

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 70–78 (1985)**Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 13. Mitt.<sup>1)</sup>****Thiophenanaloga antiviraler Flavane**

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

---

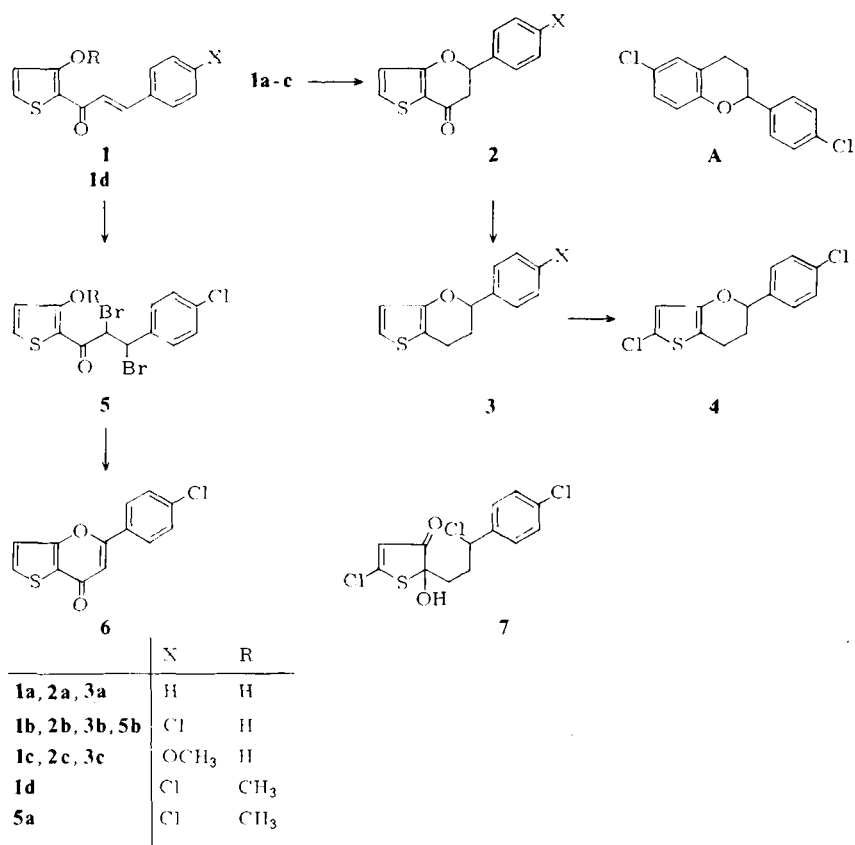
Die Synthese einiger Thiophenanaloga des 4',6-Dichlorflavans und anderer Flavanderivate durch isomerisierende Cyclisierung wird beschrieben. Diese Verbindungen erwiesen sich als weniger wirksam gegen Rhinoviren als die Flavane. Sie zeigten bemerkenswerterweise das gleiche Wirkungsspektrum wie die Vergleichssubstanz: Die gleichen Rhinovirus-Serotypen wurden gehemmt bzw. waren insensitiv; gegen Enteroviren war keine der untersuchten Substanzen aktiv.**Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, XIII: Thiophene Analogues of Antiviral Flavanes**

The syntheses of several thiophene analogues of 4',6-dichloroflavan and other flavan derivatives are described using cyclisation under conditions of isomerisation. The products are less active against rhino virus than the flavans. Remarkably, they show the same serotype specificity as the reference compound: the same subset of rhino virus serotypes was sensitive or insensitive to inhibition. None of the substances under investigation was active against entero virus.

---

Die antivirale Aktivität des Flavans und einiger seiner Derivate wurde kürzlich beschrieben<sup>2)</sup>. Einige dieser Verbindungen erwiesen sich als potente Inhibitoren der Vermehrung bestimmter Rhinovirus-Serotypen. Die wirksamste Substanz war 4',6-Dichlorflavan (**A**); selbst in gasförmiger Phase ließ sich ihre antivirale Wirkung nachweisen<sup>3)</sup>. Nachdem toxikologische und pharmakologische Untersuchungen eine hervorragende Verträglichkeit gezeigt hatten, wurde Dichlorflavan bereits in ersten Humanversuchen getestet<sup>4)</sup>.

In der vorhergehenden Mitt.<sup>1)</sup> haben wir über die Herstellung von Thiophenanaloga antiviraler Chalkone berichtet. Untersuchungsergebnisse in Hinblick auf eine mögliche antivirale Aktivität dieser Substanzen waren wenig versprechend. Eine Untersuchung von aus solchen Verbindungen zugänglichen Thiophenanaloga von Flavanen schien dennoch sinnvoll, weil antiviral aktive Flavane einen anderen Wirkungsmechanismus zeigen als Chalkone (vgl.<sup>1)</sup>).



Schema 1

### Chemischer Teil

Cyclisierungen von Chalkonen zu Flavanstrukturen erfolgen üblicherweise oxidativ, reduktiv oder durch Isomerisierung. Oxidative Cyclisierungen führen in der Regel zu Produktgemischen, Vorversuche unter reduzierenden Bedingungen waren wenig erfolgreich (keine Reaktion von **1b** mit Natriumborhydrid in Ethanol), so daß versucht wurde, optimale Bedingungen für eine isomerisierende Cyclisierung zu erarbeiten. Unter alkalischen Bedingungen kam es nur in einem geringen Umfang (Natriumacetat in Ethanol) oder gar nicht (ethanol. Natronlauge) zum Ringschluß; bei Versuchen zur Cyclisierung von **1b** und **1c** mit Pyridinhydrochlorid bzw. Chlorwasserstoff/Eisessig wurde eine beträchtliche Nebenproduktbildung beobachtet; Rückflußkochen von **1a** bis **1c** in ethanol. Salzsäure oder ethanol. Phosphorsäure brachte schließlich gute Ausbeuten an **2a-2c**. Durch Verwendung von Methoxyethanol als Lösungsmittel ließen sich die erforderlichen Reaktionszeiten verkürzen.

Die Reduktion von **2a** bzw. **2b** zu **3a** und **3b** gelang gut mit Lithiumalanat/Aluminiumchlorid. Bei der Reduktion von **2c** kam es unter diesen Bedingungen zu irreversiblen Pyran-Ringöffnungen, so daß in diesem Fall die *Clemmensen*-Reduktion angewandt wurde.

Die positionsselektive Chlorierung zum Endprodukt **4** erfolgte durch Umsatz mit äquimol. Mengen Sulfurylchlorid oder N-Chlorsuccinimid (NCS), wobei das Verschwinden des Thiophensignals bei tiefem Feld im  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektrum den Eintritt des Chlors in der erwarteten Position bestätigte. Bei sämtlichen Chlorierungen war eine Abtrennung von nicht umgesetztem Edukt erforderlich. Ein Überschuß an Chlorierungsmittel führte zu Weiterreaktionen unter Pyran-Ringöffnung, wobei für das unter Einwirkung von überschüssigem Sulfurylchlorid auf **3b** erhaltene Produkt die Struktur **7** aufgrund der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektren wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Flavane lassen sich nicht nur durch Reduktion von Flavanonen, sondern auch durch Reduktion von Flavonen herstellen. Da für die Herstellung der Thiophenanaloga letzterer Verbindungsklasse bereits ein Verfahren beschrieben ist<sup>5)</sup>, wurde diese Synthesealternative zum Vergleich untersucht. An das Chalkon **1d** wurde Brom addiert und die erhaltene Verbindung **5d** mit Bortribromid selektiv etherspalteten. Der Ringschluß zum Flavon **6** gelang mit Pyridinhydrochlorid. Da dieses Reagens auch sehr gut zur Etherspaltung geeignet ist, wurde in der Folge versucht, Etherspaltung, Cyclisierung und Eliminierung in einem Schritt durchzuführen, was auch bei ca. 200° in recht guten Ausbeuten gelang. Versuche, die Hydrierung von **6** zu **2b** unter den für eine Flavon-Flavanon Reduktion üblichen Bedingungen (katalyt. Hydrierung unter Palladiumkatalyse) durchzuführen, ergaben keinen Umsatz, so daß diese Synthesealternative nicht weiter verfolgt wurde.

### Diskussion der Ergebnisse der Untersuchungen zur antiviralen Aktivität

Die untersuchten Thiophenanaloga **2b**, **3b** und **4** der gegen Rhinoviren wirksamen Flavanderivate zeigten eine deutlich geringere antivirale Aktivität.

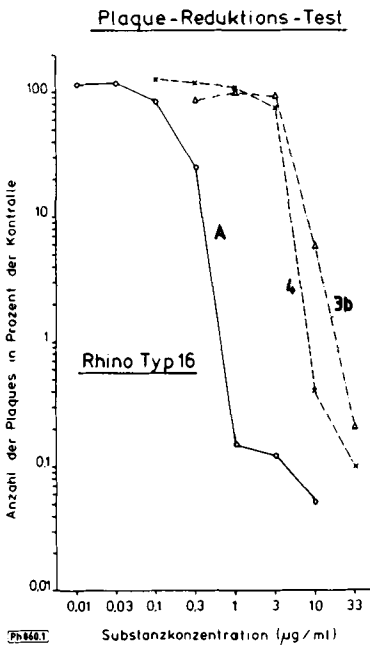
Die Ergebnisse bestätigen<sup>2)</sup>, daß Dichlorflavan (**A**) im Vergleich zu einer anderen, gegen Rhinoviren hochaktiven Substanz, dem Enviroxim<sup>6,7)</sup>, nur ein schmales Wirkungsspektrum besitzt. Aus unserem Kollektiv von 9 Rhinovirus-Serotypen werden nur 4 gehemmt, nämlich Rhino Typen 2, 16, 33 und 50. Gegen alle untersuchten Enteroviren (Polio, Cocksackie, Echo) und Encephalomyocarditis-Virus (EMC) ist die Substanz inaktiv. Unsere Verbindungen haben als wahre Analoga das gleiche Wirkspektrum; ihre MHK-Werte liegen jedoch um einen Faktor 3–10 für **4** bzw. 30–100 für **3b** über denen der Vergleichssubstanz; **2b** war inaktiv.

Die Zelltoxizität unserer Verbindungen ist der des Dichlorflavans vergleichbar bei **4** bzw. leicht höher bei **3b** und deutlich höher bei **2b**. Die Toxizität von **2b** könnte eine schwache antivirale Aktivität im Konzentrationsbereich von  $> 10 \mu\text{g/ml}$  maskieren.

Der Ersatz eines Benzolringes der Flavanderivate durch ein Thiophen führt offensichtlich zu einer Reduktion der antiviralen Wirksamkeit.

**Tab. 1: Antivirale Wirksamkeit**

| Viren                    | Dichlor-<br>flavan | MHK ( $\mu\text{g/ml}$ ) |        |      | Dichlor-<br>flavan | Virus Rating |     |      |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------|------|--------------------|--------------|-----|------|
|                          |                    | 4                        | 3b     | 2b   |                    | 4            | 3b  | 2b   |
| Rhino Typ 2              | 1–0,3              | 10–3                     | 10     | >10  | 2,2                | 1,3          | 0,7 | 0    |
| Rhino Typ 3              | >100               | >100                     | >33    | >10  | 0                  | 0            | 0   | 0    |
| Rhino Typ 14             | >100               | >100                     | >33    | >10  | 0                  | 0            | 0   | 0    |
| Rhino Typ 16             | 0,3–0,1            | 1–0,3                    | 10–3   | >10  | 3,4                | 2,7          | 1,9 | 0    |
| Rhino Typ 33             | 0,3                | 3                        | 10     | >10  | 2,6                | 1,9          | 1,2 | 0    |
| Rhino Typ 37             | >100               | >100                     | >33    | >10  | 0                  | 0            | 0   | 0    |
| Rhino Typ 48             | >100               | >100                     | >33    | >10  | 0                  | 0            | 0   | 0    |
| Rhino Typ 50             | 1                  | 3                        | 33     | >10  | 3,2                | 1,3          | 0,8 | 0    |
| Rhino Typ 55             | >100               | >100                     | >33    | >10  | 0                  | 0            | 0   | 0    |
| Polio Typ 2              | >100               | >100                     | >33    | >10  | 0                  | 0            | 0   | 0    |
| Coxsackie B3             | >100               | >100                     | >33    | 3    | 0                  | 0            | 0   | 0,1  |
| Echo Typ 9               | >100               | >100                     | >33    | >10  | 0                  | 0            | 0   | 0    |
| EMC                      | >100               | >100                     | >33    | n.u. | 0                  | 0            | 0   | n.u. |
| MTK ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 333–100            | 333–100                  | 100–33 | 10   |                    |              |     |      |



## Experimenteller Teil

Allg. Angaben: vgl.<sup>1)</sup>

**5,6-Dihydro-5-phenyl-7H-thieno[3,2-b]pyran-7-on (2a)**

Eine Mischung aus 1,75 g (7,6 mmol) **1a**, 87,5 ml EtOH, 17,5 ml H<sub>2</sub>O und 8,75 g konz. HCl wurde 44 h unter N<sub>2</sub> rückflußerhitzt. Dann wurde auf H<sub>2</sub>O gegossen, mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit 1N-NaOH geschüttelt, mit H<sub>2</sub>O nachgewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (0,84 g) wurde aus n-Hexan unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb.: 0,63 g (36 % d. Th.). Die vereinigten NaOH-Phasen wurden mit konz. HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Es wurden 0,87 g nicht umgesetztes **1a** rückgewonnen. **2a**: farblose Kristalle, Schmp. 117–118° (n-Hexan). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7,59 u. 6,74 (AB-System, J = 5,3 Hz, 2H, Th), 7,42 (s, 5H, Ph), 5,40–5,70 (ABX-System, X-Teil, 1H, -O-CH-Ar), 2,60–3,30 (ABX-System, AB-Teil, 2H, -CH<sub>2</sub>-); IR (KBr): 3100 (w, C-H arom.), 2900 (w, C-H aliph.), 1665 (s, C=O), 1530 (s), 1440 (s), 1040 (s), 750 (s), 710 cm<sup>-1</sup> (s); C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S (230,28) Ber.: C 67,8 H 4,38; Gef.: C 68,0 H 4,33.

**5-(4-Chlorphenyl)-5,6-dihydro-7H-thieno[3,2-b]pyran-7-on (2b)****A) Cyclisierung von 1b in ethanol. HCl**

Aus 2,8 g (10,6 mmol) **1b** nach der für **2a** angegebenen Vorschrift. Ausb. 1,12 g (40 % d. Th.) **2b**, farblose Kristalle, Schmp. 81–83° (Petrolether). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7,65 u. 6,78 (AB-System, J = 5,3 Hz, 2H, Th), 7,40 (s, 4H, Ph), 5,42–5,71 (ABX-System, X-Teil, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 2,60–3,28 (ABX-System, AB-Teil, 2H, -CO-CH<sub>2</sub>-CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 184,5 (s, C=O), 165,6 (s, C-3a), 136,6 (s, C-1Ph), 135,2 (d, C-2), 134,6 (s, C-4Ph), 129,0 (d, C-2Ph u. C-6Ph)\*, 127,6 (d, C-3Ph u. C-5Ph)\*, 118,8 (d, C-3), 116,9 (s, C-7a), 81,6 (d, C-5), 43,5 (t, C-6); IR (KBr): 3090 (w, C-H arom.), 2880 (w, C-H aliph.), 1650, 1670 (s, C=O), 1520 (s), 1485 (s), 1440 (s), 1400 (s), 1350 (s), 1325 (m), 1300 (s), 1220 (m), 1090 (m), 1035 (s), 1010 (s), 880 (m), 830 (s), 820 (s), 745 cm<sup>-1</sup> (s); C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>S (264,73) Ber.: C 59,0 H 3,43; Gef.: C 59,1 H 3,52.

**B) Cyclisierung mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in Methoxyethanol**

Eine Lösung von 19,2 g (72,5 mmol) **1b** in 550 ml Methoxyethanol wurde mit 55 ml 85proz. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 19 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde auf H<sub>2</sub>O gegossen, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organische Phase mit 2N-NaOH geschüttelt (ausfallende Produkte wurden über Hyflo abfiltriert), mit H<sub>2</sub>O gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (6,5 g) wurde aus Petrolether umkristallisiert und 5,0 g (26 % d. Th.) **2b** erhalten. Die vereinigten NaOH-Phasen und der Hyflokuchen wurden mit konz. HCl angesäuert, filtriert, das Filtrat mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organische Phase mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 10,5 g nicht umgesetztes **1b**.

**5,6-Dihydro-5-(4-methoxyphenyl)-7H-thieno[3,2-b]pyran-7-on (2c)**

Eine Mischung aus 7,7 g (29,6 mmol) **1c**, 385 ml EtOH, 78 ml H<sub>2</sub>O und 38,5 g konz. HCl wurde 48 h unter N<sub>2</sub> rückflußgekocht. Das Gemisch wurde auf H<sub>2</sub>O gegossen, mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit 1N-NaOH extrahiert (ausgefallene Produkte wurden über Hyflo abgesaugt), mit H<sub>2</sub>O gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (2,27 g) wurde aus EtOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert und 1,9 g (25 % d. Th.) **2c** erhalten. 4,9 g nicht umgesetztes **1c** wurden rückgewonnen. **2c**: farblose Kristalle, Schmp. 84–85° (EtOH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7,64 u. 6,77 (AB-System, J = 5,3 Hz, 2H, Th), 7,43 u. 6,96 (AB-System, J = 8,7 Hz, 4H, Ph), 5,39–5,68 (ABX-System, X-Teil, 1H, -O-CH-Ar), 3,80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2,58–3,32 (ABX-System, AB-Teil, 2H, -CH<sub>2</sub>-); IR (KBr): 3100 (w, C-H arom.), 2920 (w, C-H aliph.), 1680, 1660 (s, C=O), 1530 (s), 1510 (s), 1250 (s), 1040 (s), 830 (s), 750 cm<sup>-1</sup> (s); C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S (260,31) Ber.: C 64,6 H 4,65; Gef.: C 64,7 H 4,68.

**6,7-Dihydro-5-phenyl-5H-thieno[3,2-b]pyran (3a)**

Eine Suspension von 86 mg (2,27 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 2 ml absol. Ether wurde bei 0° zu 606 mg (4,54 mmol) wasserfreiem  $\text{AlCl}_3$  in 2 ml absol. Ether zugetropft. Anschließend wurden 300 mg (1,30 mmol) **3a** in 13 ml absol. Ether unter Eiskühlung so zugetropft, daß die Temp. nicht über 10° stieg. Nach dem Ende der Zugabe wurde 20 min unter Rückfluß erhitzt, auf 0° abgekühlt und ca. 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$ -gesättigter Ether zugetropft. Das Gemisch wurde auf 40 ml eisgekühlte 20proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gegossen, die wäßrige Phase mit Ether extrahiert, die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Ausb. 250 mg (89 % d. Th.) farbloses Öl. Für die Analyse wurde ein Teil des Öles in EtOH aufgenommen, mit Aktivkohle versetzt, kurz aufgeköcht, filtriert und bei -20° ausgefroren. **3a**: farblose Kristalle, Schmp. 24° (EtOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,26 (s, 5H, Ph); 6,88 u. 6,58 (AB-System,  $J$  = 5,7 Hz, 2H, Th), 4,81–5,03 (m, 1H, -O-CH-Ar), 2,63–2,90 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2$ ), 1,98–2,23 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ); IR (fl.): 3060, 3030 (w, C-H arom.), 2920, 2850 (m, C-H aliph.), 1565 (s), 1400 (s), 1240 (s), 1050 (s), 700  $\text{cm}^{-1}$  (s);  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$  (216,30) Ber.: C 72,2 H 5,59; Gef.: C 72,4 H 5,73.

**5-(4-Chlorphenyl)-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyran (3b)**

Aus 1,24 g (32,68 mmol)  $\text{LiAlH}_4$ , 8,73 g (65,4 mmol) wasserfreiem  $\text{AlCl}_3$  und 4,95 g (18,70 mmol) **2b** nach der für **3a** angegebenen Vorschrift. Ausb.: 4,12 g (88 % d. Th.) **3b**; farblose Kristalle, Schmp. 59–60° (EtOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,33 (s, 4H, Ph), 6,99 u. 6,65 (AB-System,  $J$  = 5,3 Hz, 2H, Th), 4,88–5,09 (m, 1H, -O-CH-Ar), 2,70–3,00 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2$ ), 1,98–2,29 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 152,9 (s, C-3a), 140,9 (s, C-Ph), 134,7 (s, C-4Ph), 129,8 (d, C-2Ph u. C-6Ph)\*, 128,6 (d, C-3Ph u. C-5Ph)\*, 122,4 (d, C-2), 119,8 (d, C-3), 112,8 (s, C-3), 112,8 (s, C-7a), 78,7 (d, C-5), 31,4 (t, C-6), 22,6 (t, C-7); IR (KBr): 2910 (m, C-H aliph.), 1550 (s), 1485 (s), 1390 (s), 1230 (s), 1080 (s), 1040 (s), 1010 (s), 815 (s), 715 (s), 705  $\text{cm}^{-1}$  (s);  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClOS}$  (250,74) Ber.: C 62,3 H 4,42; Gef.: C 62,1 H 4,37.

**6,7-Dihydro-5-(4-methoxyphenyl)-5H-thieno[3,2-b]pyran (3c)**

4 g Zn-Staub wurden mit 0,32 g  $\text{HgCl}_2$  vermengt, mit 6 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 0,2 ml konz. HCl versetzt, 5 min gerührt und die Flüssigkeit dekantiert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von 200 mg (0,77 mmol) **2c** in 7,5 ml AcOH und 1 ml konz. HCl versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wurde auf  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus MeOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 100 mg (53 % d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 74–75° (MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,29 u. 6,85 (AB-System,  $J$  = 8,7 Hz, 4H, Ph), 6,95 u. 6,62 (AB-System,  $J$  = 5,7 Hz, 2H, Th), 4,80–5,02 (m, 1H, -O-CH-Ar), 3,72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2,60–2,95 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2$ ), 2,04–2,33 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ); IR (KBr): 3090 (w, C-H arom.), 3000, 2960, 2910 (m, C-H aliph.), 1610 (m), 1560 (s), 1510 (s), 1395 (s), 1300 (s), 1280 (s), 1250 (s), 1230 (s), 1180 (s), 1170 (s), 1080 (s), 1050 (s), 1030 (s), 830 (s), 810 (s), 715 (s), 705  $\text{cm}^{-1}$  (s);  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$  (246,32) Ber.: C 68,3 H 5,73; Gef.: C 68,3 H 5,76.

**2-Chlor-5-(4-chlorphenyl)-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyran (4)****A) Chlorierung mit Sulfurylchlorid**

In eine Lösung von 2 g (8 mmol) **3b** in 40 ml absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei 13–15° innerhalb 5 min 1,08 g (8 mmol)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  in 12 ml absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft. Nach Ende der Zugabe wurde noch genau 10 min gerührt, auf überschüssige 2N-KOH gegossen, mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2 g) wurde sc (200 g Kieselgel, Petrolether/Benzol 2:1). Es wurden 0,8 g (35 % d. Th.) **4** und 0,2 g nicht umgesetztes **3b**

erhalten. Für die Analyse wurde aus EtOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 86–87° (EtOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,30 (s, 4H, Ph), 6,50 (s, 1H, Th), 4,85–5,09 (m, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ ), 2,60–2,88 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2$ -), 1,98–2,30 (m, 2H, Th- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149,7 (s, C-3a), 139,2 (s, C-1Ph), 133,8 (s, C-4Ph), 128,6 (d, C-2Ph u. C-6Ph)\*, 127,3 (d, C-3Ph u. C-5Ph)\*, 126,5 (s, C-2), 118,1 (d, C-3), 110,4 (s, C-7a), 77,6 (d, C-5), 30,1 (t, C-6), 21,1 (t, C-7); IR (KBr): 3080 (w, C-H arom.), 2920 (m, C-H aliph.), 1570 (s), 1490 (m), 1390 (s), 1320 (m), 1180 (m), 1070 (s), 1015 (s), 995 (s), 830 (s), 820  $\text{cm}^{-1}$  (s);  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{OS}$  (285,19) Ber.: C 54,7 H 3,53; Gef.: C 54,8 H 3,63.

### B) Chlorierung mit NCS

Eine Lösung von 0,5 g (1,99 mmol) **3b** in 10 ml AcOH wurde mit 100 mg NCS versetzt, unter  $\text{N}_2$  auf Rückflußtemp. gebracht, 256 mg NCS (insges. 1,99 mmol) portionsweise zugegeben und 1 h unter  $\text{N}_2$  rückflußgekocht. Anschließend wurde auf  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit Na-Thiosulfatlösung, 2N-NaOH und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (300 mg) wurde sc (100 g Kieselgel: Benzol/Petrolether 1:1). Neben 50 mg nicht umgesetztem **3b** konnten 80 mg (14 % d. Th.) **4** erhalten werden, welches mit dem nach A hergestellten Produkt identisch war.

### C) Reaktion von **3b** mit überschüssigem $\text{SO}_2\text{Cl}_2$

In eine Lösung von 590 mg (2,35 mmol) **3b** in 5 ml  $\text{CHCl}_3$  wurden bei 16–17° 286 mg (2,12 mmol)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  in 5 ml  $\text{CHCl}_3$  innerhalb 20 min getropft. Anschließend wurde 1 h bei 35–40° gerührt. Nach Zugabe von weiteren 400 mg (2,96 mmol)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  in 10 ml  $\text{CHCl}_3$  wurde 20 min bei 35° nachgerührt. Es wurde auf 1N-KOH gegossen, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc (25 g Kieselgel, Benzol/Petrolether 1:1) gereinigt. Ausb. 360 mg (45 % d. Th.) **7**, farbloses Öl. Für die Analyse wurde eine präp. DC-Platte entwickelt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,37 (s, 4H, Ph), 6,30 (s, 1H, Th), 4,60–5,00 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{Cl}$ ), 1,90–2,75 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 194,9 (s, C=O), 167,5 (s, C-5Th), 138,9 (s, C-1Ph), 134,2 (s, C-4Ph), 128,8 (d, C-2Ph u. C-6Ph)\*, 128,0 (d, C-3Ph u. C-5Ph)\*, 118,5 (d, C-4Th), 80,5 (s, C-2Th), 61,0 (d, C-3), 37,5 (t, Th- $\text{CH}_2$ -)\*\*, 35,4 (t, Th- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$ -)\*\*; IR (fl.): 3100 (m, C-H arom.), 2960, 2940 (m, C-H aliph.), 1700 (s, C=O), 1530 (s), 1490 (s), 1240 (s), 1090 (s), 1010 (s), 965 (s), 820  $\text{cm}^{-1}$  (s);  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}_2\text{S}$  (337,65) Ber.: C 46,2 H 3,28; Gef.: C 46,3 H 3,28.

### 1-(3-Methoxy-2-thienyl)-3-(4-chlorphenyl)-2,3-dibrompropan-1-on (**5a**)

2,23 g (8 mmol) **1d** wurden unter Erwärmen in 40 ml AcOH gelöst und bei RT 1,28 g (8 mmol)  $\text{Br}_2$  in 10 ml AcOH innerhalb 15 min zugetropft. Nach Ende der Zugabe wurde auf 40° erwärmt, wobei der Niederschlag in Lösung ging und das Reaktionsgemisch sich entfärbte. Nach 30 min Nachrühren wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und bei 70° i. Vak. getrocknet. Der Rückstand (3,4 g) wurde aus EtOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 2,7 g (77 % d. Th.) **5a**; farblose Kristalle, Schmp. 167–170° (EtOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,68 u. 6,92 (AB-System,  $J = 5,4$  Hz, 2H, Th), 7,39 (s, 4H, Ph), 6,03 u. 5,57 (AB-System,  $J = 11,5$  Hz, 2H,  $-\text{CHBr}-\text{CHBr}-$ ), 4,10 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); IR (KBr): 2910 (w, C-H aliph.), 1630 (s, C=O), 1535 (s), 1420 (s), 1380 (s), 1240 (s), 1110 (s), 1010 (s), 830 (m), 770 (m), 750 (s), 730 (m), 715  $\text{cm}^{-1}$  (m);  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{ClO}_2\text{S}$  (438,56) Ber.: C 38,3 H 2,53; Gef.: C 38,6 H 2,51.

### 1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-(4-chlorphenyl)-2,3-dibrompropan-1-on (**5b**)

Eine Lösung von 175 mg (0,4 mmol) **5a** in 1,5 ml absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei 0° mit 100 mg (0,4 mmol)  $\text{BBr}_3$  in 1,5 ml absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde auf RT erwärmt, 30 min gerührt

und auf 1N-HCl gegossen. Die wäßrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (150 mg) wurde aus MeOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 130 mg (77 % d. Th.) **5b**; farblose Kristalle, Schmp. 183–184° (MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  +  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 11,25–11,55 (s, sehr breit, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, 1H, -OH), 7,71 u. 6,86 (AB-System,  $J$  = 6 Hz, 2H, Th), 7,48 (s, 4H, Ph), 6,13 u. 5,59 (AB-System,  $J$  = 11,3 Hz, 2H, -CHBr-CHBr-); IR (KBr): 3110 (w, C-H arom.), 1620 (s, C=O), 1540 (s), 1490 (s), 1415 (s), 1404 (s), 1200 (s), 1110 (s), 830 (s), 790 (s),  $715\text{ cm}^{-1}$  (s);  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{ClO}_2\text{S}$  (424,53) Ber.: C 36,8 H 2,14; Gef.: C 36,9 H 2,14.

#### 5-(4-Chlorphenyl)-7H-thieno[3,2-b]pyran-7-on (**6**)

1,9 g (4,3 mmol) **5a** wurden mit 60 g  $\text{H}_2\text{O}$ -freiem Pyridinhydrochlorid vermengt, unter  $\text{N}_2$  aufgeschmolzen und 30 min bei 205° gerührt. Anschließend wurde auf Eiswasser gegossen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (1,0 g) wurde aus EtOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0,75 g (66 % d. Th.) **6**; gelbliche Kristalle, Schmp. 178–181° (EtOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,80 u. 7,46 (AB-System,  $J$  = 9,3 Hz, 4H, Ph), 7,77 u. 7,22 (AB-System,  $J$  = 5,3 Hz, 2H, Th), 6,73 (s, 1H, -C=CH-CO-); IR (KBr): 3040 (w, C-H arom.), 1630 (s, C=O), 1400 (m), 1090 (m), 825 (m),  $750\text{ cm}^{-1}$  (m);  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$  (262,71) Ber.: C 59,4 H 2,69; Gef.: C 59,2 H 2,76.

#### Biologische Untersuchungen: Material und Methodik

Die Herkunft von Zellen und Viren wurde in einer früheren Mitt.<sup>8)</sup> Rhinoviren, Polio-, Coxsackie- und Encephalomyocarditis-Virus (EMC) wurden in HeLa Ohio Zellen vermehrt, Echovirus Typ 9 in GMK Zellen<sup>9)</sup>.

Die Vergleichssubstanz 4',6-Dichlorflavan (**A**) wurde wie beschrieben<sup>10)</sup> hergestellt. Alle Substanzen wurden in DMSO gelöst, in Zellkulturmedium verdünnt und mittels Ultraschall gut suspendiert.

**Virus-Hemm-Test** (Tab. 1): Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK), der minimalen toxischen Konzentration (MTK) und die Berechnung des „Virus Rating“<sup>(11)</sup> wurden wie beschrieben<sup>8)</sup>, durchgeführt. Im wesentlichen wurde die Hemmung des Virus-induzierten zytopathischen Effekts durch verschiedene Substanzkonz. beobachtet und mit den entsprechenden Kontrollen verglichen.

**Plaque-Reduktions-Test** (Abb. 1): Die in Gegenwart von verschiedenen Substanzkonz. im Zellrasen auftretende Zahl von Virus-induzierten Plaques wurde wie beschrieben<sup>8)</sup> bestimmt und relativ zur Kontrolle ausgedrückt.

#### Literatur

12. Mitt.: D. Binder, C. R. Noe, W. Holzer und B. Rosenwirth, Arch. Pharm. (Weinheim), 318, 48 (1985).
- 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).
- D. J. Bauer und J. W. T. Selway in Abstracts of the 1982 ICAAC, Abstr. Nr. 431, Soc. Microbiol., Miami Beach, Fla., 1982.
- R. J. Phillpotts, J. Wallace, D. A. J. Tyrrell, D. S. Freestone und W. M. Shepherd, Arch. Virol. 75, 115 (1983).
- G. Henrio und J. Morel, Tetrahedron Lett. 25, 2167 (1974); G. Henrio, J. Morel und P. Pastour, Tetrahedron 33, 191 (1977).
- J. H. Wikel, C. J. Paget, D. C. DeLong, J. D. Nelson, C. Y. E. Wu, J. W. Paschal, A. Dinner,



- R. J. Templeton, M. O. Chaney, N. D. Jones, und J. W. Chamberlin, *J. Med. Chem.* 23, 368 (1980).
- 7 D. C. DeLong and S. E. Reed, *J. Infect. Dis.* 141, 87 (1980).
- 8 D. Binder, C. R. Noe, H. Kollmann und B. Rosenwirth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 318, 40 (1985).
- 9 B. Rosenwirth und H. J. Eggers, *Virology* 123, 102 (1982).
- 10 J. F. Batchelor, D. J. Bauer, H. F. Hodson, J. W. T. Selway und D. A. B. Young, *Eur. Pat. Appl.* 4,579, 17. Oct. 1979; C. A. 92, 128727j (1980).
- 11 R. W. Sidwell in *Chemotherapy of Infectious Disease*, Chapter 3, p. 31, H. H. Gadebusch, Ed., CRC Press, Cleveland, Ohio, 1976.

[Ph 860]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 78–84 (1985)

### Studies on Potential Antiviral Compounds, XXIII\*\*\*

## 2-(Substituted Benzoylamino)-3,5-dichloropyridines and Isosteric Benzamides\*\*

Anna Ferranti<sup>+</sup>, Laura Garuti<sup>+</sup>, Giuseppe Giovanninetti<sup>\*)</sup>, Mariangela Borgatti<sup>++</sup> and Anna Maria Bartoletti<sup>++</sup>

<sup>+</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Via Belmeloro 6, I-40126 Bologna

<sup>++</sup> Institut für Mikrobiologie und Virologie der Universität, Via S. Giacomo 12, I-40126 Bologna  
Eingegangen am 31. Oktober 1983

---

Novel 2-(substituted benzoylamino)-3,5-dichloropyridines and isosteric benzamides were synthesized and tested *in vitro* against the MP strain of herpes simplex virus type 1 [HSV-1(MP)]. The introduction of methoxy groups at the 2- and 6-positions of the benzoyl moiety yielded compounds which significantly inhibit HSV-1(MP) growth. Substitution with fluorine at the 4-position of the benzoyl group resulted in inactive compounds and on the whole led to enhanced cell toxicity. 2-(3-Bromo-2,6-dimethoxybenzoylamino)-3,5-dichloropyridine (**11**) was the most active compound (2.06 log<sub>10</sub> units > 99 % inhibition at 100 µg/ml).

### Potentiell antivirale Verbindungen, 23. Mitt.: 2-(Substituierte Benzoylamino)-3,5-dichlorpyridine und isostere Benzamide

Eine Reihe von neuen 2-(substituierten Benzoylamino)-3,5-dichlorpyridinen und isosteren Benzamiden wurde synthetisiert und *in vitro* gegen Herpes simplex Typ 1 [HSV-1(MP)] Virus geprüft. Die Einführung von Methoxygruppen in die 2- und 6-Stellung des Benzoylrestes ergab HSV-1(MP)-wachstumshemmende Verbindungen. Die Substitution mit Fluor in 4-Stellung der Benzoylgruppe ergab inaktive Verbindungen und führte insgesamt zu einer ausgeprägten Toxizität. 2-(3-Brom-2,6-dimethoxybenzoylamino)-3,5-dichlorpyridin (**11**) erwies sich als die aktivste der geprüften Verbindungen (2,06 log<sub>10</sub> Einheiten > 99 %-Hemmung) bei 100 µg/ml).

---

\*\* Dem italienischen Consiglio Nazionale delle Ricerche danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.