

15.5 S 23.6 Found C 44.0 H 5.09 N 15.1 S 23.1. – IR (Nujol): 3400–3100 (NH<sub>2</sub>), 1630 (C=N), 1360, 1120 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 3.4 (s; 3H; CH<sub>3</sub>), 2.85 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1.9 (m; 4H; CH<sub>2</sub>).

#### 4-Amino-1H-2,1,3-benzothiadiazine 2,2-dioxide (**15**)

A stirred suspension of 2.8 g (0.024 mol) 2-aminobenzonitrile and 2.8 g (0.024 mol) sulfamoyl chloride in toluene was heated at 60°C for 3 h. After cooling the suspension, 40 ml 25 % NaOH were added and stirring was continued for 3 h. The aqueous layer was acidified with HCl. Chilling gave 1.9 g of **15**, mp. 257–259°C (ethyl acetate/n-hexane). – Yield 40 %. – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (197.1) Calcd. C 42.6 H 3.55 N 21.3 S 16.2 Found C 43.0 H 3.53 N 20.9 S 15.9. – IR (Nujol): 3300–3100 (NH, NH<sub>2</sub>), 1630 (C=N), 1380, 1120 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8.32 (m; 2H; NH<sub>2</sub>), 8.15–7.1 (m; 4H arom.).

#### References

- 1 Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG, Erf. A. Zeidler, A. Fisher and G. Weiss, S. African 67 05, 164 (23. Jan. 1968); C.A. 70, 37847c (1969).
- 2 A. Burger, Medicinal Chemistry, p. 393, Wiley-Interscience, New York – London 1970.
- 3 M. P. Fernández-Tomé, J. A. Fuentes, R. Madroñero and J. del Río, Arzneim. Forsch. 25, 926 (1975).
- 4 J. Elguero, C. Ochoa, M. Stud, C. Esteban-Calderón, M. Martínez-Ripoll, J. P. Fayet and M. C. Vertut, J. Org. Chem. 47, 536 (1982).
- 5 E. Cohen and B. Klarberg, J. Am. Chem. Soc. 84, 1994 (1962).
- 6 K. Gewald, E. Schinke and H. Böttcher, Chem. Ber. 98, 3571 (1965).
- 7 J. A. Kloek and K. L. Leschinsky, J. Org. Chem. 41, 4028 (1976).
- 8 R. Graf, Chem. Ber. 92, 509 (1959).
- 9 R. B. Meyer and E. B. Skibo, J. Med. Chem. 22, 944 (1979).
- 10 J. A. Kloek and K. L. Leschinsky, J. Org. Chem. 49, 3824 (1978); U.S. 3, 629, 250.
- 11 P. Goya, P. Martínez, C. Ochoa and M. Stud, J. Heterocycl. Chem. 18, 459 (1981).

[Ph 811]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 781–789 (1984)

## Anticoagulante Arylalkyl- und Arylalkyliden-cyclopent-4-en-1,3-dione

Klaus Rehse\* und Josefa Lehmke\*\*

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33  
Eingegangen am 15. Juni 1983

Mit zwei von sechs Titelverbindungen konnte nach einmaliger oraler Verabreichung an Ratten (165–330 mg/kg) Prothrombinspiegel von weniger als 15 % der Norm erzielt werden. Geeignete Oxoalkylcyclopentendione konnten zum 1H-Inden-1,5(6H)-dion **6a** bzw. 7,7a-Dihydro-1H-indenon **6b** cyclisiert werden. Beide sind stark anticoagulant wirksam.

\*\* Teil der Dissertation J. Lehmke, FU Berlin 1982.

0365-6233/84/0909-0781 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984

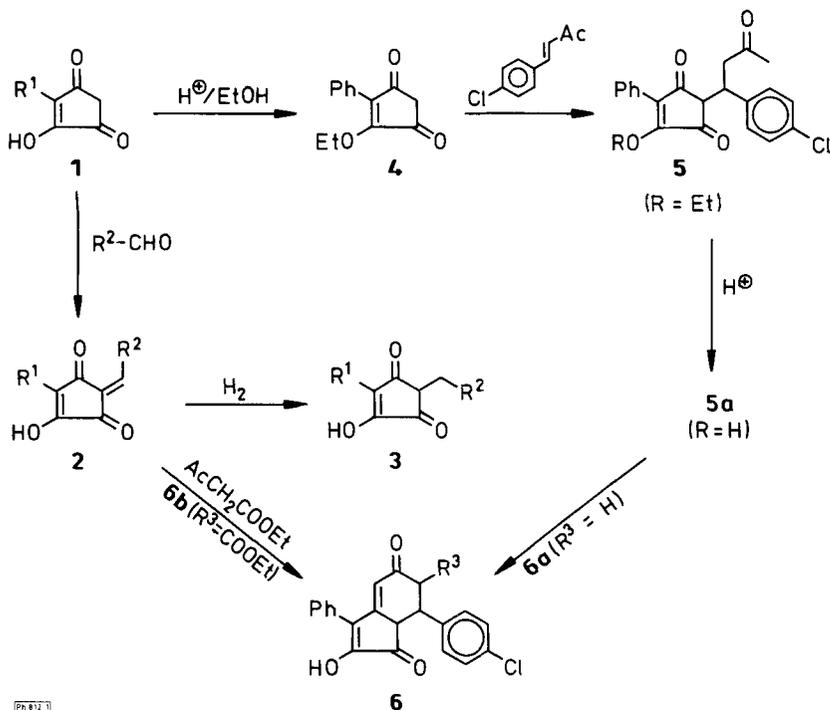
**Anticoagulant Arylalkyl- and Arylalkylidene-cyclopent-4-ene-1,3-diones**

With two of six title compounds prothrombin levels below 15 % of normal were achieved after a single oral dose (165–330 mg/kg) given to rats. Cyclisations of suitable (oxoalkyl) cyclopentenediones yield the 1*H*-indene-1,5(6*H*)-dione **6a** or the 7,7a-dihydro-1-*H*-indenone **6b**, which are strong anticoagulants.

Kürzlich haben wir über anticoagulante Eigenschaften von 2,5-Diarylcylopentendionen<sup>1)</sup> berichtet. In dieser Verbindungsklasse wurde eine Substanz aufgefunden, die ebenso wirksam war wie Vertreter der 1,3-Indandione, die als Leitsubstanzen fungierten. Wir haben nunmehr geprüft, wie sich die Veränderung der Substituenten in 2- und 5-Stellung auf die anticoagulante Wirkung dargestellt. Die Auswahl der Substituenten erfolgte nach Erfahrungen in der Reihe der handelsüblichen Anticoagulantien, sowie unter molekularmechanistischen Gesichtspunkten<sup>2,3)</sup>.

Ausgangspunkt der Synthesen war das von *Diels et al.*<sup>4)</sup> sowie *Wislicenus und Melms*<sup>5)</sup> beschriebene Cyclopentendion **1**. Es wird mit geeigneten Aldehyden zu den Ylidenverbindungen vom Typ **2** umgesetzt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **2a** werden für das 2'-Proton zwei Dublette bei  $\delta = 6.49$  ppm (0.4H, *J* = 11 Hz) und 6.23 ppm (0.6H, *J* = 11 Hz) beobachtet, was auf die Existenz von *cis-trans*-Isomeren hindeutet. Hydrierung von **2a** und **2b** über Pd/BaSO<sub>4</sub> gab **3a** bzw. **3b**. Dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) von **3a** ist zu entnehmen, daß in diesem Lösungsmittel zwei Tautomere im Verhältnis 9 : 1 vorliegen. Die Enolisierung erfolgt hauptsächlich an der Arylgruppe in 5-Stellung, so daß die Protonen der Diphenylethylgruppe zusammen mit dem Proton in 2-Stellung annähernd ein AMXY-Spinsystem bilden. Erfolgt die Enolisierung an der Arylalkylgruppe, so wird für die Protonen dieser Gruppe annähernd ein AMX-Spinsystem beobachtet, während das dem Phenylsubstituenten benachbarte Proton als Singulett bei 4.38 ppm erscheint. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO) von **3b** zeigt bei  $\delta = 3.5$  ppm ein Triplett und bei 3.1 ppm ein Dublett (2H), womit eine einheitliche Struktur gesichert ist.

Um eine Verbindung mit besonders hoher anticoagulanter Aktivität zu erhalten, sollte das Warfarin-Analogon **5a** dargestellt werden. Eine direkte *Michael*-Addition von *p*-Chlorbenzalaceton an **1** konnte weder in Lösung noch in Phosphatschmelze erreicht werden. Auch der Versuch analog einer von *Zalukaev et al.*<sup>6,7)</sup> für Warfarin beschriebenen Methode durch Umsetzung von **2b** mit Acetessigester zu **5a** zu gelangen schlug fehl, weil sofort ein Ester (*R*<sup>3</sup> = COOEt) vom Typ **6** erhalten wurde. Erst nach Alkylierung von **1** zum vinylogenen Ester **4** konnte das *Michael*-Addukt **5** durch Phosphatschmelze erhalten werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **5** (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) ist komplex, weil für die aliphatischen Protonen zwei AMXY-Spinsysteme beobachtet werden, die sich durch Doppelresonanzexperimente eindeutig charakterisieren ließen. Wir schließen daraus, daß wegen der beiden Asymmetriezentren im Molekül Diastereomerenpaare vorliegen. Gleichzeitig wird durch diese Spinsysteme eine dem Warfarin analoge Cyclisierung zum Halbketal ausgeschlossen. Dies ist für **5** sogar in Pyridin der Fall, obwohl in diesem Lösungsmittel Warfarin sowie warfarinanaloge Heterocyklen<sup>8,9)</sup> ausschließlich als cyclische Halbketale vorliegen. Durch saure Hydrolyse konnte aus **5** das gewünschte Warfarinanalogen **5a** erhalten werden. Wie NMR-spektroskopisch nachweisbar, liegen hier die Verhältnisse ganz ähnlich wie bei **5**. Es werden ebenfalls zwei AMXY-Spinsysteme für die aliphatischen Protonen beobachtet und analoge Einsichten abgeleitet.

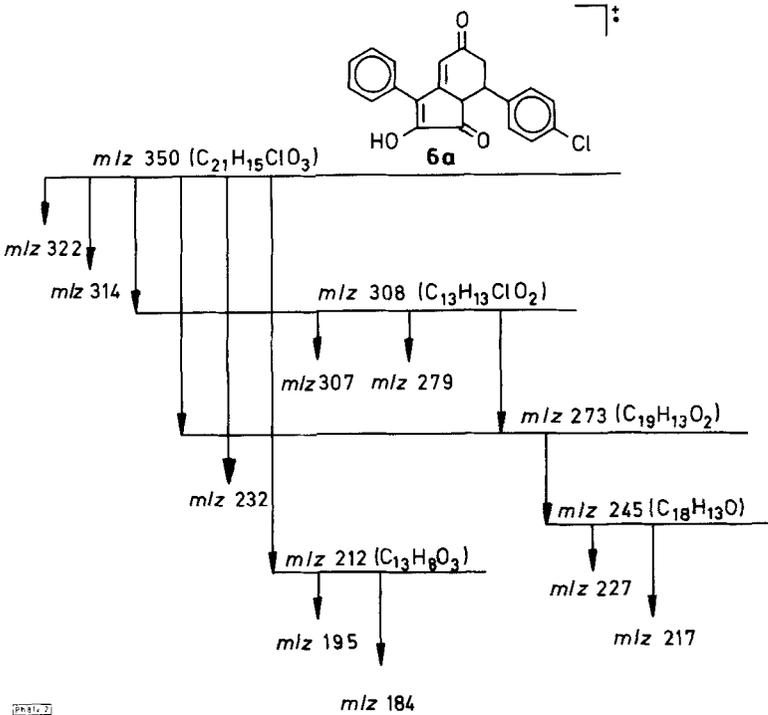


**Abb. 1:** Syntheschema der Cyclopentendione 2–5 und des Indendions 6

Die Verbindung **5a** ist im basischen Milieu ausgesprochen instabil. Schon bei pH 7–8 wird langsam **6a** gebildet, das der bisher wenig untersuchten Reihe der 1*H*-Inden-1,5(6*H*)-dione angehört. In 10proz. NaOH verläuft diese Reaktion bei Raumtemp. in wenigen min quantitativ. Die Strukturabsicherung von **6a** erfolgte NMR- und massenspektroskopisch. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum wird für die alicyclischen Protonen das erwartete AMXY-Spinsystem gesehen. Ferner ist die Struktur charakterisiert durch das Signal des olefinischen Protons in 4-Stellung bei  $\delta = 6.49$  ppm, das wegen der allylischen Kopplung mit dem Proton in 7*a*-Position als Dublett erscheint ( $J = 1.5$  Hz). Dieses wiederum läßt sich als Y-Teil des AMXY-Systems folgerichtig als Doppeldublett ( $J = 8/1.5$  Hz) beobachten. Im Massenspektrum imponiert die bevorzugte Bildung von  $m/z = 212$  (45 %) aus dem Molekülion ( $m/z = 350$ , 100 %) durch Retro-Diels-Alder-Spaltung, die für derartige cyclische Strukturen sehr charakteristisch ist<sup>9)</sup>. Diese und weitere Fragmentierungen wurden durch Metastabilenscans und Präzisionsmassebestimmungen abgesichert (s. Abb. 2)<sup>\*\*\*</sup>.

Der nach *Zalukaev*<sup>6,7)</sup> erhaltene Ester **6b** gehört in die Reihe der ungewöhnlich hydrierten und deshalb wohl noch nicht beschriebenen 7,7*a*-Dihydro-1*H*-inden-1-one, wie

<sup>\*\*\*</sup> Herrn Dr. G. Holzmann und Frau U. Ostwald danken wir für die Durchführung der Messungen.



**Abb. 2:** Metastabilen Scan (DADI) und Präzisionsmassebestimmungen für **6a**

das  $^1H$ -NMR-Spektrum ausweist. Der gelungene Ringschluß wird durch das Dublett des olefinischen Protons in 4-Stellung ( $J = 2$  Hz) deutlich. Die Enolisierung der Carbonylfunktion in 5-Stellung wird durch ein Singulett bei  $\delta = 12.5$  ppm (austauschbar) angezeigt und durch ein Dublett bei 4.6 ppm ( $J = 7.5$  Hz) bestätigt. Das Bild wird durch das Dublett vom Dublett ( $J = 7.5/2$  Hz) für das Proton in 7a-Position ergänzt. Für die Methylengruppe des Esters wird bei  $\delta = 4.13$  ppm ein doppeltes Quartett gesehen (Intensität 1 : 1). Wir schließen daraus, daß die 5,6-Doppelbindung auch exocyclisch angeordnet sein kann. Das Vorliegen verschiedener Konformere ist auszuschließen, da für das Proton in 7-Stellung nur ein einziges Dublett gefunden wird.

Die beschriebenen Substanzen wurden auf indirekt anticoagulante Wirkungen geprüft. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Ergebnisse von **5a**, das ebenfalls deutlich anticoagulant war, wurden nicht aufgenommen, da diese Substanz nur in alkalischer Lösung verabreicht werden konnte und nicht auszuschließen ist, daß diese Effekte bereits auf die Bildung von **6a** zurückzuführen sind. Die Wirkung von **2b** zeigt, daß auch in dieser Reihe Ylidenverbindungen anticoagulante Wirkungen aufweisen können. Für **3b** überraschte die beobachtete Aktivität nicht. Mit **6a** wurde das erste gerinnungsphysiologisch aktive 1*H*-Inden-1,5(6*H*)-dion aufgefunden. Die Wirkung von **6b** ist möglicherweise auf die Bildung von **6a** im Organismus zurückzuführen.

**Tab. 1:** Anticoagulante Wirkungen von **2a–6** nach einmaliger oraler Gabe an Ratten  
 Prothrombinspiegel < 15% wurden als ++, < 25% als +, geringere Effekte mit – bewertet.

Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Dosis mg/kg	Wirkung nach [h]			
				12	24	36	48
<b>2a</b>	Phenyl	2,2-Diphenylethyliden	330	–	–	–	–
<b>2b</b>	Phenyl	4-Chlorbenzyliden	330	+	++	++	+
<b>2c</b>	Phenyl	4-Chlor-3-nitrobenzyliden	330	–	–	–	–
<b>2d</b>	Methyl	4-Chlorbenzyliden	330	–	–	–	–
<b>3a</b>	Phenyl	2,2-Diphenylethyl	330	–	–	–	–
<b>3b</b>	Phenyl	4-Chlorbenzyl	165	+	++	–	–
<b>6a</b>		–	165	++	+	–	–
<b>6b</b>		–	165	+	+	–	–

## Experimenteller Teil

### 2-Diphenylethyliden-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**2a**)

1.0 g (5 mmol) **1** (R<sup>1</sup> = Ph) werden in 40 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 0.86 g (5 mmol) Diphenylacetaldehyd versetzt. Nach Zugabe von 2 Tropfen Piperidin wird das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der dunkelrote, ölige Rückstand aus Ethanol/H<sub>2</sub>O kristallisiert. Eine gute Ausb. wird nur bei kleinen Ansätzen gewonnen. Gelbe Kristalle (Ethanol/H<sub>2</sub>O), Schmp. 177.4°, Ausb. 81% d. Th. – C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (366.4) Ber. C 81.9 H 4.95 Gef. C 81.8 H 4.67. – IR (KBr): 3220, 3045, 3010, 1710, 1660, 1650 (s), 1605, 1595 (s), 1490, 1440, 1380, 1335, 1310, 1220, 1050, 795, 735. – <sup>1</sup>H-NMR/270 MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.18–8.11 (m, 3H, OH und H-2', H-6' arom.), 7.44–7.36 (m, 3H, arom.), 7.30–7.16 (m, 11H, =CH und 10 H arom.), 6.49 (d, J = 10 Hz, 0.4 H, -CH(Ar)<sub>2</sub>), 6.23 (d, J = 10 Hz, 0.6 H, -CH(Ar)<sub>2</sub>). – MS (70 eV, 160°): m/z = 367 (35%, M + 1<sup>+</sup>), 366 (100%, M<sup>+</sup>), 349 (36), 348 (84), 320 (12), 292 (12), 291 (20), 289 (21), 275 (12), 248 (15), 247 (38), 246 (15), 231 (32), 221 (16), 220 (40), 219 (19), 215 (18), 203 (21), 202 (23), 193 (17), 192 (28), 191 (55), 190 (20), 189 (37), 178 (18), 167 (25), 166 (18), 165 (60), 164 (10), 152 (22), 145 (26), 129 (15), 119 (16), 118 (16), 117 (12), 115 (47), 105 (24), 91 (27), 90 (15), 89 (43), 77 (25).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verbindungen **2b–d**

10 mmol der Verbindung **1** werden mit 10 mmol des betreffenden Aldehyds in 60 ml 4proz. Natronlauge 48 h geschüttelt. Die orangerote Suspension wird mit Eisessig angesäuert und in Eiswasser geschüttelt. Das intensiv gelbe Rohprodukt fällt flockig aus, wird nach längerem Stehen abgesaugt und nach Trocknung umkristallisiert.

### 2-(4-Chlorbenzyliden)-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**2b**)<sup>5)</sup>

Aus 1.9 g **1** (R<sup>1</sup> = Ph) und 1.1 g 4-Chlorbenzaldehyd. Gelbe Plättchen (Eisessig), Schmp. 261.3°, Ausb. 50% d. Th. – C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> (310.7) Ber. C 69.6 H 3.54 Gef. C 69.5 H 3.65. – IR (KBr): 3250, 3050, 2920, 2850, 1710, 1655, 1635, 1605, 1595, 1580, 1560, 1490, 1445, 1410, 1385, 1370, 1335, 1315, 1305 (s), 1240, 1205, 1185, 1095, 1080, 1050, 1015, 880, 825, 795, 775, 740. – <sup>1</sup>H-NMR/250 MHz ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.40 (AA', ''d'', 2H, J = 8,5 Hz, H-2', H-6', arom. [Ar-Cl]), 8.24 (dd,

2H, J = 7/2 Hz, H-2'', H-6'', arom. ), 7.62 (XX', ''d'', J = 8.5 Hz, H-3', H-5', arom. ), 7.55–7.42 (m, 4H, =CH-Ar und 3H arom. ), 6.0 (bs, 1H, OH, austauschbar). – MS (70 eV/160°): m/z = 313/311 (6/24 %, M + 1), 312/310 (35, 100 %, M<sup>+</sup>), 282 (7), 219 (11), 191 (39), 189 (10), 165 (13), 145 (9), 137 (15), 118 (14), 101 (15), 94 (14), 90 (10), 89 (36), 75 (13), 63 (16).

2-(4-Chlor-3-nitrobenzyliden)-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**2c**)

Aus 1.9 g **1** (R<sup>1</sup> = Ph) und 1.9 g 4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd. – Gelbe Nadeln (Eisessig), Schmp. 268–270°, Ausb. 55 % d. Th. – C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>5</sub> (355.7) Ber. C 60.8 H 2.83 N 3.9 Gef. C 60.6 H 2.53 N 3.9. – IR (KBr): 3280, 3080, 1715, 1670 (s), 1660, 1640, 1605, 1595, 1570, 1535, 1495, 1475, 1445, 1390, 1370 (s), 1360, 1345, 1325, 1290, 1270, 1245, 1210, 1190, 1085, 1055, 945, 865, 830, 795, 790, 780, 740. – <sup>1</sup>H-NMR/250 MHz ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.20 (d, 1H, J = 2 Hz, H-2', arom. [Ar-NO<sub>2</sub>]), 8.44 (dd, 1H, J = 8/2 Hz, H-6', arom. [Ar-NO<sub>2</sub>]), 8.24 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H-2'', H-6'', arom. ), 7.91 (d, 1H, J = 8 Hz, H-5', arom. [Ar-NO<sub>2</sub>]), 7.52–7.40 (m, 4H, =CH-Ar und 3H arom. ), 6.0 (bs, 1H, OH, austauschbar). – MS (70 eV/220°): m/z = 357/355 (37/100 %, M<sup>+</sup>), 327 (5), 308 (9), 254 (14), 224 (18), 189 (37), 163 (10), 145 (73), 118 (12), 117 (19), 99 (15), 94 (15), 89 (67), 77 (11), 75 (11), 63 (21).

2-(4-Chlorbenzyliden)-4-hydroxy-5-methyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**2d**)<sup>4)</sup>

Aus 1.26 g **1** (R<sup>1</sup> = Me) und 1.1 g 4-Chlorbenzaldehyd. Zartgelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 195°, Ausb. 50 % d. Th. – C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub> (248.7) Ber. C 62.8 H 3.64 Gef. C 62.8 H 3.72. – IR (KBr): 3000–2500, 1660, 1605, 1585, 1490, 1390, 1350, 1265, 1130, 1100, 1075, 830 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR/60 MHz ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.23 (AA', ''d'', 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6', arom. ), 7.50 (XX', ''d'', 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5', arom. ), 7.33 (s, 1H, =CH-Ar), 4.5–3.5 (bs, 1H, OH, austauschbar), 1.87 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV/120°): m/z = 250/248 (33/100 %, M<sup>+</sup>), 247 (30), 213 (20), 116 (17), 157 (10), 136 (11), 129 (23), 128 (10), 102 (9), 101 (15), 83 (16), 75 (12).

2-(2,2-Diphenylethyl)-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**3a<sub>1</sub>**) und 5-(2,2-Diphenylethyl)-4-hydroxy-2-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**3a<sub>2</sub>**)

1.9 g (50 mmol) **2a** werden in 40 ml Dioxan gelöst und mit 500 mg Pd/C (5 % Pd) versetzt. Nach 18 h ist die Hydrierung (760 Torr, 25°) abgeschlossen. Das Dioxan wird nach Abfiltrieren des Katalysators unter vermindertem Druck abdestilliert, ohne daß der Ansatz über 35° erwärmt wird. Der braune, feste, bisweilen auch ölige Rückstand wird tropfenweise mit absol. Ether aufgenommen und mehrere d im Kühlschrank belassen. Es bilden sich kleine, zartgelbe Nadeln, die nach dem Abziehen des Ethers mehrmals mit Ether gewaschen werden. Das eingeeigte Filtrat wird zur weiteren Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Zartgelbe Kristalle (Ether), Schmp. 169.1°, Ausb. 75 % d. Th. – C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (368.4) Ber. C 81.5 H 5.47 Gef. C 81.1 H 5.15. – IR (KBr): 3150, 3080, 3050, 3010, 2910, 2860, 1735, 1675, 1630, 1595, 1580, 1490, 1450, 1375, 1335, 1320, 1295, 1280, 1240, 760, 745, 735, 700, 695 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR/270 MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.02–7.98 (m, 2H, arom. ), 7.40–7.36 (m, 3H, arom. ), 7.27–7.09 (m, 10H, arom. ), 4.64 (dd, J = 6/6 Hz, 0.1 H, CH-Ar<sub>2</sub>, X-Teil von **3a<sub>2</sub>**), 4.53 (dd, J = 6/6 Hz, 0.9 H, CH-Ar<sub>2</sub>, X-Teil von **3a<sub>1</sub>**), 4.38 (s, 0.1 H, H-2 von **3a<sub>2</sub>**), 3.35 (dd, J = 11/6 Hz, 0.1 H, M-Teil von **3a<sub>2</sub>**), 3.25 (dd, J = 11/6 Hz, 0.1 H, A-Teil von **3a<sub>2</sub>**), 2.79 (dd, J = 6/5 Hz, 0.9 H, H-2, Y-Teil von **3a<sub>1</sub>**), 2.62 (ddd, J = 11/6/5 Hz, 0.9 H, M-Teil von **3a<sub>1</sub>**), 2.46 (ddd, J = 11/6/6 Hz, 0.9 H, A-Teil von **3a<sub>1</sub>**). – MS (70 eV, 140°): m/z = 368 (0.5 %, M<sup>+</sup>), 188 (100), 181 (63), 168 (18), 167 (81), 166 (15), 165 (42), 152 (25), 118 (16), 115 (10), 91 (11), 89 (12), 55 (24).

2-(4-Chlorbenzyl)-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**3b**)

1.5 g (50 mmol) **2b** werden in 120 ml Ethanol gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/BaSO<sub>4</sub> (5 % Pd) versetzt und 2.5 h in Wasserstoffatmosphäre (760 Torr, 25°) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert,

das Lösungsmittel eingeengt und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Gelbe Kristalle (Eisessig), Schmp. 193°, Ausb. 42 % d. Th. –  $C_{18}H_{13}ClO_3$  (312.8) Ber. C 69.1 H 4.19 Gef. C 68.7 H 4.31. – IR (KBr): 3280, 3060, 2920, 2880, 1735, 1675, 1625, 1595, 1445, 1425, 1380, 1355, 1345, 1325, 1315, 1290, 1270, 1210, 1185, 1165, 1145, 1115, 1095, 1030, 1015, 1000, 805, 780, 735, 705  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR/250 MHz ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.96 (m, 2H, H-2'', H-6'', arom.), 7.54–7.40 (m, 3H, arom.), 7.34 (AA', ''d'', 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.14 (BB', ''d'', 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6', arom.), 3.50 (t, 1H, J = 5 Hz, CH), 3.3 (bs, 1H, OH, austauschbar), 3.10 (d, 2H, J = 5 Hz,  $-CH_2$ ). – MS (70 eV, 100°):  $m/z$  = 314/312 (6/14 %,  $M^+$ ), 127/125 (32/100), 118 (21), 91 (12), 90 (20), 89 (36), 77 (13), 63 (19), 58 (21), 55 (12), 51 (14), 39 (23).

#### 4-Ethoxy-5-phenyl-cyclopend-4-en-1,3-dion (4)

5.6 g (30 mmol) **1** ( $R^1 = pH$ ) werden in 30 ml absol. Ethanol und 6 ml absol.  $CHCl_3$  gelöst und nach Zugabe von 0.8 g p-Toluolsulfonsäure 36 h auf 80° erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mehrmals mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, um Rückstände der Ausgangssubstanz von **4** abzutrennen. Die Etherphase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. Vak. bis zur Trockne eingeengt. Das verbleibende rotbraune Öl kristallisiert nach Std. und wird zur weiteren Reinigung mehrmals mit Ligroin ausgekocht. Der unlösliche rote Rückstand wird verworfen, die Ligroinlösung i. Vak. konzentriert und im Kühlschrank aufbewahrt. **4** kristallisiert in langen Nadeln aus und wird durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ligroin und Ethanol/ $H_2O$  analysenrein gewonnen. Gelbbraune Nadeln (Ligroin), Schmp. 59°, Ausb. 33 % d. Th. –  $C_{13}H_{12}O_3$  (216.2) Ber. C 72.2 H 5.59 Gef. C 71.9 H 5.53. – IR (KBr): 2980, 1730, 1675, 1590, 1390, 1375, 1340, 1330, 1310, 1270, 1175, 1125, 1005, 825  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR/60 MHz ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.9–7.6 (m, 2H, H-2', H-6', arom.), 7.5–7.4 (m, 3H, arom.), 4.66 (q, 2H, J = 7 Hz,  $-O-CH_2-CH_3$ ), 3.12 (s, 2H,  $-CH_2-CO$ ), 1.33 (t, 3H, j = 7 Hz,  $-O-CH_2-CH_3$ ). – MS (70 eV, 35°):  $m/z$  = 216 (77 %,  $M^+$ ), 188 (33), 160 (33), 146 (11), 145 (29), 132 (33), 131 (16), 118 (53), 117 (16), 115 (24), 104 (41), 103 (18), 90 (29), 89 (100), 77 (17), 63 (38), 51(17), 39 (22).

#### 2-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-butyl]-4-ethoxy-5-phenyl-cyclopend-4-en-1,3-dion (5)

0.5 g (24 mmol) **4** und 0.5 g (26 mmol) 4-Chlorbenzalacetone werden mit 40 mg pulverisiertem  $Na_3PO_4$  gemischt und im Achatmörser innig verrieben. Die noch feste Anreibung wird in ein Rundkölbchen überführt und 70 bis max. 90 min einer trockenen Schmelze im Ölbad bei 110° unterzogen. Der Ansatz färbt sich stark violett und wird über Nacht bei Raumtemp. belassen. Die harte Schmelze wird mehrmals mit absol. Ether aufgenommen, unlösliche lilafarbene Bestandteile werden abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Ethers wird der Rückstand noch mehrmals mit Ligroin ausgekocht und die Ligroinlösung bis zur Trockne eingeengt. Das verbleibende gelbbraune Öl enthält noch Spuren von Benzalacetone, kann aber ohne weitere Reinigung zu **5a** umgesetzt werden. Gelbbraunes Öl, Ausb. 65 % d. Th. –  $C_{23}H_{21}ClO_4$  (396.9). – IR ( $CHCl_3$ ): 2990, 1710, 1680, 1605, 1590, 1490, 1395, 1375, 1340, 1330, 1310, 1090, 1010. –  $^1H$ -NMR/270 MHz ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.60–7.54 (m, 2H, H-2', H-6', arom.), 7.34–7.29 (m, 3H, arom.), 7.14–6.98 (2 · dd, J = 7 Hz, 4H, arom. [Ar-Cl]), 4.62–4.44 (m, 2H,  $-O-CH_2-CH_3$ ), 4.02–3.87 (X von  $A_1M_1X_1Y_1$  und  $A_2M_2X_2Y_2$ , 2 · ddd, 1H,  $-CH-Ar$ ), 3.53 und 3.38 (A von  $A_1M_1X_1Y_1$  und  $A_2M_2X_2Y_2$ , 2 · dd, J = 13/7 Hz, 1H,  $-CH_2-CO$ ), 3.23 und 3.18 (Y von  $A_1M_1X_1Y_1$  und  $A_2M_2X_2Y_2$ , 2 · d, J = 4 Hz, J = 3 Hz, 1H,  $CH-CO$ ), 3.05 und 3.07 (M von  $A_1M_1X_1Y_1$  und  $A_2M_2X_2Y_2$ , 2 · dd, J = 13/6 Hz, 1H,  $-CH_2-CO$ ), 2.17 und 2.15 (2 · s, 3H,  $-CO-CH_3$ ), 1.30 und 1.23 (2 · t, J = 6 Hz, 3H,  $O-CH_2-CH_3$ ). – MS (70 eV, 160°):  $m/z$  = 398/396 (19/40 %,  $M^+$ ), 353 (13), 339 (16), 325 (8), 311 (15), 216 (12), 188 (21), 165 (32), 145 (27), 137 (14), 118 (13), 117 (14), 115 (19), 103 (15), 102 (19), 101 (19), 90 (13), 89 (53), 77 (20), 75 (16), 43 (100).

*2-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-butyl]-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (5a)*

2.4 g (6 mmol) **5** werden mit 16 ml 18proz. HCl versetzt und 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die ölige Lösung mehrmals mit Ether ausgeschüttelt, die gesammelten Etherfraktionen mit Wasser gewaschen und **5a** quantitativ mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Die Trennung sollte dc verfolgt werden, da häufiges Ausschütteln die Bildung von Nebenprodukten begünstigt. Die wäßrigen Phasen werden vereinigt und mit HCl angesäuert, wobei sich ein teils fester, teils öliges gelber Niederschlag bildet. Alsdann wird ausgeethert bis die wäßrige Phase klar und farblos ist. Die dc-Analyse der Etherfraktion ergibt ein Gemisch aus **5a** (Rf: 0.4 und 0.45, CHCl<sub>3</sub>/EtOH 7 + 3) und rückgebildeter Ausgangsverbindung **1** (R = Ph) (Rf: 0.25). Zur Trennung wird daher die organische Phase mit etwa 2.5 l Weinsäurelösung vom pH 4, in der sich ausschließlich **1** (R = Ph) löst, portionsweise ausgeschüttelt. Nach dem Waschen und Trocknen der etherischen Phase wird der Ether abdestilliert und der gelbe Rückstand zur weiteren Reinigung aus Ligroin umgefällt.

Gelbes Pulver (Ligroin), Schmp. 168°, Ausb. 20 % d. Th. – C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub> (368.8) Ber. C 68.4 H 4.64 Gef. C 66.7 H 4.54. – IR (KBr): 3150, 2920, 1730, 1710 (s), 1680, 1635, 1595, 1490, 1380, 1335, 1250, 1160, 1090, 1010. – <sup>1</sup>H-NMR/250 MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.02–7.98 (m, 2H, H-2', H-6', arom.), 7.50–7.33 (m, 3H, arom.), 7.21 (AA', 2 · dd, 2H, J = 7.2 Hz/1.4 Hz, (H-3'', H-5'', arom. [Ar-Cl]), 7.10 (BB', 2 · dd, 2H, J = 7.2 Hz/1.4 Hz, H-2'', H-6'', arom. [Ar-Cl]), 4.02 (X von A<sub>1</sub>M<sub>1</sub>X<sub>1</sub>Y<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>X<sub>2</sub>Y<sub>2</sub>, m, 1H, -CH-Ar), 3.63 und 3.47 (A von A<sub>1</sub>M<sub>1</sub>X<sub>1</sub>Y<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>X<sub>2</sub>Y<sub>2</sub>, 2 · dd, 1H, J = 17/9 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO), 3.04 und 3.12 (M von A<sub>1</sub>M<sub>1</sub>X<sub>1</sub>Y<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>X<sub>2</sub>Y<sub>2</sub>, 2 · dd, 1H, J = 17/6 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO), 3.39 und 3.35 (Y von A<sub>1</sub>M<sub>1</sub>X<sub>1</sub>Y<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>X<sub>2</sub>Y<sub>2</sub>, 2 · d, J = 3.8 Hz, -CH-CO), 4.0–3.5 (bs, 1H, OH, austauschbar). – MS (70 eV/200°): m/z = 371/369 (9%/26 %, M + 1<sup>+</sup>), 370/368 (39/100 %, M<sup>+</sup>), 350 (13), 327 (18), 326 (23), 325 (43), 313 (16), 312 (36), 311 (48), 310 (88), 308 (11), 189 (17), 188 (56), 181 (21), 179 (16), 167 (13), 165 (36), 145 (40), 139 (18), 138 (14), 137 (18), 131 (14), 125 (14), 119 (13), 118 (48), 117 (14), 115 (29), 103 (21), 102 (25), 101 (26), 91 (25), 90 (38), 89 (60), 77 (29), 63 (27), 51 (22), 43 (100).

*7-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-phenyl-7,7a-dihydro-1H-inden-1,5(6H)-dion (6a)*

1.8 g (5 mmol) **5a** werden in 10proz. NaOH gelöst und 30 min bei Raumtemp. belassen. Die alkalische Lösung wird mit 10proz. HCl angesäuert, wobei **6a** als gelber Niederschlag ausfällt. Nach dem Abfiltrieren des relativ reinen Cyclisierungsproduktes wird dieses durch Umkristallisieren aus Ethanol/H<sub>2</sub>O weiter gereinigt. Gelbe Kristalle (Ethanol/H<sub>2</sub>O), Schmp. 202.4°, Ausb. 80 % d. Th. – C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub> (350.8) Ber. C 71.9 H 4.31 Gef. C 71.6 H 4.03. – IR (KBr): 3220, 3040, 2980, 1695, 1645, 1625, 1590, 1490, 1460, 1405, 1250, 1160, 1085, 1010, 890, 880, 825. – <sup>1</sup>H-NMR/250 MHz ([D<sub>6</sub>]Aceton): δ (ppm) = 8.00–7.93 (m, 2H, H-2', H-6', arom.), 7.56–7.36 (m, 7H, arom.), 6.50 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H-4), 4.03 (Y von AMXY, dd, 1H, J = 8/1.5 Hz, H-7a), 3.5–2.5 (bs, 1H, OH, austauschbar), 3.46 (X-Teil des AMXY, ddd, J = 12/12/4 Hz, 1H, H-7), 2.84 (A-Teil, dd, J = 17/12 Hz, 1H, H-6a), 2.53 (M-Teil, dd, J = 17/4 Hz, 1H, H-6e). – MS (70 eV, 150°): m/z = 352/350 (35/100 %, M<sup>+</sup>), 308 (21), 307 (14), 273 (18), 245 (17), 212 (45), 184 (18), 162 (14), 145 (10), 141 (15), 139 (16), 128 (22), 127 (25), 118 (19), 115 (18), 101 (14), 91 (11), 90 (37), 89 (32), 77 (17), 63 (21), 51 (16). –

*7-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydroxy-1-oxo-3-phenyl-7,7a-dihydro-1H-inden-6-carbonsäureethylester (6b<sub>1</sub>) und 7-(4-Chlorphenyl)-6-[(ethoxyhydroxy)-methyliden]-2-hydroxy-3-phenyl-7,7a-dihydro-1H-inden-1,5(6H)-dion (6b<sub>2</sub>)*

0.23 g (10 mmol) Natrium werden in 6 ml absol. Ethanol gelöst und mit 3.1 g (10 mmol) der Ylidenverbindung **2b** versetzt. Nach weiterer Zugabe von 1.3 g (10 mmol) Acetessigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch bei einer Badtemp. von 80° 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach

Abdestillieren des Alkohols i. Vak. wird mit konz. Essigsäure angesäuert und in Eiswasser gegossen. Der gelbe Niederschlag wird aus Ethanol/H<sub>2</sub>O umkristallisiert.

Gelbe Kristalle (Ethanol/H<sub>2</sub>O), Schmp. 210.4°, Ausb. 40 % d. Th. – C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>5</sub> (422.8) Ber. C 69.8 H 4.60 Gef. C 68.8 H 4.40. – IR (KBr): 3420, 3090, 2980, 2560, 1655 (s), 1650 (s), 1640 (s), 1630, 1575, 1560 (s), 1490, 1475, 1395, 1370, 1340, 1325, 1280, 1255, 1220, 1210, 1180, 1150, 1105, 1090, 1080, 1015, 1000, 870, 835, 810, 760 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR/60 MHz (CDCl<sub>3</sub>-100 %): δ (ppm) = 12.50 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.38 (s, 5H, arom.), 7.12 (s, 4H, arom.), 7.0–6.5 (bs, 1H, OH, austauschbar), 6.52 (d, 1H, J = 2 Hz, H-4), 4.60 (d, 1H, J = 8 Hz, H-7), 4.14 und 4.11 (2 · q, 2H, J = 7 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.72 (dd, 1H, J = 8/2 Hz, H-7a), 1.20 (t, 3H, J = 7 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). – MS (80 eV, 160°): m/z = 424/422 (38/100 %, M<sup>+</sup>), 378 (35), 377 (31), 376 (94), 351 (20), 350 (21), 349 (57), 348 (22), 320 (12) 308 (19), 304 (17), 273 (11), 265 (26), 260 (27), 259 (16), 258 (80), 257 (10), 231 (12), 230 (18), 229 (15), 228 (14), 223 (19), 215 (11), 212 (11), 202 (14), 165 (13), 152 (14), 145 (11), 139 (28), 128 (16), 127 (17), 118 (18), 113 (14), 105 (16), 102 (11), 101 (17), 91 (13), 90 (34), 89 (27), 85 (17), 83 (23), 77 (12), 75 (11), 63 (15).

### Literatur

- 1 K. Rehse und J. Lehmke, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 2 K. Rehse und D. Rütter, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 262 (1984).
- 3 K. Rehse und F. Brandt, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 54 (1984).
- 4 O. Diels, J. Sielisch und E. Müller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 1334 (1906).
- 5 W. Wislicenus und F. Melms, Justus Liebigs Ann. Chem. 436, 101 (1924).
- 6 L. P. Zalukaev und I. K. Anokhina, Zh. Org. Khim. 3, 1312 (1967); C. A. 67, 99887n (1967).
- 7 L. P. Zalukaev und I. K. Anokhina, Zh. Obshch. Khim. 34, 840 (1964); C. A. 60, 15791f (1964).
- 8 K. Rehse und J. Tenczer, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 773 (1980).
- 9 K. Rehse und J. Tenczer, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 841 (1980).

[Ph 812]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 789–796 (1984)

## Barbitursäurederivate, 34. Mitt.<sup>1)</sup>

### Synthese chiraler Barbiturat-Mannichbasen

Joachim Knabe<sup>\*)</sup> und Wolfgang Schmitt<sup>++)</sup>

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,  
6600 Saarbrücken  
Eingegangen am 21. Juni 1983

Durch Kondensation von Monoalkylmalonestern sowie von 2-Chlorcarbonyl-2-phenylketen mit N,N'-disubstituierten Harnstoffen wurden die 1,3,5-trisubstituierten Barbitursäuren **1** synthetisiert, die nach verschiedenen Verfahren in die chiralen Barbiturat-Mannichbasen **5–7** verwandelt wurden. Die besten Ausbeuten ergab die Umsetzung der Barbitursäuren **1** mit den Methyleniminiumchloriden **2–4** in siedendem Acetonitril. Zahlreiche Versuche zur Spaltung der Barbiturat-Mannichbasen **5–7** in die Enantiomere verliefen erfolglos.

<sup>\*)</sup> Herrn Prof. Dr. Woldemar Schneider, Freiburg, mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.