

Basen mit  $M = 509$  und  $495^6$ ). Das Auftreten der Verbindung **35** konnte nicht festgestellt werden. - Die Verbindungen **34** und **36** wurden massenspektrometrisch und dünn-schichtchromatographisch (mehrere Lösungsmittelsysteme) mit den aus Oncinotin/Neoocinotin hergestellten Abbauprodukten (Versuch 3.12.) identifiziert.

4.5. Reduktion des Abbauproduktes **34** aus **2**. 3,5 mg **34** (aus **2**: vgl. Versuch 4.4.) reduzierte man analog Versuch 3.13. Das destillierte Öl zeigt die folgenden Eigenschaften: Dünnschichtchromatographisch identisch mit Alkohol **37** (Versuch 3.13.). CD. ( $c = 0,05$ ; 95proz. Äthanol):  $[\Theta]_{230} = 0$ ,  $[\Theta]_{197} = -2400$ .

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Pinar, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **56**, 2719 (1973).
- [2] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **51**, 1813 (1968).
- [3] 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. Chemistry* **33**, 81 (1973).
- [4] F. Schneider, K. Bernauer, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **57**, 403 (1974).
- [5] C. H. Eugster, R. Griot & P. Karrer, *Helv.* **36**, 1387 (1953).
- [6] M. Hesse, W. Vetter & H. Schmid, *Helv.* **48**, 674 (1965); M. Hesse, *Fortschr. chem. Forsch.* **8**, 608 (1967).
- [7] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, in Vorbereitung.
- [8] H. C. Beyerman, L. Maat, J. P. Visser, J. C. Craig, R. P. K. Chan & S. K. Roy, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **88**, 1012 (1969).
- [9] J. Cymerman Craig & S. K. Roy, *Tetrahedron* **21**, 401 (1965).
- [10] H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* **54**, 653 (1971).
- [11] K. Sailer & M. Hesse, *Helv.* **51**, 1817 (1968).
- [12] E. Lerch & M. Hesse, *Helv.* **55**, 1883 (1972).
- [13] H. Bosshardt, H. J. Veith & M. Hesse, *Organic Mass Spectrometry* **6**, 325 (1972).
- [14] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* **56**, 124 (1973).
- [15] H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chem.* **86** (1974), im Druck.
- [16] C. Poupat, H.-P. Husson, B. Rodriguez, A. Husson, P. Potier & M. M. Janot, *Tetrahedron* **28**, 3087 (1972); C. Poupat, H.-P. Husson, B. C. Das, P. Bladon & P. Potier, *ibid.* **28**, 3103 (1972).
- [17] E. W. Warnhoff, *Progr. Chemistry nat. Products* **28**, 162 (1970).
- [18] H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **53**, 1355 (1970).
- [19] E. Schlittler & J. Hohl, *Helv.* **35**, 29 (1952).

<sup>6)</sup> Dieses Basengemisch (12 mg) wurde nicht weiter aufgetrennt. Nach massenspektrometrischen Untersuchungen handelt es sich dabei um ein Gemisch von **25** und anderen Hofmann-Basen.

## 46. Synthese des (+)-Oncinotins

von Fernand Schneider, Karl Bernauer

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. Basel

und Armin Guggisberg, Peter van den Broek, Manfred Hesse und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

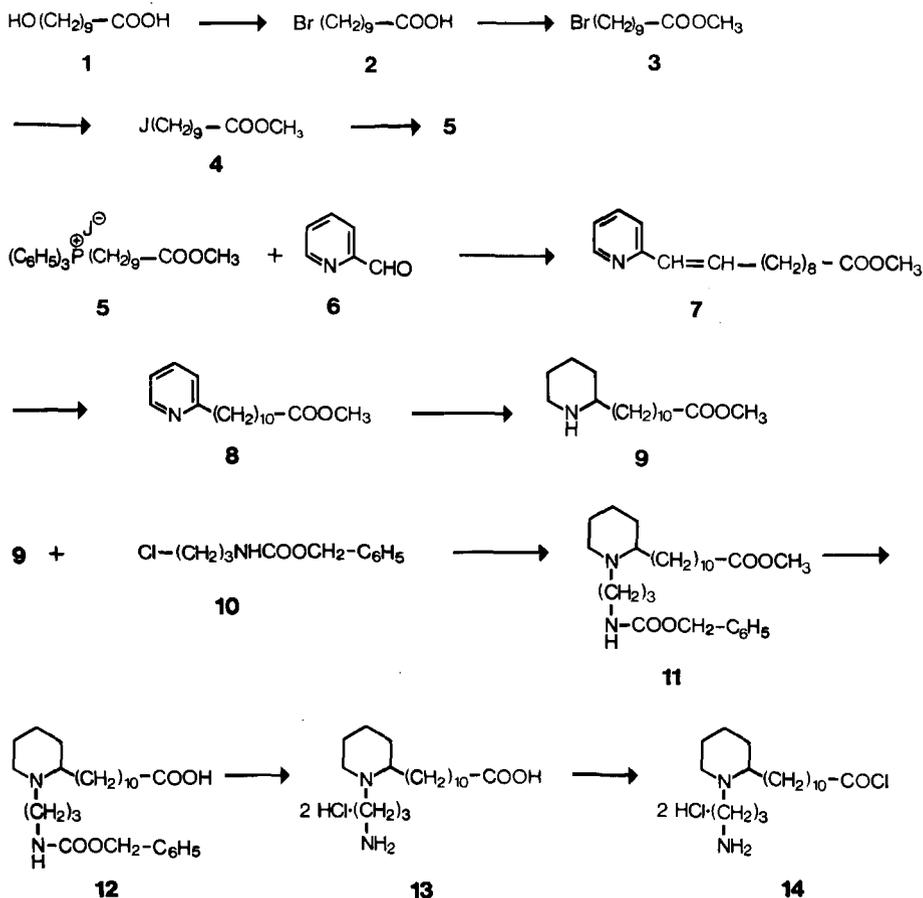
(19. XII. 73)

*Summary.* ( $\pm$ )-Oncinotin (**19**) is synthesized through the crucial intermediates **11** and **15**. By comparison of the synthetic product with natural ( $-$ )-ocinotin, it is found that the latter contains an isomeric substance, represented by structure **20**.

(-)-Oncinotin (**19**) ist das – nicht kristallisierte – Hauptalkaloid der Rinde der Apocynacee *Oncinotis nitida Benth.* Die Struktur dieses einen Piperidinring enthaltenden Spermidinderivates wurde mittels chemischer und massenspektroskopischer Untersuchungen aufgeklärt [1] [2]. Verbindungen dieses Typs sind bisher – unserer Kenntnis nach – weder durch Synthese gewonnen noch einer eingehenden pharmakologischen Prüfung unterworfen worden. Beides schien uns aber von Interesse.

Die nachfolgend beschriebene Synthese des Oncinotins, die sich auch für die Herstellung analoger Verbindungen eignen dürfte, lässt sich in vier Etappen zerlegen: 1) Aufbau des 2-substituierten Piperidins **9**; 2) Einführung des N-Substituenten mit endständiger Aminofunktion ( $\rightarrow$  **13**); 3) Schliessen des Makrorings ( $\rightarrow$  **15**) und 4) Einführung und Funktionalisierung der Seitenkette am Amidstickstoff ( $\rightarrow$  **16**  $\rightarrow$  **19**).

Die Herstellung des Piperidinderivates **9** geht von Pyridin-2-aldehyd (**6**) aus, der mit dem Phosphoniumsalz **5** in Dimethylsulfoxid (DMSO) mit Na-*t*-amylat als Base eine Wittig-Olefinierung eingeht. Hierbei entstehen die *cis*, *trans*-isomeren Verbindungen **7**. Wittig-Olefinierungen mit nicht-aktivierten Phosphoniumsalzen in



dipolar-aprotischen Lösungsmitteln mit Alkoholaten als Base sind schon von *Bergelson et al.* beschrieben worden [3]. Das Phosphoniumsalz **5** erhält man wie folgt: Die Reaktion der Hydroxysäure **1** [4] mit HBr/Eisessig führt zu **2**, dessen Veresterung **3** ergibt. **3** wird schliesslich in das entsprechende Jodid **4** übergeführt, das mit Triphenylphosphin zu **5** reagiert (Ausbeute über alle Stufen 74%). – Das rohe Gemisch **7** hydriert man mit Pd/C-Katalysator zu 10-(2-Pyridyl)-undecansäure-methylester (**8**) der als kristallines Hydrogensulfat gefasst wird (42% bezogen auf **6**). Dieses Salz wird mit Platin in Methanol zum Piperidinsalz **9** hydriert (87%).

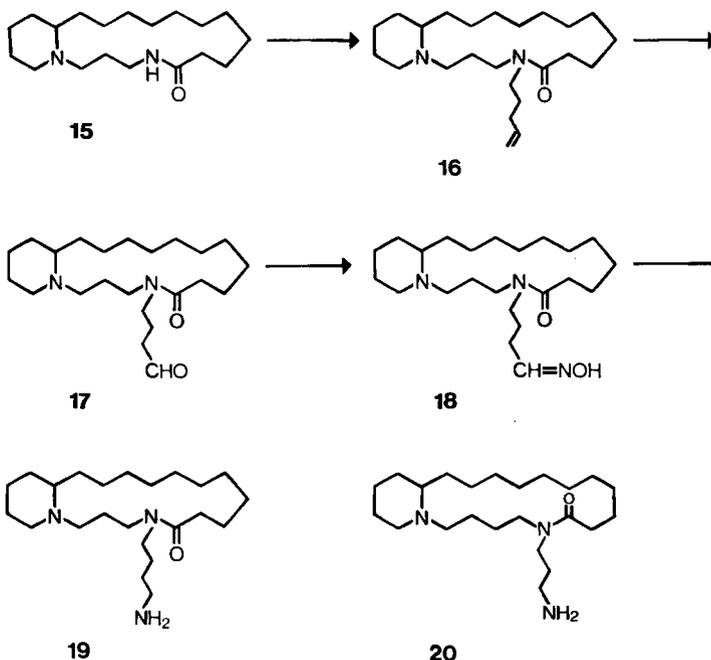
Zur Einführung der am Piperidin-N-atom haftenden 3-Aminopropylkette wurden verschiedene Methoden versucht; so z.B. Cyanoäthylierung und anschliessende katalytische Reduktion der Nitrilgruppe. Am besten bewährte sich aber die Alkylierung von **9** mit N-Benzyloxycarbonyl-3-chlorpropylamin (**10**) zu **11**. Die Verbindung **10** wird durch Umsetzung von 3-Aminopropanol mit Chlorameisensäure-benzylester und anschliessende Chlorierung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid erhalten (40%).

Um den Lactam-Ringschluss durchführen zu können, müssen die endständigen Funktionen beider Seitenketten modifiziert werden. Die Verseifung der Esterfunktion mit äthanolischer Natronlauge führt zu der öligen Aminosäure **12**, die ohne Reinigung in salzsaurem Dioxan mit Pd/C-Katalysator zu **13** hydrogenolysiert wird. Die Umsetzung von **13** mit Thionylchlorid führt schliesslich zu dem Säurechlorid **14**. Der 17-gliedrige Lactamring wird bei hoher Verdünnung in Benzol unter Einwirken von Triäthylamin auf **14** geschlossen. Man erhält den Makrocyclus **15** in 15–30% Ausbeute bezogen auf **11** (also über vier Stufen).

Die Alkylierung des Lactam-N-atoms hat sich wider Erwarten als schwierigste Stufe der Synthese erwiesen. Auch mit sehr reaktiven Alkylierungsmitteln liessen sich keine befriedigenden Ausbeuten erzielen. So konnte z.B. das N-Allylderivat des Lactams **15** nur in *ca.* 30% Ausbeute gefasst werden. Die Einführung der N-Seitenkette gelang auf folgendem Weg: Alkylierung des Lactams **15** mit 5-Brom-1-penten in Dimethylformamid (DMF) mit Na-*t*-amylat als Base führt zu **16** (27%), das zu dem Aldehyd **17** ozonolysiert wird. Diesen führt man ohne weitere Reinigung in das Oxim **18** über. Das rohe Oxim wird in Eisessig mit Pt-Katalysator hydriert. Das gebildete Oncinotin **19** reinigt man durch Chromatographie. Die Ausbeute bezogen auf **16** beträgt 17%.

Natürliches und synthetisches Oncinotin haben auf DC.-Platten in verschiedenen Lösungsmittel-Systemen identische R<sub>f</sub>-Werte. Die Gas-Chromatogramme auf verschiedenartigsten Säulen zeigen identische Retentionszeiten und die IR.-Spektren sind identisch. Die beiden Massenspektren zeigen einen markanten Unterschied: Das natürliche Oncinotin gibt zwei intensive Pike bei *m/e* 137 und *m/e* 123 sowie die dazugehörigen metastabilen Pike *m\** 49,5 und *m\** 40; beim synthetischen Oncinotin fehlt der Pik *m/e* 137 sowie der metastabile Pik *m\** 49,5. Dies lässt vermuten, dass das natürliche Oncinotin ein Isomeregemisch ist. Ein zusätzlicher Hinweis wird durch eine Untersuchung des Naturproduktes mittels GC./MS.-Kombination geliefert. Aufnahmen von Massenspektren «an verschiedenen Stellen des GC.-Piks» zeigen, dass das Verhältnis der Intensitäten von *m/e* 137 und *m/e* 123 mit der Retentionszeit zunimmt.

Angesichts der Tatsache, dass der Massenunterschied der beiden Pike im MS. 14 beträgt, liegt es nahe, dem Oncinotin-Isomeren die Struktur **20** zuzuschreiben. Eine



nochmalige Untersuchung des Abbauprodukte der natürlichen Oncinotins hat dies bestätigt [5].

Die Verfasser danken für die Ausführung der Versuche den Herren *W. Bade* und *R. Simon*; für Aufnahme und Interpretation von Spektren und Gas-Chromatogrammen: *Frl. Dr. M. Grosjean* und den Herren *Drs. W. Arnold, G. Englert, M. Vecchi, W. Vetter* und Herrn *G. Oesterhelt*, sowie *Dr. A. Dirscherl* und seinen Mitarbeitern für die Analysen.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines*<sup>1)</sup>. Alle Reinsubstanzen bei 50–80°/0,01 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet. Schmelzpunkte mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt und nicht korrigiert. Kugelrohrdestillation im Luftbad. UV.-Spektren in Äthanol; Angaben der Extremwerte in nm (log  $\epsilon$ ). IR.-Spektren in KBr; Angaben in  $cm^{-1}$ . 60-MHz-NMR.-Spektren in  $CDCl_3$ ; chem. Verschiebung (Bereiche oder Signalezentren) in ppm; interner Standard: Tetramethylsilan = 0; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett. Massenspektren (MS.) mit AEI-Gerät, Typ MS9; Angaben in *m/e*. Dünnschichtchromatogramme (DC.) auf Kieselgel-HF<sub>254</sub>-Platten (*Merck*).

1. *10-Bromdecansäure* (**2**). Zu 400 g (2,13 mol) 10-Hydroxydecansäure (**1**) gibt man 2 l Bromwasserstoffsäure in Eisessig (*d* = 1,4), rührt während 16 Std. bei Zimmertemp. und heizt anschliessend unter Rühren 4 Std. auf 80–90°. Dann kühlt man ab und giesst auf ca. 10 l Eiswasser. Man gibt 450 g Natriumchlorid hinzu und extrahiert 4mal mit je 3 l Methylenchlorid, wäscht die organische Phase 3mal mit je 1 l Wasser, trocknet über  $Na_2SO_4$  und dampft i.V. ein. Das Rohgemisch löst man in ca. 4 l Benzol, wäscht 4mal mit je 1 l Wasser, trocknet über  $Na_2SO_4$  und dampft i.V. ein. Ausbeute: 535 g (100%). Eine Probe wurde im Kugelrohr bei 130–135°/10<sup>-3</sup> Torr destilliert: Smp. 39–41° (Smp. Lit [6]: 43°).

2. *10-Bromdecansäure-methylester* (**3**). Zu einer Lösung von 535 g (2,13 mol) **2** in 2 l abs. Methanol gibt man 40 ml konz. Schwefelsäure und kocht 1 $\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluss. Man lässt ab-

<sup>1)</sup> Gültig, wenn nicht anders angegeben.

kühlen, giesst auf *ca.* 10 l Eiswasser, stellt mit  $K_2CO_3$  auf pH 7–7,5 und extrahiert 5mal mit je 3 l Wasser, trocknet über  $Na_2SO_4$  und dampft i.V. ein. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 105–108°/10<sup>-2</sup> Torr. Ausbeute: 455 g (81%) (Sdp. Lit. [6]: 165°/12 Torr).

3. 10-Joddecansäure-methylester (4) und 9-(Methoxycarbonyl)nonyl-triphenylphosphonium-jodid (5). 388 g (2,6 mol) NaJ werden in 2,9 l Methyläthylketon unter Rühren während 30 Min. auf 80° geheizt. Dann gibt man 455 g (1,72 mol) 3 in 360 ml Methyläthylketon hinzu und rührt 10 Std. bei 80°. Man lässt auf Zimmertemp. abkühlen und filtriert. Das Filtrat dampft man i.V. ein, nimmt den Rückstand in *ca.* 5 l Benzol auf, wäscht 1mal mit *ca.* 1 l Wasser, 1mal mit *ca.* 1 l 0,1 N Natriumthiosulfat-Lösung und dann 1mal mit *ca.* 1 l Wasser. Man trocknet über  $Na_2SO_4$  und dampft i.V. ein. Den erhaltenen rohen 10-Joddecansäure-methylester (4) nimmt man in 2,3 l Benzol auf, gibt 685 g (2,6 mol) Triphenylphosphin hinzu und heizt unter Rückfluss während 10 Std. Dann dampft man i.V. ein und kristallisiert das rohe 5 aus Aceton/Äther. Ausbeute: 870 g (91%). Smp. 98–100°. – NMR.: *m*, 2,28 ( $CH_2-CO$ ); *s*, 3,65 ( $OCH_3$ ); *m*, 7,88 (H arom.).

$C_{29}H_{36}JO_2P$  (574,46) Ber. C 60,63 H 6,32 J 22,09% Gef. C 60,90 H 6,21 J 22,19%

4. 10-(2-Pyridyl)-9-undecensäure-methylester (7). Zu einem Gemisch von 447 ml (0,85 mol) 1,9 M Na-*t*-amylat-Lösung in Toluol und 500 ml DMSO tropft man innert 1 Std. unter Rühren und Argon-Atmosphäre eine Lösung von 480 g (0,85 mol) des Phosphoniumjodids 5 in 2300 ml DMSO (Innentemperatur steigt bis 32°) und rührt 1½ Std. bei Zimmertemp. Dann tropft man eine Lösung von 53,5 g (0,5 mol) Pyridin-2-aldehyd (6) in 500 ml DMSO innert 1½ Std. hinzu. Schliesslich heizt man auf 45° Innentemp. auf und rührt während 1½ Std. Man lässt anschliessend auf Zimmertemp. abkühlen, verdünnt mit 6 l Äther und wäscht 5mal mit je 3 l Wasser. Die Waschwasser werden 1mal mit 2 l Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen werden 5mal mit je 1 l 3 N HCl extrahiert. Man stellt die saure Phase mit  $K_2CO_3$  alkalisch (pH 8–9) und extrahiert 4mal mit je 1 l Methylenchlorid. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird 6mal mit je 500 ml tiefsied. Petroläther ausgekocht. Die vereinigten Petroläther-Extrakte werden eingedampft und ergeben 106,2 g öliges 7, das nicht ganz rein ist. Eine Probe wird mit Methylenchlorid/Methanol 95:5 über Kieselgel *Merck* (0,063–0,2 mm) filtriert. – MS.:  $M^+ = 275$ .

5. 10-(2-Pyridyl)-undecensäure-methylester (8). 106,7 g (0,385 mol) 7 werden in 750 ml abs. Methanol gelöst und mit konz.  $H_2SO_4$  angesäuert (pH 3–4). Dann gibt man 10,6 g 5proz. Pd/C hinzu und hydriert bis zur Volumenkonstanz. Man filtriert den Katalysator ab und engt i.V. (Badtemp. 30–35°) auf ein Drittel ein. Durch Zugabe von Äther bis zur leichten Trübung und Auskristallisieren im Eisbad erhält man 49,3 g Substanz, Smp. 106–108°. Durch Eindampfen der Mutterlaugen und Aufschlemmen mit Aceton erhält man weitere 19,2 g Kristalle, Smp. 106–108°. Nochmaliges Eindampfen der Mutterlaugen und Aufschlemmen mit Aceton ergeben schliesslich noch 10,0 g Kristalle vom Smp. 106–108°. Gesamtausbeute an *Hydrogensulfat* 8 78,5 g (42% bezogen auf Pyridin-2-aldehyd). – IR.: 2576 (N+H), 1727 ( $COOCH_3$ ). – UV.-Maxima: 258 (4380), 262 (5200), 268 (4150).

$C_{17}H_{27}NO_2, H_2SO_4$  (375,48) Ber. C 54,38 H 7,79 N 3,73% Gef. C 54,17 H 7,77 N 3,82%

Zur Freisetzung der *Base* wurde eine wässrige Lösung des Hydrogensulfates mit Kaliumcarbonat versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. – NMR.: *m*, 2,30 ( $CH_2CO$ ); *m*, 2,80 ( $CH_2$  benzyl.); *s*, 3,67 ( $OCH_3$ ); *m*, 7,08 (2 H arom.); *m*, 7,60 (1 H arom.); *m*, 8,52 (1 H arom.). – MS.: *m/e* 277 ( $M^+$ ).

6. 10-(2-Piperidyl)-undecensäure-methylester (9). 225 g (0,6 mol) Hydrogensulfat 8 werden in 2,5 l abs. Methanol gelöst und in Gegenwart von 60 g  $PtO_2$  hydriert. Nachdem die  $H_2$ -Aufnahme beendet ist (3 Std.), filtriert man den Katalysator ab, wäscht gut mit Methanol nach und dampft i.V. ein. Den Rückstand löst man in wenig Methanol und gibt bei Eisbadtemp. Äther bis zur Trübung hinzu. Die ausgefallenen Kristalle werden abgentscht und i.V. bei 35–40° getrocknet. Ausbeute: 200 g (87,5%), Smp. 73–75°. – IR.: 2570, 2520, 2400 (N+H), 1745 ( $COOCH_3$ ). – NMR.: *m*, 2,32 ( $CH_2CO$ ); *s*, 3,68 ( $OCH_3$ ). – MS.: *m/e* 282 ( $M-H$ ).

$C_{17}H_{33}NO_2, 1,1 H_2SO_4$  Ber. C 51,91 H 8,99 N 3,53 S 8,82  $OCH_3$  8,11%  
(391,34) Gef. „ 52,18 „ 9,07 „ 3,58 „ 9,01 „ 7,93%<sup>2)</sup>

<sup>2)</sup> Substanz enthält Kristallwasser; Analyse auf wasserfreie Substanz umgerechnet.

7. *N*-Benzoyloxycarbonyl-3-aminopropanol. 120 g (1,6 mol) 3-Aminopropanol werden mit 1,2 l Wasser und 340 g Natriumcarbonat vermischt, die Lösung mit einem Eisbad gekühlt und unter Rühren schnell 270 g (1,6 mol) Chlorameisensäure-benzylester in 2,8 l Methylenchlorid hinzugegeben. Hierauf trennt man die Wasserphase ab und extrahiert sie noch 2mal mit je 500 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft i.V. ein. Den Rückstand kristallisiert man mit Äther/tiefsied. Petroläther. Ausbeute: 274 g (82%), Smp. 46–48°. – IR.: 3330 breit (OH und NH), 1690 (CO). – NMR.: *m*, 1,63 ( $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2$ ); *m*, 3,42 ( $\text{OCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ , OH); *s*, 5,06 ( $\text{OCH}_2$ ); breites *t*, 5,55 (NH); breites *s*, 7,30 (5 H arom.). – MS.: *m/e* 209 ( $M^+$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (209,24) Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69% Gef. C 63,30 H 7,26 N 6,60%

8. *N*-Benzoyloxycarbonyl-3-chlorpropylamin (10). Zur Lösung von 188 g (0,9 mol) *N*-Benzoyloxycarbonyl-3-aminopropanol in 900 ml Pyridin gibt man unter Rühren 340 g (1,8 mol) *p*-Toluolsulfonchlorid. Man lässt das Reaktionsgemisch 20 Std. bei Zimmertemp. stehen, gießt es dann auf 9 l Wasser und extrahiert 3mal mit je 2 l Äther. Die vereinigten Ätherphasen werden 2mal mit je 2 l 1N HCl und 1mal mit 2 l Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand (122,8 g) wird durch 1,2 kg Kieselgel (*Merck*, 0,05–0,2 mm) mit Äther/Petroläther 8:2 filtriert (Fraktionen à 100 ml, Kontrolle durch DC.). Ausbeute: 101 g (50%) eines Öles. – IR.: 3422, 3340 (NH), 1712 (CO).

Dieses Öl ist genügend rein zum Weiterverarbeiten. Eine Probe wurde aus Äther/Petroläther kristallisiert: Smp. 31–33°. – NMR.: *m*, 1,97 ( $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2$ ); *q*, 3,37 ( $J = 6$ ,  $\text{NCH}_2$ ); *t*, 3,60 ( $\text{ClCH}_2$ ); *s*, 5,13 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—O}$ ); breit, 4,8–5,25 (NH); *s*, 7,36 (5 H arom.). – MS.: *m/e* 227 ( $M^+$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$  (227,70) Ber. C 58,03 H 6,20 N 6,15% Gef. C 58,39 H 6,32 N 5,79%

9. 10-[1-(3-Benzoyloxycarbonylamino-propyl)-2-piperidyl]-undecansäure-methylester (11). 62,3 g (0,22 mol) 9 und 100 g (0,44 mol) 10 werden nach Zugabe von 60,6 g (0,44 mol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 16 g (0,1 mol) KJ in 1,6 l Dimethylformamid während 54 Std. bei 80° gerührt. Man dampft das DMF i.V. ab, nimmt den Rückstand in 1 l Wasser auf und extrahiert 3mal mit je 800 ml Methylenchlorid. Die organische Phase wäscht man 1mal mit 500 ml Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft i.V. ein. Den Rückstand (141,7 g) filtriert man in Methylenchlorid/Triäthylamin 95:5 durch 1,4 kg Kieselgel (*Merck*, 0,05–0,2 mm) (Fraktionen a 250 ml, DC.-Kontrolle). Man erhält 84 g Substanz, die man nochmals mit Äther/Methanol/Diäthylamin 98:1:1 über 840 g Kieselgel der gleichen Qualität filtriert (Fraktionen à 250 ml). So erhält man 44,8 g der Verbindung 11 als farbloses Öl (41%). – IR.: 3358 (NH), 1741 (CO Ester), 1733 (CO Carbamat), 1525 (Amid-II-Bande), 1259 (Ester). – NMR.: *q* 3,25 ( $J = 6$ ,  $\text{NH—CH}_2\text{—CH}_2$ ); *s*, 3,65 ( $\text{OCH}_3$ ); *s*, 5,09 ( $\text{O—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5$ ); breit, 6–6,25 (NH); *s*, 7,30 (5 H arom.). – MS.: *m/e* 474 ( $M^+$ ).

10. 10-[1-(3-Benzoyloxycarbonylamino-propyl)-2-piperidyl]-undecansäure (12). Zu einer Lösung von 31,8 g (0,067 mol) 11 in 3,68 l abs. Äthanol gibt man 318 ml 3N Natronlauge und rührt bei Zimmertemp. während 3 Std. Dann dampft man den Alkohol i.V. vollständig ein und trocknet den Rückstand bei 60° im Hochvakuum. Den Rückstand nimmt man in 100 ml Wasser auf, versetzt mit 3N Salzsäure bis pH 7 und dampft i.V. ein. Den Rückstand versetzt man 3mal mit Benzol und dampft i.V. ein. Dann nimmt man in Aceton auf, nutschts ab und dampft das Filtrat i.V. ein: 32 g amorphe Substanz. – IR.: 3300 (NH, OH), 1730, 1710 (CO Carbamat, Säure). – MS.: *m/e* 443 ( $M\text{—OH}$ ).

11. 10-[1-(3-Aminopropyl)-2-piperidyl]-undecansäure-dihydrochlorid (13). 30,9 g (0,067 mol) 12 werden in 100 ml abs. Dioxan aufgenommen. Dann gibt man 3N HCl hinzu bis pH 1. Man dampft i.V. ein, behandelt mit Äther und dampft wieder ein. Dies wiederholt man so oft bis keine freie Salzsäure mehr vorhanden ist. Die Substanz nimmt man in 167,5 ml Dioxan und 167,5 ml Wasser auf, gibt 6,7 g 5proz. Palladiumkohle zu und hydriert während 5 Std. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und mehrmals mit heissem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft: 27 g.

12. 10-[1-(3-Aminopropyl)-2-piperidyl]-undecansäurechlorid-dihydrochlorid (14). 15,6 g (0,039 mol) 13 werden in 78 ml Benzol gelöst, mit 78 ml Thionylchlorid versetzt und während 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemp. gehalten. Dann dampft man im Rollverdampfer bei Zimmertemp. ein. Anschliessend trocknet man im Hochvakuum während ca. 1 Std.

13. 1,5-Diazabicyclo[15.4.0]heneicosan-6-on (15). In einem trockenen 3-l-Vierhalskolben werden 585 ml abs. Benzol vorgelegt. Unter starkem Rühren und Feuchtigkeitsausschluss tropft man

innert 12 Std. gleichzeitig eine Lösung von 8,1 g (0,0195 mol) **14** in 585 ml abs. Benzol und eine Lösung von 6 g (0,06 mol) Triäthylamin in 600 ml abs. Benzol zu. Anschliessend rührt man noch 8 Std. und dampft dann i.V. ein. Zu dem Rückstand gibt man 500 ml Wasser und bringt das pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 8. Man extrahiert 4mal mit je 250 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft i.V. ein. Zwei parallele Ansätze dieser Grösse ergeben total 11 g Substanz, die an 550 g Kieselgel (*Merck*, 0,05–0,2 mm) mit Methylenchlorid/Diäthylamin 95:5 chromatographiert werden (Fraktionen à 20 ml, DC.-Kontrolle). Man erhält 4 g Produkt, das in ca. 50 ml Benzol gelöst mit ca. 1 g Aktivkohle bei Zimmertemp. während 1 Std. behandelt wird. Die so gereinigte Substanz wird aus Aceton 1mal umkristallisiert. Ausbeute: 3,7 g (30,9% bezogen auf **11**), Smp. 90–92°. – IR.: 3460, 3320 (NH), 1653 (CO Amid), 1522 (Amid-II-Bande). – NMR.:  $q$ , 3,38 ( $J = 6$ ,  $\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ); breit, 6,79 (NH). – MS.:  $m/e$  308 ( $M^+$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$  (308,49) Ber. C 73,97 H 11,76 N 9,08% Gef. C 73,73 H 11,86 N 9,00%

14. 5-(4'-Pentenyl)-1,5-Diazabicyclo[15.4.0]heneikosan-6-on (**16**). 1,55 g (0,005 mol) **15** werden in 20 ml abs. DMF gelöst. Unter Argon fügt man unter Rühren 2,8 ml 1,77 M Na-*t*-amylat-Lösung in Toluol (0,005 mol) hinzu, lässt während 15 Min. reagieren, gibt 0,75 g (0,005 mol) 5-Brom-1-penten zu und rührt eine Std. Dann dampft man das DMF i.V. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und extrahiert 3mal mit Methylenchlorid. Die organische Phase wäscht man 1mal mit Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft i.V. ein. Den Rückstand (1,8 g) chromatographiert man an 126 g Kieselgel (*Merck*, 0,05–0,2 mm) mit Methylenchlorid/Diäthylamin 95:5 (Fraktionen à 10 ml, DC.-Kontrolle). Man erhält 0,5 g der nicht kristallinen Verbindung **16** (27%). – IR.: 2802 (N-Alkyl), 1651 (CO Amid), 995, 911 ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ). – NMR. (90, MHz, Bruker Spectrospin):  $m$ , 3,38 ( $\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ );  $d$ , 4,92 ( $J = 7$ , 1 H olefin. *cis*);  $d$ , 4,98 ( $J = 11$ , 1 H olefin. *trans*);  $m$ , 5,8 (1 H olefin). – MS.:  $m/e$  376 ( $M^+$ ).

15. 5-(3'-Formylpropyl)-1,5-diazabicyclo[15.4.0]heneikosan-6-on (**17**). 0,370 g (0,001 mol) **16** wird in 10 ml abs. Methanol gelöst. In die auf 0° abgekühlte Lösung leitet man einen Ozonstrom während 10 Min. ein. Dann dampft man i.V. ein, nimmt den Rückstand in 10 ml Eisessig auf und versetzt portionsweise mit 1 g Zn-Staub. Man lässt 15 Min. reagieren, filtriert, wäscht 3mal mit heissem Eisessig nach und dampft das Filtrat i.V. ein. Den Rückstand nimmt man in Wasser auf, stellt mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pH 8 ein und extrahiert 3mal mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft: 0,370 g rohes **17**.

16. 5-(4'-Hydroxyimino-butyl)-1,5-diazabicyclo[15.4.0]heneikosan-6-on (**18**). Zur Lösung von 0,370 g (0,001 mol) **17** in 3,8 ml Äthanol gibt man 0,07 (0,001 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,1 g (0,0012 mol) Natriumacetat und erwärmt 5 Min. auf dem Dampfbad. Das Lösungsmittel wird dann i.V. eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, filtriert und abgedampft: 0,4 g rohes **18**.

17. 5-(4'-Aminobutyl)-1,5-diazabicyclo[15.4.0]heneikosan-6-on = ( $\pm$ )-Oncinotin (**19**). 0,4 g (0,001 mol) Oxim **18** wird in 8 ml Eisessig nach Zugabe von 0,2 g  $\text{PtO}_2$  hydriert. Nachdem die Wasserstoff-Aufnahme beendet ist, filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mehrmals mit heissem Methanol nach und dampft das Filtrat i.V. ein. Den Rückstand nimmt man in Wasser auf, stellt mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkalisch (pH 10) und extrahiert 4mal mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft: 0,3 g. Man chromatographiert an 30 g Alox (*Camag*, neutral, Aktivität 1) mit Chloroform/Methanol 7:3 (Fraktionen à 5 ml, DC.-Kontrolle). Die Fraktionen 9–48 ergeben 63 mg Oncinotin (17% bezogen auf **16**). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3396, 3320 ( $\text{NH}_2$ ), 2820 (N-Alkyl), 1630 (CO Amid). – MS.: 379 ( $M^+$ ), 123 ( $m^* 40$ ), 110, 98.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, *Helv.* **51**, 1813 (1968).
- [2] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johne, I. Kompis, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Pure Appl. Chemistry* **33**, 81 (1973).
- [3] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, V. Yu. Kovtun, L. B. Senyavina & M. M. Shemyakin, *Ž. obšč. Chim. USSR* **32**, 1785 (1962).
- [4] D. G. M. Diaper, D. L. Mitchell, *Canad. J. Chemistry* **38**, 1976 (1960).
- [5] A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **57**, 414 (1974).
- [6] H. Hunsdiecker, U. Hunsdiecker, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75B**, 291 (1942).