

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 054–058 (1984)

2-Methylen-1,3-indandione: Azaaromatische Anticoagulantien ohne Enolisierungsmöglichkeiten

Klaus Rehse* und Friedhelm Brandt**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 29. November 1982

Anhand von fünf N-haltigen 2-Ylidenverbindungen sowie zwei Oxaspiroverbindungen des 1,3-Indandions wird nachgewiesen, daß die Enolisierbarkeit von Carbonylfunktionen keine strukturelle Voraussetzung für das Auftreten anticoagulanter Wirkungen ist. Die dargestellten Spiroverbindungen zeichnen sich durch eine lange Wirkungsdauer aus.

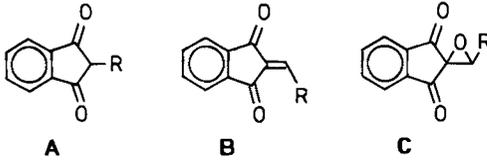
2-Methylene-1,3-indanediones: Azaaromatic Anticoagulants Without Enolizable Carbonyl Functions

The anticoagulant activities of five 2-methylene- and two 2-oxaspiro-indanediones show that the enolizability of the carbonyl functions is no structural essential in anticoagulants. The spiro compounds exhibit prolonged activities.

Kürzlich haben wir über azaaromatische Anticoagulantien berichtet und gezeigt, daß diese aktiver sein können als ihre carboaromatischen Analoga¹⁾. Alle dargestellten Verbindungen in der Reihe der 2-Pyrone waren völlig enolisiert. Wir haben nun geprüft, ob es möglich ist, azaaromatische Verbindungen darzustellen, bei denen die Enolisierung strukturell ausgeschlossen ist, eine Frage, die in Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus der klassischen Anticoagulantien von Interesse ist. Hierzu bietet sich die Synthese von Ylidenverbindungen an. Diese gelingt in der Reihe der 1,3-Indandione in einfacher Weise durch Umsetzung der Stammverbindung mit den entsprechenden Aldehyden. Aus diesen wurden unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten¹⁾ wieder die N-Oxide dargestellt. Außerdem war es möglich, eine Reihe ebenfalls nicht enolisierbarer Heterospiroverbindungen darzustellen. Die erhaltenen Verbindungen sind mit den wichtigsten spektroskopischen Daten und den Ergebnissen der gerinnungsphysiologischen Prüfung in Tab. 1 zusammengefaßt.

Zur Abstützung der postulierten Strukturen sind die Protonenresonanzspektren besonders nützlich. Für **1** wird aus einem breiten Singulett bei 13.2 ppm (1H) deutlich, daß diese Substanz zumindest in DMSO in enolisierter Form vorliegt (vinyloge Carbonsäure). Die gelungene N-Oxidation dieser Substanz zu **2** wird an der charakteristischen Hochfeldverschiebung der dem Stickstoff benachbarten Aromaten deutlich. Hier findet in DMSO keine Enolisierung mehr statt, wie das Signal bei 4.76 ppm (1H) ausweist. Die Pyridylidenverbindung **4** ist wie alle Ylidenverbindungen durch ein Singulett im Bereich von 7.8–7.5 ppm charakterisiert. Die Bildung der jeweiligen N-Oxide wird jeweils durch die Hochfeldverschiebung der in der Tab. aufgeführten azaaromatischen Protonen deutlich. Wird die Peroxysäure den Ylidenverbindungen **3** und **4** im Überschuß zugesetzt, gelangt man zu den Oxaspiroverbindungen **5** und **8**. Die Bildung des Oxiranringes wird durch ein Singulett bei

Tab. 1: NMR-Daten und Prothrombinzeiten (*ex vivo*) nach einmaliger Gabe (*p.o.*) von 330 mg/kg an Ratten. Eine Prothrombinzeitverlängerung von mehr als 14 s (Prothrombinspiegel < 15 %) wurde mit ++, eine Verlängerung von weniger als 7 s als negativ (-) gewertet. Die NMR-Spektren wurden in CDCl₃ oder [D₆] DMSO aufgenommen (s. Exp. Teil).



Substanz Nr.	Typ	R	¹ H-NMR-Daten	Dosis mg · kg ⁻¹	Wirkungs. max.	(nach h)
1	A	4-Pyridyl	13.2 (OH); 8.72(2',6')	330	-	
2	A	4-Pyridyl-1-oxid	4.76 (2'); 8.18(2,6)	330	-	
3	B	4-Pyridyl	7.59 (=CH-); 8.63(2',6')	165	++	(24)
4	B	4-Pyridyl-1-oxid	7.56 (=CH-); 8.30(2,6)	330	++	(36)
5	C	4-Pyridyl-1-oxid	4.79 (Oxiran); 8.20(2,6)	330	++	(48)
6	B	3-Pyridyl	7.84 (=CH-); 9.31(2')	165	++	(24)
7	B	3-Pyridyl-1-oxid	7.59 (=CH-); 9.10 (2)	330	++	(36)
8	C	3-Pyridyl-1-oxid	4.76 (Oxiran); 8.24(2)	330	++	(48)
9	B	4-Dimethylamino-phenyl	7.7 (=CH-); 8.5(2',6')	330	++	(24)
10	C	4-Dimethylamino-phenyl	4.85 (Oxiran); 8.0(2,6)	330	-	

4.79 bzw. 4.76 ppm deutlich. Bei der Oxidation von **9** wird die Spiroverbindung **10** gebildet. Dem Massenspektrum kann entnommen werden, daß hier kein N-Oxid gebildet wird, da die für die für Aminoxide charakteristische Abspaltung eines Sauerstoff- oder Hydroxylradikals völlig fehlt.

Bezüglich der gerinnungsphysiologischen Aktivität ist Tab. 1 zu entnehmen, daß für Verbindung **1**, die bevorzugt enolisiert, ebenso wie für das zumindest enolisierbare **2** kein Effekt gesehen wird. Mit Ausnahme von **10** inhibieren alle Verbindungen, bei denen eine Enolisierung ausgeschlossen ist, die Bildung von Gerinnungsfaktoren mehr oder weniger stark, wobei von den aktiveren Verbindungen die Wirkung des INDALITAN® fast erreicht wird. Insgesamt fällt auf, daß N-Oxide etwas weniger aktiv sind als ihre azaaromatischen Analoga. Gegenüber diesen wird jedoch eine deutlich protrahierte Wirkung gesehen. Dieser überraschende Befund könnte auf eine verzögerte Resorption der N-Oxide zurückzuführen sein. Es erscheint jedoch auch möglich, daß erst eine

Metabolisierung der N-Oxide durch Reduktion zu den aktiveren Azaaromaten stattfindet. Eine noch weiter verlängerte Wirkungsdauer wird schließlich bei den Spiroverbindungen **5** und **8** beobachtet.

Experimenteller Teil

2-(4-Pyridyl)-indan-1,3-dion (**1**)

10 mmol (1.5 g) Phthalsäureanhydrid werden mit 10 mmol (1 g) 4-Picolin und einer Spatelspitze Aluminium bei 200° zusammengeschmolzen. Nach 2,5 h wird abgekühlt, in Chloroform/DMSO gelöst und das Aluminium abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der harzige Rückstand wird in wenig Ethanol gelöst und mit viel Wasser versetzt, so daß sich ein voluminöser gelber Niederschlag bildet. Aus Aceton/Wasser gelbe Kristalle, Schmp. 258°, Ausb.: 44 % d. Th. – $C_{14}H_9NO_2 \cdot H_2O$ (241.3) Ber. C 69.7 H 4.60 N 5.8 Gef. C 69.6 H 4.39 N 5.9. – IR (KBr): 3240, 3120, 3060, 2950, 1675, 1665, 1630, 1610, 1580, 1560, 1530, 1500, 1420, 1365, 1340, 1315, 1220, 1185, 1160, 1140, 1105, 1080, 1000, 875, 850, 830, 790, 730, 710 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[D_6]$ DMSO): δ (ppm) = 13.2 (bs, 1H, -OH, austauschbar), 8.72 (AA', „dd“, 2H, J = 6 Hz, H-2', H-6'), 8.15 (XX', „dd“, 2H, J = 6 Hz, H-3', H-5'), 7.5 (s, 4H, arom.). – MS (70 eV): m/z = 223 (77 %, M^+), 222 (27), 195 (60), 167 (51), 166 (31), 140 (29), 139 (55), 104 (42), 76 (77), 63 (52), 50 (98), 39 (73), 38 (100).

4-[2-(1,3-Dioxo-indanyl)]-pyridin-1-oxid (**2**)

10 mmol (2.2 g) **1** werden in 150 ml Chloroform suspendiert. Anschließend wird eine Lösung von 15 mmol (2.6 g) m-Chlorperbenzoesäure in Chloroform langsam hinzugetropft. Die vorher gelbe Suspension wird heller und in den folgenden 2 h zu einer klaren Lösung. Nachdem weitere 2 h gerührt wird, tritt erneut eine Trübung auf. Das Reaktionsgut wird anschließend über Nacht kühl aufbewahrt, wobei Kristallabscheidung erfolgt. Die Kristalle werden durch mehrmaliges Waschen mit Toluol von restlicher m-Chlorbenzoesäure befreit. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 318°, Ausb. 45 % d. Th. – $C_{14}H_9NO_3$ (239.2) Ber. C 70.3 H 3.79 N 5.9 Gef. C 69.8 H 3.51 N 5.5. – IR (KBr): 3105, 2915, 1730, 1715, 1690, 1650, 1610, 1595, 1575, 1555, 1485, 1445, 1425, 1320, 1290, 1230, 1220, 1175, 1160, 1130, 1100, 1075, 1035, 950, 925, 855, 825, 805, 785, 770, 755, 710, 680, 670, 660, 635, 620, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[D_6]$ DMSO): δ (ppm) = 8.18 (AA', „d“, 2H, J = 7.8 Hz, H-2, H-6), 8.0–7.8 (m, 4H, arom.), 7.56 (XX', „d“, 2H, J = 7.8 Hz, H-3, H-5), 4.76 (s, 1H, H-2'). – MS (70 eV): m/z = 239 (5 %, M^+), 149 (13), 139 (54), 123 (100), 106 (41), 78 (54), 51 (72), 39 (33).

Die Substanzen **3** und **6** wurden nach *Baldock et al.*²⁾, die Substanz **9** nach *Ionesen*³⁾ dargestellt.

2-(4-Pyridylmethyliden)-indan-1,3-dion (**3**)

Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 167°, Ausb. 70 % d. Th. – $C_{15}H_9NO_2$ (235.2) Ber. C 76.6 H 3.86 N 6.0 Gef. C 76.3 H 3.43 N 6.1. – IR (KBr): 3090, 3060, 3030, 1730, 1710, 1690, 1630, 1620, 1590, 1545, 1490, 1465, 1420, 1385, 1355, 1340, 1285, 1255, 1230, 1215, 1195, 1150, 1100, 1090, 1070, 1005, 995, 985, 980, 960, 900, 830, 775, 740 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.63 (AA', „d“, 2H, J = 5.9 Hz, H-2', H-6'), 7.97 (XX', „d“, 2H, J = 5.9 Hz, H-3', H-5'), 7.9–7.7 (m, 4H, arom.), 7.59 (s, 1H, =CH-). – MS (70 eV): m/z = 235 (100 %, M^+), 234 (84), 207 (17), 179 (22), 152 (14), 151 (16), 104 (24), 76 (43), 50 (14).

2-(3-Pyridylmethyliden)-indan-1,3-dion (**6**)

Darstellung analog **3** aus 2.9 g Indan-1,3-dion und 2.2 g Pyridin-3-aldehyd. Gelbgrüne Kristalle (Ethanol), Schmp. 148°, Ausb. 45 % d. Th. – $C_{15}H_9NO_2$ (235.2) Ber. C 76.6 H 3.86 N 6.0 Gef. C 76.3

H 3.44 N 5.9. – IR (KBr): 3060, 1730, 1690, 1610, 1590, 1580, 1560, 1475, 1465, 1415, 1370, 1350, 1285, 1255, 1240, 1215, 1205, 1155, 1075, 1025, 1015, 990, 970, 945, 900, 810, 775, 730, 695, 630, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO), 270 MHz): δ (ppm) = 9.31 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-2'), 8.89 (ddd, 1H, $J = 8/2/2$ Hz, H-6'), 8.67 (dd, 1H, $J = 5/2$ Hz, H-4'), 8.0–7.9 (m, 4H, arom.), 7.84 (s, 1H, =CH–), 7.55 (dd, 1H, $J = 8/5$ Hz, H-5'). – MS (70 eV): $m/z = 235$ (100 %, M^+), 234 (97), 207 (32), 179 (54), 178 (43), 152 (27), 151 (29), 104 (32), 76 (64), 50 (21).

2-(4-Dimethylaminobenzyliden)-indan-1,3-dion (9)

Dunkelrote Nadeln (Ethanol), Schmp. 211°, Ausb. 85 % d. Th. – $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (277.3) Ber. C 78.0 H 5.45 N 5.1 Gef. C 77.7 H 5.13 N 5.2. – IR (KBr): 1710, 1660, 1610, 1595, 1550, 1510, 1460, 1440, 1410, 1370, 1345, 1320, 1230, 1185, 1170, 1155, 1120, 1090, 1060, 1020, 990, 965, 940, 895, 820, 810, 785, 735, 725, 675, 640 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.5 (AA', „d“, 2H, $J = 9.1$ Hz, H-2', H-6'), 8.0–7.6 (m, 4H, arom.), 7.7 (s, 1H, =CH–), 6.71 (XX', „d“, 2H, $J = 9.1$ Hz, H-3', H-5'), 3.12 (s, 6H, –N(CH₃)₂). – MS (80 eV): $m/z = 277$ (100 %, M^+), 276 (38), 138 (6), 76 (2).

4-[2-(1,3-Dioxo-indanylmethyliden)]-pyridin-1-oxid (4)

10 mmol (2.3 g) **3** werden in 100 ml Chloroform gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von 10 mmol (1.7 g) *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform hinzugefügt, wobei eine leichte Erwärmung auftritt. Anschließend wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einengen der Lösung werden Reste von *m*-Chlorperbenzoesäure durch Waschen mit Toluol entfernt und die übrigen Kristalle durch Umkristallisieren aus Ethanol und Zugabe geringer Mengen Petrolether gereinigt. Gelbe Kristalle (Ethanol/Petrolether), Schmp. 221°, Ausb. 35 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3$ (251.2) Ber. C 71.7 H 3.6 N 5.6 Gef. C 72.0 H 3.75 N 5.7. – IR (KBr): 3090, 3030, 1720, 1675, 1620, 1585, 1530, 1485, 1450, 1370, 1350, 1305, 1275, 1235, 1210, 1175, 1155, 1075, 1030, 1015, 990, 945, 855, 825, 785, 735, 685, 660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.30 (AA' „d“, 2H, $J = 8$ Hz, H-2, H-6), 8.13 (XX' „d“, 2H, $J = 8$ Hz, H-3, H-5), 8.0–7.6 (m, 4H, arom.), 7.56 (s, 1H, =CH–). – MS (70 eV): $m/z = 251$ (63 %, M^+), 235 (90), 234 (80), 179 (33), 164 (40), 151 (33), 127 (100), 104 (33), 91 (30), 76 (60), 69 (33), 44 (70), 40 (70).

3-[2-(1,3-Dioxo-indanylmethyliden)]-pyridin-1-oxid (7)

Darstellung analog **4** aus 2.3 g **6** und 1.7 g *m*-Chlorperbenzoesäure. Gelbe Kristalle (Ethanol/Petrolether), Schmp. 216°, Ausb. 38 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3$ (251.2) Ber. C 71.7 H 3.6 N 5.6 Gef. C 71.9 H 3.72 N 5.6. – IR (KBr): 3080, 1735, 1690, 1635, 1590, 1560, 1475, 1435, 1415, 1375, 1355, 1310, 1275, 1225, 1180, 1160, 1080, 1015, 1005, 990, 965, 895, 815, 775, 765, 735, 700, 670, 655, 630, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.10 (m, 2H, H-2, H-6), 8.67 (m, 1H, H-4), 8.4–7.7 (m, 4H, arom.), 7.59 (s, 1H, =CH–), 7.44 (dd, 1H, H-5). – MS (70 eV): $m/z = 251$ (100 %, M^+), 235 (36), 234 (42), 182 (51), 139 (15), 104 (20), 76 (36), 50 (18).

3'-(4-Dimethylaminophenyl)-1,3-dioxo-indan-2-spiro-2'-oxiran (10)

Zu einer Lösung von 10 mmol (2.7 g) **9** in 200 ml Chloroform werden 11 mmol (1.9 g) *m*-Chlorperbenzoesäure, ebenfalls in Chloroform gelöst, langsam zugetropft. Die vorher dunkelrote Lösung wird dabei hellgelb, wobei eine schwache Erwärmung auftritt. Anschließend wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Schließlich fügt man eine kalte gesättigte Lösung von 10 mmol (2,3 g) Pikrinsäure in Chloroform hinzu. Nach einiger Zeit beginnt die Lösung trübe zu werden und schließlich erfolgt die Abscheidung von gelb gefärbten Kristallen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol erhält man reine, gelbe Kristalle, Schmp. 145°, (Ethanol), Ausb. 47 % d. Th. – $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (293.3), als Pikrat: $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$ Ber. C 52.5 H 3.85 N 10.2 Gef. C 52.2 H 3.08 N 10.4. – IR (KBr): 3080,

3050, 1750, 1715, 1635, 1605, 1560, 1545, 1500, 1475, 1425, 1400, 1360, 1340, 1325, 1310, 1265, 1235, 1200, 1155, 1125, 1075, 1060, 1015, 990, 960, 950, 940, 925, 910, 900, 880, 865, 830, 790, 775, 740, 715, 695, 675, 645, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 13.06 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.56 (s, 2H, Pikrat), 8.1–7.7 (m, 8H, arom.), 4.85 (s, 1H, Oxiran), 3.85 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). – MS (80 eV): m/z = 294 (19%, M^+), 293 (100), 265 (60), 264 (26), 249 (10), 236 (7), 229 (25), 208 (13), 165 (29), 234 (13), 91 (11), 76 (15), 63 (14), 62 (24), 53 (13), 51 (12), 50 (17).

4-[3'-Spiro-(1,3-dioxo-indan-2,2'-oxiranyl)]-pyridin-1-oxid (5)

10 mmol (= 2.3 g) **3** werden in 100 ml Chloroform gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 25 mmol (4.3 g) *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform langsam unter Rühren hinzugegeben. Nach 3 h wird vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt, wobei bereits eine milchige Trübung entsteht. Anschließend wird die Lösung in den Kühlschrank gestellt. Über Nacht entstehen hellgraue Kristalle. Hellgraue Nadeln (Ethanol), Schmp. 178°, Ausb. 72% d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_4$ (267.2) Ber. C 67.4 H 3.39 N 5.2 Gef. C 67.0 H 3.04 N 5.4 – IR (KBr): 3100, 3080, 3050, 1755, 1720, 1590, 1490, 1480, 1465, 1450, 1395, 1355, 1340, 1300, 1290, 1265, 1240, 1210, 1200, 1170, 1155, 1090, 1055, 1035, 1015, 990, 900, 880, 865, 845, 825, 815, 790, 770, 735, 705, 680, 655, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 8.20 (AA', „d“, 2H, J = 7 Hz, H-2, H-6), 8.0–7.7 (m, 4H, arom.), 7.62 (XX', „d“, 2H, J = 7 Hz, H-3, H-5), 4.79 (s, 1H, Oxiran). – MS (70 eV): m/z = 267 (83%, M^+), 251 (38), 239 (100), 223 (19), 222 (20), 144 (75), 104 (69), 88 (62), 76 (60), 51 (38).

3-[3'-Spiro-(1,3-dioxo-indan-2,2'-oxiranyl)]-pyridin-1-oxid (8)

Darstellung analog **5**, aus 2.3 g **6** und 4.3 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 200 ml Chloroform. Farblose Nadeln (Ethanol/DMF), Schmp. 186°, Ausb. 57% d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_4$ (267.2) Ber. C 67.4 H 3.39 N 5.2 Gef. C 67.1 H 3.17 N 5.3. – IR (KBr): 3110, 3020, 1750, 1715, 1600, 1585, 1475, 1440, 1400, 1350, 1340, 1300, 1290, 1265, 1220, 1175, 1160, 1150, 1095, 1015, 1000, 970, 915, 895, 880, 830, 810, 795, 780, 755, 720, 700, 675, 605 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, 270 MHz): δ (ppm) = 8.24 (d, 1H, J = 1 Hz, H-2), 8.12 (ddd, 1H, H-6, J = 6/1/1 Hz), 8.0–7.9 (m, 4H, arom.), 4.44 (dd, J = 6/1 Hz, 1H, H-4), 7.36 (dd, 1H, J = 6/6 Hz, H-5), 4.76 (s, 1H, Oxiran). – MS (80 eV): m/z = 267 (11%, M^+), 251 (3), 144 (2), 123 (100), 104 (16), 76 (12), 51 (8), 50 (7).

Literatur

** Teil der Dissertation *F. Brandt*, FU Berlin 1981.

- 1 K. Rehse und F. Brandt, Arch. Pharm. (Weinheim), 316, 1030 (1983).
- 2 R.W. Baldock, P. Hudson, A.R. Katritzky und F. Soti, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1974, 1422.
- 3 M.V. Ionescu, Bull. Soc. Chim. Fr. 47, 210 (1930).
- 4 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 979 (1977).