

**Substituted Stilbenes and 1,2-Diaryl-1,2-diazidoethanes  
as Potential Anticancer Agents:**

**Syntheses and Estrogenic / Antiestrogenic Properties in MCF-7-2a Cells**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde

im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Zhenlin Bai**

Berlin 2006

1. Gutachter: Prof. Dr. R. Gust

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. H. Pertz

Disputation: 14. Nov 2006

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin unter Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. Ronald Gust,**

dem ich für die Überlassung des interessanten, vielfältigen Themas, den anregenden wissenschaftlichen Diskussionen und der großen Freiheit in der Bearbeitung meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Ich möchte mich bei Frau Silke Bergemann für ihre Mitarbeit bei allen Zelltests herzlich bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin:

allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises, die mir durch ihre Hilfs- und Diskussionsbereitschaft eine wertvolle Unterstützung waren, insbesondere Herrn Dr. T. Wiglenda, Herrn Dr. I. Ott, Frau M. Schlenk und Frau Dr. V. Lubczyk,

den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie für die Aufnahme der Spektren,

und allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ferner möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Familie bedanken, die mir beim Anfertigen dieser Arbeit eine große Unterstützung gewesen ist.

# Substituierte Stilbene und 1,2-Diaryl-1,2-diazidoethane als potentielle Wirkstoffe gegen Krebs:

## Synthesen und estrogene / antiestrogene Eigenschaften in MCF-7-2a Zellen

(Zusammenfassung)

In der vorliegenden Arbeit wurden zahlreiche neuartige hydroxylierte Stilbenderivate und 1,2-Diaryl-1,2-diazidoethane als potentielle Wirkstoffe gegen Krebs synthetisiert und auf ihre agonistische bzw. antagonistische Wirkung an der estrogenabhängigen MCF-7-2a Zelllinie untersucht.

Die (di)hydroxylierten Stilbenderivate, die entweder durch reduktive Kopplung von entsprechenden Benzaldehyden mit niedervalenten Titanverbindungen oder durch Wittig-Reaktion von entsprechenden Benzaldehyden und Benzyltriphenylphosphoniumchlorid und anschließender Demethylierung mit Bortribromid dargestellt wurden, zeigten agonistische Wirkung an MCF-7-2a Zellen. Eine 4-Hydroxygruppe in den Stilbenderivaten war für eine volle Aktivierung der Genexpression notwendig. Eine weitere Hydroxy- oder eine Methoxygruppe in Kombination mit Halogensubstituenten steigerte die agonistische Aktivität. Das aktivste hydroxylierte Stilben war das 2'-Chlor-4,4'-dihydroxystilben **43** ( $EC_{50} = 40$  nM). Hervorragend waren auch die drei symmetrisch halogensubstituierten 4,4'-Dihydroxystilbene **44** (2,2'-F<sub>2</sub>,  $EC_{50} = 79$  nM), **49** (2,2',6,6'-Cl<sub>4</sub>,  $EC_{50} = 94$  nM) und **46** (2,2'-Cl<sub>2</sub>,  $EC_{50} = 117$  nM). Bei keiner Verbindung wurde eine antagonistische Wirkung nachgewiesen. Wie zu erwartet war, zeigten einige 2-Alkyl-1,1,2-triarylethene an MCF-7-2a Zellen antagonistische Aktivität ohne agonistisch wirksam zu sein. 4,8-Dibrom-1,1,2-tris(4-hydroxyphenyl)oct-1-en (**79**) mit einem  $IC_{50}$ -Wert = 99 nM war deutlich aktiver im Vergleich zu Tamoxifen ( $IC_{50} = 500$  nM).

Eine Reihe von neuartigen hydroxylierten *erythro*(oder *meso*)- und *threo*(oder *dl*)-konfigurierten 1,2-Diaryl-1,2-diazidoethane sowie die 2-Alkyl-1,1,2-tris(4-methoxyphenyl)-1,2-diazidoethane **96** und **97** wurden aus den entsprechenden hydroxylierten Stilbenen bzw. 2-Alkyl-1,1,2-tris(4-methoxyphenyl)ethenen mit ICl / NaN<sub>3</sub> in Acetonitril hergestellt. Die meisten *erythro*(oder *meso*)- und *threo*(oder *dl*)-1,2-Diaryl-1,2-diazidoethane waren dazu fähig, die Gentranskription in MCF-7-2a Zellen zu aktivieren. Einige Verbindungen waren

volle Agonisten, z. B. **93** (2,2',6'-Cl<sub>3</sub>, EC<sub>50</sub> = 65 nM ) und **95** (2,2',6,6'-Cl<sub>4</sub>, EC<sub>50</sub> = 56 nM). Die agonistische Wirkung dieser Verbindungen war deutlich von der Präsenz von Hydroxygruppen und Halogensubstituenten sowie der Konfiguration an den asymmetrischen C-Atomen abhängig. Es zeigte sich, dass dihydroxylierte Verbindungen agonistisch aktiver waren als die analogen monohydroxylierten Verbindungen, die noch eine weitere Methoxygruppe tragen. Halogensubstituenten in den aromatischen Ringen erhöhten das estrogene Potential. Die *erythro(meso)*-Isomere waren agonistisch aktiver als ihre Diastereomere. Von letzteren zeigte nur die dihydroxylierte Verbindung **86** eine bedeutende antagonistische Wirkung (IC<sub>50</sub> = 626 nM). Auch ohne die phenolische Hydroxygruppe wies das 1,2-Diazido-1,1,2-tris(4-methoxy-phenyl)propan **96** eine bedeutende antiestrogene Aktivität an MCF-7-2a Zellen auf.

Bei einigen Verbindungen wurde die Olefinbindung in einen Ring integriert, um Beweise für die pharmakologisch aktive Gerüststruktur zu gewinnen. Dazu wurden diastereomerenreine 1,2,3,5-Tetraarylcyclopent-1-ene durch reduktive Kopplung der entsprechenden 1,2,4,5-Tetraaryl-1,5-pentandione mit TiCl<sub>4</sub> / Zn dargestellt. Ein anderer Typ war das durch Einführung eines Diarylimidazols entwickelte Triarylfuranderivat, das durch Kondensation von dem im Arylrest formylierten Triarylfuran mit dem substituierten Benzil und Ammoniumacetat erhalten werden konnte. 1,2,3,5-Tetraarylcyclopent-1-ene zeigten weder agonistische noch antagonistische Wirkung an MCF-7-2a Zellen. Die Modifizierung des Triarylfurans durch die Kombination mit Diarylimidazol resultierte in dem Verlust der agonistischen Wirkung. Das Triarylfuranderivat **117** aktivierte die Luciferaseexpression nur leicht (EC<sub>50</sub> = 1450 nM). Dagegen hemmte das hydroxylierte Triarylfuranderivat **120** die E2-bedingte Luciferaseexpression völlig (IC<sub>50</sub> = 2750 nM).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nicht nur zahlreiche neue Verbindungen synthetisiert und pharmakologisch getestet, sondern auch neue günstige und praktische Synthesemethoden entwickelt, die von Nutzen für die sich dieser Arbeit anschließende Dissertation sind.