1,4-Dicarbonyl-, 1,4,7-Tricarbonyl-Verbindungen und Cyclopentenone aus Etacrynsäure*)

Klaus Görlitzer* und Michael Bömeke[1)]

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig

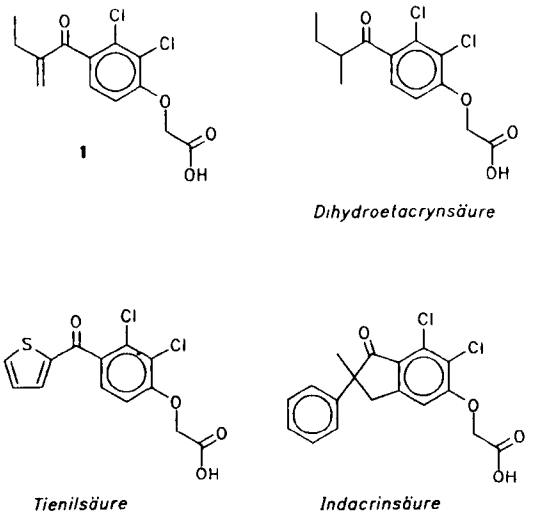
Eingegangen am 8. November 1990

Die *Michael*-Addition von Nitroalkanen an Etacrynsäure **1** liefert die γ-Nitroketone **2**, **3** und **10**. Aus diesen werden durch $KMnO_4$-Oxidation in Gegenwart von $MgSO_4$ die 1,4-Dicarbonylverbindungen **6** und **9** sowie das 1,4,7-Triketon **11** dargestellt. **2** reagiert mit $KMnO_4$/Borax zur γ-Ketocarbonsäure **5**. **5** ist auch durch Addition von HCN an **1** umd saure Hydrolyse des gebildeten Nitrils **4** zugänglich. Bei der alkalischen Verseifung von **4** wird dagegen das Phenol **8** gebildet. **2** wird durch alkalisches H_2O_2 zur Benzoesäure **7** abgebaut. Durch intramolekulare Aldol-Kondensation von **9** und **11** werden die Cyclopentenone **12** und **13** erhalten. **12** und **13** weisen eine unterschiedliche Lage der cyclischen Doppelbindung auf.

1,4-Dicarbonyl, 1,4,7-Tricarbonyl Compounds and Cyclopentenones from Etacrynic Acid

The γ-nitroketones **2**, **3**, and **10** are prepared by *Michael* addition of nitroalkanes to etacrynic acid **1**. The 1,4-dicarbonyl compounds **6** and **9** as well as the 1,4,7-triketone **11** are obtained from these substances by oxidation with $KMnO_4$ in the presence of $MgSO_4$. **2** reacts with $KMnO_4/Na_2B_4O_7$ to yield the γ-keto carboxylic acid **5**. **5** is also accessible by addition of HCN to **1** and acidic hydrolysis of the pertinent nitrile **4**. On the other hand alkaline saponification of **4** yields the phenole **8**. **2** is oxidized to the benzoic acid **7** by alkaline H_2O_2. The cyclopentenones **12** and **13** are prepared from **9** and **11** by intramolecular aldole condensation. **12** and **13** show different locations of the cyclic double bond.

1966 wurde Etacrynsäure **1** als stark wirksames Schleifen-Diureticum in die Therapie eingeführt. Als ursächlich für die Wirkung von Etacrynsäure wurde zunächst die Acryloyl-Gruppe angesehen, da diese leicht mit funktionell wichtigen Sulfhydryl-Gruppen reagieren kann[2)]. Später wurde erkannt, daß Aryloxyessigsäuren ohne Enon-Funktion wie die Dihydroetacrynsäure ebenfalls diuretisch wirksam sind[3)]. Auch ein Metabolit der Etacrynsäure, das Glutathion-Addukt[4)], ist diuretisch aktiv. Seitdem wird der therapeutische Effekt von Etacrynsäure der Phenoxyessigsäure-Struktur zugeschrieben und das α,β-ungesättigte Keton für unerwünschte Nebenwirkungen verantwortlich gemacht[5)]. Der Verzicht auf die Enon-Funktion innerhalb dieser Diuretica-Klasse bringt dagegen als Gewinn einen uricosurischen Effekt. Zur präparativen "Entschärfung" der Enon-Struktur[4,5)] wurde die Doppelbindung entweder in einen Heteroaromaten wie bei der Tienilsäure[6)] eingebunden oder durch intramolekulare Cyclisierung wie bei der Indacrinsäure[7)] verbraucht. Tienilsäure, ein Diureticum mit ausgeprägter uricosurischer Aktivität, mußte wegen Hepatotoxizität aus dem Handel zurückgezogen werden. Uns erschien es deshalb sinnvoll, die gesamte Enon-Funktion durch Heterocyclen zu ersetzen. Über Pyridin-Verbindungen aus Etacrynsäure, bei denen dieses Prinzip verwirklicht werden konnte, wurde bereits berichtet[8)].



Schema 1

Als Vorstufe zu Furanen, Thiophenen und Pyrrolen sind 1,4-Dicarbonylverbindungen geeignet, die aus Etacrynsäure durch *Stetter*-Reaktion[9)] zugänglich sein sollten. Alle Versuche, aus **1** mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden durch Cyanid-Ionen- oder Thiazolium-Salz-Katalyse unter Umpolung zum Acyl-Anion 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen zu erhalten, schlugen jedoch fehl.

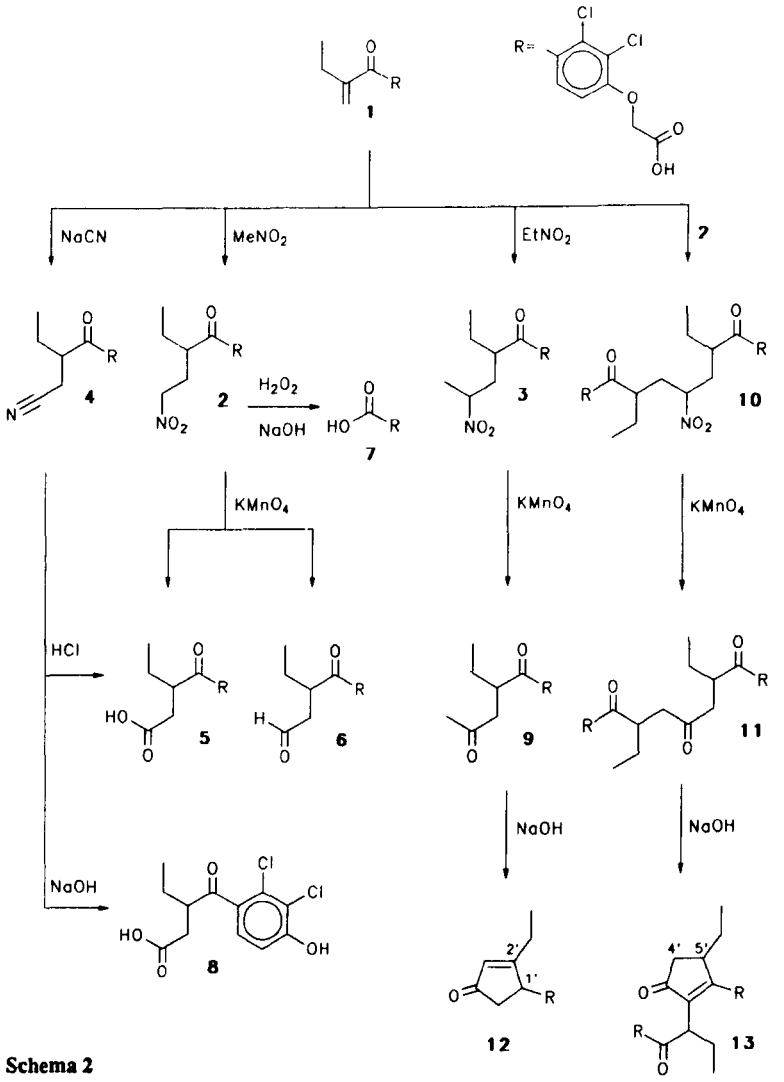
Als alternativen Weg haben wir die *Michael*-Addition von Nitroalkanen an das Enon und die Umwandlung der γ-Nitrocarbonylverbindungen in die 1,4-Dicarbonylverbindungen durch *Nef*-Reaktion[10)] eingeschlagen. Diese Reaktionsfolge mit dem abschließenden Austausch einer funktionellen Gruppe wird aufgrund einer retrosynthetischen Analyse als generelles Aufbauprinzip für 1,4-Diketone angesehen[11)].

Nitromethan bzw. Nitroethan reagierten im Überschuß mit dem konjugierten Keton von **1** in einer *Michael*-Addition zu den γ-Nitroketonen **2** und **3**. Die Darstellung von **2** gelang bei Raumtemp. und kurzer Reaktionszeit in Methanol unter Zusatz von Natriummethanolat. Für die Synthese von **3** mußten der Anteil der CH-aciden Komponente, Reaktionstemp. und -zeit drastisch erhöht werden. Von der Trennung des erhaltenen Diastereomeren-Gemisches **3** wurde abgesehen, da beide Diastereomere zum gleichen 1,4-Diketon führen.

Der Versuch, das Nitronat von **2** durch saure Hydrolyse (klassische *Nef*-Reaktion[10)]), in die 1,4-Dicarbonylverbindung **6** zu überführen, ergab nach der HPLC-Analyse neben **2** ein komplexes Produktgemisch, dessen Aufarbeitung nicht lohnte. Bei einer Variante der *Nef*-Reaktion erfolgt ein oxi-

*) Herrn Prof. Dr. Dr. *E. Mutschler* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1991 0365-6233/91/1212-0983 $ 3.50 + .25/0



Schema 2

dativer Abbau der Nitro-Gruppe unter Verwendung von H_2O_2 im basischen Milieu[12]. Die Umsetzung von **2** mit H_2O_2 und K_2CO_3 führte zu einem Gemisch der γ-Ketocarbonsäure **5** und des Benzoesäurederivats **7**; in stark alkalischer Lösung entstand **7** allein. **7** ist bereits auf einem anderen Weg synthetisiert worden und zeigte diuretische und uricosurische Aktivität[13]. **5** ließ sich aus **2** am besten durch $KMnO_4$-Oxidation im schwach basischen Medium bei Raumtemp. darstellen. **5** konnte auch durch saure Hydrolyse des Nitrils **4** gewonnen werden, das durch Cyanid-Addition an **1** leicht zugänglich war. Bei der alkalischen Verseifung des Nitrils **4** wurde überraschenderweise das Phenol **8** isoliert. Vermutlich erfolgt ein nucleophiler Angriff von Hydroxid-Ionen am aromatischen C-1 und Abspaltung von Glycolat. Zur Synthese von Aldehyden aus primären Nitroalkanen haben *Shechter* und *Williams*[14] basierend auf den Arbeiten von *Nametkin*[15] eine Modifikation der *Nef*-Reaktion entwickelt, die auf der Oxidation von Nitronaten mit äquivalenten Mengen von $KMnO_4$ in Gegenwart von $MgSO_4$ bei großer Verdünnung und niedriger Temp. beruht. Aus sekundären Nitroalkanen lassen sich unter diesen Reaktionsbedingungen, aber schon bei Raumtemp. die entsprechenden Ketone herstellen. Der Mechanismus der Permanganat-Oxidation von Nitroalkanen in neutralem Milieu zu Carbonylverbindungen ist geklärt[16].

Durch Permanganat-Oxidation der γ-Nitrocarbonylverbindungen **2** und **3** nach der Methode von *Shechter* und *Williams*[14] wurden der γ-Ketoaldehyd **6** und das 1,4-Diketon **9** in guter Ausbeute erhalten.

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen **1** und Nitromethan konnte durch extreme Verlängerung der Reaktionszeiten das Bis-Addukt **10** isoliert und durch $KMnO_4$-Oxidation nach *Shechter* und *Williams*[14] in das 1,4,7-Triketon **11** überführt werden. Für das Rohprodukt von **11** wurden im ^{1}H-NMR-Spektrum Resonanzsignale für zwei Diastereomere im Verhältnis 1:1 beobachtet. Nach Umkristallisation aus Toluol wurde selektiv ein Diastereomer erhalten, während das andere auch mittels präp. HPLC nicht rein isolierbar war. Bei dem Nitroprodukt **10** traten weder im ^{1}H-NMR-Spektrum noch bei der HPLC-Analyse getrennte Peaks für Diastereomere auf. Im ^{13}C-NMR-Spektrum wurden dagegen drei Signale um $\delta = 85$ für das C-Atom der $CH\text{-}NO_2$-Gruppe registriert, während andere Resonanzsignale höchstens verdoppelt erschienen. - Bei Einsatz von Nitroethan konnte kein (2:1)-Addukt erhalten werden.

Aus dem 1,4-Diketon **9** und dem 1,4,7-Triketon **11** konnten durch basekatalysierte intramolekulare Aldol-Kondensation nach *Hunsdiecker*[17] die Cyclopentenone **12** und **13** dargestellt werden. **12** und **13** weisen eine unterschiedliche Lage der Doppelbindung im Fünfring auf. Den Beweis für die Struktur **12** liefert ein NOE-Differenzspektrum: Bei Sättigung des ^{1}H-Signals des olefinischen Protons 3'-H bei δ = 6.2 werden die benachbarten Protonen der Ethyl-Gruppe signifikant verstärkt.

Unter den Reaktionsbedingungen der basekatalysierten Aldol-Kondensation bildet **11** infolge von Konfigurationsänderungen durch Enolisierung wieder ein Diastereomerengemisch. Durch HPLC-Analyse zu Beginn der Umsetzung kann nachgewiesen werden, daß die Isomerisierung vor dem Ringschluß erfolgt. Das Rohprodukt **13** besteht aufgrund der Signalverdoppelung im ^{1}H-NMR-Spektrum aus einem Gemisch zweier Diastereomere. In der HPLC-Analyse erscheint **13** als ein breiter Peak, so daß die präp. HPLC nur eine mangelhafte Trennung der beiden Diastereomeren erlaubt. Ein Diastereomer läßt sich dabei jedoch rein isolieren und analytisch charakterisieren. Das ^{1}H-NMR-Spektrum beweist die Struktur **13**, da kein olefinisches Proton registriert wird und die Methylenprotonen an C-4' des Fünfrings durch das benachbarte Chiralitätszentrum C-5' chemisch inäquivalent sind.

Die Cyclopentenone **12** und **13** stellen inverse Enone im Vergleich zur Etacrynsäure dar.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Linström-Gerät, unkorr.- Elementaranalysen: C-H-N-O-Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba.- IR: PYE-Unicam SP 3-200.- ^{1}H-NMR: Bruker AM 400 (NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig).- Massenspektren: Finnigan-MAT 8430 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Elektronenstoß-Ionisation (EI)-MS: Ionisierungsenergie 70 eV; Chemische Ionisation (CI)-MS: Reaktand-Gas NH_3.- HPLC: LiChroGraph L-6200, LiChroGraph DAD L-3000, LiChroGraph D-6000.- Analytische HPLC: Säule: LiChroCart 125-4, LiChrospher 60 RP-select B (5 µm); Eluent: MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 (1+1, 6.66 g KH_2PO_4 und 4.8 g 85proz. H_3PO_4 in H_2O zu 1000 ml Pufferlösung gelöst); Fluß: 1.000 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 µl; Detektion (UV): 250 nm; Nettoretentionszeit (t_s) in min.- Präparative HPLC: Säule: LiChroCart 250-10 LiChrospher 100 RP-8 (10 µm); Eluent: MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 (1+1); Fluß: 6.000 ml/min; Injektionsvolumen: 200 µl (~ 20 mg Substanz); Detektionswellenlänge (UV): 250 nm.

[2,3-Dichlor-4-(2-ethyl-4-nitrobutyryl)phenoxy]essigsäure(**2**)

0.30 g (1 mmol) **1** werden mit einer Lösung von 0.05 g (2 mmol) Na^0 in 5 ml MeOH versetzt und zu einer Lösung von 0.24 g (4 mmol) $MeNO_2$ sowie 0.12 g (5 mmol) Na^0 in 5 ml MeOH getropft. Es wird 5 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man den Rückstand in H_2O auf und setzt 12proz. AcOH zu. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H_2O gewaschen. Farbloses Pulver, Schmp. ab 90°C (Zers., AcOH/H_2O). Ausb. 0.30 g (83%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2750-2550 (OH), 1735 (C=O, Säure), 1695 (C=O), 1585 (C=C), 1550, 1350 (NO_2) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.53 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.73 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CH_3), 2.24 (mc, 1H, CH-C<u>H</u>H-CH_2), 2.47 (mc, 1H, CH-CH<u>H</u>-CH_2), 3.36 (mc, 1H, CH), 4.40-4.58 (m, 2H, CH_2-NO_2) 4.82 (s, 2H, OCH_2), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 175°C): m/z (%) = 363 (1) (M^+), 247 (100).- HPLC: t_s = 3.04 min.- $C_{14}H_{15}Cl_2NO_6$ (364.2) Ber. C 46.2 H 4.15 N 3.9 Gef. C 46.1 H 4.15 N 3.7.

[2,3-Dichlor-4-(2-ethyl-4-nitrovaleryl)phenoxy]essigsäure(**3**)

0.30 g (1 mmol) **1** werden mit einer Lösung von 0.05 g (2 mmol) Na^0 in 5 ml MeOH versetzt, zu 10 ml $EtNO_2$ getropft und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit 10proz. H_2SO_4 angesäuert. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 wird die org. Phase mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 115°C (CH_2Cl_2/n-Hexan). Ausb. 0.27 g (71%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2750-2500 (OH), 1775 (C=O, Säure), 1670 (C=O), 1585 (C=C), 1550, 1350 (NO_2) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.87 (t, ^{3}J = 7 Hz, 3H, CH_2-C<u>H</u>$_3$), 1.42-1.82 (4 mc~sept, ^{3}J = 7 Hz, 2H, C<u>H</u>$_2$-CH_3), 1.56 und 1.59 (2d, J = 7 Hz, 3H, CH-C<u>H</u>$_3$), 1.90 und 2.52 (2 mc~sept, ^{2}J = 15 Hz, 1H, CH-C<u>H</u>H-CH), 2.06 und 2.26 (2 mc~sept, ^{2}J = 15 Hz, 1H, CH-CH<u>H</u>-CH), 3.17 und 3.25 (2 mc, 1H, CH-CO), 4.64 und 4.71 (2 mc, 1H, CH-NO_2), 4.83 (s, 2H, OCH_2), 6.81 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.33 und 7.36 (2d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 120°C): m/z (%) = 377 (3) (M^+), 247 (100).- HPLC: t_s = 3.88 und 4.47 min.- $C_{15}H_{17}Cl_2NO_6$ (378.2) Ber. C 47.6 H 4.53 N 3.7 Gef. C 47.6 H 4.54 N 3.5.

[2,3-Dichlor-4-(2-cyanmethylbutyryl)phenoxy]essigsäure(**4**)

0.30 g (1 mmol) **1** werden in 5 ml EtOH gelöst und zu einer Lösung von 0.20 g (4 mmol) NaCN in 10 ml H_2O getropft. Man rührt 12 h bei Raumtemp.. Nach Zusatz von H_2O wird mit 10proz. H_2SO_4 angesäuert und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Man wäscht die org. Phase mit H_2O, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Farblose Kristalle, Schmp. 89°C (CH_2Cl_2/Cyclohexan). Ausb. 0.25 g (76%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2700-2550 (OH), 2250 (C≡N), 1740 (C=O, Säure), 1700 (C=O), 1585 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.67 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.87 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CH_3), 2.65 (dd, J = 17, J = 7 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CN), 2.77 (dd, J = 17, J = 7 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CN), 3.67 (quint, J = 7 Hz, 1H, CH), 4.84 (s, 2H, OCH_2), 6.83 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 100°C): m/z (%) = 329 (2) (M^+), 247 (100).- HPLC: t_s = 1.80 min.- $C_{14}H_{13}Cl_2NO_4$ (330.2) Ber. C 50.9 H 3.97 N 4.2 Gef. C 51.0 H 4.08 N 4.3.

3-(4-Carboxymethoxy-2,3-dichlorbenzoyl)valeriansäure(**5**)

A: 0.36 g (1 mmol) **2** werden in 5 ml MeOH gelöst und mit einer Lösung von 0.05 g (2 mmol) Na^0 in 5 ml MeOH versetzt. Es wird 5 min bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 10 ml 5proz. Borax-Lösung aufgenommen. Nach Zugabe von 0.32 g (2 mmol) $KMnO_4$ in 10 ml 5proz. Borax-Lösung wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man säuert mit 10proz. H_2SO_4 an und setzt bis zur Entfärbung $Na_2S_2O_5$ zu. Nach Extraktion mit Et_2O wird die org. Phase mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert.- **B:** 0.33 g (1 mmol) **4** werden mit 20 ml 6 N-HCl versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Et_2O extrahiert und nach Darstellung A weiter aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Schmp. 158°C (CH_2Cl_2). Ausb. 0.26 g (74%) nach A; 0.17 g (50%) nach B.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2550 (OH), 1760 (C=O, Säure), 1715 (C=O, Säure), 1700 (C=O), 1590 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ (ppm) = 0.82 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.41 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.59 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CH_3), 2.45 (dd, J = 17, J = 4 Hz, 1H, C<u>H</u>H-COOH), 2.68 (dd, J = 17, J = 10 Hz, 1H, CH<u>H</u>-COOH), 3.57 (mc, 1H, CH), 4.96 (s, 2H, OCH_2), 7.19 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 7.76 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H).- MS (EI; 170°C): m/z (%) = 348 (3) (M^+), 247 (100).- HPLC: t_s = 1.01 min.- $C_{14}H_{14}Cl_2O_6$ (349.2) Ber. C 48.2 H 4.05 Gef. C 48.1 H 4.01.

[2,3-Dichlor-4-(2-ethyl-4-oxobutyryl)phenoxy]essigsäure(**6**)

0.36 g (1 mmol) **2** werden in 100 ml 0.1 N-NaOH gelöst und mit 20 ml 20proz. $MgSO_4$-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 300 ml Eiswasser wird eine Lösung von 0.11 g (0.7 mmol) $KMnO_4$ in 20 ml H_2O zugetropft. Es wird 5 min bei 0°C gerührt. Man säuert mit 20 ml 10proz. Oxalsäure-Lösung an und extrahiert nach 1 h mit CH_2Cl_2. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 105°C (CH_2Cl_2/n-Hexan). Ausb. 0.28 g (85%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2550 (OH), 1750 (C=O, Säure), 1720 (C=O, Aldehyd), 1700 (C=O), 1585 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.50 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.71 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CH_3), 2.63 (dd, J = 19, J = 4 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CHO), 3.16 (dd, J = 19, J = 9 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CHO), 3.68 (mc, 1H, CH), 4.82 (s, 2H, OCH_2), 6.83 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 9.82 (s, 1H, CHO).- MS (EI; 75°C): m/z (%) = 314 (38) (M^+ + H), 247 (100). MS (CI; 130°C): m/z (%) = 333 (68) (M^+ - H_2O), 315 (100).- HPLC: t_s = 1.67 min.- $C_{14}H_{14}Cl_2O_5$ (333.2) Ber. C 50.5 H 4.24 Gef. C 50.5 H 4.21.

4-(Carboxymethoxy)-2,3-dichlorbenzoesäure(**7**)

0.36 g (1 mmol) **2** werden in 10 ml N-NaOH gelöst und mit 10 ml 30proz. H_2O_2 6 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Ansäuern mit 10proz. H_2SO_4 und Zusatz von Na_2SO_3 zur Entfernung von überschüssigem H_2O_2 wird mit Et_2O ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Farbloses Pulver, Schmp. ab 250°C (Zers., CH_2Cl_2), (Lit.[13]: > 250°C). Ausb. 0.12 g (45%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1715 (C=O, br), 1590 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 4.96 (s, 2H, OCH_2), 7.14 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 170°C): m/z (%) = 264 (100) (M^+).- HPLC: t_s = 0.45 min.- $C_9H_6Cl_2O_5$ (265.05) Ber. C 40.8 H 2.28 Gef. C 40.7 H 2.47.

3-(2,3-Dichlor-4-hydroxybenzoyl)valeriansäure(**8**)

0.33 g (1 mmol) **4** werden in 25 ml 25proz. NaOH gelöst und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit 30proz. H_2SO_4 an und schüttelt mit CH_2Cl_2 aus. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 95°C (CH_2Cl_2/n-Hexan). Ausb. 0.10 g (34%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3250 (OH, br), 2750-2550 (OH, Säure), 1700 (C=O, Säure), 1665 (C=O), 1585 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 0.80 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.40 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.58 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CH_3), 2.42 (dd, J = 17, J = 4 Hz, 1H, C<u>H</u>H-COOH), 2.66 (dd, J = 17, J = 10 Hz, 1H, CH<u>H</u>-COOH), 3.55 (mc, 1H, CH), 7.06 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 7.65 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 11.38 (s, br, 1H, Ar-OH, a).- MS (EI; 60°C): m/z (%) = 290 (3) (M^+), 189 (100).- HPLC: t_s = 1.02 min.- $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$ (291.1) Ber. C 49.5 H 4.15 Gef. C 49.2 H 4.17.

[2,3-Dichlor-4-(2-ethyl-4-oxovaleryl)phenoxy]essigsäure(**9**)

0.38 g (1 mmol) **3** werden in 100 ml 0.1 N-NaOH gelöst und mit 20 ml 20proz. $MgSO_4$-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 0.32 g (2 mmol) $KMnO_4$ in 10 ml H_2O wird 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man säuert mit 10proz. H_2SO_4 an und setzt bis zur Entfärbung $Na_2S_2O_5$ zu. Nach Ausschütteln mit CH_2Cl_2 wird die org. Phase mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Hellgelber Filz, Schmp. ab 40°C (Zers., CH_2Cl_2/n-Hexan). Ausb. 0.28 g (80%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1750 (C=O, Säure), 1700 (C=O, br), 1585 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.88 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2-C<u>H</u>$_3$), 1.45 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.67 (mc~sept, J = 7 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3-CO), 2.56 (dd, J = 18, J = 4 Hz, 1H, C<u>H</u>H-CO), 3.15 (dd, J = 18, J = 10 Hz, 1H, CH<u>H</u>-CO), 3.61 (mc, 1H, CH), 4.81 (s, 2H, OCH_2), 6.83 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.69 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 90°C): m/z (%) = 346 (3) (M^+), 247 (100).- HPLC: t_s = 2.02 min.- $C_{15}H_{16}Cl_2O_5$ (347.2) Ber. C 51.9 H 4.65 Gef. C 51.9 H 4.67.

2,2'-[(2,6-Diethyl-4-nitro-1,7-dioxo-1,7-heptandiyl)bis[(2,3-dichlor-4,1-phenylen)oxy]]diessigsäure (**10**)

0.61 g (2 mmol) **1** werden in 10 ml MeOH gelöst und zu einer Lösung von 0.12 g (2 mmol) $MeNO_2$ sowie 0.07 g (3 mmol) Na^0 in 10 ml MeOH getropft. Es wird 14 d bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 10proz. H_2SO_4 versetzt und mit H_2O gewaschen. Farbloses Pulver, Schmp. ab 130°C (Zers., AcOH/H_2O). Ausb. 0.41 g (61%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2450 (OH), 1735 (C=O, Säure), 1700 (C=O), 1580 (C=C), 1550, 1360 (NO_2) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 0.76 (t, J = 7 Hz, 6H, CH_3), 1.47 (mc~sept, J = 7 Hz, 2H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.60 (mc~sept, J = 7 Hz, 2H, CH<u>H</u>-CH_3), 1.91 (mc, 2H, CH-C<u>H</u>H-CH), 2.32 (mc, 2H CH-CH<u>H</u>-CH), 3.25 (mc, 2H, CH-CO), 4.77 (mc, 1H, CH-NO_2) 4.84 (s, 4H, OCH_2), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2H, 6-H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2H, 5-H).- ^{13}C-NMR ([D_6]DMSO) (100.6 MHz) + DEPT: δ (ppm) = 10.40 und 10.51 (CH_3), 23.63 und 24.37 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 33.18 und 33.46 (CH-$\underline{C}H_2$-CH), 46.86 und 47.04 ($\underline{C}H$-CO), 67.16 (OCH_2), 84.50, 84.95 und 85.40 (CH-NO_2), 111.54 (C-6), 121.68 und 121.72 (qu. C, aromat.), 127.88 und 128.06 (C-5), 129.94 (qu. C, aromat.), 130.79 und 131.08 (qu. C, aromat.), 157.18 (C-4), 169.46 (COOH), 201.62 und 202.00 (CO, Keton).- MS (EI; 210°C): m/z (%) = 616 (2) (M^+ - HNO - H_2O), 247 (100). MS (CI; 300°C): m/z (%) = 648 (2) (M^+ + H - H_2O), 327 (100).- HPLC: t_s = 6.62 min.- $C_{27}H_{27}Cl_4NO_{10}$ (667.3) Ber. C 48.6 H 4.08 N 2.1 Gef. C 48.5 H 4.07 N 2.1.

2,2'-[(2,6-Diethyl-1,4,7-trioxo-1,7-heptandiyl)bis[(2,3-dichlor-4,1-phenylen)oxy]]diessigsäure (**11**)

0.67 g (1 mmol) **10** werden unter Erwärmen in 100 ml 0.1 N-NaOH gelöst und mit 20 ml 20proz. $MgSO_4$-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 0.32 g (2 mmol) $KMnO_4$ in 20 ml H_2O wird 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man säuert mit 40 ml 10proz. Oxalsäure-Lösung an und extrahiert nach 1 h mit CH_2Cl_2. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. ab 170°C (Zers., Toluol). Ausb. 0.20 g (31%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1735 (C=O, Säure), 1715, 1680 (C=O), 1585 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 0.80 (t, J = 7 Hz, 6H, CH_2-C<u>H</u>$_3$), 1.38 (mc~sept, J = 7 Hz, 2H, C<u>H</u>H-CH_3), 1.56 (mc~sept, J = 7 Hz, 2H CH<u>H</u>-CH_3), 2.70 (dd, J = 18, J = 4 Hz, 2H, C<u>H</u>H-CO), 3.00 (dd, J = 18, J = 9 Hz, 2H, CH<u>H</u>-CO), 3.57 (mc, 2H, CH), 4.95 (s, 4H, OCH_2), 7.16 (d, J = 9 Hz, 2H, 6-H), 7.74 (d, J = 9 Hz, 2H, 5-H).- MS (EI; 200°C): m/z (%) = 616 (40) (M^+ - H_2O), 327 (100).- HPLC: t_s = 5.89 (6.99) min.- $C_{27}H_{26}Cl_4O_9$ (636.3) Ber. C 51.0 H 4.12 Gef. C 51.0 H 4.16.

[2,3-Dichlor-4-(2-ethyl-4-oxo-2-cyclopenten-1-yl)phenoxy]essigsäure(**12**)

0.35 g (1 mmol) **9** werden in 20 ml 0.5 N-NaOH gelöst und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 10proz. H_2SO_4 angesäuert und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 170°C (Aceton/n-Hexan). Ausb. 0.17 g (52%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1750 (C=O, Säure), 1660 (C=O), 1610, 1595 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.13 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.15-2.35 (m, 3H, CH_2-CH_3, 5'b-H), 3.02 (dd, J = 18, J = 7 Hz, 1H, 5'a-H), 4.65 (mc, 1H, 1'-H), 4.75 (s, 2H, OCH_2), 6.20 (s, 1H, 3'-H), 6.78 (s, 2H, 5-H, 6-H).- MS (EI; 125°C): m/z (%) = 328 (100) (M^+).- HPLC: t_s = 1.82 min.- $C_{15}H_{14}Cl_2O_4$ (329.2) Ber. C 54.7 H 4.29 Gef. C 54.7 H 4.26.

[4-[2-[1-(4-Carboxymethoxy-2,3-dichlorphenyl)-5-ethyl-3-oxo-1-cyclopenten-2-yl]butyryl]-2,3-dichlorphenoxy]essigsäure(**13**)

Darstellung analog **12** aus **11**; der Rückstand wird durch präp. HPLC gereinigt. Farbloses Pulver, Schmp. ab 85°C (Zers., Ether/n-Hexan). Ausb. 0.19 g (31%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2800-2500 (OH), 1730 (C=O, Säure), 1700, 1665 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.81 (mc,

6H, CH_3), 1.26 (mc, 1H, 5'-CHH-CH_3), 1.45 (mc, 1H, 5'-CHH-CH_3), 1.88 (mc, 2H, CH_2-CH_3), 2.27 (dd, J = 18, J = 2 Hz, 1H, 4'b-H), 2.75 (dd, J = 18, J = 6 Hz, 1H, 4'a-H), 3.32 (mc, 1H, 5'-H), 3.75 (t, J = 7 Hz, 1H, CH-CO), 4.81 und 4.84 (2s, 4H, OCH_2), 6.72-6.78 (m, 3H, 5''-H, 6''-H, 6-H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H).- MS (EI; 400°C): m/z (%) = 616 (2) (M^+), 247 (100).- HPLC: t_s = 3.8-4.2 min.- $C_{27}H_{24}Cl_4O_8$ (618.3) Ber. C 52.5 H 3.91 Gef. C 52.3 H 4.33.

Literatur

1 Aus der Dissertation *M. Bömeke*, TU Braunschweig 1990.
2 E.M. Schultz, E.J. Cragoe Jr., J.B. Bicking, W.A. Bolhofer und J.M. Sprague, J. Med. Pharm. Chem. *5*, 660 (1962); D.E. Duggan und R.M. Noll, Arch. Biochem. Biophys. *109*, 388 (1965).
3 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).
4 E.F. Cragoe Jr., Diuretic Agents, ACS Symposium Series 83, S. 56 und 190 ff. et loc. cit., Am. Chem. Soc., Washington D.C. 1978.
5 G. Satzinger, Dtsch. Apoth. Ztg. *119*, 1773 (1979).
6 G. Thuillier, J. Laforest, B. Cariou, P. Bessin, J. Bonnet und J. Thuillier, Eur. J. Med. Chem. *9*, 625 (1974).
7 S.J. deSolms, O.W. Woltersdorf Jr., E.J. Cragoe Jr., L.S. Watson und G.M. Fanelli Jr., J. Med. Chem. *21*, 437 (1978).
8 K. Görlitzer und W. Düwel, Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 594 (1986).
9 H. Stetter, Angew. Chem. *88*, 695 (1976).
10 J.U. Nef, Liebigs Ann. Chem. *280*, 263 (1894).
11 E.J. Corey und X.-M. Cheng, The Logic of Chemical Synthesis, S. 11, John Wiley & Sons, New York 1989.
12 G.A. Olah, M. Arvanaghi, Y.D. Vankar und G.K.S. Prakash, Synthesis *1980*, 662.
13 a) Smithkline Corp. (Erf.: A.R. Maass), US Pat. 4076839 (28.2.1978); C.A. *89*, 12172h (1978). b) Smithkline Corp. (Erf.: J.S. Laforest), US Pat. 4219663 (26.8.1980); C.A. *94*, 30376k (1981).
14 H. Shechter und F.T. Williams Jr., J. Org. Chem. *27*, 3699 (1962).
15 a) S. Nametkin und E. Posdnjakowa, J. Russ. Phys. Chem. Ges. *45*, 1420 (1913); C.A. *8*, 324 (1913). b) S. Nametkin und O. Madaef-Ssitscheff, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *59*, 370 (1926). c) S. Nametkin und A.S. Zabrodina, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *69*, 1789 (1936).
16 F. Freeman und A. Yeramyan, J. Org. Chem. *35*, 2061 (1970).
17 H. Hunsdiecker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *75*, 455 (1942). [Ph883]