

i. Vak. abgezogen und auf -10° abgekühlt, wobei das Urethan langsam auskristallisiert. Zweimaliges Umkristallisieren aus Ether erbringt farblose Kristalle. – Ausb. 0,13 g (73 %); Schmp. 78° . – IR (KBr): 3390, 3280, 3145, 3120, 3035, 3020, 2995, 2960, 2910, 2900, 2895, 2875, 2840, 1725, 1660, 1640, 1510, 1455, 1435, 1400, 1350, 1345, 1325, 1295, 1260, 1220, 1200 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5,47 (s, 4 H, Vinyl-H), 4,85 (br. s, 1 H, NH), 3,94 (d, 2 H, $-\text{CH}_2-$, $J = 6,5\text{ Hz}$), 2,47–2,22 (AB, 9 H, Allyl-H und 7-H), 1,16–0,96 (m, 5 H, Cyclopr.-H). – MS(100 eV, 75°): m/e (%) = 259 (7, M^+), 153 (24), 109 (24), 108 (23), 107 (67), 92 (36), 91 (70), 80 (23), 79 (100). – $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259,35) Ber. C 74,1 H 8,16 N 5,4 Gef. C 73,8 H 8,25 N 5,4.

Literatur

- 1 Nach Vorträgen von R. Neidlein 1982 an den Departments of Chemistry der Universitäten von Durham, Loughborough, Manchester, Salford und Fisons Pharmaceutical Research.
- 2 Dissertation K.F. Wesch, Heidelberg 1982.
- 3 R. Neidlein und K. F. Wesch, Chem. Ber. 116, 2466 (1983).
- 4 R. Neidlein und K. F. Wesch, Helv. Chim. Acta 66, 891 (1983).
- 5 R. Neidlein und K. F. Wesch, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 189 (1983).
- 6 H. Musso, U. v. Gizycki und U. Biethan, Tetrahedron Lett. 1965, 1477.
- 7 H. Musso und U. Biethan, Chem. Ber. 100, 119 (1967).
- 8 H. Musso, H.G. Fritz und H.M. Hutmacher, Angew. Chem. 87, 174 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 180 (1975).
- 9 H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 206, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 10 G. Schröder und W. Gilb, Chem. Ber. 115, 240 (1982).

[Ph 730]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 262–267 (1984)

Einfluß der S-Oxidation auf anticoagulante Wirkungen bei 4-Hydroxycumarinen, 4-Hydroxy-2-pyronen und 1,3-Indandionen

Klaus Rehse* und Dieter R  ther**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 19. Januar 1982

Methylmercaptoderivate der Titelverbindungen sowie die entsprechenden Sulfinyl- und Sulfonylverbindungen wurden dargestellt und auf ihre anticoagulanten Wirkungen geprüft. Die Wirkung der Sulfoxide und Sulfone setzt rasch ein und hat bereits nach 12 h den therapeutisch interessanten Bereich erreicht. Die Verbindungen **3a–c** und **5** zeigen, daß auch cyclische 1,3-Dione ohne Enolisierungsm  glichkeiten die Blutgerinnung hemmen können.

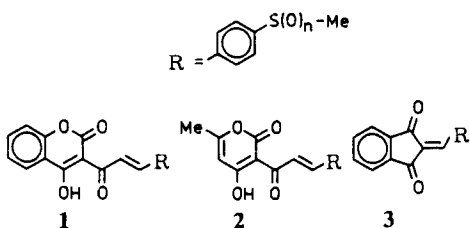
S-Oxidation and Anticoagulant Activity in 4-Hydroxycoumarines, 4-Hydroxy-2-pyrones and 1,3-Indanediones

Methylthio derivatives of the title compounds as well as their S-oxides and S-dioxides were synthesized and tested for their anticoagulant activities. After oral administration of a single dose to

rats, all oxides led to a prothrombin level of less than 25 % within twelve hours. Compounds **3a-c** and the oxirane **5** are unable to form enols, but nevertheless show strong anticoagulant activity.

Kürzlich haben wir anhand der S-Oxide thioanaloger Phenprocoumon-¹⁾ und Warfarinderivate²⁾ zeigen können, daß diese die Wirkstärke der Leitverbindungen ganz oder nahezu erreichen. Sie haben jedoch günstigere pharmakokinetische Eigenschaften, da ihre Wirkung rascher einsetzt und von kürzerer Dauer ist als die der handelsüblichen Verbindungen ohne Thioxosubstitution.

Wir haben nunmehr geprüft, ob sich diese Aussage verallgemeinern läßt und zu diesem Zweck weitere Thioverbindungen des 4-Hydroxycumarins, des 4-Hydroxy-2-pyrone und des 1,3-Indandions hergestellt. Die Synthese der Substanzen erfolgte durch Umsetzung von 3-Acetyl-4-hydroxycumarin bzw. Dehydracetsäure oder 1,3-Indandion mit 4-Methylthiobenzaldehyd unter bereits mitgeteilten Bedingungen³⁾. Anschließend wurden die Thioverbindungen mit Natriumperiodat zu den Sulfoxiden bzw. m-Chlorperbenzoesäure zu den gewünschten Sulfonen umgesetzt, wobei die üblichen Bedingungen^{1,2)} angewandt wurden. Die gelungene Kondensationsreaktion für Verbindungen vom Typ **1** wird u. a. NMR-spektroskopisch durch das Auftreten eines AX-Spinsystems bei $\delta = 8.4$ bzw. 8.0 ppm bewiesen. Für Verbindungen vom Typ **2** liegt die Signalgruppe bei $\delta = 8.3$ bzw. 7.9 ppm. Die Kopplungskonstante von jeweils 16 Hz zeigt, daß es sich um die *trans*-Verbindungen handelt. Für Verbindungen vom Typ **3** ist das Methinproton in 1'-Position charakteristisch, das für **3a** bei $\delta = 7.84$ ppm gefunden wird. Die jeweils vorliegende Oxidationsstufe des Schwefels wird durch die Lage der Methylgruppe (s. Tab. 1) eindeutig belegt. Die Massenspektren aller Verbindungen zeigen einen intensiven Molpeak. Da Verbindungen vom Typ **2** bisweilen lichtempfindlich sind⁴⁾, haben wir dies bei **2a-c** geprüft und gefunden, daß die Verbindungen in einer lichtstabilen Kristallform vorliegen. Von den unter diesem Aspekt ebenfalls dargestellten n-Butylthioverbindungen **2d-f** hingegen konnte das Sulfon **2f** fast völlig zur Cyclobutanverbindung vom α -Truxillsäuretyp **4** dimerisiert werden.



Durch die Bestrahlung des Sulfoxides **2f** wurde ein Dimerisierungsgrad von etwa 85 % erreicht. Es entstanden zwei Reaktionsprodukte, von denen das überwiegende (50 %) mit hoher Wahrscheinlichkeit dem α -Truxillsäuretyp angehört. Das zu 35 % gebildete Dimer kann wegen der auch im 250-MHz-Spektrum auftretenden Signalüberlagerung nicht zugeordnet werden. Die genannten Dimerisierungen unterstreichen erneut die in der Reihe der 4-Hydroxy-2-pyrone auftretenden polymorphen Kristallstrukturen⁴⁾.

Die indirekt anticoagulanten Effekte der Verbindungen **1a-3c** sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Man erkennt, daß die Wirkung der S-Oxide stets früher einsetzt als die der

Tab. 1: NMR-Daten und anticoagulante Effekte von **1a–3c** nach einmaliger oraler Gabe an Ratten. Prothrombinspiegel < 15 % wurden mit ++, Spiegel zwischen 15 % und 25 % mit +, Spiegel über 25 % mit – bewertet. n. g. = nicht gepr uft.

Substanz Nr.	n	δ CH ₃ [ppm]	Dosis mg/kg	Prothrombinspiegel nach h			
				12	24	36	48
1a	0	2,54	110	–	+	+	–
1b	1	2,75	110	+	+	+	–
1c	2	3,09	110	+	+	+	–
2a	0	2,52	55	–	+	–	n.g.
2b	1	2,76	55	+	+	–	n.g.
2c	2	3,08	55	+	–	–	n.g.
3a	0	2,56	50	+	++	+	n.g.
3b	1	2,77	50	+	+	–	n.g.
3c	2	3,17	50	+	+	–	n.g.
5	2	–	150	+	+	–	n.g.

Methylthioverbindungen **1a**, **2a** und **3a**. Im Vergleich von **2a** und **2c** sowie von **3a** mit **3b** und **3c** wird auch die erwartete Verkürzung der Wirkung deutlich. Durch die dosisbezogene recht hohe Aktivität von **3a–c**, die immerhin dem Handelspräparat Indalitan® nahe kommt, wird erneut gezeigt^{5,6)}, daß cyclische β -Diketone, die nicht zur Ausbildung von Enolformen befähigt sind, sehr wohl beachtliche anticoagulante Wirkungen aufweisen können. Zur gleichen Aussage führte auch die Testung des von **3c** abgeleiteten Epoxids **5**, für das aufgrund seiner Spirostruktur ebenfalls eine Enolisierung nicht möglich ist.

Experimenteller Teil

4-Hydroxy-3-[3-(4-methylmercaptophenyl)-oxo-2-propenyl]-2H-1-benzopyran-2-on (**1a**)

Aus 0.02 mol 3-Acetyl-4-hydroxycumarin und 0.02 mol p-Methylthiobenzaldehyd. Gelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 176°, Ausb. 43 % d. Th. – C₁₉H₁₄O₄S (338.4) Ber. C 67.4 H 4.17 Gef. C 67.3 H 3.94. – IR (KBr): 3080, 1710, 1610, 1590, 1525, 1490, 1445, 1325, 1295, 1230, 1185, 1155, 1090, 1035, 1000, 990, 900, 885, 820, 760, 720 cm^{–1}. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 18.95 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.42 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 8.12 (dd, 1H, H-5, J = 8/2 Hz), 8.03 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.67 (t, 1H, H-7, J = 9 Hz), 7.65 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 9 Hz), 7.3 (m, 2H, H-6 und H-8), 7.28 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 9 Hz), 2.54 (s, 3H, S-CH₃). – MS (70 eV/180°): m/z = 338 (100 %, M⁺), 312 (15), 291 (13), 215 (25), 189 (30), 177 (32), 149 (27), 137 (15), 134 (65), 121 (55), 102 (40), 92 (37), 77 (30), 64 (34).

4-Hydroxy-3-[3-(4-methylsulfinylphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-2H-1-benzopyran-2-on (**1b**)

Durch Oxidation von 0.01 mol **1a**, gelbliche Kristalle (EtOH), Schmp. 205°, Ausb. 61 % d. Th. – C₁₉H₁₄O₅S (354.3) Ber. C 64.4 H 3.98 Gef. C 63.8 H 3.80. – IR (KBr): 3100, 1710, 1610, 1530, 1495, 1460, 1430, 1400, 1310, 1225, 1200, 1180, 1150, 1085, 1050, 1030, 990, 900, 835, 760 cm^{–1}. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 18.64 (1H, OH, austauschbar), 8.49 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 8.09 (dd, 1H, H-5, J = 8/2 Hz), 8.02 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.83 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8.5 Hz), 7.75 (m,

1H, H-7), 7.71 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8 Hz), 7.26 (m, 2H, H-6 und H-8), 2.75 (s, 3H, SO-CH₃). – MS (70 eV/70°): m/z = 354 (10 %, M⁺), 338 (74), 307 (8), 291 (10), 273 (9), 217 (26), 215 (34), 190 (33), 189 (23), 177 (24), 162 (10), 149 (28), 137 (28), 134 (38), 131 (100), 121 (77), 115 (26), 102 (36), 101 (42), 91 (20), 77 (50), 65 (25). –

4-Hydroxy-3-[3-(4-methylsulfonylphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-2H-1-benzopyran-2-on (1c)

Durch Oxidation von 0.01 mol **1a**, gelbliche Kristalle (EtOH), Schmp. 216°, Ausb. 47 % d. Th. – C₁₉H₁₄O₆S (370.3) Ber. C 61.6 H 3.78 Gef. C 61.3 H 3.67. – IR (KBr): 3090, 1715, 1610, 1530, 1490, 1435, 1310, 1230, 1185, 1150, 1085, 1030, 950, 900, 825, 760, 720, 655 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 18.49 (s, OH, austauschbar), 8.54 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 8.1 (dd, 1H, H-5, J = 8/2 Hz), 8.02 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 8.01 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8.5 Hz), 7.89 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8.5 Hz), 7.64 (m, 1H, H-7), 7.33 (m, 2H, H-6 und H-8), 3.09 (s, 3H, SO₂-CH₃). – MS (70 eV/200°): m/z = 370 (62 %, M⁺), 352 (8), 325 (11), 291 (7), 249 (24), 215 (88), 209 (13), 189 (12), 162 (5), 130 (18), 121 (100), 115 (12), 102 (30), 92 (25), 77 (15), 63 (26).

4-Hydroxy-6-methyl-3-[3-(4-methylmercaptophenyl)-1-oxo-2-propenyl]-2H-pyran-2-on (2a)

Gelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 195°, Ausb. 48 % d. Th. – C₁₆H₁₄O₄S (302.4) Ber. C 63.6 H 4.67 Gef. C 63.2 H 4.55. – IR (KBr): 3060, 2990, 1725, 1680, 1610, 1585, 1555, 1410, 1380, 1350, 1330, 1285, 1250, 1200, 1150, 1080, 1045, 1010, 990, 970, 940, 900, 825, 780, 740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 18.01 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.26 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 7.93 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.60 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8.5 Hz), 7.25 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8.5 Hz), 5.94 (s, 1H, H-5), 2.52 (s, 3H, S-CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃). – MS (70 eV/130°): m/z = 302 (100 %, M⁺), 287 (6), 274 (5), 256 (12), 255 (10), 217 (19), 190 (14), 179 (20), 177 (60), 149 (32), 137 (46), 134 (62), 115 (34), 102 (36), 89 (20), 77 (21), 69 (21).

3-[3-(4-Butylmercaptophenyl)-1-oxo-propenyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (2d)

Gelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 116°, Ausb. 55 % d. Th. – C₁₉H₂₀O₄S (344.4) Ber. C 66.3 H 5.85 Gef. C 66.0 H 5.87. – IR (KBr): 3080, 2950, 2920, 2850, 1720, 1615, 1590, 1510, 1490, 1405, 1380, 1235, 1180, 1090, 1015, 990, 940, 875, 845, 815, 790, 725 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 17.74 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.25 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 7.90 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.65 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8.5 Hz), 7.19 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8.5 Hz), 5.94 (s, 1H, H-5), 2.98 (t, 2H, S-CH₂, J = 7 Hz), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.6 (m, 4H, 2-CH₂), 0.94 (t, 3H, CH₃, J = 6 Hz). – MS (70 eV/100°): m/z = 344 (100 %, M⁺), 287 (25), 259 (12), 255 (14), 232 (8), 219 (18), 203 (10), 192 (7), 179 (70), 176 (10), 163 (50), 153 (35), 135 (26), 123 (10), 115 (8), 102 (7), 91 (20), 85 (12), 69 (10), 57 (12).

4-Hydroxy-6-methyl-3-[3-(4-methylsulfinylphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-2H-pyran-2-on (2b)

Gelbliche Kristalle (EtOH), Schmp. 186°, Ausb. 66 % d. Th. – C₁₆H₁₄O₅S (318.4) Ber. C 60.4 H 4.43 Gef. C 60.3 H 4.35. – IR (KBr): 3090, 3000, 1715, 1635, 1525, 1460, 1430, 1400, 1380, 1360, 1240, 1200, 1090, 1045, 1020, 1000, 950, 845, 825, 780, 710 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 17.61 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.37 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 7.94 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.82 (d, 2H, H-2'' und H-5'', J = 9 Hz), 7.70 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 9 Hz), 5.99 (s, 1H, H-5), 2.76 (s, 3H, SO-CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃). – MS (70 eV/100°): m/z = 318 (83 %, M⁺), 302 (100), 287 (5), 275 (30), 271 (25), 256 (18), 255 (17), 247 (22), 217 (44), 190 (21), 179 (50), 177 (85), 168 (30), 156 (43), 153 (78), 151 (44), 149 (46), 139 (56), 137 (70), 134 (55), 115 (55), 102 (81), 89 (31), 85 (59), 77 (30), 69 (48).

3-[3-(4-Butylsulfinylphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (2e)

Synthese erfolgte unter Ausschluß von Licht. Gelbliche Kristalle (EtOH/H₂O), Schmp.: 111°, Ausb.: 43 % d. Th. – C₁₉H₂₀O₅S (360.4) Ber. C 63.3 H 5.59 Gef. C 62.1 H 5.48. – IR (KBr): 3460, 3050, 2950, 2860, 1730, 1640, 1600, 1550, 1450, 1410, 1345, 1315, 1295, 1245, 1140, 1090, 1035, 1020, 1000, 940, 890, 820, 820, 730, 705, 630 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 17.65 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.4 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 7.94 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.81 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8 Hz), 7.68 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8 Hz), 5.99 (s, 1H, H-5), 2.96 (m, 2H, SO-CH₂), 2.3 (s, 3H, CH₃), 1.55 (m, 4H, 2H, CH₂), 0.94 (t, 3H, CH₃, J = 5 Hz). – MS (70 eV/150°): m/z = 376 (30 %, M⁺), 360 (66), 344 (10), 343 (10), 319 (5), 304 (57), 291 (7), 275 (6), 255 (6), 227 (12), 185 (11), 179 (50), 178 (25), 153 (100), 152 (70), 130 (25), 115 (12), 102 (25), 91 (10), 85 (24), 57 (25).

4-Hydroxy-6-methyl-3-[3-(4-methylsulfonylphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-2H-pyran-2-on (2c)

Gelbliche Kristalle (EtOH), Schmp. 197°, Ausb. 37 % d. Th. – C₁₆H₁₄O₆S (334.4) Ber. C 57.5 H 4.22 Gef. C 57.5 H 4.15. – IR (KBr): 3090, 3200, 3000, 2920, 1725, 1630, 1540, 1455, 1400, 1360, 1305, 1235, 1150, 1090, 990, 960, 850, 825, 760, 725 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 17.42 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.40 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 7.99 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8.5 Hz), 7.92 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.85 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8.5 Hz), 6.0 (s, 1H, H-5), 3.08 (s, 3H, SO₂-CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃). – MS (70 eV/150°): m/z = 334 (60 %, M⁺), 306 (5), 302 (4), 291 (9), 289 (8), 249 (8), 249 (18), 227 (22), 222 (8), 209 (24), 185 (20), 179 (100), 151 (10), 143 (10), 131 (45), 130 (22), 125 (16), 119 (15), 115 (20), 102 (30), 91 (12), 85 (34), 69 (12).

3-[3-(4-Butylsulfonylphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (2f)

Synthese erfolgte unter Ausschluß von Licht. Gelbliche Kristalle (EtOH), Schmp. 147°, Ausb. 37 % d. Th. – C₁₉H₂₀O₆S (376.4) Ber. C 60.6 H 5.36 Gef. C 60.5 H 5.39. – IR (KBr): 3430, 3080, 2870, 1730, 1640, 1550, 1450, 1410, 1295, 1225, 1140, 1085, 1000, 920, 895, 830, 800, 730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 17.44 (s, 1H, OH, austauschbar), 8.4 (d, 1H, H-2', J = 16 Hz), 7.92 (d, 1H, H-3', J = 16 Hz), 7.91 (s, 2H, H-2'' und H-6''), 7.85 (s, 2H, H-3'' und H-5''), 6.0 (s, 1H, H-5), 2.99 (m, 2H, SO₂-CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.5 (m, 4H, 2H, CH₂), 0.91 (t, 3H, CH₃, J = 6 Hz). – MS (70 eV/100°): m/z = 376 (79 %, M⁺), 333 (11), 319 (12), 292 (13), 291 (21), 255 (17), 227 (29), 185 (21), 179 (100), 171 (13), 153 (37), 152 (13), 131 (26), 130 (16), 125 (16), 115 (14), 102 (32), 85 (35), 57 (23), 43 (60). – Rf: 0.65 (Fließmittel II).

r-1,t-3-I,3-Bis-(4-butylsulfonylphenyl)-c-2,t-4-bis[(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-3-pyran-2-yl)-oxomethyl]-cyclobutan (4)

Die Kristalle des Sulfons **2f** werden in einer dünnen Schicht auf eine wassergekühlte Glasplatte gebracht und 24 h mit einer Photolampe (100 W) im Abstand von 10 cm bestrahlt. Farblose Kristalle, Schmp. 238–240°, C₃₈H₄₀O₁₂S₂ (752.8). – ¹H-NMR (CDCl₃/250 MHz): δ (ppm) = 15.82 (s, 2H, 2xOH, austauschbar), 7.8 (d, 4H, 2H-3'' und 2H-5'', J = 8 Hz), 7.55 (d, 4H, 2H-2'' und 2H-6'', J = 8 Hz), 5.78 (s, 2H, H-5), 5.26 (m, 2H), 5.0 (m, 2H), 3.05 (t, 4H, 2xSO₂-CH₂, J = 6 Hz), 2.21 (s, 6h, 2xCH₃), 1.51 (m, 8H, 4xCH₂), 0.88 (t, 6H, 2xCH₃, J = 6 Hz).

2-(4-Methylthiobenzyliden)-indan-1,3-dion (3a)

Gelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 145°, Ausb. 65 % d. Th. – C₁₇H₁₂O₂S (280.3) Ber. C 72.9 H 4.32 Gef. 72.9 H 4.09. – IR (KBr): 2920, 1725, 1670, 1600, 1570, 1540, 1490, 1435, 1420, 1380, 1350, 1320, 1290, 1250, 1210, 1200, 1160, 1095, 1080, 1020, 990, 890, 830, 810, 785, 740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/60 MHz): δ (ppm) = 8.44 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8.5 Hz), 7.9 (m, 4H, arom.), 7.84 (s, 1H, H-1'), 7.33 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8.5 Hz), 2.56 (s, 3H, S-CH₃). – MS (70 eV/130°): m/z =

280 (100 %, M^+), 265 (14), 237 (15), 233 (94), 208 (20), 205 (16), 176 (29), 165 (31), 159 (9), 104 (43), 89 (26), 76 (69), 63 (14), 50 (34).

2-(4-Methylsulfinylbenzyliden)-indan-1,3-dion (3b)

0.02 mol **3a** werden mit 0.022 mol m-Chlorperbenzoesäure zu **3b** oxidiert. Gelbliche Kristalle (EtOH), Schmp. 176°, Ausb. 75 % d. Th. – $C_{17}H_{12}O_3S$ (296.3) Ber. C 68.9 H 4.08 Gef. C 68.8 H 3.81. – IR (KBr): 3100, 1700, 1620, 1590, 1515, 1490, 1380, 1365, 1240, 1200, 1185, 1090, 1015, 995, 950, 880, 830, 790, 725 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/60 MHz$): δ (ppm) = 8.56 (d, 2H, H-2'' und H-6'', J = 8.5 Hz), 7.92 (m, 4H, arom.), 7.89 (s, 1H, H-1'), 7.77 (d, 2H, H-3'' und H-5'', J = 8.5 Hz), 2.77 (s, 3H, $SO-CH_3$). – MS (70 eV/150°): m/z = 296 (53 %, M^+), 281 (68), 264 (8), 249 (25), 233 (16), 221 (7), 205 (6), 176 (22), 165 (20), 149 (19), 133 (11), 104 (65), 101 (35), 89 (19), 76 (100), 63 (50), 50 (87).

2-(4-Methylsulfonylbenzyliden)-indan-1,3-dion (3c)

0.02 mol **3a** werden mit 0.04 mol m-Chlorperbenzoesäure bei 10° zu **3c** oxidiert. Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 221°, Ausb. 37 % d. Th. – $C_{17}H_{12}O_4S$ (312.3) Ber. C 65.4 H 3.87 Gef. C 65.0 H 3.61. – IR (KBr): 3095, 3060, 1730, 1710, 1690, 1625, 1590, 1560, 1490, 1420, 1350, 1300, 1290, 1250, 1200, 1150, 1090, 1050, 1020, 990, 960, 900, 840, 765, 735 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/60 MHz$): δ (ppm) = 8.61 (d, 2H, H-2'', H-6''), 8.06 (s, 1H, H-1'), 7.98 (m, 4H, arom.), 3.17 (s, 3H, SO_2-CH_3). – MS (70 eV/150°): m/z = 312 (33 %, M^+), 297 (27), 249 (10), 232 (100), 221 (8), 205 (13), 176 (148), 165 (10), 151 (17), 104 (17), 101 (10), 88 (16), 76 (27), 75 (23), 63 (12), 47 (17).

Indan-2-spiro-2'-[3'-(4-methylsulfonylphenyl)-oxiran]-indan-1,3-dion (5)

0.02 mol **3a** werden mit 0.07 mol m-Chlorperbenzoesäure bei 40° zu **5** oxidiert. Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 202°, Ausb. 31 % d. Th. – IR (KBr): 3450, 3010, 2910, 1750, 1710, 1600, 1420, 1385, 1335, 1305, 1220, 1200, 1180, 1150, 1085, 1055, 1015, 985, 970, 900, 825, 775, 730 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/60 MHz$): δ (ppm) = 7.9 (m, 8H, arom.), 4.78 (s, 1H, H-3'), 3.04 (s, 3H, SO_2-CH_3). – MS (70 eV/180°): m/z = 328 (18 %, M^+), 300 (20), 272 (6), 249 (15), 237 (18), 221 (21), 193 (10), 165 (25), 144 (41), 117 (6), 104 (64), 88 (45), 76 (100), 63 (46), 50 (42).

Die Testung der Substanzen wurde wie üblich⁷⁾ durchgeführt.

Literatur

** Teil der Dissertation D. Rütter, FU Berlin 1981.

- 1 K. Rehse und D. Rütter, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 103 (1984).
- 2 K. Rehse und D. Rütter, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 163 (1984).
- 3 K. Rehse, W. Schinkel und U. Siemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 344 (1980).
- 4 K. Rehse und W. Schinkel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 845 (1983).
- 5 L.P. Zalukaev, V.I. Zavrazhnow, N.I. Kopteva, N.M. Parfenova und S.G. Petukhova, Khim. Farm. Zh. 8, 10 (1974); C.A. 82, 132767h (1975).
- 6 K. Rehse und F. Brandt, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 54 (1984).
- 7 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 979 (1977).