

LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

JAHRGANG 1984 · HEFT 3 · SEITE 409 – 622

Dieses Heft wurde am 12. März 1984 ausgegeben

Synthesen antimikrobieller biskationischer 2-(Phenoxyphenyl)-indole und -1-benzofurane

Otto Dann*, Jürgen Ruff¹⁾, Hans-Peter Wolff²⁾ und Helmut Griefmeier³⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie,
Lehrstuhl für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Schuhstraße 19, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 16. Juni 1983

Zehn 2-(Phenoxyphenyl)indole und vier 2-(Phenoxyphenyl)-1-benzofurane mit endständigen Amidinium- oder Imidazolium-Gruppen wurden im Hinblick auf wachstumshemmende Eigenschaften synthetisiert.

Syntheses of Antimicrobial Biscationic 2-(Phenoxyphenyl)indoles and -1-benzofurans

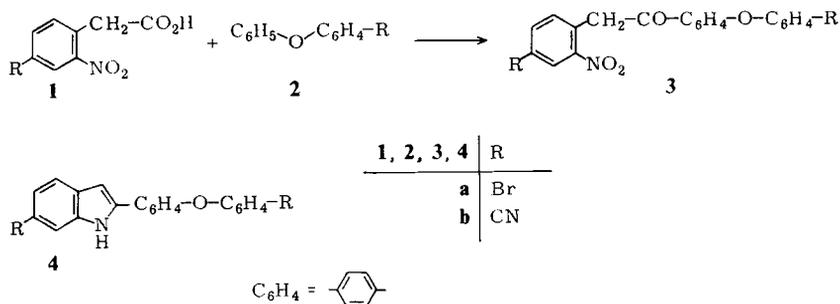
Ten 2-(phenoxyphenyl)indoles and four 2-(phenoxyphenyl)-1-benzofurans with terminal amidinium or imidazolium groups were synthesized in respect to growth inhibiting properties.

Die *in vitro*^{4,5)} ausgeprägte antimikrobielle Wirksamkeit von 2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]indol-6-carboxamidin-dihydrochlorid (**12a**), dessen erste Darstellungsweise³⁾ nach Fischer nicht befriedigen konnte, forderte dazu heraus, weitere Indolring-schlußverfahren für die Synthese dieses und verwandter Diamidine mit „Phenoxyerweiterung“⁶⁾ zu erproben, um über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen mehr zu erfahren.

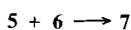
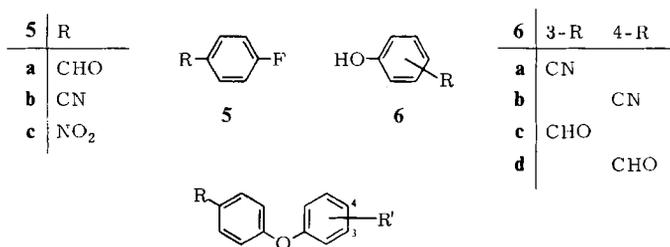
In Fortführung früherer Versuche⁵⁾ kondensierten wir¹⁾ zunächst **1a** mit **2a** in flüssigem Fluorwasserstoff⁷⁾ zu **3a**, das beim Indolringschluß in siedendem Eisessig mit Zinkstaub **4a** ergab.

Der anschließend notwendige, übliche Austausch von Bromid durch Cyanid mit Kupfer(I)-cyanid (**4a** → **4b**) konnte nur in kleinen Ansätzen durchgeführt werden. Deshalb wurde die analoge Reaktionsfolge mit anfänglich bereits vorhandener Nitrilgruppe erprobt: **1b** + **2b** → **3b** → **4b**. Die Bereitstellung von **1b** durch Nitrieren von (4-Cyanphenyl)essigsäure gelang zwar befriedigend, nachdem für deren Herstellung durch partielle Hydrolyse von 4-Cyanbenzylcyanid eine

sicher reproduzierbare Verfahrensweise erarbeitet worden war¹⁾, aber danach enttäuschte die geringe Ausbeute an **4b** bei der Kondensation in Fluorwasserstoff, verursacht durch den reaktionsverlangsamenden Einfluß der Nitrilgruppe in **2b** und die Hydrolysierbarkeit der Nitrilgruppen.



Umso willkommener war deshalb die Beobachtung^{2,1)}, daß sich der von *Cadogan*⁸⁾ angegebene, recht vielseitig verwendbare⁹⁾ Ringschluß von 2-Nitrostilben-Derivaten in siedendem Triethylphosphit zu 2-Phenylindol-Derivaten auch vorzüglich zur Darstellung von 2-(Phenoxyphenyl)indol-Derivaten eignet. Für die Bereitstellung der verschiedenen 2-Nitrostilben-Derivate bot sich die Wittig-Reaktion an.

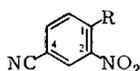
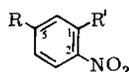


7	R	3-R'	4-R'
5a + 6b } a	CHO		CN
5b + 6d } a	CHO	CN	
5a + 6a } b	CHO	CN	
5b + 6c } c	CN	CHO	
5a + 6d } d	CHO		CHO
7a } e	CH ₂ OH		CN
f	CH ₂ Cl		CN
g	CH ₂ -P [⊕] (C ₆ H ₅) ₃	Cl [⊖]	CN

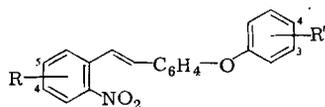
Da 4-Fluorbenzaldehyd verfügbar ist, bewährte es sich, die Carbonylfunktion in die Phenoxyphenylbausteine **7a–d** zu verlegen, umso mehr als sich diese Aldehyde mit **8a**^{12,13,14)} in Gegenwart von Piperidin¹⁰⁾ in der Schmelze – optimal bei 100°C während 18–24 h¹¹⁾ – bequem und ergiebig zu den 2-Nitrostilben-Derivaten **10a–f**, **11** kon-

densieren ließen. Bei Umsetzung mit **9a**, welchem die zweifache Aktivierung der Methylgruppe fehlt, sind die Ausbeuten schlechter.

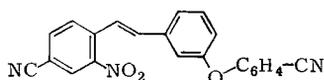
Die Veretherungen von 4-Fluorbenzaldehyd (**5a**) und 4-Fluorbenzonnitril (**5b**) mit **6a–d** zu **7a–d** verliefen gut in siedendem Dimethylformamid mit zugesetztem Kaliumcarbonat. Da weder **8b** noch **8c** mit Triphenylphosphan, wohl wegen sterischer Hinderung, reagierten²⁾, mußte das auf dem Wege **8b** → **8c** → **8d** bereitete Phosphonat zur Umsetzung **7a** + **8d** → **10a** eingesetzt werden. Das für die umgekehrte Wittig-Reaktion, **7g** + **8g** → **10a**, begehrte 4-Formyl-3-nitrobenzonnitril¹⁴⁾ (**8g**) konnte mit der Kröhnke-Reaktion auf dem Wege **8b** → **8c** → **8f** → **8g** erhalten werden²⁾. Das bisher nicht bekannte 3-Formyl-4-nitrobenzonnitril (**9d**) ließ sich durch die Reaktionsfolge **9b** → **9c** → **9d** darstellen¹⁵⁾.

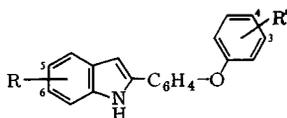
**8****9**

8	R	9	R	R'
a	CH ₃	a	CN	CH ₃
b	CH ₂ Cl	b	NH ₂	CH ₂ OH
c	CH ₂ I	c	CN	CH ₂ OH
d	CH ₂ -PO(OC ₂ H ₅) ₂	d	CN	CHO
8b → e	CH ₂ -N [⊕] C ₅ H ₅ Cl [⊖]			
f	CH=N(O)-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂			
g	CHO			

**10**

10	4-R	5-R	3-R'	4-R'
7a + 8a ; 7a + 8d ; 7g + 8g → a	CN			CN
7a + 9a ; 7g + 9d → b		CN		CN
7b + 8a ; 7b + 8d → c	CN		CN	
7b + 9a → d		CN	CN	
7d + 8d → e	CN			CHO
7d + 8a → f	CN			CH=CH- 

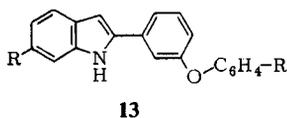
**7c** + **8a** → **11**



4, 12

	5-R	6-R	3-R'	4-R'
10a → 4b		CN		CN
12a		Am		Am
b		Im		Im
10b → c	CN			CN
d	Am			Am
e	Im			Im
10c → f		CN	CN	
g		Am	Am	
h		Im	Im	
10f → i	CN			
k	Am			
l	Im			

Am =  Cl[⊖] Im =  Cl[⊖]



13

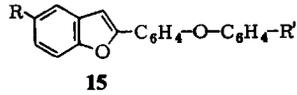
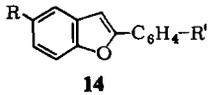
	13	R
11 → a		CN
b		Am
c		Im

2-(Phenoxyphenyl)-1-benzofurane³⁾

Die Schlüsselreaktion stellte die überraschend glatt verlaufende Diazotierung und Verkochung **14a**¹⁶⁾ → **14b** und **14c**¹⁷⁾ → **14d** dar, nachdem Ringschlußversuche mit **16** nicht zum Ziele führten³⁾.

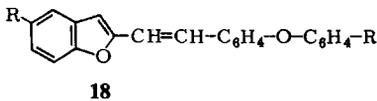
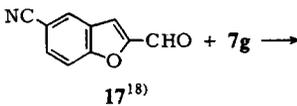
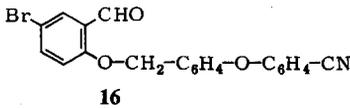
Struktur und biologische Eigenschaften

Die Überlegenheit der Amidinium-Verbindungen (Am-Verbindungen) gegenüber den Imidazolium-Verbindungen (Im-Verbindungen) bei eukaryontischen Mikroorganismen⁴⁾, welche bei Trypanosomen der *T. brucei*-Gruppe regelmäßig beobachtet wird, spricht dafür, daß bei der Gesamtwirksamkeit der Am-Verbindungen auch eine Hemmung von trypsinähnlichen Serinproteinasen beteiligt ist, welche bei den Im-Verbindungen fehlt^{19,20)}. Bei der Hemmung von Trypsin macht sich im Vergleich zum nicht „phenoxyerweiterten“, linearen und planaren 2-(4-Amidinophenyl)indol-6-carb-



14	R	R'
a	CN	NH ₂ ¹⁶⁾
b	CN	OH
c	Br	NH ₂ ¹⁷⁾
d	Br	OH

15	R	R'
14b + 5b → a	CN	CN
b	Am	Am
c	Im	Im
14b + 5c → d	CN	NO ₂
e	CN	NH ₂
14d + 5b → f	Br	CN



18	R
a	CN
b	Am
c	Im

oxamidin (DAPI) mit einem Wert für $KI = 5 \mu\text{mol}$ ^{19,20)} die zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung durch die „Phenoxyerweiterung“ am deutlichsten bemerkbar für das besonders exponierte Sauerstoffatom im *m*-verknüpften **13b** ($KI = 0.5 \mu\text{mol}$)²⁰⁾ und bleibt noch deutlich in den *p*-verknüpften **12d** ($KI = 1.3 \mu\text{mol}$)²⁰⁾, **12a** ($KI = 1.6 \mu\text{mol}$)²⁰⁾ und **12g** ($KI = 1.6 \mu\text{mol}$)²⁰⁾. Durch Vergleich von **12d** mit dem isosteren **15b** ($KI = 2.5 \mu\text{mol}$)²⁰⁾ sowie durch **18b** ($KI = 0.9 \mu\text{mol}$)²⁰⁾ zeigt sich, daß die Wasserstoffbrückenbindung über den Sauerstoff des 1-Benzofurans in der „Reaktionstasche“ des Trypsins hinter derjenigen des Indolstickstoffs zurückbleibt. Jedoch bringt die mit etwa 117° gewinkelte Diphenyloxidstruktur nicht nur über das Sauerstoffatom eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung ein, sondern auch eine sehr leicht mögliche *Änderung der Konformation*²⁵⁾, welche sich bei höheren Konzentrationen in nichtlinearer Kinetik bei Serinproteinasen^{19,20)} und bei onkornaviraler DNA-Polymerase³¹⁾ äußert sowie bei der Anlagerung an AT-reiche DNA ohne Erhöhung der Fluoreszenzausbeute²⁷⁾ und ohne Bänderung bei der Chromosomenfärbung nach *Schnedl*^{26,28,29,30)}.

Bei Chemotherapieversuchen an der Maus^{32,33,34)} bewirkte gegen Leukämiezellen³⁴⁾ weder **12a** (NSC 240898) mit $3 \times 6.25 \text{ mg/kg}$ i. p. bei L 1210 noch das verträglichere **12b** (NSC 278998) mit $2 \times 100 \text{ mg/kg}$ i. p. bei P 388 eine Lebenszeitverlängerung.

Der *Weltgesundheitsorganisation* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für laufende finanzielle Unterstützung und der *Stiftung Volkswagenwerk* für eine Spende zur Einrichtung eines Biologischen Prüfungslaboratoriums. Für Chemikalienspenden sind wir insbesondere der *BASF AG*, der *Bayer AG* und der *Hoechst AG* verbunden. Im Rahmen der Technischen Entwicklungshilfe konnte das *Bundesministerium für Wirtschaftliche Zusammenarbeit*, Bonn, die Untersuchungen durch die *Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit*, Eschborn, in dankenswerter Weise entscheidend fördern.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – Analysen: Prof. Dr. *H. Malissa* (vormals *A. Bernhardt*, Elbach) und Dr. *F. Pascher* (Bonn). – IR: Perkin-Elmer-Infrakord, Modell 137 und Modell 457. – Massenspektren⁴⁸⁾: Varian-Atlas-Geräte CH 4 und MAT 311 A. – Molmassen: Dampfdruckosmometer der Fa. Knauer, Berlin; als Lösungsmittel diente Aceton. – Chlorid-Titration: Titrigraph der Fa. Radiometer mit 0.1 N AgNO₃. – Dünnschichtchromatographie (DC): Fließmittel Toluol/Aceton (9: 1), sofern nichts anders angegeben wird. Auswertung: Fluotest-Gerät („Original Hanau“); Sprühreagenzien: 0.04proz. wäßrige Lösung von Natriumfluorescein, sofern nichts anderes angegeben wird. A = Ehrlichs Reagens; B = 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung.

(4-Cyanphenyl)essigsäure: 10.0 g (70 mmol) fein verriebenes 4-Cyanbenzylcyanid wurden mit 50 ml konz. Salzsäure angeteigt. Dann wurden noch 50 ml konz. Salzsäure zugegeben. Die Suspension wurde unter Umrühren innerhalb von 3 min zum Kochen gebracht, 4 min weitergekocht und anschließend im Eisbad unter Umschwenken 4 min lang abgekühlt. Der abgesaugte Niederschlag wog nach viermaligem Waschen mit 25 ml eiskaltem Wasser 4.5–5.2 g (40–46%) und schmolz bei 147–150 °C. Nach dem Umlösen aus Ethanol erhielt man farblose Kristallschuppen vom Schmp. 150–151 °C (Lit.³⁵⁾ 150 °C).

(4-Cyan-2-nitrophenyl)essigsäure (**1b**): In die Mischung von 8 ml rauchender Salpetersäure ($d = 1.52$) und 18 ml konz. Schwefelsäure wurden bei –5 bis 0 °C 5.2 g (32 mmol) (4-Cyanphenyl)essigsäure unter Rühren innerhalb von 30 min in kleinen Anteilen eingetragen. Bei 5–10 °C wurde noch 2 h weitergerührt und der Ansatz auf ca. 200 g zerstoßenes Eis gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit eiskaltem Wasser neutral gewaschen. Man erhielt 5.3 g (80%) Rohprodukt vom Schmp. 194–197 °C. Nach Umlösen aus 50proz. Ethanol fielen 4.5 g (68%) **1b** als farblose Schuppen vom Schmp. 196–198 °C (Zers.) an. – IR (KBr): 3220 (OH), 2260 (CN), 1720 (CO), 1540 und 1530 cm⁻¹ (NO₂).

C₉H₆N₂O₄ (206.2) Ber. N 13.59 Gef. N 13.56 (Molmasse 211.1)

4'-Brom-4-(4-bromphenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (**3a**): 5.2 g (20 mmol) (4-Brom-2-nitrophenyl)essigsäure³⁶⁾ (**1a**) und 6.25 g (25.0 mmol) 4-Bromdiphenylether³⁷⁾ (**2a**) wurden analog den Angaben in Lit.³⁸⁾ (dort unter **30**) in 80 ml HF⁷⁾ bei 45–50 °C 30 h umgesetzt. Man erhielt 5.1 g (52%) gelbliche Kristallnadeln vom Schmp. 170–172.5 °C (aus Benzol/Cyclohexan, 1: 1, unter Zusatz von Kohle); $R_F = 0.62$ (dunkler Fleck nach Besprühen). – IR (KBr): 1670 (CO), 1520 und 1335 (NO₂), 1220 cm⁻¹ (O).

C₂₀H₁₃Br₂NO₄ (491.2) Ber. C 48.91 H 2.67 Br 32.5

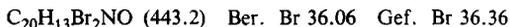
Gef. C 49.25 H 2.71 Br 32.5 [Molmasse 489, 491, 493 (MS)]

4-Phenoxybenzonnitril (**2b**): Darstellung nach Lit.³⁹⁾, jedoch unter Verwendung von Chinolin und Verkürzung der Reaktionszeit auf 7–8 h; Ausb. 60% farblose Kristalle vom Schmp. 46–48 °C (Lit.³⁹⁾ 46 °C).

4'-Cyan-4-(4-cyanphenoxy)-2'-nitrodesoxybenzoin (3b): 2.06 g (10.0 mmol) **1b** und 2.54 g (13.0 mmol) **2b** wurden in 30 ml HF⁷⁾ wie bei **3a** 20 h umgesetzt. Das schmierige Rohprodukt wurde auf eine Kieselgel-40-Säule gegeben und mit Benzol/Aceton (9:1) eluiert. Nach Eindampfen des Eluats erhielt man 0.3 g (8%) eines farblosen Pulvers vom Schmp. 207–213 °C; $R_F = 0.55$ (dunkler Fleck nach Besprühen). – IR (KBr): 2225 und 2235 (CN), 1675 (CO), 1530 und 1350 (NO₂), 1240 cm⁻¹ (O).



6-Brom-2-[4-(4-bromphenoxy)phenyl]indol (4a): Die siedende Lösung von 4.9 g (10 mmol) **3a** in 200 ml Eisessig wurde in kleinen Anteilen mit 14.4 g (220 mmol) Zinkstaub versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Aus der heiß filtrierten Lösung fielen beim Erkalten farblose Kristallschuppen aus. Man erhielt 3.8 g (86%) **4a** vom Schmp. 204–206 °C; $R_F = 0.68$ (hellblau fluoreszierend). – IR (KBr): 3600 (NH), 1250 cm⁻¹ (O).



2-[4-(4-Cyanphenoxy)phenyl]indol-6-carbonitril (4b). – a) Aus **4a**: 2.0 g (4.5 mmol) **4a** wurden mit 4.0 g (45 mmol) Kupfer(I)-cyanid in 16 ml Chinolin analog den Angaben in Lit.¹⁸⁾ (dort unter **5g**) umgesetzt. Man erhielt 1.3 g graubraunes Rohprodukt vom Schmp. 245–255 °C, welches in Toluol/Aceton (8:2) über eine Aluminiumoxid-Säule (8 × 2.5 cm) gereinigt und mit demselben Lösungsmittel eluiert wurde. Durch Kontrolle mittels DC wurden im Vorlauf Verunreinigungen abgetrennt. Nach Einengen des Eluats auf ca. 10 ml fiel 1 g (66%) **4b** in farblosen Nadeln vom Schmp. 258–260 °C an; $R_F = 0.56$ (hellblau fluoreszierend, violett nach Besprühen mit A). – Fluoreszenz in DMF: $v_{\max} = 25.5 \cdot 10^3 \text{ cm}^{-1}$.

b) Aus **3b**: Darstellung analog **4a**. Die heiß filtrierte Reaktionslösung wurde in Wasser gegossen, wobei 66% Rohprodukt vom Schmp. 250–260 °C erhalten wurden.

c) Aus **10a**: 7.35 g (20.0 mmol) **10a** wurden in 60 ml Triethylphosphit suspendiert und unter Stickstoff 20 h unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene feinkristalline Fällung wurde durch 3–4stdg. Kühlen im Eisbad vervollständigt, abgesaugt und zweimal mit je 3 ml eiskaltem Ethanol nachgewaschen. Man erhielt 2.5–3.8 g (37–57%) gelbe Substanz vom Schmp. 261–264 °C. Von dem Filtrat wurden i. Vak. ca. 50 ml abdestilliert. Den erkalteten Destillationsrückstand verührte man mit 25 ml eiskaltem absol. Ethanol, rührte 30 min im Eisbad, saugte den gelben Niederschlag ab und wusch ihn zweimal mit 5 ml eiskaltem Ethanol. Man erhielt 1.4–1.99 g (21–28%) gelbes Pulver vom Schmp. 257–260 °C (Lit.⁵⁾ 200–240 °C). Die Gesamtausb. betrug 4.4–5.2 g (66–78%). Beim Umlösen einer Probe der Erstfällung aus DMF fielen farblose, verfilzte Kristallnadeln vom Schmp. 264–265 °C an; R_F identisch mit dem nach a) hergestellten Produkt. – IR (KBr): 3330 (NH), 2225 und 2215 (CN), 1230 cm⁻¹ (O).



Analog Methode c) wurden folgende Verbindungen hergestellt, deren Daten in Tab. 1 aufgeführt sind:

2-[4-(4-Cyanphenoxy)phenyl]indol-5-carbonitril (12c): Aus **10b**. – Fluoreszenz in DMF: $v_{\max} = 26.7 \cdot 10^3 \text{ cm}^{-1}$.

2-[4-(3-Cyanphenoxy)phenyl]indol-6-carbonitril (12f): Aus **10c**.

4,4'-Bis(6-cyan-2-indolyl)diphenylether (12i): Aus **10f**.

2-[3-(4-Cyanphenoxy)phenyl]indol-6-carbonitril (13a): Aus **11**.

3-Hydroxybenzonitril¹⁾ (6a): 24.2 g (200 mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd, 16.0 g (230 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 24.5 g (360 mmol) Natriumformat wurden in 35 ml 100proz. Ameisensäure 1 h unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wurde in 1.5 l Eis/Wasser gegos-

sen. Nach einigen Stunden wurde erschöpfend ausgeethert und die mit Wasser neutral gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Etherlösung i. Vak. eingedampft. Man erhielt 21–22 g (89–92%) beige Kristalle vom Schmp. 77–79 °C (Lit.⁴⁰ 82 °C).

3-(4-Formylphenoxy)benzonnitril (7b): 17.9 g (150 mmol) **6a** und 18.6 g (150 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd (**5a**) wurden in 120 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 21 g wasserfreiem Kaliumcarbonat wurde die Suspension unter Stickstoff 3 h unter Rühren bei 155–160 °C im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten goß man in 450 ml 2 N NaOH und rührte 30 min. Der entstandene kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, in 800 ml Eis/Wasser 30 min gerührt, wieder abgesaugt und mit eiskaltem Wasser neutral gewaschen. Man erhielt 31.9 g (95%) feine, gelbe Kristalle vom Schmp. 90–92 °C. Nach Umlösen aus Ethanol fielen 26.7 g (80%) grobe Kristalle vom Schmp. 92–93 °C an; $R_F = 0.76$ (oranger Fleck nach Besprühen mit B). – IR (KBr): 2230 (CN), 1680 (CO), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$ (223.2) Ber. N 6.28 Gef. N 6.28 (Molmasse 226.8)

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

4-(4-Formylphenoxy)benzonnitril (7a): a) Aus **5a** und **6b**⁴¹⁾. – b) Aus **5b**⁴²⁾ und **6b**; gelbe Kristalle, Schmp. 88–90 °C (aus Ethanol), Ausb. 72%, $R_F = 0.74$ (B). – IR (KBr): 2220 (CN), 1680 (CO), 1235 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$ (223.2) Ber. N 6.28 Gef. N 6.28 (Molmasse 234.5)

4-(3-Formylphenoxy)benzonnitril (7c): Aus **5b**⁴²⁾ und **6c**⁴³⁾; Schmp. 62–64 °C, Ausb. 35%. – IR (KBr): 2225 (CN), 1775 (CO), 1250 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$ (223.2) Gef. [Molmasse 223 (MS)]

4-(4-Formylphenoxy)benzaldehyd (7d): Aus **5a** und **6d**; gelbe Kristalle, Schmp. 68–70 °C (aus Ethanol), Ausb. 82%, $R_F = 0.65$ (B). – IR (KBr): 1660 (CO), 1230 cm^{-1} (O).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (226.2) Ber. C 74.33 H 4.45
Gef. C 74.21 H 4.51 (Molmasse 230.1)

4-(4-Hydroxymethylphenoxy)benzonnitril (7e): Zu einer Lösung von 1.14 g (30.0 mmol) Natrium-tetrahydroborat in 60 ml Wasser tropfte man rasch unter Rühren die Lösung von 13.4 g (60 mmol) **7a** in 300 ml Methanol und rührte noch 30 min, bis nach DC die Reduktion beendet war. Man fügte unter Rühren 60 ml 2 N NaOH zu, erhitze kurz zum Sieden und goß die Lösung in 600 ml Eis/Wasser. Die kristalline Fällung wurde abgesaugt und mit eiskaltem Wasser neutral gewaschen. Man erhielt 12.0 g (89%) farblose Kristalle vom Schmp. 76–78 °C. Nach Umlösen aus Benzol/Cyclohexan (1:1) lag der Schmp. bei 79–80 °C; $R_F = 0.53$ (dunkler Fleck nach Besprühen). – IR (KBr): 3410 (OH), 2221 cm^{-1} (CN).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (225.3) Ber. N 6.22 Gef. N 6.23 (Molmasse 229.6)

4-(4-Chlormethylphenoxy)benzonnitril³⁾ (7f): Zu einer auf 0–5 °C abgekühlten Lösung von 11.3 g (50 mmol) **7e** in 250 ml absol. Ether, der 5 Tropfen über Kaliumhydroxid getrocknetes Pyridin enthielt, tropfte man unter Rühren innerhalb von 1 h eine Lösung aus 11.5 g (100 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid in 30 ml Ether, wobei die Temp. von 5 °C nicht überschritten werden durfte. Man rührte noch 3 h weiter bei Raumtemp., schüttelte zweimal mit 200 ml Wasser, einmal mit 200 ml 2 N NaOH und viermal mit je 200 ml Wasser aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Etherlösung wurde i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Zugabe von wenig eiskaltem Ethanol. Man erhielt 10.3 g (85%) farblose Kristalle vom Schmp. 84–85 °C; $R_F = 0.9$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (243.7) Ber. N 5.75 Gef. N 5.84 (Molmasse 236.4)

4-(4-Cyanphenoxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid (7g): Aus **7f** analog den Angaben in Lit.¹⁸⁾ (dort unter **7g**); farblose Kristalle, Schmp. 261 – 263 °C, Ausb. 82%.



4-Cyan-2-nitrobenzyljodid²⁾ (8c): 19.0 g (125 mmol) wasserfreies Natriumiodid wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml getrocknetem Aceton gelöst. Dazu gab man 19.7 g (100 mmol) 4-Cyan-2-nitrobenzylchlorid⁴⁴⁾ und rührte den Ansatz 6 h. Nach Absaugen des ausgefallenen Natriumchlorids wurde das Filtrat i. Vak. bei Raumtemp. eingedampft. Der dunkelbraune Rückstand wurde 1 h in verdünnter Natrium-thiosulfatlösung suspendiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und noch feucht aus ca. 300 ml Ethanol unter Zusatz von Kohle und gelindem Erwärmen umgelöst. Man erhielt 27.5 g (76%) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 131 – 134 °C (Zers.).



Diethyl-(4-cyan-2-nitrobenzyl)phosphonat²⁾ (8d): 5.8 g (20 mmol) **8c** wurden in einer Mischung von 3.3 g (20 mmol) Triethylphosphit und 30 ml Toluol suspendiert und 1.5 h unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen im Eisbad schieden sich farblose Kristalle ab, welche abgesaugt und mit wenig eiskaltem Ether gewaschen wurden. Beim Einengen der Mutterlauge ließ sich weiteres Produkt gewinnen; Ausb. 4.7 g (79%), Schmp. 113 °C. Nach Umlösen aus Cyclohexan fielen farblose, federartige Kristalle vom Schmp. 113 – 114 °C an, $R_F = 0.15$ (dunkler Fleck nach Besprühen).



4-Formyl-3-nitrobenzonitril²⁾ (8g). – 1) **1-(4-Cyan-2-nitrobenzyl)pyridiniumchlorid (8e):** 39.3 g (200 mmol) 4-Cyan-2-nitrobenzylchlorid⁴⁴⁾ (**8b**) wurden unter Rühren 15 min in 150 ml über KOH getrocknetem Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen, hellgrauen Kristalle wurden abgesaugt und mit Ether gewaschen. Man erhielt 52 – 53 g (94 – 96%) **8e** vom Schmp. 205 °C (Zers.).

2) **Nitron (8f):** 56 g (200 mmol) **8e** wurden zusammen mit 38 g (200 mmol) *p*-(Dimethylamino)-nitrosobenzol-hydrochlorid in 400 ml Ethanol suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren tropfte man bei 0 – 5 °C 300 ml 2 N NaOH zu und ließ noch 1 h bei 5 – 10 °C rühren. Nach Zugabe von 200 ml eiskaltem Wasser wurde der Niederschlag abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Es resultierten 60 – 61 g (95 – 97%) dunkelrotes Nitron. Eine aus Ethanol umgelöste Probe ergab **8f** in dunkelroten Nadeln vom Schmp. 193 – 194 °C.

3) **8g:** 10 g (32 mmol) **8f** wurden in 160 ml 18proz. siedende Salzsäure eingetragen und genau 10 min gekocht. Durch Zugabe von Eis wurde sofort abgekühlt und das ausgefallene, dunkle Produkt abgesaugt. Durch Ausschütteln des Filtrats mit Ether und Eindampfen der Etherlösung i. Vak. wurde weiteres Produkt gewonnen. Nach Umlösen aus siedendem Wasser unter Zusatz von Kohle und Abkühlen im Dunkeln erhielt man 3.5 g (63%) gelb-rosa Kristallnadeln vom Schmp. 114 – 115 °C. Durch nochmaliges Umlösen einer Probe fiel **8g** in farblosen, filzigen Nadeln vom Schmp. 115.5 – 116.5 °C an (Lit.¹⁴⁾ 114 – 115 °C).

3-Hydroxymethyl-4-nitrobenzonitril¹⁵⁾ (9c): 4 g (24 mmol) 5-Amino-2-nitrobenzylalkohol⁴⁵⁾ (**9b**) wurden in einer Mischung aus 60 ml Wasser und 6 g konz. Schwefelsäure auf 0 – 5 °C abgekühlt und mit so viel Eisessig (ca. 30 ml) versetzt, daß eine klare Lösung entstand. Unter Rühren tropfte man eine Lösung von 1.8 g (26 mmol) Natriumnitrit in 45 ml Wasser zu, rührte noch 15 min und gab eine Spatelspitze Harnstoff zu. Die filtrierte Diazoniumsalzlösung tropfte man unter Rühren bei 0 – 5 °C in eine Lösung aus 5 g (55.8 mmol) Kupfer(I)-cyanid in 60 ml Wasser und 8.4 g (170 mmol) Natriumcyanid, rührte noch 1 h bei Raumtemp. und eine weitere Stunde bei 45 °C (Wasserbad). Man neutralisierte mit Natriumhydrogencarbonat, saugte den Niederschlag ab und reinigte ihn (in Aceton gelöst) über eine basische Aluminiumoxidsäule (20 × 6 cm). Man

erhielt 2.1 g (50%) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 127–128°C (aus Wasser; $R_F = 0.53$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_8H_6N_2O_3$ (178.2) Ber. C 53.94 H 3.39 N 15.72 Gef. C 53.15 H 3.37 N 15.79

*3-Formyl-4-nitrobenzonitril*¹⁵⁾ (**9d**): Aus **9c** analog den Angaben in Lit.¹⁸⁾ (dort unter **7i**); Reaktionszeit ca. 15 min. Man erhielt 1.3 g (67%) Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Eine aus wenig Wasser umgelöste Probe ergab farblose Kristalle vom Schmp. 124–125°C; $R_F = 0.75$ (gelber Fleck nach Besprühen mit B).

$C_8H_4N_2O_3$ (176.1) Ber. C 54.56 H 2.29 N 15.91
Gef. C 54.87 H 2.32 N 15.71 (Molmasse 179.3)

4-Cyan-4'-(4-cyanphenoxy)-2-nitrostilben (**10a**). – a) Aus *4-Methyl-3-nitrobenzonitril*^{44,46)} (**8a**) und **7a**: 8.1 g (50 mmol) **8a** und 11.2 g (50 mmol) **7a** wurden innig verrieben und in einem 100-ml-Erlenmeyerkolben tropfenweise und gleichmäßig mit 1 ml Piperidin befeuchtet. Der Kolben wurde mit einem Gummistopfen versehen, dessen Bohrung ein Glasrohr (15 × 0.5 cm) trug, und 24 h auf 100°C erhitzt (Trockenschrank). Die noch ca. 50°C warme Kristallmasse wurde mit 4 ml Eisessig und 16 ml Methanol versetzt, in einer Reibschale zu einer Suspension angeteigt und abgesaugt. Der Filterrückstand wurde noch einmal mit 20–30 ml Methanol verrieben, wieder abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Man erhielt 16–17 g (87–92%) gelbbraunes Produkt vom Schmp. 192–194°C. Aus DMSO resultierten feine, hellgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 194.5–196.5°C, $R_F = 0.7$ (gelber Fleck). – IR (KBr): 2225 und 2235 (CN), 1605 und 955 (*trans*-C=C), 1520 und 1350 (NO₂), 1245 cm⁻¹ (O).

$C_{22}H_{13}N_3O_3$ (367.4) Ber. N 11.44 Gef. N 11.33 [Molmasse 367 (MS)]

b) Aus **8d** und **7a**: 14.9 g (50 mmol) **8d** und 11.2 g (50 mmol) **7a** wurden unter gelindem Erwärmen in 80 ml absol. Methanol gelöst. Die filtrierte Lösung wurde bei Raumtemp. unter Rühren und unter Stickstoff tropfenweise mit 30 ml einer 10proz. Natriummethanolatlösung (55 mmol) versetzt. Nach Beendigung der Zugabe blieb die zunächst kurzfristig auftretende Violettfärbung des Ansatzes, welcher schwach alkalisch reagierte, bestehen. Nach 2stdg. Rühren wurde abgesaugt und der Niederschlag je zweimal mit 50 ml Wasser und Methanol durch Digerieren alkalifrei gewaschen. Man erhielt 14 g (76%) gelbes Produkt vom Schmp. 192–194°C.

c) Aus **8g** und **7g**: Wie unter b) beschrieben wurde **8g** und **7g** 30 min umgesetzt. Man erhielt 1.8 g (49%) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 190–192°C.

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt, deren Daten in Tab. 1 aufgeführt sind:

5-Cyan-4'-(4-cyanphenoxy)-2-nitrostilben (**10b**): Aus **7a** und **9a**⁴⁷⁾ nach Methode a). Aus **7g** und **9d** nach Methode c); Reaktionszeit 1 h.

4-Cyan-4'-(3-cyanphenoxy)-2-nitrostilben (**10c**): Aus **7b** und **8a**^{44,46)} nach Methode a). Aus **7b** und **8d** nach Methode b).

5-Cyan-4'-(3-cyanphenoxy)-2-nitrostilben (**10d**): Aus **7b** und **9a** nach Methode a).

4-Cyan-4'-(4-formylphenoxy)-2-nitrostilben (**10e**): Aus **7d** und **8d** nach Methode b).

4,4'-Bis(4-cyan-2-nitrostyryl)diphenylether (**10f**): Aus **7d** und **8a** nach Methode a). Aus **7d** und **8d** nach Methode b).

4-Cyan-3'-(4-cyanphenoxy)-2-nitrostilben (**11**): Aus **7c** und **8a** nach Methode a).

2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]indol-6-carboxamidin-dihydrochlorid (**12a**): 3.35 g (10.0 mmol) **4b** wurden in 500 ml Chloroform und 11.6 ml absol. Ethanol analog den Angaben in Lit.⁵⁾ (dort unter **4d**) umgesetzt. Das **12a** entsprechende Iminoether-hydrochlorid wurde in 500 ml wasserfreiem, mit Ammoniakgas gesättigtem Ethanol wie beschrieben weiter umgesetzt. Man erhielt

Tab. 1. Physikalische Daten, Ausbeuten und Elementaranalysen von **10b-f**, **11**, **12c-12f** und **13a-c**

Nr.	Schmp. [°C] (% Ausb.)	Aussehen	R _F -Wert (DC)	Summenformel (Molmasse)	Analyse N Cl	Gef. Molmasse
10b	196–200 ^a (12)	Hellgelbe Nadeln	0.75 ^c	C ₂₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ (367.4)	Ber. 11.44 Gef. 11.44	357.7
10c	IR (KBr): 2235 und 2225 (CN), 1605 und 965 (<i>trans</i> -C=C), 1530 und 1350 (NO ₂), 1245 cm ⁻¹ (O) 191–193 ^b (90)	Hellgelbe Nadeln	0.70 ^c	C ₂₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ (367.4)	Ber. 11.44 Gef. 11.28	361.5
10d	IR (KBr): 2230 (CN), 1600 und 965 (<i>trans</i> -C=C), 1520 und 1345 (NO ₂), 1250 cm ⁻¹ (O) 176–178 (3)	Gelbes Pulver	0.74 ^c	C ₂₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ (367.4)		367 (MS)
10e	IR (KBr): 2220 (CN), 960 (<i>trans</i> -C=C), 1520 und 1350 (NO ₂), 1250 cm ⁻¹ (O) 202–204 ^a (49)	Gelbe Nadeln	0.6 ^{c,d}	C ₂₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ (370.4)	Ber. 7.56 Gef. 7.58	359.6
10f	IR (KBr): 2225 (CN), 1685 (CO), 1520 und 1345 (NO ₂), 1605 und 960 (<i>trans</i> -C=C), 1240 cm ⁻¹ (O) 277–279 ^e (78)	Gelbe Kristalle	0.65 ^c	C ₃₀ H ₁₈ N ₄ O ₅ (514.5)	Ber. 10.89 Gef. 10.75	512.0
11	IR (KBr): 2230 (CN), 1605 und 970 (<i>trans</i> -C=C), 1520 und 1350 (NO ₂), 1250 cm ⁻¹ (O) 188–191 ^b (54)	Gelbe Nadeln	0.70 ^c	C ₂₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ (367.4)	Ber. 11.44 Gef. 11.26	367 (MS)
12c	IR (KBr): 2235 und 2220 (CN), 1520 und 1345 (NO ₂), 1240 (O), 960 cm ⁻¹ (<i>trans</i> -C=C) 264 ^e (77)	Gelbes Pulver	0.48 ^f	C ₂₇ H ₁₃ N ₃ O (335.4)	Ber. 12.53 Gef. 12.70	335 (MS)
12d	IR (KBr): 3380 (NH), 2220 (CN), 1253 cm ⁻¹ (O) — (76)	Gelbgrünes Pulver	0.75 ^f	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O (442.4)	Ber. 16.0 Gef. 15.8	
12e	— (81)	Farbloses Pulver	0.46 ^f	C ₂₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O (494.4)	Ber. 14.3 Gef. 14.0	
12f	178–180 ^g (34)	Gelbe Nadeln	0.5 ^f	C ₂₇ H ₁₃ N ₃ O (335.4)	Ber. 12.53 Gef. 12.20	335 (MS)
12g	IR (KBr): 3340 (NH), 2230 und 2210 (CN), 1240 cm ⁻¹ (O) — (70)	Hellorangefarbenes Pulver	0.75 ^f	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O (442.4)	Ber. 15.4 Gef. 15.2	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Nr.	Schmp. [°C] (% Ausb.)	Aussehen	R _F -Wert (DC)	Summenformel (Molmasse)	Analyse N Cl	Gef. Molmasse
12h	— (77)	Gelbes Pulver	0.47 ^{h)}	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O (494.4)	Ber. 14.3 Gef. 13.8	
12i	318 – 322 ^{h)} (20)	Hellgelbe Nadeln	0.55 ^{h)}	C ₃₀ H ₁₈ N ₄ O (450.5)	Ber. 12.44 Gef. 12.08	450 (MS) 456.0
12k	— (75)	Ockerfarbenes Pulver	0.85 ^{h)}	C ₃₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O (557.5)	Ber. 12.72 Gef. 13.09	
12l	— (59)	Gelbes Pulver	—	C ₃₄ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O (609.6)	Ber. 11.63 Gef. 11.66	
13a	178 – 179 ^{b)} (53)	Gelbe Kristalle	0.46 ^{h)}	C ₂₇ H ₁₃ N ₃ O (335.4)	Ber. 12.53 Gef. 12.32	335 (MS)
13b	— (84)	Orangefarbenes Pulver	—	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O (442.4)	Ber. 16.00 Gef. 16.25	
13c	— (83)	Gelbes Pulver	—	C ₂₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O (494.4)	Ber. 14.3 Gef. 13.8	

a) Aus DMSO. — b) Aus Chlorbenzol. — c) Gelber Fleck. — d) Orangefarbener Fleck mit B. — e) Aus DMF mit Ethanol gefällt. — f) Blau fluoreszierend.

g) Aus Ethanol. — h) Aus γ -Butyrolacton.

3.7 g (84%) **12a** als gelbes Pulver, dessen Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 2% (g/g) betrug; $R_F = 0.75$ (blau fluoreszierend).



Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt, deren Daten in Tab. 1 aufgeführt sind:

2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]indol-5-carboxamidin-dihydrochlorid (**12d**): Aus **12c**. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.1% (g/g).

2-[4-(3-Amidinophenoxy)phenyl]indol-6-carboxamidin (**12g**): Aus **12f**. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 5% (g/g).

4,4'-Bis(6-Amidino-2-indolyl)diphenylether-dihydrochlorid (**12k**): Aus **12i**, wobei Nitrobenzol als Lösungsmittel diente. Das Iminoether-hydrochlorid fiel als Niederschlag aus und konnte abgesaugt werden. Löslichkeit von **12k** in Wasser bei 20 °C ca. 0.05% (g/g).

2-[3-(4-Amidinophenoxy)phenyl]indol-6-carboxamidin-dihydrochlorid (**13b**): Aus **13a**. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C > 1% (g/g).

2-[(E)-4-(4-Amidinophenoxy)styryl]-1-benzofuran-5-carboxamidin-dihydrochlorid (**18b**): Aus **18a**; Daten in Tab. 2. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.1% (g/g).

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl]indol-dihydrochlorid (**12b**): 3.35 g (10 mmol) **4b** wurden analog den Angaben in Lit.¹⁶⁾ (dort unter **36f**) umgesetzt. Das schwach gelbe Rohprodukt wurde zur Überführung in das Hydrochlorid in 40 ml 2 N HCl suspendiert und 1 h gerührt. Nach Zugabe von 500 ml Aceton wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Aceton gewaschen und über Kaliumhydroxid und P_4O_{10} i. Vak. getrocknet. Man erhielt 4.25 g (86%) gelbes Pulver vom Schmp. 275–280 °C (Zers.), welches in Wasser bei 20 °C zu ca. 3% (g/g) löslich war; R_F (Butanol, gesätt. mit 2 N Salzsäure) = 0.48 (hellblau fluoreszierend, $v_{\max} = 22.5 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$).



Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt, deren Daten in Tab. 1 aufgeführt sind:

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-[2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl]indol-dihydrochlorid (**12e**): Aus **12c**. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.1% (g/g).

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-[3-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl]indol-dihydrochlorid (**12h**): Aus **12f**. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.5% (g/g).

4,4'-Bis[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]diphenylether-dihydrochlorid (**12l**): Aus **12i**. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.03% (g/g).

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[3-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl]indol-dihydrochlorid (**13c**): Aus **13a**. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C < 0.1% (g/g).

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]phenyl]-1-benzofuran-dihydrochlorid (**15e**): Daten in Tab. 2. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.5% (g/g).

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[(E)-4-[4-(2-imidazolin-2-yl)phenoxy]styryl]-1-benzofuran-dihydrochlorid (**18c**): Aus **18a**; Daten in Tab. 2. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.5% (g/g).

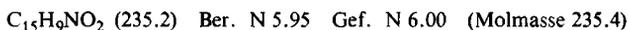
2-(4-Hydroxyphenyl)-1-benzofuran-5-carbonitril (**14b**): Eine Lösung von 4.7 g (20 mmol) **14a**¹⁶⁾ in 200 ml DMF wurde mit 30 ml 20proz. Schwefelsäure versetzt. In die entstandene gelbe Suspension tropfte man bei 0–5 °C unter Rühren während 1 h eine Lösung von 1.7 g (25 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser. Man rührte noch 15 min, fügte eine Spatelspitze Harnstoff zu und rührte weitere 15 min. Die orangefarbene Diazoniumsalzlösung wurde mit 200 ml 30proz. Schwefelsäure versetzt, mit 400 ml Toluol überschichtet und 2 h unter kräftigem Rühren auf dem Wasser-

Tab. 2. Physikalische Daten, Ausbeuten und Elementaranalysen

Nr.	Schmp. [°C] (% Ausb.)	Aussehen	R _F -Wert (DC)	Summenformel (Molmasse)	Analysen C H Cl	Gef. Molmasse
14d	221 – 223 ^{a)} (48)	Hellbeige Schuppen	0.5	C ₁₀ H ₆ BrO ₂ (289.1)	Ber. 58.16 3.14 Gef. 57.62 3.10	292.0
15b	185 (Zers.) (72)	Hellgelbes Pulver	0.75 ^{b)}	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ (443.3)	Ber. 15.99 Gef. 16.09	
15c	– (87)	Hellgelbes Pulver	0.2 ^{c,d)}	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ (495.4)	Ber. 14.31 Gef. 14.22	422 (MS)
15f	187 – 189 ^{a)} (51)	Farblose Kristalle	0.6 ^{d)}	C ₂₁ H ₁₂ BrNO ₂ (390.2)	Ber. 64.63 3.10 Gef. 63.80 3.17	387.5
18b	– (85)	Gelbes Pulver	0.7 ^{b)}	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ (469.4)	Ber. 14.83 Gef. 14.83	
18c	– (89)	Hellgelbes Pulver	0.3 ^{d)}	C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ (521.5)	Ber. 13.60 Gef. 13.45	

a) Aus Toluol. – b) Fließmittel: 2-Propanol/Eisessig/Wasser = 6:2:2. – c) Fließmittel: 2-Propanol/2 N HCl = 9:1. – d) Blau fluoreszierend.

bad erhitzt. Die Toluolphase wurde mit Wasser gewaschen, mit Kohle gereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus DMF unter Zusatz von Wasser umgelöst und ergab 3.5 g (75%) schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 263–264 °C; $R_F = 0.65$ (blau fluoreszierend). – IR (KBr): 3350 (OH), 2238 cm^{-1} (CN).



Analog wurde 5-Brom-2-(4-hydroxyphenyl)-1-benzofuran (**14d**) aus **14c**¹⁷⁾ hergestellt; Daten in Tab. 2.

2-[4-(4-Cyanphenoxy)phenyl]-1-benzofuran-5-carbonitril (**15a**). – a) Aus **14b**: Zu einer Natriumethanolatlösung aus 0.26 g (11 mmol) Natrium und 5 ml absol. Ethanol tropfte man bei 80 °C eine Lösung von 2.35 g (10 mmol) **14b** in 15 ml DMF und rührte 30 min. Dann ließ man die Lösung von 1.34 g (11 mmol) **5b**⁴²⁾ in 10 ml DMF während 10 min zutropfen und erhitze unter Rühren 5 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten goß man die rotbraune Lösung in eine Mischung von 1 ml konz. Salzsäure und 50 ml Eis/Wasser. Der abgesaugte, mit Wasser gewaschene, ockerfarbene Niederschlag wurde aus DMF unter Zusatz von Wasser umgelöst und ergab 2.8 g (56%) schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 227–228 °C; $R_F = 0.35$ (schwach blau fluoreszierend).



b) Aus **15f**: Analog den Angaben in Lit.¹⁷⁾ (dort unter **3d**); Ausb. 60%.

Analog Methode a) wurde hergestellt:

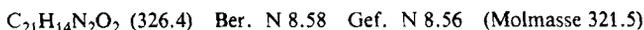
5-Brom-2-[4-(4-cyanphenoxy)phenyl]-1-benzofuran (**15f**): Aus **14d** und **5b**; Daten in Tab. 2.

2-[4-(4-Amidinophenoxy)phenyl]-1-benzofuran-5-carboxamidin-dihydrochlorid (**15b**): Darstellung analog Lit.¹⁸⁾ (dort unter **5c**); Daten in Tab. 2. Löslichkeit in Wasser bei 20 °C ca. 0.1% (g/g).

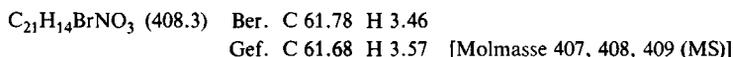
2-[4-(4-Nitrophenoxy)phenyl]-1-benzofuran-5-carbonitril (**15d**): Darstellung aus **14b** und **5c** analog **7b**. Aus der heißen Reaktionslösung wurde das Kaliumcarbonat abgesaugt, mit warmem DMF nachgewaschen und das Filtrat in Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde aus DMF/Wasser umgelöst und ergab gelbe Kristalle vom Schmp. 205–207 °C; Ausb. 56%, $R_F = 0.5$ (dunkler Fleck nach Besprühen). – IR (KBr): 2220 (CN), 1510 und 1338 cm^{-1} (NO_2).



2-[4-(4-Aminophenoxy)phenyl]-1-benzofuran-5-carbonitril (**15e**): 1.1 g (3 mmol) **15d** wurden in DMF mit 1.7 g vorhydriertem $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator unter Normaldruck hydriert, bis nach ca. 2 h mittels DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar war. Nach Eindampfen der filtrierten Lösung i. Vak. erhielt man 0.95 g (97%) einer gelben Substanz vom Schmp. 195 bis 198 °C. Eine aus DMF/Wasser umgelöste Probe fiel in gelben Kristallen vom Schmp. 198 bis 200 °C an; $R_F = 0.45$ (oranger Fleck nach Besprühen mit A). – IR (KBr): 3430 und 3353 (NH), 2222 cm^{-1} (CN).



4-[4-(4-Brom-2-formylphenoxy)methyl]phenoxy]benzonitril (**16**): 6 g (30 mmol) 5-Bromsalicylaldehyd und 8.1 g (33 mmol) **7f** wurden analog Lit.¹⁸⁾ (dort unter **3b**) umgesetzt. Aus Ethanol erhielt man 7.6 g (62%) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 148–149 °C; $R_F = 0.4$ (dunkler Fleck nach Besprühen). – IR (KBr): 2220 (CN), 1676 cm^{-1} (CHO).



2-[(E)-4-(4-Cyanphenoxy)styryl]-1-benzofuran-5-carbonitril (**18a**): 1.7 g (10 mmol) **17**¹⁸⁾ wurden mit 5.0 g (10 mmol) **7g** analog den Angaben unter **10b** umgesetzt. Das getrocknete Rohprodukt wurde 2 h in 30 ml Toluol unter Zusatz eines Iodkristalls unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen i. Vak. erhielt man 3.0 g (83%) sandfarbene Kristalle vom Schmp. 250–252 °C. Eine aus DMF/Wasser umgelöste Probe schmolz bei 251–253 °C; $R_F = 0.4$ (schwach blau fluoreszierend).

$C_{24}H_{14}N_2O_2$ (362.4) Ber. N 7.73 Gef. N 7.89 [Molmasse 362 (MS)]

- 1) J. Ruff, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1979.
- 2) H. P. Wolff, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1977.
- 3) H. Griebmeier, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1979.
- 4) J. Anné, E. DeClercq, H. Eysen und O. Dann, *Antimicrob. Agents Chemother.* **18**, 231 (1980).
- 5) O. Dann, H. Fick, B. Pietzner, E. Walkenhorst, R. Fernbach und D. Zeh, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 160.
- 6) H. Loewe, *Int. Congr. Chemoth. Proc. 3rd, Stuttgart 2*, 1552 (1963) [*Chem. Abstr.* **66**, 1457a (1967)]; *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. H. Loewe und J. Urbanietz), D. R. P. 1241832 (23. Febr. 1963) [*Chem. Abstr.* **68**, 49639h (1968)]; H. Loewe, J. Urbanietz und H. Mieth, *Int. Congr. Chemoth. Proc. 5th, Wien 2*, 645 (1967) [*Chem. Abstr.* **70**, 47042a (1969)].
- 7) Für die technische, wasserfreie Flußsäure danken wir der *Bayer AG*, Anorganische Abteilung.
- 8) J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie und R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831.
- 9) R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York und London 1970.
- 10) J. Thiele und R. Escales, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 2842 (1901).
- 11) R. Holzheid, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1982.
- 12) F. Ullmann und M. Gschwind, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **41**, 2991 (1908).
- 13) P. Pfeiffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **51**, 554 (1918), und zwar S. 563.
- 14) J. N. Ashley und J. O. Harris, *J. Chem. Soc.* **1946**, 567.
- 15) R. Schlee, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1981.
- 16) O. Dann, R. Fernbach, W. Pfeifer, E. Demant, G. Bergen, S. Lang und G. Lürding, *Liebigs Ann. Chem.* **760**, 37 (1972).
- 17) O. Dann, G. Bergen, E. Demant und G. Volz, *Liebigs Ann. Chem.* **749**, 68 (1971).
- 18) O. Dann, H. Char und H. Griebmeier, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1836.
- 19) R. R. Tidwell, J. D. Geratz, O. Dann, G. Volz, D. Zeh und H. Loewe, *J. Med. Chem.* **21**, 613 (1978).
- 20) G. Harbaum-Neuhaus, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1980.
- 21) W. Müller und F. Gautier, *Eur. J. Biochem.* **54**, 385 (1975).
- 22) G. Minet, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1980.
- 23) R. Acher, *Angew. Chem.* **86**, 209 (1974); *Angew. Chem.*, *Int. Ed. Engl.* **13**, 186 (1974).
- 24) N. J. Leonard und L. E. Sutton, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1564 (1948).
- 25) R. J. W. Le Fèvre und J. D. Saxby, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 1064.
- 26) W. Schnedl, Privatmitteilung.
- 27) R. Kolb, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1983.
- 28) W. Schnedl, O. Dann und D. Schweizer, *Eur. J. Cell Biol.* **20**, 290 (1980).
- 29) W. Schnedl, A.-V. Mikelsaar, M. Breitenbach und O. Dann, *Humangenetik* **16**, 167 (1977).
- 30) F. Wachtler und R. Musil, *Stain Technol.* **54**, 265 (1979).
- 31) E. DeClercq und O. Dann, *J. Med. Chem.* **23**, 787 (1980), insbesondere Fig. 1 d.
- 32) *Lit.*⁴⁾, S. 236ff.
- 33) *Lit.*⁵⁾, Tab. 1, Verbindung Nr. **7b**.
- 34) Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA.
- 35) W. Mellinghoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **22**, 3207 (1889).
- 36) P. Ph. Bedson, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **10**, 530 (1877).
- 37) D. E. Janssen, J. A. Van Allan und C. V. Wilson, *J. Org. Chem.* **20**, 1326 (1955).
- 38) O. Dann, J. Lang und H. Vohl, *Liebigs Ann. Chem.* **631**, 116 (1960).
- 39) J. M. Bonnier, J. Court und R. Dufournet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 1285.

- 40) *W. Baker* und *G. N. Carruthers*, *J. Chem. Soc.* **1937**, 479.
41) *C. H. Trabert*, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **294**, 246 (1961).
42) *I. J. Rinkes*, *Chem. Weekbl.* **11**, 360 [*Chem. Zentralbl.* **1914** I, 2036].
43) *R. B. Woodward*, *Org. Synth.* **25**, 55 (1949).
44) *G. Banse*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **27**, 2161 (1894).
45) *E. Fourneau* und *Y. de Lestrang*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **53**, 330 (1933).
46) *P. Pfeiffer*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **51**, 554 (1918).
47) *S. Gabriel* und *A. Thieme*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **52**, 1079 (1919).
48) Herrn Dr. *A. Haag*, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, danken wir für die Aufnahme der Massenspektren.

[151/83]