

- [3] C. J. W. Brooks & J. D. Gilbert, Chem. Commun. 1973, 194.  
 [4] C. H. Eugster, R. Griot & P. Karrer, Helv. 36, 1387 (1953).  
 [5] C. L. Green, C. Mayer & C. H. Eugster, Helv. 52, 673 (1969).  
 [6] a) R. Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 3166 (1901); b) F. E. King, T. J. King & A. J. Warwick, J. chem. Soc. 1950, 3590.  
 [7] J. Sicher & M. Tichý, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 23, 2081 (1958); P. Zuman, J. Sicher, J. Krupička & M. Svoboda, ibid. 23, 1237 (1958); R. K. Hill, J. Amer. chem. Soc. 80, 1609 (1958).  
 [8] G. Fodor & E. Bauerschmidt, J. heterocycl. Chem. 5, 205 (1968); G. Fodor, E. Bauerschmidt & J. C. Craig, Canad. J. Chemistry 47, 4393 (1969).  
 [9] H. C. Beyerman, J. Eenshuistra & W. Eveleens, Rec. Trav. chim. Pays-bas 76, 415 (1957); H. C. Beyerman, L. Maat, A. van Veen, A. Zweistra & W. v. Philipsborn, ibid. 84, 1367 (1965).  
 [10] R. Lukeš, J. Kovář & K. Bláha, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 21, 768 (1956); G. Fodor & D. Butruille, Chemistry & Ind. 1968, 1437; D. Butruille, G. Fodor, C. Saunderson Huber & F. Le-tourneau, Tetrahedron 27, 2055 (1971).  
 [11] C. Schöpf, E. Gams, F. Koppernock, R. Rausch & R. Walbe, Liebigs Ann. Chem. 732, 181 (1970).  
 [12] 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).  
 [13] J. C. Craig & S. K. Roy, Tetrahedron 21, 401 (1965).  
 [14] W. Klyne & J. Buckingham, 'Atlas of Stereochemistry', Chapman and Hall, London 1974, s. 157ff.  
 [15] W. Leithe, Ber. deutsch. chem. Ges. 65, 927 (1932).  
 [16] J. C. Craig, W. E. Pereira & A. R. Pinder, zitiert in [12].  
 [17] H. Ripperger & K. Schreiber, Tetrahedron 21, 407, 1485 (1965).  
 [18] W. H. Tallent, V. L. Stromberg & E. C. Horning, J. Amer. chem. Soc. 77, 6361 (1955).  
 [19] W. H. Tallent & E. C. Horning, J. Amer. chem. Soc. 78, 4467 (1956).  
 [20] R. K. Hill, T. H. Chan & J. A. Joule, Tetrahedron 21, 147 (1965).  
 [21] K. Löffler & R. Tschunke, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 929 (1909).  
 [22] M. Scholtz & P. Pawlicki, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 1289 (1905).  
 [23] C. Schöpf & R. Unger, Experientia 12, 19 (1956).  
 [24] B. Franck, Chem. Ber. 91, 2803 (1958).  
 [25] H. D. DeWitt & A. W. Ingersoll, J. Amer. chem. Soc. 73, 3359 (1951).  
 [26] H. C. Beyerman, J. Eenshuistra, W. Eveleens & A. Zweistra, Rec. Trav. chim. Pays-bas 78, 43 (1959).  
 [27] J. C. Craig & A. R. Pinder, J. org. Chemistry 36, 3648 (1971).

## 82. Synthese von *threo-cis/threo-trans-* und *erythro-cis/erythro-trans-* Dihydropalustrin

17. Mitteilung über Schachtelhalmalkaloide<sup>1)2)</sup>

von Elisabeth Wälchli-Schaer und Conrad Hans Eugster

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

(21. II. 77)

### Synthesis of *threo-cis/threo-trans-* and *erythro-cis/erythro-trans-* dihydropalustrin

#### Summary

The first synthesis of a threefold protected spermidine, namely *N*<sup>3</sup>-benzyloxy-carbonyl-*N*<sup>1</sup>-phthaloyl-*N*<sup>2</sup>-tosylspermidine (**9**) is presented. Each of the protecting

<sup>1)</sup> 16. Mitt. [1a].

<sup>2)</sup> Aus der Dissertation von E. W.-S. [1b].

groups can be removed selectively. After hydrazinolysis the resulting  $N^3$ -benzyloxycarbonyl- $N^2$ -tosylspermidine (**10**) has been condensed with methyl (2*E*)-*cis*-7,8-epoxy-2-decenoate to the *threo-cis/trans* piperidines **12**, and with methyl (2*E*)-*trans*-7,8-epoxy-2-decenoate to the *erythro-cis/trans* piperidines **17**, respectively. After catalytic removal of the Z group, the resulting aminoesters **13** and **18**, in a melt with imidazole, underwent ring closure to the 13-membered lactames **14** and **19**, respectively. Reductive deprotection of the *N*-tosyl group with sodium/ammonia led to the stereoisomeric palustrines **15** and **20**, respectively.

Die relativ hohe Giftigkeit des Sumpfschachtelhalms (*Equisetum palustre* L.) für Vieh ist in zahlreichen Arbeiten nachgewiesen worden<sup>3)</sup>. Obschon der durchschnittliche Alkaloidgehalt in frischen Sprossen nur ca. 0,001% beträgt und zudem starken jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt [3], wird immer deutlicher, dass Alkaloide die Hauptursache für die Giftigkeit dieser Pflanze bilden. Sie sind auch die bisher einzigen Verbindungen mit experimentell nachgewiesener Toxizität geblieben [4]. Die Untersuchungen hatten aber nur orientierenden Charakter. Aus diesem Grund ist es wichtig geworden, Syntheseverfahren für die schwerzugänglichen Alkaloide zu entwickeln. Im folgenden werden erste Versuche in dieser Richtung beschrieben, die zur Synthese der stereoisomeren Dihydropalustrine geführt haben. Dabei wurden Erfahrungen benutzt, die bei der Synthese der stereoisomeren Dihydropalustraminsäuren gewonnen wurden<sup>4)</sup>.

Die bis heute beschriebenen Spermidinalkaloide<sup>5)</sup> weisen in der Regel einen regiospezifischen Einbau des unsymmetrisch gebauten Spermidins<sup>6)</sup> auf. Als Ausnahme sind die Paare Lunarin-Lunaridin [6-8] und Oncinotin-Neonocinotin [9] bekannt geworden. Obschon bei der Synthese von ( $\pm$ )-Tetrahydrolunaridin ungeschütztes Spermidin verwendet wurde<sup>7)</sup> und nach [8] trotzdem regiospezifischer Einbau eintrat, haben wir einen eindeutigen Weg vorgezogen, weil die Trennprobleme bei isomeren Spermidinalkaloiden sehr gross sind und bisher nur in Ausnahmefällen befriedigend gelöst werden konnten.

Geschützte Spermidine sind noch nicht hergestellt worden<sup>8)</sup>. Wir wählten den Weg über ein Spermidinderivat, das drei verschiedene und unabhängig von einander abspaltbare Schutzgruppen besitzt. Damit sollte entweder zuerst mit  $N^3$  die Amidbindung geknüpft und nachher unter Benutzung von  $N^1$  der Piperidinring

<sup>3)</sup> Eine Zusammenfassung der Resultate bis 1962 ist in [2] gegeben. Ein Gehalt von 7-13% Sumpfschachtelhalm im Frischfutter wird für Kühe als toxisch angegeben. Folgen einer chronischen Vergiftung sind z.B. Durchfall, Abmagerung, Rückgang der Milchproduktion, Verschlechterung der Milchqualität und Lähmungserscheinungen, s. [2].

<sup>4)</sup> S. 13. Mitt. [1c].

<sup>5)</sup> Zusammenfassung s. [5]; ergänzende Angaben in [1b].

<sup>6)</sup> Systematischer Name von Spermidin: *N*-(3-Aminopropyl)-1,4-butandiamin; die in dieser Mitt. verwendete Numerierung der *N*-Atome des Spermidins und seiner Derivate ist willkürlich (vgl. *Schema*).

<sup>7)</sup> «Devant l'impossibilité d'alcoyler ou de protéger de façon sélective la fonction amine secondaire de la spermidine, cette dernière a été condensée avec la partie hexahydrodibenzofuranne sans protection préalable» [8].

<sup>8)</sup> Vorläufige Mitteilung über die Synthese von  $N^3$ -Benzyloxycarbonyl- $N^1$ -phthaloyl- $N^2$ -tosylspermidin s. [10]; vgl. auch Fussnote <sup>10)</sup>.

von Palustrin (**1**) oder Dihydropalustrin (**2**) aufgebaut werden, oder die Möglichkeit des umgekehrten Vorgehens (zuerst Bildung des Piperidinringes mit N<sup>1</sup> und anschliessender Lactamringschluss mit N<sup>3</sup>) gegeben sein. Gewählt wurden der Phthaloyl- und der Benzyloxycarbonyl-Rest. Damit auf keiner Synthesestufe ein konkurrierender Ringschluss zum 8-gliedrigen Lactam oder N-Alkylierungen an N<sup>2</sup> eintreten können, musste dieser ebenfalls geschützt werden. Da diese Schutzgruppe bis zur letzten Stufe der Synthese stabil bleiben und gleichzeitig die Synthese des Triamins überhaupt ermöglichen sollte (Amin-Alkylierung nach *Hinsberg*), kam praktisch nur eine N-Sulfonylgruppe in Frage.

Das gesuchte N<sup>3</sup>-Benzyloxycarbonyl-N<sup>1</sup>-phthaloyl-N<sup>2</sup>-tosylspermidin (**9**) liess sich wie folgt herstellen: N-(4-Brombutyl)phthalimid (**3**) [11a] gab mit NaN<sub>3</sub> N-(4-Azidobutyl)phthalimid (**4**; 88,5%, Smp. 37°). Nach katalytischer Reduktion in Alkohol/HCl mit 10proz. Pd/C (*Rosenmund*-Reduktor) entstand **5** in 77proz. Ausbeute (Öl; Hydrochlorid Smp. 196°). Darauf folgten Benzyloxycarbonylierung zu **6** (87%, Smp. 105°) und Hydrazinolyse zu **7** (97%, Öl). Dann wurde daraus die N-Tosylverbindung **8** (93%, Smp. 79°) hergestellt. Sie liess sich mit N-(3-Brompropyl)phthalimid<sup>9)</sup> in Dimethylformamid/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu **9** (38%, Smp. 78,5°) kondensieren<sup>10)</sup>.

Da die Synthese von Palustrin (**1**) wegen der C(15), C(16)-Doppelbindung Schwierigkeiten bietet und von der Synthese der stereoisomeren Dihydropalustraminsäuren her<sup>4)</sup> die Epoxide **11** und **16** vorhanden waren, wurde mit Hilfe der letzteren Dihydropalustrin aufgebaut. Dazu wurde **9** durch Hydrazinolyse in **10** übergeführt (Öl, 80%; Hydrochlorid Smp. 105,3–107,7°) und dieses hierauf mit (2*E*)-*cis*-7,8-Epoxy-2-decen-säure-methylester (**11**) in Methanol bei 70° zum Piperidin **12** kondensiert. Das in 25proz. Ausbeute erhaltene, chromatographisch gereinigte Produkt gab auf **12** stimmende Analysenwerte, liess sich aber trotz vieler Versuche nicht kristallisieren. Vermutlich liegt ein Gemisch von C(2)-Epimeren vor, entsprechend den Erfahrungen bei den Synthesen der Dihydropalustraminsäuren<sup>4)</sup>, doch zeigen die Singulette von CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCO und COOCH<sub>3</sub> in den <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren keine Aufspaltungen.

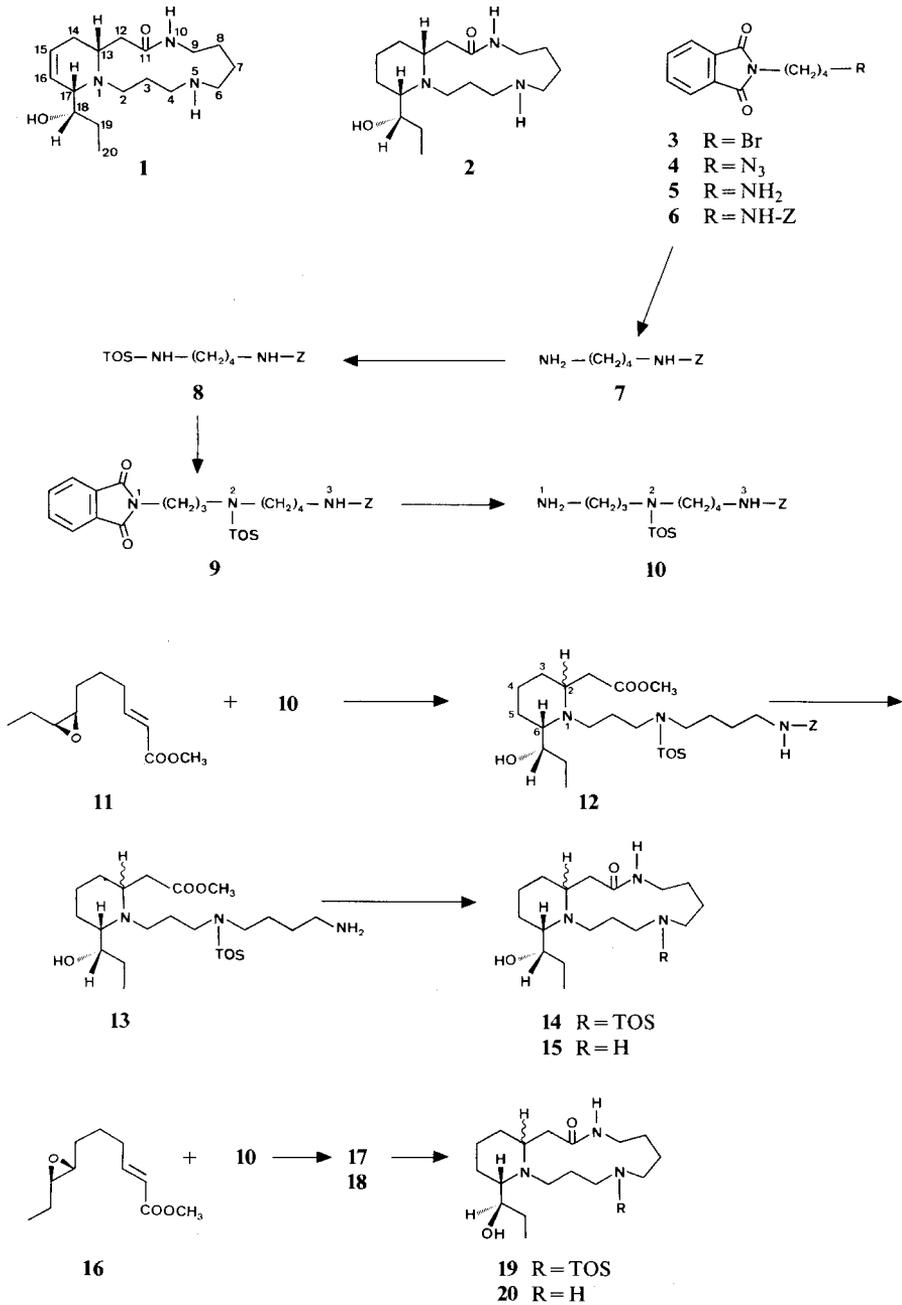
Analog wurde der (2*E*)-*trans*-7,8-Epoxy-2-decen-säure-methylester (**16**) mit **10** kondensiert. Das zu 35% erhaltene Piperidinderivat **17** (= «*erythro*-**12**») war ebenfalls ölig und ist wahrscheinlich auch ein Stereoisomeren-Gemisch. Das <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von **17** stimmt mit dem von **12** praktisch überein; hingegen sind die IR.-Spektren der beiden Verbindungen deutlich verschieden.

Die Verseifung des Methylesters in **12** bzw. **17** stiess auf grosse Schwierigkeiten. Wir versuchten deshalb, sie durch Herstellung von hydrogenolisierbaren *O*-Benzylestern (Herstellung von (2*E*)-*trans*-7,8-Epoxy-2-decensäure-benzylester, vgl. exper. Teil) zu umgehen. Beim Piperidinringschluss mit **10** fiel dann aber die Ausbeute unter 20%. Die katalytische Entbenzylierung am Benzylester (**17**, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> statt OCH<sub>3</sub>) trat jedoch leicht ein. Mit der dabei entstandenen Aminocarbonsäure wurden keine weiteren Cyclisierungsversuche mehr durchgeführt, da es in der Zwischenzeit

<sup>9)</sup> Hergestellt analog der Vorschrift in [11a]; vgl. dazu auch [11b].

<sup>10)</sup> Ein weiteres geschütztes Spermidin, nämlich N<sup>3</sup>-Acetyl-N<sup>1</sup>-phthaloyl-N<sup>2</sup>-tosyl-spermidin, ist in der Zwischenzeit von *M. Hesse* & *E. Lerch* hergestellt worden [12].

Schema



Alle Formeln, mit Ausnahme von 1 und 2, stellen Racemate dar.

gelang, die Methylester **13** und **18** in einer Imidazolschmelze nach [13] zu den *N*-Tosylverbindungen **14** bzw. **19** zu cyclisieren. **14** und **19** stimmten in chromatographischer Hinsicht mit dem aus Dihydropalustrin (**2**) hergestellten *N*-Tosylderivat überein, blieben jedoch nach allen Reinigungsversuchen stets ölig, vermutlich, weil wiederum Gemische von C(13)-Epimeren vorliegen. Die reduktive Entfernung der *N*-Tosylschutzgruppe erfolgte nach den Angaben von *Rudinger* [14] mit Na/fl. NH<sub>3</sub> und ergab die beiden stereoisomeren Dihydropalustrinbasen **15** und **20** in chromatographisch einheitlicher, jedoch öligere Form.

Der in *Tabelle 1* gegebene Vergleich von **15** und **20** mit optisch aktivem **2** zeigt, dass die Synthese zum gewünschten Produkt geführt hat, dass aber zwischen den Stereoisomeren kaum physikalische Unterschiede festzustellen sind. Eine spezifische

Tabelle. Vergleich der Eigenschaften von synthetischen ( $\pm$ )-Dihydropalustrinen mit Dihydropalustrin (**2**) aus Palustrin

	Verbindung <b>15</b>	Verbindung <b>20</b>	Dihydropalustrin ( <b>2</b> )
Elektrophorese <sup>a)</sup>	6,15 cm	6,10 cm	5,95 cm
Papierchromatographie <sup>b)</sup> Rf	0,47	0,47	0,47
IR. (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>c)</sup>	3600 <sub>w</sub> , 3500-3100 <sub>m</sub> sehr br., 2998 <sub>s</sub> , 2970 <sub>s</sub> , 2940 <sub>ss</sub> , ~ 2880 <sub>s</sub> , 2860 <sub>s</sub> , 1645 <sub>s</sub> , 1543 <sub>m</sub> , 1503 <sub>m</sub> , 1467 <sub>s</sub> , 1412 <sub>m</sub> , 1380 <sub>m</sub> , 1127 <sub>m</sub> , 1113 <sub>s</sub> , 1081 <sub>s</sub> , 1056 <sub>m</sub> , 975 <sub>m</sub> , 920/911 <sub>m</sub>	3598 <sub>w</sub> , 3500-3100 <sub>m</sub> sehr br., 2988 <sub>s</sub> , ~ 2964 <sub>s</sub> , 2934 <sub>ss</sub> , ~ 2880 <sub>s</sub> , 2860 <sub>s</sub> , 1646 <sub>s</sub> br., 1540 <sub>m</sub> , ~ 1502 <sub>m</sub> , 1466 <sub>s</sub> , ~ 1412 <sub>m</sub> , 1380 <sub>m</sub> , 1158 <sub>m</sub> , 1128 <sub>m</sub> , 1113 <sub>m</sub> , 1096 <sub>m</sub> , 1006 <sub>m</sub> , 971 <sub>m</sub> , 920/910 <sub>m</sub>	3600 <sub>w</sub> , ~ 3400 <sub>m</sub> sehr br., 3255 <sub>m</sub> br., 2998 <sub>s</sub> , ~ 2965 <sub>s</sub> , 2940 <sub>s</sub> , 2880 <sub>s</sub> , 2862 <sub>s</sub> , 1646 <sub>ss</sub> br., 1547 <sub>s</sub> , 1469 <sub>m</sub> , ~ 1428 <sub>m</sub> , 1382 <sub>w</sub> , 1268 <sub>m</sub> , 1134 <sub>m</sub> , 1092 <sub>w</sub> , 1058 <sub>w</sub> , 1011 <sub>w</sub> , 975 <sub>m</sub> , 930 <sub>m</sub>
MS. <sup>d)</sup>	311 (M <sup>+</sup> , 3,9) 282 (4,5) 252,2077 (100) (ber. für C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O 252,2076) 224 (4,5) 181,1340 (61) (ber. für C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O 181,1341) 110 (50) 96 (57) 70 (31) 55 (26) 41 (34)	311 (M <sup>+</sup> , 2,4) 282 (5,7) 252 (100)  224 (4,3) 181 (19)  110 (23) 96 (41) 70 (35) 55 (37) 41 (57)	311 (M <sup>+</sup> , 0,7) 282 (4,1) 252 (100)  224 (4,1) -  - 96 (46) 70 (38) 55 (32) 41 (55)

<sup>a)</sup> Whatmanpapier Nr. 1, pH 1,63, 65 Min, 600 V.

<sup>b)</sup> Lösungsmittelsystem Nr. 14, absteigend; Sprühmittel *Dragendorff*-Reagens.

<sup>c)</sup> Kurven sind wiedergegeben in [1]. Spektren von Palustrin und Derivaten in Lösung sind allgemein schlecht aufgelöst; viel bandenreicher und besser aufgelöst sind Festkörperspektren in KBr oder Nujol. Die zum Vergleich verwendeten Proben von **2** stammten aus den Jahren 1953 (Helv. 36, 1387 (1953)) und 1976 (vgl. 14. Mitt., vorstehend).

<sup>d)</sup> Angabe von *m/e* (rel. %). Die zum Vergleich aufgenommene Probe **2** stammte aus dem Jahre 1953; die Pike mit *m/e* 181 und 110 in den synthetischen Produkten sind nicht gedeutet; bezüglich der anderen Fragmente s. 15. Mitt. [1d].

Konfiguration an C(13) und C(17) kann erst nach Modifizierung des hier beschriebenen Syntheseverfahrens erreicht werden.

Wir danken den folgenden Institutionen und Personen für die Unterstützung dieser Arbeit: Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Gesuch Nr. 2.434.71) für die finanzielle Hilfe, dem Stipendienfonds der Schweizerischen chemischen Industrie für Doktoranden für die Erteilung eines Stipendiums an E.W.-S., Herrn H. Frohofer und Mitarbeiterinnen für Elementaranalysen und IR.-Spektren, den Herren dipl. chem. U. Vögeli, dipl. chem. W. Schwotzer, Dr. P. Rüedi, G. Micheli und M. Kempf für die Aufnahme zahlreicher NMR.-Spektren und Herrn Prof. Dr. J. Rudinger (†) und Herrn O. Leukhardt, Molekularbiol. Inst. ETHZ, für die Hilfe bei der reduktiven Entfernung der *N*-Tosylgruppe.

### Experimenteller Teil

*Vorbemerkungen.* Angaben über verwendete Geräte und Arbeitstechniken s. 13. Mitt. [1c].

1. *N*-(4-Brombutyl)phthalimid (3). Hergestellt nach [11a].

2. *N*-(4-Azidobutyl)phthalimid (4). 1,41 g (5 mmol) 3 in 35 ml Alkohol und 5 ml Wasser mit 0,45 g (7 mmol) NaN<sub>3</sub> versetzt und diese Lösung 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen i.V. wurde mit Äther extrahiert und auf übliche Art und Weise aufgearbeitet und das Produkt aus konz. Ätherlösung kristallisiert: 1,08 g 4 (88%), Smp. 37°. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3680w, 3473w, 3035w, 3008w, 2940m, 2875w, 2440w, 2097s, 1770s, 1705s, 1620w, 1470m, 1437m, 1394s, 1378m, 1362s, 1338w, 1290w, 1260m, 1230m, 1188w, 1170w, 1130w, 1090w, 1040s, 930w, 867w. - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (m, 4 H, 2 H-C(2'), -C(3')); 3,3 (t, *J* = 5,5, 2 H, 2 H-C(4')); 3,7 (t, *J* = 5,5, 2 H, 2 H-C(1')); 7,7 (d, *J* = 2,5, 4 arom. H).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (244,24) Ber. C 59,01 H 4,95 N 22,93% Gef. C 59,31 H 5,22 N 23,17%

3. *N*-Phthaloyl-1,4-butandiamin (5). Reduktion von 876 mg (4 mmol) Azid 4 in 35 ml Äthanol, das 0,13 g HCl enthielt, mit 100 mg 10proz. Pd/C im Rosenmund-Reduktor bei RT. und Normaldruck gab 735 mg 5 · HCl (72%). Umkristallisation aus Äthanol, Smp. 196°. - IR. (KBr): 3440w br., 3140w, 2922m, 2867s, 1778m, 1712s, 1620w, 1570w, 1493w, 1470w, 1445w, 1398m, 1375m, 1340w, 1330w, 1270w, 1230w, 1190w, 1162w, 1092w, 1060m, 980w, 940w, 902m, 797w, 769w, 720m, 713m. - NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,6 (m, 4 H, 2 H-C(2), -C(3)); 2,75 (m, 2 H, H<sub>2</sub>N); 3,6 (m, 4 H, 2 H-C(1), -C(4)); 7,8 (s, arom. 4 H).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (254,72) Ber. C 56,58 H 5,94 N 11,00% Gef. C 56,70 H 5,98 N 11,45%

4. *N*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-phthaloyl-1,4-butandiamin (6). 5 · HCl (6,7 mmol) mit 1 ml Chlorameisensäure-benzylester in 20 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 60 ml Wasser auf übliche Weise umgesetzt. Erhalten wurden 1,823 g 6 (87%), Smp. 105° (aus Äthanol). - IR. (KBr): 3320m, 3073w, 2940w, 1777w, 1708s, 1694s, 1550m, 1490w, 1410m, 1382w, 1336w, 1307w, 1270m, 1250w, 1230w, 1192w, 1167w, 1138w, 1059m, 1028w, 992w, 750w, 722m, 717m. - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,6 (m, 4 H, 2 H-C(2), -C(3)); 3,2 (m, 2 H, 2 H-C(1)-NHZ); 3,65 (m, 2 H, 2 H-C(4)-N(PHT)); 5,05 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,3 (s, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> von Z); 7,7 (d-artig, *J* = 2,5, 4 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> von PHT).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (352,34) Ber. C 68,18 H 5,72 N 7,95% Gef. C 68,43 H 6,03 N 8,29%

5. *N*-Benzyloxycarbonyl-1,4-butandiamin (7). 70 mg (0,2 mmol) 6 in 6 ml Äthanol mit 50 mg Hydrazinhydrat (1 mmol) während 1 Std. unter Rückfluss gekocht, Kühlen auf 0°, Filtration von Phthaloylhydrazin, Eindampfen, Rückstand lösen in 4 ml stark verd. Essigsäure, erneute Filtration. Nach Eindampfen 40 mg blassgelbes, zähes Öl. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3680w, 3455w, 3340w br., 3000w, 2930m, 2860w, 1716s, 1658w, 1602w, 1514m, 1470w, 1456w, 1374m, 1340w, 1308w, 1236m, 1136s, 1112s, 1010w, 997w, 775w, 700m, 662m. - NMR. (Methanol-d<sub>4</sub>): 1,55 (m, 4 H, 2 H-C(2), -C(3)); 2,7-3,2 (m, 4 H, 2 H-C(1), -C(4)); 3,55 (t, *J* = 3,5, 1 H, H-NZ); 5,0 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,2 (s, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

6. *N*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-tosyl-1,4-butandiamin (8). 400 mg (1,8 mmol) 7 in 20 ml 1N NaOH mit 500 mg *p*-Toluolsulfonylchlorid (2,6 mmol) wie üblich umgesetzt. Erhalten 593 mg (88%) 8, Smp. 79°. - IR. (KBr): 3347s, 3275s, 3075w, 3040w, 2960m, 2890w, 1692s, 1658w, 1608w, 1533s, 1492w, 1432w, 1370w, 1322s, 1307m, 1280m, 1270m, 1246m, 1160s, 1098m, 1077m, 1062m, 1021m, 969w, 920m, 847w, 815m, 783w, 753m, 730m, 700m, 768m. - NMR. (Methanol-d<sub>4</sub>): 1,4 (m, 4 H, 2 H-C(2), -C(3)); 2,35

(s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 2,7-3,1 (m, 4 H, 2 H-C(1), -C(4)); 4,7 (s, 2 H, H-N?); 5,0 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,25 (s, 7 H, arom. H); 7,65 (d-artig, 2 H, arom. H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (376,48) Ber. C 60,62 H 6,43 N 7,44% Gef. C 60,66 H 6,38 N 7,44%

7.  $\text{N}^3$ -Benzyloxycarbonyl- $\text{N}^1$ -phthaloyl- $\text{N}^2$ -tosyl-spermidin (**9**). 350 mg (0,93 mmol) **8** in 8 ml reinem, trockenem Dimethylformamid mit 150 mg (1,07 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  während 2 Std. bei RT. gerührt. Darauf 280 mg (1,04 mmol) *N*-(3-Brompropyl)phthalimid, gelöst in 4 ml DMF, zuge tropft. Anschließend Gemisch während 3 Tagen auf 80° erwärmt. DMF i.V. entfernt, zum Rückstand wenig Wasser gegeben und Produkt mit Essigester erschöpfend extrahiert. Chromatographie des Rohproduktes (614 mg) an 60 g  $\text{SiO}_2$  mit Chloroform/Essigester 6:1. Als Nebenprodukt wird *N,N'*-Trimethylen-diphthalimid, Smp. 189°, abgetrennt. Aus späteren Fraktionen reines **9** (208 mg) und Mischfraktion von **8** und **9** (257 mg). Smp. von **9**: 78,5° (aus Essigester/Heptan). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3680w, 3540w, 3456m, 3400w, 3030w, 2953m, 2875w, 1760m, 1712s, 1620w, 1604w, 1518m, 1473m, 1460m, 1442m, 1400s, 1380s, 1343s, 1208s, 1160s, 1093m, 1048m, 1025m, 930m, 668s. - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,4-1,7 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ); 2,35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 3,1 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 3,65 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ); 4,15 (t, 1 H, H-NZ); 5,0 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,25 (s, 7 H, arom. H); 7,6 (m, 6 H, arom. H).

$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  (563,67) Ber. C 63,93 H 5,90 N 7,45% Gef. C 63,79 H 6,27 N 7,68%

8.  $\text{N}^3$ -Benzyloxycarbonyl- $\text{N}^2$ -tosyl-spermidin (**10**). 121 mg (0,2 mol) **9** in 2,5 ml Äthanol mit 50 mg (1 mmol) Hydrazinhydrat während 1 Std. gekocht, dann Kühlen in Eis und Filtration. Filtrat eindampfen, Rückstand mit 1,5 ml 1proz. Essigsäure aufnehmen und erneut filtrieren. Eindampfen des klaren Filtrats ergab 66 mg Amin **10** (80%). Hydrochlorid durch Zutropfen von ätherischer HCl-Lösung zur methanolischen Aminlösung und Umkristallisation aus Methanol/Äther, Smp. 105,3-107,7°.

9. Piperidinderivat **12**. 453 mg (1,07 mmol) **10** und 216 mg (1,10 mmol) **11** (Herstellung s. 13. Mitt., vorstehend) in 10 ml Methanol während 2 Tagen bei RT. und anschließend während 2 Tagen bei 70° (Badtemp.) gerührt. Nach Eindampfen erfolgte präp. chromatographische Trennung auf Aloxplatten (20×20 cm, Schichtdicke 1,5 mm, Merck) mit Chloroform als Eluens. Erhalten 174 mg **12** vom Rf 0,8, Dragendorff-positiv. - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3452w, ~3390w, 3030m, 3002m, 2940s, 2873m, 1773w, 1714ss br., ~1688m, 1660m, 1602w, 1512m, 1460m, 1440s, 1398m, 1375m, 1337s, 1160s, 1091s, 1020s, 978m, 930w. - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,02 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,2-1,9 (m, 14 H, 7  $\text{CH}_2$ ); 2,2-2,7 m und 2,4 s (7 H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , 2  $\text{CH}_2$ ); 3,0-3,3 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ ); 3,6-3,85 m und 3,6 s (5 H,  $\text{CH}_3\text{O} + ?$ ); 5,1 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5,35 (s, br., 1 H, ?); 7,3 (d, 7 H, arom. H); 7,7 (d, 2 H, arom. H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  (631,8) Ber. C 62,73 H 7,81 N 6,65% Gef. C 63,02 H 8,03 N 6,66%

10. ( $\pm$ )-threo-cis/threo-trans-Dihydropalustrin (**15**). 270 mg threo-Piperidin **12**, in 4 ml 50proz. Methanol gelöst, wurden mit 70 mg 10proz. Pd/C wie üblich reduziert. Nach Filtration und Eindampfen wurden 159 mg (73,5%) **13** erhalten. Dieser Aminoester wurde mit 1,5 g frisch sublimiertem Imidazol gemischt und während 2,5 Std. auf 120° erhitzt. Danach Entfernung des Imidazols i.V. Rückstand: 152 mg, Rf 0,82 (Alox Macherey-Nagel, Methanol, Dragendorff). Die Enttosylierung wurde in der in [14] beschriebenen Apparatur vorgenommen (25 ml  $\text{NH}_3$ , 25 mg Na; 60 mg  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation der Basen, Sdp. 150°/0,001 Torr (Kugelrohr), wurden 11,3 mg ( $\pm$ )-threo-cis/threo-trans-Dihydropalustrin (**15**) als farbloses, zähes Öl erhalten. Analytische Daten, vgl. Tabelle 1.

11. ( $\pm$ )-erythro-cis/erythro-trans-Dihydropalustrin (**20**). Analog zu 9. wurden aus 48 mg **10** und 25 mg **16** 74 mg rohes **17** erhalten, das nach Chromatographie an 7,5 g Alox Woelm (neutral, Aktivität 4-5) mit Chloroform/Benzol 2:1 28 mg reines **17** als farbloses, zähflüssiges Öl ergab. Auf Alox-Folien (Macherey-Nagel) mit Chloroform/Benzol 2:1 Rf 0,25, Dragendorff-positiv. - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3460s, 3388m, 3033m, 3005s, 2943s, 2877s, ~1760m, 1723ss br., ~1689s, 1607m, 1518s, 1465s, 1443s, 1416s, ~1370s, 1340ss, 1161ss, 1094s, 1023s, 972s, ~945m. - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,0 (t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,2-1,8 (m, 14 H, 7  $\text{CH}_2$ ); 2,3-2,7 m und 2,4 s (7 H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , 2  $\text{CH}_2$ ); 2,95-3,4 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ ); 3,6-3,8 m und 3,6 s (5 H,  $\text{CH}_3\text{O} + ?$ ); 5,1 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5,3 (s, br., 1 H, ?); 7,35 (d, 7 H, arom. H); 7,7 (d, 2 H, arom. H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  (631,8) Ber. C 62,73 H 7,81 N 6,65% Gef. C 62,58 H 8,03 N 6,47%

Die Entbenzylierung zu **18** erfolgte wie bei 10.: aus 122 mg **17** wurden 56 mg **18** (60%) als farbloses, zähes Öl erhalten. Nach Lactamringschluss wie oben beschrieben, wurden aus 56 mg **18** 55 mg rohes **19** vom Rf 0,81 (analog **14**) erhalten. Abspaltung der *N*-Tosylgruppe wie unter 10. (20 ml  $\text{NH}_3$ , 12 mg Na;

30 mg NH<sub>4</sub>Cl), ebenso Aufarbeitung. Ausbeute 4,1 mg **20** als farbloses, zähes Öl, Sdp. 135°/0,001 Torr (Kugelrohr). Analytische Daten, vgl. *Tabelle 1*.

12. (2E,7E)-2,7-Decadiensäure-benzylester und (2E)-trans-7,8-Epoxy-2-decensäure-benzylester. 100 mg (0,51 mmol)<sup>11)</sup> (E,E)-2,7-Decadiensäure werden nach [15] mit 8,5 ml 0,14M Benzylidimethylanilinium-hydroxyd-Lösung versetzt und dann i.V. zur Entfernung des Methanols konzentriert. Nach Zugabe von 5 ml trockenem Benzol wird erneut abgedampft. Hierauf Rückstand mit 6 ml trockenem Toluol während 1 Std. unter Rückfluss kochen. Abkühlen, waschen mit Wasser, 2N HCl und H<sub>2</sub>O, trocknen, eindampfen und destillieren. Sdp. 90-110°/0,001-0,005 Torr (Kugelrohr). Ausbeute 132 mg (94%) Decadiensäureester als farbloses Öl. *Via* die Reaktion des Säurechlorids mit Benzylalkohol wurde dieselbe Substanz in 88proz. Ausbeute erhalten. - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (t, J = 7, 3 H, 3 H-C(10)); 1,1-2,3 (m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>); 5,16 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,35 (m, 2 H, H-C(7), -C(8)); 5,73 (A-Teil von ABX<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 15, J<sub>AX</sub> = 1,5, 1H, H-C(3)); 7,03 (B-Teil von ABX<sub>2</sub>, J<sub>BA</sub> = 15, J<sub>BX</sub> = 6, 1H, H-C(2)); 7,67 (s, 5 H, arom. H).

120 mg (0,465 mmol) Decadiensäure-benzylester mit 86 mg m-Chlorperbenzoesäure (0,51 mmol) in 5 ml Benzol während 4 Std. gerührt. Hierauf von ausgefallener m-Chlorbenzoesäure abnutschen und Lösung mit Hydrogencarbonat ausschütteln. Nach üblicher Aufarbeitung erfolgte die Reinigung des Epoxides durch Chromatographie an 13 g Alox neutral (*Woelm*, desaktiviert mit 10% H<sub>2</sub>O) mit Chloroform/Toluol 1:1: 79 mg (62%) reines Epoxid. - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,93 (t, 3 CH<sub>3</sub>); 1,15-2,35 (m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>); 2,6 (m, 2 H, H-C(7), -C(8)); 5,13 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,73 (A-Teil von ABX<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 15,5, J<sub>AX</sub> = 1,5, 1H); 6,98 (B-Teil von ABX<sub>2</sub>, J<sub>BA</sub> = 15,5, J<sub>BX</sub> = 7, 1H); 7,67 (s, 5 H, arom. H).

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (274,32) Ber. C 74,45 H 8,03% Gef. C 74,09 H 8,15%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) P. C. Wälchli, G. Mukherjee-Müller & C. H. Eugster, *Helv. 61*, 920 (1978); b) E. Wälchli-Schaer, «Synthese von *threo-cis*- und *threo-trans*- sowie von *erythro-cis*- und *erythro-trans*-Dihydropalustrin», Dissertation Universität Zürich 1976; c) P. C. Wälchli & C. H. Eugster, *Helv. 61*, 885 (1978); d) C. Mayer, C. L. Green, W. Trueb, P. C. Wälchli & C. H. Eugster, *Helv. 61*, 904 (1978).
- [2] A. v. Kries, «Der Sumpfschachtelhalm (*Equisetum palustre* L.)», Dissertation der Fakultät für Landbau, Technische Universität Berlin 1962.
- [3] W. Holz & W. Richter, *Angewandte Botanik 34*, 28 (1960).
- [4] C. E. J. Lohmann, *Arbeiten der Deutschen Landwirtschaftsgesellschaft*, Heft 100 (1904), zitiert nach [2]; A. Starke, «Über den Giftstoff aus *Equisetum palustre*», Dissertation Technische Hochschule Dresden 1941, zitiert nach [2]; H. Fischer, ref. in P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv. 31*, 1062 (1948); H. Kern, *Mitt. biol. Bundesanstalt Berlin-Dahlem*, Heft 87 (1957).
- [5] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johné, I. Kompis, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Pure appl. Chemistry 33*, 81 (1973); T. A. Smith, *Phytochemistry 14*, 865 (1975).
- [6] J. A. D. Jeffreys & F. Ferguson, *J. chem. Soc. B 1970*, 826; C. Tamura & G. A. Sim, *ibid. 1970*, 991.
- [7] C. Poupat, H.-P. Husson, B. C. Das, P. Bladon & P. Potier, *Tetrahedron 28*, 3103 (1972).
- [8] H.-P. Husson, C. Poupat, B. Rodriguez & P. Potier, *Tetrahedron Letters 1971*, 2697; *idem*, *Tetrahedron 29*, 1405 (1973).
- [9] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, *Helv. 51*, 1813 (1968); A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, *ibid. 57*, 414 (1974).
- [10] E. Wälchli-Schaer & C. H. Eugster, *Chimia 28*, 728 (1974).
- [11] a) *Organic Synthesis*, Coll. Vol. I, 119 (1941); b) *ibid.*, Coll. Vol. II, 84 (1943).
- [12] Vgl. E. Lerch, Dissertation Universität Zürich 1976.
- [13] Th. Wieland & K. Vogeler, *Angew. Chem. 1962*, 904.
- [14] J. Rudinger & H. Maassen van den Brink-Zimmermannová, *Helv. 56*, 2216 (1973).
- [15] K. Williams & B. Halpern, *Synthesis 1974*, 727.

<sup>11)</sup> Herstellung s. 13. Mitt., vorstehend.