

Synthese und Antitumoraktivität von *cis*-Dichloroplatin(II)-Komplexen mit Östradiolderivaten

Henri Brunner* und Gerhard Sperl

Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg, D-W-8400 Regensburg, Bundesrepublik Deutschland

Synthesis and Antitumor Activity of Pt(II) Complexes of Estradiol Derivatives

Summary. Estrogen-receptor binding moieties were introduced into Pt(II) complexes in order to facilitate the selective transport into cancer cells. Estradiol esters of 2,3-diaminopropionic acid and estradiol ethers of 1,2-diamino-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propane were attached to Pt(II) complexes. The antitumor activity of the compounds was tested towards the human mammary carcinoma cell lines MDA-MB 231 and MCF-7, respectively, and the estrogen-receptor binding affinity of the Pt(II) complexes was determined. The steroidal Pt(II) complexes gave a maximum growth inhibition of 80% and a maximum estrogen-receptor binding affinity of 5.18.

Keywords. Estradiol derivatives; Platinum(II) complexes; Human mammary carcinoma cell lines MDA-MB 231 and MCF-7; Antitumor activity; Estrogen-receptor binding.

Einleitung

Das Wachstum des hormonabhängigen Mammacarcinoms ist vom hormonellen Milieu abhängig [1]. Therapieverursachte Konzentrationsänderungen bei Hormonen führen zur Tumorregression. Sie sind mit chirurgischen Maßnahmen und Pharmaka, die in Biosynthese oder Wirkungsablauf endogener Hormone eingreifen, möglich [2–5]. Diese Verfahren werden unter dem Begriff „endokrine Therapie des malignen Mammacarcinoms“ zusammengefaßt. Derzeit kommt der Kombinationstherapie allergrößte Bedeutung zu. Bei dieser Behandlungsform koppelt man die Störung des Hormonhaushalts mit der Chemotherapie [6, 7], bei der Tumorzellen direkt durch chemische Substanzen angegriffen werden. Eine spezifische Schädigung hormonabhängiger Mammacarcinome ist durch Verbindungen möglich, die Affinität zum Östrogenrezeptor besitzen und zudem cytotoxische Aktivität aufweisen. Dieses Wirkprinzip versucht man durch Verwendung von „Transportsubstanzen“ zu realisieren. Man baut z. B. alkylierende Gruppen oder Radionuklide in einen östrogenrezeptoraffinen Carrier (Östradiol, Hexestrol, Diethylstilbestrol) ein oder verknüpft ihn mit antitumorwirksamen Antibiotika und Platinkomplexen [8–20]. Das Hauptproblem bei der Entwicklung dieser Wirkstoffe ist die Erhaltung der Rezeptoraffinität des Carriers.

Eine Chemotherapie der Mammacarcinome mit Cisplatin in hoher Dosierung [21, 22] zeigte, daß Normalgewebe stark geschädigt wird, d. h. es treten extreme Nebenwirkungen auf. Deshalb kann eine Cytostatikabehandlung von Mammacarcinomen mit Cisplatinderivaten nur dann sinnvoll sein, wenn die Verbindungen selektiv im Mammatumorgewebe angereichert werden, und damit die Nebenwirkungen auf gesunde Zellen geringer ausfallen.

Die Grundidee der Brustkrebsbekämpfung mit Cisplatinderivaten basiert darauf, Platin(II)-Komplexe mit östrogenrezeptoraffinen Carriermolekülen zu verbinden. Diese sollten spezifisch an den Östrogenrezeptor binden, ohne die für Östrogene typische stimulierende Wirkung auf das Zellwachstum zu entfalten und vor allem im Mammatumorgewebe angereichert werden. Dort sollte die Platin(II)-Komponente ihre cytostatische Wirkung ausüben, ohne Normalgewebe zu stark zu schädigen.

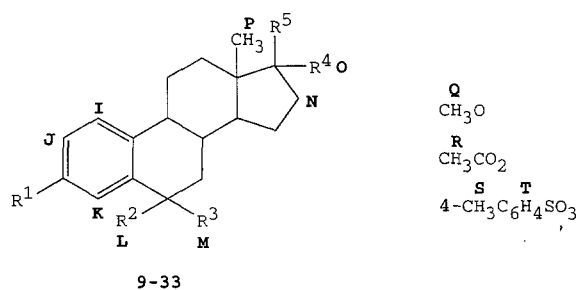
Als erste Komplexe mit Affinität zum Östrogenrezeptor wurden Platin(II)-Verbindungen mit Liganden aus der Klasse der Diphenyldiaminoethane synthetisiert und an verschiedenen Tumormodellen getestet [23–25]. Dabei zeigte vor allem der Bis(2,6-dichloro-4-hydroxyphenyl)diaminoethan-dichloroplatin(II)-Komplex starke Hemmeffekte [26]. Vergleichbar gute Ergebnisse konnten mit 2-Pyridylaminomethyl-dichloroplatin(II)-Komplexen erzielt werden [27]. Aufgrund seiner spezifischen Wirkung gegen das Mammacarcinom wurden von einem 2-Phenylindolderivat, dem Zindoxifen [28], welches das Stilbengerüst der Östrogene Diethylstilböstrol und Hexöstrol aufwies, östrogenrezeptoraffine Platin(II)-Komplexe synthetisiert [29]. Dabei wurde als Ligand die Pyridylamingruppe eingesetzt, die mit einem Zindoxifenrest substituiert war [29].

Hormone können, in Platin(II)-Komplexe eingebaut, den selektiven Transport der cytostatisch wirksamen Platin(II)-Komponente in die Krebszellen beeinflussen [30, 31]. Platin(II)-O-catecholato-Komplexe wurden an Steroide gebunden [32, 33]. Der mit Platin(II) koordinierte 1,2-Diaminoethan-Ligand wurde an den Ring A bzw. D von Steroiden gekoppelt [34, 35]. Hormone wurden mit Malonsäure verknüpft mit Platin(II) verbunden [36, 37]. Ester und Amide, dargestellt aus Aminosäuren und Steroiden, wurden mit Platin(II) komplexiert [38]. Steroidale Amine wurden in neutrale und ionische Platin(II)-Komplexe eingebaut [39].

Unser Ziel war es, *cis*-Dichloroplatin(II)-Komplexe mit Östradiolsubstituenten im Liganden zu synthetisieren und zu testen, ob diese Verbindungen Affinität zum Östrogenrezeptor und Antitumoraktivität besitzen.

Ergebnisse und Diskussion

In dieser Arbeit werden *cis*-Dichloroplatin(II)-Komplexe mit Diaminoethanöstradiolestern bzw. -ethern als Liganden beschrieben. Verestert wurde *DL*-2,3-Diaminopropionsäure (**1**), verethert *DL*-1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propan (**5**). **5** wurde aus *p*-Methoxyphenylaceton mittels Streckersynthese, Reduktion mit LiAlH_4 und anschließende Etherspaltung mit BBr_3 synthetisiert [40]. Alle untersuchten Verbindungen **1–56** sind in den Schemata 1–4 aufgeführt. Der Gebrauch der Abkürzungen 1-*R*, 2-*R* usw. in den Schemata 3 und 4 sei an Verbindung **11** erläutert. 1-*R* bedeutet in Schema 3, daß der Substituent R^5 in Verbindung **11** identisch ist mit der Strukturformel von **1**, jedoch ohne den Rest *R*.

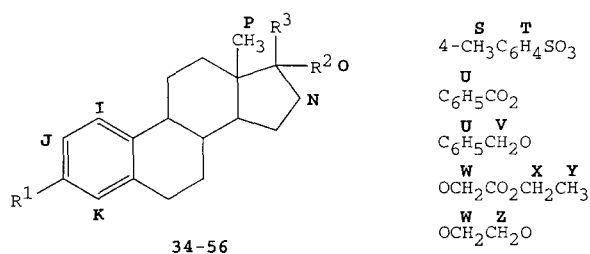


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
9	HO	H	H	O(Keton)	O(Keton)
10	HO	H	H	H	OH
11	HO	H	H	H	1 - R
12	HO	H	H	H	3 - R
13	HO	H	H	H	5 - R
14	HO	H	H	H	8 - R
15	HO	O(Keton)	O(Keton)	H	OH
16	HO	H	OH	H	OH
17	CH ₃ O	H	H	H	OH
18	CH ₃ O	H	H	H	2 - R
19	CH ₃ O	H	H	H	1 - R
20	CH ₃ O	H	H	H	3 - R
21	CH ₃ CO ₂	H	H	H	CH ₃ CO ₂
22	CH ₃ CO ₂	O(Keton)	O(Keton)	H	CH ₃ CO ₂
23	CH ₃ CO ₂	H	OH	H	CH ₃ CO ₂
24	CH ₃ CO ₂	H	2 - R	H	CH ₃ CO ₂
25	CH ₃ CO ₂	H	1 - R	H	CH ₃ CO ₂
26	CH ₃ CO ₂	H	3 - R	H	CH ₃ CO ₂
27	2 - R	H	H	O(Keton)	O(Keton)
28	1 - R	H	H	O(Keton)	O(Keton)
29	3 - R	H	H	O(Keton)	O(Keton)
30	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃	H	H	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃
31	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃	H	H	H	6 - R
32	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃	H	H	H	5 - R
33	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃	H	H	H	8 - R

Schema 3. Die Verbindungen 9–33 (fettgedruckte große Buchstaben = ¹H-NMR-Zuordnung)

mit Benzylbromid [46]. Die zweite Stufe ist die Reduktion des Ketons **42** zu 3-Benzoyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (**43**) mit LiAlH₄ [47]. Im dritten Syntheseschritt wird **43** mit Hilfe von Bromessigsäureethylester verethert. Zuletzt reduziert man 3-Benzoyloxy-17 β -(ethyl 2-oxyacetat)estra-1,3,5(10)-trien (**45**) mit LiAlH₄ zu **53**.

Die Veresterung der *DL*-2,3-Diamino-*N,N'*-*diBOC*-propionsäure (**2**) mit Östradiolderivaten erfolgt über ihr 1,1'-Carbonyldiimidazol-Derivat [48]. Die Alkohololyse des entstandenen Imidazolids durch die Östradiolderivate **9**, **17**, **23**, **34**, **43**, **53** führt zu den *BOC*-geschützten Estern **27**, **18**, **24**, **36**, **47**, **54** [49]. Die Abspaltung der *N,N'*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)-Gruppen mit Chlorwasserstoffgas [41, 50] liefert die 2,3-Diaminopropionsäureöstradiolester-dihydrochloride **28**, **19**, **25**, **37**, **48**, **55** (jeweils mit 2HCl).



	R ¹	R ²	R ³
34	C ₆ H ₅ CO ₂	H	OH
35	C ₆ H ₅ CO ₂	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃
36	C ₆ H ₅ CO ₂	H	2 - R
37	C ₆ H ₅ CO ₂	H	1 - R
38	C ₆ H ₅ CO ₂	H	3 - R
39	C ₆ H ₅ CO ₂	H	6 - R
40	C ₆ H ₅ CO ₂	H	5 - R
41	C ₆ H ₅ CO ₂	H	8 - R
42	C ₆ H ₅ CH ₂ O	O(Keton)	O(Keton)
43	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	OH
44	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃
45	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
46	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	Br
47	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	2 - R
48	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	1 - R
49	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	3 - R
50	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	6 - R
51	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	5 - R
52	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	H	8 - R
53	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	OCH ₂ CH ₂ OH
54	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	OCH ₂ CH ₂ O-[2 - R]
55	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	OCH ₂ CH ₂ O-[1 - R]
56	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	OCH ₂ CH ₂ O-[3 - R]

Schema 4. Die Verbindungen 34–56 (fettgedruckte große Buchstaben = ¹H-NMR-Zuordnung)

Bei der Veresterung von Östradiol (**10**) in Position 17 muß die phenolische OH-Gruppe geschützt werden. Hierfür eignet sich die Benzyloxy-Gruppe [46]. Nach Veresterung von **43** mit **2** und *BOC*-Schutzgruppenabspaltung aus **47** wird die Benzyloxy-Gruppe von **48**·2HCl durch katalytische Hydrierung entfernt [51]. Dabei entsteht **11**·2HCl.

Die Synthese der *cis*-Dichloroplatin(II)-Komplexe **29**, **20**, **26**, **38**, **49**, **56**, **12** mit den Liganden **28**, **19**, **25**, **37**, **48**, **55**, **11** (jeweils mit 2HCl) erfolgt gemäß [52]. Die Löslichkeit der Platinverbindungen beschränkt sich auf *DMF* und *DMSO*.

Bei der Veretherung von 1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propan·2HBr (**5**·2HBr) mit den Tosylaten **30**, **35** bzw. **44** gemäß [53] müssen die Aminofunktionen zunächst blockiert werden. Hierfür sind Carbamate geeignet [41], zu deren Synthese *tert*-Butyloxycarbonylazid, das mit Phenolen nicht reagiert, verwendet wurde. Aufgrund der Stabilität der *BOC*-Schutzgruppe [54, 55] wurde das Natriumphenolat von **6** bei Raumtemperatur erzeugt und anschließend sofort

gemäß [53] zu den N,N' -*DiBOC*-diaminoethanöstradiolethern **31**, **39**, **50** weiterverarbeitet. Die durch Abspaltung der *BOC*-Schutzgruppen mit Säuren [42] bzw. durch Abspaltung der Benzyloxy-Gruppe mittels katalytischer Hydrierung [51, 56] erhaltenen Diaminoethanöstradiolether-dihydrochloride **32**, **40**, **51**, **13** (jeweils mit 2HCl) wurden mit K_2PtCl_4 komplexiert [52]. Die Platinkomplexe **33**, **41**, **52**, **14** sind in *DMF* und *DMSO* löslich.

Spektroskopie

IR-spektroskopisch wurden die Substanzen in KBr vermessen. Die Meßergebnisse sind in der Doktorarbeit [57] dokumentiert.

Die 1H -NMR-Spektren wurden anhand der Literaturspektren von 3-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien, 3,16 α ,17 β -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien und Estra-1,3,5(10)-trien-17-on-3-yl acetat ausgewertet [58]. Die Signale der Gerüstprotonen im Bereich von ca. 1–3 ppm überlagern sich gegenseitig, weshalb die Zuordnung der 1H -NMR-Signale auf charakteristische Protonengruppen beschränkt wurde. Auf die Angabe von Kopplungskonstanten wird verzichtet. Die angegebenen Multiplizitäten entsprechen experimentellen Befunden.

Massenspektroskopisch wurden die Platinkomplexe mit der PI-FAB-Technik (Glycerin, 10% *DMSO*-Matrix) untersucht. Beim Beschuß der Platinkomplexe $LPtCl_2$ (L = Diaminderivat) mit Xenon-Atomen findet man vor allem die Ionen $[M - Cl]^+$, $[M - Cl + DMSO]^+$, $[M + H + DMSO]^+$, $[M - H]^+$ und $[M + Cl]^+$ ($M = LPtCl_2$) [59]. Durch die Reaktion mit der Matrix entsteht unter den Meßbedingungen $[M + H + Glycerin]^+$. Auch $[L + H]^+$ und $[L_2Pt_2Cl_3]^+$ lassen sich nachweisen. Letzteres könnte nach der Stöchiometrie ein Chlor-verbrücktes Dimeres sein. Im Experimentellen Teil wurde jedem Ion der m/z -Wert zugeordnet, der dem intensivsten Peak des durch die Isotopen der verschiedenen Elemente bedingten Musters entspricht.

Testung auf Antitumoraktivität

Zur Bestimmung der proliferationshemmenden Eigenschaften der Verbindungen wurde deren Einfluß auf das Wachstum von Mammatumorzellen (Brustkrebszellen) untersucht. Hierbei läßt sich die cytostatische Wirkung an der hormonunabhängigen MDA-MB 231-Zelllinie und die rezeptorvermittelte Wirkung an der hormonabhängigen MCF-7-Zelllinie ermitteln. Die Zelllinien stammen von AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, USA. Die Proliferationshemmung wird mit dem sogenannten T/C-Wert quantitativ beschrieben. Um die Zelldichte bei der Substanzzugabe als Nullwert zu bestimmen, wird in einer Kontrollgruppe das Zellwachstum durch das Cytostatikum Vinblastin gestoppt. Der ungehindert wachsenden Lösungsmittelkontrolle wird der Standardwert 100 zugewiesen. Die Zellzahl wird über die optische Dichte (Extinktion bei 578 nm) der mit Kristallviolett gefärbten fixierten Zellkerne bestimmt [60, 61]. Die Durchführung der Zellkulturversuche erfolgte gemäß [40, 62, 63].

Alle untersuchten Platinkomplexe (Tabelle 1) hemmen das Wachstum der hormonabhängigen MCF-7-Zellen. Mit wenigen Ausnahmen (**12**, **26**) konnte durch die Veresterung von 2,3-Diaminopropionsäure-dichloroplatin(II) (**3**) eine Wir-

kungssteigerung erreicht werden (**20**, **29**, **38**, **49**, **56**). Vergleicht man die Platin-komplexe, bei denen die Säure **3** in Position 17 am Steroidgerüst gebunden ist, in Abhängigkeit von der in Position 3 vorhandenen Gruppe Benzyloxy- (**49**), Methoxy- (**20**), Hydroxy- (**12**) bzw. Benzoyloxy- (**38**), so zeigt sich, daß die Remissionsraten bei **49** am größten sind. Eine Veresterung in Position 3 am Steroidgerüst (**29**) bewirkt eine Zunahme der Hemmung im Vergleich zur Säure **3**, die Veresterung in Position 6 (**26**) das Gegenteil. Bei den getesteten Platinverbindungen nimmt die Wirkung in Abhängigkeit von der Verknüpfungsstelle innerhalb der Reihe Position 6 < 3 < 17 am Steroidgerüst zu. Damit ist die 3-Benzyloxy-Verbindung **49** der aktivste Platinkomplex. Seine Wirkung kann durch den Einbau eines -O-CH₂-CH₂-O-Spacers (**56**) in Position 17 nicht verbessert werden. Durch die Veretherung des Phenolderivates 1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propan-dichloroplatin(II) (**8**) verringert sich die Antitumorwirkung drastisch. Bei 1·10⁻⁶ mol/l werden die 60% Hemmung, die **8** bewirkt, bereits bei Ersatz der phenolischen OH-Gruppe durch eine Methoxygruppe (**7**) auf 40% reduziert. Bei Knüpfung einer Etherbindung zwischen dem Phenol **8** und Östradiolderivaten in Position 17 (**14**,

Tabelle 1. T/C-Werte der in DMF gelösten Platinkomplexe.

Zelllinien: MCF-7 (1. Zeile), MDA-MB 231 (2. Zeile)

	1*10 ⁻⁶ Mol/l	5*10 ⁻⁶ Mol/l	1*10 ⁻⁵ Mol/l
3 ^{a)}	85.9 ± 15.4	83.9 ± 13.4	70.0 ± 16.3
	95.8 ± 12.2	94.3 ± 9.0	97.0 ± 10.8
7	62.6 ± 13.9	10.5 ± 3.4	6.0 ± 2.2
	65.3 ± 12.4	31.1 ± 7.3	13.0 ± 5.1
8	36.0 ± 9.3	9.8 ± 2.8	6.8 ± 2.3
	68.1 ± 10.4	25.4 ± 5.2	17.0 ± 7.0
12	106.1 ± 19.3	74.7 ± 12.1	68.1 ± 16.4
	82.8 ± 18.4	71.1 ± 14.8	76.2 ± 17.1
14	93.5 ± 13.9	72.9 ± 15.3	55.4 ± 11.5
	97.0 ± 11.6	96.1 ± 11.9	51.6 ± 8.1
20	86.1 ± 18.7	62.7 ± 16.8	47.6 ± 10.8
	68.5 ± 12.4	53.6 ± 7.2	49.0 ± 7.3
26	97.9 ± 17.1	95.7 ± 14.0	71.3 ± 11.2
	118.1 ± 26.0	104.5 ± 24.9	95.9 ± 23.1
29	80.1 ± 18.8	80.1 ± 23.7	52.5 ± 20.5
	58.2 ± 13.2	36.2 ± 6.4	20.3 ± 5.8
33	76.2 ± 11.7	73.1 ± 16.1	62.6 ± 11.8
	79.6 ± 13.9	70.0 ± 12.1	58.6 ± 10.1
38	83.4 ± 25.3	72.8 ± 22.5	63.9 ± 20.7
	70.0 ± 25.8	61.5 ± 15.6	35.0 ± 15.3
41	85.6 ± 15.7	75.2 ± 12.6	50.2 ± 8.2
	83.1 ± 13.7	67.9 ± 11.6	57.7 ± 11.3
49	71.2 ± 13.7	67.9 ± 12.1	67.7 ± 14.3
	62.2 ± 13.5	60.6 ± 12.8	59.2 ± 14.9
52	77.3 ± 14.0	68.2 ± 12.6	47.2 ± 8.9
	66.7 ± 14.0	58.7 ± 9.8	53.4 ± 6.4
56	85.9 ± 16.5	80.4 ± 16.4	60.2 ± 18.7
	80.3 ± 10.6	68.6 ± 9.6	47.9 ± 13.0

^{a)} Suspension in DMSO

33, 41, 52) läßt sich bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l nur noch eine maximale Remissionsrate von 20% erzielen. **52** mit einer Benzyloxygruppe in Position 3 am Steroidgerüst ist am wirksamsten. In der Reihe 3-Benzyloxy (**52**), 3-(*p*-Toluolsulfonat) (**33**), 3-Benzoyloxy (**41**), 3-Hydroxy (**14**) nimmt die Antitumoraktivität der Diaminoethanöstradiolether ab.

Bei der Prüfung auf allgemeine cytostatische Effekte an der hormonunabhängigen MDA-MB 231-Mammatumorzelllinie ist für alle Platinkomplexe außer **3** und **26** eine Hemmung des Zellwachstums zu beobachten. Erst durch die Veresterung der Säure **3** mit Östradiolderivaten wird Antitumorwirkung erreicht (Ausnahme **26**). Das beste Resultat liefert das Östronderivat **29** mit über 40% Hemmung bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l. Abgesehen von größeren Remissionsraten bei der hormonunabhängigen Zellkultur sind alle für Diaminoethanöstradiolester an den hormonabhängigen Zellen gewonnenen Resultate auf die MDA-MB 231-Zelllinie übertragbar. Durch die Veretherung des Phenolderivates **8** verringert sich im allgemeinen die Antitumorwirkung. Nur der Ersatz der phenolischen OH-Gruppe (**8**) durch eine Methoxygruppe (**7**) beeinflusst die Hemmwirkung von 30% bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l nicht. Ansonsten sind auch bei den Etherderivaten die MCF-7-Zellkulturergebnisse auf die hormonunabhängige Zelllinie übertragbar.

Vergleicht man die Wirksamkeit der Platinverbindungen in Abhängigkeit von der Zellkultur so zeigt sich, daß **3, 7, 8, 26, 33** und **14** an der hormonabhängigen MCF-7-Zelllinie die größten Remissionsraten zeigen. Alle anderen Platinverbindungen liefern an der hormonunabhängigen MDA-MB 231-Zelllinie bessere Resultate. Der Unterschied zwischen den T/C-Werten bei MCF-7 bzw. MDA-MB 231 läßt sich nicht auf Östrogenrezeptoraffinität des jeweils betrachteten Platinkomplexes zurückführen. Sogar das Östron- **29** (RBA = 5.18) und das Benzoyloxyderivat **38** (RBA = 3.45), die Affinität zum Rezeptor aufweisen (siehe Tabelle 4), sind an den MDA-MB 231-Zellen aktiver.

Die Liganden (Tabelle 2) **1**·HCl, **48**·2HCl, **11**·2HCl, **55**·2HCl, **25**·2HCl, **40**·2HCl und **13**·2HCl erweisen sich ab einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ mol/l als sehr stark wachstumshemmend (>40%). Verringert man jedoch die Konzentration auf $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l, so ist der Einfluß auf das Zellwachstum wesentlich geringer. 40% Wachstumshemmung werden durch *DL*-2,3-Diaminopropionsäure-monohydrochlorid (**1**·HCl) bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l erreicht. Sobald man jedoch die Säure **1**·HCl mit Hormonderivaten verestert (**11, 19, 25, 28, 37, 48, 55**, jeweils mit 2HCl) nimmt die Wirksamkeit bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l ab. Gegenteiliges beobachtet man bei der Veretherung von *DL*-1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propan-dihydrobromid (**5**·2HBr). Die 15% Hemmung bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l, die **5**·2HBr bewirkt, werden von **13, 32, 40, 51** (jeweils mit 2HCl), also nach Veretherung mit Hormonderivaten übertroffen, wogegen eine Veretherung mit Methanol (**4**) keinen Einfluß auf die Wirksamkeit an den MCF-7-Zellen hat.

Die Prüfung der Vorstufen (Tabelle 2) liefert bei Estra-1,3,5(10)-trien-6-on-3,17 β -diyl diacetat (**22**) ($1 \cdot 10^{-6}$ mol/l) mit 35% Hemmung des Zellwachstums das beste Ergebnis. Alle anderen Substanzen zeigen bei dieser Konzentration nur geringe Wirkung. Eine vergleichende Diskussion der Resultate der Zellkulturversuche ist nur für hohe Substanzdosierung ($\geq 5 \cdot 10^{-6}$ mol/l) möglich. MCF-7-Zellproliferation findet auch bei Abwesenheit von Östrogenen statt, wird aber durch physiologische Östrogenkonzentrationen stimuliert, während supraphysiologische

Tabelle 2. T/C-Werte der in Methanol gelösten Liganden und der in DMF gelösten Vorstufen. Zelllinie: MCF-7

	1*10 ⁻⁶ Mol/l	5*10 ⁻⁶ Mol/l	1*10 ⁻⁵ Mol/l
1*HCl ^{a)}	61.8 ± 13.0	49.1 ± 12.9	43.5 ± 15.5
2	96.0 ± 19.0	94.2 ± 18.8	77.6 ± 14.9
4 ^{b)}	86.2 ± 15.7	85.4 ± 12.9	89.3 ± 14.5
5*2HBr	85.6 ± 10.6	83.0 ± 12.8	82.8 ± 11.1
6	98.8 ± 22.6	86.5 ± 26.7	87.2 ± 16.6
9	95.9 ± 20.4	97.3 ± 22.1	89.4 ± 26.0
10	86.7 ± 19.3	69.5 ± 20.1	30.6 ± 17.7
11*2HCl	71.9 ± 13.8	36.5 ± 9.7	21.6 ± 8.1
13*2HCl	59.6 ± 20.6	36.1 ± 18.0	33.1 ± 11.0
15 ^{c)}	77.1 ± 14.1	70.7 ± 12.8	55.2 ± 10.7
16 ^{c)}	74.7 ± 11.7	78.9 ± 12.8	76.3 ± 11.2
17	91.5 ± 20.4	88.9 ± 19.3	47.9 ± 15.0
18	88.7 ± 21.5	63.7 ± 21.3	20.6 ± 12.3
19*2HCl	95.3 ± 13.2	64.5 ± 11.0	58.5 ± 11.6
21	96.6 ± 22.2	91.2 ± 19.0	80.6 ± 17.9
22 ^{c)}	65.3 ± 9.7	66.2 ± 10.7	62.6 ± 9.8
23	76.8 ± 17.0	19.0 ± 11.3	14.6 ± 8.4
24	92.6 ± 21.5	91.2 ± 22.0	74.0 ± 19.4
25*2HCl	73.7 ± 18.3	49.2 ± 11.9	43.8 ± 5.1
27	92.3 ± 27.3	91.2 ± 25.2	70.8 ± 30.7
28*2HCl	103.8 ± 15.8	103.6 ± 18.6	90.1 ± 15.5
30	82.8 ± 14.2	84.9 ± 14.1	65.8 ± 10.9
31	83.1 ± 10.9	62.6 ± 8.3	26.3 ± 6.5
32*2HCl	76.8 ± 14.6	76.0 ± 15.0	63.1 ± 13.7
34	91.3 ± 23.0	71.0 ± 24.8	55.1 ± 17.5
35	73.4 ± 12.8	69.4 ± 10.6	54.1 ± 9.6
36	90.1 ± 17.0	82.8 ± 11.6	44.7 ± 12.0
37*2HCl	110.5 ± 14.9	99.9 ± 16.2	61.6 ± 14.0
39	85.7 ± 14.3	72.0 ± 14.0	54.4 ± 9.7
40*2HCl	64.5 ± 10.7	57.4 ± 10.7	42.5 ± 6.8
42	89.1 ± 7.0	86.2 ± 12.1	62.3 ± 8.2
43	80.3 ± 17.1	72.2 ± 11.2	40.7 ± 8.7
44	85.6 ± 16.4	65.5 ± 9.2	66.1 ± 11.6
45	100.8 ± 12.2	109.6 ± 13.5	99.0 ± 13.2
46	92.1 ± 19.9	95.3 ± 20.2	96.8 ± 17.5
47	90.0 ± 10.4	81.2 ± 9.8	47.8 ± 11.0
48*2HCl	78.0 ± 16.2	58.0 ± 9.6	4.5 ± 2.9
50	85.8 ± 23.4	48.6 ± 17.7	41.0 ± 22.5
51*2HCl	77.7 ± 15.7	84.4 ± 17.2	72.9 ± 14.2
53	73.4 ± 14.6	78.4 ± 14.7	57.5 ± 11.8
54	91.8 ± 21.1	33.8 ± 11.7	0 ^{d)}
55*2HCl	105.0 ± 15.9	46.6 ± 14.0	5.8 ± 3.5

^{a)} Suspension in Methanol, ^{b)} DMF-Lösung, ^{c)} Methanol-Lösung, ^{d)} alle Zellen abgestorben

Konzentrationen, die bei unseren Zellkulturversuchen vorliegen, proliferationshemmend wirken [1], was die MCF-7-Testergebnisse für Östradiol (10) bestätigen. Durch Veretherung (17, 42, 43) bzw. Veresterung (34) der Östrogene in Position 3 am Steroidgerüst bleiben die proliferationshemmenden Eigenschaften im supra-physiologischen Konzentrationsbereich erhalten. Dasselbe Resultat liefert eine zusätzliche Tosylierung in Position 17 am Steroidgerüst (44, 30, 35). Die T/C-Werte der 3-Benzoyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17-Derivate 43, 46, 44, 45, 53 zeigen, daß bei Bromierung (46) bzw. Veretherung mit Bromessigsäureethylester (45) Wirkungsverlust eintritt, während die proliferationshemmende Eigenschaft von 3-Benzoyloxyöstradiol (43) beim *p*-Toluolsulfonat-44 bzw. Ethoxy-2'-ol-Derivat 53 erhalten bleibt. Verestert man beide OH-Gruppen des Östradiols mit Essigsäure (21), so wird das Zellwachstum nicht mehr gehemmt. Sobald jedoch zusätzlich in Position 6 am

Steroidgerüst eine Ketogruppe (**22**) bzw. eine Hydroxygruppe (**23**) vorhanden ist, beobachtet man eine Wirkungssteigerung im Bezug auf Östradiol bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l. Auch die 6-Hydroxy- **16** bzw. 6-Keto-Derivate **15** des Östradiols zeigen im Vergleich mit Östradiol (**10**) eine etwas größere Antitumoraktivität bei $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l und sind im höheren Konzentrationsbereich weniger toxisch. Die N,N'-DiBOC-diaminoethan-Derivate **2**, **6**, **18**, **24**, **27**, **31**, **36**, **39**, **47**, **50**, **54** beeinflussen das Zellwachstum nur bei hoher Dosierung $\geq 5 \cdot 10^{-6}$ mol/l. Die sehr gute Wachstumshemmung bei $1 \cdot 10^{-5}$ mol/l dürfte auf Toxizität zurückzuführen sein.

Die relative Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor

Für die östrogenrezeptorvermittelte Anreicherung einer Verbindung in der Targetzelle ist eine möglichst hohe Affinität zum Östrogenrezeptor Voraussetzung. Mit dem „dextran coated charcoal“-Verfahren nach Korenman [64] und EORTC [65], bei dem Kalbsuteruscytosol mit einem Rezeptorgehalt von 50–100 fmol/mg Protein [66] als Rezeptorquelle verwendet wird, läßt sich die relative Bindungsaffinität (RBA) ermitteln. Dabei werden die Verbindungen auf ihre Fähigkeit getestet, mit ^3H - 17β -Östradiol um die Besetzung eines Östrogenrezeptors zu konkurrieren. Die Durchführung der RBA-Wertbestimmung erfolgte gemäß [64].

Die auf ihre Rezeptorbindungsaffinität getesteten *cis*-Dichloroplatin(II)-Komplexe (Tabelle 3) weisen keine hohe Affinität zum Östrogenrezeptor auf. Das Östronderivat **29** mit RBA = 5.18 und das Benzoyloxyderivat **38** mit RBA = 3.45 liefern die besten Ergebnisse. Bei allen Platinverbindungen, außer den nicht steroidalen **7** und **8** ist die Forderung von Schüler [67] „Abstand der Sauerstoffatome 8.55 Å“ erfüllt. Dies genügt jedoch nicht als Voraussetzung für eine ausreichende Rezeptorbindungsaffinität. Auch die Existenz einer phenolischen OH-Gruppe bei **8** (RBA < 0.1), **12** (RBA = 0.59) und **14** (RBA = 0.08) liefert nicht notwendigerweise hohe RBA-Werte. Dies stellt auch Georgiadis bei der Untersuchung von 17β -Amin- 17α -methylaminestra-1,3,5(10)-trien-3-ol-dichloroplatin(II) (RBA = 6.03) fest [35]. Die Ergebnisse für 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien (RBA = 3.4) und 17β -Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien (RBA = 3) [68] zeigen die Bedeutung beider Hydroxygruppen des Östradiols (RBA = 100) für die Bindung an den Rezeptor. Die Tatsache, daß die RBA-Werte von **12** und **14** niedriger als erwartet ausfallen, dürfte auf sterische Gründe zurückzuführen sein. Durch Veresterung bzw. Veretherung der Hydroxygruppe (Position 17 am Steroidgerüst) wird diese bei **12**

Tabelle 3. RBA-Werte der in DMF gelösten Platinkomplexe

	RBA		RBA
3	a)	29	5.18
7	< 0.02	33	0.04
8	< 0.10	38	3.45
12	0.59	41	0.05
14	0.08	49	0.07
20	< 0.02	52	0.08
26	0.25	56	0.16

a) Bestimmung wegen zu geringer Löslichkeit nicht möglich

bzw. **14** offensichtlich derart abgeschirmt, daß eine Wechselwirkung mit dem Rezeptor nicht mehr möglich ist. Überraschend gut ist der RBA-Wert von **38** mit 3.45. In der Regel weisen nämlich gleichzeitig in Position 3 und 17 veresterte Östradiolderivate keine Affinität zum Östrogenrezeptor auf [10, 69]. Platinkomplex **29** hat mit 5.18 die größte Rezeptorbindungaffinität aller untersuchten Platinverbindungen. Über die Carbonylfunktionen kann die Wechselwirkung mit dem Rezeptor erfolgen. Für Östron sind in der Literatur RBA-Werte zwischen 25 und 50 angegeben [70–73]. Durch die Veresterung der phenolischen OH-Gruppe von Östron wird bei **29** die Rezeptorbindungaffinität verringert.

Experimenteller Teil

Die Substanzen 2,3-Diaminopropionsäure-hydrochlorid (**1**·HCl), 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (**9**), Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**10**), 3-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (**17**) und 17 β -Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3-yl benzoat (**34**) stammen von der Firma Fluka.

Aus der Literatur sind folgende Synthesen bekannt:

(**1**·HCl) \rightarrow 2,3-Diaminopropionsäure-dichloroplatin(II) (**3**) [74];

p-Methoxyphenylaceton \rightarrow 2-Amino-2-cyano-3-(*p*-methoxyphenyl)propan \rightarrow 1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)propan (**4**) \rightarrow 1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propan-dihydrobromid (**5**·2HBr) [40];

(**4**) \rightarrow 1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)propan-dichloroplatin(II) (**7**) [40];

(**5**·2HBr) \rightarrow 1,2-Diamino-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propan-dichloroplatin(II) (**8**) [40];

(**9**) \rightarrow 3-Benzyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (**42**) \rightarrow 3-Benzyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (**43**) \rightarrow 3-Benzyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl *p*-toluolsulfonat (**44**) [46, 75];

(**10**) \rightarrow Estra-1,3,5(10)trien-3,17 β -diyl diacetat (**21**) \rightarrow Estra-1,3,5(10)trien-6-on-3,17 β -diyl diacetat (**22**) \rightarrow 3,17 β -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-6-on (**15**) [44];

(**22**) \rightarrow 3,6,17 β -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien (**16**) [76];

(**10**) \rightarrow Estra-1,3,5(10)trien-3,17 β -diyl di-*p*-toluolsulfonat (**30**) [77];

(**34**) \rightarrow Estra-1,3,5(10)trien-3,17 β -diyl 3-benzoat 17 β -*p*-toluolsulfonat (**35**) [77].

Zu den nachfolgend beschriebenen Synthesen finden sich ausführliche Details in der Doktorarbeit [57]. Es wurden absolute Lösungsmittel verwendet.

BOC-Schutzgruppeneinführung: **1**·HCl, **5**·2HBr \rightarrow **2**, **6**

tert-Butyloxycarbonylazid in Dioxan/Wasser, aus 25 mmol (3.30 g) *tert*-Butylcarbazat gemäß [41 (S.124)] hergestellt, wird mit Triethylamin und 10 mmol **1**·HCl bzw. **5**·2HBr analog [41 (S.124)] umgesetzt. Nach 24 h bei 50–55 °C extrahiert man mit Ether.

2,3-Diamino-*N,N'*-diBOC-propionsäure (**2**)

Die Etherphase mit dem restlichen Azid wird verworfen. Die verbleibende gelbe Lösung wird mit konz. Citronensäure angesäuert (*pH* 5), wobei sich ein gelbes Öl abscheidet, das man mit Ether ausschüttelt. Nach dem Trocknen der Etherphase über Na₂SO₄ und dem Abziehen des Ethers erhält man ein gelbes Öl **2**, das nach mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur kristallisiert.

Ausb.: 84% weißer Feststoff. Smp.: 156 °C, krist. aus Ether. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 1.45 (s, 18, D), 3.51 (d, 2, B), 4.30 (t, 1, A), 7.06, 7.42 (2m, 2, C). C₁₃H₂₄N₂O₆ (304.3). Ber. C 51.31, H 7.95, N 9.20; gef. C 51.31, H 7.65, N 9.01.

1,2-Diamino-*N,N'*-diBOC-2-methyl-3-(*p*-hydroxyphenyl)propan (**6**)

Die gelbe Etherphase enthält **6** und Azidreste. Nach dem Waschen mit 200 ml Wasser und Trocknen

über Na_2SO_4 werden das Lösungsmittel und die *tert*-Butyloxycarbonylazid-Reste abgezogen. Das resultierende dunkelgelbe Öl wird mit 10 ml Ether versetzt und in 300 ml Petrolether (40/60) getropft. Der ausflockende, leicht gelbe Niederschlag **6** wird abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausb.: 63% weißer Feststoff. Smp.: 151 °C, krist. aus Methanol. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz, *i-TMS*): $\delta = 1.04$ (s, 3, H), 1.45 (s, 18, D), 2.55, 2.65 (AB-System, 2, G), 3.06 (m, 2, C), 3.49 (m, 2, B), 6.71–7.03 (AA'BB'-System, 4, F). $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (380.5). Ber. C 63.14, H 8.13, N 7.36; gef. C 63.52, H 8.13, N 7.09.

6-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diyl diacetat (**23**)

2.50 mmol (0.93 g) **22** in 5 ml *THF*, 0.04 mmol (0.02 g) $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, 0.20 mmol (0.07 g) *R*-(+)-4-Ethyl-2-[2-(6-dibrommethyl)pyridinyl]-oxazolin [78], 2.75 mmol (0.50 ml, 0.50 g) H_2SiPh_2 werden 20 h gemäß [45] umgesetzt und dann hydrolysiert. Man extrahiert **23** mit Ether, wäscht die braune organische Phase zweimal mit je 50 ml Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und engt ein. Es verbleibt **23** als gelbes Öl, das in Portionen von 1.6 g in 50 ml Ether/Petrolether (40/60) (4:1) chromatographiert wird (SiO_2 -Säule 30 \times 4.5 cm). Elutionsreihenfolge: Zunächst **22**, dann das Produkt **23**. Beim Einengen erhält man ein farbloses Öl. Nach Trocknung im Hochvakuum resultiert ein weißer Feststoff.

Ausb.: 86% weißer Feststoff. Smp.: 55 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz, *i-TMS*): $\delta = 0.85$ (s, 3, P), 2.06, 2.29 (2s, 6, R), 4.69 (t, 1, O), 4.78 (m, 1, L), 6.96–7.35 (m, 3, IJK). $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (372.5). Ber. C 70.95, H 7.58; gef. C 70.80, H 7.69.

3-Benzoyloxy-17 β -(ethyl 2-oxyacetat)estra-1,3,5(10)-trien (**45**)

22 mmol (0.50 g) Natriumstaub werden in 30 ml *THF* vorgelegt. Man fügt bei Raumtemperatur 22 mmol (7.94 g) **43** in 100 ml *THF* zu. Nach 30 min nimmt die Wasserstoffentwicklung deutlich ab. Man kocht noch 45 min am Rückfluß und erhält aus einer zunächst gelben Lösung eine weiße Suspension. Nun werden bei 0 °C 27 mmol (3.00 ml, 4.50 g) Bromessigsäureethylester in 50 ml *THF* zugeotropft. Nach 24-h-Rückflußkochen ist eine gelbe Suspension entstanden. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der weiße Feststoff abgetrennt. Man wäscht mit 200 ml *THF* nach und engt das Filtrat ein. Das gelbe Öl wird mit 5 ml Ethanol verdünnt und unter Rühren in 1 l Wasser getropft. Dabei flocken **43** und das Produkt **45** aus. Das Wasser wird abdekantiert, die zurückbleibende schleimige, gelbe Substanz mit 300 ml Wasser gewaschen und in 400 ml Ether aufgenommen. Die gelbe Etherphase wird mit 200 ml Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das gelbe Öl wird in Portionen von 1 g in 10 ml Ether chromatographiert (SiO_2 -Säule 15 \times 3 cm). Elutionsreihenfolge: Zunächst **45**, dann **43**. Durch Einengen erhält man **45** als farbloses Öl, das nach Zugabe von Methanol auskristallisiert.

Ausb.: 49% weißer Feststoff. Smp.: 70 °C, krist. aus Methanol. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz, *i-TMS*): $\delta = 0.78$ (s, 3, P), 1.25 (m, 3, Y), 3.73 (t, 1, O), 5.03 (s, 2, V), 6.72 (s, 1, K), 6.77 (d, 1, J), 7.22 (d, 1, I), 7.31–7.44 (m, 5, U). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (448.6). Ber. C 77.65, H 8.09; gef. C 77.43, H 7.89.

3-Benzoyloxy-17-(ethoxy-2'-ol)estra-1,3,5(10)-trien (**53**)

Die Reduktion von 8.9 mmol (4.00 g) **45** durch 24-h-Rückflußkochen mit 12.5 mmol (0.48 g) LiAlH_4 in *THF* wird gemäß [79] durchgeführt. Nach der Hydrolyse wird **53** mit Ether extrahiert. Beim Einengen verbleibt ein gelbes, zähflüssiges Öl, das mit Chloroform chromatographiert wird (SiO_2 -Säule 15 \times 3 cm). Zunächst werden Eduktreste abgetrennt, dann wird das Produkt mit Ether eluiert. Durch Einengen erhält man **53** als gelbe, wachsartige Substanz, die nicht kristallisiert.

Ausb.: 84% gelbe, wachsartige Substanz. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz, *i-TMS*): $\delta = 0.80$ (s, 3, P), 3.72 (m, 1, O), 5.03 (s, 2, V), 6.72 (s, 1, K), 6.78 (d, 1, J), 7.20 (d, 1, I), 7.28–7.44 (m, 5, U). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (406.6). Ber. C 79.77, H 8.43; gef. C 79.64, H 8.38.

3-Benzylxy-17-bromestra-1,3,5(10)-trien (46)

7.8 mmol (2.84 g) **43** in 25 ml Chloroform werden bei 0 °C mit 58 mmol (4.61 g, 4.7 ml) Pyridin versetzt. Nun tropft man innerhalb von 10 min 31 mmol (6.43 g, 2.4 ml) SOBr₂ in 25 ml Chloroform zu und rührt bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß für 2.5 Tage. Man gibt im Eisbad nacheinander 5 ml Pyridin, 75 ml 1N HCl, 100 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 250 ml CHCl₃. Nach dem Waschen der trüben, gelben Chloroformphase mit 50 ml 1N HCl und 100 ml Wasser wird über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das gelbe Öl, das langsam fest wird, wird mit Chloroform chromatographiert (SiO₂-Säule 15 × 3 cm). Elutionsreihenfolge: Zunächst **46**, dann **43**.

Ausb.: 25% gelber Feststoff. Smp.: 198 °C (Zers.). ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.84 (s, 3, P), 4.31 (t, 1, O), 5.09 (s, 2, V), 6.65 (s, 1, K), 6.78 (d, 1, J), 7.20 (d, 1, I), 7.29–7.49 (m, 5, U). C₂₅H₂₉BrO (425.4). Ber. C 70.58, H 6.64; gef. C 70.13, H 6.64.

Veresterung von 2 mit 9, 17, 23, 34, 43, 53 → 27, 18, 24, 36, 47, 54

2 mmol (0.61 g) **2**, 2 mmol (0.32 g) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 2 mmol **9, 17, 23, 34, 43, 53** in Chloroform werden gemäß [48] verestert. Man erhält bei der Isolierung zunächst Öle, die zu den weißen Feststoffen **27, 18, 24, 36, 47, 54** erstarren. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation.

Estra-1,3,5(10)-trien-17-on-3-yl 2,3-diamino-*N,N'*-diBOC-propionat (27)

Ausb.: 78% weißer Feststoff. Smp.: 151 °C, krist. aus Essigester. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.91 (s, 3, P), 1.46 (s, 18, D), 2.89 (m, 2, N), 3.64 (m, 2, B), 4.56 (m, 1, A), 6.88 (s, 1, K), 7.05 (d, 1, J), 7.15, 8.29 (2m, 2, C), 7.30 (d, 1, I). C₃₁H₄₄N₂O₇ (556.7). Ber. C 66.88, H 7.97, N 5.03; gef. C 66.88, H 7.65, N 5.32.

3-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2,3-diamino-*N,N'*-diBOC-propionat (18)

Ausb.: 64% weißer Feststoff. Smp.: 62 °C, krist. aus Essigester. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.94 (s, 3, P), 1.45 (s, 18, D), 3.53 (m, 2, B), 3.77 (s, 3, Q), 4.73 (t, 1, A), 4.93 (t, 1, O), 6.63 (s, 1, K), 6.67 (d, 1, J), 7.08, 8.14 (2m, 2, C) 7.19 (d, 1, I). C₃₂H₄₈N₂O₇ (572.7). Ber. C 67.11, H 8.45, N 4.89; gef. C 66.98, H 8.24, N 5.03.

Estra-1,3,5(10)-trien-3,6,17β-triyl 3,17β-diacetat 6-(2,3-diamino-*N,N'*-diBOC-propionat) (24)

Ausb.: 88% weißer Feststoff. Smp.: 74 °C, krist. aus Essigester. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.91 (s, 3, P), 1.48 (s, 18, C), 2.11, 2.32 (2s, 6, R), 3.55 (m, 2, B), 4.17 (m, 1, A), 4.75 (t, 1, O), 4.82 (m, 1, L), 7.09, 8.14 (2m, 2, C), 7.12–7.47 (m, 3, IJK). C₃₅H₅₀N₂O₁₀ (658.8). Ber. C 63.81, H 7.65, N 4.25; gef. C 64.03, H 7.49, N 4.32.

Estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diyl 3-benzoat 17β-(2,3-diamino-*N,N'*-diBOC-propionat) (36)

Ausb.: 65% weißer Feststoff. Smp.: 123 °C, krist. aus Ether. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.96 (s, 3, P), 1.45 (s, 18, D), 3.54 (m, 2, B), 4.37 (m, 1, A), 4.94 (t, 1, O), 6.93–7.47 (m, 3, IJK), 7.09, 8.15 (2m, 2, C), 7.50–8.20 (m, 5, U). C₃₈H₅₀N₂O₈ (662.8). Ber. C 68.86, H 7.60, N 4.23; gef. C 68.64, H 7.51, N 4.18.

3-Benzylxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2,3-diamino-*N,N'*-diBOC-propionat (47)

Ausb.: 70% weißer Feststoff. Smp.: 165 °C, krist. aus Ether. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.94 (s, 3, P), 1.46 (s, 18, D), 3.46 (m, 2, B), 4.37 (m, 1, A), 4.92 (t, 1, O), 5.03 (s, 2, V), 6.73 (s, 1,

K), 6.79 (d, 1, J), 7.18 (d, 1, I), 7.27–7.47 (m, 5, U). $C_{38}H_{52}N_2O_7$ (648.8). Ber. C 70.34, H 8.25, N 4.32; gef. C 70.59, H 8.29, N 4.56.

3-Benzylxy-17-(ethoxy-2'-yl 2,3-diamino-N,N'-diBOC-propionat)estra-1,3,5(10)-trien (54)

Ausb.: 76% weißer Feststoff. Smp.: 51 °C, krist. aus Essigester/Petrolether (40/60). 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz, *i-TMS*): δ = 0.85 (s, 3, P), 1.45 (s, 18, D), 3.53 (m, 2, B), 4.38 (m, 1, A), 4.73 (t, 1, O), 5.03 (s, 2, V), 6.71 (s, 1, K), 6.76 (d, 1, J), 7.06, 8.14 (2m, 2, C), 7.20 (d, 1, I), 7.28–7.45 (m, 5, U); $C_{40}H_{56}N_2O_8$ (692.9). Ber. C 69.43, H 8.15, N 4.25; gef. C 69.14, H 7.91, N 4.25.

Veretherung von 6 mit 30, 35, 44 → 31, 39, 50

8.6 mmol (0.20 g) Na-Staub werden in 20 ml *THF* vorgelegt. Man tropft 8.6 mmol (3.27 g) **6** in 80 ml *THF* langsam zu. Man läßt 1 h bei Raumtemperatur reagieren (Wasserstoffentwicklung) und gibt dann die gelbe Suspension tropfenweise zu 8.6 mmol **30, 35, 44** in siedendem *THF* (Zeitbedarf 1 h), wobei sich Natrium-*p*-toluolsulfonat abscheidet. Nach 4-h-Rückflußkochen trennt man den Feststoff ab. Beim Abziehen des Lösungsmittels resultiert ein gelbes Öl, das schließlich zu einem dunkelgelben Feststoff erstarrt. Zur Reinigung werden Portionen von 1 g mit Essigester chromatographiert (SiO_2 -Säule 15 × 3 cm). Man eluiert ein Gemisch aus Tosylat **30, 35, 44**, dem entsprechenden Alkohol und Produkt **31, 39, 50**. Verunreinigungen und Reste von **6** bleiben mit Essigester als Laufmittel auf der Säule zurück. Durch Einengen erhält man gelbe Öle, die in Portionen von 1 g mit Ether chromatographiert werden (SiO_2 -Säule 15 × 3 cm). Hierbei werden drei Produkte **31, 39, 50** zuletzt eluiert.

17-[p-(1,2-Diamino-N,N'-diBOC-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-3-yl p-toluolsulfonat (31)

Ausb.: 19% weißer Feststoff. Smp.: 64 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz, *i-TMS*): δ = 0.78 (s, 3, P), 1.05 (s, 3, H), 1.43 (s, 18, D), 2.45 (s, 3, S), 3.51 (m, 2, B), 4.87 (t, 1, O), 6.54–7.16 (AA'BB'-System, 4, F), 6.59–7.19 (m, 3, IJK), 7.29–7.82 (AA'BB'-System, 4, T). $C_{45}H_{60}N_2O_8S$ (789.0). Ber. C 68.50, H 7.66, N 3.55; gef. C 68.39, H 7.38, N 3.21.

17-[p-(1,2-Diamino-N,N'-diBOC-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-3-yl benzoat (39)

Ausb.: 11% weißer Feststoff. Smp.: 58 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz, *i-TMS*): δ = 0.79 (s, 3, P), 0.98 (s, 3, H), 1.41 (s, 18, D), 3.50 (m, 2, B), 4.92 (t, 1, O), 6.56–7.17 (m, 3, IJK), 6.78–7.06 (AA'BB'-System, 4, F), 7.29–7.80 (m, 5, U). $C_{45}H_{58}N_2O_7$ (738.9). Ber. C 73.14, H 7.91, N 3.79; gef. C 72.86, H 7.61, N 3.47.

3-Benzylxy-17-[p-(1,2-diamino-N,N'-diBOC-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien (50)

Ausb.: 25% weißer Feststoff. Smp.: 55 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz, *i-TMS*): δ = 0.78 (s, 3, P), 1.02 (s, 3, H), 1.46 (s, 18, D), 3.47 (m, 2, B), 4.89 (t, 1, O), 5.03 (s, 2, V), 6.66–7.13 (m, 3, IJK), 6.75–7.19 (AA'BB'-System, 4, F), 7.29–7.45 (m, 5, U). $C_{45}H_{60}N_2O_6$ (724.9). Ber. C 74.55, H 8.34, N 3.86; gef. C 74.92, H 8.61, N 3.57.

BOC-Abspaltung 27, 18, 24, 36, 47, 54, 31, 39, 50 → 28, 19, 25, 37, 48, 55, 32, 40, 51 (jeweils mit 2HCl)

Die BOC-Abspaltung wird in Ether gemäß [50] durchgeführt, jedoch wird zunächst bei –80 °C mit HCl-Gas gesättigt. Dann läßt man innerhalb 2 h auf 25 °C kommen. **28, 19, 25, 37, 48, 55, 32, 40, 51** (jeweils mit 2HCl) fallen als Feststoffe an, die mit Ether gewaschen werden.

Estra-1,3,5(10)-trien-17-on-3-yl 2,3-diaminopropionat-dihydrochlorid (28·2HCl)

Die Synthese wird im Lösungsmittel Essigester durchgeführt. Ausb.: 45% weißer Feststoff. Smp.: 180 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.92 (s, 3, P), 2.92 (m, 2, N), 3.63 (m, 2, B), 4.78 (m, 1, A), 7.06 (s, 1, K), 7.09 (d, 1, J), 7.36 (d, 1, I), 8.83–9.16 (m, 6, C). C₂₁H₃₀Cl₂N₂O₃ (429.4). Ber. C 58.74, H 7.04, N 6.52; gef. C 58.61, H 7.02, N 6.45.

3-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2,3-diaminopropionat-dihydrochlorid (19·2HCl)

Ausb.: 85% weißer Feststoff. Smp.: 192 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 1.01 (s, 3, P), 3.52 (m, 2, B), 3.73 (s, 3, Q), 4.53 (t, 1, A), 6.61 (s, 1, K), 6.68 (d, 1, J), 7.16 (d, 1, I), 7.69, 8.04, 9.61 (3m, 6, C). C₂₂H₃₄Cl₂N₂O₃ (445.4). Ber. C 59.32, H 7.69, N 6.29; gef. C 59.08, H 7.97, N 5.98.

Estra-1,3,5(10)-trien-3,6,17β-triyl 3,17β-diacetat 6-(2,3-diaminopropionat)-dihydrochlorid (25·2HCl)

Ausb.: 42% weißer Feststoff. Smp.: 178 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.94 (s, 3, P), 2.04, 2.27 (2s, 6, R), 3.48 (m, 2, B) 4.55 (m, 1, A), 4.72 (t, 1, O), 7.03–7.50 (m, 3, IJK), 7.59, 8.92 (2m, 6, C). C₂₅H₃₆Cl₂N₂O₆ (531.5). Ber. C 56.50, H 6.83, N 5.27; gef. C 56.31, H 6.98, N 5.04.

Estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diyl 3-benzoat 17β-(2,3-diaminopropionat)-dihydrochlorid (37·2HCl)

Ausb.: 83% weißer Feststoff. Smp.: 175 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.95 (s, 3, P), 3.58 (m, 2, B), 4.76 (m, 1, A), 4.92 (t, 1, O), 6.99 (s, 1, K), 7.03 (d, 1, J), 7.38 (d, 1, I), 7.57–8.13 (m, 5, U), 8.74–9.15 (m, 6, C). C₂₈H₃₆Cl₂N₂O₄ (535.5). Ber. C 62.80, H 6.78, N 5.23; gef. C 62.63, H 6.94, N 5.02.

3-Benzoyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2,3-diaminopropionat-dihydrochlorid (48·2HCl)

Ausb.: 58% weißer Feststoff. Smp.: 205 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.85 (s, 3, P), 3.40 (m, 2, B), 4.50 (m, 1, A), 4.74 (t, 1, O), 5.04 (s, 2, V), 6.70 (s, 1, K), 6.74 (d, 1, J), 7.16 (d, 1, I), 7.28–7.47 (m, 5, U), 8.80–9.15 (m, 6, C). C₂₈H₃₈Cl₂N₂O₃ (521.5). Ber. C 64.48, H 7.34, N 5.37; gef. C 64.23, H 7.17, N 5.58.

3-Benzoyloxy-17-(ethoxy-2'-yl 2,3-diaminopropionat)estra-1,3,5(10)-trien-dihydrochlorid (55·2HCl)

Ausb.: 42% weißer Feststoff. Smp.: 183 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.82 (s, 3, P), 3.57 (m, 2, B), 3.82 (m, 1, O), 4.68 (m, 1, A), 5.01 (s, 2, V), 6.67 (s, 1, K), 6.72 (d, 1, J), 7.15 (d, 1, I), 7.28–7.43 (m, 5, U), 7.58, 7.99, 8.92, 9.53 (4m, 4, C). C₃₀H₄₂Cl₂N₂O₄ (565.6). Ber. C 62.80, H 6.78, N 5.23; gef. C 62.49, H 7.01, N 5.12.

17-[p-(1,2-Diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-3-yl p-toluolsulfonat-dihydrochlorid (32·2HCl)

Ausb.: 43% weißer Feststoff. Smp.: 185 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.79 (s, 3, P), 1.47 (s, 3, H), 2.43 (s, 2, S), 2.91, 3.11 (AB-System, 2, G), 3.14 (s, 2, B), 3.72 (m, 2, C) und Signale der anderen zwei Protonen durch Gerüstprotonen überlagert, 6.59–7.20 (m, 3, IJK), 6.78–7.34 (AA'BB'-System, 4, F), 7.27–7.85 (AA'BB'-System, 4, T). C₃₅H₄₆Cl₂N₂O₄S (661.7). Ber. C 63.51, H 7.01, N 4.23; gef. C 63.16, H 7.54, N 3.96.

17-[p-(1,2-Diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-3-yl benzoat-dihydrochlorid (40·2HCl)

Ausb.: 54% weißer Feststoff. Smp.: 165 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, i-TMS): δ = 0.78 (s, 3, P), 1.45 (s, 3, H), 2.84, 3.08 (AB-System, 2, G), 3.12 (s, 2, B), 3.72 (m, 2, C) und Signale der anderen zwei Protonen durch Gerüstprotonen überlagert, 6.75–7.32 (AA'BB'-System, 4, F), 6.79–7.39 (m, 3, IJK), 7.42–7.74 (m, 5, U). C₃₅H₄₄Cl₂N₂O₃ (611.7). Ber. C 68.73, H 7.25, N 4.58; gef. C 68.43, H 7.64, N 4.24.

3-Benzyloxy-17-[p-(1,2-diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-dihydrochlorid (51·2HCl)

Ausb.: 60% weißer Feststoff. Smp.: 192 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, i-TMS): δ = 0.77 (s, 3, P), 1.46 (s, 3, H), 2.86, 3.06 (AB-System, 2, G), 3.13 (s, 2, B), 3.72 (m, 2, C) und Signale der anderen zwei Protonen durch Gerüstprotonen überlagert, 6.73–7.21 (m, 3, IJK), 6.83–7.05 (AA'BB'-System, 4, F), 7.22–7.74 (m, 5, U). C₃₅H₄₆Cl₂N₂O₂ (597.7). Ber. C 70.34, H 7.76, N 4.69; gef. C 69.92, H 8.10, N 4.23.

Benzyloxy-Abspaltung 48·2HCl, 51·2HCl → 11·2HCl, 13·2HCl

Die Abspaltung der Benzyloxy-Gruppe wird innerhalb von 24 h gemäß [51] durchgeführt. Die Reinigung erfolgt durch Umfällung in Ethanol/Ether.

3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2,3-diaminopropionat-dihydrochlorid (11·2HCl)

Ausb.: 73% weißer Feststoff. Smp.: 192 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, i-TMS): δ = 0.94 (s, 3, P), 3.56 (m, 2, B), 4.13 (m, 1, A), 4.49 (t, 1, O), 6.55 (s, 1, K), 6.68 (d, 1, J), 7.08 (d, 1, I), 7.59, 8.92 (2m, 6, C). C₂₁H₃₂Cl₂N₂O₃ (431.4). Ber. C 58.47, H 7.48, N 6.49; gef. C 58.03, H 7.71, N 6.14.

3-Hydroxy-17-[p-(1,2-diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-dihydrochlorid (13·2HCl)

Ausb.: 65% weißer Feststoff. Smp.: 185 °C (Zers.). ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz, i-TMS): δ = 0.80 (s, 3, P), 1.48 (s, 3, H), 2.83, 3.13 (AB-System, 2, G), 3.15 (s, 2, B), 3.72 (m, 2, C) und Signale der anderen zwei Protonen durch Gerüstprotonen überlagert, 6.65–7.35 (m, 3, IJK), 6.75–7.20 (AA'BB'-System, 4, F). C₂₈H₄₀Cl₂N₂O₂ (507.5). Ber. C 66.26, H 7.94, N 5.52; gef. C 65.94, H 8.32, N 5.19.

Platinkomplexsynthese 28, 19, 25, 37, 48, 55, 32, 40, 51, 11, 13 (jeweils mit 2HCl) → 29, 20, 26, 38, 49, 56, 33, 41, 52, 12, 14

Die Synthese der Platinkomplexe wird gemäß [52 (Methode A)] durchgeführt, jedoch bei 25 °C in Methanol/Wasser innerhalb von 4 h. Die Reinigung erfolgt durch Umfällung mit DMF/Wasser. Bei den Massenspektren bedeuten L = Diaminderivat, M = LPtCl₂.

Estra-1,3,5(10)-trien-17-on-3-yl 2,3-diaminopropionat-dichloroplatin(II) (29)

Ausb.: 58% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C. ¹H-NMR (DMF-d₇, 250 MHz, i-TMS): δ = 0.90 (s, 3, P), 2.92 (m, 2, N), 3.76 (m, 2, A), 4.55 (m, 1, B), 5.50–5.80 (m, 3, C), 6.10–6.25 (m, 1, C), 6.99 (s, 1, K), 7.03 (d, 1, J), 7.38 (d, 1, I). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) m/z: [L₂Pt₂Cl₃]⁺ 1209.3, [M+H+DMSO]⁺ 701.3, [M-Cl+DMSO]⁺ 665.3, [M+Cl]⁺ 653.5, [L+H]⁺ 357.4. C₂₁H₂₈Cl₂N₂O₃Pt (622.5). Ber. C 40.52, H 4.53, N 4.50; gef. C 40.48, H 4.32, N 4.38.

3-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2,3-diaminopropionat-dichloroplatin(II) (20)

Ausb.: 38% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C. ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.88 (s, 3, P), 3.72 (m, 2, B), 3.76 (s, 3, Q), 3.96 (m, 1, A), 4.73 (m, 1, O), 5.40–5.60 (m, 3, C), 5.90–6.10 (m, 1, C), 6.66 (s, 1, K), 6.71 (d, 1, J), 7.20 (d, 1, I). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [L₂Pt₂Cl₃]⁺ 1241.6, [M + H + DMSO]⁺ 718.4, [M – Cl + DMSO]⁺ 681.4, [M – Cl]⁺ 603.5, [L + H]⁺ 373.5. C₂₂H₃₂Cl₂–N₂O₃Pt (638.5). Ber. C 41.38, H 5.05, N 4.39; gef. C 41.26, H 5.24, N 4.28.

Estra-1,3,5(10)-trien-3,6,17 β -triyl 3,17 β -diacetat 6-(2,3-diaminopropionat)-dichloroplatin(II) (26)

Ausb.: 30% gelber Feststoff. Smp.: 190 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.83 (s, 3, P), 2.06, 2.30 (2s, 6, R), 3.42 (m, 2, B), 4.17 (m, 1, A), 4.67 (m, 1, O), 4.92 (m, 1, L), 5.40–5.70 (m, 3, C), 5.90–6.20 (m, 1, C), 6.64–7.49 (m, 3, IJK). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [M + H + Glycerin]⁺ 821.3, [M + H + DMSO]⁺ 805.4, [M – Cl + DMSO]⁺ 767.4, [M + Cl]⁺ 761.4, [M + H]⁺ 725.4, [M – Cl]⁺ 689.4, [L + H]⁺ 459.5. C₂₅H₃₄Cl₂N₂O₆Pt (724.6). Ber. C 41.44, H 4.73, N 3.87; gef. C 41.15, H 4.54, N 3.67.

Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diyl 3-benzoat 17 β -(2,3-diaminopropionat)-dichloroplatin(II) (38)

Ausb.: 61% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C. ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.95 (s, 3, P), 3.60 (m, 2, B), 4.76 (m, 1, A), 4.97 (t, 1, O), 5.40–5.70 (m, 3, C), 5.90–6.15 (m, 1, C), 7.04 (s, 1, K), 7.10 (d, 1, J), 7.40 (d, 1, I), 7.62–8.20 (m, 5, U). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [L₂Pt₂Cl₃]⁺ 1420.3, [M + H + DMSO]⁺ 807.2, [M – Cl + DMSO]⁺ 771.3, [M – Cl]⁺ 691.3, [L + H]⁺ 463.4. C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₄Pt (728.6). Ber. C 46.16, H 4.70, N 3.85; gef. C 45.89, H 4.84, N 3.64.

3-Benzoyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2,3-diaminopropionat-dichloroplatin(II) (49)

Die Synthese wird im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser durchgeführt. Ausb.: 50% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C. ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.87 (s, 3, P), 3.67 (m, 2, B), 4.22 (m, 1, A), 4.27 (m, 1, O), 5.12 (s, 2, V), 5.45–5.65 (m, 3, C), 5.90–6.10 (m, 1, C), 6.77 (s, 1, K), 6.82 (d, 1, J), 7.21 (d, 1, I), 7.34–7.52 (m, 5, U). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [M + H + Glycerin]⁺ 811.5, [M – Cl + DMSO]⁺ 757.4, [M + Cl]⁺ 749.5, [L + H]⁺ 449.5. C₂₈H₃₆Cl₂N₂O₃Pt (714.6). Ber. C 47.06, H 5.08, N 3.92; gef. C 47.35, H 5.11, N 3.95.

3-Benzoyloxy-17-(ethoxy-2'-yl 2,3-diaminopropionat)estra-1,3,5(10)-trien-dichloroplatin(II) (56)

Ausb.: 58% gelber Feststoff. Smp.: 235 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.88 (s, 3, P), 3.74 (m, 2, B), 3.80 (m, 1, O), 4.74 (m, 1, A), 5.11 (s, 2, V), 5.45–5.70 (m, 3, C), 5.90–6.15 (m, 1, C), 6.77 (s, 1, K), 6.82 (d, 1, J), 7.21 (d, 1, I), 7.23–7.51 (m, 5, U). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [L₂Pt₂Cl₃]⁺ 1481.6, [M + H + DMSO]⁺ 837.3, [M – Cl + DMSO]⁺ 801.4, [M – H]⁺ 757.4, [L + H]⁺ 493.6. C₃₀H₄₀Cl₂N₂O₄Pt (758.7). Ber. C 47.50, H 5.31, N 3.69; gef. C 47.34, H 5.52, N 3.47.

17-[*p*-(1,2-Diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-3-yl *p*-toluolsulfonat-dichloroplatin(II) (33)

Ausb.: 35% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.76 (s, 3, P), 1.34 (s, 3, H), 2.45 (s, 3, S), 2.45–2.58 (m, 2, B), 3.07, 3.29 (AB-System, 2, G), 4.87 (t, 1, O), 4.90–5.23 (m, 1, C), 5.33–5.65 (m, 3, C), 6.53–7.22 (m, 3, IJK), 6.79–7.07 (AA'BB'-System, 4, F), 7.22–7.79 (AA'BB'-System, 4, T). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [M + H + Glycerin]⁺ 953.3, [M + H + DMSO]⁺ 939.3, [M – Cl]⁺ 813.2, [L + H]⁺ 593.3. C₃₅H₄₄Cl₂N₂O₄PtS (854.8). Ber. C 49.18, H 5.19, N 3.28; gef. C 49.47, H 4.94, N 3.14.

17-[*p*-(1,2-Diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-3-yl benzoat-dichloroplatin(II) (41)

Ausb.: 45% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.78 (s, 3, P), 1.34 (s, 3, H), 2.46–2.53 (m, 2, B), 3.09, 3.29 (AB-System, 2, G), 4.89–5.11 (m, 1, C), 5.36–5.60 (m, 3, C), 4.92 (t, 1, O), 6.77–7.43 (m, 3, IJK), 6.77–7.43 (AA'BB'-System, 4, F), 7.47–7.80 (m, 5, U). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [M+H+Glycerin]⁺ 898.2, [M+H+DMSO]⁺ 883.4, [M–Cl+DMSO]⁺ 849.3, [M+Cl]⁺ 841.2, [L+H]⁺ 539.4. C₃₅H₄₄Cl₂N₂O₃Pt (804.7). Ber. C 52.24, H 5.26, N 3.48; gef. C 51.91, H 5.53, N 3.69.

3-Benzoyloxy-17-[*p*-(1,2-diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-dichloroplatin(II) (52)

Ausb.: 40% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.75 (s, 3, P), 1.34 (s, 3, H), 2.46–2.53 (m, 2, B), 3.06, 3.22 (AB-System, 2, G), 4.89 (t, 1, O), 5.10 (s, 2, V), 4.88–5.12 (m, 1, C), 5.31–5.56 (m, 3, C), 6.75–7.23 (m, 3, IJK), 6.75–7.44 (AA'BB'-System, 4, F), 7.23–7.52 (m, 5, U). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [L₂Pt₂Cl₃]⁺ 1542.0, [M+H+Glycerin]⁺ 883.1, [M+H+DMSO]⁺ 863.0, [M+Cl]⁺ 829.1, [M–Cl]⁺ 757.1, [L+H]⁺ 528.1. C₃₅H₄₄Cl₂N₂O₂Pt (790.7). Ber. C 53.16, H 5.61, N 3.54; gef. C 53.32, H 5.44, N 3.80.

3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2,3-diaminopropionat-dichloroplatin(II) (12)

Die Synthese wird im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser durchgeführt. Ausb.: 51% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C. ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.86 (s, 3, P), 3.74 (m, 2, B), 3.93 (m, 1, A), 4.74 (m, 1, O), 5.45–5.61 (m, 3, C), 5.99 (m, 1, C), 6.56 (s, 1, K), 6.77 (d, 1, J), 7.11 (d, 1, I). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [M+H+DMSO]⁺ 705.2, [M–Cl+DMSO]⁺ 667.1, [M–Cl]⁺ 589.2, [L+H]⁺ 355.1. C₂₁H₃₀Cl₂N₂O₃Pt (624.5). Ber. C 40.39, H 4.84, N 4.49; gef. C 41.02, H 4.45, N 4.23.

3-Hydroxy-17-[*p*-(1,2-diamino-2-methyl-prop-3-yl)phenoxy]estra-1,3,5(10)-trien-dichloroplatin(II) (14)

Die Synthese wird im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser durchgeführt. Ausb.: 55% gelber Feststoff. Smp.: > 250 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMF-*d*₇, 250 MHz, *i*-TMS): δ = 0.75 (s, 3, P), 1.37 (s, 3, H), 2.45–2.60 (m, 2, B), 3.05, 3.15 (AB-System, 2, G), 4.88–5.00 (m, 1, C), 5.32–5.58 (m, 3, C), 4.89 (t, 1, O), 6.53 (s, 1, K), 6.60 (d, 1, J), 6.79–7.22 (AA'BB'-System, 4, F), 7.12 (d, 1, I). PI-FAB-MS (Glycerin, 10% DMSO) *m/z*: [M+H+Glycerin]⁺ 791.9, [M–H]⁺ 697.9, [M–Cl]⁺ 665.9, [L+H]⁺ 431.9. C₂₈H₃₈Cl₂N₂O₂Pt (700.6). Ber. C 48.00, H 5.47, N 4.00; gef. C 48.32, H 5.67, N 3.79.

Dank

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der deutschen Forschungsgemeinschaft und der Degussa AG, Frankfurt, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- [1] Lippman M. E. (1976) Breast Cancer: Trends in Research and Treatment. Heuson J. C., Raven Press, New York
- [2] Maas H. (1977) Gynäkologie **10**: 183
- [3] Brodie A. M. H. (1982) Cancer Res. **42**: 3312

- [4] Corbin A. (1982) *J. Biol. Med.* **55**: 27
- [5] Rocheford H., Westley B. (1984) *Biochem. Action Horm.* **11**: 241
- [6] Morck H. (1989) *Pharmazeutische Zeitung* **8**: 9
- [7] Keppler B. K. (1990) *New J. Chem.* **14**: 389
- [8] Leclercq G., Heuson J. C. (1981) *Anticancer Res.* **1**: 217
- [9] Schapira D. (1978) *Cancer Clin. Trials* **1**: 5
- [10] EORTC Breast Cancer Cooperative Group (1969) *Eur. J. Cancer* **5**: 1
- [11] Schönemann K. H. (1980) *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **15**: 333
- [12] Lam H. (1980) *J. Med. Chem.* **22**: 200
- [13] Leclercq G. (1980) *Breast Cancer. Experimental and Clinical Aspects.* Mouridsen H. T., Palshof T., Pergamon Press, Oxford, S. 287
- [14] Blickenstaff R. P., Gerzon K. (1980) *Cytotoxic estrogens in hormon receptive tumors.* Raus J., Academic Press, London, S. 89
- [15] Katzenellenbogen J. A. (1975) *Biochemistry* **14**: 1742
- [16] Seitz D. E. (1980) *J. Organomet. Chem.* **186**: C33
- [17] Hochberg R. B., Rosner W. (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **77**: 328
- [18] Katzenellenbogen J. A. (1980) *J. Nucl. Med.* **21**: 550
- [19] Hartmann W. R. (1989) *Pharmazeutische Zeitung* **43**: 9
- [20] Hochberg R. B. (1980) *Cytotoxic estrogens in hormon receptive tumors.* Raus J., Academic Press, London, S. 123
- [21] Ostrow S., Egorin M., Aisner J., Bachur N., Wiernik P. H. (1980) *Cancer Clin. Trials* **3**: 23
- [22] Forastiere A. A., Hakes T. B., Wittes J. T., Wittes R. E. (1982) *Am. J. Clin. Oncol.* **6**: 243
- [23] Schönenberger H., Wappes B., Jennerwein M., Berger M. R. (1984) *Cancer Treat. Rev. Suppl. A* **11**: 125
- [24] Wappes B., Jennerwein M., v. Angerer E., Schönenberger H., Engel J., Berger M. R., Wrobel K. H. (1984) *J. Med. Chem.* **27**: 1280
- [25] Wappes B., Jennerwein M., v. Angerer E., Engel J., Schönenberger H., Brunner H., Schmidt M., Berger M. R., Schmähl D., Seeber S. (1984) *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **107**: 15
- [26] Schönenberger H., Wappes B., Jennerwein M., Berger M. (1984) *Contrib. Oncol.* **18**: 48
- [27] Brunner H., Dafinger W., Schönenberger H. (1989) *Inorg. Chim. Acta* **156**: 291
- [28] v. Angerer E., Prekajac J., Berger M. (1985) *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **21**: 532
- [29] Knebel N., v. Angerer E. (1988) *J. Med. Chem.* **31**: 1675
- [30] McGuire W. L. (1980) *Hormones and Cancer.* Iacobelli S., Raven Press, New York
- [31] Peridaens R. J., Rederc G., Heuson J. C. (1983) *Cancer Chemotherapy.* Pinedeo H. M., Chabner B. A., Elsevier, Amsterdam
- [32] Gandolfi O., Cais M., Dolcetti G., Gedinì M., Modiano A. (1981) *Inorg. Chim. Acta* **56**: 127
- [33] Gandolfi O., Blum J., Mandelbaum-Shavit F. (1984) *Inorg. Chim. Acta* **91**: 257
- [34] Fernandez G. J. M., Rubio-Arroyo M. F., Rubio-Poo C., de la Pena A. (1983) *Monatsh. Chem.* **114**: 535
- [35] Georgiadis M. P., Haroutounian S. A., Chondros K. P. (1987) *Inorg. Chim. Acta* **138**: 249
- [36] Kidani Y. (1989) *Eur. Pat.* 0 265 350 A1 (CA 110: 32970x)
- [37] Gandolfi O., Apfelbaum H., Migron Y. (1989) *Inorg. Chim. Acta* **161**: 113
- [38] Ehrenstorfer-Schäfer E. M., Altman J. M., Steiner N., Beck W. (1990) *Z. Naturforsch.* **45**: 817
- [39] Altman J., Castrillo T., Beck W., Bernhardt G., Schönenberger H. (1991) *Inorg. Chem.* **30**: 4085
- [40] Brunner H., Maiterth F., Treitinger B. (1992) *Z. Naturforsch.* **476**: 942
- [41] Müller E. (1974) *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl).* Thieme Stuttgart, Band 15 I, S. 117
- [42] Regnarsson U., Karlsson S., Lindeberg G. (1970) *Acta Chem. Scand.* **24**: 2821
- [43] Breitmaier E., Jung G. (1986) *Organische Chemie I.* Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., S. 474
- [44] Dean P. D. G., Exley D., Johnson M. W. (1971) *Steroids* **18**: 593
- [45] Brunner H., Obermann U. (1989) *Chem. Ber.* **122**: 499

- [46] Blickenstaff R. T., Foster E., Gerzon K., Young P. (1985) *Steroids* **46**: 889
- [47] Biel J. H. (1951) *J. Am. Chem. Soc.* **73**: 847
- [48] Lapatsanis L., Profillis C., Catsoulacos P. (1980) *J. Chem. Eng. Data* **25**: 287
- [49] Staab H. A. (1962) *Angew. Chem.* **74**: 407
- [50] Guttman S., Boissonas R. A. (1958) *Helv. Chim. Acta* **41**: 1852
- [51] Heatcock C. H., Ratcliffe R. (1971) *J. Am. Chem. Soc.* **93**: 1746
- [52] Brunner H., Hankofer P., Treitinger B. (1990) *Chem. Ber.* **123**: 1029
- [53] Földi Z. (1920) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **53**: 1839
- [54] Greene T. W. (1981) *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley, New York, S. 324
- [55] Müller E. (1974) *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*. Thieme Stuttgart, Band 15 I, S. 129
- [56] Streitwieser A., Heatcock C. H. (1980) *Organische Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim, S. 291
- [57] Sperl G. (1992) *Dissertation, Universität Regensburg*
- [58] Bhacca N. S., Hollis D. P., Johnson L. F., Pier E. A., Shooley J. N. (1962/63) *High resolution NMR spectra catalog*. Varian Associates, lithographed in the USA by the National Press, Nr. 9946M/1357M/9984M
- [59] Siegel M. M., Bitha P., Child R. G., Hlavka J. J., Lin Y.-I. (1986) *Biomedical and Environmental Mass Spectrometry* **13**: 25
- [60] Madeddu L., Roy F., Leclercq G. (1986) *Anticancer Res.* **6**: 11
- [61] Gillies R. J., Didiers N., Denton M. (1986) *Analyt. Biochem.* **159**: 109
- [62] Cailleau R., Young R., Olive M., Reeves W. R. (1974) *J. Nat. Canc. Inst.* **53**: 661
- [63] Hartmann R. W. (1984) *Cancer Treat. Rev. Suppl. A* **11**: 155
- [64] Korenman S. G. (1986) *J. Clin. Endocrin. Metab.* **28**: 127
- [65] EORTC Breast Cancer Cooperative Group (1973) *Eur. J. Cancer* **9**: 379
- [66] Birnböck H., Ringshandl R., v. Angerer E. (1987) *J. Chromatogr.* **414**: 235
- [67] Schüler F. W. (1946) *Science* **103**: 221
- [68] Zeelen F. J., Bergink E. W. (1980) *Cytostatic Estrogens in Hormon Receptive Tumors*. Raus J., Academic Press, London, S. 40
- [69] Leclercq G. (1976) *Int. J. Cancer* **18**: 750
- [70] Raynaud J. P., Ojasoo T., Bouton M. M., Philibert D. (1979) *Drug Design: Chapter 4: Receptor Binding as a Tool in the Development of New Bioactive Steroid*, Vol. 8, Ariens E. I., Academic Press, New York, S. 169
- [71] Hähnel R., Twaddle E., Ratajczak T. (1973) *J. Steroid Biochem.* **4**: 21
- [72] Korenman S. G. (1969) *Steroids* **13**: 163
- [73] Shutt D. A.; Cox R. I. (1972) *J. Endocrinol.* **52**: 299
- [74] Inagaki K., Kidani Y., Suzuki K., Tashiro T. (1980) *Chem. Pharm. Bull.* **28**: 2286
- [75] Nambara T., Numazawa M., Takahashi H. (1969) *Chem. Pharm. Bull.* **17**: 1725
- [76] Marshall D. E., Gower D. B., Houzghton E., Dumasia M. C. (1989) *Biochem. Soc. Trans.* **17**: 1018
- [77] Allais A., Hoffmann C. (1958) U. S. Patent 2 835 681 (CA 52:P 18531b)
- [78] Brunner H., Brandl P. (1991) *Tetrahedron: Asymmetry* **2**: 919
- [79] Hünig S., Märkl G., Sauer J. (1979) *Integriertes organisches Praktikum*. Verlag Chemie, Weinheim, S. 547

Eingegangen 6. Mai 1992. Angenommen 20. Mai 1992