

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 20. Mitt.<sup>1)</sup>:

## Ein Thiophenanalogue des Leukotrien D<sub>4</sub> Antagonisten Ro 23-3544

Dieter Binder\*, Andreas Koch, Franz Rovenszky

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

Heimo Stroißnig

Hafslund Nycomed Pharma AG, St. Peterstraße 25, A-4021 Linz

Eingegangen am 16. Dezember 1991

Die Herstellung von 6-Acetyl-7-[[5-(5-acetyl-4-hydroxy-3-propyl-2-thienyloxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonsäure (**1**), einem Thiophenanalogue des Leukotrienantagonisten Ro 23-3544 (**A**), wird beschrieben. Die Verbindung zeigt keine Hemmung der Leukotrien D<sub>4</sub> induzierten Bronchokonstriktion am narkotisierten Meerschweinchen.

**Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, XX: A Thiophene Analogue of the Leukotrien D<sub>4</sub> Antagonist Ro 23-3544**

The synthesis of 6-Acetyl-7-[[5-(5-acetyl-4-hydroxy-3-propyl-2-thienyloxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylic acid (**1**), a thiophene analogue of the leukotrien antagonist Ro 23-3544, is described. Compound **1** shows almost no effect on leukotrien D<sub>4</sub> induced bronchoconstriction on anesthetized guinea pigs.

Hydroxy-propylacetophenonderivate stellen die erste Generation wirksamer Leukotrienantagonisten dar. In Ro 23-3544 (**A**)<sup>2)</sup> fand man den wirksamsten Vertreter dieser Gruppe. In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese und pharmakologischen Untersuchungen des entspr. Thiophenanalogs **1** berichtet.

### Chemischer Teil

**A** wurde nach einem einfachen Verfahren hergestellt<sup>2)</sup>, welches jedoch nicht unmittelbar auf **1** übertragbar ist. Aufgrund der besonderen Reaktivitäts- und Stabilitätsverhältnisse von mehrfach substituierten Hydroxythiophensystemen mußte ein geeignetes Herstellungsverfahren für den Thiophengrundkörper entwickelt werden.

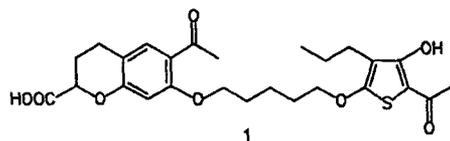
Für den Aufbau von **7** wurde eine modifizierte Thiophensynthese nach *Fiesselmann*<sup>3)</sup> verwendet. Die von uns gedachte Modifikation sollte ausgehend von **3**<sup>4)</sup> durch Acetalbildung mit Thioglycolsäureester und basische Cyclisierung zu **7** führen. Da **3** nur mit geringen Ausbeuten aus **2**<sup>5)</sup> erhältlich war und obendrein eine für die weitere Umsetzung zu geringe thermische Stabilität aufweist, wurde eine Umacetalisierung von **2** mit Thioglycolsäuremethylester und *p*-Toluensulfonsäure als Katalysator versucht. Das bei der Reaktion freiwerdende Methanol wurde durch Erhitzen

aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, wobei sich das gebildete Dithioacetal **5** unter diesen Bedingungen (90 °C) teilweise zu **4** und **6** umsetzte. Auf die Trennung des Gemisches konnte verzichtet werden, da es in guter Gesamtausbeute mit Natriummethylat zu **7** cyclisiert werden konnte.

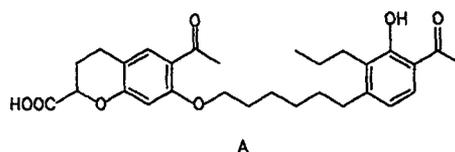
Durch die Umsetzung von **7** mit Sulfurylchlorid erhielt man, wie an ähnlichen Thiophenderivaten von *Corral*<sup>6)</sup> beschrieben, ein reaktives Edukt **8**, an das 1,5-Pentandiol in 5-Position des Thiophenkerns addiert werden konnte. Damit war eine Schlüsselverbindung **9** hergestellt, welche die für die Alkylierung an den Chromanteil **14** benötigte Pentyl-Seitenkette bereits enthielt.

Zum Abschluß des Aufbaus des Thiophenkörpers wurde die Carboxylgruppe nach *Corey*<sup>7)</sup> in die Acetylgruppe verwandelt. Dazu mußte zunächst die freie Hydroxygruppe durch Methylierung mit Dimethylsulfat geschützt werden, um eine Salzbildung beim Umsatz mit Methylsulfinylmethylanion zu verhindern. Das dabei erhaltene Methylsulfinylketon **11** konnte mit amalgamierten Aluminium zu **12** reduziert werden. Die Methyl-Schutzgruppe wurde im Molekül belassen, da sie als Schutzgruppe für die später erfolgende Alkylierung an den Chromanteil **14** fungieren sollte.

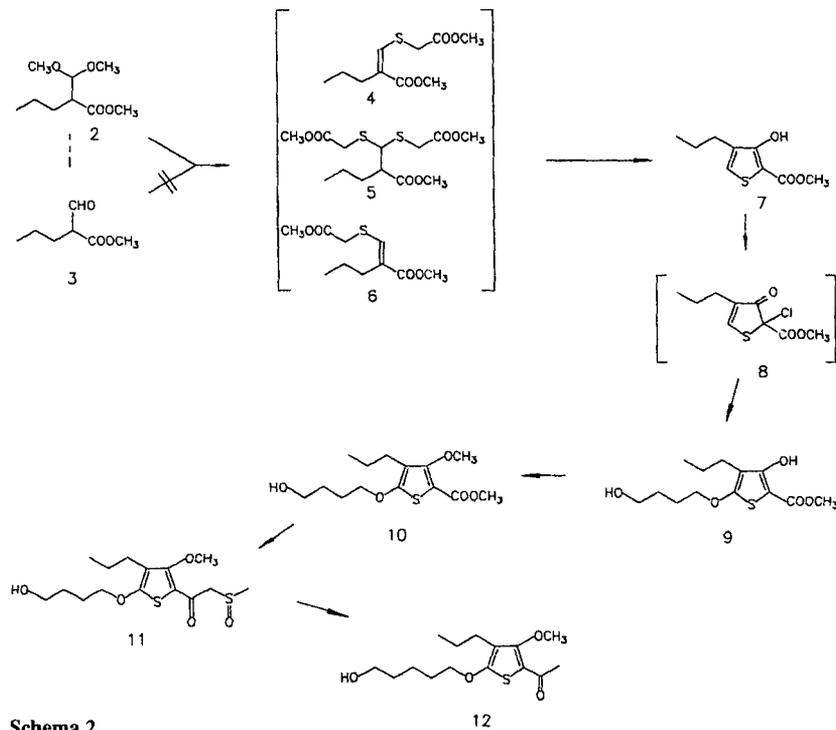
Damit war die Herstellung des Thiophen-Teils abgeschlossen.



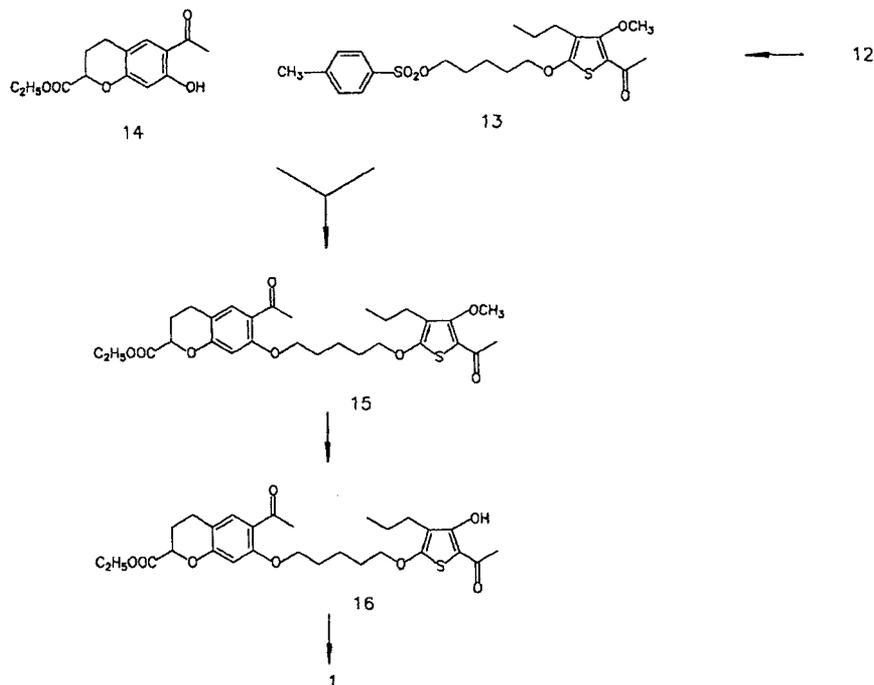
Schema 1



A



Schema 2



Schema 3

Das durch Tosylierung von 12 erhaltene 13 konnte mit dem Natriumsalz des Chromanteils 14 in einer *Williamson'schen* Ethersynthese zu 15 gekoppelt werden.

Die selektive Spaltung der Methoxygruppe neben den anderen Ethergruppen gelang mit LiI in Pyridin. Der so erhaltene Carbonsäureester 16 konnte dann mit wäßriger NaOH problemlos zu 1 hydrolysiert werden.

### Pharmakologische Untersuchungen

Das Thiophenanalogen 1 und Ro 23-3544 wurden auf ihre LTD<sub>4</sub>-antagonistische Wirkungen am Modell der LTD<sub>4</sub>-induzierten Bronchokonstriktion am narkotisierten Meer-schweinchen untersucht. Um indirekte Wirkungen von LTD<sub>4</sub> auszuschließen, wurden alle Tiere mit Indomethacin

(10 mg/kg i.v. zur Hemmung der Cyclooxygenase) und mit Propranolol (0.5 mg/kg i.v. zur Blockade der  $\beta$ -Rezeptoren) vorbehandelt. In Kontrollexperimenten steigerte LTD<sub>4</sub> (0.6  $\mu$ g/kg i.v.) den bronchialen Widerstand um 785% und senkte die Lungencompliance im Mittel um 59%. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, hemmte RO 23-3544 signifikant und dosisabhängig die LTD<sub>4</sub>-induzierte Bronchokonstriktion, während das Thiophenanalogue **1** keine signifikante Beeinflussung der LTD<sub>4</sub>-Wirkung zeigte.

### Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nach Kofler, nicht korrigiert. - Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Leitung: Dr. J. Zak. - NMR-Spektren: Joel FX 90Q; unsichere Zuordnungen von <sup>13</sup>C-Spektren sind mit \* gekennzeichnet.

6-Acetyl-7-[[5-(5-acetyl-4-hydroxy-3-propyl-2-thienyloxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonsäure (**1**)

5.7 g (0.011 Mol) **16** werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 30 ml 4N wässriger NaOH 3 h bei Raumtemp. gerührt. Ethanol wird i.Vak. entfernt und nach Zusatz von 200 ml Wasser mit 10 ml konz. HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Ethylacetatphasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, dann wird filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand (5.6 g) wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 3.65 g (68%), farblose Kristalle, Schmp. 78.5-81 °C (Diisopropylether). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.60 (s, 1H, Cr-H-5); 6.50 (s, 1H, Cr-H-8); 4.74 (dd, J<sub>1</sub> = 5.4 Hz, J<sub>2</sub> = 6.3 Hz, 1H, Cr-H-2), 4.22-3.90 (m, 4H, Th-O-CH<sub>2</sub>, Cr-O-CH<sub>2</sub>); 2.74-2.57 (m, 2H, Cr-H-4); 2.57 (s, 3H, Cr-COCH<sub>3</sub>); 2.50-2.28 (m, 4H, Cr-H-3, Th-CH<sub>2</sub>); 2.27 (s, 3H, Th-COCH<sub>3</sub>); 2.40-1.25 (m, 8H, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.88 (t, 3H, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-). - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 198.4 (s, Cr-C=O); 191.7 (s, Th-C=O); 173.2 (s, COOH); 167.6 (s, Th-C-3\*); 167.4 (s, Th-C-5\*); 158.8 (s, Cr-C-8a); 158.0 (s, Cr-C-7); 132.2 (d, Cr-C-5); 121.3 (s, Cr-C-4a); 113.8 (s, Th-C-5); 113.5 (s, Cr-C-6); 102.3 (s, Th-C-2); 100.5 (d, Cr-C-8); 73.6 (d, Cr-C-2); 73.4 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 68.2 (t, CH<sub>2</sub>-O-Cr); 31.6 (q, Cr-CO-CH<sub>3</sub>); 28.6 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 28.6 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-Cr); 26.2 (q, Th-CO-CH<sub>3</sub>); 24.6 (t, Cr-C-3); 24.3 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.6 (t, Cr-C-4); 22.1 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.5 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 13.6 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-). - C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>S (504.6) Ber. C 61.9 H 6.39 Gef. C 61.8 H 6.37.

3-Hydroxy-4-propylthiophen-2-carbonsäuremethylester (**7**)

243.7 g (1.28 Mol) **2** und 0.1 g *p*-Toluensulfonsäure werden in 297.2 g (2.8 Mol) Thioglycolsäuremethylester gelöst und auf 90 °C erhitzt. Das

gebildete Methanol wird unter N<sub>2</sub> kontinuierlich abdestilliert und das Reaktionsgemisch nach beendeter Reaktion i.Vak. eingedampft. Der Rückstand, 328.17 g eines Gemisches von **4**, **5** und **6** (etwa 1:3:1), wird in 1500 ml absol. Methanol gelöst und bei 10 °C mit 450 ml (2.43 Mol) 5.4 M Natriummethylatlösung versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, 3 h unter Rückfluß erhitzt und danach das Methanol weitgehend abdestilliert. Der verbleibende ölige Rückstand wird auf 1000 ml Eiswasser geleert, der sich abscheidende Feststoff wird abfiltriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Kristallinat wird in 500 ml Wasser suspendiert, mit 40 ml konz. HCl angesäuert und dreimal mit je 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausb. 132.4 g (52%) farblose Flüssigkeit, Kp. 60-65 °C/0.013 mbar. - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.68 (s, 1H, OH); 7.03 (s, 1H, Th-H-5); 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.54 (t, J = 7 Hz, 2H, Th-CH<sub>2</sub>); 1.91-1.45 (m, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-). - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.7 (s, C=O); 162.9 (s, Th-C-3); 133.3 (s, Th-C-4); 124.5 (d, Th-C-5); 103.3 (s, Th-C-2); 51.7 (q, OCH<sub>3</sub>); 28.8 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 21.9 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-); 13.5 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-). - C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S (200.3) Ber. C 54.0 H 6.04 Gef. C 53.9 H 6.01.

3-Hydroxy-5-(5-hydroxypentyl)oxy)-4-propylthiophen-2-carbonsäuremethylester (**9**)

145.0 g (0.72 Mol) **7** werden in 1 l absol. Dioxan gelöst, und unter Rühren werden 102.6 g (0.76 Mol) Sulfurylchlorid zugetropft. Es wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der ölige Rückstand, 2-Chlor-3-oxo-4-propyl-2,3-dihydrothiophen-2-carbonsäuremethylester (**8**), in 700 ml 1,5-Pentandiol aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird auf 70 °C erwärmt und 1 h bei dieser Temp. gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 1.5 l Wasser gegossen und die wässrige Phase viermal mit je 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit insgesamt 600 ml N NaOH extrahiert. Diese wird mit 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen, mit 150 ml konz. HCl angesäuert und das sich abscheidende Öl dreimal mit je 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden gut mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausb. 169.8 g (77%) rotes Öl, Kp. 115-120 °C / 0.001 mbar. - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.5 (s, breit, 1H, OH); 4.06 (t, 2H, J = 6.1 Hz, Th-O-CH<sub>2</sub>); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 2.39 (t, J = 7 Hz, 2H, Th-CH<sub>2</sub>); 1.84-1.41 (m, 9H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0.89 (t, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-). - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.7 (s, C=O); 164.9 (s, Th-C-3); 163.7 (s, Th-C-5); 113.1 (s, Th-C-4); 89.3 (s, Th-C-2); 73.2 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 62.2 (t, CH<sub>2</sub>-OH); 51.0 (q, OCH<sub>3</sub>); 32.0 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 28.7 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 24.8 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.9 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.6 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 13.4 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-). - C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S (302.3) Ber. C 55.61 H 7.33 Gef. C 55.75 H 7.36.

Tab. 1: Beeinflussung der LTD<sub>4</sub> (0.6  $\mu$ g/kg i.v.) induzierten Bronchoconstriction am narkotisierten Meerschweinchen ( $\Delta$  %, MW  $\pm$  S.D.: n = 3-5)

Substanz	Dosis	Resistance	Compliance
Lösungsmittel	1 ml/kg	+ 785% ( $\pm$ 140)	- 59% ( $\pm$ 16)
Verbindung 1	1 mg/kg i.v.	+ 686% ( $\pm$ 417)	- 44% ( $\pm$ 24)
	3 mg/kg i.v.	+ 573% ( $\pm$ 324)	- 52% ( $\pm$ 10)
	10 mg/kg i.v.	+ 438% ( $\pm$ 420)	- 59% ( $\pm$ 23)
RO 23-3544	1 mg/kg i.v.	+ 353% ( $\pm$ 85) *	- 64% ( $\pm$ 3)
	3 mg/kg i.v.	+ 239% ( $\pm$ 73) *	- 33% ( $\pm$ 7) *
	5 mg/kg i.v.	+ 120% ( $\pm$ 64) *	- 34% ( $\pm$ 10) *

*5-(5-Hydroxypentyl-3-methoxy-4-propylthiophen-2-carbonsäuremethylester (10)*

170.0 g (0.56 Mol) **9** werden in 800 ml absol. Aceton gelöst, mit 92.7 g (0.66 Mol) trockenem  $K_2CO_3$  versetzt, und unter Rühren werden 70.9 g (0.57 Mol) Dimethylsulfat bei Raumtemp. zugegeben. Es wird 4 h unter Rückfluß erhitzt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 800 ml Diethylether und 400 ml Wasser verteilt, die Etherphase abgetrennt und mit 100 ml N NaOH extrahiert. Die org. Phase wird über  $Na_2SO_4$ /Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausb. 160.1 g (90%) gelbe Flüssigkeit.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H, Th-O-CH<sub>2</sub>); 3.96 (s, 3H, Th-OCH<sub>3</sub>); 3.80 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 2.37 (t, J = 7 Hz, 2H, Th-CH<sub>2</sub>); 1.99-1.23 (m, 9H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 163.1 (s, C=O); 161.6 (s, Th-C-5, Th-C-3); 117.8 (s, Th-C-4); 100.9 (s, Th-C-2); 73.0 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 62.4 (q, Th-OCH<sub>3</sub>); 62.1 (t, CH<sub>2</sub>-OH); 51.2 (q, CO-OCH<sub>3</sub>); 32.1 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 28.8 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 25.5 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.2 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.1 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 13.7 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).  $C_{15}H_{24}O_5S$  (316.4) Ber. C 56.9 H 7.54.

*1-[5-(5-Hydroxypentyl-3-methoxy-4-propyl-2-thienyl)-2-methylsulfylethanon (11)*

65.7 g (1.50 Mol) Natriumhydriddispersion werden mit absol. Toluol vom Weißöl befreit und in 300 ml absol. Dimethylsulfoxid eingetragen. Die Suspension wird auf 70 °C erhitzt, 1 h bei dieser Temp. gerührt und danach auf 10 °C gekühlt. Diese Lösung wird mit 300 ml absol. Tetrahydrofuran verdünnt und unter Rühren eine Lösung von 159.0 g (0.50 Mol) **10** in 500 ml absol. Tetrahydrofuran zugegeben. Es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, danach auf 2 l kaltes Wasser geleert und mit konz. HCl auf pH 4 angesäuert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 300 ml  $CH_2Cl_2$  extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus 200 ml Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 128.1 g (70%) farblose Kristalle, Schmp. 86.5-87.5 °C (Ethylacetat).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.53/4.16 (AB, J = 13.5 Hz, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-SO); 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H, Th-O-CH<sub>2</sub>); 3.99 (s, 3H, Th-OCH<sub>3</sub>); 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 2.77 (s, 3H, SO-CH<sub>3</sub>); 2.44 (t, J = 7 Hz, 2H, Th-CH<sub>2</sub>); 2.06 (s, 1H, OH); 2.05-1.25 (m, 8H, Th-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 180.6 (s, C=O); 169.1 (s, Th-C-5); 161.8 (s, Th-C-3); 117.5 (s, Th-C-4); 114.1 (s, Th-C-2); 73.2 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 63.7 (t, -CH<sub>2</sub>-SO); 61.9 (q, Th-OCH<sub>3</sub>); 63.9 (t, -CH<sub>2</sub>-OH); 39.5 (t, SO-CH<sub>3</sub>); 31.9 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 28.5 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 25.9 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.0 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.8 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 13.7 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).  $C_{16}H_{26}O_5S_2$  (362.5) Ber. C 53.0 H 7.23 Gef. C 52.7 H 7.07.

*1-[5-(5-Hydroxypentyl-3-methoxy-4-propyl-2-thienyl)ethanon (12)*

8.9 g (0.33 g-Atom) Aluminiumfolie wird in kleine Stücke geschnitten, kurz in 2proz.  $HgCl_2$ -Lösung getaucht und abfiltriert. Die Aluminiumschuppen werden mit Methanol und Ether gewaschen und portionsweise zur einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 40.0 g (0.11 Mol) **11** in 600 ml Tetrahydrofuran/Wasser 4/1 zugegeben. Es wird 1 h bei 0° - 3 °C gerührt, die Suspension über eine Glassinternutsche abfiltriert und der Filtrierückstand mit wenig Ether gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und in 400 ml  $CH_2Cl_2$  aufgenommen. Die  $CH_2Cl_2$ -Phase wird zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, die vereinigten org. Phasen werden über  $Na_2SO_4$ /Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausb. 31.3 g (94%) hellgelbe Kristalle, Schmp. 27-29 °C (Diisopropylether).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H, Th-O-CH<sub>2</sub>); 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 2.50 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.40 (t, J = 7 Hz, 2H, Th-CH<sub>2</sub>); 1.90-1.40 (m, 9H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 188.5 (s, C=O), 166.2

(s, Th-C-5); 160.2 (s, Th-C-3); 117.4 (s, Th-C-4); 115.5 (s, Th-C-2); 72.9 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 62.4 (q, Th-OCH<sub>3</sub>); 61.7 (t, CH<sub>2</sub>-OH); 31.9 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 28.6 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 27.7 (q, CO-CH<sub>3</sub>); 25.73 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.9 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.9 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 13.6 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).  $C_{14}H_{22}O_4S$  (286.4) Ber. C 58.72 H 7.74 Gef. C 58.85 H 7.82.

*5-(2-Acetyl-3-hydroxy-4-propyl-2-thienyloxy)pentyl-p-toluensulfonsäureester (13)*

16.5 g (0.055 Mol) **12** werden in 80 ml absol. Pyridin gelöst, die Lösung wird auf 10 °C gekühlt und portionsweise mit 10.5 g (0.055 Mol) *p*-Toluensulfonsäure versetzt. Die Lösung wird 5 h bei Raumtemp. gerührt, auf 200 ml kaltes Wasser geleert und mit 200 ml 4N HCl angesäuert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 100 ml  $CH_2Cl_2$  extrahiert, und die vereinigten  $CH_2Cl_2$ -Phasen werden mit zweimal 100 ml 2N HCl gewaschen. Die org. Phase wird über  $Na_2SO_4$ /Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausb. 21.5 g (85%) hellrotes Öl.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.78/7.34 ( $A_2B_2$ , J = 8.1 Hz, 4H, Bz-H-2, Bz-H-6, Bz-H-3, Bz-H-5); 4.09-3.96 (m, 4H, Th-OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OSO<sub>2</sub>); 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.50 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>); 2.44 (s, 3H, Bz-CH<sub>3</sub>); 2.38 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Th-CH<sub>2</sub>); 1.71-1.42 (m, 9H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 188.4 (s, C=O); 165.7 (s, Th-C-5); 160.0 (s, Th-C-3); 144.5 (s, Bz-C-4); 133.2 (s, Bz-C-2); 129.6 (d, Bz-C-6, Bz-C-5); 127.6 (d, Bz-C-3, Bz-C-5); 117.5 (s, Th-C-4); 115.8 (s, Th-C-2); 72.5 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 69.8 (t, CH<sub>2</sub>-OSO<sub>2</sub>); 61.8 (q, Th-OCH<sub>3</sub>); 28.2 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OSO<sub>2</sub>); 28.2 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 27.9 (q, CO-CH<sub>3</sub>); 25.8 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.0 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.8 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.3 (q, Bz-CH<sub>3</sub>); 13.7 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).  $C_{22}H_{30}O_6S$  (454.6) Ber. C 58.1 H 6.65 Gef. C 58.3 H 6.67.

*6-Acetyl-7-[[5-(5-acetyl-4-methoxy-3-propyl-2-thienyloxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonsäureethylester (15)*

6.37 g (0.014 Mol) **13** werden in 50 ml absol. Aceton gelöst und bei Raumtemp. mit 6.20 g (0.04 Mol) NaI versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h gerührt, filtriert und eingedampft. 0.67 g (0.014 Mol) NaH-Dispersion werden durch dreimaliges Digerieren mit je 30 ml absol. Petrolether vom Weißöl befreit und in 30 ml absol. Dimethylformamid suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemp. mit einer Lösung von 3.37 g (0.013 Mol) **14** in 20 ml absol. Dimethylformamid versetzt und 1 h gerührt. Zu dieser Lösung wird unter Rühren eine Lösung des oben hergestellten Iodids in 30 ml absol. Dimethylformamid getropft und das Reaktionsgemisch 1 h auf 60 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird abgekühlt, auf 300 ml 2N HCl geleert und dreimal mit je 50 ml  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten  $CH_2Cl_2$ -Phasen werden zweimal mit je 50 ml N HCl und zweimal mit je 50 ml gesättigter wäßriger  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über  $Na_2SO_4$ /Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand (6.4 g) wird aus 250 ml Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 4.2 g (54%) farblose Kristalle, Schmp. 83-87 °C (Diisopropylether).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.58 (s, 1H, Cr-H-5); 6.50 (s, 1H, Cr-H-8); 4.74 (dd,  $J_1 = 5.4$  Hz,  $J_2 = 6.3$  Hz, 1H, Cr-H-2); 4.22-3.90 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, Th-O-CH<sub>2</sub>, Cr-O-CH<sub>2</sub>); 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.74-2.57 (m, 2H, Cr-H-4); 2.57 (s, 3H, Cr-COCH<sub>3</sub>); 2.50 (s, 3H, Th-COCH<sub>3</sub>); 2.50-2.28 (m, 4H, Cr-H-3, Th-CH<sub>2</sub>); 2.40-1.25 (m, 8H, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.4 (s, Cr-C=O); 188.5 (s, Th-C=O); 170.7 (s, COOEt); 165.8 (s, Th-C-5); 160.0 (s, Th-C-3); 158.6 (s, Cr-C-8a); 158.0 (s, Cr-C-7); 132.0 (d, Cr-C-5); 121.4 (s, Cr-C-4a); 117.5 (s, Th-C-4); 115.9 (s, Th-C-2); 113.4 (s, Cr-C-6); 100.5 (d, Cr-C-8); 74.0 (d, Cr-C-2); 72.6 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 68.1 (t, CH<sub>2</sub>-O-Cr); 61.9 (q, Th-OCH<sub>3</sub>); 61.3 (t, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 31.7 (q, Cr-CO-CH<sub>3</sub>); 28.7 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 28.66 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-Cr); 27.9 (q, Th-CO-CH<sub>3</sub>); 25.8 (t, Cr-C-3); 24.4 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.6 (t, Cr-C-4); 22.0 (t, Th-O-

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.0 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 14.0 (q, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.6 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>)- C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>S (546.7) Ber. C 63.7 H 7.01 Gef. C 63.4 H 7.05.

6-Acetyl-7-[[5-(5-acetyl-4-hydroxy-3-propyl-2-thienyloxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonsäureethylester (16)

8.0 g (0.015 Mol) 15 und 21.5 g (0.161 Mol) LiI werden in 100 ml absol. Pyridin 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf 300 ml 2N HCl geleert und dreimal mit je 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phasen werden zweimal mit je 50 ml 2N HCl und zweimal mit 50 ml gesättigter wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Diisopropylether unter Zusatz von 0.5 g Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 5.90 g (76%) farblose Kristalle, Schmp. 52-55 °C (Diisopropylether).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.60 (s, 1H, Cr-H-5); 6.50 (s, 1H, Cr-H-8); 4.74 (dd, J<sub>1</sub> = 5,4 Hz, J<sub>2</sub> = 6,3 Hz, 1H, Cr-H-2); 4.26 (q, J = 7,2 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.22-3.90 (m, 4H, Th-O-CH<sub>2</sub>, Cr-O-CH<sub>2</sub>); 2.74-2.57 (m, 2H, Cr-H-4); 2.57 (s, 3H, Cr-COCH<sub>3</sub>); 2.50-2.28 (m, 4H, Cr-H-3, Th-CH<sub>2</sub>); 2.27 (s, 3H, Th-COCH<sub>3</sub>); 2.40-1.25 (m, 8H, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.30 (t, J = 7,2 Hz, 3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.88 (t, 3H, J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>)- <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 197.4 (s, Cr-C=O); 191.6 (s, Th-C=O); 170.1 (s, COOEt); 167.4 (s, Th-C-3\*); 166.8 (s, Th-

C5\*); 158.6 (s, Cr-C-8a); 158.1 (s, Cr-C-7); 132.1 (d, Cr-C-5); 121.6 (s, Cr-C-4a); 113.9 (s, Th-C-4\*); 113.6 (s, Cr-C-6\*); 102.3 (s, Th-C-2); 100.7 (d, Cr-C-8); 74.1 (d, Cr-C-2); 73.4 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>); 68.3 (t, CH<sub>2</sub>-O-Cr); 61.4 (t, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 31.8 (q, Cr-CO-CH<sub>3</sub>); 28.8 (t, Th-CH<sub>2</sub>); 28.8 (t, CH<sub>2</sub>-O-Cr); 26.4 (q, Th-CO-CH<sub>3</sub>); 24.8 (t, Cr-C-3); 24.5 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 22.7 (t, Cr-C-4); 22.2 (t, Th-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 21.6 (t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 14.9 (q, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.6 (q, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>)- C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>S (532.7) Ber. C 63.1 H 6.81 Gef. C 63.4 H 6.91.

## Literatur

19. Mitt.: D. Binder, H. Schnait und F. Rovenszky, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 219 (1991).
- Hoffman-LaRoche (Erf. N. Cohen), EP 0 129 906 (Cl. C07D311/58) 2. Jan. 1985; C.A. 103, P6223s (1985).
- H. Fiesselmann und F. Thoma, Chem. Ber. 89, 1907 (1956).
- M. Miyazaki, C. Mizuno und S. Umio, Yakugaku Zasshi 77, 415 (1957); C. A. 51, 12068c (1957).
- N.C. Deno, J. Am. Chem. Soc. 69, 2233 (1947).
- C. Corral und J. Lissavetzky, J. Chem. Soc. Perkin I 1984, 2711.
- E.J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 86, 1345 (1965). [Ph13]

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1992 – Printed in the Federal Republic of Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Wiegere. Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg. – Anzeigenleitung: R.J. Roth, D-6940 Weinheim – VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Hans Dirk Köhler, Dr. Karlheinz Köpfer), Postfach 101161, D-6940 Weinheim – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung. This journal was carefully produced in all its parts. Nevertheless, authors, editors and publishers do not warrant the information contained therein to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. Texterfassung und EDV-Bearbeitung: Fa. Hellinger, D-6901 Heiligkreuzsteinach; Druck und Buchbinder: Rheinische Druckwerkstätte, D-6508 Alzey, – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that copier pay the stated per-copy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 for 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.

Printed on chlorine- and acid-free paper/Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier