

Untersuchungen über Verbindungen mit Berban-Gerüst, IV¹⁾

Über die Herstellung von halogenierten Despyrroloyohimbon-Derivaten mit prostaglandinartiger und prostaglandin-antagonistischer Wirkung

Lajos Szabó, István Tóth, László Tőke, Pál Kolonits und Csaba Szántay*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest, Ungarn,
Gellért tér 4, H-1111-Budapest

Eingegangen am 24. Februar 1976

Die Halogenierung von Despyrroloyohimbon-Derivaten verschiedener Konfiguration (1a–d, 2a–c, 3a–c) wurde untersucht, um brauchbare Intermediärprodukte zur Synthese von Despyrrolloreserpinen zu gewinnen. Die Isomerisierung von Primärprodukten (9a–e, 10b und 11a, c, e) zu γ -Brom-Derivaten (9f–j, 10g und 11f, h, j) wurde studiert.

Investigation on the Chemistry of Berbans, IV¹⁾

Synthesis of Halogen Containing Depyrroloyohimbon Derivatives with PG-like and PG-antagonistic Effect

Halogenation of depyrroloyohimbon derivatives of different configurations (1a–d, 2a–c, 3a–c) was investigated in order to obtain useful intermediates for the synthesis of depyrrolloreserpines. The isomerisation of the primer products (9a–e, 10b and 11a, c, e) to γ -bromo derivatives (9f–j, 10g and 11f, h, j) was also studied.

Despyrroloyohimbinon-Derivate verschiedener Konfiguration 1a–d, 2a–c und 3a–c lassen sich regiospezifisch synthetisieren^{1–3)}. Wir begannen jetzt die Untersuchung der Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen, um ein entsprechend substituiertes Gerüstsystem zu gewinnen, aus welchem die neue Synthese der Despyrrolloreserpin-Derivate zu realisieren ist. Im Laufe dieser Untersuchungen wurde vor allem das Verhalten der Verbindungen 1a–d mit Alloberbangerüst, ferner des mittels Hydrolyse und Decarboxylierung von 1a und 1b gewinnbaren Berbanons 1g gegenüber Halogenierungsmitteln studiert.

A) Halogenierung der Ketone 1g und 1a mit Kupfer(II)-halogeniden und NBS

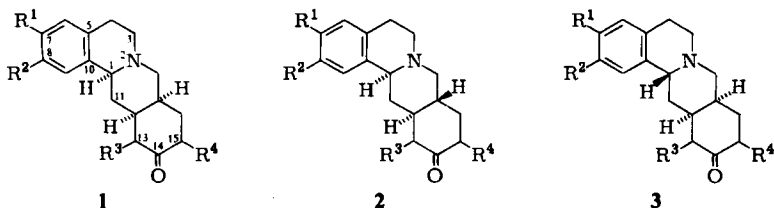
Die Reaktion von 1g mit elementarem Brom führte nicht zu einem einheitlichen, gut isolierbaren Produkt. Im Laufe der Reaktion war nämlich außer der α -Bromierung

¹⁾ III. Mittel.: L. Szabó, I. Tóth, K. Honty, L. Tőke, J. Tamás und Cs. Szántay, Chem. Ber. 109, 1724 (1976).

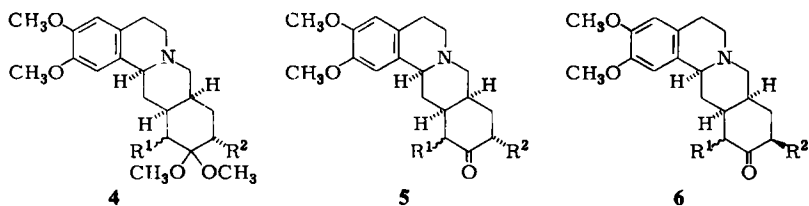
²⁾ L. Szabó, K. Honty, L. Tőke, I. Tóth und Cs. Szántay, Chem. Ber. 105, 3215 (1972).

³⁾ L. Szabó, K. Honty, L. Tőke und Cs. Szántay, Chem. Ber. 105, 3231 (1972).

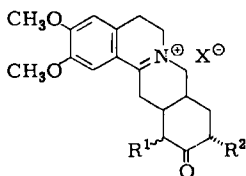
auch Oxidation der CH-N-Gruppierung sowie Bromierung des aromatischen Ringes zu beobachten. Wurde das Hydrochlorid von **1g** in der aus der Literatur bekannten Weise^{4a-c)} in heißem Methanol mit Kupfer(II)-halogeniden umgesetzt, so konnten die Halogenacetale **4a, b** mit guter Ausbeute isoliert werden. Nach Untersuchungen von Corey^{5a, b)} und später anderer Autoren^{5c-g)} bildet sich in der kinetisch gelenkten Bromierung von Cyclohexanon-Derivaten als Hauptprodukt das axiale Bromderivat.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1, 2, 3a	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H
b	OCH ₃	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃
c	-O-CH ₂ -O-		CO ₂ CH ₃	H
d	-O-CH ₂ -O-		H	CO ₂ CH ₃
e	OCH ₃	OCH ₃	CN	H
f	OCH ₃	OCH ₃	H	CN
g	OCH ₃	OCH ₃	H	H
h	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	-N



	R ¹	R ²	X ⁻
4-7a	H	Cl	
b	H	Br	Br ⁻
c	Br	H	
d	H	H	ClO ₄ ⁻



7

⁴⁾ ^{4a)} A. Lorenzini und Ch. Walling, *J. Org. Chem.* **32**, 4008 (1967). — ^{4b)} W. C. Baird jr. und J. H. Surridge, ebenda **35**, 3436 (1970). — ^{4c)} W. Fort, ebenda **26**, 765 (1961).

⁵⁾ ^{5a)} E. J. Corey, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 2301, 4832 (1953); **76**, 175 (1954); *Experientia* **9**, 329 (1953). — ^{5b)} E. J. Corey und R. A. Sneed, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 6269 (1956). — ^{5c)} R. Villotti, H. J. Ringold und C. Djerassi, ebenda **82**, 5693 (1960). — ^{5d)} J. Valls und E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. France* **1961**, 758. — ^{5e)} L. F. Fieser und M. Fieser, *Steroids*, S. 280, Reinhold Publishing Corp. New York 1959. — ^{5f)} E. L. Eliel und F. W. Nader, *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 584 (1970). — ^{5g)} Ph. L. Stotter und K. A. Hill, *J. Org. Chem.* **38**, 2576 (1973).

Unsere Untersuchungen zeigten, daß sich das Halogenatom in **4a, b** an C-15 befindet und im Einklang mit Daten der Literatur die axiale Stellung einnimmt. Um dies zu beweisen, wurden die Acetale **4a, b** unter milden Bedingungen, in verdünnter Salzsäure bzw. in verdünntem Bromwasserstoff, hydrolysiert, wobei sich als Primärprodukte die Ketone **5a, b** mit axialem Halogen bildeten. Wenn die Hydrolyse bei höherer Temperatur erfolgte, gelangten wir zu einem Gleichgewichtsgemisch (**5a, b** \rightleftharpoons **6a, b**), aus dem als Hauptprodukt die äquatorialen Epimeren **6a, b** isoliert werden konnten. Natürlich wurde auch dann ein Gleichgewichtsgemisch der selben Zusammensetzung erhalten, wenn wir die Lösung von reinem **5a, b** bzw. **6a, b** in verdünnter Säure erhitzten.

Die Literatur berichtet über mehrere Methoden zur Bestimmung der sterischen Stellung des Halogenatoms in α -Halogen-Cyclohexanonderivaten. Cummins und Mitarbeiter⁶⁾ beobachteten, daß die Carbonylgruppe von Ketonen mit axialem Halogen im IR bei niedrigeren Frequenzen erscheint als die der entsprechenden äquatorialen Halogenverbindungen. Während der äquatoriale Halogensubstituent eine Frequenzverschiebung von etwa $15-25\text{ cm}^{-1}$ verursacht, bewirkt das axiale Halogen eine Änderung von -3 bis $+9\text{ cm}^{-1}$.

Tab. 1. IR-Daten der Carbonylgruppe und ¹H-NMR-Signale (δ -Werte) von 15-H der Halogenketone **1g, 5a, b** und **6a, b**

Verbindung	IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}} [\text{cm}^{-1}]$	NMR (CDCl ₃)	
		$\delta(\text{ppm})$	$ J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}} \text{ Hz}$
1g	1712	—	—
5a	1708	4.15	5.9
5b	1705	4.30	5.9
6a	1722	4.72	18.6
6b	1722	4.80	19.2

Aus den Daten der Tab. 1 ist ersichtlich, daß das äquatoriale Halogenatom in den Spektren von **6a** und **b** eine Frequenzverschiebung von 10 cm^{-1} verursacht. Im Falle der axialen Halogenverbindungen **5a** und **b** ändern sich die Carbonyl-Frequenzen um -4 bzw. -7 cm^{-1} , verglichen mit dem unsubstituierten **1g**.

Das NMR-Spektrum der Verbindungen bestätigt ebenfalls die oben vorgeschlagene Stereochemie der Halogenketone **5a, b** und **6a, b**. Cuvelier und Mitarbeiter⁷⁾ fanden, daß im Falle von Halogen-cyclohexanonen und Halogendecalonen der das Halogenatom tragende Molekülteil ein ABX-System bildet, in dessen X-Teil die meßbaren $|J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}|$ -Werte die axiale bzw. äquatoriale Orientierung des Halogenatoms gut anzeigen. (Im Falle von axialem Halogen wurde $|J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}| = 5.9\text{ Hz}$, im Falle äquatorialer Halogen-Orientierung $|J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}| = 18.8\text{ Hz}$ gefunden.) Die Daten in Tab. 1 unterstützen in allem die angegebene Stereostruktur von **5a, b** und **6a, b**.

Um die Stellung des Halogens an C-15 zu beweisen, wurde das Bromketon **6b** in DMF bei 120°C mit einem Gemisch von Kupfer(II)-cyanid und Kaliumcyanid umgesetzt⁸⁾, wobei das Ketonitril **1f** von bereits bekannter Konstitution³⁾ erhalten wurde.

⁶⁾ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, Conformational Analysis, S. 460, Interscience Publ., New York, London, Sydney 1965.

⁷⁾ C. Cuvelier, R. Ottinger und J. Reisse, Tetrahedron Lett. 1972, 277.

⁸⁾ P. Kurtz in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 8, S. 252, 290, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

Die mit dem Berbanon **1g** unternommenen Halogenierungsreaktionen beweisen, daß von den beiden der Carbonylgruppe benachbarten Methylengruppen CH_2 -15 die reaktionsfähigere ist.

Wir beobachteten eine mit guter Ausbeute ablaufende exotherme Reaktion, wenn die Lösung von **1g** in Chloroform mit zwei Äquivalenten NBS umgesetzt wurde. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des nach einigen Minuten auskristallisierenden Iminiumsalzes **7b** zeigten, daß außer der Bromierung an C-15 auch eine Dehydrierung der $\text{CH}-\text{N}$ -Gruppierung stattfand (IR: 1622, 1560 cm^{-1}). Die sterische Stellung des eintretenden Bromatoms bewiesen wir durch Oxidation des axialen Bromketons **5b** mit einem Äquivalent NBS, wobei ein mit **7b** in allen Eigenschaften übereinstimmendes Produkt erhalten wurde. Diese Reaktion war jedoch zur Herstellung der Bromketone **5b** bzw. **6b** nicht geeignet, da sich im Laufe der katalytischen Hydrierung von **7b** eine sehr schnelle reduktive Dehalogenierung abspielte. Die Konstitution des nach der katalytischen Hydrierung isolierten **7d** wies darauf hin, daß diese Reaktion ohne Reduktion der Doppelbindung $\text{C}=\text{N}$ auch selektiv durchzuführen ist.

Schließlich wurde die Verwendbarkeit der Kupfer(II)-halogenide zur Halogenierung des Keto-carbonsäureesters **1a** untersucht. Obwohl **1a** mit Kupfer(II)-chlorid zu etwa 40% das Chlorderivat lieferte, war mit Kupfer(II)-bromid das Bromderivat **9f** – vermutlich wegen Schädigung anderer Molekülstellen infolge der energischeren Oxidationswirkung des Kupfer(II)-bromids^{4c)} – nur zu 17% isolierbar. Die in der Reaktion gewonnenen Halogenderivate **9f** und **9l** liegen laut IR und NMR sowohl in festem Zustand wie auch in Lösung ausschließlich in der Enolform vor [IR: 1660 (CO_2CH_3 konj.), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12.50$ (enol. OH)], ferner erscheinen im NMR die zwei aromatischen Protonen isoliert, mit einer Intensität von zwei Protonen. Aufgrund all dieser Befunde ließ sich die Stellung des Halogenatoms eindeutig festlegen. Die Orientierung der Halogenatome konnte mit Hilfe der später diskutierten Reaktionen bewiesen werden.

B) Bromierung des aus Keton **1a** gewinnbaren Enamins **8**

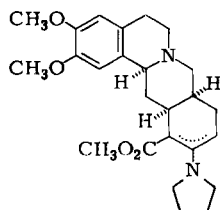
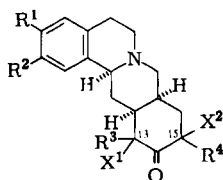
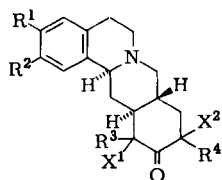
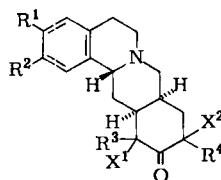
Wie aus der Literatur^{9a-c)} bekannt ist, können die aus Ketonen gewinnbaren Enamine in mehreren Fällen selektiv bromiert werden, ohne daß dabei andere empfindliche funktionelle Gruppen des Moleküls angegriffen werden. Um die CH_2 -15-Gruppe von **1a** zu aktivieren und die Bromierung des aromatischen Ringes zu vermeiden, wurde die Verbindung **1a** in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure mit Pyrrolidin gekocht und das sich bildende Wasser azeotrop abdestilliert. Das mit guter Ausbeute erhaltene Enamin **8** wurde isoliert (Elementaranalyse, IR) und in Chloroform/Methanol mit elementarem Brom bei -20°C umgesetzt. Durch präparative Dünnschichtchromatographie konnte das Bromderivat **9f** zu etwa 30% isoliert werden.

Nebenprodukt der Reaktion (mit etwa 25%) war das Amin **1h**. Seine Konstitution folgt aus der im Massenspektrum beobachteten Molekülmasse und den Hauptfragmenten. Die im IR bei 1735 und 1645 cm^{-1} beobachteten Absorptionsbanden sowie die bräunlichrote Farbreaktion mit FeCl_3 weisen auf ein Gemisch von Keto- und Enolform hin.

⁹⁾ ^{9a)} A. G. Cook, Enamines, S. 415, Inc. M. Dekker, New York, London 1969. – ^{9b)} R. L. Peterson, J. L. Johnson, R. P. Holysz und A. C. Ott, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1115 (1957). – ^{9c)} M. E. Kuehne, ebenda **83**, 1492 (1961).

Zur Sicherung der Konstitution des Nebenprodukts wurde die Bromverbindung **9f** in Dichlormethan mit Pyrrolidin umgesetzt, wobei aus dem Reaktionsgemisch **1h** zu etwa 22% isoliert werden konnte.

Die geschilderten Halogenierungsreaktionen von **1a** führten zwar zu den gewünschten Verbindungen (**9f** und **9l**), doch waren sie wegen der niedrigen Ausbeuten nicht sehr geeignet, das Zwischenprodukt des Despyrrolloreserpins herzustellen.

**8****9****10****11**

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	X ²
9-11a	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	Br	H
b	OCH ₃	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	Br
c		-O-CH ₂ -O-	CO ₂ CH ₃	H	Br	H
d		-O-CH ₂ -O-	H	CO ₂ CH ₃	H	Br
e	OCH ₃	OCH ₃	CN	H	Br	H
f	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	Br
g	OCH ₃	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	Br	H
h		-O-CH ₂ -O-	CO ₂ CH ₃	H	H	Br
i		-O-CH ₂ -O-	H	CO ₂ CH ₃	Br	H
j	OCH ₃	OCH ₃	CN	H	H	Br
k	OCH ₃	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	Cl
l	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	Cl

C) Die α -Bromierung der Ketocarbonsäure-Derivate **1a**—**e**, **2b** und **3a**, **c**, **e** und deren Isomerisierung zu den γ -Bromderivaten

Wie bekannt, können β -Ketocarbonsäureester sowie Ketone mit elementarem Brom mit guter Ausbeute in α -Stellung bromiert werden^{10a-f}. Es wurde auch beobachtet, daß die

¹⁰⁾ ^{10a)} F. Kröhnke und H. Timmler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 614, 921 (1936). — ^{10b)} D. F. Tavers, W. I. O'Sullivan und C. R. Hauser, J. Org. Chem. **27**, 1251 (1962). — ^{10c)} E. W. Warnhoff, ebenda **28**, 887 (1963). — ^{10d)} M. D. Mehta, D. Miller und D. J. D. Tidy, J. Chem. Soc. **1963**, 4614. — ^{10e)} N. Schamp und H. De Pooter, Bull. Soc. Chim. Belges **75**, 391 (1966). — ^{10f)} C. W. P. Crowne, R. M. Evans, G. F. H. Green und A. G. Long, J. Chem. Soc. **1956**, 4351.

so erhaltenen α -Bromderivate in Essigsäurelösung bei Einwirkung von Bromwasserstoff als spezifischem Katalysator leicht in γ - bzw. α' -Bromderivate umgewandelt werden können.

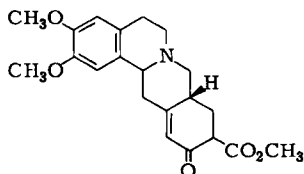
Wir fanden, daß die Verbindungen **1a–e**, **2b** und **3a, c, e** in Eisessig zwischen 0 und 15°C mit ausgezeichneter Ausbeute in die α -Bromderivate **9a–e**, **10b** bzw. **11a, c, e** umgewandelt werden können, ohne daß dabei eine Bromierung des aromatischen Kerns oder die Oxidation der CH–N-Gruppierung eintritt.

Die über C/D-*trans*-Ringverknüpfung verfügende Verbindung **2a** wurde in α -Stellung nicht bromiert, da sie wegen des zwischen CH-11- und der Methoxycarbonylgruppe auftretenden *peri*-Effektes in Richtung der Estergruppe nicht enolisiert werden kann. Wie aus dem IR-Spektrum ersichtlich, fand im Falle von **2a** bei Einwirkung von elementarem Brom Oxidation der CH–N-Gruppierung statt (IR: 1642, 1565 cm^{-1}).

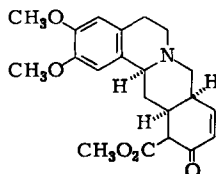
Die Hydrobromide der bei tiefen Temperaturen in den Bromierungsreaktionen gebildeten α -Bromverbindungen (**9a–e**, **10b** und **11a, c, e**) scheiden sich aus der essigsäuren Lösung aus und können leicht isoliert werden. Wird das kristalline Reaktionsgemisch, das in katalytischen Mengen stets Bromwasserstoff enthält, 3 h auf 100–110°C gehalten, so lösen sich die Hydrobromide der primär gebildeten α -Bromverbindungen auf und noch in der Hitze beginnt die Ausscheidung der Salze der γ -Bromverbindungen (**9f–j**, **10g**, **11f, h, j**). Die nach Abkühlung des Reaktionsgemisches isolierten Salze können – auf die Ausgangsverbindungen **1a–e**, **2b** und **3a, c, e** berechnet – mit Ausbeuten von 60–95% gewonnen werden.

Die Umwandlung erfolgt stereospezifisch; in jedem Falle wurde ein Produkt gewonnen, das in γ -Stellung axiales Brom enthält. Die isolierten γ -Bromverbindungen liegen sowohl in festem Zustand wie auch in Lösung in der Enolform vor.

Wir fanden, daß das Primärprodukt der unter milden Bedingungen vorgenommenen Hydrolyse und Decarboxylierung von **9f** Bromketon **5b** mit axialem Bromatom war. Wurde die Decarboxylierung mit Bromwasserstoff bei höherer Temperatur vorgenommen, so gelangten wir zu dem Gleichgewichtsgemisch **5b** \rightleftharpoons **6b**. All dies beweist, daß das Bromatom in **9f** die axiale Stellung einnimmt. Zur Unterstützung dieses Befundes wurden weitere Beweise erbracht. Bei Erwärmung mit Lithiumbromid in DMF wandelte sich **9f** mit guter Ausbeute in den ungesättigten Ketoester **13** um¹⁾, dessen Konstitution durch IR, NMR und MS bewiesen wurde. Hier sei angemerkt, daß im Falle **9g** das zu 12-H *cis*-ständige axiale Bromatom unter ähnlichen Bedingungen nicht eliminiert werden konnte.



12



13

Die Hydrolyse und Decarboxylierung von **9g** mit Bromwasserstoff führte zu überraschenden Resultaten. Statt der erwarteten Halogenketone **5c** bzw. **6c** wurde das bereits diskutierte Gleichgewichtsgemisch von **5b** und **6b** erhalten. Im Laufe der Reaktion konnte

neben **5b** und **6b** eine bedeutende Menge des Berbanons **1g** isoliert werden. All dies kann derart gedeutet werden, daß bei Einwirkung von Bromwasserstoff zuerst reduktive Dehalogenierung stattfindet; sodann wird das als Produkt der Hydrolyse und Decarboxylierung gebildete **1g** an C-15 durch das gebildete elementare Brom erneut bromiert, um das thermodynamisch begünstigte Produkt zu liefern. Die Bildung von **5b** und **6b**, die im Laufe der mit Bromwasserstoff vorgenommenen Hydrolyse und Decarboxylierung von **9b** isoliert werden, kann ähnlich gedeutet werden.

D) Mechanismus der $\alpha \rightarrow \gamma$ -Isomerisierung der Bromverbindungen

Literaturangaben über die im vorangehenden Abschnitt diskutierte Isomerisierungsreaktion sind ziemlich widersprechend. *Inhoffen* und *Zühldorff*¹¹⁾ beobachteten im Falle von 2,2-Dibromketonen eine ähnliche Umwandlung, die sie als eine intramolekulare Allylumlagerung der Enolform deuteten, vgl. l. c.¹²⁾ *Crowne* und Mitarbeiter^{10f, 13)} sind der Ansicht, daß die Umwandlung von 2,2-Dibromcholestan-3-on zu der $2\alpha,4\alpha$ -Dibromverbindung tatsächlich ein intermolekularer Vorgang ist, in dessen Verlauf sich auf Einwirkung des vorhandenen Bromwasserstoffs eine Debromierung und sodann eine Wiederbromierung abspielt. Ähnliche Beobachtungen sind auch in der Arbeit von *Schamp* und *De Pooter*^{10e)} zu finden. Unsere Untersuchungen an den halogenierten Ketoestern stützen den letzteren Mechanismus. Die in der kinetisch gelenkten Phase sich bildenden α -Bromderivate **9a–e**, **10b** bzw. **11a, c, e** wandelten sich nur in Gegenwart von Bromwasserstoff in die thermodynamisch stabileren γ -Bromderivate **9f–j**, **10g** bzw. **11f, h, j** um. Die freien Basen konnten in Essigsäure oder in Gegenwart von Perchlorsäure ohne Isomerisierung erwärmt werden. Eine Umwandlung war auch dann nicht zu beobachten, wenn das aus **1b** mit Sulfurylchlorid gewonnene Chlorderivat **9k** in Eisessig erwärmt wurde.

Tavers und Mitarbeiter^{10b)} beobachteten, daß 3-Bromacetylaceton aktives Halogen enthält, d. h. in Eisessig aus Kaliumjodid Jod freisetzt, während 1-Bromacetylaceton unter ähnlichen Umständen mit Kaliumjodid nicht reagiert. Die obigen Autoren fanden, daß die 3-Bromverbindung bei Einwirkung von Bromwasserstoff zur 1-Bromverbindung isomerisiert werden kann. Wir fanden, daß die α -Bromderivate **9a–e**, **10b** und **11a, c, e** eine positive aktive Halogenreaktion geben, während die isomerisierten Produkte (**9f–j**, **10g**, **11f, h, j**) in essigsaurer Lösung mit Kaliumjodid nicht reagieren.

Der intermolekulare Charakter der von uns beobachteten Umwandlung konnte durch einfache Kreuzreaktion bewiesen werden, wobei als Modell der Ketoester **1c** und als Reaktant das α -Bromderivat **9b** gewählt wurden. Unsere Wahl fiel auf diese zwei im aromatischen Ring unterschiedlich substituierten Verbindungen, weil der R_F -Wert des Produktes der intermolekularen Reaktion **9h** stark vom R_F -Wert des Produktes einer intramolekularen Reaktion **9g** abweicht. Der Ketoester **1c** wurde in Eisessig in Gegenwart einer katalytischen Menge Bromwasserstoff mit dem α -Bromketoester **9b** umgesetzt, wobei als Hauptprodukt die in der intermolekularen Reaktion entstandene γ -Bromver-

¹¹⁾ H. H. *Inhoffen* und G. *Zühldorff*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **76**, 233 (1943).

¹²⁾ Vgl. P. *Metzger*, A. *Casadevall* und E. *Casadevall*, Tetrahedron **31**, 469 (1975).

¹³⁾ D. N. *Kirk* und M. P. *Hartshorn*, Steroid Reaction Mechanismus, S. 385. Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York 1968.

bindung **9h** erhalten wurde. Aus dem Reaktionsgemisch war auch der Ketoester **1b** isolierbar, was die Dehalogenierung bei Einwirkung des Bromwasserstoffs bestätigt.

Über die Umwandlung der mit ausgezeichneter Ausbeute gewinnbaren Halogenverbindungen **9f, g** in Hydroxyverbindungen und die neue Synthese der Despyrroloreserpin-Derivate wird in weiteren Mitteilungen berichtet werden.

E) Pharmakologische Wirkungen

Die Halogenberban-Derivate wurden von Gy. Cseh¹⁴⁾ pharmakologisch untersucht. Diese Untersuchungen haben interessante Wirkungen auf den glatten Muskel aufgedeckt. Die Bromverbindung **10b** z. B. kontrahiert spezifisch den Uterus noch in der Konzentration 10^{-7} mol/Liter, ohne Wirkung auf die glatten Muskeln von Magen oder Darm.

Die uterus-kontrahierenden Verbindungen (**9b, 10b, 9d, 9i**) zeigten *in vitro* hemmende Wirkung auf das Enzym Prostaglandin-15-Dehydrogenase, bei **9i** konnte man sogar Aktivierung von Prostaglandin-Synthetase feststellen.

Die Strukturisomeren (**9f, 9g** und **10g**), die solche enzym-hemmende Wirkung nicht zeigten, verminderten bzw. behinderten dagegen die kontrahierende Wirkung von $\text{PGF}_2\alpha$ bei glatten Muskeln.

So erwies sich, daß einige Halogenberbane sich strukturabhängig „PG-ähnlich“ oder „PG-antagonistisch“ verhalten können. Die Einzelheiten werden später veröffentlicht werden.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, für die Ausführung der Mikroanalysen Frau I. Balogh, für die technische Hilfe Fräulein É. Übelhart sowie für die Unterstützung dieser Arbeit der Ungarischen Akademie der Wissenschaften und den Pharmazeutischen und Chemischen Werken Chinoin zu danken.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 421 bzw. Spektrumom 2000. ¹H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12/60 MHz, TMS innerer Standard. Massenspektren: AEI MS 902 Instrument, 70 eV. Dünnschichtchromatographie (DC): inaktives Kieselgel G (Merck): die Flecken wurden mit Jod entwickelt. Präparative Dünnschichtchromatographie (präp. SC): Kieselgel PF_{254 + 366} (Merck).

1. *15 α -Chlor-7,8-dimethoxy-alloberban-14-on-dimethylacetal (4a)*: Die Lösung von 1.50 g (4.26 mmol) **1g** · HCl³⁾ in 35 ml Methanol wurde mit 3.00 g (22.4 mmol) Kupfer(II)-chlorid 16 h gekocht. Nach Abdampfen des Solvens versetzte man den Rückstand mit 20 ml Wasser, alkalisierte mit konz. Ammoniak und extrahierte mit Äther. Die Ätherphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Umlösen aus Methanol Ausb. 0.90 g (53%), Schmp. 174°C.

IR (KBr): 2780, 2765, 2740 (Bohlmann-Bande), 1605 cm^{-1} (aromat.). — ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 6.65, 6.52 ppm (2H, s, aromat. H), 4.25 (1H, t, 15-H), 3.80 (6H, s, aromat. OCH_3), 3.18, 3.10 (6H, s, 14- OCH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClNO}_4$ (395.9) Ber. C 63.70 H 7.63 Cl 8.95 N 3.53
Gef. C 63.50 H 7.57 Cl 9.16 N 3.57

2. *15 α -Brom-7,8-dimethoxy-alloberban-14-on-dimethylacetal (4b)*: Die Lösung von 0.20 g (0.56 mmol) **1g** · HCl in 6 ml Methanol wurde mit 0.40 g (1.78 mmol) Kupfer(II)-bromid 15 h gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, mit konz. Ammoniak alkalisiert und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 0.10 g (40%), Schmp. 148–150°C.

¹⁴⁾ Gy. Cseh, Forschungsinstitut für Pharmazeutische Industrie Budapest, Ungarn.

IR (KBr): 2780, 2750 (Bohlmann-Bande), 1610 cm^{-1} (aromat.). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.60$, 6.58 ppm (2H, s, aromat. H), 4.32 (1H, t, 15-H), 3.82 (6H, s, aromat. OCH_3), 3.20, 3.12 (6H, s, 14- OCH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BrNO}_4$ (440.3) Ber. C 57.27 H 6.86 Br 18.14 N 3.18
Gef. C 57.12 H 6.60 Br 17.70 N 3.22

3. 15 α -Chlor-7,8-dimethoxy-14-oxo-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**9i**): Die Lösung von 0.20 g (0.48 mmol) **1a** · HCl in 25 ml Methanol wurde mit 0.34 g (2.54 mmol) Kupfer(II)-chlorid 12 h gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 84 mg (41 %), Schmp. 144 °C.

IR (KBr): 2820, 2750 (Bohlmann-Bande), 1660 (CO_2CH_3 konj.), 1615 cm^{-1} (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12.50$ ppm (1H, s, enol. OH), 6.70, 6.63 (2H, s, aromat. H), 4.60 (1H, t, 15-H), 3.96, 3.90 (9H, s, OCH_3 , CO_2CH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$ (416.8) Ber. C 60.50 H 6.28 N 3.36 Gef. C 60.32 H 6.40 N 3.25

4. 15 α -Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**9f**)

a) Die Lösung von 0.50 g (1.22 mmol) **1a** · HCl in 30 ml Methanol wurde mit 1.12 g (5.0 mmol) Kupfer(II)-bromid 15 h gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Rückstand durch präp. SC (Benzol/Methanol 14 : 3; Eluieren mit Äther) gereinigt. Das Produkt mit größerem R_F -Wert wurde aus Methanol umkristallisiert: 0.11 g (17 %), Schmp. 195 °C.

IR (KBr): 2795, 2735, 2715 (Bohlmann-Bande), 1640 (CO_2CH_3 konj.), 1610 cm^{-1} (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12.15$ ppm (1H, s, enol. OH), 6.70, 6.63 (2H, s, aromat. H), 4.78 (1H, t, 15-H), 3.90, 3.85 (9H, s, OCH_3 , CO_2CH_3).

b) Man kochte die Lösung von 2.00 g (5.35 mmol) **1a** in 40 ml absol. Benzol mit 3.00 g (40.8 mmol) Pyrrolidin unter Veresterungsaufsatz in Gegenwart von 0.10 g *p*-Toluolsulfonsäure 8 h. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 2.00 g (88 %) 7,8-Dimethoxy-14-pyrrolidino-14,15-didehydro-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**8**). Schmp. 158–160 °C. — IR (KBr): 2760, 2740, 2715 (Bohlmann-Bande), 1675 (CO_2CH_3 konj.), 1652 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (426.5) Ber. C 70.39 H 8.03 N 6.57 Gef. C 70.33 H 8.00 N 6.55

Zur Lösung von 1.00 g (2.34 mmol) Enamin **8** in einem Gemisch von 20 ml absol. Chloroform und 5 ml Methanol fügte man bei –20 °C tropfenweise eine Lösung von 0.40 g (2.5 mmol) Brom in 5 ml absol. Chloroform. Anschließend wurde 1 h bei –20 °C und weitere 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und mit 5proz. Salzsäure angesäuert (pH 4) und bei Raumtemp. 10 min stehengelassen. Die Lösung wurde mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung alkalisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umlösen aus Methanol erhielt man 0.27 g **9f**. Aus der Mutterlauge isolierte man durch präp. SC (Benzol/Methanol 14 : 3; Eluieren mit Äther; R_F -Werte **9f** > **1a** > **1h**) weitere 50 mg (Gesamtausbe. 0.32 g, 30 %) **9f**, 0.17 g (20 %) **1a** und 0.25 g (25 %) 7,8-Dimethoxy-14-oxo-15-pyrrolidino-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**1h**). Schmp. 149–151 °C (aus wäbr. Methanol).

IR (KBr): 2790, 2760 (Bohlmann-Bande), 1735 (CO_2CH_3), 1650 (CO_2CH_3 konj.), 1618 cm^{-1} (C=C). MS, *m/e* (%): 442 (40, M^+), 441 (40), 427 (15), 411 (5), 373 (9), 372 (13), 344 (20), 340 (8), 259 (25), 244 (15), 242 (10), 232 (25), 205 (100), 192 (25), 191 (60), 190 (30), 176 (20).

5. Unabhängige Synthese von **1h**: Zur Lösung von 45 mg (0.1 mmol) **9f** in 2 ml Dichlormethan gab man 20 mg (0.28 mmol) Pyrrolidin bei –20 °C. Das Gemisch wurde 4 h bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Waschen mit Wasser wurde die organ. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und durch präp. SC (Benzol/Methanol 14 : 3; Eluieren mit Äther) getrennt. Aus der Zone mit größerem R_F -Wert erhielt man 10 mg (22 %) **1h**, identisch mit dem nach 4.b) erhaltenen Produkt.

6. 15 α - und 15 β -Chlor-7,8-dimethoxy-alloberban-14-on (**5a** und **6a**)

a) Die Lösung von 0.30 g (0.76 mmol) **4a** in 8 ml 10proz. Salzsäure wurde bei Raumtemp. stehengelassen. Unter Eiskühlung wurde das Gemisch mit verd. Ammoniak alkalisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umlösen aus Methanol erhielt man 0.10 g **5a**. Schmp. 145–146 °C (aus Methanol).

IR (KBr): 2755 (Bohlmann-Bande), 1708 (CO), 1608 (aromat.), 695 cm⁻¹ (C–Cl). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.58, 6.50 ppm (2H, s, aromat. H), 4.15 (1H, $|J_{AX} + J_{BX}|$ = 5.9 Hz, 15-H_{eq}), 3.81 (6H, s, OCH₃).

Aus der Mutterlauge ließen sich durch präp. SC (Benzol/Methanol 14 : 3, Eluieren mit Äther, R_F **5a** > **6a**) weitere 40 mg **5a** (Gesamtausbeute 0.14 g, 52%) und 10 mg (3.8%) **6a** isolieren. Schmp. 186–188 °C (aus Methanol). – IR (KBr): 2790, 2760 (Bohlmann-Bande), 1722 (CO), 1605 (aromat.), 705 cm⁻¹ (C–Cl). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.64, 6.57 ppm (2H, s, aromat. H), 4.72 (1H, $|J_{AX} + J_{BX}|$ = 18.6 Hz, 15-H_{ax}), 3.84 (6H, s, OCH₃).

C₁₉H₂₄ClNO₃ (349.8) Ber. C 65.23 H 6.91 Cl 10.13 N 4.00

5a: Gef. C 65.22 H 7.05 Cl 10.00 N 4.42

6a: Gef. C 65.02 H 6.60 Cl 10.51 N 4.00

b) Die Lösung von 0.20 g (0.57 mmol) **4a** in 3 ml 15proz. Salzsäure wurde 3 h auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen wurde mit verd. Ammoniak alkalisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Umlösen aus Methanol lieferte 0.10 g (56%) **6a** vom Schmp. 186 bis 188 °C.

Aus der Mutterlauge isolierte man durch präp. SC 9 mg (5%) **5a**.

c) Das Epimerisierungsgleichgewicht wurde auch aus **5a** bzw. **6a** nach Verfahren b) erreicht.

7. 15 α - und 15 β -Brom-7,8-dimethoxy-alloberban-14-on (**5b** und **6b**)

a) Die Lösung von 0.50 g (1.13 mmol) **4b** in 10 ml 15proz. Bromwasserstoff wurde bei Raumtemp. 2 h stehengelassen. Nach Eindampfen zur Trockne i. Vak. wurde der Rückstand in 10 ml Wasser mit 5proz. NaHCO₃-Lösung alkalisiert und mit Äther extrahiert. Nach Entfernen des Solvens wurde das Gemisch durch präp. SC getrennt (Benzol/Methanol 14 : 3, Eluieren mit Äther, R_F **5a** > **6b**).

5b: 0.21 g (47%). Schmp. 138 °C (aus Methanol). – IR (KBr): 2755 (Bohlmann-Bande), 1705 (CO), 1605 (aromat.), 655 cm⁻¹ (C–Br). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.60, 6.53 ppm (2H, s, aromat. H), 4.30 (1H, $|J_{AX} + J_{BX}|$ = 5.9 Hz, 15-H_{eq}), 3.82 (6H, s, OCH₃).

6b: 0.08 g (18%). Schmp. 166 °C (aus Methanol). – IR (KBr): 2788, 2755 (Bohlmann-Bande), 1722 (CO), 1605 (aromat.), 686 cm⁻¹ (C–Br). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.72, 6.66 ppm (2H, s, aromat. H), 4.80 (1H, $|J_{AX} + J_{BX}|$ = 19.2 Hz, 15-H_{ax}), 3.90 (6H, s, OCH₃).

C₁₉H₂₄BrNO₃ (394.3) Ber. C 57.87 H 6.13 Br 20.26 N 3.55

5b: Gef. C 57.62 H 6.15 Br 20.82 N 3.82

6b: Gef. C 57.61 H 5.88 Br 20.60 N 3.60

b) Die Lösung von 0.50 g (0.94 mmol) **9f**·HBr in 10 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurde bei Raumtemp. 24 h stehengelassen. Durch DC wurde **5b** als Primärprodukt isoliert. Nach Eindampfen zur Trockne i. Vak. wurde der Rückstand in 10 ml Wasser mit 5proz. NaHCO₃-Lösung alkalisiert und mit Äther extrahiert. Durch präp. SC (Benzol/Methanol 14 : 3, Eluieren mit Äther, R_F **5b** > **6b** > **1g**) erhielt man 33 mg (8.7%) **5b**, 0.15 g (40%) **6b** und 34 mg (12%) **1g** vom Schmp. 130–131 °C aus Petroläther (Lit.³⁾ 130–131 °C).

c) Durch die Hydrolyse und Decarboxylierung von **9g** und **9b**, wie unter b) beschrieben, isolierte man ebenfalls **5b**, **6b** und **1g**.

8. 7,8-Dimethoxy-14-oxo-alloberban-15-carbonitril (**1f**): 60 mg (0.25 mmol) **6b** wurden in 4 ml DMF mit 66 mg (1.0 mmol) Kaliumcyanid und 100 mg (1.0 mmol) Kupfer(I)-cyanid 3 h auf 120 °C

erwärmt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert: 15 mg (17%). Schmp. 203 °C (Lit.³⁾ 203–204 °C).

9. *15 α -Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo- $\Delta^{1,2}$ -berbenium-bromid (7b)*

a) Eine Lösung von 0.20 g (0.66 mmol) **1g** in 2 ml Chloroform versetzte man bei Raumtemp. mit 0.24 g (1.34 mmol) NBS. Nach 5 min wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Chloroform und dann mit Äther gewaschen: 0.20 g (67%). Schmp. 149 °C (Zers.). – IR (KBr): 1710 (CO), 1622, 1560 cm^{-1} (C=N).

[C₁₉H₂₃BrNO₃]Br (473.2) Ber. C 48.22 H 4.89 N 2.96 Gef. C 48.19 H 4.93 N 2.89

b) 30 mg (0.07 mmol) Bromketon **5b** wurden in Chloroform mit 16 mg (0.09 mmol) NBS oxidiert. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen. So erhielt man in 97proz. Ausb. ebenfalls **7b**, identisch mit dem Produkt nach a).

10. *Katalytische Hydrierung von 7b zu 7,8-Dimethoxy-14-oxo- $\Delta^{1,2}$ -berbenium-perchlorat (7d)*: 0.26 g (0.55 mmol) **7b** wurden in 4 ml Methanol über 0.2 g 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff (13 ml) wurde die Lösung filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml Wasser gelöst und mit 70proz. Perchlorsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 0.19 g (83%), Schmp. 205–206 °C (aus Methanol/Wasser). – IR (KBr): 1705 (CO), 1645 cm^{-1} (C=N).

[C₁₉H₂₄NO₃]ClO₄ (413.8) Ber. C 55.14 H 5.84 Cl 8.57 N 3.38
Gef. C 55.07 H 5.96 Cl 8.42 N 3.32

11. *15-Chlor-7,8-dimethoxy-14-oxo-alloberban-15-carbonsäure-methylester-hydrochlorid (9k)*: Zur Lösung von 0.50 g (1.34 mmol) **1b** in 20 ml Chloroform gab man unter Rühren bei 0 °C tropfenweise eine Lösung von 0.20 g (1.48 mmol) Sulfurylchlorid in 3 ml Chloroform. Anschließend wurde das Gemisch 1 h bei Raumtemp. stehengelassen, die Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus 15 ml Methanol umkristallisiert: 0.30 g (51%). Schmp. 198–199 °C – IR (KBr): 2830, 2770 (Bohlmann-Bande), 1740 (CO₂CH₃), 1725 cm^{-1} (CO).

[C₂₁H₂₇ClNO₅]Cl · 2 H₂O (480.3) Ber. C 52.50 H 6.50 Cl 14.76 N 2.91
Gef. C 52.58 H 6.32 Cl 14.58 N 3.15

12. *Allgemeine Vorschrift zur Synthese von α -Bromestern (9a–e, 10b, 11a, c, e) und γ -Bromestern (9f–j, 10g, 11f, h, j)*: Zu einer gerührten Lösung von 2.68 mmol β -Ketocarbonsäure-Derivat (**1a–e**, **3a**, **c**, **e**, **2b**) in 10 ml Eisessig fügte man bei 10 °C tropfenweise eine Lösung von 0.43 g (2.68 mmol) Brom in 3 ml Eisessig. Anschließend rührte man das Gemisch bei Raumtemp. 4 h, saugte die ausgeschiedenen Hydrobromide von 7,8-Dimethoxy- und 7,8-Methylendioxy-13-brom-14-oxo-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**9a** und **9c**), 7,8-Dimethoxy- und 7,8-Methylendioxy-15-brom-14-oxo-alloberban-15-carbonsäure-methylester (**9b** und **9d**), 13-Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo-alloberban-13-carbonitril (**9e**), 15-Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo-berban-15-carbonsäure-methylester (**10b**), 7,8-Dimethoxy- und 7,8-Methylendioxy-13-brom-14-oxo-epi-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**11a** und **11c**), 13-Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo-epi-alloberban-13-carbonitril (**11e**) ab und wusch mit Eisessig sowie danach mit Äther. Ausbb., Schmp., Elementaranalysen und IR-Daten s. Tab. 2.

Erwärmte man das kristalline rohe Reaktionsgemisch 3 h auf 100–110 °C, so lösten sich die Hydrobromide der primär gebildeten α -Bromester auf. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Hydrobromide der γ -Bromester abgesaugt, mit Eisessig und mit Äther gewaschen.

Es wurden dargestellt: 7,8-Dimethoxy- und 7,8-Methylendioxy-15-brom-14-oxo-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**9f** und **9h**), 7,8-Dimethoxy- und 7,8-Methylendioxy-13-brom-14-oxo-alloberban-15-carbonsäure-methylester (**9g** und **9i**), 15-Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo-alloberban-13-

Tab. 2. Ausbb., Schmpp., Analysenwerte und IR-Daten von α -Bromestern (9a–e, 10b und 11a, c, e)

Ausgangs- produkt	Hydrobromid des Endproduktes (%)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H Br N	IR (KBr) cm ⁻¹
1a	84	220	[C ₃₁ H ₂₇ BrNO ₃]Br (533.2)	Ber. 47.30 5.07 29.95 2.62 Gef. 47.35 5.34 29.45 2.50	1740 (CO ₂ CH ₃) 1720 (CO)
1b	70	219	[C ₂₁ H ₂₇ BrNO ₃]Br (533.2)	Ber. 47.30 5.07 29.92 2.62 Gef. 47.25 5.02 29.76 2.80	1738 (CO ₂ CH ₃) 1705 (CO)
1c	99	222	[C ₂₀ H ₂₃ BrNO ₃]Br (517.2)	Ber. 46.44 4.48 30.90 2.71 Gef. 46.01 4.27 31.20 3.07	1730 (CO ₂ CH ₃) 1725 (CO)
1d	76	213	[C ₂₀ H ₂₃ BrNO ₃]Br (517.2)	Ber. 46.44 4.48 30.90 2.71 Gef. 46.72 4.17 30.50 2.57	1745 (CO ₂ CH ₃) 1715 (CO)
1e	85	228–235	[C ₂₀ H ₂₄ BrN ₂ O ₃]Br (500.2)	Ber. 48.01 4.83 5.60 Gef. 47.60 4.81 5.31	2400 (CN), 1735 (CO)
2b	84	200	[C ₃₁ H ₂₇ BrNO ₃]Br (533.2)	Ber. 47.30 5.07 29.95 2.62 Gef. 47.12 5.07 30.10 2.58	1755 (CO ₂ CH ₃) 1720 (CO)
3a	99	208	[C ₂₁ H ₂₇ BrNO ₃]Br (533.2)	Ber. 47.30 5.07 29.95 2.62 Gef. 46.97 5.11 29.73 2.71	1750 (CO ₂ CH ₃) 1725 (CO)
3c	95	227–228	[C ₂₀ H ₂₃ BrNO ₃]Br (517.2)	Ber. 46.44 4.48 30.90 2.71 Gef. 46.10 4.27 30.54 2.54	1735 (CO ₂ CH ₃) 1720 (CO)
3e	90	232–245	[C ₂₀ H ₂₄ BrN ₂ O ₃]Br (500.2)	Ber. 48.01 4.83 5.60 Gef. 47.85 4.61 5.31	2400 (CN), 1735 (CO)

Tab. 3. Ausbb., Schmp., Elementaranalysen, IR- und ¹H-NMR-Daten (δ-Werte) der γ-Bromester 9f–j, 10g und 11f, h, j

Hydrobromid der Verb.	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Elementaranalyse			IR [cm ⁻¹]		Enol. OH		¹ H-NMR δ (ppm) Aromat. H	15-H (13-H**)	CO ₂ CH ₃ und OCH ₃
			Gef. C	H	Br	N	vCO ₂ CH ₃ (konj.) vCN*	vC=C				
9f	95	190	47.30	4.93	29.86	2.91	1660	1610	12.15 ^{d)}	6.70 6.63	4.78	3.85
9g	90	167–168	47.00	5.08	29.52	2.63	1670	1610	^{e)}	6.80 6.58	4.42**	3.88, 3.83 3.78
9h	76	255–257	46.21	4.42	30.50	2.82	1660	1620	12.80 ^{d)}	6.66 6.55	4.80	3.88
9i	70	233–235	46.22	4.30	2.45		1665	1630	^{f)}			
9j	79	230–240	47.74	4.62	5.60		2280*	1660	^{f)}			
10g	60	175	47.15	5.35	30.40	2.81	1660	1620	12.38 ^{d)}	6.76 6.68	4.68	3.94 3.68
11f	98	216	47.12	4.85	29.67	2.47	1655	1610	12.30 ^{d)}	6.90 6.63	4.80	3.95 3.85
11h	70	230	46.10	4.21	2.47		1665	1630	12.50 ^{d)}	6.76 6.52	4.75	3.85
11j	77	218–225	47.92	4.75	5.42		2270*	1650	^{f)}			

^{a)} [C₂₁H₂₇BrNO₅]Br (533.2) Ber. C 47.30 H 5.07 Br 29.95 N 2.62.^{b)} [C₂₀H₂₃BrNO₅]Br (517.2) Ber. C 46.44 H 4.48 Br 30.90 N 2.71.^{c)} [C₂₀H₂₂BrN₂O₅]Br (500.2) Ber. C 48.01 H 4.83 N 5.60^{d)} Freie Base, in CDCl₃.^{e)} In D₂O.^{f)} Nicht aufgenommen.

carbonitril (**9j**), 13-Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo-berban-15-carbonsäure-methylester (**10g**), 7,8-Dimethoxy- und 7,8-Methylendioxy-15-brom-14-oxo-epi-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**11f** und **11h**), 15-Brom-7,8-dimethoxy-14-oxo-epi-alloberban-13-carbonitril (**11j**). Ausbb., Schmp., Elementaranalysen, $^1\text{H-NMR}$ -Signale und IR-Daten s. Tab. 3.

13. 7,8-Dimethoxy-14-oxo-12,13-didehydro-berban-15-carbonsäure-methylester (**12**): Die Lösung von 100 mg (0.18 mmol) **10g** in 3 ml absol. DMF wurde mit 120 mg Lithiumbromid 1 h auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen goß man in Eiswasser, versetzte bis zur alkalischen Reaktion mit konz. Ammoniak und extrahierte 3 mal mit Dichlormethan. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisierten aus Methanol 50 mg (70%). Schmp. 198°C. Das Produkt erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit einem nach Lit.¹⁾ synthetisierten Präparat.

14. 7,8-Dimethoxy-14-oxo-15,16-didehydro-alloberban-13-carbonsäure-methylester (**13**): Die Lösung von 200 mg (0.37 mmol) **9f** · HBr in 6 ml absol. DMF wurde mit 240 mg Lithiumbromid 2 h auf 100°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit Eiswasser versetzt, mit konz. Ammoniak alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und durch präp. SC (Benzol/Methanol 14 : 3, Eluieren mit Aceton, R_f **9f** > **13**) gereinigt. Man erhielt 34 mg (20%) unverändertes **9f** und 86 mg (62%) **13**. Schmp. 138 – 140°C (aus Methanol).

IR (KBr): 2800, 2750 (Bohlmann-Bande), 1730 (CO_2CH_3), 1682 ($\text{CO}_{\text{konj.}}$) 1620 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.76, 6.69, 6.60$ ppm (4H, arom. H, vinyl. H), 3.90, 3.85 (9H, s, CO_2CH_3 , OCH₃). – MS m/e (%): 371 (63, M^+), 370 (72), 342 (8), 340 (7), 312 (11), 232 (20), 230 (33), 205 (100), 191 (20), 190 (20).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (371.4) Ber. C 67.90 H 6.78 N 3.77 Gef. C 67.62 H 6.54 N 3.50

15. Kreuzreaktion zwischen **9b** und **1c**: 100 mg (0.18 mmol) **9b** · HBr, 100 mg (0.28 mmol) **1c** und 0.1 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurden in 2 ml Eisessig 2 h bei 100 – 110°C unter Rühren erwärmt. Nach Eindampfen des Solvens i. Vak. versetzte man den Rückstand mit 10 ml Eiswasser, alkalisierte mit 5proz. Na_2CO_3 -Lösung und extrahierte mit Dichlormethan. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und durch präp. SC (Benzol/Methanol 14 : 3, Eluieren mit Äther, R_f **9h** > **1b** > **9g** = **1c**) aufgetrennt.

1. Zone (größter R_f -Wert): Nach Umlösen aus Methanol erhielt man 41 mg (51%) **9h** vom Schmp. 215 – 217°C, identisch mit der Base, die aus dem nach 12. erhaltenen Hydrobromid (**9h** · HBr, s. Tab. 3) freigesetzt worden war.

2. Zone: Nach Eluieren wurde das Gemisch von **1b** und **9g** aus Methanol 2 mal umkristallisiert: 18 mg (25%) **1b** vom Schmp. 181°C (Lit.³⁾ 181 – 182°C).

[75/76]