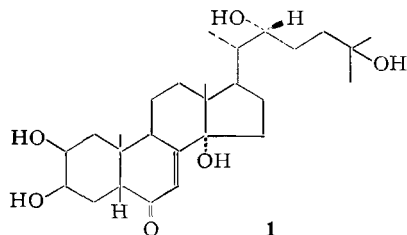


179. Zur Synthese des Ecdysons

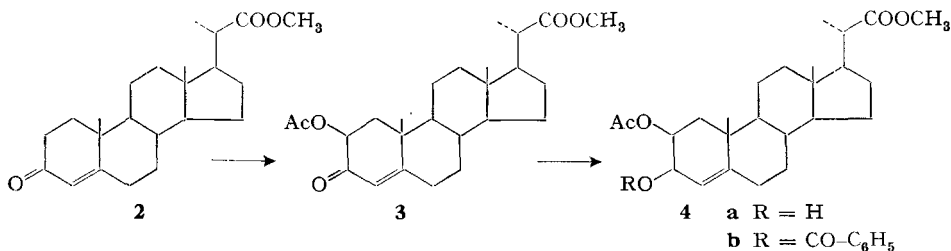
II. Mitteilung über Insektenhormone¹⁾Synthesen von 2 β ,3 β -Dihydroxy-6-keto-A|B-*cis*-Steroidenvon R. Wiechert²⁾, U. Kerb²⁾, P. Hocks²⁾,
A. Furlenmeier³⁾, A. Fürst³⁾, A. Langemann³⁾ und G. Waldvogel³⁾

(14. V. 66)

Ecdyson, ein Häutungshormon der Insekten, wurde 1954 von BUTENANDT & KARLSON [2]⁴⁾ aus Puppen des Seidenspinners *Bombyx mori* erstmals in kristalliner Form isoliert. 1965 gelang es HUBER & HOPPE [4] mit Hilfe der Faltmolekelmethode [5] durch RÖNTGEN-Strukturanalyse des natürlichen, schweratomfreien Hormons dessen Konstitution als (22*R*)-2 β ,3 β ,14,22,25-Pentahydroxy-5 β ,14 α -cholest-7-en-6-on (1) zu ermitteln.



Bei der Bearbeitung der Synthese beschränkten wir uns anfänglich auf das Teilproblem der Herstellung von 2 β ,3 β -Dihydroxy-6-keto-A|B-*cis*-Steroiden. Es schien uns, dass die Kenntnis der Reaktivität und Stabilität solcher Verbindungen eine entscheidende Voraussetzung für die weiteren Syntheseschritte wäre. Dafür mussten, zusätzlich zu der in herkömmlichen Steroiden vorhandenen Sauerstoff-Funktion am C-3, die 2 β -Hydroxy- und die 6-Keto-Gruppe eingeführt werden, wobei die Reaktionssequenz vom verwendeten Ausgangsmaterial abhing.



Zunächst wurde der aus Ergosterin oder Stigmasterin erhältliche (20*S*)-3-Oxo-pregn-4-en-20-carbonsäure-methylester (2) [6] durch Bromierung am C-6 und an-

1) I. Mitteilung: U. KERB *et al.* [1].

2) Hauptlaboratorium der SCHERING AG, Berlin.

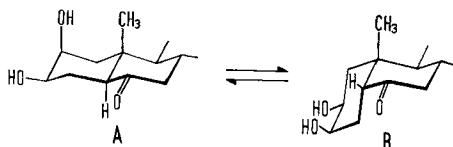
3) Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AG, Basel.

4) Für eine Zusammenfassung der Biologie des Ecdysons siehe KARLSON [3].

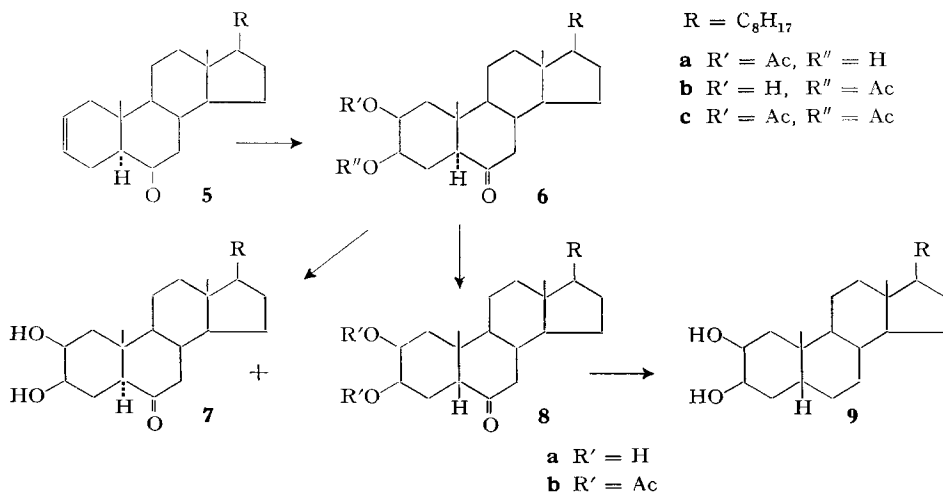
schliessende Behandlung mit Kaliumacetat [7] in die 2 β -Acetoxy-Verbindung **3** übergeführt. Versuche, **3** in ein für unsere Zwecke geeignetes Enol-Derivat umzuwandeln, verliefen erfolglos. Auch mit Kalium-*t*-butoxid liess sich die Δ^4 -Bindung nicht in die Stellung 5,6 verschieben⁵⁾.

Nach der Reduktion von **3** zu **4a** und nachfolgender Benzoylierung zu **4b** liess sich die Stellung 6 weder durch N-Bromsuccinimid (allylische Bromierung) noch durch Selendioxid (Hydroxylierung) angreifen.

Eine zweite Reaktionsfolge, in der vorerst die 6-Keto- und dann die 2 β -Hydroxy-Gruppe eingeführt wird, ging vom 5 α -Cholest-2-en-6-on (**5**) [8] aus. Dieser Weg, der mit einer 5 α -Verbindung beginnt, erschien uns auf Grund von Modellbetrachtungen gangbar. Dabei nahmen wir an, dass die durch 1,3-diaxiale Wechselwirkung hervorgerufene sterische Spannung zwischen dem 2 β -Substituenten und der 19-Methylgruppe (**A**) durch Isomerisierung der – sonst stabileren – 6-Keto-5 α - (= *trans*- α -Dekalon)-Anordnung [9] in die 6-Keto-5 β (*cis*)-Konfiguration (**B**) weitgehend abnimmt. Dies würde bedeuten, dass das Gleichgewicht **A** \rightleftharpoons **B** nach rechts verschoben werden kann⁶⁾

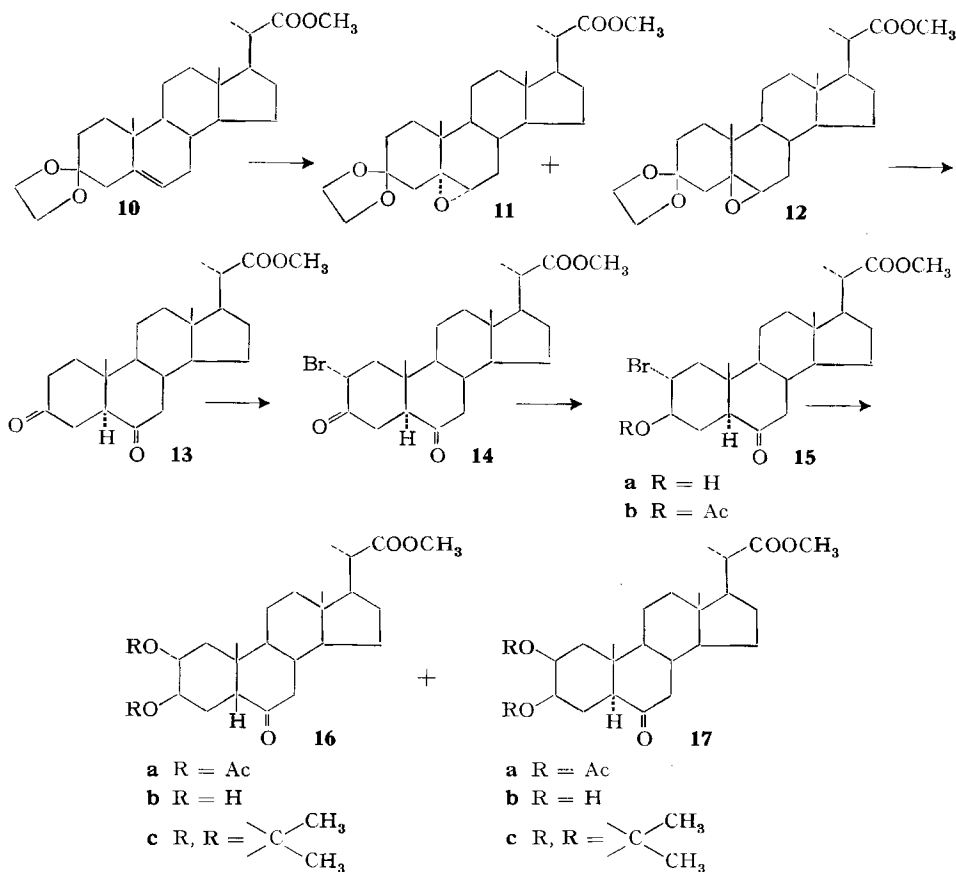


Aus 5 α -Cholest-2-en-6-on (**5**) erhielt man nach der Methode von PRÉVOST [11] mit Jod und Silberacetat in feuchter Essigsäure, wie erwartet, fast einheitlich die 2 β -Acetoxy-3 β -hydroxy-Verbindung **6a** und daraus durch Umesterung das Diol **7**. Milde Acetylierung dieses Diols führte zur isomeren 3 β -Acetoxy-2 β -hydroxy-Verbindung **6b**. Durch saure oder alkalische Behandlung der Verbindungen **6a** oder **6c** erhielt man unter teilweiser Isomerisierung am C-5 das 2 β , 3 β -Dihydroxy-5 β -cholestan-



⁵⁾ Wir erhielten bei diesen Versuchen 2-Acetoxy- Δ^1 - bzw. 2-Acetoxy- $\Delta^1,4$ -3-keto-Verbindungen.

⁶⁾ Auch bei 4 β -Methyl-3 β -hydroxy-6-keto-Verbindungen ist die *cis*-Verknüpfung der Ringe A|B begünstigt [10].



6-on (**8a**), das über das Diacetat **8b** isoliert und gereinigt wurde. Beide Diole **7** und **8a** entstanden in der Isomerisierungsreaktion zu ungefähr gleichen Teilen.

Zur Bestimmung der Konfiguration am C-5 liessen sich die weiter unten erwähnten NMR.-Spektren (Tabelle 1) nicht ohne weiteres heranziehen. Eine Entscheidung darüber konnte jedoch mit Hilfe der Optischen Rotationsdispersion (ORD) (Tabelle 2) und der Massenspektren getroffen werden.

Die Strukturen **7** und **8** wurden noch durch folgende Umsetzungen sichergestellt: Entfernte man aus dem Diacetat **8b** die Keto-Gruppe über das 6-Thioether, so war das erhaltene *cis*-Diol **9** verschieden von dem von HENBEST [11] [12] hergestellten $2\beta, 3\beta$ -Dihydroxy- 5α -cholestan. Damit ergab sich für das aus **8** gewonnene $2\beta, 3\beta$ -Diol **9** die *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B.

Andererseits entstand aus dem Diacetat **6c** nach Entfernung der 6-Ketogruppe über das Thioether das von SHOPPEE *et al.* beschriebene $2\beta, 3\beta$ -Dihydroxy- 5α -cholestan [11] [12]. Gleichzeitig zeigte die Tatsache, dass das Diol **7** unter relativ milden Bedingungen, die beim Diol **8a** zum Diacetat **8b** oder beim Monoacetat **6a** zum Diacetat **6c** führten, nur das isomere Monoacetat **6b** gab und erst unter energiereichen Bedingungen das Diacetat **6c** lieferte, dass eine Sauerstoff-Funktion sterisch stärker gehindert ist, was in der 5α -Reihe nur für die 2β -Hydroxyl-Gruppe zutrifft.

Eine weitere Reaktionsfolge ging vom (20S)-3,3-Äthylendioxy-pregn-5-en-20-carbonsäure-methylester (**10**) [13] aus, der für den Aufbau der Ringe A und B und der Seitenkette von Ecdyson geeignet schien. Nach dem Syntheseprinzip, zuerst eine Funktion in Stellung 6 einzuführen und dann den Ring A zu substituieren, wurde **10** mit Peressigsäure zu den epimeren Epoxiden **11** und **12** umgesetzt. Die Bestimmung der Konfiguration der Epoxide erfolgte auf Grund der NMR.-Spektren, wobei die Lage und Aufspaltung des Protons am C-6 den bekannten Werten [14] entsprach (Tabelle 1).

Beide Epoxide lieferten mit wässriger Perchlorsäure in siedendem Tetrahydrofuran in ausgezeichneten Ausbeuten das stabile 5 α -3,6-Diketon **13**. Bromierung von **13** mit einem Äquivalent Brom in Gegenwart von Natriumacetat ergab das 2 α -Bromdion **14**. Die Stellung des Brom-Atoms folgte aus dem NMR.-Spektrum und aus den weiteren Umsetzungen. Das Signal des geminal zum Brom stehenden Protons ist in ein doppeltes Dublett aufgespalten (Tabelle 1). Folglich müssen zwei H-Atome an einem nachbarständigen C-Atom stehen. Auf die 2 α -Orientierung wurde auf Grund der guten Übereinstimmung des nach ZÜRCHER [15] berechneten (1,04 ppm) mit dem gemessenen δ -Wert der 19-CH₃-Gruppe geschlossen.

Aus **14** entstand durch stereospezifisch und selektiv verlaufende Reduktion der 3-Keto-Gruppe mit LiAlH(*t*-BuO)₃ das Bromhydrin **15a**, welches anschliessend zu **15b** acetyliert wurde. Im NMR.-Spektrum zeigte sich die axiale Anordnung der beiden geminal zum Brom bzw. zur Acetoxy-Gruppe stehenden Protonen (Tabelle 1).

Die Umsetzung des Bromhydrin-acetates **15b** mit Silberacetat in feuchter Essigsäure [16] führte zu den beiden 2 β ,3 β -Diacetoxy-6-keto-Verbindungen **16a** und **17a**, wobei unter den angewandten Reaktionsbedingungen zu etwa 50% Inversion am C-5 erfolgte. Die Trennung der beiden Isomeren gelang durch fraktionierte Kristallisation.

Die Acetate **16a** und **17a** liessen sich jeweils durch saure oder alkalische Hydrolyse unter teilweiser Isomerisierung am C-5 in die Diole **16b** und **17b** überführen. Bei diesen Reaktionen stellte sich stets ein Gleichgewicht von etwa 50% A|B-*cis*- und 50% A|B-*trans*-6-Keton ein. Die *cis*-Diol-Struktur wurde durch NMR.-Spektren bewiesen und durch Überführung in die Acetonide **16c** und **17c** bestätigt.

Die NMR.-Spektren der Verbindungen **6c** und **8b** sind sich sehr ähnlich, was auch für das Paar **16a** und **17a** zutrifft. Alle Spektren zeigen je ein axiales und ein äquatoriales H-Atom in geminaler Stellung zu den Acetoxy-Gruppen. Die Lage des Signals der 19-Methylgruppe wird beim Übergang von der 5 α - in die 5 β -Reihe nur sehr wenig beeinflusst. In den Spektren von **6c** bzw. **16a** ist das Signal des axialen Protons gegenüber **8b** bzw. **17a** etwas zu niedrigeren Feldstärken verschoben (Tabelle 1). Auf Grund dieser NMR.-Spektren lässt sich mit Sicherheit nur die 2 β ,3 β -Diol-Struktur ableiten, nicht aber die Konfiguration in Stellung 5.

Im weiteren wurde die Zuordnung der Verbindungen **6-8** und **15-17** zur 5 α - bzw. 5 β -Reihe mit Hilfe von ORD.-Messungen und Massenspektren vorgenommen. Diese Verbindungen zeigen einen negativen COTTON-Effekt, unterscheiden sich jedoch stark in der Grösse der molaren Drehung. Nach der Octantenregel [17] ist für die 5 β -6-Keto-Verbindungen (**B**) ein bedeutend stärkerer negativer COTTON-Effekt zu erwarten als für die 5 α -6-Keto-Verbindungen (**A**) (Tabelle 2). Die mit Hilfe der ORD. vorgenommene Zuordnung bestätigte sich in den Massenspektren von **7** und **8a** bzw. **16b** und **17b**. Bei 3-Hydroxysteroiden ist die Wasserabspaltung in der 5 β -Reihe gegenüber der

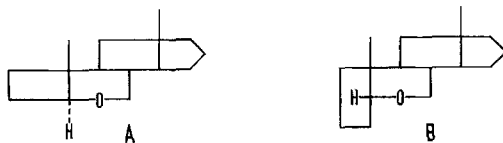
Tabelle 1. Chemische Verschiebungen einiger Cholesterin- und Pregnan-Derivate

Verbindung	$\delta_{18}\text{-CH}_3$	$\delta_{19}\text{-CH}_3$	Signale besonderer Protonen	
5	0,68	0,71	$\delta\text{H-2,3}$	5,62 <i>m</i>
6a	0,66	0,88	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	5,15 <i>m</i> , $H_w = 6$; δOAc 2,08 <i>s</i> 3,67 <i>m</i> , $H_w = 23$.
6b	0,66	1,01	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	4,08 <i>m</i> , $H_w = 6$; δOAc 2,08 <i>s</i> 4,77 <i>m</i> , $H_w = 21$.
6c	0,66	0,93	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	5,28 <i>m</i> , $H_w = 6$; δOAc 1,98 <i>s</i> u. 2,06 <i>s</i> 4,82 <i>m</i> , $H_w = 22$.
7	0,66	0,97	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	4,00 <i>m</i> , $H_w = 7$ 3,59 <i>m</i> , $H_w = 21$.
8a	0,66	0,96	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	3,74 <i>m</i> , $H_w = 19$ 4,03 <i>m</i> , $H_w = 9$.
8b	0,66	0,95	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	4,97 <i>m</i> , $H_w = 22$; δOAc 1,99 <i>s</i> u. 2,09 <i>s</i> 5,33 <i>m</i> , $H_w = 8$.
11	0,64	1,07	$\delta\text{H-6}$	2,80 <i>d</i> (3,5)
12	0,66	1,00	$\delta\text{H-6}$	3,05 <i>d</i> (2,5)
14	0,71	1,04	$\delta\text{H-2}$	4,80 <i>dd</i> (6 u. 13)
15a	0,68	0,80		
15b	0,68	0,80	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	4,10 <i>m</i> , $H_w = 25$; δOAc 2,08 <i>s</i> 4,88 <i>m</i> , $H_w = 25$;
16a	0,69	0,96	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	5,00 <i>m</i> , $H_w = 20$; δOAc 2,01 <i>s</i> u. 2,10 <i>s</i> 5,36 <i>m</i> , $H_w = 8$.
16b	0,69	0,90		
16c	0,69	0,95	$\delta\text{Acetonid-CH}_3$	1,32 u. 1,50.
17a	0,69	0,95	$\delta\text{H-2}$ $\delta\text{H-3}$	5,30 <i>m</i> , $H_w = 8$; δOAc 2,01 <i>s</i> u. 2,09 <i>s</i> 4,80 <i>m</i> , $H_w = 25$.
17b	0,70	0,90		
17c	0,69	0,95	$\delta\text{Acetonid-CH}_3$	1,32 u. 1,50.

s = Singlett, *d* = Dublett, *m* = Multipllett, H_w = Halbwertsbreite (in Hz). Aufspaltungen sind hinter den δ -Werten in Hz angegeben.

In den Spektren **5–8b** erscheinen die Signale der Methylgruppen der Cholesterinseitenkette bei 60 MHz als Dublett bei $0,86 \pm 0,01$ ppm ($5,6 \pm 0,4$). Das Signal der 21-CH_3 -Gruppe erscheint in den Spektren **11–17c** bei $1,18 \pm 0,02$ ppm als Dublett ($J = 6,5$), das Signal der Methylestergruppe bei $3,66 \pm 0,02$ ppm.

5α -Reihe stark begünstigt [18]. Im Massenspektrum von **16b** besitzt das Signal bei $m/e = 374$ ($M\text{-H}_2\text{O}$) 9,5% der summierten Signalhöhen oberhalb der Massenzahl 200, im Spektrum von **17b** dagegen nur 2,0%. Nach DJERASSI [19] tritt in den Massenspektren von 6-Ketosteroiden ein Bruchstück auf, das durch Abspaltung der C-Atome 1–4 unter gleichzeitiger Wanderung eines H-Atoms an den geladenen Rest entsteht.



Im Spektrum der 5β -Verbindungen **8a** bzw. **16b** tritt dieses Bruchstück bei $m/e = 331$ bzw. 305 als das bei weitem intensivste Ion auf, im Spektrum der 5α -Verbindungen **7** bzw. **17b** dagegen besitzt es nur eine mittlere Intensität. Dafür tritt bei der Ver-

Tabelle 2. Drehungsdaten einiger Cholestan- und Pregnan-Derivate

Verbindung	Extremum I		Extremum II	
	nm	Molare Drehung [ϕ] ($\pm 30^\circ$)	nm	Molare Drehung [ϕ] ($\pm 200^\circ$)
6a	315	- 3160	273	+ 5150
6b	314	- 3330	270	+ 4380
6c	314	- 3450	270	+ 4930
7	315	- 3610	273	+ 4570
8a	321	- 7670	276	+ 7750
8b	321	- 7520	275	+ 7100
15b	315	- 4150	280	+ 1540
16a	321	- 7460	276	+ 6300
16b	321	- 8100	274	+ 7120
16c	321	- 7620	277	+ 7240
17a	315	- 3400	278	+ 4100
17b	316	- 3300	274	+ 3580
17c	316	- 4100	274	+ 5810

Die ORD.-Spektren wurden mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° in Dioxan aufgenommen. Die Konzentration der Messlösung betrug 0,1%, wobei die Schichtdicke so gewählt wurde, dass genügend Licht durchfiel.

bindung **17b** ein sehr intensives Signal bei $m/e = 347$ auf (Tabelle 3). Das diffuse Signal bei 307,5 deutet darauf hin, dass das Ion der Masse 347 direkt aus dem Molekül-Ion durch Abspaltung von C_2H_5O entsteht.

Im Hinblick auf die Synthese des Ecdysons liessen sich durch die obigen Überführungen wertvolle Erkenntnisse gewinnen. Es zeigte sich, dass $2\beta, 3\beta$ -Dihydroxy-6-keto-5 α -Steroide in einem präparativ brauchbaren Ausmass zu den sonst instabilen 6-Keto-5 β -Derivaten isomerisiert werden können.

Tabelle 3. Massenspektren der Verbindungen **16b** und **17b**

Ion	m/e	relative Intensität	
		16b	17b
M	392	32	100
$M-CH_3$	377	2,5	9,5
$M-H_2O$	374	23	8
$M-OCH_3$	361	2,5	4
$M-(H_2O + CH_3)$	359	2	2
$M-C_2H_5O$	347	3	47,5
$M-C_4H_7O_2$	305	100	11,5

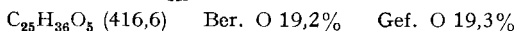
Die Massenspektren wurden mit einem ATLAS-CH-4-Massenspektrometer aufgenommen. Die Proben wurden direkt in der Ionenquelle verdampft. Die Verdampfungstemperatur betrug ca. 130° , die Ionisationsspannung 70 eV.

Für die Mikroanalysen (Dipl.-Ing. J. HUBER & Dr. A. DIRSCHERL), Bestimmung der IR.-Spektren (Dr. W. NEUDERT & Dr. L. CHOPARD), der NMR.-Spektren (Dr. G. SCHULZ & Dr. G. ENGLERT), der Massenspektren (Dr. G. SCHULZ & Dr. W. VETTER), der ORD.-Spektren (Dr. F. BURKHARDT) und für die Durchführung einzelner Dünnschichtchromatogramme (Dr. P. SOMMER) möchten wir unseren Dank aussprechen. Wir danken auch Dr. H. HEUSSER, Dr. F. BURKHARDT & Dr. G. SCHULZ für wertvolle Diskussionen.

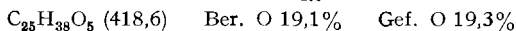
Experimenteller Teil

Alle Smp. sind unkorrigiert. – Die IR-Spektren wurden in KBr und die NMR-Spektren mit einem VARIAN-A-60- oder -HA-100-Spektrometer in CDCl_3 -Lösung (ca. 0,2M) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben (Tetramethylsilan (TMS) = 0) und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *m* (Multipllett). Die ORD-Spektren wurden mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° in Dioxan aufgenommen, wobei die Fehlergrenze der molaren Drehungen $\pm 30^\circ$ von 700–273 nm, darunter $\pm 200^\circ$ betrug. Die Massenspektren wurden mit einem ATLAS CH-4 oder AEI MS9 Massenspektrometer aufgenommen. Man verdampfte die Proben direkt in der Ionenquelle bei ca. 130° und einer Ionisationsspannung von 70 eV.

(20S)-2 β -Acetoxy-3-oxo-pregn-4-en-20-carbonsäure-methylester (**3**). 1,44 g (20S)-3-Oxo-pregn-4-en-20-carbonsäure-methylester wurden in 40 ml Tetrahydrofuran mit 800 mg N-Bromsuccinimid und 50 mg Dibenzoylperoxid 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wurde das Succinimid abfiltriert, das Filtrat in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das resultierende 6-Brom-3-eton wurde in 27 ml Eisessig mit 4,25 g Kaliumacetat 12 Min. unter Rückfluss erhitzt, in Eiswasser gegossen, das ausgefallene Material abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 30%. Smp. 201–202°. UV.: $\epsilon_{243} = 15700$.



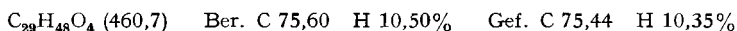
(20S)-2 β -Acetoxy-3 β -hydroxy-pregn-4-en-20-carbonsäure-methylester (**4a**). 9,35 g **3** wurden in 180 ml Tetrahydrofuran mit einer Lösung von 11,5 g $\text{LiAlH}(t\text{-BuO})_3$ in 115 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eingiessen in eine eiskalte Lösung von Ammoniumchlorid und üblicher Aufarbeitung wurde **4a** aus Essigester-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 60%. Smp. 156–157°. UV.: $\epsilon_{206} = 6150$.



(20S)-2 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-pregn-4-en-20-carbonsäure-methylester (**4b**). Aus **4a** erhielt man mit Benzoylchlorid in Pyridin nach 20 Std. Stehen bei 20° und nachfolgender üblicher Aufarbeitung das Benzoat **4b**. Smp. 214–215° (aus Essigester). Ausbeute 92%.

5 α -Cholest-2-en-6-on (**5**). 10 g 3 β -Tosyloxy-5 α -cholestan-6-on wurden in 100 ml frisch destilliertem Dimethylformamid mit 10 g Lithiumbromid 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 300 ml Wasser und zog mehrmals mit Petroläther aus. Die kombinierten Petrolätherextrakte wurden sukzessive mit 2N Salzsäure, Wasser, Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, aus Alkohol umgelöst, 5,5 g (80%) farblose Kristalle vom Smp. 109–110°; IR.: 1704 (CO), 3022 und 1655 (C=C) cm^{-1} . ORD.: $[\phi]_{350} = -277^\circ$, $[\phi]_{316(\text{extr.})} = -3540^\circ$, $[\phi]_{310(\text{extr.})} = -2040^\circ$, $[\phi]_{307(\text{extr.})} = -2500^\circ$, $[\phi]_{303} = 0^\circ$, $[\phi]_{270(\text{extr.})} = +7430^\circ$, $[\phi]_{260} = +7200^\circ$.

2 β -Acetoxy-3 β -hydroxy-5 α -cholestan-6-on (**6a**). 18 g 5 α -Cholest-2-en-6-on (**5**) wurden in 2400 ml Eisessig, der 35 ml Wasser enthielt, gelöst, mit 28,8 g Silberacetat, dann unter gutem Rühren mit 17,1 g pulverisiertem Jod versetzt. Man erwärmte unter Rühren 3 Std. auf 45°⁷⁾ und gab dann einen Überschuss an Kochsalz zur hellgelben Suspension, wobei die Farbe auf tiefrot umschlug. Nach Abtrennen des festen Materials wurde das Filtrat im Vakuum eingengt, der feste Rückstand in Äthylacetat aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfat-Lösung, gefolgt von Wasser, gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umlösen aus Acetonitril erhielt man 13,2 g (62%) farblose Kristalle vom Smp. 218–219°. IR.: 3424 (OH), 1734 (CH_3COO), 1689 (CO) cm^{-1} .



2 β ,3 β -Diacetoxy-5 α -cholestan-6-on (**6c**). 1 g 2 β -Acetoxy-3 β -hydroxy-5 α -cholestan-6-on (**6a**) wurde in 20 ml Acetanhydrid und 10 ml abs. Pyridin gelöst über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und gab nach üblicher Aufarbeitung und Umlösen aus Petroläther 600 mg (55%) der Verbindung **6c** vom Smp. 191–192°. IR.:

⁷⁾ Die Ausbeute konnte durch mildere Bedingungen (20 Std. Rühren bei Raumtemperatur), wie von ELLINGTON *et al.* [20] beschrieben, nicht erhöht werden.

1734 (CH₃COO), 1694 (CO) cm⁻¹. ORD.: $[\phi]_{350} = -377^\circ$, $[\phi]_{314(\text{extr.})} = -3450^\circ$, $[\phi]_{308(\text{extr.})} = -1830^\circ$, $[\phi]_{305(\text{extr.})} = -2160^\circ$, $[\phi]_{301} = 0^\circ$, $[\phi]_{270(\text{extr.})} = +4930^\circ$, $[\phi]_{260} = +4530^\circ$. Massenspektrum: 502 (4), 442 (28), 427 (11), 400 (100), 382 (31, variabel), 367 (62, variabel), 331 (48), 318 (26). C₃₁H₅₀O₅ (502,7) Ber. C 74,06 H 10,03% Gef. C 74,31 H 10,06%

2 β ,3 β -Dihydroxy-5 α -cholestan-6-on (7). 2,2 g 2 β -Acetoxy-3 β -hydroxy-5 α -cholestan-6-on (6a) wurden mit 1,1 g Kaliumcarbonat, gelöst in 200 ml abs. Methanol, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Substanz in Lösung ging. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, löste den Rückstand in Äthylacetat, wusch mehrmals mit Wasser und dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand, aus Acetonitril umgelöst, gab 1,2 g (60%) farblose Kristalle vom Smp. 203–206°. Nach nochmaligem Umlösen aus Alkohol stieg der Smp. auf 212–213° an. IR.: 3530 und 3480 (OH), 1710 (CO) cm⁻¹. Massenspektrum: 418 (52), 403 (8), 400 (11), 373 (100), 331 (97), 305 (4), 263 (48), 155 (58).

C₂₇H₄₆O₃ (418,6) Ber. C 77,46 H 11,08% Gef. C 77,22 H 11,04%

2 β -Hydroxy-3 β -acetoxy-5 α -cholestan-6-on (6b). 1 g 2 β ,3 β -Dihydroxy-5 α -cholestan-6-on (7) wurde in 20 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin, wie für die Herstellung der Verbindung 6c beschrieben, behandelt und aufgearbeitet. Man erhielt ein kristallines Produkt, das nach präparativer Dünnschichtchromatographie und Umlösen aus Acetonitril 450 mg (41%) der Verbindung 6b vom Smp. 178–179° gab. IR.: 3492 (OH), 1724 (CH₃COO), 1708 (CO) cm⁻¹.

C₂₈H₄₈O₄ (460,7) Ber. C 75,60 H 10,50% Gef. C 75,54 H 10,59%

Als Nebenprodukt konnten dünnenschichtchromatographisch 30 mg des Diacetates 6c mit Smp. 188–190° isoliert werden.

Gleichgewichtsgemisch der Verbindung 7 und 8a. – a) 4 g 2 β -Acetoxy-3 β -hydroxy-5 α -cholestan-6-on (6a) wurden, in 160 ml Alkohol und 40 ml 3N Salzsäure gelöst, 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man verdünnte mit Wasser, extrahierte mehrmals mit Chloroform und wusch die Extrakte mit Wasser. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum und Umlösen des Rückstandes aus Acetonitril erhielt man ein ca. 1:1-Gemisch der beiden Diole 7 und 8a: 2,9 g (80%), Smp. 158–159°.

b) 500 mg 2 β ,3 β -Dihydroxy-5 α -cholestan-6-on (7) wurden wie unter a) beschrieben äquilibriert und aufgearbeitet. Man erhielt 400 mg (80%) des Diol-Gemisches vom Smp. 158–159°.

c) 600 mg 2 β -Acetoxy-3 β -hydroxy-5 α -cholestan-6-on (6a) wurden mit einer Lösung von 500 mg Kaliumhydroxid in 10 ml Methanol 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser, Chloroform-Extraktion und Umlösen aus Acetonitril erhielt man 350 mg (65%) des Äquilibrierungsgemisches der Diole 7 und 8a vom Smp. 158°.

d) 600 mg der Verbindung 7 wurden wie unter c) beschrieben äquilibriert und aufgearbeitet. Man erhielt 450 mg (75%) des Gemisches der Diole 7 und 8a vom Smp. 159°.

2 β ,3 β -Diacetoxy-5 β -cholestan-6-on (8b). 1 g des sauer oder alkalisch äquilibrierten Gemisches der beiden Diole 7 und 8a vom Smp. 158–159° (s. vorhergehende Experimente) wurde in 20 ml Acetanhydrid und 10 ml abs. Pyridin gelöst über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und gab nach der üblichen Aufarbeitung und dreimaligem Umlösen aus Petroläther 300 mg (25%) der Verbindung 8b vom Smp. 148–149°. IR.: 1745, 1735 (CH₃COO), 1702 (CO) cm⁻¹. ORD.: $[\phi]_{400} = -940^\circ$, $[\phi]_{350} = -2220^\circ$, $[\phi]_{321(\text{extr.})} = -7520^\circ$, $[\phi]_{314(\text{extr.})} = -5790^\circ$, $[\phi]_{310(\text{extr.})} = -5920^\circ$, $[\phi]_{297} = 0^\circ$, $[\phi]_{275(\text{extr.})} = +7090^\circ$, $[\phi]_{260} = +5940^\circ$. Massenspektrum: 502 (4), 442 (33), 427 (11), 400 (100), 382 (36, variabel), 367 (67, variabel), 331 (51), 318 (25).

C₃₁H₅₀O₅ (502,7) Ber. C 74,06 H 10,03% Gef. C 74,18 H 10,10%

Die Mutterlaugen der Kristallisation des Diacetates 8b enthielten als hauptsächliches Nebenprodukt das Monoacetat 6b, das für weitere Äquilibrierungsversuche verwendet werden kann.

2 β ,3 β -Dihydroxy-5 β -cholestan-6-on (8a). 1 g 2 β ,3 β -Diacetoxy-5 β -cholestan-6-on (8b) wurde in 100 ml abs. Methanol gelöst, mit 500 mg Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnte mit Wasser und erhielt nach der üblichen Aufarbeitung und Umlösen aus Acetonitril 600 mg (72%) farblose Kristalle vom Smp. 167–168°. IR.: 3408 (OH), 1703 (CO) cm⁻¹. Massenspektrum: 418 (20), 403 (6), 400 (19), 373 (19), 331 (100), 305 (3), 263 (11), 155 (15). C₂₇H₄₆O₃ (418,6) Ber. C 77,46 H 11,08% Gef. C 77,32 H 11,15%

2 β ,3 β -Dihydroxy-5 α -cholestan. 3 g **2 β ,3 β -Diacetoxy-5 α -cholestan-6-on (6c)** wurden in 10 ml Äthandithiol und 10 ml Bortrifluorid-Ätherat gelöst und die Lösung 15 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man verdünnte mit Eiswasser, extrahierte mit Methylenchlorid und wusch die organische Phase nacheinander mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde das noch vorhandene Äthandithiol durch Zugabe von Xylol und Abdampfen im Vakuum entfernt. Den kristallinen Rückstand entschwefelte man mit 30 g RANEY-Nickel in 300 ml Feinsprit durch 2stdg. Erhitzen unter Rückfluss. Nach Filtrieren dampfte man die Lösung auf das halbe Volumen ein, setzte 30 ml 5N Salzsäure zu und erhitze 4 Std. unter Rückfluss. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet, wobei man nach Umlösen aus Aceton-Methanol 1 g (47%) **2 β ,3 β -Dihydroxy-5 α -cholestan** vom Smp. 182–183° erhielt. Das Produkt war mit dem von SHOPPEE *et al.* beschriebenen [11] in allen Eigenschaften identisch. IR.: 3404 (OH) cm⁻¹. NMR.: 0,65 s (CH₃-18), 1,00 s (CH₃-19), 3,63 m (H-3, H_w = 23), 4,01 m (H-2, H_w = 10). ORD.: [ϕ]₅₈₉ = +137°, [ϕ]₅₀₀ = +200°, [ϕ]₄₀₀ = +360°, [ϕ]₃₀₀ = +810°.

2 β ,3 β -Dihydroxy-5 β -cholestan (9). Aus 2,2 g **2 β ,3 β -Diacetoxy-5 β -cholestan-6-on (8b)** wurde, wie für das isomere **2 β ,3 β -Diacetoxy-5 α -cholestan-6-on (6c)** beschrieben, über das Äthylendithio-ketal die 6-Keto-Gruppe entfernt. Man erhielt nach Umlösen aus Aceton 700 mg (40%) **2 β ,3 β -Dihydroxy-5 β -cholestan** vom Smp. 139–140°. IR.: 3418 (OH) cm⁻¹. NMR.: 0,65 s (CH₃-18), 0,97 s (CH₃-19), 3,67 m (H-2, H_w = 24), 3,99 m (H-3, H_w = 8). ORD.: [ϕ]₅₈₉ = +9°, [ϕ]₅₀₀ = +15°, [ϕ]₄₀₀ = +26°, [ϕ]₃₀₀ = +42°.

C₂₇H₄₈O₂ (404,7) Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,22 H 12,03%

Das *Diacetat*, hergestellt durch Veresterung mit Acetanhydrid in Pyridin, schmolz bei 104–105°. IR.: 1747, 1736 (CH₃COO) cm⁻¹. NMR.: 0,64 s (CH₃-18), 1,02 s (CH₃-19), 4,83 m (H-2, H_w = 22), 5,29 m (H-3, H_w = 8), 2,01 s (OAc), 2,11 s (OAc).

C₃₁H₅₂O₄ (488,7) Ber. C 76,18 H 10,72% Gef. C 76,41 H 10,73%

(20S)-3,3-Äthylendioxy-5,6 α -epoxy-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**11**) und (20S)-3,3-Äthylendioxy-5,6 β -epoxy-5 β -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**12**). 10 g Ketal **10** [12] wurden in 100 ml Methylenchlorid mit 5 g Na₂SO₄, 2,4 g Kaliumacetat und 8,3 ml 40-proz. Peressigsäure 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt (11,5 g) erhielt man durch Chromatographie an Silicagel und Eluieren mit Methylenchlorid-Tetrachlorkohlenstoff (1:1) zuerst **11**, Smp. 185,5–186° (aus Aceton-Hexan), und anschliessend **12**, Smp. 160–162° (aus Aceton-Hexan).

(20S)-3,6-Dioxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**13**). 100 g Epoxidgemisch **11** und **12** wurden in 750 ml Tetrahydrofuran mit 208 ml 3N Perchlorsäure 3,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde in Eiswasser eingegossen und das ausgefallene Diketon **13** isoliert. Kristalle aus Essigester, Smp. 212–214°; Ausbeute 85%, bezogen auf **10**.

C₂₃H₃₄O₄ (374,5) Ber. O 17,1% Gef. O 16,9%

(20S)-2 α -Brom-3,6-dioxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**14**). Eine Lösung von 37,45 g **13** in 800 ml abs. Tetrahydrofuran wurde auf 5–10° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 5,33 ml Brom und 4,9 g Kaliumacetat in 50 ml Eisessig versetzt. Sofort nach Entfärbung der Reaktionslösung wurde in eine eiskalte Lösung von Natriumacetat eingerührt, das ausgefallene Bromidion **14** genutscht und aus Methanol-Methylenchlorid kristallisiert. Ausbeute 54%, Smp. 161–162° (Zers.).

(20S)-2 α -Brom-3 β -hydroxy-6-oxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**15a**). Zu 28 g **14** in 240 ml Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren bei 0–5° eine Lösung von 33,8 g LiAlH(*t*-BuO)₃ in 160 ml Tetrahydrofuran und rührte noch zusätzlich 10 Min. Das Gemisch wurde in schwefelsaures Eiswasser eingegossen, der ausgefallene Niederschlag abgetrennt und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 68%, Smp. 211–212°.

(20S)-2 α -Brom-3 β -acetoxy-6-oxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**15b**). 19,4 g **15a** wurden in 80 ml Pyridin und 40 ml Acetanhydrid 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Aceton-Hexan farblose Kristalle vom Smp. 196–197°; Ausbeute 80%.

C₂₅H₃₇O₅Br (497,5) Ber. O 16,1 Br 16,1% Gef. O 16,4 Br 16,0%

(20S)-2 β ,3 β -Diacetoxy-6-oxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**17a**) und (20S)-2 β ,3 β -Diacetoxy-6-oxo-5 β -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**16a**). 81,2 g **15b** wurden in 800 ml Eisessig mit 50 g Silberacetat nach Zusatz von 16,2 ml Wasser 20 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man von anorganischen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit Aceton und versetzte das Filtrat mit Wasser. Der dabei gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, gründlich gewaschen, getrocknet und mit Pyridin-Acetanhydrid nachacetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein ca. 1:1-Gemisch der Verbindungen **16a** und **17a** erhalten, das noch eine geringe Menge polarer Verunreinigungen enthielt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methylenchlorid-Isopropyläther und Methylenchlorid-Methanol wurden 29,4 g **17a** vom Smp. 222,5–224° und 21,7 g **16a** vom Smp. 176,5–177,5° rein isoliert.

17a C₂₇H₄₀O₇ (476,6) Ber. O 23,5% Gef. O 23,0%

16a C₂₇H₄₀O₇ (476,6) Ber. O 23,5% Gef. O 23,2%

(20S)-2 β ,3 β -Dihydroxy-6-oxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**17b**) und (20S)-2 β ,3 β -Dihydroxy-6-oxo-5 β -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**16b**). – a) 920 mg der Verbindung **16a** wurden in 40 ml Äthanol mit 3 ml 3N Salzsäure 15 Std. unter Rückfluss erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt war gemäss Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch aus gleichen Teilen **16b** und **17b**, die durch präparative Dünnschichtchromatographie (System: CHCl₃-MeOH 95:5) getrennt und rein erhalten wurden: **16b**, Smp. 181,5–183° (aus Methylenchlorid-Isopropyläther); **17b**, Smp. 207–208° (aus Methylenchlorid-Isopropyläther).

b) 100 mg **16a** wurden mit 5 ml 10-proz. Kaliumhydroxid-Lösung in Methanol 1 Std. unter Rückfluss gehalten, dann wurde mit 1N Essigsäure angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt bestand aus gleichen Teilen **16b** und **17b** und wurde wie unter a) beschrieben aufgetrennt.

c) Nach den Methoden a) und b) wurde auch **17a** mit analogen Ergebnissen umgesetzt.

(20S)-2 β ,3 β -Isopropylidendioxy-6-oxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**17c**). 50 mg **17b** wurden in 4 ml Aceton mit 0,01 ml Bortrifluorid-Ätherat 30 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen und nach Zusatz von 2 Tropfen Pyridin aufgearbeitet. Man erhielt in 62% Ausbeute Kristalle vom Smp. 210–212° (aus Isopropyläther-Methylenchlorid).

(20S)-2 β ,3 β -Isopropylidendioxy-6-oxo-5 β -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**16c**). **16b**, analog **17b** mit Aceton umgesetzt (s. oben), ergab **16c** vom Smp. 196,5–198,5° (aus Isopropyläther-Methylenchlorid).

SUMMARY

Experiments towards a synthesis of ecdysone (**1**) ([22R]-2 β ,3 β ,14,22,25-penta-hydroxy-5 β ,14 α -cholest-7-en-6-one) have led to 2 β ,3 β -dihydroxy-6-keto-5 α -steroids. These could be epimerized to the corresponding 5 β -series. The proposed configurational assignments are supported by physical data and chemical correlation.

Hauptlaboratorium der SCHERING AG, Berlin
Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-La ROCHE & Co. AG, Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. KERB, P. HOCKS, R. WIECHERT, A. FURLENMEIER, A. FÜRST, A. LANGEMANN & G. WALDVOGEL, *Tetrahedron Letters* 1966, 1387.
- [2] A. BUTENANDT & P. KARLSON, *Z. Naturforsch.* 9b, 389 (1954).
- [3] P. KARLSON, *Angew. Chem.* 75, 257 (1963).
- [4] R. HUBER & W. HOPPE, *Chem. Ber.* 98, 2403 (1965).
- [5] W. HOPPE, *Angew. Chem.* 78, 292 (1966).
- [6] M. E. HERR & F. W. HEYL, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3627 (1952).
- [7] P. N. RAO & L. R. AXELROD, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2830 (1960).
- [8] R. M. DODSON & B. RIEGEL, *J. org. Chemistry* 13, 424 (1948).
- [9] C. W. SHOPPEE in «Chemistry of the Steroids», 2. Aufl., Butterworths, London 1964, S. 121.

- [10] H. MORI, Chem. pharm. Bull. (Tokyo) 12, 1224 (1964).
 [11] C. W. SHOPPEE, D. N. JONES & G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. 1957, 3100.
 [12] H. B. HENBEST & M. SMITH, J. chem. Soc. 1957, 926.
 [13] K. MORITA, Bull. chem. Soc. Japan 32, 227 (1957); Chem. Abstr. 54, 4679 (1960).
 [14] A. D. CROSS, J. Amer. chem. Soc. 84, 3206 (1962).
 [15] R. F. ZÜRCHER, Helv. 46, 2054 (1963).
 [16] R. KWOK & M. E. WOLFF, J. org. Chemistry 28, 423 (1963).
 [17] W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 83, 4013 (1961).
 [18] H. EGGER & G. SPITELLER, Mh. Chem. 97 (1966), im Druck.
 [19] C. DJERASSI, R. H. SHAPIRO & M. VANDEWALLE, J. Amer. chem. Soc. 87, 4892 (1965).
 [20] P. S. ELLINGTON, D. G. HEY, G. D. MEAKINS & M. W. PEMBERTON, Chem. Commun. 1966, 202.

180. Zur Synthese des Ecdysons

III. Mitteilung über Insektenhormone¹⁾

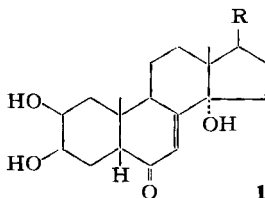
Synthesen von 2 β ,3 β , 14 α -Trihydroxy-6-keto- Δ^7 -A | B-cis-Steroiden

von A. Furlenmeier²⁾, A. Fürst²⁾, A. Langemann²⁾, G. Waldvogel²⁾,
 U. Kerb³⁾, P. Hocks³⁾ und R. Wiechert³⁾

(14. V. 66)

In der vorangehenden Mitteilung [1] haben wir über die Herstellung von 2 β ,3 β -Dihydroxy-6-keto-Steroiden berichtet. Die Untersuchung der Stabilitätsverhältnisse ergab, dass in dieser Reihe zwischen den 5 α -*trans*- und 5 β -*cis*-Derivaten ein Gleichgewichtsverhältnis von ca. 1:1 geschaffen werden kann.

In den hier beschriebenen nächsten Schritten haben wir nun durch die Einführung der Δ^7 -Bindung und der 14 α -Hydroxygruppe die Synthese des Gerüsts **1** von Ecdyson vervollständigt.



Versuche zur Herstellung der Δ^7 -Ketone **9** und **10** aus dem (20S)-2 β ,3 β -Diacetoxy-6-oxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester (**2**) [1] und dessen 5 β -Isomerem **4** durch Dehydrierung mit Chloranil, Dichlordicyanbenzochinon oder Selenoxid⁴⁾ gaben schlechte Resultate. Die Einführung der Δ^7 -Bindung gelang jedoch durch Bromierung [2] und Dehydrobromierung [3].

¹⁾ II. Mitteilung: R. WIECHERT *et al.* [1].

²⁾ Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG, Basel.

³⁾ Hauptlaboratorium der SCHERING AG, Berlin.

⁴⁾ Aus **2** entstand mit Selenoxid-Quecksilberoxid in *t*-Amylalkohol nach 65 Std. bei Rückflusstemperatur u. a. (20S)-2 β ,3 β -Diacetoxy-5-hydroxy-6-oxo-5 α -pregnan-20-carbonsäure-methylester vom Smp. 243,5–244,5°.