

Vermutlich liegt Verbindung XVI vor!

Die übrigen im Hauptchromatogramm zurückgebliebenen farbigen Zonen wurden nicht weiter untersucht.

3. *Umsetzung von XVI (?) mit o-Toluidin.* 442 mg XVI und 15 ml *o*-Toluidin⁴⁾ wurden 5 $\frac{1}{4}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die schmutziggblaue Lösung wurde nun wie im Fall 2c) aufgearbeitet und anschliessend an einer Aluminiumoxid-Säule chromatographiert. Die mit Mchl eluierte blaue Zone ergab 346 mg (69,2%) kristallines XV vom Smp. 258°. Das IR.-Absorptionsspektrum war mit dem IR.-Spektrum der nach 2c) erhaltenen Substanz deckungsgleich. Misch-Smp. ohne Depression.

$C_{38}H_{30}O_4N_4$ Ber. C 75,23 H 4,98 N 9,24% Gef. C 75,03 H 5,04 N 9,28%

Aus dem Chromatogramm liessen sich noch 70,3 mg gelbes, kristallines Ausgangsprodukt XVI zurückgewinnen.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Labor (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. H. FRÖHLICH aufgenommen.

SUMMARY

The condensation of dianilino-pyromellitic acid-dianhydride (I) and dichloro-pyromellitic acid-dianhydride (XI) with substituted anilines gave new derivatives of dianilino-pyromellitic acid-di-phenylimide (II).

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

152. Syntheseveruche in der Griseofulvinreihe

5. Mitteilung¹⁾

Zur Synthese von (–)- und (+)-Griseofulvin und ihrer Diastereomeren²⁾

von A. BROSSI, M. BAUMANN und F. BURKHARDT

(17. IV. 62)

Die Bestimmung der chemotherapeutischen Aktivität von rac. Griseofulvin³⁾, das gleiche Anteile des Antibioticums (+)-Griseofulvin (I)⁴⁾ und seines (–)-Enantiomeren enthält, hat unterschiedliche Resultate ergeben^{3c) 6)}. Um das Wirkungsver-

¹⁾ Die 4. Mitteilung dieser Reihe wird in der Zeitschrift Gazz. chim. ital. publiziert.

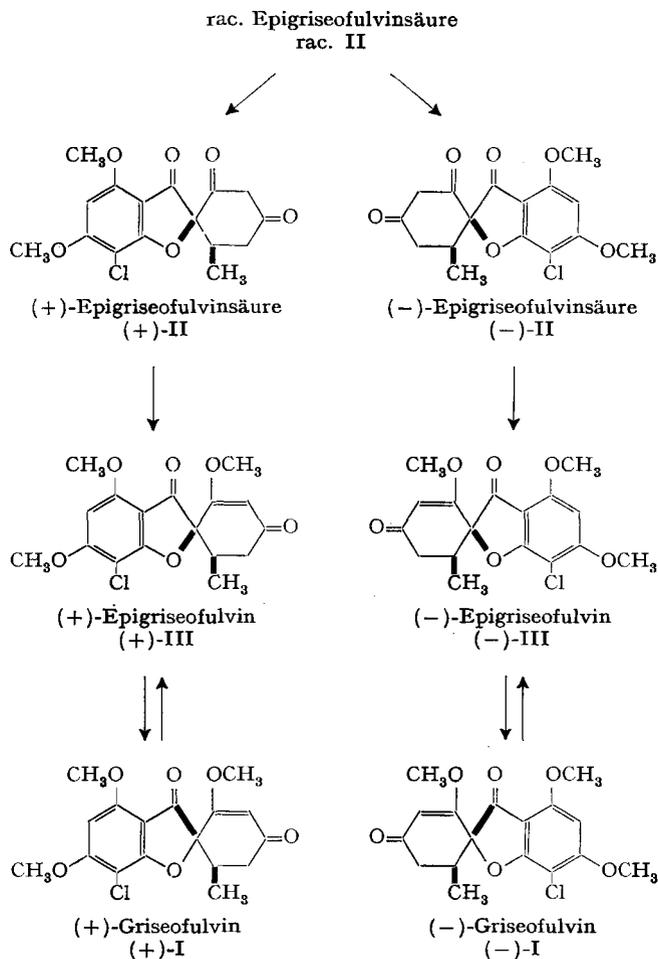
²⁾ Mitgeteilt am Internationalen Symposium über Naturstoffe vom 12.–15. Juni 1962 in Brüssel.

³⁾ a) A. BROSSI, M. BAUMANN, M. GERECKE & E. KYBURZ, *Helv.* **43**, 1444, 2071 (1960). – b) A. C. DAY, J. NABNEY & A. I. SCOTT, *J. chem. Soc.* **1961**, 4067. – c) C. H. KUO, R. D. HOFF-SOMMER, H. L. SLATES, D. TAUB & N. L. WENDLER, *Chem. & Ind.* **1960**, 1627. – d) G. STORK & MARIA TOMASZ, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 310 (1962).

⁴⁾ In dieser und auch in unseren früheren Arbeiten haben wir den epimeren Griseofulvinverbindungen die von MACMILLAN⁵⁾ vorgeschlagenen Konfigurationen zugeordnet, obwohl diese noch nicht streng bewiesen sind.

⁵⁾ J. MACMILLAN, *J. chem. Soc.* **1959**, 1823.

⁶⁾ J. R. FREY, A. BROSSI, H. GELEICK & H. J. SCHOLER, «Stereospezifität der Griseofulvinwirkung» in «Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen» (Seiten 10–13, Springer-Verlag, Berlin 1962).



hältnis der beiden Enantiomeren zu bestimmen, war die Synthese und Prüfung von (-)-I notwendig.

Da die beschriebenen optischen Spaltungen von rac. Griseofulvinsäure^{3a) 3b)} in präparativer Hinsicht nicht befriedigen, suchten wir in der Reihe unserer Synthesewischenprodukte nach einer für die optische Spaltung geeigneteren Verbindung. Eine solche liegt in der rac. Epigriseofulvinsäure (II) vor^{3a)}, die sich mit (+)- und (-)- α -Phenyl-äthylamin leicht und in guter Ausbeute in (+)- bzw. (-)-Epigriseofulvinsäure (II) spalten lässt.

Die Verätherung von (-)- und (+)-II mit Diazomethan ergibt nach Abtrennung der hierbei mitentstandenen Isoverbindungen^{3a)} reines (-)- bzw. (+)-Epigriseofulvin (III). Die beiden Präparate (+)-II und (+)-III stimmen, wie der Vergleich mit authentischen Mustern ergab (vgl. Angaben im exp. Teil), mit Verbindungen überein, die erstmals von MACMILLAN durch Epimerisierung von (+)-Griseofulvin (I) und nachträgliche Hydrolyse erhalten worden waren⁵⁾. Ihre optischen Antipoden

(-)-II und (-)-III zeigen die erwarteten physikochemischen Merkmale (vgl. IR.-Kurve von (-)-III in Fig. 1 und Angaben im exp. Teil).

Die Epimerisierung von (-)-III einerseits und (+)-III andererseits ergibt das erwartete Epimerengemisch von (-)-III mit (-)-I, bzw. (+)-III mit (+)-I, das sich mittels Säulenchromatographie auftrennen lässt^{3a)}. So gewonnenes (+)-I⁷⁾ ist in allen Belangen identisch mit dem Antibioticum (+)-Griseofulvin (I). Sein optischer Antipode (-)-I besitzt die erwarteten physikochemischen Eigenschaften (IR.-Spektrum vgl. Fig. 1), insbesondere zeigt er das zu (+)-I entgegengesetzte optische Verhalten (vgl. Fig. 2 und Angaben im exp. Teil).

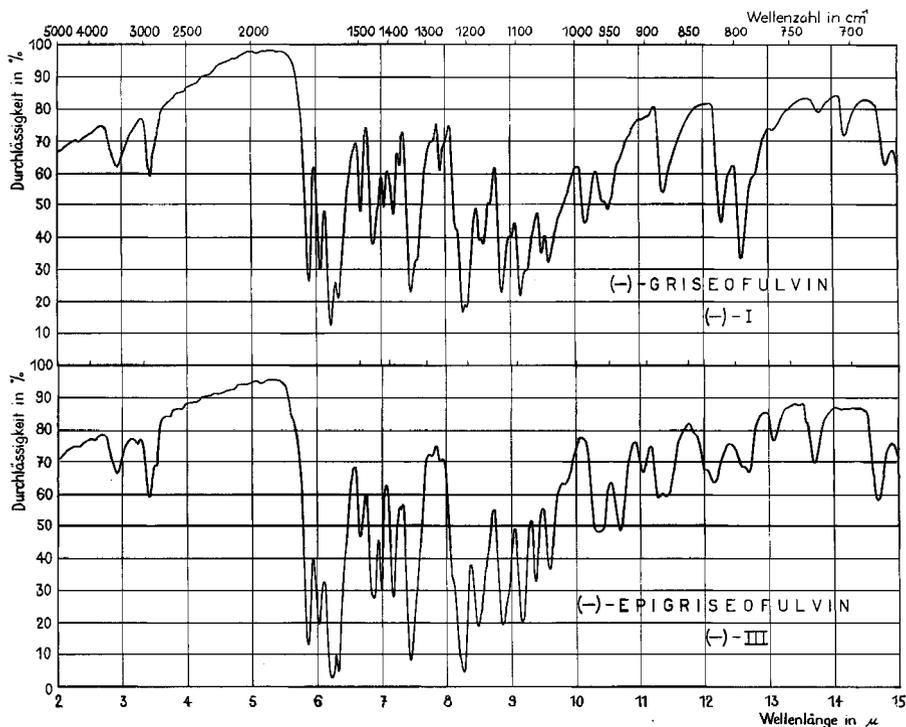


Fig. 1. IR.-Spektren von (-)-Griseofulvin und (-)-Epigriseofulvin (in KBr)

Chemotherapeutische Untersuchungen mit rac. Epigriseofulvin (III) haben ergeben, dass dieses unwirksam ist⁸⁾, weshalb auf die Testung von (+)- und (-)-III verzichtet wurde. Untersuchungen mit rac., (+)- und (-)-I *in vitro* sprechen im Gegensatz zu früheren Befunden⁸⁾ dafür, dass die Griseofulvinwirkung konfigurationspezifisch ist, worüber an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll⁸⁾.

⁷⁾ Die bisher beschriebenen Totalsynthesen von (+)-I^{3a)} beschränken sich auf die Darstellung von (+)-Griseofulvinsäure, die früher schon verschiedentlich aus natürlichem (+)-Griseofulvin erhalten und in dieses zurückgeführt worden ist. In dieser Arbeit ist erstmals ein vollkommen totalsynthetisch hergestelltes (+)-Griseofulvin beschrieben.

⁸⁾ Über die Einzelheiten der chemotherapeutischen Prüfung von rac., (+)- und (-)-Griseofulvin (I) soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

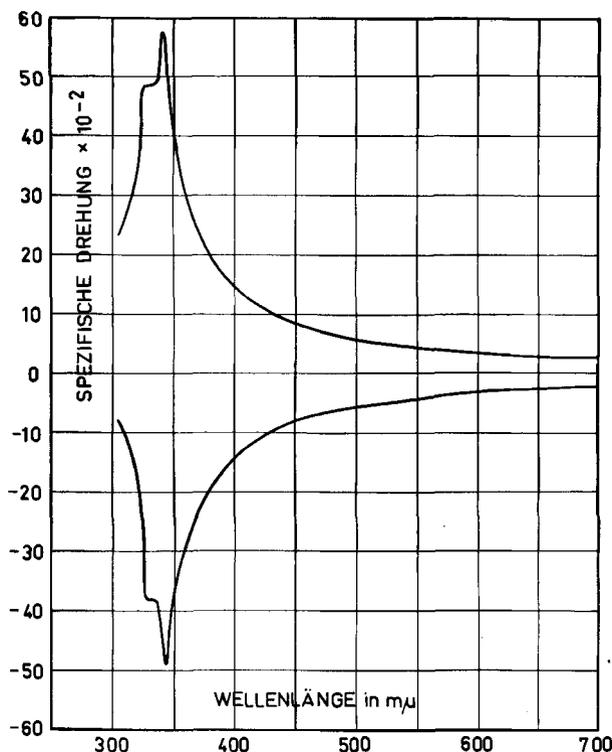
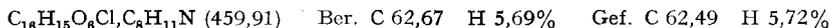


Fig. 2. Optische Rotationsdispersion von (+)- und (-)-Griseofulvin (in CHCl_3)

Experimenteller Teil⁹⁾

Synthese von (-)-Griseofulvin (I). – (+)-Epigriseofulvinsäure (II): Die Suspension von 20 g rac. Epigriseofulvinsäure^{3a)} in 44 ml Wasser wird mit 9 g (+)- α -Phenyl-äthylamin¹⁰⁾ versetzt. Aus der nach leichtem Erwärmen entstandenen klaren Lösung scheiden sich nach dem Animpfen und Abkühlen 10,7 g eines Aminalsalzes ab. Nach Umlösen aus wenig Wasser erhält man 8,3 g des (+)- α -Phenyl-äthylaminsalzes der (+)-Epigriseofulvinsäure (II) vom Smp. 186–188°, $[\alpha]_D^{25} = +164^\circ$ (in Methanol).



8,3 g des optisch reinen Salzes liefern nach dem Lösen in Eisessig, Zugabe von Wasser bis zur Trübung, Filtrieren und Umlösen aus Eisessig 4,7 g (+)-Epigriseofulvinsäure (II) vom Smp. 221–222°, $[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$ (in DMF). UV.-Maxima bei 233 (Schulter), 290 und 326 $m\mu$, $\epsilon = 17900$, 29100 und 5440. Das UV.-Spektrum in 0,01N alkoholischer NaOH zeigt Maxima bei 232 (Schulter), 290 und 330 $m\mu$, $\epsilon = 18600$, 45100 und 5440.



⁹⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden, sofern nicht anders vermerkt, in alkoholischer Lösung aufgenommen. Die Rotationsdispersion (RD) wurde auf einem photoelektrischen, selbstabgleichenden Polarimeter kontinuierlich aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde Chloroform verwendet. Die Messlösung wurde soweit verdünnt, dass ihre Transmission immer mindestens 2% betrug. Gemessen wurde bei 25°. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt $\pm 0,5^\circ/g$. Die $[\alpha]_D$ -Werte wurden bei einer Konzentration $c = 1$ und, sofern nicht anders vermerkt (DMF = Dimethylformamid), in Aceton aufgenommen.

(-)-*Epigriseofulvinsäure* (II): Die nach dem Abfiltrieren des (+)- α -Phenyl-äthylaminsalzes von (+)-II erhaltene Mutterlauge wird mit verdünnter Salzsäure kongosauer gestellt, die ausgefallene Rohsäure abgetrennt, in wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst, die Lösung mit Äther gewaschen und anschliessend mit Salzsäure angesäuert. Man erhält nach dem Filtrieren und Trocknen 9,5 g einer optisch unreinen (-)-*Epigriseofulvinsäure* vom Smp. 205–207°, $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$ (in DMF). Zur Gewinnung eines optisch reinen Präparates löst man durch Erwärmen und unter Zugabe von 5 g (-)- α -Phenyläthylamin¹⁰⁾ in 36 ml Wasser. Beim Abkühlen kristallisieren 10 g eines Aminsalzes aus. Nach Umlösen aus Wasser und Methanol-Äther erhält man 7,5 g des (-)- α -Phenyl-äthylaminsalzes der (-)-*Epigriseofulvinsäure* (II) vom Smp. 184–185°, $[\alpha]_D^{25} = -159^\circ$ (in Methanol).

$C_{16}H_{15}O_6Cl, C_9H_{11}N$ (459,91) Ber. C 62,67 H 5,69% Gef. C 62,65 H 5,76%

Zur Gewinnung von (-)-II löst man 7,5 g des oben beschriebenen (-)-Aminsalzes in wenig Eisessig, versetzt mit Wasser bis zur Trübung, filtriert und löst aus Eisessig um. Man erhält so 5,5 g (-)-*Epigriseofulvinsäure* (II) vom Smp. 221–223°, $[\alpha]_D^{25} = -104^\circ$ (in DMF). UV.-Maxima bei 232 (Schulter), 290 und 330 $m\mu$, $\epsilon = 18700, 30000$ und 5750. Das UV.-Spektrum in 0,01 N alkoholischer NaOH zeigt Maxima bei 232 (Schulter), 290 und 330 $m\mu$, $\epsilon = 20000, 45500$ und 6100.

$C_{16}H_{15}O_6Cl$ (338,74) Ber. C 56,73 H 4,46 Cl 10,47% Gef. C 56,47 H 4,38 Cl 10,20%

(-)-*Epigriseofulvin* (III): 2 g (-)-II werden in 100 ml Methanol gelöst und bei 0° mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird eingengt, in 100 ml Dioxan gelöst, mit 200 ml 0,1 N wässriger Sodalösung versetzt und 5 Min. auf 80–85° erwärmt. Dann engt man ein, versetzt mit Wasser und filtriert. Nach dem Trocknen über P_2O_5 und 2maligem Umlösen aus Essigester-Petroläther erhält man 800 mg optisch reines (-)-III, das bei 209–211° schmilzt, $[\alpha]_D^{25} = -83^\circ$. IR.-Spektrum siehe Fig. 1. Im Dünnschichtchromatogramm ist (-)-III identisch mit rac. III^{3a)}. UV.-Maxima bei 235, 250 (Schulter), 289 und 322 $m\mu$, $\epsilon = 26100, 16900, 23500$ und 5640. RD-Werte ($c = 0,1$): $[\alpha]_{700} = -78^\circ, [\alpha]_{589} = -109^\circ, [\alpha]_{500} = -155^\circ, [\alpha]_{405} = -217^\circ$ (Max.), $[\alpha]_{380} = -169^\circ$; ($c = 0,001$): $[\alpha]_{364} = 0^\circ, [\alpha]_{342} = +1600^\circ$ (Max.), $[\alpha]_{336} = 0^\circ, [\alpha]_{320} = -2600^\circ$.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,76) Ber. C 57,88 H 4,86 Cl 10,05% Gef. C 57,74 H 4,90 Cl 9,90%

(-)-*Griseofulvin* (I): 3,5 g optisch reines (-)-*Epigriseofulvin* (III) werden in einer 40° warmen Lösung von 19 g Natrium in 900 ml Methanol gelöst und während 3 Std. bei 80° verrührt. Man kühlt auf 0° und stellt mit alkoholischer Salzsäure auf ein pH von 7,0. Dann engt man im Wasserstrahlvakuum bei 25–30° ein und versetzt den Rückstand mit 250 ml Wasser, gibt Sodalösung bis zur phenolphthaleinalkalischen Reaktion zu, kühlt 30 Min. im Eisbad und filtriert. Man erhält 2,9 g eines Epimerengemisches bestehend aus (-)-III und (-)-I, das nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 226–228° schmilzt, $[\alpha]_D^{25} = -157^\circ$. UV.-Maxima bei 235, 250 (Schulter), 290 und 322 $m\mu$, $\epsilon = 23600, 15500, 22800$ und 5180. Im Dünnschichtchromatogramm zeigt das Gemisch von (-)-III und (-)-I das für das rac. Gemisch beschriebene^{3a)} Verhalten.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,76) Ber. Cl 10,05% Gef. Cl 9,97%

5 g des (-)-drehenden Epimerengemisches werden in 25 ml Chloroform gelöst und an einer Säule von 250 g Aluminiumoxid (Akt. I) chromatographiert. Mit den ersten 900 ml Chloroform (Portionen à 100 ml) werden 1,9 g (-)-*Epigriseofulvin* eluiert. Die nächsten Chloroformeluate (total 1000 ml à 100 ml) werden vereinigt und an einer frisch hergestellten Säule aus 150 g Aluminiumoxid (Akt. I) chromatographiert. Die ersten Chloroformeluate enthalten Gemische bestehend aus (-)-III und (-)-I, was leicht mittels Dünnschichtchromatographie^{3a)} festgestellt werden kann. Mit weiteren 1000 ml Chloroform werden insgesamt 1,55 g (-)-I eluiert, Smp. 210–220°, $[\alpha]_D^{25} = -240^\circ$. Nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther und Sublimieren im Hochvakuum erhält man 800 mg reines (-)-*Griseofulvin* (I) vom Smp. 215–216°, $[\alpha]_D^{25} = -343^\circ$. IR.-Spektrum (siehe Fig. 1) identisch mit demjenigen von (+)-*Griseofulvin*. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 234, 253 (Schulter), 290 und 325 $m\mu$, $\epsilon = 22800, 15300, 24350$ und 5300. Im Dünnschichtchromatogramm (vgl. ^{3a)}) identisch mit (+)-*Griseofulvin* und rac. *Griseofulvin*. RD-Kurve siehe Fig. 2; RD-Werte ($c = 0,05$): $[\alpha]_{700} = -226^\circ, [\alpha]_{589} = -335^\circ, [\alpha]_{500} = -564^\circ$.

¹⁰⁾ Organic Syntheses, Coll. Vol. II, S. 506 (1946).

$[\alpha]_{400} = -1415^\circ$, $[\alpha]_{370} = -2310^\circ$; ($c = 0,001$): $[\alpha]_{342} = -4900^\circ$ (Max.), $[\alpha]_{325-334} = -3800^\circ$ (Schulter), $[\alpha]_{310} = -1100^\circ$.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,76) Ber. C 57,88 H 4,86 Cl 10,06% Gef. C 57,60 H 4,75 Cl 10,09%

Gleiche Gewichtsmengen (-) und (+)-Griseofulvin zeigen nach dem Mischen und Umlösen aus Essigester-Petroläther und Sublimieren im Hochvakuum den für das Racemat angegebenen Smp. von 215–216°^{3a}).

Synthese von (+)-Griseofulvin (I). – Aus (+)-Epigriseofulvinsäure (II) konnte das nat. Antibiotikum (+)-Griseofulvin (I) analog über die folgenden Zwischenstufen erhalten werden:

(+)-*Epigriseofulvin* (III): Aus Essigester-Petroläther umgelöst Smp. 210–211°, $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$. UV.-Maxima bei 235, 251 (Schulter), 289 und 326 $m\mu$, $\epsilon = 26300, 16700, 22900$ und 5300. Das IR.-Spektrum von (+)-III ist identisch mit demjenigen von (-)-III (siehe Fig. 1). RD-Werte ($c = 0,1$): $[\alpha]_{700} = +80^\circ$, $[\alpha]_{589} = +106^\circ$, $[\alpha]_{500} = +153^\circ$, $[\alpha]_{405} = +217^\circ$ (Max.), $[\alpha]_{380} = +175^\circ$; ($c = 0,001$): $[\alpha]_{384} = 0^\circ$, $[\alpha]_{342} = -1600^\circ$ (Max.), $[\alpha]_{336} = 0^\circ$, $[\alpha]_{320} = +3500^\circ$.

Das Präparat ist in allen Belangen mit einem Vergleichsmuster, das aus natürlichem (+)-Griseofulvin nach MACMILLAN⁶ bereitet wurde, identisch.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,76) Ber. C 57,88 H 4,86 Cl 10,05% Gef. C 57,99 H 4,81 Cl 9,88%

(+)-*Griseofulvin* (I): Nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther und Sublimieren im Hochvakuum bei 200° zeigt das Präparat einen Smp. von 215–216°, $[\alpha]_D^{25} = +347^\circ$. UV.-Maxima bei 235, 253 (Schulter), 291 und 325 $m\mu$, $\epsilon = 23700, 15500, 24500$ und 5300. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von (-)-I (siehe Fig. 1). RD-Kurve siehe Fig. 2; RD-Werte ($c = 0,1$): $[\alpha]_{700} = +230^\circ$, $[\alpha]_{589} = +342^\circ$, $[\alpha]_{500} = +568^\circ$, $[\alpha]_{400} = +1425^\circ$, $[\alpha]_{370} = +2325^\circ$; ($c = 0,001$): $[\alpha]_{342} = +5800^\circ$ (Max.), $[\alpha]_{325-334} = +4900^\circ$ (Schulter), $[\alpha]_{310} = +2300^\circ$.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,76) Ber. C 57,88 H 4,86 Cl 10,05% Gef. C 57,59 H 4,80 Cl 10,17%

Das Präparat ist in allen Belangen identisch mit dem natürlichen Antibiotikum (+)-Griseofulvin.

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL), die UV.- und IR.-Spektren in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von den Herren Dr. J. WÜRSCH und Dr. L. CHOPARD aufgenommen und interpretiert. Die chemotherapeutischen Untersuchungen wurden in unserer Abteilung Chemotherapie II (Leitung Dr. J. R. FREY) von Herrn H. GELEICK ausgeführt.

SUMMARY

Rac. epigriseofulvic acid (II) has been resolved and (-) and (+)-epigriseofulvin (III) have been synthesized. Epimerisation of (-) and (+)-III and separation of the diastereomeric mixtures afforded (-) and (+)-griseofulvin (I) respectively. The chemotherapeutic activity of (+)-I in vitro is practically identical with that of the natural antibiotic whereas the activity of its (-)-enantiomer is negligible.

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