

Antiagregatorische und anticoagulante Eigenschaften von Oligoaminen, 12. Mitt.^{*)}:

Alkyl- und Arylalkylderivate von Putrescin, Spermidin und Spermin^{*)}

Klaus Rehse, Eckhard Puchert und Susanne Leißring

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 2. Mai 1989

Es wurden 11 lipophile Derivate der biogenen Amine Putrescin, Spermidin und Spermin sowie 28 strukturähnliche Tri- und Tetraminderivate dargestellt. Von diesen hemmten 23 die durch Collagen induzierte Thrombocytenaggregation im Bereich zwischen 8–30 $\mu\text{mol/L}$ halbmaximal. Fünf Verbindungen verlängerten in Konzentrationen von 100 $\mu\text{mol/L}$ die Thromboplastinzeit (Quick) um $\Delta t \geq 7\text{s}$. Antiagregatorische und anticoagulante Effekte laufen nicht parallel. Die Strukturfordernisse zur Optimierung dieser Eigenschaften werden aufgezeigt.

Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of Oligoamines, XII: Alkyl and Arylalkyl Derivatives of Putrescine, Spermidine, and Spermine

Eleven lipophilic derivatives of the title biogenic amines and 28 structurally related triamines and tetramines have been synthesized. Twenty-three of them inhibited the platelet aggregation induced by collagen at an IC_{50} between 8 $\mu\text{mol/L}$ and 30 $\mu\text{mol/L}$. Five compounds prolonged the one stage thromboplastin time (Quick) by 7s or more at 100 $\mu\text{mol/L}$. The antiplatelet and anticoagulant effect do not run parallel. The relationship between the effects observed and the chemical structure of the oligoamines has been elucidated.

Im Zuge unserer Arbeiten über die gerinnungsphysiologischen Effekte von Oligoaminen wurden Strukturähnlichkeiten zu biogenen Oligoaminen wie Putrescin (1), Spermidin (2) und Spermin (3) deutlich. Andererseits sind in den letzten Jahren insbesondere für Spermin auch gerinnungsphysiologische Effekte beobachtet worden. So berichteten *Rennert et al.*¹⁾ über die Hemmung der durch ADP und Ristocetin induzierten Thrombocytenaggregation. *Agam et al.*²⁾ fanden eine halbmaximale Hemmung der durch Thrombin induzierten Aggregation mit 7 mmol/L Spermin. *Israels et al.*³⁾ sowie *Joseph et al.*⁴⁾ fanden, daß Spermin in Konzentrationen um 10 mmol/L auch die durch andere Induktoren wie Ionophor A 23187, Phorbolmyristatacetat, Arachidonsäure und Lysophospholipide ausgelöste Aggregation hemmt. Bei der Suche nach dem Mechanismus dieser Effekte wurden sowohl die Inhibition von Phospholipasen^{5,6,7)} als auch Proteinkinasen^{3,8)} nachgewiesen. Allen Untersuchungen gemeinsam ist der Befund, daß im Vergleich zu den von uns entwickelten Oligoaminen etwa die tausendfache Konzentration an biogenem Amin zur Erzielung der vorbeschriebenen Effekte benötigt wird. Vergleicht man die Strukturen der biogenen Amine mit unseren synthetischen Oligoaminen, so fällt auf, daß ersteren ein von uns als essentiell für die gerinnungsphysiologischen Effekte erkanntes Kriterium⁹⁾ fehlt: Die Anwesenheit hinreichend lipophiler Substituenten an geeigneten Positionen des Oligoamines. Wir vermuteten daher, daß durch geeignete⁹⁾ Alkylierung oder Arylalkylierung der biogenen Oligoamine Substanzen mit starken gerinnungsphysiologischen Effekten darstellbar seien müßten. Wir haben daher die in der Tab. 1–3 zusammengefaßten Substanzen dargestellt. Es wurden 1c–g, 2b–c, 2e–g, 2i–s und 3a–f durch die Reaktion der primären

Aminogruppen der jeweiligen Amine mit den entspr. Aldehyden zu Iminen und anschließende Reduktion mit NaBH_4 erhalten. Die Amine 2t–2y wurden durch Umsetzung der jeweiligen Amine mit den entspr. Säurechloriden und Reduktion der erhaltenen Amide mit LiAlH_4 in etherischer Suspension hergestellt. Das Amin 2d fiel beim Versuch der Darstellung des entspr. trialkylierten Spermidinderivats an, während 2h als Nebenprodukt bei der Synthese von 2v erhalten wurde (Entacylierung). Substanz 2z wurde durch Acylierung von 2g und anschließende Reduktion erhalten. Die Synthese von 2a ist im Experimentellen Teil beschrieben.

Die in Tab. 1–3 zusammengefaßten Testergebnisse zeigen zunächst, daß bei Erhöhung der Lipophilie durch geeignete⁹⁾ Alkyl- bzw. Arylalkylgruppen sowohl im Bereich der Diamine wie auch bei Tri- und Tetraminen wirkungsstarke Substanzen wie z.B. 1e, 2n und 3f erhalten werden können. Allerdings erreicht man dieses Ziel nicht uniform, denn die endständige $\text{N,N}'$ -Dialkylierung führt zunächst zu ganz unterschiedlichen Effekten:

1. Bei Putrescin wird die nach den Voruntersuchungen^{10,11)} zu erwartende drastische Wirkungssteigerung gefunden, wie insbesondere 1d und 1e zeigen. Wie schon bei hydroxylierten Alkandiaminen¹¹⁾, wird das Wirkungsmaximum bei Octylsubstitution [1e] erreicht. Auch das Verhältnis von antiaggregatorischen zu anticoagulant Effekten entsprach der Erwartung (vgl. 1b und 1e). Die Vergrößerung des Alkylsubstituenten über acht C-Atome hinaus führt nicht unerwartet⁹⁾ zu einem erheblichen Abfall der Wirkungen.

2. Spermin, welches als $\text{N,N}'$ -Bis-3-aminopropylderivat des Putrescins aufzufassen ist, zeigt in Einklang mit unserer

^{*)} Herrn Prof. Dr. H. Möhrle zum 60. Geburtstag herzlich gewidmet

Tab. 1: Gerinnungsphysiologische Effekte lipophiler Putrescinderivate

$\begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{R} \\ \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \text{H} \end{array}$					<u>1</u>	
Substanz	R	X	IC50 [μmol/L]	Quick [μmol/L]/Δt [s]		
Putrescin	H	(CH ₂) ₂	> 500	400/0		
1a ¹⁰⁾	Ph-(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	6	400/18		
1b ¹¹⁾	C ₈ H ₁₇	(CHOH) ₂	8	100/8		
1c	C ₆ H ₁₃	(CH ₂) ₂	24	400/2		
1d	C ₇ H ₁₅	(CH ₂) ₂	16	200/8		
1e	C ₈ H ₁₇	(CH ₂) ₂	11	100/6		
1f	C ₁₀ H ₂₁	(CH ₂) ₂	44	400/0		
1g	C ₁₂ H ₂₅	(CH ₂) ₂	75	400/0		

Membranhypothese⁹⁾ eine - wenn auch geringe - antiaggregatorische Wirkung. Durch Arylalkylierung tritt bezüglich der antiaggregatorischen Effekte überraschend ein Wirkungsabfall ein [3a]. Die Vermutung, daß die Teilstruktur Ph-(CH₂)₂-NH-(CH₂)₃- zu "lang" sei, scheint sich zunächst nicht zu bestätigen, da eine weitere "Verlängerung" [3b] eher zu einer Wirkungssteigerung führt. Dennoch gibt es zwei Indizien, daß mit 3a und 3b sterische Grenzen überschritten werden: Wird der Abstand zwischen den endständigen Stickstoffatomen von 12 (Spermin) über 10 [3c, 3d] auf 8 Atome [3e, 3f] verringert, so gelangt man bei geeigneter Substitution (R¹), wie z.B. einem 3-Phenylpropylrest zu dem recht wirkungsstarken Tetramin 3f. Zur gleichen

Schlußfolgerung führt das wirkungsäquivalente Spermidinderivat 2c mit einem N,N'-Abstand von ebenfalls acht Atomen.

3. Wenn die vorstehenden Überlegungen richtig sind, sollte man in der Spermidinreihe 2a-z stets zu wirkungsstarken Verbindungen gelangen, wenn die Lipophilie durch geeignete Substituenten (3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl, n-Heptyl, n-Octyl) erhöht wird.

Schon die Monoarylalkyl-Verbindung 2a zeigt eine - wenn auch geringe - Wirkung. Im Bereich der α, ω-dialkylierten Triamine 2b-2s werden dann durchweg stärkere Effekte als bei Spermidin oder 2a beobachtet. Das Ausmaß des Effektes ist entscheidend abhängig von R¹: Die Serien

Tab. 2: Gerinnungsphysiologische Effekte lipophiler Spermidinderivate

$\begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_k-\text{N}-(\text{CH}_2)_l-\text{NH}-(\text{CH}_2)_k-\text{N}-\text{R} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \text{H} \qquad \qquad \text{H} \end{array}$						<u>3</u>	
Substanz	R	k	l	IC50 [μmol/L]	Quick [μmol/L]/Δt [s]		
Spermin	H	3	4	125	400/0		
3a	Ph(CH ₂) ₂	3	4	250	100/9		
3b	Ph(CH ₂) ₃	3	4	220	400/0		
3c	Ph(CH ₂) ₂	3	2	180	400/5		
3d	Ph(CH ₂) ₃	3	2	180	100/4		
3e	Ph(CH ₂) ₂	2	2	65	400/4		
3f	Ph(CH ₂) ₃	2	2	18	100/10		

Tab. 3: Gerinnungsphysiologische Effekte lipophiler Spermidinderivate

$ \begin{array}{c} R^1-N-(CH_2)_k-N-(CH_2)_l-N-R^1 \\ \quad \quad \quad \quad \\ R^2 \quad R^3 \quad R^2 \end{array} $							
Substanz	R ¹	R ²	R ³	k	l	IC ₅₀ [μmol/L]	Quick [μmol/L]/Δt[s]
Spermidin	H	H	H	3	4	> 500	400/0
2 a	H	H	Ph(CH ₂) ₄	3	4	270	400/6
2 b	Ph-(CH ₂) ₂	H	H	3	4	19	400/4
2 c	Ph-(CH ₂) ₃	H	H	3	4	17	400/5
2 d	Ph-(CH ₂) ₄	H	H	3	4	14	100/7
2 e	Ph-CH ₂	H	H	3	3	30	400/3
2 f	Ph-(CH ₂) ₂	H	H	3	3	22	400/4
2 g	Ph-(CH ₂) ₃	H	H	3	3	12	200/7
2 h	Ph-(CH ₂) ₄	H	H	3	3	11	100/7
2 i	Ph-CH ₂	H	H	2	3	90	400/0
2 j	Ph-(CH ₂) ₂	H	H	2	3	17	400/0
2 k	Ph-(CH ₂) ₃	H	H	2	3	13	400/6
2 l	Ph-CH ₂	H	H	2	2	155	400/0
2 m	Ph-(CH ₂) ₂	H	H	2	2	31	400/0
2 n	Ph-(CH ₂) ₃	H	H	2	2	8	400/0
2 o	C ₆ H ₁₃	H	H	3	3	18	400/6
2 p	C ₅ H ₁₁	H	H	2	3	150	400/0
2 q	C ₆ H ₁₃	H	H	2	3	22	400/0
2 r	C ₇ H ₁₅	H	H	2	3	18	400/0
2 s	C ₁₀ H ₂₁	H	H	2	3	100	400/7
2 t	Ph-(CH ₂) ₂	H	Ph-(CH ₂) ₂	3	3	13	400/0
2 u	Ph-(CH ₂) ₃	H	Ph-(CH ₂) ₃	3	3	15	400/0
2 v	Ph-(CH ₂) ₄	H	Ph-(CH ₂) ₄	3	3	11	100/7
2 w	Ph-(CH ₂) ₃	H	Ph-(CH ₂) ₃	2	3	15	400/0
2 x	Ph-(CH ₂) ₃	H	Ph-(CH ₂) ₃	2	2	22	400/0
2 y	Ph-(CH ₂) ₄	H	Ph-(CH ₂) ₄	2	2	19	400/0
2 z	Ph-(CH ₂) ₄	Ph-(CH ₂) ₃	Ph-(CH ₂) ₄	3	3	100	400/0

2

2b-d, 2e-h, 2i-k und 2l-n zeigen durchweg sinkende Hemmkonzentrationen von der Benzyl- zur Phenylbutylsubstitution. Die Serie 2o-s zeigt sehr deutlich, daß mindestens Hexylsubstitution erforderlich ist, um zu wirkungsstarken Substanzen zu gelangen. Bei Decylsubstitution [2c] geht die Wirkung bereits deutlich zurück.

Eine Aussage über den günstigsten Abstand zwischen den endständigen Aminogruppen liefern bei Wahl des günstigsten Substituenten R¹ die Serien 2c, 2g, 2k und 2n bzw. 2d und 2h: Mit Verkürzung des Abstandes von acht auf fünf Atome steigt die Wirkung bis zum Doppelten (vgl. 2c mit 2n) an. Bei schlecht gewählten Substituenten R¹ (z.B.

Benzyl) ist mit Verkürzung des Abstandes deutlicher Wirkungsabfall verbunden (siehe **2e**, **2i**, **2l**). Wir interpretieren dies als Ausdruck ungenügender Lipophilie der Substanzen. Der Phenylethylsubstituent nimmt eine Mittelstellung zwischen diesen gegenläufigen Effekten ein, wie die Serie **2b**, **2f**, **2j** und **2m** zeigt. Das Substanzpaar **2f** und **2t** suggeriert zunächst, daß sich Trialkylierung als günstig erweisen könnte. Die Substanzpaare **2g**, **2u** bzw. **2h**, **2v** oder **2k**, **2w** weisen jedoch nach, daß dies nur der Fall ist, wenn die Lipophilie des disubstituierten Amins noch zu gering ist (wie z.B. **2f**).

Die Ergebnisse für das Substanzpaar **2n** und **2x** deuten an, daß für Trisubstitution ein Abstand von nur fünf Atomen zwischen den endständigen Stickstoffatomen bereits zu räumlichen Problemen für den dritten Substituenten führt.

Die Peralkylierung [**2z**] führt erwartungsgemäß¹⁾ zu Wirkungsabfall. Bezüglich der anticoagulantischen Eigenschaften zeigen die Substanzen **2s**, **2h**, **2v** und **3f** eine Korrelation zu den antiaggregatorischen Eigenschaften, während bei den starken Aggregationshemmern **2j**, **2n** und **2r** jegliche anticoagulantischen Eigenschaften fehlen. Hieraus wird deutlich, daß diese Parameter nicht parallel laufen müssen. Nähere Inspektion der Strukturen ergibt für die erste Gruppe einen Abstand von 8-7 Atomen zwischen den endständigen N-Atomen, während in der zweiten Gruppe dieser Abstand nur 6-5 Atome beträgt. Ferner fällt auf, daß es sich bei den anticoagulantischen Substanzen stets um besonders lipophile Verbindungen handelt.

Wir danken Frau U. Ostwald und Herrn Dr. G. Holzmann (Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin) für zahlreiche CI-Massenspektren.

Experimenteller Teil

Geräte: Schmelzpunkte: Mettler FP-1, Temp.-Anstieg 2°/min.- Elementaranalysen: Perkin-Elmer Elementaranalysator 240 B und 240 C.- IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektralphotometer 297 und 1420 mit DS 7300.- ¹H-NMR Bruker WM 250 und 300 ACE.- Massenspektren: EI-MS: Varian MAT CH 7 A (70 eV) und Varian MAT 711 (80 eV); FAB-MS: Varian MAT CH 5 DF in den angegebenen Lösungsmitteln, Reaktandgas: Xenon; CI-MS: Finnigan MAT 112 S (150 eV), Reaktandgas: Isobutan.- Präp. Chromatographie: Chromatotron[®], Harrison Research, Palo Alto, Californ.; Adsorbens: Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig (Merck, Art.-Nr. 7749); Schichtdicke der Platten: 1.) 2 mm Platten für Substanzgemische von 200-400 mg; 2) 4 mm Platten für Substanzgemische von 400-1500 mg.- Temp. in °C.- Alle Kristalle sind farblos und wurden aus Ethanol/Wasser umkristallisiert, wenn nicht anders angegeben.

N,N'-Dihexyl-butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (**1c**)

Aus 1.8 g Butan-1,4-diamin und 4.0 g Hexanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 70%.- C₁₆H₃₆N₂·2 HCl (329.4) Ber. C 58.3 H 11.63 N 8.5 Gef. C 58.4 H 11.74 N 8.3.- ¹H-NMR/250 MHz (F₃CCOOD): δ (ppm) = 3.31-3.27 (m, 8H, CH₂-NH₂⁺-CH₂), 2.01 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-NH₂⁺), 1.84 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.43-1.35 (m, 12H, (CH₂)₃-CH₃), 0.93 (m, 6H, CH₃)- MS (350°): m/z = 256 (8%, M⁺), 185 (67), 154 (93), 114 (83), 86 (65), 84 (100), 70 (71), 57 (86), 44 (55), 43 (76).

N,N'-Diheptyl-butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (**1d**)

Aus 1.8 g Butan-1,4-diamin und 4.6 g Heptanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 75%.- C₁₈H₄₀N₂·2 HCl (357.5) Ber. C 60.5 H 11.85 N 7.8

Gef. C 60.4 H 12.21 N 7.7.- ¹H-NMR/300 MHz (F₃CCOOD): δ (ppm) = 3.31 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-NH₂⁺), 3.25 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 2.01 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-NH₂⁺), 1.83 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.43-1.35 (m, 16H, (CH₂)₄-CH₃), 0.92 (m, 6H, CH₃)- MS (400°): m/z = 284 (9%, M⁺), 199 (86), 168 (100), 128 (89), 86 (61), 84 (97), 70 (57), 57 (77).

N,N'-Dioctyl-butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (**1e**)

Aus 1.8 g Butan-1,4-diamin und 5.2 g Octanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 60%.- C₂₀H₄₄N₂·2 HCl (385.5) Ber. C 62.3 H 12.03 N 7.3 Gef. C 62.3 H 12.16 N 7.4.- ¹H-NMR/300 MHz (F₃CCOOD): δ (ppm) = 3.31 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-NH₂⁺), 3.25 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2.01 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-NH₂⁺), 1.83 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.42-1.34 (m, 20H, (CH₂)₅-CH₃), 0.93-0.90 (m, 6H, CH₃)- MS (350°): m/z = 312 (8%, M⁺), 213 (76), 182 (100), 142 (74), 86 (57), 84 (88), 70 (71), 57 (56).

N,N'-Didecyl-butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (**1f**)

Aus 1.8 g Butan-1,4-diamin und 6.3 g Decanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 70%.- C₂₄H₅₂N₂·2 HCl (441.6) Ber. C 65.3 H 12.33 N 6.4 Gef. C 65.5 H 12.56 N 6.2.- ¹H-NMR/250 MHz (F₃CCOOD): δ (ppm) = 3.32-3.27 (m, 8H, CH₂-NH₂⁺-CH₂), 2.03 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-NH₂⁺), 1.84 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.43-1.35 (m, 28H, (CH₂)₇-CH₃), 0.94-0.89 (m, 6H, CH₃)- MS (400°): m/z = 368 (12%, M⁺), 241 (100), 210 (88), 170 (80), 86 (73), 84 (89), 70 (67), 57 (73), 43 (54).

N,N'-Didodecyl-butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (**1g**)

Aus 1.8 g Butan-1,4-diamin und 7.4 g Dodecanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 70%.- C₂₈H₆₀N₂·2 HCl (497.7) Ber. C 67.6 H 12.56 N 5.6 Gef. C 67.6 H 12.73 N 5.5.- ¹H-NMR/250 MHz (F₃CCOOD): δ (ppm) = 3.30-3.26 (m, 8H, CH₂-NH₂⁺-CH₂), 1.97 (m, 4H, NH₂⁺-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-NH₂⁺), 1.83 (m, 4H, CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 1.43-1.35 (m, 28H, (CH₂)₉-CH₃), 0.94-0.89 (m, 6H, CH₃)- MS (400°): m/z = 424 (11%, M⁺), 269 (100), 238 (63), 198 (65), 86 (58), 84 (66), 70 (34), 57 (48), 43 (36).

Synthese von **2a**

N-(2-Cyanoethyl)-4-phenylbutanamin

Aus 17.2 g 4-Phenylbutanamin und 6.7 ml Acrylnitril¹²⁾. Farblose ölige Flüssigkeit (Sdp._{0.05} 140°). Ausb. 76%.- C₁₃H₁₈N₂ (202.3) Ber. C 77.2 H 8.97 N 13.9 Gef. C 77.2 H 9.09 N 13.9.- ¹H-NMR/250 MHz (CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-7.16 (m, 5H, arom.), 2.90 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂-CN), 2.67-2.60 (m, 4H, CH₂-NH-CH₂), 2.49 (t, J = 7 Hz, 2H, Ph-CH₂), 1.66 (tt, J = 7/7 Hz, 2H, Ph-CH₂-CH₂), 1.53 (tt, J = 7/7 Hz, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂), 1.15 (bs, 1H, NH austauschb.)- MS (280°): m/z = 202 (10%, M⁺), 162 (18), 91 (54), 83 (100), 65 (15), 55 (19), 45 (18), 43 (18), 42 (44).

N-(2-Cyanoethyl)-*N*-(3-cyanopropyl)-4-phenylbutanamin

Aus 10.1 g *N*-(2-Cyanoethyl)-4-phenylbutanamin und 22.2 g 4-Brombutyronitril¹³⁾, farbloses Öl (Sdp._{0.05} 210°). Ausb. 65%.- C₁₇H₂₃N₃ (269.4) Ber. C 75.8 H 8.61 N 15.6 Gef. C 75.8 H 8.83 N 15.3.- ¹H-NMR/250 MHz (CDCl₃): δ (ppm) = 7.33-7.17 (m, 5H, arom.), 2.75-2.36 (m, 12H, CH₂-N, CH₂-CN, und Ph-CH₂), 1.75 (tt, J = 7/7 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 1.65 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂), 1.49 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂)- MS (40°): m/z = 269 (18%, M⁺), 229 (49), 215 (15), 164 (36), 150 (100), 97 (20), 91 (36).

N-(4-Phenylbutyl)-*N*-(3-aminopropyl)-butan-1,4-diamin (**2a**)

Durch Reduktion von 1.5 g *N*-(2-Cyanoethyl)-*N*-(3-cyanopropyl)-4-phenylbutanamin¹⁴⁾. Farblose, ölige, hygroskopische Flüssigkeit (Reinigung

durch Rotationschromatographie). Ausb. 35%.- $C_{17}H_{31}N_3 \cdot 0.25 H_2O$ (281.9) Ber. C 72.4 H 11.26 N 14.9 Gef. C 72.1 H 11.37 N 14.9.- 1H -NMR/300 MHz ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.29-7.16 (m, 5H, arom.), 2.73-2.69 (m, 4H, CH_2-NH_2), 2.62 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Ph- CH_2), 2.46-2.38 (m, 6H, N(CH_2) $_3$), 1.77 (bs, NH_2 und H_2O , austauschb.), 1.64-1.54 (m, 4H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ und Ph- CH_2-CH_2), 1.51-1.42 (m, 6H, Ph- $CH_2-CH_2-CH_2$ und N- $CH_2-(CH_2)_2-CH_2-NH_2$).- MS (50°): m/z = 277 (18%, M^+), 229 (49), 215 (15), 164 (36), 150 (100), 97 (20), 91 (36).

N-2-Phenylethyl-*N'*-[3-(2-phenylethylamino)-propyl]-butan-1,4-diamin-trihydrochlorid (2b)

Aus 5.0 g Spermidin und 9.7 g 2-Phenylethanal (85%ig). Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 70%.- $C_{23}H_{35}N_3 \cdot 3 HCl$ (462.9) Ber. C 59.7 H 8.27 N 9.1 Gef. C 60.0 H 8.48 N 9.1.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.36-7.27 (m, 10H, arom.), 3.55 (m, 4H, Ph- CH_2-CH_2), 3.30 (m, 8H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$ - $CH_2-(CH_2)_2-CH_2-NH_2^+$), 3.16 (m, 4H, Ph- CH_2), 2.50 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 2.01 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-NH_2^+$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 354 (100%, $[M+H]^+$), 262 (57), 174 (23), 84 (41), 70 (21).

N-3-Phenylpropyl-*N'*-[3-(3-phenylpropylamino)-propyl]-butan-1,4-diamin-trihydrochlorid (2c)

Aus 5.0 g Spermidin und 9.3 g 3-Phenylpropanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 80%.- $C_{25}H_{42}N_3 \cdot 3 HCl$ (491.0) Ber. C 61.2 H 8.62 N 8.6 Gef. C 61.4 H 8.80 N 8.5.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.38-7.23 (m, 10H, arom.), 3.39-3.25 (m, 12H, $CH_2-NH_2^+-CH_2$), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H, Ph- CH_2), 2.54 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 2.19 (m, 4H, Ph- CH_2-CH_2), 2.03 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_2-CH_2$).- MS (180°): m/z = 381 (28%, M^+), 290 (21), 190 (20), 188 (27), 148 (21), 91 (48), 84 (100), 44 (45), 36 (62).

N-4-Phenylbutyl-*N'*-[3-(4-phenylbutylamino)-propyl]-butan-1,4-diamin-trihydrochlorid (2d)

Als Nebenprodukt der Reduktion von 3 g N-[4-[[[3-Phenylpropyl]-carbonyl]-4-amino]-butyl]-N-[3-[[[3-Phenylpropyl]-carbonyl]-amino]-propyl]-4-phenylbuttersäureamid mit $LiAlH_4$ in Ether. Kristalle, Schmp. 307° (Zers.), Ausb. 5%.- $C_{27}H_{43}N_3 \cdot 3 HCl$ (519.0) Ber. C 62.5 H 8.93 N 8.1 Gef. C 62.0 H 9.26 N 8.3.- 1H -NMR/300 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.33-7.16 (m, 10H, arom.), 3.31-3.22 (m, 12H, $CH_2-NH_2^+-CH_2$), 2.73 (m, 4H, Ph- CH_2), 2.40 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 1.93 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-NH_2^+$), 1.80 (m, 8H, Ph- $CH_2-(CH_2)_2-CH_2$).- MS (CI/Isobutan 350°): m/z = 410 (100%, $[M+H]^+$), 204 (18), 202 (21), 91 (46), 84 (52).

N-Phenylmethyl-*N'*-[3-(phenylmethylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2e)

Aus 2.6 g N-(3-Aminopropyl)-propan-1,3-diamin und 4.2 g Benzaldehyd. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 65%.- $C_{20}H_{29}N_3 \cdot 3 HCl$ (420.9) Ber. C 57.1 H 7.67 N 10.0 Gef. C 57.2 H 7.86 N 10.0.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.52-7.43 (m, 10H, arom.), 4.40 (s, 4H, Ph- CH_2), 3.46, 3.43 (2 t, J = 8 Hz, 8H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.51 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$).- MS (180°): m/z = 311 (6%, M^+), 203 (11), 177 (17), 165 (15), 134 (38), 91 (100), 84 (13), 72 (11), 58 (27), 44 (17), 36 (46).

N-2-Phenylethyl-*N'*-[3-(2-phenylethylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2f)

Aus 2.6 g N-(3-Aminopropyl)-propan-1,3-diamin und 5.7 g 2-Phenylethanal (85proz.). Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 55%.- $C_{22}H_{33}N_3 \cdot 3 HCl$ (448.9) Ber. C 58.9 H 8.08 N 9.4 Gef. C 58.5 H 8.27 N 9.3.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.42-7.23 (m, 10H, arom.), 3.54 (m, 4H, Ph- CH_2-CH_2), 3.39 (m, 8H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 3.14 (t, J = 7 Hz, 4H, Ph- CH_2), 2.43 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 340

(68%, $[M+H]^+$), 248 (100), 148 (38), 134 (23), 105 (39), 91 (16), 84 (28), 72 (20), 70 (36).

N-3-Phenylpropyl-*N'*-[3-(3-phenylpropylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2g)

Aus 2.6 g N-(3-Aminopropyl)-propan-1,3-diamin und 5.4 g 3-Phenylpropanal. Kristalle, Schmp. 309° (Zers.), Ausb. 70%.- $C_{24}H_{37}N_3 \cdot 3 HCl$ (477.0) Ber. C 60.4 H 8.45 N 8.8 Gef. C 60.4 H 8.56 N 8.8.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.37-7.18 (m, 10H, arom.), 3.44-3.34 (m, 8H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.24 (t, J = 8 Hz, 4H, Ph- $(CH_2)_2-CH_2$), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H, Ph- CH_2), 2.50 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 2.18 (t, J = 7/7 Hz, 4H, Ph- $CH_2-CH_2-CH_2$).- MS (150°): m/z = 367 (50%, M^+), 276 (30), 205 (20), 193 (73), 176 (25), 162 (45), 148 (65), 99 (18), 91 (55), 84 (100), 58 (40), 44 (88), 36 (65).

N-4-Phenylbutyl-*N'*-[3-(4-phenylpropylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2h)

Als Nebenprodukt der Reduktion von 6 g N,N-Bis-[3-[[[3-phenylpropyl]-carbonyl]-amino]-propyl]-4-phenylbuttersäureamid mit $LiAlH_4$ in Ether. Kristalle, Schmp. 312° (Zers.), Ausb. 10%.- $C_{26}H_{41}N_3 \cdot 3 HCl$ (505.0) Ber. C 61.8 H 8.78 N 8.3 Gef. C 61.9 H 9.20 N 8.4.- 1H -NMR/300 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.33-7.17 (m, 10H, arom.), 3.42-3.40 (m, 8H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.22 (m, 4H, Ph- $(CH_2)_3-CH_2$), 2.73 (m, 4H, Ph- CH_2), 2.50 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 1.81 (m, 8H, Ph- $CH_2-(CH_2)_2-CH_2$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 396 (100%, $[M+H]^+$), 395 (16), 207 (23), 176 (12), 162 (29), 160 (13), 99 (11), 91 (54), 85 (19), 84 (27).

N-Phenylmethyl-*N'*-[2-(phenylmethylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2i)

Aus 2.3 g N-(2-Aminoethyl)-propan-1,3-diamin und 4.2 g Benzaldehyd. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 75%.- $C_{19}H_{27}N_3 \cdot 3 HCl$ (406.8) Ber. C 56.1 H 7.43 N 10.3 Gef. C 56.1 H 7.68 N 10.3.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.51-7.49 (m, 10H, arom.), 4.47 (s, 4H, Ph- $CH_2-NH_2^+-(CH_2)_2$), 4.41 (s, 4H, Ph- $CH_2-NH_2^+-(CH_2)_3$), 3.87 (m, 4H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.46 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.60 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$).- MS (180°): m/z = 297 (0.8%, M^+), 177 (64), 134 (26), 120 (47), 91 (100), 58 (40), 44 (27), 36 (36).

N-2-Phenylethyl-*N'*-[2-(2-phenylethylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2j)

Aus 2.3 g N-(2-Aminoethyl)-propan-1,3-diamin und 5.7 g 2-Phenylethanal (85proz.). Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 65%.- $C_{21}H_{31}N_3 \cdot 3 HCl$ (434.9) Ber. C 58.0 H 7.88 N 9.7 Gef. C 57.7 H 8.00 N 9.6.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.34-7.26 (m, 10H, arom.), 3.78 (m, 4H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.64-3.53 (m, 4H, Ph- CH_2-CH_2), 3.41 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 3.16 (m, 4H, Ph- CH_2), 2.48 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 326 (100%, $[M+H]^+$), 234 (7), 191 (45), 148 (13), 134 (23), 105 (23), 91 (7).

N-3-Phenylpropyl-*N'*-[2-(3-phenylpropylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2k)

Aus 2.3 g N-(2-Aminoethyl)-propan-1,3-diamin und 5.4 g 3-Phenylpropanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 70%.- $C_{23}H_{35}N_3 \cdot 3 HCl$ (462.9) Ber. C 59.7 H 8.27 N 9.1 Gef. C 59.6 H 8.41 N 9.2.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.36-7.17 (m, 10H, arom.), 3.77 (m, 4H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.46-3.37 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.26-3.24 (m, 4H, Ph- $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H, Ph- CH_2), 2.49 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 2.19 (m, 4H, Ph- CH_2-CH_2).- MS (+FAB/DMSO-Glycerin): m/z = 354 (88%, $[M+H]^+$), 162 (35), 93 (61), 91 (100).

***N*-Phenylmethyl-*N'*-[2-(phenylmethylamino)-ethyl]-ethan-1,2-diamin-trihydrochlorid (2l)**

Aus 2.0 g *N*-(2-Aminoethyl)-ethan-1,2-diamin und 4.2 g Benzaldehyd. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 75%.- $C_{18}H_{25}N_3 \cdot 3 HCl$ (392.8) Ber. C 55.0 H 7.18 N 10.7 Gef. C 55.3 H 7.32 N 10.8.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.60 (m, 10H, arom.), 4.56 (s, 2H, $Ph-CH_2$), 3.98 (m, 8H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 1.87 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$). MS (CI/Isobutan 200°): m/z = 284 (100%, $[M+H]^+$), 163 (48), 151 (20), 120 (44), 91 (99).

***N*-2-Phenylethyl-*N'*-[2-(2-phenylethylamino)-ethyl]-ethan-1,2-diamin-trihydrochlorid (2m)**

Aus 2.0 g *N*-(2-Aminoethyl)-ethan-1,2-diamin und 5.7 g 2-Phenylethanal (85proz.). Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 50%.- $C_{20}H_{29}N_3 \cdot 3 HCl$ (420.9) Ber. C 57.1 H 7.67 N 10.0 Gef. C 56.9 H 7.67 N 10.0.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.42-7.29 (m, 10H, arom.), 3.86 (m, 8H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.64 (t, J = 6 Hz, 4H, $Ph-CH_2-CH_2$), 2.20 (t, J = 6 Hz, 4H, $Ph-CH_2$). MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 312 (100%, $[M+H]^+$), 177 (25), 165 (12), 134 (11), 105 (14), 99 (11).

***N*-3-Phenylpropyl-*N'*-[2-(3-phenylpropylamino)-ethyl]-ethan-1,2-diamin-trihydrochlorid (2n)**

Aus 2.0 g *N*-(2-Aminoethyl)-ethan-1,2-diamin und 5.4 g 3-Phenylpropanal. Kristalle, Schmp. 309° (Zers.), Ausb. 60%.- $C_{22}H_{33}N_3 \cdot 3 HCl$ (448.9) Ber. C 58.9 H 8.08 N 9.4 Gef. C 58.8 H 8.25 N 9.2.- 1H -NMR/300 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.35-7.18 (m, 10H, arom.), 3.90 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-NH_2^+-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.80 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-NH_2^+-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.28 (t, J = 8 Hz, 4H, $Ph-CH_2-CH_2-CH_2$), 2.81 (t, J = 8 Hz, 4H, $Ph-CH_2$), 3.20 (t, J = 7/7 Hz, 4H, $Ph-CH_2-CH_2$). MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 340 (100%, $[M+H]^+$), 205 (10), 204 (17), 192 (10), 191 (43), 179 (37), 162 (13), 148 (32), 99 (14), 91 (25).

***N*-Hexyl-*N'*-[3-(hexylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2o)**

Aus 2.6 g *N*-(3-Aminopropyl)-propan-1,3-diamin und 4.0 g Hexanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 70%.- $C_{18}H_{41}N_3 \cdot 3 HCl$ (408.9) Ber. C 52.9 H 10.85 N 10.3 Gef. C 53.0 H 11.03 N 10.2.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 3.44 (m, 8H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.26 (m, 4H, $H_3C-(CH_2)_4-CH_2$), 2.55 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 1.84 (m, 4H, $H_3C-(CH_2)_3-CH_2$), 1.40 (m, 12H, $H_3C-(CH_2)_3$), 0.95 (m, 6H, H_3C). MS (140°): m/z = 299 (10%, M^+), 159 (40), 128 (64), 114 (60), 112 (53), 85 (30), 84 (57), 72 (25), 71 (23), 70 (51), 58 (67), 57 (25), 56 (23), 44 (100), 43 (47), 41 (31), 38 (26), 36 (82).

***N*-Pentyl-*N'*-[2-(pentylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2p)**

Aus 2.3 g *N*-(2-Aminoethyl)-propan-1,3-diamin und 3.4 g Pentanal. Kristalle, Schmp. 282° (Zers.), Ausb. 55%.- $C_{15}H_{35}N_3 \cdot 3 HCl$ (366.8) Ber. C 49.1 H 10.44 N 11.5 Gef. C 48.8 H 10.61 N 11.6.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 3.86 (m, 4H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.55-3.47 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.35-3.29 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 2.61 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 1.87 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_2-CH_3$), 1.46 (m, 8H, $(CH_2)_2-CH_3$), 1.01-0.99 (m, 6H, CH_3). MS (CI/Isobutan 350°): m/z = 258 (100%, $[M+H]^+$), 188 (24), 157 (56).

***N*-Hexyl-*N'*-[2-(hexylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2q)**

Aus 2.3 g *N*-(2-Aminoethyl)-propan-1,3-diamin und 4.0 g Pentanal. Kristalle, Schmp. 310° (Zers.), Ausb. 80%.- $C_{17}H_{39}N_3 \cdot 3 HCl$ (394.9) Ber. C 51.7 H 10.72 N 10.6 Gef. C 51.7 H 10.99 N 10.6.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 3.87 (m, 4H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.56-3.48 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.35-3.29 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$),

2.61 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 1.87 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 1.46 (m, 12H, $(CH_2)_3-CH_3$), 0.98-0.95 (m, 6H, CH_3). MS (CI/Isobutan 350°): m/z = 286 (100%, $[M+H]^+$), 171 (62), 128 (15), 114 (13).

***N*-Heptyl-*N'*-[2-(heptylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2r)**

Aus 2.3 g *N*-(2-Aminoethyl)-propan-1,3-diamin und 4.6 g Heptanal. Kristalle, Schmp. 308° (Zers.), Ausb. 75%.- $C_{19}H_{43}N_3 \cdot 3 HCl$ (423.0) Ber. C 54.0 H 10.96 N 9.9 Gef. C 54.2 H 11.25 N 9.8.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 3.87 (m, 4H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.55-3.48 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.32-3.30 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$), 2.61 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 1.88 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 1.45-1.38 (m, 16H, $(CH_2)_4-CH_3$), 0.95-0.93 (m, 6H, CH_3). MS (CI/Isobutan 350°): m/z = 314 (100%, $[M+H]^+$), 185 (67).

***N*-Decyl-*N'*-[2-(decylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2s)**

Aus 2.3 g *N*-(2-Aminoethyl)-propan-1,3-diamin und 6.3 g Decanal. Kristalle, Schmp. 288° (Zers.), Ausb. 70%.- $C_{25}H_{55}N_3 \cdot 3 HCl$ (507.1) Ber. C 59.2 H 11.53 N 8.3 Gef. C 59.4 H 11.74 N 8.2.- 1H -NMR/250 MHz (F_3CCOOD): δ (ppm) = 3.84 (m, 4H, $NH_2^+-(CH_2)_2-NH_2^+$), 3.55-3.44 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 3.35-3.29 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_8-CH_3$), 2.57 (m, 2H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 1.86 (m, 4H, $CH_2-(CH_2)_7-CH_3$), 1.45-1.38 (m, 28H, $(CH_2)_7-CH_3$), 0.92-0.89 (m, 6H, CH_3). MS (CI/Isobutan 350°): m/z = 398 (93%, $[M+H]^+$), 227 (100), 170 (27).

***N,N'*-Bis-(2-phenylethyl)-*N*-[3-(2-phenylethylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2t)**

Durch Reduktion von 2.0 g *N,N*-Bis-[3-[(phenylmethyl)-carbonyl]-amino]-propyl]-2-phenylethylsäureamid mit $LiAlH_4$ in THF. Kristalle, Schmp. 221°, Ausb. 15%.- $C_{30}H_{41}N_3 \cdot 3 HCl \cdot 0.5 H_2O$ (562.1) Ber. C 64.1 H 8.07 N 7.5 Gef. C 64.3 H 8.22 N 7.7.- 1H -NMR/250 MHz (D_6DMSO): δ (ppm) = 11.3 (bs, 1H, NH^+ , austauschb.), 9.51 (bs, 4H, NH_2^+ , austauschb.), 7.37-7.23 (m, 15H, arom.), 3.36-3.00 (m, 20H, $Ph-(CH_2)_2-NH_2^+-CH_2-CH_2-CH_2$ und $Ph-(CH_2)_2-NH^+$), 2.28-2.17 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$). MS (180°): m/z = 443 (0.7%, M^+), 363 (19), 352 (70), 219 (32), 205 (15), 162 (32), 148 (100), 134 (35), 105 (77), 72 (37), 70 (25), 58 (50), 44 (21), 36 (62).

***N,N'*-Bis-(3-phenylpropyl)-*N*-[3-(3-phenylpropylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2u)**

Durch Reduktion von 4.0 g *N,N*-Bis-[3-[(2-phenylethyl)-carbonyl]-amino]-propyl]-3-phenylpropionsäureamid mit $LiAlH_4$ in THF. Kristalle (Ethanol), Schmp. 190°, Ausb. 10%.- $C_{33}H_{47}N_3 \cdot 3 HCl \cdot 0.5 H_2O$ (604.1) Ber. C 65.6 H 8.51 N 7.0 Gef. C 65.4 H 8.42 N 7.2.- 1H -NMR/300 MHz (D_6DMSO): δ (ppm) = 11.0 (bs, 1H, NH^+ , austauschb.), 9.18 (bs, 4H, NH_2^+ , austauschb.), 7.30-7.22 (m, 15H, arom.), 3.21 (m, 4H, $CH_2-NH^+-CH_2$), 3.00 (m, 6H, $NH_2^+-CH_2-CH_2-NH^+$ und $Ph-CH_2-CH_2-CH_2-NH^+$), 2.88 (m, 4H, $Ph-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2^+$), 2.65 (m, 6H, $Ph-CH_2$), 2.11-1.95 (m, 10H, $CH_2-CH_2-CH_2$). MS (150°): m/z = 485 (8%, M^+), 394 (5), 311 (92), 176 (27), 162 (39), 160 (17), 91 (71), 84 (51), 72 (32), 70 (30), 58 (83), 44 (100), 36 (22).

***N,N'*-Bis-(4-phenylbutyl)-*N*-[3-(4-phenylbutylamino)-propyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2v)**

Durch Reduktion von 6.0 g *N,N*-Bis-[3-[(3-phenylpropyl)-carbonyl]-amino]-propyl]-4-phenylbuttersäureamid mit $LiAlH_4$ in Ether. Kristalle (Ethanol), Schmp. 210°, Ausb. 75%.- $C_{36}H_{56}N_3 \cdot 3 HCl$ (637.2) Ber. C 67.9 H 8.86 N 6.6 Gef. C 67.7 H 8.88 N 6.6.- 1H -NMR/300 MHz (D_2O): δ (ppm) = 7.42-7.27 (m, 15H, arom.), 3.23 (m, 6H, $NH^+-(CH_2)_3$), 3.07 (m, 8H, $CH_2-NH_2^+-CH_2$), 2.71 (m, 6H, $Ph-CH_2$), 2.09 (m, 4H, $NH_2^+-CH_2$).

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$, 1.71 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2$).- MS (150°): m/z = 527 (16%, M^+), 339 (33), 190 (35), 176 (63), 174 (25), 162 (43), 160 (24), 91 (100), 84 (18), 72 (24), 70 (24), 58 (38), 44 (39).

N,N'-Bis-(3-phenylpropyl)-N-[2-(3-phenylpropylamino)-ethyl]-propan-1,3-diamin-trihydrochlorid (2w)

Durch Reduktion von 7.0 g $\heartsuit$ mit LiAlH_4 in THF. Kristalle, Schmp. 216°, Ausb. 15%.- $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3 \cdot 3 \text{HCl} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (590.1) Ber. C 65.1 H 8.37 N 7.1 Gef. C 65.4 H 8.65 N 7.3.- $^1\text{H-NMR/250 MHz}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{D}_2\text{O}$): δ (ppm) = 7.37-7.27 (m, 15H, arom.), 3.50-3.45 (m, 4H, $\text{NH}^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+$), 3.31 (m, 2H, $\text{NH}^+\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+$), 3.21 (t, J = 7 Hz, 2H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}^+$), 3.01-2.91 (m, 6H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$ und $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}^+$), 2.68 (m, 6H, Ph-CH_2), 2.13-1.96 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 472 (89%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 354 (14), 336 (23), 324 (21), 323 (69), 176 (36), 175 (15), 163 (14), 162 (100), 148 (28), 91 (53), 84 (14).

N,N'-Bis-(3-phenylpropyl)-N-[2-(3-phenylpropylamino)-ethyl]-ethan-1,2-diamin-trihydrochlorid (2x)

Durch Reduktion von 3.0 g $\text{N,N-Bis-[2-[(2-phenylethyl)-carbonyl]-amino]-ethyl-3-phenylpropionsäureamid}$ mit LiAlH_4 in Ether (Soxhlet-Methode). Kristalle (Ethanol), Schmp. 207°, Ausb. 60%.- $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3 \cdot 3 \text{HCl}$ (567.1) Ber. C 65.7 H 8.18 N 7.4 Gef. C 65.4 H 8.32 N 7.5.- $^1\text{H-NMR/300 MHz}$ (D_2O): δ (ppm) = 7.42-7.25 (m, 15H, arom.), 3.44 (t, J = 8 Hz, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}^+$), 3.28 (t, J = 8 Hz, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}^+$), 3.13 (t, J = 8 Hz, 2H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}^+$), 3.05 (t, J = 8 Hz, 4H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 2.76-2.71 (m, 6H, Ph-CH_2), 2.05-1.97 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 457 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 310 (28), 309 (96), 176 (46), 162 (78), 91 (52).

N,N'-Bis-(4-phenylbutyl)-N-[2-(4-phenylbutylamino)-ethyl]-ethan-1,2-diamin-trihydrochlorid (2y)

Durch Reduktion von 4.0 g $\text{N,N-Bis-[2-[(3-phenylpropyl)-carbonyl]-amino]-ethyl-4-phenylbuttersäureamid}$ mit LiAlH_4 in Ether. Kristalle (Ethanol), Schmp. 205°, Ausb. 60%.- $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_3 \cdot 3 \text{HCl}$ (609.2) Ber. C 67.0 H 8.61 N 6.9 Gef. C 66.9 H 8.72 N 7.0.- $^1\text{H-NMR/300 MHz}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{D}_2\text{O}$): δ (ppm) = 7.32-7.17 (m, 15H, arom.), 3.40 (m, 8H, $\text{NH}_2^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+$), 3.16 (m, 2H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}^+$), 3.01 (m, 4H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 2.62 (m, 6H, Ph-CH_2), 1.66 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 500 (31%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 337 (100), 190 (28), 176 (78), 162 (40), 91 (61).

N,N-Bis-[3-[N'-(4-phenylbutyl)-N'-(3-phenylpropyl)-amino]-propyl]-4-phenylbutanamin (2z)

Durch Reduktion von 0.5 g $\text{N,N-Bis-[3-[N'-(3-phenylpropylcarbonyl)-N'-(3-phenylpropyl)-amino]-propyl]-4-phenylbuttersäureamid}$ mit LiAlH_4 in Ether. Farbloses Öl (Reinigung durch Rotationschromatographie; CHCl_3 unter NH_3 -Begasung), Ausb. 70%.- $\text{C}_{54}\text{H}_{73}\text{N}_3 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (773.1) Ber. C 83.8 H 9.65 N 5.4 Gef. C 84.1 H 9.65 N 5.5.- $^1\text{H-NMR/300 MHz}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): δ (ppm) = 7.24-7.16 (m, 25H, arom.), 2.59 (m, 10H, Ph-CH_2), 2.39 (m, 18H, $\text{N-(CH}_2\text{)}_3$), 1.74 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.56 (m, 10H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ und $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2$), 1.46 (m, 6H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).- MS (150°): m/z = 763 (1%, M^+), 278 (27), 188 (20), 176 (31), 174 (28), 163 (22), 162 (75), 150 (69), 148 (67), 136 (68), 133 (25), 132 (71), 131 (54), 118 (78), 117 (100), 116 (36), 115 (45), 105 (71), 104 (87), 91 (87).

N,N'-Bis-[3-(2-phenylethylamino)-propyl]-butan-1,4-diamin-tetrahydrochlorid (3a)

Aus 2.0 g Spermin und 2.8 g 2-Phenylethanal (85proz.). Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 60%.- $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_4 \cdot 4 \text{HCl}$ (556.5) Ber. C 56.1 H

8.33 N 10.1 Gef. C 55.9 H 8.53 N 9.9.- $^1\text{H-NMR/250 MHz}$ (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.45-7.28 (m, 10H, arom.), 3.61-3.59 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 3.45-3.37 (m, 12H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 3.19 (t, J = 7 Hz, 4H, Ph-CH_2), 2.52 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 2.10 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$).- MS (180°): m/z = 410 (1%, M^+), 319 (81), 148 (35), 134 (21), 127 (34), 105 (48), 98 (31), 84 (100), 70 (33), 44 (35), 36 (37).

N,N'-Bis-[3-(3-phenylpropylamino)-propyl]-butan-1,4-diamin-tetrahydrochlorid (3b)

Aus 1.6 g Spermin und 2.2 g 3-Phenylpropanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 65%.- $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_4 \cdot 4 \text{HCl}$ (584.5) Ber. C 57.5 H 8.62 N 9.6 Gef. C 57.8 H 8.79 N 9.5.- $^1\text{H-NMR/250 MHz}$ (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.35-7.2 (m, 10H, arom.), 3.37 (m, 12H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 3.25 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H, Ph-CH_2), 2.53 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 2.20 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.10 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$).- MS (180°): m/z = 438 (9%, M^+), 347 (13), 264 (11), 176 (11), 162 (11), 148 (10), 98 (19), 91 (27), 84 (100), 72 (19), 70 (25), 44 (57), 36 (58).

N,N'-Bis-[3-(2-phenylethylamino)-propyl]-ethan-1,2-diamin-tetrahydrochlorid (3c)

Aus 4 g $\text{N,N'-Bis-(3-aminopropyl)-ethan-1,2-diamin}$ und 6.3 g 2-Phenylethanal (85proz.). Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 75%.- $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4 \cdot 4 \text{HCl}$ (528.4) Ber. C 54.6 H 8.01 N 10.6 Gef. C 54.5 H 8.21 N 10.5.- $^1\text{H-NMR/250 MHz}$ (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.39-7.27 (m, 10H, arom.), 3.89 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+$), 3.58-3.51 (m, 12H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 3.17 (m, 4H, Ph-CH_2), 2.55 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 383 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 192 (11), 191 (78), 148 (21), 134 (32), 113 (17), 105 (21), 101 (17), 70 (12).

N,N'-Bis-[3-(3-phenylpropylamino)-propyl]-ethan-1,2-diamin-tetrahydrochlorid (3d)

Aus 4 g $\text{N,N'-Bis-(3-aminopropyl)-ethan-1,2-diamin}$ und 6.2 g 3-Phenylpropanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 85%.- $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_4 \cdot 4 \text{HCl}$ (556.5) Ber. C 56.1 H 8.33 N 10.1 Gef. C 56.0 H 8.53 N 10.2.- $^1\text{H-NMR/250 MHz}$ (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.35-7.14 (m, 10H, arom.), 3.87 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+$), 3.51 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 3.41 (m, 4H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2$), 3.24 (m, 4H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2$), 2.80 (m, 4H, Ph-CH_2), 2.50 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 2.18 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 411 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 218 (10), 206 (12), 205 (65), 162 (10), 148 (15), 91 (11).

N,N'-Bis-[2-(2-phenylethylamino)-ethyl]-ethan-1,2-diamin-tetrahydrochlorid (3e)

Aus 3 g Triethylentetramin und 5.7 g 2-Phenylethanal (85proz.). Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 70%.- $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4 \cdot 4 \text{HCl}$ (500.4) Ber. C 52.8 H 7.65 N 11.2 Gef. C 52.6 H 7.76 N 10.9.- $^1\text{H-NMR/250 MHz}$ (F_3CCOOD): δ (ppm) = 7.38-7.30 (m, 10H, arom.), 3.98 (m, 4H, $\text{NH}_2^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+$), 3.92 (m, 4H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.88 (m, 4H, $\text{Ph-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.64 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2^+$), 3.19 (m, 4H, Ph-CH_2).- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 355 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 220 (47), 177 (34), 165 (32), 134 (22), 105 (37), 99 (37), 87 (21).

N,N'-Bis-[2-(3-phenylpropylamino)-ethyl]-ethan-1,2-diamin-tetrahydrochlorid (3f)

Aus 3 g Triethylentetramin und 5.5 g 3-Phenylpropanal. Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 85%.- $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4 \cdot 4 \text{HCl}$ (528.4) Ber. C 54.6 H 8.01 N 10.6 Gef. C 54.8 H 8.22 N 10.5.- $^1\text{H-NMR/250 MHz}$ (F_3CCOOD):

δ (ppm) = 7.31-7.18 (m, 10H, arom.), 4.03 (m, 4H, $\text{NH}_2^+(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2^+$), 3.95 (m, 4H, $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.82 (m, 4H, $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2^+-\text{CH}_2$), 3.29 (m, 4H, $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$), 2.81 (m, 4H, $\text{Ph}-\text{CH}_2$), 2.20 (m, 4H, $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)- MS (CI/Isobutan 250°): m/z = 382 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 234 (51), 222 (12), 204 (14), 191 (34), 179 (26), 162 (13), 148 (22), 99 (23), 91 (22), 75 (11).

Literatur

- + 11. Mitt.: K. Rehse, B. Rose und S. Leißring, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 103 (1990).
- 1 O. Rennert, B. Buchler, T. Miale und D. Lawson, Life Sci. 19, 257 (1976).
- 2 G. Agam, T.K. Gartner und A. Livne, Thromb. Res. 33, 245 (1984); C.A. 100, 189454y (1984).
- 3 S.J. Israels, J.M. Gerrard und P. Robinson, Biochim. Biophys. Acta 883, 247 (1986).
- 4 S. Joseph, S. Krishnamurthi und V.V. Kakkar, Thromb. Haemostas. 57, 191 (1987); C.A. 107, 4968x (1987).
- 5 A.M. Secchi, L. Cabrini, L. Landi, P. Pasquali und G. Lenaz, Arch. Biochem. Biophys. 186, 248 (1978).
- 6 N. Nahas und G. Graff, Biochem. Biophys. Res. Commun. 109, 1035 (1982).
- 7 T. Thuren, J.A. Virtanen und P.K.J. Kinnunen, J. Membrane Biol. 92, 1 (1986).
- 8 D. Qi, R.C. Schatzmann, G.J. Mazzei, R.S. Turner, R.L. Raynor, S. Liao und J.F. Kuo, Biochem. J. 213, 281 (1983).
- 9 K. Rehse, Drugs of the Future 13, 241 (1988).
- 10 K. Rehse, A. Carstensen und H.-J. Ernst, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 724 (1987).
- 11 K. Rehse, G. Claus und S. Leißring, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1155 (1987).
- 12 J.A. King und F.H. McMillan, J. Am. Chem. Soc. 68, 1468 (1946).
- 13 D. Garrido, G. Buldain und B. Frydman, J. Org. Chem. 49, 2021 (1984).
- 14 R.J. Bergerson, K.A. McGovern, M.A. Channing und P.S. Burton, J. Org. Chem. 45, 1591 (1980).

[Ph669]