

DIE SYNTHESE DES RUBROSTERONS¹⁾

P. Hocks, U. Kerb und R. Wiechert
Hauptlaboratorium der Schering A.G., Berlin

und

A. Furlenmeier und A. Fürst
Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co, Basel

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

Die kürzlich erschienene Mitteilung von Takemoto et al.²⁾ über die Isolierung und Strukturaufklärung des Rubrosterons, eines in der Pflanze *Achyranthes rubrofusca* Wight (Amaranthaceae) vorkommenden Steroids mit dem Grundgerüst des Ecdysons, veranlasst uns, kurz über einige unserer früheren synthetischen Arbeiten zu berichten, die u.a. zur Synthese dieses Naturstoffs, des 2 β ,3 β ,14 α -Trihydroxy-5 β -androst-7-en-6,17-dion geführt haben.

Uns interessierte die Darstellung dieses Steroids seinerzeit vorwiegend aus zwei Gründen: einmal erschien es als Modell bei unseren Arbeiten zur Synthese des Ecdysons³⁾ geeignet, zum anderen sollte es als Vergleichs- substanz bei der Suche nach möglichen Ecdysonmetaboliten⁴⁾ in Extrakten des Seidenspinners *Bombyx mori* L. dienen.

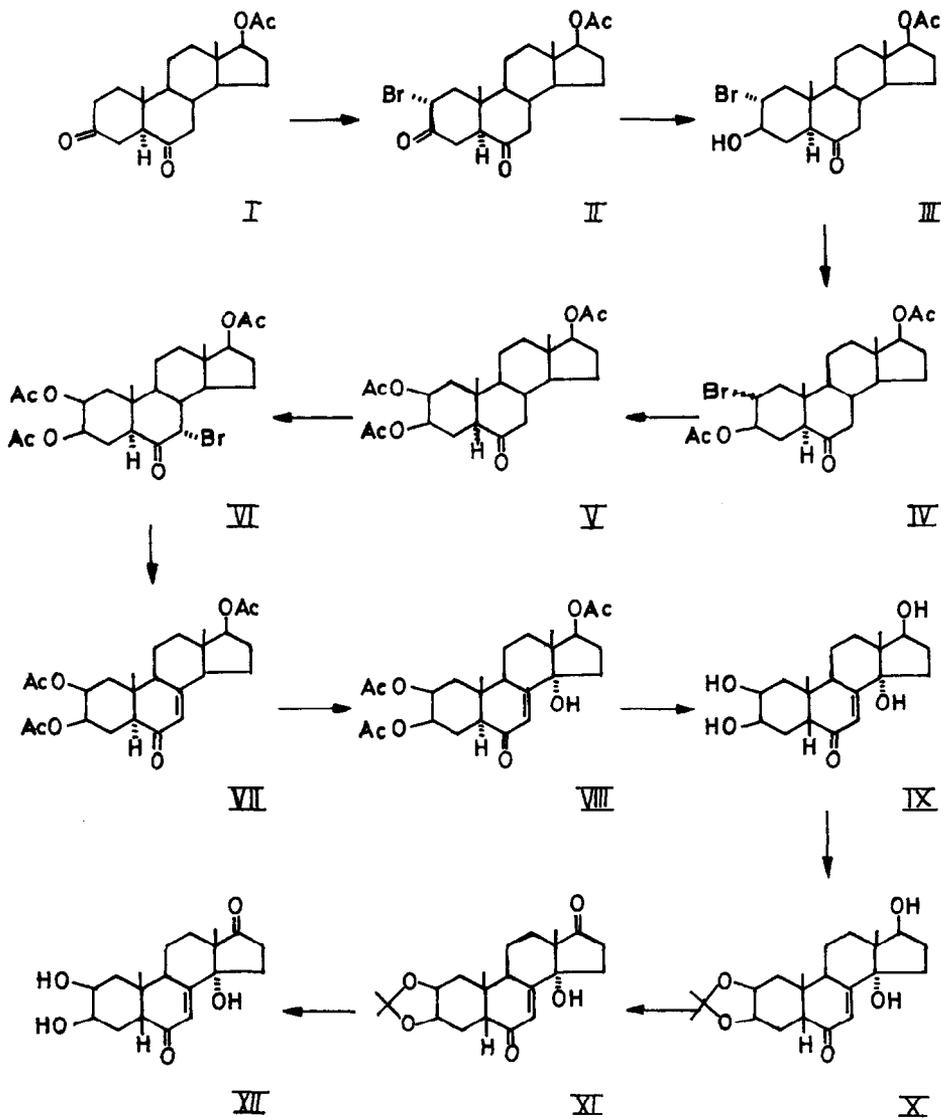
Zur Synthese des Naturstoffs folgten wir im wesentlichen einem unserer früheren Synthesewege zum Aufbau des Ecdysonskeletts^{3a}). Das 17 β -Acetoxy-5 α -androstan-3,6-dion I⁵⁾ wurde durch Bromierung in Gegenwart von Kaliumacetat in das 2 α -Brom-derivat II überführt, dieses ohne Reinigung selektiv mit LiAl (t. BuO)₃H zum Bromhydrin III (F. 236 - 238°; IR: $\nu_{OH} = 3400 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$) reduziert und anschliessend zu IV (F. 243 - 245°; Analyse: Ber. Br 17.03%, Gef.Br. 17.09%; MG 468 nach MS^{*}) acetyliert.

Der 2 α -Brom-substituent wurde durch Umsetzung mit Silberacetat in Essigsäure unter Inversion gegen die 2 β -Acetoxygruppierung ausgetauscht; hierbei trat eine teilweise Epimerisierung am C₅ ein.

Das 5-Epimerengemisch V (MG 448) liess sich einheitlich in das 7 α -Brom-2 β ,3 β ,17 β -triacetoxy-5 α -androstan-6-on VI (F. 222 - 223°; NMR^{*}) in CDCl₃ : $\delta_{18-CH_3} = 0.83$; $\delta_{19-CH_3} = 0.96$; $\delta_{OAc} = 2.02, 2.07, 2.10$; $\delta_{H-5} = 3.40$ (D.D., Aufspaltung 4.5 u. 10 Hz); $\delta_{H-7} = 4.20$ ($W_{1/2} = 4 \text{ Hz}$); $\delta_{H-17} + \delta_{H-3} = 4.57 - 5.05$; $\delta_{H-2} = 5.20 - 5.40$) überführen und hieraus durch Bromwasserstoffabspaltung mit Li₂CO₃/LiBr in DMF das Δ^7 -6-Keton VII (F. 228 - 230°; UV: $\epsilon_{241} = 13000$; MG 446; IR : $\nu_{C=O} = 1670 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=C} = 1620 \text{ cm}^{-1}$) herstellen.

Die Allyloxydation mit Selendioxid in Dioxan führte zur 14 α -Hydroxyverbindung VIII (F. 243 - 244°; UV : $\epsilon_{237} = 11400$; IR : $\nu_{OH} = 3500 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} = 1675 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=C} = 1625 \text{ cm}^{-1}$; NMR in CDCl₃ : $\delta_{18-CH_3} = 0.78$; $\delta_{19-CH_3} = 1.01$; $\delta_{OAc} = 2.04, 2.07, 2.10$; $\delta_{H-3} = 4.60-5.05$; $\delta_{H-2} + \delta_{H-17} = 5.10-5.40$; $\delta_{H-7} = 5.90$ (D., $J_{7,9} = 2.5 \text{ Hz}$).

Nach alkalischer Verseifung entstand aus VIII unter gleichzeitiger Inversion am C₅ das Tretolon IX (F. 256 - 258°; UV : $\epsilon_{241} = 11.400$; MG 336; NMR in C₅D₅N : $\delta_{18-CH_3} = 1.01$; $\delta_{19-CH_3} = 1.10$; $\delta_{H-5} = 2.98$ (D.D., 4.5 u. 12 Hz); $\delta_{H-2} + \delta_{H-3} = 3.90 - 4.35$; $\delta_{H-17} = 4.85 - 5.15$; $\delta_{H-7} = 6.20$ ($W_{1/2} = 4 \text{ Hz}$).



Nach Schutz der 2,3-Diol-gruppierung als Acetonid zu X (F. 258 - 260°; UV : $\epsilon_{238} = 10.300$; MG 376; NMR in C_5D_5N : $\delta_{18-CH_3} = 1.00$; $\delta_{19-CH_3} = 1.22$; $\delta_{Acetonid-CH_3} = 1.35$ u. 1.53 ; $\delta_{H-2} + \delta_{H-3} = 3.90 - 4.35$; $\delta_{H-17} = 4.85 - 5.15$; $\delta_{H-7} = 6.20$), wurde zum 17-Keton XI (F. 211 - 213°; UV : $\epsilon_{238} = 10.800$; MG 374; IR : $\nu_{C=O} = 1670$ u. 1725 cm^{-1}) oxydiert.

Die nachfolgende Abspaltung der 2,3-Schutzgruppe vervollständigte die Synthese des 2 β ,3 β ,14 α -Trihydroxy-5 β -androst-7-en-6,17-dion XII, des Rubrosterons⁶⁾.

Die physikochemischen Daten des synthetischen Rubrosterons (F. 238 - 240° (Zers.); UV : $\epsilon_{239} = 10.600$; IR : $\nu_{C=O} = 1740$ u. 1645 cm^{-1} , in Acetonitril : $\nu_{C=O} = 1750$ u. 1670 cm^{-1} ; MG 334; NMR in C_5D_5N : $\delta_{18-CH_3} = 0.85$; $\delta_{19-CH_3} = 1.03$; $\delta_{H-2} + \delta_{H-3} = 3.85 - 4.30$; $\delta_{H-7} = 6.20$) stimmen mit den von Takemoto et al.²⁾ veröffentlichten Angaben gut überein.

Wir danken Herrn P. Zgorzelak für geschickte präparative Mitarbeit.

Summary:

Rubrosterone, a steroid with the ecdysone-skeleton recently isolated from the plant Achyranthes rubrofusca Wight, was synthesized from readily available starting material.

- 1) XI. Mitteilung über Insektenhormone;
X. Mitteilung vorstehend.
- 2) T. Takemoto, Y. Hikino, H. Hikino, S. Ogawa, N. Nishimoto;
Tetrahedron Letters 1968, 3053.
- 3 a) U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst,
A. Langemann, G. Waldvogel;
Tetrahedron Letters 1966, 1387.
- b) A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel,
P. Hocks, U. Kerb, R. Wiechert;
Helv. Chim. Acta 50, 2387 (1967);
dort Hinweis auf frühere Arbeiten.
- 4) Vgl. u.a. D.H.S. Horn, E.J. Middleton, J.A. Wunderlich,
F. Hampshire;
Chem. Comm. 1966, 339.
- 5) S.H. Eppstein, P.D. Meister, H.M. Leigh, D.H. Peterson,
H.C. Murray, L.M. Reineke, A. Weintraub;
J. Am. Chem. Soc. 76, 3174 (1954)
- 6) Bei der Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe in XI entsteht neben XII in geringerer Menge auch das epimere $2\beta, 3\beta, 14\alpha$ -Trihydroxy- 5α -androst-7-en-6,17-dion (F. 261 - 263°;
UV : $\epsilon_{236} = 10.100$; IR : $\nu_{C=O} = 1730$ u. 1680 cm^{-1} ; MG 334;
NMR in C_5D_5N : $\delta_{18-CH_3} = 0.85$; $\delta_{19-CH_3} = 1.37$; $\delta_{H-3} = 3.65 - 4.10$; $\delta_{H-2} = 4.25 - 4.40$; $\delta_{H-7} = 6.23$ (D., J_{7,9} = 2.5 Hz).
- *) Massenspektren wurden mit einem Atlas CH4-Massenspektrometer aufgenommen, die Proben wurden in der Ionenquelle direkt verdampft.
NMR-Spektren wurden mit einem Varian A60-Gerät gemessen; als interner Standard wurde TMS benutzt.
Wir danken Herrn Dr. G. Schulz für die Messung und Deutung der Spektren.