

1,3-Dinitropropane als Vorstufen von 1,3-Diaminopropanen

Siavosh Mahboobi und Götz Grothus

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, D-93040 Regensburg

Eingegangen am 19. August 1993

1,3-Dinitropropanes: Intermediates to 1,3-Diaminopropanes

Reduktion der Malodinitrile **4** und **10** zu den entspr. Diaminen gelingt nicht. - 1,3-Dinitro-2-(indol-3-yl)-propane **13** und **16** lassen sich dagegen glatt reduzieren, die entspr. Diamine mit K_2PtCl_4 zu den Dichloroplatin(II)-Komplexen **14** und **17** umsetzen. Die Komplexe **17** zeigen schwache Bindungsaffinitäten zum Estrogenrezeptor und wirken gegen MCF-7- und MDA-MB-231-Zellen nicht cytostatisch. - Doppelte Addition von Nitromethan an Aldehyd **24** ist möglich.

Reduction of malodinitriles **4** and **10** to the corresponding diamines does not work. - Reduction of dinitro-2-(indol-3-yl)-propanes **13** and **16** and subsequent reaction with K_2PtCl_4 afford the corresponding dichloroplatin(II) complexes **14** and **17**. Complexes **17** show weak binding affinities to the estrogen receptor and no antitumor activity towards MCF-7- and MDA-MB-231-cell lines. - Twofold addition of nitromethane to aldehyde **24** is possible.

1,3-Diaminopropane sind bekannt¹⁾. Schwierigkeiten gibt es bei ihrer Synthese durch Reduktion von Malodinitrilvorstufen²⁾.

Zur Darstellung der 1,3-Diaminopropanstruktur **2** wird die in Schema 1 gezeigte Synthese beschrieben³⁾.

Dabei werden Monoalkylmalodinitrile **1** mit $LiAlH_4$ zu den entspr. Diaminen **2** reduziert, welche nach Etherspaltung zu den Pt(II)-Komplexen **3** umgesetzt und auf endokrine Eigenschaften hin untersucht wurden^{3),4)}.

Der für die Synthese des ähnlichen Systems **5** ($R = H$, Schema 2) gezeigte Weg einer $LiAlH_4$ -Reduktion des monoalkylierten Malodinitrils **4** ist unbrauchbar²⁾. Ehrensperger hatte aber Erfolg mit der Reduktion des dialkylierten Malodinitrils **7** zum 1,3-Diaminopropan **6** ($R = CH_3$). Auch die Reduktion des ungesättigten 1,1-Dicyanoethens **8** mit $NaBH_4$ führt nicht zu **5**, sondern zu einer Verbindung, der die vermutete Struktur **9** zugeordnet wird²⁾.

In eigenen Untersuchungen erhielten wir Temp.-abhängig jeweils ein Produkt (Schema 3). Die Reduktion des ungesättigten 1,1-Dicyanoethens **11**⁵⁾ mit $NaBH_4$ liefert bei 0°C das gewünschte Dicyanoalkan **10**, arbeitet man dagegen bei 40°C, so entsteht in quantitativer Ausb. der Iminomethyl-ether **12**⁶⁾. Auch unsere Versuche, Verbindung **10** mit $LiAlH_4$, $NaBH_4$ oder Raney-Nickel und H_2 zum entspr. 1,3-Diaminopropan zu reduzieren, waren erfolglos.

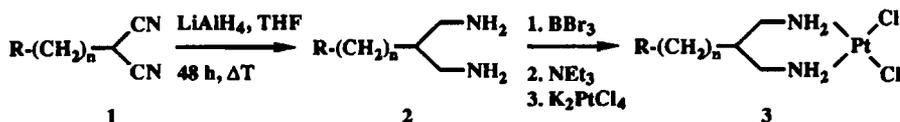
Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, liegt es nahe, das Dinitril-System gegen ein besser reduzierbares auszutauschen. Dazu bietet sich das 1,3-Dinitropropangerüst an. Verbindungen mit diesem Strukturelement sind be-

schrieben^{7),8)}, sie werden aber nicht als Diaminopropanvorstufen verwendet. Wir erhalten die 1,3-Dinitropropane **13** durch Triton B-katalysierte Addition von Nitromethan an Nitroethene in guten Ausb.⁹⁾ (sie wirken gegen *M. tuberculosis*⁹⁾). Die Verbindungen **13** werden unter milden Bedingungen (Pd/C , H_2 , Raumtemp.) zu den entspr. Diaminen reduziert, die zu den Verbindungen **14** komplexiert werden (Schema 4).

Die Komplexe **14** besitzen keine Hydroxygruppen und weisen nach unseren Untersuchungen in Einklang mit der Theorie¹⁰⁾ keine Estrogen-Rezeptoraffinität auf. Die den schwach wirksamen Komplexen **17** strukturell nächststehende Verbindung **14h** wurde auf cytostatische Eigenschaften untersucht: sie wirkt in gängigen Konzentrationen (10^{-6} - 10^{-5} M) nicht cytostatisch gegen MCF-7- und MDA-MB-231-Zellen.

Die Komplexe **17** mit den für eine Affinität zum Estrogenrezeptor verantwortlichen Hydroxygruppen¹⁰⁾ wurden von uns hergestellt. Beide Komplexe weisen sehr schwache Affinität zum Estrogenrezeptor auf und wirken in gängigen Konzentrationen nicht cytostatisch gegen MCF-7- und MDA-MB-231-Zellen¹¹⁾ (Tab. 2).

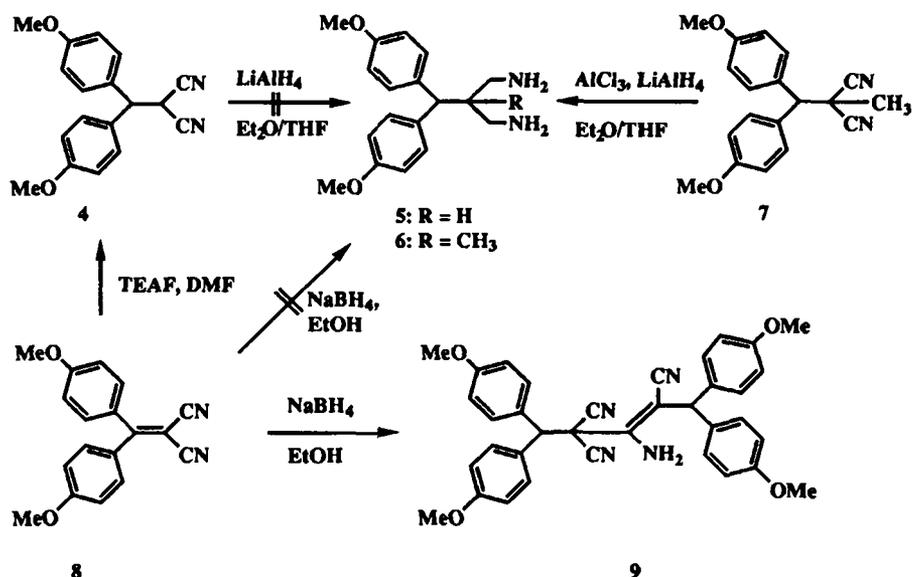
Zur Synthese werden hier die nach *Vilsmeier* hergestellten Dihydroxyindol-3-carbaldehyd **15** (Schema 5) mit Nitromethan unter Triton B-Katalyse *einstufig* zu den Dinitro-



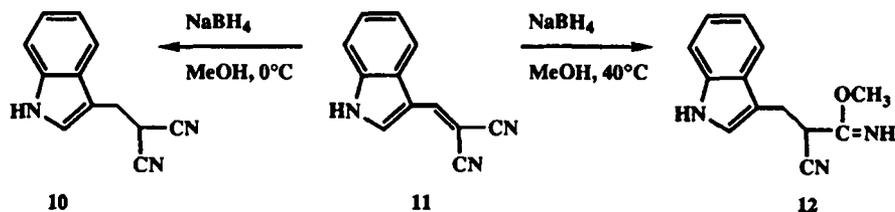
Schema 1

1,2: $R = [5\text{-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-methylindol-1-yl}]$, $n = 4-6$

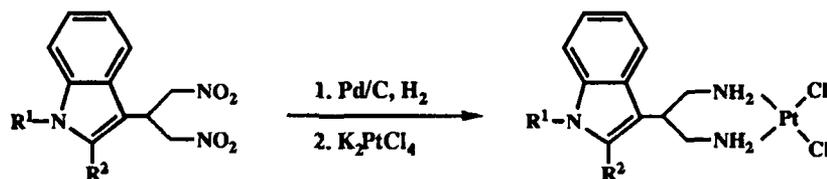
3: $R = [5\text{-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylindol-1-yl}]$, $n = 4-6$



Schema 2



Schema 3



Schema 4

Tab. 1: R¹ und R² in 13 und 14

Verbindung	R ¹	R ²	Verbindung	R ¹	R ²
13a, 14a:	H	H	13e, 14e:	C ₂ H ₅	CH ₃
13b, 14b:	CH ₃	H	13f, 14f:	H	C ₆ H ₅
13c, 14c:	C ₂ H ₅	H	13g, 14g:	CH ₃	C ₆ H ₅
13d, 14d:	CH ₃	CH ₃	13h, 14h:	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅

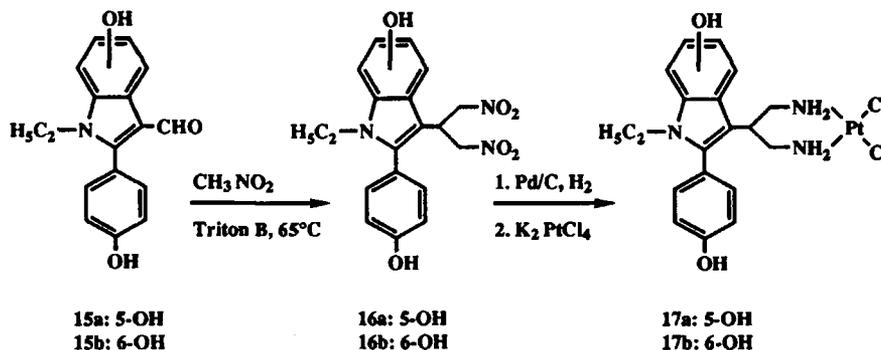
propanen 16 umgesetzt. Die Komplexe 17 werden analog zur Darstellung von 14 synthetisiert.

Dornow¹²⁾ beschreibt die zweifache Umsetzung von Phenylnitromethan mit dem aromatischen Pyridin-3-carbaldehyd unter Methylamin-Katalyse zum entspr. 1,3-Dinitropropan, während mit Nitromethan aus diesem Aldehyd das entspr. Olefin entsteht¹²⁾. Die Reaktion zu Dinitropropanen ist für 1-Nitrostyrole mit +I-Substituenten am Aromaten beschrieben⁹⁾. Der

Grundkörper, 1,3-Dinitro-2-phenylpropan (19), wird als Zwischenprodukt formuliert, aber ohne Isolierung und Charakterisierung in 38proz. Ausb. zum 4-Phenylpyrazol umgesetzt¹³⁾.

In eigenen Untersuchungen erhielten wir die in Schema 6 gezeigten Produkte. Wir bekommen 19 aus Nitrostyrol (18) und Nitromethan unter Triton B-Katalyse. Das gemischt funktionalisierte 4-Nitro-3-phenylpropionitril (21) können wir auf zwei Wegen als Racemat synthetisieren: Einmal gelingt die Addition von Acetonitril an 18, zum anderen die Addition von Nitromethan an Cinnamonitril (20). Diese Reaktionen lassen sich mit Abwandlungen (vgl. Exp. Teil) auf die Indole 22 und 24 zu 23a und 23b übertragen¹¹⁾.

Versuche, 21 und 23 mit LiAlH₄ zu reduzieren bzw. mit Pd/C und H₂ zu hydrieren, führten zu präparativ nicht brauchbaren Gemischen.



Schema 5

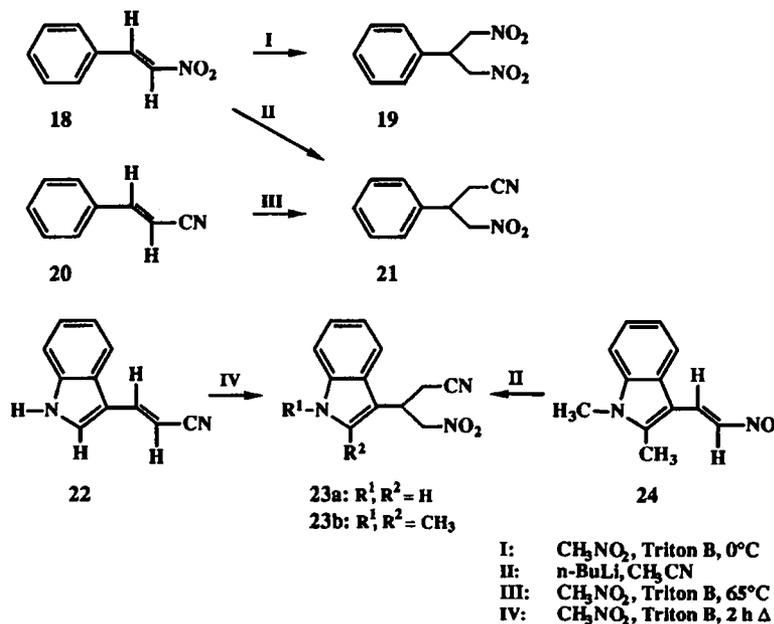
Tab. 2: Relative Bindungsaffinitäten (RBA) zum Estrogenrezeptor (ER) und Antitumoreffekt an MCF-7- und MDA-MB-231-Zellen von 17a,b und *cis*-Platin.

Verbindung	RBA ^{a)}	T/C [%] ^{b)} an MCF-7-Zellen bei einer Konzentration von			T/C [%] ^{b)} an MDA-MB-231-Zellen bei einer Konzentration von		
		1x10 ⁻⁵	5x10 ⁻⁶	1x10 ⁻⁶	1x10 ⁻⁵	5x10 ⁻⁶	1x10 ⁻⁶
17a	< 0.01	102	102	90	93	98	99
17b	0.03	81	91	85	81	98	100
Cisplatin	n.b. ^{c)}	42	61	82	60	87	101

^{a)} Relative Bindungsaffinität zum Kalbsuterus-Estrogenrezeptor = Verhältnis der molaren Konzentration von Estradiol und der Testverbindung, die die Menge an gebundenem ³H-Estradiol um 50% erniedrigt, multipliziert mit 100, Mittelwert aus zwei Bestimmungen.

^{b)} T/C = Verhältnis der optischen Dichten aus Test- (T) und Kontrollgruppe (C); Mittelwert aus 24 Bestimmungen.

^{c)} n.b. = nicht bestimmt.



Schema 6

Die Addition von Nitromethan als CH-acide Komponente an das durch erste Addition entstandene *aliphatische Michael*-System zum Dinitropropan ist nach unserem Wissen auf eine Literaturstelle beschränkt: methanolatkatalysierte Addition von Nitroalkanen an aliphatische 1-Nitroalkene in 20-36proz. Ausb.⁷⁾ In einem Übersichtsartikel über org. Nitroverbindungen wird diese Addition nicht erwähnt¹⁴⁾. Daher erscheint uns die folgende in guter Ausb. verlaufende doppelte Addition von Nitromethan an den *ali-*

phatischen Aldehyd **31** als Eintopfreaktion beschreibenswert. Dazu wurde die in Schema 7 dargestellte Synthese ausgearbeitet:

6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol (**25**)¹⁵⁾ wird in einem Schritt mit *n*-BuLi und Phenylsulfonylchlorid zur 3-Chlor-*N*-phenylsulfonyl-Verbindung **26** umgesetzt^{11),16)} (modifizierte Verbindungen dieses Typs wirken cyto-

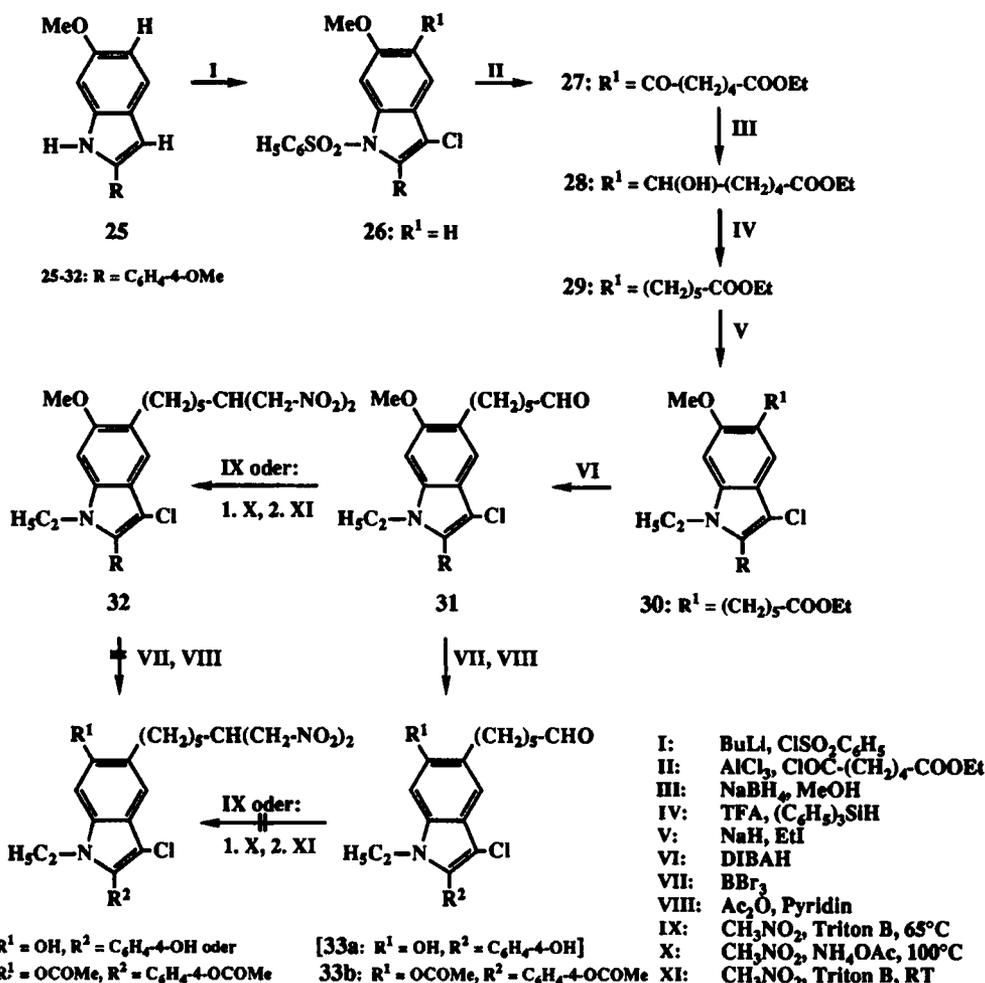
tisch gegen MCF-7- und MDA-MB-231-Zellen¹¹⁾, was uns zusätzlich veranlaßte, diese Reaktion durchzuführen). Es schließt sich eine regioselektive *Friedel-Crafts*-Acylierung mit AlCl_3 und Ethyl-5-(chlorformyl)-valerat in 5-Position zu **27** an. Versuche, regioselektiv in die 3-Position von 2-Phenylindolen durch *Friedel-Crafts*-Acylierungen oder *Grignard*-Reaktionen eine analoge Funktion einzuführen, scheiterten bislang¹¹⁾. Reduktion der Acylfunktion in **27** zum sek. Alkohol **28** mit NaBH_4 sowie dessen Reduktion mit Trifluoressigsäure und Triphenylsilan¹⁷⁾ zum Alkylester **29** folgen. In einer Eintopfreaktion wird die Schutzgruppe mit NaH entfernt, und durch Zugabe von EtI entsteht die *N*-Ethyl-Verbindung **30**. Es folgt DIBAH-Reduktion des Esters, wobei neben wenig Edukt und unerwünschtem Alkohol der Aldehyd **31** als farbloser, kristalliner Feststoff in guter Ausb. erhalten wird. Dieser läßt sich nach zwei Varianten zur Zielverbindung **32** umsetzen:

Erstens durch stufenweise Addition von Nitromethan; die Reaktionen laufen nach dem von *Benhaoua*¹⁸⁾ diskutierten Mechanismus:

1. Nucleophile Addition von Nitromethan an die Aldehydfunktion unter Ausbildung des aliphatischen Nitroalkohols.

2. Es folgt im Falle *aromatischer* Aldehyde spontane Wasserabspaltung unter Bildung des Nitroalkens (bei der Umsetzung von **15** zu **16** können auch wir keine alkoholische Zwischenstufe beobachten). Im Falle *aliphatischer* Aldehyde wird die Wasserabspaltung durch O-Acylierung und anschließende Behandlung mit K_2CO_3 beschrieben¹⁸⁾ (bei uns erfolgt Wasserabspaltung bereits beim längeren Erwärmen des Aldehyds mit NH_4OAc bei 100°C (X in Schema 7), die Nitroethen-Zwischenstufe konnte von uns spektroskopisch nachgewiesen werden; s. Exp. Teil).

3. An das so entstandene Michaelssystem wird ein zweites Molekül Nitromethan addiert. *Benhaoua*¹⁸⁾ beschreibt diese Reaktion als "parasitär", d.h. ausbeutemindernd in Hinblick auf das dort erwünschte Nitroethen. Isolierung und Charakterisierung der unerwünschten Folgeprodukte wird nicht beschrieben¹⁸⁾ (wir erhalten durch Umsetzung mit Nitropropan und Triton B bei Raumtemp. (XI in Schema 7) das gewünschte Dinitropropan **32**).



Schema 7

Zweitens als Eintopfvariante mit Nitromethan und Triton B bei 65°C (IX in Schema 7; hierbei konnten wir die oben angesprochene Nitroalkohol-Zwischenstufe (ohne Abbildung; s. Exp. Teil) isolieren und charakterisieren).

In beiden Fällen erhält man **32** als farblosen, kristallinen Feststoff. Die Reaktion von **31** mit BBr_3 ist unvollständig und führt in sehr schlechter Ausb. zur entspr. Dihydroxyverbindung **33a** (neben einer Monohydroxy-monomethoxy-Verbindung unbekannter Struktur), die ohne Isolierung^{15),19),20)} als Gemisch mit Acetanhydrid/Pyridin in ebenfalls schlechter Ausb. zur Diacetoxyverbindung **33b** (neben einer Monoacetoxy-monomethoxy-Verbindung) umgesetzt wird. Bei beiden Ansätzen entstehen harzige Nebenprodukte, die weder in org. Lösungsmitteln noch in Wasser oder Säuren löslich sind und sich chromatographisch nicht abtrennen lassen. Der phenolische Aldehyd **33a**, der als Rohprodukt eingesetzt wird, wie auch dessen *O*-Acetat **33b** lassen sich mit der beschriebenen Methode (Schema 7) *nicht* zu 1,3-Dinitropropan-Derivaten umsetzen, sondern geben mit Nitromethan/Triton B (IX) oder mit 1. Nitromethan/Ammoniumacetat (X) und 2. Nitromethan/Triton B (XI) in verschiedenen Ansätzen keine charakterisierbaren Produkte. Es ist jeweils sofort beginnende Zersetzung zu beobachten. Die Stabilität der Verbindungen **31** und **32** scheint an die Anwesenheit beider Methoxygruppen gebunden zu sein. Dementsprechend ließ sich nur **31** zu dem Dinitroalkan-Indol **32** umsetzen.

Die Dimethoxyverbindung **32** läßt sich (Schema 7) durch Etherspaltung mit BBr_3 *nicht* zur Dihydroxyverbindung umsetzen. In weiteren hier nicht beschriebenen Untersuchungen lassen sich analoge Diaminopropane mit BBr_3 ebenfalls nicht spalten. Man muß mit BBr_3 auf der Aldehydstufe spalten, so daß auf eine Hydrierung von **32** zum entspr. Diamin verzichtet wurde. Weitere Versuche zur Etherspaltung^{21),22)} der Dimethoxyverbindung **32** wurden vorerst nicht unternommen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Elementaranalysen: Analytisches Laboratorium Univ. Regensburg.- Schmp. Büchi 512.- IR: FT, Nicolet 510.- ¹H-NMR: Varian EM 390 (90 MHz).- MS: Varian MAT 112 S/SS, 70 eV.

Indol-3-ylmethyliden-malonsäuredinitril (**11**)⁵⁾

10 mmol Indol-3-carbaldehyd und 10 mmol Malonsäuredinitril werden in 15 ml wasserfreiem EtOH suspendiert und mit 20 mg β -Alanin als Base²³⁾ versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird **11** abgesaugt, mit wenig eiskaltem EtOH gewaschen und aus EtOH/H₂O umkristallisiert: blaßgelbe Kristalle, Ausb. 81%, Schmp. 225-226°C (Lit.⁵⁾: 228-230°C).- C₁₂H₇N₃ (193.2).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280 (NH); 2225 cm⁻¹ (CN).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.20-7.40 (m; 2H arom.), 7.45-7.65 (m; 1H arom.), 7.70-7.90 (m; 1H arom.), 8.20 (s; 1H arom.), 8.50 (s; 1H, 2-H), 11.15-11.35 (s; 1H, NH).

Indol-3-ylmethylmalonsäuredinitril (**10**)

2.5 mmol **11** werden in 2.5 ml wasserfreiem MeOH suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise mit 5 mmol NaBH₄ versetzt. Nach 5 min

Rühren bei 0°C wird **10** abgesaugt, gründlich mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus EtOH/H₂O umkristallisiert: farblose Kristalle, Ausb. 58%, Schmp. 105-106°C.- C₁₂H₉N₃ (195.2) Ber. C 73.8 H 4.65 N 21.5 Gef. C 73.8 H 4.62 N 21.1.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3395 (NH); 2270 cm⁻¹ (CN).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.40-3.50 (d; J = 8 Hz, 2H, CH₂-CH), 3.80-4.00 (dd; J₁ = 8 Hz, J₂ = 11.5 Hz, 1H, CH₂-CH), 7.10-7.40 (m; 3H arom.), 7.45-7.70 (m; 2H arom.), 8.05-9.45 (bs; 1H, NH).- MS: m/z (%) = 195 (25) [M⁺], 130 (100) [M - CH(CN)₂]⁺.

2-Iminomethoxycarbonyl-3-(indol-3-yl)-propionitril (**12**)

2.5 mmol **11** werden in 25 ml wasserfreiem MeOH gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 5 mmol NaBH₄ versetzt. Nach 5 min Rühren bei 0°C wird die Lösung während 2 h auf Raumtemp. gebracht, und 15 ml MeOH werden bei 40°C i.Vak. abdestilliert. **12** kristallisiert nach Abkühlen und Zugabe von wenig Petrolether beim Anreiben, wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und aus EtOH umkristallisiert: farblose Kristalle, Ausb. 63%, Schmp. 114-115°C.- C₁₃H₁₃N₃O (227.3) Ber. C 68.7 H 5.77 N 18.5 Gef. C 67.9 H 5.50 N 18.1 (keine bessere EA erhältlich; Versuche, das Hydrochlorid herzustellen⁶⁾, führen zu Zersetzung).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1665 (C=N); 2250 cm⁻¹ (CN).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.65-1.80 (s; 1H, NH, aust.), 3.25-3.45 (m; 2H, CH₂-CH), 3.65-3.80 (m, 1H, CH₂-CH), 3.75 (s; 3H, CH₃), 7.10-7.40 (m; 3H arom.), 7.45-7.60 (m; 2H arom.), 8.20-8.55 (s; 1H, NH).- MS: m/z (%) = 227 (19) [M⁺], 130 (100) [M - CH(CN)(C(OCH₃)N=H)]⁺.

Dichloroplatin(II)-Komplexe **14**

5 mmol 1,3-Dinitropropanverbindung **13**⁹⁾ werden in 15 ml wasserfreiem MeOH mit 2 g Pd/C (5%) 4 h unter H₂ und Rühren bei Raumtemp. hydriert. Anschließend wird nochmals mit 1 g Katalysator 16 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, das Filtrat eingeeignet und der ölige Rückstand *sc* (SiO₂; 2proz. ammoniakalisches EtOH) gereinigt. Die 1,3-Diamine fallen in 37-67proz. Ausb. als farblose Öle an, die nur teilweise zur Kristallisation neigen und direkt wie folgt komplexiert werden:

Zu einer Lösung von 0.5 mmol des 1,3-Diaminoliganden in 10 ml DMF werden 0.5 mmol K₂PtCl₄ in 5 ml H₂O/DMF (2/5) getropft. Das Gemisch wird 48 h bei 35°C unter Lichtausschluß gerührt, wobei der pH-Wert von 8-9 auf 6-7 fällt und einige Komplexe bereits beginnen auszufallen. Vollständiges Ausfallen erfolgt nach Zugabe des doppelten Volumens Wasser und weiterem 24stgd. Rühren bei 20°C, wobei der pH-Wert auf 5-6 sinkt. Die beige bis grau-braun gefärbten Komplexe werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und unter Lichtausschluß über P₂O₅ i.Vak. bei Raumtemp. 5-7 Tage getrocknet. Zur Reinigung wird einmal aus DMF/Wasser umgefällt. Die Ausb. liegen bei 60-80%.

1,3-Diamino-2-(indol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (**14a**)

Graues Pulver, Ausb. 76%, Schmp. > 200°C (Zers.).- C₁₁H₁₅Cl₂N₃Pt (455.3) Ber. C 29.0 H 3.32 N 9.2 Gef. C 29.3 H 3.09 N 8.8.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (NH); 3220 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO) = 2.30-3.00 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 4.50-5.50 (bs; 4H, NH), 4.95-5.20 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 6.80-7.10 (m; 3H arom.), 7.20-7.35 (m; 1H arom.), 7.40-7.55 (m; 1H arom.), 10.75-10.95 (s; 1H, NH).

1,3-Diamino-2-(1-methylindol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (**14b**)

Graues Pulver, Ausb. 68%, Schmp. > 200°C (Zers.).- C₁₂H₁₇Cl₂N₃Pt (469.3) Ber. C 30.7 H 3.65 N 9.0 Gef. C 30.7 H 3.91 N 9.2.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.60-3.30 (m; 4H,

CH(CH₂NH₂)₂), 3.85 (s; 3H, CH₃), 4.60-5.80 (bs; 4H, NH), 5.25-5.50 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 7.10-7.40 (m; 2H arom.), 7.40-7.65 (m; 1H arom.), 7.70-7.90 (m; 1H arom.), 8.05-8.15 (m; 1H arom.).

1,3-Diamino-2-(1-ethylindol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (14c)

Graues Pulver, Ausb. 73%, Schmp. > 200°C (Zers.).- C₁₃H₁₉Cl₂N₃Pt (483.3) Ber. C 32.3 H 3.96 N 8.7 Gef. C 32.7 H 4.05 N 8.6.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.15-1.30 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.30-3.10 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 3.95-4.20 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.50-5.50 (bs; 4H, NH), 5.25-5.45 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 6.95-7.45 (m; 5H arom.).

1,3-Diamino-2-(1,2-dimethylindol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (14d)

Graues Pulver, Ausb. 66%, Schmp. > 200°C (Zers.).- C₁₃H₁₉Cl₂N₃Pt (483.3) Ber. C 32.3 H 3.96 N 8.7 Gef. C 32.3 H 4.01 N 8.4.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3220 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.45 (s; 3H, CH₃), 2.50-3.45 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 3.70 (s; 3H, NCH₃), 4.80-5.75 (bs; 4H, NH), 5.30-5.55 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 7.05-7.25 (m; 1H arom.), 7.30-7.80 (m; 2H arom.), 8.00-8.15 (m; 1H arom.).

1,3-Diamino-2-(1-ethyl-2-methylindol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (14e)

Graues Pulver, Ausb. 69%, Schmp. > 200°C (Zers.).- C₁₄H₂₁Cl₂N₃Pt (497.4) Ber. C 33.8 H 4.26 N 8.5 Gef. C 33.7 H 4.07 N 8.6.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3215 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.10-1.25 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.45 (s; 3H, CH₃), 2.50-3.20 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 4.05-4.30 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.80-5.85 (bs; 4H, NH), 5.25-5.40 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 6.95-7.25 (m; 2H arom.), 7.45-7.70 (m; 2H arom.).

1,3-Diamino-2-(2-phenylindol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (14f)

Graues Pulver, Ausb. 79%, Schmp. > 210°C (Zers.).- C₁₇H₁₉Cl₂N₃Pt (531.4) Ber. C 38.4 H 3.60 N 7.9 Gef. C 38.0 H 3.65 N 7.6.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3360 (NH); 3250 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.60-3.30 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 4.60-5.80 (bs; 4H, NH), 5.30-5.55 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 7.10-7.45 (m; 2H arom.), 7.50-7.95 (m; 7H arom.), 11.40-11.65 (s; 1H, NH).

1,3-Diamino-2-(1-methyl-2-phenylindol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (14g)

Graues Pulver, Ausb. 65%, Schmp. > 200°C (Zers.).- C₁₈H₂₁Cl₂N₃Pt (545.4) Ber. C 39.6 H 3.88 N 7.7 Gef. C 39.7 H 4.10 N 7.9.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3195 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.55-3.40 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 3.60 (s; 3H, CH₃), 4.70-5.70 (bs; 4H, NH), 5.30-5.50 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 7.15-7.45 (m; 2H arom.), 7.50-7.75 (m; 5H arom.), 7.80-8.05 (m; 1H arom.), 8.10-8.20 (m; 1H arom.).

1,3-Diamino-2-(1-ethyl-2-phenylindol-3-yl)-propan-dichloroplatin(II) (14h)

Graues Pulver, Ausb. 70%, Schmp. > 210°C (Zers.).- C₁₉H₂₃Cl₂N₃Pt (559.4) Ber. C 40.8 H 4.14 N 7.5 Gef. C 40.6 H 4.07 N 7.7.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200 (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.05-1.20 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.40-3.30 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 3.80-4.00 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.75-5.65 (bs; 4H, NH), 5.40-5.55 (m; 1H,

CH(CH₂NH₂)₂), 7.05-7.20 (m; 2H arom.), 7.25-7.50 (m; 5H arom.), 7.60-7.85 (m; 1H arom.), 7.90-8.05 (m; 1H arom.).

Dihydroxy-1-ethylindol-3-carbaldehyde 15a,b

a) Vilsmeier-Reaktion

Zu einer Suspension von 60 mmol NaH in 100 ml wasserfreiem DMF wird eine Lösung aus 40 mmol 5-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol¹⁵⁾ (ohne Abb.) bzw. sein 6-Methoxy-Isomer 25¹⁵⁾ in 60 ml DMF unter Eiskühlung getropft. Nach 1 h Rühren bei 0°C werden 50 mmol EtI in 40 ml DMF zugetropft, die Reaktionsmischung wird in 1 h auf Raumtemp. gebracht. Es wird erneut auf 0°C gekühlt, und 60 mmol POCl₃ werden langsam zugetropft. Nach 15 min Rühren bei Raumtemp. wird in 100 ml 5N NaOH und 100 ml Eiswasser gegossen und mit 5N NaOH auf pH 6 gebracht. 200 ml Essigester werden zugegeben, dann wird 30 min kräftig gerührt und anschließend 2 x mit 100 ml Essigester ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und vorsichtig eingengt. Es werden 2-3 dc-saubere Produktfraktionen abgesaugt, mit wenig kaltem Et₂O gewaschen und getrocknet. Die Ausb. liegen über zwei Stufen bei 60-70%.

1-Ethyl-5-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol-3-carbaldehyd

Blaßgelbe Kristalle, Ausb. 62%, Schmp. 148-149°C (EtOH).- C₁₉H₁₉NO₃ (309.3) Ber. C 73.7 H 6.19 N 4.5 Gef. C 73.6 H 6.13 N 4.7.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2990-2720 (CH); 1635 cm⁻¹ (CHO).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.25-1.45 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.95 (s; 6H, OCH₃), 4.00-4.25 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.95-7.05 (m; 2H arom.), 7.10, 7.50 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 8.00-8.05 (d; J = 2 Hz, 4-H), 9.70 (s; 1H, CHO).- MS: m/z (%) = 309 (100) [M⁺].

1-Ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol-3-carbaldehyd

Blaßgelbe Kristalle, Ausb. 68%, Schmp. 146°C (EtOH).- C₁₉H₁₉NO₃ (309.3) Ber. C 73.7 H 6.19 N 4.5 Gef. C 73.8 H 6.10 N 4.7.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980-2750 (CH); 1635 cm⁻¹ (CHO).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.25-1.45 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.90 (s; 6H, OCH₃), 3.95-4.20 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.90-7.15 (m; 2H arom.), 7.10, 7.45 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 8.35-8.45 (d; J = 8 Hz, 4-H), 9.75 (s; 1H, CHO).- MS: m/z (%) = 309 (100) [M⁺].

b) Etherspaltung

Zu einer eingekühlten Lösung von 5 mmol des entspr. Indol-3-carbaldehydes in 10 ml absol. CH₂Cl₂ werden unter N₂ 1.4 ml (15 mmol) BBr₃ in 3 ml CH₂Cl₂ getropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0°C und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend werden unter Eiskühlung 20 ml Essigester zugetropft, und das Gemisch wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit 2 x 50 ml 10proz. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und ein Großteil der Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Nach Zusatz von etwas Ether und weiterem vorsichtigen Abdestillieren kristallisieren die Produkte aus; sie werden abgesaugt, mit wenig Ether gewaschen und getrocknet.- 15a und 15b zersetzen sich beim Umkristallisieren und beim Versuch der sc-Reinigung. Dieses Verhalten zeigen ähnliche Indolderivate^{18),19)}.

1-Ethyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-indol-3-carbaldehyd (15a)

Beige Kristalle, Ausb. 46%, Schmp. 238-240°C (Zers.).- C₁₇H₁₅NO₃ (281.3) Ber. C 72.6 H 5.38 N 5.0 Gef. C 71.8 H 5.56 N 4.9 (Rohprodukt).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600-3100 (OH); 1620 cm⁻¹ (CHO).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 1.20-1.35 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 4.00-4.25 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.80-6.95 (dd; J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 6-H), 7.05,

7.45 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 7.35-7.45 (d; J = 8 Hz, 7-H), 7.80-7.85 (d; J = 2 Hz, 4-H), 7.95-8.75 (bs; 2H, OH, aust.), 9.60 (s; 1H, CHO).- MS: m/z (%) = 281 (100) [M⁺].

1-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-indol-3-carbaldehyd (15b)

Beige Kristalle, Ausb. 43%, Schmp. 253-255°C (Zers.).- C₁₇H₁₅NO₃ (281.3) Ber. C 72.6 H 5.38 N 5.0 Gef. C 70.6 H 5.42 N 4.7 (Rohprodukt).- IR (KBr): ν = 3600-3100 (OH); 1620 cm⁻¹ (CHO).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 1.25-1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.50-3.30 (bs; 2H, OH, aust.), 4.00-4.25 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.80-7.00 (m; 2H arom.), 7.10, 7.45 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 8.05-8.15 (d; J = 8 Hz, 4-H), 9.65 (s; 1H, CHO).- MS: m/z (%) = 281 (100) [M⁺].

1,3-Dinitro-2-(indol-3-yl)-propane 16

In eine Lösung von 10 mmol **15** in 15 ml absol. THF werden unter N₂ nacheinander 25 ml CH₃NO₂ sowie 15 ml (30 mmol) einer 35proz. Lösung von Triton B in Methanol gerührt. Das Gemisch wird 1 h bei 65°C gerührt. Anschließend wird 2 x mit 50 ml N-HCl gewaschen, die wäßrigen Phasen werden mit 50 ml CH₂Cl₂, die org. Phasen mit 50 ml NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösungsmittel werden i.Vak. abgezogen: braune Öle, sc-Reinigung (SiO₂; Essigester/Petrolether 4:6). Die Rohprodukte werden einmal aus CH₂Cl₂/Petrolether umkristallisiert.

2-(1-Ethyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-indol-3-yl)-1,3-dinitropropan (16a)

Blaßgelbes Pulver, Ausb. 53%, Schmp. 192-193°C.- C₁₉H₁₉N₃O₆ (385.4) Ber. C 59.2 H 4.97 N 10.9 Gef. C 59.0 H 5.05 N 10.7.- IR (KBr): ν = 3550-3100 (OH); 1560 cm⁻¹ (NO).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 1.00-1.20 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.65-3.90 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.30-4.60 (m; 1H, CH₂-CH-CH₂), 4.75-4.90 (m; 4H, CH₂-CH-CH₂), 6.65-7.25 (m; 7H arom.), 7.35-8.80 (bs; 2H, OH, aust.).- MS: m/z (%) = 385 (22) [M⁺], 339 (3) [M - NO₂], 293 (13) [339 - NO₂].

2-(1-Ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-indol-3-yl)-1,3-dinitropropan (16b)

Blaßgelbes Pulver, Ausb. 53%, Schmp. 170°C.- C₁₉H₁₉N₃O₆ (385.4) Ber. C 59.2 H 4.97 N 10.9 Gef. C 59.0 H 4.77 N 10.8.- IR (KBr): ν = 3550-3100 (OH); 1560 cm⁻¹ (NO).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 1.05-1.25 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.25-4.80 (bs; 2H, OH, aust.), 3.75-4.00 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.35-4.65 (m; 1H, CH₂-CH-CH₂), 4.95-5.15 (m; 4H, CH₂-CH-CH₂), 6.70-7.35 (m; 7H arom.).- MS: m/z (%) = 385 (12) [M⁺], 293 (21) [M - 2 NO₂]; der Verlust einer NO₂-Gruppe ist im MS nicht zu erkennen.

Diamino-dihydroxy-indol-3-yl-propan-dichloroplatin(II)-Komplexe 17

Die Liganden werden analog zu der Vorschrift für **14** mit folgenden Mengen hergestellt: 2.5 mmol 1,3-Dinitropropanverbindung **16**, 25 ml MeOH, 2 g Pd/C (5%), 24 h Rühren bei Raumtemp.

Die Komplexe werden wie bei **14** beschrieben mit folgenden Mengen hergestellt: 0.5 mmol 1,3-Diaminopropanverbindung, 50 ml DMF, 0.5 mmol K₂PtCl₄ in 7.5 ml H₂O/DMF (2/1), 48 h Rühren bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i.Ölpumpenvak. bei Raumtemp. abgezogen und der grau-braune, zäh-ölige Rückstand in 10 ml 10proz.

KCl-Lösung 2 h gerührt. Der kristalline Rückstand wird abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und einmal aus DMF/Wasser umgefällt.

1,3-Diamino-2-[1-ethyl-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-indol-3-yl]-propan-dichloroplatin(II) (17a)

Graues Pulver, Ausb. 56%, Schmp. > 230°C (Zers.).- C₁₉H₂₃Cl₂N₃O₂Pt (591.4) Ber. C 38.6 H 3.92 N 7.1 Gef. C 38.5 H 4.15 N 7.3.- IR (KBr): ν = 3600-3100 (NH, OH).- ¹H-NMR (DMF): δ (ppm) = 1.10-1.30 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.00-3.40 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 3.85-4.10 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.25-5.20 (bs; 4H, NH), 5.20-5.45 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 6.65-7.20 (m; 3H arom.), 7.30-7.45 (m; 2H arom.), 7.60-7.85 (m; 1H arom.), 8.05-8.20 (m; 1H arom.), 9.20-9.45 (s; 1H, OH), 10.00-10.20 (s, 1H, OH).

1,3-Diamino-2-[1-ethyl-6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-indol-3-yl]-propan-dichloroplatin(II) (17b)

Graues Pulver, Ausb. 49%, Schmp. > 225°C (Zers.).- C₁₉H₂₃Cl₂N₃O₂Pt (591.4) Ber. C 38.6 H 3.92 N 7.1 Gef. C 38.8 H 4.18 N 7.3.- IR (KBr): ν = 3600-3100 (NH, OH).- ¹H-NMR (DMF): δ (ppm) = 1.05-1.25 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3.00-3.40 (m; 4H, CH(CH₂NH₂)₂), 3.75-4.00 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.30-5.25 (bs; 4H, NH), 5.15-5.40 (m; 1H, CH(CH₂NH₂)₂), 6.65-7.10 (m; 3H arom.), 7.20-7.45 (m; 2H arom.), 7.55-7.70 (m; 1H arom.), 8.00-8.15 (m; 1H arom.), 9.15-9.40 (s; 1H, OH), 9.90-10.15 (s; 1H, OH).

1,3-Dinitro-2-phenyl-propan (19)

3 g (20 mmol) **18**²⁴⁾ werden in 50 ml Nitromethan gelöst und bei 0°C zu 11 ml (22 mmol) Triton B (35proz. in MeOH) in 150 ml Nitromethan getropft. Es wird 1 h bei 0°C sowie 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 200 ml ges. NH₄Cl und 100 ml CH₂Cl₂ versetzt, 2 x mit 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, i.Vak. eingengt und sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 2:8) gereinigt. Man erhält **19** analysenrein (Versuche, **19** destillativ zu reinigen, führen unter Nitromethan-bspaltung zu **18**): gelbliches Öl, Ausb. 2.2 g (52%).- C₉H₁₀N₂O₄ (210.2) Ber. C 51.4 H 4.80 N 13.3 Gef. C 51.8 H 4.50 N 13.3.- IR (KBr): ν = 1555 cm⁻¹ (NO).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.10-4.45 (quint.; J = 6 Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂), 4.65-4.75 (d; J = 6 Hz, 4H, CH₂-CH-CH₂), 7.10-7.45 (m; 5 H arom.).- MS: m/z (%) = 210 (1) [M⁺], 163 (24) [M - HNO₂]⁺, 117 (100) [163 - NO₂]⁺.

4-Nitro-3-phenylbutyronitril (21)

1.3 g (10 mmol) Cinnamonitril (**20**)²⁵⁾ werden in 50 ml Nitromethan gelöst und mit 2.5 ml (5 mmol) Triton B (35proz. in MeOH) versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemp. sowie 2 h bei 65°C gerührt. Anschließend wird unter Kühlung und Rühren mit 50 ml N-HCl und 100 ml Et₂O versetzt, 2 x mit 100 ml Et₂O und NaCl ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, i.Vak. eingengt und sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 2:8) gereinigt: gelbliches Öl, Ausb. 1.4 g (74%).- C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.2 H 5.30 N 14.7 Gef. C 63.2 H 5.33 N 14.6.- IR (KBr): ν = 2250 (CN); 1555 cm⁻¹ (NO).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.70-2.80 (d; J = 6 Hz, 2H, CH₂-CH), 3.65-3.95 (quint.; J = 6 Hz, 1H, CH₂-CH), 4.65-4.75 (d; J = 6 Hz, 2H, CH₂-CH), 7.05-7.35 (m; 5H arom.).- MS: m/z (%) = 190 (6) [M⁺], 143 (100) [M - HNO₂]⁺.

Alternative Reaktion mit 18

Zu 34.5 ml (50 mmol) n-BuLi (1.6 M in Hexan) in 35 ml absol. THF werden bei -78°C 2.05 g (50 mmol) CH₃CN in 50 ml THF getropft. Nach

1 h Rühren bei -78°C werden 7.5 g (50 mmol) **18** in 50 ml THF zugetropft, und es wird weitere 4 h bei -78°C gerührt. Während 3 h erwärmt man auf Raumtemp., gießt in 200 g Eis und 200 ml 2proz. HOAc, schüttelt mit 3 x 100 ml CH_2Cl_2 sowie NaCl aus und trocknet über Na_2SO_4 . Die Lösungsmittel werden i. Vak. eingeengt, und der ölige Rückstand wird sc (SiO_2 , Essigester/Petrolether 2:8) gereinigt: 5.5 g (58%) **21**.

E-Indol-3-yl-ethennitril (**22**)²⁶

2.4 g (16.5 mmol) Indol-3-carbaldehyd und 1.4 g (16.5 mmol) Cyansigsäure werden in 10 ml Toluol gelöst, mit 60 mg NH_4OAc sowie 3 ml Pyridin versetzt und 20 h am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der feste Rückstand sc (SiO_2 , Essigester/Petrolether, 3:7) gereinigt ($R_F = 0.5$): blaßgelbe Kristalle, Ausb. 1.6 g (58%), Schmp. 143-144°C (Lit.²⁶); 140-142°C).- $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$ (168.2) Ber. C 78.6 H 4.79 N 16.7 Gef. C 78.6 H 4.85 N 16.6.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2220$ (CN); 1610 cm^{-1} (C=C).- 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 5.75, 7.55 (AB-System; J = 16.5 Hz, CH=CH), 7.15-7.35 (m; 2H arom.), 7.40-7.60 (m; 2H arom.), 7.65-7.80 (m; 1H arom.), 10.80-11.05 (bs; 1H, NH).

Es lassen sich bei $R_F = 0.75$ 750 mg (27%) *Z*-Indol-3-yl-ethennitril isolieren: blaßgelbe Kristalle, Schmp. 125-126°C.- $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$ (168.2) Ber. C 78.6 H 4.79 N 16.7 Gef. C 78.7 H 4.77 N 16.5.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2220$ (CN); 1610 cm^{-1} (C=C).- 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 5.15, 7.45 (AB-System; J = 12 Hz, CH=CH), 7.10-7.30 (m; 2H arom.), 7.40-7.80 (m; 2H arom.), 8.30-8.35 (m; 1H arom.), 11.00-11.30 (bs; 1H, NH).

3-(Indol-3-yl)-4-nitrobutyronitril (**23a**)

Die Darstellung von **23a** aus **22** erfolgt analog der Darstellung von **21** aus **20** (es wird in Abweichung dazu 2 h rückfließend erhitzt): beiges Pulver, Ausb. 990 mg (43%), Schmp. 124-125°C (Ether/*n*-Hexan).- $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (229.2) Ber. C 62.9 H 4.84 N 18.3 Gef. C 63.0 H 4.93 N 18.0.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3395$ (NH); 2215 (CN), 1550 cm^{-1} (NO).- 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 2.95-3.05 (d; J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 4.05-4.40 (quint.; J = 8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 4.80-4.90 (d; J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 7.05-7.30 (m; 3H arom.), 7.35-7.65 (m; 2H arom.), 10.35-10.55 (bs; 1H, NH).

3-(1,2-Dimethylindol-3-yl)-4-nitrobutyronitril (**23b**)

Die Darstellung von **23b** aus **24**⁹ erfolgt analog der Darstellung von **21** aus **18**: beiges Pulver, Ausb. 980 mg (38%), Schmp. 156-157°C (EtOH).- $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (257.3) Ber. C 65.4 H 5.88 N 16.3 Gef. C 65.4 H 5.71 N 16.1.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2220$ (CN); 1550 cm^{-1} (NO).- 90 MHz- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.40 (s; 3H, CH_3), 2.85-2.95 (d; J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 3.60 (s; 3H, CH_3), 4.00-4.35 (quint.; J = 8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 4.85-4.95 (d; J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 7.00-7.50 (m; 4H arom.).- MS: m/z (%) = 257 (19) [M^{++}], 197 (9) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{NO}_2$]⁺, 171 (100) [197 - CN]⁺.

3-Chlor-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylsulfonyl-indol (**26**)

Zu einer Suspension von 10.12 g (40 mmol) 6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol (**25**)¹⁵ in 100 ml absol. THF werden bei -78°C 100 ml (160 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) getropft. Nach 3 h bei -78°C werden 30 g (170 mmol) Phenylsulfonylchlorid zugetropft, und man läßt über Nacht auf Raumtemp. kommen. Die Mischung wird mit 200 ml 2proz. NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und mit 100 ml Essigester versetzt. Eine erste Eduktfraktion wird abgesaugt (4.4 g). Die wäßrige Phase wird mit 100 ml Essigester ausgeschüttelt, und die vereinigten org. Phasen werden nacheinander

mit 2 x 100 ml 2proz. NaHCO_3 -Lösung sowie 2 x 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Wasserstrahlvak. vorsichtig bis zur beginnenden Kristallisation abdestilliert, dann wird auf Raumtemp. gekühlt, und weitere 0.7 g einer Mischfraktion aus Edukt und Produkt werden abgesaugt. Es wird zu einem geringen Volumen eingeengt und der ölige Rückstand über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, bis zur Farblosigkeit mit kaltem EtOH gewaschen und getrocknet (5.9 g). Es wird ohne weitere Reinigung zu **27** umgesetzt. Die Mutterlauge wird zusammen mit der org. Waschphase vollständig eingeengt und das verbleibende dunkle Öl sc (SiO_2 , Essigester/Petrolether 3:7) gereinigt: 1.2 g farblose Kristalle, Ausb.: eingesetztes Edukt 10.12 g - zurückgewonnenes Edukt 5.1 g = 5.02 g (19.8 mmol), Produkt: 7.1 g (16.6 mmol, 82%), Schmp. 135°C (EtOH).- $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$ (427.9) Ber. C 61.8 H 4.24 N 3.3 Gef. C 61.8 H 4.29 N 3.3.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2980$ -2760 (CH); 1375 cm^{-1} (NSO_2).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.80 (s; 3H, OCH_3), 3.85 (s; 3H, OCH_3), 6.90-7.00 (m; 3H arom.), 7.20-7.50 (m; 8H arom.), 7.70-7.85 (m; 1H arom.).

Ethyl-5-(chlorformyl)-valerat

30 mmol Adipinsäuremonoethylester werden mit 4.0 ml (60 mmol) frisch destilliertem SOCl_2 30 min bei 100°C unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Überschüssiges SOCl_2 wird erst i. Wasserstrahlvak., anschließend i. Ölpumpenvak. abgezogen. Das in quant. Ausb. erhaltene Säurechlorid wird ohne weitere Reinigung eingesetzt: gelbes Öl.- $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ (192.6).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.15-1.30 (t; J = 7 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.55-1.90 (m; 4H, CH_2), 2.20-2.50 (m; 2H, CH_2), 2.80-3.05 (m; 2H, CH_2), 4.00-4.25 (q; J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

6-[3-Chlor-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylsulfonyl-indol-5-yl]-6-oxohexansäure-Ethylester (**27**)

Zu einer Suspension von 8.0 g (60 mmol) AlCl_3 in 100 ml absol. CH_2Cl_2 werden unter N_2 und Eiskühlung 30 mmol Ethyl-5-(chlorformyl)-valerat getropft. Die Mischung wird 15 min bei Raumtemp. gerührt, und zu der dann klaren Lösung werden 4.28 g (10 mmol) **26** in 20 ml absol. CH_2Cl_2 getropft. Nach 1 h Rühren wird auf 150 ml Eiswasser gegossen, mit 2 x 100 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die org. Phase wird mit 2 x 100 ml ges. NaHCO_3 -Lösung sowie 2 x 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das verbleibende Öl wird durch Flashsc (SiO_2 ; Essigester/Petrolether 3:7) gereinigt. **27** kristallisiert beim Anreiben mit MeOH, wird abgesaugt, mit wenig MeOH gewaschen und getrocknet. Es wird ohne weitere Reinigung für die folgende Umsetzung verwendet: blaßgelbe Kristalle, Ausb. 3.22 g (55%), Schmp. 106-107°C (EtOH).- $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClNO}_7\text{S}$ (584.1) Ber. C 61.7 H 5.18 N 2.4 Gef. C 61.1 H 5.20 N 2.4.- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2990$ -2780 (CH); 1740 (COO); 1670 cm^{-1} (CO).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.15-1.30 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.60-1.85 (m; 4H, CH_2), 2.25-2.50 (m; 2H, CH_2), 2.95-3.15 (m; 2H, CH_2), 3.85 (s; 3H, OCH_3), 4.05 (s; 3H, OCH_3), 4.05-4.25 (q; J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.90-7.10 (m; 2H arom.), 7.20-7.60 (m; 7H arom.), 7.80 (s; 1H arom.), 8.00 (s; 1H arom.).

6-[3-Chlor-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylsulfonyl-indol-5-yl]-6-hydroxyhexansäure-Ethylester (**28**)

6 mmol der sehr harten Kristallmasse **27** werden in 60 ml MeOH 16 h gerührt: zu der feinen Suspension werden bei 0°C während 5 min portionsweise 1.14 g (30 mmol) NaBH_4 gegeben. Es wird unter DC-Kontrolle auf Raumtemp. gebracht, in 200 ml Eiswasser gegossen und 30 min gerührt. Das Produkt wird abgesaugt, nacheinander mit Wasser und Petrolether

gewaschen und getrocknet. Die mit der Mutterlauge vereinigten Waschphasen werden mit 2 x 50 ml Ether extrahiert. Aus dieser org. Phase kristallisiert weiteres **28** aus, welches aus EtOH umkristallisiert wird: farblose Kristalle, Ausb. 2.97 g (84%), Schmp. 126-127°C. - C₃₀H₃₂ClNO₇S (586.1) Ber. C 61.5 H 5.50 N 2.4 Gef. C 61.3 H 5.40 N 2.4. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600-3100 (OH); 2990-2850 (CH); 1735 cm⁻¹ (COO). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.15-1.30 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.40-2.00 (m; 7H, CH₂, OH, austauschbar), 2.20-2.40 (m; 2H, CH₂), 3.90 (s; 3H, CH₃), 4.00 (s; 3H, CH₃), 4.00-4.25 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.85-5.10 (m; 1H, HO-CH-CH₂), 6.90-7.05 (m; 2H arom.), 7.25-7.60 (m; 8H arom.), 7.90 (s; 1H arom.).

6-[3-Chlor-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylsulfonyl-indol-5-yl]-hexansäure-Ethylester (29)

Zu einer Lösung von 5 mmol **28** und 1.56 g (6 mmol) Triphenylsilan in 20 ml CH₂Cl₂ werden 3.4 g (32.5 mmol) TFA getropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird die Mischung unter Eiskühlung in eine Suspension aus 5 g festem Na₂CO₃ in 30 ml CH₂Cl₂ gegeben, 1 h gerührt, filtriert und mit Ether gewaschen. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wird das verbleibende Öl sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 3:7) gereinigt. Das fast farblose Produkt wird aus MeOH umkristallisiert: farblose Kristalle, Ausb. 2.4 g (84%), Schmp. 72-73°C. - C₃₀H₃₂ClNO₆S (570.1) Ber. C 63.2 H 5.66 N 2.5 Gef. C 63.1 H 5.52 N 2.4. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3000-2790 (CH), 1735 cm⁻¹ (COO). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.15-1.30 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.25-1.85 (m; 6H, CH₂), 2.15-2.45 (m; 2H, CH₂), 2.55-2.80 (m; 2H, CH₂), 3.90-4.15 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 4.00 (s; 3H, OCH₃), 6.85-7.05 (m; 2H arom.), 7.15-7.55 (m; 8H arom.), 7.85 (s; 1H arom.).

6-[3-Chlor-1-ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol-5-yl]-hexansäure-Ethylester (30)

Zu einer Suspension von 2.4 g (80 mmol) NaH (80proz. in Paraffin) in 20 ml DMF wird bei 0°C eine Lösung von 4 mmol **29** in 5 ml DMF getropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. werden unter Eiskühlung 12.6 g (80 mmol) EtI portionsweise zugegeben, dann wird 1 h gerührt. Die Mischung wird in 100 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit 20 ml ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, und die Lösungsmittel werden abdestilliert. Das verbleibende Öl wird sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 2:8) gereinigt, das fast farblose Produkt aus EtOH umkristallisiert: farblose Kristalle, Ausb. 1.65 g (90%), Schmp. 65-67°C. - C₂₆H₃₂ClNO₄ (458.0) Ber. C 68.2 H 7.04 N 3.1 Gef. C 68.2 H 7.14 N 3.1. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2990-2820 (CH); 1730 cm⁻¹ (COO). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.10-1.35 (2t; J = 7.5 Hz, 6H, CH₂-CH₃), 1.45-1.90 (m; 6H, CH₂), 2.25-2.45 (m; 2H, CH₂), 2.60-2.90 (m; 2H, CH₂), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 3.95 (s; 3H, OCH₃), 4.05-4.30 (q; J = 7.5 Hz, 4H, CH₂-CH₃), 6.80 (s; 1H arom.), 7.10, 7.45 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 7.40 (s; 1H arom.).

6-[3-Chlor-1-ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol-5-yl]-hexan-1-ol (31)

3.5 mmol **30** werden in 70 ml absol. Toluol gelöst und bei -78°C tropfenweise mit 4.2 ml (4.2 mmol) DIBAH (1.0 M in Hexan) versetzt. Es wird 1 h bei -78°C gerührt, mit 15 ml ges. Seignettesalzlösung zersetzt und auf Raumtemp gebracht. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 20 ml Ether ausgeschüttelt, die org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wird sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 2:8) gereinigt, das fast farblose Produkt aus EtOH umkristallisiert: farblose Kristalle, Ausb. 1.03 g (71%), Schmp. 100-102°C. - C₂₄H₂₈ClNO₃ (414.0) Ber. C 69.6 H 6.82 N 3.4 Gef. C 69.2 H 6.55 N 3.5. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2940-2860 (CH); 1725 cm⁻¹ (CHO). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.10-1.25 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.35-1.80 (m; 6H, CH₂), 2.30-2.55 (m; 2H, CH₂), 2.60-

2.80 (m; 2H, CH₂), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 3.90-4.15 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.80 (s; 1H arom.), 7.05, 7.40 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 7.35 (s; 1H arom.), 9.85 (m; 1H, CHO).

Nitromethan-Additionen

0.5 mmol **31** werden in 1 ml Nitromethan gelöst und mit 40 mg NH₄OAc versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter DC-Kontrolle (SiO₂, Essigester/Petrolether 3:7, R_F = 0.4) bei 65°C gerührt. Nach 30 min wird der Ansatz auf Raumtemp. gekühlt und die Hälfte des Ansatzes mit 5 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung und 2 x 5 ml Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das verbleibende Öl sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 3:7) gereinigt.

7-[3-Chlor-1-ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol-5-yl]-nitrohept-1-en

R_F = 0.5, farblose Kristalle, Ausb. 40 mg (35%), Schmp. 98-99°C (EtOH). - C₂₅H₂₉ClN₂O₄ (457.0). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970-2825 cm⁻¹ (CH). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.20-1.35 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.55-1.80 (m; 6H, CH₂), 2.20-2.40 (m; 2H, CH₂), 2.65-2.90 (m; 2H, CH₂), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 3.95 (s; 3H, OCH₃), 4.00-4.25 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 6.85 (s; 1H arom.), 7.05-7.20 (m; 3H, Teil AA'BB'-System; Teil AB-System), 7.35-7.55 (m; 4H arom., Teil AA'BB'-System; Teil AB-System). - MS: m/z (%) = 457 (46) [M⁺], 409 (6) [M - HNO₂]⁺.

Die andere Hälfte wird mit 0.25 ml (0.5 mmol) Triton B (35proz. in MeOH) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter DC-Kontrolle 15 min bei Raumtemp. gerührt und analog aufgearbeitet, sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 3:7).

7-[3-Chlor-1-ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol-5-yl]-1-nitro-2-nitromethyl-heptan (32)

R_F = 0.35, farblose Kristalle, Ausb. 110 mg (42%), Schmp. 84°C (EtOH). - C₂₆H₃₂ClN₃O₆ (518.0) Ber. C 60.3 H 6.23 N 8.1 Gef. C 60.6 H 6.25 N 7.9. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980-2860 (CH); 1555 cm⁻¹ (NO). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.10-1.25 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.35-1.80 (m; 9H, 4 CH₂, CH(CH₂-NO₂)₂), 2.60-2.85 (m; 2H, CH₂), 3.85 (s; 3H, CH₃), 3.90 (s; 3H, CH₃), 3.90-4.15 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.45-4.60 (m; 4H, CH₂-CH-CH₂), 6.75 (s; 1H arom.), 7.00, 7.40 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 7.35 (s; 1H arom.). - MS: m/z (%) = 518 (100) [M⁺].

Alternative Reaktion

0.5 mmol **31** werden in 1 ml Nitromethan gelöst und mit 0.5 ml (1 mmol) Triton B (35proz. in MeOH) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter DC-Kontrolle bei 65°C gerührt. Nach 30 min wird eine Hälfte des Ansatzes mit 5 ml einer gesättigten NH₄Cl-Lösung und 2 x 5 ml Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das verbleibende Öl sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 3:7) gereinigt. Die fast farblosen Produkte werden aus EtOH umkristallisiert.

30 min-Ansatz, 1. Fraktion (R_F = 0.35): 35 mg (27%) **32**.

30 min-Ansatz, 2. Fraktion (R_F = 0.25):

7-[3-Chlor-1-ethyl-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-indol-5-yl]-1-nitroheptan-2-ol

Farblose Kristalle, Ausb. 51 mg (43%), Schmp. 81-82°C (EtOH). - C₂₅H₃₁ClN₂O₅ (475.0) Ber. C 63.2 H 6.58 N 5.9 Gef. C 62.6 H 6.50 N 6.3. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600-3200 (OH); 1555 cm⁻¹ (NO). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.10-1.25 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.30-1.90 (m; 8H, CH₂), 2.40-

2.50 (m; 1H, OH, aust.), 2.55-2.85 (m; 2H, CH₂), 3.80 (s; 3H, OCH₃), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.90-4.10 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.15-4.40 (m; 3H, CH₂-CH-OH), 6.75 (s; 1H arom.), 7.00, 7.40 (AA'BB'-System; J = 9 Hz, 4H arom.), 7.35 (s; 1H arom.).- EI-MS: m/z (%) = 413 (100) [M - CH₃NO₂]⁺; PI-FDMS: m/z (%) = 475 (100) [M⁺].

Die andere Hälfte wird weitere 2.5 h unter DC-Kontrolle bei 65°C gerührt und die Reaktionsmischung analog aufgearbeitet, einziges Produkt: 75 mg (58%) 32.

6-[6-Acetoxy-2-(4-acetoxyphenyl)-3-chlor-1-ethyl-indol-5-yl]-hexan-1-ol (33b)

Zu einer Lösung aus 1.0 g (2.5 mmol) 31 in 25 ml absol. CH₂Cl₂ werden bei -78°C 2.5 g (10 mmol) BBr₃ in 10 ml CH₂Cl₂ getropft. Man läßt langsam auf 0°C kommen, gießt in 100 ml Essigester und schüttelt mit 200 ml 2proz. NaHCO₃-Lösung aus. Nach Dekantieren vom unlöslichen Rückstand wird die wäßrige Phase mit 2 x 100 ml Essigester extrahiert, die org. Phasen werden mit 2 x 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

33a wird ohne Isolierung^{15,19,20} aus dieser Lösung zu 33b umgesetzt: Die Lösungsmittel werden bis aus ca. 20 ml abdestilliert, 10 ml wasserfreies Pyridin werden hinzugefügt, und restlicher Essigester wird bei 40°C entfernt. Unter Eiskühlung wird 1 ml Acetanhydrid zugetropft, dann wird 1 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Mischung auf 50 g Eis geschüttelt, mit 50 ml Ether versetzt und mit 2 x 50 ml N-HCl sowie 2 x 50 ml ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das verbleibende Öl sc (SiO₂, Essigester/Petrolether 3:7) gereinigt.

Zunächst werden 80 mg (7%) einer Acetoxy-methoxy-Verbindung (R_F = 0.35) als fast farbloses Öl isoliert: C₂₅H₂₈ClNO₄ (442.0).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1760 (COO); 1725 cm⁻¹ (CHO).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.10-1.25 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.35-1.90 (m; 6H, CH₂), 1.95-2.20 (m; 2H, CH₂), 2.35 (s; 3H, OC-CH₃), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.85-4.15 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 7.00-7.15 (m; 2H arom.), 7.25-7.45 (m; 3H arom.), 7.50-7.75 (m; 1H arom.), 9.80 (s; 1H, CHO).- MS: m/z (%) = 441 (54) [M⁺], 399 (100) [M - CH₂=C=O]⁺.

Dann werden 60 mg (5%) 33b (R_F = 0.25) als fast farbloses Öl isoliert: C₂₆H₂₈ClNO₅ (470.0).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1760 (COO); 1725 cm⁻¹ (CHO).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.15-1.30 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.45-1.85 (m; 6H, CH₂), 1.95-2.15 (m; 2H, CH₂), 2.30 (s; 6H, OC-CH₃), 2.60-2.85 (m; 2H, CH₂), 3.90-4.10 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 7.00-7.15 (m; 1H arom.), 7.20-7.35 (m; 3H arom.), 7.45-7.60 (m; 2H arom.), 9.85 (s; 1H, CHO).- MS: m/z (%) = 469 (70) [M⁺], 427 (100) [M - CH₂=C=O]⁺.

Literatur

- 1 K. Weinhardt, M.B. Wallach, M. Marx, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 694-694.
- 2 E. Ehrensperger, Dissertation, Universität Regensburg, **1992**.

- 3 E. von Angerer, H. Birnboeck, N. Knebel, *Anti Cancer Drug Design* **1989**, *4*, 21-35.
- 4 M. Koch, Dissertation, Universität Regensburg, **1993**.
- 5 N. Martin, M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Rev. R. Acad. Cienc. Exactas, Fis. Nat. Madrid* **1987**, *81*, 281-298; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 8011q.
- 6 R.A. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 47-53.
- 7 T.M. Khannanov, G.K. Yakomazova, *Izv. Vysshikh Uchebn. Zavedenii, Khim. i Khim. Tekhnol.* **1964**, *7*, 237-239; *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 10578e.
- 8 K.S. Romyantseva, N.P. Romyantsev, *Zh. Org. Khim.* **1968**, *4*, 533-534; *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 104648n.
- 9 S. Mahboobi, G. Grothus, W. Meindl, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- 10 S. Durani, A.K. Agarwal, R. Saxena, B.S. Setty, R.C. Gupta, P.L. Kole, S. Ray, N. Anand, *J. Steroid Biochem.* **1979**, *11*, 67-77.
- 11 G. Grothus, Dissertation, Universität Regensburg, **1993**.
- 12 A. Dornow, F. Boberg, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *578*, 101-112.
- 13 F.C. Escibano, M.P.D. Alcántara, A. Gómez-Sánchez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6001-6004.
- 14 D. Seebach, E.W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* **1979**, *33*, 1-18.
- 15 E. von Angerer, J. Prekajac, J. Strohmeier, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1439-1447.
- 16 E. Wenkert, P.D.R. Moeller, S.R. Piettre, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3404-3409.
- 17 F.A. Carey, H.S. Tremper, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 758-761.
- 18 H. Benhaoua, J.-C. Piet, R. Danion-Bougot, L. Toupet, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 325-338.
- 19 E. von Angerer, J. Strohmeier, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 131-136.
- 20 E. von Angerer, N. Knebel, M. Kager, B. Ganß, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2635-2640.
- 21 T.W. Greene, P.G.M. Wuts in: *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Edition, Wiley & Sons Inc., **1991**, 146-149.
- 22 A. Gouyette, R. Reynaud, J. Sadet, M. Baillagé, C. Gansser, S. Cros, F. Le Goffic, J.-B. Le Pecq, C. Paoletti, C. Viel, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1980**, *15*, 503-510.
- 23 vgl. R. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 485-489.
- 24 Organikum, 18. Aufl. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, S. 453.
- 25 G.P. Schiemenz, H. Engelhard, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 195-198.
- 26 G. Scapini, B. Tornetta, G. Pappalardo, A. Bernadini, *Boll. Sedute Accad. Gioenia Sci. Natur. Catania* **1968**, *9*, 497-506; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 21594y.

[Ph 184]