

1-(4-Biphenyl)ethylnitramine, bioisostere Profene

B. Unterhalt und T. Adam

Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58-62, D-48149 Münster, Bundesrepublik Deutschland

1-(4-Biphenyl)ethylnitramines, bioisosteric profens

Substituted 1-(4-biphenyl)ethylnitramines are synthesized from the 1-(4-biphenyl)ethanols **1a-d** with ethyl N-nitro-carbamate in a Mitsunobu reaction. Ammonolysis of the intermediate **A** gives the products **2a-d**. The activities of **2a** and **2b** are similar to that of ibuprofen in testing the inhibition of cyclooxygenase.

(Keywords: Substituted 1-(4-biphenyl)ethanols, 1-(4-biphenyl)ethylnitramines, Mitsunobu reaction)

Einleitung

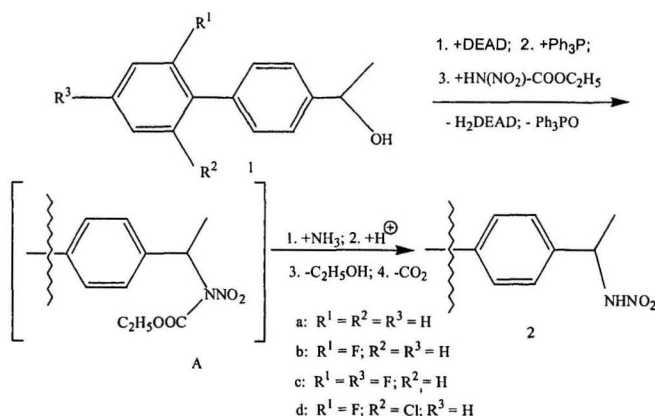
Kürzlich beschrieben wir den bioisosteren Ersatz der Carboxylgruppe durch die Nitraminfunktion im Süßstoff Suosan¹⁾ sowie im Antiphlogistikum Ibuprofen²⁾. Die Ergebnisse ermutigten uns, weitere Profene abzuwandeln und deren Aktivität zu testen.

Ergebnisse und Diskussion

In Vorversuchen hatten wir festgestellt, daß 1-(4-Biphenyl)ethylnitramin (**2a**) in der Cyclooxygenase-Hemmung etwa Ibuprofen entspricht. Fluorsubstituierte Verbindungen sollten möglicherweise einen stärkeren Effekt zeigen. Diese Überlegung führte zur Herstellung von **2b-d**, die aus den zugehörigen Alkoholen durch Mitsunobu-Reaktion über **A**

mit Diethyl-azodicarboxylat (DEAD) und Triphenylphosphan (TPP) gewonnen wurden (Schema). Das Intermediat **A** konnte nur bei der Reaktion mit **1d** isoliert werden, in diesem Fall war TPP durch Tributylphosphan zu ersetzen³⁾.

2b-2d wurden wie vorher **2a** u. a. auf die Hemmung der Cyclooxygenase/Thromboxan-Synthase von Rinderblut-Thrombozyten durch Bestimmung der 12-Hydroxy-heptadecatriensäure (12-HHT) getestet⁴⁾. **2b** entspricht in seiner Aktivität Ibuprofen, **2c** und **2d** sind



schwächer wirksam³⁾.

Die Autoren danken Prof. Dr. G. Dannhardt, Mainz, für die in seiner Gruppe erarbeiteten Meßergebnisse.

Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop Reichert (unkorr.).- IR-Spektren: Spektrometer IR-470 Shimadzu.- ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren: NMR-Spektrometer Gemini 200 Varian (200 bzw. 50,3 MHz).- Massenspektren: MAT 44S Finnigan.- Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin-Elmer.

1-(4-Biphenyl)ethanole (1a, 1c-1d)

Allgemeine Herstellungsvorschrift: Eine Suspension von 275 mg (7,2 mmol) LiAlH_4 in 20 ml abs. Et_2O wird mit 25 mmol (subst.) 4-Acetylbiphenyl – 2,4-Difluor- und 2-Chlor-6-fluor-Derivat werden aus dem zugehörigen Biphenyl und Acetylchlorid nach Friedel-Crafts hergestellt³⁾ – in 20 ml abs. THF so versetzt, daß das Reaktionsgemisch schwach siedet. Nach 1h Rückflußerhitzen läßt man im Eisbad abkühlen und fügt tropfenweise so viel Eiswasser hinzu, bis keine H_2 -Entwicklung mehr zu beobachten ist. Man löst in 10 proz. H_2SO_4 , trennt die org. Phase ab und schüttelt dreimal mit je 20 ml Et_2O aus. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeeengt und umkristallisiert.

1-(4-Biphenyl)ethanol (1a): Ausbeute: 87%, Schmp.: 94 °C (Toluol/Petroleumbenzin, Sdp.: 60-90°C); 97 °C (Benzol/n-Hexan): Lit.⁵⁾. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1,50$ (d, 6,4 Hz, CH_3); 2,18 (s, OH); 4,90 (q, 6,4 Hz, CH); 7,3-7,5 (m, 5 H_{ar}); 7,5-7,7 (m, 4 H_{ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 25,12$ (CH_3); 70,11 (CH); 125,86 (C-2',C-6'); 127,07 (C-3,C-5); 127,24 (C-3',C-5'); 128,76 (C-2,C-6); 128,94 (C-4'); 140,42 (C-4); 140,90 (C-1'); 144,88 (C-1).

1-(2',4'-Difluor-4-biphenyl)ethanol (1c): Ausbeute: 88%, Schmp.: 94 °C (Toluol/n-Hexan). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1,51$ (d, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 2,22 (s, OH); 4,91 (q, $J = 6,4$ Hz, CH); 6,93 (m, 2 H_{ar}); 7,41 (m, 5 H_{ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 25,16$ (CH_3); 70,12 (CH); 104,40 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 25,6$ Hz, C-3'); 111,56 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 21,1$ Hz, $^4J_{\text{C,F}} = 3,9$ Hz, C-5'); 125,12 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 13,4$ Hz, $^4J_{\text{C,F}} = 4,1$ Hz, C-1'); 125,64 (C-2,C-6); 129,06 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2,9$ Hz, C-3,C-5); 131,30 u. 131,49 (2d, $^3J_{\text{C,F}} = 4,8$ u. 4,9 Hz, C-6'); 134,16 (C-4); 145,45 (C-1); 159,85 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 250,4$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 11,7$ Hz, C-2'); 162,34 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 248,9$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 11,7$ Hz, C-4'). MS: m/z (%) = 234 (68, M^+), 219 (97), 201 (5), 191 (60), 171 (100), 151 (15), 94 (6), 77 (16), 51 (10). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$ (234,25): Ber.: C 71,78 H 5,16; Gef.: C 71,76 H 5,24.

1-(2'-Chlor-6'-fluor-4-biphenyl)ethanol (1d): Ausbeute: 84%, Schmp.: 115-116 °C (Benzol/n-Hexan). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1,54$ (d, $J = 6,4$ Hz, CH_3); 2,09 (s, OH); 4,94 (q, $J = 6,4$ Hz, CH); 6,95-7,15 (m, 1H, H-4'); 7,16-7,28 (m, 2H, H-3',H-5'); 7,40 (m, 4 H_{ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 25,06$ (CH_3); 70,22 (CH); 114,26 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23,4$ Hz, C-5'); 125,25 (C-2,C-6); 125,27 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6,8$ Hz, C-2'); 125,46 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3,6$ Hz, C-3');

129,04 (d, $^2J_{C,F}$ = 9,5 Hz, C-1'); 130,32 (d, $^4J_{C,F}$ = 1,3 Hz, C-3,C-5); 131,72 (C-4); 134,47 (d, $^3J_{C,F}$ = 3,7 Hz, C-4'); 145,83 (C-1); 160,42 (d, $^1J_{C,F}$ = 248,1 Hz, C-6'). MS: m/z (%) = 252 (13) u. 250 (39) [M^+], 237 (28), 235 (83), 209 (17), 207 (47), 187 (42), 172 (27), 171 (50), 170 (100), 152 (83), 118 (8), 98 (13), 85 (25), 77 (17), 51 (21).
 $C_{14}H_{12}ClFO$ (250,70): Ber.: C 67,07 H 4,82; Gef.: C 66,91 H 5,10.

1-(2'-Fluor-4-biphenyl)ethanol (1b)

760 mg (0,02 mol) $NaBH_4$ werden in 60 ml 2-Propanol vorgelegt und 10,7 g (0,05 mol) 4-Acetyl-2'-fluor-biphenyl portionsweise hinzugefügt. Man läßt über Nacht rühren und erhitzt 1h lang auf 60 °C. Nach der Zugabe von 2 M HCl wird fünfmal mit je 25 ml Et_2O extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Filtrieren eingeengt. Ausbeute: 80%, Schmp.: 87 °C (Benzol/n-Hexan); 87-88,5°C: Lit.⁶⁾. 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) = 1,51 (d, J = 6,4 Hz, CH_3); 2,20 (s, OH); 4,91 (q, J = 6,4 Hz, CH); 7,05-7,38 (m, 4 H_{ar}); 7,40-7,55 (m, 4 H_{ar}). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50,3 MHz): δ (ppm) = 25,10 (CH_3); 70,11 (CH); 116,07 (d, $^2J_{C,F}$ = 22,8 Hz, C-3'); 124,33 (d, $^4J_{C,F}$ = 3,7 Hz, C-5'); 125,51 (C-2,C-6); 128,58 (C-3,C-5); 128,92 (d, $^3J_{C,F}$ = 7,3 Hz, C-4'); 129,01 (C-1'); 130,67 (d, $^3J_{C,F}$ = 3,1 Hz, C-6'); 134,91 (C-4); 145,22 (C-1); 159,75 (d, $^1J_{C,F}$ = 247,8 Hz, C-2'). MS: m/z (%) = 216 (52, M^+), 201 (87), 173 (49), 153 (100), 133 (10), 117 (11), 107 (43).

1-(4-Biphenyl)ethylnitramine (2a-2d)

Allgemeine Herstellungsvorschrift: 3,5 g (26 mmol) N-Nitroethylurethan, 7,1 g (27 mmol) Triphenylphosphan – bei **2d** 5,4 g (27 mmol) Tributylphosphan – und 30 mmol **1a-1d** werden in 15 ml abs. THF gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren bei 0 °C tropfenweise mit 4,6 g (26 mmol) DEAD in 5 ml abs. THF versetzt. Man rührt 30 min lang bei 0 °C und dann 24h lang bei Raumtemp.. Durch Zugabe von je 10 ml n-Hexan, Petroleumbenzin (Sdp.: 60-90 °C) und EtOAc wird Hydrazindicarbonsäure-diethylester gefällt und die Lösung durch SC an Kieselgel Merck (0,063-0,2 mm) mit $CH_2Cl_2/MeOH$ = 95/5 gereinigt bzw. ohne Reinigung (**1a**, **1c**) nach dem Einengen der Ammonolyse unterworfen. Man löst in 50-75 ml abs. Et_2O und leitet unter Eiskühlung so lange trockenes NH_3 ein, bis keine Fällung mehr erfolgt. Nach dem Absaugen wird mit Et_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, in 100 ml H_2O suspendiert und mit 2M HCl angesäuert. Man extrahiert dreimal

mit je 50 ml Et₂O, trocknet über Na₂SO₄, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert aus CHCl₃, evtl. unter Zusatz von n-Hexan oder Petroleumbenzin (PB), um.

1-(4-Biphenyl)ethylnitramin (2a): Ausbeute: 44%, Schmp.: 125 °C (CHCl₃). IR (KBr): 3245, 1575, 1302 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ(ppm)= 1,43 (d, J= 7,0 Hz, CH₃); 5,14 (quint, 6,6 Hz, CH), 7,0-8,0 (m, 9H_{ar}); 12,58 (d, J= 6,0 Hz, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50,3 MHz): δ(ppm)= 19,96 (CH₃); 54,81 (CH): die übrigen Signale entsprechen weitgehend denen von **1a**. MS: m/z (%)= 242 (27, M⁺), 196 (52), 195 (97), 181 (64), 180 (100), 165 (17), 153 (30), 152 (60), 127 (8), 115 (9), 77 (26), 76 (17), 51 (20).

C₁₄H₁₄N₂O₂ (242,28): Ber.: C 69,40 H 5,82 N 11,56; Gef.: C 69,38 H 5,87 N 11,25.

1-(2'-Fluor-4-biphenyl)ethylnitramin (2b): Ausbeute: 40%, Schmp.: 96 °C (CHCl₃/PB). IR (KBr): 3250, 1576, 1280 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ(ppm)= 1,44 (d, J= 7,2 Hz, CH₃); 5,15 (q, J= 7,2 Hz, CH); 7,25-7,42 (m, 4H_{ar}); 7,45 u. 7,56 (2d, J= 7,7 Hz, 4H_{ar}, AA'BB'); 12,49 (bs, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50,3 MHz): δ(ppm)= 19,94 (CH₃); 54,81 (CH); 116,03 (d, ²J_{C,F}= 22,6 Hz, C-3'); 124,89 (d, ⁴J_{C,F}= 3,6 Hz, C-5'); 126,16 (C-2, C-6); 127,83 (d, ²J_{C,F}= 13,4 Hz, C-1'); 128,93 (d, ⁴J_{C,F}= 3,0 Hz, C-3, C-5); 129,52 (d, ³J_{C,F}= 8,3 Hz, C-6'); 130,69 (d, ³J_{C,F}= 3,4 Hz, C-4'); 134,21 (C-4); 141,41 (C-1); 159,06 (d, ¹J_{C,F}= 246,0 Hz, C-2'). MS: m/z (%)= 260 (11, M⁺), 213 (100), 199 (42), 198 (76), 171 (20), 170 (30), 152 (12), 133 (5), 77 (7), 51 (7).

C₁₄H₁₃FN₂O₂ (260,27): Ber.: C 64,61 H 5,03 N 10,76; Gef.: C 64,55 H 5,14 N 10,81.

1-(2',4'-Difluor-4-biphenyl)ethylnitramin (2c): Ausbeute: 41%, Schmp.: 106 °C (CHCl₃/n-Hexan). IR (KBr): 3250, 1581, 1283 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ(ppm)= 1,44 (d, J= 7,0 Hz, CH₃); 5,15 (q, J= 7,0 Hz, CH); 7,20 (m_c, 1H_{ar}); 7,3-7,7 (m, 6H_{ar}); 12,59 (s, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 50,3 MHz): δ(ppm)= 19,89 (CH₃); 54,85 (CH): die übrigen Signale entsprechen denen von **1c**. MS: m/z (%)= 278 (22, M⁺), 232 (47), 231 (88), 217 (53), 216 (100), 201 (88), 190 (19), 188 (32), 169 (11), 151 (8), 138 (5), 108 (8), 94 (11), 77 (10), 51 (9). C₁₄H₁₂F₂N₂O₂ (278,26): Ber.: C 60,43 H 4,35 N 10,07; Gef.: C 60,54 H 4,36 N 9,73.

1-(2-Chlor-6-fluor-4-biphenyl)ethylnitramin (2d): Ausbeute: 46 %, Schmp.: 147 °C (CHCl₃/n-Hexan). IR (KBr): 3170, 1557, 1274 cm⁻¹. ¹H-NMR (Aceton-d₆, 200 MHz): δ(ppm) = 1,59 (d, J= 7,2 Hz, CH₃); 5,30 (q, J= 7,2 Hz, CH); 7,12-7,33 (m, 1H_{ar}); 7,3-7,7 (m, 6H_{ar}); 11,3 (bs, NH). ¹³C-NMR (Aceton-d₆, 50,3 MHz): δ(ppm)= 20,25 (CH₃); 56,43 (CH); die übrigen Signale entsprechen weitgehend denen von **1d**. MS: m/z (%)= 294 (2, M⁺), 249 (35), 247 (100), 234 (30), 232 (79), 212 (9), 198 (20), 183 (6), 170 (21), 152 (2), 118 (1), 86 (1). C₁₄H₁₂ClFN₂O₂ (294,71); Ber.: C 57,05 H 4,10 N 9,51; Gef.: C 56,53 H 4,28 N 9,45.

Literatur

- 1 Unterhalt, B., Adam, T., Bagherzadeh, H.(2001), Sci. Pharm. **69**, 199.
- 2 Unterhalt, B., Bagherzadeh, H. (2001), Pharmazie **56**, 745.
- 3 Adam, T. (1997), Diss., Univ. Münster; die Analogen von Fenoprofen und Naproxen waren im Test schwach wirksam, dasjenige von Flurbiprofen entsprach **2b**.
- 4 Dannhardt, G., Lehr, M. (1992), J. Pharm. Pharmacol. **44**, 419.
- 5 Huber, W. F., Renoll, M., Rossow, A. G., Mowry, D. T. (1946), J. Am. Chem. Soc. **68**, 1109.
- 6 Renoll, M. (1946), J. Am. Chem. Soc. **68**, 1159.

*Eingelangt 29. Juli 2002
Angenommen 4. September 2002*