

IDENTIFIZIERUNG UND SYNTHESE VON PERIPLANON A

H. Hauptmann* und G. Mühlbauer

Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg

H. Sass*

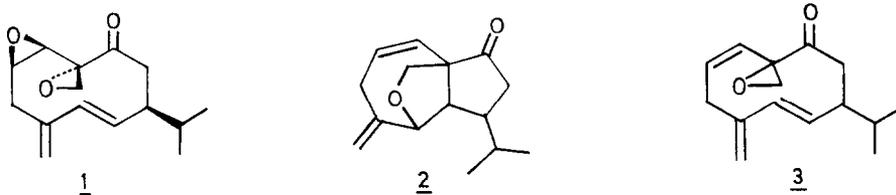
Institut für Zoologie der Universität Regensburg

Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg, West Germany

Summary: The pheromone periplanone-A has been isolated from fecal material of the female American cockroach (*Periplaneta americana*). The structure of periplanone-A was deduced spectroscopically and proved by its synthesis.

Der Sexuallockstoff der weiblichen Tiere der Amerikanischen Schabe (*Periplaneta americana*) wurde 1952 von Roth und Willis¹⁾ entdeckt. In der Folgezeit beschäftigten sich verschiedene Arbeitsgruppen mit der Identifizierung²⁾; Persoons fand schließlich, daß der Lockstoff aus mindestens zwei Komponenten, Periplanon A und Periplanon B besteht³⁾. Die von Persoons für Periplanon B vorgeschlagene Struktur 1^{3a)} und deren Stereochemie wurden von Still⁴⁾ und Adams⁵⁾ durch Totalsynthese und mit chiroptischen Methoden abgesichert. Eine Röntgen-Strukturanalyse bestätigte diese Ergebnisse⁶⁾.

Aus spektroskopischen Daten leitete Persoons auch einen Strukturvorschlag 2 für Periplanon A ab^{3c)}.



Wir berichten im folgenden über die Identifizierung und die Totalsynthese von Periplanon A. Entgegen dem Strukturvorschlag von Persoons besitzt Periplanon A die Struktur 3 mit der relativen Konfiguration 3a.

Isolierung von Periplanon A

Verfahren zur Isolierung der Periplanone wurden von Persoons zusammenfassend beschrieben^{3b)}. Wir haben eine modifizierte Methode entwickelt. Die Exkremente weiblicher Tiere auf Filterpapierrollen, die in den Schabekästen deponiert waren, werden mit Hexan extrahiert. Aus den eingedampften Extrakten wird das gesamte Pheromonmaterial neben ca. 2% Begleitstoffen (bezogen auf Rohextrakt) bei 50°C im Hochvakuum (10^{-6} Torr) in eine Kühlfalle (-196°C) abdestil-

liert. Durch Niederdruck-Säulenchromatographie an Kieselgel lassen sich die Pheromonkomponenten trennen. Die Periplanon A-Fraktion wird schließlich an verschiedenen präparativen und analytischen HPLC-Säulen (SiO_2) gereinigt und isoliert. Bei allen chromatographischen Trennschritten erfolgte eine zusätzliche biologische Kontrolle der UV-Detektion durch das Elektroantennogramm (EAG, Summenableitung).⁷⁾ Aus den Exkrementen von ca. 50 000 Schabenweibchen konnten auf diese Weise ca. 70 μg Periplanon A isoliert werden.

Daß Periplanon A ein genuines Pheromon ist und nicht, wie von Persoons zunächst angenommen, ein chemisch instabiles, biologisch aktives Abbau- und Umlagerungsprodukt von Periplanon B,^{3c,d)} konnte Sass mit dem Auffinden eines spezifischen Periplanon A-Rezeptors auf der Antenne männlicher Tiere aufzeigen.⁸⁾

Identifizierung von Periplanon A

Das durch GC-MS-Kopplung erhaltene Massenspektrum bestätigt die von Persoons^{3b)} und später auch von Nishino⁹⁾ gefundene Molekülmasse $m/e = 232$, das von uns beobachtete Fragmentierungsmuster zeigt aber gravierende Unterschiede. Die Ermittlung der Summenformel war wegen der zu geringen Intensität des Molekülions nicht möglich. Aus den spektroskopischen Daten (IR, UV, $^1\text{H-NMR}$) lassen sich die Strukturelemente von Periplanon A ableiten. IR-Spektrum (ca. 10 μg , KBr, Abb. 1a): 3075 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$), 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, nicht konjugiert), 1640 , 1610 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$), 1385 , 1370 cm^{-1} ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Daß ein 1.3-Butadien-Strukturelement vorliegt, wird auch durch das UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 220\text{ nm}$, Hexan) nahegelegt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (ca. 70 μg , 360 MHz, CDCl_3 , Abb. 2a) ist eine trans- und eine cis-konfigurierte Doppelbindung sowie eine exo-Methylengruppe zu erkennen: δ 6.1 (dd, $J = 16\text{ Hz}$, 10 Hz , 1H), 5.85 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 5.98 (d, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 5.66 (ddd, $J = 11.3\text{ Hz}$, 10 Hz , 7.3 Hz , 1H), 4.95 (m, 1H), 4.78 (m, 1H). Das AB-Signal bei 2.87 ppm, $J_{\text{AB}} = 5.4\text{ Hz}$, kann den Methylenprotonen eines 2.2-disubstituierten Oxirans zugeordnet werden. Die generelle Ähnlichkeit nicht nur des MS-Fragmentierungsmusters, sondern auch der anderen spektroskopischen Daten von Periplanon A mit denen von Periplanon B ließen auf eine germacranoide Struktur schließen.

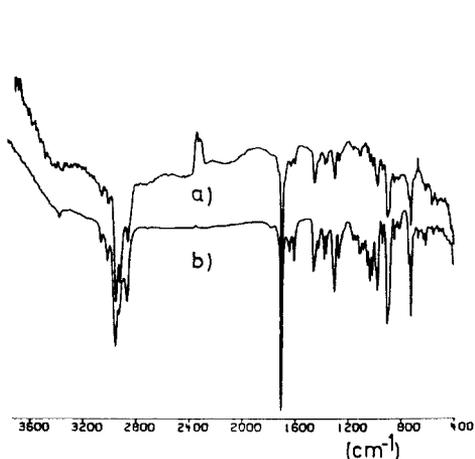


Abb. 1

a) IR-Spektrum von Periplanon A

b) IR-Spektrum von (+)-3a

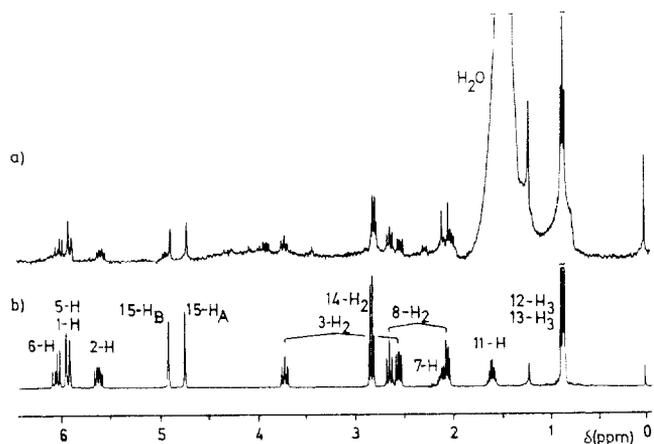


Abb. 2

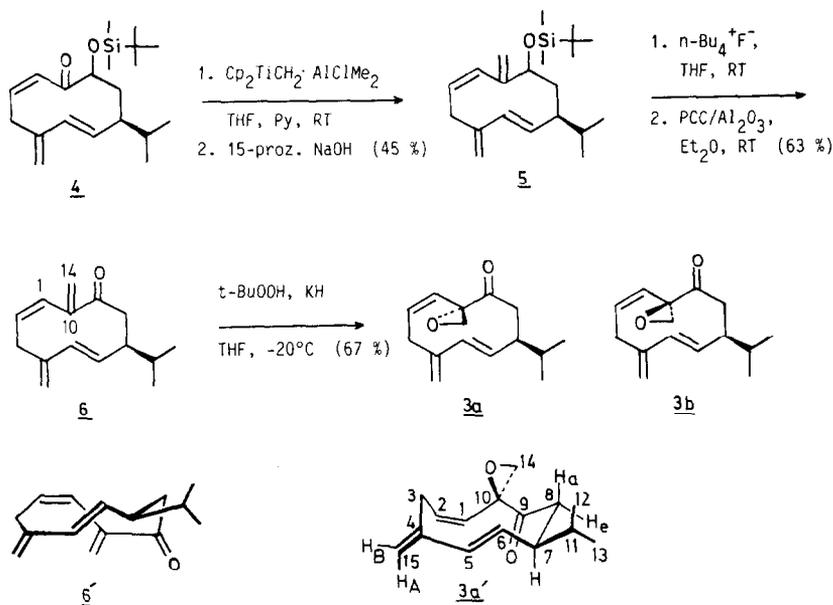
a) $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Periplanon A

b) $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (+)-3a

Die ermittelten Daten schließen den Persoons'schen Vorschlag 2 aus, sind aber im Einklang mit der Struktur 3, die durch Totalsynthese bewiesen wird.¹⁰⁾

Synthese von (+)-Periplanon A

Für die angenommene Struktur 3 von Periplanon A sind die Diastereomeren 3a und 3b denkbar. Als direkte Vorstufe zu 3 wurde das Cyclodecatetraenon 6 aus dem literaturbekannten Cyclodecatrienon 4^{4,6)} auf dem nachstehend formulierten Weg aufgebaut.



Durch Tebbe-Olefinierung¹¹⁾ erhält man aus 4 das Cyclodecatetraen 5, wobei die Ausbeute auf 55% erhöht werden konnte, wenn als Schutzgruppe an Stelle des *t*-Butyldimethylsilylrestes der sterisch weniger anspruchsvolle Trimethylsilylrest eingesetzt wurde. Nach Freisetzung des Alkohols wird zum Cyclodecatetraenon 6 oxidiert. Bei -20°C verläuft die Epoxidierung der $\text{C}_{10}\text{-C}_{14}$ -Doppelbindung hoch stereoselektiv. Es wurde nur ein Epoxid 3a isoliert. Bei 20°C ergab die Epoxidierung ein 99:1- Gemisch der diastereomeren Epoxide 3a und 3b.

Die spektroskopischen Daten von 3a (MS; IR, Abb. 1b; UV(Hexan): λ_{max} 220 nm, $\log \epsilon = 4,18$; 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$, Abb. 2b) stimmen mit den spektralen Daten des natürlichen Pheromons überein.¹²⁾

3a zeigt in biologischen Tests - Verhaltensuntersuchungen und Einzelzell-Ableitungen¹³⁾ - eine um den Faktor 2 geringere biologische Aktivität als das natürliche Pheromon. 3a ist somit (+)-Periplanon A. Am Diastereomeren 3b wurde keine pheromonähnliche Wirkung beobachtet.

Die relative Konfiguration 3a und die stabilste Konformation 3a' ließen sich NMR-spektroskopisch ermitteln. Hierbei wurde davon ausgegangen, daß Periplanon A - ähnlich dem strukturverwandten Periplanon B - bevorzugt eine Ringgeometrie besitzt, in der eine transannulare Wechselwirkung der 14-CH_2 -Gruppe zugunsten der energetisch günstigeren Epoxid-O-Wechselwirkung vermieden wird.¹⁴⁾ So folgt aus den $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstanten $J_{6-7} = 10\text{Hz}$, $J_{7-8a} = 9,6\text{Hz}$

und $J_{7-8e} = 5.5$ Hz die pseudoequatoriale Stellung der 7-Isopropylgruppe. In 3a, nicht aber in 3b gerät die 7-Isopropylgruppe in eine räumliche Nachbarschaft zur 14-CH₂-Gruppe, was durch einen NOE sichtbar wird. Die Sättigung der 14-Methylenprotonen führt zu einer Verstärkung der 12-H-, 13-H-Signale. Das NOE-Differenzspektrum zeigt bei Sättigung von 15-H_A eine Verstärkung des 5-H-Signals, was mit einer bevorzugten s-trans-Anordnung des 1.3-Butadien-systems im Einklang ist.

Die hohe Stereoselektivität der Epoxidierung des Cyclodecatetraenons 6 zu 3a wird bei Annahme von 6' als der stabilsten Konformation und einem peripheren Angriff des Epoxidans an dem Ringsystem verständlich.¹⁵⁾

Danksagung: Wir danken Herrn Dr. R. Neudert und Herrn Dr. R.-D. Reinhardt (BASF AG, Ludwigshafen) für NMR- und MS-spektroskopische Untersuchungen, Frau H. Eberhardt für experimentelle Mitarbeit. Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt; SFB 4, Proj. B7. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Förderung.

Literatur und Anmerkungen

- 1) L.M. Roth, E.R. Willis, *Am.Midl.Nat.*, **47**, 66 (1952).
- 2) D.R.A. Wharton, E.D. Black, C. Merritt, Jr., L.M. Wharton, M. Bazinet, J.T. Walsh, *Science*, **137**, 1062 (1962); M. Jacobson, M. Beroza, R.T. Yamamoto, *Science*, **139**, 48 (1963); D.R.A. Wharton, E.D. Black, C. Merritt, Jr., *Science*, **142**, 1257 (1963); A.C. Day, M.C. Whiting, *Proc.Chem.Soc.*, 368 (1964); M. Jacobson, M. Beroza, *Science*, **147**, 748 (1965); S. Takahashi, C. Kitamura, *Proc.Symp.Insect Pheromones Their Appl.*, **77** (1976).
- 3) (a) C.J. Persoons, P.E. Verwiël, F.J. Ritter, E. Talman, P.F.J. Nooijen, W.J. Nooijen, *Tetrahedron Lett.*, 2056 (1976); (b) C.J. Persoons, Dissertation, Wageningen (Niederlande) 1977; (c) E. Talman, P.E.J. Verwiël, F.J. Ritter, C.J. Persoons, *Isr.J.Chem.*, **17**, 227 (1978); (d) C.J. Persoons, P.E.J. Verwiël, F.J. Ritter, W.J. Nooyen, *J.Chem.Ecol.*, **8**, 439 (1982).
- 4) W.C. Still, *J.Am.Chem.Soc.*, **101**, 2493 (1979).
- 5) M.A. Adams, K. Nakanishi, W.C. Still, E.V. Arnold, C.J. Persoons, *J.Am.Chem.Soc.*, **101**, 2495 (1979).
- 6) H. Hauptmann, G. Mühlbauer, N.P.C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1315 (1986).
- 7) D. Schneider, *Z.vgl.Physiol.*, **40**, 8 (1957).
- 8) H. Sass, *J.Comp.Physiol.*, **152**, 309 (1983).
- 9) C. Nishino, S. Manabe, K. Kuwabara, R. Kimura, H. Takayanagi, *Insect Biochem.*, **13**, 65 (1983).
- 10) Persoons erwähnt 3 als hypothetische Zwischenverbindung der Bildung von 2.^{3c,d}
- 11) F.N. Tebbe, G.W. Parrshall, G.S. Reddy, *J.Am.Chem.Soc.*, **100**, 3611 (1978), Übersicht: H.-U. Reißig, *Nachr.Chem.Tech.Lab.*, **34**, 562 (1986); Versuche zur Wittig-Olefinierung ergaben nur eine sehr geringe Ausbeute an Olefinierungsprodukt 5.
- 12) Die spektroskopischen Daten (MS, UV, IR, ¹H-NMR, 2D-COSY, ¹³C-NMR) sind mit der Konstitution 3 im Einklang. Weitere ausgewählte Daten: ¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 210.85 (s), 144.99 (s), 134.92 (d), 133.55 (d), 131.72 (d), 123.59 (d), 113.10 (t), 61.68 (s), 50.65 (d), 50.45 (t), 38.43 (t), 35.73 (t), 32.43 (d), 20.08 (q); HRMS: m/e = 232.1492 (M⁺, m/e ber. für C₁₅H₂₀O₂: 232.1463).
- 13) J. Boeckh, *Z.vgl.Physiol.*, **46**, 212 (1963).
- 14) Vgl. die Diskussion in Lit. 4 zur Konformation von Periplanon B und seinen Diastereomeren.
- 15) Zur stereochemischen Reaktionskontrolle durch bevorzugte Konformationen bei germacrano-iden und verwandten Verbindungen s. Lit. 4 sowie T. Takahashi, Y. Kanda, H. Nemoto, K. Kitamura, J. Tsuji, Y. Fukazawa, *J.Org.Chem.*, **51**, 3394 (1986), dort weitere Literatur.

(Received in Germany 2 October 1986)