

- 3 I. Tamm und P. B. Sehgal, *Adv. Virus Res.* 22, 187 (1978).
- 4 H. J. Eggers in *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 61, Chapter 9, p. 374, P. E. Came und L. A. Caliguiri, Eds., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1982.
- 5 H. J. Eggers und I. Tamm, *Virology* 18, 426 (1962).
- 6 H. J. Eggers und I. Tamm, *Nature (London)* 197, 1327 (1963).
- 7 H. J. Eggers und I. Tamm, *J. Exp. Med.* 113, 657 (1961).
- 8 H. J. Eggers und I. Tamm, *Virology* 13, 545 (1961).
- 9 J. M. Gwaltney Jr., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 129, 665 (1968).
- 10 J. H. Wikel, C. J. Paget, D. C. DeLong, J. D. Nelson, C. Y. E. Wu, J. W. Paschal, A. Dinner, R. J. Tempelton, M. O. Chaney, N. D. Jones und J. W. Chamberlin, *J. Med. Chem.* 23, 368 (1980).
- 11 D. C. DeLong und S. E. Reed, *J. Infect. Dis.* 141, 87 (1980).
- 12 D. C. DeLong, J. D. Nelson, C. Y. E. Wu, B. Warren, J. H. Wikel, J. W. Chamberlin, D. Montgomery und C. J. Paget in *Abstracts of the Annual Meeting, Am. Soc. Microbiol.* p. 234, Baltimore, Md., 1978.
- 13 D. Binder, C. R. Noe und F. Hillebrand, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 312, 845 (1979).
- 14 D. R. Hoff und L. H. Peterson, *S. African* 6800, 904, 12. Aug. 1969; *C. A.* 72, 100 702k (1970).
- 15 D. Binder, F. Hillebrand und C. R. Noe, *J. Chem. Res. (S)* 1979, 96.
- 16 D. Binder, C. R. Noe und W. Bilek, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 883 (1980).
- 17 C. D. Hurd, K. L. Kreuz, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 2967 (1952).
- 18 H. Eagle, *Science* 130, 432 (1959).
- 19 J. L. Melnick in *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Diseases*, Am. Publ. Health Assoc., New York 1956.
- 20 B. Rosenwirth und H. J. Eggers, *Virology* 123, 102 (1982).
- 21 R. W. Sidwell in *Chemotherapy of Infectious Disease*, Chapter 3, p. 31, H. H. Gadebusch Ed., CRC Press, Cleveland, Ohio, 1976.
- 22 R. Bablanian, H. J. Eggers und I. Tamm, *Virology* 26, 100 (1965).

[Ph 857]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 48–59 (1985)

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 12. Mitt.¹⁾

Thiophenanaloga antiviraler Chalkone

Dieter Binder*, Christian R. Noe, Wolfgang Holzer

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

und Brigitte Rosenwirth

Sandoz Forschungsinstitut, Brunnerstraße 59, A-1235 Wien

Eingegangen am 19. September 1983

0365-6233/85/0101-0048 \$ 02.50/0

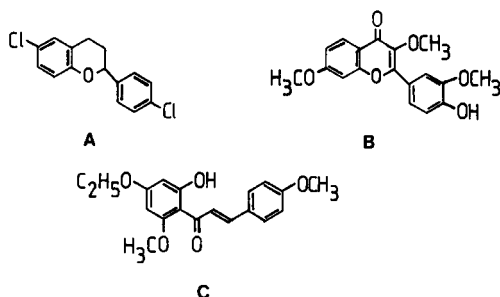
© VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1985

Die Herstellung einer Reihe substituierter 1-(Hydroxythienyl)-3-phenyl-2-propenone durch *Friedel-Crafts* Acylierung und anschließende selektive Etherspaltung wird beschrieben. Eine dieser Verbindungen, welche das Thiophenanalogen eines antiviral hochwirksamen Chalkons ist, erwies sich als biologisch nur schwach aktiv. Weitere Derivate, deren Substitutionsmuster dem des Dichlorflavans ähneln, waren inaktiv.

Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, XII: Thiophene Analogues of Antiviral Chalcones

The preparation of a series of substituted 1-(hydroxythienyl)-3-phenyl-2-propenones by *Friedel-Crafts* acylation and subsequent selective ether cleavage is described. One of these compounds, which is the thiophene analogue of a chalcone which is a potent inhibitor of rhino virus multiplication, was found to have only low antiviral activity. Other derivatives resembling dichloroflavan in their substitution patterns were inactive.

Die Hemmung der Vermehrung von Picornaviren durch Flavanderivate wurde kürzlich beschrieben: Die antiviral aktivsten Verbindungen 4',6-Dichlorflavan (BW 683C; **A**)²⁾, 4',5-Dihydroxy-3,3',7-trimethoxyflavon (Ro 09-0179; **B**)³⁾ und 4'-Ethoxy-2'-hydroxy-4,6'-dimethoxychalcon (Ro 09-0410; **C**)⁴⁾ unterscheiden sich jedoch bezüglich ihres Wirkungsspektrums und ihrer molekularen Wirkungsweise. **A** ist spezifisch aktiv gegen einige Rhinovirus Serotypen; es hemmt einen frühen Schritt der Replikation²⁾. **B** wurde ursprünglich aus einem chinesischen Heilkraut (*Agastache rugosa*) isoliert; es ist wirksam gegen alle untersuchten Picornaviren (Rhino, Echo, Coxackie, Polio) außer Mengovirus³⁾. Seine Wirkungsweise scheint der des 2-(α -Hydroxybenzyl)-benzimidazols (HBB)^{1,5)} und des Enviroximes^{1,6,7)} zu ähneln: Anscheinend wird die Initiation der RNA-Replikation durch die Substanz mittelbar oder unmittelbar gehemmt. **C** inaktiviert direkt Rhinoviren: die Substanz bindet an das Viruskapsid, wodurch die Infektiosität stark reduziert wird; die Partikel werden jedoch nicht zerstört, da der Effekt durch Chloroform-Extraktion der Substanz revertiert werden kann⁴⁾.



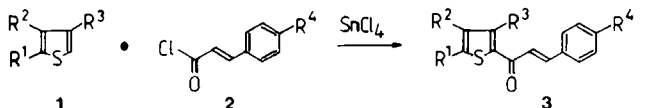
Schema 1

Diese Befunde veranlaßten uns, Thiophenanaloga des Chalkons **C** mit verschiedenen Substitutionsmustern zu synthetisieren und ihre antivirale Aktivität zu prüfen.

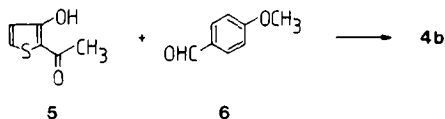
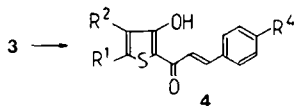
Chemischer Teil

Als Synthesekonzept wurde die *Friedel-Crafts* Reaktion entsprechend substituierter Alkoxythiophene **1** mit substituierten Zimtsäurechloriden **2** zu **3** und eine anschließende

selektive Etherspaltung zu den gewünschten Verbindungen **4** gewählt. Diese Sequenz bietet den Vorteil, daß erst in der letzten Stufe eine freie Hydroxylgruppe am Thiophenring erzeugt wird. Das reaktive Verhalten hydroxysubstituierter Thiophene entspricht nämlich nur in einem sehr beschränkten Umfang jenem analoger Phenolderivate. Wegen des überlagerten „-enol“-Charakters solcher Verbindungen muß in der Regel mit einer Vielfalt von Reaktionsmöglichkeiten und unter bestimmten Bedingungen auch mit einer stark verminderten Stabilität der Produkte gerechnet werden.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1a, 2a, 3a, 4a	H	H	OCH ₃	H
2b, 3b, 4b	H	H	OCH ₃	OCH ₃
2c, 3c, 4c	H	H	OCH ₃	Cl
1b, 3d, 4d	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
1c, 3e, 4e	OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃
1d	Br	H	Br	
1e	OC ₂ H ₅	H	Br	
1f	Br	H	OC ₂ H ₅	
1g	H	H	Br	



Schema 2

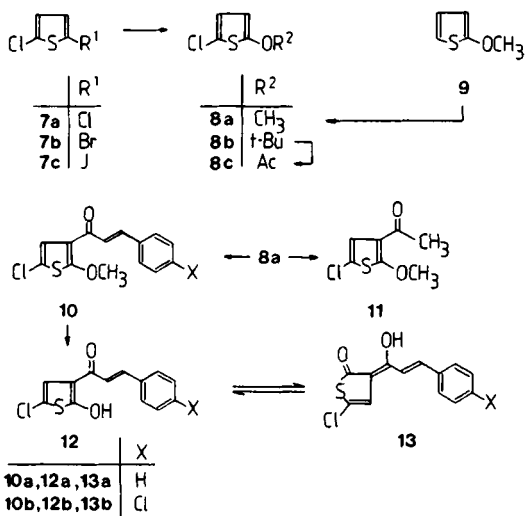
Die als Edukte benötigten Methoxythiophene **1a** und **1b** wurden gemäß Lit.^{8,9)} hergestellt, **1c** wurde durch Kupferoxid-katalysierten nucleophilen Austausch von **1d** in Anlehnung an die Bedingungen des selektiven Methoxyaustausches¹⁰⁾ synthetisiert. Bei der Einführung der Ethoxygruppe kam es im Vergleich zur Methoxygruppe in verstärktem Ausmaß zur reduktiven Enthalogenerung unter Bildung von **1g**. Um eine destillative Aufarbeitung des Produktgemisches (**1c** : **1e** : **1f** : **1g** = 2 : 1 : 1 : 1) zu ermöglichen, wurden **1e** und **1f** durch Lithiierung und Hydrolyse enthalogeneriert, wodurch als einziges disubstituiertes Thiophen **1c** übrig blieb.

Wie erwartet verliefen die *Friedel-Crafts* Reaktionen der Methoxythiophene **1** mit den Säurechloriden **2** mit hoher Positionsselektivität¹¹⁾. Zur Vermeidung von vorzeitigen

Etherspaltungsreaktionen wurden sehr milde Bedingungen gewählt (Zinntetrachlorid als Katalysator, Temperatur max. Raumtemperatur (RT)). Abgesehen vom ethoxysubstituierten **1c**, welches sehr säure- und oxydationsempfindlich ist und nur eine schlechte Ausbeute an **3e** ergab, wurden in allen Fällen gute Ausbeuten erzielt.

Obwohl die abschließende Etherspaltung bei den Verbindungen **3d** und **3e** selektiv an einer von 3 Alkoxygruppen erfolgen mußte, ließ das charakteristische Reaktionsverhalten Sauerstoff-substituierter Thiophene eine hohe Selektivität der Reaktion zugunsten der gewünschten Position erwarten. Zum einen sind nämlich Alkoxythiophene wegen ihres bereits erwähnten „enol“-Charakters im allgemeinen etwas leichter zu entalkylieren als die entsprechenden Benzolderivate (Reaktivität vergleichbar einem Enolether). Zum anderen kam im speziellen Fall noch der Umstand dazu, daß durch die o-Stellung der Carbonylgruppe zur Alkoxygruppe, welche dealkyliert werden sollte, die Entalkylierung weiter begünstigt wurde (Reaktivität eines vinylogenen Carbonsäureesters). Als Reagens der Wahl erwies sich Bortribromid; Aluminiumchlorid und Pyridinhydrochlorid erbrachten schlechtere Ergebnisse. Sicherlich trug auch die Unlöslichkeit der bei der Reaktion gebildeten tiefroten Borkomplexe in dem als Lösungsmittel benützten Dichlormethan dazu bei, daß selbst bei einem Überschuß an Bortribromid keine weiteren Entalkylierungsreaktionen beobachtet wurden.

Schließlich wurde als alternative Synthese die Umsetzung des Acetylthiophens **5** mit dem Aldehyd **6** untersucht, dies brachte jedoch nur schlechte Ausbeuten an **4b**.



Schema 3

Für die Synthese der positionsisomeren Chalkone **12** wurde **8a** als Edukt herangezogen. Dieses ließ sich entweder durch Kupferoxid-katalysierten Methyldataustausch aus **7c** (**7b** brachte nur langsamen Umsatz) oder durch Lithiierung von **9** und Quenchen des

Lithiumsalzes mit Tetrachlorkohlenstoff herstellen. **8a** ließ sich mit Zinntetrachlorid-Katalyse sowohl zu **10** als auch zu **11** acylieren. Versuche, anstelle von **8a** den tert. Butylester **8b**, (hergestellt aus **7a** durch Lithiierung, Umgrignardierung und Reaktion mit Perbenzoesäure-tert.butylester) in die *Friedel-Crafts* Acetylierung einzusetzen, brachten als dominierende Reaktion stets die Etherspaltung von **8b**, sodaß als Produkt lediglich die acetylierte Verbindung **8c** isoliert werden konnte.

Die Etherspaltung zu **12** erfolgte wieder mit Bortribromid. **12a** und **12b** sind tiefrote, relativ instabile Verbindungen, die nur schlecht in Natronlauge löslich sind. Im Protonenspektrum fiel die sehr tiefe Lage des Hydroxylprotons und in den ^{13}C -Spektren die großen Unterschiede der Lagen der Thiophenkohlenstoffe im Vergleich zu den entsprechenden Verbindungen **10** auf, wobei besonders ein Signal bei $\delta = 197$ ppm darauf hinwies, daß der Thiophenring in diesen Verbindungen – wie häufig bei 2-hydroxysubstituierten Thiophenen – in der Thiolactonform vorliegt. Damit konnten für diese Verbindungen als wahrscheinlichste Strukturen die tautomeren Formen **13** angenommen werden.

Diskussion der Ergebnisse der Untersuchungen zur antiviralen Aktivität

Alle Thiophenanaloga des gegen Picornaviren wirksamen Chalkons **C** zeigten keine oder nur schwache antivirale Aktivität. Die Vergleichssubstanz hemmte 15 von 16 untersuchten Rhinovirus-Serotypen, Rhino Typ 48 war – wie zuvor berichtet⁴⁾ – insensitiv. Gegen Coxsackie B3 und Echo Typ 9 war die Verbindung **C** unwirksam, hemmte jedoch überraschenderweise Polio Typ 2, während Polio Typ 1 wie alle übrigen untersuchten

Tab. 1: Antivirale Wirksamkeit

Viren	MHK ($\mu\text{g/ml}$)						Virus Rating					
	C	12b	4c	4b	4d	4e	C	12b	4c	4b	4d	4e
Rhino Typ 1A	3	>10	>3	>10	>33	>10	2,4	0	0	0	0	0
Rhino Typ 1B	1	>10	>3	>10	>33	>10	3,2	0	0	0	0	0
Rhino Typ 2	0,01	>10	>3	3	>33	>10	4,0	0	0	0,2	0	0
Rhino Typ 3	0,1	>10	>3	>10	>33	>10	2,6	0	0	0	0	0
Rhino Typ 4	1	>10	>3	>10	>33	>10	2,8	0	0	0	0	0
Rhino Typ 14	1	>10	>3	>10	>33	3	2,6	0	0	0	0	0,6
Rhino Typ 15	0,01	>10	>3	>10	>33	>10	3,4	0	0	0	0	0
Rhino Typ 16	0,03	>10	>3	>10	>33	3	4,0	0	0	0	0	0,8
Rhino Typ 20	0,01	>10	>3	>10	>33	>10	4,0	0	0	0	0	0
Rhino Typ 30	0,003	>10	>3	>10	>33	1	3,6	0	0	0	0	1,6
Rhino Typ 31	1	y3	>3	>10	>33	>10	2,0	0,2	0	0	0	0
Rhino Typ 33	0,003	>10	>3	>10	>33	3	4,0	0	0	0	0	0,6
Rhino Typ 37	0,001	>10	>3	>10	>33	>10	4,0	0	0	0	0	0
Rhino Typ 48	>33	>10	>3	>10	>33	>10	0	0	0	0	0	0
Rhino Typ 50	0,1	>10	>3	>10	>33	>10	4,0	0	0	0	0	0
Rhino Typ 55	1	>10	>3	>10	>33	>10	3,2	0	0	0	0	0
Polio Typ 2	0,3	>10	>3	>10	>33	>10	4,0	0	0	0	0	0
Coxsackie B3	>33	>10	>3	>10	>33	>10	0	0	0	0	0	0
Echo Typ 9	>33	>10	>3	>10	>33	>10	0	0	0	0	0	0

Enteroviren als insensitiv befunden worden war⁴⁾. Unsere Verbindung mit dem der Vergleichssubstanz ähnlichsten Substitutionsmuster **4e** war die einzige, die gegen einige Rhinovirus-Serotypen deutlich Aktivität zeigte, jedoch nur bei weit höheren Konzentrationen als **C**. Thiophenanaloga von Chalkonen, deren Substitutionsmuster dem von **A** ähneln, **4c**, **12b**, waren unwirksam. Alle untersuchten Thiophenanaloga sind – z. T. erheblich – zelltoxischer als **C**; diese Toxizität könnte eine schwache antivirale Aktivität im höheren Konzentrationsbereich maskieren. Der Ersatz eines Benzolringes des antiviral wirksamen Chalkons **C** durch ein Thiophen führt offensichtlich zu einer Reduktion der biologischen Aktivität.

Experimenteller Teil

Schmp.: nach Kofler, nicht korr. – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Leitung Dr. J. Zak. – *90-MHz-¹H-NMR-Spektren* und *22.5 MHz-¹³C-NMR-Spektren*: Jeol FX 90 Q. – *IR-Spektren*: Perkin Elmer IR 377.

2,4-Diethoxythiophen (**1c**)

15,2 g (0,66 mol) Na wurden in 120 ml absol. EtOH eingetragen und unter Rückflußkochen zum Ethylat umgesetzt. Dann wurden 40 g (0,165 mol) **1d** in 160 ml absol. Dioxan, 8 g CyO-Pulver (in einer Planetenmühle 2 h unter Cyclohexan gemahlen, bei 100° i. Vak. getrocknet und granuliert) und 0,8 g NaI zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 90 h unter N₂ und Rühren unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 500 ml H₂O versetzt, über Hyflo filtriert und mit Petrolether nachgewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Petrolether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 40 ml absol. Ether gelöst, unter N₂ auf –60° gekühlt und 38 ml 1,6n-BuLi-Lösung in n-Hexan (0,061 mol) innerhalb 10 min bei einer Temp. unter –45° zugetropft. Nach weiteren 20 min bei –60° wurde auf H₂O gegossen, ausgeethert, die Etherphase gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft (Badtemp. unter 50°). Der Rückstand wurde i. Feinvak. über eine Drehbandkolonne fraktioniert. Der Vorlauf (3,35 g) bestand aus Thiophen, 2-Ethoxy- und 3-Ethoxy-thiophen. Ausb. an **1c**: 5 g (18 % d. Th.) farbloses Öl, Sdp.: 52°/0,25 mm, n_D²⁰: 1,5170; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5,90 (d, 1H, J = 1,96 Hz, 5-Th); 5,37 (d, 1H, J = 1,96 Hz, 3-Th); 3,80–4,13 (m, 4H, –OCH₂–); 1,27–1,44 (m, 6H, –CH₂CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 163,5 (s, C-2Th), 154,2 (s, C-4Th), 98,4 (d, C-3Th), 82,9 (d, C-5Th), 68,8 (t, 2–OCH₂–), 64,6 (t, 4–OCH₂–), 14,6 (q, 2–CH₃ u. 4–CH₃). IR (fl): 3120 (w, C-H arom.), 2980, 2920 (s, C-H aliph.), 1560 (s), 1380 (s), 1350 (s), 1210 (s), 1160 (s), 1030 cm^{–1} (s). C₈H₁₂O₂S (172,24) Ber.: C 55,8 H 7,02; Gef.: C 55,9 H 7,21. **1c** ist äußerst oxidationsempfindlich und instabil gegen Säuren!

Folgende Daten für die Verbindungen **1e** und **1f** wurden erhalten:

4-Brom-2-ethoxythiophen (1e): farbloses Öl, Sdp.: 93°/10 mm, n_D²⁰: 1,5634; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6,43 (d, 1H, J = 1,7 Hz, 5-Th), 6,10 (d, 1H, J = 1,7 Hz, 3-Th), 3,85–4,10 (q, 2H, –OCH₂–), 1,15–1,40 (t, 3H, –CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 165,0 (s, C-2Th), 108,6 (d, C-5Th), 107,3 (d, C-3Th), 106,8 (s, C-4Th), 69,2 (t, –OCH₂–), 14,4 (q, –CH₃); IR (fl): 3100 (m, C-H arom.), 2970, 2920 (m, C-H aliph.), 1530 (s), 1460 (s), 1380 (s), 1200 (s), 1170 (s), 1030 (s), 810 cm^{–1} (s).

2-Brom-4-ethoxythiophen (1f): ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6,72 (d, 1H, J = 1,71 Hz, 5-Th), 6,10 (d, 1H, J = 1,71 Hz, 3-Th), 3,90–4,15 (q, 2H, –OCH₂–), 1,24–1,46 (t, 3H, –CH₃).

E-1-(3-Methoxy-2-thienyl)-3-(4-chlorphenyl)-2-propen-1-on (3c)

Eine Lösung von 29,06 g (0,145 mol) *trans*-4-Chlorzimtsäurechlorid (**2c**) in 150 ml absol. CHCl_3 wurde bei 0° mit 37,65 g (0,145 mol) SnCl_4 in 50 ml absol. CHCl_3 versetzt. Zu diesem Gemisch wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 15 g (0,131 mol) **1a** so schnell zugetropft, daß die Temp. dabei nicht über 8° stieg (ca. 45 min). Anschließend wurde noch 20 min bei 5° gerührt, auf RT kommen gelassen, mit verd. HCl hydrolysiert, mit CH_2Cl_2 versetzt und einige min geschüttelt (die Zugabe von einigen ml Aceton erleichterte die Auflösung des schwerlöslichen Komplexes). Die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2N-NaOH und H_2O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus EtOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 32,2 g (88 % d.Th.). **3c**: gelbbraune Kristalle, Schmp. 133–135° (EtOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,70 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7,52 u. 7,30 (AB-System, $J = 8,7$ Hz, 4H, Ph), 7,52 u. 6,85 (AB-System, $J = 6,0$ Hz, 2H, Th), 4,00 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 181,6 (s, C=O), 160,2 (s, C-3Th), 140,8 (d, C-3), 135,8 (s, C-1Ph), 133,9 (s, C-4Ph), 133,5 (d, C-5Th), 129,5 (2d, C-2Ph u. C-6Ph)*, 129,1 (2d, C-3Ph u. C-5Ph)*, 124,7 (d, C-2), 123,8 (s, C-2Th), 116,4 (d, C-4Th), 59,1 (q, $-\text{OCH}_3$); IR (KBr): 3080 (m, C-H arom.), 2925 (w, C-H aliph.), 1635 (s, C=O), 1570 (s), 1560 (s), 1520 (s), 1480 (m), 1450 (m), 1420 (s), 1395 (s), 1380 (s), 1200 (s), 1075 (s), 1000 (s), 975 (s), 815 (s), 805 (s), 765 (s), 745 (s), 715 cm^{-1} (s); $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}$ (278,75) Ber.: C 60,3 H 3,98; Gef.: C 60,1 H 4,02.

E-1-(3,4-Dimethoxy-2-thienyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (3d)

1 g (6,94 mmol) 3,4-Dimethoxythiophen (**1b**) und 1,5 g (7,63 mmol) **2b** wurden in 10 ml absol. CHCl_3 vorgelegt, auf 0° gekühlt und innerhalb 20 min 1,99 g (7,63 mmol) SnCl_4 in 10 ml absol. CHCl_3 zugetropft, wobei die Temp. unter 10° gehalten wurde. Anschließend wurde 30 min bei RT nachgerührt, das Reaktionsgemisch auf 50 ml 2N-HCl gegossen und wie **3c** aufgearbeitet. Ausb. 1,5 g (71 %) **3d**, hellgelbe Kristalle, Schmp. 98–100° (MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,89 u. 7,55 (AB-System, $J = 16$ Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7,59 u. 6,91 (AB-System, $J = 8,7$ Hz, 4H, Ph), 6,56 (s, 1H, Th), 4,01 (s, 3H, Th3- OCH_3), 3,82 (s, 3H, Th4- OCH_3 *), 3,80 (s, 3H, Bz- OCH_3 *). IR (KBr): 2940 (w, C-H aliph.), 1640 (s, C=O), 1590 (s), 1570 (s), 1510 (s), 1490 (s), 1420 (s), 1400 (s), 1300 (s), 1290 (s), 1250 (s), 1210 (s), 1170 (s), 820 cm^{-1} (s). $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (304,36) Ber.: C 63,1 H 5,30; Gef.: C 63,3 H 5,33.

E-1-(3,5-Diethoxy-2-thienyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (3e)

Eine Lösung von 3,76 g (19,1 mmol) **2b** in 20 ml absol. Benzol wurde bei 6° mit 4,98 g (19,1 mmol) SnCl_4 in 10 ml absol. Benzol versetzt. Unter N_2 -Spülung wurden bei 6° innerhalb 20 min 3 g (17,4 mmol) **1e** in 20 ml absol. Benzol zugetropft. Nach Ende der Zugabe wurde auf 15° kommen gelassen, auf 30proz. HCl gegossen, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (6,75 g) wurde über Kieselgel filtriert (Benzol/Ether 7 : 1), eingedampft und das verbleibende Produkt (3,85 g) sc aufgetrennt (160 g Kieselgel, Benzol/Ether 7 : 1). Ausb. 0,78 g (13 %) **3e**, gelbe Kristalle, Schmp. 120–122° (MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,70 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7,52 u. 6,89 (AB-System, $J = 8,8$ Hz, 4H, Ph), 6,01 (s, 1H, Th), 3,94–4,31 (m, 4H, $-\text{OCH}_2-$), 3,81 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 1,29–1,65 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). IR (KBr): 3090 (w, C-H arom.), 2970 (m, C-H aliph.), 1630 (s, C=O), 1600 (s), 1555 (s), 1510 (s), 1480 (s), 1450 (s), 1430 (s), 1245 (s), 1215 (s), 1190 (s), 1020 (s), 820 (s), 760 cm^{-1} (s); $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ (332,42) Ber.: C 65,0 H 6,06; Gef.: C 64,8 H 5,95.

E-1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-phenyl-2-propen-1-on (4a)

In eine Lösung von 5 g (20,47 mmol) **3a**¹¹⁾ in 50 ml absol. CH_2Cl_2 wurden bei 0–5° innerhalb 30 min 5,13 g (20,47 mmol) BBr_3 in 30 ml absol. CH_2Cl_2 zugetropft. Nach weiteren 30 min bei 5° wurden 100

ml MeOH und 10 ml konz. HCl zugegeben und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf H₂O gegossen, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 3,35 g (71 % d. Th.) **4a**, zitronengelbe Nadeln, Schmp. 80–82° (Petrolether); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11,95 (s, mit D₂O austauschbar, 1H, –OH), 7,72 u. 6,79 (AB-System, J = 16 Hz, 2H, –CH=CH–), 7,05–7,50 (m, 6H, Ph, 2-Th), 6,60 (AB-System, B-Teil, J = 5,3 Hz, 1H, 3-Th); IR (KBr): 3100 (m, C-H arom.), 1635 (s, C=O), 1570 (s), 1360 (s), 1190 (s), 970 (s), 770 (s), 695 cm⁻¹ (s); C₁₃H₁₀O₂S (230,28) Ber.: C 67,8 H 4,38; Gef.: C 67,9 H 4,37.

E-1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (4b)

A) Durch Etherspaltung von 3b

In eine Lösung von 10 g (36,45 mmol) **3b**¹¹⁾ in 50 ml absol. CH₂Cl₂ wurden bei 0° 9,13 g (36,45 mmol) BBr₃ in 50 ml absol. CH₂Cl₂ unter Rühren innerhalb 30 min zugetropft. Nach 30 min bei 0° wurde mit 200 ml MeOH versetzt und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde auf 500 ml H₂O gegossen, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus MeOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert: 7,70 g **4b**. Durch Einengen der Mutterlauge konnten weitere 1,43 g **4b** gewonnen werden. Ausb. 9,13 g (96 % d. Th.) gelbe Nadeln, Schmp. 103–104° (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12,1 (s, 1H, –OH), 7,86 u. 6,86 (AB-System, J = 16 Hz, 2H, –CH=CH–), 7,78 u. 6,92 (AB-System, J = 8,7 Hz, 4H, Ph), 7,45 u. 6,80 (AB-System, J = 5,3 Hz, 2H, Th), 3,81 (s, 3H, –OCH₃); IR (KBr): 3100 (w, C-H arom.), 2920 (m, C-H aliph.), 1630 (s, C=O), 1600 (s), 1560 (s), 1510 (s), 1250 (s), 1190 (s), 1170 (s), 825 (s), 670 cm⁻¹ (s); C₁₄H₁₂O₃S (260,31) Ber.: C 64,6 H 4,65; Gef.: C 64,6 H 4,66.

B) Durch Aldolkondensation aus 5

0,5 g (3,52 mmol) 1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-ethan-1-on (**5**) und 0,5 g (3,67 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd (**6**) wurden in 5 ml EtOH gelöst, mit 0,6 g (10,69 mmol) KOH in 2 ml H₂O versetzt und einen Monat stehengelassen. Anschließend wurde mit verd. HCl angesäuert, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1N-NaOH extrahiert. Die NaOH-Phase wurde mit konz. HCl angesäuert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit H₂O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (0,5 g) wurde aus MeOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 100 mg (11 % d. Th.) **4b**; gelbe Nadeln, Schmp. 103–104°; identisch mit dem Produkt nach Verfahren A.

E-1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-(4-chlorphenyl)-2-propen-1-on (4c)

In eine Lösung von 5 g (17,94 mmol) **3c** in 50 ml absol. CH₂Cl₂ wurden bei 0° 4,50 g (17,94 mmol) BBr₃ in 50 ml absol. CH₂Cl₂ innerhalb 30 min getropft. Nach weiteren 30 min bei 5° wurde auf H₂O gegossen, mit HCl schwach angesäuert und einige min gerührt. Dann wurde aus dem Gemisch das CH₂Cl₂ abgezogen, das ausgefallene Produkt mehrmals mit H₂O gewaschen und i. Vak. bei 90° getrocknet. Der Rückstand wurde aus EtOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 4,18 g (88 % d. Th.) **4c**, gelbe Nadeln, Schmp. 154–156° (EtOH); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 11,2–12,0 (s, sehr breit, mit D₂O austauschbar, 1H, –OH), 7,88 u. 6,87 (AB-System, J = 5,3 Hz, 2H, Th), 7,76 u. 7,49 (AB-System, J = 8,7 Hz, 4H, Ph), 7,72 (s, 2H); ¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 181,8 (s, C=O), 161,7 (s, C-3Th), 140,3 (d, C-3), 134,9 (s, C-1Ph), 134,6 (d, C-5Th), 133,5 (s, C-4Ph), 129,9 (d, C-2Ph u. C-6Ph)*, 128,9 (d, C-3Ph u. C-5Ph)*, 124,2 (d, C-2), 120,7 (d, C-4Th), 118,6 (s, C-2Th); IR (KBr): 3090 (w, C-H arom.), 1635 (s, C=O), 1580 (s), 1570 (s), 1480 (s), 1440 (s), 1400 (s),

1390 (s), 1360 (s), 1190 (s), 970 (s), 810 (s), 780 (s), 710 cm^{-1} (s); $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$ (264,73) Ber.: C 59,0 H 3,43; Gef.: C 59,1 H 3,45.

E-1-(3-Hydroxy-4-methoxy-2-thienyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (4d)

Zu einer Lösung von 0,9 g (2,96 mmol) **3d** in 25 ml absol. CH_2Cl_2 wurden bei 0–5° innerhalb 10 min 0,74 g (2,96 mmol) BBr_3 in 5 ml absol. CH_2Cl_2 zugetropft. Nach weiteren 10 min bei 0° wurden 50 ml MeOH zugesetzt und 5 min unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml H_2O gegossen, die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H_2O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (0,85 g) wurde aus Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0,6 g (70 % d. Th.) **4d**, gelbe Kristalle, Schmp. 139–140° (Petrolether); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11,3–12,0 (s, sehr breit, mit D_2O austauschbar, 1H, –OH), 7,85 u. 6,80 (AB-System, J = 16 Hz, 2H, –CH=CH–), 7,56 u. 6,91 (AB-System, J = 8 Hz, 4H, Ph), 6,48 (s, 1H, Th), 3,86 (s, 3H, Th– OCH_3^*), 3,80 (s, 3H, Bz– OCH_3^*); IR (KBr): 3100 (w, C–H arom.), 2920 (w, C–H aliph.), 1630 (s, C=O), 1600 (s), 1550 (s), 1510 (s), 1480 (s), 1250 (s), 1170 (s), 1020 (s), 820 cm^{-1} (s); $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (290,33) Ber.: C 62,1 H 4,86; Gef.: C 61,9 H 4,86.

E-1-(5-Ethoxy-3-hydroxy-2-thienyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (4e)

In eine Lösung von 600 mg (1,80 mmol) **3e** in 10 ml absol. CH_2Cl_2 wurden bei 0–5° innerhalb 15 min 452 mg (1,80 mmol) BBr_3 in 10 ml absol. CH_2Cl_2 getropft. Anschließend wurde noch 10 min bei 0° gerührt, 50 ml 10proz. methanol. HCl zugegeben und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde auf 150 ml H_2O gegossen, ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (400 mg) wurde aus Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 200 mg (36 % d. Th.) gelbe Kristalle, Schmp. 114–116° (Petrolether); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,75 u. 6,61 (AB-System, J = 15,4 Hz, 2H, –CH=CH–), 7,55 u. 6,92 (AB-System, J = 8,8 Hz, 4H, Ph), 5,95 (s, 1H, Th), 4,08–4,31 (q, 2H, – OCH_2 –), 3,85 (s, 3H, – OCH_3), 1,40–1,55 (t, 3H, – CH_2CH_3); IR (KBr): 2920 (w, C–H aliph.), 1630 (s, C=O), 1600 (s), 1560 (s), 1510 (s), 1480 (s), 1460 (s), 1420 (s), 1390 (s), 1245 (s), 1170 (s), 1030 (s), 820 cm^{-1} (s); $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (304,36) Ber.: C 63,1 H 5,30; Gef.: C 63,3 H 5,28.

2-Chlor-5-methoxythiophen (8a)

A) Durch Methoxyaustausch an 7c

Eine Methyllösung aus 13,7 g (0,597 mol) Na und 370 ml absol. MeOH wurde mit 44,7 g (0,183 mol) 5-Chlor-2-iodthiophen (**7c**), 17,6 g CuO-Pulver und 189 mg KI versetzt und unter Rühren und N_2 70 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde über Hyflo filtriert, mit etwas H_2O und CH_2Cl_2 nachgespült, auf H_2O gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine kurze Vigreuxkolonne i. Wasserstrahlvak. destilliert. Ausb. 14,9 g (55 % d. Th.) **8a**, farbloses Öl, n_D^{20} : 1,5428, Sdp. 62–64°/11 mm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6,45 u. 5,87 (AB-System, J = 4,7 Hz, 2H, Th), 3,77 (s, 3H, – OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 163,5 (s, C-2), 123,3 (d, C-4), 115,8 (s, C-5), 103,2 (d, C-3), 60,0 (q, – OCH_3); IR (fl): 3100 (w, C–H arom.), 3000, 2980, 2900, 2820 (m, C–H aliph.), 1545 (s), 1480 (s), 1420 (s), 1230 (s), 1215 (s), 1200 (s), 1060 (s), 1000 (s), 970 (s), 755 cm^{-1} (s); $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClOS}$ (148,61) Ber.: C 40,4 H 3,39; Gef.: C 40,3 H 3,24.

B) Aus 9 durch Lithiierung und Chlorierung

In eine Lösung von 38,6 g (0,34 mol) 2-Methoxythiophen (**9**) in 175 ml absol. Ether wurden bei 0° 248 ml 1,5n-BuLi-Lösung in Ether innerhalb ca. 45 min unter N_2 zugetropft. Dann wurde 30 min unter Rückfluß erhitzt, wieder auf 0° gekühlt, 72 g (0,468 mol) CCl_4 in 50 ml absol. Ether innerhalb 45 min

zugetropft und anschließend bei RT 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf H₂O gegossen, mit AcOH angesäuert, über Hyflo filtriert, die wäßrige Phase ausgeethert, die vereinigten Etherphasen mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine kurze Vigreuxkolonne vakuumdest. Ausb. 15,0 g (30 % d. Th.) **8a**; identisch mit dem Produkt nach Verfahren A.

C) Durch Methoxyaustausch an **7b**

In eine Methyllatlösung aus 7 g (0,3 mol) Na und 100 ml absol. MeOH wurden 20 g (0,1 mol) **7b**, 4 g CuO-Pulver und 50 mg NaI zugegeben und das Reaktionsgemisch 120 h unter N₂ und Rühren rückflußgeköcht. Es wurde wie bei Verfahren A aufgearbeitet. Der Rückstand (10 g) bestand lt. ¹H-NMR aus **7b** und **8a** im Verhältnis ~ 1 : 1. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

2-tert.-Butoxy-5-chlorthiophen (**8b**)

In eine Lösung von 65,8 g (0,43 mol) **7a** in 250 ml absol. Ether, wurden innerhalb 30 min 300 ml 1,5n-BuLi-Lösung in Ether bei -20° unter N₂ getropft. Anschließend wurde 2 h bei -20° gerührt und 275 ml ether. MgBr₂-Lösung (aus 13,75 g (0,566 mol) Mg-Spänen und 82,5 g (0,516 mol) Br₂) bei -20° innerhalb 5 min zugetropft und 30 min bei RT gerührt. Dann wurden bei 0° 70,32 g (0,36 mol) Perbenzoesäure-tert.-butylester in 90 ml absol. Ether innerhalb 45 min zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wäßrige Phase ausgeethert. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 25 g KOH in 150 ml MeOH 30 min unter Rückfluß erhitzt, mit H₂O verdünnt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde i. Feinvak. über eine kurze Vigreuxkolonne fraktioniert. Das Produkt zersetzte sich beim Destillieren teilweise. Ausb. 23,3 g (34 % d. Th.) **8b**, farbloses Öl, n_D^{20} : 1,5125, Sdp. 63–68°/1 mm; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6,56 u. 6,14 (AB-System, J = 4 Hz, 2H, Th), 1,37 (s, 9H, tert.-Butoxy); IR (fl): 3100 (w, C-H arom.), 2980, 2940 (s, C-H aliph.), 1550 (s), 1460 (s), 1390 (s), 1370 (s), 1190 (s), 1060 (s), 845 (s), 787 cm⁻¹ (s); C₈H₁₁ClOS (190,69) Ber.: C 50,4 H 5,81; Gef.: C 49,5 H 5,64.

Acylierung von **8b**

In eine Lösung von 1,36 g (17,28 mmol) Acetylchlorid in 10 ml absol. CHCl₃ wurden bei 0° 4,50 g (17,28 mmol) SnCl₄ in 10 ml absol. CHCl₃ innerhalb 5 min getropft. Dann wurden 3 g (15,73 mmol) **8b** in 15 ml absol. CHCl₃ bei 5° zugetropft, 5 min bei RT nachgerührt, auf kalte 1N-HCl gegossen und die wäßrige Phase mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (2,0 g) bestand laut ¹H-NMR-Spektrum aus 5-Chlor-2-thienylacetat (**8c**). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6,70 u. 6,49 (AB-System, J = 4,7 Hz, 2H, Th), 2,27 (s, 3H, -COCH₃).

E-1-(5-Chlor-2-methoxy-3-thienyl)-3-phenyl-2-propen-1-on (**10a**)

Eine Lösung von 8,51 g (51,1 mmol) **2c** in 60 ml absol. CHCl₃ wurde bei 0–5° mit 13,3 g (51,1 mmol) SnCl₄ in 60 ml absol. CHCl₃ versetzt und anschließend bei 20–25° innerhalb 30 min 6,9 g (46,4 mmol) **8a** zugetropft. Nach 30 min Rühren bei RT wurde nach der für **3b** angegebenen Vorschrift aufgearbeitet. Ausb. 8,4 g (65 % d. Th.) **10a**, perlfarbene Nadeln, Schmp. 93° (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,25–7,92 (m, 7H, Ph, -CH=CH-), 7,14 (s, 1H, Th), 3,96 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 182,1 (s, C=O), 168,6 (s, C-2Th), 142,7 (d, C-3), 135,1 (s, C-1Bz), 130,9 (d, C-4Bz), 128,8 (d, C-2Bz u. C-6Bz)*, 128,2 (d, C-3Bz u. C-5Bz)*, 125,6 (d, C-2)**, 124,6 (d, C-4Th)**, 122,3 (s, C-3Th), 115,3 (s, C-5Th), 62,4 (q, -OCH₃); C₁₄H₁₁ClO₂S (278,75) Ber.: C 60,3 H 3,98; Gef.: C 60,5 H 4,01.

E-1-(5-Chlor-2-methoxy-3-thienyl)-3-(4-chlorphenyl)-2-propen-1-on (**10b**)

Aus 17,86 g (88,8 mmol) **2b**, 23,14 g (88,8 mmol) SnCl_4 und 12 g (80,75 mmol) **8a** nach der für **10a** angegebenen Vorschrift. Ausb. 18,7 g (74 % d. Th.) **10b**, gelbliche Kristalle, Schmp. 152–154° (EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,18–7,90 (m, 7H, Ph, Th, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 182,0 (s, C=O), 168,9 (s, C-2Th), 141,5 (d, C-3), 136,0 (s, C-1Ph), 133,7 (s, C-4Ph), 129,5 (d, C-2Ph u. C-6Ph)*, 129,1 (d, C-3Ph u. C-5Ph)*, 125,6 (d, C-2)**, 125,2 (d, C-4Th)**, 122,2 (s, C-3Th), 115,6 (s, C-5Th), 62,5 (q, $-\text{OCH}_3$); IR (KBr): 3090 (w, C-H arom.), 2915 (w, C-H aliph.), 1645 (s, C=O), 1600 (s), 1530 (s), 1490 (s), 1400 (s), 1380 (s), 1240 (s), 1150 (s), 810 cm^{-1} (s); $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}$ (313,20) Ber.: C 53,6 H 3,22; Gef.: C 53,9 H 3,26.

E-1-(5-Chlor-2-methoxy-3-thienyl)-ethan-1-on (**11**)

Eine Lösung von 0,58 g (7,39 mol) Acetylchlorid in 5 ml absol. CHCl_3 wurde bei 0° mit 1,93 g (7,39 mmol) SnCl_4 in 3 ml absol. CHCl_3 versetzt. Zu diesem Gemisch wurde unter Rühren und Kühlen 1 g (6,73 mmol) **8a** innerhalb 20 min bei 0–5° zugetropft. Nach 15 min bei RT wurde der dunkelrote Komplex durch Schütteln mit 80 ml 2N-HCl zerstört und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (1,2 g) wurde durch SC (50 g Kieselgel, Benzol/Ether 7 : 1) gereinigt. Ausb. 0,64 g (50 % d. Th.) **11**; farblose Kristalle, Schmp. 44°; Sdp. 110°/0,25 mm; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,03 (s, 1H, Th), 4,01 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2,40 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 190,1 (s, $-\text{CO}-$), 168,8 (s, C-2Th), 124,7 (d, C-4Th), 121,6 (s, C-3Th), 114,9 (s, C-5Th), 61,9 (q, $-\text{OCH}_3$), 29,6 (q, $\text{CO}-\text{CH}_3$); IR (KBr): 3100 (w, C-H arom.), 2920 (w, C-H aliph.), 1645 (s, C=O), 1540 (s), 1500 (s), 1450 (m), 1440 (m), 1390 (s), 1255 (s), 1210 (s), 1005 (m), 990 (s), 960 (s), 880 (s), 840 (s), 585 cm^{-1} (s); $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$ (190,65) Ber.: C 44,1 H 3,70; Gef.: C 43,9 H 3,78.

E-1-(5-Chlor-2-hydroxy-3-thienyl)-3-phenyl-2-propen-1-on (**12a**)

In eine Lösung von 2,5 g (8,97 mmol) **10a** in 25 ml absol. CH_2Cl_2 wurden bei 0–5° 2,25 g (8,97 mmol) BBR_3 in 25 ml absol. CH_2Cl_2 innerhalb 30 min zugetropft. Nach 30 min bei 0° wurde auf H_2O gegossen, mit HCl schwach angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 2,0 g (84 % d. Th.) **12a**; rote Kristalle. Für die Analyse wurde aus Diisopropylether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. 148–150° (Zers.); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12,20–13,0 (s, sehr breit, mit D_2O austauschbar, 1H, $-\text{OH}$), 7,84 u. 6,81 (AB-System, $J = 16$ Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7,37–7,65 (m, 5H, Ph), 6,70 (s, 1H, Th); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 196,5 (s, C=O-2Th), 166,4 (s, C-1), 142,9 (d, C-3), 134,7 (s, C-1Ph), 130,8 (d, C-4Ph), 129,1 (d, C-2Ph u. C-6Ph)*, 128,3 (d, C-3Ph u. C-5Ph)*, 124,7 (s, C-3Th), 119,4 (s, C-5Th), 117,6 (d, C-2)**; 116,4 (d, C-4Th)**; $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$ (264,73) Ber.: C 59,0 H 3,43; Gef.: C 59,1 H 3,46.

E-1-(5-Chlor-2-hydroxy-3-thienyl)-3-(4-chlorphenyl)-2-propen-1-on (**12b**)

In eine Lösung von 10 g (31,9 mmol) **10b** in 200 ml absol. CH_2Cl_2 wurde eine Lösung von 8 g (31,9 mmol) BBR_3 in 100 ml absol. CH_2Cl_2 innerhalb 30 min unter Rühren bei 0–5° getropft. Nach weiteren 10 min bei 0° wurde auf Eiswasser gegossen, die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand war chromatographisch reines **12b**, Ausb. 9,0 g (94 % d. Th.). Rote Kristalle. Für die Analyse wurde aus Ether mit Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. 175–177° (Zers.). (Ether); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12,70–13,90 (s, sehr breit, mit D_2O austauschbar, 1H, $-\text{OH}$), 7,69 u. 6,71 (AB-System, $J = 16$ Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7,44 (s, 4H, Ph), 6,63 (s, 1H, Th); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 196,7 (s, C=O-2Th),

166,0 (s, C-1), 141,3 (d, C-3), 137,0 (s, C-1Ph), 133,4 (s, C-4Ph), 129,4 (d, C-2Ph, C-3Ph, C-5Ph, C-6Ph), 125,8 (s, C-3Th), 120,0 (s, C-5Th), 118,3 (d, C-2)*, 116,3 (d, C-4Th)*,; IR (KBr): 3080 (w, C-H arom.), 1630 (s, C=O), 1595 (s), 1580 (s), 1530 (s), 1350 (s), 1250 (s), 1090 (s), 900 (s), 810 cm⁻¹ (s); C₁₃H₈Cl₂O₂S (299,17) Ber.: C 52,2 H 2,70; Gef.: C 52,3 H 2,73.

Biologische Untersuchungen: Material und Methodik

Herkunft von Zellen und Viren vgl.¹¹. Rhino-, Polio- und Coxsackieviren wurden in HeLa Ohio Zellen vermehrt, Echovirus Typ 9 in GMk Zellen¹². Die Vergleichssubstanz Ro 09-0410 (C) wurde freundlicherweise von F. Hoffmann-La Roche, Basel, zur Verfügung gestellt. Alle Substanzen wurden in DMSO gelöst, im Zellkulturmedium verdünnt und mittels Ultraschall gut suspendiert.

Virus-Hemm-Test (Tab. 1): Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK), der minimalen toxischen Konzentration (MTK) und die Berechnung des „Virus Rating“¹³ vgl.¹¹. Im wesentlichen wurde die Hemmung des Virus-induzierten zytopathischen Effekts durch verschiedene Substanzkonz. beobachtet und mit den entsprechenden Kontrollen verglichen.

Literatur

- 1 11. Mitt.: D. Binder, C. R. Noe, H. Kollmann und B. Rosenwirth, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 40 (1985).
- 2 D. J. Bauer, J. W. T. Selway, J. F. Batchelor, M. Tisdale, I. C. Caldwell und D. A. B. Young, Nature (London) 292, 369 (1981).
- 3 H. Ishitsuka, C. Ohsawa, T. Ohiwa, I. Umeda und Y. Suhara, Antimicrob. Agents Chemother. 22, 611 (1982).
- 4 H. Ishitsuka, Y. T. Ninomiya, C. Ohsawa, M. Fujii und Y. Suhara, Antimicrob. Agents Chemother. 22, 617 (1982).
- 5 H. J. Eggers und I. Tamm, Nature (London) 197, 1327 (1963).
- 6 J. H. Wikel, C. J. Paget, D. C. DeLong, J. D. Nelson, C. Y. E. Wu, J. W. Paschal, A. Dinner, R. J. Tempelton, M. O. Chaney, N. D. Jones und J. W. Chamberlin, J. Med. Chem. 23, 368 (1980).
- 7 C. D. DeLong and S. E. Reed, J. Infect. Dis. 141, 87 (1980).
- 8 S. Gronowitz, Acta Chem. Scand. 1959, 1045.
- 9 C. G. Overberger und J. Lal, J. Am. Chem. Soc. 73, 2956 (1951).
- 10 D. Binder, C. R. Noe, W. Bilek und M. Kubjacek, Arch. Pharm. 314, 228 (1981).
- 11 G. Henrio, J. Morel und P. Pastour, Tetrahedron 33, 191 (1977); G. Henrio und J. Morel, Tetrahedron Lett. 25, 2167 (1974).
- 12 B. Rosenwirth und H. J. Eggers, Virology 123, 102 (1982).
- 13 R. W. Sidwell in Chemotherapy of Infectious Disease, Chapter 3, p. 31, H. H. Gadebusch Ed., CRC Press, Cleveland, Ohio (1976).