

- 18 V. Sunjic, M. Stromar, F. Kajfez, S. Randic und D. Kolbah, *Acta Pharm. Jugosl.* 23, 213 (1973).
 19 L.H. Sternbach, R.J. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy und A. Stempel, *J. Org. Chem.* 27, 3788 (1962).

[Ph 661]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 845–849 (1983)

Photocyclisierung von anticoagulanten 6-Alkyl-4-hydroxy-2-pyronen

Klaus Rehse* und Wilhelm Schinkel**

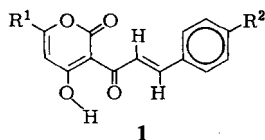
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
 Eingegangen am 20. September 1982

Die Strukturabhängigkeit anticoagulanter Wirkungen von 3-Cinnamoyl-4-hydroxy-2-pyronen wurde durch Variation des Substituenten in 6-Stellung weiter untersucht. Kettenverlängerung führte nur im Falle der Butylverbindung **1d** zu einer gerinnungsphysiologisch aktiven Verbindung. Zwei von fünf Substanzen konnten durch sichtbares Licht zu Cyclobutanderivaten vom α -Truxillsäuretyp dimerisiert werden.

Photocyclization of Anticoagulant 6-Alkyl-4-hydroxy-2-pyrones

Structure-activity relationships of five 4-hydroxy-2-pyrones were investigated by alteration of the alkyl chain at position 6. After oral administration of 330 mg/kg anticoagulant effects were observed only in case of the 6-butyl compound. The 6-ethyl- and 6-butyl compounds underwent photocyclization to yield cyclobutanes of the α -truxillic acid type, both of which showed no anticoagulant activity.

Kürzlich haben wir über erhebliche anticoagulante Wirkungen einer Reihe von 4-Hydroxypyronen des Typs **1** ($R^1 = \text{Me}$) berichtet¹⁾.



Wir haben nunmehr den Einfluß des Substituenten R^1 auf die gerinnungsphysiologische Aktivität in dieser Substanzklasse geprüft. Die in Tab. 1 aufgelisteten Substanzen wurden durch Umsetzung von Dehydracetsäure mit den entsprechenden Alkyl- bzw. Arylhalogeniden nach *Harris*²⁾ und anschließende Kondensation mit p-Chlorbenzaldehyd nach *Maresh* und *Gupta*³⁾ erhalten.

Tab. 1: Gerinnungsphysiologische Aktivitäten von **1a–1e**

Substanz	R ¹	R ²	Prothrombinzeitverlängerung nach h			
			12	24	36	48
1a	Me	Cl	+	++	++	—
1b	Et	Cl	—	—	—	—
1c	Pr	Cl	—	—	—	—
1d	But	Cl	—	+	++	—
1e	(CH ₂) ₂ -Ph	Cl	—	—	—	—

Prothrombinzeiten ex vivo nach einmaliger Gabe (p.o.) von 330 mg/kg an Ratten: Eine Prothrombinzeit-Verlängerung von > 7s (Prothrombinspiegel < 25 %) wurde mit +, eine Verlängerung von > 14s (Prothrombinspiegel < 15 %) mit ++ bewertet. Geringere Effekte wurden als negativ (—) gewertet.

Man erkennt, daß die Vergrößerung des Substituenten in 6-Stellung prinzipiell ungünstig ist und bei **1b**, **1c** und **1e** zum Verlust der gerinnungshemmenden Wirkung führt. Bei **1d** wurde überraschenderweise eine ähnliche Aktivität wie bei der Leitsubstanz **1a** beobachtet. Bei der Herstellung der o.g. Substanzen wurde im Falle von **1b** und **1d** beobachtet, daß nach einiger Zeit die Oberfläche der zunächst durchgehend gelb gefärbten Kristalle ($\lambda_{\text{max}} \sim 350 \text{ nm}$) von einer Schicht farbloser Kristalle überdeckt waren. Weitere Untersuchungen ergaben, daß dieses Phänomen durch das sichtbare Licht verursacht wurde und mit einer 300-W-Photolampe rasch vervollständigt werden konnte. Im 60-MHz-¹H-NMR-Spektrum der so erhaltenen Substanzen fehlte das AB-Spinsystem der olefinischen Protonen. Statt dessen trat ein breites Singulett bei 5 ppm auf. Die Vermutung lag nahe, daß es sich hier um ein weiteres Analogon der sorgfältig untersuchten Dimerisierung von Zimtsäure zu Cyclobutanderivaten handelt⁴). Mit Hilfe der Hochfeldkernresonanzspektroskopie (s. Abb. 1) konnte das AA'XX'-Spinsystem der Cyclobutanprotonen deutlich gemacht werden^{***}. In Anlehnung an die NMR-Untersuchungen von Ulrich⁵) konnten die erhaltenen Dimere dem α -Truxillsäuretyp **2** zugeordnet werden.

Die Verbindungen **1a**, **1c** und **1e** waren photochemisch völlig stabil. Da die Cyclobutan-derivate **2b** und **2c** gerinnungsphysiologisch inaktiv waren, ist für weitere Untersuchungen nur **1a** geeignet.

Experimenteller Teil

Die analytischen Daten für **1a** wurden bereits mitgeteilt.

3-[3-(4-Chlorphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-6-ethyl-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (**1b**)

Hellgelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 167°, Ausb.: 50 % d.Th. — C₁₆H₁₃ClO₄ (304.7) Ber. C 63.0 H 4.30 Gef. C 63.1 H 4.35. IR (KBr): 3080, 2960, 1730, 1640, 1630, 1590, 1550, 1530, 1480, 1445, 1400, 1370, 1220, 1200, 1145, 1080, 1025, 1005, 980, 955, 930, 835, 825, 815, 780, 720, 700 cm⁻¹. ¹H-NMR

*** Herrn Dr. V. Formacek, Bruker AG, Karlsruhe, danken wir für die Aufnahme des 500-MHz-NMR-Spektrums, Herrn Priv. Doz. Dr. Roth, Inst. f. Org. Chemie der FU, für das 250-MHz-NMR-Spektrum.

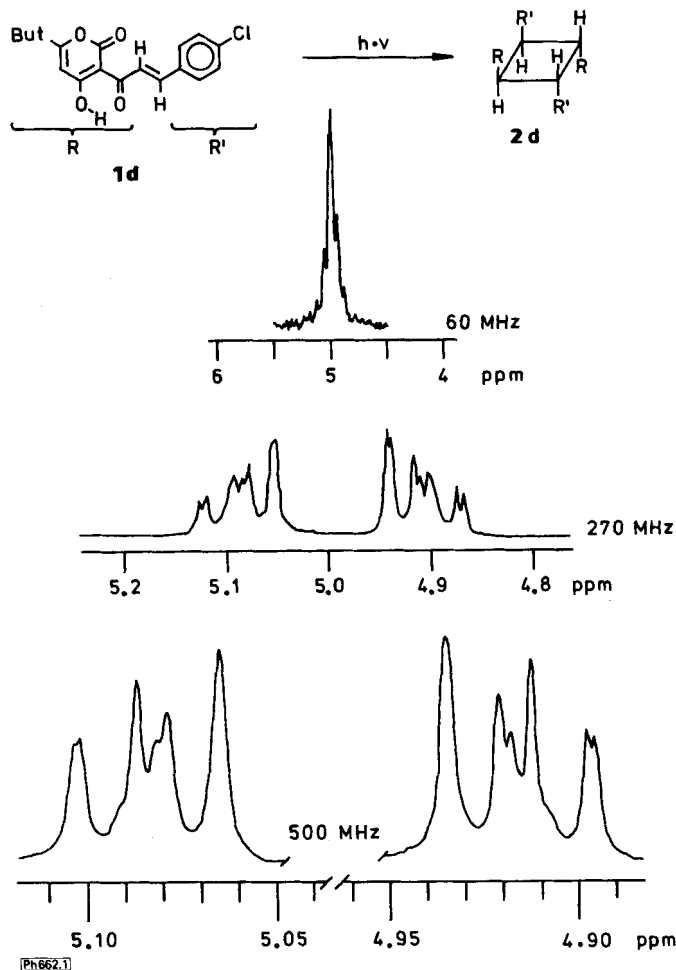


Abb. 1: Dimerisierung von 3-Cinnamyl-4-hydroxypyronen

(CDCl₃): δ (ppm) = 17.74 (s, 1H, OH, austauschbar) 8.27 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2'), 7.88 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3'), 7.61 (AA', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-2'', H-6'', aromat.), 7.38 (BB', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-3'', H-5'', aromat.), 5.95 (s, 1H, H-5), 2.56 (q, 2H, $J = 7$ Hz, -CH₂-CH₃), 1.26 (t, 3H, $J = 7$ Hz, -CH₂-CH₃). MS (70 eV/120°): $m/z = 304/306$ (100/27 %, M⁺), 303/305 (43/29), 247/249 (29/10), 219/221 (3/1), 206/208 (5/2), 219/221 (3/1), 206/208 (5/2), 205 (12), 193 (71), 178/180 (12/5), 167 (23), 165 (78), 149 (6), 139 (15), 137 (25), 102 (24), 101 (24), 99 (11).

3-[3-(4-Chlorphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-6-propyl-2H-pyran-2-on (1c**)**

Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 135°, Ausb.: 35 % d.Th. - C₁₇H₁₅ClO₄ (318.5) Ber. C 64.0 H 4.71 Gef. C 63.2 H 4.83. - IR (KBr): 3080, 2960, 2930, 2865, 1720, 1620, 1565, 1515, 1485, 1455, 1405, 1390, 1350, 1225, 1205, 1150, 1085, 1020, 1010, 1000, 955, 830, 820, 790, 725 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 17.76 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.30 (d, 1H, $J = 16$ Hz, H-2'), 7.90 (d, 1H, $J = 16$ Hz, H-3'), 7.63 (AA', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-2'', H-6'', aromat.), 7.40 (BB', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-3'', H-5'',

aromat.), 5.97 (s, 1H, H-5), 2.53 (t, 2H, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}_2\text{H}_5$), 1.75 (m, 2H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.03 (t, 3H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). – MS (70 eV/100°): $m/z = 318/320$ (80/28 %, M^+), 317/319 (51/31), 247/249 (34/14), 220/222 (11/4), 219/221 (3/2), 206/208 (17/15), 207 (100), 205 (18), 181 (8), 178/180 (18/6), 179 (5), 165/167 (100/31), 166 (10), 153 (12), 149 (6), 137/139 (48/20), 138/140 (10/3), 127 (19), 113 (23), 102 (42), 101 (34), 71 (25), 69 (23), 43 (24).

6-Butyl-3-[3-(4-chlorophenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (**1d**)

Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 165°, Ausb.: 45 % d.Th. – $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ (332.8) Ber. C 65.0 H 5.15 Gef. C 64.7 H 5.18. – IR (KBr): 3090, 2950, 2930, 2860, 1735, 1725, 1625, 1585, 1551, 1530, 1485, 1450, 1405, 1385, 1290, 1225, 1205, 1175, 1150, 1085, 1025, 1010, 990, 945, 835, 815, 790, 725, 700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 17.73 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.28 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2'), 7.88 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3'), 7.61 (AA', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-2", H-6", aromat.), 7.38 (BB', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-3", H-5", aromat.), 5.95 (s, 1H, H-5), 2.53 (t, 2H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_7$), 1.26–1.89 (m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$), 0.96 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3). – MS (70 eV/70°): $m/z = 332/334$ (75/30 %, M^+), 333 (30), 331 (35), 247/249 (30/14), 221 (95), 206/208 (9/4), 205 (25), 195 (7), 193 (4), 178/180 (25/8), 165/167 (100/35), 137/139 (55/25), 127 (19), 117 (25), 102 (55), 101 (50), 69 (30). UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 203 (4.5), 350 (4.4).

3-[3-(4-Chlorophenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-6-(2-phenylethyl)-2H-pyran-2-on (**1e**)

Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 100°, Ausb.: 30 % d.Th. – $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ (380.8) Ber. C 69.4 H 4.50 Gef. C 69.3 H 4.53. – IR (KBr): 3440, 3100, 3030, 2920, 2850, 1720, 1625, 1515, 1485, 1460, 1445, 1390, 1225, 1205, 1150, 1080, 1030, 995, 980, 945, 835, 820, 790, 765, 720, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 17.73 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.28 (d, 1H, $J = 16$ Hz, H-2'), 7.87 (d, 1H, $J = 16$ Hz, H-3'), 7.60 (AA', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-2", H-6", aromat.), 7.37 (BB', "d", 2H, $J = 8$ Hz, H-3", H-5", aromat.), 7.25 (s, 5H, -Ph), 5.88 (s, 1H, H-5), 2.95 (m, 4H, $\text{Ar-(CH}_2)_2\text{-R}$). MS (70 eV/125°): $m/z = 380/382$ (100/31 %, M^+), 381 (28), 379 (25), 289 (28), 269 (50), 247/249 (22/10), 243 (2), 215 (2), 206/208 (5/2), 205 (5), 178/180 (6/2), 175 (6), 165/167 (50/17), 149 (4), 137/139 (24/11), 102 (24), 91 (100), 69 (14).

Darstellung der Cyclobutane **2b** und **2e**

Die jeweiligen Monomere werden in dünner Schicht in eine doppelwandige Glasschale gegeben, die zur Kühlung zwischen innerer und äußerer Glaswand von Wasser durchflossen wird. Direkt darunter wird eine senkrecht nach oben strahlende 300-W-Photolampe angebracht. Während der Bestrahlungszeit muß die Substanz mehrfach umgerührt werden, um eine quantitative Dimerisierung zu erreichen.

r-1, *t*-3-Bis-[6-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-3-yl]-oxomethyl-*c*-2, *t*-4-bis-(4-chlorophenyl)-cyclobutan (**2b**)

Farblose Kristalle, Schmp. 239°, Ausb.: 100 % d.Th. $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{O}_8$ (609.4). – IR (KBr): 2970, 2940, 2870, 1730, 1635, 1590, 1560, 1550, 1490, 1450, 1430, 1380, 1345, 1260, 1230, 1215, 1095, 1060, 1015, 1005, 990, 950, 935, 890, 830, 755, 725, 705 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 16.04 (s, 2H, OH, austauschbar), 7.37–7.05 (m, 8H, aromat.), 5.74 (s, 2H, H-5'), 5.10–4.87 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 2.45 (q, 4H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.18 (t, 6H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$). – MS (70 eV/200°): $m/z = 608/610$ (3/2 %, M^+), 304/306 (100/28), 303/305 (49/25), 247/249 (20/8), 193 (40), 165/167 (69/40), 137/139 (15/9), 99 (13), 69 (9). – IV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 202 (4.5), 225 (4.4), 315 (4.2).

r-1, *t*-3-Bis-[(6-butyl-4-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-oxomethyl]-*c*-2, *t*-4-bis-(4-chlorophenyl)-cyclobutan (**2e**)

Bestrahlungszeit von **1e**: 2h. Beige Kristalle, Schmp. 237°, Ausb.: 100 %, d.Th. – C₃₆H₃₄Cl₂O₈ (665.6) Ber. C 65.0 H 5.15 Gef. C 64.0 H 4.96. – IR (KBr): 3430, 3090, 2960, 2860, 1720, 1635, 1605, 1560, 1550, 1490, 1445, 1430, 1385, 1350, 1250, 1200, 1105, 1095, 1035, 1015, 1000, 985, 965, 895, 855, 820, 760, 725, 710 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.08 (s, 2H, OH, austauschbar), 7.25–7.12 (m, 8H, arom.), 5.73 (s, 2H, H-5'), 5.08–4.88 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 2.39 (t, 4H, J = 7 Hz, 2x -CH₂-C₃H₇), 1.62–1.56 (m, 4H, 2x -CH₂-CH₂-C₂H₅), 1.36–1.28 (m, 4H, 2x -(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 0.92 (t, 6H, J = 7 Hz, 2x -(CH₂)₃-CH₃). – MS (70 eV/250°): m/z = 664/666 (8/6 %, M⁺), 454 (13), 452 (11), 345 (10), 332/334 (100/28), 333 (28), 331 (26), 247/249 (15/6), 221 (50), 195 (39), 165/167 (46/13), 137/139 (12/6), 127 (10). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 203 (4.8), 225 (4.7), 316 (4.4), 402 (3.8).

Die Bestimmung der anticoagulativen Wirkung erfolgte wie beschrieben⁶⁾.

Literatur

** Teil der Dissertation W. Schinkel, FU Berlin 1982.

- 1 K. Rehse, W. Schinkel und U. Siemann, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 344 (1980).
- 2 T.M. Harris, C.M. Harris und M.P. Wachter, Tetrahedron **24**, 6897 (1968).
- 3 V.K. Mahesh und R.S. Gupta, Indian J. Chem. **12**, 956 (1974).
- 4 D.A. Ben-Efraim und B.S. Green, Tetrahedron **30**, 2357 (1974).
- 5 H. Ulrich, D.V. Rao, F.A. Stuber und A.A. Sayigh, J. Org. Chem. **35**, 1121 (1970).
- 6 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) **310**, 979 (1977).

[Ph 662]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 849–851 (1983)

Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 2-(2-Nitroethenyl)naphthofuran and -benzofuran Derivatives

Rita Gatti*, Alberto Chiarini, Maria R. Cesaroni, Laura Garuti

Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Bologna, Via Belmeloro 6,
40126 Bologna, Italia

and Patrizia Brigidi

Cattedra di Chimica delle Fermentazioni e Microbiologia Industriale, Via Filippo Re 6,
40126 Bologna, Italia

Eingegangen am 20. September 1982

Some 2-(2-nitroethenyl)naphthofuran and 2-(2-nitroethenyl)benzofuran derivatives were synthesized and tested in vitro for antimicrobial activity. Only 2-(2-nitroethenyl)naphtho[2,1-*b*]furan exhibits appreciable activity against gram-positive and gram-negative bacteria.