

254. Syntheseveruche in der Griseofulvinreihe

2. Mitteilung¹⁾

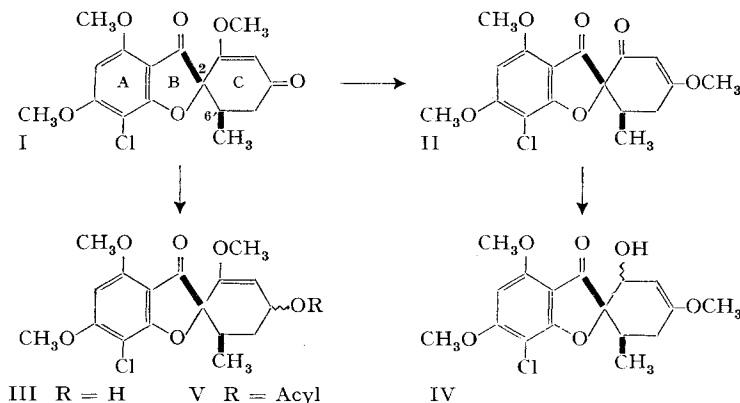
Abwandlungen im Ring C von Griseofulvin

von E. Kyburz, H. Geleick, J. R. Frey und A. Brossi

(6. X. 60)

Zur Abklärung gewisser Zusammenhänge zwischen Konstitution und antimykotischer Wirkung haben wir, neben synthetischen Versuchen, auch Abwandlungen am natürlichen Antibioticum selbst durchgeführt. Uns interessierten vorerst Verbindungen mit modifiziertem Ring C. Solche waren im Zuge der Konstitutionsaufklärung schon in den Laboratorien der I.C.I. hergestellt worden²⁾. Da für unsere Untersuchungen grössere Substanzmengen erforderlich waren, war es notwendig, ergebnisreichere Methoden zu ihrer Darstellung zu entwickeln.

Als Ausgangsmaterialien fanden Griseofulvin (I) und das aus diesem leicht darstellbare Isogriseofulvin (II)³⁾ Verwendung. Beide Verbindungen lassen sich mit Natriumborhydrid in Methanol leicht in die bisher nicht beschriebenen sek. Alkohole Griseofulvol (III) bzw. Isogriseofulvol (IV) überführen. Die Konfiguration der entstandenen Hydroxygruppe ist unbekannt; als Allylalkohole lassen sich III und IV durch Oxydation mit Mangandioxyd wieder in die ursprünglichen Ketone zurückführen. Wir haben gefunden, dass sich die beiden Alkohole vorzüglich zur Darstellung der gewünschten Derivate eignen.



Von Griseofulvol (III) wurden auf übliche Weise verschiedene Ester der Formel V hergestellt (vgl. Tabelle im exper. Teil). Beim Kochen von O-Acetyl-griseofulvol (V, R = —OC—CH₃) mit Methanol findet Austausch des Acetoxyrestes gegen einen

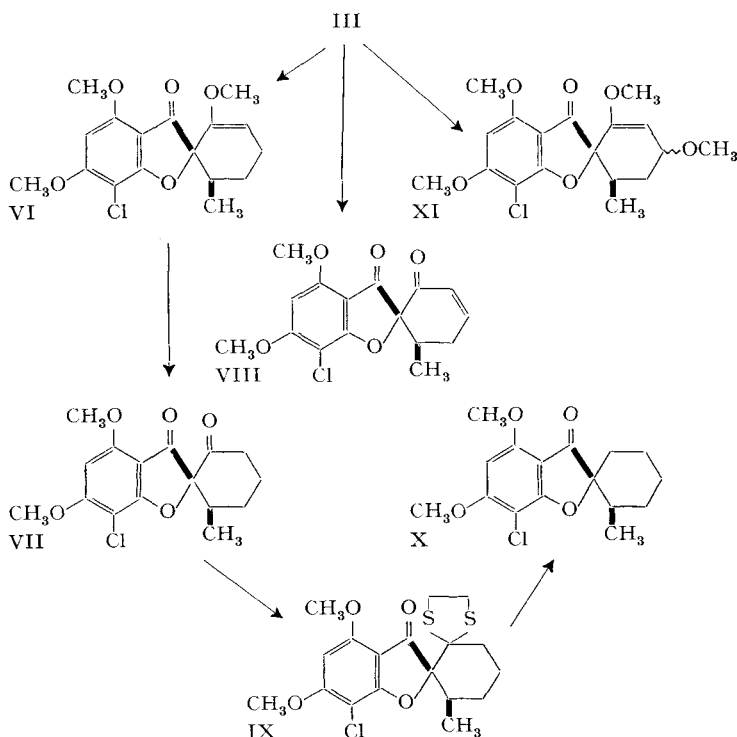
¹⁾ I. Mitteilung s. *Helv.* **43**, 2071 (1960).

²⁾ T. P. C. MULHOLLAND, *J. chem. Soc.* **1952**, 3987, 3994.

³⁾ J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & M. A. T. ROGERS, *J. chem. Soc.* **1952**, 3949.

Methoxylrest statt, und man erhält einen kristallinen Methyläther der Formel XI, der auch aus Griseofulvolnatrium und Methyljodid erhalten werden konnte. Bei der katalytischen Hydrierung von Griseofulvol über Palladiumkohle-Katalysator findet Eliminierung der Hydroxygruppe statt, und man erhält in quantitativer Ausbeute den bekannten Ketoenoläther VI²⁾. Seine Hydrolyse mit 2N Salzsäure liefert in guter Ausbeute das bekannte gesättigte 3,2'-Diketon VII, das seinerzeit über das ungesättigte Diketon VIII hergestellt worden ist²⁾. Wir haben VIII bei der sauren Behandlung von Griseofulvol in guter Ausbeute erhalten. Die Eliminierung der im Ring C von VII befindlichen Carbonylfunktion gelingt leicht über das Dithioketal IX und führt zum Monoketon X.

Dieses scheint identisch zu sein mit dem Produkt C, das seinerzeit bei der katalytischen Hydrierung von Griseofulvin erhalten worden ist³⁾. Das *rac.*-Diastereomere von X ist synthetisiert⁴⁾ und mit einem optisch aktiven Abbauprodukt von (+)-*epi*-Griseofulvin verglichen worden⁵⁾.



Da durch die oben erwähnten Umsetzungen die beiden im Griseofulvin (I) vorhandenen Asymmetriezentren 2 und 6' nie berührt werden, müssen alle Zwischenprodukte sowie das Monoketon X die gleiche absolute Konfiguration wie Griseofulvin (I) aufweisen.

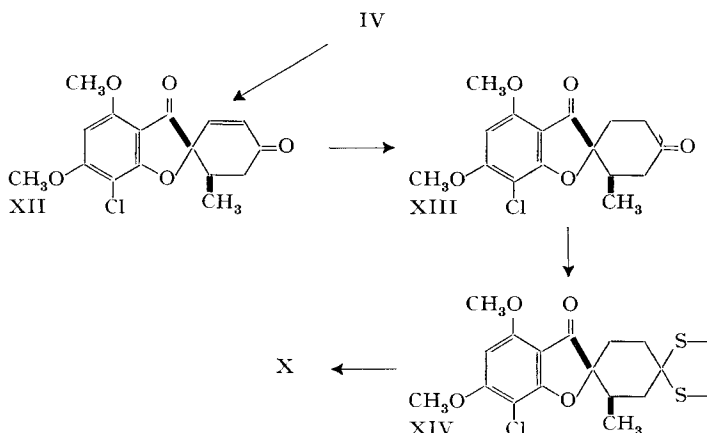
Entsprechende Versuche in der Iso-Reihe verliefen analog. Bei der Behandlung von Isogriseofulvol (IV) mit Mineralsäure entstand das bekannte ungesättigte Di-

⁴⁾ A. W. DAWKINS & T. P. C. MULHOLLAND, J. chem. Soc. 1959, 2203, 2211.

⁵⁾ A. W. DAWKINS & T. P. C. MULHOLLAND, J. chem. Soc. 1959, 1830.

keton XII²⁾, das durch katalytische Hydrierung das 3,4'-Diketon XIII²⁾ ergab. Dieses konnte über das Dithioketal XIV in das Monoketon X übergeführt werden.

Resultate der chemotherapeutischen Prüfung. Die dargestellten Abwandlungsprodukte wurden bei der Meerschweinchen-Trichophytie auf systemische, antimykotische Wirkung (orale Verabreichung) geprüft⁶⁾. Ausser Griseofulvol (III) und einigen seiner Ester besass kein Präparat eine mit Griseofulvin vergleichbare Aktivität. Griseofulvol besitzt ca. $\frac{1}{4}$, sein Acetat (V, R = $-\text{OC}-\text{CH}_3$) und sein Pivalat (V, R = $-\text{OC}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ca. $\frac{1}{2}$ der Wirkung von Griseofulvin. Da die erwähnten Verbindungen, im Gegensatz zu Griseofulvin, gegenüber *Trichophyton mentagrophytes*



in vitro keine nennenswerte Wirkung besitzen, scheint es naheliegend, ihre *in vivo* Wirkung damit zu erklären, dass sie im Meerschweinchen in Griseofulvin übergeführt werden. Die erwähnten drei Präparate weisen andere Löslichkeitseigenschaften auf als Griseofulvin, was für die lokale Behandlung von Dermatomykosen von Interesse sein könnte. Entsprechende klinische Versuche mit O-Acetyl-griseofulvol (V, R = $-\text{OC}-\text{CH}_3$) sind im Gange.

Experimenteller Teil⁷⁾

1. Abwandlung von Griseofulvin (I). – *Griseofulvol (III)*. 15 g I wurden in 1,2 l Methanol suspendiert und mit 3 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 2stdg. Rühren verdünnte man die klare Lösung mit 700 ml Eiswasser, stellte mit 2N Salzsäure auf pH 6 ein und engte sie im Vakuum auf etwa 1 l ein. Der kristalline Niederschlag wurde genutscht und aus 150 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 14,5 g reines III vom Smp. 167° (vorheriges Sintern); $[\alpha]_{\text{D}} = +164^{\circ}$ ($c = 0,85$). Das IR.-Spektrum zeigt folgende Banden: 2,92 μ ($-\text{OH}$), 5,87 und 6,22 μ (Cumaronon), 6,02 μ ($\text{C}=\text{C}$ Enoläther). UV.-Maxima bei 237, 290 und 324 m μ ($\epsilon = 15400, 21400$ und 4970). $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{Cl}$ (354,78) Ber. C 57,58 H 5,40 Cl 10,00% Gef. C 57,78 H 5,45 Cl 10,04%

(+)-7-Chlor-6'-methyl-4,6,2'-trimethoxy-2'-grisen-3-on (VI). 15 g Griseofulvol (III) wurden in 700 ml Essigester gelöst und unter Zugabe von 5 g 5-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute quantitativ. Smp. 189–190°; $[\alpha]_{\text{D}} = +162^{\circ}$ ($c = 1,15$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Cl}$ (338,78) Ber. C 60,25 H 5,65 $-\text{OCH}_3$ 27,49% Gef. C 60,23 H 5,88 $-\text{OCH}_3$ 27,88%

⁶⁾ J. R. FREY, *Dermatologica* 107, 69 (1953); J. R. FREY & H. GELEICK, *ibid.* 119, 132 (1959).

⁷⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung, die IR.-Spektren in KBr aufgenommen. Alle optischen Drehungen wurden in Aceton gemessen.

(+)-7-Chlor-4,6-dimethoxy-6'-methyl-grisan-3,2'-dion (VII). 16,4 g des Enoläthers VI wurden in 1,6 l Methanol suspendiert, mit 164 ml 2N Salzsäure und 820 ml Wasser 30 Min. unter Rückfluss gekocht und darauf die Lösung im Vakuum auf die Hälfte des Volumens eingengt. Der kristalline Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 10,8 g VII, welches zur Analyse aus Methanol-Isopropyläther umgelöst wurde. Smp. 203–204°; $[\alpha]_D = +43^\circ$ ($c = 1,01$)⁸⁾.

$C_{16}H_{17}O_5Cl$ (324,77) Ber. C 59,17 H 5,28 Cl 10,92% Gef. C 59,12 H 5,07 Cl 10,93%

Ester des Griseofulvols

	Smp.	$[\alpha]_D$	Bruttoformel	Berechnet		Gefunden	
				% C	% H	% C	% H
Acetat	205–206°	+ 117°	$C_{16}H_{21}O_7Cl$	57,50	5,33	57,68	5,23
Propionat	185–186°	+ 94°	$C_{20}H_{23}O_7Cl$	58,50	5,64	58,32	5,50
Pivalat	192°	+ 81°	$C_{22}H_{27}O_7Cl$	60,21	6,20	60,06	6,09
Benzoat	190–191°	+ 95°	$C_{24}H_{23}O_7Cl$	62,80	5,05	62,62	4,96
p-Hydroxybenzoat . .	166–167°	+ 143°	$C_{24}H_{23}O_8Cl$	60,68	4,88	60,28	4,98
Phenoxyacetat . . .	156–157°	+ 89°	$C_{25}H_{25}O_8Cl$	61,42	5,15	61,33	5,24

(+)-7-Chlor-4,6-dimethoxy-6'-methyl-3'-grisen-3,2'-dion (VIII). 15 g Griseofulvol wurden in 300 ml Methanol gelöst und mit 5 ml 2N Salzsäure versetzt. Zusatz von 25 ml Wasser bewirkte eine starke Erwärmung der Lösung, und es begann ein kristalliner Niederschlag auszufallen. Nach Zugabe von weiteren 75 ml Wasser wurde kurz aufgekocht und nach dem Abkühlen genutscht. Man erhielt 11,8 g VIII vom Smp. 270–272°; $[\alpha]_D = +309^\circ$ ($c = 0,46$).

$C_{16}H_{15}O_5Cl$ (322,74) Ber. C 59,56 H 4,69 Cl 10,98% Gef. C 59,17 H 4,68 Cl 11,01%

Oxydation von Griseofulvol (III) mit Mangandioxyd. 500 mg Griseofulvol (III) wurden in 75 ml Chloroform gelöst und unter Zugabe von 4 g Mangandioxyd $1\frac{1}{2}$ Std. gerührt. Darauf filtrierte man und dampfte das Filtrat ein. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert: 256 mg Griseofulvin (I) vom Smp. 218–219° (Mischprobe); $[\alpha]_D = +333^\circ$ ($c = 1,11$).

(+)-7-Chlor-6'-methyl-4,6,2',4'-tetramethoxy-2'-grisen-3-on (XI). – a) *Aus O-Acetyl-griseofulvol:* 19,5 g O-Acetyl-griseofulvol wurden in 2 l Methanol gelöst und 23 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde die Lösung auf 70 ml eingengt und der entstandene kristalline Niederschlag abgenutscht. Nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol erhielt man 12 g XI vom Smp. 201–203°; $[\alpha]_D = +185^\circ$ ($c = 1,14$).

$C_{18}H_{21}O_6Cl$ Ber. C 58,62 H 5,74 Cl 9,61 – OCH_3 33,66%
(368,83) Gef. „ 58,63 „ 5,69 „ 9,68 „ 33,87%

b) *Durch Methylierung von Griseofulvol:* 355 mg III wurden in 10 ml abs. Methanol mit 23 mg Natrium und 1 ml Methyljodid $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Benzol und Wasser verteilt. Die Benzollösung chromatographierte man an 10 g Alox II. Aus den ersten Fraktionen konnte XI in ca. 20-proz. Ausbeute erhalten werden. Nach Misch-Smp. und spektroskopisch war es identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

Bei der Behandlung von XI mit Salzsäure in Methanol erhielt man das ungesättigte Keton VIII. Die Hydrogenolyse mit Palladiumkohle und Wasserstoff gab den Enoläther VI.

Äthylendithiokeetal IX. In eine Lösung von 2 g VII in 80 ml Chloroform gab man 2 ml Äthylendithioglycol und leitete während 8 Std. einen leichten Salzsäurestrom ein. Die Lösung wurde darauf zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Isopropyläther kristallisiert (2 g). Zur Analyse wurde aus Aceton/Isopropyläther umkristallisiert: Smp. 204–205°.

$C_{18}H_{21}O_4S_2Cl$ (400,93) Ber. S 16,00% Gef. S 15,66%

Die Entschwefelung von IX verlief analog der Entschwefelung von XIV (s. u.) und ergab das *Monoketon X*.

⁸⁾ Beim Umkristallisieren sinken Smp. und Drehungswert, was auf eine teilweise Epimerisierung hinweist.

2. Abwandlung von Isogriseofulvin (II). – *Isogriseofulvol (IV)*. 20 g II wurden in 21 Methanol gelöst und mit 4,14 g Natriumborhydrid unter Stickstoff gerührt. Nach 1 Std. wurde mit 1,2 l Eiswasser versetzt und die Lösung mit 2N Salzsäure auf pH 6,6 eingestellt. Darauf dampfte man im Vakuum auf die Hälfte des Volumens ein und nutschte den Niederschlag ab. Dieser wurde aus 100 ml Methanol und 100 ml Wasser umkristallisiert. Man erhielt 8,2 g reines IV vom Smp. 205–207°; $[\alpha]_D = +105^\circ$ ($c = 1,13$). Das IR.-Spektrum zeigt folgende Banden: 2,88 μ (OH), 5,92 und 6,22 μ (Cumaranon), 6,02 μ (C=C Enoläther). UV.-Maxima bei 232 m μ (Schulter), 237, 288 und 322 m μ ($\epsilon = 13200, 13900, 20600$ und 4900).

$C_{17}H_{19}O_6Cl$	Ber. C 57,58	H 5,40	Cl 9,99	– OCH ₃ 26,26%
(354,78)	Gef. „ 57,69	„ 5,69	„ 9,97	„ 26,33%

IV konnte mit Mangandioxyd zu Isogriseofulvin zurückoxydiert werden.

(+)-7-Chlor-4,6-dimethoxy-6'-methyl-2'-grisan-3,4'-dion (XII). 13,5 g Isogriseofulvol (IV) wurden in 1,3 l Methanol gelöst und mit 405 ml 2N Salzsäure und 810 ml Wasser 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf engte man im Vakuum ein und nutschte ab. Man erhielt 11 g rohes XI, welche an 300 g Alox II gereinigt wurden. Mit Benzol-Essigester 9:1 wurden 6,7 g reines Produkt eluiert vom Smp. 174–175°; $[\alpha]_D = +443^\circ$ ($c = 1,03$).

$C_{16}H_{15}O_5Cl$	Ber. C 59,55	H 4,68	– OCH ₃ 19,23%
(322,74)	Gef. „ 59,54	„ 4,69	„ 19,70%

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 279–280°.

(+)-7-Chlor-4,6-dimethoxy-2'-methyl-grisan-3,4'-dion (XIII). 5 g XII wurden in 500 ml Methanol gelöst und mit etwa 5 g RANEY-Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 430 ml (110% der Theorie) wurde abgestellt, filtriert und die Lösung eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Man erhielt 4 g XIII vom Smp. 173–174°; $[\alpha]_D = +54^\circ$ ($c = 1,0$).

$C_{16}H_{17}O_5Cl$ (324,77)	Ber. C 59,18	H 5,28	Cl 10,92%	Gef. C 59,48	H 5,35	Cl 11,23%
------------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

Äthylendithioetal XIV. Es wurde die gleiche Herstellungsmethode verwendet wie für IX. Die Bildung des Thioketals erfolgte jedoch rascher. Nach 3 Std. erhielt man, ausgehend von 1 g XIII, 890 mg XIV. Zur Analyse wurde aus Aceton-Petroläther umkristallisiert: Smp. 184–185°.

$C_{18}H_{21}O_4S_2Cl$ (400,93)	Ber. S 16,00%	Gef. S 15,58%
---------------------------------	---------------	---------------

Entschwefelung von XIV. 830 mg XIV wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit etwa 20 g RANEY-Nickel versetzt und 5 Std. unter Rühren und Einleitung von Wasserstoff gekocht. Darauf wurde filtriert und eingengt. Der kristalline Rückstand wurde 2mal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, wobei 270 mg reines X isoliert wurden. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert: Smp. 145–146°; $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 1,06$).

$C_{16}H_{19}O_4Cl$ (310,77)	Ber. C 61,80	H 6,16	Cl 11,41%	Gef. C 61,44	H 6,01	Cl 11,25%
------------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

Die Identität mit dem Entschwefelungsprodukt von IX wurde durch Misch-Smp., IR.-Spektrum und spez. Drehung bewiesen.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die UV.- bzw. IR.-Spektren wurden in unserer physiko-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von den Herren Dr. J. WÜRSCH und Dr. L. CHOPARD aufgenommen.

SUMMARY

The two oxygen containing functional groups in ring C of both griseofulvin (I) and isogriseofulvin (II) have been eliminated. In both cases the same optically active monoketone X has been obtained.

Griseofulvol (III), obtained by sodium borohydride reduction of griseofulvin, and several of its esters exhibit significant systemic antimycotic activity in guinea pigs.

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