

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 714-717 (1984)

Anticoagulante 2,5-Diarylcyclopent-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 16. Mai 1983

Sieben Titelverbindungen werden synthetisiert und auf anticoagulante Wirkungen geprüft. Fünf von ihnen waren nach einmaliger oraler Verabreichung an Ratten in der Lage, den Prothrombinspiegel auf weniger als 25 % der Norm abzusenken (12–48 h). Die wirksamste Verbindung **1a** tat dies bereits in einer Dosierung von 43 mg/kg. Die Hydrierung der Doppelbindung, die Entfernung der 4-Hydroxygruppe sowie der Ersatz der Carbonylfunktion in 1-Stellung durch eine Sulfongruppe führen zum Verlust der anticoagulanten Wirkung.

Anticoagulant 2,5-Diarylcyclopent-4-ene-1,3-diones

Seven title compounds were synthesized and tested for their anticoagulant activities. With five of them prothrombin levels below 25 % of normal were achieved in rats 12–48 h after a single oral dose. The most active compound **1a** showed this effect after a dose of 43 mg/kg. By hydrogenation of the double bond, removal of the 4-hydroxy group and replacement of the carbonyl function at position 1 by a sulfonyl group, compounds without anticoagulant activity were obtained.

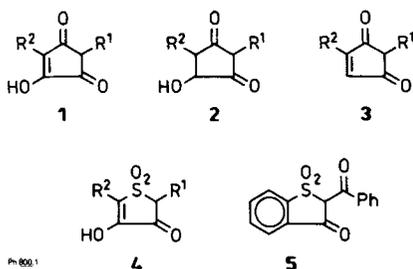
In früheren Untersuchungen über die Strukturabhängigkeit anticoagulanter Eigenschaften hatten wir zeigen können, daß die im 4-Hydroxycumarin vorhandene Benzokondensation kein essentielles Strukturmerkmal für das Auftreten der genannten Wirkung ist. Vielmehr lassen sich gerinnungsphysiologisch aktive 4-Hydroxypyron^{1,2}), Tetrone^{3,4}) und Isoxazolidindione⁵) darstellen, denen eine monocyclische Stammverbindung zugrunde lag.

Nun sollte geprüft werden, ob dieses für Heterocyclen erarbeitete Kriterium auch für carbocyclische Einringssysteme gelten würde. Zu diesem Zweck wurde eine Reihe von Cyclopentendionen vom Typ **1** (siehe Abb. 1) synthetisiert und auf gerinnungsphysiologische Aktivitäten untersucht. Um ferner zu prüfen, inwieweit auch hier die Neigung zu Ringöffnungsreaktionen durch Nucleophile für das Auftreten anticoagulanter Eigenschaften maßgebend ist, wurden noch die Carbocyclen vom Typ **2** und **3** sowie das Thiopenderivat **4** synthetisiert und geprüft.

Die Synthese von **1a–g** orientierte sich an dem für **1a** von Claisen und Ewan⁶) angegebenen Prinzip aus 1,3-Diphenylacetone und Oxalsäurediethylester. In Abhängigkeit von der Art des eingesetzten 2-Propanons mußten die Reaktionsbedingungen bezüglich Zeit, Temperatur und Katalysator mannigfaltig variiert werden. Im ¹H-NMR-Spektrum von **1a** wird bei $\delta = 4.2$ ppm ein Singulett gesehen, das nur einem Proton entspricht. Hieraus folgt, daß **1a** in enolisierter Form vorliegt. Sind R¹ und R² verschieden, kann man dementsprechend zwei Verbindungen unterscheiden, sofern die Umwandlung der beiden

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

Tautomere ineinander langsam ist. Dies ist für **1e–g** der Fall, da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Bereich um $\delta = 4.5$ ppm zwei Singulette beobachtet werden, deren Summe einem Proton entspricht. Während bei **1e** und **1f** beide Tautomere in DMSO zu gleichen Teilen vorliegen, werden für **1g** Signale bei $\delta = 5.26$ und 4.55 ppm im Verhältnis $0.75 : 0.25$ gefunden. Aus dem Vergleich mit den chemischen Verschiebungen von **1a** (4.20 ppm) und **1b** (4.59 ppm) ist zu folgern, daß hier die Enolisierung überwiegend in Nachbarschaft zum Substituenten R^2 erfolgt ist. Durch die Enolisierung werden auch **1a–d** unsymmetrisch, wie das Auftreten von zwei Methoxygruppen bei 3.77 bzw. 3.71 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1d** zeigt. Die in Typ **1** (Abb. 1) angegebene Richtung der Enolisierung ist zumindest für den Festzustand gesichert, da im IR-Spektrum Banden um 1735 (vinyloge Carbonsäure) und um 1670 cm^{-1} (konjugierte Carbonylfunktion) gefunden werden.



Substanz	R^1	R^2	Dosis mg/kg	Wirkung nach [h]				
				12	24	36	48	60
1a	Phenyl	Phenyl	43	++	++	++	++	–
1b	β -Naphthyl	β -Naphthyl	330	+	–	–	–	–
1c	4-Chlorphenyl	4-Chlorphenyl	165	+	++	+	–	–
1d	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	330	–	–	–	–	–
1e	4-Chlorphenyl	Phenyl	250	+	++	++	–	–
1f	4-Fluorphenyl	Phenyl	330	+	+	–	–	–
1g	α -Naphthyl	Phenyl	330	–	–	–	–	–
2	Phenyl	Phenyl	330	–	–	–	–	–
3	Phenyl	Phenyl	330	–	–	–	–	–
4	Phenyl	Phenyl	330	–	–	–	–	–
5	–	–	330	–	–	–	–	–

Abb. 1: Anticoagulante Wirkungen von **1a–g** und **2–5**

Die Synthese von **2** und **3** erfolgte nach *Rugglin* und *Schmidlin*⁷⁾, während **4** nach *Overberger* et al.⁸⁾ erhalten wurde.

Die Prüfung von **1a** durch einmalige orale Verabreichung an Ratten ergab eine anticoagulative Wirkung von 12–48 h noch bei einer Dosis von 43 mg/kg . Sie liegt damit dicht bei dem handelsüblichen Indalitan[®], daß der 1,3-Indandionreihe angehört. Die Einführung von Substituenten mit ausgeprägterem Elektronenakzeptorcharakter führte zur abgeschwächten Wirkung, wie **1c**, **1e** und **1f** ausweisen. Erhöhung der Elektronendichte im Aromaten führte zum Wirkungsverlust wie **1d** zeigt. Letzteres steht in Einklang

mit der einleitend dargestellten Ringöffnungshypothese. Die Wirkungslosigkeit von **2** weist darauf hin, daß gesättigte alicyclische β -Dicarbonylstrukturen allein nicht zur Erzielung anticoagulanter Wirkungen ausreichen. Die Inaktivität von **3** kennzeichnet die Bedeutung der vinylogenen Carbonsäurefunktion in **1** in Hinblick auf den anticoagulanten Effekt.

Der Ersatz der Carbonylfunktion in 1-Stellung durch eine Sulfonylgruppe ist ungünstig, wie die Inaktivität von **4** zeigt. Dies steht in Einklang mit Befunden von *Rehse* und *Tenczer* in der Benzoxathiinreihe⁹⁾ sowie der Beobachtung von *Bienfait*¹⁰⁾, daß **5** im Gegensatz zu dem entsprechenden Indandion keine anticoagulante Wirkung zeigt.

Experimenteller Teil

Die Darstellung von **1a–g** erfolgte nach *Claisen* und *Ewan*⁶⁾ aus literaturbekannten 2-Propanonen. Die Verbindungen **1a**^{6,11,12)} und **1d**^{13,14)} sind bereits früher beschrieben worden.

2,5-Di-(2-naphthyl)-4-hydroxy-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1b**)

Katalysator NaOEt, Reaktionszeit: 1 h am Rückfluß. Zartgelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 291°, Ausb. 46 % d. Th. – C₂₅H₁₆O₃ (364.4) Ber. C 82.4 H 4.42 Gef. C 82.0 H 4.52. – IR (KBr): 3250, 3050, 2895, 1735, 1670, 1630, 1600, 1500, 1435, 1385 (s), 1360, 1345, 1285, 1270, 1250, 1210, 1190, 1160, 1140, 1130, 1105, 895, 870, 830, 795, 750, 740, 720. – ¹H-NMR/60 MHz ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.53 (bs, 1H, arom.), 8.2–7.1 (m, 13H, arom.), 4.59 (s, 1H, H-2, austauschbar). – MS (70 eV, 300°): m/z = 365 (20 %, M + 1), 364 (84 %, M⁺), 336 (12), 291 (8), 195 (19), 119 (23), 168 (100), 167 (14), 142 (7), 141 (59), 140 (73), 139 (74), 138 (10), 115 (11), 89 (6), 63 (9). –

2,5-Di-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1c**)

Katalysator NaOEt. Reaktionszeit: 1.5 h (Rückfluß). Gelbe Kristalle (Xylol), Schmp. 200.6°, Ausb. 50 % d. Th. – C₁₇H₁₀Cl₂O₃ (333.2) Ber. C 61.3 H 3.02 Gef. C 61.3 H 2.82. – IR (KBr): 3280, 1735, 1675 (s), 1630, 1590, 1490, 1410, 1375, 1320, 1295, 1265, 1225, 1190, 1125, 1090, 1015, 905, 865, 840, 790, 780. – ¹H-NMR/60 MHz ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.13 (AA', ''d'', 2H, J = 8Hz, H-2', H-6', arom.), 7.50 (XX', ''d'', 2H, J = 8Hz, H-3', H-5', arom.), 7.41 (AA', d, 2H, J = 8Hz, H-3', H-5', arom.), 7.18 (BB', ''d'', 2H, J = 8Hz, H-2', H-6', arom.), 5.3 (bs, 1H, OH, austauschbar), 4.50 (s, 1H, -CH, austauschbar). – MS (70 eV): 334/332 (12%/18 %, M⁺), 261/259 (2/3), 181/179 (5/14), 154/152 (28/86), 153/151 (16/11), 127/125 (11/39), 126/124 (13/31), 125/123 (39/20), 118 (8), 90 (16), 89 (100), 75 (13), 63 (27).

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1e₁**) und 5-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-2-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1e₂**)

Katalysator NaOEt. Es wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und der bei der Reaktion entstehende Alkohol gleichzeitig abdestilliert. Gelbe Kristalle (Eisessig), Schmp.^{+) 187.6°, 256.4°, Ausb. 90 % d. Th. – C₁₇H₁₁ClO₃ (298.7) Ber. C 68.4 H 3.71 Gef. C 68.1 H 3.40. – IR (KBr): 3265, 3040 (s), 2900, 1740, 1675, 1630, 1590, 1495, 1410, 1375, 1345, 1320, 1295, 1270, 1220, 1190, 1135, 1120, 1090, 1015, 905, 860, 840, 780, 695. – ¹H-NMR/60 MHz ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.2–8.0 (m, 2H, H-2', H-6' und H-2'', H-6'', arom.), 7.6–7.0 (m, 7H, arom.), 7.0–5.5 (bs, 1H, OH, austauschbar), 4.48 (s, 0.5H, -CH (**1e₁**), austauschbar), 4.38 (s, 0.5H, -CH (**1e₂**), austauschbar). – MS (70 eV 180°): m/z = 300/298}

^{+) Anmerkung: Die Verbindung lagert sich im geschmolzenen Zustand in eine Tetrönsäure um, die oberhalb von 220° schmilzt.}

(23%/61%, M^+): 191 (14), 189 (34), 181/179 (6/30), 154/152 (20/59), 153/151 (20/17), 145 (38), 139 (16), 138 (15), 126/124 (10/18), 125/123 (27/28), 119 (24), 118 (100), 117 (16), 91 (52), 90 (44), 89 (95), 88 (10), 77 (10), 63 (33).

2-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1f₁**) und 5-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-2-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1f₂**)

Katalysator NaH. Reaktionszeit: 2 h bei 25°. Längere Reaktionszeiten führen zu Zersetzungsprodukten. Das nach Aufarbeitung erhaltene Öl wird durch Auskochen mit Petrolether gereinigt. Gelbe Nadeln (Ethanol/H₂O), Schmp. ^{+) 189.3°, 263.1°, Ausb.: 40% d. Th. – C₁₇H₁₁FO₃ (282.3) Ber. C 72.3 H 3.92 Gef. C 72.4 H 3.81. – IR (KBr): 3260, 3050, 3000, 2890, 1730, 1670, 1630, 1600, 1510, 1495 (s), 1410, 1375, 1340, 1315, 1295, 1275, 1240, 1225, 1190, 1160, 1130, 905, 840, 810, 740, 715. – ¹H-NMR/60 MHz ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.3–8.0 (m, 2H, H-2', H-6' und H-2'', H-6'', arom.), 7.7–7.1 (m, 7H, arom.), 7.0–5.0 (bs, 1H, OH, austauschbar), 4.51 (s, 0.5H, -CH (**1f₁**), austauschbar), 4.44 (s, 0.5H, -CH (**1f₂**), austauschbar). – MS (70 eV, 160°): m/z = 283 (24%, M + 1), 282 (100%, M^+), 237 (12), 209 (19), 163 (14), 137 (12), 136 (48), 135 (11), 119 (18), 118 (57), 108 (18), 91 (25), 90 (20).}

4-Hydroxy-2-(1-naphthyl)-5-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1g₁**) und 4-Hydroxy-5-(1-naphthyl)-2-phenyl-cyclopent-4-en-1,3-dion (**1g₂**)

Katalysator NaH. Reaktionszeit: 6 h bei 25°. Das nach Aufarbeitung erhaltene Öl wird mit Xylol angerieben, wobei **1g** ausfällt. Nach dem Absaugen wird dieses zur weiteren Reinigung aus siedendem Xylol umkristallisiert. Gelbe Kristalle (Xylol), Schmp. 182°, Ausb. 25% d. Th. – C₂₁H₁₄O₃ (314.4) Ber. C 80.2 H 4.48 Gef. C 79.9 H 4.18. – IR (KBr): 3240, 3040, 2865, 1735, 1680 (s), 1675, 1630, 1595, 1505, 1490, 1440, 1375, 1340, 1325, 1300, 1260, 1235, 1190, 1140, 1115, 905, 780, 770, 760. – ¹H-NMR/60 MHz ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.1–7.0 (m, 12H, arom.), 7.0–5.0 (bs, 1H, OH austauschbar), 5.26 (s, 0.75H, -CH (**1g₁**), austauschbar), 4.55 (s, 0.25H, -CH (**1g₂**), austauschbar). – MS (70 eV, 180°): m/z = 315 (54%, M + 1), 314 (71%, M^+), 286 (3), 241 (8), 239 (7), 195 (6), 169 (19), 168 (100), 167 (6), 145 (35), 142 (10), 141 (78), 140 (74), 139 (75), 119 (11), 118 (17), 117 (10), 115 (13), 91 (17), 90 (21), 89 (37), 63 (10).

Die Substanzen **2** und **3** wurden nach Ruggli und Schmidlin⁷⁾ dargestellt; Verbindung **4** nach Overberger et al.⁸⁾; Substanz **5** wurde bereits von Cohen und Smiles¹⁵⁾ beschrieben.

Literatur

- 1 K. Rehse, W. Schinkel und U. Siemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 344 (1980).
- 2 K. Rehse und W. Schinkel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 988 (1983).
- 3 K. Rehse, J. Wagenknecht und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 986 (1978).
- 4 K. Rehse und U. Emisch, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 1020 (1982).
- 5 K. Rehse und J. Meder, Arch. Pharm. (Weinheim), in Vorbereitung.
- 6 L. Claisen und T. Ewan, Justus Liebigs Ann. Chem. 284, 245 (1895).
- 7 P. Ruggli und J. Schmidlin, Helv. Chim. Acta 27, 499 (1944).
- 8 C. G. Overberger, S. P. Lighthelm und E. A. Swire, J. Am. Chem. Soc. 72, 2856 (1950).
- 9 K. Rehse und J. Tenczer, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 249 (1980).
- 10 Dissertation R. Bienfait, FU Berlin 1981.
- 11 R. L. Edwards und M. Gill, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 1921.
- 12 R. L. Edwards und M. Gill, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 1529.
- 13 H. Besl, A. Bresinsky, W. Steglich und K. Zipfel, Chem. Ber. 106, 3228 (1973).
- 14 B. T. Golding, R. W. Rickards und Z. Vanek, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1975, 1961.
- 15 A. Cohen und S. Smiles, J. Chem. Soc. 1930, 406.