

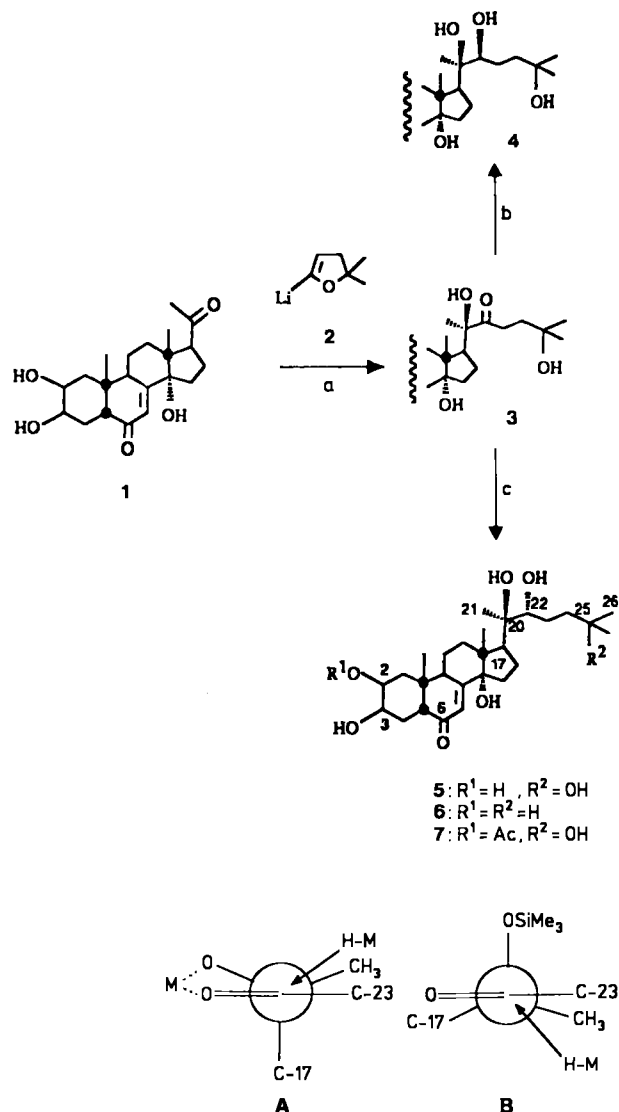
# Seitenkettenhomologe des 20-Hydroxyecdysons: Synthese, Konfigurationsbestimmung und biochemische Charakterisierung\*\*

Von Udo Hedtmann, Kurt Hobert, Ralf Klintz, Peter Welzel\*,  
Jadwiga Frelek, Magdalena Strangmann-Diekmann,  
Antje Klöne und Olaf Pongs\*

Die postembryonale Entwicklung von Insekten und Crustaceen steht unter der hormonellen Kontrolle von 20-Hydroxyecdyson **5**<sup>[1]</sup>. Der Wirkungsmechanismus dürfte wie bei anderen Steroidhormonen<sup>[2]</sup> auf einer Steuerung der Genexpression durch Wechselwirkung eines Hormon-Rezeptor-Komplexes mit DNA oder Chromatin beruhen. Im Gegensatz zu Steroidhormon-Rezeptoren in Vertebraten<sup>[3]</sup> ist der Ecdysteroid-Rezeptor in Invertebraten kaum charakterisiert<sup>[4]</sup>. Gründe dafür sind die geringe Konzentration des Rezeptors in den Zielzellen (z. B. Cytoplasma und Kern bei *Drosophila melanogaster* in verschiedenen Entwicklungsstadien oder Kc-Zellen) sowie die geringe Stabilität des Hormon-Rezeptor-Komplexes in Extrakten aus Insektengewebe<sup>[4]</sup>. Ein Derivat von 20-Hydroxyecdyson, das a) eine reaktive Gruppe trägt, b) radioaktiv markiert und c) biologisch aktiv ist, könnte man über die reaktive Gruppe kovalent a) an den Rezeptor binden und diesen dadurch identifizieren<sup>[5]</sup> (Affinitätsmarkierung<sup>[3 b]</sup>) und b) an eine Matrix fixieren, um den Rezeptor dann durch Affinitätschromatographie anzureichern oder zu isolieren<sup>[6]</sup>. Einem solchen Vorhaben steht entgegen, daß nahezu alle funktionellen Gruppen von **5** für die volle biologische Aktivität essentiell sind<sup>[7, 8]</sup>, für die Anknüpfung einer reaktiven Gruppe also nicht in Frage kommen. Allerdings scheinen strukturelle Variationen am Ende der Seitenkette zu keinem Wirkungsabfall zu führen (vgl. Ponasteron A **6**<sup>[8]</sup> und <sup>[5 a, c]</sup>).

Wir beschreiben im folgenden ein variables Verfahren zur Herstellung von Ecdysteroiden mit Substituenten an C-26 (und C-27) und die biologischen Eigenschaften der neuartigen Verbindungen. Eines dieser Produkte genügt den Anforderungen an einen Liganden für Affinitätsmarkierung und Affinitätschromatographie.

Poststeron **1** reagiert mit einem Überschuß der aus 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrofuran hergestellten Lithiumverbindung **2** zu einem Additionsprodukt, dessen Enolethergruppierung durch 0.1N HCl unter Bildung von **3** gespalten wird (Schema 1). Reduktion von **3** mit LiAlH(OtBu)<sub>3</sub> führt zu einem 16:1-Gemisch von **4** und **5**<sup>[9]</sup>. Dieser stereochemische Verlauf ist durch das cyclische Cram-Modell erklärbar (vgl. Schema 1, A). Dagegen entsteht nach Silylierung aller OH-Gruppen von **3** mit Trimethylsilyltriflat<sup>[10]</sup>, Reduktion der Ketogruppen an C-22 und an C-6 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH), Oxidation der allylischen OH-Gruppe an C-6 mit MnO<sub>2</sub> und Fluorid-induzierter Abspaltung der Silylgruppen in einer Gesamtausbeute von 50% ein 39:1-Gemisch von **5** und **4**<sup>[11]</sup>. Die 22-CO-Gruppe wird somit, wenn die benachbarte 20-OH-Gruppe silyliert ist, mit hoher Cram-Selektivität reduziert (vgl. Schema 1, B). Dieses Verfahren zur Herstellung von **5** aus **3** ist dem von uns früher beschriebenen<sup>[9]</sup> wegen seiner viel größeren Diastereoselektivität und seiner sicheren Reproduzierbarkeit<sup>[12]</sup> deutlich überlegen.



Schema 1. a: 0.1 N HCl, THF/H<sub>2</sub>O, 20 °C, 30 min [9]. b: LiAlH(OtBu)<sub>3</sub> [9]. c: 1) 16 Äquiv. 2,6-Dimethylpyridin, 8 Äquiv. Trimethylsilyltriflat, THF, 20 °C, 1 h, 78%; 2) 7.5 Äquiv. DIBAH (1.2 M in Toluol), THF, -78 → 0 °C, 4 h, exaktive Aufarbeitung (Wasser/Diethylether), Substanz dann sorgfältig trocknen; 3) 65 Äquiv. MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 16 h, 83% (für Schritte 2, 3); 4) 6.5 Äquiv. Bu<sub>3</sub>NF, THF, 1 h, 80%. Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses durch HPLC (5 µm RP-18, 25 cm x 0.4 cm, Methanol/Wasser = 3:4).

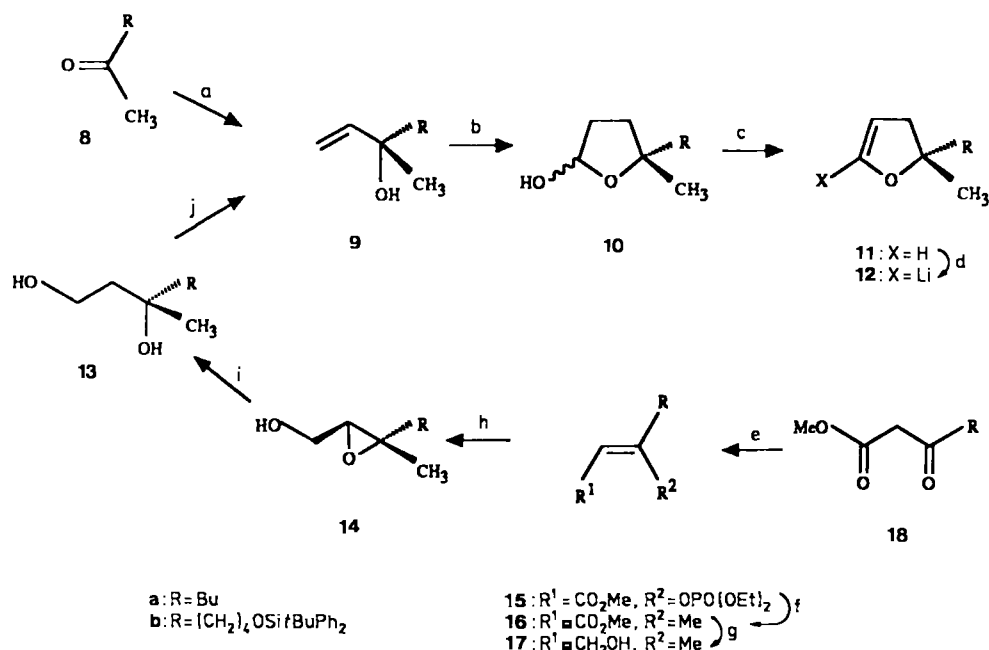
Die für den Aufbau der Seitenkettenhomologen von **5** benötigten 2,2-disubstituierten 2,3-Dihydrofurane *rac*-**11a** und *rac*-**11b** wurden in Anlehnung an das Verfahren von Botteghi<sup>[13]</sup> in drei Schritten aus den Ketonen **8a** bzw. **8b**<sup>[14]</sup> gewonnen. Der Dehydratisierungsschritt (**10** → **11**) ist kritisch, und die in Schema 2 angegebenen Reaktionsbedingungen müssen genau eingehalten werden. Mit *tert*-Butyllithium reagierten die Enolether **11** zu den Lithiumverbindungen **12** (Schema 2).

Das aus Poststeron **1** und *rac*-**12a** hergestellte 1:1-Gemisch der Diastereomere **19a** und **20a** (Schema 3) konnte nicht getrennt werden. Dagegen waren die durch direkte Reduktion von **19a** und **20a** mit LiAlH(OtBu)<sub>3</sub> erhaltenen Reduktionsprodukte **21a** und **22a** durch präparative HPLC trennbar, ebenso auch die aus **19a** und **20a** durch Silylierung zugänglichen Derivate **19b** und **20b**. Zur konfigurativen Verknüpfung von **21a** und **22a** mit **19a** bzw. **20a** wurden die Silylgruppen aus **19b** wieder abgespalten (**19b** → **19a**), und das reine **19a** wurde mit LiAlH(OtBu)<sub>3</sub> reduziert; dabei entstand **21a**.

\* Prof. Dr. P. Welzel, Prof. Dr. O. Pongs, Dr. U. Hedtmann, Dipl.-Ing. K. Hobert, Dipl.-Chem. R. Klintz, Dr. J. Frelek<sup>[\*]</sup>, Dipl.-Chem. M. Strangmann-Diekmann, Dipl.-Chem. A. Klöne Fakultät für Chemie der Universität Postfach 102148, D-4630 Bochum

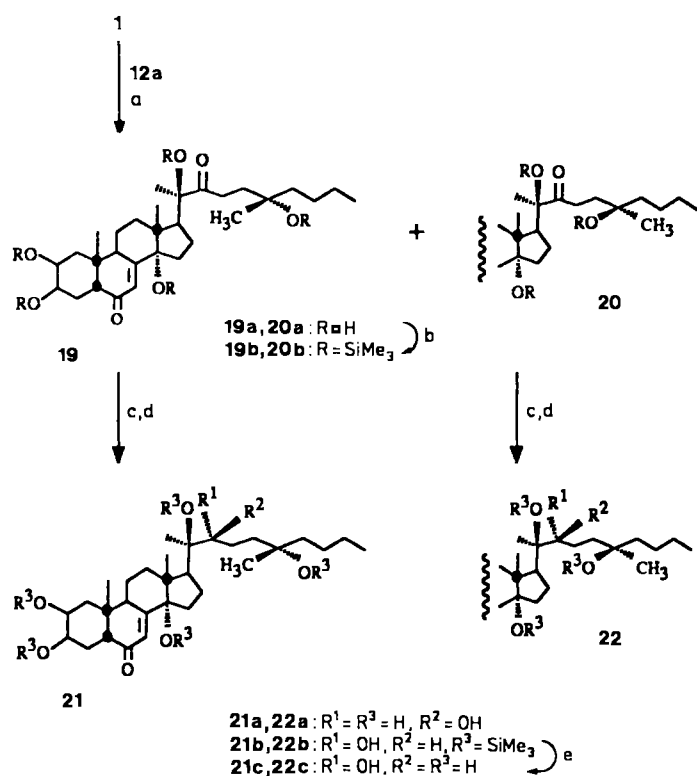
[\*] Ständige Adresse: Fakultät für Chemie der Universität ul. Pasteura 1, PL-02-093 Warszawa (Polen)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert.



Schema 2. a: 2 Äquiv. Vinylmagnesiumbromid, THF, Rückfluß, 2 h; 77%. b:  $7 \times 10^{-4}$  Äquiv.  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})\text{Cl}$ , 0.75 Äquiv.  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{CO}/\text{H}_2$  1:1, 5 MPa, 70% **10a**, 89% **10b**. c: **11a**: Quarzapparat, 270 °C, 5.3 kPa,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Woelm, neutral, für DC), 72%. **11b**: Quarzapparat, 270 °C, 13 Pa, 6.2 Gew.-%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Woelm, neutral, für DC) gemischt mit 200 Gew.-% Seesand; 77%,  $[\alpha]_D$  ( $ee > 86\%$ ) =  $-18.1$  ( $c = 0.70$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). d:  $t\text{BuLi}$ , THF,  $-78 \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 2 h. e: **18b**  $\rightarrow$  **15b**: NaH,  $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$  [17], 100%. **18b** wurde aus Acetessigsäuremethylester nach folgendem Verfahren erhalten: 1) 1.1 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 15 min; 2) 1.1 Äquiv.  $n\text{BuLi}$ , 2 Äquiv. HMPT, 0 °C, 15 min; 3) 0.5 Äquiv. 1-(*tert*-Butyldiphenyl-silyloxy)-3-iodpropan, 0  $\rightarrow$  20 °C, 1.5 h, 77%. f:  $\text{MeMgCl}$ ,  $\text{MeCu}$  [16], 81%. g: 7 Äquiv. DIBAH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 7 min, 93%. h: Sharpless-Epoxidierung [18] (L-(+)-Diethyltartrat als Auxiliar),  $[\alpha]_D$  ( $ee > 86\%$ ) =  $-2.6$  ( $c = 0.67$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). i: 2 Äquiv.  $\text{Red-Al}^R$ , THF, 0 °C, 6 h, 92% bezogen auf **17**,  $[\alpha]_D$  ( $ee > 86\%$ ) =  $+1.0$  ( $c = 0.98$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). j: Grieco-Eliminierung [21], 77%,  $[\alpha]_D$  ( $ee > 86\%$ ) =  $+7.7$  ( $c = 0.79$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Reduktion von **19b** und **20b** mit DIBAH und anschließende Rückoxidation der 6-OH-Gruppe mit  $\text{MnO}_2$  lieferte **21b**



Schema 3. a: vgl. a in Schema 1 [9], 85% eines 1:1-Gemisches von **19a** und **20a**. b: vgl. c1) in Schema 1, dann präparative HPLC (5  $\mu\text{m}$  Si 100, 2,2,4-Trimethylpentan/Dioxan/Isopropanol = 200:0.20:0.25), 35% **19b**, 34% **20b**. c: **19a/20a**  $\rightarrow$  **21a/22a**: vgl. b in Schema 1 [9], dann präparative HPLC (5  $\mu\text{m}$  RP-18, Methanol/Wasser = 1:1), 34% **21a**, 34% **22a**. d: **19b**  $\rightarrow$  **21b** und **20b**  $\rightarrow$  **22b**: vgl. c1)–c3) in Schema 1, 77% **21b**, 71% **22b**. e: **21b**  $\rightarrow$  **21c** und **22b**  $\rightarrow$  **22c** (und Bestimmung des Diastereomerenüberschusses): vgl. c 4) in Schema 1, 83% **21c**, 83% **22c**.

bzw. **22b** (jeweils mit Spuren des entsprechenden 22*S*-Isomers). Nach Abspaltung der Silylgruppen wurde der Diastereomerenüberschuß für die DIBAH-Reduktion durch HPLC zu 94% bestimmt.

Die Konfiguration an C-22 bei **21a**, **21c**, **22a** und **22c** wurde mit der Methode von *Snatzke* et al. [CD der in-situ-Komplexe optisch aktiver 1,2-Diole mit  $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$  <sup>[15]</sup>] bestimmt; darüber werden wir an anderer Stelle berichten. Die Befunde stehen mit denen aus <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen im Einklang: Tabelle 1 zeigt, daß – wie bei **4** und **5** – bei den Paaren **21a,c** und **22a,c** die 21- $\text{CH}_3$ -Gruppe des 22*S*-Isomers **a** stärker entschirmt ist.

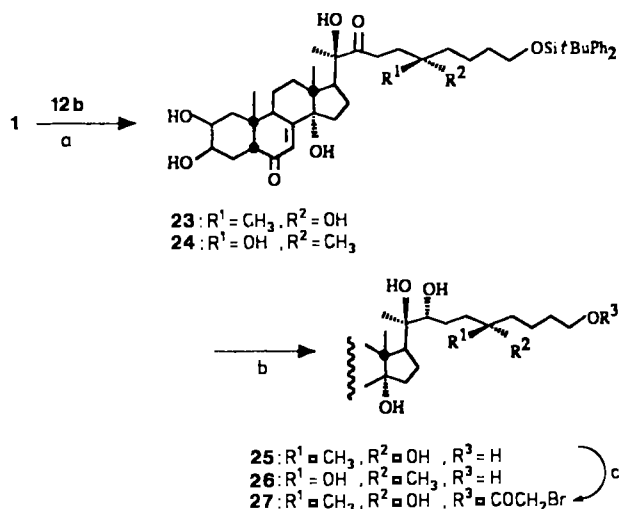
Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-Signale der 21- $\text{CH}_3$ -Gruppen der Verbindungen **4**, **5**, **21a,c**, **22a,c**, **25** und **26** (in  $[\text{D}_3]\text{Pyridin}$ ).

Konfig.	$\delta$ -Werte (21- $\text{CH}_3$ )			
22 <i>S</i>	1.71 ( <b>4</b> )	1.73 ( <b>21a</b> )	1.73 ( <b>22a</b> )	–
22 <i>R</i>	1.60 ( <b>5</b> )	1.61 ( <b>21c</b> )	1.61 ( <b>22c</b> )	1.59 ( <b>25, 26</b> )

Die Konfiguration an C-25 der Verbindungen **19**–**22** konnte bisher nicht aufgeklärt werden, sie ist in Schema 3 willkürlich bezeichnet.

In Analogie zu den oben beschriebenen Versuchen wurden aus **1** und *rac*-**12b** über die 22-Ketone **23** und **24**, die durch HPLC getrennt werden konnten, die Verbindungen **25** bzw. **26** hergestellt (Schema 4).

Die *R*-Konfiguration an C-22 ergibt sich aus dem verwendeten Reduktionsverfahren und wird durch die chemische Verschiebung der Protonen an C-21 (siehe Tabelle 1) bestätigt. Die Konfiguration an C-25 wurde durch eine stereochemisch eindeutige Synthese sichergestellt. Dazu wurde das Dianion von Acetessigsäuremethylester <sup>[16]</sup> zu **18b** alkyliert (siehe Schema 2). Aus **18b** wurde nach *Weiler* et al. <sup>[17]</sup> über



Schema 4. a: **1** + *rac*-**12b** vgl. a in Schema 1 [9], dann präparative HPLC (5  $\mu$ m Si 100, 2,2,4-Trimethylpentan/CHCl<sub>3</sub>/Ethanol = 15:5:1), 35% **23**, 32% **24**; **1** + **12b**: 50% **23** und **24** im Verhältnis > 93:7 (bestimmt durch HPLC). b: **23**  $\rightarrow$  **25** und **24**  $\rightarrow$  **26** vgl. c in Schema 1, 43% **25**, 40% **26**. c: 0.9 Äquiv. BrCH<sub>2</sub>COOH, 1 Äquiv. Dicyclohexylcarbodiimid, 0.1 Äquiv. 4-(Dimethylamino)pyridin, THF, -20 °C, 3 h, 64%.

das Enolphosphat **15b** das trisubstituierte Alken **16b** stereoselektiv hergestellt. Reduktion der Estergruppe mit DIBAH führte zum Allylalkohol **17b**, dessen *E*-Konfiguration mit Hilfe eines NOE-Experimentes bestätigt wurde. **17b** wurde durch Sharpless-Epoxidierung (katalytische Variante<sup>[18]</sup>, L-(-)-Diethyltartrat als Auxiliär) in den Epoxyalkohol **14b** umgewandelt und dieser mit Red-A<sup>[19]</sup> zum Diol **13b** reduziert, bei dem der Enantiomerenüberschuß der Sharpless-Epoxidierung mit Hilfe einer Mosher-Ester-Analyse zu mindestens 86% bestimmt wurde<sup>[20]</sup>. Grieco-Eliminierung<sup>[21]</sup> lieferte dann den gewünschten optisch aktiven Allylalkohol (*S*)-**9b**, der in der oben beschriebenen Weise in (*S*)-**11b** übergeführt wurde. Aus **1** und dem aus (*S*)-**11b** hergestellten **12b** entstand praktisch ausschließlich **23** (vgl. Schema 4).

Wie erwartet ließ sich die primäre OH-Gruppe in **25** selektiv mit Bromessigsäure zum Bromacetyl-Derivat **27** verestern<sup>[22]</sup>.

Die biochemischen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Ein Salzextrakt aus Kernen von maximal zwölf Stunden alten *Drosophila*-Embryonen<sup>[23]</sup> und ein Lysat aus Cytoplasma von *Drosophila*-Puppen<sup>[24]</sup> wurden verwendet, um die relativen Bindungsaffinitäten (RBA)<sup>[25]</sup> an den Ecdysteroid-Rezeptor in vitro zu ermitteln. Die RBA-Werte wurden durch Konkurrenz der Verbindungen [23,23,24,24-<sup>3</sup>H<sub>4</sub>]5 oder [24,25-]/[25,26-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]6 mit den in Tabelle 2 angegebenen Ecdysteroiden um die Bindung an Ecdysteroid-Rezeptorproteine bestimmt. Da die Meßdaten mit Rezeptorpräparationen aus Kernen oder Cytoplasma sich nicht signifikant unterscheiden, wurde in Tabelle 2 für jedes Ecdysteroid nur ein Wert aufgenommen. Die RBA-Werte für Ecdyson, **5** und **6** sind im Einklang mit früher publizierten Bindungskonstanten<sup>[26, 27]</sup>.

Außerdem wurde das Ausmaß der Puffinduktion der Ecdysteroiden an Polytänchromosomen von Speicheldrüsen aus *Drosophila*-Larven des dritten Häutungsstadiums getestet<sup>[28]</sup>. Die Puffinduktion wurde quantitativ erfaßt; analog zu den RBA-Werten sind relative Puffinduktionswerte (RPI) angegeben, die der Ecdysteroid-Konzentration entsprechen, bei der eine halbmaximale Puffinduktion bei den Loci 74EF und 75B auf dem dritten Chromosom hervorgerufen wird.

Der Vergleich der RBA- und RPI-Werte in Tabelle 2 zeigt, daß es keinen nennenswerten Unterschied zwischen der in-vitro-Bindungsaktivität der Ecdysteroiden an den Rezeptor

Tabelle 2. Relative Rezeptor-Bindungsaffinität (RBA) und relative Puffinduktion (RPI) von Ecdyson und den Ecdysteroiden **3–7**, **19a**, **20a**, **21c**, **22c** und **25–27** [a].

Verbindung	RBA	RPI
<b>6</b>	1000	1000
Ecdyson	0.3 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.2
<b>3</b>	5.3 $\pm$ 2	5 $\pm$ 3
<b>4</b>	inaktiv	inaktiv
<b>5</b>	14.0 $\pm$ 3	14 $\pm$ 4
<b>7</b> [29]	1.0 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.4
<b>19a</b>	1.4 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.3
<b>20a</b>	1.4 $\pm$ 0.4	1 $\pm$ 0.3
<b>21c</b>	8.0 $\pm$ 0.4	8 $\pm$ 1
<b>22c</b>	11.3 $\pm$ 3	8 $\pm$ 2
<b>25</b>	5.3 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1
<b>26</b>	8.0 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2.5
<b>27</b>	15.0 $\pm$ 2	nicht getestet

[a] Die RBA-Werte wurden nach Ojasoo et al. [25] bestimmt. Der RBA-Wert für **6** wurde als 1000 angenommen. Die Bindungskonstanten für [<sup>3</sup>H]<sub>6</sub> Ponasteron A [<sup>3</sup>H]<sub>6</sub> betragen bei 4 °C für die Ecdysteroid-Rezeptorpräparationen (ca. 200 fmol Rezeptor/mg Protein) aus Kernen oder Cytoplasma (4.2  $\pm$  0.3)  $\times 10^{-9}$  M und für [<sup>3</sup>H]<sub>5</sub> (3.0  $\pm$  1.5)  $\times 10^{-7}$  M. Die Konstanten wurden nach Scatchard [30] bestimmt (Mittelwert dreier unabhängiger Messungen). Die Ecdysteroid-Konzentration, bei der Puffinduktion bei 74EF und 75B an Speicheldrüsenchromosomen der *Drosophila*-Larven des dritten Häutungsstadiums halbmaximal war, wurde nach Ashburner [28] bestimmt. Die hierfür für **6** benötigte Konzentration wurde als 1000 angenommen. Die entsprechenden Konzentrationen für die anderen Ecdysteroiden wurden darauf bezogen und somit relative Werte für die Puffinduktion (RPI) berechnet. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte von vier Messungen.

und der in-vivo-Puffinduktion gibt. Wir schließen daraus, daß die biologische Wirkung der Ecdysteroiden über ihre Affinität an den Rezeptor zustande kommt. Tabelle 2 bestätigt auch, daß die Diol-Gruppierungen im Ring A und in der Seitenkette für volle biologische Wirkung essentiell sind: Ecdyson (ohne OH-Gruppe an C-20) und die 2-O-Acetyl-Verbindung **7**<sup>[29]</sup> haben nur einen Bruchteil der Aktivität von **5**, das (22*S*)-Isomer **4** ist völlig inaktiv, und beim 22-Keton **3** sinkt die Aktivität auf ca. 30%. Bemerkenswert ist beim Vergleich der Werte von **5** mit denen von **21c**, **22c**, **25** und **26**, daß die Verlängerung der Seitenkette an C-26 relativ wenig Einfluß auf die biologische Aktivität hat und daß sich auch die Konfigurationsumkehr an C-25 (vgl. die Werte von **21c** und **22c**) nicht in einer geänderten Aktivität widerspiegelt. Dieser Teil der Steroide interferiert offensichtlich nicht mit der Bindung an das Rezeptorprotein<sup>[5 a]</sup>.

Im Sinne der eingangs formulierten Problemstellung konnte gezeigt werden, daß nun mit **27** (bzw. der in der Bromacetylgruppe radioaktiv markierten Form) eine Verbindung zur Verfügung steht, die zur Affinitätsmarkierung des Ecdysteroid-Rezeptors und für die Herstellung einer Affinitätsmatrix geeignet ist. Versuche in dieser Richtung sind im Gange.

Eingegangen am 10. Juli 1989 [Z 3431]

- [1] P. Karlson, *J. Cell. Comp. Physiol.* **66** (1965) 69–76; J. Hoffmann, M. Porchet (Hrsg.): *Biosynthesis, Metabolism and Mode of Action of Invertebrate Hormones*, Springer, Berlin 1984.
- [2] Übersichten: K. R. Yamamoto, *Annu. Rev. Genet.* **19** (1985) 209–252; G. Ringold, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **25** (1985) 529–566.
- [3] a) Übersicht: S. Green, P. Chambon, *Nature (London)* **324** (1986) 615–617; b) H. Gronemeyer (Hrsg.): *Affinity Labelling and Cloning of Steroid and Thyroid Hormone Receptors*, Ellis Horwood/VCH, Chichester/Weinheim 1988.
- [4] O. Pongs, *Eur. J. Biochem.* **175** (1988) 199–204.
- [5] Bezüglich neuerer Versuche in dieser Richtung vgl. a) D. Guédin-Vuong, Y. Nakatani, B. Luu, G. Ourisson, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5959–5962; D. Guédin-Vuong, Y. Nakatani, G. Ourisson, *Croat. Chim. Acta* **58** (1985) 547–557; b) B. A. Sage, D. H. S. Horn, T. M. Landon, J. D. O'Connor, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1986**, 25–33; c) P. Cherbas,

- L. Cherbas, S.-S. Lee, K. Nakanishi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 2096–2100.
- [6] M. Lombest, M. Claire, P. Lustenberger, A. Michaud, M.-E. Rafestien-Oblin, *J. Biol. Chem.* 262 (1987) 8121–8127, zit. Lit.
- [7] P. Cherbas, D. A. Trainor, R. J. Stonard, K. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1307–1308.
- [8] Übersicht: R. Bergamasco, D. H. S. Horn in J. A. Hoffmann (Hrsg.): *Progress in Ecdysone Research*, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1980, S. 299–324.
- [9] U. Hedtmann, P. Welzel, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2773–2774.
- [10] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3455–3458.
- [11] Die Literatur über frühere Synthesen von 20-Hydroxyecdysone ist in [9] zusammengefaßt; vgl. auch T. Kametani, M. Tsubuki, K. Higurashi, T. Honda, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2932–2939.
- [12] Die Überführung von **3** in **5** durch Reaktion mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)-acetamid, Reduktion mit LiAlH(OtBu)<sub>3</sub> und abschließende Silyletherabspaltung [9] ist uns nur mit einer Probe des Reduktionsmittels gelungen.
- [13] C. Botteghi, *Gazz. Chim. Ital.* 105 (1975) 233–245.
- [14] **8a** wurde aus 1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-iodopropan und Acetondimethylhydrazon hergestellt; E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* 111 (1978) 1337–1361; vgl. auch C. H. Heathcock, E. F. Kleinman, E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1054–1068.
- [15] J. Frelek, Z. Majer, A. Perkowska, G. Snatzke, I. Vlahov, U. Wagner, *Pure Appl. Chem.* 57 (1985) 441–451.
- [16] S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1082–1087.
- [17] M. Alderdice, C. Spino, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1643–1646.
- [18] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1922–1925.
- [19] Natriumbis(2-methoxyethoxy)dihydroaluminat: S. M. Viti, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4541–4544; J. M. Finan, Y. Kishi, *ibid.* 23 (1982) 2719–2722.
- [20] Der Enantiomerenüberschuß wurde anhand der 3-CH<sub>3</sub>-Signale (<sup>1</sup>H-NMR, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ = 1.12, Δδ = 0.0085) der Mosher-Ester von **13b** und *rac*-**13b** bestimmt, vgl. J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2543–2549.
- [21] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 1485–1486.
- [22] B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2370–2374; A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4475–4478; M. K. Dhaon, R. K. Olsen, K. Ramasamy, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1962–1965.
- [23] R. Heiermann, O. Pongs, *Nucleic Acid Res.* 13 (1985) 2709–2730.
- [24] F. Kreklau, *Diplomarbeit*, Universität Bochum 1985.
- [25] T. Ojasoo, J. P. Raynaud, *Cancer Res.* 38 (1978) 4186–4198.
- [26] P. Maroy, R. Dennis, C. Beckers, B. A. Sage, J. D. O'Connor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 (1978) 6035–6038.
- [27] M. A. Yund, D. S. King, J. W. Fristrom, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 (1978) 6039–6043.
- [28] M. Ashburner, *Dev. Biol.* 35 (1973) 47–61.
- [29] H. Moriyama, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* 1968, 1111–1112; M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, *Aust. J. Chem.* 22 (1969) 1045–1057.
- [30] G. Scatchard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51 (1949) 660–672; vgl. auch D. L. Osterbur, M. A. Yund, *J. Cell Biochem.* 20 (1982) 277–282.

## 2,4,4-Trimethylthiet durch Photodecarbonylierung von 3,3,5-Trimethyl-2(3*H*)-thiophenon

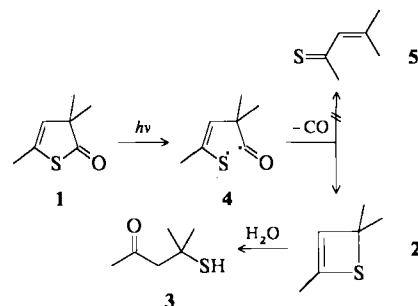
Von Heiko Hinrichs und Paul Margaretha\*

Carbonyl-Tautomere von Hydroxythiophenen, z. B. 2(5*H*)- und 3(2*H*)-Thiophenone<sup>[1,2]</sup> sowie deren 1-Oxide<sup>[3]</sup>, reagieren unter Bestrahlung selektiv zu neuen, interessanten Organoschwefelverbindungen. Wir berichten hier, daß sich die bisher nicht untersuchten 2(3*H*)-Thiophenone analog verhalten.

So führt die Bestrahlung<sup>[4]</sup> von 3,3,5-Trimethyl-2(3*H*)-thiophenon **1**<sup>[5]</sup> in MeOH, MeCN oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu nur einem (GC)<sup>[6]</sup> Produkt, **2**, bei dem es sich aufgrund seiner spektroskopischen Daten<sup>[7]</sup> und seiner quantitativen Umwandlung zu 4-Mercapto-4-methylpentan-2-on **3** bei Zugabe geringer Mengen Wasser um ein Thiet handeln muß. Einige wenige Thiete sind bis jetzt durch Hofmann-Eliminierung aus 3-(*N,N*-Dialkylamino)-thietanen hergestellt wor-

den<sup>[8–10]</sup>. Das Mercaptoketon **3**, das in 70% (bezogen auf **1**) isoliert<sup>[11]</sup> werden konnte, wurde anhand seines <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums<sup>[12]</sup> und durch Vergleich mit einer authentischen Probe<sup>[13]</sup> identifiziert.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß durch Decarbonylierung von **4** nur das cyclische Produkt **2** gebildet wird (das bekannte α,β-ungesättigte Thioketon **5** dimerisiert



zu einem stabilen Thiin<sup>[14]</sup>, welches hier nicht beobachtet wurde). Im Gegensatz dazu entstehen aus 2(3*H*)-Furanonen<sup>[15]</sup> und 3-Cyclopentenonen<sup>[16]</sup> nach vorläufigen Beobachtungen ausschließlich offenkettige Produkte (α,β-ungesättigte Ketone bzw. 1,3-Diene). Dieses differenzierte Verhalten des Thiolactons **1** (und des Diradikals **4**) war nach CNDO-Rechnungen an Modellverbindungen<sup>[17]</sup> nicht zu erwarten.

Eingegangen am 5. Juni 1989 [Z 3374]

- [1] R. Kieseewetter, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 83.
- [2] E. Anklam, S. Lau, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1129.
- [3] R. Kowalewski, P. Margaretha, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1374.
- [4] λ = 300 nm, Rayonet-RPR-100-Photoreaktor, Ar-entgaste Lösungen.
- [5] Darstellung nach [18]; die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von Wasser und Ether, mehrfache Extraktion der Wasserphase mit Ether, Trocknen der organischen Phase (MgSO<sub>4</sub>), Entfernen des Solvens im Vakuum, Chromatographie des Rückstandes (SiO<sub>2</sub>, Pentan/Ether 49:1) und Kugelrohrdestillation (70 °C, 15 Torr); Ausbeute: 24%. <sup>13</sup>C-NMR (100.63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 212(s), 131(s), 127(d), 58(s), 24, 18, 17(q); UV (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> = 270 nm (lg ε = 3.16).
- [6] SE 30-Kapillarsäule (25 m); die relativen Retentionszeiten (isotherm, 100 °C) betragen: **1** 3.36 min, **2** 3.03 min, **3** 2.88 min.
- [7] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 5.45 (q, 1 H), 1.98 (d, 3 H), 1.63 (s, 6 H); MS (70 eV): 114 (*M*<sup>+</sup>, 21%), 99 (40%), 59 (40%), 41 (100%). Anreicherung durch präparative GC gibt ein 4:1-Gemisch von **2** und **3**, wobei dieses vermutlich durch teilweise Hydrolyse von **2** bei der GC-Reinigung gebildet wird. Eine destillative Abtrennung der Lösungsmittel von **2** ist wegen der Leichtflüchtigkeit von **2** nur teilweise möglich; dagegen sollte die Isolierung von Homologen mit R > CH<sub>3</sub> problemlos durch Destillation erfolgen.
- [8] D. C. Dittmer, T. C. Sedergramm in A. Hassner (Hrsg.): *Small Ring Heterocycles, Part 3*, Wiley, New York 1985, S. 512.
- [9] B. H. Patwardhan, E. J. Parker, D. C. Dittmer, *Phosphorus Sulfur* 7 (1979) 5.
- [10] D. C. Dittmer, P. L. Chang, F. A. Davis, M. Iwamami, I. Stamos, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 1111.
- [11] Eine Lösung von 2.84 g (0.02 mol) **1** in 19 mL MeOH + 1 mL H<sub>2</sub>O wird 40 h bestrahlt. Die Lösung wird auf Pentan/Wasser gegeben, die organische Phase abgetrennt, und die wäßrige Phase noch zweimal mit Pentan extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase (MgSO<sub>4</sub>) und Destillation des Pentans über eine Vigreux-Kolonne erhält man durch Destillation 1.84 g (70%) **3** (K<sub>p</sub> = 52–57 °C, 15 Torr).
- [12] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.72 (s, 2 H), 2.38 (s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.43 (s, 6 H).
- [13] F. Asinger, M. Thiel, W. Höringke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 610 (1957) 1.
- [14] P. Beslin, D. Lagain, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1979, 2677.
- [15] R. Martinez-Utrilla, M. A. Miranda, *Tetrahedron* 37 (1981) 2111.
- [16] P. S. Engel, H. Ziffer, *Tetrahedron Lett.* 1969, 5181.
- [17] J. P. Snyder, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1341.
- [18] J. Brunet, D. Paquer, P. Rioult, *Phosphorus Sulfur* 3 (1977) 377.