

253. Syntheseversuche in der Griseofulvinreihe

1. Mitteilung

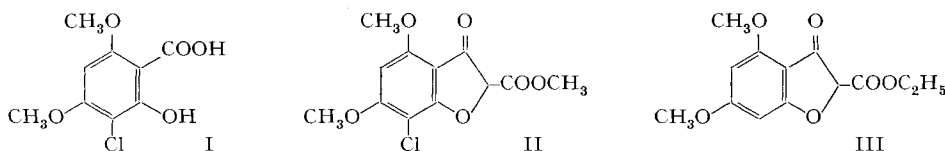
Eine Totalsynthese von Griseofulvin

von A. Brossi, M. Baumann, M. Gerecke und E. Kyburz

(6. X, 60)

Kürzlich sind gleichzeitig und unabhängig voneinander zwei Totalsynthesen des Antibioticums Griseofulvin bekanntgegeben worden^{1) 2)}. Während SCOTT die Darstellung auf biogenetisch vorgezeichnetem Weg^{2) 3)} gelungen ist, wurde von unserer Arbeitsgruppe ein anderes Aufbauprinzip gewählt. Dieses ist deshalb von besonderem Interesse, weil es leicht für die Darstellung anders substituierter Grisane⁴⁾ verwendet werden kann, was zur Abklärung gewisser Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung von Bedeutung ist. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir im Detail über unsere Synthese¹⁾.

A. Synthese von *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII). – Ein wichtiges Zwischenprodukt für den von uns gewählten Aufbau stellt der substituierte Ketoester II dar, den wir aus der bekannten Salicylsäure I in gleicher Reaktionsfolge aufbauen konnten wie für den Ketoäthylester III beschrieben⁵⁾.



Da die beiden am aromatischen Ring der Griseofulvinmolekel befindlichen Methoxygruppen in Gegenwart von Alkali und Alkoholen teilweise umäthern⁶⁾, gaben wir dem Methylester den Vorzug und verwendeten bei den Cyclisierungs- und Verätherungs-Versuchen Methanol als Lösungsmittel und Methylat als Kondensationsmittel. Bei der MICHAEL-Kondensation von II an *trans*-3-Penten-2-on⁷⁾, in Gegenwart von Triton B, wird in guter Gesamtausbeute ein Gemisch zweier stereo-

¹⁾ A. BROSSI, M. BAUMANN, M. GERECKE & E. KYBURZ, «Vorläufige Mitteilung», *Helv.* **43**, 1444 (1960).

²⁾ A. C. DAY, J. NABNEY & A. I. SCOTT, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 284.

³⁾ R. B. WOODWARD, *Angew. Chem.* **68**, 13 (1956); A. J. BIRCH, R. A. MASSY-WESTROPP, R. W. RICHARDS & H. SMITH, *J. chem. Soc.* **1958**, 360; D. H. R. BARTON & T. COHEN, «Festschrift Arthur Stoll», Verlag Birkhäuser, Basel 1957, S. 117.

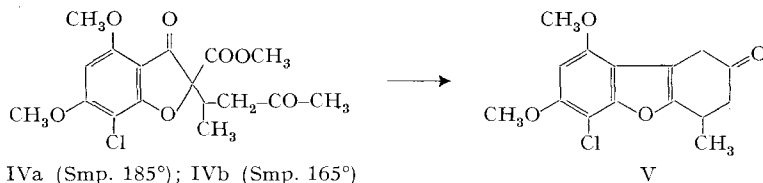
⁴⁾ J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & M. A. T. ROGERS, *J. chem. Soc.* **1952**, 3977. Das dem Griseofulvin zugrunde liegende tricyclische Gerüst wird als *Grisan* bezeichnet.

⁵⁾ J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND, A. W. DAWKINS & G. WARD, *J. chem. Soc.* **1954**, 429.

⁶⁾ J. MACMILLAN, *J. chem. Soc.* **1959**, 1823.

⁷⁾ Die *trans*-Konfiguration wird durch das von Dr. C. v. PLANTA aufgenommene Kernresonanzspektrum bewiesen, denn die Spin-Spin-Kopplungskonstante der beiden olefinischen Protonen beträgt 15 Hz.

isomerer Addukte der Formel IV erhalten, das sich durch fraktionierte Kristallisation trennen lässt. Es besteht zu ca. 80% aus einem höher schmelzenden Isomeren IVa; das tiefer schmelzende Isomere IVb ist erst nach mehrmaligem Umlösen isomerenfrei. Beide Verbindungen zeigen erwartungsgemäss gleiche UV.-Spektren (siehe exper. Teil) und geben bei der Behandlung mit alkoholischer Lauge sofort und in guter Ausbeute das *rac.*-Dibenzofuranderivat V. Dessen (–)-Antipode ist früher bei der Behandlung von Griseofulvin mit Lauge erhalten und als «Decarboxygriseofulvinsäure» bezeichnet worden^{5) 8) 9)}. Die beiden isomeren Addukte können vermittle Dünnschichtchromatographie (vgl. exper. Teil) unterschieden und bestimmt werden.



Für die gewünschte intramolekulare Cyclisierung von IV zu VI wurde zuerst das leichter zugängliche Isomere IVa eingesetzt¹¹⁾. Dabei entsteht in ca. 30–40% Ausbeute¹²⁾ das *rac.* Diastereomere von (+)-Griseofulvinsäure, für das wir die Bezeichnung *rac.*-*epi*-Griseofulvinsäure (VI) verwenden^{1) 13)}. Es weist im UV.-Spektrum in neutraler Lösung im Gegensatz zu (+)-Griseofulvinsäure nur 3 Maxima auf. Sein Spektrum in alkalischer Lösung ist hingegen identisch mit demjenigen von (+)-Griseofulvinsäure und sein IR.-Spektrum (siehe Fig. 2) entspricht den Erwartungen.

Bei der Behandlung von VI mit Diazomethan entsteht ein Gemisch aus nahezu gleichen Anteilen zweier stellungsisomerer Enoläther. Diese lassen sich auf Grund

⁸⁾ J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & M. A. T. ROGERS, J. chem. Soc. 1952, 3949.

⁹⁾ Bei der säurekatalysierten Cyclisierung von 2-Äthoxycarbonyl-2-(3-oxo-butyl)-cumaran-3-on hat HENECKA angenommen¹⁰⁾, dass als Zwischenstufe ein tricyclisches β -Hydroxyketon gebildet wird, das dann durch Wasserabspaltung in 1,2,3,4-Tetrahydro-dibenzofuran-2-on vom Smp. 106° übergeht. Wir haben diesen Versuch auch unter alkalikatalysierten Bedingungen durchgeführt und fanden, dass sowohl in Gegenwart von Säure als auch von 1 Mol Alkali ein Produkt vom Smp. 64° gebildet wird, das die gleiche Bruttozusammensetzung aufweist wie das von HENECKA beschriebene ölige β -Hydroxyketon. Es zeigt aber im IR.-Spektrum keine OH-Schwingungsbande. Da diese Verbindung mit überschüssigem Alkali spontan zum 1,2,3,4-Tetrahydro-dibenzofuran-2-on cyclisiert, handelt es sich offenbar um das 2-(3-Ketobutyl)-cumaran-3-on. Bei der Bildung von V aus IVa und IVb dürfte demnach, unter den von uns angewandten Bedingungen, der erste Schritt ebenfalls in einer Verseifung und Decarboxylierung bestehen.

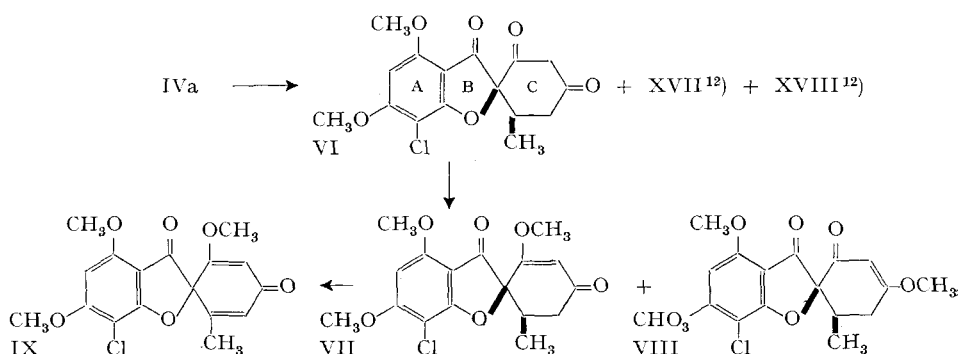
¹⁰⁾ H. HENECKA, Chem. Ber. 81, 197 (1948).

¹¹⁾ In einem Modellversuch haben wir den III entsprechenden Methylester eingesetzt und daraus, nach Anlagerung von Methyl-vinyl-keton und Ringschluss, *rac.*-Deschloro-desmethyl-griseofulvinsäure erhalten. Über diesen Versuch soll in anderem Zusammenhang ausführlich berichtet werden.

¹²⁾ Über die Konstitution der Nebenprodukte XVII und XVIII wird unter Abschnitt E berichtet.

¹³⁾ Wir verwenden in der vorliegenden Arbeit die von MACMILLAN für Griseofulvin postulierte absolute Konfigurationsformel⁶⁾. Im Falle *rac.* Verbindungen geben diese Formeln aber nur die relative Konfiguration wieder. Die Verbindungen mit unnatürlicher relativer Konfiguration sollen als *epi*-Verbindungen bezeichnet werden.

ihrer verschiedenen Hydrolysierbarkeit präparativ trennen. So wird beim Chromatographieren an Alox ein Isomeres zu VI hydrolysiert, während das andere unverändert bleibt und mit Benzol eluiert werden kann. Es handelt sich dabei um das *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII)¹³⁾ vom Smp. 250–251°. Beim leicht hydrolysierbaren Enoläther handelt es sich um das *rac.*-*epi*-Isogriseofulvin (VIII). Dieses kann aus VI und Methanol in Gegenwart von Chlorwasserstoff in einheitlicher Form erhalten werden. Sein UV.-Spektrum¹⁾ ist identisch mit demjenigen von (+)-Isogriseofulvin, das aus dem natürlichen Antibiotikum bereitet wurde⁴⁾.



rac.-*epi*-Griseofulvin (VII) weist das gleiche UV.-Spektrum auf wie (+)-Griseofulvin. Sein IR.-Spektrum in Chloroformlösung (siehe Fig. 1) ist aber deutlich verschieden von demjenigen von (+)-Griseofulvin, jedoch identisch mit demjenigen von (+)-*epi*-Griseofulvin, das nach MACMILLAN bereitet wurde (siehe Fig. 1)⁶⁾. Die Dehydrierung von VII mit Selenioxyd in tert. Amylalkohol führt zum *rac.* Dehydrogriseofulvin (IX) vom Smp. 278–280°, welches das gleiche UV.- und IR.-Spektrum (siehe Fig. 2) aufweist wie (–)-Dehydrogriseofulvin¹⁴⁾.

B. *rac.*-Griseofulvin (X) aus *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII). – (+)-*epi*-Griseofulvin (VII) und (+)-Griseofulvin (X) konnten von MACMILLAN durch Behandlung mit Natriummethylatlösung epimerisiert werden⁶⁾. Das Gleichgewichtsgemisch bestand in beiden Fällen aus 60% der *epi*-Verbindung und 40% Griseofulvin. Die analoge Behandlung von *rac.*-VII führt zu einem Diastereomergemisch vom Smp. 230–232°, dessen dünnschichtchromatographische Analyse auf eine ähnliche Zusammensetzung schliessen lässt. Das Gemisch konnte durch Chromatographie an Alox mit Chloroform aufgetrennt werden. *rac.*-Griseofulvin (X) schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 214–216°¹⁵⁾ und gibt die gleichen UV.- und IR.-Spektren (siehe Fig. 1) wie das Naturprodukt. Auch im Dünnschichtchromatogramm zeigt *rac.*-Griseofulvin (X) das nämliche Verhalten wie (+)-Griseofulvin, aber nicht wie *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII)¹⁶⁾.

¹⁴⁾ A. I. SCOTT, Proc. chem. Soc. 1958, 195.

¹⁵⁾ A. I. SCOTT²⁾ findet für *rac.*-Griseofulvin (X) den Smp. 228–230°.

¹⁶⁾ *rac.*- und (+)-Griseofulvin wandern unter den von uns standardisierten Bedingungen (siehe exper. Teil) weiter als die entsprechenden Epimeren. Beim Besprühen mit einer 0,2-proz. wässrigen Lösung von Kaliumpermanganat entstehen sofort gelbe Flecke. Auch hier zeigen die *epi*-Verbindungen ein anderes Verhalten, sie werden nämlich erst nach längerer Zeit als weisse Flecke sichtbar.

IR.-Spektren von Griseofulvin-Derivaten

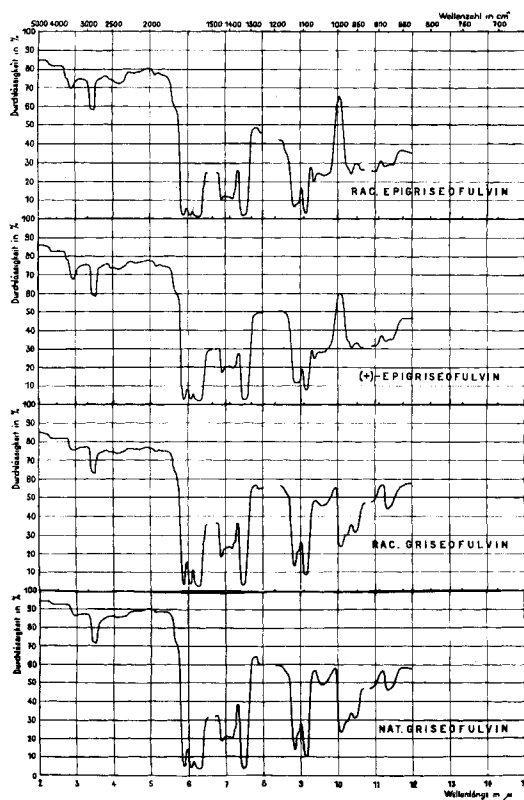


Fig. 1

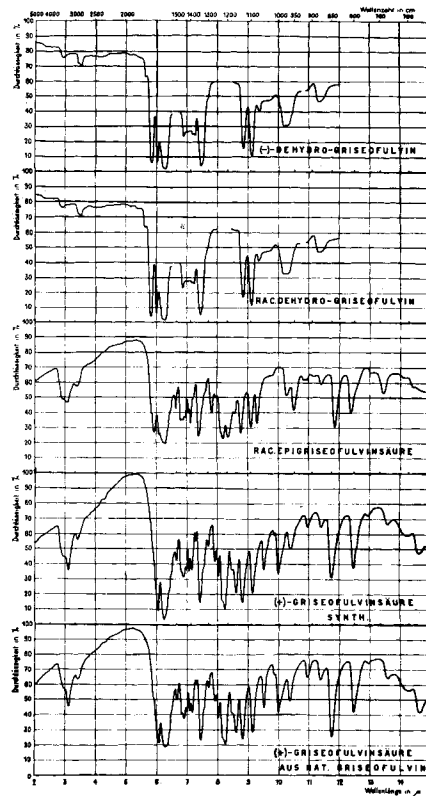
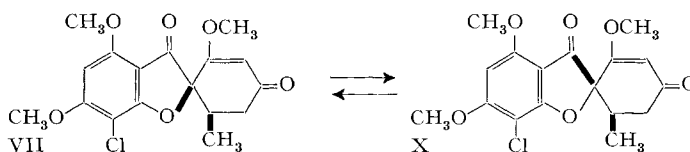
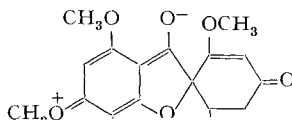


Fig. 2

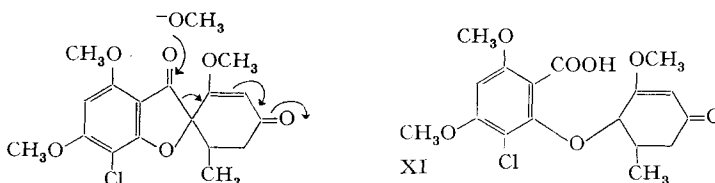


Für den Mechanismus dieser Epimerisierung hat MACMILLAN zwei Mechanismen zur Diskussion gestellt⁶⁾. Wir geben dem untenstehenden den Vorzug¹⁷⁾, weil wir aus der Mutterlauge, nach Abtrennung des kristallinen rac. Epimerengemisches, eine substit. Benzoessäure der Formel XI isolieren konnten, deren Entstehung mit diesem Mechanismus viel plausibler gedeutet werden kann.

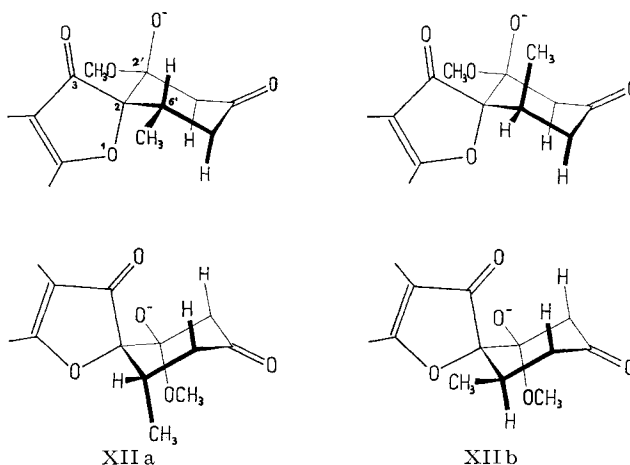
¹⁷⁾ Die Epimerisierung könnte auch über die untenstehende chinoide Form des p-methoxy-substituierten Acetophenons verlaufen:



Die Benzoessäure XI besitzt die Bruttoformel $C_{17}H_{19}O_7Cl$. Sie enthält 3 Methoxygruppen. Beim Erhitzen über ihren Smp. findet Spaltung zu I und Orcin-monomethyläther statt. Die Säure XI gibt einen kristallinen Methylester vom Smp. 156° .



C. Cyclisierungsversuche mit IVb. – Ringschlussversuche mit dem tiefer-schmelzenden Isomeren IVb ergaben nur sehr wenig *rac.*-Griseofulvinsäure (XIII) vom Smp. $242\text{--}244^\circ$. Daneben wird der Ketoester II erhalten, der durch eine retro-MICHAEL-Reaktion entstanden sein dürfte. Vor dem Aufarbeiten kann in der Cyclisierungsmischung auch Ausgangsmaterial nachgewiesen werden. Unter den von uns angewandten Aufarbeitungsbedingungen gelang dessen Isolierung aber nicht, sondern man erhielt an seiner Stelle das Dibenzofuran V.

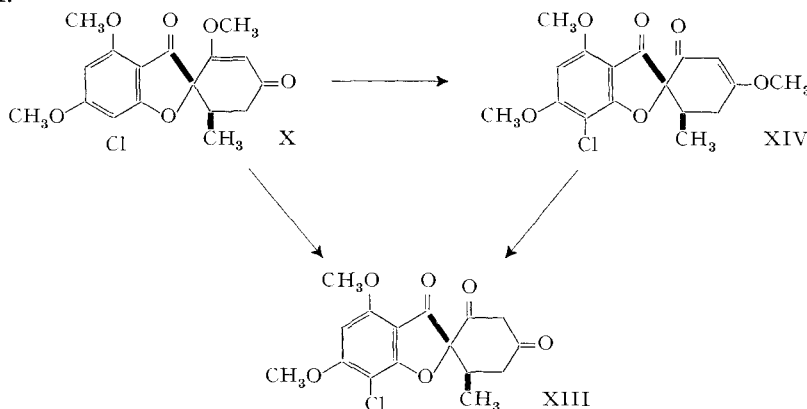


Das unterschiedliche Verhalten der beiden diastereisomeren Verbindungen IVa und IVb bei der Cyclisierung kann durch die Annahme erklärt werden, dass die Reaktion über ein hypothetisches Zwischenprodukt (Teilformel XII a bzw. XII b)¹⁸⁾ verlaufen muss. In XII a stehen 6'-Methyl und 3-Carbonyl *trans* zueinander, in XII b *cis*. Unter der Voraussetzung, dass die Ketogruppe in 3-Stellung mehr Raum beansprucht als der Äthersauerstoff 1, ist das Zwischenprodukt XII b sterisch stärker gehindert. Denn beim *trans*-Produkt XII a ist eine Konstellation möglich, in welcher die beiden raumfüllenden Gruppen eine äquatoriale Lage einnehmen, während beim *cis*-Produkt XII b immer eine der beiden Gruppen axial angeordnet sein muss.

¹⁸⁾ In den hypothetischen Zwischenprodukten XII wurde die sterische Anordnung am C-2' willkürlich festgelegt. Möglicherweise bilden sich aber beide 2'-Epimeren, von denen das eine zum Triketon VI und das andere zum Nebenprodukt XVII führen könnte.

Nach diesen Überlegungen kann man der leichter zugänglichen epi-Griseofulvinsäure (VI), welche aus IVa entsteht, die *trans*-Konfiguration XIIa zuordnen, was im Einklang steht mit der von MACMILLAN⁶⁾ postulierten Konfiguration.

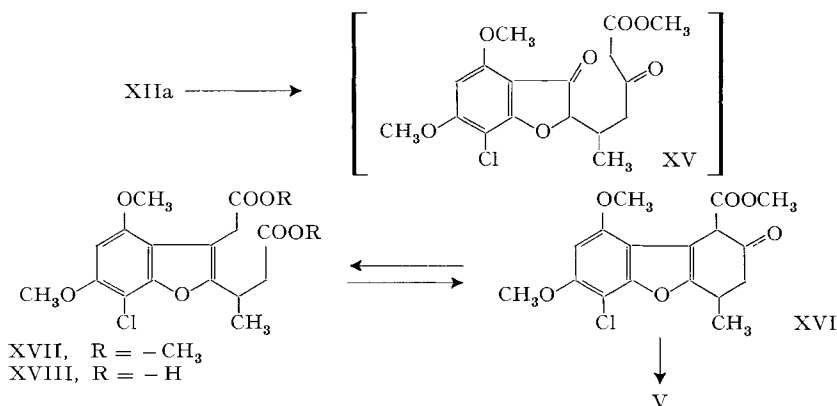
D. Spaltung in optische Antipoden. – Für eine optische Spaltung in der natürlichen Reihe scheint das 1,3-Diketon, die sog. Griseofulvinsäure (XIII), prädestiniert, da sie mit Basen Salze gibt. Sie konnte aus *rac.*-Griseofulvin (X) über *rac.*-Isogriseofulvin (XIV) und nachfolgende milde alkalische Hydrolyse in besserer Gesamtausbeute erhalten werden als durch direkte saure oder alkalische Hydrolyse von X.



Beim Erwärmen von XIII mit der äquivalenten Menge Brucin in Wasser tritt Lösung ein. Nach einigem Stehen scheidet sich ein (+)-drehendes Brucinsalz ab, das nach dem Umlösen aus Wasser unscharf bei 240–245° schmilzt. Seine Behandlung mit Essigsäure liefert die kristalline (+)-Griseofulvinsäure, die sich in allen Belangen als identisch mit dem optisch aktiven Triketon XIII erweist, das nach Angaben der Literatur⁸⁾ aus dem natürlichen Antibioticum bereitet wurde. Da (+)-Griseofulvinsäure (XIII) durch Behandlung mit Diazomethan und nachträgliche Abtrennung von (+)-Isogriseofulvin schon verschiedentlich in (+)-Griseofulvin (X) übergeführt wurde⁶⁾⁸⁾, ist die beschriebene Synthese von (+)-XIII gleichbedeutend mit einer Totalsynthese des natürlichen Antibioticums.

E. Zur Konstitution der Nebenprodukte XVII und XVIII. – Das Nebenprodukt XVIII vom Smp. 216–218° besitzt die Bruttozusammensetzung $C_{16}H_{17}O_7Cl$ und enthält zwei Methoxygruppen. Es ist löslich in Hydrogencarbonat, und in Übereinstimmung mit diesem Befund steht das IR.-Spektrum, das bei 5,87 μ eine Bande zeigt, die einer Carboxylgruppe zugeordnet werden kann. Das zweite, neutrale Nebenprodukt XVII schmilzt bei 91–92°, besitzt die Bruttozusammensetzung $C_{18}H_{21}O_7Cl$ und enthält 4 Methoxygruppen. Die im IR.-Spektrum bei 5,78 μ auftretende Bande kann einer Estergruppierung zugeordnet werden. Bei beiden Verbindungen sind keine weiteren Carbonylfunktionen sichtbar. Beide lassen sich in Eisessig über ADAMS-Katalysator bei Raumtemperatur nicht hydrieren. Durch Methylierung von XVIII mit Diazomethan und durch alkalische Hydrolyse von XVII konnte bewiesen werden, dass es sich bei XVII um den Diester der Disäure XVIII handelt.

Zur Konstitutionsermittlung benützten wir den ätherlöslichen Diester. Seine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt ein Diol der Bruttozusammensetzung $C_{16}H_{21}O_5Cl$, das nur noch zwei Methoxygruppen enthält und das in ein kristallines Diacetat übergeführt werden konnte. Wesentlich für die Konstitutionsermittlung ist auch der Befund, dass *rac.*-*epi*-Griseofulvinsäure (VI) unter den gewählten Cyclisierungsbedingungen stabil ist. Der Diester XVII dürfte daher seine Entstehung einer unmittelbaren Vorstufe von VI, dem hypothetischen Zwischenprodukt XIIa verdanken¹⁸⁾, und zusammen mit den vorstehend angegebenen Befunden muss ihm die Konstitution eines 2-(1-Methoxycarbonyl-propyl-(2))-3-methoxycarbonylmethyl-4,6-dimethoxy-7-chlor-benzofurans (XVII) zukommen, das aus XIIa durch Ringöffnung zwischen C2 und C2', Kondensation des gebildeten Acetessigesters XV zu XVI und Ringöffnung entstanden sein dürfte.



Bei der DIECKMANN-Kondensation von XVII wird ein β -Ketoester – auf Grund des UV.-Spektrums in alkalischer Lösung wahrscheinlich XVI – erhalten, dessen saure Hydrolyse zum Dibenzofuranderivat V führt. Die Behandlung von XVI mit Methylat gibt tatsächlich XVII neben XVIII, wobei letzteres aus XVII durch Verseifung entstanden sein dürfte.

Über die Ergebnisse der chemotherapeutischen Prüfung der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil¹⁹⁾ ²⁰⁾

1. Herstellung der Zwischenprodukte IVa und IVb. – 2-Hydroxy-3-chlor-4,6-dimethoxybenzoesäure-methylester (*I*-Methylester). 37 g 2-Hydroxy-3-chlor-4,6-dimethoxybenzoesäure (I)²¹⁾ werden unter Erwärmen in einer Mischung von 370 ml Dimethylformamid und 300 ml Methanol gelöst und bei 50° mit 37 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man lässt 4 Std. bei Raumtemperatur und 2 Std. im Eisbad stehen und filtriert dann das ausgefallene Gemisch von Methylester und Dicyclohexylharnstoff ab. Durch Konzentrieren des Filtrates kann eine weitere Menge Material gewonnen werden. Zur Abtrennung des Methylesters suspendiert man in 100 ml 3N Natronlauge, verdünnt mit 500 ml Wasser und schüttelt 5 Min. Man filtriert vom ungelösten

¹⁹⁾ Mitbearbeitet von A. GNISS.

²⁰⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden, sofern nicht anders vermerkt, in alkoholischer Lösung mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK1, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik (in KBr oder CHCl₃), und die opt. Drehungen mit einem photoelektrischen Polarimeter aufgenommen.

Harnstoff, säuert die alkalische Lösung an und stellt anschliessend mit Hydrogencarbonatlösung auf ein pH von 8. Man erhält so 39 g des Methylesters von I vom Smp. 181–183°. Eine aus Methanol umgelöste Probe schmilzt bei 185–186°.

$C_{10}H_{11}O_5Cl$ (246,66) Ber. C 48,69 H 4,49% Gef. C 48,60 H 4,44%

(2-Methoxycarbonyl-3,5-dimethoxy-6-chlor-phenoxy)-essigsäure-methylester. 210 g des Methylesters von I werden in 2,7 l Dimethylformamid bei 60° gelöst, dann mit 100 ml Bromessigsäure-methylester und 155 g Kaliumcarbonat versetzt und 20 Std. bei 60° verrührt. Man dekantiert, wäscht mit Benzol und engt die vereinigten Lösungen im Wasserstrahlvakuum ein. Den Rückstand löst man in Benzol und wäscht mit verdünnter Natronlauge und Wasser. Der nach dem Einengen der Benzollösung erhaltene Rückstand liefert nach dem Umlösen aus Isopropyläther 233 g des Diesters vom Smp. 86–87°. Aus der Mutterlauge können auf übliche Weise weitere 20 g gewonnen werden.

$C_{13}H_{15}O_7Cl$ (318,7) Ber. C 49,00 H 4,74% Gef. C 48,98 H 4,90%

2-Methoxycarbonyl-4,6-dimethoxy-7-chlor-cumaran-3-on (II). 250 g des vorstehend beschriebenen Diesters werden in 800 ml Toluol gelöst und innert 30 Min. zu einer 100° warmen, stark gerührten Suspension von 26 g Natrium in 700 ml Toluol gegeben. Man belässt weitere 4 Std. bei dieser Temperatur, filtriert das ausgefallene Natriumsalz warm und suspendiert es anschliessend in 3 l Wasser. Unter heftigem Rühren gibt man nun 3 N Salzsäure bis zur lackmussauren Reaktion und 3 l Essigester zu. Die Essigesterlösung wird anschliessend abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Man erhält so 147 g des Ketoesters II vom Smp. 147–149°. Er gibt eine grüne Eisenchloridreaktion. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 238, 290 und 318 m μ , ϵ = 17400, 18700 und 10200. In alkoholischer 0,01 N Natronlauge liegen die Maxima bei 249, 288 und 335 m μ , ϵ = 18200, 6200 und 19700.

$C_{12}H_{11}O_6Cl$ (286,67) Ber. C 50,28 H 3,87% Gef. C 50,17 H 3,93%

Enolmethylläther von II: Aus dem Ketoester II und Diazomethan in Methanollösung bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Dimethylformamid 220°. UV.-Maxima bei 242, 296 und 314 m μ , ϵ = 22800, 17600 und 17000.

$C_{13}H_{13}O_6Cl$ (300,69) Ber. C 51,92 H 4,35 Cl 11,79% Gef. C 51,93 H 4,28 Cl 11,59%

MICHAEL-Addition von II an trans-3-Penten-2-on. 100 g des Ketomethylesters II werden in 7000 ml absolutem Methanol gelöst und mit 50 ml einer 40-proz. Lösung von Triton B in Methanol und anschliessend mit 120 ml 3-Penten-2-on²¹⁾ versetzt. Man schützt vor Licht, begast mit Stickstoff und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Dann engt man bei 20–30° im Wasserstrahlvakuum bis zur beginnenden Kristallisation ein und filtriert nach kurzem Stehen. Man erhält so 64 g 2-Methoxycarbonyl-2-(pentan-4-on-2-yl)-4,6-dimethoxy-7-chlor-cumaran-3-on (IVa) vom Smp. 184–185°. Durch Konzentrieren der Mutterlauge wird eine Fraktion erhalten, die nach einmaligem Umlösen aus Methanol noch einmal 8–10 g IVa liefert. UV.-Maxima bei 238, 291 und 325 m μ , ϵ = 12700, 22300 und 5470.

$C_{17}H_{19}O_7Cl$ (370,78) Ber. C 55,07 H 5,16% Gef. C 55,10 H 5,32%

Die restliche Mutterlauge liefert nach erneutem Konzentrieren 26 g einer dritten Fraktion, die bei 129–135° schmilzt und aus der nach dreimaligem Umlösen aus Essigester und Umlösen aus Methanol 12 g IVb vom Smp. 164–165° gewonnen werden. UV.-Maxima bei 238, 292 und 333 m μ (Schulter), ϵ = 14900, 25800 und 5850.

$C_{17}H_{19}O_7Cl$ Ber. C 55,07 H 5,16 Cl 9,56 OCH₃ 25,11%
(370,78) Gef. „ 55,17 „ 5,58 „ 9,53 „ 25,11%

Dünnschichtchromatographische Analyse (Methodik nach E. STAHL²²⁾). Laufmittel: Butylacetat. Trägermasse: Kieselgel G «MERCK». Aufgetragene Substanzmenge: ca. 10 μ , gelöst in

²¹⁾ J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND & J. ZEALLEY, J. chem. Soc. 1952, 3967.

²²⁾ A. WOHL & R. MAAG, Ber. deutsch. chem. Ges. 43, 3280 (1910). Das nach diesen Angaben hergestellte 3-Penten-2-on ist nach Redestillation über Diäthylanilin ca. 90–95-proz. rein (Gaschromatogramm). UV.-Maximum in Wasser bei 224 m μ , ϵ = 11700. 2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 152°. Vgl. auch R. MECKE & K. NOACK, Chem. Ber. 93, 210 (1960).

²³⁾ Chemiker-Ztg. 82, 323 (1958).

Aceton. Steighöhe: 15 cm. Laufzeit: ca. 45 Min. Beide Isomeren von IV sind im UV. als blauviolette Flecke sichtbar. IVa wandert ca. 1 cm weiter als IVb.

2-Oxo-4-methyl-6-chlor-7,9-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-dibenzofuran (V). 1 g IVa wird in 60 ml Methanol heiss gelöst und mit 10 ml 2 N Natronlauge versetzt. Das Keton V kristallisiert spontan. Man erhält 650 mg vom Smp. 163–165°. UV.-Maxima bei 264 und 291 m μ (Schulter), ϵ = 14100 und 3760. 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Smp. 240–242°. – Aus IVb wird V analog und in gleicher Ausbeute erhalten.

$C_{15}H_{15}O_4Cl$ (294,73) Ber. C 61,12 H 5,13 Cl 12,03% Gef. C 61,05 H 4,82 Cl 12,10%

2. Synthese von *rac.*-*epi*-Griseofulvin aus IVa. – *rac.*-*epi*-Griseofulvinsäure (VI). 50 g von IVa werden in 4 l Methanol suspendiert, 100 ml einer 2 N Natriummethyllatlung zugegeben und vor Licht geschützt in Stickstoffatmosphäre 17 Std. bei Raumtemperatur verrührt. Man engt im Wasserstrahlvakuum ein und verteilt anschliessend zwischen Essigester und Wasser. Die wässrige Lösung wird auf ein pH von 7,0 gestellt. Mit Essigester lösliche Verunreinigungen werden entfernt. Die so gereinigte wässrige Lösung wird mit Salzsäure kongosauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Man erhält 35 g eines Essigesterextraktes, der, in wenig warmem Essigester gelöst, spontan kristallisiert. Man filtriert noch warm und erhält so 15 g *rac.*-*epi*-Griseofulvinsäure (VI) vom Smp. 225–229°, die nach dem Umlösen aus Eisessig 12 g reines Material vom Smp. 233–235° liefert. UV.-Spektrum vgl. ¹⁾. IR.-Spektrum (KBr) siehe Fig. 2.

$C_{16}H_{15}O_6Cl$ (338,74) Ber. C 56,73 H 4,47 Cl 10,47% Gef. C 56,60 H 4,64 Cl 10,33%

Isolierung der Nebenprodukte XVIII und XVII. Aus der Essigestermutterlauge von VI kristallisieren nach einigem Stehen 5,3 g rohes XVIII vom Smp. 198–205° aus. Eine zweimal aus Essigester umgelöste Probe schmilzt bei 216–218° UV.-Maxima bei 217 und 263 m μ , ϵ = 37800 und 18100. Es handelt sich um 2-(1-Carboxypropyl-(2))-3-carboxymethyl-4,6-dimethoxy-7-chlor-benzofuran (XVIII).

$C_{16}H_{17}O_7Cl$ (356,77) Ber. C 53,87 H 4,80 OCH_3 17,40% Gef. C 53,96 H 4,53 OCH_3 17,66%

Die im obigen Cyclisierungsversuch erhaltenen neutralen, essigesterlöslichen Anteile ergeben nach dem Einengen und Kristallisieren aus Äther 4,2 g von XVII vom Smp. 91–92°. UV.-Maxima 218, 264 und 292 m μ (Schulter), ϵ = 35400, 17200 und 1240. Es handelt sich um das 2-(1-Methoxycarbonyl-propyl-(2))-3-methoxycarbonylmethyl-4,6-dimethoxy-7-chlor-benzofuran (XVII).

$C_{18}H_{21}O_7Cl$ Ber. C 56,23 H 5,50 Cl 9,22 $-OCH_3$ 32,28%
(384,81) Gef. „ 56,12 „ 5,70 „ 9,21 „ 32,09%

rac.-*epi*-Griseofulvin (VII). 5 g des Triketons VI werden in 500 ml Methanol gelöst, bei 0–5° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt, 1 Std. stengelassen und dann eingengt. Man erhält 4,3 g eines kristallinen Rückstandes vom Smp. 210–230°, der auf Grund der unten angegebenen dünnstschichtchromatographischen Analyse aus fast gleichen Teilen *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII) und der Isoverbindung VIII besteht.

Dünnstschichtchromatographische Analyse (Methodik nach E. STAHL)²³⁾. Laufmittel: Diäthylcarbonat-Acetonitril 1:1. Trägermasse: Kieselgel G «MERCK». Aufgetragene Substanzmenge: ca. 10 γ , gelöst in Aceton. Steighöhe: 15 cm. Laufzeit: ca. 30 Min. VII und VIII sind im UV.-Licht als blauviolette Flecke sichtbar. Unter diesen Bedingungen läuft VIII ca. 1 cm weiter als VII.

a) Trennung durch Chromatographie an Alox: Beim Chromatographieren an der 30-fachen Menge Alox (Akt. II) erhält man 2,5 g kristalline Benzolelate, die nach Umlösen aus Eisessig 2,2 g reines *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII) vom Smp. 250–251° geben. UV.-Spektrum vgl. ¹⁾. IR.-Spektrum (in $CHCl_3$) siehe Fig. 1.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ Ber. C 57,88 H 4,85 Cl 10,05 OCH_3 26,40%
(352,76) Gef. „ 57,57 „ 4,90 „ 10,08 „ 26,44%

Die Methanolelate ergeben nach dem Lösen in Hydrogencarbonat, Ansäuern und Umlösen aus Eisessig-Äther 800 mg des Triketons VI vom Smp. 233–235°, das durch Verseifung von VIII entstanden ist.

b) Trennung durch Verseifung mit Sodalösung: 10 g des Gemisches von VII und VIII werden in 500 ml Dioxan gelöst und mit 1000 ml einer 0,1 N Sodalösung versetzt. Man erwärmt 10 Min. auf 80–85°, kühlt auf 60° und destilliert das Dioxan im Wasserstrahlvakuum ab, filtriert, wäscht mit Wasser und löst aus Eisessig um. Man erhält so 6–7 g *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII) vom

Smp. 250–251°. Die Sodalösung wird angesäuert, mit Essigester extrahiert und liefert 2–3 g *rac.*-*epi*-Griseofulvinsäure (VI).

rac.-*epi*-Isogriseofulvin (VIII). 2,5 g des Triketons VI werden in 500 ml Methanol gelöst und während 1 Std. Chlorwasserstoffgas durch die Lösung geleitet. Nach dem Einengen zur Trockne wird aus Methanol umgelöst. Man erhält 1,0 g der Iso-Verbindung VIII, vom Smp. 218–220°, die im Dünnschichtchromatogramm identisch ist mit VIII wie es aus VI und Diazomethan neben VII erhalten wurde. UV.-Spektrum vgl. ¹⁾.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,77) Ber. C 57,90 H 4,86 Cl 10,05% Gef. C 57,80 H 4,51 Cl 10,33%

rac.-Dehydrogriseofulvin (IX) aus VII. 1 g des Methyläthers VII wird in 80 ml tert.-Amylalkohol gelöst, 2,3 g frisch sublimiertes Selendioxyd und 0,6 ml Eisessig zugegeben und unter Stickstoff 20 Std. rückfließend gekocht. Man engt ein, kocht mit Essigester auf, konzentriert und versetzt mit Äther. Man erhält so 650 mg eines rohen, mit Selen verunreinigten Produktes vom Smp. 264–265°. Zur Reinigung löst man in Chloroform und chromatographiert an der 30-fachen Menge Alox. Die vereinigten Chloroformeluate werden 10 Min. im Hochvakuum auf 200° erhitzt, wobei das noch eingeschlossene Selen wegsublimiert. Der selenfreie Rückstand stellt reines *rac.*-Dehydrogriseofulvin (IX) vom Smp. 278–280° dar. UV. Spektrum vgl. ¹⁾. IR. Spektrum ($CHCl_3$) siehe Fig. 2.

$C_{17}H_{15}O_6Cl$ (350,75) Ber. C 58,20 H 4,31 Cl 10,11% Gef. C 58,22 H 4,42 Cl 10,04%

Dünnschichtchromatogramm: Laufstrecke wie Griseofulvin. *rac.*-Dehydrogriseofulvin (IX) zeigt im UV.-Licht keine Fluoreszenz. Beim Besprühen mit einer 0,2-proz. Kaliumpermanganatlösung entsteht sofort ein gelber Fleck.

3. *rac.*-Griseofulvin (X). – A. Aus *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII). 3,5 g VII werden in einer Methylatlösung, die aus 22,8 g Natrium und 1050 ml Methanol bereitet wurde, gelöst und unter Rühren 3 Std. auf 80° erwärmt. Man konzentriert im Wasserstrahlvakuum und versetzt den sirupösen Rückstand unter Eiskühlung mit Eiswasser. Das auskristallisierte Produkt wird filtriert, getrocknet und zweimal aus Essigester-Petroläther umgelöst. Man erhält 2,0 g eines Gemisches von VII und X vom Smp. 230–232°. UV.-Spektrum vgl. ¹⁾.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ Ber. C 57,88 H 4,86 Cl 10,05 OCH_3 26,39%
(352,76) Gef. „ 57,20 „ 4,89 „ 9,88 „ 26,28%

Dünnschichtchromatographische Analyse. Wie bei der Trennung von IVa und IVb angegeben. *rac.*-Griseofulvin (X) läuft wenig weiter als VII. Im UV.-Licht blaue Fluoreszenz bei beiden Verbindungen. Beim Besprühen mit 0,2-proz. Kaliumpermanganat wird nur X als gelber Fleck sichtbar. Auf Grund dieser Analyse besteht das Epimerengemisch aus ca. 60% VII und ca. 40% X.

Zur präparativen Trennung wird 1 g des Epimerengemisches vom Smp. 230–232° in 10 ml Chloroform gelöst und an einer Säule von 75 g Alox (Akt. I) chromatographiert. Es werden Fraktionen von 50 ml gesammelt. Mit den ersten 300 ml Chloroform werden insgesamt 450 mg *rac.*-*epi*-Griseofulvin (VII) vom Smp. 248–250° eluiert. Die nächsten 50 ml eluieren 200 mg eines Epimerengemisches. Mit den nächsten 150 ml werden insgesamt 350 mg *rac.*-Griseofulvin (X) vom Smp. 210–214° erhalten. Dieses Präparat schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther und Sublimieren im Hochvakuum bei 214–216°. UV.-Spektrum vgl. ¹⁾. IR.-Spektrum ($CHCl_3$) siehe Fig. 1. Das Präparat ist im Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem nat. Antibioticum ($KMnO_4$) und verschieden von VII.

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ Ber. C 57,89 H 4,86 Cl 10,05 OCH_3 26,40%
(352,76) Gef. „ 57,71 „ 5,04 „ 10,13 „ 26,40%

2-(2-Methoxy-4-oxo-6-methyl-cyclohexen-(2)-yloxy)-3-chlor-4,6-dimethoxy-benzoesäure (XI). Aus dem Filtrat des Epimerisierungsgemisches erhält man nach dem Ansäuern, Extrahieren mit Essigester und Umlösen aus Methanol 800 mg der Säure XI; Smp. 212–214°. UV.-Maxima bei 233 und 289 $m\mu$ (Schulter), $\epsilon = 18500$ und 3900. Das IR.-Spektrum weist die Carboxylbande bei 5,79 μ auf.

$C_{17}H_{19}O_7Cl$ Ber. C 55,07 H 5,16 Cl 9,56 OCH_3 25,11%
(370,80) Gef. „ 55,40 „ 5,44 „ 9,38 „ 25,16%

Methylester von XI. Mit Diazomethan in Methanollösung bereitet. Smp. 154–156°. UV.-Maxima bei 249 und 286 m μ , ϵ = 24700 und 3730. 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Smp. 178–180°. Das IR.-Spektrum zeigt die Esterbande bei 5,79 μ und die Carbonylbande bei 6,01 μ .

C ₁₈ H ₂₁ O ₇ Cl	Ber. C 56,18	H 5,50	Cl 9,21	OCH ₃ 32,32%
(384,83)	Gef. „ 55,88	„ 5,58	„ 9,44	„ 33,25%

Der Konstitutionsbeweis wird an anderer Stelle geliefert.

B. *Aus IVb.* 5 g IVb vom Smp. 164–165° werden in 400 ml absolutem Methanol gelöst, mit 10 ml einer frisch hergestellten 2N Natriummethylatlösung versetzt und 14 Std. in Stickstoffatmosphäre verrührt. Nach dem Einengen im Wasserstrahlvakuum wird zwischen Wasser und Essigester verteilt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3,5 g neutrale Teile, die beim Stehenlassen in Essigester spontan 600 mg des Dibenzofuranderivates V geben. Smp. und Mischprobe 163–165°. Die sauren Anteile (1,2 g) werden mit Hydrogencarbonatlösung geschüttelt und 0,6 g unlösliche Anteile abgetrennt, die mit Diazomethan veräthert werden. Man erhält 300 mg des Enolmethyläthers von II; Smp. und Mischprobe 219–220°. Die hydrogencarbonatlöslichen Anteile kristallisieren beim Ansäuern mit Salzsäure und geben 250 mg Rohprodukt XIII vom Smp. 234–237°. Daraus erhält man nach dem Umlösen aus Eisessig-Äther 100 mg reine *rac.*-Griseofulvinsäure (XIII) vom Smp. 240–242°; Misch-Smp. mit authentischer Probe (siehe unten) ohne Depression. Bei der Behandlung mit Diazomethan entsteht ein Gemisch von *rac.*-Griseofulvin (X) und *rac.*-Isogriseofulvin (XIV). In der Cyclisierungslösung kann vor dem Aufarbeiten mittels Dünnschichtchromatographie das Ausgangsmaterial IVb nachgewiesen werden.

4. Spaltung von *rac.*-Griseofulvinsäure (XIII) in opt. Antipoden. – *rac.* – *Isogriseofulvin* (XIV). 1,4 g *rac.*-Griseofulvin (X) werden in 300 ml absolutem Methanol gelöst. Man leitet während 4 Std. Chlorwasserstoff ein und engt anschliessend im Wasserstrahlvakuum ein. Man erhält 1,05 g reines *rac.*-Isogriseofulvin (XIV) vom Smp. 216–218°. UV.-Spektrum vgl. 1).

C ₁₇ H ₁₇ O ₆ Cl (352,76)	Ber. C 57,88	H 4,86	Cl 10,05%	Gef. C 57,64	H 5,01	Cl 10,03%
------------------------------------------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

rac.-Griseofulvinsäure (XIII). 2,0 g *rac.*-Isogriseofulvin (XIV) werden in 100 ml Dioxan gelöst. Man gibt 200 ml einer 0,1M Sodalösung zu und kocht 15 Min. unter Rückfluss. Man destilliert das Dioxan im Wasserstrahlvakuum weg, wäscht die sodaalkalische Lösung mit Essigester und Äther, säuert mit Salzsäure an und nimmt in Essigester auf. Man erhält nach dem Trocknen und Einengen 1,6 g des *rac.*-Triketons XIII vom Smp. 240–242°. UV.-Spektrum vgl. 1).

C ₁₆ H ₁₅ O ₆ Cl	Ber. C 56,73	H 4,47	Cl 10,47	OCH ₃ 18,36%
(338,74)	Gef. „ 56,54	„ 4,45	„ 10,23	„ 18,67%

Spaltung von XIII in opt. Antipoden. 1,0 g der *rac.*-Verbindung XIII und 1,13 g Brucindihydrat werden in 50 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen. Dann dekantiert man vom ausgefallenen Öl und löst dieses wiederum unter Erwärmen in 50 ml Wasser. Innerhalb von 10 Tagen scheiden sich aus der wässrigen Lösung 117 mg eines krist. Brucinsalzes ab, das nach dem Umlösen aus Wasser und 12-stdg. Trocknen im Hochvakuum bei 240–245° (unter vorherigem Sintern) schmilzt. $[\alpha]_D^{25} = +131^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol).

C ₁₆ H ₁₅ O ₆ Cl, C ₂₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ , H ₂ O (751,22)	Ber. C 62,35	H 5,77%	Gef. C 61,97	H 5,91%
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Zur Gewinnung des optisch aktiven Triketons löst man das Brucinsalz in 2 ml Eisessig und versetzt mit 10 ml Wasser. Nach kurzem Stehen kristallisieren 13 mg des optisch aktiven Triketons XIII, Smp. 258–260°. Die zur Drehmessung verwendete Probe wurde 12 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet; 3 mg davon wurden in 0,1 ml 0,1N Natronlauge gelöst und mit Methanol auf 2 ml verdünnt. $[\alpha]_D^{25} = +366^\circ \pm 3^\circ$. UV.-Maxima bei 234, 272 (Schulter), 289 und 324 m μ (Schulter), $\epsilon = 16600, 24300, 27400$ und 5250; in alkoholischer 0,01N Natronlauge bei 232 (Schulter), 287 und 325 m μ (Schulter), $\epsilon = 11900, 45800$ und 5520. IR.-Spektrum (KBr) siehe Fig. 2.

C ₁₆ H ₁₅ O ₆ Cl (338,74)	Ber. C 56,73	H 4,47	Cl 10,47%	Gef. C 56,75	H 4,38	Cl 10,24%
------------------------------------------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

Die optisch aktive Verbindung ist nach optischem Drehvermögen, Smp. und Mischprobe, im UV.- und im IR.-Spektrum (in KBr, siehe Fig. 2) identisch mit (+)-Griseofulvinsäure, die aus dem natürlichen Antibioticum hergestellt⁸⁾ und in dieses zurückgeführt worden ist⁸⁾.

5. Zur Konstitution des Nebenproduktes XVII. – *Reduktion mit LiAlH₄.* 1,8 g XVII werden in absolutem Äther mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Nach üblichem Aufarbeiten

erhält man 1,2 g eines Diols, das nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 122–123° schmilzt. Das IR.-Spektrum zeigt die OH-Bande bei 3,01 μ . Es handelt sich um das 2-(1-Hydroxybutyl-3))-3-(2-hydroxyäthyl)-4,6-dimethoxy-7-chlor-benzofuran.

$C_{16}H_{21}O_5Cl$	Ber. C 58,45	H 6,44	Cl 10,78	OCH_3 18,88%
(328,80)	Gef. „ 58,71	„ 6,40	„ 10,67	„ 19,55%

Diacetat. Aus obigem Diol durch Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin. Smp. nach dem Umlösen aus Isopropyläther: 70–71°.

$C_{20}H_{25}O_7Cl$ (412,86)	Ber. C 58,18	H 6,13	Cl 8,59%	Gef. C 58,06	H 6,01	Cl 8,61%
------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Cyclisierung zu 1-Methoxycarbonyl-2-oxo-4-methyl-6-chlor-7,9-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-dibenzofuran (XVI). 3,8 g des Diesters XVII werden in 100 ml absolutem Benzol gelöst, mit 1,5 g Natriummethylat versetzt und 40–50 ml Benzol abdestilliert. Dann kocht man 1 Std. unter Rückfluss, engt ein, versetzt mit Wasser, stellt mit Salzsäure neutral und nimmt in Äther auf. Der Ätherextrakt liefert nach dem Waschen, Einengen und zweimaligem Umlösen aus Essigester 900 mg des Ketoesters XVI vom Smp. 156–157°. UV.-Maximum bei 261 $m\mu$, $\epsilon = 13650$. In 0,01 N alkoholischer Lauge Maxima bei 245 und 292 $m\mu$, $\epsilon = 21100$ und 11000. 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Smp. 218–220°. Das IR.-Spektrum zeigt die Esterbande bei 5,73 μ und die Ketobande bei 5,82 μ .

$C_{17}H_{17}O_6Cl$ (352,76)	Ber. C 57,88	H 4,86	OCH_3 26,39%	Gef. C 58,05	H 4,84	OCH_3 26,50%
------------------------------	--------------	--------	----------------	--------------	--------	----------------

Verseifung und Decarboxylierung von XVI zu V. 500 mg des Ketoesters XVI werden in 25 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 25 ml 20-proz. Salzsäure 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen Neutralteile werden an der 20fachen Menge Alox (Akt. II) chromatographiert. Man erhält 120 mg Benzoleluate, die nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther 90 mg des Ketons V ergeben, das mit dem früher beschriebenen Präparat vom Smp. 163–165° in allen Belangen identisch ist.

Säurespaltung von XVI zu XVII und XVIII. 350 mg des Ketoesters XVI werden in 50 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,25 ml einer 2 N Natriummethylatlösung versetzt. Man verrührt über Nacht unter Stickstoff, engt ein und verteilt zwischen Äther und Wasser. Aus der ätherischen Lösung erhält man nach üblichem Aufarbeiten 10 mg des Diesters XVII (Smp. und Mischprobe 91–92°). Die alkalische Lösung liefert nach dem Ansäuern mit Salzsäure 250 mg der Dicarbonsäure XVIII (Smp. und Mischprobe 215–217°). Auch die IR.-Spektren der so erhaltenen Muster von XVII und XVIII sind mit denjenigen authentischer Vergleichsproben identisch.

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

SUMMARY

The total synthesis of griseofulvin, recently announced in a preliminary communication, is described in detail.

The constitution of by-products isolated during cyclisation of the substituted cumaran IV to racemic epi-griseofulvic acid (VI) and during epimerisation of racemic epi-griseofulvin (VII) to racemic griseofulvin (X) is also established.

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