

98. Synthese von selektiv *N*-funktionalisierten Polyamin-Derivaten

von Wolfgang J. Fiedler¹⁾ und Manfred Hesse*

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

(6.1.93)

Synthesis of Selectively *N*-Functionalized Polyamine Derivatives

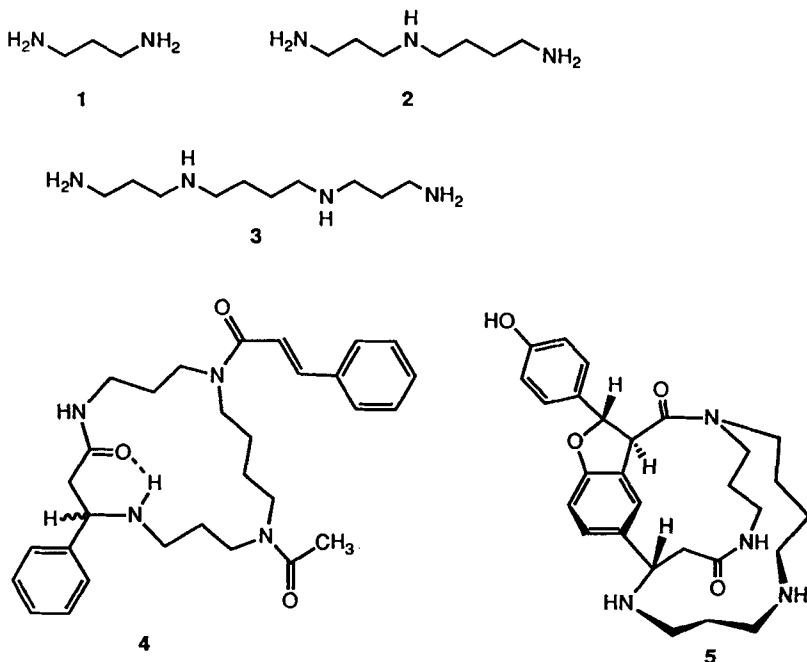
A threefold differently protected derivative **8** of the triamine spermidine (**2**) has been prepared in three steps starting from propane-1,3-diamine (**1**). The protected spermidine derivative **8** was converted to its spermine analogue **12**, a useful polyamine intermediate. In a convergent way, the fourfold differently protected derivative **18** of the tetraamine spermine (**3**) has been obtained by coupling the two different and separately prepared propane-1,3-diamine units **15** and **17**. Spermidine derivative **19** and spermine derivative **20**, both selectively protected at both primary amino groups, have been prepared from the free polyamines **2** and **3**, respectively, in a direct approach.

Einführung. – Die regioselektive *N*-Funktionalisierung von Polyaminen setzt oft eine aufwendige Schutzgruppentechnik voraus. Synthese-Strategien für Polyamin-Konjugate (= Polyamin-Derivate mit amidisch verknüpften Carbonsäuren oder Aminosäuren) müssen eine regioselektive und aminoselektive Acylierung der Polyamine zum Ziel haben. Die Schwierigkeit liegt dabei in der erhöhten Anzahl wenig unterscheidbarer bzw. gleicher funktioneller Gruppen, hier also den primären und sekundären Amino-Gruppen, die über eine gewisse Anzahl von CH₂-Gruppen (üblicherweise zwei bis fünf) miteinander verbunden sind. Ist das Polyamin bezüglich seines Grundgerüsts symmetrisch aufgebaut, so sind seine Amino-Gruppen jeweils paarweise identisch. Dies gilt auch für den einfachsten Fall von Polyaminen, den Diaminen. So ist Propan-1,3-diamin (**1**) ein symmetrisches Diamin, von dem es nur einen Typ von Mono-acyl-Derivaten gibt. Ist jedoch eine solche Symmetrie nicht vorhanden, sind also sämtliche Amino-Gruppen nicht gleich, dann gibt es bereits so viele Mono-acyl-Derivate, wie Amino-Gruppen vorhanden sind. So gibt es z. B. vom unsymmetrisch gebauten Triamin Spermidin (**2**) drei verschiedene Ac-Derivate: *N*¹-Acetyl-, *N*⁴-Acetyl- und *N*⁸-Acetylspermidin²⁾.

Je höher funktionalisiert die Polyamin-Derivate sein sollen, je mehr verschiedene *N*-Substituenten also eingeführt werden sollen, desto selektiver müssen die Synthesemethoden sein. Sollen lediglich die primären von den sekundären Amino-Gruppen unterschieden werden, genügen entsprechend geeignete Einführungsreagentien für die Substituenten. Als Ausgangsverbindung kann das ungeschützte Polyamin dienen. Um aber hochfunktionalisierte, d. h. bezüglich der *N*-Substitution hochdifferenzierte Polyamin-Konjugate zu erhalten, hat eine chemoselektive Synthese von einfachen Monoaminen oder allenfalls von mono-*N*-derivatisierten Diaminen auszugehen. Das Polyamin-Gerüst kann dann durch wiederholte *N*-Alkylierung aufgebaut werden. Die weiteren Amino-

¹⁾ Teil der Dissertation von W. J. F., Universität Zürich, 1992.

²⁾ Die Numerierung der *N*-Atome, wie sie hier verwendet wird, bezieht sich auf die Substitutionsnomenklatur, wonach **2** als 4-Azaoctan-1,8-diamin bezeichnet wird.



Gruppen werden mit dem Alkylierungsreagens entweder in geschützter Form oder als Nitril eingeführt, woraus sie nach Abspaltung bzw. Hydrierung freigesetzt bzw. gebildet werden. Eine solche chemoselektive Aufbaustrategie ist effektiv, aber sie erfordert eine Mehrzahl von Stufen.

Bekannte Strategien der selektiven *N*-Funktionalisierung von Polyaminen sind nachfolgend zusammengestellt und kurz erläutert. Als Beispiel sei die selektive Acylierung von Spermidin (**2**) an dessen sekundärer Amino-Gruppe herausgegriffen, wozu verschiedenste Wege entwickelt wurden. Insbesondere die bisherigen Methoden zur Herstellung des *N*¹,*N*⁸-Bis(Boc)-Spermidins (**19**)³⁾ seien hierzu kurz zusammengestellt. *Ganem* und Mitarbeiter [1] haben mit Formaldehyd die Propan-1,3-diamin-Einheit(en) von Spermidin (**2**) und Spermin (**3**) zu Hexahydropyrimidin-Ringen cyclisiert und so die Gesamtzahl der freien Valenzen aller *N*-Atome der Polyamine um zwei bzw. vier reduziert. *Nagarajan* und *Ganem* [2] haben dann 1985 aus **2** mit Formaldehyd das *N*-(4-Aminobutyl)hexahydropyrimidin hergestellt, dieses mit 2 equiv. Boc-ON⁴⁾ in THF bei Raumtemperatur zum entsprechenden Bis(Boc)-Derivat umgesetzt, welches schliesslich unter *Knoevenagel*-Bedingungen (Malonester, Pyridin) zu **19** gespalten wurde. *Sundaramoorthi et al.* [3] haben 1984 *N*-Boc-4-Aminobutansäure mit 3-Chlorpropylamin zum entsprechenden Amid gekoppelt, das Chlorid mit Phthalimid-Na gegen Phthalimid ausgetauscht, welches nach Hydrazinolyse und Behandlung mit (Boc)₂O **19** lieferte. Sie haben **19** auch nach der Methode von *Sawyer* und *Narayanan* [4] aus dem Jahre 1983 aus *N*¹,*N*⁴,*N*⁸-Tris(Boc)-Spermidin mit MeLi oder BuLi in THF bei -20° **19** in 85% erhalten. *Ragnarsson* und Mitarbeiter [5] erreichten mit der Einführung von *Z*-Gruppen an allen Amino-Gruppen von **2** und dann von Boc-Gruppen mit (Boc)₂O unter DMAP-Katalyse an den ehemals primären Amino-Gruppen unter Bildung des *N*¹,*N*⁸-Bis(Boc)-*N*¹,*N*⁴,*N*⁸-Tris(*Z*)-Spermidins eine vollständige Besetzung aller Valenzen. Sie führten anschliessend eine selektive Spaltung der *Z*-Gruppen mit Pd/C und Ammonium-formiat in 80% wässriger AcOH zu **19** durch.

Als Beispiele zur Herstellung hochfunktionalisierter Polyamine seien genannt: *Wälchli-Schaer* und *Eugster* [6] haben 1974 ein dreifach verschieden geschütztes Spermidin-Derivat über sechs Stufen erhalten. *Kramer et al.* [7]

³⁾ Boc = (*tert*-Butoxy)carbonyl.

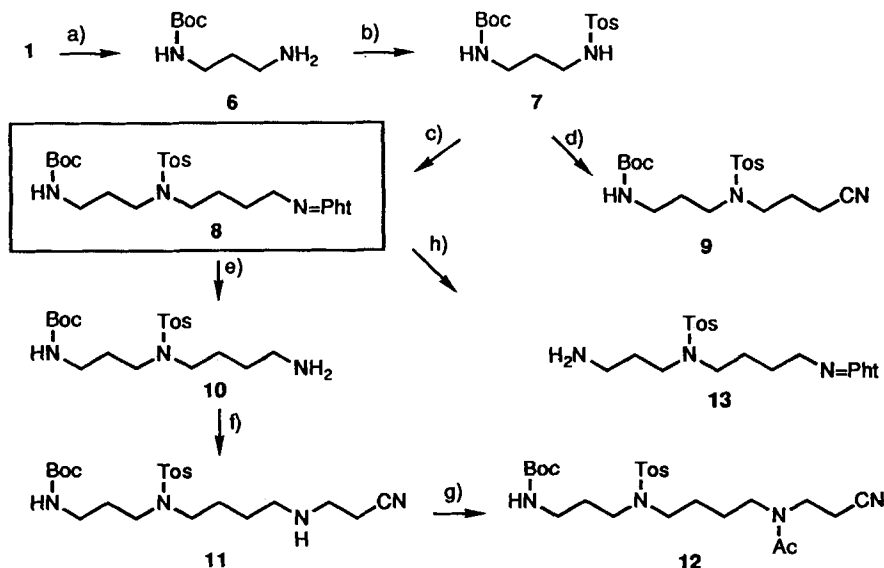
⁴⁾ Boc-ON = 2-(Boc-oxyimino)-2-phenylacetonitril.

haben 1979 aus *N*-Phthaloyl-*N'*-tosylpropan-1,3-diamin durch Alkylierung mit 1,3-Dibromopropan und Umsetzung mit Toluol-4-sulfonamiden polytosylierte Polyamine erhalten. Bergeron *et al.* [8] haben durch wiederholte *N*-(ω -Cyano)alkylierung, Reduktion der CN-Gruppen und Einführung von Schutzgruppen (Boc, Bn, Tcb, Tfa)⁵⁾ hochfunktionalisierte Polyamin-Derivate gewonnen. Die Unabhängigkeit der Abspaltung jeder der vier Schutzgruppen neben den drei anderen wurde gezeigt und ist dahingehend einzigartig. Die konvergente Kopplung zweier verschiedener Propan-1,3-diamin-Einheiten, wie sie von Veznik *et al.* [9] durchgeführt wurde, entspricht einer Vorgehensweise, in der eine lange lineare Sequenz mit niedriger Gesamtausbeute vermieden wird.

Resultate und Diskussion. – Ausgehend von der oben zusammengestellten kurzen Literaturübersicht wurde nach weiteren Methoden zur selektiven *N*-Funktionalisierung von Polyaminen gesucht. Dies geschah im Zusammenhang mit dem Interesse, Vorläufer für Polyamin-Alkaloide wie Verbascenin (4) [10] oder Aphelandrin (5) [10b] [11] zu erhalten. In jüngster Zeit wurden ferner in Spinnen- und Wespengiften neurotoxische Verbindungen entdeckt [12] und als Polyamin-Konjugate identifiziert [13].

Die Synthese von 11 erfolgte durch stufenweisen Aufbau der Polyamin-Kette (vgl. Schema 1) unter Einführung, Mitführung und teilweise auch Abspaltung von Amin-Schutzgruppen. Aus Propan-1,3-diamin (1) wurde zunächst nach Krapcho und Kuell [14] mit (Boc)₂O in 1,4-Dioxan das Mono-Boc-Derivat 6 hergestellt. In Abwandlung zur Literaturvorschrift wurde die Abtrennung des Hauptprodukts mittels Hochvakuum-Destillation (statt Extraktion) erreicht. Die Einführung der Ts-Gruppe erfolgte mit TsCl in wässriger K₂CO₃-Lösung und lieferte das kristalline, voll geschützte Diamin 7 (= *N*-Boc-

Schema 1



a) (Boc)₂O, 1,4-Dioxan. b) TsCl, Et₂O, K₂CO₃, H₂O. c) 1. NaH, DMF; 2. Br(CH₂)₄N=Pht, DMF. d) 1. NaH, DMF; 2. Br(CH₂)₃CN, DMF. e) N₂H₄, H₂O, EtOH. f) CH₂=CH-CN, MeOH. g) Ac₂O, Pyridin, CH₂Cl₂ oder AcONa, Ac₂O. h) TFA, CH₂Cl₂.

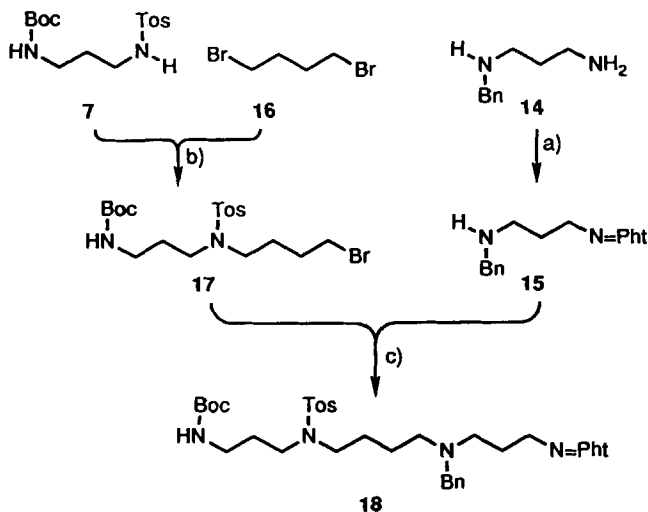
⁵⁾ Bn = Benzyl; Tcb = (2,2,2-Trichloro-1,1-dimethylethoxy)carbonyl; Tfa = Trifluoroacetyl; Ts = *p*-Toluensulfonyl; Pht = Phthaloyl; Z = (Benzyloxy)carbonyl.

N-Ts-Propan-1,3-diamin). Von diesem wurde mit NaH in DMF das Sulfonamid-Anion erzeugt und mit *N*-(4-Bromobutyl)phthalimid zu *N*¹-Boc-*N*⁸-Pht-*N*⁴-Ts-Spermidin (**8**) *N*-alkyliert, welches ebenfalls kristallisierbar ist. Somit konnte in drei Stufen bereits ein Spermidin-Derivat mit drei verschiedenen Amin-Schutzgruppen erhalten werden, ohne dass chromatographisch gereinigt werden musste. Als alternative *N*-Alkylierung wurde auch die Umsetzung mit 4-Bromobutanitril durchgeführt; sie lieferte *N*-Boc-*N*'-(3-cyanopropyl)-*N*'-Ts-propan-1,3-diamin (**9**). Die Abspaltung der Phthalimid-Gruppe in **8** durch Hydrazinolyse in EtOH ergab schliesslich wie erwartet das teilentschützte Spermidin-Derivat *N*¹-Boc-*N*⁴-Ts-Spermidin (**10**), welches an Acrylonitril unter Bildung des Aminonitrils **11** (= *N*¹-Boc-*N*⁸-(2-cyanoethyl)-*N*⁴-Ts-Spermidin) addierte. Eine *N*-Acetylierung von **11** mit AcONa in Ac₂O lieferte **12**. Verbindung **12** stellt eine vielseitig verwendbare Zwischenstufe für Spermin-Derivate dar. Nach Entschützen und erneutem Funktionalisieren von *N*¹ kann die CN-Gruppe reduziert und damit *N*¹² in die gewünschte Form gebracht werden.

Die selektive Boc-Abspaltung in **8** ohne Spaltung der Phthalimid-Gruppe konnte mit TFA in CH₂Cl₂ unter Bildung von **13** durchgeführt werden.

Um die lange Synthese eines vierfach differenzierten Spermin-Derivates zu umgehen, wurde nach einem konvergenten Weg gesucht. Wenn zwei in sich und voneinander verschieden funktionalisierte Propan-1,3-diamin-Bausteine über eine Butylen-Kette miteinander verknüpft werden können, sollte man ein solches Spermin-Derivat erhalten. Je nach Wahl der Schutzgruppen ist dies dann tatsächlich orthogonal [15] wie jenes von *Bergeron* und *McManis* [8a], welches aber in einer linearen Sequenz hergestellt wurde. Für eine Kopplung sind nur bestimmte Schutzgruppen geeignet. Sie müssen ja noch eine Valenz des entsprechenden N-Atoms, das alkyliert werden soll, frei haben und in nucleophiler Form behalten. Diesbezüglich sind die Ts-, die Bn- und die Tfa-Gruppe zu nennen. Erstere bildet im Falle primärer und sekundärer Sulfonamide mit starken

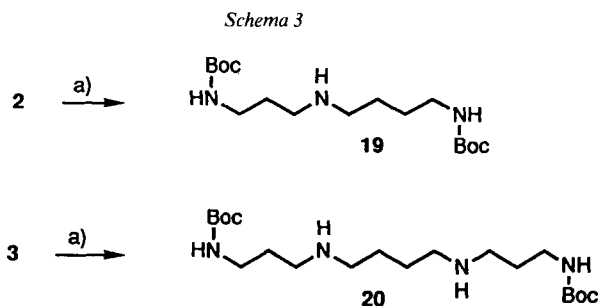
Schema 2



a) EtOCON=Pht, CHCl₃. b) 1. 7, NaH, DMF; 2. 16, DMF. c) KF/*Celite*, MeCN.

Basen wie NaH unter H_2 -Entwicklung die Sulfonamid-Anionen, welche gut alkylierbar sind. Die sekundären Benzylamine sind unter KF/*Celite*-Katalyse [16] ebenfalls problemlos alkylierbar. Davon ausgehend (*Schema 2*) wurde das *N*-(3-Aminopropyl)benzylamin (**14** = *N*-Benzylpropan-1,3-diamin), welches aus $PhCH_2NH_2$ über zwei Stufen (Cyanethylierung und Reduktion der CN-Gruppe) nach *Bergeron* und *Garlich* [8d] zugänglich ist, mit *Nefkens'*-Reagens zum voll geschützten *N*-[3-(*N*-Benzylamino)propyl]-phthalimid (**15** = *N*-Benzyl-*N'*-phthaloylpropan-1,3-diamin) umgesetzt. Parallel dazu wurde das bereits oben genannte *N*-Boc-*N'*-Ts-propan-1,3-diamin (**7**) mit einem Überschuss an 1,4-Dibromobutan (**16**) in DMF zum *N'*-(4-Bromobutyl)-*N*-Boc-*N'*-tosylpropan-1,3-diamin (**17**) alkyliert (vgl. [7]). Dieses wurde zur *N*-Alkylierung von **15** verwendet. So wurde in der für beide Einzelsequenzen vierten Stufe das vierfach differenzierte *N*⁹-Bn-*N'*-Boc-*N*¹²-Pht-*N*⁴-Ts-Spermin (**18**) erhalten. Zwar erfordert diese Synthese insgesamt auch sieben Stufen; durch den konvergenten Verlauf ist jedoch das Verfahren weniger verlustreich, sofern die Ausbeuten noch optimiert werden können.

Uns erschien in Anlehnung an die von *Thiengchanya et al.* [1d] berichtete Umsetzung des Spermidin-Formaldehyd-Kondensates mit 1 equiv. Boc-ON^a) in THF bei 0° zum entsprechenden *N*-{[4-(*tert*-Butoxy)carbonyl]aminobutyl}hexahydropyrimidin auf die Umsetzung von Spermidin mit 2 equiv. Boc-ON unter gleichen Bedingungen zur Herstellung von **19** naheliegend (*Schema 3*). Unter Verwendung eines leichten Überschusses von



a) 2 Boc-ON, THF, 0°, 86% bzw. 62%.

Boc-ON (2,3 equiv.) und üblicher alkalisch-wässriger Aufarbeitung wurde **19** in 86% Ausbeute aus Spermidin (**2**) erhalten. In gleicher Weise wurde Spermin (**3**) umgesetzt und lieferte das entsprechende *N*¹,*N*¹²-Bis(Boc)-spermin (**20**), das allerdings chromatographiert werden musste, als Öl in 62% Ausbeute.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts für spektrale und andere Messungen und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. *N*-Benzylpropan-1,3-diamin (**14**) wurde aus PhCH₂NH₂ und Acrylonitril über *N*-(2-Cyanoethyl)benzylamin und anschliessender Hydrierung mit Raney-Ni nach [8d] erhalten. Alle Chemikalien und Lsgm. stammen von Fluka. Flash-Chromatographie (FC): *Kieselgel 60* (0,040–0,063 mm, Merck); DC: auf *Kieselgel 60 F₂₅₄* (Merck). Sprühreagenzien: K[PtI₆] (*Schlittler*-Reagens) in wässr. HCl für Amine (braun, rot, blau). Ce(SO₄)₂ in H₂SO₄ für Amide (gelb). *Fluram*[®]-Reagens in Me₂CO für primäre Amine (Fluoreszenz bei 366 nm). Schmp.: *Mettler FP-5*. Falls nicht abweichend angegeben, gelten: IR: *Perkin-Elmer-297*, in cm⁻¹, in CHCl₃. NMR: bei 23° in CDCl₃, δ in ppm relativ zu internem TMS (0 ppm). ¹H-NMR: *Bruker AM-300* (300 MHz), *J* in Hz. ¹³C-NMR: *Varian XL-200* (50 MHz), Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. Massenspektren: EI- und CI-MS: *Finnigan-SSQ-700*, Elektrospray-Ionisation (ESI)-MS, *Finnigan TSQ-700* (in MeOH/5% AcOH 1:1); in *m/z* (rel. %), Reaktand-Gas: 2-Methylpropan.

tert-Butyl-*N*-(3-aminopropyl)carbammat (**6**). Modifiziert nach [14]: *Propan-1,3-diamin* (**1**, 200 ml, 178 g, 2,5 mol) wurde mit 1,4-Dioxan (300 ml) verdünnt und bei 20° innerhalb von 4 h eine Lsg. von (Boc)₂O (53,2 g, 0,244 mol) in 1,4-Dioxan (200 ml) zugeotropft. Danach wurde 16 h bei RT. weitergerührt und 4 h unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde bei 60° i. V. das Lsgm. und bei 130° überschüssiges **1** entfernt. Zweimalige Destillation i. HV. lieferte **6** als freie Base. Farbloses Öl (27 g, 0,155 mol, 64%), das sich nach mehreren d bei 4° wachstartig verfestigte. Schmp. (**6**·HCl) 156–158°. IR (**6**·HCl; KBr): 3400 (NH), 2980, 2920, 1690 (C=O), 1550, 1290, 1250, 1180. ¹H-NMR (**6**·HCl; D₂O): 3,18 (*t*, *J* = 4,6, CH₂NH₃⁺); 3,03 (*t*, *J* = 5,1, CH₂NHCOO); 1,85 (*quint.*, *J* = 7,6, CH₂CH₂CH₂); 1,44 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (D₂O): 158,74 (*s*, OCONH); 81,64 (*s*, OC); 37,53, 37,34 (2*t*, OCONHCH₂, CH₂NH₃⁺); 28,09 (*q*, (CH₃)₃C); 27,64 (*t*, CH₂CH₂CH₂). EI-MS: 174 (3, *M*⁺), 157 (2), 118 (55), 101 (52), 56 (100). Anal. ber. für C₈H₁₈N₂O₂ (174,24): C 55,15, H 10,41, N 16,08; gef.: C 55,09, H 10,26, N 16,37.

tert-Butyl-*N*-[3-(tosylamino)propyl]carbammat (**7**). Zu einer Lsg. von **6** (8,7 g, 50 mmol) in K₂CO₃-Lsg. (75 ml, 4*M*) wurde unter starkem Rühren eine Lsg. von TsCl (10 g, 51 mmol) in Et₂O (50 ml) getropft. Nach 2 h wurde bei 40° abdestilliert und nach Zugabe von MeOH (50 ml) 2 h auf 60° erwärmt. Nach Entfernen des MeOH i. V. bei 40° wurde die wässr. Suspension mit AcOEt extrahiert, diese mit H₂O gewaschen, getrocknet und auf etwa 10 ml eingengt. Nach Zusatz von ca. 5 ml Hexan: farblose Kristalle von **7** (12,2 g, 37,5 mmol, 75%); Schmp. 81–83°. IR: 3460 (NH), 3400, 3250, 2980, 2940, 1700 (C=O), 1510, 1450, 1370, 1330 (S=O), 1300, 1270, 1250, 1160 (S=O), 1100, 815, 660. ¹H-NMR: 7,68 (*d*, *J* = 8,3, 2 arom. H); 7,21 (*d*, *J* = 8,2, 2 arom. H); 5,38 (br. *s*, TsNH); 4,55 (br. *s*, Boc-NH); 3,10, 2,89 (2*q*, *J* = 6,3, 2 NHCH₂); 2,34 (*s*, arom. CH₃); 1,54–1,52 (*m*, CH₂CH₂CH₂); 1,33 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 156,66 (*s*, OCONH); 143,09, 137,22 (2*s*, 2 C); 129,59, 126,95 (2*d*, 4 C); 79,49 (*s*, OC); 39,88 (*t*, TsNHCH₂); 36,89 (*t*, Boc-NHCH₂); 30,26 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 28,27 (*q*, (CH₃)₃C); 21,42 (*q*, arom. CH₃). CI-MS: 272 (33), 255 (9), 229 (2), 198 (2), 184 (7), 173 (7), 155 (31), 117 (83), 91 (48), 73 (6), 56 (100), 44 (39), 41 (20). Anal. ber. für C₁₅H₂₄N₂O₄S (328,43): C 54,86, H 7,37, N 8,53, S 9,76; gef.: C 54,70, H 7,54, N 8,73, S 10,00.

tert-Butyl-*N*-[8-phthalimido-4-tosyl-4-azaocetyl]carbammat (**8**). Aus **7** (2,8 g, 8,5 mmol) in abs. DMF (10 ml) wurde mit NaH (0,38 g, 65%, 1,2 equiv.) das Anion bereitet und dann *N*-(4-Bromobutyl)phthalimid (2,4 g) in DMF (10 ml) zugeotropft. Nach 24 h wurde das Lsgm. bei 30° i. HV. entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ (30 ml) und H₂O (100 ml) aufgenommen. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Zugabe von AcOEt (10 ml) und erneutem Einengen: farblose Kristalle von **8** (3,7 g, 7,0 mmol, 83%). Schmp. 114–117°. IR: 3440 (NH), 1980, 2940, 1770 (Pht, sek. Amid), 1710 (C=O), 1600 (arom.), 1500, 1400, 1370, 1340 (S=O), 1160 (S=O), 815 (arom., *p*-subst.), 615. ¹H-NMR: 7,77, 7,66 (2*d*, *J* = 5,4, 3,0, Pht); 7,61, 7,21 (2*d*, *J* = 8,3 bzw. 7,5, Ts); 4,91 (br. *s*, Boc-NH); 3,60 (*t*, *J* = 6,0, Pht=NCH₂); 3,13–3,05 (3*t*, 2 Ts-NCH₂, Boc-NHCH₂); 2,33 (*s*, arom. CH₃); 1,7–1,5 (*m*, 3 CH₂CH₂CH₂); 1,37 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 168,23 (*s*, CONCO); 155,96 (*s*, OCONH); 143,17, 136,44 (2*s*, 2 C, Ts); 133,90 (2*s*, 2 C, Pht); 131,93 (*d*, 2 C, Pht); 129,61, 126,99 (2*d*, 4 C, Ts); 123,14 (*d*, 2 C, Pht); 79,00 (*s*, OC); 48,12, 45,95 (2*t*, 2 Ts-NCH₂); 37,27 (*t*, Boc-NHCH₂); 37,09 (*t*, Pht=NCH₂); 29,11 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 28,35 (*q*, (CH₃)₃C); 25,90, 25,67 (2*t*, CH₂(CH₂)₂CH₂); 21,37 (*q*, arom. CH₃). CI-MS: 530 (3, [*M* + 1]⁺), 474 (7), 456 (27), 430 (100), 374 (7), 274 (3), 157 (5), 113 (75). EI-MS: 456 (5), 374 (19), 318 (21), 300 (24), 274 (3), 257 (20), 245 (26), 231 (17), 202 (8), 198 (5), 160 (35), 155 (28), 130 (8), 91 (100), 77 (12), 70 (30), 65 (16), 59 (98), 57 (90), 41 (82). Anal. ber. für C₂₇H₃₅N₃O₆S (529,66): C 61,23, H 6,66, N 7,93, S 6,05; gef.: C 61,28, H 6,51, N 7,69, S 5,84.

8-{[*tert*-Butoxy]carbonyl]amino}-5-(*toluen-4-sulfonyl*)-5-azaocetannitril (**9**). Aus **7** (16,4 g, 50 mmol) in abs. DMF (150 ml) wurde mit NaH (2,2 g, 65%, 1,2 equiv.) das Anion bereitet und nach 1 h Rühren mit 4-Bromobutan-nitril (7,7 g) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Lsgm. i. HV. bei 40° entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ (100 ml) und H₂O (200 ml) aufgenommen. Die org. Phase wurde abgetrennt, nochmals mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingengt. Zurück blieb **9** (18,6 g, 47 mmol Rohprodukt) als gelbliches Öl, welches über SiO₂ gereinigt wurde: Farbloses Öl (16,8 g, 42,5 mmol, 84%). IR: 3440 (NH), 3050, 2980, 2930, 2240 (CN), 1710 (C=O),

1510, 1455, 1340 (S=O), 1240, 1160 (S=O), 1090 (arom. CH), 815 (arom., *p*-subst.), 655. ¹H-NMR: 7,61 (*d*, *J* = 8,3, 2 arom. H); 7,25 (*d*, *J* = 8,1, 2 arom. H); 4,81 (br. *s*, Boc-NH); 3,10 (3*t*, *J* = 6,7, 2 Ts-NCH₂, Boc-NHCH₂); 2,36 (*s*, arom. CH₃); 1,87 (*quint.*, *J* = 7,1, CH₂CH₂CN); 1,65 (*quint.*, *J* = 7, CH₂CH₂CH₂); 1,37 (*s*, *t*-Bu); 1,19 (*t*, *J* = 7,1, CH₂CN). ¹³C-NMR: 155,97 (*s*, OCONH); 143,75, 135,59 (2*s*, 2 C, Ts); 129,86, 127,12 (2*d*, 4 C, Ts); 79,28 (*s*, OC); 47,75, 47,06 (2*t*, 2 Ts-NCH₂); 37,41 (*t*-Boc-NHCH₂); 29,31 (*t*, CH₂CH₂CN); 25,32 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 28,36 (*q*, (CH₃)₃C); 21,46 (*q*, arom. CH₃); 14,59 (*t*, CH₂CN). CI-MS: 396 (55, [M + 1]⁺), 340 (57), 296 (100), 273 (15), 242 (16), 240 (12), 229 (9), 184 (9), 89 (85). Anal. ber. für C₁₉H₂₉N₃O₄S (395,52): C 57,70, H 7,39, N 10,62, S 8,11; gef.: C 57,40, H 7,40, N 10,41, S 7,92.

tert-Butyl-N-[8-amino-4-tosyl-4-azaocetyl]carbamat (**10**). Verbindung **8** (1,3 g, 2,5 mmol) wurde in abs. EtOH (10 ml) bei 40° gelöst, mit N₂H₄·H₂O (0,1 ml) versetzt und 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach weiterem Rühren unter langsamer Abkühlung wurde vom Niederschlag abgesaugt, 2mal mit 15 ml abs. EtOH nachgewaschen und die Lsg. bei 40° i. V. eingengt: rohes **10**. Farbloses Öl (8,39 g, 2,1 mmol, 84%). IR: 3660 (NH), 3450 (br., NH), 2940, 2870, 2340, 1705 (C=O), 1600 (arom.), 1515, 1455, 1392, 1369, 1335 (S=O), 1250, 1160 (S=O), 1090 (S=O), 1020, 990, 865, 815 (arom.), 695, 655. ¹H-NMR: 7,61, 7,23 (2*d*, *J* = 8,2, 4 arom. H); 4,97 (br. *s*, Boc-NH); 3,13–3,00 (*m*, 2 TsNCH₂, Boc-NHCH₂); 2,61 (*t*, *J* = 6,9, NH₂CH₂); 2,35 (*s*, arom. CH₃); 1,64, 1,48 (2 *quint.*, *J* = 6,5 bzw. 7, 2 CH₂CH₂CH₂); 1,37 (*s*, *t*-Bu); 1,33–1,31 (*m*, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 156,02 (*s*, OCONH); 143,20, 136,39 (2*s*, 2 C, Ts); 129,62, 126,99 (2*d*, 4 C, Ts); 79 (*s*, OC); 48,64, 45,88 (2*t*, TsNCH₂); 41,44 (*t*, NH₂CH₂); 37,29 (*t*, Boc-NHCH₂); 30,44, 29,13 (2*t*, 2 CH₂CH₂CH₂); 28,34 (*q*, (CH₃)₃C); 26,12 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 21,38 (*q*, arom. CH₃). EI-MS: 400 (3, [M + 1]⁺), 326 (8), 300 (1), 244 (19), 227 (4), 175 (53), 171 (17), 155 (13), 127 (28), 119 (81), 91 (47), 84 (28), 75 (49), 72 (35), 70 (100), 57 (80), 44 (36), 41 (31).

12-[[*tert*-Butoxy]carbonyl]amino]-9-tosyl-4,9-diazadodecannitril (**11**). Verbindung **10** (870 mg, 2,2 mmol) wurde in MeOH (10 ml) gelöst und mit einer 1*M* Lsg. von Acrylonitril in MeOH (2,1 ml, 0,95 equiv.) versetzt. Nach 2 d Rühren bei RT. wurde das Lsgm. i. V. entfernt und das Rohprodukt über SiO₂ gereinigt: **11** als farbloses Öl (0,90 g, 2,0 mmol, 90%). IR: 3440 (NH), 2980, 2940, 2250 (CN), 1710 (C=O), 1670, 1600 (arom.), 1510, 1340 (S=O), 1160 (S=O), 1020 (arom.), 815 (arom.). ¹H-NMR: 7,60 (*d*, *J* = 8,2, 2 arom. H); 7,23 (*d*, *J* = 8,2, 2 arom. H); 5,0 (br. *s*, Boc-NH); 3,2–3,0 (3*t*, *J* = 7, 2 TsNCH₂, Boc-NHCH₂); 2,84 (*t*, *J* = 6,6, CH₂CN); 2,56, 2,45 (2*t*, *J* = 6,8 bzw. 6,6, 2 NHCH₂); 2,36 (*s*, arom. CH₃); 1,64, 1,52 (2 *quint.*, *J* = 6,5 bzw. 7, 2, CH₂CH₂CH₂); 1,37 (*s*, *t*-Bu); 1,33–1,31 (*m*, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 156,01 (*s*, OCONH); 143,22, 136,29 (2*s*, 2 C, Ts); 129,62, 126,95 (2*s*, 4 C, Ts); 79,05 (*s*, OC); 48,56, 45,93 (2*t*, 2 TsNCH₂); 48,30, 44,82 (2*t*, 2 NHCH₂); 37,33 (*t*, Boc-NHCH₂); 29,11 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 28,30 (*q*, (CH₃)₃C); 26,82, 26,34 (2*t*, 2 CH₂CH₂CH₂); 21,38 (*q*, arom. CH₃); 18,53 (*t*, CH₂CN). CI-MS: 453 (100, [M + 1]⁺), 400 (41), 353 (25), 300 (9), 287 (28), 273 (76), 243 (22), 229 (77), 75 (15).

4-Acetyl-12-[[*tert*-butoxy]carbonyl]amino]-9-tosyl-4,9-diazadodecannitril (**12**). Verbindung **11** (452 mg, 1 mmol) wurde in Ac₂O (5 ml) gelöst und nach Zugabe von fein pulverisiertem, H₂O-freiem AcONa (410 mg, 5 mmol) nach kurzer Ultraschallbehandlung 1 d bei RT. gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. i. V. wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. 1 d gerührt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und i. V. eingengt: blassgelbes Öl von rohem **12** (520 mg). Alternativ wurde **11** (1,36 g, 3 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit Ac₂O (370 mg, 3,6 mmol) und Pyridin (285 mg, 3,6 mmol) versetzt. Nach 1 d Rühren bei RT. wurde das Lsgm. i. V. entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach Waschen mit verd. HCl und H₂O zur Entfernung von Pyridin-Resten wurde die org. Phase getrocknet, eingengt und über SiO₂ gereinigt. Nach dem Einengen der Fraktionen verblieb rohes **12** als farbloses Öl (1,5 g). IR: 3440 (NH), 2980, 2940, 2250 (CN), 1710 (C=O, Boc), 1650 (C=O, Acetamid), 1600 (arom.), 1510, 1340 (S=O), 1160 (S=O), 1020 (arom.), 815 (arom.). ¹H-NMR: 7,67, 7,32 (2*d*, *J* = 8, 4 arom. H); 4,93 (br. *s*, Boc-NH); 3,3–3,0 (*m*, 5 NCH₂); 2,67 (*s*, CH₂CN); 2,44 (*s*, arom. CH₃); 2,09 (*s*, COCH₃); 1,72–1,68 (*m*, 2 CH₂CH₂CH₂); 1,45 (*s*, CH₂CH₂CH₂, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 161,35 (*s*, NCOCH₃); 155,98 (*s*, OCONH); 143,11, 136,55 (2*s*, 2 C, Ts); 129,64, 126,99 (2*d*, 4 C, Ts); 119,08 (*s*, CN); 78,99 (*s*, OC); 49,26, 45,62 (2*t*, 2 AcNCH₂); 48,64, 45,86 (2*t*, 2 TsNCH₂); 37,39 (*t*, Boc-NHCH₂); 29,14 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 28,34 (*q*, (CH₃)₃C); 26,33, 25,87 (2*t*, 2 CH₂CH₂CH₂); 21,37 (*q*, arom. CH₃); 18,62 (*t*, CH₂CN); 18,11 (*q*, COCH₃). CI-MS: 495 (100, [M + 1]⁺), 454 (37), 439 (19), 395 (10), 339 (1). CI-MS (NH₃): 495 (100, [M + 1]⁺), 442 (16), 421 (15), 395 (6), 366 (5). Anal. ber. für C₂₄H₃₈N₄O₅S (494,67): C 58,28, H 7,74, N 11,33; gef.: C 58,20, H 7,84, N 11,34.

N-(3-Aminopropyl)-*N*-(4-phthalimidobutyl)toluen-4-sulfonamid (**13**). Verbindung **8** (1,22 g, 2,3 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und nach Zugabe von TFA (1,5 ml) 4 h bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eiswasser gegossen, die org. Phase mit H₂O, ges. NaHCO₃ und wieder mit H₂O gewaschen und lieferte nach Entfernen des Lsgm. rohes **13** als gelbes Öl (1,09 g). ¹H-NMR (CD₃OD): 7,89–7,87 (*m*, 2 H, Pht); 7,78–7,74 (*m*, 4 H, Pht, Ts); 7,32 (*d*, *J* = 8,1, 2 H, Ts); 5,50 (br. *s*, NH); 3,62 (*t*, *J* = 6,6, Pht=NCH₂); 3,26 (*t*, *J* = 6,4, CH₂NH₂); 3,14–3,07 (*m*, 2 Ts-NCH₂); 2,36 (*s*, arom. CH₃); 2,04 (*t*, *J* = 6,5, CH₂CH₂CH₂); 1,58–1,56 (*m*, 2 CH₂CH₂CH₂).

N-[3-(Benzylamino)propyl]phthalimid (**15**). Zu einer Lsg. von *N*-Benzylpropan-1,3-diamin (**14**, 1,65 g, 10 mmol, [8d]) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde *N*-(Ethoxycarbonyl)phthalimid (2,21 g, 10 mmol) gegeben und 3 h bei RT.

gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. i. V. und des gebildeten EtOH i. HV. bei RT. wurde **15** als gelbliches Öl erhalten (2,15 g, 7,3 mmol, 73%). ¹H-NMR: 7,86–7,83, 7,75–7,71 (2*m*, Ph); 7,31–7,29 (*m*, 5 arom. H); 4,65 (br. s, Bn-NH); 3,79 (*t*, *J* = 7,0, Ph=CH₂); 3,78 (*s*, NCH₂Ph); 2,68 (*t*, *J* = 6,9, Bn-NHCH₂); 1,90 (*quint.*, *J* = 6,9, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR: 168,41 (*s*, 2 CO, Ph); 140,00 (*s*, 1 C, Ph); 133,81 (*d*, 2 C, Ph); 132,08 (*s*, 2 C, Ph); 128,29 (*d*, 2 C, Ts); 128,10 (2*d*, 4 C, Ph); 126,85 (*d*, 1 C, Ph); 123,12 (*d*, 2 C, Ph); 53,78 (*t*, Ph=CH₂); 46,20 (*t*, NHCH₂Ph); 35,86 (*t*, NHCH₂); 28,65 (*t*, CH₂CH₂CH₂). ESI-MS: 295 (100, [M + 1]⁺).

tert-Butyl-N-(8-bromo-4-tosyl-4-azaoctyl)carbammat (**17**). Eine Lsg. von **7** (3,28 g, 10 mmol) in abs. DMF (40 ml) wurde mit NaH (0,48 g, 60%, 12 mmol) versetzt und nach beendeter H₂-Entwicklung innerhalb 1 h in 1,4-Dibromobutan (**16**, 21,6 g, 0,1 mol), welches mit DMF (20 ml) verdünnt war, eingetropfelt. Das DMF wurde nach 1 d bei 50° i. HV. entfernt. Der ölige Rückstand wurde noch mehrere h nachgetrocknet, um überschüssiges **16** zu entfernen. Waschen des Rückstandes mit Et₂O und Umkristallisieren aus AcOEt/Hexan lieferte farbloses **17** (2,5 g, 5,4 mmol, 54%). Schmp. 95°. IR: 3445, 2980, 2930, 1710 (C=O), 1600 (arom.), 1505, 1455, 1390, 1370, 1340 (S=O), 1305, 1245, 1160 (S=O), 1090, 815 (arom.), 655. ¹H-NMR: 7,63, 7,25 (2*d*, 4 arom. H); 4,95 (br. s, Boc-NH); 3,35 (*t*, BrCH₂); 3,2–3,0 (*m*, Boc-NHCH₂, 2 TsNCH₂); 2,37 (*s*, arom. CH₃); 1,80 (*quint.*, CH₂CH₂CH₂); 1,66 (*quint.*, CH₂(CH₂)₂CH₂); 1,40 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 155,95 (*s*, OCONH); 143,31, 136,36 (2*s*, 2 C, Ts); 129,69, 127,02 (2*d*, 4 C, Ts); 79,10 (*s*, O–C); 47,81, 45,93 (2*t*, 2 TsNCH₂); 37,35 (*t*, Boc-NHCH₂); 32,95 (*t*, BrCH₂); 29,56, 29,19 (2*t*, 2 CH₂CH₂CH₂); 28,36 (*q*, (CH₃)₃C); 27,10 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 21,41 (*q*, arom. CH₃). CI-MS: 464 (0, [M + 1]⁺), 454 (16), 409 (41), 407 (39), 365 (53), 363 (52), 309 (25), 307 (18), 283 (56), 229 (100), 157 (13), 129 (18).

tert-Butyl-N-(9-benzyl-12-phthalimido-4-tosyl-4,9-diazadodecyl)carbammat (**18**). In MeCN (10 ml) wurden **17** (1,45 g, 3,1 mmol) und **15** (0,92 g, 3,1 mmol) gelöst und nach Zugabe von KF/Celite, Aktivität B (0,3 g) [16] unter Rückfluss gekocht. Nach 1 d wurde nochmals die gleiche KF/Celite zugegeben und weitere 2 d bei 70° gerührt. DC (CH₂Cl₂/Toluol/Me₂CO 18:1:1): Edukte: R_f 0,1 und 0,8; Produkt: R_f 0,4. Nach dem Abkühlen wurde abfiltriert, mit MeCN nachgewaschen, eingengt und über SiO₂ chromatographiert. **18** verblieb als blassgelbes Öl (1,13 g, 1,6 mmol, 52%). ¹H-NMR: 7,84–7,81, 7,72–7,69 (2*m*, Ph); 7,65 (*d*, *J* = 8,3, 2 H, Ts); 7,29–7,24 (*m*, 7 H, Ph, Ts); 5,08 (*t*, NH); 3,67 (*t*, *J* = 7,5, Ph=CH₂); 3,20–3,10 (2*t*, *J* = 7, 2 Ts-NCH₂); 3,05 (*t*, *J* = 7,4, Boc-NHCH₂); 2,45 (*t*, *J* = 7, Bn-NCH₂); 2,39 (*s*, arom. CH₃); 2,38 (*t*, *J* = 7,1, Bn-NCH₂); 1,81, 1,69 (2 *quint.*, *J* = 7,2 bzw. 6,6, 2 CH₂CH₂CH₂); 1,60–1,33 (*m*, CH₂(CH₂)₂CH₂); 1,43 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 168,26 (*s*, 2 CO, Ph); 156,00 (*s*, OCONH); 143,01, 139,44, 136,64 (3*s*, 3 C, Ts, Ph); 133,77 (*d*, 2 C, Ph); 132,06 (*s*, 2 C, Ph); 129,54 (*s*, 2 C, Ts); 128,70, 128,04 (2*d*, 4 C, Ph); 126,99 (*s*, 2 C, Ts); 126,70 (*d*, 1 C, Ph); 123,04 (*d*, 2 C, Ph); 78,93 (*s*, OC); 60,88, 58,45 (2*t*, 2 Bn-NCH₂); 52,95 (*t*, Ph=CH₂); 51,05 (*t*, PhCH₂N); 48,52, 45,62 (2*t*, 2 Ts-NHCH₂); 36,26 (*t*, Boc-NHCH₂); 29,09 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 28,34 (*q*, (CH₃)₃C); 26,33 (*t*, CH₂CH₂CH₂); 26,02, 24,20 (2*t*, CH₂(CH₂)₂CH₂); 21,35 (*q*, arom. CH₃). ESI-MS: 699 (12, [M + Na]⁺), 677 (100, [M + 1]⁺).

Di(*tert*-butyl)-N,N'-(4-azaoctan-1,8-diyl)bis(carbammat) (= N¹,N⁸-Bis(*tert*-Butoxy)carbonyl)spermidin, **19**). Eine Lsg. von Spermidin (**2**, 1,55 g, 10,7 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde bei 0° langsam (*ca.* 1 ml/min) unter starkem Rühren mit einer Lsg. von Boc-ON (5,35 g, 24 mmol, 1,15 equiv.) in THF (50 ml) versetzt und nach Zugabe noch 1 h ohne Kühlung weitergerührt. Nach Entfernen des Lsgm. bei 30° i. V. wurde der Rückstand mit AcOEt aufgenommen und gründlich mit 0,5*N* NaOH und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingengt. Der wachsartige Rückstand (3,76 g) ergab aus Hexan farblose Kristalle von **19** (3,19 g, 9,2 mmol, 86%). Schmp. 82°. ¹H-NMR: 5,18, 4,74 (2 br. s, 2 NH); 3,21 (*q*, *J* = 6,2, 2 H); 3,13 (*q*, *J* = 5,9, 2 H); 1,65 (*quint.*, *J* = 6,5, 2 H); 1,53–1,51 (*m*, 4 H); 1,44 (*s*, 6 CH₃). CI-MS (NH₃): 346 (100, [M + 1]⁺), 272 (6), 216 (4), 172 (3).

Di(*tert*-butyl)-N,N'-(4,9-diazadodecan-1,12-diyl)bis(carbammat) (= N¹,N¹²-Bis(*tert*-butoxy)carbonyl)spermin, **20**). In THF (5 ml) wurde Spermin (**3**, 1 g, 5 mmol) gelöst und auf 5° gekühlt. Dann wurde unter Rühren eine Lsg. von Boc-ON (2,46 g, 10 mmol) in THF (10 ml) während *ca.* 30 min zugetropft. Nach 1 d wurde das Lsgm. bei 25° i. V. entfernt, der Rückstand mit Et₂O (25 ml) aufgenommen, mit H₂O (3mal 5 ml) gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach SC (AcOEt/MeOH 19:1 bis 9:1) über SiO₂ wurde **20** als farbloses Öl erhalten (1,37 g, 3,4 mmol, 68%). DC (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₄OH/H₂O 78:19:3) R_f 0,1 (**3** und N¹-Mono-Boc-**3**), 0,4 (**20**), 0,7 (N¹,N⁴,N¹²-Tris-(boc)-**3**), 1 (Boc-ON). IR (Film): 3310 (br., NH), 2970, 2930, 2860, 2820, 1290 (C=O), 1515, 1455, 1390, 1365, 1275, 1250, 1170, 1040, 865, 780. ¹H-NMR: 5,19 (br. s, 2 Boc-NH); 3,19 (br. s, 2 Boc-NHCH₂); 2,66, 2,61 (2 br. s, 4 NHCH₂); 2,28 (br. s, 2 NH); 1,67, 1,65 (2 br. s, 2 CH₂CH₂CH₂); 1,54 (br. s, CH₂(CH₂)₂CH₂); 1,43 (*s*, 2 *t*-Bu). ¹³C-NMR: 156,03 (*s*, 2 OCON); 78,66 (*s*, 2 OC); 49,14, 46,87 (2*t*, 4 NHCH₂); 38,55 (*t*, 2 Boc-NHCH₂); 29,35 (*t*, 2 CH₂CH₂CH₂); 28,18 (*q*, 2 (CH₃)₃C); 27,22 (*t*, CH₂(CH₂)₂CH₂). CI-MS (NH₃): 415 (3), 403 (100, [M + 1]⁺), 346 (9), 329 (9), 303 (14), 227 (7), 122 (7), 119 (3).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) K. Chantrapromma, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 23; b) B. Ganem, K. Chantrapromma, *Meth. Enzymol.* **1983**, 94, 416; c) C. M. Tice, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2106; d) A. Thienchanya, C. Eung, N. Tanikkul, K. Chantrapromma, 'Chemical Synthesis of Bioactive Polyamines from Solanaceous Plants, in Ciba Symposium 154', 1990, J. Wiley & Sons, Chichester, S. 99.
- [2] S. Nagarajan, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5735.
- [3] R. Sundaramoorthi, C. Marazano, J.-L. Fourrey, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3191.
- [4] J. S. Sawyer, B. A. Narayanan, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 135.
- [5] a) M. L. S. Almeida, L. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1905; b) L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1986**, 40, 745; c) L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, *ibid.* **1987**, 41, 18; d) M. Lurdes, S. Almeida, J. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1250.
- [6] E. Wälchli-Schaer, C. H. Eugster, *Chimia* **1974**, 28, 728.
- [7] U. Kramer, E. Stephanou, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 811.
- [8] a) R. J. Bergeron, J. S. McManis, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3108; b) R. J. Bergeron, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 105; c) R. J. Bergeron, J. R. Garlich, N. J. Stolowich, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2997; d) R. J. Bergeron, J. R. Garlich, *Synthesis* **1984**, 782.
- [9] F. Veznik, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 654.
- [10] a) K. Seifert, S. Johnne, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2540; b) A. Guggisberg, M. Hesse, 'Putrescine, Spermidine, Spermine, and Related Polyamine Alkaloids', in 'The Alkaloids', Ed. A. Brossi, Academic Press, London, Vol. 22, 1983, S. 85.
- [11] a) P. Dätwyler, H. Bosshardt, H. O. Bernhard, M. Hesse, S. Johnne, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2646; P. Dätwyler, H. Bosshardt, S. Johnne, M. Hesse, *ibid.* **1979**, 62, 2712.
- [12] a) Y. Aramaki, T. Yasuhara, T. Higashijima, M. Yoshioka, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *Proc. Jpn., Acad. Ser. B* **1986**, 62, 359; b) A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, K. Konno, N. A. Mansouri, K. Nakanishi, E. Oltz, P. N. R. Usherwood, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, 85, 4910; c) E. V. Grishin, T. M. Volkova, A. S. Arseniev, *Toxicon* **1989**, 27, 541; d) V. J. Jasys, P. R. Kelbaugh, D. M. Nason, D. Phillips, K. J. Rosnack, N. A. Saccomano, J. G. Stroh, R. A. Volkmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6696; e) G. B. Quistad, C. C. Reuter, W. S. Skinner, P. A. Dennis, S. Suwanrumpha, E. W. Fu, *Toxicon* **1991**, 29, 329; f) G. B. Quistad, S. Suwanrumpha, M. A. Jarema, M. J. Shapiro, W. S. Skinner, G. C. Jamieson, A. Lui, E. W. Fu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, 169, 51; g) W. S. Skinner, P. A. Dennis, A. Lui, R. L. Carney, G. B. Quistad, *Toxicon* **1990**, 28, 541; h) T. Toki, T. Yasuhara, Y. Aramaki, K. Osawa, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *Biomed. Res.* **1988**, 9, 421.
- [13] a) W. J. Fiedler, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1167; b) A. Schäfer, H. Benz, W. J. Fiedler, A. Guggisberg, S. Bienz, M. Hesse, 'Polyamine Toxins from Spiders and Wasps', in 'The Alkaloids', Ed. G. A. Cordell, Academic Press, London, 1993, Vol. 32, im Druck.
- [14] A. P. Krapcho, C. S. Kuell, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2559.
- [15] a) G. Barany, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7363; b) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edn., Wiley & Sons, New York, 1991, S. 379.
- [16] a) T. Ando, J. Yamawaki, *Chem. Lett.* **1979**, 45; b) J. Yamawaki, T. Ando, *ibid.* **1979**, 755; c) J. Yamawaki, T. Ando, *ibid.* **1981**, 1143.