

## 96. Syntheseveruche in der Griseofulvinreihe

3. Mitteilung<sup>1)</sup>

## Eine neue Ringöffnung bei Dehydrogriseofulvin

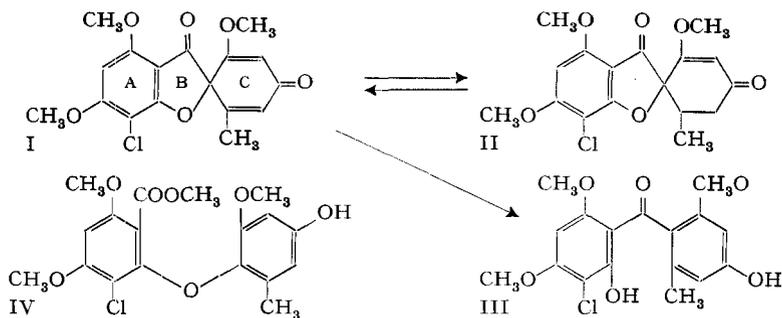
von E. Kyburz, J. Würsch und A. Bossi

(2. III. 62)

(–)-Dehydrogriseofulvin (I) wird als direkter biogenetischer Vorläufer des Antibiotikums (+)-Griseofulvin (II) betrachtet<sup>2)</sup>. Es konnte neben (+)-Griseofulvin aus den Kulturfiltraten von *Penicillium patulum* gewonnen werden<sup>3)</sup>. Seine Herstellung aus (+)-Griseofulvin durch Oxydation mit SeO<sub>2</sub> wurde von SCOTT<sup>4)</sup> beschrieben.

Die Reduktion von (–)-I und von totalsynthetisch hergestelltem *rac.* I zu (+)-II resp. *rac.* II, analog der Biosynthese, ist von SCOTT<sup>4)</sup><sup>5)</sup> und später von WENDLER und Mitarbeitern<sup>6)</sup> unter Anwendung spezieller Bedingungen erreicht worden. Wie SCOTT schon früher gezeigt hat, besteht das Hauptprodukt der normalen katalytischen Hydrierung aus dem Benzophenon-Derivat III<sup>7)</sup>.

Im Verlaufe eigener Arbeiten sind wir auf eine neue Ringöffnung des Dehydrogriseofulvins (I) gestossen, die in guter Ausbeute zu einem substituierten Diphenyläther (z. B. IV) führt<sup>8)</sup>.



**A. Ringöffnung mit Natriummethylat.** – Die Behandlung von I mit Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur führt, unter Öffnung des Ringes B und gleichzeitiger Aromatisierung des Ringes C, in guter Ausbeute zum Trimethoxycarbonsäure-methylester IV, der mit Diazomethan in den Tetramethoxyester V übergeführt werden kann. Durch alkalische Verseifung der Ester IV und V erhält man die

<sup>1)</sup> 2. Mitteilung: E. KYBURZ, H. GELBECK, J. R. FREY & A. BOSSI, *Helv.* **43**, 2083 (1960).

<sup>2)</sup> BARTON & COHEN, *Festschrift A. Stoll*, S. 133, Verlag Birkhäuser, Basel 1957.

<sup>3)</sup> W. J. McMASTER, A. I. SCOTT & S. TRIPPET, *J. chem. Soc.* **1960**, 4628.

<sup>4)</sup> A. C. DAY, J. NABNEY & A. I. SCOTT, *J. chem. Soc.* **1961**, 4067.

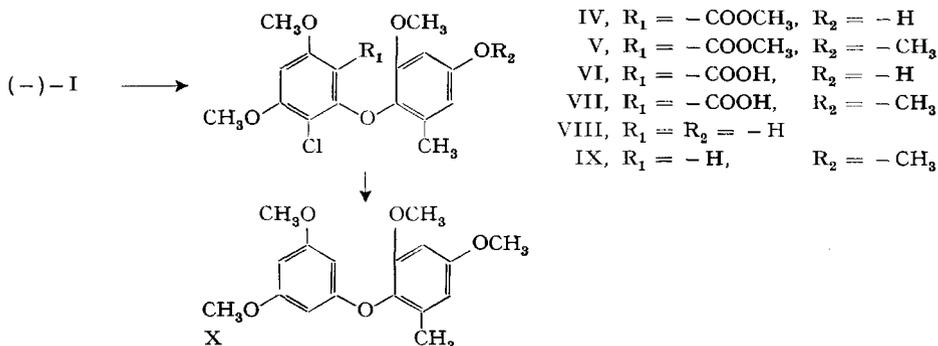
<sup>5)</sup> A. C. DAY, J. NABNEY & A. I. SCOTT, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 284.

<sup>6)</sup> C. H. KUO, R. D. HOFFSOMMER, H. L. SLATER, D. TAUB & N. L. WENDLER, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1627.

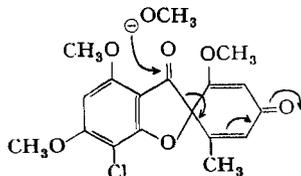
<sup>7)</sup> A. I. SCOTT, *Proc. chem. Soc.* **1958**, 195.

<sup>8)</sup> Über unsere Arbeit referierten wir erstmals an der Sommersammlung der Schweiz. Chem. Ges. 1961 in Biel. (Vgl. Autoreferat in *Chimia* **15**, 575 (1961).)

Carbonsäuren VI resp. VII. Die Phenolcarbonsäure VI wird beim Erwärmen auf  $140^\circ$  decarboxyliert und man erhält das phenolische Diphenyläther-Derivat VIII, dessen Behandlung mit Diazomethan den Tetramethoxy-diphenyläther IX ergibt. Die katalytische Enthologenierung von IX liefert den 6'-Methyl-3,5,2',4'-tetramethoxy-diphenyläther (X). Die Konstitution von IX und X wird durch die UV- und die Kernresonanz-Spektren bestätigt.



*Mechanismus der Ringöffnung.* Wird die Ringöffnung von I in mit  $^{14}C$ -markiertem Methanol ausgeführt, dann erhält man einen radioaktiven Ester IV, dessen molare Aktivität der Aufnahme einer Molekel Methanol entspricht. Da daraus nach alkalischer Verseifung und Wiederveresterung ein praktisch inaktiver Ester IV entsteht, muss man annehmen, dass der Angriff der Base an der Carbonylgruppe im Ring B erfolgt, wie folgende Formulierung andeutet:



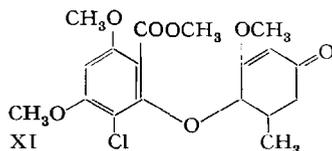
Auch unter energischen Bedingungen (siehe Epimerisierung von Griseofulvin) wird ein Ester IV gleicher Aktivität erhalten. Es findet somit kein Austausch der Methoxygruppen mit dem Lösungsmittel statt.

**B. Zur Epimerisierung von Griseofulvin.** – Für den Verlauf der basenkatalysierten Epimerisierung von Griseofulvin (II) hat MACMILLAN zwei Mechanismen zur Diskussion gestellt<sup>9)</sup><sup>10)</sup>. Der bevorzugte davon entspricht dem oben beschriebenen Ringöffnungsmechanismus, der aber bei Griseofulvin reversibel zu sein scheint<sup>11)</sup>.

<sup>9)</sup> J. MACMILLAN, J. chem. Soc. 1959, 1823.

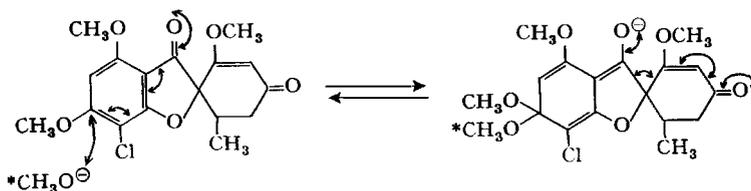
<sup>10)</sup> A. BROSSI, M. BAUMANN, M. GERECKE & E. KYBURZ, Helv. 43, 2074 (1960).

<sup>11)</sup> Ein guter Anhaltspunkt dafür besteht darin, dass der in der 1. Mitteilung<sup>10)</sup> beschriebene Ester XI unter den Epimerisierungsbedingungen das bekannte Gemisch der epimeren Griseofulvine liefert.



Führt man die Epimerisierungsversuche in  $^{14}\text{C}$ -markiertem Methanol unter den von MACMILLAN angegebenen Bedingungen aus, dann entspricht die Aktivität des isolierten Epimerengemisches dem Austausch aller drei Methoxygruppen. Auch unter milderen Bedingungen ausgeführte Versuche, die nach Austausch von 1 Äquivalent  $^{14}\text{C}$ -Methanol abgebrochen wurden, zeigten, dass die Aktivität trotzdem auf alle Methoxygruppen gleichmässig verteilt ist, denn nach Verseifung der Enoläther-Gruppierung im Ring C und Wiederverätherung erhält man ein Isomergemisch, das immer noch  $2/3$  Äquivalent an Aktivität enthält, die demzufolge auf die beiden Methoxygruppen im Ring A verteilt ist.

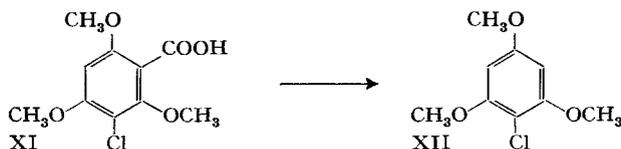
Wir haben früher<sup>10)</sup> eine Variante des Epimerisierungsmechanismus in Betracht gezogen, die folgendermassen formuliert werden kann:



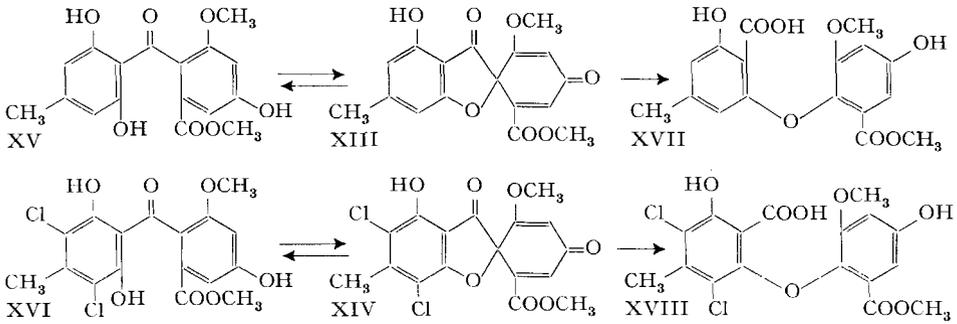
Beide Methoxygruppen im Ring A könnten dabei mitwirken. Wie bereits erwähnt, enthalten die Methoxygruppen des Ringes A bei der milden Epimerisierung 66% der aufgenommenen Aktivität, zugleich erreicht der Epimerisierungsgrad ca. 50%. Ob wirklich ein direkter Zusammenhang zwischen dem Austausch der Methoxygruppen und der Epimerisierung besteht, kann aber nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die drei Methoxygruppen des Griseofulvins unter basischen Bedingungen leicht umäthern können, wobei gleichzeitig auch Epimerisierung stattfindet. Dies ist im Einklang mit gewissen Resultaten die MACMILLAN<sup>9)</sup> bei der Behandlung von Griseofulvin mit Natriumäthylat erhalten hat.

**C. Säurekatalysierte Ringöffnung.** – Die Behandlung von I in Eisessig mit wenig Schwefelsäure bei Raumtemperatur führt direkt und in guter Ausbeute zum Phenol VIII, das unter diesen Bedingungen auch aus der Phenolcarbonsäure VI entsteht. Die Leichtigkeit, mit der solche methoxysubstituierte Salicylsäureäther unter diesen Versuchsbedingungen decarboxyliert werden, geht auch aus einem Modellversuch mit 3-Chlor-2,4,6-trimethoxy-benzoesäure (XI) hervor, aus welcher das 2,4,6-Trimethoxychlorbenzol (XII) in quantitativer Ausbeute erhalten wird.



Das gleiche Verhalten bei der Behandlung mit Säuren sowie auch bei der Hydrogenolyse zeigen die beiden Dehydrogriseofulvin strukturell nahe verwandten Verbindungen Deschlorgeodin (XIII) und Geodin (XIV), zwei Stoffwechselprodukte aus *Oospora sulphurea ochracea* resp. *Aspergillus terreus*.



HASSALL *et al.*<sup>12)</sup> haben gezeigt, dass die katalytische Reduktion von XIII und XIV zu den Benzophenon-Derivaten Sulochrin (XV) und Dichlorsulochrin (XVI) führt. Bei der säurekatalysierten Ringöffnung haben die Autoren Asterrsäure (XVII) resp. Dichlorasterrsäure (XVIII) erhalten, die allerdings unter den angewandten Bedingungen nicht decarboxyliert wurden. Alle erwähnten Verbindungen sind auch biogenetisch miteinander verbunden und kommen in der Natur vor. Aus diesem Grunde darf man unsere Verbindungen VI oder VIII als mögliche Naturprodukte ansehen.

Keines, der in dieser Arbeit beschriebenen Diphenyläther-Derivate zeigt *in vitro* oder bei der experimentellen Trichophytie<sup>13)</sup> des Meerschweinchens eine nennenswerte antimykotische Wirkung.

#### Experimenteller Teil<sup>14)</sup>

**1. Ringöffnung mit Natriummethylat.** – 2-Chlor-4'-hydroxy-6-methoxycarbonyl-2'-methyl-3,5,6'-trimethoxy-diphenyläther (IV) aus (-)-Dehydrogriseofulvin (I): 10 g (-)-I werden in 1,2 l abs. Methanol gelöst und mit 2 g Natrium portionenweise versetzt. Man rührt weiter über Nacht bei Zimmertemperatur. Darauf giesst man auf eiskalte, verdünnte Salzsäure (45 ml 2N Salzsäure in 8 l Wasser, pH = 3). Die feine, amorphe Suspension wird genutscht und getrocknet, wobei 11 g eines gelblichen Pulvers erhalten werden. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser erhält man 7 g IV, Smp. 193–194°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  283 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 5100. IR.-Spektrum: 3,04  $\mu$  (–OH), 5,90  $\mu$  ( $>C=O$ ).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>Cl (382,79) Ber. C 56,48 H 5,00 Cl 9,26% Gef. C 56,33 H 5,00 Cl 9,01%

**Methyläther V aus IV:** Mit Diazomethan in methanolischer Lösung bereitet. Nach zweimaligem Umlösen aus Essigester-Petroläther, Smp. 149°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  282 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 5940. IR.-Spektrum: 5,78  $\mu$  ( $>C=O$ ), 6,23 und 6,36  $\mu$  (Aromat).

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>Cl (396,82) Ber. C 57,50 H 5,33 Cl 8,94% Gef. C 57,20 H 5,17 Cl 8,74%

<sup>12)</sup> R. F. CURTIS, C. H. HASSALL, D. W. JONES & T. W. WILLIAMS, *J. chem. Soc.* 1960, 4838; R. F. CURTIS, C. H. HASSALL, S. NATORI & H. NISHIKAWA, *Chemistry & Ind.* 1961, 1360.

<sup>13)</sup> J. R. FREY, *Dermatologica* 107, 69 (1953). J. R. FREY & H. GELEICK, *ibid.* 119, 132 (1959).

<sup>14)</sup> Die Smp. sind unkorrigiert. Alle Drehungen wurden in Aceton gemessen. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung, die IR.-Spektren in KBr. aufgenommen. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 MHz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in  $\tau$ -Werten angegeben. Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan ( $\tau$  = 10). Zur Charakterisierung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *m* (Multipllett); die in Klammern angeführten Zahlen betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl; *J* = Kopplungskonstante;  $\delta$  = Differenz der chemischen Verschiebung von 2 Resonanzen.

*Alkalische Verseifung von IV zur Carbonsäure VI:* 450 mg des Esters IV werden in 29 ml 2N Natronlauge gelöst und 3 h auf 90–100° erwärmt. Nach dem Abkühlen mit Eis wird mit 2N Salzsäure angesäuert, genutscht und mit Eiswasser gewaschen. Man erhält 400 mg der Carbonsäure VI, Smp. 224–225° (Zers.). IR.-Spektrum: 2,95  $\mu$  (–OH), 5,89  $\mu$  (–COOH), 6,27 und 6,38  $\mu$  (Aromat).

$C_{17}H_{17}O_7Cl$  (368,77) Ber. C 55,40 H 4,65% Gef. C 55,26 H 4,60%

*Methylierung von VI.* – a) *Partielle Methylierung:* Die Säure VI wird in Dioxan mit der berechneten Menge ätherischer Diazomethanlösung behandelt, wobei der Ester IV erhalten wird. Misch-Smp. ohne Depression (189–190°). – b) *Vollständige Methylierung:* Die Säure VI wird in methanolischer Lösung mit überschüssiger Diazomethanlösung behandelt. Man erhält den Methyläther V, der mit dem oben beschriebenen Präparat identisch ist.

*Alkalische Verseifung von V zur Säure VII:* 100 mg des Methyläthers V werden in wenig Dioxan gelöst und während 2 Tagen mit 10 ml 2N Natronlauge unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Äther gewaschen und die wässrige Phase mit 2N Salzsäure angesäuert, wobei direkt die gewünschte Säure VII ausfällt. Smp. 225° (Zers.). IR.-Spektrum: 5,90  $\mu$  (–COOH), 6,27 und 6,38  $\mu$  (Aromat).

$C_{18}H_{19}O_7Cl$  (382,79) Ber. C 56,48 H 5,00% Gef. C 56,30 H 4,71%

*Thermische Decarboxylierung von VI:* 400 mg der Säure VI werden im Hochvakuum auf 140° erhitzt. Unter heftigem Schäumen erhält man ein Destillat, welches in Äther gelöst, durch eine Alox-II-Säule (2 g) filtriert wird. Der Rückstand, der im Dünnschichtchromatogramm mit VIII aus der säurekatalysierten Ringöffnung von (–)-Dehydrogriseofulvin identisch ist (vgl. unten), wird in einer methanolischen Lösung mit einem Überschuss an Diazomethan behandelt. Nachher filtriert man durch 2 g Silicagel und dampft im Vakuum ein. Der Methyläther IX kristallisiert aus Methanol, Smp. 101–101,5°.

$C_{17}H_{19}O_6Cl$  (338,78) Ber. C 60,27 H 5,65 Cl 10,47% Gef. C 60,35 H 5,49 Cl 10,25%

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  277 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 3630. IR.-Spektrum: 6,27  $\mu$  (Aromat).

NMR.-Spektrum:  $\tau$  = 3,60/2 $\delta$ /J<sub>AB</sub> = 2,5 Hz;  $\delta$ /J = 1 (2) *meta*-ständige aromatische CH im Ring C.  $\tau$  = 4,05/2 $\delta$ /J<sub>AB</sub> = 2,5 Hz;  $\delta$ /J = 0,1 (2) *meta*-ständige aromatische CH im Ring A.  $\tau$  = 6,12; 6,21; 6,28; 6,38/4s (12) 4-OCH<sub>3</sub>.  $\tau$  = 7,87/s (3) aromatische –CH<sub>3</sub>.

*Enthalogenierung von IX zu X:* 100 mg IX, gelöst in 20 ml Methanol, werden mit 100 mg 5-proz. Palladium-Kohle (DEGUSSA) und einem Kaliumhydroxid-Plätzchen über Nacht bei 50° und 50 Atm. hydriert. Anschließend wird filtriert, eingeengt, in Äther aufgenommen und aufgearbeitet. Der Rückstand wird aus Isopropyläther-Petroläther umkristallisiert, wobei 50 mg des bei 91–92° schmelzenden X erhalten werden. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert.

$C_{17}H_{20}O_5$  (304,33) Ber. C 67,09 H 6,62 OCH<sub>3</sub> 40,80% Gef. C 67,07 H 6,71 OCH<sub>3</sub> 40,54%

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  276 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 2950. IR.-Spektrum: Kein OH oder Carbonyl, 6,28  $\mu$  (Aromat).

NMR.-Spektrum:  $\tau$  = 3,58/2 $\delta$ /J<sub>AB</sub> = 2,5 Hz;  $\delta$ /J = 1 (2) *meta*-ständige aromatische –CH im Ring C.  $\tau$  = 3,8–4,0/ABCm (3) aromatische –CH im Ring A.  $\tau$  = 6,20/1s und 6,27/3s (12) 4-OCH<sub>3</sub>.  $\tau$  = 7,85/1s (3) aromatische –CH<sub>3</sub>.

**2. Säurekatalysierte Ringöffnung.** – *Ringöffnung von (–)-Dehydrogriseofulvin (I) zu 2-Chlor-4'-hydroxy-2'-methyl-3,5,6'-trimethoxy-diphenyläther (VIII):* 8 g (–)-Dehydrogriseofulvin (I) werden in 345 ml Eisessig gelöst, mit 50 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 4½ h bei Zimmertemperatur stengelassen. Man giesst dann unter kräftigem Rühren auf 3,5 l Eiswasser, nutscht und wäscht ausgiebig mit Wasser. Das erhaltene Rohprodukt (6 g) wird in Äther gelöst und durch eine Säule aus 30 g Alox II filtriert. Die Hauptfraktion enthält 5 g VIII, welches zur Analyse noch aus Methanol-Wasser umkristallisiert wird. Smp. 141–142°.

$C_{18}H_{17}O_5Cl$  (324,76) Ber. C 59,17 H 5,27 Cl 10,92% Gef. C 59,08 H 5,44 Cl 10,87%

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  280 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 3620. IR.-Spektrum: 2,88  $\mu$  (–OH), 6,28  $\mu$  (Aromat).

NMR.-Spektrum:  $\tau$  = 3,64/2 $\delta$ /J<sub>AB</sub> = 3 Hz;  $\delta$ /J = 1 (2) *meta*-ständige aromatische –CH im Ring C.  $\tau$  = 4,00/2 $\delta$ /J<sub>AB</sub> = 2,5 Hz;  $\delta$ /J = 0,1 (2) *meta*-ständige aromatische –CH im Ring A.  $\tau$  = 6,10; 6,30; 6,35/3s (9) 3-OCH<sub>3</sub>.  $\tau$  = 6,49/1s (1) –OH-Gruppe.  $\tau$  = 7,93/1s (3) aromatische –CH<sub>3</sub>.

*Methyläther IX aus VIII*: Mit überschüssigem Diazomethan in Methanol bereitet. Smp. 101–101,5°. In jeder Beziehung identisch mit dem Methyläther aus der Decarboxylierung von VI (siehe oben).

*Säurekatalysierte Decarboxylierung von VI zu VIII*: 200 mg der Säure VI werden in 25 ml Eisessig gelöst und mit 5 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 3stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wird im Vakuum bei 60° eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Aus der ätherischen Lösung gewinnt man nach Kristallisation aus Isopropyläther 100 mg reines VIII vom Smp. 141°. Misch-Smp. mit dem früher beschriebenen Präparat ohne Depression.

*Säurekatalysierte Decarboxylierung von 2,4,6-Trimethoxy-3-chlor-benzoesäure (XI)*: 300 mg der Säure XI werden in 13 ml Eisessig gelöst, mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und wie vorher beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält nach Umkristallisieren aus siedendem Petroläther 200 mg XII vom Smp. 91–93°. IR.-Spektrum: 6,30  $\mu$  (Aromat).

$C_9H_{11}O_3Cl$  (202,64) Ber. C 53,35 H 5,47 Cl 17,49% Gef. C 53,49 H 5,34 Cl 17,41%

**3. Versuche mit  $^{14}C$ -markiertem Methanol und Dehydrogriseofulvin.** – Zur Verfügung stand Methanol von der Aktivität  $1,954 \cdot 10^6$  ipm/mM.

*Ringöffnung mit Natriummethylat*: Reaktionsbedingungen wie unter 1. beschrieben. Der Methylester IV wird mehrmals aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 193°. Aktivität  $1,958 \cdot 10^6$  ipm/mM, entsprechend einer Aufnahme von 1,00 Äquivalent Methanol.

$C_{18}H_{19}O_7Cl$  (382,79) Ber. C 56,48 H 5,00% Gef. C 56,43 H 4,79%

Die Aktivität verschwindet fast vollständig bei der alkalischen Verseifung. Die mit Diazomethan in Dioxan wiederveresterte Säure VI zeigt nämlich nur  $6,22 \cdot 10^4$  ipm/mM, entsprechend 0,032 Äquivalent. Smp. 190° (Essigester-Petroläther).

$C_{18}H_{19}O_7Cl$  (382,79) Ber. C 56,48 H 5,00% Gef. C 56,66 H 4,81%

*Behandlung von Dehydrogriseofulvin unter Epimerisierungsbedingungen*: Man suspendiert 325 mg Dehydrogriseofulvin in 32,5 ml Methanol und gibt unter Rühren 361 mg Natrium hinzu. Nach 5stdg. Erhitzen auf 80° wird im Vakuum eingengt. Den Rückstand löst man in Wasser und giesst sofort auf verdünnte, eiskalte Salzsäure. Der orange gefärbte Niederschlag wird genutscht, getrocknet und wiegt 150 mg. Zur Reinigung wird er an 3 g Silicagel mit Benzol chromatographiert. Mit einem Benzol-Äther-Gemisch 1:1 werden 96 mg eines weisslichen Produktes eluiert, das aus Essigester-Petroläther umkristallisiert wird. Smp. 196–197°. Nach Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem Methylester IV. Aktivität  $2,02 \cdot 10^6$  ipm/mM, entsprechend der Aufnahme von 1,034 Äquivalenten Methanol.

*Behandlung des Methyläthers X unter Epimerisierungsbedingungen*: Nach der oben beschriebenen Behandlung zeigt X (aus Essigester-Petroläther umkristallisiert, Smp. 103–104°) eine Aktivität von  $5,96 \cdot 10^8$  ipm/mM, entsprechend dem Austausch von 0,0035 Äquivalent Methoxyl.

**4. Epimerisierung von Griseofulvin in  $^{14}C$ -markiertem Methanol.** – *Energische Epimerisierung von II*: 325 mg (+)-II werden unter den oben beschriebenen Bedingungen epimerisiert (5 h; 80°). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther erhält man 170 mg eines Epimerengemisches vom Smp. 240–241°, das auf Grund der opt. Drehung und einer dünn-schichtchromatographischen Analyse aus ca. 60% (+)-Epigriseofulvin und ca. 40% (+)-Griseofulvin besteht.  $[\alpha]_D^{20} = +172^\circ$  ( $c = 0,94$ ; Aceton). Aktivität  $5,84 \cdot 10^6$  ipm/mM, entsprechend dem Austausch von 2,99 Äquivalenten Methoxyl. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$  (352,5) Ber. C 57,90 H 4,85% Gef. C 57,56 H 4,91%

*Milde Epimerisierung*<sup>15)</sup>: Zu einer Lösung aus 68 mg Natrium und 30 ml Methanol gibt man 250 mg (+)-Griseofulvin. Das Gemisch wird 48 h bei 45° unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Darauf wird das Methanol im Partialvakuum entfernt, eine Lösung aus 20 ml Eiswasser und 1,5 ml 2N Salzsäure zugegeben und der Niederschlag abgenutscht. Das rohe Epimerengemisch (220 mg) wird mehrmals aus Benzol-Heptan umkristallisiert. Smp. 228–239°. Enthält nach Dünnschichtchromatogramm nur die beiden Epimeren.  $[\alpha]_D^{24} = +255^\circ$  ( $c = 1$ ; Aceton). Das Produkt

<sup>15)</sup> Die letzten Versuche wurden mit einem Methanol der Aktivität  $4,11 \cdot 10^5$  ipm/mM durchgeführt.

enthält demnach ca. 32% (+)-Epigriseofulvin und ca. 68% (+)-Griseofulvin. Aktivität  $4,31 \cdot 10^5$  ipm/mM, entsprechend dem Austausch von 1,048 Äquivalenten Methoxyl.

Zur Lokalisierung der Aktivität werden 131 mg des obigen Gemisches in 0,65 ml Eisessig und 0,13 ml 2N Schwefelsäure bei ca. 98° während  $1\frac{1}{4}$  h stehengelassen. Darauf wird im Eisschrank abgekühlt, die ausgefallene Griseofulvinsäure abgenutscht und ausgiebig mit Methanol und Äther gewaschen. Das kristalline Produkt (73 mg) wird in Methanol gelöst und mit Diazomethan veräthert. Der feste Rückstand wird im Hochvakuum bei ca. 170° destilliert. Man erhält eine glasige Masse, die nach Dünnschichtchromatogramm aus (+)-Griseofulvin und (+)-Isogriseofulvin sowie deren Epimeren besteht.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$  (352,5) Ber. C 57,90 H 4,85% Gef. C 58,03 H 5,06%

Die gemessene Aktivität beträgt  $2,79 \cdot 10^5$  ipm/mM, entsprechend 0,679 Äquivalent. Die Abspaltung des Methoxyls im Ring C hat somit zum Verlust von 0,369 Äquivalent geführt. Die restliche Aktivität ist wahrscheinlich auf die beiden Methoxygruppen im Ring A gleichmässig verteilt.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die Kernresonanz- und IR.-Spektren wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von Dr. C. v. PLANTA und Dr. L. CHOPARD aufgenommen und interpretiert. Die Präparate wurden in unserer Abteilung Chemotherapie II (Leitung Dr. J. R. FREY) von Herrn H. GELEICK getestet.

#### SUMMARY

(-)-Dehydrogriseofulvin (I) is converted to the diphenylether derivatives IV or VIII, respectively, by action of a base or an acid. The mechanism of the basic ring opening reaction has been established by use of  $^{14}C$  labelled methanol. In the case of the epimerisation of griseofulvin (II) under the influence of methylate, however, it is shown that a more complicated mechanism is involved.

Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

## 97. Synthesen in der Polymyxin-Reihe

6. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Versuch zur Synthese des cyclischen Decapeptides 7a über ein lineares Decapeptid

von R. O. Studer und K. Vogler

(3. III. 62)

Unter der grossen Mannigfaltigkeit von Peptiden und peptidartigen Stoffwechselprodukten der Mikroorganismen gehört eine ganze Reihe in die Gruppe der homodet cyclischen Peptide<sup>2)</sup>. Die bis jetzt in ihrer Struktur bekannten Vertreter dieser Art sind in der Tabelle zusammengefasst.

<sup>1)</sup> 5. Mitteilung: R. O. STUDER, K. VOGLER & W. LERGIER, *Helv.* **44**, 131 (1961). – Dab =  $\alpha, \gamma$ -Diaminobuttersäure, Ipel = Isopelargonsäure. Alle Aminosäuren haben L-Konfiguration, wenn sie nicht ausdrücklich mit dem Präfix D versehen sind.

<sup>2)</sup> a) R. SCHWYZER, B. ISELIN, W. RITTEL & P. SIEBER, *Helv.* **39**, 872 (1956); b) R. SCHWYZER, *Chimia* **12**, 53 (1958); c) R. SCHWYZER, Ciba Foundation Symposium on Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity, J. & A. Churchill Ltd., London 1958, S. 171 ff.