

liquid szintillation counter, and the results were corrected for yield as determined simultaneously by the added tritiated tracer. All data were transformed to pmoles cyclic AMP formed/mg protein/min. Phosphodiesterase was routinely assayed according to the procedure described by Pösch⁷⁾. Imipramine and desipramine were determined according to described methods^{8,9)}. Recovery was monitored by internal standards of imipramine and desipramine. Statistical analysis were performed using a two-tailed Student's t-test, all values are $\bar{x} \pm S. E. M.$

References

- 1 A. Frazer, G. Pandey, J. Mendels, S. Neeleg, M. Kane, and M. E. Hess, *Neuropharmacology* **13**, 1131 (1974).
- 2 J. Schultz, *Nature* (London) **261**, 417 (1976).
- 3 J. Vetulani, R. J. Stawarz, J. V. Dingell, and F. Sulser; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **293**, 109 (1976).
- 4 K. P. Minneman, M. D. Dibner, B. B. Wolfe, and P. B. Molinoff, *Science* **204**, 866 (1979).
- 5 O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, and R. J. Randall, *J. Biol. Chem.* **193**, 265 (1951).
- 6 Y. Salomon, C. Londos, and M. Rodbell, *Anal. Biochem.* **58**, 541 (1974).
- 7 G. Pösch, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **268**, 272 (1971).
- 8 U. Breyer, and G. Schmalzing, *Drug Metab. Dispos.* **5**, 97 (1978).
- 9 U. Breyer-Pfaff, T. Spribille, and I. Jahns, *Biochem. Pharmacol.* **27**, 1521 (1978).

[Ph 196]

Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 773–779 (1980)

Warfarinanaloge 1,2-Oxathiolane

Klaus Rehse und Joachim Tenczer

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 12. November 1979

Ein warfarinanalogenes 1,2-Oxathiolanderivat vom Strukturtyp **4** wird dargestellt. Das Gleichgewicht zwischen den Ketoformen **11**, **12**, der Enolform **10** und den cyclischen Halbketalformen **9** wird IR- und NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch untersucht. Bei einmaliger oraler Verabreichung an Ratten wird bis 250 mg/kg keine signifikante Verlängerung der Thromboplastinzeit (Quick) gemessen. Dies wird als weiterer⁷⁾ Hinweis gewertet, daß die Vitamin K-antagonistische Wirkung von 4-Hydroxycumarinen und analogen Verbindungen mit der Bildungstendenz der Enolform verknüpft ist.

Warfarin-Analogous 1,2-Oxathiolane Derivatives

3-[3-Oxo-1-(4-chlorophenyl)butyl]-5,5-dimethyl-1,2-oxathiolan-4-one 2,2-dioxide which is structurally related to warfarin has been prepared and investigated by i.r., n.m.r. and mass spectrometry.

0365-6233/80/0909-0773 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

After oral administration to rats (250 mg/kg) no significant prolongation of the prothrombin time (Quick) is observed. This presents further⁷⁾ evidence that the anti-vitamin K activity of 4-hydroxycoumarin derivatives and some benzoxathiine analogs²⁾ might be correlated with their ability to exist in an enolized form.

Kürzlich konnte durch Darstellung von gerinnungsphysiologisch aktiven Tetronsäuren vom Typ **1** gezeigt werden, daß diese Eigenschaft nicht an das Vorliegen benzokondensierter Systeme wie 4-Hydroxycoumarin oder 1,3-Indandione gebunden ist¹⁾. Ferner konnte gezeigt werden, daß im Warfarin (Typ **2**) der Lactonring durch einen Sultonring ersetzt werden kann (Typ **3**) ohne daß die blutgerinnungshemmende Wirkung völlig verloren geht²⁾. Es sollte daher durch tierexperimentelle Prüfung von Oxathiolanderivaten der allgemeinen Struktur **4** festgestellt werden, welchen Effekt die Kombination dieser beiden Veränderungen hat.

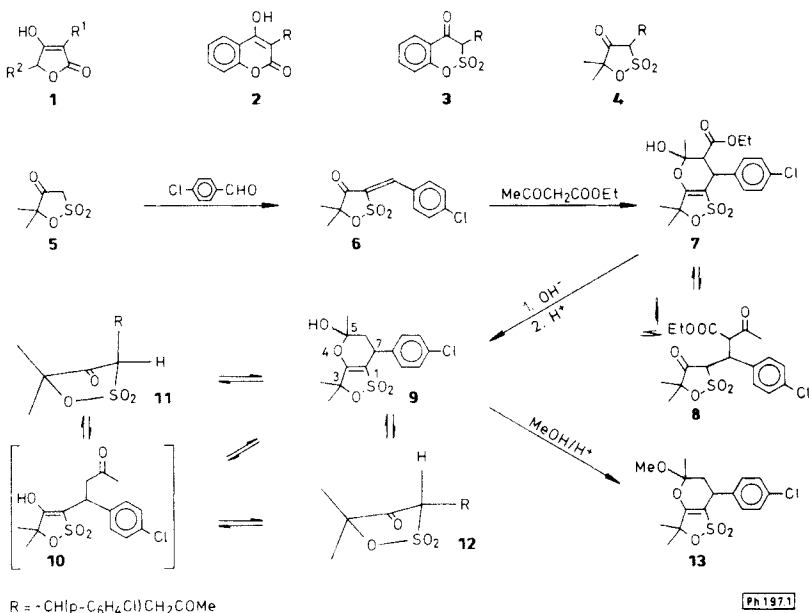


Abb. 1: Synthese von 1,2-Oxathiolandioxiden

Die Synthese von **5** erfolgte in Anlehnung an Stachel et al.³⁾ aus 2-Methylpropionsäureethylester und Methansulfonsäurechlorid. Anschließend wurde erfolglos versucht, mit p-Chlorbenzalacetone zum warfarinanalogen Oxathiolanderivat **9** umzusetzen. Die gewünschte Substanz wurde schließlich analog Zalukaev et al.⁴⁾ durch Kondensation des Oxathiolans **5** mit p-Chlorbenzaldehyd zur Benzylidenverbindung **6**, anschließende

Umsetzung mit Acetessigester zu **7** und Ketonspaltung erhalten. Im Festzustand (KBr) liegt das cyclische Halbketal **7** vor, wie die IR-Banden bei 3400 bzw. 1750 cm^{-1} zeigen. In Chloroform hingegen wird die Form **8** (1760, 1745, 1725 cm^{-1}) gefunden. Das ^1H -NMR Spektrum in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ vermittelt Einblick in die Stereochemie von **7**. Das AB-Spinsystem bei 5.13 bzw. 4.70 ppm zeigt zunächst, daß die cyclische Form **7** vorliegt. Die Kopplungskonstante von $J = 12$ Hz beweist ferner, daß die Substituenten in 6- und 7-Stellung quasiäquatorial angeordnet sein müssen. die Singulets bei 2.37 und 2.10 ppm (Verhältnis 2 : 1) zeigen, daß die 5-Methylgruppe sowohl quasiäquatorial als auch quasial axial angeordnet sein kann, so daß von den acht möglichen Konformeren hier nur zwei realisiert werden. Im Gaszustand liegt **8** vor, wie intensive Peaks bei $m/z = 221, 194, 165$ und 137 im Massenspektrum beweisen (vgl. Abbau von **11** bzw. **12** weiter unten).

Für **9** ist das Vorliegen von Diastereomeren sowie das Gleichgewicht mit den Tautomeren **10**, **11** und **12** zu diskutieren. Die Struktur von **9** kann durch Umsetzung mit Methanol zu **13** fixiert werden. Die Beziehungen zwischen **9**, **10**, **11** und **12** sollen zunächst IR-spektroskopisch untersucht werden.

Tab. 1: IR-Daten des Tautomerengemisches aus **9–12**.

Bande	KBr $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	relative Intensität	CHCl_3 $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	relative Intensität
4–CO	1765	44	1765	93
3'–CO	1710	51	1715	100
$\Delta 3\text{--C=C}$	1670	100	1660	29
OH	3415	95	—	—

Die relative Intensität der Banden wurde aus den Transmissionswerten errechnet und die stärkste Bande = 100 gesetzt.

Man erkennt, daß in KBr ganz überwiegend **9** neben geringen Mengen **11** bzw. **12** vorliegt. In Chloroform hingegen findet man nur **11** bzw. **12**. Nachweisbare Mengen von **10** sind in keinem Fall zu beobachten, da dies starke Banden bei 1710 und 1670 cm^{-1} sowie um 3400 cm^{-1} und geringe Bandenintensität bei 1765 cm^{-1} voraussetzen würde.

Die Interpretation der Gleichgewichtslage in Chloroform wird durch das 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum unterstrichen und ergänzt (Abb. 2). Man erkennt zunächst an den jeweils doppelten Protonensätzen, daß es sich um ein 60 + 40-Gemisch zweier Substanzen handelt. Die Dubletts bei 4.37 bzw. 4.22 ppm als Z-Teile von ABXZ-Spinsystemen stehen nur mit den Formen **11** und **12** in Einklang. Die Betrachtung des Dreidingmodells zeigt, daß der Substituent in 3-Stellung des 1,2-Oxathiolans quasiäquatorial oder quasial axial angeordnet sein kann.

Für die Zuordnung sind die Signale der 2'-Methylengruppe entscheidend. Nur bei äquatorialer Stellung des Substituenten R (in **12**) gelangt dieses Strukturelement in den

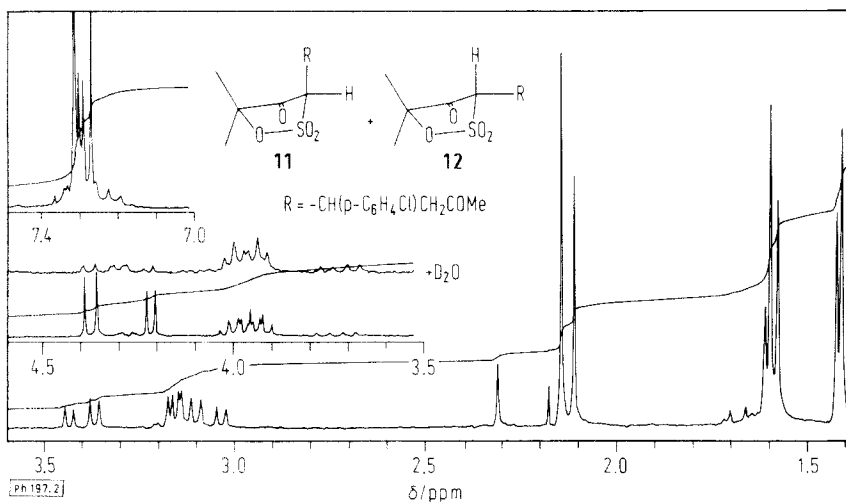


Abb. 2: 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **11** und **12** in CDCl_3

Anisotropiebereich der Carbonylfunktion in 4-Stellung des 1,2-Oxathiolansystems, der den starken Unterschied in der chemischen Verschiebung der H-2'-Protonen (3.40 bzw. 3.06 ppm) verständlich macht. Bei quasiaxialer Stellung von R (in **11**) hingegen sind die beiden Protonen chemisch nahezu äquivalent. Wir halten diese Interpretation für richtig, obwohl daraus folgt, daß im vorliegenden 1,2-Oxathiolansystem das quasiaximale Proton bei tieferem Feld als das quasiaquatoriale gefunden wird. Die Gleichgewichtslage **9–12** ist stark vom Lösungsmittel abhängig. Man findet im 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ die Protonen in 1- und 2-Stellung des Substituenten als ABX-System, was nur die Formen **9** und **10** zuläßt. Da im ^{13}C -Kernresonanzspektrum in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ jedoch kein Signal für die Carbonylfunktion in 3'-Stellung des Substituenten gefunden wird, ist auch **10** auszuschließen, so daß in Pyridin die cyclische Halbketalform vorliegt. Da für die 5-Methyl- und 5-Methoxygruppe im ^{13}C -Spektrum von **9** und **13** jeweils nur ein Signal gefunden wird, liegt hier im Gegensatz zu Warfarin⁶⁾ nur ein Konformer vor, wobei für **13** die äquatoriale Stellung der Methoxygruppe wahrscheinlich ist⁶⁾. Über den Molekülzustand in der Gasphase gibt der massenspektrometrische Abbau Auskunft (Abb. 3).

Man erkennt, daß alle intensiven Fragmente aus der Diketoform heraus plausibel sind. Für die cyclische Halbketalform hingegen sollte in Analogie zur Fragmentierung von **13** die RDA-Spaltung bestimmend sein. Das entsprechende Fragment (m/z 58), das bei **13** den Basispeak darstellt (m/z 72), tritt als unimolekularer Zerfallsschritt des Molekülradikations nicht auf. Aus diesen Befunden ist abzuleiten, daß im 1,2-Oxathiolansystem **4** die Ketoformen **11** und **12** bzw. das cyclische Halbketal **9** die energetisch günstigsten Molekülzustände repräsentieren, während die Enolform **10** als energiereichste Form aufzufassen ist, die im Gleichgewicht nur in geringen Mengen enthalten sein dürfte. Damit

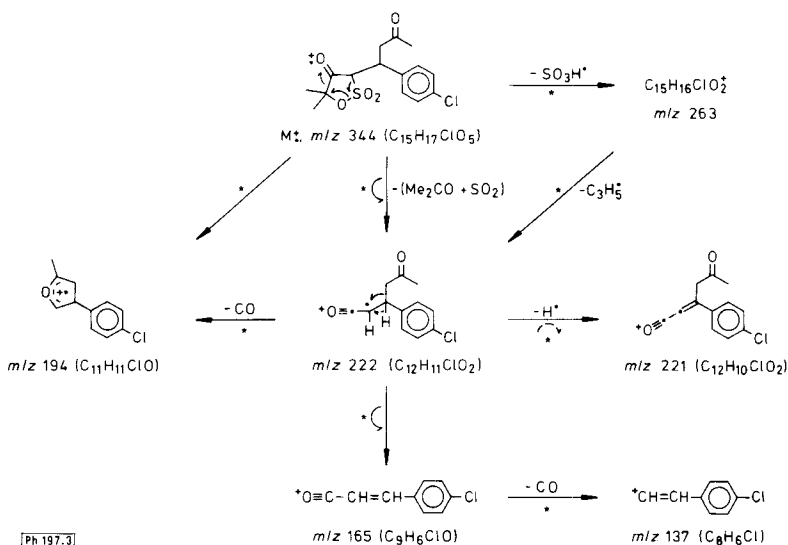


Abb. 3: Fragmentierungsschema von **11** bzw. **12** mit potentiellen Ionenstrukturen. Die Summenformeln wurden durch Hochauflösung bestimmt, die konsekutiven Zerfälle durch die DADI-Methode⁵⁾ gesichert.

unterscheiden sich die warfarinanalogen 1,2-Oxathiolane in ihrem Enolisierungs-Verhalten wesentlich vom Warfarin (**2**) selbst, für das ein Gleichgewicht zwischen Enolform und cyclischem Halbketal nachgewiesen ist^{6,7,8).}

Von der Substanz **9** wurden 250 mg/kg einmalig oral an Ratten verabreicht. Es wurde keine signifikante Verlängerung der Quickzeit beobachtet. Wir werten dies als weiteren Hinweis⁷⁾, daß die gerinnungsphysiologische Aktivität von 4-Hydroxy-cumarin-Derivaten und analogen Verbindungen²⁾ mit der Bildungstendenz der Enolform korreliert.

Wir danken Herrn Dr. S. Schöneweis, Institut für Organische Chemie der TU Berlin, für das 270-MHz-Spektrum. Die ¹³C-Spektren verdanken wir Herrn Dr. K. Roth, Institut für Organische Chemie der FU Berlin. Für die Präzisionsmassebestimmungen sowie die DADI-Messungen danken wir Herrn Dr. G. Holzmann, ebendort.

Dem Fonds der Chemie danken wir für Sachmittel.

Experimenteller Teil

3-(4-Chlorbenzyliden)-5,5-dimethyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (**6**)

3,28 g (20 mmol) **5** und 2,8 g (20 mmol) p-Chlorbenzaldehyd werden mit 0,2 g Natriumacetat in 20 ml Eisessig 1 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt unter Zugabe von Wasser **6** aus. Blaßgelbe Nadeln (EtOH), Schmp. 136°, Ausb. 35 % d. Th. – $C_{12}H_{11}ClO_4S$ (286,7) – IR (KBr): 1725, 1600,

1580, 1560, 1495, 1415, 1340, 1180, 1135, 1090, 1015, 920, 850, 835, 810, 800 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H, arom.), 7.86 (s, 1H, olefin.), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H, arom.), 1.71 (s, 6H, CH_3). – MS (70 eV): m/z = 286 (21 %, M^+), 164 (100), 136 (62), 101 (21), 75 (13).

7-(4-Chlorphenyl)-5-hydroxy-3,3,5-trimethyl-3,5,6,7-tetrahydropyrano[3,2-c]-1,2-oxathiol-6-carbonsäureethylester-1,1-dioxid (7)

2.87 g (10 mmol) **6** und 1,46 g (12 mmol) Acetessigsäureethylester werden in 10 ml 1 N- NaOCH_3 2 h unter Rühren und Rückfluß auf 80° erwärmt. Danach rührt man noch 2 h bei Raumtemp. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die alkalische Lösung wird mit Chloroform extrahiert und mit 3 N-HCl auf pH 1–2 gebracht. Der Niederschlag wird mit CHCl_3 ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Weiße Kristalle (Benzol), Schmp. 125°, Ausb. 65 % d. Th. – $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_7\text{S}$ (416.9) – IR (CHCl_3): 1760, 1745, 1725, 1495, 1365, 1140 cm^{-1} . – IR (KBr): 3400, 1750, 1680, 1490, 1320, 1190 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): δ (ppm) = 7.65 (d, J = 8 Hz, 2H, arom.), 7.25 (d, J = 8 Hz, 2H, arom.) 5.13 (d, J = 12 Hz, 1H, H-7), 4.70 (d, J = 12 Hz, 1H, H-6), 4.22 (q, J = 7 Hz, 4/3H, O- CH_2), 3.92 (q, J = 7 Hz, 2/3H, O- CH_2), 2.37 (s, 2H, 5- CH_3), 2.10 (s, 1H, 5- CH_3), 1.61 (s, 3- CH_3), 1.56 (s, 3- CH_3), 1.20 (t, J = 7 Hz, 1H, CH_2 - CH_3), 0.89 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2 - CH_3). MS (70 eV): m/z = 416 (17 %, M^+), 370 (17), 344 (17), 319 (8), 221 (78), 194 (100), 165 (58), 137 (47), 101 (36).

2-[(5,5-Dimethyl-4-oxo-1,2-oxathiolan-2,2-dioxid-3-yl)(4-chlorphenyl)-methyl]-3-oxo-buttersäureethylester (8)

Beim Lösen von **7** in Chloroform. – IR (CHCl_3): 1760, 1745, 1725, 1495, 1365, 1140 cm^{-1} .

7-(4-Chlorphenyl)-3,3,5-trimethyl-3,5,6,7-tetrahydropyrano[3,2-c]1,2-oxathiol-5-ol-1,1-dioxid (9)

840 mg (2 mmol) **7** werden in 50 ml EtOH gelöst. Zu dieser Lösung werden 20 ml 3 N-NaOH hinzugefügt und 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach 15 min wird die Lösung durch ausfallendes Na_2CO_3 trübe. Nach 1 h wird eingeeengt und mit 20proz. HCl auf pH 1–2 gebracht. Nun wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Weiße Kristalle (Benzol), Schmp. 119°, Ausb. 90 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClSO}_5$ (344.8) Ber.: C 52,3 H 4,97 Gef.: C 52,2 H 4,92. – IR (KBr): 3415, 1670, 1490, 1360, 1310, 1190, 1135, 1070, 855, 820 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): δ (ppm) = 11.81 (s, 1H, austauschb., 5-OH), 7.43 (d, J = 8 Hz, 2H, arom.), 7.25 (s, J = 8 Hz, 2H, arom.), 4.82 (dd, X-Teil, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 15.5$ Hz, 1H, H-7), 3.32 und 2.91 (2H, AB-Teil, $J_{\text{AB}} = 17$ Hz, $J_{\text{AX}} = 9.5$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hz, H-6), 2.02 (s, 3H, 5- CH_3), 1.61 (s, 3H, 3- CH_3), 1.57 (s, 3H, 3- CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): δ (ppm) = 139.6 (s), 133.6 (s), 129.0 (d), 127.8 (d), 95.4 (s, C-5), 86.2 (s, C-3), 44.7 (t, C-6), 34.0 (d, C-7) 28.4 (q, 5- CH_3), 24.2 (q, 3- CH_3). MS (70 eV): m/z = 344 (4 %, M^+), 265 (11), 222 (45), 221 (100), 194 (69), 165 (21), 137 (28), 125 (12).

3a-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-butyl]-5,5-dimethyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (11)

Entsteht zu 40 % beim Lösen von **9** in Chloroform neben 60 % **12**. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 – 7.2 (m, 4H arom.) 4.22 (d, J = 6 Hz, 1H austauschbar, H-3), 4.00 (ddd, J = 6.5/6.5/6 Hz, 1H, H-1'), 3.16 (m, 2H, H-2'), 2.10 (s, 3H, COCH_3), 1.58 (s, 3H, C- CH_3), 1.42 (s, 3H, C- CH_3).

3e-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-butyl]-5,5-dimethyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (**12**)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.3–7.2 (m, 4H, arom.), 4.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H, austauschbar, H-3), 3.94 (ddd, J = 8.5/6.5/6.5 Hz, 1H, H-1'), 3.40 (dd, J = 18/6.5 Hz, 1H, H-2'), 3.06 (dd, J = 18/6.5 Hz, 1H, H-2'), 2.14 (s, 3H, COCH₃), 1.60 (s, 3H, C-CH₃), 1.41 (s, 3H, C-CH₃).

7-(4-Chlorphenyl)-3,3,5-trimethyl-5-methoxy-3,5,6,7-tetrahydro-pyrano-[3,2-c]-1,2-oxathiol-1,1-dioxid (**13**)

344 mg (1 mmol) **9** werden in 15 ml wasserfreiem MeOH gelöst. Dann wird 30 min trockenes HCl-Gas eingeleitet. Man läßt 2 h stehen. Der Niederschlag wird mit kaltem Methanol gewaschen. Weiße Kristalle, Schmp. 180°, Ausb. 75 % d. Th. – C₁₆H₁₉ClO₅S (358,9) Ber.: C 53.6 H 5.34 Gef.: C 53.4 H 5.29. – IR (KBr): 1675, 1490, 1320, 1190, 1110, 1070, 1040, 865, 815, 805 cm⁻¹. – IR (CHCl₃): 1670, 1490, 1330, 1185, 1110, 1070, 1050, 860 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.26 (s, 4H, arom.), 4.07 (X-Teil, 1H, |J_{AX} + J_{BX}| = 17.5 Hz, H-7), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.27 und 1.87 (AB-Teil, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 5.5 Hz, J_{BX} = 12 Hz, 2H, H-6), 1.64 (s, 3H, 5-CH₃), 1.60 (s, 6H, 3-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 161 (s, C-3a), 135 (s, C-4'), 133 (s, C-1'), 130 (d, C-3'), 128 (d, C-2'), 107 (s, C-7a), 104 (s, C-5), 86 (s, C-3), 49 (q, OCH₃), 41 (t, C-6), 33 (d, C-7), 25 (q, 3-CH₃), 21 (q, 5-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 358 (9 %, M⁺), 343 (1), 327 (8), 262 (4), 245 (5), 164 (8), 136 (9), 72 (100).

Literatur

- 1 K. Rehse und J. Wagenknecht, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 986 (1978).
- 2 K. Rehse und J. Tenczer, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 249 (1980).
- 3 H.-D. Stachel, G. Drasch, J. Kunze und J. Peh, Ger. Offen. 2.431734 (1976); C.A. **84**, 135626p (1976).
- 4 L. P. Zalukaev und I. K. Anokhina, Zh. Org. Khim. **3**, 1312 (1967); C.A. **67**, 99887n (1967).
- 5 U.P. Schlunegger, Angew. Chem. **87**, 731 (1975).
- 6 D.D. Gianni, K.K. Chan und J.D. Roberts, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **71**, 4221 (1974).
- 7 E.J. Valente, W.R. Porter und W.F. Trager, J. Med. Chem. **21**, 231 (1978).
- 8 E.J. Valente, E.C. Lingafelter, W.R. Porter und W.F. Trager, J. Med. Chem. **20**, 1489 (1977).
[Ph 197]