

ÜBER EINE SYNTHESE DES CRUSTECDYSONS (20-HYDROXYECDYSON) <sup>1)</sup>

U. Kerb und R. Wiechert

Hauptlaboratorium der Schering A.G., Berlin

und

A. Furlenmeier und A. Fürst

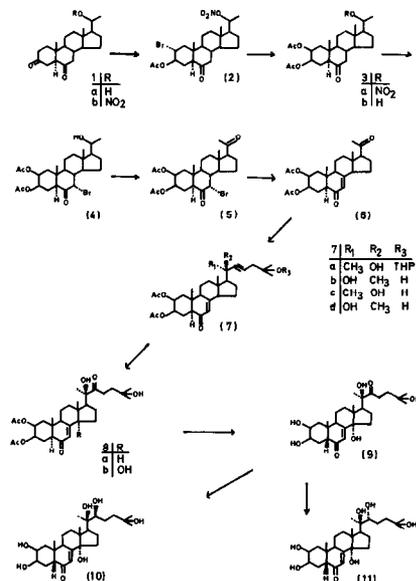
Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche u. Co., Basel

(Received in Germany 25 June 1968; received in UK for publication 8 July 1968)

20 Hydroxyecdysyon, ein Häutungshormon der Crustaceen und Insekten, wurde zuerst von F. Hampshire und D. H. S. Horn<sup>2)</sup> aus *Jasus lalandei* isoliert und identifiziert<sup>3a)</sup> und später aus verschiedenen Insekten<sup>3)</sup> und zahlreichen Pflanzen<sup>4)</sup> gewonnen. In Analogie zum Ecdyson<sup>5)</sup> und der 20 Hydroxylierung des Cholesterins<sup>6)</sup> in Warmblütern wurde die (20R:22R) Konfiguration vorgeschlagen<sup>3a)</sup>. Eine Synthese wurde kürzlich von G. Hüppi und I. B. Siddall<sup>7)</sup> veröffentlicht.

In dieser Mitteilung soll über eine weitere Synthese dieses Naturstoffes berichtet werden. Aus Progesteron wurde über 4 Stufen das bekannte 20 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-3,6-dion<sup>8)</sup> (1a) erhalten und in das 20 Nitrat (1b) (F. 190,5 - 191,5° C) übergeführt.

Analog zur ersten Ecdysonsynthese<sup>9)</sup> wurde (1b) bromiert, selektiv mit LiAl(t-BuO)<sub>3</sub>H reduziert und acetyliert zu (2) (F. 230 - 231° C).



Die Umsetzung von (2) mit Silberacetat in Essigsäure<sup>10)</sup> ergab das Diacetat (3a) (F. 216° C).

Nach reduktiver Herausnahme der Nitratschutzgruppe, erfolgte die Einführung der  $\Delta^7$ -Doppelbindung. Dazu wurde (3b) (F. 230 - 232° C) in das 7 $\alpha$  Bromketon (4) (F. 195,5° C) übergeführt, oxydiert zum 6,20-Dion (5) (F. 173,5 - 174,5° C) und Bromwasserstoff abgespalten zu (6) (F. 225 - 226° C, UV  $\epsilon_{243} = 13\ 400$ , NMR<sup>+</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.58 (CH<sub>3</sub> - 18); 1.02 (CH<sub>3</sub> - 19); 2.03, 2.07, 2.17 (CH<sub>3</sub>CO); 4.65 - 5.05 (H - 3); 5.30 (H - 2, Hw = 8); 5.78 (H - 7, Hw = 4).

Die selektive Umsetzung des Dions (6) mit  $\int$ 4-(Tetrahydropyranyloxy)-4-methyl-1-pentiny $\int$ -magnesiumbromid<sup>11)</sup> lieferte die C<sub>20</sub>-Isomeren (7a) und (7b) im Verhältnis 4:1. Durch Chromatographie wurden (7a) (NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.88 (CH<sub>3</sub> - 18); 1.01 (CH<sub>3</sub> - 19); 1.30 (CH<sub>3</sub> - 26,27); 1.50 (CH<sub>3</sub> - 21)) und (7b) (NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.79 (CH<sub>3</sub> - 18); 1.01 (CH<sub>3</sub> - 19); 1.30 (CH<sub>3</sub> - 26,27); 1.51 (CH<sub>3</sub> - 21), F. 184,5 - 185° C) getrennt. Unter der Voraussetzung, dass die Grignardierung stereoselektiv im Sinne der Cram'schen Regel<sup>12)</sup> verläuft, wurde für das Hauptprodukt (7a) die (20R) Konfiguration angenommen.

+

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60 oder -HA-100 aufgenommen.  
 $\delta$  in ppm.

Nach Spaltung des Tetrahydropyranyläthers (7a) erfolgte die Wasseranlagerung an das Diol (7c) (F. 208,5 - 210° C, NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.88 (CH<sub>3</sub> - 18); 1.00 (CH<sub>3</sub> - 19); 1.30 (CH<sub>3</sub> - 26,27); 1.52 (CH<sub>3</sub> - 21) mit Hg(OAc)<sub>2</sub> - BF<sub>3</sub>-Ätherat in Methanol und führte spezifisch zum 22 Keton (8a) (F. 222 - 224° C), das durch anschließende Allyloxydation mit SeO<sub>2</sub> in das Triol (8b) (F. 294 - 295° C, UV  $\epsilon_{240}$  = 11 000, NMR (Deuteropyridin):  $\delta$  1.11 (CH<sub>3</sub> - 18); 1.09 (CH<sub>3</sub> - 19); 1.38 (CH<sub>3</sub> - 26,27); 1.67 (CH<sub>3</sub> - 21); 6.20 (H - 7) übergeführt wurde.

Die alkalische Hydrolyse der Acetoxygruppen von (8b) unter gleichzeitiger Inversion am C<sub>5</sub> ergab das 5 $\beta$ -Pentol (9)<sup>13)</sup> (F. 209 - 210° C, UV  $\epsilon_{242}$  = 11 900), NMR (Deuteropyridin) :  $\delta$  1.02 und 1.08 (CH<sub>3</sub> - 19) und (CH<sub>3</sub> - 18); 1.38 (CH<sub>3</sub> - 26,27); 1.68 (CH<sub>3</sub> - 21); 6.17 (H - 7); 3.93 - 4.38 (H - 2 und H - 3); 3.22 T (H - 23); 2.93 DD (H - 5).

Die Synthese wurde vollendet durch selektive Reduktion der 22 Ketogruppe mit LiAl (t-BuO)<sub>3</sub>H und führte zu dem Gemisch der am C<sub>22</sub>-Isomeren Hexole (10) und (11), die durch Dünnschichtchromatographie getrennt wurden.

Der Alkohol (11) (F. 235 - 236° C) zeigte im Gemisch mit natürlichem Crustecdyson<sup>3b)</sup> keine Schmelzpunktsdepression und war mit diesem auch in den übrigen physikalischen Eigenschaften (UV, IR, NMR) identisch.

Das 22 Isocrustecdyson (10) (F. 259 - 260° C, UV  $\epsilon_{242}$  = 11 700) ist polarer als (11). Die IR- und MS-Spektren von (10) und (11) sind recht ähnlich, jedoch unterscheiden sich die NMR-Spektren durch die stärkere Entschirmung des Signals der 21-CH<sub>3</sub>-Gruppe bei (10) (1.66 ppm gegenüber 1.55 ppm bei (11)).

Das synthetische Crustecdyson (11) zeigte mit 0,03  $\mu$ g/Larve im Calliphora Test die volle Wirksamkeit, während das 22 Isomere (10) mit 0,5  $\mu$ g/Larve inaktiv war.

Wir danken Herrn Dr. A. Jäger für die biologische Prüfung und Herrn Dr. G. Schulz für die Interpretation der NMR-Spektren. Herrn M. Stahnke und Herrn M. Thiel möchten wir für die Durchführung präparativer Arbeiten unseren Dank aussprechen.

#### Summary

A synthesis of crustecdysone, an insect and crustacean moulting hormone, is described in 19 stages starting from progesterone. The key intermediate is 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -pregn-7-ene-6,20-dione.

- X. Mitteilung über Insektenhormone. IX. Mitteilung
- 1) A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, U. Kerb und R. Wiechert, Helv. 50, 2387 (1967)
- 2) F. Hampshire und D.H.S. Horn, Chem. Comm., 37 (1966)
- 3 a) D.H.S. Horn, E.I. Middleton und I.A. Wunderlich, Chem. Comm., 339 (1966)
- 3 b) P. Hocks und R. Wiechert, Tetrahedron Letters, 2989 (1966)
- 4) C.T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto und H. Hoffmeister, Z. Naturforsch. 22 b, 681 (1967)
- 5) R. Huber und W. Hoppe, Chem. Ber. 98, 2403 (1965)
- 6) K. Shimizu, M. Hayano, M. Gut und R.I. Dorfman, J. Biol. Chem. 236, 695 (1961)
- 7) G. Hüppi und I.B. Siddall, J. Am. Chem. Soc. 89, 6790 (1967)
- 8) K. Kieslich und E. Kaspar, BP 1 159 440
- 9) U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann und G. Waldvogel, Tetrahedron Letters, 1387 (1966)
- 10) Zur Vermeidung einer D-Homo-Umlagerung mussten die bei der Ecdysonsynthese angewandten Reaktionsbedingungen modifiziert werden, so dass auch keine Inversion am C<sub>5</sub> eintrat.
- 11) Aus 2 Methyl-4-pentin-2-ol (A. Mondon, Ann. 577, 181 (1952) mit Dihydropyran in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure Kp 14 mm 92 - 94° C.
- 12 a) L.F. und M. Fieser, Steroids, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1959, S. 344
- 12 b) M. Mijores, D.I. Cargill, J.A. Glasel und S. Lieberman, J. Org. Chem. 32, 810 (1967)
- 13) Die Verbindung (9) zeigte mit 0,3  $\mu$ g/Larve im Calliphora Test die volle Aktivität, während das entsprechende, aus (7 d) hergestellte (20 s) Diastereomere mit 0,5  $\mu$ g/Larve unwirksam war.