



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **229 127 A1**4(51) **C 07 D 307/93****AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21)	WP C 07 D / 269 701 4	(22)	21.11.84	(44)	30.10.85
------	-----------------------	------	----------	------	----------

---

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1086 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

(72) Pham, Dinh H., Dr. Dipl.-Chem., VN; Adam, Günter, Prof. Dr. Dipl.-Chem., DD

---

**(54) Verfahren zur Herstellung von 16,17-Dichlor-gibberellinen**

---

(57) Es ist das Ziel der Erfindung, solche Gibberellin-Derivate herzustellen, die eine veränderte biologische Aktivität aufweisen. Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, in die Positionen 16 und 17 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts stereospezifisch Chloratome einzuführen. Erfindungsgemäß wird ein Gibberellin-Derivat mit einer 16,17-Methylen-Gruppierung in einem organischen Lösungsmittel mit Phenyljoddichlorid unter Bestrahlung mit UV- oder sichtbarem Licht umgesetzt.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung von 16,17-Dichlor-gibberellinen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Gibberellin-Derivat mit einer 16,17-Methylen-Gruppierung in einem organischen Lösungsmittel mit Phenyljoddichlorid umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung unter Inertgas durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung unter Bestrahlung mit UV- oder sichtbarem Licht durchführt.
4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel Chloroform oder Aceton verwendet.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 16,17-Dichlor-gibberellinen. Darunter sind Gibberellin-Derivate zu verstehen, die in Position 16 und 17 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts Chloratome besitzen. Dabei ist das ent-Gibberellan-Grundgerüst intakt oder geringfügig verändert (z. B. seco- oder homo-ent-Gibberellan) und gegebenenfalls in verschiedener Weise substituiert.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen als wachstumsregulatorisch wirksame Substanzen biologisches Interesse und praktische Bedeutung zur Steuerung von gibberellinregulierten Wachstums- und Entwicklungsprozessen und für die Entwicklung neuer Wachstumsregulatoren für Land-, Garten- und Forstwirtschaft. Sie dienen außerdem als Ausgangsstoffe für die Synthese weiterer strukturmodifizierter Gibberelline.

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Natürlich vorkommende Diterpenoide mit ent-Gibberellan-Grundgerüst (Gibberelline) besitzen als Phytohormone multipler Wirkung große biologische Bedeutung. Es ist bekannt, daß eine Strukturmodifikation solcher Gibberelline zu Verbindungen mit veränderter biologischer Aktivität führt.

Beispielsweise zeigen Desoxygibberellin C, Pseudogibberellin A<sub>1</sub>, Homogibberellin A<sub>3</sub> sowie bestimmte fluorierte Vertreter gibberellin antagonistische Eigenschaften. Zahlreiche weitere strukturmodifizierte Gibberelline wurden auf partial- bzw. totalsynthetischem Wege dargestellt und auf ihre biologische Aktivität geprüft, darunter auch im Ring D modifizierte Vertreter. So wurden z. B., ausgehend von Gibberellin C bzw. dem entsprechenden Methylester, durch Kondensation mit primären Aminen zu Azomethinen und nachfolgende NaBH<sub>4</sub>-Reduktion Gibberelline mit sekundärer 16-Amino-Gruppierung synthetisiert (G. ADAM, PH. D. HUNG, DDR-Patentschrift 113220, C 07 d 5/06). Außerdem wurde aus Gibberellinsäure durch Umsetzung mit Pyridiniumperbomid in Pyridin 16,17-Dibrom-gibberellinsäure hergestellt (E. HÖHNE, G. SCHNEIDER, K. SCHREIBER, J. prakt. Chem. **312**, 816 [1970]). Es ist bisher noch kein Verfahren zur Herstellung von Gibberellin-Derivaten bekannt, die in den Positionen 16 und 17 Chloratome besitzen.

**Ziel der Erfindung**

Es ist das Ziel der Erfindung, Gibberellin-Derivate, die infolge einer Strukturmodifikation eine veränderte Gibberellinwirksamkeit besitzen, sowohl für die praktische Anwendung im Bereich pflanzlicher Wachstums- und Entwicklungsregulatoren als auch für die Forschung bereitzustellen.

**Darlegung des Wesens der Erfindung**

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Gibberellin-Derivate herzustellen, die in den Positionen 16 und 17 des ent-Gibberellan-Grundgerüsts Chloratome besitzen.

Erfindungsgemäß wird ein Gibberellin-Derivat mit einer 16,17-Methylen-Gruppierung in einem organischen Lösungsmittel mit Phenyljoddichlorid umgesetzt. Es ist zweckmäßig, dabei unter Inertgas, z. B. Argon, unter Bestrahlung mit UV- oder sichtbarem Licht zu arbeiten.

Für das erfindungsgemäße Verfahren sind verschiedenartige organische Lösungsmittel verwendbar, z. B. Chloroform, Aceton, Ether oder Benzen. Die Reaktionstemperatur kann in einem weiten Bereich variiert werden. Vorzugsweise arbeitet man bei Raumtemperatur.

Die Isolierung der hergestellten 16,17-Dichlor-gibberelline erfolgt nach bekannten Methoden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie und Umkristallisation gereinigt. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die stereospezifische Einführung von Chloratomen in die Positionen 16S, 17 des Gibberellinmoleküles unter Erhalt aller anderen für die biologische Wirkung essentiellen funktionellen Gruppen. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen infolge ihrer modifizierten Struktur eine veränderte Gibberellinwirksamkeit. Dadurch sind sie sowohl für die praktische Anwendung im Bereich pflanzlicher Wachstums- und Entwicklungsregulatoren als auch für die biochemische Forschung von Interesse. Die Erfindung wird durch die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

**Ausführungsbeispiele****Beispiel 1****16S,17-Dichlor-gibberellin A<sub>3</sub> (3)**

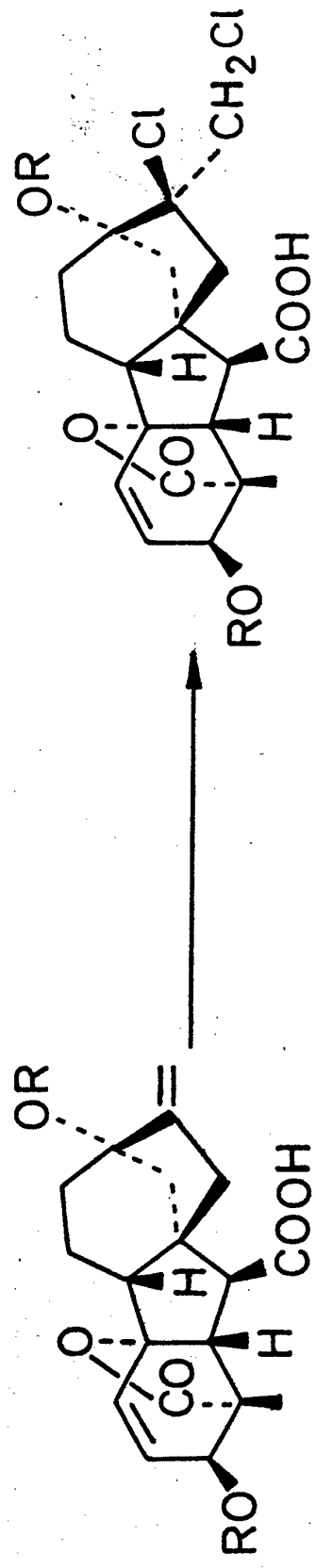
250 mg Gibberellin A<sub>3</sub> (1) und 400 mg frischdargestellten Phenyljoddichlorid werden in 50 ml Aceton in einem Pyrexkolben gelöst und unter Durchleiten von Argon mit einer 200-W-Lampe 3 Std. bestrahlt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand an die doppelte Menge Kieselgel Woelm gebunden und an 7,5 g Kieselgel Woelm chromatographiert. Es wird mit Benzen und steigenden Anteilen Essigsäureethylester eluiert. Die Rückstände der Fraktionen 19–36 (Benzen/Essigsäureethylester 8:2 v/v) liefern 183 mg (67%) 3, das aus Aceton/Hexan kristallisiert:  
Schmp.: 170–173°C,  $[\alpha]_D^{21} +48,3^\circ$  (c = 0,272, Aceton). IR (Nujol): 1720 (Carbonyl), 1775 ( $\gamma$ -Lacton), 3450 cm<sup>-1</sup> (OH). MS: m/z 380 (M<sup>+</sup>-HCl). NMR (200 MHz, Ac-D<sub>6</sub>): 1,2 (s, 18-H<sub>3</sub>), 2,69 (d, J = 10 Hz, 6-H), 3,18 (d, J = 10 Hz, 5-H), 9,97 und 4,09 (2xd, J = 13, 17-H<sub>2</sub>), 4,05 (d, J = 4 Hz, 3-H), 5,88 (dd, J = 4 Hz, J' = 8 Hz, 2-H), 6,33 ( $\delta$ ) ppm (d, 8 Hz, 1-H).

## Beispiel 2

### 16S,17-Dichlor-diacetylgibberellin A<sub>3</sub> (4)

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 aus Diacetylgibberellin A<sub>3</sub> (2) in Chloroform (60% Ausbeute). 16S, 17-Dichlor-diacetylgibberellin kristallisiert aus Chloroform/Hexan: Schmp. 205–208°C,  $[\alpha]_D^{25} +86.7^\circ$  (c = 0,438, Chloroform). IR (Nujol): 1725 (Carbonyl), 1750 ( $\gamma$ -Lacton), 3200 cm<sup>-1</sup> (Carboxyl OH). MS: m/z 499 (M<sup>-1</sup>), 464 (m<sup>-HCL</sup>). NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,19 (s, 18-H<sub>3</sub>), 2,06 (s, CH<sub>3</sub>COO), 2,12 (s, CH<sub>3</sub>COO), 2,81 (d, J = 10 Hz, 6-H), 3,27 (d, J = 10 Hz, 5-H), 4,07 und 4,22 (2×d, J = 13 Hz, 17-H<sub>2</sub>), 5,34 (d, J = 4 Hz, 3-H), 5,90 (dd, J = 4 Hz, J' = 10 Hz, 2-H), 6,37 ( $\delta$ ) ppm (d, J = 10 Hz, 1-H).

Formeln zu den Beispielen



1: R = H  
2: R = Ac

3: R = H  
4: R = Ac