

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 565–571 (1984)

1-Dimethylamino-2,3,3-triphenylprop-1-ene: Synthese und Affinität zum Östradiolrezeptor

Hartwig Ball, Martin R. Schneider und Helmut Schönenberger*

Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie II, Naturwissenschaftliche Fakultät IV, Chemie und Pharmazie, der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, D-8400 Regensburg
Eingegangen am 22. April 1983

1-Dimethylamino-2,3,3-triphenylprop-1-ene mit 1 oder 2 phenolischen Hydroxygruppen in *para*-Stellung wurden synthetisiert. Verglichen mit den entsprechenden 1,1,2-Triphenylbut-1-enen, ist die Affinität dieser Verbindungen zum Östradiolrezeptor um mehr als eine Zehnerpotenz geringer.

1-(Dimethylamino)-2,3,3-triphenylprop-1-enes: Synthesis and Estradiol Receptor Affinity

1-(Dimethylamino)-2,3,3-triphenylprop-1-enes with 1 or 2 phenolic hydroxy groups in *para*-position were synthesized. Compared to the corresponding triphenylbut-1-enes, the estradiol receptor affinity of these compounds is less than one tenth.

Verbindungen vom Triarylethylentyp werden seit einigen Jahren auf ihre Eignung zur Behandlung des disseminierten, hormonabhängigen Mammacarcinoms untersucht¹⁾. Eine dieser Substanzen, das Tamoxifen, wird klinisch verwendet¹⁾. In einer Struktur-Wirkungs-Studie in der Klasse der Acetoxy-substituierten 1,1,2-Triphenylbut-1-ene konnten wir zeigen, daß die Affinität dieser Verbindungen zum Östradiolrezeptor und ihre mammatumorhemmende Wirkung stark von Anzahl und Stellung der aromatischen Substituenten abhängt²⁾. Darüberhinaus konnten wir nachweisen, daß im Gegensatz zur bisherigen Annahme eine basische Seitenkette am Aromaten, wie sie das Tamoxifen beispielsweise aufweist, für eine starke mammatumorhemmende Wirkung nicht essentiell ist²⁾. In diesem Zusammenhang interessierte uns, welche Auswirkungen die Verlagerung einer basischen Seitenkette vom Aromaten in das Zentrum des Moleküls, im vorliegenden Fall der Ersatz der Ethylgruppe bei den 1,1,2-Triphenylbut-1-enen durch einen *N,N*-Dimethylaminomethyl-Rest, auf die pharmakologische Wirkung mit sich bringt. Im folgenden wird über die Synthese von *p*-hydroxysubstituierten 1-*N,N*-Dimethylamino-2,3,3-triphenylprop-1-enen und ihre Affinität zum cytoplasmatischen Östradiolrezeptor berichtet.

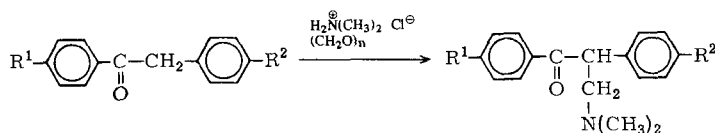
Synthese

Desoxybenzoin (**1a**), bzw. die methoxysubstituierten Analoga **4a** (EGA-Chemie, Steinheim), **2a**^{2,3)} und **3a**^{2,3)} werden in einer *Mannich*-reaktion mit Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid in Eisessig zu den entsprechenden 1-*N,N*-Dimethylamino-2,3-diphenylpropan-3-onen **1b–4b** umgesetzt⁴⁾ (Tab. 1).

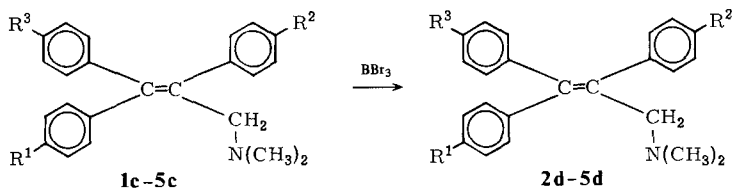
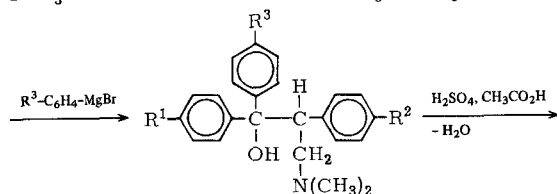
In einer Grignardreaktion werden aus dem jeweiligen subst. Phenylmagnesiumbromid und den Aminoketonen **1b–4b** die entsprechenden tert. Aminoalkohole erhalten.

Tab. 1: 3-*N,N*-Dimethylamino-1,2-diphenylethan-2-one **1b–4b**

Nr.	Formel	R ¹	R ²	Schmp. ^o	Ausb. (% d.Th.)
1b ⁵⁾	C ₁₇ H ₁₉ NO · HCl	H	H	146–147	48
2b ⁶⁾	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ · HCl	OCH ₃	H	149	70
3b ⁴⁾	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ · HCl	H	OCH ₃	145–146	35
4b	C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ · HCl	OCH ₃	OCH ₃	170–171	90



	R ¹	R ²		R ¹	R ²
1	H	H	3	H	OCH ₃
2	OCH ₃	H	4	OCH ₃	OCH ₃

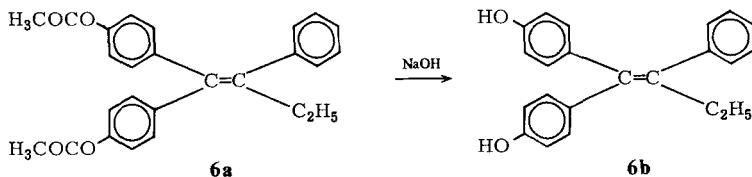


Sie werden aufgrund ihrer leichten Dehydratisierungstendenz ohne vorhergehende Reinigung einer Wasserabspaltung mit Schwefelsäure/Eisessig (2 : 8) unterworfen⁷⁾.

Die 1-*N,N*-Dimethylamino-2,3,3-triphenylprop-1-ene **2c–5c** (Tab. 2) werden durch Etherspaltung mit BBr₃ in die entsprechenden hydroxysubstituierten Verbindungen **2d–5d** übergeführt³⁾. Auf eine Trennung der im Falle von **2d** und **4d** anfallenden *E,Z*-Isomerengemische wurde aufgrund der weiter unten beschriebenen geringen Östradiolrezeptoraffinität verzichtet. Die Isomere lagen in den getesteten Proben im Verhältnis 1 : 1 vor. Das als Vergleichssubstanz benutzte 1,1,2-Triphenylbut-1-en **6b** wird durch Verseifung der Acetoxygruppen in **6a**²⁾ mit 2*N*-NaOH erhalten (Formelschema).

Tab. 2: 1-*N,N*-Dimethylamino-2,3,3-triphenyl-prop-2-ene **1c–5c**

Nr.	Formel (Mol.-Masse)	R ¹	R ²	R ³	Schmp. °	Ausb. (% d.Th.)	Elementaranalyse	
							Ber.: Gef.: C	H
1c	C ₂₃ H ₂₃ N (313.4)	H	H	H	148	58	88.1 88.3	7.40 7.30
<i>E,Z</i> - 2c ^a	C ₂₄ H ₂₅ NO (343.5)	H OCH ₃	H H	OCH ₃ H	96–99	55	83.9 84.0	7.34 7.38
3c	C ₂₄ H ₂₅ NO (343.5)	H	OCH ₃	H	98	70	83.9 83.7	7.34 7.26
<i>E,Z</i> - 4c ^a	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂ · HCl (373.5)	H OCH ₃	OCH ₃ OCH ₃	OCH ₃ H	206–210	35	80.4 80.7	7.29 7.24
5c	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂ (373.5)	OCH ₃	H	OCH ₃	105	60	80.4 80.2	7.29 7.22

^a *E,Z*-Isomerengemisch**Tab. 3:** 1-*N,N*-Dimethylamino-2,3,3-triphenyl-prop-2-ene **2d–5d**

Nr.	Formel (Mol.-Masse)	R ¹	R ²	R ³	Schmp. °	Ausb. (% d.Th.)	Elementaranalyse	
							Ber.: Gef.: C	H
<i>E,Z</i> - 2d ^a	C ₂₃ H ₂₃ NO (329.4)	H OH	H H	OH H	177–182	75	83.8 83.5	7.04 7.23
3d	C ₂₃ H ₂₃ NO (329.4)	H	OH	H	195	70	83.8 83.6	7.04 7.40
<i>E,Z</i> - 4d ^a	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ (345.4)	H OH	OH OH	OH H	187–190	75	80.0 80.3	6.71 7.07
5d	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ (345.4)	OH	H	OH	152	69	80.0 80.4	6.71 6.71

^a *E,Z*-Isomerengemisch 1 : 1

Affinität zum cytoplasmatischen Östradiolrezeptor

Die Verbindungen **1c**, **2d-5d** und **6b** hemmen die Östradiol-Rezeptor-Wechselbeziehung. Aufgrund der Parallelität der Bindungskurven mit der unmarkierten Östradiols ist ein kompetitiver Hemmtyp anzunehmen.

Im Vergleich zu den entsprechenden, allerdings acetoxysubstituierten 1,1,2-Triphenylbut-1-enen²⁾ liegt die relative Bindungsaffinität der hydroxysubstituierten 1-N,N-Dimethylamino-2,3,3-triphenylprop-1-ene jedoch um 1,5–2 Zehnerpotenzen niedriger (Tab. 4).

Tab. 4: Relative Bindungsaffinität zum cytoplasmatischen Östradiolrezeptor *in vitro*

Nr.	%RBA ^a	Nr.	%RBA ^a
1c	<0.01	<i>E,Z</i> - 4d	0.03
<i>E,Z</i> - 2d	0.06	5d	0.12
3d	<0.01	6b	5.3

^a % RBA = $E2/I \times 100$; E2 und I: molare Konzentrationen von Östradiol bzw. Inhibitor, die für eine 50proz. Reduktion der ³H-E2-Rezeptor-Bindung erforderlich sind.

Ein direkter Vergleich von OH-substituierten Vertretern beider Verbindungsklassen (**5d**: % RBA = 0,12 und **6b**: % RBA = 5,3) ergab ebenfalls eine geringere Affinität der neuen Verbindungsklasse. Hinsichtlich Zahl und Stellung der OH-Gruppen an den aromatischen Ringen scheinen bei den 1-N,N-Dimethylamino-2,3,3-triphenylprop-1-enen ähnliche Abstufungen bezüglich der Rezeptoraffinität zu existieren wie in der von uns kürzlich publizierten Struktur-Wirkungs-Studie mit 1,1,2-Triphenylbut-1-enen²⁾. Die durch Austausch von Ethyl durch N,N-Dimethylaminomethyl verursachte Abschwächung der Affinität zum Östradiolrezeptor kann durch sterische Beeinflussung der Rezeptorbindung bedingt sein. In der Klasse der 3,3'-Dihydroxy- α,β -dialkylstilbene konnten wir zeigen, daß die Rezeptoraffinität in der Reihe Alkyl = Ethyl, n-Propyl, n-Butyl stark abfällt⁸⁾. Besonders aber scheint die Basizität der N,N-Dimethylaminomethyl-Gruppe eine Rolle zu spielen. Von Angerer et al.⁹⁾ zeigten, daß beim Übergang von 2,3-Bis(4'-hydroxyphenyl)hexan zu dem entsprechenden N-Isosteren, N,N'-Dimethyl-1,2-bis(4'-hydroxyphenyl)ethylendiamin, ein nahezu vollständiger Verlust der Rezeptoraffinität eintritt. Werden aber die N-Atome durch Einführung von Chlor-Atomen in 2,6-Stellung an den Aromaten abgeschirmt und dadurch die Basizität verringert, dann kommt es zu einer starken Zunahme der Affinität zum Östradiolrezeptor.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Büchi 510-Schmelzpunktapparat, nicht korrig.; ¹H-NMR-Spektren: Varian EM-390 A (90 MHz), Varian EM-360 A (60 MHz); *Elementaranalysen*: Mikroanal. Lab. Universität Regensburg.

Normalvorschrift für 1b–4b

25.6 g (0.1 mol) Desoxy-4-anisoin, 9.8 g (0.11 mol) Dimethylammoniumchlorid und 4.5 g (0.15 mol) Paraformaldehyd werden 1 h in 100 ml Eisessig zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird der Eisessig abgezogen und der Rückstand in 2N-HCl aufgenommen und mit Ether ausgeschüttelt. Die ether. Phasen werden verworfen. Nach Alkalisierung (pH 8–9) mit 10proz. NaOH wird mit CHCl_3 extrahiert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und die Verbindung mit ether. HCl als Hydrochlorid ausgefällt. Es wird aus Ether/EtOH umkristallisiert.

Normalvorschrift für die Synthese der 3-N,N-Dimethylamino-1,1,2-triphenyl-propan-1-ole

2.7 g (0.01 mol) **2b** (freie Base) werden portionsweise zu einer Lösung von 9.1 g (0.05 mol) Phenylmagnesiumbromid in 200 ml absol. Ether bei -10° zugegeben. Es wird 24 h gerührt und anschließend 1.5 h zum Sieden erhitzt. Nach Hydrolyse mit Eiswasser wird auf pH 8–9 eingestellt und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit H_2O gewaschen und das Lösungsmittel wird abgezogen. Aufgrund der leichten Dehydratisierungstendenz wird auf eine Reindarstellung verzichtet und sofort die Wasserabspaltung durchgeführt.

Normalvorschrift für 1c–5c

Das Produkt der Grignardreaktion wird mit 50 ml 20proz. H_2SO_4 in Eisessig 15 min auf 70° erhitzt. Nach Erkalten wird mit Eiswasser versetzt und gegebenenfalls mit 3N- H_2SO_4 auf pH 1–2 eingestellt, mit Ether extrahiert und die Etherphasen verworfen. Nach Alkalisierung (pH 8–9) mit 10proz. NaOH wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel wird abgezogen. Es wird aus Methanol umkristallisiert.

Normalvorschrift für 2d–5d

Zu 2.0 g (6 mmol) **2c** in 100 ml absol. CH_2Cl_2 werden bei -60° 1.9 ml (20 mmol; 5.0 g) BBr_3 unter N_2 zugegeben. Es wird 15 min bei -60° und anschließend 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml absol. Methanol wird nochmals 15 min gerührt. Das Lösungsmittel wird bei 25° abrotiert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit 1N-NaOH auf pH 8–9 eingestellt. Es wird mit Ether ausgeschüttelt und die ether. Phasen werden mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird aus Methanol umkristallisiert.

1,1-Bis(4'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en (6b)

Zu 100 mg (0.25 mmol) 1,1-Bis(4'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en (**6a**) in 20 ml Methanol wird unter N_2 1 ml 2N-NaOH zugegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Das Methanol wird abgezogen. Nach Zugabe von 2 ml 2N-HCl wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Farblose Kristalle, Schmp. 199° ; Ausb. 90 % d. Th.; $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton): δ (ppm) = 0.89 (t, 3H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.49 (q, 2H, $j = 7$ Hz, $-\text{CH}_2$), 2.97, 8.17 (2s, 2H, $-\text{OH}$), 6.42–7.13 (m, 13H, arom.); $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (316.4) Ber. C 83.5 H 6.37 Gef. C 83.2 H 6.09.

Östradiolrezeptor-Affinität

Die Bestimmung erfolgte nach der von Hartmann et al.¹⁰⁾ beschriebenen Methode unter Verwendung von Kalbsuteruscytosol. Die relative Bindungsaffinität errechnet sich nach $\% \text{RBA} = \text{E}_2/\text{I} \times 100$; E_2 und I: molare Konzentrationen von Östradiol- bzw. Inhibitor die für eine 50proz. Reduktion der ^3H -Östradiol-Rezeptor-Bindung erforderlich sind.

Tab. 5: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen **1b–4b** (δ , ppm, CDCl_3 , TMS)

Nr.	Aromat. H	$\begin{array}{c} \\ -\text{C}-\text{H} \\ \end{array}$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
		(dd, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$, 1H)		(2dd, $J_1=12\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 2H)	(6H)
1b	8.10–7.30(m,10H)	4.81	–	3.41, 2.57	5.33
2b	8.10–6.83(m,9H)	4.80	3.80 (s, 3H)	3.40, 2.57	5.33
3b	8.10–6.80(m,9H)	4.80	3.77 (s, 3H)	3.42, 2.56	5.33
4b	8.10–6.83(m,8H)	4.82	3.87, 3.80(2s, 6H)	3.41, 2.57	5.33

Tab. 6: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen **1c–5c** (δ , ppm, CDCl_3 , TMS)

Nr.	Aromat. H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-(2\text{H})$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2(6\text{H})$
1c	7.30–6.47 (m, 15H)	–	3.15 (s)	2.05 (s)
E,Z-2c	7.31–6.47 (m, 14H)	3.82, 3.65(2s, 3H)	3.27, 3.22(2s)	2.12 (s)
3c	7.30–6.60 (m, 14H)	3.37 (s, 3H)	3.22 (s)	2.11 (s)
E,Z-4c^a	7.60–6.47 (m, 13H)	3.73, 3.65(2s, 6H)	4.07, 4.00(2s)	2.63, 2.57(2s)
5c	7.28–6.50 (m, 13H)	3.81, 3.65(2s, 6H)	3.25 (s)	2.11 (s)

^a Varian EM 360 A, 60 Hz**Tab. 7:** $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen **2d–5d** (δ , ppm, d_6 -Aceton, TMS)

Nr.	Aromat. H	$-\text{CH}_2-(2\text{H})$	$-\text{OH}$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2(6\text{H})$
E,Z-2d	7.31–6.43 (m, 14H)	3.29, 3.23 (2s)	3.03 (s, 1H)	2.08, 2.05 (2s)
3d	7.28–6.10 (m, 14H)	3.33 (s)	5.08 (s, 1H)	2.08 (s)
E,Z-4d	7.31–6.47 (m, 13H)	3.17, 3.12 (2s)	2.93 (s, 2H)	2.05, 2.02 (2s)
5d	7.22–6.43 (m, 13H)	3.23 (s)	3.08 (s, 2H)	2.07 (s)

Literatur

- 1 V. C. Jordan in M. K. Agarwal, *Antihormones*, S. 235–252, Elsevier/North Holland, Amsterdam 1979.
- 2 M. R. Schneider, E. von Angerer, H. Schönenberger, R. Th. Michel und H. P. Fortmeyer, *J. Med. Chem.* 25, 1070 (1982).
- 3 S. S. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* 54, 1155 (1932).
- 4 F. Poppelsdorf und S. J. Holt, *J. Chem. Soc.* 59, 1124 (1954).
- 5 J. J. Denton, R. J. Turner, W. B. Neier, V. A. Lawson und H. P. Schedl, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2048 (1949).
- 6 O. L. Mndzhyem und G. M. Pogossyan, *Izv. Akad. Nauk. Arm. S.S.R.* 13, 353 (1960); *C.A.* 55, 22216 (1961).
- 7 E. W. Garbisch, jr., *J. Org. Chem.* 26, 4165 (1961).
- 8 M. Schneider, E. von Angerer, G. Kranzfelder und H. Schönenberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 919 (1980).

- 9 E. von Angerer, G. Kranzfelder, A. K. Taneja und H. Schönenberger, J. Med. Chem. 23, 1347 (1980).
 10 R. W. Hartmann, G. Kranzfelder, E. von Angerer und H. Schönenberger, J. Med. Chem. 23, 841 (1980).

[Ph 790]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 571–573 (1984)

Zum Mechanismus der Jaffé-Reaktion, 2. Mitt.¹⁾

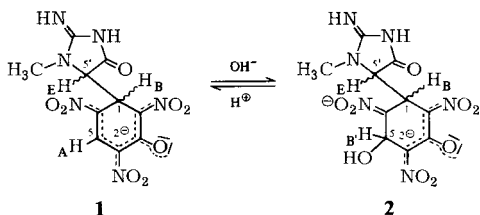
Konfigurative und Konformative Studien mit Hilfe der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie

Studies of the Mechanism of the Jaffé Reaction, II: Configurational and Conformational Studies Using ¹H and ¹³C NMR Spectroscopy

Karl-Artur Kovar* und Klaus-Peter Rupp²⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen 1
 Eingegangen am 2. Februar 1984

Beim Nachweis von Kreatinin mit Pikrinsäure im alkalischen Milieu nach *Jaffé* entstehen zwei unterschiedliche *Meisenheimer* Salze vom Cyclohexadienat- **1** und Propenid-Typ **2**, die miteinander im pH-abhängigen Gleichgewicht stehen und bei 484 bzw. bei 395 nm absorbieren¹⁾. Dies war die Grundlage für die Entwicklung eines gekoppelten Enzym-*Jaffé*-Farbtestes zur Bestimmung von Kreatinin im Harn und Serum^{3,4)} sowie in fleischextrakthaltigen Lebensmitteln⁵⁾. In der Zwischenzeit hat die Arbeitsgruppe von *Kohashi*⁶⁾ den von uns vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus bestätigt und sich konformativen Problemen zugewendet. Da nun einige Zweifel an der Interpretation der ¹H-NMR-Spektren auftauchten, wurden empfindlichere ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen durchgeführt.



In den ¹H-(400-MHz)- und ¹³C-(100.575-MHz)-NMR-Spektren des 1-(5-Kreatininy)-2,4,6-trinitro-1-oxo-cyclohexadienat-Adduktes (**1**) treten paarweise Signalverdopplungen auf. Aufgrund der besseren Auflösungen ergeben sich Korrekturen, die nicht wie bei *Kohashi*⁶⁾ zu „acht Diastereoisomeren“, sondern zu zwei Enantiomeren- bzw. Diastereo-