

Furane und Thiophene aus Etacrynsäure

Klaus Görlitzer* und Michael Bömeke¹⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstr. 55, 3300 Braunschweig

Eingegangen am 20. November 1990

Aus den 1,4-Dicarbonyl- und 1,4,7-Tricarbonyl-Verbindungen **1** werden mit Polyphosphorsäure (PPA) die Furane **3** und mit P_4S_{10} die Thiophene **4** erhalten. Die γ -Ketocarbonsäure **2** cyclisiert mit PPA zum α,β -ungesättigten Butyrolacton **6**. **2** wird durch $NaBH_4$ chemo- und diastereoselektiv zur γ -Hydroxycarbonsäure **5** reduziert, die mit PPA zum Lacton **7** dehydratisiert wird. Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP) oxidiert die Thiophene **4a,b** zu den Sulfonen **8a,b**; das Furan **3b** wird in das Endion **9** gespalten, das langsam zu **10** tautomerisiert.

Furans and Thiophenes from Etacrynic Acid

The 1,4-dicarbonyl- and 1,4,7-tricarbonyl compounds **1** react with polyphosphoric acid (PPA) to yield the furans **3**; with P_4S_{10} the thiophenes **4** are obtained. The γ -keto carboxylic acid **2** cyclizes with PPA to form the α,β -unsaturated butyrolactone **6**. **2** is reduced by $NaBH_4$ chemo- and diastereoselectively to give the γ -hydroxy carboxylic acid **5**. The lactone **7** is prepared by dehydration of **5** with PPA. The sulfones **8a,b** are obtained from the thiophenes **4a,b** by oxidation with magnesium monoperoxyphthalate (MMPP). Under the same conditions the furan **3b** is cleaved to yield the enedione **9**, which tautomerizes slowly forming **10**.

In Zusammenhang mit der Entwicklung von Diuretica mit ausgeprägter uricosurischer Aktivität interessierten wir uns für Derivate von Etacrynsäure, bei denen die Enon-Funktion in Heterocyclen eingebunden ist. Hier berichten wir über die Synthese von Furan- und Thiophen-Verbindungen.

Die retrosynthetische Analyse²⁾ (Schema 1) zeigt, daß die Furane und Thiophene **A** durch *Paal-Knorr*-Synthese^{3,4)} aus den 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen **B** zugänglich sein sollten. Die Substanzen vom Typ **B** sind prinzipiell durch Austausch der Nitro-Gruppe in **C** mit Hilfe der *Nef*-Reaktion⁵⁾ darstellbar. Die γ -Nitrocarbonylverbindungen **C** stellen die Produkte der *Michael*-Addition von Nitroalkanen an die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **D** dar.

Nitromethan bzw. Nitroethan reagierten mit dem konjugierten Keton von Etacrynsäure in Gegenwart von Metha-

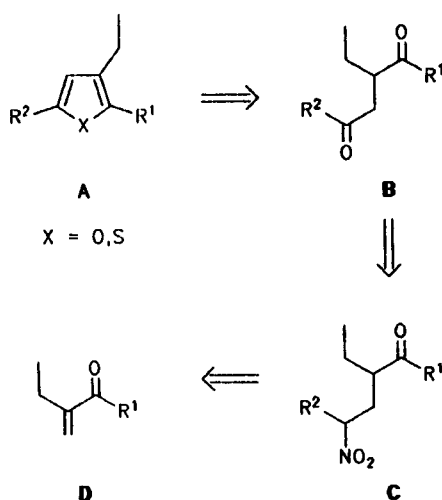
nolat zu γ -Nitrocarbonyl-Verbindungen, die durch oxidativen Abbau mit $KMnO_4$ in den γ -Ketoaldehyd **1a**, das 1,4-Diketon **1b**, das 1,4,7-Triketon **1c** und die γ -Ketocarbonsäure **2** überführt werden konnten⁶⁾.

Die 1,4-Dicarbonyl- und 1,4,7-Tricarbonyl-Verbindungen **1** cyclisierten mit den dehydratisierenden Reagenzien Polyphosphorsäure (PPA) und P_2O_5 nach *Paal-Knorr* zu den Furanen **3**. Bei Einwirkung von P_4S_{10} in THF auf **1** entstanden neben den Furanen **3** die Thiophene **4**, die durch präp. HPLC isoliert werden konnten.

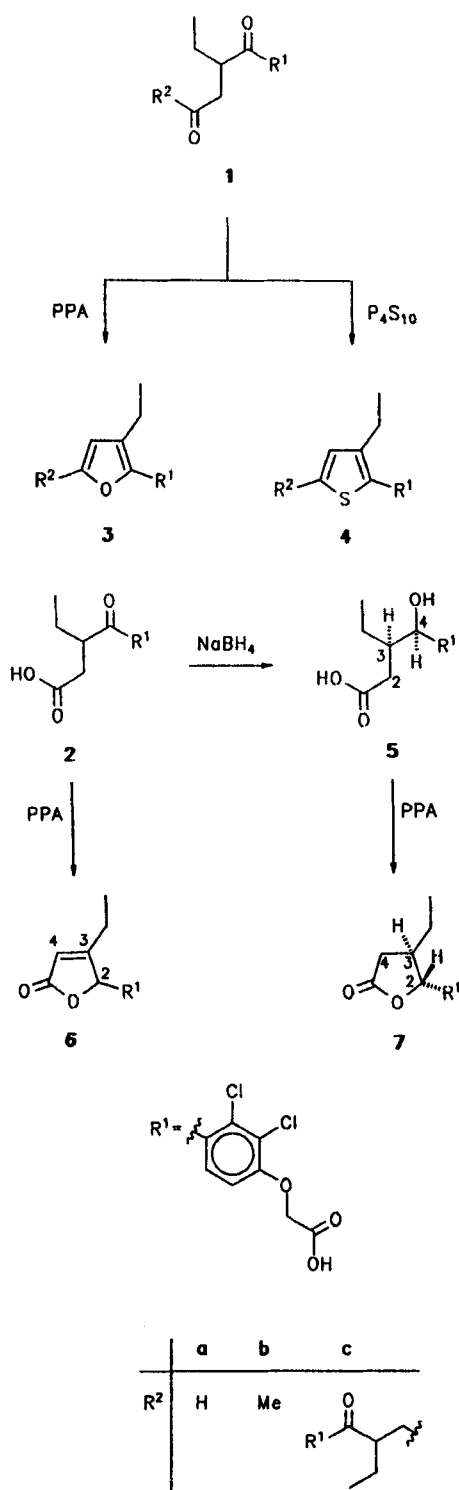
Die γ -Ketocarbonsäure **2** cyclisierte durch Erhitzen mit PPA zum α,β -ungesättigten γ -Butyrolacton **6**. Beweisend für die Lage der Doppelbindung ist das Singulett für ein olefinisches Proton im 1H -NMR-Spektrum. **2** ließ sich mit $NaBH_4$ chemo- und diastereoselektiv zur racemischen γ -Hydroxycarbonsäure **5** reduzieren. **5** kondensiert beim Erwärmen mit PPA quantitativ zum gesättigten γ -Butyrolacton **7** (es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeichnet).

Die *trans*-Anordnung der Protonen an C-2 und C-3 des Furan-Rings von **7** wird durch ein NOE-Differenzspektrum bewiesen. Bei Sättigung des 2-H werden die Resonanzen der Methylen-Protonen der Ethyl-Gruppe sowie des räumlich benachbarten aromatischen 5-H signifikant verstärkt, nicht dagegen das Signal des vicinalen Methin-Protons 3-H. **7** besitzt daher (2*RS*, 3*RS*)-Konfiguration und dem Edukt **5** kommt demzufolge die (3*RS*, 4*RS*)-Konfiguration zu.

Zur Darstellung der Sulfone **8** wurden die Rohprodukte aus der Synthese der Thiophene, die Substanzgemische **3a/4a** und **3b/4b** eingesetzt. Als zweckmäßigstes Oxidationsmittel erwies sich Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP)⁷⁾. Zur Reinigung der Thiophen-*S,S*-dioxide **8a** und **8b** war die präp. HPLC erforderlich. Neben **8b** konnte ein Spaltprodukt des Furans **3b**, das konjugierte 2-En-1,4-dion **9** isoliert werden. Die Struktur von **9** entspricht formal dem Dehydrierungsprodukt von **1b** und repräsentiert die 2-Acetyl-etacrynsäure.



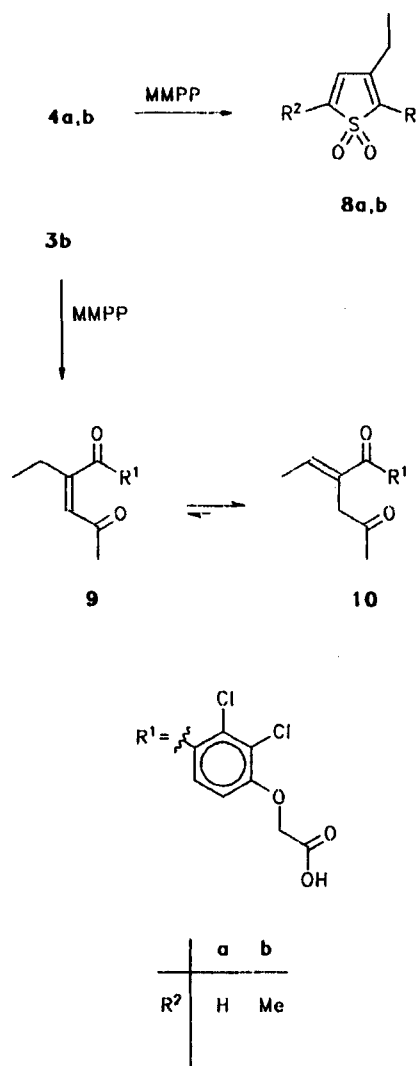
Schema 1



Schema 2

Das NOE-Differenzspektrum beweist, daß das ungesättigte 1,4-Diketon **9** in der (Z)-Konfiguration vorliegt: Bei Sättigung des olefinischen ¹H-Signals werden die Resonanzsignale für die Ethyl- und die Acetyl-Gruppe verstärkt. Wird im Zentrum der Absorption der Methylen-Protonen eingestrahlt, so nehmen die Intensitäten der Signale für das olefinische Methin-Proton und die benachbarte Methyl-Gruppe zu.

9 war instabil und tautomerisierte langsam, nach etwa einjähriger Lagerung vollständig zu dem γ-Diketon **10** mit einer (E)-konfigurierten Ethylen-Gruppe.



Schema 3

Die (E)-Konfiguration der C-C-Doppelbindung wird durch das NOE-Differenzspektrum bewiesen. Beim Einstrahlen auf das Singulett der Methylen-Protonen wird das Dublett der Methyl-Protonen der Ethylen-Gruppe verstärkt, während das olefinische Methin-Proton nicht beeinflusst wird. Durch Sättigung des Dubletts der CH₃-Gruppe nimmt die Intensität sowohl des Singuletts der CH₂-Gruppe als auch des Quartetts für das olefinische Proton deutlich zu.

Die Phenoxyessigsäure-Derivate **3a** und **4a** wurden auf diuretische und saluretische Wirkung geprüft. Die Prüfung erfolgte an White-Wistar-Ratten nach intravenöser Applikation gegen Furosemid. Die Testsubstanzen erwiesen sich an Ratten als ebenso unwirksam wie Etacrynsäure⁸⁾. Weder für die Diurese und Natriurese noch für das Ausmaß der Kalium- oder Magnesium-Ausscheidung war ein Unterschied gegenüber den Kontrollwerten nachweisbar. Weitergehende Untersuchungen an den Tiermodellen Maus und Hund konnten nicht durchgeführt werden.

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Mutschler und Herrn Dr. F. Ullrich, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, danken wir für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben⁶⁾

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-2-furyl)phenoxy]essigsäure(3a)

0.33 g (1 mmol) **1a**⁶⁾ werden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 1 g Sicapent® (P_2O_5 -Trocknungsmittel) versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird abgesaugt, das Filtrat i.Vak. eingengt und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 151°C (Cyclohexan). Ausb. 0.10 g (31%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2600 (OH), 1735 (C=O), 1590, 1570 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.14 (t, J = 8 Hz, 3H, CH_3), 2.37 (q, J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.81 (s, 2H, OCH_2), 6.41 (d, J = 2 Hz, 1H, 4'-H), 6.83 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 7.43 (d, J = 2 Hz, 1H, 5'-H). MS (EI; 75°C): m/z (%) = 314 (88) (M^+), 255 (100). HPLC: t_R = 5.47 min. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$ (315.2) Ber. C 53.4 H 3.84 Gef. C 53.3 H 3.88.

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-methyl-2-furyl)phenoxy]essigsäure(3b)

0.35 g (1 mmol) **1b**⁶⁾ werden in 20 g PPA versetzt und 1 h bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Eiswasser wird der Ansatz mit Et_2O ausgeschüttelt. Man wäscht die org. Phase mit H_2O , trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Farblose Kristalle, Schmp. 114°C (n-Hexan). Ausb. 0.18 g (55%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1730 (C=O), 1595, 1570 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.11 (t, J = 8 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.33 (q, J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.81 (s, 2H, OCH_2), 6.02 (s, 1H, 4'-H), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H). MS (EI; 65°C): m/z (%) = 328 (80) (M^+), 269 (100). HPLC: t_R = 7.50 min. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_4$ (329.2) Ber. C 54.7 H 4.29 Gef. C 54.8 H 4.35.

[4-[2-[2-(4-Carboxymethoxy-2,3-dichlorphenyl)-3-ethyl-5-furylmethyl]-butyryl]-2,3-dichlorphenoxy]essigsäure(3c)

0.64 g (1 mmol) **1c**⁶⁾ werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.0 g P_2O_5 1 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird i.Vak. eingengt und nach Zugabe von 100 ml Eiswasser mit Et_2O ausgeschüttelt. Man wäscht die org. Phase mit H_2O , trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird durch präp. HPLC gereinigt. Farbloses Pulver, Schmp. ab 50°C (Zers., Ether/Ligroin). Ausb. 0.09 g (15%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1730 (C=O, Säure), 1685 (C=O), 1580, 1560 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.02 (t, J = 8 Hz, 3H, 3'- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.52 (mc-sept, J = 7 Hz, 1H, CHH-CH_3), 1.69 (mc-sept, J = 7 Hz, 1H, CHH-CH_3), 2.22 (q, J = 8 Hz, 2H, 3'- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.80 (dd, J = 15, J = 6 Hz, 1H, 5'- CHH-CH), 2.95 (dd, J = 15, J = 8 Hz, 1H, 5'- CHH-CH), 3.62 (mc, 1H, CH), 4.92 und 4.94 (2s, 4H, OCH_2), 6.18 (s, 1H, 4'-H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 2H, 5''-H, 6-H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 1H, 6''-H), 7.54 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H). MS (EI; 210°C): m/z (%) = 616 (12) (M^+), 327 (100). HPLC: t_R = 11.10 min. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_4\text{O}_8$ (618.3) Ber. C 52.5 H 3.91 Gef. C 52.5 H 4.18.

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-2-thienyl)phenoxy]essigsäure(4a)

0.33 g (1 mmol) **1a**⁶⁾ werden in 10 ml THF gelöst und mit 20 ml einer gesättigten Lösung von P_4S_{10} in THF 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird i.Vak. eingengt, mit H_2O sowie 10proz. H_2SO_4 versetzt und mit Et_2O ausgeschüttelt. Man wäscht die org. Phase mit H_2O , trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird zunächst aus Cyclohexan, dann aus n-Hexan umkristallisiert. Das Substanzgemisch aus **3a** und **4a** wird durch präp. HPLC getrennt. Farblose Kristalle, Schmp. 100°C (n-Hexan). Ausb. 0.04 g (12%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2550 (OH), 1715 (C=O), 1595, 1560 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.13 (t, J = 8 Hz, 3H, CH_3), 2.41 (q, J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.82 (s, 2H, OCH_2), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.00 (d, J = 5 Hz, 1H, 4'-H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 7.31 (d, J = 5 Hz, 1H, 5'-H). MS (EI; 75°C): m/z (%) =

330 (100) (M^+). HPLC: t_R = 6.90 min. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ (331.2) Ber. C 50.8 H 3.65 S 9.7 Gef. 50.7 H 3.48 S 9.7.

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-methyl-2-thienyl)phenoxy]essigsäure(4b)

Darstellung analog **4a** aus **1b**⁶⁾; das Substanzgemisch aus **3b** und **4b** wird durch präp. HPLC getrennt. Farblose Kristalle, Schmp. ab 135°C (Zers., n-Hexan). Ausb. 0.04 g (11%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2550 (OH), 1735, 1710 (C=O), 1595, 1570 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.10 (t, J = 8 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.33 (q, J = 8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.48 (s, 3H, CH_3), 4.81 (s, 2H, OCH_2), 6.66 (s, 1H, 4'-H), 6.81 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.23 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H). MS (EI; 90°C): m/z (%) = 344 (100) (M^+). HPLC: t_R = 9.91 min. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ (345.2) Ber. C 52.2 H 4.09 S 9.3 Gef. C 52.1 H 4.14 S 9.3.

[4-[2-[2-(4-Carboxymethoxy-2,3-dichlorphenyl)-3-ethyl-5-thenyl]-butyryl]-2,3-dichlorphenoxy]essigsäure(4c)

0.64 g (1 mmol) **1c** werden in 10 ml THF gelöst und mit 20 ml einer gesättigten Lösung von P_4S_{10} in THF 30 min unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird i.Vak. eingengt, mit H_2O sowie 10proz. H_2SO_4 versetzt und mit Et_2O ausgeschüttelt. Man wäscht die org. Phase mit H_2O , trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen und abgesaugt. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand, ein Gemisch aus **3c** und **4c**, durch präp. HPLC getrennt. **4c**: Farbloses Pulver, Schmp. ab 175°C (Zers., Ether/Ligroin). Ausb. 0.07 g (11%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1730 (C=O, Säure), 1680 (C=O), 1580, 1560 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 0.88 (t, J = 7 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.99 (t, J = 8 Hz, 3H, 3'- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.55 (mc-sept, J = 7 Hz, 1H, CHH-CH_3), 1.71 (mc-sept, J = 7 Hz, 1H, CHH-CH_3), 2.22 (q, J = 8 Hz, 2H, 3'- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.97 (dd, J = 15, J = 6 Hz, 1H, 5'- CHH-CH), 3.13 (dd, J = 15, J = 8 Hz, 1H, 5'- CHH-CH), 3.61 (mc, 1H, CH), 4.91 und 4.95 (2s, 4H, OCH_2), 6.78 (s, 1H, 4'-H), 7.07 und 7.12 (2d, J = 9 Hz, 2H, 5''-H, 6-H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 1H, 6''-H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H). MS (EI; 200°C): m/z (%) = 632 (16) (M^+), 343 (100). HPLC: t_R = 13.40 min. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_4\text{O}_7\text{S}$ (634.4) Ber. C 51.1 H 3.81 S 5.1 Gef. C 51.1 H 3.98 S 5.2.

(3RS,4RS)-4-(4-Carboxymethoxy-2,3-dichlorphenyl)-3-ethyl-4-hydroxybuttersäure(5)

0.35 g (1 mmol) **2**⁶⁾ werden in 10 ml N-NaOH gelöst und mit einer Lösung von 0.38 g (10 mmol) NaBH_4 in 10 ml H_2O versetzt. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 10proz. H_2SO_4 angesäuert und mit Et_2O ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 85°C (CH_2Cl_2). Ausb. 0.13 g (36%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3570 (OH), 2800-2550 (OH, Säure), 1725, 1690 (C=O, Säure), 1585 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 0.74 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.27 (mc-sept, J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.06 (mc, 1H, CH), 2.22 (d, J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO-OH}$), 4.85 (s, 2H, OCH_2), 4.90 (d, J = 4 Hz, 1H, CH-OH), 5.45 (s, br, 1H, CH-OH , austauschbar), 7.08 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 7.44 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H). MS (EI; 125°C): m/z (%) = 332 (41) (M^+ - H_2O), 249 (100). HPLC: t_R = 0.56 min. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (360.2) Ber. C 46.7 H 4.76 Gef. C 46.5 H 4.61.

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-oxo-2(2H)-furyl)phenoxy]essigsäure(6)

0.35 g (1 mmol) **2**⁶⁾ werden mit 20 g PPA 1 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Eiswasser versetzt und der Ansatz mit Et_2O ausgeschüttelt. Man wäscht die org. Phase mit H_2O , trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Farblose Kristalle, Schmp. 142°C (CH_2Cl_2 /n-Hexan). Ausb. 0.26 g (79%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1755 (C=O, Lacton), 1710 (C=O, Säure), 1590 (C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.14 (mc, 1H,

CHH-CH₃), 2.31 (mc, 1H, CHH-CH₃), 4.79 (s, 2H, OCH₂), 5.97 (s, 1H, 2'-H), 6.35 (s, 1H, 4'-H), 6.81 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 6.97 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 120°C): m/z (%) = 330 (44) (M⁺), 247 (100).- HPLC: t_R = 1.67 min.- C₁₄H₁₂Cl₂O₅ (331.2) Ber. C 50.8 H 3.65 Gef. C 50.9 H 3.7.

(2RS,3RS)-[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-3,4-dihydro-5-oxo-2(2H)-furyl)phenoxy]essigsäure (7)

0.35 g (1 mmol) **5** werden mit 20 g PPA versetzt und 20 min bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Eiswasser wird der Ansatz mit Et₂O ausgeschüttelt. Man wäscht die org. Phase mit H₂O, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Farblose Kristalle, Schmp. 158°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). Ausb. 0.21 g (64%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1760 (C=O, Lacton), 1740 (C=O, Säure), 1595 (C=C) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.98 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.56 (mc, 1H, CHH-CH₃), 1.79 (mc, 1H, CHH-CH₃), 2.32-2.43 (m, 2H, 4'-H-a, 3'-H), 2.71 (mc, 1H, 4'-H-b), 4.79 (s, 2H, OCH₂), 5.50 (d, J = 5 Hz, 1H, 2'-H), 6.83 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 160°C): m/z (%) = 332 (46) (M⁺), 249 (100).- HPLC: t_R = 2.11 min.- C₁₄H₁₄Cl₂O₅ (333.2) Ber. C 50.5 H 4.24 Gef. C 50.5 H 4.20.

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-2-thienyl)phenoxy]essigsäure-S,S-dioxid(8a)

1.0 g eines Gemisches aus **3a** und **4a** [-0.8 g **4a** (2.4 mmol)] werden in 30 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 3.0 g (6 mmol) MMPP (Magnesiummonoperoxyphthalat-Hexahydrat) in 30 ml H₂O wird 2 h bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird i.Vak. eingeeengt, mit H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird durch präp. HPLC gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. ab 150°C (Zers., CH₂Cl₂/n-Hexan). Ausb. 0.10 g (11%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2850-2550 (OH), 1730 (C=O), 1590 (C=C), 1290, 1150 (SO₂) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.11 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 2.28 (q, J = 8 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.81 (s, 2H, OCH₂), 6.76 (d, J = 7 Hz, 1H, 4'-H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 6.91 (d, J = 7 Hz, 1H, 5'-H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 130°C): m/z (%) = 362 (34) (M⁺), 314 (100).- HPLC: t_R = 1.62 min.- C₁₄H₁₂Cl₂O₅S (363.2) Ber. C 46.3 H 3.33 S 8.8 Gef. C 46.4 H 3.58 S 8.8.

[2,3-Dichlor-4-(3-ethyl-5-methyl-2-thienyl)phenoxy]essigsäure-S,S-dioxid (8b)

Darstellung analog **8a** aus einem Gemisch aus **3b** und **4b** [-0.6 g **4b** (1.7 mmol)]. Farblose Kristalle, Schmp. ab 200°C (Zers., CH₂Cl₂/n-Hexan). Ausb. 0.15 g (23%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1730 (C=O), 1580 (C=C), 1290, 1150 (SO₂) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.09 (t, J = 8

Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.21 (d, J = 2 Hz, 3H, CH₃), 2.24 (q, J = 8 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.81 (s, 2H, OCH₂), 6.43 (q, J = 2 Hz, 1H, 4'-H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 150°C): m/z (%) = 376 (46) (M⁺), 328 (100).- HPLC: t_R = 2.16 min.- C₁₅H₁₄Cl₂O₅S (377.2) Ber. C 47.8 H 3.74 S 8.5 Gef. C 47.7 H 3.69 S 8.5.

(Z)-[4-(3-Acetyl-2-ethylacryloyl)-2,3-dichlorphenoxy]essigsäure(9)

Darstellung analog **8a** aus einem Gemisch aus **3b** und **4b** [-0.4 g **3b** (1.2 mmol)]. Farblose Kristalle, Schmp. 140°C (CH₂Cl₂/n-Hexan). Ausb. 0.10 g (24%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1735 (C=O, Säure), 1680, 1650 (C=O), 1600, 1575 (C=C) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.47 (dq, J = 7, J = 2 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.80 (s, 2H, OCH₂), 6.25 (t, J = 2 Hz, 1H, CH), 6.81 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.77 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 150°C): m/z (%) = 344 (25) (M⁺), 243 (100).- HPLC: t_R = 1.37 min.- C₁₅H₁₄Cl₂O₅ (345.2) Ber. C 52.2 H 4.09 Gef. C 52.1 H 4.08.

(E)-[2,3-Dichlor-4-(2-ethyliden-4-oxovaleryl)phenoxy]essigsäure(10)

Darstellung aus **9** durch vollständige Tautomerisierung nach einjähriger Lagerung. Farblose Kristalle, Schmp. 145°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1765 (C=O, Säure), 1680, 1660 (C=O), 1590, 1580 (C=C) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.86 (d, J = 7 Hz, 3H, CH-CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.60 (s, 2H, CH₂-CO), 4.80 (s, 2H, OCH₂), 6.57 (q, J = 7 Hz, 1H, CH-CH₃), 6.81 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.19 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 120°C): m/z (%) = 344 (28) (M⁺), 247 (100).- HPLC: t_R = 2.07 min.- C₁₅H₁₄Cl₂O₅ (345.2) Ber. C 52.2 H 4.09 Gef. C 51.4 H 4.08.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation M. Bömeke, TU Braunschweig 1990.
- 2 E.J. Corey und X.-M. Cheng, The Logic of Chemical Synthesis, S. 11, John Wiley & Sons, New York 1989.
- 3 a) C. Paal, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2756 (1884); b) L. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2863 (1884).
- 4 a) C. Paal, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 367 (1885); b) L. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 299 (1885).
- 5 J.U. Nef, Liebigs Ann. Chem. 280, 263 (1894).
- 6 K. Görlitzer und M. Bömeke, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck [Ph883].
- 7 P. Brougham, M.S. Cooper, D.A. Cummerston, H. Heaney und N. Thompson, Synthesis 1987, 1015.
- 8 E.J. Cragoe Jr., E.M. Schultz, J.D. Schneeberg, G.E. Stokker, O.W. Woltersdorf Jr., G.M. Fanelli Jr. und L.S. Watson, J. Med. Chem. 18, 225 (1975). [Ph879]