schritt würde die Verbindung **22** dem im chemischen Gleichgewicht stehenden Gemisch **21/22** (s. o.) entzogen und dadurch die aufwendige Trennung von **21/22** vermieden. Diesbezügliche Experimente führten jedoch nicht zum Erfolg<sup>5</sup>). Erst durch selektiven Schutz der primären NH<sub>2</sub>-Gruppe wurde das Synthesziel erreicht.

Behandlung von **18** mit dem *Nefkens*-Reagenz [15] lieferte das endständig geschützte Hydroxydiaminolactam **23** (89%), welches mit SOCl<sub>2</sub> quantitativ zum entsprechenden

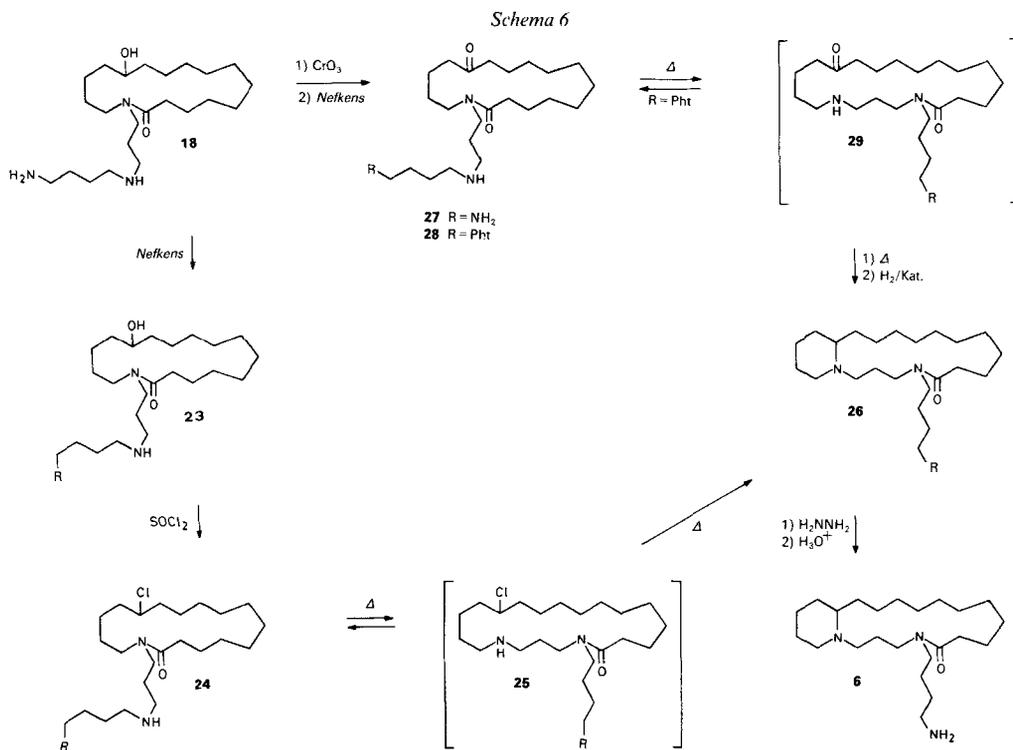


<sup>3</sup>) Über die chromatographische Trennung dieses Gemisches (als *N,N'*-Diacetyl-Derivate) und die chromatographische Korrelation des aus synthetischem racemischem **7** durch Acetylierung gewonnenen Produktes **19** mit der entsprechenden Verbindung natürlichen Ursprungs wird in einer späteren Arbeit berichtet [12].

<sup>4</sup>) Bezüglich der chromatographischen Korrelation mit dem Naturprodukt s. [12].

<sup>5</sup>) Untersuchungen, welche die Zusammenhänge klären sollen, sind im Gange.

Chloro-Derivat **24** reagierte. Dieses wurde als Dihydrochlorid in Diphenylether 'schockartig' auf 240° erwärmt und nach genau 4,5 min zum Abkühlen auf Eis gegossen. Chromatographisch wurde neben wenig Ausgangsmaterial **24** und Spuren vom ringerverweiterten Chlorolactam **25**<sup>6)</sup> als Hauptkomponente das Oncinotin-Derivat **26** (38%) gewonnen. Offensichtlich führten die forcierten Reaktionsbedingungen zu teilweiser Zersetzung des Ausgangsmaterials und der Produkte.



Auch die ursprünglich geplante Oncinotin-Synthese (vgl. *Schema 2*) liess sich nach selektivem Schutz der primären  $\text{NH}_2$ -Gruppe verwirklichen (*Schema 6*): Oxidation von **18** mit *Jones*-Reagenz [12] in AcOH ergab in 92% Ausbeute das 17gliedrige Ketolactam **27**, welches durch Behandlung mit dem *Nefkens*-Reagenz [15], analog zur Bildung von **23**, zum endständig als Phthalimid geschützten Diaminolactam **28** (97%) umgesetzt wurde. Die thermische Überführung von **28** in **29**, welches vermutlich dem Gleichgewicht unter Bildung des Vorläufers von **26** entzogen wird, erfolgte unter weit weniger energiereichen Bedingungen als die entsprechende Reaktion mit dem Chloro-Derivat **24**. Kochen von **28** mit katalytischer Menge TsOH in Xylol lieferte nach 70 min eine einzige basische Verbindung, die im DC als **29**<sup>7)</sup> identifiziert wurde. Ohne weitere Reinigung wurde das

<sup>6)</sup> Verbindung **25** wurde als chromatographische Vergleichssubstanz in sehr kleiner Menge durch Behandlung von **7** mit  $\text{SOCl}_2$  hergestellt.

<sup>7)</sup> Verbindung **29** wurde zu chromatographischen Vergleichszwecken in sehr kleiner Menge durch Behandlung von **7** mit dem *Nefkens*-Reagenz, gefolgt von *Jones*-Oxidation, hergestellt.

Reaktionsgemisch basisch gestellt und mit  $H_2$  (1 atm) in Gegenwart von Pd/C hydriert (74% Ausbeute). Die Verbindung **26** wurde auf diesem Weg in insgesamt 58,9% Ausbeute (bezogen auf **18**), also günstiger als über den alternativen Weg *via* Chlorolactam **24** (33,8% Ausbeute), gewonnen.

Durch Hydrazinolyse von **26** wurde die Synthese von ( $\pm$ )-Oncinotin (**6**; Ausbeute 85%; 15,9% bezogen auf **1**) abgeschlossen. Die Identifizierung von **6** erfolgte chromatographisch und spektroskopisch durch Vergleich mit früher synthetisiertem Oncinotin [16], welches seinerzeit mit natürlichem Oncinotin korreliert worden war. Die NMR-spektroskopischen Daten von natürlichem (–)-Oncinotin ((–)-**6**), welches nur in kleinen Mengen rein aus *Oncinotis nitida* gewonnen werden konnte [17], sind nie vollständig publiziert worden. Deshalb war ein direkter Vergleich der NMR-Daten nicht möglich, so dass das hier synthetisierte **6** mit dem früher hergestellten **6** verglichen wurde.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt.

#### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die für Reaktionen verwendeten Lsgm. wurden vorgängig getrocknet (ausser EtOH: 99,5%), die Lsgm. für die Aufarbeitungen und Chromatographien destilliert. Alle Reaktionen wurden unter Ar oder  $N_2$  durchgeführt. Trocknung der org. Extrakte mit  $MgSO_4$ . Molekularsiebe von *Union Carbide*. Chromatographien: Säulenchromatographie an Kieselgel **60** (*Merck*, 70–230 und 230–400 'mesh'). Schmp.: *Mettler FP-5/FP-52*. IR-Spektren: *Perkin-Elmer 297* oder *Perkin-Elmer 781*; in  $CHCl_3$ ; Angaben in  $cm^{-1}$ . NMR-Spektren: *Varian XL-200*; in  $CDCl_3$ ;  $\delta$  in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ );  $^1H$ -NMR bei 200 MHz,  $J$  in Hz;  $^{13}C$ -NMR bei 50,4 MHz, Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. MS: *Varian MAT 112 S*; in  $m/z$ ; EI = Elektronenstossionisation, Intensitäten  $\geq 20\%$  und charakteristische Signale ab  $m/z$  40; CI = Chemische Ionisation, Reaktandgas = Isobutan.

**1. Spermidin-Derivat 14.** – 1.1. *4-(Benzolsulfonyl)-8-[ (benzolsulfonyl)amino]-4-azaoctannitril (13)*. In 50 ml ges.  $K_2CO_3$ -Lsg. wurden 2,5 g (17,7 mmol) 8-Amino-4-azaoctannitril (**12**) [4] suspendiert und bei 0° 6,9 g (39,7 mmol)  $PhSO_2Cl$  zugetropft. Dann wurde auf 60° erwärmt und 90 min gerührt. Nach Abkühlen wurde mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, der Extrakt mit  $H_2O$  und ges.  $NaCl$ -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie ( $CH_2Cl_2/MeOH$  10:1): 7,20 g (97%) **13**, blassgelbes hochviskoses Öl, welches langsam kristallisierte. Schmp. (EtOAc/Hexan) 83,5–84,7°. IR (Film): 3300 (br.), 3075, 2950, 2880, 2260, 1590, 1485, 1450s, 1430, 1375, 1335s (br.), 1295, 1275, 1165s (br.), 1095s, 1075, 1030, 1005, 965, 890, 850, 760, 740, 695.  $^1H$ -NMR: 8,02–7,46 ( $m$ , 10 H); 5,08–5,02 ( $t$ -artiges  $m$ , NH, mit  $D_2O$  austauschbar); 3,36–3,29 ( $t$ -artiges  $m$ ,  $CH_2(3)$ ); 3,16–3,10 ( $t$ -artiges  $m$ ,  $CH_2(5)$ ); 3,01–2,91 ( $q$ -artiges  $m$ ,  $CH_2(8)$ ); 2,74–2,67 ( $t$ -artiges  $m$ ,  $CH_2(2)$ ); 1,67–1,51 ( $m$ , 4 H); Entkopplungsexperiment: 1,6 ppm: 3,16–3,10 ( $m \rightarrow s$ ), 3,01–2,91 ( $m \rightarrow s$ ).  $^{13}C$ -NMR: 139,77, 138,15 (2s); 133,08, 132,54 (2d); 129,33, 129,07, 127,09, 126,86 (4d, je 2 C); 117,79 (s, CN); 49,18, 44,58, 42,42 (3t,  $CH_2N$ ); 26,18, 25,43, 18,99 (3t). EI-MS: 421 (1,  $M^+$ ), 280 (22,  $[M - SO_2Ph]^+$ ), 210 (57), 141 (75), 77 (100), 70 (34), 51 (25), 42 (24). Anal. ber. für  $C_{19}H_{23}N_3O_4S_2$  (421,54): C 54,14, H 5,50, N 9,97, S 15,21; gef.: C 54,41, H 5,45, N 10,00, S 15,45.

1.2. *4-(Benzolsulfonyl)-8-[ (benzolsulfonyl)amino]-4-azaocetylamin (14)*. In einer Lsg. von 3,5 ml konz. wässr. HCl-Lsg. und 100 ml EtOH wurden 350 mg  $PtO_2$  suspendiert und 1 h bei 23° unter  $H_2$  (3 atm) geschüttelt. Nach Zugabe von 5,0 g (11,2 mmol) **13** wurden weitere 16 h bei 3 atm hydriert (DC-Kontrolle). Das Gemisch wurde über *Celite* filtriert, eingeeengt und über Kieselgel filtriert ( $CHCl_3/MeOH$  100:1, mit  $NH_3$  gesättigt). Kristallisation (EtOAc/Hexan): 4,0 g (83%) **14**, farblose Kristalle. Schmp. 101,6–102,5°. IR (KBr): 3420 (br.), 3360, 3300, 3065, 2940, 2870, 2700 (br.), 1600, 1590, 1470, 1445, 1380, 1335s, 1320s, 1305s, 1290, 1230, 1155s, 1090s, 1075, 1045, 1020, 1000, 975, 930, 870, 860, 785, 760, 740, 730, 705, 690.  $^1H$ -NMR: 7,89–7,75 ( $m$ , 4 H); 7,61–7,45 ( $m$ , 6 H); 3,40–2,20 ( $m$ , 3 NH, mit  $D_2O$  austauschbar); 3,19–3,05 ( $m$ , 2  $CH_2N$ ); 2,94–2,89 ( $t$ -artiges  $m$ ,  $CH_2N$ ); 2,80–2,70 ( $t$ -artiges  $m$ ,  $CH_2N$ ); 1,73–1,47 ( $m$ , 6 H).  $^{13}C$ -NMR: 140,19, 139,43 (2s); 132,44 (d, 2 C); 129,05 (d, 4 C); 127,00, 126,88 (2d, je 2 C); 48,16, 46,43, 42,51, 38,98 (4t,  $CH_2N$ ); 32,15, 26,43, 25,83 (3t). EI-MS: 425 (1,  $M^+$ ), 284 (21,

$[M - SO_2Ph]^+$ , 255 (100), 241 (45), 210 (69), 141 (36), 84 (30), 77 (88), 70 (59), 56 (22), 44 (46). Anal. ber. für  $C_{19}H_{27}N_3O_4S_2$  (425,57): C 53,63, H 6,40, N 9,87, S 15,07; gef.: C 53,77, H 6,20, N 9,83, S 14,90.

2. **Inandenine 7 und 8.** – 2.1. 2-[9-(Benzolsulfonyl)-13-(benzolsulfonyl)amino]-5,9-diazatridecyl]-2-nitrocyclododecanon (**15**). Eine Lsg. von 1,00 g (3,4 mmol) 4-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)butanal (**1**) [1] und 1,45 g (3,4 mmol) **14** in 50 ml EtOH wurde auf 0° abgekühlt und portionenweise mit 43 mg (1,1 mmol)  $NaBH_4$  versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde mit MeOH/HCl angesäuert, nach 5 min mit  $NaHCO_3$  basisch gestellt und das Lsgm. vollständig abgedampft. Der Rückstand wurde in  $CH_2Cl_2$  aufgenommen, mit  $H_2O$  und ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet. Chromatographie ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5): 1,58 g (66%) **15**, farbloses Öl, welches nach einiger Zeit kristallisierte. Schmp. ( $CH_2Cl_2/Hexan$ ) 128,8–133,6°. IR (KBr): 3420 (br.), 3290, 3060, 2930s, 2865, 1725, 1550s, 1530, 1470, 1450, 1370, 1330s, 1310, 1290, 1250, 1160s, 1090, 1075, 1045, 1000, 960, 865, 790, 770, 760, 735, 695.  $^1H$ -NMR: 7,86–7,84 (m, 4 H); 7,60–7,46 (m, 6 H); 3,16–2,00 (m, 17 H, darin 2 NH mit  $D_2O$  austauschbar); 1,72–0,83 (m, 27 H).  $^{13}C$ -NMR: 201,43 (s, C(1)); 139,96, 139,18 (2s); 132,36, 132,33 (2d); 128,97, 128,93, 126,86, 126,76 (4d, je 2 C); 101,11 (s, C(2)); 49,10, 48,09, 46,65, 46,56, 42,41 (5t,  $CH_2N$ ); 32,25, 32,12, 29,15, 29,06, 28,72, 26,27, 26,17, 26,08, 25,66, 23,10, 22,38, 21,76, 21,62, 21,15, 20,37, 18,92 (16t). EI-MS: 661 (1,  $[M - 45]^+$ ), 210 (47), 141 (28), 97 (22), 84 (24), 77 (60), 70 (44), 55 (33), 44 (32), 43 (100), 42 (42), 41 (66). Anal. ber. für  $C_{33}H_{54}N_4O_7S_2$  (706,97): C 59,46, H 7,70, N 7,93, S 9,07; gef.: C 59,24, H 7,47, N 8,05, S 8,94.

2.2. N-(4-(Benzolsulfonyl)-8-(benzolsulfonyl)amino)-4-azaocetyl]-12-nitro-16-hexadecanactam (**16**). Zu einer Lsg. von 1,2 g (4,5 mmol) [18]Krone-6 in 100 ml  $MeOH/CH_2CH_2OMe$  wurden ca. 3 g und zur Lsg. von 500 mg (0,71 mmol) **15** in 10 ml  $MeOCH_2CH_2OMe$  ca. 1 g frisch aktiviertes Molekularsieb (4 Å, 1/16") gegeben und 1 h stehen gelassen. Zur ([18]Krone-6)-Lsg. wurden darauf 36 Tropfen (ca. 500 mg, 2,5 mmol) 20 proz. KH/Öl-Dispersion gegeben und nach 5 min die absolute Lsg. von **15** langsam Zutropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30–60 min gerührt (DC-Kontrolle), mit AcOH angesäuert, das Gemisch eingedampft, der Rückstand in  $CH_2Cl_2$  aufgenommen, mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg.,  $H_2O$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie ( $CH_2Cl_2/MeOH$  100:1): 298 mg (60%) **16**, farbloses Öl, welches langsam kristallisierte, zwei Isomere<sup>8)</sup> (ca. 4:1). Schmp. ( $MeOH/Et_2O$ ) 112,5–115,5°. IR (KBr): 3440 (br.), 3060, 2930s, 2860, 1620s (br.), 1545s, 1480, 1460, 1445s, 1380, 1330s, 1290, 1160s, 1090, 1080, 765, 730, 690.  $^1H$ -NMR: 7,92–7,74 (m, 4 arom. H); 7,60–7,45 (m, 6 arom. H); 6,08 (t,  $J = 6,2$ , ca. 0,75 NH, mit  $D_2O$  austauschbar); 4,60–4,41 (m, CH(12) und ca. 0,25 NH, mit  $D_2O$  austauschbar); 3,55–2,96 (m, 5  $CH_2N$ ); 2,39–2,27 (m, 2 H); 2,12–1,29 (m, 30 H).  $^{13}C$ -NMR: 173,21, 173,06 (2s, C(1)); 140,43, 139,11, 138,86 (3s, 2 arom. C); 132,75, 132,63, 132,53, 132,22, 129,23, 129,10, 128,93, 127,04, 126,89 (9d, 10 arom. C); 87,69, 86,67 (2d, C(12)); 49,66, 48,23, 47,93, 47,70, 46,19, 44,93, 44,26, 43,83, 42,74, 42,49 (10t, 5  $CH_2N$ ); 32,88, 32,41, 32,38, 31,13, 31,03, 28,22, 28,12, 28,07, 27,59, 27,40, 27,37, 27,14, 27,04, 26,75, 26,68, 26,43, 26,28, 26,11, 25,69, 25,20, 24,44, 23,54, 22,58, 22,49 (24t). EI-MS: 705 (< 1,  $[M - 1]^+$ ), 660 (1,  $[M - NO_2]^+$ ), 565 (1,  $[M - SO_2Ph]^+$ ), 267 (100), 210 (76), 141 (43), 98 (22), 97 (21), 84 (24), 78 (65), 77 (85), 70 (52), 69 (20), 68 (34), 64 (29), 56 (23), 55 (36), 51 (25), 44 (32), 43 (31), 41 (73). Anal. ber. für  $C_{35}H_{54}N_4O_7S_2$  (706,97): C 59,46, H 7,70, N 7,93, S 9,07; gef.: C 59,12, H 8,00, N 7,69, S 8,50.

2.3. N-(4-(Benzolsulfonyl)-8-(benzolsulfonyl)amino)-4-azaocetyl]-12-oxo-16-hexadecanactam (**17**). Zu einer Lsg. von 550 mg (0,78 mmol) **16** in 2,5 ml MeOH wurden 2,5 ml 0,5M MeONa/MeOH gegeben und 5 min bei 23° gerührt. Dann wurde rasch das Gemisch aus 600 mg (4,07 mmol)  $TiCl_3$  und 1,70 g (12,5 mmol)  $NaOAc \cdot 3 H_2O$  in je 2,5 ml  $H_2O$  zugegeben und 90 min bei 23° gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde mit 3N HCl angesäuert und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, die org. Phase mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. und  $H_2O$  gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand chromatographiert ( $CH_2Cl_2/MeOH$  100:1): 430 mg (82%) **17**, farbloses hochviskoses Öl, zwei Isomere<sup>8)</sup> (ca. 17:3). IR: 3185 (br.), 3005, 2935s, 2860, 1710, 1625s, 1480, 1460, 1450, 1370, 1330s, 1290, 1240, 1165s, 1090, 1070, 690.  $^1H$ -NMR: 7,91–7,74 (m, 4 arom. H); 7,60–7,46 (m, 6 arom. H); 6,13 (t,  $J = 6,4$ , ca. 0,85 NH, mit  $D_2O$  austauschbar); 4,99 (t,  $J = 6,0$ , ca. 0,15 NH, mit  $D_2O$  austauschbar); 3,44–2,95 (m, 5  $CH_2N$ ); 2,51–2,29 (m, 3  $CH_2C=O$ ); 1,84–1,29 (m, 26 H).  $^{13}C$ -NMR (nur Hauptisomeres): 210,81 (s, C(12)); 173,28 (s, C(1)); 140,66, 139,22 (2s, arom. C); 132,44, 132,17 (2d, arom. C); 129,05, 128,90, 127,05, 126,91 (4d, je 2 arom. C); 49,25, 48,33, 47,64, 44,53, 42,73, 41,97, 41,84, 32,14, 28,96, 28,04, 27,70 (11t); 27,43 (t, 2 C); 27,32, 27,23, 27,04, 26,45, 26,33, 24,42, 22,91, 21,04 (8t). EI-MS: 534 (1,  $[M - SO_2Ph]^+$ ), 91 (100).

2.4. N-(8-Amino-4-azaocetyl)-12-hydroxy-16-hexadecanactam (**18**). Eine Lsg. von 3,3 g  $Me_4NCl$  in 100 ml EtOH (99%) wurde bis zum Erreichen des Grundstroms in einer geteilten Elektrolyse-Zelle vorelektrolysiert: Kathode: Hg-Pool, Magnetrührer; Anode Elektrographit; Potential –2,3 V, Potentiostat, bezogen auf ges.

<sup>8)</sup> Die Ursache der Vervielfachung (Diastereoisomere, Konformere und/oder *cis/trans*-Isomere) von NMR-Signalen wurde nicht geklärt.

Kalomel-Elektrode; bei 5° und unter Ar. Dann wurde eine Lsg. von 1,33 g (1,97 mmol) **17** in 5 ml EtOH zugegeben und unter den oben angegebenen Bedingungen bis zum Verbrauch von 1440 C elektrolysiert. Nach Neutralisation mit verd. wässr. HCl-Lsg. wurde eingedampft, der Rückstand in ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. aufgenommen, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, filtriert und eingedampft: 802 mg farbloses zähes Öl. Aufnahme in EtOH, Neutralisation mit 2N HCl, Eindampfen, Waschen des kristallinen Rückstandes mit Et<sub>2</sub>O und Aceton und Trocknen i. HV. ergaben 912 mg (98%) **18**·2HCl, farblose Kristalle, zwei Isomere<sup>8)</sup> (ca. 6:1). IR (KBr): 3420s (br.), 2930s, 2860, 2800 (br.), 1620s, 1515, 1460, 1370, 1350, 1280, 1220, 1170, 1100, 1030. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 3,72–3,25 (m, 5 H); 3,16–2,88 (m, 3 CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 2,47–2,40 (t-artiges m, CH<sub>2</sub>(2)); 2,07–1,23 (m, 30 H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, nur Hauptisomeres): 176,56 (s, C(1)); 70,67 (d, C(12)); 49,00, 48,05, 46,24, 43,24, 39,96, 37,01, 35,71, 33,17, 29,47, 29,15, 28,58, 28,34, 28,24, 27,97, 27,65, 25,59, 25,45, 24,41, 24,25, 24,19, 23,29 (21t). CI-MS: 398 ([M + 1]<sup>+</sup>). EI-MS: 397 (17, M<sup>+</sup>), 339 (100), 321 (26), 310 (39), 252 (32), 115 (51), 101 (64), 98 (50), 84 (71), 72 (51), 70 (78), 69 (24), 58 (26), 57 (29), 56 (32), 55 (54), 44 (52), 43 (47), 42 (23), 41 (47).

2.5. (±)-Inandenin-10-ol (= N-(4-Aminobutyl)-12-hydroxy-17-azaicosanlactam; **7**). Durch Filtrieren über Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:1) wurden 200 mg (0,43 mmol) **18**·2HCl in die freie Base übergeführt. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in 50 ml Xylol und 5 ml Et<sub>3</sub>COH aufgenommen, mit 65 mg (0,34 mmol) TsOH·H<sub>2</sub>O versetzt und über Molekularsieben (4 Å) 7 h unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen wurde vom Molekularsieb abgetrennt, in H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> basisch gestellt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und über Kieselgel filtriert (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:1). Das Gleichgewichtsgemisch **18/7** wurde mittels HPLC getrennt: Portionen von ca. 50 mg, Fertigsäulen MN Nucleosil 50-7, 250 × 20 mm; Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 800:150:33, frisch hergestellt; UV-Detektion bei 240 nm; t<sub>R</sub>(**7**) ca. 7 min, t<sub>R</sub>(**18**) ca. 9 min. Fünffachiges Durchlaufen der Isomerisierung/HPLC-Trennung und Überführung ins Dihydrochlorid ergaben 144 mg (72%) **7**·2HCl, farbloses hochviskoses Öl, zwei Isomere<sup>8)</sup> (> 10:1). IR: 3380 (br.), 3000, 2940s, 2860, 1625s, 1460, 1430, 1375, 1240 (br.), 1125, 1090, 1050, 1010, 860, 660. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 3,72–3,30 (m, 5 H); 3,14–2,85 (m, 3 CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 2,51–2,44 (t-artiges m, CH<sub>2</sub>(20)); 2,12–1,29 (m, 30 H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, nur Hauptisomeres): 177,30 (s, C(21)); 70,72 (d, C(10)); 48,94, 48,41, 45,86, 42,63, 40,38, 36,87, 36,47, 33,57, 29,92, 29,79, 28,81, (11r), 28,65, (t, 2 C); 28,54, 26,88, 26,64, 26,01 (4t); 25,77 (t, 2 C); 24,74, 23,22 (2t). CI-MS: 398 ([M + 1]<sup>+</sup>). EI-MS: 397 (18, M<sup>+</sup>), 380 (9, [M – OH]<sup>+</sup>), 367 (19, [M – CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 115 (25), 101 (38), 98 (38), 84 (70), 72 (73), 71 (21), 70 (100), 69 (44), 58 (35), 57 (31), 56 (36), 55 (59), 44 (77), 43 (43), 42 (23), 41 (51).

2.6. N,N'-Diacetylinandenin-10-ol (= 17-Acetyl-N-[4-(acetylamino)butyl]-12-hydroxy-17-azaicosanlactam; **19**). Ein Gemisch von 22,9 mg (0,049 mmol) **7**·2HCl und 250 mg AcONa (H<sub>2</sub>O-frei) in 5 ml Ac<sub>2</sub>O wurde 17 h bei 23° gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH aufgenommen, die erhaltene Lsg. mit HCl(g) gesättigt und 17 h bei 23° stehen gelassen. Eindampfen zur Trockene, Lösen in ges. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg., Extraktion mit CHCl<sub>3</sub> und Filtrieren über Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) ergaben 23,6 mg (100%) **19**, farbloser Lack, mehrere Isomere<sup>8)</sup>. IR: 3450, 3350 (br.), 3000, 2935s, 2860, 1665, 1630s, 1550, 1515, 1480, 1465, 1425, 1370, 1300, 1265 (br.), 1090 (br.), 1000. <sup>1</sup>H-NMR: 6,58–6,44, 6,38–6,22, 6,05–5,92 (3m, NH, mit D<sub>2</sub>O langsam austauschbar); 3,77–3,56 (m, 1 H); 3,50–3,12 (m, 10 H); 2,48–1,20 (m, 39 H, darin OH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar). <sup>13</sup>C-NMR (nur charakteristische C-Atome): 173,17, 172,91, 172,72, 170,46, 170,32 (5s, 3 CONR); 70,61, 70,44, 70,13, (3d, C(10)). EI-MS: 481 (11, M<sup>+</sup>), 463 (7, [M – OH]<sup>+</sup>), 453 (6, [M – CO]<sup>+</sup>), 438 (59, [M – CH<sub>3</sub>CO]<sup>+</sup>), 169 (57), 157 (28), 143 (28), 114 (27), 112 (53), 104 (35), 100 (20), 98 (21), 87 (24), 85 (20), 84 (46), 83 (30), 81 (25), 72 (32), 71 (34), 70 (66), 69 (45), 68 (46), 67 (42), 58 (22), 57 (54), 56 (31), 55 (73), 44 (56), 43 (92).

2.7. Inandenin-10-on (= N-(4-Aminobutyl)-12-oxo-17-azaicosanlactam; **8**). Eine Lsg. von 27,6 mg (0,059 mmol) **7**·2HCl in 1 ml AcOH wurde mit 0,15 ml (0,08 mmol) einer CrO<sub>3</sub>-Stammlsg. (203 mg CrO<sub>3</sub> in 3,0 ml H<sub>2</sub>O und 0,87 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (konz., Merck)) versetzt und 15 min bei 70° gehalten. Nach weiterer Zugabe von 0,06 ml (0,03 mmol) CrO<sub>3</sub>-Lsg. wurde noch 10 min bei 70° gerührt. Dann wurde SO<sub>2</sub> durchgeleitet, eingedampft, in K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. aufgenommen und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Überführung ins Dihydrochlorid ergab 26,7 mg (97%) **8**·2HCl, blassgelbes, hochviskoses Öl, identisch mit dem natürlichen Gemisch Inandenin-12-on/-13-on [3] [11]. IR (freie Base): 3385, 2940s, 2860, 1710, 1625s, 1460, 1425, 1375, 1245 (br.), 1120, 1095. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 4,00–3,78 (m, 2 H); 3,70–3,22 (m, 4 H); 3,14–2,85 (m, 4 H); 2,85–2,26 (m, 4 H); 2,22–0,82 (m, 28 H). CI-MS: 378 ([M – OH]<sup>+</sup>). EI-MS: 377 (19, [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 111 (100), 97 (28), 70 (25), 69 (21), 57 (32), 55 (35), 44 (36), 43 (46), 41 (35).

2.8. N,N'-Diacetylinandenin-10-on (= 17-Acetyl-N-[4-(acetylamino)butyl]-12-oxo-17-azaicosanlactam; **20**). Analog 2.7 wurden 20,0 mg (0,42 mmol) **19** mit insgesamt 0,18 ml CrO<sub>3</sub>-Stammlsg. behandelt und aufgearbeitet: 17,0 mg (85%) **20**, farbloser Lack, mehrere Isomere<sup>8)</sup>. Die Acetylierung von **8** analog 2.6 lieferte dasselbe Produkt mit geringerer Ausbeute. IR: 3470, 3360 (br.), 2995, 2935s, 2860, 1710s, 1665, 1630s, 1550, 1480, 1460, 1425, 1370, 1250 (br.). <sup>1</sup>H-NMR: 6,62–6,48, 6,46–6,34, 6,26–6,15 (3m, NH); 3,50–3,21 (m, 10 H); 2,58–2,21 (m, 7 H); 2,16–1,87 (m, 2 COCH<sub>3</sub>); 1,94–1,20, (m, 25 H). EI-MS: 479 (17, M<sup>+</sup>), 451 (13, [M – CO]<sup>+</sup>), 436 (88, [M – CH<sub>3</sub>CO]<sup>+</sup>), 169

(100), 168 (20), 157 (34), 143 (30), 114 (27), 112 (74), 100 (20), 98 (27), 87 (21), 85 (23), 84 (53), 83 (33), 72 (35), 71 (28), 70 (86), 69 (44), 76 (24), 58 (21), 57 (39), 56 (34), 55 (73), 44 (46), 43 (88), 41 (47).

**3. (±)-Oncinotin (6).** – 3.1. *12-Hydroxy-N-(8-phthalimido-4-azaoctyl)-16-hexadecanactam (23)*. Eine Lsg. von 182,8 mg (0,46 mmol) **18** in THF/H<sub>2</sub>O 2:1 wurde mit 110 mg (0,51 mmol) *Nefkens*-Reagenz [15] 2 h bei 23° behandelt. Chromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 85:14:1): 216 mg (89%) **23**, farbloser Lack. IR: 3000, 2940s, 2865, 1775, 1715s, 1625, 1550, 1465, 1440, 1400, 1375, 1340, 1125, 1090, 1040. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,94–7,77 (m, 4 arom. H); 3,81–3,23 (m, 2 CH<sub>2</sub>NCO, CH<sub>2</sub>N(CO)<sub>2</sub>); 3,15–2,86 (m, 2 CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 2,47–2,33 (t-artiges m, 2 CH<sub>2</sub>CON); 2,03–1,18 (m, 29 H). EI-MS: 527 (2, M<sup>+</sup>), 83 (100), 44 (32), 43 (23), 42 (42).

3.2. *12-Chloro-N-(8-phthalimido-4-azaoctyl)-16-hexadecanactam (24)*. Eine Mischung von 60 mg (0,106 mmol) **23**·HCl und 19 mg Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) wurde in 3 ml SOCl<sub>2</sub> gelöst und 8 h bei 23° stehen gelassen. Nach Eindampfen wurde noch 2mal mit MeOH verdampft, der feste Rückstand zur Entfernung von HMPT 2mal mit abs. Et<sub>2</sub>O ausgezogen und bei 10<sup>-2</sup> Torr getrocknet: 62 mg (100%) **24**·HCl, farbloser Lack, Isomere<sup>8</sup>). IR: 3400 (br.), 2940, 2860, 1773, 1713s, 1620, 1464, 1442, 1400, 1372, 1175, 1090, 1040, 985, 890. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,89–7,80 (m, 4 arom. H); 4,31–3,93 (m, CH(12)); 3,83–3,76 (t-artiges m, CH(8)); 3,58–3,25 (m, 4 H); 3,15–2,88 (2 t-artiges m, 4 H); 2,49–2,30 (t-artiges m, CH(2)); 2,16–1,12 (m, 30 H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 176,69, 176,53 (2s, C(1)); 196,62 (s, 2 CO von Phthalimid); 135,38 (d, 2 arom. C); 133,16 (s, 2 arom. C); 124,08 (d, 2 arom. C); 63,02 (d, C(12)); 48,80, 48,45, 48,29, 46,10, 38,31, 37,92, 36,97, 33,08, 29,09, 28,92, 28,80, 28,75, 28,57, 28,34, 28,22, 28,13, 27,97, 27,61, 27,49, 27,44, 26,60, 25,65, 25,54, 25,19, 24,56, 24,04 (26t). EI-MS: 509 (9, [M – HCl]<sup>+</sup>), 321 (23), 292 (8), 245 (20), 231 (21), 160 (22), 135 (15), 123 (10), 111 (6), 110 (8), 98 (10), 97 (8), 96 (9), 84 (19), 83 (11), 70 (26), 58 (15), 57 (9), 56 (14), 55 (19), 45 (40), 44 (100).

3.3. *N-(8-Amino-4-azaoctyl)-12-oxo-16-hexadecanactam (27)*. Analog 2.7 wurden 80,7 mg (0,17 mmol) **18** mit insgesamt 0,43 ml (0,21 mmol) *Jones*-Reagenz umgesetzt. Überführung ins Dihydrochlorid ergab 73,8 mg (92%) **27**·2 HCl, farblose Kristalle, in Lsg. mehrere Isomere<sup>8</sup>). Schmp. (MeOH/Aceton/Et<sub>2</sub>O) 157–159°. IR (KBr): 3410 (br.), 2930s (br.), 2850s, 2530, 2460, 2420, 2060, 1710s, 1640s, 1520, 1485, 1460s, 1445, 1375, 1305, 1250, 1175, 1150, 1120, 1090, 1065, 1020, 940, 750. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 3,88–3,30 (m, 4 H); 3,20–2,70 (m, 8 H); 2,60–2,34 (m, 4 H); 2,12–1,28 (m, 26 H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, nur charakteristische C-Atome): 213,15, 213,03 (2s, C(12)); 176,50, 176,31, 176,23, 176,15, 175,92, 175,82 (6s, C(1)). EI-MS: 377 (50, [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 112 (23), 111 (60), 110 (40), 98 (46), 97 (50), 96 (29), 84 (93), 83 (28), 82 (20), 72 (23), 71 (20), 58 (26), 57 (29), 56 (59), 55 (86), 44 (81), 43 (92), 42 (61), 41 (100).

3.4. *12-Oxo-N-(8-phthalimido-4-azaoctyl)-16-hexadecanactam (28)*. Analog 3.1 wurden 106 mg (0,226 mmol) **27**·2 HCl mit 55 mg *Nefkens*-Reagenz umgesetzt. Filtrieren über Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:10:0,5) ergab 115 mg (97%) **28**, farbloser Lack. IR: 3640, 3000, 2940s, 2862, 1775, 1714s, 1628, 1602, 1462, 1440, 1400, 1372, 1335, 1130, 1090, 1045. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; **28**·2 HCl): 7,89–7,78 (m, 4 arom. H); 3,78–3,66 (t-artiges m, CH(8)); 3,52–3,26 (m, 4 H); 3,10–2,86 (2 t-artige m, 4 H); 2,57–2,30 (m, CH<sub>2</sub>(11), CH<sub>2</sub>(13)); 2,04–1,20 (m, 26 H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD; **28**·2 HCl): 213,39 (s, C(12)); 176,62 (s, C(1)); 169,76 (s, 2 CO von Phthalimid); 135,63 (d, 2 arom. C); 133,33 (s, 2 arom. C); 124,31 (d, 2 arom. C); 49,20, 48,50, 46,32, 43,73, 42,71, 38,20, 32,84, 29,73, 29,30, 28,92, 28,72, 28,61, 28,31, 28,19, 28,12, 26,87, 25,82, 25,63, 24,80, 23,80, 22,08 (21t). EI-MS: 526 (15), 525 (21, M<sup>+</sup>), 338 (55), 337 (100), 309 (21), 308 (23), 280 (10), 268 (19), 245 (57), 231 (45), 217 (16), 160 (48), 111 (51), 98 (19), 97 (15), 84 (41), 83 (20), 70 (55), 55 (45), 44 (62).

3.5. *5-(4-Phthalimidobutyl)-1,5-diazabicyclo[15.4.0]hencosan-6-on (26)*. Aus **24**: Eine Lsg. von 62 mg (0,107 mmol) **24**·HCl in 20 ml Diphenylether wurde unter Durchperlen von Ar in ein auf 250° vorgeheiztes *Wood*-Metall-Bad eingetaucht. Nach Erreichen von 220° wurde 4,5 min bei 220–232° gehalten und dann sofort auf Eis gegossen und mit verd. HCl-Lsg. angesäuert. Die org. Phase wurde 3mal mit 0,1N HCl extrahiert, der saure Extrakt mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Chromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,2): 21 mg (38%) **26**, farbloser Lack.

Aus **28**: Eine Lsg. von 92 mg (0,175 mmol) **28** und 27 mg (132 mmol) TsOH·H<sub>2</sub>O in 100 ml Xylol wurde über Molekularsieben (4 Å) 75 min gekocht. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in 100 ml EtOH gelöst, mit *Hünig*-Base auf pH ≈ 9 gestellt und 20 h mit H<sub>2</sub> (1 atm) über 10% Pd/C (40 mg) reduziert. Nach Filtrieren über *Hyflo-Super-Cel*, Nachwaschen mit MeOH und Eindampfen wurde chromatographiert (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5, dann CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,2). Zur Entfernung von mittelwertiger TsOH wurde noch zwischen CHCl<sub>3</sub> und ges. wässr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. verteilt, die org. Phase eingedampft und der Rückstand ins Hydrochlorid überführt: 71 mg (74%) **26**·HCl, farbloser Lack, 4 Isomere<sup>8</sup>). IR (**26**): 3000, 2940s, 2860, 1772, 1715s, 1630, 1465, 1400, 1373, 1090, 1040. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, **26**·HCl): 7,89–7,74 (m, 4 arom. H); 3,79–3,61 (m, CH<sub>2</sub>(4)); 3,56–2,86 (m, 9 H); 2,48–2,28 (m, CH<sub>2</sub>(7)); 2,18–1,12 (m, 30 H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, **26**·HCl): 176,31, 176,09, 175,18 (3s, C(6)); 169,64 (s, 2 CO von Phthalimid); 135,41 (d, 2 arom. C); 133,11 (s, 2 arom. C); 124,04 (d, 2 arom. C); 64,83, 64,53, 62,12,

61,54 (*4d*, C(17)); 54,92, 52,45, 51,41, 49,95, 49,25, 49,19, 49,10, 48,82, 48,75, 46,28, 46,01, 43,69, 43,40, 38,14, 32,89 (15*r*); 30,64–19,43 (44*r*). EI-MS: 509 (93,  $M^+$ ), 480 (4), 466 (7), 427 (21), 383 (21), 349 (13), 340 (12), 307 (41), 283 (12), 259 (17), 231 (29), 202 (6), 98 (28), 97 (31), 96 (32), 84 (16), 83 (13), 82 (16), 70 (12), 55 (13).

3.6. 5-(4-Aminobutyl)-1,5-diazabicyclo[15.4.0]henicosan-6-on (= (±)-Oncinotin; **6**). Eine Lsg. von 60,5 mg (0,199 mmol) **26** in 25 ml EtOH wurde mit 20 mg (0,435 mmol)  $N_2H_4 \cdot H_2O$  versetzt und 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 23° wurde nochmals mit 0,5 ml  $N_2H_4 \cdot H_2O$  versetzt. (DC: immer noch **26** vorhanden) und 15 h stehen gelassen. Nach dem Eindampfen wurde in EtOH gelöst, mit 2N HCl angesäuert und nochmals 15 min gekocht, ausgefallenes Phthalsäurehydrazid abfiltriert und eingedampft. Chromatographie ( $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$  78:19:13): 38,0 mg (85%) **6**, farbloser Lack. IR ( $CCl_4$ ): 2930s, 2860s, 2795, 1646s, 1460, 1442, 1422, 1370, 1260, 1218, 1172, 1118, 1095, 1075, 1045.  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ , 6·HCl): 3,67–2,87 (*m*, 11 H); 2,51–2,33 (*m*,  $CH_2$ (7)); 2,51–1,19 (*m*, 30 H).  $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$ , 6·HCl): 176,53, 176,33, 175,48, 175,42 (*4s*, C(6)); 65,16, 64,80, 62,54, 61,71 (*4d*, C(17)); 55,09, 52,54, 51,57, 51,21, 50,08, 48,81, 48,66, 46,15, 43,70, 43,50, 40,43, 33,10, 33,04 (13*r*); 30,68–19,67 (40*r*). EI-MS: 380 (9), 379 (31,  $M^+$ ), 349 (7), 336 (6), 307 (8), 266 (6), 210 (8), 123 (100), 111 (16), 110 (42), 101 (12), 98 (34), 97 (28), 96 (24), 84 (19), 82 (15), 72 (20), 70 (21), 55 (40) (13).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 85; H. Stach, Dissertation, Universität Zürich, 1987.
- [2] St. Bienz, Dissertation, Universität Zürich, 1987.
- [3] A. Guggisberg, M. Hesse, *The Alkaloids* **1983**, *22*, 85.
- [4] R. Wälchli, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2178; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2205.
- [5] St. Bienz, A. Guggisberg, K. Kostova, B. Milenkov, R. Wälchli, M. Hesse, 'Syntheses of Natural Products by Zip Reaction', in 'Biologically Active Natural Products', Eds. K. Hostettmann und P. J. Lea, Clarendon Press, Oxford, 1987, pp. 235–244.
- [6] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, unveröffentlichte Resultate.
- [7] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Chr. Heidelberger, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1039.
- [8] R. Wälchli, Dissertation, Universität Zürich, 1985.
- [9] E. Stephanou, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1932.
- [10] J. C. Sheehan, D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1154.
- [11] R. Charubala, A. Guggisberg, M. Hesse, unveröffentlichte Resultate.
- [12] A. Guggisberg, St. Bienz, G. Papazoglou, M. Hesse, in Vorbereitung.
- [13] K. Bowder, J. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
- [14] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. John, I. Kompiš, F. Schneider, H. J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 81.
- [15] G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 688; P. M. Worster, C. C. Leznoff, C. R. McArthur, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 174.
- [16] F. Schneider, K. Bernauer, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 434; A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider, K. Bernauer, *ibid.* **1976**, *59*, 3013.
- [17] A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 414.