

- 4 A. Mustafa, A. H. Harhash and M. H. Elnagdi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 748, 79 (1971).
- 5 A. H. Harhash, M. E. E. Sobhy, M. H. Elnagdi and K. M. Foda, *Egypt. J. Chem.* 15, 11 (1972).
- 6 A. H. Harash, M. H. Elnagdi and A. S. Elsannib, *J. Prakt. Chem.* 315, 211 (1973).
- 7 A. McKillop and G. C. A. Bellinger, *Chem. Lett.* 29, 2621 (1978).
- 8 A. H. Harhash, M. H. Elnagdi and E. A. Hafez, *Indian J. Chem.* 10, 57 (1972).

[Ph 683]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 988–994 (1983)

Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone

Klaus Rehse* und Wilhelm Schinkel**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 2. November 1982

Die Synthese und gerinnungsphysiologische Wirkung von 9 Titelverbindungen wird beschrieben. Nach einmaliger oraler Verabreichung von 330 mg/kg an Ratten wurden bei 6 Substanzen Prothrombinspiegel von weniger als 15 % gefunden. Bei zwei Substanzen war dies auch noch bei einer Dosis von 165 mg/kg der Fall. Bei der aktivsten Verbindung **8** war Vollwirkung bereits nach 12 h gegeben. Nach 48 h lag der Prothrombinspiegel noch unter 25 %. Die Tautomerie mit der 2-Hydroxy-4-pyronform wird diskutiert.

Anticoagulant 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrones

Nine title compounds were synthesized and tested for their anticoagulant activity. After oral administration of a single dose of 330 mg/kg to rats, prothrombin levels below 15 % were seen with 6 compounds. With two compounds the same result was obtained when the dose was reduced to 165 mg/kg. With the most active compound **8**, the maximum effect was reached after 12 h and maintained up to 48 h. The existence of tautomeric 2-hydroxy-4-pyrones is discussed.

Vor einiger Zeit haben wir über anticoagulante 3-Cinnamoyl-4-hydroxy-2-pyrone berichtet¹⁾. Hieraus ergab sich die Schlußfolgerung, daß das Auftreten anticoagulanter Wirkungen nicht an benzokondensierte Stammverbindungen wie 4-Hydroxycumarine oder 1,3-Indandione gebunden ist. Unter pharmakokinetischer Sicht war der rasche Einsatz der indirekten anticoagulanten Wirkung bemerkenswert.

Um zu wirkungsstärkeren Substanzen zu gelangen, haben wir nun einige 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone dargestellt und geprüft. Die Auswahl der Substituenten erfolgte in Anlehnung an potente Vertreter aus der Reihe der o. g. klassischen Anticoagulantien. Das Syntheschema ist in Abb. 1 zusammengefaßt. Ausgangspunkt aller Synthesen war Triacetsäurelacton (**1**). Analog *Enders*²⁾ wurden durch Umsetzung mit Benzhydrol bzw. 4,4'-Dichlorbenzhydrol **2a** bzw. **2b** erhalten. Diese liegen zumindest im Festzustand als 4-Pyrone vor, wie die charakteristische IR-Bande^{3,4)} bei 1660 bzw. 1655 cm⁻¹ zeigt. In

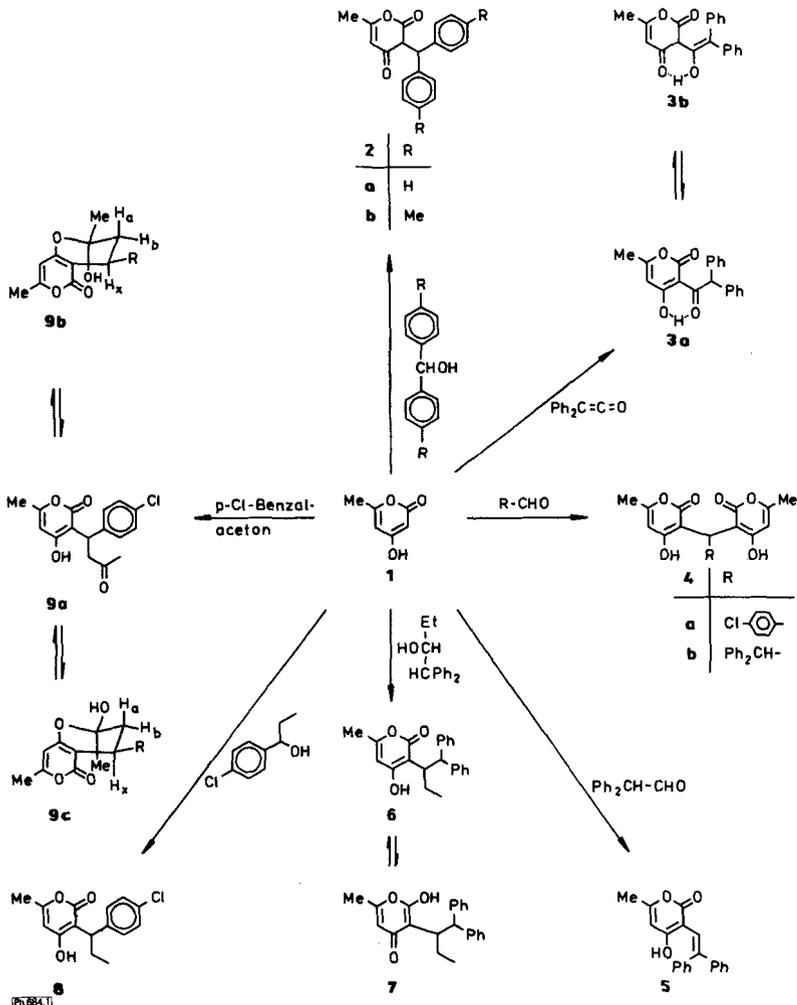


Abb. 1: Syntheschema der Hydroxypyrene 2-9

Lösung (DMSO) hingegen macht die Lage des Protons in 5-Stellung mit $\delta = 6,02$ ppm (2a) bzw. $\delta = 6,03$ ppm (2b) die 2-Pyroneform wahrscheinlich, da seine Lage mit dem entsprechenden Proton von 1 (5,96 ppm) fast identisch ist. Für 1 ist aber wegen der Kopplungskonstante von H-5 ($J = 2,2/1$ Hz) die 2-Pyroneform in Lösung gesichert. Umsetzung von 1 mit Diphenylketen nach Stapelfeldt⁵ ergab 3. In CDCl_3 liegt das Tautomer 3a vor, da das dem H'-Proton entsprechende Signal bei 6,7 ppm mit D_2O nicht ausgetauscht werden kann. Seine starke Entschirmung wird durch den Anisotropieeffekt der Carbonylfunktion in 2-Stellung hervorgerufen. Durch Umsetzung von 1 mit Aldehyden konnten die den Dicumarolen analogen Dipyrene 4 erhalten werden. Bei 4b fiel im AB-System der aliphatischen Protonen die große vicinale Kopplungskonstante von

13 Hz auf. Sie unterstreicht, daß die Rotation um die C-C-Achse behindert ist. Umsetzung von **1** mit Diphenylacetaldehyd führt in glatter Reaktion zu **5**, für das die 4-Pyroneform wiederum IR-spektroskopisch (KBr) deutlich gemacht werden konnte, während in Lösung wegen δ H-5 = 5,86 ppm die 2-Pyroneform wahrscheinlich ist. Reaktion von **1** mit speziellen sekundären Alkoholen führte unter Verwendung von Trifluoressigsäure zum Phenprocoumonanalogon **8** bzw. zum noch etwas lipophileren **6**. Hauptprodukt war jedoch eine Substanz mit einem olefinischen Proton bei δ = 5,61 ppm. Da wegen der relativ großen Kopplung mit der Methylgruppe ($J > 1$ Hz) eine Alkylierung in 5-Stellung auszuschließen ist, bietet sich hier die Formulierung des 4-Pyrone **7** an. Durch Umsetzung von **1** mit *p*-Chlorbenzalacton unter Natriumphosphatkatalyse⁶⁾ wurde das Warfarinanalogon **9** erhalten. Das in Chloroform aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) zeigt durch einen dreifachen Satz von Protonen, daß ein Gemisch der Tautomere **9a-c** vorliegt. Da das Verhältnis 2 : 3 : 4 beträgt, können die jeweils zu einem Tautomer gehörenden Protonen einwandfrei zugeordnet werden. Die zu 2/9 vorliegende Substanz ist über das Signal des Hydroxylprotons bei 9,13 ppm (vinyloge Carbonsäure) als **9a** zu identifizieren. Auch die Lage der 4'-Methylgruppe (δ = 2,22 ppm) stützt diese Zuordnung. Die Unterscheidung der beiden Hemiketalformen **9b** und **9c** kann in Analogie zu den Befunden von *Valente et al.*⁷⁾ für Warfarin erfolgen. In der zu 4/9 vorliegenden Substanz weist ein Proton der Methylengruppe eine Hochfeldverschiebung von 0.5 ppm auf, so daß es sich hierbei um **9b** handeln muß.

Der Einfluß der Substanzen auf die Blutgerinnung ist in Tab. 1 dargestellt. Man erkennt, daß die Acylverbindung **3**, die dem Anticoagulans Diphenadion ähnelt, eine rasch einsetzende Wirkung von kurzer Dauer aufweist. Auch das dem Dicumarol ähnliche Bispyron **4a** zeigt anticoagulative Wirkung, die allerdings wesentlich länger anhält. Die stärksten Effekte werden beim Phenprocoumonanalogon **8** beobachtet.

Tab. 1: Gerinnungsphysiologische Aktivitäten von **2-6**, **8** und **9**

Substanz	Dosis [mg/kg]	Prothrombinzeitverlängerung nach h			
		12	24	36	48
2a	330	++	++	++	-
2b	330	+	++	++	+
3a	330	++	++	-	-
4a	330	+	++	++	+
4b	330	-	-	-	-
5	330	-	-	-	-
6	330	-	-	-	-
8	165	++	++	++	+
9	165	++	++	+	-

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

Experimenteller Teil

2-Hydroxy-6-methyl-3-diphenylmethyl-4H-pyran-4-on (Festzustand) bzw.

4-Hydroxy-6-methyl-3-diphenylmethyl-2H-pyran-2-on (in DMSO) (**2a**)

1.26 g (10 mmol) Triacetsäurelacton und 1.84 g (10 mmol) Benzhydrol werden miteinander verrieben und im Ölbad 15 min bei einer Badtemp. von 150° zusammengeschmolzen. Die erkaltete Schmelze wird durch Verreiben mit Petrolether zum Kristallisieren gebracht und aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle (Eisessig), Schmp. 209–210°, Ausb.: 92 % d. Th. – C₁₉H₁₆O₃ (292.3) Ber. C 78.1 H 5.51 Gef. C 78.2 H 5.38. – IR (KBr): 3060, 3020, 2920, 2650, 2600, 1660, 1620, 1565, 1495, 1445, 1400, 1380, 1355, 1345, 1175, 1170, 1105, 1075, 1030, 1000, 835, 775, 750, 730, 725, 705 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.45 (bs, 1H, OH, austauschbar), 7.25–7.20 (m, 10 H, arom.), 6.02 (s, 1H, H-5), 5.57 (s, 1H, H-1'), 2.16 (s, 3H, CH₃). – MS (70 eV/100°): m/z = 292 (70 %, M⁺), 251 (35), 222 (30), 221 (40), 208 (20), 207 (40), 194 (60), 193 (70), 179 (20), 178 (75), 167 (25), 166 (15), 165 (40), 164 (100), 152 (28), 92 (30), 91 (72), 85 (21), 43 (42).

3-[Bis-(4-chlorphenyl)-methyl]-2-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-on (Festzustand) bzw.

3-[Bis-(4-chlorphenyl)-methyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (DMSO) (**2b**)

1.26 g (10 mmol) Triacetsäurelacton und 2.53 g (10 mmol) 4,4'-Dichlorbenzhydrol werden innig miteinander verrieben und 5 h auf dem Ölbad bei einer Badtemp. von 100° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird mit Petrolether versetzt und die auskristallisierte Verbindung aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle (Eisessig), Schmp. 250°, Ausb.: 72 % d. Th. – C₁₉H₁₄Cl₂O₃ (361.3) Ber. C 63.2 H 3.91 Gef. C 62.9 H 3.71. – IR (KBr): 3030, 2880, 2570, 1900, 1655, 1620, 1560, 1485, 1440, 1400, 1370, 1320, 1290, 1275, 1170, 1090, 1045, 1010, 1000, 855, 830, 805, 775, 760 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.40 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.30 (2 x AA', "d", 4H, J = 8.7 Hz, H-3'', H-5'', H-3''', H-5''', arom.), 7.16 (2 x BB', "d", 4H, J = 8.7 Hz, H-2'', H-6'', H-2''', H-6''', arom.), 6.03 (s, 1H, H-5), 5.53 (s, 1H, H-1'), 2.16 (s, 3H, CH₃). – MS (70 eV/150°): m/z = 360/363/364 (100/65/11 %, M⁺), 289/291/293 (17/11/2), 267 (16), 254 (14), 241 (10), 235 (15), 199 (10), 176 (10), 165 (39), 145 (10), 85 (47), 69 (12), 43 (67).

4-Hydroxy-6-methyl-3-diphenylacetyl-ethyl-2H-pyran-2-on (**3a**)

Nach Stapelfeld⁵⁾ werden 2.5 g (20 mmol) Triacetsäurelacton und 3.25 g (10 mmol) Diphenylketen-Chinolin-Addukt in 40 ml Anisol unter Zusatz von katalytischen Mengen Triethylamin 5 h unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mehrmals mit Petrolether ausgewaschen und dann mit Ethanol angerieben. Die erhaltenen Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 173–174°, Ausb.: 40 % d. Th. – C₂₀H₁₆O₄ (320,4) Ber. C 75.0 H 5.04 Gef. C 75.0 H 4.88. – IR (KBr): 3440, 3060, 3040, 2920, 2850, 1720, 1635, 1610, 1565, 1495, 1450, 1410, 1370, 1335, 1300, 1270, 1225, 1195, 1170, 1035, 995, 975, 940, 855, 830, 780, 750, 740, 710, 700, 695 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.47 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.29 (s, 10 H, arom.), 6.70 (s, 1H, H-2'), 5.90 ("d", 1H, J = 1 Hz, H-5), 2.21 (d, 3H, J = 1 Hz, CH₃). – MS (70 eV/130°): m/z = 320 (60 %, M⁺), 316 (12), 168 (21), 167 (57), 166 (21), 165 (48), 154 (15), 153 (100), 152 (17), 85 (16).

3,3'-[(4-Chlorphenyl)-methylen]-bis-(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on) (**4a**)

2.52 g (20 mmol) Triacetsäurelacton und 1.4 g (10 mmol) p-Chlorbenzaldehyd werden in 50 ml Benzol unter Zusatz von 100 mg p-Toluolsulfonsäure 3 h am Wasserabscheider unter Rückflußkühlung erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl unter Petrolether stehengelassen, bis es durchkristallisiert ist. Umkristallisieren aus Toluol. Beige Kristalle

(Toluol), Schmp. 194–196°, Ausb.: 37 % d. Th. – $C_{19}H_{15}ClO_6$ (374.8) Ber. C 61.0 H 4.01 Gef. 61.0 H 3.93. – IR (KBr): 3100, 2960, 2920, 2660, 1700, 1680, 1635, 1580, 1570, 1490, 1450, 1415, 1380, 1350, 1310, 1290, 1195, 1170, 1090, 1055, 1050, 1015, 1000, 870, 845, 830, 785, 770, 745, 730, 715, 695 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.30 (AA', 'd'', 2H, J = 6.4 Hz, H-3'', H-5'', arom.), 7.10 (BB', 'd'', 2H, J = 6.4 Hz, H-2'', H-6'', arom.), 6.06 (s, 2H, H-5, H-5'), 5.70 (s, 1H, CH-Ar), 2.29 (s, 6H, 2 x CH_3). – MS (70 eV/120°): m/z = 374/376 (23/9 %, M^{\ddagger}), 289/291 (27/10), 271 (53), 256 (66), 247 (21), 244 (16), 243 (100), 213 (32), 136 (23), 101 (16), 98 (18), 85 (21), 69 (28), 43 (80).

3,3'-(2,2-Diphenylethyl)-bis-(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on) (4b)

Synthese anfangs wie bei 5. Nach dem Abfiltrieren von 5 wird die Mutterlauge i. Vak. eingengt und in Chloroform aufgenommen. Anschließend wird zur Abtrennung von Verunreinigungen wiederholt mit einer 5proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit HCl angesäuert und erneut mehrmals mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 245°, Ausb.: 30 % d. Th. – $C_{26}H_{22}O_6$ (430.4) Ber. C 72.6 H 4.99. – IR (KBr): 3020, 2960, 2580, 1685, 1670, 1600, 1560, 1490, 1445, 1405, 1360, 1330, 1295, 1255, 1215, 1160, 1065, 1000, 985, 875, 840, 825, 765, 735, 705 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 11.83 (s, 1H, OH, austauschbar), 10.76 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.45–7.07 (m, 10H, arom.), 5.86 (''d'', 1H, J = 1 Hz, H-5), 5.77 (''d'', 1H, J = 1 Hz, H-5'), 5.51 (A, d, 1H, J = 13 Hz, $CHPh_2$), 5.14 (B, d, 1H, J = 13 Hz, $CH-CHPh_2$), 2.10 (s, 6H, 2 x CH_3). – MS (80 eV/120°): m/z = 430 (0.3 %, M^{\ddagger}), 305 (13), 304 (79), 286 (12), 264 (11), 263 (100), 262 (17), 247 (12), 246 (32), 226 (2), 221 (48), 220 (43), 219 (19), 217 (2), 215 (18), 205 (37), 203 (22), 202 (11), 192 (27), 191 (33), 190 (15), 189 (29), 179 (18), 165 (26), 152 (10), 126 (16), 115 (12), 98 (28), 85 (69).

2-Hydroxy-6-methyl-3-(2,2-diphenylvinyl)-4H-pyran-4-on (5) (Festzustand) bzw.

4-Hydroxy-6-methyl-3-(2,2-diphenylvinyl)-2H-pyran-2-on

1.26 g (10 mmol) Triacetsäurelacton und 1.96 (10 mmol) Diphenylacetaldehyd werden in 50 ml Benzol unter Zusatz von 100 mg p-Toluolsulfonsäure 6 h am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Der Niederschlag wird aus Toluol umkristallisiert. Das Absaugen der Kristalle muß unter N_2 erfolgen, um eine Zersetzung der Verbindung unter Gelbfärbung zu verhindern. Beige Kristalle (Toluol), Schmp. 175°, Ausb.: 35 % d. Th. – $C_{20}H_{16}O_3$ (304.3) Ber. C 78.9 H 5.30 Gef. C 78.9 H 5.21. – IR (KBr): 3040, 3020, 2960, 2920, 2840, 2600, 1650, 1615, 1575, 1545, 1485, 1440, 1400, 1370, 1345, 1260, 1160, 1115, 1075, 1030, 995, 930, 850, 830, 800, 765, 745, 695, 635 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 11.1 (bs, 1H, OH, austauschbar), 7.38–7.11 (m, 10H, arom.), 6.38 (s, 1H, $CH=CPh_2$), 5.86 (''d'', 1H, J = 1 Hz, H-5), 2.12 (d, 3H, J = 1 Hz, CH_3). – MS (70 eV/150°): m/z = 304 (100 %, M^{\ddagger}), 262 (26), 247 (24), 246 (48), 220 (60), 219 (28), 215 (28), 192 (52), 191 (65), 190 (30), 189 (48), 165 (32), 85 (86), 77 (16), 43 (69).

2-Hydroxy-6-methyl-3-[1-(diphenylmethyl)-propyl]-4H-pyran-4-on (7) und

4-Hydroxy-6-methyl-3-[1-(diphenylmethyl)-propyl]-2H-pyran-2-on (6)

1.26 g (10 mmol) Triacetsäurelacton werden in 40 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2.26 g (10 mmol) 1,1-Diphenyl-2-butanol – in einer geringen Menge CF_3COOH gelöst – langsam zugesetzt. 90 min wird rückfließend erhitzt und die heiße Lösung anschließend tropfenweise unter Rühren auf Eiswasser gegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird mit 5proz. Natronlauge ausgeschüttelt und verworfen. Der beim Ansäuern der wäßrigen Phase mit HCl (pH 3) ausfallende farblose Niederschlag wird getrocknet und in Ether gekocht, bis sich fast alles gelöst hat. Nach Zusatz

von Aktivkohle wird erneut gekocht, von Ungelöstem abfiltriert und eingeengt. Die zurückbleibende schaumige Substanz wird zur weiteren Reinigung über eine präparative HPLC-Säule gegeben und 7 rein erhalten. Säule: Fa. Dupont 25 cm x 22.5 mm, Kieselgel 7 μm , Fließmittel: Essigester/Cyclohexan 3 : 1, Fluß: 12 ml/min bei 35 bar auf Dupont Typ 830.

Farblose Kristalle, Schmp. 212°, Ausb.: 10 % d. Th. – $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (334.4) Ber. C 79.0 H 6.63 Gef. C 78.0 H 6.71. – IR (KBr): 3050, 3020, 2950, 2920, 2870, 2640, 1665, 1630, 1565, 1490, 1445, 1400, 1375, 1340, 1310, 1270, 1165, 1115, 1070, 1030, 995, 825, 770, 750, 735, 695 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 9.97 (bs, 1H, OH, austauschbar), 7.60 (dd, $J = 8/1$ Hz, 2H, arom.), 7.2–6.8 (m, 8 H, arom.), 5.61 (q, 1H, $J = 1$ Hz, H-5), 4.46 (d, 1H, $J = 12$ Hz, $\text{CHR}_2\text{-CHPh}_2$), 3.93 (m, 1H, H-1'), 1.90 (d, 3H, $J = 1$ Hz, COR-CH_3), 1.40–1.24 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHR}_2$), 0.59 (t, 3H, $J = 8$ Hz, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$). – MS (70 eV/180°): $m/z = 334$ (16 %, M^+), 217 (31), 216 (100), 215 (100), 208 (40), 187 (27), 178 (22), 167 (38), 165 (30), 157 (25), 132 (22), 131 (100), 119 (70), 115 (48), 103 (70), 102 (26), 91 (100), 85 (100), 77 (33), 58 (16), 43 (72). – $^1\text{H-NMR}$ von **6** ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 7.29 (dd, $J = 7/1$ Hz, 2H, arom.), 5.98 (q, $J = 1$ Hz, 1H, H-5), 4.54 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CHR}_2\text{-CH-Ph}_2$), 3.97 (m, 1H, H-1'), 2.12 (d, $J = 1$ Hz, COR-CH_3), 0.7 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

3-[1-(4-Chlorphenyl)-propyl]-2-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-on (Festzustand) (**8**) bzw.

3-[1-(4-Chlorphenyl)-propyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (Aceton)

1.26 g (10 mmol) Triacetsäurelacton werden in 40 ml Trifluoressigsäure gelöst und 1.7 g (10 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-propanol – in einer geringen Menge CF_3COOH gelöst – langsam zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min rückfließend erhitzt. Die heiße Lösung wird auf Eis/Wasser getropft und der ausfallende farblose Niederschlag mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Zur weiteren Reinigung wird mit 5proz. Natronlauge ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit HCl auf pH 3 eingestellt und erneut mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird mit Ligroin angerieben und aus Eisessig/ H_2O umkristallisiert. Farblose Kristalle (Eisessig/ H_2O), Schmp. 203–204°, Ausb.: 20 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ (278.7) Ber. C 64.6 H 5.42 Gef. C 64.4 H 5.37. – IR (KBr): 3080, 2960, 2930, 2879, 2640, 1665, 1625, 1570, 1490, 1445, 1400, 1375, 1305, 1290, 1270, 1170, 1125, 1090, 1070, 1015, 1000, 970, 830, 800, 775 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 9.90 (bs, 1H, OH, austauschbar), 7.42 (AA', ''d'', 2H, $J = 8.7$ Hz, H-3'', H-5'', arom.), 7.25 (BB', ''d'', 2H, $J = 8.7$ Hz, H-2'', H-6'', arom.), 6.02 (s, 1H, H-5), 4.16 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H-1'), 2.39–1.90 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHR}_2$), 2.14 (s, 3H, COR-CH_3), 0.89 (t, 3H, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$). – MS (70 eV/150°): $m/z = 278/280$ (33/10 %, M^+), 250/252 (16/5), 249/251 (100/38), 221/223 (14/5), 193/195 (5/1), 165/167 (48/15), 153/155 (24/7), 125/127 (27/11), 115 (14), 91 (16), 85 (58), 69 (20), 43 (100).

3-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-butyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (**9a**)

2.5 g (20 mmol) Triacetsäurelacton, 3.6 g (20 mmol) 4-Chlorbenzalacetone und 200 mg Natriumphosphat werden in einem Mörser innig verrieben und in einem Ölbad 24 h auf 120° (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in Toluol gelöst und mit 10proz. NaOH ausgeschüttelt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird mit 1proz. HCl vorsichtig angesäuert und erneut mit Chloroform mehrfach ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird durch Anreiben mit Petrolether fest. Anschließend werden 200 ml Ether zugegeben und unter Rückflußkühlung erhitzt, bis sich der größte Teil gelöst hat. Es wird noch eine Spatelspitze Aktivkohle zugegeben und einige min erneut erhitzt. Kohle und etwaige unlösliche Rückstände werden abfiltriert, die Etherlösung i. Vak. auf 1/4 des Vol. eingeengt und stehengelassen. Nach einigen Tagen bilden sich farblose rhombische Kristalle. Farblose Kristalle (Ether), Schmp. 125–128°, Ausb.: 17 % d. Th. – $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ (306.7) Ber. C 62.7 H 4.93 Gef. C 62.4 H 4.81. – IR (KBr): 3400, 3220, 2980, 2970, 1705, 1680, 1645,

1580, 1490, 1440, 1400, 1370, 1350, 1295, 1280, 1245, 1195, 1170, 1120, 1085, 1070, 1010, 1000, 965, 885, 860, 845, 785, 700, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , offenkettige Form): δ (ppm) = 9.13 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.29–7.09 (m, 4H, arom.), 5.71 (''d'', 1H, $J = 1$ Hz, H-5), 4.57 (X, 1H, $J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}} = 14$ Hz, H-1'), 3.68 (B, 1H, $J = 18$ Hz, $J = 10$ Hz, CR-HCH-COR), 3.18 (A, 1H, $J = 18$ Hz, $J = 4$ Hz, CR-HCH-COR), 2.22 (s, 3H, COR- CH_3), 2.11 (d, 3H, $J = 1$ Hz, Ar- CH_3). – MS (70 eV/120°): $m/z = 306/308$ (24/8 %, M^+), 263/265 (100/34), 221 (3), 180/182 (6/2), 179/181 (60/123), 165/167 (9), 151/153 (9/3), 151 (9), 137 (14), 136 (13), 116 (13), 115 (21), 101 (14), 85 (85), 69 (16).

4 α -(4-Chlorphenyl)-2 α -hydroxy-2 β ,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (9b)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.78 (q, $J = 0.5$ Hz, 1H, H-8), 3.98 (X, $J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}} = 18$ Hz, 1H, H-4), 3.20 (bs, 1H, 2 α -OH), 2.20 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H, 7- CH_3), 1.81 (''dd'', $J = 14/12$ Hz, 1H, 3 β -H), 1.59 (s, 3H, 2 β - CH_3).

4 α -(4-Chlorphenyl)-2 β -hydroxy-2 α ,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (9c)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.84 (q, $J = 0.5$ Hz, 1H, H-8), 4.04 (X, 1H, H-4), 2.97 (bs, 1H, 2 β -OH), 2.26 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H, 7- CH_3), 1.56 (s, 3H, 2 α - CH_3).

Die Bestimmung der anticoagulanten Wirkung erfolgte wie beschrieben⁸⁾.

Literatur

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

- 1 K. Rehse, W. Schinkel und U. Siemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 344 (1980).
- 2 E. Enders, Angew. Chem. 69, 481 (1957).
- 3 S. Farsen und M. Nilsson, Ark. Kemi 17, 523 (1961).
- 4 K. Yamada, Bull. Chem. Soc. Jpn. 35, 1323 (1962); C.A. 57, 13309 f (1962).
- 5 Dissertation E. Stapelfeldt, S. 120, FU Berlin 1974.
- 6 DBP 948 507 (1956), Erf. K.Knoevenagel; C.A. 53, 2258g (1959).
- 7 E. J. Valente, E. C. Lingafelter, W. R. Porter und W. F. Trager, J. Med. Chem. 20, 1489 (1977).
- 8 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 979 (1977).

[Ph 684]