

GERHARD KORGER

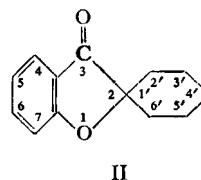
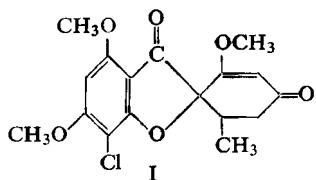
Über die Synthese von Grisanonen-(3)

Aus der Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning, Frankfurt a. M.-Höchst

(Eingegangen am 5. Mai 1962)

Versuche zur Synthese von Grisanonen-(3), Grisandionen-(3.4') und $\Delta^{2'}$ -Grisendionen-(3.4') werden beschrieben. 1-Aryloxy-cycloalkan-carbonsäuren-(1) (III) geben mit Borfluorid-ätherat oder Polyphosphorsäure Grisanone-(3) (IV), 1-Aryloxy-4-benzylxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) (X) mit Borfluorid-ätherat je nach den Umsetzungsbedingungen Grisanol-(4')-one-(3) (XI) oder 4'-Benzylxy-grisanone-(3) (XIV). Erstere werden zu Grisandionen-(3.4') (XV) oxydiert, über die 4'-Mesyloxy-Verbindungen zu $\Delta^{3'}$ -Grisanonen-(3) (XIX) dehydratisiert. Dehydrierung der Grisandione-(3.4') mit Selendioxyd oder Bromierung in 3'-Stellung und anschließende Bromwasserstoffabspaltung gibt $\Delta^{2'}$ -Grisendione-(3.4') (XVI). Ferner wird ein rationelles Verfahren zur Herstellung der 1-Aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) (III und X) angegeben.

Griseofulvin (I) ist ein fungistatisch wirksames Antibioticum, das 1939 aus *Penicillium griseofulvum* isoliert¹⁾ und 1952 in seiner Struktur aufgeklärt wurde²⁾. Es handelt sich um ein Derivat des 3-Oxo-spiro[cumaran-2.1'-cyclohexans] oder Grisanons-(3) (II)³⁾.



1951 wurde das Griseofulvin als „Antiphytomykoticum“ in den Pflanzenschutz eingeführt⁴⁾, aber erst 1958 seine Eignung als perorales Antimykoticum im Tierexperiment erbracht⁵⁾. Die Einführung in die Therapie der Dermatomykosen erfolgte ebenfalls 1958⁶⁾. Inzwischen hat sich Griseofulvin als ausgezeichnetes Therapeuticum erwiesen, das aus dem Arzneischatz nicht mehr wegzudenken ist.

Aus der Sicht des Arzneimittelchemikers war von Interesse, ob auch einfacher gebaute Derivate des Grisanons-(3) eine dem Griseofulvin vergleichbare antimykotische Wirkung besitzen. Zur Beantwortung dieser Frage war die Ausarbeitung rationaler Synthesewege für die Darstellung solcher Grisanone notwendig. Über die in die-

¹⁾ A. E. OXFORD, H. RAISTRICK und P. SIMONART, Biochem. J. **33**, 240 [1939].

²⁾ J. F. GROVE und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] **1952**, 3949, 3958, 3967, 3977.

³⁾ J. F. GROVE und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] **1952**, 3979.

⁴⁾ P. W. BRIAN, J. M. WRIGHT, D. STUBBS und A. M. WAY, Nature [London] **167**, 347 [1951].

⁵⁾ I. C. GENTLES, Nature [London] **182**, 476 [1958]; I. M. LAUDER, I. G. O'SULLIVAN, Veterin. Rec. **70**, 949 [1958].

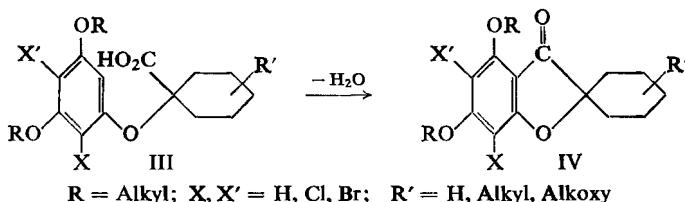
⁶⁾ H. RIEHL, Wiener klin. Wschr. **71**, 28 [1959]; D. I. WILLIAMS, R. H. MARTEN und I. SARKANY, Lancet II, 1212 [1958].

sem Zusammenhang durchgeführten Versuche und die erzielten synthetischen Ergebnisse wird im folgenden berichtet. Über die pharmakodynamischen Eigenschaften der hergestellten Verbindungen wird ggf. zu einem späteren Zeitpunkt publiziert werden.

GRISANONE-(3)

Für die Synthese von Grisanonen-(3) waren kurze Zeit vor Beginn der eigenen Arbeiten einige Methoden bekannt geworden⁷⁻¹⁰⁾. Diese gehen alle von entsprechend substituierten Cumaranonen-(3) bzw. Benzofuran-Derivaten aus und sind für die Herstellung größerer Substanzmengen weniger geeignet. In den folgenden 2 Jahren wurden dann auch 3 Totalsynthesen für das Griseofulvin bekannt¹¹⁻¹³⁾, die aber die vorliegende Arbeit methodisch nicht berühren und daher eine nähere Diskussion erübrigen.

Ausgangspunkt für die vorliegenden Versuche war die Überlegung, daß substituierte 1-Aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) (III) durch Wasserabspaltung mittels geeigneter Katalysatoren in entsprechende Grisanone IV überführbar sein müßten.



Diese Überlegung hat sich als richtig erwiesen. Der Ringschluß gelingt unter Verwendung von Polyphosphorsäure oder Borfluorid als wasserabspaltendem Mittel mit maximalen Ausbeuten von 65–95%, wenn im Benzolkern zwei Alkoxy-(insbes. Methoxy- oder Äthoxy-)Gruppen in 3.5-Stellung vorhanden sind. Zusätzliche Halogenatome in 2- oder 4-Stellung verhindern den Ringschluß nicht, senken jedoch die Ausbeuten. Dies gilt vorzugsweise dann, wenn in 2-Stellung ein Bromatom steht und Polyphosphorsäure als Katalysator verwendet wird. 1-Aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1), die im Benzolkern nur ein Halogenatom, einen Alkoxy- oder Alkyl-Rest oder zwei Alkyl-Gruppen (z. B. in 3.5-Stellung) enthalten, sind zur Bildung von Grisanonen-(3) nicht oder nur in untergeordneter Weise befähigt.

Im Falle der 1-[4-Chlor-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) und der 1-[3.5-Dimethyl-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) konnten die entsprechenden Grisanone-(3) nur in Form der 2.4-Dinitrophenylhydrazone identifiziert werden.

Es wurden auch 1-Aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) mit Substituenten im Cyclohexanring verwendet, vor allem solche mit Alkyl- und Alkoxy-Resten. Auch diese Säuren (III, R' = Alkyl, Alkoxy) schließen den Ring im allgemeinen mit guten Ausbeuten. Nur Säuren mit einer 2-ständigen niederen Alkoxy-Gruppe im Cyclohexanring geben relativ schlechte Ausbeuten. Säuren mit einer 2-ständigen Alkyl-Gruppe konnten bisher weder hergestellt noch cyclisiert werden.

⁷⁾ F. M. DEAN und K. MANUNAPICHU, J. chem. Soc. [London] **1957**, 3112.

⁸⁾ P. MC. CLOSKEY, J. chem. Soc. [London] **1958**, 4732.

⁹⁾ A. W. DAWKINS und T. P. C. MULHOLLAND, J. chem. Soc. [London] **1959**, 2203.

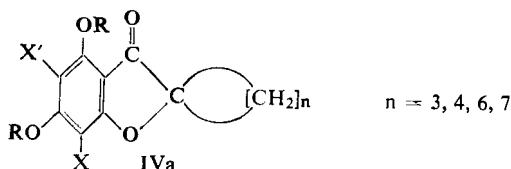
¹⁰⁾ A. W. DAWKINS und T. P. C. MULHOLLAND, J. chem. Soc. [London] **1959**, 2211.

¹¹⁾ A. BROSSI, M. BAUMANN, M. GERECKE und E. KYBURZ, Helv. chim. Acta **43**, 2071 [1960].

¹²⁾ A. C. DAY, I. NABNEY und A. I. SCOTT, J. chem. Soc. [London] **1961**, 4067.

¹³⁾ C. H. KUO und Mitarb., Chem. and Ind. **1960**, 1627.

Die Bildung von Spiro-cumaranonen-(3) (IVa, n = 4) verläuft auch bei Verwendung von 1-[3,5-Dialkoxy-phenoxy]-cyclopentan-carbonsäuren-(1) mit guten Ausbeuten. Daraus ist zu schließen, daß auch die Überführung anderer 1-[3,5-Dialkoxy-phenoxy]-cycloalkan-(wie cyclobutan-, cycloheptan- und cyclooctan-)carbonsäuren-(1) mit Polyphosphorsäure oder Borfluorid in entsprechende Spiroverbindungen IVa gelingen könnte. Die entsprechenden Versuche stehen noch aus, weil es bisher nicht gelungen ist, derartige 1-Aryloxy-cycloalkan-carbonsäuren-(1) herzustellen.



Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, daß die Überführung von [3,5-Dialkoxy-phenoxy]-essigsäuren in entsprechende 4,6-Dialkoxy-cumaranone-(3) nur unbefriedigende Resultate liefert. Mit Polyphosphorsäure erfolgt überhaupt keine Cumaranon-Bildung, mit Borfluorid-ätherat werden lediglich Ausbeuten von max. 30 % erreicht.

Die Ringschlußreaktion ist einfach durchzuführen und verläuft in übersichtlicher Weise. Borfluorid bzw. Borfluorid-ätherat ist wegen seiner größeren Aktivität als Ringschlußmittel im allgemeinen geeigneter als Polyphosphorsäure, zumal die Carbonsäuren III in ersterem besser löslich sind.

Der Ringschluß mit Polyphosphorsäure erfordert Temperaturen zwischen 70 und 90° und ist innerhalb von 10 bis 60 Min. beendet. Die Umsetzung wird ohne Lösungs- oder Verdünnungsmittel durchgeführt. Im allgemeinen wendet man die Polyphosphorsäure in der 5–50fachen Gewichtsmenge, bezogen auf eingesetzte Carbonsäure III, an. Die Reaktion verläuft um so glatter, je besser die betreffende Ausgangssäure in der Polyphosphorsäure löslich ist. Die bromhaltigen Säuren, z. B. 1-[2-Brom-3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1), sind auch in der Hitze bereits so schlecht löslich, daß Nebenreaktionen ablaufen und die entsprechenden Grisanone nur mit mäßigen Ausbeuten gebildet werden.

Bei Borfluorid-Katalyse ist die Mitverwendung solcher Lösungsmittel besonders günstig, die mit dem Borfluorid Komplexverbindungen geben. Die meisten Umsetzungen wurden mit dem leicht zugänglichen Borfluorid-diäthylätherat durchgeführt. Als Verdünnungsmittel sind Benzol, Toluol, Essigester u. a. geeignet. Das Borfluorid-ätherat wird zweckmäßig ebenfalls im Überschuß angewendet. Die Reaktionsdauer beträgt 10 bis 60 Min., die Temperaturen 70–90°.

Neben den genannten Katalysatoren wurde auch eine Reihe anderer Verbindungen auf ihre Verwertbarkeit untersucht, z. B. konz. Schwefelsäure, wasserfreie Flußsäure, SnCl₄ und ZnCl₂, jedoch ohne Erfolg. Auch bei Anwendung der 1-Aryloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)-chloride als Ausgangsstoffe ergab nur Borfluorid-ätherat zufriedenstellende Ergebnisse.

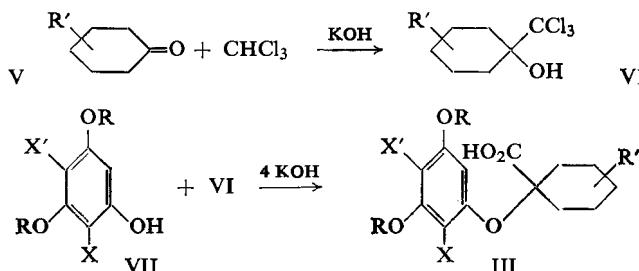
HERSTELLUNG DER 1-ARYLOXY-CYCLOALKAN-CARBONSÄUREN-(1)

Von den Ausgangssäuren der Formel III sind lediglich 1-Phenoxy- und 1-[p-Chlor-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) bekannt¹⁴⁾, die bei der Umsetzung von Phenol bzw. p-Chlor-phenol mit Cyclohexanon und Chloroform in Gegenwart von Ätzkali entstehen.

¹⁴⁾ M. JULIA, M. BAILLARGE und G. TCHERNOFF, Bull. Soc. chim. France 1956, 776.

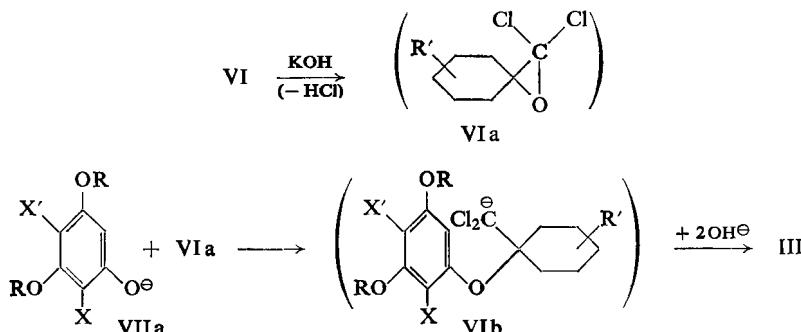
Der Reaktionsverlauf ist sehr stürmisch und bei größeren Ansätzen nicht mehr kontrollierbar. Die Ausbeuten sind dementsprechend niedrig (<5%), so daß dieses Verfahren zur Herstellung komplizierterer 1-Aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1), die sich von kostbareren Phenolen ableiten, ausscheidet.

Wir synthetisierten die Verbindungen III in zwei Teilschritten. Zunächst wurde durch Anlagerung von Chloroform an ein alicyclisches Keton V nach üblichen Methoden¹⁵⁾ ein entsprechendes 1-Trichlormethyl-cycloalkanol-(1) (VI) hergestellt und dieses dann mit einem Phenol VII in Gegenwart von Ätzkali zur Reaktion gebracht.



Als Lösungsmittel für die Herstellung der 1-Trichlormethyl-cycloalkanole-(1) VI ist Methylal und als Katalysator Ätzkali besonders geeignet¹⁶⁾. Die zweite Reaktionsstufe wird in Gegenwart von Ätzkali und eines sekundären oder tertiären Alkohols als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -20 und 40° durchgeführt. Halogenhaltige Phenole geben im allgemeinen schlechtere Ausbeuten an Carbonsäure als halogenfreie Verbindungen.

Die vorstehende Zweistufen-Methode ist bereits zur Herstellung von 1-Alkoxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) verwendet worden¹⁷⁾. Da Alkohole mit 1-Trichlormethyl-cyclohexanolen-(1) reagieren, ist es überraschend, daß die Bildung der Carbonsäuren III gerade in sek.



und tert. Alkoholen als Lösungsmittel bevorzugt abläuft; andere Lösungsmittel haben fast völlig versagt. Dieses Verhalten wird verständlich, wenn man der in der Literatur geäußerten Meinung folgt¹⁸⁾, daß die Primärreaktion bei der „Carbonsäurebildung“ in der Abspaltung von HCl aus den 1-Trichlormethyl-cyclohexanolen VI besteht. Dabei bildet sich ein sehr

15) R. BOESCH, Bull. Soc. chim. France 1953, 1050.

16) CH. WEIZMANN, E. BERGMANN und M. SULZBACHER, J. Amer. chem. Soc. 70, 1189 [1948].

17) CH. WEIZMANN, Amer. Pat. 2525249, C. A. 45, 1621 [1951].

18) W. REEVE und E. L. COMPERE JR., J. Amer. chem. Soc. 83, 2755 [1961].

reaktionsfähiges α,α -Dichlor-oxiran VIa. Dieses reagiert mit dem großenordnungsmäßig nucleophileren Phenolation VIIa wesentlich schneller als mit einem Alkoholat. Die dabei intermediär anzunehmenden Verbindungen der Formel VIb werden durch das im Überschuß vorhandene Ätzkali rasch zu einem entsprechenden Carboxylation verseift.

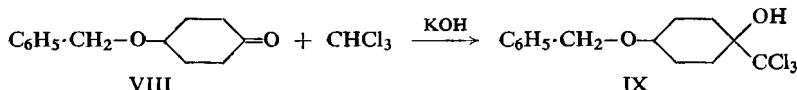
Durch das geschilderte Zweistufen-Verfahren ist heute die Synthese einer großen Anzahl von 1-Aryloxy-cycloalkan-carbonsäuren-(1) möglich geworden. Eine gewisse Einschränkung soll aber nicht unerwähnt bleiben: nicht alle alicyclischen Ketone sind befähigt, mit Chloroform unter Bildung eines 1-Trichlormethyl-cycloalkanol-(1) zu reagieren.

Dies ist z. B. beim Cycloheptanon, Cyclooctanon sowie bei allen 2-Alkyl-cycloalkanonen-(1) der Fall. Für dieses Verhalten fehlt bisher eine befriedigende Deutung, da beim Cycloheptanon und Cyclooctanon eine sterische Hinderung, die man bei den 2-Alkyl-cycloalkanonen in Betracht ziehen könnte, fehlt. Auch abgeänderte Reaktionsbedingungen (z. B. Verwendung von Kalium-tert.-butylat anstelle von Ätzkali) führen bisher zu keinem Erfolg. 2-Alkoxy-cyclohexanone-(1) reagieren mit Chloroform, wenngleich die Anlagerung — offenbar infolge einer gewissen sterischen Behinderung — erschwert ist. Die Ausbeuten an den entsprechenden 1-Trichlormethyl-cyclohexanolen-(1) sind daher niedrig.

Die Phenole VII sind zum großen Teil bekannt. Während sich die halogenfreien 3,5-Dialkoxy-phenole leicht durch Behandlung von Phloroglucin mit einem Alkohol in Gegenwart von Chlorwasserstoff in größeren Mengen herstellen lassen¹⁹⁾, ist dies für die 2-Chlor-3,5-dialkoxy-phenole nicht der Fall. Die bisher bekannten Verfahren zur Chlorierung von 3,5-Dialkoxy-phenolen liefern Gemische an 4-Chlor- und 2-Chlor-dialkoxy-phenolen²⁰⁾. Zur Herstellung Griseofulvin-ähnlicher Stoffe haben aber nur die 2-Chlor-Isomeren Bedeutung. In *N*-Chlor-succinimid fanden wir ein selektives Chlorierungsmittel: so entsteht z. B. bei der Behandlung von 3,5-Dimethoxy-phenol mit *N*-Chlor-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff das 2-Chlor-Isomere in einer Ausbeute von 70%, während das 4-Chlor-Isomere nur zu etwa 1–4% gebildet wird.

GRISANOL-(4')-ONE-(3)

Die Grisanone IV enthalten das Gerüst des Griseofulvins. Um Griseofulvin-ähnlichere Verbindungen zu erhalten, mußte eine Oxogruppe in den Cyclohexankern von IV eingeführt werden. An 4-Benzylxyloxy-cyclohexanon-(1) (VIII) lagerten wir mit etwa 45–60-proz. Ausbeute Chloroform an zum gut kristallisierenden 4-Benzylxyloxy-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1) (IX), das bei 111–113° schmilzt. Von IX können

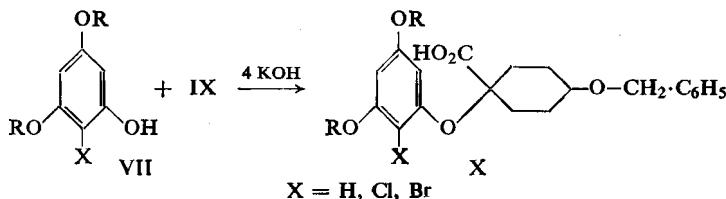


zwei *cis-trans*-isomere Formen existieren. In der Tat konnte in einem Fall bei der Aufarbeitung der Mutterlaugen eine Verbindung vom Schmp. 78–80° isoliert werden, der ebenfalls die Konstitution IX zukommt. Da die Kenntnis des sterischen Baues von IX für die weiteren Umsetzungen keine Rolle spielt, wurde der Klärung dieser Frage bisher nicht weiter nachgegangen.

¹⁹⁾ J. C. TOUCHSTONE, J. ASHMORE und M. N. HUFFMAN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5643 [1956].

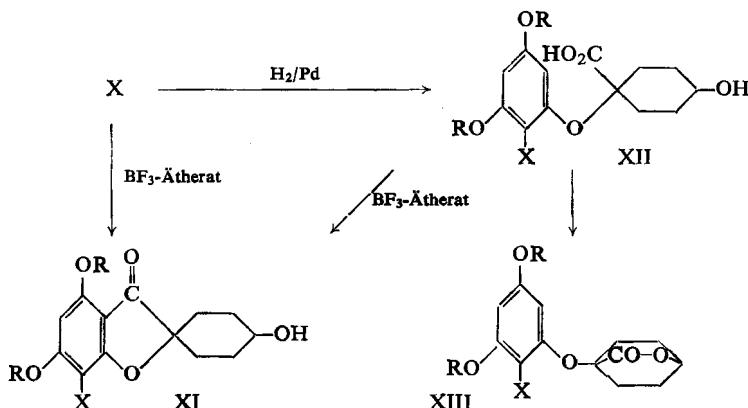
20) J. F. GROVE und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1952, 3967.

Die Umsetzung von IX mit einem 3,5-Dialkoxy-phenol VII in Gegenwart von Ätzkali und einem tert. Alkohol (insbes. tert.-Amylalkohol) liefert die erwarteten 1-Aryloxy-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) X als kristalline Substanzen, die ggf. über die Salze mit prim., sek. und tert. Aminen (insbes. N-Methyl-benzylamin) gereinigt werden können.



Auch hier ergibt die Umsetzung der halogenhaltigen Phenole (VII, X = Cl, Br) mit 1-Trichlormethyl-4-benzyloxy-cyclohexanol-(1) geringere Ausbeuten an den entsprechenden Säuren X, als die der halogenfreien Phenole. Wir versuchten daher, die halogenfreien Säuren (X, X = H) mit geeigneten Mitteln zu halogenieren. Vor allem die 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) (X, X = H, R = CH₃) läßt sich mit tert.-Butylhypochlorit gut halogenieren zu X, X = Cl, R = CH₃. Neben der 2-Chlor-phenoxy-Verbindung entsteht zu etwa 15–30% auch das 4-Chlor-phenoxy-Isomere, das sich aber infolge seiner Schwerlöslichkeit in Diisopropyläther gut abtrennen läßt. Die 2-Chlor-phenoxy-Verbindung kann dann als N-Methyl-benzylamin-Salz leicht isoliert und als solches weiterverarbeitet werden.

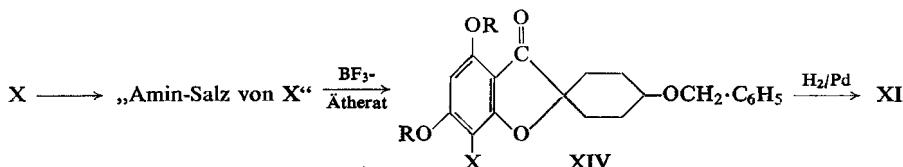
Die Reaktion der 1-Aryloxy-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäuren X mit Borfluorid-ätherat führt unter gleichzeitiger Abspaltung des Benzylrestes zu Grisanol-(4')-onen-(3) (XI). Die Konstitution dieser Verbindungen läßt sich dadurch erhärten, daß man aus den Säuren X zunächst den Benzylrest reduktiv (Pd/H₂) entfernt und die



resultierenden 4-Hydroxy-1-aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren XII mit Borfluorid-ätherat behandelt. Es entstehen dabei identische Grisanol-(4')-one-(3).

Während der Ringschluß mit den halogenfreien 4-Benzyloxy- bzw. 4-Hydroxy-1-aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) X bzw. XII mit Ausbeuten von 60–70% verläuft, setzen sich die halogenhaltigen Säuren nicht mehr in befriedigender Weise um.

Neben den Grisanol-(4')-onen-(3) XI entstehen die den Hydroxysäuren XII entsprechenden Lactone XIII. Eine Trennung durch fraktionierte Kristallisation ist durchführbar, aber verlustreich. Wesentlich bessere Resultate werden erzielt, wenn man anstelle der freien Säuren X die Salze mit prim., sek. oder tert. Aminen einsetzt. Die Ringschlußreaktion verläuft nun in Gegenwart von Borfluorid-ätherat so schnell (7–30 Min.) und so leicht, daß es unter diesen Bedingungen zu keiner nennenswerten Abspaltung des Benzylrestes kommt. Die mit hohen Ausbeuten (70–93 %) erhältlichen 4'-Benzoyloxy-grisanone-(3) (XIV) lassen sich dann leicht reduktiv (H_2/Pd) in die Grisanol-(4')-one-(3) (XI) überführen.

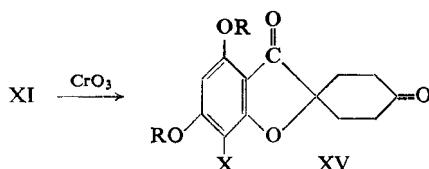


Der Ringschluß wird bei den Salzen aus halogenfreien Säuren X zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels (wie Benzol), bei den Salzen aus halogenhaltigen Säuren X ohne ein Lösungs- oder Verdünnungsmittel durchgeführt.

Von Interesse ist, daß nur Borfluorid bzw. Borfluorid-ätherat als Ringschlußkatalysator zur Überführung der Säuren X in die Grisanolone XI geeignet ist. Bei Verwendung von Polyphosphorsäure verläuft die Reaktion unübersichtlich. Unter den Reaktionsprodukten findet man gelegentlich nur die den Hydroxysäuren XII entsprechenden Lactone XIII. Inwieweit eventuell gebildete Grisanol-(4')-one-(3) mit der Polyphosphorsäure eine Reaktion eingegangen sind, wurde nicht näher geprüft. In diesem Zusammenhang ist auch von Interesse, daß es bisher noch unter keinen Umständen möglich war, die 1-[4-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzoyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) in ein entsprechendes Grisanolon überzuführen. In Gegenwart von Borfluorid-ätherat konnte lediglich das korrespondierende „Lacton“ als Nebenprodukt erhalten werden.

GRISANDIONE-(3,4')

Die Grisanol-(4')-one-(3) (XI) lassen sich unter Verwendung üblicher Oxydationsmittel, wie Chromtrioxyd in Eisessig oder dem Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex in die zugehörigen Grisandione-(3,4') (XV) überführen.



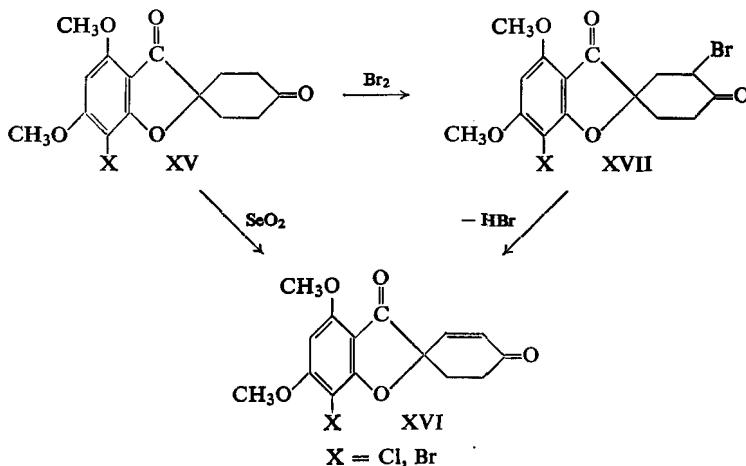
Bevor der Ringschluß ausgehend von den Amin-Salzen der Säuren X aufgefunden war, stellte die Herstellung größerer Mengen von 7-Halogen-4,6-dimethoxy-grisanol-(4')-onen-(3) (XI, X = Cl, Br; R = CH₃) bzw. 7-Halogen-4,6-dimethoxy-grisandionen-(3,4') (XV, X = Cl, Br; R = CH₃) ein schwieriges Problem dar. Es wurde daher auch versucht, die halogenfreien Verbindungen XI und XV in 7-Stellung zu halogenieren. Die Chlorierung des 4,6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) (XI, R = CH₃, X = H) mit tert.-Butylhypochlorit lieferte nur geringe Ausbeuten an der entsprechenden 7-Chlor-Verbindung (XI, R = CH₃, X = Cl). Dasselbe

gilt für die Chlorierung des 4,6-Dimethoxy-grisandions-(3,4') (XV, R = CH₃, X = H) mit tert.-Butylhypochlorit oder Chloramin-T. Bei diesen Chlorierungen bilden sich immer Gemische, aus denen das 7-Chlor-Isomere nur unter großen Verlusten durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt werden kann. Durch N-Chlor-succinimid werden die 4,6-Dialkoxy-grisandione (XV, X = H) überhaupt nicht angegriffen.

Die Bromierung der 4,6-Dialkoxy-grisandione (XV, X = H) mit N-Brom-succinimid verläuft hingegen mit guten Ausbeuten. So erhält man z. B. aus dem 4,6-Dimethoxy-grisandion-(3,4') (XV, R = CH₃, X = H) die entsprechende 7-Brom-Verbindung (XV, R = CH₃, X = Br) in einer Ausbeute von 60%, mit elementarem Brom dagegen nur Gemische, aus denen sich nur das 7,3'-Dibrom-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4') isolieren läßt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch die Bromierung der einfachen 4,6-Dialkoxy-grisanone-(3) (IV, X = X' = H) nur mit N-Brom-succinimid glatt verläuft. Die entsprechenden 7-Brom-4,6-dialkoxy-grisanone-(3) (IV, X = Br, X' = H) entstehen dabei mit guten Ausbeuten; sie sind auf diese Weise wesentlich besser zugänglich als aus den entsprechenden 2-Brom-4,6-dialkoxy-phenolen (VII, X = Br, X' = H).

$\Delta^{2'}\text{-GRISENDIONE-(3,4')}$

Der nächste Schritt, Griseofulvin-ähnlichere Verbindungen zu erhalten, ist durch die Einführung einer Doppelbindung in die Grisandione-(3,4') XV gekennzeichnet. Bisher ist die Herstellung derartiger 7-Halogen-4,6-dimethoxy- $\Delta^{2'}\text{-grisendione-(3,4')}$ (XVI) auf zwei unabhängigen Wegen gelungen. Der eine Weg besteht in der Bromierung der Grisandione XV mit 1 Mol. elementarem Brom. Dabei entstehen bevorzugt die 3'-Borm-Verbindungen XVII, aus denen sich mit Collidin in der Hitze Brom-



wasserstoff abspalten läßt. Die HBr-Abspaltung führt bisher nur mit Collidin zum Ziel. Sie verläuft unter starker Harzbildung, so daß die Ausbeuten an XVI im allgemeinen 25% d. Th. nicht überschreiten. Der zweite Weg besteht in der direkten Einführung einer Doppelbindung mittels Selendioxyds. Auch in diesem Fall entstehen reichlich Nebenprodukte. Die Ausbeuten an XVI betragen zwischen 14 und 21%.

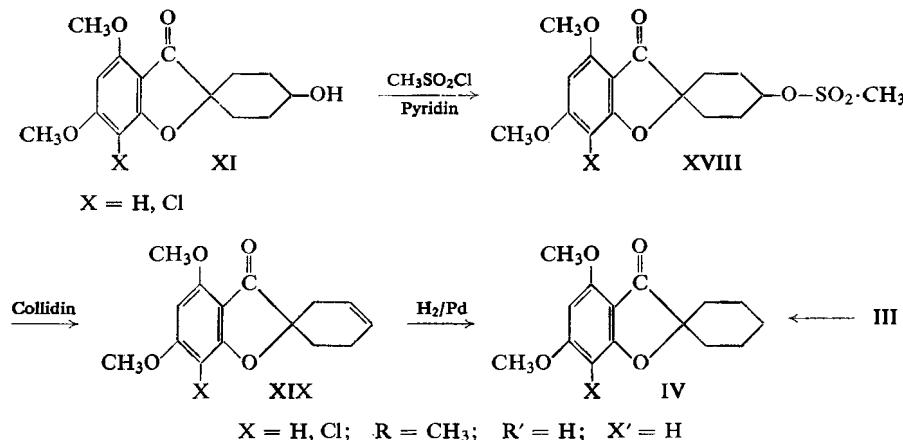
Die $\Delta^{2'}\text{-Grisendione-(3,4')}$ XVI sind als α,β -ungesättigte Ketone weiteren Umsetzungen zugänglich. Darüber wird ggf. später berichtet.

STRUKTURBEWEISE

Zum Schluß erscheint es sinnvoll, im Zusammenhang noch einige Worte über die Struktur-Beweise für die Grisanone IV, XI und XV zu sagen.

Wie dargelegt, verlaufen alle totalsynthetischen Reaktionen einfach und übersichtlich. Es ergibt sich also schon daraus eine hohe Wahrscheinlichkeit für die angegebenen Formeln. Darüber hinaus wurden eine Reihe partialsynthetische Reaktionen (z. B. Halogenierungen) durchgeführt sowie verschiedene Derivate hergestellt, die eine weitere Stütze darstellen. Ferner besitzen die IR- und UV-Spektren einen besonderen Aussagewert. Alle Grisanone-(3) zeigen — wie auch schon aus der Literatur bekannt — im IR-Spektrum zwischen 5.8 und 5.9 μ sowie 6.2 und 6.3 μ typische Absorptionsbanden. Die erstere ist der oder den CO-Gruppen, die letztere dem Ringsystem des Cumaranons-(3) zuzuordnen. Von allen hergestellten Verbindungen wurden IR-Spektren aufgenommen und die genannten Regelmäßigkeiten ausnahmslos bestätigt gefunden. Dagegen besitzen die Spektren der Ausgangssäuren III bzw. X völlig andere Banden. Analoges gilt für die UV-Spektren. Hier ist vor allem das Maximum zwischen 286 und 291 m μ von Bedeutung.

Schließlich sei noch ein rein chemischer Beweis für die Grisanol-(4')-one-(3) XI bzw. Grisanone-(3) IV genannt. Die Verbindungen XI lassen sich an der Hydroxylgruppe mit Methansulfochlorid verestern. Behandelt man die Ester XVIII mit Collidin in der Hitze, so tritt Abspaltung des Mesylrestes unter Einführung einer Doppelbindung ein. Die resultierenden $\Delta^{3'}$ -Grisenone-(3) (XIX) können dann durch



katalytische Hydrierung praktisch quantitativ in die aus den Säuren III ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{X}' = \text{H}$) zugänglichen Grisanone-(3) (IV) übergeführt werden.

Eines der Grisanone-(3) (IV, $\text{X} = \text{H}$) wurde nach A. W. DAWKINS und T. P. C. MULHOLLAND²¹⁾ aus 4,6-Dimethoxy-cumaranon-(3) und 1,5-Dibrom-pentan hergestellt und erwies sich in allen Eigenschaften mit dem aus der 1-[3,5-Dimethoxyphenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) gewonnenen Produkt identisch.

²¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1959, 2203.

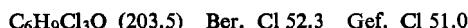
Herrn Dr. HEINRICH RUSCHIG, auf dessen Anregung die Arbeiten in der Grisanon-Reihe durchgeführt wurden, möchte ich aufrichtig danken für die wertvollen Ratschläge und das stets entgegengebrachte Interesse.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²²⁾

Unter Mitarbeit von JOHANN KÖNIG

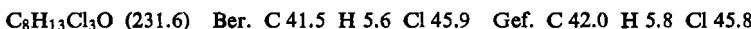
A. Herstellung der 1-Trichlormethyl-cycloalkanole-(1) (VI)

1-Trichlormethyl-cyclopentanol-(1)²³⁾: In eine Mischung von 1130 ccm Formaldehyd-dimethylacetal und 600 ccm Chloroform werden unter Rühren bei -15 bis -20° zunächst 225 g (ca. 3.4 Mol) pulverisiertes Ätzkali und anschließend innerhalb von 45 Min. 380 g (4.53 Mol) Cyclopentanon eingetragen. Man röhrt 2 1/2 Stdn. bei ca. -10° nach und trägt den Ansatz in die Mischung aus 2.5 kg Eis und 300 ccm Eisessig ein. Die unter Schicht wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen, alle bis 90° unter Normaldruck flüchtigen Anteile werden abdestilliert. Der Rückstand wird i. Vak. zweimal fraktioniert. 1-Trichlormethyl-cyclopentanol-(1) geht als farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 99-101° über. Ausb. 460 g (50 % d. Th.). Das Produkt ist für die weiteren Umsetzungen genügend rein.



Analog wurden aus anderen Ketonen nachstehende 1-Trichlormethyl-cycloalkanole-(1) erhalten. Die Reaktionszeiten können zwischen 2 und 4 Stdn., die Molverhältnisse von Keton zu pulverisiertem Ätzkali von 0.7 bis 1.0 variiert werden. Die Kondensationsprodukte werden durch Umkristallisieren gereinigt, wenn das nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel erhaltene Produkt bereits kristallin ist; in allen anderen Fällen erfolgt die Reinigung durch Destillation. Die angegebenen Ausbeuten sind nicht optimal, da in vielen Fällen nur eine für die weiteren Umsetzungen ausreichende Menge dieser Verbindungen angestrebt wurde.

4-Methyl-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1): Ausb. 42.3%, Sdp.₁₅ 132-135°; Schmp. 58 bis 62° (unscharf) (aus Petroläther).



4-Methoxy-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1): Ausb. 47%; Schmp. 150-151.5° (aus Benzol).



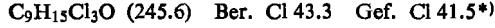
2-Methoxy-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1): Ausb. 23%; Schmp. 59-61° (aus Petroläther).



4-Äthoxy-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1): Ausb. 23%; Schmp. 108-110° (aus Benzol/Petroläther).

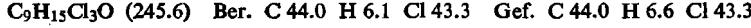


1-Trichlormethyl-4-äthyl-cyclohexanol-(1): Ausb. 44%; Sdp.₁₃ 138-140°.



* Für das Rohprodukt

3^{cis},5^{cis}-Dimethyl-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1): Ausb. 41%; Schmp. 95-97° (aus Petroläther).



²²⁾ Die Siedepunkte und Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Letztere wurden im Röhrchen bestimmt, und zwar bei Schmelzpunkten unterhalb von 200° in einem Schwefelsäurebad, oberhalb von 200° in einem Siliconbad.

²³⁾ C. E. GARLAND und W. A. WELCH, J. Amer. chem. Soc. **53**, 2414 [1931].

1-Trichlormethyl-4-[α . α . γ . γ -tetramethyl-butyl]-cyclohexanol-(1): Schmp. 89–90° (aus Petroläther).

C₁₅H₂₇Cl₃O (329.7) Ber. Cl 32.2 Gef. Cl 31.4

4-Benzoyloxy-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1) (IX): Eine Mischung von 1100 ccm Formaldehyd-dimethylacetal und 720 ccm Chloroform kühlt man auf –20° ab, versetzt mit 200 g (ca. 3.03 Mol) pulverisiertem Kaliumhydroxyd (etwa 85-proz.) und läßt der entstehenden Mischung bei –20° innerhalb von 2 Stdn. 610 g *4-Benzoyloxy-cyclohexanon-(1)*²⁴ unter Röhren zutropfen. Man röhrt 3½ Stdn. bei –15 bis –20° nach, versetzt die Reaktionsmischung mit 8 l Wasser und neutralisiert sie mit Eisessig. Die untere Schicht, die das Chloroform-Anlagerungsprodukt enthält, wird abgetrennt, die wäßr. Phase zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt und dieser Auszug, mit der ursprünglichen unteren Phase vereinigt, mit Wasser mehrmals gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert man das Chloroform ab und bringt den verbleibenden Rückstand durch leichtes Erwärmen mit Petroläther zur Kristallisation. Die nach dem Abkühlen erhaltenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig kaltem Petroläther gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausb. 485 g (50% d. Th.); Schmp. 108.5–110.5°. Das Produkt ist für die weitere Umsetzung genügend rein. Aus niedrigsiedendem Petroläther Schmp. 111–113°.

C₁₄H₁₇Cl₃O₂ (323.6) Ber. C 52.0 H 5.3 Cl 32.9 O 9.9
Gef. C 51.7 H 5.3 Cl 32.5 O 10.2

Die bei wiederholter Darstellung erzielten Ausbeuten schwanken etwas. Die Maximalausbeute liegt bei 60%, die Durchschnittsausbeute bei 45% d. Th.

4-Benzoyloxy-1-trichlormethyl-cyclohexanol-(1) vom Schmp. 78–80°: Aus den Mutterlaugen des vorstehenden Ansatzes konnte ein isomeres Produkt isoliert werden. Die nach dem Abtrennen des Kondensationsproduktes vom Schmp. 108.5–110.5° verbleibende Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand i. Vak. überdestilliert. Sdp._{0.1–0.2} 130–180°. Das Destillat wurde i. Hochvak. in drei Fraktionen aufgetrennt, von denen nur die bei Sdp._{0.5} 160–165° übergehenden Anteile im IR-Spektrum eine OH-Bande zeigten. Aus dieser Fraktion schieden sich nach zweitägigem Stehenlassen Kristalle ab, die abgesaugt, mit –20° kaltem Petroläther gewaschen und getrocknet wurden. Ausb. 10 g; Schmp. 78–80°.

C₁₄H₁₇Cl₃O₂ (323.6) Ber. C 52.0 H 5.3 Cl 32.9 O 9.9
Gef. C 52.1 H 5.5 Cl 32.3 O 10.1

B. Herstellung der 3.5-Dialkoxy-phenole (VII)

3.5-Dimethoxy-phenol, 3.5-Diäthoxy-phenol, 2-Brom-3.5-dimethoxy-phenol und 4-Chlor-3.5-dimethoxy-phenol wurden entsprechend den Angaben der Literatur hergestellt.

2-Chlor-3.5-dimethoxy-phenol: In die Lösung von 100 g *3.5-Dimethoxy-phenol* in 600 ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff werden innerhalb einer Stde. 94 g *N-Chlor-succinimid* (93% aktives Chlor) unter Röhren bei 35–40° eingetragen. Die Lösung färbt sich erst gelb und später orange. Nach beendigtem Eintragen wird die Reaktionsmischung zunächst 45 Min. bei 50° und anschließend 15 Min. bei 70° nachgeführt. Nach dem Abkühlen saugt man vom gebildeten Succinimid ab und wäscht mit Tetrachlorkohlenstoff nach. Die Filtrate werden vereinigt, zweimal mit Wasser durchgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man destilliert den Tetrachlorkohlenstoff ab und fraktioniert den Rückstand unter verminderter Druck. Sdp._{10–13} 152–157°; Ausb. 89 g (73% d. Th.). Das Destillat kristallisiert im Gegensatz zu den nach Angaben der Literatur mit Hilfe von Sulfurylchlorid erhaltenen Produkten ohne

²⁴) H. PLEININGER und H. J. GRASSHOF, Chem. Ber. **90**, 1973 [1957]; D. A. PRINS, Helv. chim. Acta **40**, 1621 [1957].

Animpfen völlig durch. Das Produkt ist noch geringfügig mit Succinimid verunreinigt. Zur weiteren Reinigung wird das Destillat in warmem Wasser dispergiert, unter Röhren abgekühlt, das resultierende Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 85 g (ca. 70 % d. Th.); Schmp. 57–59°. Das Produkt ist nach IR-Spektrum, Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach J. F. GROVE und Mitarbb.²⁵⁾ hergestellten *2-Chlor-3,5-dimethoxy-phenol* identisch. Aus Isopropyläther/Petroläther Schmp. 62–64°.

C. Herstellung der 1-Aryloxy-cycloalkan-carbonsäuren-(1) III, X und XII

1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Eine Mischung aus 500 ccm tert.-Butanol, 270 g pulverisiertem Ätzkali (ca. 4.1 Mol) und 154 g (1 Mol) *3,5-Dimethoxy-phenol* wird unter Röhren innerhalb von 1½ Stdn. tropfenweise mit einer Lösung von 220 g (ca. 1 Mol) *1-Trichlormethyl-cyclohexanol-(1)* in 240 ccm tert.-Butanol versetzt, so daß die Innen-temperatur 20–30° beträgt. Man röhrt noch 5 Stdn. bei Raumtemperatur nach, verdünnt mit Wasser, neutralisiert die Reaktionsmischung mit Eisessig und destilliert das tert.-Butanol unter verminderterem Druck ab. Den Rückstand säuert man mit Salzsäure an, extrahiert das abgeschiedene Öl mit Äther und schüttelt die Ätherlösung mehrmals mit Wasser aus. Der Ätherrückstand wird mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden nach einstdg. Stehenlassen in Eiswasser abgesaugt und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 87 g (ca. 32 % d. Th.), Schmp. 109–112°. Aus 300 ccm 80-proz. wäßr. Methanol erhält man 79 g Säure vom Schmp. 112–114.5°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (280.3) Ber. C 64.3 H 7.1 CH_3O 22.1 Gef. C 64.5 H 7.4 CH_3O 22.0

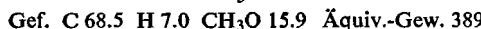
1-[3,5-Diäthoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): In eine auf –15° gekühlte Lösung von 91 g (0.5 Mol) *3,5-Diäthoxy-phenol* in 275 ccm Propanol-(2) werden unter Röhren zunächst 35 g (ca. 0.5 Mol) pulverisiertes Ätzkali (etwa 85-proz.) und anschließend innerhalb von 1½ Stdn. eine Lösung von 110 g (0.5 Mol) *1-Trichlormethyl-cyclohexanol-(1)* in 120 ccm Propanol-(2) eingetragen. Man röhrt 1 Stde. bei –10° nach und gibt dann 100 g (ca. 1.5 Mol) pulverisiertes Ätzkali (etwa 85-proz.) in 5 Portionen und im Abstand von je 30 Min. zu. Die Temperatur wird dabei auf –5 bis 0° gehalten. Man röhrt 3 Stdn. bei 0° nach, beläßt über Nacht bei Raumtemperatur, verdünnt mit 1 l Wasser, stellt mit Eisessig auf pH 7 und vertreibt das Propanol unter verminderterem Druck. Den Rückstand säuert man mit konz. Salzsäure an, nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf, schüttelt die Ätherlösung zweimal mit Wasser und anschließend mehrmals mit verd. Ammoniak (ca. 1:10 bis 1:15) aus. Die ammoniakalischen Auszüge werden mit Kohle geklärt und mit Salzsäure angesäuert. Das abgeschiedene Produkt wird wieder in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Anreiben mit Essigester/Petroläther zur Kristallisation gebracht, das kristalline Produkt abgesaugt und aus verd. Methanol (unter Kohlezusatz) umkristallisiert. Ausb. 50 g (32 % d. Th., bez. auf eingesetztes, 52 %, bez. auf umgesetztes 3,5-Diäthoxy-phenol); Schmp. 123.5–125.5°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (308.4) Ber. C 66.2 H 7.8 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 29.2 Gef. C 65.9 H 7.8 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 28.9

Aus der nach dem Ausschütteln mit verdünntem Ammoniak verbleibenden äther. Lösung kann man eine beträchtliche Menge an unumgesetztem *3,5-Diäthoxy-phenol* wiedergewinnen. Dazu wird die Ätherlösung dreimal mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, die alkalischen Lösungen mit Kohle geklärt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Der abgeschiedene kristalline Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert: 34 g vom Schmp. 87–90°.

²⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 3967, und zwar 3974.

1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) ($X, R = CH_3, X = H$): In die auf -10° gekühlte Lösung von 240 g (1.56 Mol) 3,5-Dimethoxy-phenol in 2.7 l tert.-Amylalkohol werden unter Röhren 132 g (ca. 2.0 Mol) pulverisiertes Ätzkali (ca. 85-proz.) gegeben. Danach trägt man bei einer Innentemperatur von etwa -5° innerhalb von 45 Min. 485 g (1.5 Mol) 1-Trichlormethyl-4-benzyloxy-cyclohexanol-(1) (IX) portionsweise ein, führt kurze Zeit nach und versetzt die Reaktionsmischung unter weiterem Röhren bei -5 bis 0° portionsweise mit 290 g (ca. 4.40 Mol) pulverisiertem Ätzkali (etwa 85-proz.). Nach 2 stdg. Nachröhren lässt man langsam auf Raumtemperatur kommen. Nach 12 bis 15 Stdn. versetzt man mit 3 l Wasser, neutralisiert mit Eisessig und dampft den tert.-Amylalkohol unter vermindertem Druck ab. Die verbleibende Mischung wird mit konz. Salzsäure angesäuert, das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen und die Ätherlösung fünfmal mit je 1 l verd. Ammoniak (ca. 1 : 15) ausgeschüttelt. Die vereinigten ammoniakalischen Lösungen werden mit Kohle geklärt und in der Hitze zunächst bis zur beginnenden Trübung mit konz. Natronlauge und anschließend mit gesätt. Natriumchloridlösung versetzt. Nach dem Abkühlen in Eis wird das abgeschiedene *Natriumsalz der 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* abgesaugt, mit kalter Natriumchloridlösung gut verrieben, wieder abgesaugt und mit verd. eiskalter Natriumchloridlösung gewaschen. Verreiben dieses Produktes mit verd. Salzsäure liefert die freie Carbonsäure. Diese wird abgesaugt, mit Wasser verrieben, wieder abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 372 g (64% d. Th.), Schmp. 104–106°. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 105–107°.

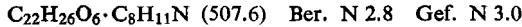


Bei anderen Ansätzen wurden bei geringfügiger Variation der Umsetzungsbedingungen Ausb. zwischen 45 und 64% d. Th. erzielt.

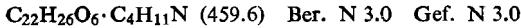
Salze der 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) mit Aminen

Die Salze können durch Neutralisation der Säure mit einem Moläquiv. Amin in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels (wie Äther) erhalten werden. Sie fallen im allgemeinen kristallin aus und sind auch ohne weitere Reinigung analysenrein.

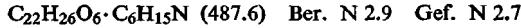
N-Methyl-benzylamin-Salz: 772 g *Carbonsäure* werden, in 3.5 l Äther gelöst, unter Röhren rasch mit einer Lösung von 242 g *N-Methyl-benzylamin* in 300 ccm Äther unter Kühlung versetzt. Es wird auf -5° abgekühlt und das *N-Methyl-benzylamin-Salz* abgesaugt. Ausb. nach dem Waschen mit Äther und Trocknen auf dem Dampfbad 1013 g (100% d. Th.); Schmp. 147–149°.



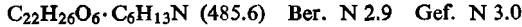
n-Butylamin-Salz: Schmp. unscharf zwischen 135 und 141°.



Di-n-propylamin-Salz: Schmp. 148–150°.



Cyclohexylamin-Salz: Schmp. 176–177°.



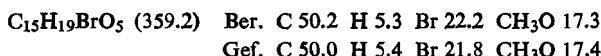
Unter Verwendung anderer 3,5-Dialkoxy-phenole und 1-Trichlormethyl-cycloalkanole-(1) (VI) (vgl. unter A.) wurde eine größere Anzahl von 1-Aryloxy-cycloalkan-carbonsäuren-(1) hergestellt, von denen im folgenden vorzugsweise die kristallin erhaltenen erwähnt werden. Die angegebenen Ausbeuten sind nicht optimal, da die Methodik in der ersten Zeit der Bearbeitung noch gewisse Mängel aufwies.

*Verbesserte allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung von
1-Aryloxy-cycloalkan-carbonsäuren-(1)*

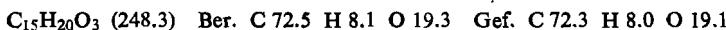
In die auf ca. -10° gekühlte Lösung von 1 Mol eines *Phenols* in einem tert. Alkohol (insbes. tert.-Amylalkohol) wird unter Rühren zunächst 1 Mol pulverisiertes Ätzkali und nach 10 Min. 1 Mol eines *1-Trichlormethyl-cycloalkanols-(1)* portionsweise (bei Flüssigkeiten tropfenweise) eingetragen. Die Innentemperatur wird durch äußere Kühlung bei ca. -5° gehalten. Man röhrt einige Zeit nach und gibt nun die restlichen 3 Mol pulverisiertes Ätzkali portionsweise so zu, daß die Temperatur unter 0° bleibt. Nach 2 stdg. Röhren bei ca. 0° läßt man auf Raumtemperatur kommen und anschließend noch 5–10 Stdn. stehen. Nach dem Versetzen mit Wasser wird mit Eisessig neutralisiert und der tert. Alkohol i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand säuert man mit verd. Salzsäure an, nimmt das praktisch immer ölig ausfallende (und mit Ausgangsphenol noch stark verunreinigte) Produkt in Äther auf und extrahiert die Ätherlösung mehrmals mit verdünnter Natriumcarbonat- oder Ammoniaklösung (dabei bleiben die unumgesetzten Anteile des Ausgangsphenols in der Ätherlösung). Aus den alkalischen Auszügen werden die Säuren entweder als schwerlösliche Salze abgeschieden oder aber wieder mit Säuren gefällt. Die ausfallenden Rohsäuren können durch Aufnehmen in einem organischen Lösungsmittel, Trocknen der Lösung und Eindampfen meistens kristallin erhalten werden. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren. Auf Besonderheiten der Aufarbeitung wird gegebenenfalls bei den einzelnen Säuren hingewiesen.

Während bei der genannten Umsetzung das eingesetzte 1-Trichlormethyl-cycloalkanol völlig verbraucht wird, ist dies bei den 3.5-Dialkoxy-phenolen nicht der Fall. Das unumgesetzte Ausgangsphenol kann daher in vielen Fällen nach Abtrennung der Carbonsäure durch Extraktion der verbleibenden Ätherlösung mit verd. Natronlauge abgetrennt werden. Die im folgenden angegebenen Reinausbeuten sind auf die eingesetzten Mengen von 1-Trichlormethyl-cycloalkanol bezogen. Bei Bezug auf das umgesetzte Phenol würden wesentlich höhere Ausbeuten resultieren (vgl. S. 21).

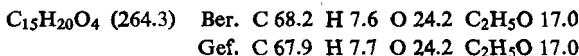
I-[2-Brom-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 27% d. Th.; Schmp. 157–158° (aus Chloroform/Petroläther).



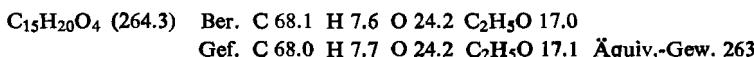
I-[3.5-Dimethyl-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 33% d. Th.; Schmp. 109 bis 111° (aus Petroläther).



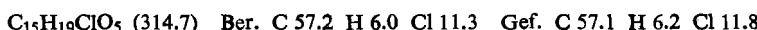
I-[4-Äthoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 33% d. Th.; Schmp. 96–98.5° (aus Essigester/Petroläther).



I-[2-Äthoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 45.5% d. Th.; Schmp. 101–103° (aus Essigester/Petroläther).



I-[4-Chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 27.3% d. Th.; Schmp. 134–137° (aus Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol/Petroläther (1:1)).



I-[2-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 30.5% d. Th.; Schmp. 156–157° (aus Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol).

C₁₅H₁₉ClO₅ (314.7) Ber. C 57.2 H 6.0 Cl 11.3 CH₃O 19.7
Gef. C 57.3 H 6.2 Cl 11.7 CH₃O 19.9

I-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclopentan-carbonsäure-(1): Das bei der Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und über eine Säule aus Aluminiumoxyd (Woelm, sauer, Akt.-St. I) filtriert, die Eluate eingedampft und der Rückstand aus Petroläther unter Zusatz von wenig Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Ausb. 16.5%. Schmp. 86–87° (aus Petroläther).

C₁₄H₁₈O₅ (266.3) Ber. C 63.1 H 6.7 O 30.0 CH₃O 23.3
Gef. C 62.4 H 6.7 O 29.9 CH₃O 23.4

I-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-methyl-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 18% d. Th.; Schmp. 137–138.5° (zweimal aus Tetrachlorkohlenstoff).

C₁₆H₂₂O₅ (294.3) Ber. C 65.3 H 7.5 CH₃O 21.1
Gef. C 65.6 H 7.6 CH₃O 21.0 Äquiv.-Gew. 297

I-[4-Methoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 20% d. Th.; Schmp. 96–98° (aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther).

C₁₄H₁₈O₄ (250.3) Ber. C 67.2 H 7.2 CH₃O 12.4 Gef. C 67.3 H 7.5 CH₃O 12.4

I-[2-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-2-methoxy-cyclohexan-carbonsäure-(1): Rohausb. 13% d. Th.; Schmp. 126–128° (aus Essigester/Petroläther).

C₁₆H₂₁ClO₆ (344.8) Ber. C 55.7 H 6.1 Cl 10.3
Gef. C 55.5 H 6.2 Cl 10.4 Äquiv.-Gew. 340.1

I-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-methoxy-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 32% d. Th.; Schmp. 151–153° (aus Benzol).

C₁₆H₂₂O₆ (310.3) Ber. C 61.9 H 7.1 Gef. C 62.1 H 6.9

I-[4-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzylloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 71% d. Th.; Schmp. 190–191° (aus Methanol).

C₂₂H₂₅ClO₆ (420.9) Ber. C 62.8 H 5.9 Cl 8.4 CH₃O 14.7
Gef. C 62.4 H 6.2 Cl 8.4 CH₃O 14.6 Äquiv.-Gew. 424

N-Methyl-benzylamin-Salz: Schmp. 164–166°.

C₂₂H₂₅ClO₆·C₈H₁₁N (542.1) Ber. N 2.6 Gef. N 2.6

n-Butylamin-Salz: Schmp. 160–162°.

C₂₂H₂₅ClO₆·C₄H₁₁N (494.0) Ber. N 2.8 Gef. N 2.8

I-[2-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzylloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) (X, R = CH₃, X = Cl): Die Rohsäure wurde über das Di-n-propylamin-Salz gereinigt. Ausb. 27% d. Th.; Schmp. 125–126° (aus Tetrachlorkohlenstoff).

C₂₂H₂₅ClO₆ (420.9) Ber. C 62.8 H 5.9 Cl 8.4 CH₃O 14.7
Gef. C 62.7 H 6.3 Cl 8.3 CH₃O 14.4 Äquiv.-Gew. 416

N-Methyl-benzylamin-Salz: Schmp. 150–152°.

C₂₂H₂₅ClO₆·C₈H₁₁N (542.1) Ber. N 2.6 Gef. N 2.6

Die 1-[2-Brom-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzylloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) wurde als *N-Methyl-benzylamin-Salz* isoliert. Ausb. 25.7% d. Th.; Schmp. (zweimal aus Methanol) 166–169°. C₂₂H₂₅BrO₆·C₈H₁₁N (586.5) Ber. Br 13.6 N 2.4 CH₃O 10.6 Gef. Br 13.2 N 2.4 CH₃O 10.4

I-[2-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzylloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) durch *Chlorierung mit tert.-Butylhypochlorit:* 156 g (ca. 0.4 Mol) *I-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzylxy-*

cyclohexan-carbonsäure-(1) werden in einer Mischung von 300 ccm Chloroform und 300 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Röhren innerhalb von 2 Stdn. bei -5 bis 0° mit einer Lösung von 45 g (0.4 Mol) tert.-Butylhypochlorit in 350 ccm Tetrachlorkohlenstoff tropfenweise versetzt. Man röhrt 30 Min. nach und dampft i. Vak. ein. Die verbleibende ölige Masse wird mit 700 ccm Diisopropyläther aufgekocht, abgekühlt und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Die auskristallisierte *1-[4-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* vom Schmp. 184 – 186° (29 g, 17% d. Th.) wird abgesaugt. Die Mutterlauge wird mit Isopropyläther auf 1.2 l gebracht und mit 42 g *N-Methyl-benzylamin* versetzt. Der zunächst ölig ausfallende Niederschlag kristallisiert alsbald durch. Man läßt 2 Stdn. im Eisschrank stehen, saugt ab, wäscht mit Isopropyläther, löst in 200 ccm heißem Methanol, versetzt mit 1 l Isopropyläther, kühl ab, beläßt 12 Stdn. im Eisschrank und saugt ab. Ausb. an *N-Methyl-benzylamin-Salz* 128 g (58% d. Th.), weiße Kristalle vom Schmp. 147 – 149.5° .

Die Isolierung der *1-[2-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* als *N-Methyl-benzylamin-Salz* ist insofern zweckmäßig, als diese Verbindung direkt in die Reaktion mit Borfluorid-ätherat eingesetzt werden kann.

4-Hydroxy-1-[3,5-diäthoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) (*XII*, $R = C_2H_5$, $X = H$): 17.3 g rohe, nicht kristallisierte *1-[3,5-Diäthoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden in 300 ccm Methanol gelöst und in Gegenwart von Palladium bei Raumtemperatur unter Normalsdruck hydriert. Die Hydrierung ist nach 30 Min. beendet. Man saugt vom Katalysator ab, dampft das Filtrat i. Vak. ein und kocht den Rückstand mit 150 ccm Tetrachlorkohlenstoff bis zur vollständigen Kristallisation. Man kühl ab und isoliert die Kristalle. Ausb. 8.4 g (63% d. Th.), Schmp. 148 – 150° . Aus währ. Methanol Schmp. 152 – 153° .

$C_{17}H_{24}O_6$ (324.4) Ber. C 62.9 H 7.4 O 29.6 C_2H_5O 27.8

Gef. C 63.2 H 7.5 O 29.5 C_2H_5O 27.6 Äquiv.-Gew. 325

Analog wurden folgende 4-Hydroxy-1-aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) (*XII*) aus den entsprechenden 4-Benzyloloxy-carbonsäuren (*X*) erhalten:

4-Hydroxy-1-[3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) (*XII*, $R = CH_3$, $X = H$): Ausb. 61% d. Th., Schmp. 169 – 170° (aus Tetrachlorkohlenstoff und währ. Methanol).

$C_{15}H_{20}O_6$ (296.3) Ber. C 60.8 H 6.8 O 32.4 CH_3O 20.9

Gef. C 60.8 H 6.8 O 32.2 CH_3O 20.8 Äquiv.-Gew. 289

4-Hydroxy-1-[4-chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): Ausb. 92% d. Th., Schmp. 172 – 174° (aus Methanol).

$C_{15}H_{19}ClO_6$ (330.8) Ber. C 54.4 H 5.8 Cl 10.7 CH_3O 18.8

Gef. C 54.6 H 6.0 Cl 11.2 CH_3O 18.9

4-Hydroxy-1-[2-chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) (*XII*, $R = CH_3$, $X = Cl$): Ausb. 86.1% d. Th.; Schmp. 199 – 200° (aus währ. Methanol).

$C_{15}H_{19}ClO_6$ (330.8) Ber. C 54.4 H 5.8 Cl 10.7

Gef. C 54.2 H 5.9 Cl 10.3 Äquiv.-Gew. 331

Folgende 1-Aryloxy-cycloalkan-carbonsäuren-(1) wurden bisher nicht in kristallisierter Form erhalten: 1-[3-Methyl-6-isopropyl-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1), 2-Methoxy-1-[3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1), 4-Äthoxy-1-[4-chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1), 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-äthyl-cyclohexan-carbonsäure-(1), 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-3^{cis},5^{cis}-dimethyl-cyclohexan-carbonsäure-(1), 1-[4-tert.-Butyl-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1), 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-[$\alpha,\alpha,\gamma,\gamma$ -tetramethyl-butyl]-cyclohexan-carbonsäure-(1), 1-[3,5-Diäthoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1).

Mit Ausnahme der 1-[3-Methyl-6-isopropyl-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) und der 1-[4-tert.-Butyl-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) konnten aber die genannten Carbonsäuren in kristallisierte Grisanone-(3) übergeführt werden, was für die Konstitution der Säuren beweisend ist.

D. Herstellung der Grisanone-(3) (IV)

a) Mit Polyphosphorsäure als Ringschlußmittel

4,6-Dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = X' = H): 20 g *1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden mit 120 g Polyphosphorsäure gut vermischt und 30 Min. auf 85–95° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 150 ccm Eiswasser zerlegt. Es fällt eine zunächst ölige Substanz aus, die aber bald durchkristallisiert. Sie wird abgesaugt, mehrmals mit 1*n* NaOH angerieben, wieder abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und aus ca. 200 ccm 80-proz. Methanol (unter Kohlezusatz) umkristallisiert. Ausb. 13 g (71% d. Th.), Schmp. 146–148°.

C₁₅H₁₈O₄ (262.3) Ber. C 68.7 H 6.9 O 24.4 Gef. C 68.7 H 7.1 O 24.1

Das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* schmilzt aus Dioxan/Methanol bei 250–251°.

C₂₁H₂₂N₄O₇ (442.4) Ber. C 57.0 H 5.0 N 12.7 Gef. C 57.0 H 5.2 N 12.9

7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = Cl, X' = H): 12.0 g *1-[3,5-Dimethoxy-2-chlor-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden mit 120 g Polyphosphorsäure vermischt und unter Röhren 1 Stde. lang auf 85–90° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 200 ccm Eiswasser zerlegt und die abgeschiedene Kristallmasse abgesaugt. Diese wird mit verd. Natronlauge verrieben, das unlösliche Produkt abgesaugt, mit heißem Wasser gewaschen und aus Methanol (unter Kohlezusatz) umkristallisiert. Ausb. 3.8 g (33.6% d. Th., bez. auf eingesetzte Carbonsäure); roh Schmp. 179–181°, aus Methanol: Schmp. 184–185°. Aus den Natronlaugeauszügen lassen sich durch Ansäuern mit Salzsäure 4.4 g praktisch reine Ausgangssäure zurückgewinnen. Somit beträgt die Ausbeute, bez. auf umgesetzte Ausgangssäure, 53% d. Th.

C₁₅H₁₇ClO₄ (296.7) Ber. C 60.7 H 5.7 Cl 11.9 CH₃O 20.9
Gef. C 60.3 H 5.8 Cl 12.1 CH₃O 21.1

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 260–270° (aus Dimethylformamid/Eisessig).

C₂₁H₂₁ClN₄O₇ (476.9) Ber. N 11.7 Gef. N 11.5

Analog wurden die nachstehenden Grisanone erhalten. Die Polyphosphorsäure wurde immer in der 6- bis 12fachen Gewichtsmenge, bez. auf die Ausgangssäure, angewendet. Die Reaktionstemperatur wählte man zwischen 85–95°. Besonderheiten in der Durchführung sind gegebenenfalls bei den einzelnen Produkten vermerkt; angegeben sind Reinausbeuten.

7-Brom-4,6-dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = Br, X' = H): Reaktionszeit 30 Min.; Ausb. 7.4% d. Th.; Schmp. 186–188° (zweimal aus Methanol).

C₁₅H₁₇BrO₄ (341.2) Ber. C 52.8 H 5.0 Br 23.4 O 18.8
Gef. C 52.8 H 5.1 Br 23.4 O 18.5

4,6-Dimethyl-grisanon-(3) konnte nur als *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* isoliert werden. Schmp. 236–237° (aus Eisessig).

C₂₁H₂₂N₄O₅ (410.4) Ber. C 61.5 H 5.4 N 13.6 O 19.5
Gef. C 61.5 H 5.4 N 13.5 O 19.9

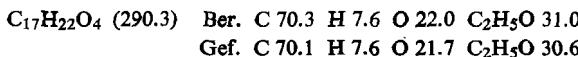
5-Chlor-4,6-dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = H, X' = Cl): Ausb. 28.6% d. Th.; Reaktionszeit 40 Min.; Schmp. 101–102° (aus Methanol).

C₁₅H₁₇ClO₄ (296.7) Ber. C 60.7 H 5.7 Cl 11.9 CH₃O 20.9
Gef. C 60.5 H 5.8 Cl 12.2 CH₃O 21.0

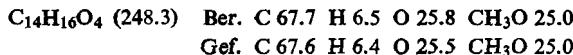
2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 205—206° (aus Eisessig).



4.6-Diäthoxy-grisanon-(3) (IV, R = C₂H₅, R' = H, X = X' = H): Reaktionszeit 30 Min.; Ausb. 35.5% d. Th.; Schmp. 128—130° (aus 70-proz. Methanol).



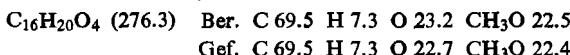
4.6-Dimethoxy-3-oxo-spiro[cumaran-2,1'-cyclopantan]: Reaktionszeit 30 Min.; Ausb. 83% d. Th.; Schmp. 94—95° (aus wäßr. Methanol).



2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 254—256° (aus Dioxan/Methanol).



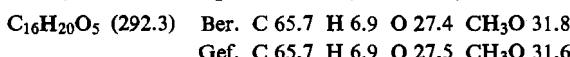
4.6-Dimethoxy-4'-methyl-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = 4'-CH₃, X = X' = H): Reaktionszeit 30 Min.; Ausb. 67%; Schmp. 125—126° (zweimal aus Methanol).



2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 242—247° (aus Dioxan/Methanol).



4.6,4'-Trimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, X = X' = H, R' = 4'-CH₃O): Reaktionszeit 40 Min.; Ausb. 80% d. Th.; Schmp. 149—150° (aus Benzol).



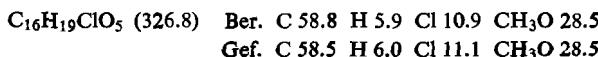
2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 255—260° (aus Dioxan/Methanol).



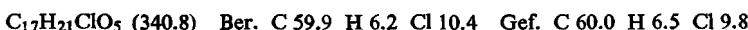
4.6,2'-Trimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, X = X' = H, R' = 2'-CH₃O): 15fache Menge Polyphosphorsäure; Reaktionszeit 45 Min.; Ausb. 28% d. Th.; Schmp. 118—119° (aus Essigester/Petroläther oder Methanol).



7-Chlor-4,6,2'-trimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, X = Cl, X' = H, R' = 2'-CH₃O): 14fache Menge Polyphosphorsäure; Reaktionszeit 40 Min.; Rohausb. 50% d. Th.; Rein-ausb. 22% d. Th.; Schmp. 189—191° (aus Methanol).



5-Chlor-4,6-dimethoxy-4'-äthoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = 4'-C₂H₅O, X = H, X' = Cl): Reaktionszeit 40 Min.; Ausb. 45.2% d. Th.; Schmp. 158—159° (aus Methanol).



b) *Mit Borfluorid-ätherat als Ringschlußmittel*

4.6-Dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = X' = H): 2 g *1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(I)* werden mit 10 ccm Borfluorid-ätherat 1 Stde. lang auf dem Dampfbad erhitzt und die entstehende klare Lösung nach dem Abkühlen mit Eis zerlegt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit Natronlauge verrieben und wieder abgesaugt. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen auf dem Dampfbad erhält man 1.65 g des *Grisanons* (88% d. Th.) vom Schmp. 145—147°. Nach dem

Umkristallisieren aus Methanol bleibt der Schmp. unverändert. Das Produkt ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit der nach der Polyphosphorsäuremethode (a) hergestellten Verbindung identisch.

7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = Cl, X' = H): 2 g 1-[3,5-Dimethoxy-2-chlor-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) werden mit 10 ccm Borfluorid-ätherat 1 Stde. lang auf dem Dampfbad erhitzt und die erhaltene Reaktionsmischung mit Eis zerlegt. Man versetzt mit Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion, saugt das unlösliche Produkt ab, verreibt mit Natronlauge, saugt wieder ab und wäscht mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach dem Trocknen erhält man 1.7 g (91% d. Th.) des *Grisanons* vom Schmp. 184–187°. Aus Methanol Schmp. 191–192°. Die Substanz ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch.

Analog wurden folgende Grisanone erhalten:

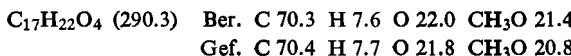
4,6-Diäthoxy-grisanon-(3): Ausb. 97% d. Th.; Schmp. 128.5–130°; im IR-Spektrum mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch. Wird die Umsetzung in Gegenwart von Essigester als Verdünnungsmittel durchgeführt, so erhält man eine Ausb. von 90% d. Th.

4,6,4'-Trimethoxy-grisanon-(3): Rohausb. 95% d. Th.; Reinausb. 74% d. Th.; Schmp. 150–151° (aus Methanol). Auch dieses Produkt ist mit dem nach a) erhaltenen Stoff im IR-Spektrum identisch.

4,6-Dimethoxy-4'-äthyl-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, X = X' = H, R' = 4'-C₂H₅): Ausb. 70% d. Th.; Schmp. 142–144° (zweimal aus Methanol).



4,6-Dimethoxy-3'-cis,5'-cis-dimethyl-grisanon-(3): Ausb. 51% d. Th.; Schmp. 152.5–153.5° (aus Essigester/Petroläther).



4,6-Dimethoxy-4'-(a.a.γ.γ-tetramethyl-butyl)-grisanon-(3): Schmp. 140–141° (aus Methanol).



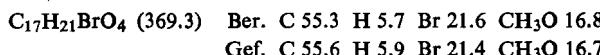
4,6-Dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = X' = H) aus dem 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)-chlorid: 7.5 g (0.026 Mol) 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) werden, in 120 ccm Äther absolut. gelöst, auf –20° abgekühlt, unter Rühren mit 2.1 g Pyridin und anschließend innerhalb von 45 Min. mit 3.1 g *Thionylchlorid* in 25 ccm absolut. Äther tropfenweise versetzt. Es wird 30 Min. bei –20° und anschließend 4 Stdn. bei Raumtemperatur nachgeführt. Das entstandene Pyridin-hydrochlorid wird abgetrennt und das Filtrat, das Säurechlorid enthaltend, bei etwa 20° Badtemperatur unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand, ein bräunliches Öl, wird mit 40 ccm Borfluorid-ätherat versetzt und die entstehende klare Lösung 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Produkt in Eis eingetragen, die entstehende Mischung mit Natronlauge alkaliert und der abgeschiedene kristalline Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wird mit Natronlauge verrieben, abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und auf dem Dampfbad getrocknet. Ausb. 5.6 g (80% d. Th.) vom Schmp. 144–146°. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Ausb. 4.2 g (60% d. Th.) mit Schmp. 145–147°. Das erhaltene Produkt ist mit der nach a) hergestellten Verbindung nach Schmp. und IR-Spektrum identisch.

7-Brom-4,6-dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = Br, X' = H) durch Bromierung von 4,6-Dimethoxy-grisanon-(3) mit N-Brom-succinimid: 2.6 g (0.01 Mol) 4,6-Di-

methoxy-grisanon-(3) werden in 40 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 1.8 g (0.01 Mol) *N*-*Bromsuccinimid* 50 Min. zum Sieden erhitzt. Man filtriert in der Hitze das gebildete Succinimid ab und dampft die Tetrachlorkohlenstofflösung i. Vak. weitgehend ein. Der Rückstand wird mit Äther versetzt, abgekühlt, die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und nach dem Waschen mit Äther getrocknet. Ausb. 1.3 g; Schmp. 190–191.5°. Aus der Mutterlauge können noch weitere 0.7 g Substanz vom Schmp. 189–191° erhalten werden, Gesamtausb. somit 2 g (59 % d. Th.). Das Produkt ist mit dem aus 1-[2-Brom-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) mit Polyphosphorsäure oder Borfluorid-ätherat entstehenden Stoff in allen physikalischen Eigenschaften identisch.

Analog wurden die beiden folgenden 7-Brom-grisanone erhalten.

*7-Brom-4.6-dimethoxy-3'*cis*.5'*cis*-dimethyl-grisanon-(3)*: Ausb. 67% d. Th.; Schmp. 211 bis 213° (aus Essigester).



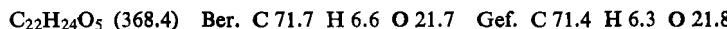
7-Brom-4.6-diäthoxy-grisanon-(3) (*IV*, R = C₂H₅, R' = H, X = Br, X' = H): Schmp. 138–140° (aus CCl₄), Ausb. 32% d. Th.



7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanon-(3) (*IV*, R = CH₃, R' = H, X = Cl, X' = H) durch *Chlorierung von 4.6-Dimethoxy-grisanon-(3) mit Sulfurylchlorid*: 5.2 g (0.02 Mol) *4.6-Dimethoxy-grisanon-(3)* werden, in 25 ccm Methylenchlorid gelöst, mit einer Lösung von 2.7 g (0.02 Mol) *Sulfurylchlorid* in 15 ccm Methylenchlorid versetzt. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird i. Vak. eingedampft und der verbleibende Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1.6 g 7-Chlor-Verbindung (27.1 % d. Th.) vom Schmp. 190–192°, identisch mit der aus 1-[2-Chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) durch Ringschluß mit Borfluorid-ätherat oder Polyphosphorsäure erhaltenen Verbindung.

E. Herstellung der 4'-Benzylxy-grisanone-(3) (*XIV*)

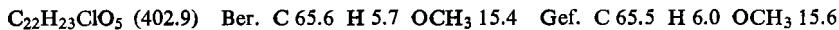
4.6-Dimethoxy-4'-benzylxy-grisanon-(3) (*XIV*, R = CH₃, X = H): 1013 g (2.0 Mol) *N*-*Methyl-benzylamin-Salz* der 1-[3.5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzylxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) werden unter Röhren in 2 l Benzol in der Siedehitze gelöst und die entstehende Lösung innerhalb von 5 Min. mit 1 l Borfluorid-diäthylätherat versetzt. Man röhrt 7 Min. in der Siedehitze nach, kühlt ab und trägt die Reaktionslösung in eine Mischung von Eis und konz. Natronlauge ein. Man versetzt mit 1 l Äther, trennt die wäßr. Phase von der organischen und schüttelt die letztere viermal mit Wasser durch. Beim Durchschütteln fällt bereits der größte Teil des bei der Reaktion entstandenen 4.6-Dimethoxy-4'-benzylxy-grisanons-(3) aus. Dieses wird abgesaugt, mit Essigester gewaschen und getrocknet. Die organischen Lösungsmittel werden unter verminderter Druck eingedampft und der verbleibende Rückstand (ebenfalls Reakt.-Prod.) nach dem Verreiben mit Äther abgesaugt und getrocknet. Die beiden Fraktionen werden vereinigt, mit Wasser gut verrieben und nach dem Absaugen mit viel heißem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen auf dem Dampfbad erhält man 688 g (93.5 % d. Th.) vom Schmp. 139.5–141.5°. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 140–142°.



In gleicher Weise lassen sich auch die anderen, oben beschriebenen Salze der 1-[3.5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzylxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) mit Borfluorid-ätherat in das 4.6-Dimethoxy-4'-benzylxy-grisanon-(3) vom Schmp. 140–142° überführen.

7-Chlor-4.6-dimethoxy-4'-benzylxy-grisanon-(3) (*XIV*, R = CH₃, X = Cl): 40 g (0.074 Mol) *N*-*Methyl-benzylamin-Salz* der 1-[2-Chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzylxy-cyclohexan-

carbonsäure-(1) vom Schmp. 147–149° werden unter Röhren in 100 ccm Borfluorid-ätherat auf einmal eingetragen. Innerhalb von 5 Min wird auf 80° erhitzt, 2 Min. bei dieser Temperatur gehalten und rasch wieder auf 30° abgekühlt. Die Reaktionsmischung zerlegt man mit Eis und saugt das nach einigem Stehenlassen fest gewordene Reaktionsprodukt ab. Dieses wird nacheinander mit Wasser und verd. Natronlauge verrieben, wieder abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 23 g (77% d. Th.); Schmp. 146–150°. Aus wäßr. Methanol Schmp. 150–152°.



Analog entsteht aus dem *N-Methyl-benzylamin-Salz der 1-[2-Brom-3.5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* vom Schmp. 166–169° das *7-Brom-4.6-dimethoxy-4'-benzyloxy-grisanon-(3)* (*XIV*, $R = \text{CH}_3$, $X = \text{Br}$), das aus Methanol bei 173–176° schmilzt.



F. Herstellung der Grisanol-(4')-one-(3) (*XI*)

a) Durch Behandlung der *1-Aryloxy-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1)* (*X*) mit Borfluorid-ätherat

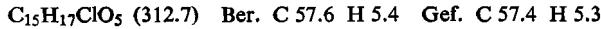
4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) (*XI*, $R = \text{CH}_3$, $X = \text{H}$): 280 g *1-[3.5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* (ca. 0.72 Mol) werden in 700 ccm Benzol mit 280 ccm Borfluorid-ätherat $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Dampfbad gekocht. Man kühlt gut ab, saugt den Niederschlag ab, verreibt diesen mit verd. Ammoniak (1 : 20), saugt wieder ab und wiederholt diese Operation noch einmal. Nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen auf dem Dampfbad erhält man 144 g (ca. 72% d. Th.) vom Schmp. 188–192°. Aus Methanol Schmp. 194–196°.



Behandelt man in gleicher Weise die *1-[3.5-Diäthoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* mit Borfluorid-ätherat, so resultiert das *4.6-Diäthoxy-grisanol-(4')-on-(3)* (*XI*, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $X = \text{H}$), das aus Essigester/Petroläther den Schmp. 163–164° zeigt. Ausb. 46% d. Th.



Analog erhält man durch 1 stdg. Erhitzen von *1-[2-Chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzyloxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* mit Borfluorid-ätherat in Benzol und entsprechende Aufarbeitung das *7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* (*XI*, $R = \text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$), das aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff bei 202–204° schmilzt. Ausb. allerdings nur 10–11% d. Th.



b) Behandlung der *4-Hydroxy-1-aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1)* (*XII*) mit Borfluorid-ätherat

4.6-Diäthoxy-grisanol-(4')-on-(3) (*XI*, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $X = \text{H}$): 5.4 g *4-Hydroxy-1-[3.5-Diäthoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden mit 50 ccm Borfluorid-ätherat 35 Min. auf dem Dampfbad erhitzt und die klare, dunkelbraune Reaktionslösung nach dem Abkühlen mit Eis versetzt. Durch Zugabe von konz. Natronlauge wird alkalisch gemacht und der abgeschiedene Niederschlag nach kurzem Stehenlassen abgesaugt. Man verröhrt das erhaltene Produkt zweimal mit 2 n Na_2CO_3 , saugt ab und trocknet nach dem Waschen mit Wasser auf dem Dampfbad. Ausb. 4.2 g (82% d. Th.); Schmp. 156–160°. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 161–163°. Das Produkt ist mit dem nach a) erhaltenen nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch.

Durch Behandlung der *4-Hydroxy-1-[3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* mit Borfluorid-ätherat erhält man analog *4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* vom Schmp. 194–196°, das mit dem nach a) gewonnenen Produkt nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch ist.

7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) (*XI*, R = CH₃, X = Cl): 2.0 g *4-Hydroxy-1-[2-chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden mit 10 ccm Borfluorid-ätherat 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser und verd. Natronlauge zerlegt, der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt, mit Natronlauge verrieben, wieder abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (32% d. Th.). Aus währ. Methanol oder Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff Schmp. 203–204°.

C₁₅H₁₇ClO₅ (312.7) Ber. C 57.6 H 5.4 OCH₃ 19.8 Gef. C 57.4 H 5.4 OCH₃ 20.0

c) Reduktive Abspaltung des Benzylrestes aus *4'-Benzoyloxy-grisanonen-(3)* (*XIV*)

4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) (*XI*, R = CH₃, X = H): 688 g (1.86 Mol) *4.6-Dimethoxy-4'-benzoyloxy-grisanon-(3)* werden in einer Mischung aus 6 l Tetrahydrofuran und 1 l Methanol gelöst und nach Zugabe von 20 ccm konz. Salzsäure und 40 g wasserfeuchtem Palladium bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit Natriumacetatlösung neutralisiert und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, der kristalline Niederschlag abgesaugt, mit heißem Wasser mehrmals gewaschen und getrocknet. Ausb. 477 g (92% d. Th.). Das Produkt ist mit dem nach a) bzw. b) erhaltenen Grisanol-(4')-on-(3) in allen physikalischen Eigenschaften identisch.

Analog erhält man aus 35 g *7-Chlor-4.6-dimethoxy-4'-benzoyloxy-grisanon-(3)* 25 g (92% d. Th.) *7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* (*XI*, R = CH₃, X = Cl), vom Schmp 201–203°. Aus Methanol Schmp. 202–204°. Dieses Produkt ist nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem nach b) erhaltenen identisch.

In gleicher Weise erhält man aus dem *7-Brom-4.6-dimethoxy-4'-benzoyloxy-grisanon-(3)* durch reduktive Abspaltung der Benzylgruppe das *7-Brom-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* (*XI*, R = CH₃, X = Br). Ausb. 98% d. Th. Aus Methanol Schmp. 229–230°.

C₁₅H₁₇BrO₅ (357.2) Ber. C 50.4 H 4.8 Br 22.4 CH₃O 17.4
Gef. C 50.1 H 5.0 Br 21.9 CH₃O 17.3

d) Chlorierung von *4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* (*XI*, R = CH₃, X = H): 2.8 g (0.01 Mol) *4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* werden, in 25 ccm Chloroform gelöst, bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 1.5 ccm *tert.-Butylhypochlorit* in 8.5 ccm Chloroform versetzt. Nach 30 Min. wird das Chloroform abdestilliert, der Rückstand mit 10 ccm Isopropyläther verrieben und soviel Methanol zugegeben, daß die zunächst ausfallende klebrige Masse gerade wieder in Lösung geht. Die verbleibenden Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet. Rohausb. 0.4 g (13% d. Th.). Aus Methanol erhält man 0.2 g (7% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 203–204°. Das Produkt ist mit dem nach anderen Methoden hergestellten *7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* in allen physikalischen Eigenschaften identisch.

G. Ester der Grisanol-(4')-one-(3)

7-Chlor-4.6-dimethoxy-4'-acetoxy-grisanon-(3): 3.2 g (0.01 Mol) *7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* werden in 8 ccm *Acetanhydrid* suspendiert, mit 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und umgeschüttelt. Unter Erwärmung geht der ursprüngliche Niederschlag teilweise in Lösung, worauf dann rasch die Abscheidung eines neuen kristallisierten Produktes

erfolgt. Man erhitzt noch 10 Min. auf dem Dampfbad und läßt über Nacht stehen. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Methanol gut gewaschen und getrocknet. Ausb. 3.0 g (83 % d. Th.); Schmp. 217–218°.



Durch Verseifung mit verd. Natronlauge erhält man wieder das Ausgangsprodukt vom Schmp. 202–204°.

4.6-Dimethoxy-4'-propionyloxy-grisanon-(3): Aus 4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) mit überschüss. Propionylchlorid in Gegenwart von Pyridin und Chloroform. Schmp. 131–132.5° (aus Äther/Petroläther).



4.6-Dimethoxy-4'-undecylenoyloxy-grisanon-(3): Aus 4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) mit überschüss. Undecylenoylchlorid in Gegenwart von Pyridin und Chloroform. Schmp. 105–106.5° (aus Äther/Petroläther).



4.6-Dimethoxy-4'-mesyloxy-grisanon-(3) (XVIII, X = H): 2.0 g (0.0072 Mol) 4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) werden, in 6 ccm Pyridin suspendiert, unter Rühren mit 2.0 g (0.017 Mol) *Methansulfochlorid* versetzt. Unter starker Erwärmung geht der ursprüngliche Niederschlag in Lösung. (Bei größeren Ansätzen Reaktionstemperatur $\leq 60^\circ$!) Man erhitzt 10 Min. auf dem Dampfbad, kühlt ab und trägt die Reaktionsmischung unter Rühren in 20 ccm Wasser ein. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser und Methanol gut gewaschen und auf dem Dampfbad getrocknet. Ausb. 2.2 g (86 % d. Th.); Schmp. 172–174°. Nach dem Umkristallisieren aus wäßr. Methanol beträgt die Ausb. 1.9 g (74 % d. Th.) und der Schmp. 175–176°.



Analog erhält man aus 7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) und *Methansulfochlorid* in Pyridin das 7-Chlor-4.6-dimethoxy-4'-mesyloxy-grisanon-(3) (XVIII, X = Cl) in einer Ausb. von 85.3 % d. Th. Schmp. 193° (aus Dimethylformamid/Methanol).

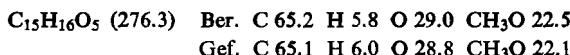


H. Herstellung der Grisandione-(3.4') (XV)

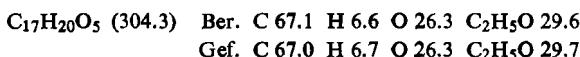
4.6-Dimethoxy-grisandion-(3.4') (XV, R = CH₃, X = H): Aus 3 l Pyridin und 308 g Chromtrioxyd wird entsprechend den Angaben der Literatur²⁶⁾ der CrO₃-Pyridin-Komplex hergestellt. In die resultierende Mischung werden dann unter Rühren 282 g (ca. 1.0 Mol) 4.6-Dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) bei ca. 20° eingetragen. Man röhrt 7 Stdn. bei Raumtemperatur nach und läßt weitere 14 Stdn. stehen. Die ausgefallenen Produkte werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und das Filtrat i. Vak. bei einer Badtemperatur von $\leq 40^\circ$ abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird dreimal mit Chloroform, die vorher abgetrennten Produkte viermal mit einer reichlichen Menge Chloroform unter Rühren ausgekocht. Die vereinigten Chloroformlösungen werden nacheinander dreimal mit verd. Schwefelsäure, dreimal mit verd. Sodalösung und nochmals mit verd. Schwefelsäure durchgeschüttelt. Am andern Morgen klärt man die Chloroformlösung mit Kohle und dampft i. Vak. ein. Der verbleibende Rückstand (238 g) wird mit Essigester angerieben, die Kristalle abgesaugt, wieder mit Äther verrieben, wieder abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet; 180 g; Schmp. 153–154.5°. Die Mutterlauge wird nochmals mit Kohle geklärt, eingedampft und der Rück-

²⁶⁾ G. J. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 [1953].

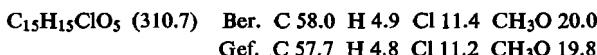
stand mit Äther verrieben. Man erhält so weitere 20 g Grisandion vom Schmp. 147–150°. Gesamtausb. somit 200 g (72% d. Th.). Aus Essigester/Petroläther Schmp. 153–155°.



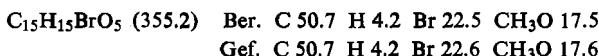
Analog entsteht aus dem *4.6-Diäthoxy-grisanol-(4')-on-(3)* durch Oxydation mit dem Chromsäure-Pyridin-Komplex das *4.6-Diäthoxy-grisandion-(3.4')* (*XV, R = C₂H₅, X = H*). Ausb. 81% d. Th., Schmp. aus Essigester/Petroläther 151–152°.



7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisandion-(3.4') (*XV, R = CH₃, X = Cl*): 25 g (0.08 Mol) *7-Chlor-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* werden unter Rühren in 100 ccm Eisessig fein suspendiert und mit einer Lösung von 8.5 g (0.085 Mol) *Chromtrioxyd* in 20 ccm Wasser tropfenweise innerhalb von 20 Min. versetzt. Die Temperatur lässt man dabei bis 40° ansteigen. Nachdem die Temperaturerhöhung abgeklungen ist, kühlt man auf 30° ab und tropft eine Lösung von 8 ccm (0.14 Mol) konz. Schwefelsäure in 10 ccm Wasser innerhalb von 15 Min. zu. Die Temperatur wird dabei unterhalb von 35° gehalten. Nach 1 stdg. Nachröhren wird mit 300 ccm Wasser verdünnt, die Säuren durch Zugabe von Natriumcarbonat neutralisiert und der abgeschiedene Niederschlag nach 1 Stde. abgesaugt. Man wäscht das Produkt frei von Chromsalzen und trocknet anschließend auf dem Dampfbad. Ausb. 21 g (84% d. Th.). Schmp. 219–222°. Aus Eisessig oder aus Chloroform/Aceton Schmp. 222–224°.



Ebenso erhält man aus *7-Brom-4.6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3)* das *7-Brom-4.6-dimethoxy-grisandion-(3.4')* (*XV, R = CH₃, X = Br*). Ausb. 67% d. Th. Schmp. 230–232.5° (nach Umfällen aus Methylenechlorid/Äther).



Bromierung von 4.6-Dimethoxy-grisandion-(3.4') (*XV, R = CH₃, X = H*) mit *N-Brom-succinimid*: 75 g (0.27 Mol) *4.6-Dimethoxy-grisanol-(3.4')* werden mit 50 g *N-Brom-succinimid* (ca. 0.28 Mol) in 200 ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff innig miteinander vermischt. Man gibt weitere 740 ccm trockenen Tetrachlorkohlenstoff zu und kocht 2 Std. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Tetrachlorkohlenstoff angerieben, wieder abgesaugt und getrocknet. Durch Verreiben mit Wasser, Absaugen und Auswaschen mit Wasser wird das entstandene Succinimid entfernt. Nach dem Trocknen auf dem Dampfbad erhält man 87 g rohes Bromierungsprodukt vom Schmp. 214–221°. Dieses löst man in ca. 1 l Methylenechlorid, klärt die Lösung mit Kohle und engt das Filtrat auf ca. 120 ccm ein. Nach dem Abkühlen werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und auf dem Dampfbad getrocknet. Ausb. 58 g (ca. 60% d. Th.); Schmp. 229–230.5°. Das so hergestellte *7-Brom-4.6-dimethoxy-grisandion-(3.4')* ist mit dem aus 1-[2-Brom-3.5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzyl-oxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) erhaltenen Produkt in allen physikalischen Eigenschaften identisch.

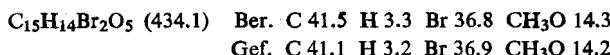
Chlorierung von 4.6-Dimethoxy-grisanol-(3.4') (*XV, R = CH₃, X = H*) mit *Chloramin T*: 14 g (0.05 Mol) *4.6-Dimethoxy-grisanol-(3.4')* werden, in 60 ccm Eisessig gelöst, innerhalb von 10 Min. mit 14 g *Chloramin T* versetzt. Man lässt 14 Std. bei Raumtemperatur stehen und röhrt die Reaktionsmischung in verd. Natronlauge ein. Das abgeschiedene Produkt wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, in heißem Benzol gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand liefert, aus Aceton umkristallisiert, 2.2 g

(14% d. Th.) *7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4')* vom Schmp. 218–221°. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Aceton Schmp. 222–224°, Ausb. 1.5 g. Das Produkt ist mit dem auf anderem Weg hergestellten in allen physikalischen Eigenschaften identisch.

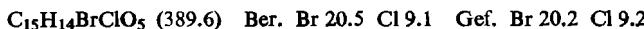


Chlorierung von 4,6-Dimethoxy-grisandion-(3,4') (XV, R = CH₃, X = H) mit tert.-Butylhypochlorit: 2.8 g (0.01 Mol) *4,6-Dimethoxy-grisandion-(3,4')* werden in 20 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 1.2 g *tert.-Butylhypochlorit* in 10 ccm Benzol versetzt. Nach dem Abkühlen wird 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen, anschließend werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt. 2.0 g, Schmp. unscharf zwischen 190 und 205°. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhält man 0.8 g (25% d. Th.) *7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4')* vom Schmp. 222–223°, das mit den nach anderen Methoden hergestellten Produkten identisch ist.

7,3'-Dibrom-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4') (XVII, X = Br): 5.4 g (0.015 Mol) *7-Brom-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4')* werden, in 60 ccm Methylenchlorid gelöst, auf einmal mit einer Lösung von 0.78 ccm (0.015 Mol) *Brom* in 20 ccm Methylenchlorid versetzt. Unter heftiger Bromwasserstoff-Entwicklung setzt die Reaktion ein. Nach etwa 1 Min. ist bereits alles Brom verbraucht. Man leitet Stickstoff durch die Reaktionsmischung, um den Bromwasserstoff möglichst schnell zu entfernen, versetzt dann mit Eis, trennt die Methylenchloridphase ab und schüttelt diese nacheinander mehrmals mit 2n Na₂CO₃ und Wasser durch. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Methylenchlorid abdestilliert, der verbleibende Rückstand mit Äther angereichert, die Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 5.6 g (85% d. Th.). Schmp. 225–226°. Nach dem Umpfällen aus Methylenchlorid/Äther erhält man 3.9 g vom Schmp. 229–231° (Zers.).



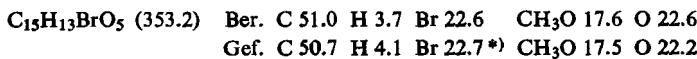
7-Chlor-3'-brom-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4') (XVII, X = Cl): 7.2 g (0.023 Mol) *7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4')* werden, in 75 ccm Methylenchlorid gelöst, auf einmal mit einer Lösung von 1.25 ccm (0.024 Mol) *Brom* in 35 ccm Methylenchlorid versetzt. Nach wenigen Sekunden erfolgt vollständige Entfärbung und stürmische Bromwasserstoff-Entwicklung. Man leitet solange Stickstoff durch die Reaktionsmischung, bis die Hauptmenge an Bromwasserstoff entfernt ist, versetzt mit Wasser, trennt die Methylenchloridphase ab und schüttelt diese mehrmals mit verdünnter Na₂CO₃-Lösung und Wasser durch. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Methylenchlorid abdestilliert. Rohausb. 9.0 g (99% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Methylglykol/Wasser (ca. 9:1) beträgt der Schmp. 225–226° (Zers.).



I. *A²-Grisendione-(3,4') (XVI)*

7-Brom-4,6-dimethoxy-A²-grisendion-(3,4') (XVI, X = Br): 50 g (0.115 Mol) *7,3'-Dibrom-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4')* werden in 720 ccm absol. *Collidin* unter Röhren und unter Stickstoff 45 Min. zum Sieden erhitzt. Die siedende Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat i. Vak. bis auf ca. 50 ccm eingeengt. Man versetzt mit Methylenchlorid und schüttelt die entstehende Lösung nacheinander dreimal mit 2n H₂SO₄ und einmal mit 1n Na₂CO₃ durch. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Methylenchlorid abdestilliert, der Rückstand mit Methanol verrieben, abgesaugt und das so erhaltene Produkt mit 200 ccm Methanol 3 Stdn. gekocht. Die in Methanol unlöslichen Kristalle werden abgesaugt und noch dreimal mit etwa 120 ccm Methanol ausgekocht. Man erhält so 14.0 g (34.4% d. Th.) *A²-Grisendion* mit Schmp. etwa 245–248°. Zur Reinigung wird in etwa 250 ccm Methylenchlorid

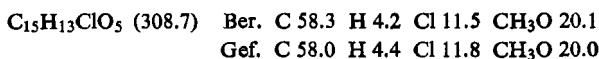
gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt, mit 250 ccm Propanol-(2) versetzt und soweit eingedampft, bis nur noch Propanol überdestilliert. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Methanol, saugt die Kristalle ab und trocknet sie auf dem Dampfbad. Ausb. 11.7 g (28.8 % d. Th.). Schmp. 254.5—255.5°. Nach nochmaliger Behandlung mit Methylenchlorid/Propanol-(2) beträgt der Schmp. 255—257° (Zers.).



^{a)} Mittelwert aus 4 Bestimmungen.

7-Chlor-4,6-dimethoxy-Δ²-grisendion-(3,4') (XVI, X = Cl)

a) 5 g (0.0128 Mol) *7-Chlor-3'-brom-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4')* werden in 80 ccm *Collidin* 45 Min. lang zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird heiß filtriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Die Methylenchloridlösung wird nacheinander viermal mit 2*n* H₂SO₄, 1 mal mit 1*n* Na₂CO₃ und noch je einmal mit Wasser und verd. Schwefelsäure durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird mit Kohle geklärt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird durch Erhitzen mit 200 ccm Essigester in Lösung gebracht, die Lösung zweimal 2 Min. mit Kohle gekocht, heiß filtriert und das Filtrat eingedampft. Man löst wieder in Essigester, behandelt nochmals mit Kohle, filtriert und dampft ein. Der Rückstand wird mit kaltem Essigester verrieben, abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 700 mg; Schmp. 237—241°. Nach dem Auskochen mit 15 ccm Methanol beträgt die Ausb. 550 mg und der Schmp. 242—245.5°. Zur weiteren Reinigung wird in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit 20 ccm Propanol-(2) versetzt und das Methylenchlorid abdestilliert. Die dabei auskristallisierende Substanz wird abgesaugt und nochmals in der gleichen Weise mit Methylenchlorid/Propanol-(2) behandelt. Man erhält schließlich 280 mg (7 % d. Th.) *7-Chlor-4,6-dimethoxy-Δ²-grisendion-(3,4')* vom Schmp. 248—251°.



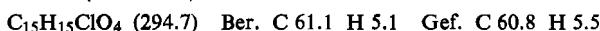
b) 7.5 g *7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisandion-(3,4')* werden in 150 ccm tert.-Amylalkohol mit 3.0 g *Selendioxyd* und 1 ccm Eisessig 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man destilliert den tert.-Amylalkohol i. Vak. ab, kocht den Rückstand mit 150 ccm Methylenchlorid auf, filtriert und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Der verbleibende Rückstand wird mit Methanol angerieben, abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Nach Sublimation bei 0.1 Torr/240° Badtemperatur erhält man 3.0 g einer festen Substanz, die aber noch immer Selen enthält. Zur Reinigung wird in einer Mischung von Methylenchlorid/Äthylacetat gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt und das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Man saugt ab, wäscht mit Äthylacetat und trocknet. Ausb. 1.6 g (21 % d. Th.); Schmp. 245—247°. Das Produkt ist durch geringe Mengen von Selen verunreinigt. Zur weiteren Reinigung wird daher nochmals sublimiert, in Methylenchlorid/Äthylacetat gelöst, mit Kohle geklärt und bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Man erhält so 1.1 g weiße Kristalle vom Schmp. 250—251°, identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

J. Verschiedene Grisanon-(3)-Derivate

4,6-Dimethoxy-Δ³-grisenon-(3) (XIX, X = H): 79 g (0.22 Mol) *4,6-Dimethoxy-4'-mesyloxy-grisanon-(3)* werden in 320 ccm *Collidin* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man kühl auf 50° ab und trägt die Reaktionsmischung in ein Gemisch von 1 kg Eis und 350 ccm konz. Salzsäure unter Röhren ein. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus ca. 1 l Methanol umkristallisiert. Ausb. 50 g (87 % d. Th.); Schmp. 153—154°.



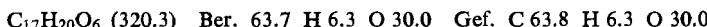
Analog erhält man aus *7-Chlor-4,6-dimethoxy-4'-mesyloxy-grisanon-(3)* das *7-Chlor-4,6-dimethoxy- Δ^3 -grisenon-(3) (XIX, X = Cl) in einer Ausb. von 84% d. Th.; Schmp. 195–196° (aus Dimethylformamid/Methanol).*



Hydrierung von 4,6-Dimethoxy- Δ^3 -grisenon-(3) (XIX, X = H) zum 4,6-Dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, X = X' = H, R' = H): 3 g *4,6-Dimethoxy- Δ^3 -grisenon-(3)* werden, in 40 ccm Dioxan und 30 ccm Methanol gelöst, in Gegenwart von Palladium bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Bereits nach 35 Min. ist die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Ausb. an *4,6-Dimethoxy-grisanon-(3)* 2.5 g vom Schmp. 145–147°. Das Produkt ist mit der aus *1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* durch Ringschluß erhältlichen Verbindung in allen physikalischen Eigenschaften identisch.

Analog erhält man durch Hydrierung von 2.1 g *7-Chlor-4,6-dimethoxy- Δ^3 -grisenon-(3) 1.6 g *7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisanon-(3)* vom Schmp. 195–197° (nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol). Das Produkt ist mit der aus *1-[2-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* durch Ringschluß erhältlichen Verbindung in allen physikalischen Eigenschaften identisch. Es ist aber bemerkenswert, daß die durch Ringschluß erhaltenen Produkte einen etwas niedrigeren Schmp. zeigen.*

4,6-Dimethoxy-4',4'-äthylendioxy-grisanon-(3): 25.6 g (0.092 Mol) *4,6-Dimethoxy-grisanon-(3,4')* und 6 g Äthylenglykol werden in 500 ccm Benzol und in Gegenwart von 0.5 g p-Toluolsulfosäure 5 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Man verdünnt mit Essigester und schüttelt nacheinander zweimal mit kalter Natriumcarbonatlösung und zweimal mit Eiswasser durch. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingedampft, der kristalline Rückstand mit Äther/Petroläther angerieben und die Kristalle abgesaugt. Man behandelt nochmals mit wenig kaltem Äther, saugt ab und trocknet. Ausb. 25.9 g (87% d. Th.), Schmp. 164–168°. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 165.5–168.5°.



K. Lactone der 4-Hydroxy-1-aryloxy-cyclohexan-carbonsäuren-(1) (XIII)

Lacton der 4-Hydroxy-1-[3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) (XIII, R = CH₃, X = H): 11 g (0.028 Mol) *1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-4-benzylxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden in 250 g Polyphosphorsäure eingetragen und die Mischung unter Umrühren 25 Min. auf 85–90° erhitzt. Man kühlt ab, zersetzt mit Eis und schüttelt mit Äther aus. Die Ätherlösung wird abgetrennt, mehrmals mit 0.5 n NaOH durchgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Man kocht den Rückstand mit Methanol aus, filtriert vom Ungelösten ab und dampft das Filtrat wieder ein. Nach dem Verreiben mit Äther, Absaugen und Trocknen erhält man 0.5 g Kristalle vom Schmp. 142.5–144°. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol bleibt der Schmp. unverändert.



Lacton der 4-Hydroxy-1-[4-chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1): 2 g (0.005 Mol) *1-[4-Chlor-3,5-dimethoxy-phenoxy]-4-benzylxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden in einer Mischung von 30 ccm Toluol und 10 ccm Äthylacetat durch Erwärmen gelöst, die Lösung mit 2 ccm Borfluorid-Ätherat versetzt und 75 Min. gekocht. Man dampft i. Vak. ein, behandelt den Rückstand mit Eis, nimmt das abgeschiedene Öl in Chloroform auf und schüttelt die Chloroformlösung nacheinander mit Wasser, Natronlauge und wieder Wasser durch. Nach Vertreiben des Chloroforms wird der Rückstand mit Isopropyläther zur Kristallisation gebracht, die Kristalle werden abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.8 g (54% d. Th.); Schmp. 159–161°. Aus Methanol Schmp. 160–161°.

Dieselbe Verbindung erhält man auch durch Erhitzen von *4-Hydroxy-1-[4-chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* mit *Acetanhydrid* in 78-proz. Ausb.

$C_{15}H_{17}ClO_5$ (312.7) Ber. C 57.6 H 5.4 Cl 11.3 CH_3O 19.8
Gef. C 57.2 H 5.6 Cl 11.1 CH_3O 19.8

Lacton der 4-Hydroxy-1-[2-chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) (XIII, R = CH₃, X = Cl): 10.8 g (0.0326 Mol) *4-Hydroxy-1-[2-chlor-3.5-dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1)* werden mit 55 ccm Borfluorid-ätherat 25 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Man kühlt ab, zersetzt mit Eis, stellt mit konz. Natronlauge auf pH 10 und lässt 1 Stde. stehen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wäsr. Methanol/Wasser umgefällt. Das resultierende Produkt wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 4.0 g (39% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 126–128°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol liegt die Ausb. bei 2.95 g (29% d. Th.) und der Schmp. bei 127–128°. Das Produkt zeigt im IR-Spektrum keine OH-Bande, jedoch eine gut ausgeprägte Lacton-CO-Bande.

$C_{15}H_{17}ClO_5$ (312.7) Ber. C 57.6 H 5.4 Cl 11.3 Gef. C 57.8 H 5.4 Cl 11.5

Aus den Mutterlaugen lässt sich das 7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3), das neben dem Lacton gebildet wird, wie folgt gewinnen: Alle Mutterlaugen werden vereinigt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst und durch Zugabe von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Chloroform/Tetrachlor-kohlenstoff (1:1) umkristallisiert. Rohausbeute 1.35 g (13% d. Th.); Schmp. 190–192°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther erhält man 0.6 g vom Schmp. 203–204°. Das Produkt ist mit dem nach anderen Methoden gewonnenen 7-Chlor-4,6-dimethoxy-grisanol-(4')-on-(3) identisch.

L. Verschiedenes

4,6-Dimethoxy-grisanon-(3) (IV, R = CH₃, R' = H, X = X' = H) durch Umsetzung von 4,6-Dimethoxy-cumaranon-(3) mit 1,5-Dibrom-pentan: 2.0 g Kalium werden in 70 ccm tert.-Butanol zu Kalium-tert.-butylat umgesetzt. Man gibt 5.0 g *4,6-Dimethoxy-cumaranon-(3)* zu und tropft anschließend unter Röhren eine Lösung von 6.0 g *1,5-Dibrom-pentan* in 15 ccm tert.-Butanol ein. Es wird noch 1 Stde. gekocht, abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Eisessig neutralisiert. Nach dem Abdestillieren des tert.-Butanols unter verminderter Druck kühlte man die resultierende Mischung ab, saugt das feste Produkt ab und kristallisiert zweimal aus Methanol um. Ausb. 1.9 g, Schmp. 145–147°. Das so erhaltene *4,6-Dimethoxy-grisanon-(3)* ist mit den durch Ringschluß der 1-[3,5-Dimethoxy-phenoxy]-cyclohexan-carbonsäure-(1) bzw. durch Hydrierung des 4,6-Dimethoxy- Δ^3 -grisenons-(3) erhaltenen Produkten in allen Eigenschaften identisch.

4,6-Dimethoxy-cumaranon-(3): 16.7 g *N-Methyl-benzylamin-Salz der [3,5-Dimethoxy-phenoxy]-essigsäure* werden mit 50 ccm Borfluorid-ätherat 17 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eis und Natronlauge zerlegt und der abgeschiedene Niederschlag nacheinander mit Wasser, Natriumacetatlösung und wieder Wasser angewieben und abgesaugt. Man wäscht reichlich mit Wasser nach und kristallisiert aus möglichst wenig Methanol unter Kohlezusatz um. Ausb. 2.5 g, Schmp. 139–141°.

Herrn Dr. P. HARTMANN danken wir für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren.