

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 115–120 (1983)

Tetronsäuren mit direkten antikoagulanten Wirkungen

Klaus Rehse* und Ursula Emisch**

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

Eingegangen am 20. Januar 1982

Es werden antikoagulante Tetronsäuren beschrieben, die in vitro durch Thromboplastin und Actin induzierte Gerinnung von menschlichem Blutplasma unterbinden. In zwei Fällen wird darüber hinaus auch die durch Thrombin eingeleitete Gerinnung verhindert. Eine Tetronsäure ist in der Lage, in vitro die Thrombinzeit um mehr als 30 % zu verkürzen, und zeigt dadurch prokoagulante Eigenschaften.

Tetronic Acids with in vitro Anticoagulant Effects

Several tetronic acids are synthesized which inhibit, in vitro, the clotting of human blood plasma induced by thromboplastin or actin. In two cases the coagulation induced by thrombin is also inhibited. One tetronic acid shortens the thrombin time by more than 30 % thus demonstrating a procoagulant effect.

Antikoagulantien vom 4-Hydroxycumarintyp sind Hemmstoffe der Vit-K-Epoxidreduktase. Ihre Applikation führt somit indirekt zum Vit-K-Mangel. In der Folge unterbleibt die Synthese einiger Gerinnungsfaktoren des Blutes. Die erwünschte Antikoagulation setzt ein, wenn die anfangs vorhandene Menge an Faktoren durch normalen biologischen Abbau auf etwa 25 % der Norm abgesunken ist. Dies ist jedoch erst einige Tage nach dem Einnahmebeginn der Fall. Andererseits können bei einer Überdosierung Blutungskomplikationen auftreten, denen nur durch Infusion der fehlenden Gerinnungsfaktoren abgeholfen werden kann. Es besteht daher großes Interesse an oral anwendbaren Antikoagulantien, die unmittelbar nach der Anwendung die Blutgerinnung hemmen. Derartige Substanzen wären besser steuerbar und ihre Wirkung gegebenenfalls leichter zu antagonisieren.

Einen ersten Hinweis auf die Existenz derartiger Verbindungen hatten wir bei der gerinnungsphysiologischen Prüfung 3,5-disubstituierter Tetronsäuren erhalten¹⁾. Hier waren allerdings die direkten, d.h. in vitro demonstrierbaren Effekte von indirekten Hemmeffekten überlagert. Es war daher unser Ziel, durch strukturelle Modifikationen die indirekten Effekte auszuschließen.

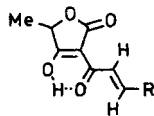
Zu diesem Zweck wurde eine Reihe von 3-Acryloyltetronsäuren dargestellt (s. Tab. 1). Hierzu wurde zunächst 3-Acetyl-5-methyltetronsäure nach Lacey²⁾ synthetisiert, mit den entsprechenden Aldehyden (3, 6, 7, 10 und 15) unter salzsaurer bzw. basischer Katalyse mit Piperidin dargestellt³⁾. Das von Yamaguchi et al.⁴⁾ für die 3-Acetylsäure NMR-spektroskopisch selbst beobachtete Tautomerengemisch konnte auch für die Acryloyltetronsäuren vom Typ a ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Nach einmaliger oraler Applikation von 330 mg/kg an Ratten zeigte keine dieser Substanzen antikoagulante Wirkung. Auf Ratten- oder Humanplasma in vitro hingegen wurden direkte antikoagulante Wirkungen ausgeübt. Die mit Humanplasma erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Antikoagulante Effekte werden durch eine

Verlängerung der Thromboplastinzeit (TPZ) und/oder der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und/oder Thrombinzeit angezeigt. Die PTT spiegelt summarisch die Beeinflussung der Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II und I wider, während die TPZ auf Veränderungen bei den Faktoren VII, X, V, II, I anspricht. Durch die Verlängerung der TZ lassen sich thrombinantagonistische Eigenschaften darstellen. Eine Verkürzung der TZ hingegen spricht für prokoagulatorische Eigenschaften der untersuchten Substanzen.

Tab. 1 zeigt für die Verbindungen **3**, **5**, **7**, **10**, **13**, **14** und **15** ein rein antikoagulantes Wirkungsprofil. Unter diesen sind **5**, **10**, **13**, **14** und **15** in einer Konzentration von $7 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ in der Lage, die durch Actin (PTT) bzw. Thromboplastin (TPZ) induzierte Gerinnung des Plasmas völlig zu unterbinden. Die Substanzen **13** und **15** vermögen darüber hinaus auch die durch Thrombin induzierte Gerinnung zu verhindern. Die für **7** durchgeführte Einzelfaktorenanalyse ergab, daß die Faktoren VII, X, V, II und I beeinflußt werden. Für **4**, **6**, **9**, **11** und **12** ergab sich ein gemischtes Wirkungsprofil, weil antikoagulante Effekte (verlängerte TPZ und PTT) mit koagulanten Wirkungen (verkürzte TZ) konkurrieren, wobei jedoch die ersten noch deutlich überwiegen. Bei **2** und besonders **4** hingegen wird nur noch die koagulante Wirkung gesehen. Wir halten diese Befunde für interessant, weil unseres Wissens Substanzen mit einem derartigen Wirkungsprofil noch nicht aufgefunden worden sind.

Tab. 1: *In vitro* Effekte von Tetronsäuren des Typ a.



Nr.	R	TPZ	PTT	TZ LÄNGER	TZ KÜRZER
1	Ph	+	+	—	0
2	4-F-Ph	—	—	—	0
3	Pentafluor-Ph	+	+	—	—
4	4-Cl-Ph	+	+	—	0 0
5	3,4-Cl ₂ -Ph	+ +	+ +	—	—
6	4-Cl-3-NO ₂ -Ph	+	+ +	—	0
7	4-CN-Ph	+	+	—	—
8	4-OMe-Ph	—	—	—	0 0
9	4-NMe ₂ -Ph	+	—	—	0
10	4-Biphenyl	+ +	+ +	—	—
11	1-Naphthyl	+ +	+ +	—	0
12	2-Naphthyl	+ +	+ +	—	0
13	2-Fluorenyl	+	+ +	+ +	—
14	9-Anthracenyl	+ +	+ +	—	—
15	9-Phenanthryl	+ +	+ +	+ +	—

(TPZ = Thromboplastinzeit, PTT = partielle Thromboplastinzeit, TZ = Thrombinzeit)
Substanzkonzentration $c = 7 \text{ mM}$.

Zeichen: Blut ist nicht mehr gerinnbar (++).

Gerinnungsfähigkeit < 25 % der Norm (+).

TZ bis zu 30 % verkürzt (o). TZ mehr als 30 % verkürzt (oo).

Experimenteller Teil

a) Chemischer Teil

4-Hydroxy-5-methyl-3-[(E)-1-oxo-3-phenyl-2-propenyl]-2,5-dihydrofuran-2-on (1)

Gelbglänzende Kristalle (EtOH), Schmp. 109°, Lit.³⁾ Schmp. 109–110°, Ausb.: 55 % d.Th. – C₁₄H₁₂O₄ (244.2) Ber. C 68.8 H 4.95 Gef. C 68.6 H 5.00. – IR (CHCl₃): 3060, 3020, 2930, 1750, 1680, 1625, 1580, 1565, 1495, 1450, 1380 (br), 1330, 1300, 1185, 1080, 1055, 1020, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 10.4 (s, breit, 1H, OH, austauschbar), 8.06 und 8.04 (je d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 7.79 und 7.75 (je d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 7.70 (mc, 2H, H-2'', -6'', aromat.), 7.42 (mc, 3H, H-3'', -4'', -5'', aromat.), 4.77 und 4.70 (je q, 1H, 7 Hz, H-5), 1.54 (d, 3H, 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/60°): m/z = 244 (79 %, M⁺), 266 (9), 215 (11), 198 (16), 188 (48), 172 (54), 171 (100), 170 (48), 144 (75), 131 (67), 116 (60), 115 (67), 103 (44), 77 (38), 51 (22). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 203 (4.14), 232 (4.08), 356 (4.32).

3-[(E)-3-(4-Fluorphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (2)

Kanariengelbe Kristalle (MeOH), Schmp. 121°, Lit.³⁾ Schmp. 115–120°, Ausb.: 40 % d. Th. – C₁₄H₁₁O₄F (262.2) Ber. C 64.1 H 4.20 Gef. C 64.2 H 4.45. – IR (KBr): 3450, 3035, 2920, 2850, 1745, 1690, 1625, 1590, 1560, 1505, 1450, 1375, 1310, 1235, 1225, 1155, 1020, 830, 810 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ (ppm) = 7.95 und 7.93 (je d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 7.65 (mc, 3H, aromat. und olefin.), 7.10 (mc, 2H, aromat.), 4.78 und 4.72 (je q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.56 und 1.53 (je d, 3H, J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/80°): m/z = 262 (100 %, M⁺), 244 (12), 233 (9), 189 (73), 149 (58), 134 (27), 133 (53), 121 (24), 120 (11), 101 (30), 75 (15), 69 (11), 43 (17). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 202 (4.14), 217 (4.10), 233 (4.09), 359 (4.29).

4-Hydroxy-5-methyl-3-[(E)-1-oxo-3-pentafluorphenyl-2-propenyl]-2,5-dihydrofuran-2-on (3)

Gelbe Kristalle (EtOH/H₂O), Schmp. 111°, Ausb. 35 % d. Th. – C₁₄H₇O₄F₅ (334.2) Ber. C 50.3 H 2.11 Gef. C 50.9 H 2.45. – IR (CHCl₃): 3100, 3020, 2980, 1760, 1695, 1635, 1620, 1575, 1520, 1500, 1420, 1385, 1320, 1190, 1025, 990, 965 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 8.05 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 7.92 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 4.82 und 4.73 (je q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.55 (d, 3H, J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/100°): m/z = 334 (13 %, M⁺), 314 (18), 270 (18), 262 (20), 242 (45), 234 (23), 221 (100), 214 (16), 206 (39), 193 (36), 186 (25), 156 (29), 143 (28), 141 (14), 139 (36), 125 (69), 111 (23), 75 (18), 69 (21), 43 (55). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 200 (4.04), 237 (4.14), 279 (4.14), 333 (4.17).

4-Hydroxy-5-methyl-3-[(E)-3-(4-chlorphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-2,5-dihydrofuran-2-on (4)

Gelborange Kristalle (EtOH), Schmp. 136°, Ausb. 55 % d. Th. – C₁₄H₁₁O₄Cl (278.7) Ber. C 60.4 H 3.96 Gef. C 60.2 H 4.00. – IR (KBr): 1740, 1715, 1680, 1620, 1560, 1540, 1360, 1305, 1155, 1070, 1050, 1010, 810 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 12.2 (s, 2H, austauschb. OH), 7.91 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 7.73 (d, 0.5 H, J = 16 Hz, olefin.), 7.70 (d, 0.5 H, J = 16 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8 Hz, aromat.), 7.38 (d, 2H, J = 8 Hz, aromat.), 4.78 und 4.72 (je q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.54 (d, 3H, J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/100°): m/z = 278/80 (100 %, M⁺), 260 (17), 249 (9), 234 (11), 216 (66), 215 (69), 178 (92), 171 (14), 165 (57), 149 (17), 137 (23), 115 (83), 92 (34), 91 (32). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 201 (4.09), 234 (4.11), 356 (4.28).

3-[(E)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (5)

Gelbe Kristalle (EtOH, trituriert), Schmp. 142°, Lit.³⁾ Schmp. 142–145°, Ausb. 40 % d. Th. – C₁₄H₁₀O₄Cl₂ (313.1) Ber. C 53.7 H 3.22 Gef. C 53.7 H 3.25. – IR (KBr): 3450, 3070, 2980, 2930, 1750,

1655, 1625, 1590, 1570, 1470, 1440, 1405, 1390, 1300, 1270, 1210, 1380, 1285, 1080, 1055, 1015, 995, 950, 910, 900, 885, 870, 815, 780, 725, 710, 690, 680, 665, 625 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): δ (ppm) = 10.3 (s, breit, 1H, OH, austauschbar), 7.70 (mc, 3H), 7.40 (mc, 2H), 4.81 und 4.65 (je q, 1H, $J = 7$ Hz, H-5), 1.55 (d, 3H, $J = 7$ Hz, CH-CH_3). – MS (70 eV/140°): $m/z = 312/14/16$ (100 %, M^+), 294/96/98 (17.3), 268/70/72 (18.3), 239/41/43 (82), 238/40/42 (94), 237 (30), 313 (42), 212 (61), 199/201/203 (60), 184/86/88 (14), 183/85/87 (12), 177 (17), 171/73/75 (18), 149 (49), 136 (27), 113 (11), 99 (13), 69 (14), 42 (8). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 203 (4.35), 237 (4.21), 355 (4.30).

3-[(E)-3-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (6)

Orange Kristalle (MeOH trituriert), Schmp. 194°, Ausb. 75 % d. Th. – $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_6\text{Cl}$ (323.7) Ber. C 52.0 H 3.10 N 4.3 Gef. C 51.9 H 3.22 N 4.3. – IR (KBr): 3400, 3070, 2990, 2930, 1685, 1630, 1575, 1550, 1535, 1480, 1400, 1380, 1360, 1325, 1295, 1235, 1195, 1150, 1060, 1020, 985, 950, 835 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ (ppm) = 8.12 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-2', arom.), 7.92 (d, 1H, $J = 16$ Hz, olefin.), 7.84 (d, 1H, $J = 16$ Hz, olefin.), 7.84 (dd, 1H, $J = 8/2$ Hz, H-6', arom.), 7.65 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H-5', arom.), 4.87 und 4.82 (je q, 1H, $J = 7$ Hz, H-5), 1.59 und 1.57 (je q, 3H, $J = 7$ Hz, CH-CH_3). – MS (70 eV/145°): $m/z = 323/25$ (70 %, M^+), 305/07 (9), 279/81 (36), 251/53 (46), 210/12 (100), 177/79 (49), 149/51 (73), 136/38 (56), 113/15 (54), 101 (34), 75 (65), 69 (61). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 201 (4.22), 221 (4.27), 295 (4.16), 348 (4.20).

3-[(E)-3-(4-Cyanophenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (7)

Gelbe Kristalle (EtOH trituriert), Schmp. 168°, Ausb. 50 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (269.3) Ber. C 66.9 H 4.12 N 5.2 Gef. C 66.6 H 4.22 N 5.2. – IR (KBr): 3400, 3070, 2980, 2930, 2220, 1750, 1690, 1640, 1580, 1540, 1435, 1410, 1370, 1320, 1300, 1260, 1230, 1170, 1080, 1055, 1020, 980, 960, 830 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): δ (ppm) = 10.9 (s, 1H, OH, austauschbar), 7.88 (s, 2H), 7.75 (s, 4H), 4.83 und 4.76 (je q, 1H, $J = 7$ Hz, H-5), 1.55 (d, 3H, $J = 7$ Hz, CH-CH_3). – MS (70 eV/130°): $m/z = 269$ (49 %, M^+), 268 (2), 251 (8), 240 (5), 225 (19), 224 (5), 213 (23), 197 (62), 196 (62), 195 (17), 169 (40), 156 (100), 141 (40), 140 (50), 128 (43), 114 (15), 101 (23), 77 (16), 69 (28), 51 (23), 43 (38). UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 201 (4.15), 229 (4.16), 299 (4.26), 312 (4.26), 351 (4.32).

4-Hydroxy-3-[(E)-3-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (8)

Kanariengelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 114°, Ausb. 85 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (274.3) Ber. C 65.8 H 5.15 Gef. C 65.4 H 5.16. – IR (CHCl_3): 3070, 3020, 3000, 2930, 2840, 1745, 1680, 1655, 1625, 1590, 1570, 1510, 1460, 1440, 1390 br, 1310, 1290, 1260, 1170, 1155, 1120, 985, 955, 915, 880, 830, 680 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): δ (ppm) = 10.4 (s, breit, 1H, OH, austauschbar), 8.03 (d, 1H, $J = 16$ Hz, olefin.), 7.65 (d, 2H, $J = 9$, arom.), 7.53 (d, 1H, $J = 16$ Hz, olefin.), 6.93 (d, 2H, $J = 9$, arom.), 4.75 und 4.68 (je d, 1H, $J = 7$ Hz, H-5), 3.85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 1.53 (d, 3H, $J = 7$ Hz, CH-CH_3). – MS (70 eV/90°): $m/z = 274$ (100 %, M^+), 256 (15), 245 (17), 228 (3), 218 (3), 202 (15), 201 (36), 200 (18), 275 (8), 174 (66), 161 (14), 159 (7), 148 (8), 146 (11), 145 (15), 144 (12), 135 (9), 133 (11), 131 (41), 121 (7), 115 (9), 103 (16), 102 (8), 89 (9), 80 (5), 77 (15), 69 (9), 63 (7), 55 (5), 51 (6), 43 (5). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 203 (4.16), 239 (4.10), 4.01 (4.39).

3-[(E)-3-(4-Dimethylaminophenyl)-2-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (9)

Violette Kristalle (EtOH), Schmp. 162°, Ausb. 30 % d. Th. – $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (287.3) Ber. C 66.9 H 5.92 N 4.9 Gef. C 66.9 H 6.02 N 4.8. – IR (KBr): 3450, 3060, 2980, 2910, 2860, 2810, 2650, 1740, 1670, 1635, 1580, 1540, 1440, 1410, 1350, 1325, 1305, 1270, 1240, 1175 (br), 1080, 1060, 1010, 980, 955, 920, 865, 820, 730, 700, 685, 665, 630 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 8.03 + 8.02 (je d, 1H, $J = 16$ Hz, olefin.), 7.62 (d, 2H, $J = 9$, arom.), 7.6 und 7.48 (je d, 1H, $J = 16$ Hz, olefin.), 6.80 (d, 2H, J

= 9, arom.), 4.74 und 4.67 (je d, 1H, J = 7 Hz, H-5), 3.10 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.54 (d, 3H, J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/140°): m/z = 287 (100 %, M⁺), 286 (8), 269 (3), 258 (11), 245 (5), 214 (13), 187 (32), 174 (29), 164 (15), 159 (13), 158 (17), 150 (10), 149 (31), 148 (48), 147 (11), 146 (14), 144 (18), 134 (13), 84 (8), 77 (9), 57 (19), 44 (11), 43 (17), 42 (65), 40 (23). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 203 (4.39), 238 (4.05), 323 (3.99), 396 (4.16), 503 (4.52).

3-[(E)-3-(4-Biphenyl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (10)

Hellgelbe Kristalle (EtOH trituriert), Schmp. 163°, Ausb. 50 % d. Th. – C₂₀H₁₆O₄ (320.3) Ber. C 75.0 H 5.03 Gef. C 74.7 H 4.81. – IR (KBr): 3060, 3030, 2980, 2940, 1755, 1655, 1625, 1580, 1520, 1485, 1405, 1380, 1335, 1300, 1190, 1120, 1090, 1060, 1015, 950, 915, 835, 765 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 10.36 (s, breit, 1H, OH, austauschbar), 8.08 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 8.8–7.2 (m, 10 H, arom. + olefin.), 4.75 (q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.55 (d, 3H J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/150°): m/z 320 (100 %, M⁺), 319 (7), 302 (7), 291 (7), 274 (3), 264 (2), 248 (23), 247 (36), 246 (14), 220 (43), 219 (56), 207 (12), 203 (22), 201 (11), 191 (19), 178 (36), 165 (15), 152 (18). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 203 (4.55), 233 (4.17), 388 (4.35).

4-Hydroxy-5-methyl-3-[(E)-3-(1-naphthyl)-1-oxo-2-propenyl]-2,5-dihydrofuran-2-on (11)

Gelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 114°, Lit.³⁾ Schmp. 114–115°, Ausb. 20 % d. Th. – C₁₈H₁₄O₄ (294.3) Ber. C 73.5 H 4.80 Gef. C 73.3 H 4.89. – IR (KBr): 3420, 3025, 2970, 2915, 2700, 1750, 1680, 1615, 1585, 1560, 1505, 1415, 1400, 1380, 1365, 1350, 1320, 1290, 1240, 1190, 1075, 1055, 1020, 980, 950, 840, 770 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 9.7 (s, breit, 1H, OH, austauschbar), 8.92 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 8.3–7.3 (m, 8H, arom. und olefin.), 4.78 und 4.60 (je q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.56 (d, 3H, J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/200°): m/z = 294 (35 %, M⁺), 276 (17), 229 (18), 222 (10), 221 (24), 220 (13), 194 (45), 181 (18), 180 (18), 165 (100), 153 (83), 141 (14), 139 (16), 104 (39), 76 (44), 63 (37), 50 (63), 43 (58), 39 (60). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 219 (4.57), 402 (4.17).

4-Hydroxy-5-methyl-3-[(E)-3-(2-naphthyl)-1-oxo-2-propenyl]-2,5-dihydrofuran-2-on (12)

Kanariengelbe Kristalle (Essigester), Schmp. 141°, Ausb. 45 % d. Th. – C₁₈H₁₄O₄ (294.3) Ber. C 73.5 H 4.80 Gef. C 73.3 H 4.83. – IR (KBr): 3400, 3050, 2980, 2920, 2840, 1755, 1675, 1630, 1620, 1600, 1580, 1560, 1465, 1410, 1370, 1290, 1190, 1080, 1050, 1020, 985, 955, 910, 860, 820, 750 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 10–8 (s, breit 1H, OH, austauschbar), 8.16 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 8.9–7.9 (m, 8H, arom. + olefin.), 4.72 und 4.68 (je q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.53 (d, 3H, J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (70 eV/160°): m/z = 294 (58 %, M⁺), 276 (7), 265 (5), 249 (4), 238 (5), 222 (26), 221 (38), 220 (25), 194 (87), 181 (17), 165 (100), 153 (31), 141 (13), 139 (15), 127 (17), 115 (15), 84 (22), 77 (18), 69 (15), 63 (21). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 218 (4.06), 269 (4.06), 279 (4.10), 294 (4.04), 372 (4.39).

3-[(E)-3-(Fluoren-2-yl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (13)

Gelbe Kristalle (MeOH trituriert), Schmp. 161°, Ausb. 80 % d. Th. – C₂₁H₁₆O₄ (332.5) Ber. C 75.8 H 4.85 Gef. C 76.5 H 5.03. – IR (KBr): 3420, 3060, 2980, 2940, 1755, 1680, 1625, 1605, 1570, 1430, 1400, 1370, 1305, 1230, 1200, 1080, 1055, 1020, 985, 955, 910, 825, 770, 735 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 11–9 (s, breit, 1H, OH, austauschbar), 8.06 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 7.56 (mc, 8H, arom. + olefin.), 4.72 und 4.66 (je q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 3.88 (s, 2H, H-9'), 1.55 (d, 3H, J = 7 Hz, CH-CH₃). – MS (80 eV/150°): m/z = 332 (100, M⁺), 331 (5), 314 (8), 288 (5), 287 (5), 276 (5), 275 (5), 259 (28), 232 (64), 231 (72), 219 (20), 215 (22), 203 (77), 202 (73), 189 (66), 179 (17), 165 (47), 152 (10), 141 (11), 139 (13), 115 (14), 101 (18), 77 (16), 63 (24). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 204 (4.61), 269 (3.95), 364 (4.36), 411 (4.33).

3-[(E)-3-(Anthracen-9-yl)-1-oxo-2-propenyl]-4-hydroxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-on (14)

Purpurrote Kristalle (MeOH trituriert), Schmp. 161°, Ausb. 80 % d. Th. – $C_{22}H_{16}O_4$ (344.4) Ber. C 76.7 H 4.68 Gef. C 76.6 H 4.50. – IR (KBr): 3420, 3060, 2980, 2915, 1750, 1730, 1685, 1630, 1610, 1575, 1550, 1520, 1480, 1440, 1370, 1310, 1250, 1225, 1160, 1110, 1095, 1055, 900, 895, 860, 825, 735 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ (ppm) = 9.09 und 9.05 (je d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 8.47 (s, 1H, H-10''), 8.27 (d, 2H, J = 8 Hz, H-1'', 8''), 8.00 (d, 2H, J = 8 Hz, H-4'', 5''), 7.84 und 7.81 (je d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 7.50 (mc, 4H, arom.), 4.83 und 4.73 (je q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.57 und 1.53 (je d, 3H, J = 7 Hz, $CH-CH_3$). – MS (70 eV/150°): m/z = 344 (45 %, M^+), 326 (3), 298 (1), 271 (2), 254 (4), 243 (6), 231 (9), 230 (10), 215 (57), 213 (16), 203 (100), 189 (14), 176 (9), 163 (4), 150 (6), 141 (5), 102 (14), 69 (10), 55 (14), 43 (34). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 224 (4.30), 253 (4.93), 315 (3.90), 390 (3.91).

4-Hydroxy-5-methyl-3-[(E)-1-oxo-3-(phenanthren-9-yl)-2-propenyl]-2,5-dihydrofuran-2-on (15)

Gelbrote Kristalle (MeOH trituriert), Schmp. 189°, Ausb.: 45 % d. Th. – $C_{22}H_{16}O_4$ (344.4) Ber. C 75.7 H 4.56 Gef. C 75.0 H 4.39. – IR (KBr): 3400, 3060, 2980, 2930, 1755, 1730, 1685, 1630, 1610, 1570, 1530, 1495, 1445, 1365, 1300, 1250, 1150, 1060, 1015, 975, 955, 800, 760, 745, 720 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ (ppm) = 8.90 (d, 1H, J = 16 Hz, olefin.), 8.15 (mc, 10H, arom. + olefin.), 4.80 (q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.56 (d, 3H, J = 7 Hz, $CH-CH_3$). – MS (70 eV/120°): m/z = 344 (56 %, M^+), 326 (20), 298 (4), 271 (20), 244 (21), 230 (14), 215 (54), 203 (100), 189 (10), 176 (36), 151 (18), 141 (11), 101 (14), 75 (18), 44 (41), 32 (86). – UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 208 (4.54), 252 (4.65), 295 (4.16), 315 (4.12).

b) Pharmakologischer Teil

Die Bestimmung von TPZ und PTT wurde bereits beschrieben¹⁾.

Thrombinzeit (TZ) - Bestimmung

Verwendet wurde zentrifugiertes [(15000 U · min^{-1}) · 3 min] Humancitratblut (1 : 10). 200 μ l des erhaltenen Plasmas wurden mit 30 μ l Tris-Puffer (Blindwert) bzw. Testsubstanz (0.10 mol · l^{-1} in Tris-Puffer pH = 7.4 gelöst oder fein suspendiert) vorsichtig gemischt und 10 min bei 37° inkubiert. Danach wurden über das Coag-a-pet-Gerät 200 μ l Thrombin-Reagens (Fa. Boehringer/Mannheim) zugesetzt, welches in 3 ml Aqua dest. gelöst und auf 37° vortemperierte wurde. Die Gerinnungszeit wurde digital abgelesen.

Literatur

** Teil der Dissertation U. Emisch, FU Berlin 1981.

- 1 K. Rehse und U. Emisch, Arch. Pharm. (Weinheim), 315, 1020 (1982).
- 2 R. N. Lacey, J. Chem. Soc. 1954, 832.
- 3 R. W. Turner und C. Macclesfield, Ger. Offen. 2,101,637 (1971); C. A. 75, 118 223b (1971).
- 4 T. Yamaguchi, K. Saito, T. Tsujimoto und H. Yuki, J. Heterocycl. Chem. 13, 533 (1976).

[Ph 553]