

320. Synthese der macrocyclischen Spermidin-Alkaloide Oncinotin, Neooncinotin, Isooncinotin und Pseudooncinotin in racemischer Form

159. Mitteilung über Alkaloide¹⁾

von **Armin Guggisberg**, **Peter van den Broek**²⁾, **Manfred Hesse**
und **Hans Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

und

Fernand Schneider und **Karl Bernauer**

Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co AG*, Basel

(1. X. 76)

Synthesis of the Macrocyclic Spermidine Alkaloids Oncinotine, Neooncinotine, Isooncinotine and Pseudooncinotine in Racemic Forms. – *Summary.* The four isomeric spermidine alkaloids (*Scheme 1*) mentioned in the title were synthesized as follows: Reaction of the piperidine derivative **5** and the bromide **6** led to the intermediate **13** which was converted to (\pm)-oncinotine (\pm -**1**) and (\pm)-pseudooncinotine (\pm -**4**) (*Scheme 3*). The analogous reaction of **5** and the isomeric bromid **7** gave the intermediate **22** from which (\pm)-neooncinotine (\pm -**2**) and (\pm)-isooncinotine (\pm -**3**) were synthesized (*Scheme 4*). The overall yields were found to be between 22 (\pm -**1**) and 54% (\pm -**3**).

Die in Nigeria beheimatete *Apocynaceae Oncinotis nitida* BENTH. enthält drei isomere Spermidinalkaloide, nämlich (*R*)-(-)-Oncinotin ((-)-**1**) (Hauptalkaloid), (*R*)-(-)-Neooncinotin ((-)-**2**) und (*R*)-(-)-Isooncinotin ((-)-**3**) [2] [3]. Ein viertes Isomeres, das Pseudooncinotin (**4**), wurde bisher noch nicht in der Natur gefunden (*Schema 1*). Die vier Alkaloide unterscheiden sich durch verschiedene Verknüpfungen des Spermidin- und des C₁₆-Bausteins.

In einer früheren Arbeit [4] berichteten wir über die Synthese von (\pm)-Oncinotin ((\pm)-**1**). Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Synthese aller vier Alkaloide nach einem gemeinsamen Syntheschema, das sich in drei Stufen unterteilen lässt³⁾: 1. Aufbau von 11-(2-Piperidyl)undecansäure-methylester (**5**), 2. Synthese der beiden geeignet funktionalisierten Bromide **6** und **7**, und 3. Verknüpfung von **5** mit **6** bzw. **5** mit **7** und Ringschluss nach geeigneter Veränderung der funktionellen Gruppen.

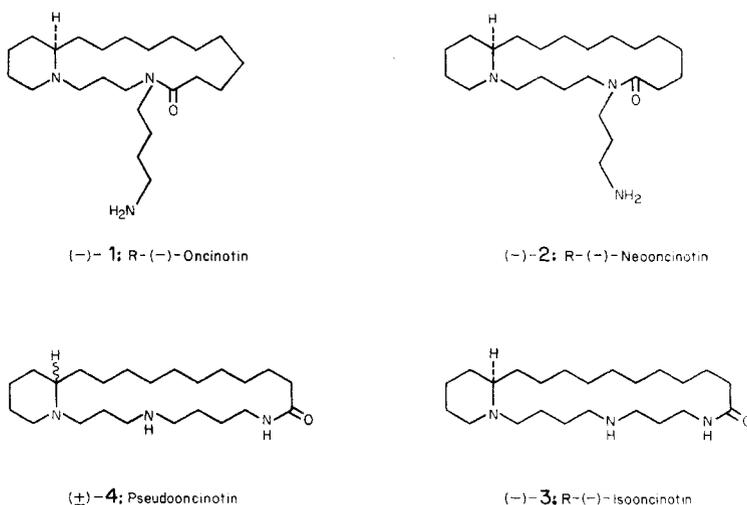
Eine Synthese des Piperidinderivates **5** wurde schon früher beschrieben [4]. Die in *Schema 2* dargestellte Variante liefert etwas bessere Ausbeuten: Sebacinsäuremonomethylester wurde in Tetrahydrofuran bei 20° mit einem 3fachen Überschuss von 2-Methylpyridyl-lithium umgesetzt und die gebildete Ketosäure **8** zuerst nach *Wolff-Kishner* (*Huang-Minlon*-Modifikation) zu **9** und weiter katalytisch zum Pipe-

¹⁾ 158. Mitteilung, siehe [1].

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Imperial Chemical Industries Ltd., Pharmaceutical Division, Macclesfield, Cheshire, England.

³⁾ Vgl. auch Übersichtsarbeit [5].

Schema 1



ridinderivat **10** reduziert. Veresterung gab schliesslich **5** in einer Gesamtausbeute von 77% bezogen auf den eingesetzten Sebacinsäure-monomethylester⁴).

Den Baustein **6**, *N*-(3-Brompropyl)-*N*-(4-acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid, erhielt man aus Putrescin: Durch Monoacetylierung gefolgt von Tosylierung resultierte **12**, das in Dimethylformamidlösung mit Natriumhydrid in das Natriumsalz und durch anschliessenden Umsatz mit einem grossen Überschuss von 1,3-Dibrompropan in **6** übergeführt wurde (Gesamtausbeute 34%, *Schema 2*). In analoger Weise wurde aus 1,3-Diaminopropan *via* **31** mit 1,4-Dibrombutan der isomere Baustein **7** in einer Ausbeute von 26,5% gewonnen (*Schema 4*).

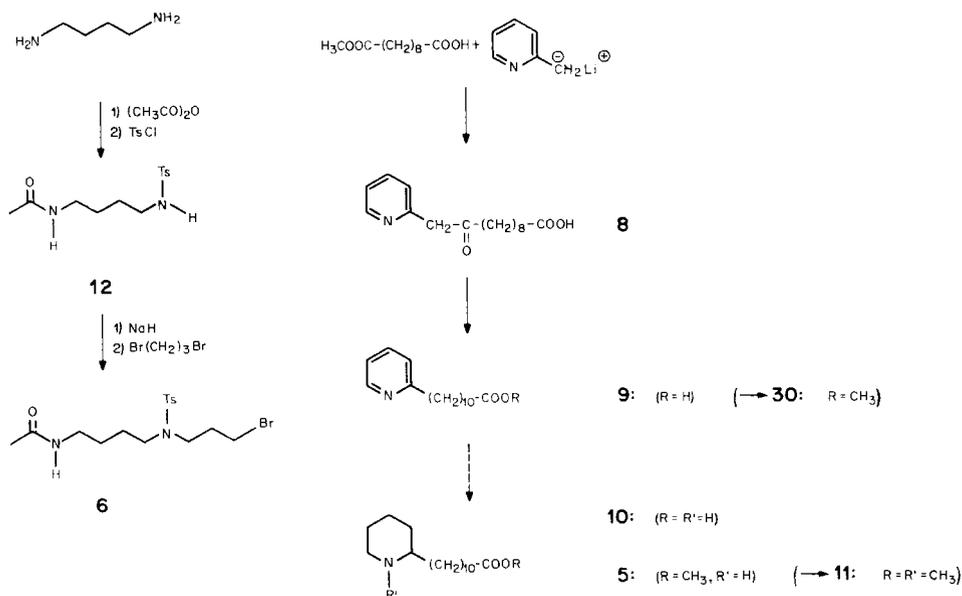
Die alkoholische Lösung des Piperidinderivates **5** wurde in Gegenwart von *N*-Äthyl-*N,N*-diisopropylamin und Natriumjodid mit **6** in 71proz. Ausbeute zum Spermidinderivat **13** umgesetzt⁵).

Die Verbindung **13** diente zur Synthese von (±)-Oncinotin ((±)-**1**) und von (±)-Pseudoocinotin ((±)-**4**). Zur Überführung in (±)-**1** wurde **13** zunächst mit Natronlauge zu **14** verseift und anschliessend der *N*-Tosylrest reduktiv mit Natrium in flüssigem Ammoniak entfernt (*Schema 3*). Die entstandene Aminosäure **15** kristallisierte als Dihydrochlorid. Das sorgfältig getrocknete Hydrochlorid wurde in Benzol mit reinstem Thionylchlorid in das nach Lyophilisierung als Schaum anfallende Säurechlorid umgewandelt, welches in Dimethylformamid/Benzol mit einer benzolischen Triäthylaminlösung unter Einhaltung einer grossen stationären Ver-

4) Mit Formaldehyd/Natriumborhydrid entstand aus **5** das *N*-Methylderivat **11**, das gleiches DC.-Verhalten und gleiche IR.- und Massenspektren zeigte wie das entsprechende, seinerzeit aus den *Oncinotis*-Alkaloiden erhaltene, optisch aktive Abbauprodukt C₁₈H₃₅NO₂ [3].

5) Enttosylierung (Erhitzen mit konz. Salzsäure auf 150°), Veresterung und Acetylierung gab 11-[1-(8-Acetamido-4-acetyl-4-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**16**), das sich dünnschichtchromatographisch von dem entsprechenden Abbauprodukt aus den *Oncinotis*-Alkaloiden [3] nicht unterscheiden liess.

Schema 2. Aufbau der Syntheseeinheiten 5 und 6



dünnung (*ca.* $2 \cdot 10^{-6} \text{M}$) in 55proz. Ausbeute zum (\pm) -*N*-Acetyloncinotin ((\pm) -**17**) cyclisiert wurde. Bei direkter Abspaltung der *N*-Acetylgruppe durch Erhitzen mit 3*N* methanolischer Salzsäure (3,5 Std./120°) bildete sich das gewünschte (\pm) -Oncinotin ((\pm) -**1**) in einer Ausbeute von 55%. Zur selektiven Entfernung des Acetylrestes wurde **17**, durch Erwärmen mit Benzoylchlorid, am Stickstoffatom der *N*-monosubstituierten Amidfunktion in das Diacylamin umgewandelt, das durch milde Hydrolyse mit 1*N* Salzsäure in wässrigem Äthanol in 94proz. Ausbeute *N*-Benzoyloncinotin (**18**) gab. Die Benzoylgruppe liess sich durch elektrolitische Reduktion (Hg-Kathode, Methanollösung; s. exper. Teil) entfernen. Das erhaltene ölige (\pm) -Oncinotin ((\pm) -**1**) erwies sich in den DC.- und spektroskopischen Eigenschaften als identisch mit dem Naturprodukt. Die Ausbeute bezogen auf **5** betrug $\approx 22\%$.

Zur Synthese von (\pm) -Pseudooncinotin ((\pm) -**4**) wurde **13** durch Erhitzen mit 3*N* Salzsäure in das amorphe Dihydrochlorid der Aminosäure **19** umgewandelt, welches in Form des Säurechlorids, wie voranstehend angegeben, in 47proz. Ausbeute zum *N*-Tosylpseudooncinotin (**20**) vom Smp. 108–109° cyclisiert wurde (Schema 3)⁶⁾. Die elektrolitische Enttosylierung⁷⁾ [**6**] (Hg-Kathode, Methanol; s. exper. Teil) führte in fast quantitativer Ausbeute zum kristallisierten Pseudooncinotin vom Smp. 62–64,5°. Gesamtausbeute bezogen auf **5**: 30,5%.

6) **20** entsteht in kleiner Menge auch beim Erhitzen von **19** auf *ca.* 300° oder im Massenspektrometer beim Verdampfen der Probe (vgl. exper. Teil); dasselbe gilt für die Bildung von **25** aus **21**.

7) Im Zuge der Synthesearbeiten wurde die Entfernung der *N*-Tosyl-Schutzgruppe nicht mehr mit Natrium in flüssigem Ammoniak, sondern durch die – zumindest für kleinere Ansätze – einheitlicher verlaufende elektrochemische Reduktion vorgenommen.

Die Alkaloide (\pm)-Neoocincotin ($((\pm)$ -**2**) und (\pm)-Isoocincotin ($((\pm)$ -**3**) liessen sich auf analoge Weise aus **5** über die zu **19** isomere *N*-tosylierte Aminosäure **21** herstellen: *N*-Alkylierung von **5** mit **7** gab **22**, das nach Verseifung zu **23**⁸⁾ und säurekatalysierter Hydrolyse **21** ergab (*Schema 4*). Letzteres wurde als Methylester **24** charakterisiert. Das Dihydrochlorid von **21** gab nach Reaktion mit Thionylchlorid, gefolgt von Cyclisierung mit Triäthylamin in Benzol, in 87proz. Ausbeute das kristallisierte *N*-Tosylisoocincotin (**25**)⁶⁾ vom Smp. 72–74°, das mit Natrium in flüssigem Ammoniak schliesslich in das kristallisierte (\pm)-Isoocincotin ($((\pm)$ -**3**) übergeführt wurde (Gesamtausbeute bezogen auf **5**: 54,2%). Der Vergleich mit dem Naturprodukt erfolgte in üblicher Weise.

Zur Überführung von **21** in (\pm)-Neoocincotin ($((\pm)$ -**2**) wurde die primäre Aminogruppe mit Benzylchlorid in wässrig-methanolischer Kaliumhydroxidlösung dibenzyliert und das Produkt mit methanolischer Salzsäure in den Ester **26** umgewandelt (*Schema 4*). Dieser wurde elektrolytisch zu **27** enttosyliert, dann zur Aminosäure **28** verseift und dessen Dihydrochlorid in der voranstehend beschriebenen Weise in 75proz. Ausbeute zum *N,N*-Dibenzylneoocincotin (**29**) cyclisiert. Die Entbenzylierung mit Palladium und Wasserstoff in Eisessig gab schliesslich das ölige (\pm)-**2** in einer auf **5** bezogenen Gesamtausbeute von 44,2%.

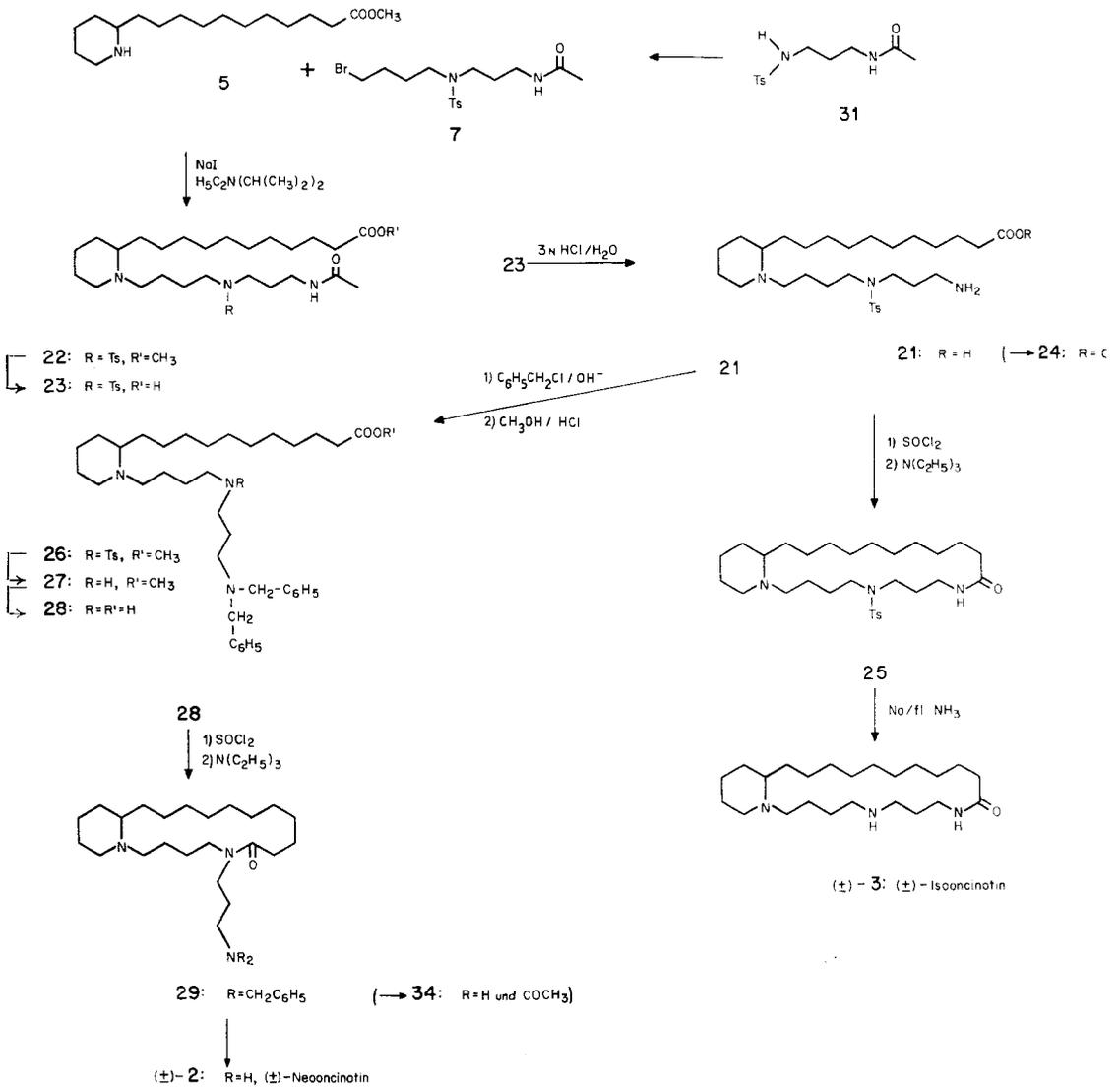
Die Synthese von Neoocincotin *via* die Dibenzylverbindung **28** (*Schema 4*) stellt eine Variante der Oncinotin-Synthese *via* **15** (*Schema 3*) dar. Wegen der einfacheren Entfernung der *N*-Schutzgruppe sowie wegen der höheren Ausbeute beim Cyclisierungsschritt ist die im *Schema 4* dargestellte Reaktionssequenz für die Synthese dieser Spermidin-Alkaloide zu bevorzugen. Weitere Synthesemodifikationen, welche die Alkaloide eventuell mit noch höheren Ausbeuten liefern würden, bieten sich durch Ersatz des Acetyl-Restes in **6** bzw. **7** durch andere Schutzgruppen an.

Abschliessend seien noch einige Bemerkungen zur Analytik der *Oncinotis*-Alkaloide gemacht. Die IR.-Spektren der beiden Alkaloide mit *N*-substituierter Lactamgruppe, nämlich Oncinotin (**1**) und Neoocincotin (**2**), zeigen keine signifikanten Unterschiede. Dasselbe gilt für das Paar Isoocincotin (**3**) und Pseudoocincotin (**4**) mit unsubstituierter Lactamgruppierung. Dünnschichtchromatographisch lassen sich die beiden Paare leicht voneinander trennen. Dies gilt nicht für die Komponenten des ersten Paares (**1** und **2**); ihre *N*-Acetylderivate **17** und **34** hingegen werden mit Chloroform, das mit konz. wässrigem Ammoniak gesättigt ist, an Kieselgel getrennt (Rf 0,16 und 0,23 für **17** bzw. **34**). Direkt auftrennbar sind dagegen **3** und **4** (Rf (Alox; Chloroform/Methanol 9:1) 0,26 bzw. 0,15).

Massenspektrometrisch lassen sich die vier Alkaloide anhand der relativen Pik-Intensitäten leicht differenzieren (siehe Tabelle). Die Massenspektren sind jeweils durch einen charakteristischen intensiven Fragment-Ionenpik gekennzeichnet. Die Paare **1/2** und **3/4** unterscheiden sich ferner im Verhältnis der Fragment-Ionenpik *m/e* 98/96 (*ca.* 1,1 bzw. *ca.* 5).

Wir danken Herrn *H. Frohofer* und seinen Mitarbeitern für IR.-Spektren, Frau *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren, Herrn *Ch. Heidelberger* für experimentelle Mitarbeit und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für finanzielle Unterstützung.

⁸⁾ Aus der Aminosäure **23** wurde nach Enttosylierung (\rightarrow **32**) der *N,N'*-Diacetyl-methylester **33** bereitet. **33** erwies sich massenspektrometrisch als identisch mit einem aus natürlichem Isoocincotin ($((-)$ -**3**) hergestellten Abbauprodukt [3].

Schema 4. *Synthese von (±)-Isooncinotin ((±)-3) und (±)-Neooncinotin ((±)-2)**Intensitätsunterschiede charakteristischer Signale in den Massenspektren der Oncinotine^{a)}*

	<i>m/e</i>	123	137	255	269	98/96
Oncinotin (1)		115	4	2	1	1,08
Neooncinotin (2)		5	100	12	1	1,15
Isooncinotin (3)		4	14	145	4	4,26
Pseudooncinotin (4)		60	2	4	29	5,41

^{a)} Aufnahmebedingungen: CEC 21-110B, Direkteinlass, 70 eV; Standard: *m/e* 379 (*M*⁺) = 100%.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Falls nicht anders angegeben gelten: Die Smp. wurden auf dem Mettler-FP2-Gerät bestimmt. – Die Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. – Abdampfoperationen am Rotationsverdampfer (RV.) bei maximal 50° Badtemp. und ca. 12 Torr. – Kugelrohrdestillationen wurden im Luftbad ausgeführt. – Chromatographie an Kieselgel (*Merck*; 0,05–0,2 mm) und Aluminiumoxid (*Merck* nach *Brockmann*, Aktivität II–III). – Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel HF₂₅₄ (*Merck* nach *Stahl*) und Aluminiumoxid GF₂₅₄ (*Merck* nach *Stahl*). Zur Sichtbarmachung der Flecken diente Kaliumjodoplatinat-Reagens. – IR.-Spektren in CHCl_3 , Angaben in cm^{-1} . – NMR.-Spektren bei 60 MHz in CDCl_3 , chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan (= 0 ppm). *s* = Singulett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett. – Massenspektren (MS.) auf CEC-Gerät Typ 21-110B (70 eV, Direktinlass) bzw. *Varian* MAT 711 (1), Angaben der charakteristischen Signalschwerpunkte in *m/e* (rel. %). – Abkürzungen: br. = breit, DMF = Dimethylformamid, HV. = Hochvakuum, THF = Tetrahydrofuran, Ts = Tosyl ($-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3(p)$).

1. 11-(2-Piperidyl)undecansäure-methylester (5). – 1.1. *10-Oxo-11-(2-pyridyl)undecansäure (8)*, vgl. [7]. In einem mit einem Intensivrührer versehenen 1-l-Dreihalskolben wurden 12,93 g (138,4 mmol) frisch destilliertes 2-Methylpyridin in 100 ml abs. THF vorgegeben und dazu bei -15° unter Ar während 30 Min. 63,5 ml (138,4 mmol) einer 20proz. Lösung von *n*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ in Hexan getropft. Nach Entfernen des Kühlmittels wurde weitergerührt bis die tiefrote Lösung 20° erreicht hatte (vgl. [8]). Dann gab man unter intensivem Rühren innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 10 g (46,3 mmol) Sebacinsäure-monomethylester [9] in 100 ml abs. 1,2-Dimethoxyäthan zu. Anschliessend wurde 15 Min. bei 40° gerührt und das Gemisch durch Druck in 500 ml eiskaltes H_2O getropft, wobei stark gerührt wurde. Die gelbe Lösung wurde auf 100 ml eingengt, wobei nicht verbrauchtes 2-Methylpyridin azeotrop abdestillierte. Die Lösung wurde mit Äther extrahiert, und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand (1,45 g) stellte 1,12-Di(2-pyridyl)dodecan-2,11-dion her (IR. (CCl_4): 1721 (Keton), 1647, 1595 (Aromat). – MS. (1): 352 (M^+ , 8), 260 (100), 232 (6), 218 (19), 148 (9), 135 (11), 120 (19), 93 (70), 65 (5), 55 (7)). Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure auf pH 5 fielen Kristalle aus, die abgesaugt, mit kaltem H_2O gewaschen und im HV. getrocknet wurden: 11 g (85%) **8**. Das gemäss DC. fast reine ($> 95\%$) Produkt wurde ohne weitere Reinigung für Versuch 1.2. eingesetzt. Zur Analyse wurde eine Probe in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 über die 20fache Menge Kieselgel filtriert und anschliessend aus Aceton/ H_2O 1:1 umkristallisiert: Smp. $103\text{--}104^\circ$. – IR.: 1713 (Keton, COOH), 1600, 1572 (Aromat). – IR. (KBr): 1718, 1600, 1575. – MS.: 277 (M^+ , 1), 262 (0,5), 260 (0,5), 218 (1), 185 (2), 162 (1), 148 (4), 135 (8), 120 (4), 97 (4), 93 (100), 69 (4), 65 (4), 55 (8).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (277,36) Ber. C 69,29 H 8,36% Gef. C 69,08 H 8,62%

Zur weiteren Charakterisierung wurde eine Probe von **8** mit 5N methanolischer Salzsäure in den Methylester überführt, der als hellgelbes Öl bei $160\text{--}170^\circ/0,001$ Torr destillierte. – IR. (CCl_4): 1745 (COOCH_3), 1724 (Keton), 1592 (Aromat). – MS.: 291 (M^+ , 3), 135 (11), 93 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (291,39) Ber. C 70,07 H 8,65 N 4,81% Gef. C 70,30 H 8,68 N 4,92%

1.2. 11-(2-Pyridyl)undecansäure (9). Zu einer Lösung von 4,33 g (108,25 mmol) NaOH in 80 ml Diäthylenglycol gab man 4,5 ml 98- bis 100proz. Hydrazinhydrat (90,25 mmol) und anschliessend portionsweise 5,0 g (18,05 mmol) Ketosäure **8**. Die Mischung wurde 1 Std. auf 140° (Badtemp.) erhitzt, wobei Wasser und Hydrazin abdestillierten. Dann wurde das Gemisch am Steigrohr langsam bis 250° (Badtemp.) erhitzt. Nach 1 Std. war die N_2 -Entwicklung beendet. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 160 ml H_2O versetzt und mit 6N Salzsäure auf pH 6,5 gebracht, wobei Kristalle von **9** ausfielen. Nach Ätherextraktion und üblicher Aufarbeitung erhielt man 4,3 g (90%) einheitliche (DC.), farblose Kristalle der Säure **9**. Zur Analyse wurde eine Probe in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 über die 20fache Menge Kieselgel filtriert und aus Aceton/ H_2O umkristallisiert: Smp. $68\text{--}69^\circ$. – IR.: 1710 (COOH), 1600, 1570 (Aromat); IR. (KBr): 1690, 1610, 1572. – MS. (1): 263 (M^+ , 1), 219 (1), 204 (3), 190 (1), 176 (3), 162 (3), 148 (4), 134 (4), 120 (18), 106 (32), 93 (100), 78 (4), 65 (4), 55 (4).

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (263,38) Ber. C 72,97 H 9,57% Gef. C 72,70 H 9,60%

Zur weiteren Charakterisierung von **9** wurde eine Probe mit 5N methanolischer Salzsäure in den Methylester **30** überführt, der bei $135\text{--}140^\circ/0,001$ Torr als farbloses Öl destilliert wurde. –

IR. (CCl₄): 1742 (COOCH₃), 1592, 1570 (Aromat). – MS.: 277 (M⁺, 11), 246 (22), 204 (13), 190 (4), 176 (6), 162 (6), 148 (12), 134 (12), 120 (52), 106 (83), 94 (33), 93 (100), 55 (20).

C₁₇H₂₇NO₂ (277,41) Ber. N 5,05% Gef. N 4,88%

1.3. 11-(2-Piperidyl)undecansäure-methylester (5). 500 mg **9** in 50 ml Eisessig wurden mit H₂ in Gegenwart von 100 mg PtO₂ (Heraeus) hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme (2 Std.) wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Eisessig nachgewaschen und eingedampft. Der Rückstand, **10**, ergab nach Behandlung mit 5N methanolischer Salzsäure in quantitativer Ausbeute 5 · HCl. Eine Probe wurde aus CH₃OH/Äther umkristallisiert: Smp. 152,5–153°.

Die aus dem Hydrochlorid mit K₂CO₃/CHCl₃ bereitete Base **5** wurde bei 105–110°/0,001 Torr destilliert. – IR. (CCl₄): 1745 (COOCH₃). – MS.: 283 (M⁺, 5), 282 (4), 252 (7), 210 (3), 84 (100).

C₁₇H₃₃NO₂ (283,46) Ber. C 72,03 H 11,73% Gef. C 71,74 H 11,67%

1.4. 11-(1-Methyl-2-piperidyl)undecansäure-methylester (11). Eine Mischung von 200 mg **5**, 15 ml CH₃OH und 2 ml 35proz. Formalinlösung, die 16 Std. bei 20° gestanden hatte, wurde portionsweise während 1 Std. unter Rühren mit überschüssigem NaBH₄ versetzt. Die Mischung wurde dann in eisgekühlte 1N Salzsäure getropft, die Lösung i. V. von CH₃OH befreit, mit K₂CO₃ alkalisch gestellt, mit Äther extrahiert und eingedampft. Der Rückstand (200 mg, 95%) wurde bei 110–120°/0,001 Torr als farbloses Öl destilliert. – IR. (CCl₄): 1742 (COOCH₃). – MS.: 298 (2), 297 (M⁺, 4), 266 (8), 224 (2), 98 (100), 70 (3).

C₁₈H₃₅NO₂ (297,49) Ber. C 72,68 H 11,86 N 4,71% Gef. C 72,38 H 11,85 N 4,45%

11 wurde in 65proz. Ausbeute auch bei der katalytischen Hydrierung (10 atm. H₂/Pt) des in üblicher Weise bereiteten Methojodids von **30** erhalten.

Das synthetische Präparat **11** erwies sich in allen Eigenschaften (DC. in 3 Laufsystemen, Massen- und IR.-Spektren) ausser der spez. Drehung als identisch mit einem Abbauprodukt aus (–)-Oncinotin ((–)-**1**)/Neonocinotin (–)-**2** und (–)-Isoocinotin (–)-**3**, nämlich mit Verbindung **34** in [3].

2. N-(3-Brompropyl)-N-(4-acetamidobutyl)-p-toluolsulfonamid (6). – 2.1. N-(4-Acetamidobutyl)-p-toluolsulfonamid (12) [10]. Zu einer Lösung von 16,1 g (0,1 mol) Putrescindihydrochlorid und 28 g (0,2 mol) CH₃CO₂Na · 3H₂O in 200 ml H₂O wurden bei ca. 60° innerhalb von 15 Min. 11 g (0,1 mol) Acetanhydrid unter Rühren getropft. Dann wurden 50 g (0,4 mol) Na₂CO₃ · H₂O, gefolgt von 19,1 g (0,1 mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid, innerhalb von 15 Min. portionsweise zugefügt. Nach 3,5 Std. Rühren bei 55–60° wurde abkantiert, der ölige Rückstand zuerst mit H₂O, dann mit Äther gewaschen und anschliessend aus heissem Essigester kristallisiert (10,2 g, 36%): Smp. der farblosen Kristalle 121–123,5°. Zur Analyse wurde aus CH₃OH/Aceton/Hexan umgelöst: Smp. 125–126° ([10]: 123–126°). – IR.: 3450, 3386 (–NH–CO–), 1665 (Amid I), 1600 (Aromat), 1520 (Amid II), 1330, 1160, 1094 (Sulfonamid). – MS.: 285 (0,7), 284 (0,3), 241 (2), 224 (3), 184 (4), 155 (16), 129 (13), 112 (58), 91 (40), 70 (100).

C₁₃H₂₀N₂O₃S (284,38) Ber. C 54,90 H 7,09% Gef. C 55,13 H 7,17%

2.2. N-(3-Brompropyl)-N-(4-acetamidobutyl)-p-toluolsulfonamid (6). 532 mg (1,87 mmol) **12** in 5 ml DMF wurden bei 20° zu einer Suspension von 110 mg (2,3 mmol) 55–60proz. NaH-Öl-Dispersion in 10 ml DMF unter starkem Rühren getropft. Nach 30 Min. war die Reaktion beendet. Es wurden dann auf einmal 10 ml (= 19,77 g, 98 mmol = 52 Äquiv.) 1,3-Dibrompropan zugegeben und 3,5 Std. auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung im HV. von Lösungsmittel und überschüssigem 1,3-Dibrompropan befreit und der Rückstand an 15 g Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 14:1 chromatographiert. Ausbeute an reinem **6**: 710 mg (93,5%)⁹⁾ farbloses Öl, das nicht ohne Zersetzung im HV. destillierbar war. Zur Analyse wurde 48 Std. bei 50°/0,001 Torr getrocknet. – IR.: 3445 (N-monosubst. Amid), 1662 (Amid I), 1600 (Aromat), 1515 (Amid II), 1338, 1158, 1090 (Sulfonamid). – MS.: 407 (M⁺, 0,05), 405 (M⁺, 0,05), 325 (0,4), 306 (3), 304 (3), 255 (4), 251 (9), 249 (9), 224 (4), 192 (4), 190 (4), 164 (29), 155 (38), 112 (100), 91 (57), 84 (13), 70 (67).

C₁₆H₂₅BrN₂O₃S (405,36) Ber. Br 19,71% Gef. Br 19,48%

⁹⁾ Bei grösseren Ansätzen und andern molaren Verhältnissen wurden folgende Ausbeuten erzielt: Aus 1 g **12** und 10 Äquiv. 1,3-Dibrompropan 80% **6**, aus 2,6 g **12** und 32 Äquiv. 1,3-Dibrompropan 73% **6**, aus 5 g **12** und 10 Äquiv. 1,3-Dibrompropan 35% **6**.

3. (\pm)-Oncinotin ((\pm)-1) und (\pm)-Pseudoocinotin ((\pm)-4). – 3.1. 11-[7-(8-Acetamido-4-tosyl-4-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**13**). Zu 615 mg (2,17 mmol) **5** in 5 ml 99,5proz. Äthanol und 2 ml *N*-Äthyl-*N,N*-diisopropylamin [11] wurden 360 mg (2,4 mmol) NaI gegeben und die Mischung unter Rühren mit 880 mg (2,17 mmol) **6** in 5 ml 99,5proz. Äthanol unter Rückfluss tropfenweise innerhalb von 2 Std. versetzt. Nach weiteren 6 Std. Kochen wurde eingedampft, der Rückstand in wässriger K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Der ölige Rückstand wurde chromatographiert (75 g Kieselgel, Aceton/ CH_3OH anfangs 24:1, später 9:1): 939 mg (71%) **13**. Die Verbindung liess sich nicht unzersetzt destillieren. – IR.: 3717, 3484 (*N*-monosubst. Amid), 1733 ($COOCH_3$), 1667 (Amid I), 1600 (Aromat), 1517 (Amid II), 1335, 1155, 1085 (Sulfonamid). – NMR.: 7,8–7,1 (*AB*-System, 4 aromat. H); 6,01 (br. s, N–H); 3,63 (s, $COOCH_3$); 3,5–1,0 (*m*, darin bei 2,40 ein s, aromat. CH_3 , und bei 1,93 ein s, N–CO– CH_3). – MS.: 607 (M^+ , 1), 606 (2), 576 (2), 452 (2), 408 (100), 296 (20), 155 (4), 143 (5), 124 (8), 112 (16), 110 (10), 98 (42), 96 (26), 91 (27), 84 (28), 70 (35), 55 (15).

$C_{33}H_{57}N_3O_5S$ (607,91) Ber. C 65,20 H 9,45% Gef. C 65,24 H 9,68%

3.1.1. 11-[7-(8-Acetamido-4-acetyl-4-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**16**). 65 mg **13** und 2 ml konz. Salzsäure wurden im evakuierten Bombenrohr 16 Std. auf 150° erhitzt. Dann wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 5*N* methanolinischer Salzsäure verestert und mit Acetanhydrid acetyliert. Das Rohprodukt (48 mg, 91%) wurde bei 210–230°/0,001 Torr destilliert. – IR. (CCl_4): 3367 (*N*-monosubst. Amid), 1742 ($COOCH_3$), 1678 (Amid I), 1634 (*N,N*-disubst. Amid), 1534 (Amid II). – MS.: 495 (M^+ , 1), 464 (3), 422 (1), 322 (2), 310 (2), 296 (100), 282 (6), 213 (24), 183 (3), 143 (5), 124 (6), 114 (5), 110 (8), 100 (6), 98 (16), 84 (20), 72 (9), 70 (13).

$C_{28}H_{53}N_3O_4$ (495,76) Ber. N 8,48% Gef. N 8,79%

16 verhielt sich im DC. (Kieselgel) bei Verwendung mehrerer Laufmittelsysteme gleich wie das Gemisch der entsprechenden Abbauprodukte aus (–)-**1** und (–)-**2** [3].

3.2. 11-[7-(8-Acetamido-4-tosyl-4-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure (**14**). 1,44 g (2,37 mmol) **13** wurden in 20 ml C_2H_5OH gelöst und mit 2 ml 2*N* Natronlauge (4 mmol) 7 Std. bei 20° stehen gelassen. Danach wurde mit 2*N* Salzsäure neutralisiert, eingedampft und der Rückstand durch mehrmaliges Abdestillieren mit Aceton/Benzol 1:1 vom Wasser befreit. Dann wurde in Aceton/Benzol 1:1 gelöst, von ausgeschiedenem NaCl abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 1,40 g (ca. 100%) farbloser Lack, der DC.-reines **14** darstellte. – IR.: 3704 (OH, NH), 1712 (COOH), 1658 (Amid I), 1600 (Aromat), 1553 (Amid II), 1339, 1159, 1088 (Sulfonamid). – NMR.: 9,15 (br. s, COOH); 7,8–7,1 (*AB*-System, 4 aromat. H); 3,4–1,0 (*m*, darin bei 2,40 ein s, aromat. CH_3 und bei 1,97 ein s, N–CO– CH_3). – MS.: 592 ($M^+ - 1$, 1), 438 (2), 408 (100), 366 (1), 296 (2), 282 (14), 268 (2), 155 (4), 143 (4), 124 (5), 112 (7), 110 (7), 98 (15), 96 (11), 91 (14), 84 (20), 70 (14).

3.3. 11-[7-(8-Acetamido-4-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure (**15**). Die Lösung von 1,40 g (2,36 mmol) **14** in 40 ml abs. THF und 80 ml flüssigem, über KOH getrocknetem NH_3 wurde portionsweise mit Na-Stücken versetzt bis die blaue Farbe der Lösung 45 Min. bestehen blieb (ca. 10 Äquiv. Na). Nach Entfernen des NH_3 -Kühlers wurde mit getrocknetem N_2 NH_3 abgeblasen, der Rückstand zuerst mit 40 ml abs. Benzol, dann mit 20 ml Benzol/ CH_3OH 1:1 versetzt und die erhaltene farblose Lösung bis zur Hälfte ihres Volumens eingedampft. Nach Zusatz von 2*N* Salzsäure bis pH 7 wurde eingedampft, der Rückstand noch 3mal in Benzol/ CH_3OH 1:1 aufgenommen und wieder eingedampft und schliesslich 1 Std. bei 50°/0,001 Torr getrocknet. Der Rückstand wurde nun in abs. 2-Propanol aufgenommen, über wenig Celite vom NaCl abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 1,04 g (ca. 100%) DC.-einheitliches, kristallines **15** · 2HCl. – IR. der basischen Aminosäure (vgl. Versuch 1.3.): 3450, 3285 (NH), 1662 (Amid I), 1560 (br., Amid II, COO^-). – MS.: 439 (M^+ , 2), 296 (4), 282 (14), 268 (24), 254 (45), 143 (16), 141 (15), 98 (76), 84 (100), 70 (19).

3.4. *N*-Acetyloucinotin (**17**). 530 mg (1,03 mmol) **15** · 2HCl wurden bei 0,001 Torr 2 Std. bei 60° getrocknet. Man versetzte mit 3 ml abs. Benzol und 3 ml gereinigtem [12] $SOCl_2$ und liess 1 Std. bei 20° stehen. Dann wurden bei 0,001 Torr überschüssiges $SOCl_2$ und Benzol durch Lyophilisierung entfernt, wobei das Säurechlorid von **15** als farbloser Schaum erhalten wurde.

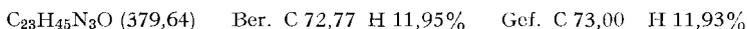
In einem 1-l-Vierhalskolben mit Intensivührer wurden 200 ml Benzol/DMF¹⁰⁾ 9:1 vorgelegt und 30 Min. mit trockenem Ar gespült. Die Lösung des Säurechlorids **15** in 50 ml Benzol/DMF

¹⁰⁾ DMF wurde im Vakuum fraktioniert destilliert und über 4-Å-Molekularsieben aufbewahrt.

16:1 und eine Lösung von 0,5 ml (3,6 mmol) Triäthylamin in 50 ml Benzol wurden gleichzeitig mit gleicher Tropfgeschwindigkeit innerhalb 1 Std. unter sehr intensivem Rühren zu der Benzol/DMF-Lösung gegeben (Stationärkonzentration an Säurechlorid *ca.* $2 \cdot 10^{-6}M$). Dann wurde das Gemisch eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit K_2CO_3 alkalisch gestellt und 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Rückstand (382 mg) wurde an 20 g Alox (*Merck*, Aktivität II–III) mit $CHCl_3$ chromatographiert. Ausbeute an DC.-einheitlichem **17**: 242 mg (55%). – IR.: 3455, 3320 (*N*-monosubst. Amid), 1665 (*N,N*-disubst. Amid), 1630 (Amid I), 1520 (Amid II). – MS.: 421 (M^+ , 100), 378 (10), 349 (8), 308 (12), 252 (11), 143 (16), 123 (100), 110 (78), 98 (60), 97 (53), 96 (60), 84 (82), 70 (78).

3.5. (\pm)-*Oncinotin* ((\pm)-**1**). 3.5.1. Via *N*-Benzoyloncinotin (**18**). 168,5 mg (0,40 mmol) **17** in 4 ml abs. Pyridin wurden mit 0,3 ml Benzoylchlorid 1,5 Std. auf 90° erwärmt. Danach wurde eingedampft, der Rückstand in 5 ml 2*N* Salzsäure und 5 ml C_2H_5OH gelöst und 1 Std. bei 90° gehalten. Die Lösung wurde zur Trockne gebracht, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit K_2CO_3 alkalisch gestellt und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der Ätherextrakt ergab nach dem Eindampfen 186,7 mg Rohprodukt, welches nach Chromatographie (15 g Alox, Aktivität II–III; $CHCl_3$) 162 mg *N*-Benzoyloncinotin (**18**), gefolgt von 18,5 mg Ausgangsmaterial **17** gab. Ausbeute an **18**: 94%, bezogen auf umgesetztes **17**. – IR.: 3450, 3340 (NH), 1655 (Schulter, *N*-Benzoyl, Amid I), 1623 (*N,N*-disubst. Amid), 1580 (Aromat), 1520 (Amid II). – MS. (1): 483 (M^+ , 18), 440 (5), 401 (8), 357 (11), 349 (7), 307 (14), 287 (7), 233 (9), 205 (19), 176 (17), 174 (19), 123 (100), 111 (36), 110 (51), 105 (71), 98 (39), 97 (36), 96 (39).

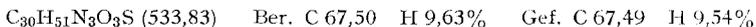
95,5 mg (0,20 mmol) *N*-Benzoyloncinotin (**18**) in einer Lösung von 3,3 g $N(CH_3)_4Cl$ in 35 ml CH_3OH wurden entsprechend Versuch 3.8. bei 0° und 24 V reduziert. Dann wurde eingedampft, der Rückstand in wässriger K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und die Lösung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Rückstand aus der organischen Phase wurde mit Äther ausgezogen. Den benzylalkoholhaltigen Ätherextrakt dampfte man ein und chromatographierte das Rohprodukt an einer präp. Silicagelplatte (Laufmittel: Unterphase von $CHCl_3/CH_3OH/konz.$ wässriger Ammoniak 19:1:2). Ausbeute an (\pm)-*Oncinotin* ((\pm)-**1**): 45,1 mg (60,2%)¹¹⁾. – IR. (CCl_4): 1648 (*N,N*-disubst. Amid). – MS.: Das Spektrum stimmt mit demjenigen des natürlichen *Oncinotin* überein (Fig. 1 in [3]).



3.5.2. *Durch Hydrolyse von 17*. 275 mg **17** wurden im evakuierten Bombenrohr mit 5 ml 3*N* methanolischer Salzsäure 3,5 Std. auf 120° erhitzt. Dann wurde eingengt, der Rückstand in wenig wässriger K_2CO_3 -Lösung aufgenommen, mit $CHCl_3$ extrahiert und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wurde durch präp. DC. ($CHCl_3/CH_3OH/25\text{proz.}$ Ammoniak 9:1:1) getrennt und lieferte neben 50 mg **17** 111 mg (55% bezogen auf umgesetztes **17**) (\pm)-**1**.

3.6. 11-[1-(8-Amino-4-tosyl-4-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure (**19**). Hydrolyse von 331 mg (0,55 mmol) **13** mit 20 ml 3*N* Salzsäure durch 20 Std. Kochen unter Rückfluss lieferte nach Eindampfen und 5mal Aufnehmen in je 20 ml H_2O und wieder Eindampfen 312 mg (91,5%) amorphes **19** · 2HCl. Das Präparat wurde ohne weitere Reinigung für Versuch 3.7. eingesetzt.

3.7. *N*-Tosylpseudooncinotin (**20**). Analog zu Versuch 3.4. wurden 312 mg (0,5 mmol) **19** · 2HCl mit $SOCl_2$ in das Säurechlorid überführt und anschliessend in Gegenwart von 0,3 ml (2,17 mmol) Triäthylamin in Benzol cyclisiert (Stationärkonzentration an Säurechlorid *ca.* $10^{-6}M$). Man erhielt 126 mg (47%) kristallines **20**. Umkristallisation aus Äther lieferte 90 mg farblose Kristalle vom Smp. 108–109°. – IR.: 3445 (*N*-monosubst. Amid), 1660 (Amid I), 1600 (Aromat), 1515 (Amid II), 1338, 1160, 1090 (Sulfonamid); IR. (KBr): 3320, 1640, 1537, 1340, 1152, 1090. – MS.: 533 (M^+ , 38), 480 (10), 420 (12), 378 (55), 364 (6), 269 (5), 155 (6), 153 (8), 141 (9), 124 (17), 110 (41), 98 (45), 96 (100), 91 (33), 84 (29), 70 (41).



¹¹⁾ Neben *Oncinotin* wurden noch 22 mg (22,8%) eines rascher wandernden Nebenproduktes isoliert, bei dem es sich um ein *N*-Cyclohexenylcarbonyloncinotin handelt (MS.: 487 (M^+ , 100), 444 (6), 406 (19), 349 (10), 335 (8), 307 (7), 223 (7), 209 (11), 138 (10), 123 (90), 110 (69), 98 (58), 97 (50), 96 (53), 84 (67), 81 (54), 70 (45); das Nebenprodukt ist nicht acetylierbar). Bei der Elektrolyse von 150 mg **18** in 40 ml DMF in Gegenwart von 360 mg $N(C_2H_5)_4I$ bei 0° und –2,5 V (bezogen auf die gesättigte Kalomelektrode) entstanden in nachweisbarer Menge (DC.) keine Nebenprodukte.

Eine Probe der Aminosäure **19**, hergestellt durch $K_2CO_3/CHCl_3$ -Behandlung von **19** · 2 HCl gab beim Erhitzen auf 280–300° (Metallbad/0,001 Torr) ein Destillat, welches gemäss DC. ca. 10% **20** enthielt.

3.8. (\pm)-*Pseudoocinotin* ((\pm)-**4**). 77 mg (0,14 mmol) **20** in einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) $N(CH_3)_4Cl$ und 35 ml CH_3OH (*Merck*) wurden bei 0° und 24 V mit 0,1 bis 1 A (Reaktionsende) in einer gegenüber [6] modifizierten Elektrolyseapparatur (Kathode: destilliertes Hg, Anode: Elektrographit) ca. 20 Min. elektrolysiert. Dann wurde abgetrennt, eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen, die Lösung mit K_2CO_3 alkalisch gestellt und erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Eindampfen der organischen Phase erhielt man 55 mg (ca. 100%) DC.-reines (\pm)-*Pseudoocinotin* ((\pm)-**4**), welches spontan kristallisierte: Smp. 62–64,5° (aus Äther/Hexan). – IR.: 3450 (NH), 3260 (br., NH assoz.), 1662 (Amid I), 1519 (Amid II). – MS.: 379 (M^+ , 35), 364 (2), 350 (10), 336 (10), 283 (63), 269 (11), 152 (7), 139 (8), 124 (23), 123 (20), 112 (20), 110 (25), 98 (100), 97 (46), 84 (41), 70 (35).

$C_{23}H_{45}N_3O$ (379,64) Ber. C 72,77 H 11,95% Gef. C 72,51 H 11,75%

4. *N*-(4-Brombutyl)-*N*-(3-acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid (**7**). – 4.1. *N*-(3-Acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid (**31**). Analog zu Versuch 2.1. erhielt man aus 14,8 g (0,2 mmol) 1,3-Trimethyldiamin 17 g (31,5%) **31** als Rohprodukt vom Smp. 95–97° (aus Essigester). Zur Analyse wurde aus Essigester umkristallisiert: Smp. 100–102°. – IR.: 3440, 3370 (*N*-monosubst. Amid), 1653 (Amid I), 1599 (Aromat), 1513 (Amid II), 1325, 1153, 1090 (Sulfonamid). – MS.: 271 (0,4), 270 (M^+ , 0,2), 227 (0,4), 184 (1), 171 (2), 155 (13), 115 (51), 91 (43), 72 (11), 65 (11), 60 (8), 56 (100).

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ (270,35) Ber. C 53,31 H 6,71% Gef. C 53,29 H 6,94%

4.2. *N*-(4-Brombutyl)-*N*-(3-acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid (**7**). Entsprechend Versuch 2.2. wurden beim Umsatz von 1 g (3,7 mmol) **31** mit 200 mg (4,16 mmol) 50proz. NaH-Öl-Dispersion und 3,5 ml (6,384 g, 29,58 mmol) 1,4-Dibrombutan 1,265 g (84%)¹²⁾ **7** als farbloses Öl erhalten. Wie **13** liess sich auch **7** bei 0,001 Torr nicht ohne Zersetzung destillieren. Zur Analyse wurde 48 Std. bei 50°/0,001 Torr getrocknet. – IR.: 3430 (*N*-monosubst. Amid), 1667 (Amid I), 1600 (Aromat), 1524 (Amid II), 1338, 1158, 1090 (Sulfonamid). – MS.: 407 (M^+ , 0,2), 405 (M^+ , 0,2), 320 (1), 318 (1), 251 (27), 249 (28), 192 (56), 190 (58), 155 (26), 100 (27), 91 (100), 84 (59), 70 (24), 65 (26).

$C_{16}H_{25}BrN_2O_3S$ (405,36) Ber. Br 19,71% Gef. Br 18,95%

5. (\pm)-*Neocinotin* ((\pm)-**2**) und (\pm)-*Isoocinotin* ((\pm)-**3**). – 5.1. 11-[1-(8-Acetamido-5-tosyl-5-*aza*-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**22**). Entsprechend Versuch 3.1. wurden 6,98 g (24,63 mmol) **5** in 50 ml 99,5proz. Äthanol und 10 ml *N*-Äthyl-*N*,*N*-diisopropylamin mit 4,2 g (28 mmol) NaI versetzt und zu dieser Mischung 10 g (24,67 mmol) **7** in 50 ml 99,5proz. Äthanol unter Rückfluss innerhalb von 2 Std. getropft. Nach weiteren 22 Std. Kochen wurde aufgearbeitet. Zur Extraktion diente Äther/Benzol 9:1. Nach Chromatographie erhielt man neben 1,53 g **7** 11,16 g (74,5% bezogen auf **5**) **22** als farbloses Öl. – IR.: 3690, 3436 (Amid), 1733 ($COOCH_3$), 1661 (Amid I), 1600 (Aromat), 1522 (Amid II), 1333, 1153, 1088 (Sulfonamid). – MS.: 607 (M^+ , 1), 606 (2), 576 (2), 452 (17), 408 (100), 322 (4), 296 (14), 282 (73), 254 (30), 171 (7), 156 (10), 140 (7), 124 (7), 114 (17), 110 (10), 100 (13), 98 (13), 97 (14), 92 (16), 91 (26), 84 (77).

$C_{33}H_{57}N_3O_5S$ (607,91) Ber. C 65,20 H 9,45% Gef. C 64,94 H 9,67%

5.2. 11-[1-(8-Acetamido-5-tosyl-5-*aza*-octyl)-2-piperidyl]undecansäure (**23**). Gemäss Versuch 3.2. wurden 11,15 g **22** mit 2*N* Natronlauge verseift. Nach Aufarbeitung resultierte DC.-einheitliche Säure **23** als farbloser Lack (10,9 g, ca. 100%). – IR.: 3400 (NH, COOH), 1710 (COOH), 1663 (Amid I), 1603 (Aromat), 1535 (Amid II), 1339, 1160, 1092 (Sulfonamid). – MS.: 593 (M^+ , 0,5), 592 (1), 438 (9), 408 (100), 322 (2), 282 (11), 268 (2), 254 (4), 169 (4), 155 (5), 138 (5), 124 (8), 112 (11), 110 (17), 100 (18), 98 (21), 97 (30), 91 (26), 84 (84), 70 (16).

5.2.1. 11-[1-(8-Acetamido-5-*aza*-octyl)-2-piperidyl]undecansäure (**32**). Die Enttosylierung von **23** (2 g, 3,37 mmol) wurde entsprechend Versuch 3.3. mit Na/fl. NH_3 ausgeführt. Man erhielt **32**

¹²⁾ Bei grösseren Versuchsansätzen wurde die umgekehrte Zugabemethode angewandt und wie folgt vorgegangen: Das Na-Salz von **31** in DMF wurde während 1 Std. zu überschüssigem 1,4-Dibrombutan in DMF getropft (übrige Bedingungen wie in Versuch 2.2.). Folgende Ausbeuten wurden dabei erhalten: aus 13,9 g **31** und 2,5 Äquiv. 1,4-Dibrombutan 53% **7**, aus 20 g **31** und 2,5 Äquiv. 1,4-Dibrombutan 58% **7**.

als Dihydrochlorid in fast quantitativer Ausbeute als DC.-reine, farblose Kristalle vom Smp. 137–138° (2-Propanol/Äther). – IR. (KBr): 3420, 3245 (NH, COOH), 1720 (COOH), 1670 (Amid), 1573 (Amid II).

Eine Probe des Dihydrochlorides wurde in die Aminosäure **32** umgewandelt ($K_2CO_3/CHCl_3$). – IR.: 3445, 3280 (NH), 1660 (Amid I), 1560 (Amid II, COO⁻). – MS.: 439 (M^+ , 0,2), 421 (1), 282 (6), 268 (5), 254 (22), 236 (13), 171 (7), 154 (5), 138 (10), 126 (11), 118,5 (7), 112 (9), 110 (8), 100 (10), 98 (15), 97 (9), 84 (100), 70 (14).

5.2.2. 11-[1-(8-Acetamido-5-acetyl-5-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**33**). Ausgehend von 20 mg **32** erhielt man nach Veresterung mit methanolischer Salzsäure, gefolgt von Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin (16 Std./20°) nach üblicher Aufarbeitung in guter Ausbeute **33**, welches nach Destillation (210–230°/0,001 Torr) als farbloses Öl anfiel. – IR. (CCl_4): 3340 (Amid), 1745 ($COOCH_3$), 1680 (Amid I), 1640 (N,N-disubst. Amid), 1520 (Amid II). – MS. identisch mit MS. eines aus natürlichem Isonicotin gewonnenen Abbauproduktes (vgl. [3]), darin **25**). Im DC. lassen sich **33** und **16** nicht voneinander unterscheiden.

5.3. 11-[1-(8-Amino-5-tosyl-5-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure (**21**). Die Hydrolyse von 4,0 g **23** mit 100 ml 3N Salzsäure (20 Std./110°) und Aufarbeitung gemäss 3.6. ergab 3,87 g (92%) **21** · 2HCl als farblosen Lack. Die daraus bereitete Aminosäure zeigte die folgenden Spektren. – IR.: ca. 3200 (br., NH), 1600 (Aromat), 1565 (COO⁻), 1338, 1160, 1090 (Sulfonamid). – MS.: 550 (M^+ , 0,2), 533 (M^+ – H₂O, 3), 378 (15), 366 (9), 323 (7), 309 (22), 282 (5), 210 (5), 155 (10), 151 (8), 146 (6), 138 (8), 124 (14), 117 (9), 110 (16), 104 (14), 98 (17), 97 (18), 96 (27), 91 (63), 84 (100).

5.3.1. 11-[1-(8-Amino-5-tosyl-5-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**24**). Der Ester **24** wurde mit 5N methanolischer Salzsäure (14 Std./20°) aus **21** hergestellt und als farbloses Öl isoliert. – IR.: 1730 ($COOCH_3$), 1602 (Aromat), 1338, 1160, 1092 (Sulfonamid). – MS.: 565 (M^+ , 0,1), 564 (0,2), 410 (20), 366 (9), 296 (4), 282 (5), 252 (2), 212 (12), 155 (13), 140 (6), 129 (6), 124 (19), 98 (10), 97 (9), 92 (27), 91 (48), 84 (100).

5.4. 11-[1-(8-(N,N-Dibenzylamino)-5-tosyl-5-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**26**). 1,15 g (1,85 mmol) Aminosäure **21** wurden in einer Mischung von 0,46 g KOH und 30 ml CH_3OH/H_2O 1:1 gelöst und dazu unter Rückflusskochen 2,21 g (17,5 mmol) Benzylchlorid während 6 Std. getropft. Durch Zugabe von KOH wurde stets ein pH von 8–9 eingehalten. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wurde eingedampft und der Rückstand mit 5N methanolischer Salzsäure verestert (16 Std./20°). Nach der üblichen Aufarbeitung chromatographierte man den ölige Rückstand (2 g) an 40 g Alox (*Merck*, Aktivität II–III) mit $CHCl_3$ und erhielt 1,71 g des Dibenzylderivates **26**; das Präparat enthielt noch ca. 20% Benzylalkohol.

5.5. 11-[1-(8-(N,N-Dibenzylamino)-5-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure-methylester (**27**). 1,71 g des rohen Esters **26** wurden in drei etwa gleich grossen, getrennten Ansätzen entsprechend Versuch 3.8. elektrolytisch enttosyliert. Die drei Ansätze ergaben zusammen 1,108 g **27**, welches noch kleine Mengen Benzylalkohol enthält. – IR.: 1735 ($COOCH_3$), 1608 (Aromat). – MS. (1): 591 (M^+ , 0,001), 560 (1), 500 (15), 367 (9), 338 (5), 322 (4), 309 (4), 296 (4), 282 (35), 252 (2), 217 (9), 210 (8), 146 (6), 120 (6), 112 (10), 110 (6), 98 (22), 91 (47), 84 (100).

5.6. 11-[1-(8-(N,N-Dibenzylamino)-5-aza-octyl)-2-piperidyl]undecansäure (**28**). 914 mg des rohen Esters **27**, gelöst in 7 ml 99,5proz. Äthanol, wurden mit 1,5 ml 2N Natronlauge versetzt. Nach 18 Std. bei 20° wurde vom Äthanol durch Einengen befreit, der Rückstand mit verd. Salzsäure auf pH 2 gestellt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals in Aceton/Benzol 1:1 aufgenommen, das Lösungsmittel wieder eingedampft und der Rückstand zuletzt 24 Std. bei 0,001 Torr getrocknet. Der Rückstand wurde in $CHCl_3$ suspendiert und das ungelöste NaCl über Celite abfiltriert. Eindampfen des Filtrates ergab einen farblosen Schaum, der zur Entfernung von Spuren Benzylalkohol 2mal mit je 100 ml abs. Äther ausgezogen wurde (je 24 Std./20°). Der getrocknete Rückstand (907 mg) stellte DC.-reines **28** · 3HCl dar. Ausbeute bezogen auf **21** (Stufen 5.4 bis 5.6): 86%.

5.7. N,N-Dibenzylneonocinotin (**29**). Der Cyclisierungsschritt erfolgte gemäss Versuch 3.4.: 377 mg (0,55 mmol) **28** · 3HCl in 50 ml Benzol/alkoholfreiem $CHCl_3$ 9:1 wurden innerhalb 3 Std. gleichzeitig mit einer Lösung von 1 ml (7,23 mmol) abs. Triäthylamin in 50 ml Benzol zu 200 ml Benzol getropft (Stationärkonzentration des Säurechlorids ca. $10^{-6}M$). Nach der Aufarbeitung erhielt man 328 mg eines Produktes, welches nach der Chromatographie (20 g Alox, *Merck*, Aktivität II–III; $CHCl_3$ /Benzol 1:1) 232 mg (75%) DC.-reines **29** als farblosen Lack lieferte. Bei einem zweiten Ansatz erhielt man aus 530 mg **28** · 3HCl 291 mg (67,5%) **29**. – IR.: 1627 (N,N-

disubst. Amid), 1497 (Aromat). – MS. (1): 559 (M^+ , 1), 558 (1), 517 (2), 469 (37), 468 (92), 466 (46), 440 (3), 386 (5), 364 (5), 362 (5), 350 (8), 323 (16), 210 (26), 174 (13), 146 (37), 138 (23), 98 (20), 91 (100), 84 (25).

5.8. (\pm)-*Neooincinotin* ((\pm)-**2**). Eine Lösung von 232 mg **29** in 10 ml Eisessig wurde zu einer Suspension von 10 ml Eisessig und 200 mg 10proz. Pd/C gegeben, die bei 85° mit Wasserstoff gesättigt worden war. Während 1 Std. wurde bei 85° im offenen Gefäss H₂ durchgeleitet. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators, Nachwaschen mit Eisessig und Eindampfen des Filtrates erhielt man 182 mg **2** · 2CH₃COOH. Behandlung des Hydroacetates mit K₂CO₃ in wässriger Lösung, gefolgt von Ausschütteln mit CH₂Cl₂ ergab nach Abdampfen des CH₂Cl₂ 145 mg (92%) (\pm)-**2** als farbloses Öl, welches sich dünnschichtchromatographisch und in der Farbreaktion nicht vom natürlichen Oncinotin/Neooincinotin-Gemisch unterschied. – IR. (CCl₄): 3350 (NH), 1645 (*N,N*-disubst. Amid). – MS. (1): 379 (M^+ , 15), 349 (17), 336 (13), 137 (100), 124 (35), 112 (24), 111 (20), 110 (26), 93 (57), 92 (38), 91 (53), 84 (76).

5.8.1. *N-Acetylneooincinotin* (**34**). Eine Probe (\pm)-Neooincinotin ((\pm)-**2**) wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. – MS.: 421 (M^+ , 82), 378 (15), 349 (22), 137 (100), 124 (39), 110 (30), 100 (22), 98 (31), 97 (31), 96 (43), 84 (50), 55 (50).

5.9. *N-Tosylisooincinotin* (**25**). 540 mg **21**, welche im HV. längere Zeit getrocknet worden waren, wurden mit einer Lösung von 2 ml SOCl₂ und 2 ml Benzol 1 Std. bei 20° stehen gelassen. Nach Abdampfen und Trocknen im HV. wurde der Rückstand in 50 ml abs. Benzol gelöst und entsprechend Versuch 3.4., jedoch in benzolischer Lösung mit 1 ml (7,2 mmol) Triäthylamin cyclisiert (Eintropfzeit 3 Std.). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an 20 g Alox mit CHCl₃ und ergab 401 mg (87%) **25** vom Smp. 72–74° (aus Äther/Hexan; farblose Kristalle). – IR. (KBr): 3320 (*N*-monosubst. Amid), 1640 (Amid I), 1530 (Amid II), 1340, 1150, 1090 (Sulfonamid). – MS.: 533 (M^+ , 25), 490 (9), 420 (10), 378 (100), 295 (6), 167 (12), 138 (13), 124 (29), 110 (33), 98 (38), 97 (27), 96 (28), 91 (45), 84 (60).

C₃₀H₅₁N₃O₃S (533,83) Ber. C 67,50 H 9,63% Gef. C 67,71 H 9,93%

Eine Probe der Aminosäure **21** ergab bei der Destillation (280–300° Metallbad, 0,001 Torr) ein Produkt, welches gemäss DC. neben **21** ca. 10% *N*-Tosylisooincinotin (**25**) enthielt.

5.10. (\pm)-*Isooincinotin* ((\pm)-**3**). 1,05 g *N*-Tosylisooincinotin (**25**) wurden entsprechend Versuch 3.3. mit Na/fl. NH₃ enttosyliert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 678 mg (91%) kristallisiertes (\pm)-Isooincinotin. Smp.: Beginn 52° nach Sintern, einheitliche flüssige Phase ab 68° (aus Äther/Pentan). – IR.: 3450, 3275 (NH), 1648 (Amid I), 1520 (Amid II). – MS.: 379 (M^+ , 49), 336 (15), 323 (10), 281 (13), 255 (69), 180 (9), 155 (8), 140 (9), 138 (16), 137 (8), 125 (40), 124 (58), 111 (32), 110 (30), 98 (100), 84 (66). Zur Analyse wurde eine Probe bei 160–180°/0,001 Torr destilliert.

C₂₃H₄₅N₃O (379,64) Ber. C 72,77 H 11,95% Gef. C 72,43 H 11,76%

Das synthetische Material zeigte ausser der spez. Drehung die gleichen Eigenschaften wie (–)-Isooincinotin aus *Oncinotis nitida* (DC., Farbreaktionen, IR., MS.).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, Pharm. Acta Helv. 1976, im Druck.
- [2] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 51, 1813 (1968).
- [3] A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 57, 414 (1974).
- [4] F. Schneider, K. Bernauer, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 57, 434 (1974).
- [5] M. Hesse & H. Schmid, International Review of Science, Series Two 9, 265 (1976).
- [6] L. Horner & H. Neumann, Chem. Ber. 98, 1715 (1965); ibid. 98, 3462 (1965).
- [7] N. N. Goldberg, L. B. Barkley & R. Levine, J. Amer. chem. Soc. 73, 4301 (1951).
- [8] O. F. Beumel, W. N. Smith & B. Rybalka, Synthesis 1, 43 (1974).
- [9] Organic Synthesis 19, 45 (1939); M. D. Soffer, N. S. Strauss, M. D. Trail & K. W. Sherk, J. Amer. chem. Soc. 69, 1685 (1947).
- [10] I. R. Piper & T. P. Johnston, J. org. Chemistry 33, 636 (1968).
- [11] S. Hünig & M. Kiessel, Chem. Ber. 91, 380 (1958).
- [12] L. F. Fieser, Experiments in Organic Chemistry, Heath & Co., 3. Ed., Boston 1957, S. 345.