

178. Syntheseveruche in der Griseofulvin-Reihe

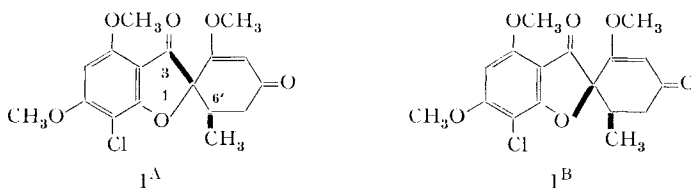
Vorläufige Mitteilung

Totalsynthese von Griseofulvin

von A. Brossi, M. Baumann, M. Gerecke und E. Kyburz¹⁾²⁾

(29. VI. 60)

Das Antibiotikum Griseofulvin³⁾ ist als oral wirksames Antimykotikum mit grossem Erfolg in die Humanmedizin eingeführt worden. Seine Konstitution als eines der vier möglichen optisch aktiven 7-Chlor-4,6,2'-trimethoxy-6'-methyl-gris-2'-en-3,4'-dione⁴⁾ ist im Jahre 1952 durch GROVE, MULHOLLAND und Mitarbeiter aufgeklärt worden⁵⁾. Wie kürzlich bekannt gegeben wurde⁶⁾, dürfte ihm die in der Formel I^A wiedergegebene absolute Konfiguration zukommen.



In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über eine gelungene Totalsynthese von Griseofulvin (I^A) und seinem rac. Stereoisomeren (I^B)⁷⁾, für das wir die Bezeichnung rac. epi-Griseofulvin vorschlagen. Als Ausgangsmaterial diente der 4,6-Dimethoxy-7-chlor-cumaran-3-on-2-carbonsäure-methylester (V, Smp. 148–150°, Enol-

¹⁾ Wie uns A. J. SCOTT vom Chemischen Institut der Universität Glasgow persönlich mitteilte, ist ihm die Totalsynthese von Griseofulvin, jedoch auf anderem Wege, ebenfalls gelungen. Wir danken Herrn Dr. SCOTT für diese Information, die er uns vor dem Erscheinen seiner Publikation zukommen liess.

²⁾ Über diese Totalsynthese wird anlässlich der Gordon Conference on Steroids and Related Natural Products, die im August 1960 in New Hampton (New Hampshire, USA) stattfindet, ausführlich berichtet werden.

³⁾ A. E. OXFORD, H. RAISTRICK & P. SIMONART, *Biochem. J.* **33**, 240 (1939).

⁴⁾ Wir haben in der vorliegenden Mitteilung die Grisan-Nomenklatur übernommen, vgl. ⁵⁾.

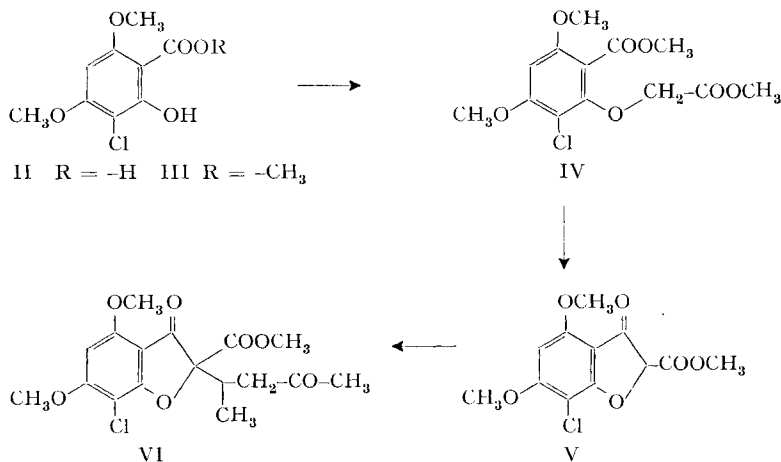
⁵⁾ J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & M. A. T. ROGERS, *J. chem. Soc.* **1952**, 3977 und Fussnoten darin.

⁶⁾ J. MACMILLAN, *J. chem. Soc.* **1959**, 1823. Wir haben in der vorliegenden Mitteilung die hier für nat. Griseofulvin angegebene absolute Konfiguration übernommen. Die Zugehörigkeit zur natürlichen Reihe, mit *cis*-Lage der 6'-Methylgruppe zum C-Atom 3, soll mit A bezeichnet werden. B bedeutet dann Zugehörigkeit zur epi-Reihe mit *cis*-Verknüpfung der 6'-Methylgruppe zum Sauerstoff-Atom 1.

⁷⁾ Die für rac. Stereoisomere verwendeten Konfigurationsformeln stellen jeweils einen der beiden optischen Antipoden dar.

methyläther Smp. 220°⁸). Er konnte aus der bekannten 2-Hydroxy-3-chlor-4,6-dimethoxy-benzoesäure (II)⁹ über ihren Methylester III (Smp. 182–183°), durch Kondensation mit Bromessigsäure-methylester zum Diester IV (Smp. 82–83°) und nachfolgende Cyclisation nach DIECKMANN, leicht erhalten werden. Bei der MICHAEL-Kondensation von V mit 3-Penten-2-on wurde ein Gemisch zweier stereoisomerer Racemate der Formel VI erhalten, das durch fraktionierte Kristallisation leicht getrennt werden konnte (Isomeres VI^A, Smp. 165°, Isomeres VI^B, Smp. 185°).

Für den weiteren Syntheseverlauf zogen wir eine intramolekulare Cyclisation bei VI in Betracht, eine Reaktion, die seinerzeit in der Des-chlor-Reihe ohne Erfolg (in VI –H an Stelle von –Cl) versucht worden war¹⁰).



Wir haben vorerst das Isomere VI^B) eingesetzt, das wir in weit besserer Ausbeute erhalten haben. Seine Behandlung mit Natriummethylat in Methanollösung bei Raumtemperatur führte, in respektabler Ausbeute, zum gesuchten spirocyclischen Triketon VII^B [Smp. 233–235°; UV.-Maxima bei 231 (Schulter), 289 und 322 m μ (Schulter), $\epsilon = 18000, 30750$ und 5500 ; das in alkoholischer Natronlauge aufgenommene Spektrum weist die Maxima bei 230 (Schulter), 291 und 322 m μ (Schulter) auf, $\epsilon = 17000, 45800$ und 6100]. Wie der spätere Syntheseverlauf zeigt, handelt es sich bei VII^B um rac. epi-Griseofulvinsäure¹¹).

Bei der Behandlung von VII^B mit ätherischer Diazomethanlösung in Methanol wurde ein Enoläthergemisch (I^B + VIII^B) erhalten, das beim Chromatographieren

⁸) Die angegebenen Smp. sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden, sofern nicht anders vermerkt, in Feinsprit aufgenommen. Alle Verbindungen gaben bei der Mikroanalyse gut stimmende Werte.

⁹) J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & J. ZEALLEY, J. chem. Soc. 1952, 3967.

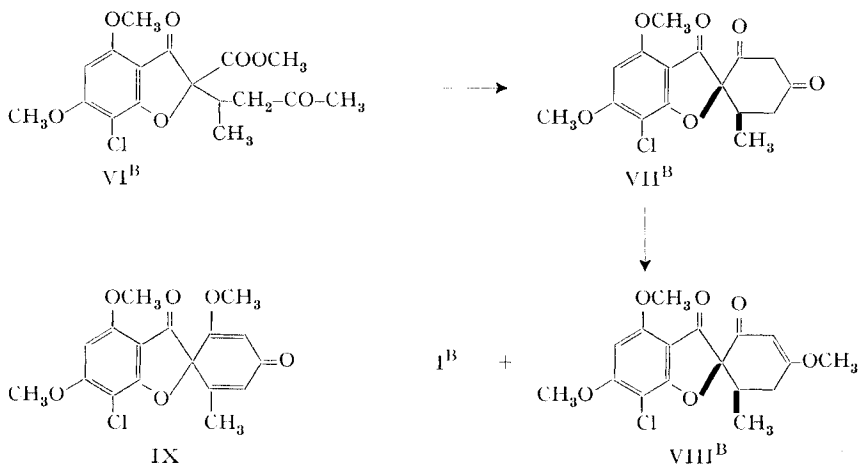
¹⁰) J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND, A. W. DAWKINS & G. WARD, J. chem. Soc. 1954, 429; A. W. DAWKINS & T. P. C. MULHOLLAND, *ibid.* 1959, 2203.

¹¹) Das Isomere VI^A liefert unter den gleichen Cyclisierungsbedingungen neben Produkten anderer Konstitution nur wenig rac. Griseofulvinsäure. Damit kann dem Isomeren VI^B die epi- und dem Isomeren VI^A die natürliche Konfiguration zugeordnet werden.

an Aluminiumoxyd als Benzoleluat *rac. epi-Griseofulvin* (I^B) vom Smp. 250–251° lieferte [UV.-Maxima bei 235, 250 (Schulter), 289 und 323 $m\mu$, $\epsilon = 26000$, 17300, 23700 und 6000; 2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 262–263°].

Das isomere *rac. epi-Isogriseofulvin* ($VIII^B$) wurde bei der chromatographischen Trennung zu VII^B verseift. Es konnte aber auf anderem Wege rein erhalten werden [Smp. 218–220°; UV.-Maxima bei 233 (Schulter), 260, 289 und 323 $m\mu$, $\epsilon = 21800$, 20500, 23000 und 5750].

Bei der Dehydrierung von I^B mit Selendioxyd in Dioxanlösung wurde *rac. Dehydrogriseofulvin* (IX) erhalten [Smp. 278–280°; UV.-Maxima bei 232 (Schulter), 292 und 326 $m\mu$ (Schulter), $\epsilon = 24500$, 35400 und 6600]¹²). Das IR.-Spektrum von IX in Chloroformlösung ist identisch mit demjenigen von optisch aktivem Dehydrogriseofulvin, das nach SCOTT aus natürlichem Griseofulvin bereitet wurde¹³).

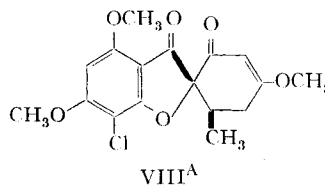
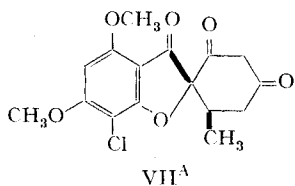


Zur Überführung in das *rac. Griseofulvin* (I^A) haben wir *rac. epi-Griseofulvin* (I^B) mit Natriummethylat in Methanol isomerisiert⁶) und dabei ein Gemisch der zwei stereoisomeren Enoläther $I^A + I^B$ erhalten [Smp. 230–232°; UV.-Maxima bei 236, 250 (Schulter), 290 und 323 $m\mu$, $\epsilon = 25000$, 17000, 23500 und 5600]. Vermittels einer dünnschichtchromatographischen Analyse konnte im Gemisch ca. 60% Ausgangsmaterial I^B neben ca. 40% *rac. Griseofulvin* (I^A) festgestellt werden. Seine Auftrennung gelang, wie beim optisch aktiven Isomerengemisch beschrieben⁶), durch vorsichtiges Chromatographieren an Aluminiumoxyd. Mit Chloroform wurde zuerst *rac. epi-Griseofulvin* (I^B), dann ein Isomerengemisch ($I^A + I^B$) und zuletzt *rac. Griseofulvin* (I^A) eluiert. Letzteres zeigte nach erneutem Chromatographieren, Umlösen aus Essigester-Petroläther und Sublimieren einen Smp. von 214–216° und erwies sich im IR.-Spektrum in Chloroformlösung, im Gegensatz zu I^B , als vollkommen identisch mit dem natürlichen Antibiotikum [UV.-Maxima bei 236, 250 (Schulter), 292 und 325 $m\mu$, $\epsilon = 23300$, 16600, 24900 und 5820; 2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 259–260°].

¹²) Wir finden für *rac. Dehydrogriseofulvin* (IX) einen deutlich höheren Smp. als in der Literatur¹³) vermerkt.

¹³) A. I. SCOTT, Proceedings chem. Soc. 1958, 195.

Zur Überführung in das natürliche, optisch aktive Antibiotikum haben wir rac. I^A, durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in Methanollösung, vorerst in rac. Iso-griseofulvin (VIII^A) übergeführt [Smp. 216–218°; UV.-Maxima bei 231, 263, 293 und 327 m μ , ϵ = 21900, 19500, 20300 und 5150] und letzteres anschliessend durch Behandlung mit Sodalösung in Dioxan zur rac. Griseofulvinsäure (VII^A) verseift. Smp. 242–244°; UV.-Maxima bei 233, 271 (Schulter), 289 und 326 m μ , ϵ = 17400, 21900, 24600 und 5300; das in alkoholischer Natronlauge aufgenommene UV.-Spektrum zeigt die Maxima bei 233 (Schulter), 288 und 326 m μ (Schulter), ϵ = 12200, 45200 und 5820.



Rac. Griseofulvinsäure konnte über das in Methanol (+)-drehende Brucinsalz [Smp. des Monohydrates 240–245°; $[\alpha]_D^{25} = +131^\circ$] in (+)-Griseofulvinsäure übergeführt werden (Smp. 258–260°). Diese ist in allen Einzelheiten (Mischprobe, IR.-Spektrum, optisches Drehvermögen) identisch mit VII^A, das aus dem natürlichen Antibiotikum bereitet wurde¹⁴⁾.

Da (+)-Griseofulvinsäure (VII^A) in das natürliche Antibiotikum zurückgeführt werden konnte¹⁴⁾, ist die gelungene Totalsynthese von VII^A gleichbedeutend mit einer Totalsynthese des natürlichen Antibiotikums I^A.

Auf dem skizzierten Weg konnte auch die Synthese neuer, anders substituierter Grisanabkömmlinge verwirklicht werden. Eine ausführliche Beschreibung dieser Arbeiten und die Bekanntgabe der Resultate der chemotherapeutischen Prüfung soll später folgen.

SUMMARY

A total synthesis of the antibiotic griseofulvin is described. Starting from phloroglucinol, rac. epi-griseofulvin could be synthesized. The latter was isomerized to rac. griseofulvin and hydrolysed to rac. griseofulvic acid by way of rac. iso-griseofulvin. Resolution of rac. griseofulvic acid was achieved by means of brucine.

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

¹⁴⁾ J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & M. A. T. ROGERS, J. chem. Soc. 1952. 3949.