

5) *2-Methylamino-5-phenyl-7-trifluormethyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid* (XXIII). 500 mg Chinazolin XX wurden 5 Std. bei Raumtemperatur mit 10 ml einer 40-proz. Lösung von Methylamin in Methanol stehengelassen, wobei eine klare Lösung entstand. Das in gewohnter Weise durch Ätherextraktion gewonnene rohe Reaktionsprodukt wurde aus Äther-Hexan kristallisiert und lieferte 418 mg (85%) XXIII, Smp. 264–265°<sup>26)</sup>.

6) *1-Methyl-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid* (XXIV). 6,4 g XXI wurden zunächst mit 1,2 g Natriummethylat in 130 ml abs. Benzol 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Zur abgekühlten Reaktionslösung gab man hierauf eine Lösung von 2 ml Dimethylsulfat in 20 ml Benzol, wobei sich ein Niederschlag bildete. Das Ganze wurde dann 1 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und mit Äther wie üblich extrahiert und aufgearbeitet. Das resultierende Rohprodukt, ein gelber Schaum, konnte aus Aceton-Hexan-Äther kristallisiert werden, wobei sich 1,456 g XXIV vom Smp. 179–182° gewinnen liessen. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand, aus Benzol-Hexan kristallisiert, ergab weitere 3,283 g XXIV vom Smp. 175–177° (Totalausbeute 71%). Umkristallisation aus Benzol-Hexan lieferte ein Analysenpräparat vom Smp. 184–186°<sup>26)</sup>.

Die IR.- und UV.-Spektren wurden in unseren physikalisch-chemischen Laboratorien (Leiter Dr. A. MOTCHANE) von S. TRAIMAN und Dr. V. TOOME aufgenommen. Die Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von Dr. AL STEYERMARK ausgeführt.

## SUMMARY

Several new *o*-amino-trifluoromethyl-benzophenones have been synthesized. Their conversion into 1,4-benzodiazepine derivatives is described.

Research Laboratories  
HOFFMANN-LA ROCHE Inc., Nutley, N. J., USA

## 259. Synthèses dans la série de la griséofulvine

4<sup>e</sup> communication<sup>1) 2)</sup>

## Synthèse d'analogues de la griséofulvine

par M. Gerecke, E. Kyburz, C. v. Planta et A. Brossi

(11 V 62)

Dans une communication précédente<sup>3)</sup>, nous avons publié une synthèse totale de la griséofulvine racémique (I), ainsi que de l'acide (+)-griséofulvique naturel<sup>4)</sup>.



1) 3<sup>e</sup> communication Helv. 45, 813 (1962); 5<sup>e</sup> communication Helv. 45, 1292 (1962).

2) Le présent travail a fait l'objet d'une communication (par E. K.) au IX<sup>e</sup> Congrès national de la Società Chimica Italiana, tenu conjointement avec la Société Suisse de Chimie, le 29 mai à Naples.

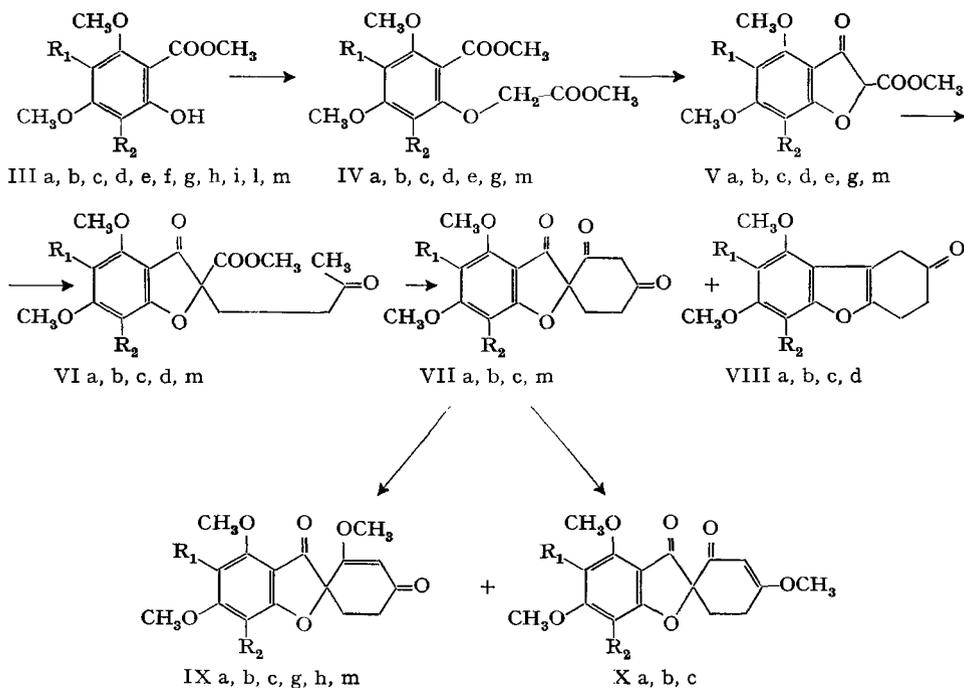
3) 1<sup>re</sup> communication Helv. 43, 1444, 2071 (1960).

4) D'autres synthèses de la griséofulvine ont été publiées par A. C. DAY, J. NABNEY & A. I. SCOTT, J. chem. Soc. 1961, 4067; C. H. KUO, R. D. HOFFSOMMER, H. L. SLATES, D. TAUB & N. L. WENDLER, Chemistry & Ind. 1960, 1627, ainsi que G. STORK & M. TOMASZ, J. Amer. chem. Soc. 84, 310 (1962).

Dans le présent mémoire nous décrivons des travaux étroitement liés à cette synthèse et qui conduisirent à la préparation de plusieurs analogues de cet antibiotique. Pour nous, la synthèse de la déchloro-déméthyl-griséofulvine (IXa) a revêtu un intérêt particulier par le fait qu'elle a servi de modèle à notre voie de synthèse. Ce composé présente l'avantage de ne posséder qu'un seul centre d'asymétrie et de pouvoir être préparé en partant de produits facilement accessibles.

1) **Synthèse de la déchloro-déméthyl-griséofulvine.** — A partir de l'acide diméthoxy-4,6-salicylique, nous avons préparé l'ester méthylique IIIa déjà connu<sup>5)</sup>, puis, par condensation avec le bromacétate de méthyle, le diester IVa. Par cyclisation selon DIECKMANN, nous avons obtenu le cétoester Va<sup>6)</sup>, qui, par addition de butène-1-one-3 en présence de Triton B selon MICHAEL, livre le dicéto-ester VIa. Traité par le méthylate de sodium dans le méthanol, celui-ci se cyclise en donnant la tricéto-ne spirocyclique acide VIIa. En général, on obtient comme produit secondaire un composé neutre, dérivé du tétrahydrodibenzofuranne VIIIa. Les spectres dans l'ultra-violet sont en accord avec les constitutions proposées. Le traitement de VIIa par le

Tableau 1



Légende

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	l	m
R <sub>1</sub>	H	H	Cl	Cl	H	I	H	NO <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
R <sub>2</sub>	H	Cl	H	Cl	I	H	NO <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>

<sup>5)</sup> J. HERZIG, F. WENZEL & R. TÖLK, *Mh. Chem.* 23, 96 (1902).

<sup>6)</sup> J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND, A. W. DAWKINS & G. WARD, *J. chem. Soc.* 1954, 429.

diazométhane donne, comme prévu, deux éthers énoliques isomères IXa et Xa, qui peuvent être séparés par chromatographie ou par hydrolyse alcaline sélective. Leurs spectres dans l'ultra-violet, ainsi que leur comportement envers l'hydrolyse alcaline et au cours de la chromatographie sur couche mince correspondent à ceux de la griséofulvine (I) et de l'isogriséofulvine (II).

La réussite de cette synthèse nous a permis d'entreprendre la préparation de la griséofulvine (voir<sup>3)</sup>), ainsi que de différents analogues, qui font l'objet de la présente communication.

**2) Synthèse de la déchloro-griséofulvine<sup>7)</sup>.** – La synthèse de ce composé se complique du fait qu'il y a introduction d'un second centre asymétrique lors de l'addition de la pentène-3-one-2 au céto-ester Va. Nos essais ont montré que le stéréoisomère XIa se forme de préférence à l'isomère XIIa. Comme dans le cas des dérivés chlorés en 7<sup>3)</sup>, un seul de ces isomères (XIa) a pu être cyclisé pour donner la tricétone spirocyclique XIIIa. La méthylation au diazométhane livre un mélange des deux éthers énoliques XIVa et XVa, qui ont tous deux été isolés. Ils peuvent être distingués par leurs spectres UV. et par leurs vitesses d'hydrolyse. En isomérisant XIVa par le méthylate de sodium dans le méthanol, selon la méthode de MACMILLAN<sup>8)</sup>, on aboutit à un état d'équilibre entre les épimères XVIa et XIVa. (Ce dernier prédomine légèrement.) Leur séparation a été effectuée par chromatographie sur oxyde d'aluminium. Les configurations indiquées ici ont été attribuées sur la base d'arguments analogues à ceux qui furent invoqués lors de la synthèse de la griséofulvine<sup>3)</sup>. Les épimères se distinguent dans leurs spectres IR. et lors de la chromatographie sur couche mince de silice<sup>9)</sup>.

Dans les spectres RMN, il est intéressant de noter que le doublet du groupe méthyle (en 6') apparaît, dans la série naturelle, à un champ magnétique plus bas ( $\tau = 9,00-9,04$ ) que dans la série épi ( $\tau = 9,08$ ), ce qui nous fait supposer que le dipôle du groupe carbonyle en 3 et le groupe méthyle sont plus proches l'un de l'autre dans les composés de configuration naturelle que dans leurs isomères épi. D'autre part, les bandes des doublets de la série naturelle sont plus larges, ce qui indique un empêchement partiel de la libre rotation du groupe méthyle.

Ces constatations sont en accord avec les configurations relatives de la griséofulvine et de l'épigriséofulvine déduites par MACMILLAN sur la base de considérations de stabilité<sup>8)</sup>. Nous étions arrivés aux mêmes conclusions au cours de notre synthèse, qui pour des raisons d'encombrement stérique donne les produits de la série épi<sup>3)</sup>.

Les composés XVIa et XVIc, préparés selon une autre voie de synthèse, ont été décrits tout récemment par TAUB, KUO & WENDLER<sup>10)</sup>.

**3) Dérivés du diméthoxy-4,6-salicylate de méthyle.** – Pour la synthèse d'analogues de la griséofulvine modifiés dans le noyau A, nous sommes partis de diméthoxy-4,6-salicylates de méthyle substitués. Les acides correspondants chlorés

<sup>7)</sup> L'antipode dextrogyre de ce composé a été isolé des filtrats de culture de *Penicillium griseofulvum* DIERCKX; J. MACMILLAN *et al.*, J. chem. Soc. 1953, 1697.

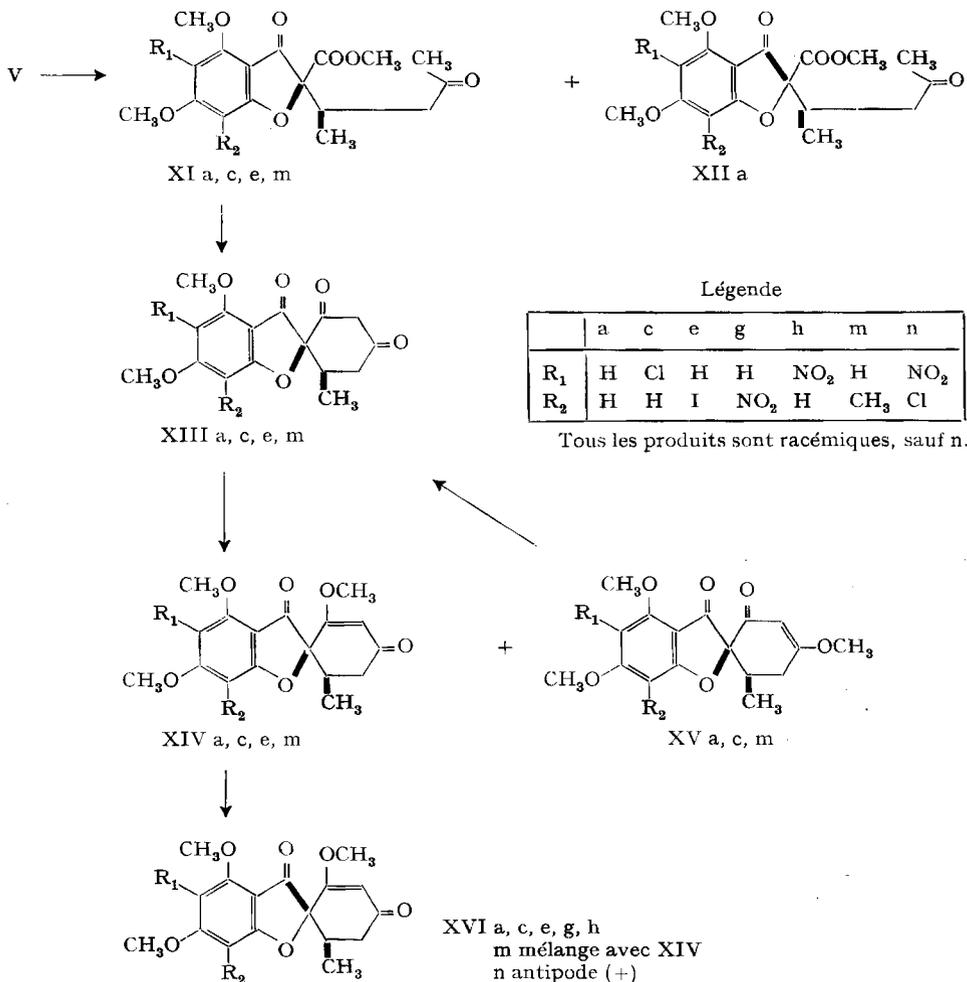
<sup>8)</sup> J. chem. Soc. 1959, 1823.

<sup>9)</sup> Pour les conditions expérimentales, voir <sup>3)</sup>.

<sup>10)</sup> D. TAUB, C. H. KUO & N. L. WENDLER, Chemistry & Ind. 1962, 557.

Note ajoutée à la correction: Par la même voie de synthèse, D. TAUB & N. L. WENDLER ont obtenu le composé IXb. Angew. Chem. 74, 586 (1962).

Tableau 2



en 3 et en 5 et dichloré en 3,5 ont déjà été préparés lors de travaux sur la constitution de la griséofulvine<sup>11)</sup>. Le diméthoxy-4,6-méthyl-3-salicylate de méthyle (III<sub>m</sub>) a été décrit à l'occasion de travaux sur l'acide usnique<sup>12)</sup>.

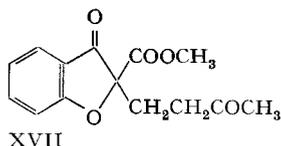
Le diméthoxy-4,6-nitro-3-salicylate de méthyle (III<sub>g</sub>) et son isomère nitré en position 5 (III<sub>h</sub>) ont été obtenus par nitration de III<sub>a</sub>. Leur constitution a pu être déterminée par saponification et décarboxylation de III<sub>g</sub>. On obtient le diméthoxy-3,5-nitro-2-phénol de structure connue<sup>11)</sup>. L'iodation de III<sub>a</sub> par l'iode et l'anhydride iodique donne avec un bon rendement presque exclusivement le dérivé iodé en 3 (III<sub>e</sub>). L'isomère iodé en 5 (III<sub>f</sub>) a été obtenu à partir du dérivé nitré correspondant par réduction catalytique, diazotation de l'amine et réaction avec l'iodure de potassium.

1) J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & J. ZEALLEY, J. chem. Soc. 1952, 3967.

2) J. F. CURD & A. ROBINSON, J. chem. Soc. 1933, 437.

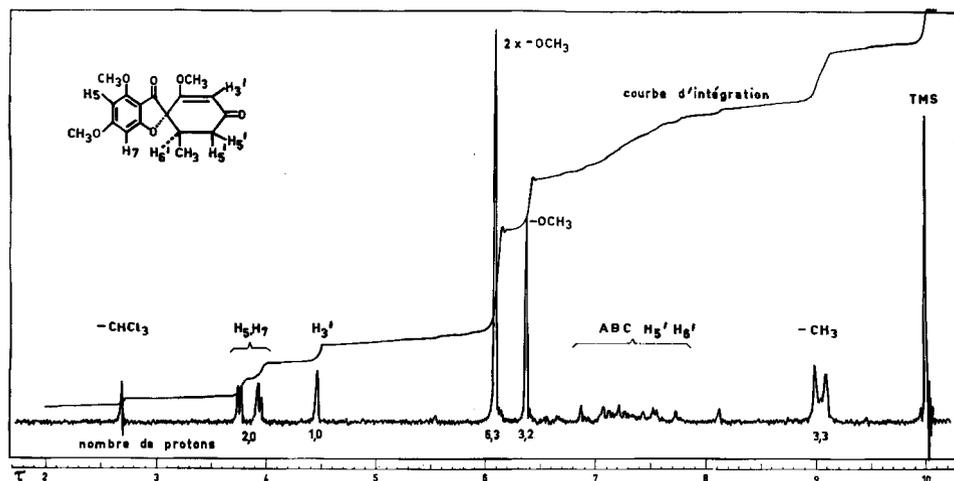
Les spectres de résonance magnétique nucléaire des trois dérivés chloré, nitré et iodé en position 3 se distinguent nettement de ceux des trois dérivés correspondants substitués en position 5 (voir tableau 3).

4) **Nouveaux dérivés de la déchloro-déméthyl-griséofulvine et de la déchloro-griséofulvine.** – Ces produits ont été préparés à partir des esters salicyliques substitués III, de façon analogue aux produits non substitués (voir 1 et 2). Toutefois cette synthèse n'a pas pu être appliquée dans tous les cas. Ainsi, nous n'avons pas réussi à préparer les tricétones spirocycliques à partir des dicéto-esters VI d et XVII.



D'autre part, il ne nous a pas été possible d'isoler des produits d'addition du céto-ester nitré Vg avec la butène-1-one-3 ou la pentène-3-one-2. Les dérivés nitrés de la déchloro-griséofulvine ont cependant pu être préparés par un autre chemin.

5) **Nitration de la (+)-griséofulvine, de la déchloro-griséofulvine et de la déchloro-déméthyl-griséofulvine racémiques.** – La nitration de ces composés, au moyen d'acide nitrique concentré dans un mélange d'acide et d'anhydride acétiques, livre des produits substitués dans le noyau aromatique. A partir de la (+)-griséofulvine naturelle, on obtient le dérivé nitro-5 (XVI n), à partir de IX a et de XVI a les produits mononitrés en position 5 (IX h, XVI h) et 7 (IX g, XVI g). Pour établir la constitution de ceux-ci, l'étude des spectres RMN s'est révélée particulièrement utile (voir tableau 3).



Spectre RMN de la déchloro-griséofulvine

En effet, dans la série des diméthoxy-4,6-salicylates de méthyle chlorés et nitrés (Ib, Ic, Ig, Ih), dont la constitution a été déterminée par voie chimique, nous avons pu montrer que la substitution par  $-Cl$  et celle par  $-NO_2$  ont la même influence sur les

Tableau 3. Spectres RMN\*) (valeurs de  $\tau$ )

	H-7	H-5	H-3'	-OCH <sub>3</sub>	H-5',6'	CH <sub>3</sub> -6'
a) Composés de structure connue						
Série naturelle						
I (+)-griséofulvine . . . . .	—	3,85	4,46	5,97 6,02 6,38	6,9–7,8 (ABC)	9,04 d J=6 Hz
IXb diméthyl-griséofulvine . . . . .	—	3,85	4,42	5,99 6,02 6,38	7,0–8,2	—
XVIc chloro-5-déchloro-griséofulvine	3,52	—	4,43	5,86 5,99 6,36	6,8–8,2	9,04 d J=6 Hz
IXc chloro-5-déchloro-diméthyl-griséofulvine	3,56	—	4,39	5,82 6,00 6,33	7,15–8,1	—
Série épi						
XIVc chloro-5-déchloro-épigriséofulvine	3,53	—	4,41	5,78 5,98 6,33	7,05–8,15	9,08 d J=6 Hz
II (+) épigriséofulvine . . . . .	—	3,82	4,41	5,96 5,99 6,35	7,1–8,2	9,08 d J=6 Hz
XIVa déchloro-épi-griséofulvine . . . . .	3,72d J=2Hz	3,89d J=2Hz	4,41	6,03 6,06 6,34	7,1–7,9	9,08 d J=6 Hz
b) Composés dont la structure a été établie au moyen des spectres RMN						
XVIg nitro-7-déchloro-griséofulvine . . . . .	—	3,79	4,46	5,92 (2×) 6,36	6,9–8,1	9,01 d J=6 Hz
IXg nitro-7-déchloro-diméthylgriséofulvine	—	3,81	4,39	5,92 (2×) 6,33	7,15–8,2	—
XVIh nitro-5-déchloro-griséofulvine . . . . .	3,56	—	4,41	5,77 5,99 6,33	6,95–7,7	9,04 d J=6 Hz
IXh nitro-5-déchloro-diméthylgriséofulvine	3,58	—	4,37	5,74 6,01 6,32	7,15–7,9	—
XVI n (+)-nitro-5-griséofulvine . . . . .	—	—	4,40	5,79 5,85 6,31	6,8–7,7	9,0 d J=6 Hz
*) Enregistrés au moyen d'un spectrographe RMN Varian A60 en solution dans le CDCl <sub>3</sub> (5 mol-%). d = doublet.						

Tableau 3. (suite)

	H-3	H-5	-OCH <sub>3</sub>
c) diméthoxy-4,6-salicylates de méthyle substitués			
IIIb chloro-3 . . . . .	—	3,94	6,05 (2 ×) 6,11
IIIc chloro-5 . . . . .	3,63	—	6,03 6,10 6,17
IIIe iodo-3 . . . . .	—	3,97	6,07 (2 ×) 6,11
IIIf iodo-5 . . . . .	3,68	—	6,02 6,11 6,21
IIIg nitro-3 . . . . .	—	3,97	6,06
IIIh nitro-5 . . . . .	3,62	—	5,99 6,1 6,17

constantes d'écran magnétique des protons aromatiques. Il est donc possible de comparer directement les spectres de RMN de la griséofulvine (I) et de la chloro-5-déchloro-griséofulvine (XVIc) avec ceux des produits nitrés; les protons en position 5 (composés I, IXg, XVIg) donnent un signal à  $\tau = 3,79 - 3,85$ , les protons en position 7 (composés XVIc, XVIh, IXh) apparaissent à  $\tau = 3,52 - 3,58$ .

Dans le spectre de la déchloro-griséofulvine (voir figure) les protons en position 7 ( $\tau = 3,75$ ) et 5 ( $\tau = 3,94$ ) apparaissent sous forme de doublets (spectre «AB»;  $J = 2$  Hz). Le proton en 3' apparaît de façon normale à  $\tau = 3,46$ .

**6) Résultats de l'examen chimiothérapique<sup>13)</sup>.** — Quelques-uns des composés décrits dans ce travail (XVIa, e, g, m) sont actifs *in vitro* contre *Botrytis allii* ou *Trichophyton mentagrophytes*, sans toutefois atteindre ou dépasser l'activité de la griséofulvine<sup>14)</sup>. IXa, b, c; XVIc, e, m ne présentent pas d'activité systémique dans la trichophytie expérimentale du Cobaye<sup>15)</sup>.

Ces faits, ainsi que les résultats obtenus antérieurement (voir p.ex. les variations du cycle C<sup>16)</sup>) montrent que l'activité antimycotique est liée de façon très spécifique à la structure I. De plus, comme l'épigriséofulvine est inactive aussi bien *in vitro* qu' *in*

<sup>13)</sup> Les essais biologiques ont été effectués dans le groupe de chimiothérapie II (Direction Dr. J. R. FREY) de notre département de Médecine expérimentale par H. GELEICK.

<sup>14)</sup> Il faut cependant noter que la (+)-fluoro-7-déchloro-griséofulvine récemment synthétisée par WENDLER *et al.*<sup>10)</sup> présente *in vitro* une activité comparable à celle de la griséofulvine.

<sup>15)</sup> Méthode de J. R. FREY, *Dermatologica* 107, 69 (1953); J. R. FREY & H. GELEICK, *ibid.* 119, 132 (1959).

<sup>16)</sup> E. KYBURZ, H. GELEICK, J. R. FREY & A. BROSSI, *Helv.* 43, 2083 (1960).

<sup>17)</sup> Nos remerciements vont à MM. M. BAUMANN et A. GNIRSS pour la part importante qu'ils ont prise à ces travaux. — Les F. sont corrigés.

Tableau 4. Spectres UV. ( $\lambda_{max}$  et log  $\epsilon$ ) (ép. = épauale)

Substitution	Structure							
	III (éthanol)	VII (éthanol)		VII (éthanol-NaOH 0,01N)		VIII (éthanol)	IX (éthanol)	X (éthanol)
a	220 266 298	210 283 320	286 320	230 247 284 317	257	230 247 284 317	263 284 317	263 284 317
	4,40 4,20 3,51	ép. 4,37 4,50 3,70	ép. 4,70 3,81	ép. 4,28 4,23 4,40 3,71	4,20	ép. 4,28 4,23 4,40 3,71	ép. 4,39 4,42 3,70	ép. 4,39 4,42 3,70
b	224 269 309	233 288 324	232 288 324	236 252 290 324	216 263 292	236 252 290 324	233 260 289 324	233 260 289 324
	4,35 4,19 3,56	ép. 4,24 4,48 3,74	ép. 4,21 4,67 3,79	ép. 4,32 4,24 4,38 3,75	ép. 4,53 4,15 3,52	ép. 4,32 4,24 4,38 3,75	ép. 4,32 4,31 4,34 3,74	ép. 4,32 4,31 4,34 3,74
c	229 263 308	235 275 328	234 282 325	238 253 278 330	215 254 289	238 253 278 330	234 265 278 329	234 265 278 329
	ép. 4,25 4,06 3,62	ép. 4,29 4,48 3,77	ép. 4,15 4,62 3,69	ép. 4,34 4,22 4,19 3,66	4,50 4,02 3,65	ép. 4,34 4,22 4,19 3,66	ép. 4,33 4,38 4,29 3,72	ép. 4,33 4,38 4,29 3,72
e	233 270 313 4,37 4,12 3,56	—	—	—	—	—	—	—
g	262 300	—	—	255 274 317	—	255 274 317	—	—
	ép. 4,21 3,56	—	—	ép. 4,33 4,41 3,78	—	ép. 4,33 4,41 3,78	—	—
h	254 297	—	—	253 260 277 315	—	253 260 277 315	—	—
	4,13 3,52	—	—	ép. 4,36 4,36 4,29 3,68	—	ép. 4,36 4,36 4,29 3,68	—	—
m	225 269 308	232 290 326	230 289 326	234 250 291 325	—	234 250 291 325	232 260 292 325	232 260 292 325
	ép. 4,34 4,25 3,61	ép. 4,12 4,47 3,70	ép. 4,03 4,63 3,71	ép. 4,33 4,21 4,39 3,74	—	ép. 4,33 4,21 4,39 3,74	ép. 4,26 4,32 4,38 3,75	ép. 4,26 4,32 4,38 3,75

Tableau 4 (suite). Spectres UV. ( $\lambda_{max}$  et log  $\epsilon$ ) (ép. = épaule)

Substitution	Structure																		
	XIII (éthanol)		XIII (éthanol-NaOH 0,01N)		XIV (éthanol)		XVI (éthanol)		XV (éthanol)										
a	211 4,35	284 3,72	320 ép.	287 ép.	318 3,88	225 ép.	248 4,27	285 4,40	317 ép.	234 4,28	251 4,21	286 4,42	320 3,72	267 ép.	283 4,33	318 3,73			
b <sup>a</sup> )	231 ép.	289 4,26	322 3,74	230 ép.	291 4,23	322 3,78	235 4,41	250 4,24	289 4,37	323 3,77	235 ép.	250 4,37	292 4,22	325 3,76	233 ép.	260 4,34	289 4,31	323 3,76	
c	233 ép.	275 4,27	330 3,72	234 ép.	285 4,23	332 3,75	238 4,43	253 4,30	279 4,28	331 3,74	239 ép.	253 4,53	281 4,33	333 3,80	235 ép.	268 4,31	330 3,72		
e	240 ép.	292 4,29	325 3,71	240 ép.	293 4,23	325 3,83	238 4,48	253 4,24	292 4,35	325 3,70	238 ép.	253 4,45	292 4,23	325 3,73					
g	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	246 ép.	274 4,25	321 3,74						
h	—	—	—	—	—	—	232 ép.	265 4,34	277 4,30	318 3,68									
m	232 ép.	291 4,16	325 3,73	230 ép.	290 4,11	333 3,70	234 4,35	247 4,23	291 4,41	322 3,75	—	—	—	—	—	—	—	—	
n	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	225 ép.	238 4,43	270 4,40	281 4,26	335 3,65				

*vivo*, il apparaît que l'activité est liée à une configuration précise. D'autres études concernant cette spécificité de configuration ont fait l'objet de notre 5<sup>e</sup> communication<sup>1)</sup>.

### Partie expérimentale<sup>17)</sup>

#### A. Produits de départ (esters salicyliques substitués)

*Diméthoxy-4,6-salicylate de méthyle (IIIa)*. 198 g (1 mole) d'acide diméthoxy-4,6-salicylique sont dissous dans 2,8 l d'acétone. On ajoute 105 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 120 ml de sulfate de méthyle. On chauffe 40 h à reflux en agitant énergiquement, puis on filtre les sels inorganiques et évapore le filtrat à sec sous vide. On reprend par 3,5 l d'acétate d'éthyle, lave à l'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau, puis on concentre à un volume d'environ 1 l. On obtient 200 g d'ester IIIa de F. 108–109°<sup>8)</sup>.

*Dérivés chlorés IIIb, IIIc et IIId*. Préparés à partir des acides diméthoxy-4,6-salicyliques chlorés correspondants<sup>11)</sup>, par estérification au moyen de dicyclohexyl-carbodiimide<sup>8)</sup>.

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
IIIb	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> Cl (246,6)	185–186°	3)	
IIIc	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> Cl (246,6)	140°	Cl 14,38%	Cl 14,33%
III d	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> (281,1)	120°	Cl 25,23%	Cl 25,16%

*Diméthoxy-4,6-nitro-3-salicylate de méthyle (IIIg) et diméthoxy-4,6-nitro-5-salicylate de méthyle (IIIh)*. On dissout, en chauffant légèrement, 212 g (1 mole) de diméthoxy-4,6-salicylate de méthyle dans 2,2 l d'acide acétique glacial et ajoute 1,25 l d'anhydride acétique. On refroidit à la glace et ajoute, à 0–5°, en l'espace d'une heure, une solution de 102 g d'acide nitrique concentré ( $d = 1,38$ ) dans 300 ml d'acide acétique glacial. On agite encore 2 h à 0° et 2 h à 20°, puis on verse sur 6 kg de glace. Après quelques heures, on filtre le précipité, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 163 g de produit brut que l'on soumet à la cristallisation fractionnée dans le méthanol. On obtient 88 g de IIIg, peu soluble, et 50 g de IIIh, beaucoup plus soluble.

C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub> N (257,2)	(IIIg et IIIh)	Calc. C 46,70	H 4,31%
	IIIg, F. 185–186°	Tr. „ 46,51	„ 4,18%
	IIIh, F. 126–127°	Tr. „ 47,11	„ 4,50%

*Acide diméthoxy-4,6-nitro-3-salicylique*. On dissout à froid 1,0 g d'ester IIIg dans 10 ml d'acide sulfurique concentré. Après 3 h à 20°, on verse sur 100 g de glace, puis on filtre le précipité (0,7 g). Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0,35 g d'acide diméthoxy-4,6-nitro-3-salicylique, F. (déc.) 225–226°.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N (243,2) Calc. C 44,45 H 3,73% Tr. C 44,59 H 3,94%

*L'acide diméthoxy-4,6-nitro-5-salicylique*, préparé de façon analogue, se décompose à 184–186°.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N (243,2) Calc. C 44,45 H 3,73% Tr. C 44,53 H 3,58%

*Diméthoxy-3,5-nitro-2-phénol*. On décarboxyle l'acide diméthoxy-4,6-nitro-3-salicylique en chauffant 3 à 5 min à 230°. Le produit de réaction est sublimé à 110–115°/0,01 Torr. On obtient le diméthoxy-3,5-nitro-2-phénol F. 127–128°, identifié par épreuve du mélange avec un échantillon préparé par nitration du diméthoxy-3,5-phénol<sup>11)</sup>.

*Chlorhydrate de diméthoxy-4,6-amino-3-salicylate de méthyle (IIIi)*. On suspend 25,7 g (0,1 mole) de diméthoxy-4,6-nitro-3-salicylate de méthyle dans 0,5 l de méthanol et on hydrogène en présence de 4 g de charbon palladié à 5%. En 20 h, le mélange absorbe 97 à 99% de la quantité théorique d'hydrogène. On acidifie au méthanol chlorhydrique, ce qui fait passer toute la substance en solution, puis on filtre du catalyseur. On concentre à env. 200 ml et on précipite à l'éther. On obtient 23,1 g de chlorhydrate de IIIi, déc. 238°. A partir des liqueurs-mères, on peut encore isoler 2,5 g de produit.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>NCl (263,7) Calc. C 45,55 H 5,36% Tr. C 45,87 H 5,37%

*Chlorhydrate de diméthoxy-4,6-amino-5-salicylate de méthyle (IIIi)*. Préparé comme IIIi. F. (déc.) 207–208°.

$C_{10}H_{14}O_5N Cl$  (263,7) Calc. Cl 13,45% Tr. Cl 13,48%

*Diméthoxy-4,6-iodo-5-salicylate de méthyle (III f)*. On dissout 2,63 g de chlorhydrate de diméthoxy-4,6-amino-5-salicylate de méthyle (IIIi) dans 40 ml d'acide chlorhydrique 1N, et on diazote à 0–5° avec une solution de 0,8 g de nitrite de sodium dans 3 ml d'eau. On détruit l'excès de nitrite au moyen d'urée, puis on ajoute une solution de 5,0 g d'iodure de potassium dans 30 ml d'eau. Le composé iodé se sépare d'abord sous forme huileuse, puis il cristallise. Lorsque le dégagement d'azote est terminé, on extrait à l'acétate d'éthyle et lave au thiosulfate de sodium et à l'hydrogénocarbonate de sodium. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient 2,4 g de produit brut. Recrystallisé dans le méthanol, le diméthoxy-4,6-iodo-5-salicylate de méthyle fond à 111–112°.

$C_{10}H_{11}O_5I$  (338,1) Calc. C 35,52 H 3,28% Tr. C 35,61 H 3,37%

*Diméthoxy-4,6-iodo-3-salicylate de méthyle (III e)*. A une solution de 212 g (1 mole) de diméthoxy-4,6-salicylate de méthyle dans 1,5 l acide d'acétique glacial, on ajoute successivement 15 ml d'acide sulfurique concentré, 100 g d'iode et 51 g d'anhydrique iodique finement pulvérisés. On agite 30 h à température ambiante, puis 1 h à 10°, et on filtre. Le précipité est lavé à l'eau, au méthanol et à l'éther. On obtient 285 g de diméthoxy-4,6-iodo-3-salicylate de méthyle de F. 187–189° (déc.). Pour l'analyse, on recrystallise dans le méthanol.

$C_{10}H_{11}O_5I$  (338,1) Calc. C 35,52 H 3,28% Tr. C 35,71 H 3,55%

*Diméthoxy-4,6-méthyl-3-salicylate de méthyle (III m)*. Préparé selon CURD & ROBINSON<sup>13)</sup>.

## B. Synthèse de la déchloro-déméthyl-griséofulvine rac. et de ses dérivés

*(Diméthoxy-3,5-méthoxycarbonyl-2-phénoxy)-acétate de méthyle (IV a)*. A une solution de 212 g (1 mole) de diméthoxy-4,6-salicylate de méthyle dans 1,6 l d'acétone, on ajoute successivement 152 g de bromacétate de méthyle et 160 g de carbonate de potassium anhydre. On chauffe 16 h à reflux en agitant énergiquement, puis on filtre des sels inorganiques. On évapore le filtrat sous vide, reprend le résidu par le benzène et on lave les solutions benzéniques à la soude caustique 2N froide et à l'eau. En concentrant les solutions, on obtient 208 g de diester IV a de F. 104–105°<sup>6)</sup>, puis encore 32 g F. 102–104°.

### Composés analogues IV b à IV e, IV g et IV m

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
IV b	$C_{13}H_{15}O_7Cl^a$ (318,7)	86–87°	<sup>3)</sup>	
IV c	$C_{13}H_{15}O_7Cl$ (318,7)	108°	Cl 11,13%	Cl 11,11%
IV d	$C_{13}H_{14}O_7Cl_2$ (353,2)	88–89°	Cl 20,08%	Cl 19,89%
IV e	$C_{13}H_{15}O_7I^b$ (410,2)	88–89°	I 30,92%	I 30,98%
IV g	$C_{13}H_{15}O_3N^b$ (329,3)	96–97°	C 47,24%	C 47,36%
			H 4,59%	H 4,64%
IV m	$C_{14}H_{18}O_7$ (298,3)	Eb <sub>0,01</sub> 150°	C 56,37%	C 56,85%
			H 6,08%	H 6,25%

a) préparé dans le diméthylformamide, voir<sup>3)</sup>.  
b) préparé dans la butanone-2.

*Diméthoxy-4,6-méthoxycarbonyl-2-coumaranone-3 (V a)*. On suspend, à 100°, 29 g de sodium dans 1,5 l de toluène absolu et on ajoute en agitant 300 g de diester IV a par petites portions. On continue à chauffer 3 h à reflux, puis on filtre. On obtient 290 g de sel de sodium de la coumaranone que l'on sèche sous vide. On suspend ce sel dans 3,5 l d'eau glacée, ajoute 450 ml d'acide chlorhydrique 2N et extrait par 1 l de chlorure de méthylène. On évapore le solvant sous vide et on recrystallise le résidu dans le méthanol. On obtient 170 g de coumaranone V a de F. 126–127°<sup>6)</sup>.

## Composés analogues Vb à Vd, Vg et Vm

N°	Formule brute (p.m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
Vb	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> Cl (286,7)	147–149°	voir <sup>3)</sup>	
Vc	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> Cl (286,7)	141–142°	Cl 12,37%	Cl 12,29%
Vd	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> (321,1)	175–176°	C 44,88%	C 44,94%
			H 3,14%	H 3,13%
Vg	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> N (297,2)	246–248°	C 48,49%	C 48,67%
			H 3,73%	H 4,06%
Vm	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> (266,2)	125–126°	C 58,63%	C 58,43%
			H 5,30%	H 5,41%

*Diméthoxy-4,6-iodo-7-méthoxycarbonyl-2-coumaranone-3 (Ve)*. On dissout 41 g de diester IVe dans 1,2 l de méthanol absolu, puis on ajoute 70 ml de solution 2N de méthylate de sodium dans le méthanol et on agite 20 h à 20–25°. Le sel sodique du cétoester VIe précipite au cours de la réaction. On le filtre, puis on le suspend dans 1 l d'eau que l'on acidifie à l'acide chlorhydrique. On extrait à l'acétate d'éthyle (0,8 l), lave à l'eau, puis on concentre à env. 200 ml. Le céto-ester VIe cristallise. A partir des eaux-mères, on obtient une seconde portion. Rendement total 31 à 34 g. F. 145–147°.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>I (378,1) Calc. C 38,11 H 2,93% Tr. C 37,94 H 2,94%

*Diméthoxy-4,6-méthoxycarbonyl-2-(oxo-3'-butyl)-2-coumaranone-3 (VIa)*. On dissout 25,2 g de diméthoxy-4,6-méthoxycarbonyl-2-coumaranone-3 dans 500 ml de méthanol et on ajoute, à 25°, 10 ml d'une solution à 35% de Triton B dans le méthanol. On ajoute goutte à goutte 10 ml de butène-1-one-3 en agitant et en refroidissant à 20–25°. Le produit de réaction se sépare bientôt sous forme cristalline. On laisse reposer 4 h à température ambiante, on concentre à 200 ml sous vide, et on filtre. On obtient 24,7 g de dicéto-ester VIa de F. 115–116°. Pour l'analyse, on recrystallise dans le méthanol: F. 117–118°.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (322,3) Calc. C 59,62 H 5,63% Tr. C 59,48 H 5,81%

## Composés analogues VIb à VI d et VI m

N°	Formule brute (p.m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
VIb	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>7</sub> Cl (356,7)	138–139°	Cl 9,94%	Cl 9,93%
VIc	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>7</sub> Cl (356,7)	112–113°	Cl 9,94%	Cl 9,91%
VI d	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> (391,2)	124–125°	Cl 18,12%	Cl 18,23%
VI m	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> (336,3)	126–127°	C 60,71%	C 60,80%
			H 5,99%	H 6,01%

*Diméthoxy-4,6-grisane-trione-3,2',4' (VIIa)*. A une solution de 32,2 g (0,1 mole) de dicéto-ester VIa dans 1,6 l de méthanol absolu, on ajoute 250 ml de solution méthanolique de méthylate de sodium 2N. On laisse reposer 15 h à l'obscurité à température ambiante, puis on concentre sous vide à env. 300 ml. Le sel de sodium de la tricétone VIIa précipite. On le filtre, le lave au méthanol, le sèche (20,6 g) puis on le dissout dans env. 300 ml d'eau. La solution est décolorée au charbon actif, puis acidifiée à l'acide chlorhydrique 3N. La tricétone brute se sépare sous forme huileuse, puis se solidifie rapidement. On la filtre et la sèche (16,1 g). Après recrystallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 11,0 g de tricétone de F. 204–205°.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (290,3) Calc. C 62,06 H 4,86% Tr. C 61,97 H 5,09%

*Diméthoxy-5,7-tétrahydro-1,2,3,4-dibenzo-furanone-3*. – a) Produit secondaire de la préparation de la tricétone VIIa: La solution de réaction de l'exemple ci-dessus est évaporée à sec sous vide. Le résidu est repris par 500 ml d'eau et 500 ml de benzène. Après évaporation du benzène,

on recristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle. On obtient le produit VIIIa de F. 169° (2 à 10 g). Par acidification de la solution aqueuse, on isole le tricétone VIIa.

*Composés analogues VIIb, VIIc et VIIm*

N°	Formule brute (p. m.)	F. (déc.)	Analyse	
			calculé	trouvé
VIIb	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>6</sub> Cl (324,7)	250–251°	C 55,48% H 4,03% Cl 10,92%	C 55,26% H 4,30% Cl 10,79%
VIIc	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>6</sub> Cl (324,7)	212–213°	C 55,48% H 4,03%	C 55,82% H 4,01%
VIIm	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> (304,3)	250°	C 63,15% H 5,30%	C 62,18% H 5,46%

*Composés analogues VIIIb à VIII d*

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
VIII b	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> Cl (280,7)	193–194°	Cl 12,63%	Cl 12,48%
VIII c	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> Cl (280,7)	141°	C 59,89% H 4,67%	C 60,09% H 4,67%
VIII d	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> (315,2)	192–193°	Cl 22,50%	Cl 22,24%

b) On suspend 32,2 g de dicéto-ester VIa dans 320 ml de méthanol et 320 ml soude caustique 2N. On chauffe 2 h à reflux. Après refroidissement, on filtre le précipité, le lave à l'eau et le sèche (25,1 g, F. 168°). Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 21,6 g de produit VIIIa de F. 170–171°.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (246,2) Calc. C 68,29 H 5,74% Tr. C 68,15 H 5,71%

*Triméthoxy-4,6,2'-grisène-2'-dione-3,4' (IXa) et Triméthoxy-4,6,4'-grisène-3'-dione-3,2' (Xa).* 10 g de diméthoxy-4,6-grisane-trione-3,2',4' sont dissous dans 1 l de méthanol et traités, à 0°, par un excès de solution étherée de diazométhane. On laisse reposer une demi-heure à température ambiante, puis on évapore les solvants sous vide. On obtient 10,5 g de mélange des deux éthers énoliques.

*Séparation de IXa et Xa par chromatographie.* On chromatographie avec 300 g d'oxyde d'aluminium (activité II). Le mélange est introduit en solution dans le benzène. Les premiers 2 l de benzène éluent 3,9 g de produit, contenant la majeure partie de l'isomère iso (Xa). Par recristallisation dans le méthanol, on obtient 2,5 g de F. 169–170°. Puis on élue, avec 2,5 l de benzène, 2,5 g d'un mélange des deux isomères. Enfin, avec un mélange benzène-méthanol 50:1, on élue 3,8 g de substance riche en isomère IXa. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 2,2 g de IXa, F. 162–163°.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (304,3) (IXa et Xa) Calc. C 63,15 H 5,30%  
IXa Tr. „ 62,95 „ 5,31%  
Xa Tr. „ 63,03 „ 5,42%

*Séparation de IXa par hydrolyse de l'isomère Xa.* On dissout les 10,5 g de mélange dans 500 ml de dioxanne. On ajoute 1000 ml de solution aqueuse 0,1M de carbonate de sodium et chauffe 10 min à 80°. On évapore le dioxanne sous vide. L'isomère IXa se sépare sous forme huileuse. On l'extrait à l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, on obtient 5,0 g de produit brut. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 3,0 g de IXa, F. 159–160°. Par acidification de la solution aqueuse, on isole 3 g de tricétone VIIa brute.

*Triméthoxy-4,6,4'-grisène-3'-dione-3,2' (Xa).* 4 g de diméthoxy-4,6-grisane-trione-3,2',4' sont suspendus dans 150 ml de méthanol. On introduit du gaz chlorhydrique pendant 60 min

(température 20–35°). La tricétone passe en solution (15 min), puis l'éther Xa précipite (25 min). Après refroidissement à 0°, on filtre. On obtient 3 g de cristaux de F. 160–163°. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle: 2,5 g de IXa F. 169–170°.

*Composés analogues IXb, IXc, IXm, Xb, Xc et Xm*

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
IXb	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>8</sub> Cl (338,8)	228–229°	C 56,75 H 4,46 Cl 10,47%	C 56,52 H 4,26 Cl 10,46%
IXc	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>8</sub> Cl (338,8)	182–184°	C 56,75 H 4,46 Cl 10,47%	C 56,77 H 4,45 Cl 10,31%
IXm	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub> (318,3)	208–209°	C 64,14 H 5,70 – OCH <sub>3</sub> 29,25%	C 64,29 H 5,85 – OCH <sub>3</sub> 29,51%
Xb	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>8</sub> Cl (338,8)	207–208°	C 56,75 H 4,46 Cl 10,47%	C 56,89 H 4,45 Cl 10,24%
Xc	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>8</sub> Cl (338,8)	163–164°	C 56,75 H 4,46 Cl 10,47%	C 56,86 H 4,40 Cl 10,48%
Xm	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub> (318,3)	196–197°	C 64,14 H 5,70 – OCH <sub>3</sub> 29,25%	C 64,12 H 5,72 – OCH <sub>3</sub> 29,46%

**C. Synthèse de la déchloro-griséofulvine rac. et de ses dérivés**

*Diméthoxy-4,6-méthoxycarbonyl-2-(méthyl-1'oxo-3'-butyl)-2 coumaranone-3 (XIa et XIIa)*. A une solution de 252 g (1 mole) de coumaranone Va dans 9,5 l de méthanol absolu, on ajoute 130 ml d'une solution méthanolique à 40% de Triton B, puis 235 g de *trans*-pentène-2-one-4 (pureté env. 80%), en maintenant la température à 20–30°. On laisse reposer 15 h à température ambiante, puis on évapore à sec sous vide. On reprend le résidu par 2,5 l de chlorure de méthylène et on lave à l'eau, à la soude caustique (très prudemment), à l'acide chlorhydrique et à l'eau, puis on évapore le solvant. Le résidu est soumis à la cristallisation fractionnée dans le méthanol. On isole 25 g de l'isomère XIIa moins soluble, F. 194–195°, et 171 g de l'isomère XIa, F. 136–138°. Après recristallisation, XIa fond à 140–141°.

Les isomères peuvent être identifiés par chromatographie sur couche mince de gel de silice<sup>3)</sup> (solvant: acétate de butyle; révélateur: KMnO<sub>4</sub> 0,2% ou lumière UV.); l'isomère XIa migre plus loin que l'isomère XIIa.

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
XIa	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> (336,3)	140–141°	C 60,71 H 5,99%	C 60,50 H 6,02%
XIIa	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> (336,3)	194–195°	C 60,71 H 5,99%	C 60,41 H 5,98%

*Composés analogues XIc, XIe et XI m*

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
XIc	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>7</sub> Cl (370,8)	121°	C 55,08 H 5,17%	C 55,31 H 5,38%
XIe	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>7</sub> I (462,2)	168–171°	C 44,17 H 4,14 I 27,46%	C 43,87 H 4,07 I 27,46%
XI m	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> (350,4)	139–140°	C 61,70 H 6,33%	C 61,46 H 6,41%

*Acide déchloro-épi-griséofulvique racémique (XIIIa)*. A une solution de 33,6 g de dicéto-ester XIa dans 1 l de méthanol absolu, on ajoute 80 ml de méthylate de sodium 2N et laisse reposer 15 h à température ambiante. On évapore à sec sous vide, reprend par 500 ml d'eau, et extrait

l'insoluble au benzène. La solution aqueuse est traitée au charbon actif, puis acidifiée à l'acide chlorhydrique et extraite à l'acétate d'éthyle. On obtient 25 g de produit brut, et après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 16,3 g de tricétone XIIIa de F. 227–229° (déc.).

$C_{16}H_{10}O_6$  (304,3) Calc. C 63,15 H 5,31% Tr. C 62,80 H 5,55%

Il ne fut pas possible de cycliser le dicéto-ester isomère XIIa dans ces conditions.

*Composés analogues XIIIc, XIIIe et XIIIm*

N°	Formule brute (p. m.)	F. (déc.)	Analyse	
			calculé	trouvé
XIIIc	$C_{16}H_{15}O_6Cl$ (338,7)	204°	C 56,73 H 4,47 Cl 10,47%	C 56,60 H 4,58 Cl 10,23%
XIIIe	$C_{16}H_{16}O_6I$ (430,2)	239°	I 29,49%	I 29,65%
XIII m	$C_{17}H_{18}O_6$ (318,3)	231°	C 64,14 H 5,70%	C 64,01 H 5,89%

*Epi-déchloro-griséofulvine (XIVa) et épi-déchloro-iso-griséofulvine (XVa) racémiques.* L'éthérisation de XIIIa par le diazométhane et la séparation des éthers énoliques isomères furent effectuées comme il est décrit plus haut, pour IXa et Xa.

80 g de tricétone XIIIa ont donné 30 g de XIVa, après recristallisation dans le méthanol.

$C_{17}H_{18}O_6$  (318,3) (XIVa et XVa) Calc. C 64,14 H 5,70%  
 XIVa, F. 196–197° Tr. „ 63,93 „ 5,74%  
 XVa, F. 178–179° Tr. „ 64,12 „ 5,84%

*Composés analogues XIVc, XIVE, XIVm, XVc et XVm*

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
XIVc	$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,8)	171°	C 57,89 H 4,86% Cl 10,05%	C 57,93 H 5,00% Cl 10,07%
XIVe	$C_{17}H_{17}O_6I$ (444,2)	281–283°	I 28,55%	I 28,38%
XIV m	$C_{18}H_{20}O_6$ (332,3)	211–212°	– OCH <sub>3</sub> 28,01%	– OCH <sub>3</sub> 27,87%
XVc	$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,8)	128°	C 57,89 H 4,86% Cl 10,05%	C 58,26 H 5,02% Cl 9,88%
XV m	$C_{18}H_{20}O_6$ (332,3)	179–180°	C 65,05 H 6,07%	C 64,87 H 6,10%

*Déchloro-griséofulvine racémique (XVIa).* 31,8 g (0,1 mole) de XIVa sont chauffés 3 h à reflux dans 4 l de solution 1N de méthylate de sodium dans le méthanol. Après refroidissement, on neutralise exactement avec une solution méthanolique de gaz chlorhydrique, puis on évapore à sec sous vide. On suspend le résidu dans de l'eau glacée, ajoute du carbonate de sodium jusqu'à pH 8–9, agite 15 min et filtre. On obtient 28,4 g de mélange brut des épimères. Celui-ci est chromatographié sur 213 g d'oxyde d'aluminium (act. I). On élue au chloroforme (contenant 1% d'éthanol). On obtient les fractions suivantes: a) (3,5 l de CHCl<sub>3</sub>) pas de produit; b) (7 l de CHCl<sub>3</sub>)

*Composés analogues XVIc et XVIe*

N°	Formule brute (p. m.)	F.	Analyse	
			calculé	trouvé
XVIc	$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,8)	212–214°	C 57,89 H 4,86% Cl 10,05%	C 58,03 H 4,70% Cl 10,01%
XVIe	$C_{17}H_{17}O_6I$ (444,2)	252–254°	C 45,98 H 3,86% I 28,55 O 21,61%	C 45,54 H 3,93% I 28,08 O 21,47%

XIVa, puis un mélange d'épimères (17 g); c) 8,5 g de déchlorogriséofulvine brute, et après recristallisation dans le méthanol: 4,2 g de XVIa, F. 217–218°.

XVIa  $C_{17}H_{18}O_6$  (318,3) Calc. C 64,14 H 5,70% Tr. C 64,41 H 6,00%

XIVm fut isomérisé de la même manière. Le mélange des épimères, contenant env. 60% de XIVm et 40% de XVI m (poudre amorphe, F. 165–170°), fut soumis aux tests biologiques sans séparation.

XIVm + XVI m:  $C_{18}H_{20}O_6$  (332,3) C 65,05 H 6,07% Tr. C 64,25 H 6,52%

Chromatographie sur couche mince de gel de silice: [solvant: acétate de butyle; révélateur: a) fluorescence en lumière UV., b)  $KMnO_4$  0,2%, cf. 3)]. Les isomères XVIa, e, m migrent un peu plus loin que XIVa, e, m. XIVc migre plus loin que XVIc. XVIa, c, e, m réagissent plus rapidement avec  $KMnO_4$  que XIV a, c, e, m.

#### D. Nitration de XVIa, IXa et I

*Nitration de la déchloro-griséofulvine racémique.* 5,0 g de déchloro-griséofulvine rac. sont dissous dans 50 ml d'acide acétique glacial et 50 ml d'anhydride acétique. On ajoute, en refroidissant, 12 ml d'acide nitrique concentré ( $d = 1,38$ ), puis on laisse 1 h à 20°. On verse sur de la glace; il se sépare 3,3 g de produit brut que l'on filtre et sèche. La séparation des isomères s'effectue par chromatographie sur gel de silice (200 g): la nitro-5-déchloro-griséofulvine (XVIh) est éluee au mélange benzène-chloroforme 1:1; on obtient env. 2 g de produit brut et, après recristallisation dans le méthanol, 1,2 g de F. 213–214°.

XVIh:  $C_{17}H_{17}O_8N$  (363,3) Calc. C 56,20 H 4,72% Tr. C 56,44 H 4,71%

La nitro-7-déchloro-griséofulvine (XVIg) est éluee à l'acétate d'éthyle. On obtient resp. 1,2 g de produit brut et 0,8 g de XVIg recristallisé dans l'acétate d'éthyle. F. 220–221°.

XVIg:  $C_{17}H_{17}O_8N$  (363,3) Calc. C 56,20 H 4,72% Tr. C 56,03 H 4,80%

La nitration de la déchloro-déméthyl-griséofulvine racémique fut effectuée de façon analogue.

$C_{16}H_{15}O_8N$ (349,3) (IXg et IXh)	Calc. C 55,01	H 4,33%
IXg, F. 236–237°	Tr. ,, 55,23	,, 4,51%
IXh, F. 201–202°	Tr. ,, 54,81	,, 4,20%

Chromatographie sur couche mince de silice: (solvant: acétate de butyle; révélateur:  $KMnO_4$  0,2%) IXh et XVIh migrent plus loin, IXg et XVIg moins loin que IXa et XVIa.

*Nitration de la (+)-griséofulvine.* 20 g de (+)-griséofulvine sont dissous dans 200 ml d'acide acétique glacial et 160 ml d'anhydride acétique. On ajoute 6 ml d'acide nitrique concentré ( $d = 1,38$ ) et on laisse réagir 70 h à 40°. On verse dans 700 ml de solution de carbonate de sodium. Il se sépare env. 20 g de produit brut que l'on filtre, sèche, puis chromatographie sur 800 g de gel de silice. On élue d'abord la nitro-5-griséofulvine au moyen d'un mélange benzène-acétate d'éthyle 92:8. On obtient 2 g de produit brut; après recristallisation dans l'éther: 0,7 g de nitro-5-griséofulvine pure, F. 200–202°,  $[\alpha]_D = +238^\circ$  ( $c = 1\%$  dans l'acétone), et 0,3 g de F. 195–197°. Par élution à l'acétate d'éthyle, on récupère 15 g de griséofulvine de départ.

XVIIn:  $C_{17}H_{16}O_8NCl$  (397,8) Calc. C 51,35 H 4,05% Tr. C 51,64 H 4,07%

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de microanalyses (direction A. DIRSCHERL); les spectres ont été enregistrés et interprétés par L. CHOPARD et J. WÜRSCH dans notre département de physico-chimie (direction M. KOFLER).

#### RÉSUMÉ

Nous décrivons la synthèse de quelques dérivés de la déchlorogriséofulvine et de la déchloro-déméthyl-griséofulvine substitués dans le noyau A. Les spectres de résonance magnétique nucléaire se sont révélés très utiles par la détermination des structures de certains de ces produits.

Département de Recherche Chimique de  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A., Bâle