

50. Synthese der *p*-Cumaroylspermidine

von Wenqing Hu¹⁾ und Manfred Hesse*

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

Prof. Edgar Heilbronner zum 75. Geburtstag gewidmet

(13. XII. 95)

The Synthesis of *p*-Cumaroylspermidines

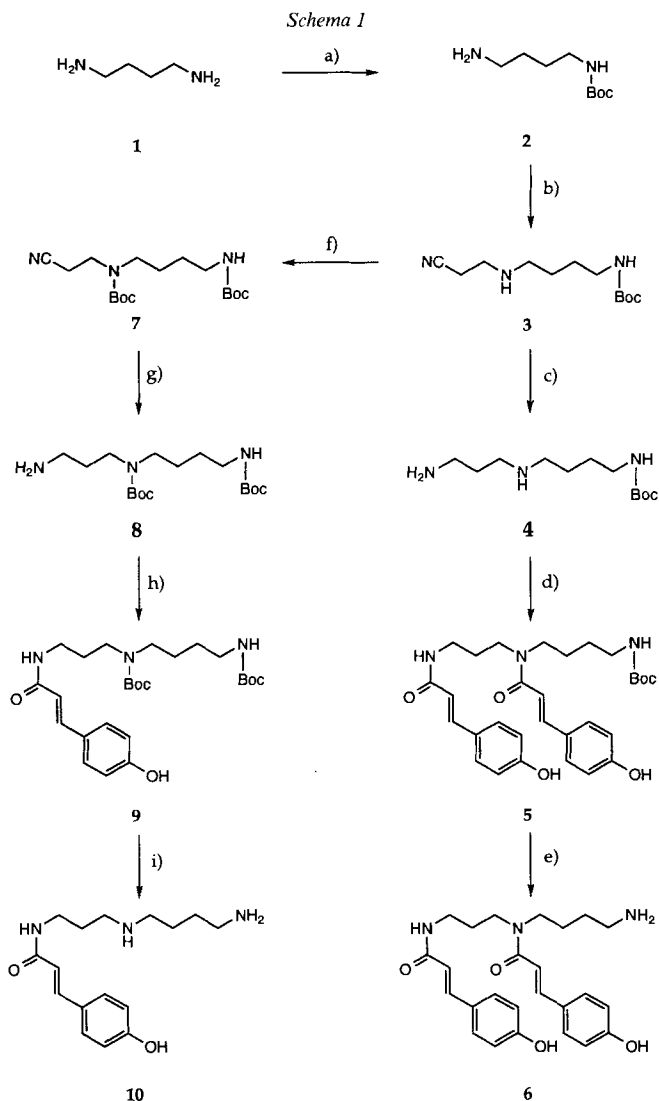
The synthesis of three mono[(*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]spermidines, **10**, **20**, and **28**, three bis[(*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]spermidines, **6**, **16**, and **25**, and one tris[(*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]spermidine is described.

Einführung. – Polyamine, besonders Putrescin (= Butan-1,4-diamin), Spermidin (= *N*-(3-Aminopropyl)butan-1,4-diamin) und Spermin (= *N,N'*-Bis(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin), sind in vielfacher Weise an den in der Zelle ablaufenden Prozessen beteiligt [1–3]. Die Polyamin-Konjugate, die in definierter Abfolge über Amid-Bindungen mit Polyaminen verknüpft sind, wurden Mitte der 70er Jahre als vielseitige biologisch aktive Moleküle mit breiten pharmazeutischen Wirkungen erkannt [4–7]. Da die Polyamin-Konjugate oft in äusserst schwierig zu trennenden Mischungen auftreten, aus welchen sie häufig nicht rein gewonnen werden können, stellt sich deshalb der Vergleich zwischen den rein synthetischen Produkten und den meist schwer zu reinigenden Naturprodukten als eine wichtige Methode für die Identifizierung der Polyamin-Konjugate dar [8–10]. Es erschien uns deshalb wichtig, die Synthese der sieben *p*-Cumaroylspermidine (= [(*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]spermidine) durchzuführen.

Resultate und Diskussion. – Die Synthese der genannten Spermidin-Derivate erfolgte zum Teil durch stufenweisen Aufbau der Polyamin-Kette unter Einführung, Mitführung und teilweise auch Abspaltung von Amin-Schutzgruppen [11]. Aus Butan-1,4-diamin (**1**) wurde zunächst nach *Krapcho* und *Kuell* [12] mit (Boc)₂O das Mono-Boc-Derivat **2** hergestellt und danach mit Acrylonitril quantitativ in das Nitril **3** übergeführt (*Schema 1*). Die Einführung der Boc-Schutzgruppe am sekundären Amin ergab in 90% Ausbeute das Nitril **7**. Die beiden Nitrile **3** und **7** wurden mit *Raney*-Ni katalytisch zu den Mono-Boc-Spermidinen **4** bzw. **8** reduziert [13–15]. Die Acylierung von **4** (→ **5**) und **8** (→ **9**) gelang nach der Aktivierung mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und der Umsetzung mit 3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure (*p*-Cumarensäure) in THF in zufriedenstellenden Ausbeuten (69 bzw. 88%).

Die Abspaltung der Boc-Gruppe verlief problemlos mit CF₃COOH. Durch anschließende Behandlung mit 1*N* wässriger HCl wurden **6**·HCl und **10**·2 HCl als leicht gelbgefärbte Schäume erhalten, wobei **10**·2 HCl durch Umkristallisation in EtOH gereinigt

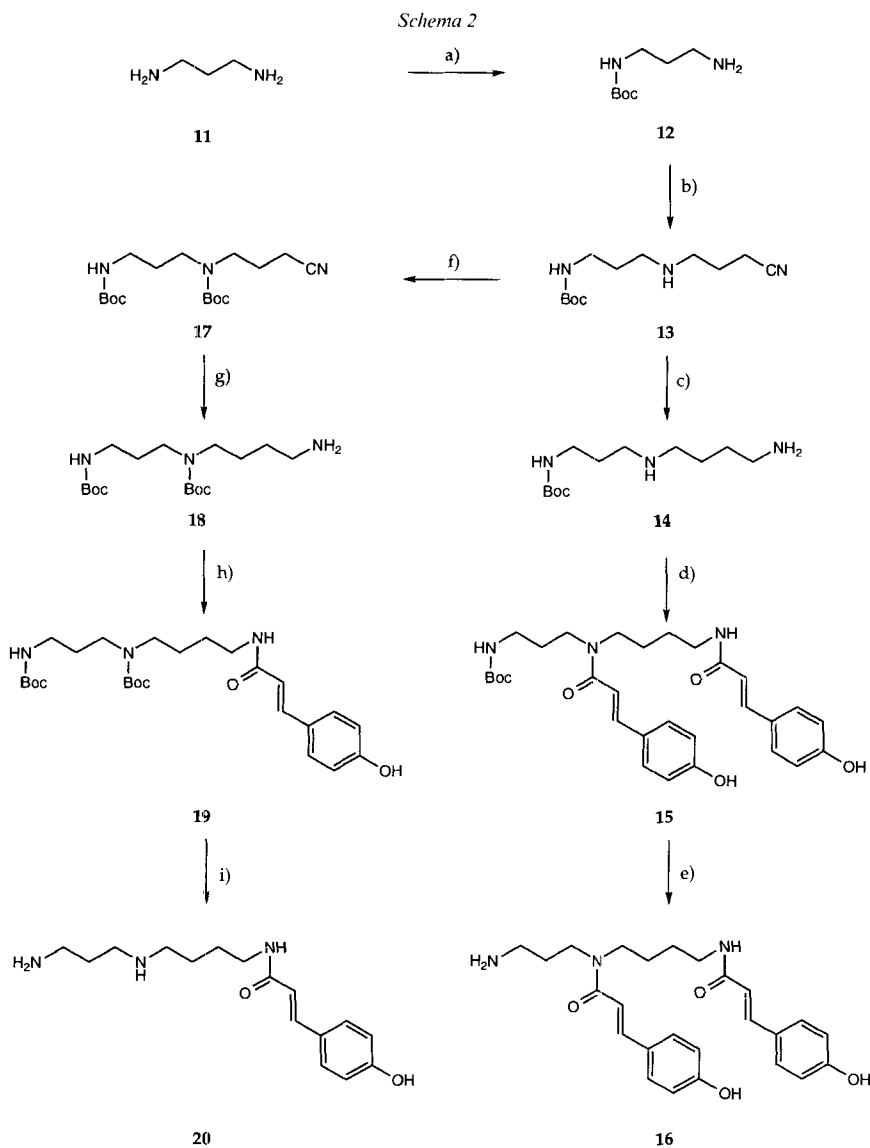
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von *W. H.*, Universität Zürich.



a) $(\text{Boc})_2\text{O}/1,4\text{-Dioxan}$, 88%. b) $\text{CH}_2=\text{CHCN}/\text{MeOH}$, 98%. c) *Raney-Ni*, 1N NaOH in 95% EtOH, 93%.
 d) (E) -3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure, DCC/THF, 69%. e) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1N wässr. HCl, 95%.
 f) $(\text{Boc})_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 90%. g) *Raney-Ni*, 1N NaOH in 95% EtOH, 86%. h) (E) -3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure, DCC/THF, 88%. i) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1N wässr. HCl, 93%.

wurde. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet, da auf dieser Stufe mit hohen Substanzverlusten zu rechnen war. Demzufolge war es nötig, die geschützten Vorläufer **5** und **9** sehr rein zu erhalten.

Das *Schema 2* zeigt eine zu derjenigen von **6** und **10** analoge Synthese von **16** und **20**. Ausgehend von Propan-1,3-diamin (**11**) ist das mono-Boc-geschützte Diamin **12** zugäng-

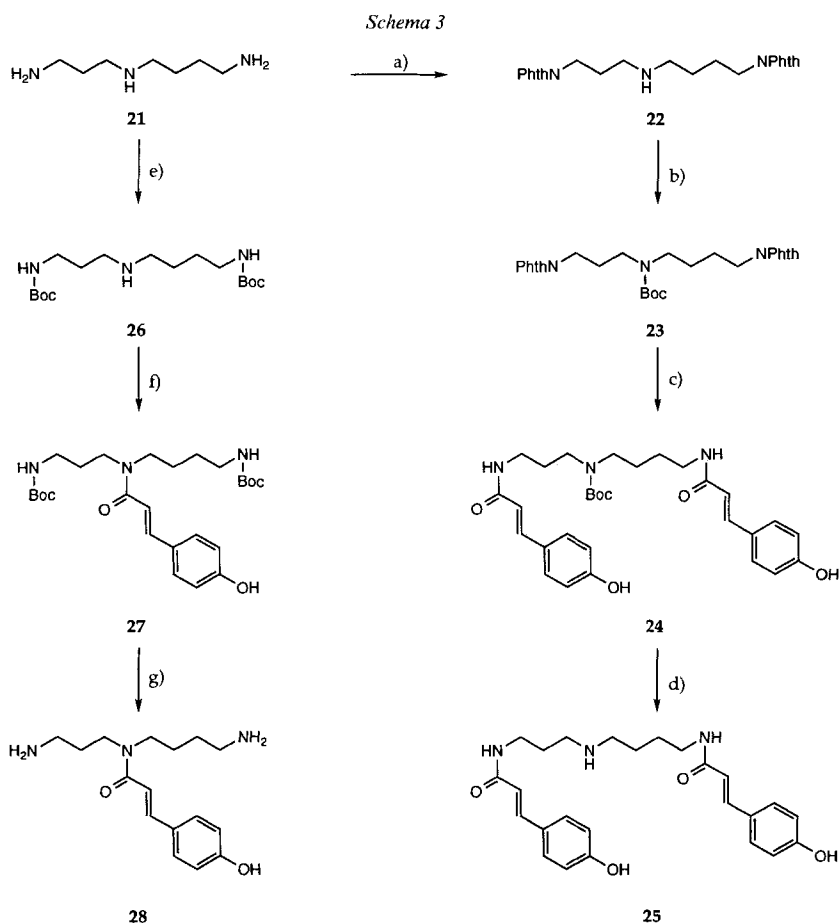


a) $(\text{Boc})_2\text{O}/1,4\text{-Dioxan}$, 93%. b) $\text{Br}-(\text{CH}_2)_3-\text{CN}$, $\text{KF}/\text{Celite}/\text{MeCN}$, 76%. c) *Raney*-Ni, 1N NaOH in 95% EtOH, 96%. d) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure, DCC/THF, 62%. e) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1N wässr. HCl, 98%. f) $(\text{Boc})_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 91%. g) *Raney*-Ni, 1N NaOH in 95% EtOH, 84%. h) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure, DCC/THF, 84%. i) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1N wässr. HCl, 90%.

lich. Der Einbau der C_4 -Einheit gelang mit $\text{Br}-(\text{CH}_2)_3-\text{CN}$ und KF/Celite in MeCN [16]. Diese Methode hat, verglichen mit der *N*-Alkylierung mit $\text{Br}-(\text{CH}_2)_4-\text{NPhth}$ (Phth = Phthaloyl) [17], den Vorteil, dass das Produkt in Lösung stabil ist. Daher ist auch die Ausbeute entsprechend höher. Das so erhaltene Nitril **13** diente sowohl als Ausgangs-

verbindung für die Synthese von **16** durch die direkte Reduktion mit *Raney*-Ni als auch als Vorläufer für die Synthese von **20**, wobei man vor der Reduktion die sekundäre Amino-Gruppe mit Boc schützt. So wurden in wenigen Stufen die Polyamin-Konjugate **16** und **20** (fünf Stufen für **16**, sechs für **20**) mit Gesamtausbeuten von 41 bzw. 40% hergestellt.

Aus Spermidin (**21**) ist nach *Sosnovsky* und *Lukszo* [18] das $N^1, N^1 : N^8, N^8$ -Di(phthaloyl)spermidin (**22**) zugänglich (Schema 3). Das vollgeschützte Di(phthaloyl)- N^4 -(Boc)spermidin **23** wurde durch Einführung der Boc-Gruppe am N^4 -Atom mit $(\text{Boc})_2\text{O}$ in CH_2Cl_2 in 89% Ausbeute gebildet. Nach der Entfernung der beiden Phthalimido-Gruppen in **23** mittels Hydrazinolyse in siedendem EtOH und anschliessender Acylierung mit (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure (*p*-Cumarsäure) und DCC in THF wurde **24**

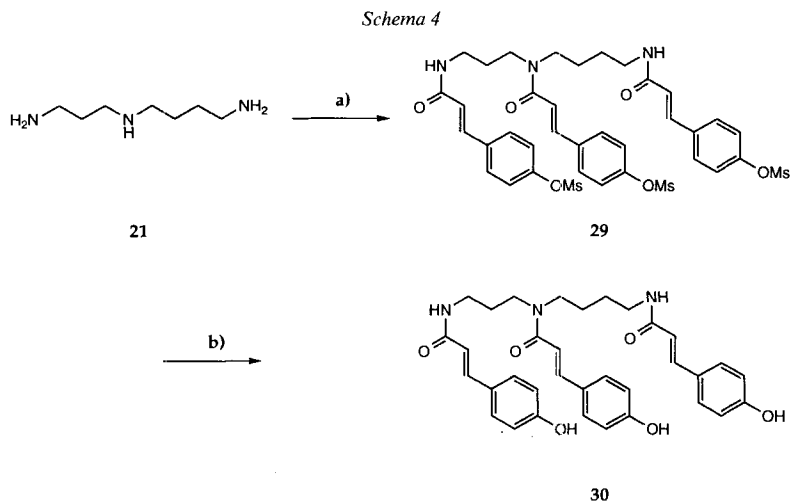


a) $\text{PhthNCOOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 90%. b) $(\text{Boc})_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 89%. c) 1. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{abs. MeOH}$, Δ ; 2. (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure, DCC/THF, 58%. d) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1N wässr. HCl, 96%. e) $\text{Boc-ON}/\text{THF}$, 80%. f) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure, DCC/THF, 79%. g) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1N wässr. HCl, 95%.

hergestellt (58%). Die Abspaltung der Boc-Gruppe war mit CF_3COOH in CH_2Cl_2 erfolgreich, und das Produkt **25** wurde 1N wässr. HCl behandelt und liess sich in 96% Ausbeute in das Hydrochlorid $\mathbf{9} \cdot \text{HCl}$ umwandeln.

Für die Synthese von **28** wurde die unterschiedliche Reaktivität zwischen den primären und sekundären Amino-Gruppen im Spermidin (**21**) ausgenutzt [19]. Die primären Amino-Gruppen wurden nach der Umsetzung mit 2-{{(*tert*-Butoxy)carbonyl}oxy-amino}-2-phenylacetonitril (Boc-ON) zuerst blockiert, was **26** (80%) ergab. Mit der nachfolgenden Acylierung der freien sekundären Amino-Gruppen durch (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure und DCC wurde **26** in **27** übergeführt. Nach der Abspaltung der Boc-Gruppe, Behandlung mit HCl und Umkristallisation in EtOH wurde $\mathbf{28} \cdot 2 \text{HCl}$ als farblose Kristalle erhalten.

Schwierigkeiten bereitete die direkte Kupplung zwischen Spermidin (**21**) und (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure unter aktivierender Wirkung von DCC zum triacylierten **30**. Trotz der milden Reaktionsbedingungen entstanden so viele Nebenprodukte, dass eine Reinigung zu aufwendig erschien. Als wesentlich günstiger erwies sich hingegen die Acylierung von Spermidin (**21**) mit (*E*)-3-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenyl}prop-2-ensäure-chlorid in Anwesenheit von Et_3N in THF (Schema 4).



a) Et_3N , (*E*)-3-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenyl}prop-2-ensäure-chlorid/THF, 57%. b) 0,6M KOH/MeOH, 60%.

Das Ausgangsmaterial (*E*)-3-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenyl}prop-2-ensäure-chlorid wurde nach der Vorschrift von *Veznik et al.* [20] in drei Schritten hergestellt. Die Abspaltung der Ms-Gruppe gelang durch Behandlung mit KOH in MeOH. Es ist bekannt, dass die (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure-Derivate des Spermidins in basischer Lösung sehr instabil sind, und so wurde die Reaktion nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur durch Ansäuern mit 1N wässriger HCl auf pH 4 abgebrochen. Da Verbindung **30** sich schlecht in CH_2Cl_2 löst, musste sie mittels Extraktion des eingedampften Gemischs isoliert werden. Der Versuch, **30** durch Kristallisation zu isolieren, gelang uns leider

nicht. Schliesslich wurde die Verbindung durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1, R_f 0,31) in 60% Ausbeute rein isoliert.

Wir haben festgestellt, dass die erwähnten Spermidin- und Spermin-Derivate unter Lichteinwirkung (*E/Z*)-Isomerie zeigen [21]. Dieses Verhalten erschwert die Analyse von Spektren (insbesondere NMR-Spektren) ganz erheblich. In einer späteren Arbeit soll eine Analyse der NMR-Spektren aller reinen Isomere vorgestellt werden. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen handelt es sich stets um die (*E*)-Isomere. Ferner werden die hier hergestellten Verbindungen massenspektroskopisch untersucht, um, wenn möglich, die verschiedenen Konstitutionsisomere eindeutig zu unterscheiden. Dies könnte für die Identifizierung der in der Natur vorkommenden Polyamin-Konjugate von grosser Bedeutung sein.

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: Alle Chemikalien und Lsgm. stammen von Fluka. Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm, Merck); DC auf Kieselgel 60 F_{254} (Merck). Sprühreagenzien: $\text{K}[\text{PtCl}_6]$ (Schlittler-Reagens) in wässr. HCl für Amine (braun, rot, blau). $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in H_2SO_4 für Amide (gelb). Fluram®-Reagens in Me_2CO für primäre Amine (Fluoreszenz bei 366 nm). Schmp.: Mettler FP-5/FP-52-Gerät. IR: Perkin-Elmer-781-Gerät, in cm^{-1} , in CHCl_3 , *s* = stark, alle anderen Banden mit mittlerer Intensität. $^1\text{H-NMR}$: Bruker ARX-300/AM-300 (300 MHz) in CDCl_3 , δ in ppm relativ zu internem TMS ($\delta = 0$ ppm). Kopplungskonstanten *J* in Hz. $^{13}\text{C-NMR}$: Varian XL-200 (50 MHz)/ARX-300 (300 MHz). Multizipplitäten aus DEPT-Experiment (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Massenspektren: EI- und CI-MS: Finnigan SSQ 700 oder Finnigan-MAT 90; *m/z* (rel. %); Reaktand-Gas: NH_3 , Elektrospray-Ionisation (ESI)-MS: Finnigan TSQ 700.

1. tert-Butyl-N-(4-aminobutyl)carbammat (2). Eine Lsg. von 24,46 g (Boc) $_2\text{O}$ (112 mmol) in 300 ml 1,4-Dioxan wurde während 4 h in eine Lsg. aus 78,97 g Butan-1,4-diamin (1; 897 mmol) in 300 ml 1,4-Dioxan getropft und 60 h gerührt. Es wurde i. RV. bei 65° eingedampft, der Rückstand mit 300 ml H_2O versetzt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit CHCl_3 (5 × 300 ml) extrahiert, abgedampft und i. HV. destilliert: 18,39 g (88%) 2 als schwach gelbgefärbtes Öl, das langsam bei 4° farblos kristallisierte. IR: 3343s, 2960s, 2920s, 2852s, 1700s, 1687s, 1568s, 1544s, 1525s, 1474s, 1448s, 1386s, 1360s, 1270s, 1246s, 1170s, 1037, 864. $^1\text{H-NMR}$: 4,78 (br. s, NHBOc); 3,13 (*m*, CH_2NBoc); 2,71 (*t*, $J = 6,4$, CH_2NH_2); 1,60–1,36 (*m*, 13 H); mit 1,44 (*s*, *t*-Bu); 1,22 (*s*, NH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,94 (*s*, CO); 78,93 (*s*, Me_3C); 41,74, 40,37, 30,80 (3*t*, 3 C); 28,35 (*q*, Me_3C); 27,42 (*t*, 1 C). CI-MS: 377 (100, $[\text{M} + 1]^+$), 189 (94, $[\text{M} + 1]^+$).

2. tert-Butyl-N-{4-[(2-cyanoethyl)amino]butyl}carbammat (3). Zu einer Lsg. von 6,56 g (34,9 mmol) 2 in 100 ml MeOH wurden 1,86 g (34,5 mmol) Acrylonitril in 150 ml MeOH innerhalb von 30 min getropft. Nach ca. 8 h wurde i. RV. eingeeengt und i. HV. getrocknet: 8,23 g (98%) 3. Schwach gelbgefärbtes Öl. IR: 3448s, 2968s, 2920s, 1702s, 1505s, 1450, 1388s, 1362s, 1245s, 1163s, 1045s, 858s, 657s. $^1\text{H-NMR}$: 4,76 (br. s, NHBOc); 3,13 (*m*, CH_2NHBOc); 2,92 (*t*, $J = 6,6$, 2 H); 2,66 (*t*, $J = 6,7$, 2 H); 2,52 (*t*, $J = 6,6$, CH_2CN); 1,51–1,48 (*m*, 5 H); 1,44 (*s*, *t*-Bu). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,93 (*s*, CO); 118,63 (*s*, CN); 78,98 (*s*, Me_3C); 48,64, 44,93, 40,28 (3*t*, 3 C); 28,35 (*q*, Me_3C); 27,69, 27,17, 18,63 (3*t*, 3 C). CI-MS: 242 (100, $[\text{M} + 1]^+$), 186 (40, $[\text{M} + 1 - (\text{Isobuten})]^+$), 142 (7, $[\text{M} + 1 - \text{CO}_2 - (\text{Isobuten})]^+$).

3. tert-Butyl-N-{4-[(3-aminopropyl)amino]butyl}carbammat (4). Zu einer Lsg. von 4,14 g (20,06 mmol) 3 in 30 ml abs. EtOH wurden in einer Parr-Apparatur 240 ml 1*N* NaOH in 95% EtOH gegeben. Dazu fügte man ca. 4 g Raney-Ni und hydrierte bei 40 psi H_2 20 h. Nach dem Filtrieren über Celite und Einengen i. RV. wurde zum Rückstand so viel 10% wässr. NaOH gegeben, bis eine ölige Phase entstand. Es wurde mit CHCl_3 (4 × 100 ml) extrahiert, i. RV. eingeeengt und i. HV. getrocknet: 4,58 g (93%) 4. Schwach gelbgefärbtes Öl. IR: 3291s, 2962s, 2920s, 2853s, 1709s, 1688s, 1559, 1544, 1526s, 1475, 1449, 1386, 1360s, 1270, 1247s, 1170s, 1132s, 1034s, 864s. $^1\text{H-NMR}$: 4,91 (br. s, NHBOc); 3,12 (*m*, CH_2NHBOc); 2,77 (*t*, $J = 6,8$, CH_2NH_2); 2,71–2,59 (*m*, 4 H); 1,63 (*quint.*, $J = 6,8$, 2 H); 1,51–1,46 (*m*, 4 H); 1,44 (*s*, *t*-Bu); 1,29 (br. s, 3 NH). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,96 (*s*, CO); 78,84 (*s*, Me_3C); 49,61, 47,81, 40,50, 33,83, 28,36, 27,86, 27,42 (7*t*, 7 C). ESI-MS: 246 ($[\text{M} + 1]^+$).

4. *tert*-Butyl-N-[5-[*(E)*-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]-8-[[3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]amino]-5-azaoctyl]carbamat (**5**). Zu einer Lsg. von 860 mg (3,51 mmol) **4** in 100 ml THF wurde eine Lsg. von 1,40 g (8,54 mmol) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure (*p*-Cumarsäure) und 1,76 g (8,53 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 50 ml THF bei 0° innerhalb von 40 min getropft und 2 d bei 25° gerührt. Nachdem die Reaktion vollständig abgelaufen war, wurde i. RV. eingengt und mittels SC (CHCl₃/MeOH 19:1, *R_f* 0,27) gereinigt: 1,30 g (69%) **5**. Schwach gelbgefärbter Schaum. IR (KBr): 3270s, 2968s, 2920s, 1678, 1640s, 1600s, 1580s, 1520s, 1474, 1444, 1363, 1274s, 1247s, 1220s, 1167s, 1100, 1043, 976s, 856, 825s. ¹H-NMR (600 MHz, 300 K, CD₃OD, 4 H ausgetauscht): 7,54–7,38 (*m*, 6 H); 6,85–6,70 (*m*, 5 H); 6,41 (*dd*, *J* = 15,7, ⁴*J* = 1,3, 1 olef. H); 3,57–3,30 (*m*, 8 H); 1,93–1,28 (*m*, 15 H mit 1,41, 1,39 (*2s*, *t*-Bu)). ¹H-NMR (400 MHz, 313 K, CD₃OD, 4 H ausgetauscht): 7,51–7,37 (*m*, 6 H); 6,85–6,65 (*m*, 5 H); 6,40 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 3,60–3,02 (*m*, 8 H); 1,93–1,28 (*m*, 15 H mit 1,40 (*s*, *t*-Bu)). ¹³C-NMR (CD₃OD, Konformerengemisch, Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 169,32, 169,08 (*2s*, 2 CO von *p*-Cumaroyl); 160,64, 160,54 (*2s*, 2 C–OH); 158,59 (*s*, CO von Boc); 144,35, 141,92 (*2d*, 2 CH=CHCO); 130,89, 130,58 (*2d*, 4 arom. C); 127,89, 127,60 (*2s*, 2 CCH=CH); 118,32 (*d*, CH=CHCO); 116,75 (*d*, 4 arom. C); 114,89 (*d*, CH=CHCO); 79,88 (*s*, Me₃C); 47,66, 46,29, 40,85, 37,93 (*4t*, 4 C); 28,58 (*q*, Me₃C); 27,88, 27,58, 26,32 (*3t*, 3 C). ESI-MS: 538 ([*M* + 1]⁺).

5. N¹,4-Di[*(E)*-*p*-cumaroyl]spermidin (= *(E)*-N-(4-Aminobutyl)-3,3'-bis(4-hydroxyphenyl)-N,N'-(propan-1,3-diyl)bis[*prop*-2-enamid], **6**). Eine Lsg. von 500 mg (0,93 mmol) **5** in 30 ml CH₂Cl₂ wurde mit 6 ml CF₃COOH versetzt, 40 min unter N₂ gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml MeOH aufgenommen, mit 10 ml 1*N* wässr. HCl versetzt, das Gemisch eingedampft und der Vorgang 2mal wiederholt. Der Rückstand wurde dann 5mal in 10 ml abs. EtOH aufgenommen und eingedampft, danach i. HV. getrocknet: 418 mg (95%) **6**·HCl, leicht gelbgefärbter Schaum, der teilweise kristallisierte. IR (**6**·HCl, KBr): 3380 (br.), 2947s, 2908s, 2870s, 1636s, 1600s, 1580s, 1510s, 1448s, 1437s, 1370, 1340, 1215s, 1168s, 1143, 1100, 1037, 974, 936, 825s. ¹H-NMR (CD₃OD, 5 H ausgetauscht): 7,59–7,40 (*m*, 6 H); 6,91–6,72 (*m*, 5 H); 6,47 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 3,63–3,51 (*m*, 4 H); 3,40–3,29 (*m*, 2 H); 2,98 (*m*, 2 H); 2,00 (*m*, 2 H); 1,72 (*m*, 4 H). ¹³C-NMR (CD₃OD, Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 169,81, 169,68 (*2s*, CO); 161,10, 161,02 (*2s*, 2 C–OH); 145,67, 143,47 (*2d*, 2 CH=CHCON); 131,46, 131,13, 130,86 (*3d*, 4 arom. C); 127,43, 127,18 (*2s*, 2 CCH=CH); 116,84, 116,50, 116,31 (*3d*, 4 arom. C); 113,66 (*d*, 2 CH=CHCON); 47,74, 47,28, 40,39, 38,28, 29,90, 28,06, 25,76 (*7t*, 7 C). ESI-MS: 438 ([*M* + 1]⁺).

6. Di(*tert*-butyl)-N-(2-cyanoethyl)-N,N'-(butan-1,4-diyl)bis[carbamat] (**7**). Zu einer Lsg. von 4,86 g (20,14 mmol) **3** in 200 ml CH₂Cl₂ wurde 4,42 g (20,23 mmol) (Boc)₂O in 150 ml CH₂Cl₂ gegeben, 1 h gerührt, anschließend i. RV. eingengt und der Rückstand mittels SC (Hexan/AcOEt 1:1, *R_f* 0,40) gereinigt; 6,19 g (90%) **7**. Farbloses Öl: IR: 3450s, 2964s, 2928s, 2858, 2800, 2240, 1687s, 1508s, 1500s, 1474s, 1450s, 1410s, 1389s, 1363s, 1295, 1246s, 1160s, 1140s, 1087, 1040, 1014, 928, 910, 900, 857. ¹H-NMR: 4,60 (br. *s*, NHBoc); 3,46, 3,28 (*2t*, *J* = 6,7, 4 H); 3,13 (*m*, 2 H); 2,64–2,57 (*m*, CH₂CN); 1,67–1,44 (*m*, 22 H mit 1,47, 1,44 (*2s*, 2 *t*-Bu)). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 155,78, 154,87 (*2s*, 2 CO); 117,86 (*s*, CN); 80,06, 78,62 (*2s*, 2 Me₃C); 47,35, 43,22, 39,70 (*3t*, 3 C); 28,11, 28,02 (*2q*, 2 Me₃C); 27,04, 25,30, 16,95 (*3t*, 3 C). CI-MS: 583 (18, [*M* + 1 – CO₂ – (Isobuten)]⁺), 527 (9, [*M* + 1 – CO₂ – 2(Isobuten)]⁺), 483 (10, [*M* + 1 – 2 CO₂ – 2(Isobuten)]⁺), 359 (20, [*M* + NH₄]⁺), 342 (100, [*M* + 1]⁺), 303 (6, [*M* + NH₄ – (Isobuten)]⁺), 286 (26, [*M* + 1 – (Isobuten)]⁺), 247 (27, [*M* + NH₄ – 2(Isobuten)]⁺), 242 (74, [*M* + 1 – CO₂ – 2(Isobuten)]⁺), 230 (3, [*M* + 1 – 2(Isobuten)]⁺), 186 (22, [*M* + 1 – CO₂ – 2(Isobuten)]⁺), 142 (27, [*M* + 1 – 2 CO₂ – 2(Isobuten)]⁺).

7. Di(*tert*-butyl)-N-(3-aminopropyl)-N,N'-(butan-1,4-diyl)bis[carbamat] (**8**). Analog zu Versuch 3 wurden 5,12 g (15,0 mmol) **7** mit Raney-Ni katalytisch hydriert und aufgearbeitet: 4,47 g (86%) **8**. Schwach gelbgefärbtes Öl. IR: 3444s, 3366, 2970s, 2960s, 2928s, 2858s, 1707s, 1685s, 1569, 1508s, 1498s, 1474s, 1464s, 1450s, 1415s, 1388s, 1363s, 1248s, 1160s, 1142s, 1085s, 1043, 1002, 860s. ¹H-NMR: 4,51 (br. *s*, NHBoc); 3,18–3,00 (*m*, 6 H); 2,61 (*t*, *J* = 6,7, CH₂NH₂); 1,61–1,42 (*m*, 6 H); 1,38, 1,37 (*2s*, 2 *t*-Bu). ¹³C-NMR: 155,96, 155,67 (*2s*, 2 CO); 79,31, 79,00 (*2s*, 2 Me₃C); 46,45, 43,88, 40,15, 39,21, 31,87 (*5t*, 5 C); 28,38, 28,34 (*2q*, 2 Me₃C); 27,36; 25,59 (*2t*, 2 C). CI-MS: 346 (100, [*M* + 1]⁺), 290 (9, [*M* + 1 – (Isobuten)]⁺), 246 (13, [*M* + 1 – CO₂ – (Isobuten)]⁺).

8. Di(*tert*-butyl)-N-{3-[[*(E)*-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]amino]propyl}-N,N'-(butan-1,4-diyl)bis[carbamat] (**9**). Analog zu Versuch 4 wurden 690 mg (2,00 mmol) **8**, 350 mg (2,13 mmol) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure und 700 mg (3,40 mmol) DCC in 50 ml THF bei 0° umgesetzt und aufgearbeitet (*R_f* 0,32): 860 mg (88%) **9**. Farbloser Schaum. IR (KBr): 3320 (br.), 2964, 2922, 2850, 1678s, 1600s, 1580s, 1559, 1543, 1510s, 1475, 1448, 1418, 1365s, 1341, 1276s, 1247s, 1222s, 1166s, 1146s, 1097, 977, 884, 860, 768. ¹H-NMR (CD₃OD, 3 H ausgetauscht): 7,44 (*d*, *J* = 15,6, 1 olef. H); 7,41 (*d*, *J* = 8,6, 2 arom. H); 7,37 (*d*, *J* = 8,6, 2 arom. H); 6,52 (*d*, *J* = 15,6, 1 olef. H); 3,34–3,19 (*m*, 6 H); 3,04 (*t*, *J* = 6,6, 2 H), 1,91–1,53 (*m*, 6 H); 1,45, 1,42 (*2s*, 2 *t*-Bu).

^{13}C -NMR (CD_3OD , Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 169,15 (*s*, $\text{CH}=\text{CHCON}$); 160,52 (*s*, $\text{C}-\text{OH}$); 157,38 (*s*, 2 CO von Boc); 141,80 (*d*, $\text{CH}=\text{CHCON}$); 130,70, 130,51 (2*d*, 2 arom. C); 127,64 (*s*, $\text{CCH}=\text{CH}$); 118,42 (*d*, $\text{CH}=\text{CHCON}$); 116,85, 116,73 (2*d*, 2 arom. C); 47,72, 40,96, 38,10, 34,73 (4*t*, 4 C); 28,74, 28,56 (2*q*, 2 Me_3C); 28,32, 26,72, 26,01 (3*t*, 3 C). ESI-MS: 530 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 514 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 492 ($[\text{M} + 1]^+$).

9. N^l -[(*E*)-*p*-Cumaroyl]spermidin (= (*E*)-*N*-{3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl}-3-(4-hydroxyphenyl)-prop-2-enamid, **10**). Analog zu Versuch 5 wurden 430 mg (0,87 mmol) **9** mit 6 ml CF_3COOH in 30 ml CH_2Cl_2 versetzt und aufgearbeitet: 295 mg (0,81 mmol, 93%) **10** · 2 HCl. Leicht gelbgefärbtes Pulver (für die Analyse wurde eine Probe aus EtOH umkristallisiert). Schmp. nicht reproduzierbar [22]. IR (**10** · 2 HCl, KBr): 3400*s*, 2987*s*, 2922*s*, 2803*s*, 1653*s*, 1602*s*, 1577*s*, 1534*s*, 1510*s*, 1476, 1465*s*, 1448, 1430*s*, 1390*s*, 1375*s*, 1352, 1332, 1280*s*, 1270*s*, 1252, 1212*s*, 1167*s*, 1104, 1050, 1020, 973, 945, 888, 859, 834, 754, 734. ^1H -NMR (CD_3OD , 5 H ausgetauscht): 7,49 (*d*, $J = 15,7$, 1 olef. H); 7,43 (*d*, $J = 8,6$, 2 arom. H); 6,80 (*d*, $J = 8,6$, 2 arom. H); 6,46 (*d*, $J = 15,7$, 1 olef. H); 3,43 (*t*, $J = 6,4$, 2 H); 3,07–2,97 (*m*, 6 H); 2,01–1,59 (*m*, 6 H). ^{13}C -NMR (CD_3OD , Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 170,35 (*s*, CO); 160,88 (*s*, $\text{C}-\text{OH}$); 143,02 (*d*, $\text{CH}=\text{CHCON}$); 130,82 (*d*, 2 arom. C); 127,42 (*s*, $\text{CCH}=\text{CH}$); 117,24 (*d*, $\text{CCH}=\text{CH}$); 116,85 (*d*, 2 arom. C); 46,48, 40,07, 37,38, 33,37, 27,54, 25,81, 24,26 (7*t*, 7 C). ESI-MS: 292 ($[\text{M} + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (363,31): C 52,75, H 7,47, N 11,53; gef.: C 52,62, H 7,43, N 11,63.

10. *tert*-Butyl-*N*-(3-aminopropyl)carbammat (**12**). Eine Lsg. von 19,60 g (Boc) $_2\text{O}$ (90 mmol) in 240 ml 1,4-Dioxan wurde innerhalb 4 h in eine Lsg. aus 51,6 g Propan-1,3-diamin (**11**) (696 mmol) in 240 ml 1,4-Dioxan getropft und 2 d bei 25° gerührt. Es wurde i. RV. bei 50° eingedampft, der Rückstand mit 200 ml H_2O versetzt und durch eine Glasfiternutsche filtriert. Das Filtrat wurde mit CH_2Cl_2 (5 × 150 ml) extrahiert, das Lsgm. i. RV. entfernt und i. HV. getrocknet: 14,62 g (93%) **12**, farbloses Öl, das langsam bei 4° kristallisierte. IR: 3450*s*, 3363, 2960*s*, 2860, 1696*s*, 1580, 1507*s*, 1498*s*, 1450, 1388*s*, 1362*s*, 1246*s*, 1160*s*, 1084, 1060, 1047, 1000, 860, 657. ^1H -NMR: 5,01 (br. *s*, NH_2); 3,21 (*q*, $J = 6,6$, $\text{CH}_2(1)$); 2,76 (*t*, $J = 6,6$, $\text{CH}_2(3)$); 1,61 (*quint.*, $J = 6,6$, $\text{CH}_2(2)$); 1,44 (*s*, *t*-Bu); 1,38 (br. *s*, NH_2). ^{13}C -NMR: 156,04 (*s*, CO); 78,87 (*s*, Me_3C); 39,61, 38,32, 33,38 (3*t*, 3 C); 28,32 (*q*, Me_3C). CI-MS: 175 (100, $[\text{M} + 1]^+$), 119 (33, $[\text{M} + 1 - (\text{Isobuten})]^+$).

11. *tert*-Butyl-*N*-{3-[(3-cyanopropyl)amino]propyl}carbammat (**13**). Unter N_2 wurden 2,24 g (15,0 mmol) 4-Bromobutyronitril, 2,61 g (15,0 mmol) **12** und 10 g KF/Celite in 100 ml MeCN zusammengegeben und bei 45° 24 h gerührt. Dann wurde abfiltriert, mit MeCN gewaschen, das Filtrat i. RV. eingeeengt und mittels SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_3$ 83:14:3, R_f 0,48) gereinigt: 2,75 g (76%) **13**. Schwach gelbgefärbtes Öl. IR: 3057, 3018*s*, 2978, 2937, 2242, 1705*s*, 1510*s*, 1476, 1453, 1391, 1368*s*, 1267, 1222*s*, 1207*s*, 1168*s*, 1045, 927, 850, 785*s*, 720*s*, 678*s*. ^1H -NMR: 5,27 (br., NH_2); 3,17 (*q*, $J = 6,2$, 2 H); 2,70 (*t*, $J = 6,6$, 2 H); 2,64 (*t*, $J = 6,5$, 2 H); 2,43 (*t*, $J = 7,2$, 2 H); 1,78 (*quint.*, $J = 6,8$, 2 H); 1,61 (*quint.*, $J = 6,5$, 2 H); 1,41 (*s*, *t*-Bu). ^{13}C -NMR: 155,99 (*s*, CO); 119,59 (*s*, CN); 78,98 (*s*, Me_3C); 47,81, 47,23, 38,87, 29,79 (4*t*, 4 C); 28,29 (*q*, Me_3C); 25,65, 14,76 (2*t*, 2 C). CI-MS: 242 (100, $[\text{M} + 1]^+$), 186 (7, $[\text{M} + 1 - (\text{Isobuten})]^+$).

12. *tert*-Butyl-*N*-{3-[(4-aminobutyl)amino]propyl}carbammat (**14**). Analog zu Versuch 3 wurden 965 mg (4,0 mmol) **13** mit Raney-Ni und H_2 hydriert und aufgearbeitet: 946 mg (96%) **14**. Schwach gelbgefärbtes Öl. IR: 3670, 3450, 3278, 3018*s*, 2978*s*, 2930*s*, 2860*s*, 1702*s*, 1510*s*, 1478, 1452, 1391, 1368*s*, 1268*s*, 1248*s*, 1221*s*, 1207*s*, 1167*s*, 1108, 1050, 925, 856, 785*s*, 724*s*, 670*s*, 662*s*. ^1H -NMR: 5,42 (br. *s*, 1 H); 3,39 (*m*, 2 H); 2,66 (*t*, $J = 6,5$, 2 H); 2,61 (*t*, $J = 6,7$, 2 H); 2,55 (*t*, $J = 6,5$, 2 H); 1,83 (br. 3 NH); 1,61 (*quint.*, $J = 6,7$, 2 H); 1,47–1,44 (*m*, 4 H); 1,39 (*s*, *t*-Bu). ^{13}C -NMR: 156,03 (*s*, CO); 78,82 (*s*, Me_3C); 49,55, 47,45, 41,83, 38,97, 31,22, 29,76 (6*t*, 6 C); 28,29 (*q*, Me_3C); 27,20 (*t*, 1 C). CI-MS: 246 ($[\text{M} + 1]^+$).

13. *tert*-Butyl-*N*-{4-[(*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]-8-[[3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]amino]-4-azaacyl}carbammat (**15**). Analog zu Versuch 4 wurden 491 mg (2,0 mmol) **14**, 722 mg (4,4 mmol) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure und 1,03 g (5,0 mmol) DCC in 100 ml THF bei 0° umgesetzt und aufgearbeitet (R_f 0,25): 667 mg (62%) **15**. Schwach gelbgefärbter Schaum. IR (KBr): 3280 (br.), 2970*s*, 2936*s*, 2863*s*, 2808*s*, 1685*s*, 1645*s*, 1606*s*, 1587*s*, 1513*s*, 1500*s*, 1370*s*, 1279*s*, 1248*s*, 1226*s*, 1170*s*, 1103, 1080, 980, 780*s*. ^1H -NMR (CD_3OD , Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 7,45–7,25 (*m*, 6 H); 6,75–6,67 (*m*, 5 H); 6,38, 6,27 (2*d*, $J = 15,7$, 1 H); 3,50–3,31 (*m*, 6 H); 3,12–3,04 (*m*, 2 H); 1,84–1,60 (*m*, 6 H); 1,43, 1,41 (2*s*, 2 *t*-Bu). ^{13}C -NMR: 167,82, 167,57 (2*s*, 2 CO von Cumaroyl); 159,18, 159,00 (2*s*, 2 $\text{C}-\text{OH}$); 158,45 (*s*, CO von Boc); 142,88, 140,33 (2*d*, 2 $\text{CH}=\text{CHCO}$); 129,44, 129,07 (2*d*, 4 arom. C); 126,44, 126,23 (2*s*, 2 $\text{CCH}=\text{CH}$); 116,96 (*d*, $\text{CH}=\text{CHCO}$); 115,26 (*d*, 4 arom. C); 113,45 (*d*, $\text{CH}=\text{CHCO}$); 78,52 (*s*, Me_3C); 46,86, 44,83, 39,48, 36,56 (4*t*, 4 C); 27,33 (*q*, Me_3C); 26,88, 26,42, 24,72 (3*t*, 3 C). ESI-MS: 576 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 560 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 538 ($[\text{M} + 1]^+$).

14. $N^8,8$ -Di[*(E)*-*p*-cumaroyl]spermidin (= *(E)*-*N*-(3-Aminopropyl)-3,3'-bis(4-hydroxyphenyl)-*N,N'*-(butan-1,4-diyl)bis[*prop*-2-enamid], **16**). Analog zu Versuch 5 wurden 207 mg (0,39 mmol) **15** mit 3 ml CF_3COOH in 10 ml $CHCl_3$ versetzt und aufgearbeitet: 181 mg (98 %) **16**·HCl. Leicht gelbgefärbter Schaum. IR (**16**·HCl, KBr): 3389 (br.), 3220 (br.), 2960s, 2918s, 1635s, 1600s, 1580s, 1510s, 1480, 1459s, 1436s, 1370, 1345, 1255s, 1218s, 1166s, 1140, 1100, 1072, 1037, 973, 934, 872, 824s. 1H -NMR (CD_3OD , 5 H ausgetauscht, Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 7,57 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 7,51–7,36 (*m*, 5 H); 6,89–6,76 (*m*, 5 H); 6,40 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 3,64–3,56 (*m*, 4 H); 3,37 (*t*, *J* = 6,3, 2 H); 2,92 (*t*, *J* = 6,7, 2 H); 2,01–1,94 (*quint.*-artig, 2 H); 1,82–1,57 (*m*, 4 H). ^{13}C -NMR: 170,43, 170,30 (2s, 2 CO); 161,62, 161,20 (2s, 2 C–OH); 147,72, 146,28 (2d, 2 CH=CHCON); 131,64 (*d*, 4 arom. C); 126,93, 126,36 (2s, 2 CCH=CH); 116,92 (3d, 4 arom. C); 113,66 (*d*, 2 CH=CHCON); 45,26, 41,73, 38,08, 27,78, 27,37, 26,62, 25,84 (7*t*, 7 C). ESI-MS: 438 ($[M + 1]^+$).

15. Di(*tert*-butyl)-*N*-(3-cyanopropyl)-*N,N'*-(*propan*-1,3-diyl)bis[*carbamat*] (**17**). Zu einer Lsg. von 2,15 g (9,0 mmol) **13** in 75 ml CH_2Cl_2 wurde 2,00 g (9,17 mmol) (Boc) $_2$ O in 25 ml CH_2Cl_2 gegeben und 2 h bei 25° gerührt. Es wurde i. RV. eingeeengt und mittels SC (Hexan/AcOEt 4:1) gereinigt: 2,80 g (91 %) **17**. Farbloses Öl. IR: 3450, 3018s, 2979, 2937, 2243, 1705s, 1688s, 1506s, 1478s, 1452, 1420s, 1392, 1368s, 1300, 1250s, 1224s, 1206s, 1165s, 927, 850, 785s, 725s. 1H -NMR: 5,26 (br. s, NHBoc); 3,32–3,26 (*m*, 4 H); 3,10 (*t*, *J* = 6,1, 2 H); 2,36 (*t*, *J* = 7,1, 2 H); 1,89 (*quint.*, *J* = 7,1, 2 H); 1,70–1,64 (*m*, 2 H); 1,48, 1,44 (2s, 2 *t*-Bu). ^{13}C -NMR: 155,99, 155,71 (2s, 2 CO); 119,20 (*s*, CN); 80,34, 79,16 (2s, 2 Me $_3$ C); 45,48, 37,53 (2*t*, 3 C); 28,31 (*q*, 2 Me $_3$ C); 24,38, 14,63 (2*t*, 3 C). CI-MS: 359 (100, $[M + NH_4]^+$), 342 (79, $[M + 1]^+$), 303 (57, $[M + NH_4 - (Isobuten)]^+$), 286 (19, $[M + 1 - (Isobuten)]^+$).

16. Di(*tert*-butyl)-*N*-(4-aminobutyl)-*N,N'*-*propan*-1,3-diyl)bis[*carbamat*] (**18**). Analog zu Versuch 3 wurden 1,71 g (5,0 mmol) **13** mit Raney-Ni H_2 hydriert und aufgearbeitet: 1,45 g (84 %) **18**. Schwach gelbgefärbtes Öl. IR 3350 (br.), 3000, 2976s, 2930s, 2866s, 1692s, 1512, 1480s, 1420s, 1390, 1367s, 1304, 1275s, 1250s, 1170s, 1084, 1040, 998, 890, 820, 772. 1H -NMR: 5,26 (br. s, NHBoc); 3,30–3,09 (*m*, 6 H); 2,72 (*t*, *J* = 6,9, 2 H); 1,68–1,53 (*m*, 8 H); 1,46, 1,44 (2s, 2 *t*-Bu). ^{13}C -NMR: 156,05 (*s*, 2 CO); 79,56, 77,49 (2s, 2 Me $_3$ C); 46,81, 43,81, 41,88, 37,48, 30,82 (5*t*, 6 C); 28,47 (*q*, 2 Me $_3$ C); 25,57 (*t*, 1 C). ESI-MS: 346 ($[M + 1]^+$), 290 ($[M + 1 - (Isobuten)]^+$), 246 ($[M + 1 - (Isobuten) - CO]^+$), 146 ($[M + 1 - 2(Isobuten) - 2 CO]^+$).

17. Di(*tert*-butyl)-*N*-{4-[*(E)*-3-(4-hydroxyphenyl)*prop*-2-enoyl]amino}butyl}-*N,N'*-(*propan*-1,3-diyl)bis[*carbamat*] (**19**). Analog zu Versuch 4 wurden 345 mg (1,00 mmol) **18**, 180 mg (1,10 mmol) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)*prop*-2-ensäure und 360 mg (1,75 mmol) DCC in 50 ml THF bei 0° umgesetzt und aufgearbeitet ($CHCl_3/MeOH$ 19:1, R_f 0,32): 411 mg (84 %) **19**. Farbloser Schaum. IR (KBr): 3320 (br.), 2962s, 2934, 2920, 2850, 1688s, 1654s, 1600s, 1580s, 1559, 1543, 1510s, 1475, 1450, 1417, 1388, 1365s, 1276s, 1247s, 1166s, 1144s, 1097, 1075, 1033, 978, 860, 830, 768. 1H -NMR (CD_3OD , 3 H ausgetauscht): 7,43 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 7,40 (*d*, *J* = 8,6, 2 arom. H); 6,78 (*d*, *J* = 8,6, 2 arom. H); 6,40 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 3,32–3,28 (*m*, 2 H); 3,22 (*t*, *J* = 7,0, 4 H); 3,03 (*t*, *J* = 6,7, 2 H); 1,90–1,33 (*m*, 24 H mit 1,45, 1,42 (2s, 2 *t*-Bu)). ^{13}C -NMR (CD_3OD , Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 169,14, 160,48 (2s, 2 CO); 157,38 (*s*, C–OH); 141,72 (*d*, CH=CHCON); 130,51 (*d*, 2 arom. C); 127,67 (*s*, CCH=CH); 118,46 (*d*, CH=CHCON); 116,72 (*d*, 2 arom. C); 80,96 (*s*, 2 Me $_3$ C); 47,92, 47,83, 47,72, 40,17, 38,89 (5*t*, 5 C); 28,79, 28,75 (2*q*, 2 Me $_3$ C); 27,84, 26,02 (2*t*, 2 C). ESI-MS: 530 ($[M + K]^+$), 514 ($[M + Na]^+$), 492 ($[M + 1]^+$).

18. N^8 -[*(E)*-*p*-Cumaroyl]spermidin (= *(E)*-*N*-{4-[3-(3-Aminopropyl)amino]butyl}-3-(4-hydroxyphenyl)-*prop*-2-enamid, **20**). Analog zu Versuch 5 wurden 300 mg (0,61 mmol) **19** mit 5 ml CF_3COOH in 20 ml $CHCl_3$ versetzt und aufgearbeitet: 200 mg (90 %) **20**·2 HCl. Leicht gelbgefärbtes Pulver (für die Analyse wurde eine Probe aus EtOH umkristallisiert). Schmp. nicht reproduzierbar. IR (**20**·2 HCl, KBr): 3390s, 3300s, 2943s, 2829s, 2765s, 2512, 2460, 2411, 1648s, 1600, 1580s, 1524s, 1508s, 1445s, 1400, 1350, 1335, 1322, 1242s, 1220s, 1164, 1097, 965, 824. 1H -NMR (CD_3OD , 5 H ausgetauscht): 7,46 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 7,41 (*d*, *J* = 8,6, 2 arom. H); 6,79 (*d*, *J* = 8,6, 2 arom. H); 6,43 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 3,35 (*t*, *J* = 6,6, 2 H); 3,15–3,00 (*m*, 6 H); 2,14–1,64 (*m*, 6 H). ^{13}C -NMR (CD_3OD , Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 169,59 (*s*, CO); 160,75 (*s*, C–OH); 142,38 (*d*, CH=CHCON); 130,77, 130,58 (2*d*, 2 arom. C); 127,48 (*s*, CCH=CH); 117,84 (*d*, CH=CHCON); 116,78 (1*d*, 2 arom. C); 45,83, 39,63, 37,99, 34,12, 27,51, 25,76, 24,52 (7*t*, 7 C). ESI-MS: 292 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{16}H_{25}N_3O_2 \cdot 2 HCl$ (363,31): C 52,75, H 7,47, N 11,53; gef.: C 52,60, H 7,50, N 11,54.

19. *N*-(8-Phthalimido-4-azaocetyl)phthalimid (**22**). Zu einer Lsg. von 4,53 g Ethoxycarbonyl-phthalimid (20,7 mmol) in 100 ml CH_2Cl_2 wurde eine Lsg. von 1,453 g (10 mmol) Spermidin (= *N*-(3-Aminopropyl)butan-1,4-diamin; **21**) in 50 ml CH_2Cl_2 bei 25° in 30 min getropft und 2 h gerührt. Nach der Entfernung des Lsgm. i. RV. wurde der Rückstand aus EtOH kristallisiert: 3,65 g (90 %) **22**. Farblose Kristalle. Schmp. 143,2–144,3°.

20. *tert-Butyl-N-(4-phthalimidobutyl)-N-(3-phthalimidopropyl)carbamate* (**23**). Zu einer Lsg. von 2,03 g (5,0 mmol) **22** in 25 ml CH₂Cl₂ wurde eine Lsg. von 1,10 g (5,0 mmol) (Boc)₂O in 25 ml CH₂Cl₂ bei 25° innerhalb von 15 min getropft und weitere 3 h gerührt. Nach der Entfernung des Lsgm. i. RV. wurde der Rückstand aus EtOH kristallisiert: 2,26 g (89%) **23**. Farblose Kristalle. Schmp. 95,9–96,5°. IR (KBr): 2981, 2964, 2860, 1766s, 1706s, 1680s, 1612, 1473, 1463s, 1448, 1433s, 1392s, 1363s, 1335, 1303, 1240, 1153s, 1118, 1083, 1035s, 708. ¹H-NMR: 7,83 (*dd*, *J* = 5,3, 3,0, 4 arom. H); 7,71 (*dd*, *J* = 5,3, 3,0, 4 arom. H); 3,77–3,66 (*m*, 4 H); 3,24–3,05 (*m*, 4 H); 1,95–1,85 (*quint.*-artig, 2 H); 1,69–1,56 (*m*, 4 H); 1,40 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 168,23, 168,12 (2s, 4 CO von Phth); 155,26 (*s*, CO von Boc); 133,77 (*d*, 4 arom. C); 132,00 (*s*, 4 arom. C); 123,07 (*d*, 4 arom. C); 79,36 (*s*, Me₃C); 46,46, 44,79, 37,46, 35,71 (4t, 4 C); 28,26 (*q*, Me₃C); 27,56, 25,78, 25,64 (3t, 3 C). CI-MS: 506 (6, [(*M* + 1)]⁺), 406 (100, [*M* + 1 – CO₂ – (Isobuten)]⁺). Anal. ber. für C₂₈H₃₁N₃O₆ (505,75): C 66,50, H 6,18, N 8,31; gef.: C 66,66, H 5,92, N 8,28.

21. *tert-Butyl-N-{4-[(*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]amino}butyl}-N-{3-[(*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]amino}propyl}carbamate* (**24**). Unter N₂ wurde zu einer Lsg. von 758 mg (1,50 mmol) **23** in 20 ml MeOH 300 mg (6 mmol) N₂H₄ · H₂O gegeben und unter Rückfluss 4 h gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Dieses rohe Amin wurde in 20 ml THF aufgenommen und eine Lsg. aus 530 mg (3,23 mmol) (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)-prop-2-ensäure, 730 mg (3,50 mmol) DCC in 30 ml THF innerhalb von 30 min bei 0° zugetropt und 2 d bei 25° gerührt. Nach Filtration und Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand mittels SC (CH₂Cl₂/MeOH 10:1, R_f 0,42) gereinigt: 470 mg (58%) **24**. Farbloser Lack. IR (KBr): 3270 (br.), 2960s, 2928s, 2850, 2800, 2677, 2600, 1655s, 1645s, 1600s, 1580s, 1560s, 1530s, 1525s, 1510s, 1475, 1464, 1449, 1440, 1416, 1362, 1340, 1275s, 1220s, 1164s, 1143, 1098, 976s, 933, 856, 826s, 764. ¹H-NMR (CD₃OD, 4 H ausgetauscht): 7,34 (*d*, *J* = 15,7, 2 olef. H); 7,28 (*d*, *J* = 8,4, 4 arom. H); 6,68 (*d*, *J* = 8,4, 4 arom. H); 6,30 (*d*, *J* = 15,7, 2 olef. H); 3,24–3,08 (*m*, 8 H); 1,70–1,18 (*m*, 15 H mit 1,34 (*s*, *t*-Bu)). ¹³C-NMR (CD₃OD, Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 169,18 (*s*, 2 CH=CHCON); 160,50 (*s*, 2 C–OH); 157,39 (*s*, CO von Boc); 141,81, 141,74 (2*d*, 2 CH=CHCO); 130,53 (*d*, 4 arom. C); 127,64 (*s*, 2 CCH=CH); 118,43 (*d*, 2 CH=CHCON); 116,73 (*d*, 4 arom. C); 81,01 (*s*, MeC); 48,03, 46,01, 40,15, 38,14, (4t, 4 C); 28,72 (*q*, Me₃C); 27,82, 27,69, 26,94 (3t, 3 C). ESI-MS: 538 [(*M* + 1)]⁺.

22. *N¹,8-Di[(*E*)-*p*-cumaroyl]spermidin (= (*E*)-3,3'-Bis(4-hydroxyphenyl)-N,N'-(4-azaocetan-1,8-diyl)bis[*prop*-2-enamid])*, (**25**). Analog zu Versuch 5 wurden 270 mg (0,50 mmol) **24** mit 5 ml CF₃COOH in 20 ml CHCl₃ versetzt und aufgearbeitet: 228 mg (96%) **25** · HCl. Leicht gelbgefärbtes Pulver. IR (**25** · HCl, KBr): 3480s, 2948s, 2934s, 2920s, 1650s, 1600, 1580s, 1546s, 1510s, 1466, 1437, 1380, 1357, 1250s, 1216s, 1166s, 1100, 972, 863, 825s. ¹H-NMR (CD₃OD, 5 H ausgetauscht): 7,50 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 7,47 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 7,41 (*d*, *J* = 8,5, 4 arom. H); 6,79 (*d*, *J* = 8,5, 4 arom. H); 6,44 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 6,43 (*d*, *J* = 15,7, 1 olef. H); 3,44–3,34 (*m*, CH₂(1), CH₂(8)); 3,06–3,01 (*m*, CH₂(3), CH₂(5)); 1,97–1,92 (*quint.*-artig, CH₂(2)); 1,78–1,68 (*m*, CH₂(6), CH₂(7)). ¹³C-NMR (CD₃OD, Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 170,21 (*s*, 2 CO); 161,27, 160,85 (2s, 2 C–OH); 143,66, 143,64 (2*d*, 2 CH=CHCO); 131,28, 131,01 (2*d*, 4 arom. C); 126,94, 126,69 (2s, 2 CCH=CH); 116,92, 116,84 (2*d*, 4 arom. C); 116,12, 114,89 (2*d*, 2 CH=CHCON); 46,34, 40,80, 37,86, 37,78, 27,12, 26,78, 24,46 (7t, 7 C). ESI-MS: 438 [(*M* + 1)]⁺.

23. *Di(tert-butyl)-N,N'-(4-azaocetan-1,8-diyl)bis[carbamate]* (**26**). Eine Lsg. von 1,55 g (10,7 mmol) **21** in 20 ml abs. THF wurde bei 0° innerhalb von 1 h unter starkem Rühren mit einer Lsg. von 5,35 g 2-(Boc-oxyimino)phenylacetoneitril (Boc-ON, 24 mmol) in 50 ml THF versetzt und ohne Kühlung 1 h weitergerührt. Nach Entfernen des Lsgm. wurde der Rückstand in 30 ml AcOEt aufgenommen und mit 0,5*N* NaOH und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingengt. Der wachsartige Rückstand ergab aus AcOEt/Hexan farblose Kristalle von **26** (2,96 g, 80%). Schmp. 82°. IR: 3452, 3018s, 2978, 2932, 1708s, 1507s, 1478, 1454, 1392, 1369s, 1265, 1245, 1223s, 1208s, 1168s, 926, 790s, 754s, 670s, 663s. ¹H-NMR: 5,18, 4,74 (2 br. s, 2 NHBoc); 3,28–3,02 (*m*, CH₂(1), CH₂(8)); 2,61–2,53 (*m*, CH₂(3), CH₂(5)); 1,60–1,44 (*m*, 7 H); 1,40 (*s*, 6 Me). ¹³C-NMR: 156,05, 155,95 (2s, 2 CO); 78,92 (*s*, 2 Me₃C); 49,30, 47,56, 40,33, 39,09, 29,75 (5t, 5 C); 28,34 (*q*, 2 Me₃C); 27,73, 27,19 (2t, 2 C). ESI-MS: 346 [(*M* + 1)]⁺.

24. *Di(tert-butyl)-N,N'-(4-[3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]-4-azaocetan-1,8-diyl)bis[carbamate]* (**27**). Analog zu Versuch 4 wurden 1,73 g (5,0 mmol) **26**, 911 mg (5,55 mmol) (4-Hydroxyphenyl)prop-2-ensäure (*p*-Cumarsäure) und 1,24 g (6,0 mmol) DCC umgesetzt und aufgearbeitet: 1,94 g (79%) **27**, farbloser Schaum. IR: 3019s, 1705, 1642, 1607, 1587, 1512, 1476, 1425, 1368, 1220s, 1168, 926, 785s, 720s, 670s, 663s. ¹H-NMR: 7,62 (*d*, *J* = 15,3, 1 olef. H); 7,35 (*d*, *J* = 8,3, 2 arom. H); 6,88 (*d*, *J* = 8,3, 2 arom. H); 6,61 (*d*, *J* = 15,3, 1 olef. H); 4,98–4,72 (br. s, 2 Boc-NH); 3,58–3,35 (*m*, CH₂(3) und CH₂(5)); 3,22–3,07 (*m*, CH₂(1) und CH₂(8)); 1,98–1,50 (*m*,

7 H), 1,44 (s, 6 CH₃). ¹³C-NMR: 167,58 (s, CH=CH–CON); 158,85 (s, C–OH); 156,32 (s, 2 CO von Boc); 143,56 (d, CH=CH–CON); 129,34 (d, 2 arom. C); 126,88 (s, C–CH=CH); 116,06 (d, 2 arom. C); 113,53 (d, CH=CH–CON); 79,30 (s, C(CH₃)₃); 47,70, 43,68, 40,08, 33,54 (4t, 4 C); 28,44, 28,15 (2q, 2 C(CH₃)₃); 27,66, 26,78, 25,43 (3t, 3 C). ESI-MS: 530 ([M + K]⁺), 514 ([M + Na]⁺), 492 ([M + I]⁺).

25. N^d-[(E)-p-Cumaroyl]spermidin (= (E)-N-(4-Aminobutyl)-N-(3-aminopropyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-prop-2-enamid, **28**). Analog zu Versuch 5 wurden 620 mg (1,26 mmol) **27** mit 5 ml CF₃COOH in 15 ml CH₂Cl₂ umgesetzt und aufgearbeitet: 437 mg (95%) **28**·2 HCl. Schwach gelbgefärbtes Pulver (für die Analyse wurde eine Probe aus EtOH umkristallisiert). Schmp. nicht reproduzierbar. IR (**28**·2 HCl, KBr): 3350 (br.), 3210s, 3111s, 3000s, 2760, 1640s, 1610s, 1585s, 1514s, 1482s, 1455, 1448s, 1435s, 1352, 1316, 1289, 1265s, 1221s, 1199, 1167, 1152s, 1128, 1112, 1102, 1040, 980s, 880s, 832s, 818, 790, 755, 731. ¹H-NMR (CD₃OD, 5 H ausgetauscht): 7,60, 7,58 (2d, J = 15,3, 1 olef. H); 7,51 (d, J = 8,6, 2 arom. H); 6,88 (d, J = 15,3, 1 olef. H); 6,81 (d, J = 8,6, 2 arom. H); 3,69–3,51 (m, 4 H); 3,06–2,91 (m, 4 H); 1,99–1,95 (m, 2 H); 1,85–1,60 (m, 4 H). ¹³C-NMR: 168,22 (s, CO); 160,75 (s, C–OH); 143,75 (d, CH=CHCON); 129,65 (d, 2 arom. C); 126,24 (s, CCH=CH); 115,31 (d, 2 arom. C); 112,88 (d, CH=CH–CON); 45,83, 39,63, 37,99, 34,12, 27,51, 25,76, 24,52 (7t, 7 C). ESI-MS: 292 ([M + I]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₂₅N₃O₂·2 HCl (363,31): C 52,75, H 7,47, N 11,53; gef.: C 52,75, H 7,43, N 11,70.

26. N^d,4,8-Tris[[(E)-3-{4-[(methylsulfonyl)oxy]prop-2-enoyl}spermidin (= (E)-4-{3-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenyl}prop-2-enoyl}-3,3'-bis[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl]-N,N'-(4-azaocetan-1,8-diyl)bis[prop-2-enamid], **29**]. Zu einer Lsg. von 2,36 g (9 mmol) (E)-3-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]phenyl}prop-2-enoyl-chlorid in 25 ml THF wurde unter N₂ ein Gemisch aus 446 mg (3,00 mmol) **21** mit 15 ml Et₃N in 35 ml CHCl₃ innerhalb von 2 h getropft. Das Gemisch wurde 2 d gerührt, filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand durch SC (CH₂Cl₂/MeOH 20:1, R_f 0,31) gereinigt: 1,39 g (57%) **29**. Farbloser Schaum: IR (KBr): 3391s, 3290s, 3045, 3017, 2922, 2859, 1656s, 1645s, 1595s, 1543s, 1499s, 1449, 1425, 1410, 1361s, 1347s, 1280, 1203s, 1190s, 1150s, 1142s, 1100, 1012, 966s, 870s, 831s, 778s, 672, 630. ¹H-NMR: 7,73–6,38 (m, 18 H); 6,18 (br. s, 2 H); 3,60–3,36 (m, 8 H); 3,17, 3,16 (2s, 3 Me); 2,09–1,45 (m, 6 H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 167,07, 166,92, 166,77 (3s, 3 CO); 151,60, 151,54 (2s, 3 C–OMs); 141,84, 139,31, 139,17, (3d, 3 CH=CHCON); 136,40, 136,18, 136,09 (3s, 3 CCH=CH); 132,00, 131,73, 131,47, 131,42, 131,20, 125,30, 125,05, 124,77, 124,62, 121,63 (10d, 15 C); 47,60, 47,03 (2t, 2 C); 39,50 (q, 3 Me); 38,59, 31,60, 29,86, 28,74, 27,19 (5t, 5 C). ESI-MS: 840 ([M + Na]⁺).

27. N^d,4,8-Tri[(E)-p-cumaroyl]spermidin (= (E)-4-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-2-enoyl]-3,3'-bis(4-hydroxyphenyl)-N,N'-(4-azaocetan-1,8-diyl)bis[prop-2-enamid], **30**). Eine Lsg. von 340 mg (0,42 mmol) **29** in 10 ml MeOH wurde mit 10 ml 0,6M KOH/MeOH versetzt und 24 h gerührt, mit 1N wässr. HCl auf pH 4 angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch SC (CH₂Cl₂/MeOH 5:1, R_f 0,31) gereinigt: 140 mg (58%) **30**, farbloser Schaum, der langsam aus MeOH auskristallisierte: farblose Kristalle. Schmp. 141,2–142,3°. IR (KBr): 3259s, 2918s, 2800s, 2670, 2600, 1652s, 1645s, 1600s, 1580s, 1546s, 1526s, 1510s, 1475s, 1458s, 1437s, 1368, 1338, 1272s, 1221s, 1164s, 1123s, 1100s, 1013s, 973s, 856, 824s. ¹H-NMR (CD₃OD, 5 H ausgetauscht): 7,57–7,34 (m, 9 H); 6,89–6,71 (m, 7 H); 6,45–6,35 (m, 2 H); 3,57–3,24 (m, 8 H); 1,95–1,56 (m, 6 H). ¹³C-NMR (CD₃OD, Konformerengemisch; Angabe der charakteristischen Signale, diese teilweise verdoppelt): 169,27, 169,11, 168,92 (3s, 3 CO); 160,46, 160,38, 160,29 (3s, C–OH); 144,33, 142,08, 141,81 (3d, 3 CH=CHCON); 130,88 (d, 2 arom. C); 130,57 (d, 4 arom. C); 127,73, 127,50 (2s, 3 CCH=CH); 118,37, 118,15 (2d, 2 olef. C); 116,73, 116,35 (2d, 6 arom. C); 114,77 (d, 1 olef. C); 46,92, 40,04, 38,04, 30,54, 28,76, 27,83, 26,28 (7t, 7 C). ESI-MS: 623 ([M + K]⁺), 606 ([M + Na]⁺), 584 ([M + I]⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Schwimmer, *Biochim. Biophys. Acta* **1968**, 166, 251.
- [2] A. Raina, H. Tabor, *Fed. Proc.* **1970**, 29, 1568.
- [3] C. W. Tabor, H. Tabor, *Ann. Rev. Biochem.* **1984**, 53, 749.
- [4] W. O. Godtfredsen, G. F. Vangedal, *Acta Chem. Scand.* **1955**, 46, 2322.
- [5] A. Guggisberg, M. Hesse, in 'The Alkaloids', Ed. A. Brossi, Academic Press, New York, 1983, Vol. 22, S. 85.
- [6] P. M. Boschi, G. F. Piacenza, *Ger. Offen.* 2855256, 1978 (CA: **1979**, 91, 193305p).
- [7] H. H. Wasserman, H. Matsuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 461.
- [8] C. Werner, W. Hu, A. Lorenzi-Riatsch, M. Hesse, *Phytochemistry* **1995**, 40, 461.
- [9] B. Meurer, R. Wiermann, D. Strack, *Phytochemistry* **1988**, 27, 823.
- [10] B. Meurer, V. Wary, R. Wiermann, D. Strack, *Phytochemistry* **1988**, 29, 2893.

- [11] W. J. Fiedler, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1511.
- [12] A. P. Krapcho, C. S. Kuell, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2559.
- [13] R. J. Bergeron, J. R. Garlich, *Synth. Commun.* **1984**, 782.
- [14] R. J. Bergeron, J. R. Garlich, N. J. Stolowich, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2997.
- [15] R. J. Bergeron, J. S. McManis, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3108.
- [16] T. Ando, J. Jamawaki, *Chem. Lett.* **1979**, 45.
- [17] V. J. Jasys, P. R. Kelbaugh, D. M. Nason, D. Phillips, K. J. Rosnack, J. T. Forman, N. A. Saccomano, J. G. Stroh, R. A. Volkmann, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1824.
- [18] G. Sosnovsky, J. Lukszo, *Z. Naturforsch., B* **1986**, *41*, 122.
- [19] S. Nagarajan, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5735.
- [20] F. Veznik, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 654.
- [21] B. F. Tawil, A. Guggisberg, M. Hesse, *J. Photochem. Photobiol.* **1990**, *54*, 105.
- [22] M. Humora, J. Quick, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1166.