

FRANCISCO GIRAL und JOSE GIRAL B. *)

Abbauprodukte der Seitenkette von Steroid-Sapogeninen

Aus dem Laboratorios Farquinal (Industria Nacional Químico-Farmacéutica), México, D. F.

(Eingegangen am 28. Juni 1960)

Herrn Professor Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Aus dem Chromsäureoxydationsrückstand der Pseudosapogenin-diacetate, die aus Diosgenin und Smilagenin erhalten wurden, konnte als Umwandlungsprodukt der Seitenkette γ -Methyl- δ -acetoxy-valeriansäure isoliert werden. Die Verseifung ergab das leicht polymerisierbare γ -Methyl- δ -valerolacton.

Nachdem MARKER¹⁾ die Umwandlung der Steroid-Sapogenine (I) in Pregnenderivate (IV) beschrieben hatte, entwickelte sich in Mexiko von 1944 ab eine phytochemische Industrie, die jährlich aus über 60000 t frischem pflanzlichem Material etwa 500–600 t Steroid-Sapogenine — hauptsächlich Diosgenin — gewinnt. Der größte Teil der Weltproduktion an Steroid-Hormonen entstammt diesen Sapogeninen. Die ersten Stufen der Umwandlung von Sapogeninen in Hormone (I \rightarrow IV) werden in Mexiko durchgeführt. Dabei geht aber die Seitenkette verloren.

Als erstes Abbauprodukt der Seitenkette der Steroid-Sapogenine fanden L. RIZICKA und A. G. VAN VEEN Methyl-isohexyl-keton, $C_8H_{16}O$, das auch aus Cholesterin erhalten wurde²⁾. Die Wiederholung dieser Versuche zeigte aber, daß es sich wahrscheinlich um eine ungesättigte Verbindung, $C_8H_{14}O_3$, handelte³⁾. Obwohl es nach MARKERS Arbeiten möglich sein müßte, eine Verbindung mit sechs von den acht C-Atomen (C-22–C-27) der Seitenkette zu isolieren, kann man ein solches Produkt nur durch weitere Oxydation am C-26 der nicht acetylierten Pseudosapogenine erhalten. Unter diesen Bedingungen entsteht α -Methyl-glutarsäure⁴⁾; hierdurch konnte die stereochemische Verschiedenheit am C-25 bei den Steroid-Sapogenin-Reihen aufgeklärt werden⁵⁾.

Die nach der MARKERSchen Formulierung zu erwartende γ -Methyl- δ -acetoxy-valeriansäure (V) war aber noch nicht eindeutig beschrieben worden. Englische Forscher konnten kürzlich das Diphenylmethylanilid von V gewinnen⁶⁾.

*) Jetzige Anschrift: Du Pont, México.

1) R. E. MARKER und E. ROHRMANN, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3592 [1939]; **62**, 518 [1940]; R. E. MARKER, E. ROHRMANN und E. M. JONES, ebenda **62**, 648 [1940]; R. E. MARKER, D. L. TURNER und P. R. ULSHAFFER, ebenda **64**, 1655 [1942].

2) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **184**, 69 [1929].

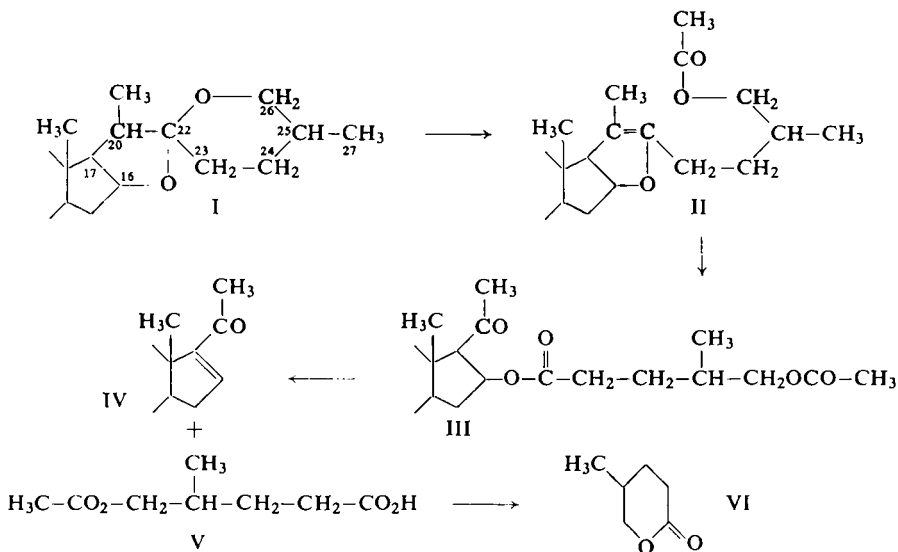
3) W. A. JACOBS und J. C. E. SIMPSON, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1424 [1934].

4) R. E. MARKER, D. L. TURNER, R. B. WAGNER, P. R. ULSHAFFER, H. M. CROOKS und E. L. WITTLE, J. Amer. chem. Soc. **63**, 779 [1941]; R. E. MARKER, D. L. TURNER und E. L. WITTEBECKER, ebenda **64**, 809 [1942].

5) I. SCHEER, R. B. KOSTIC und E. MOSETTIG, J. Amer. chem. Soc. **75**, 487 [1953]; **77**, 641 [1955].

6) R. K. CALLOW und P. N. MASSY-BERESFORD, J. chem. Soc. [London] **1958**, 2645.

Wir isolierten V aus dem Chromsäureoxydationsrückstand („grünes Wasser“) der Pseudosapogenin-diacetate (II) (aus Diosgenin oder Smilagenin) nach Fällung der 16-Pregnenderivate (IV) durch sofortige Extraktion des Filtrats mit Isopropyl-äther. V liefert bei saurer oder alkalischer Verseifung γ -Methyl- δ -valerolacton (VI).



Extrahiert man das Filtrat von IV erst nach einigen Tagen, so erhält man infolge Hydrolyse der Acetylreste und spontane Lactonisierung der freigewordenen γ -Methyl- δ -hydroxy-valeriansäure bereits teilweise das Lacton VI. Die γ -Methyl- δ -acetoxy-valeriansäure wurde durch eine Reihe, im Versuchsteil beschriebener Derivate charakterisiert. Metallsalze der Säure sind schwer darstellbar, da sie alle außerordentlich wasserlöslich sind. Auch einfache aliphatische Amide sind schwer zugänglich.

Die verschiedene optische Drehung der aus Diosgenin oder Smilagenin gewonnenen Säure V wird höchstwahrscheinlich durch den Gehalt von natürlichem Diosgenin an Yamogenin (C-25-Epimeres) verursacht. Das industriell erhaltene Diosgenin stammt aus mexikanischen *Dioscorea*-Arten, die immer etwas Yamogenin enthalten; da es bei der Herstellung der Pregnenderivate nicht stört, wird es nicht abgetrennt.

Das γ -Methyl- δ -valerolacton (VI) destilliert vor der Acetoxysäure über; frisch gewonnen ist es eine wasserklare Flüssigkeit, die beim Aufbewahren wachsartig erstarrt, typisch für δ -Valerolactone⁷⁾. Höchstwahrscheinlich geht es in monomerer Form über und beginnt sofort sich zu polymerisieren. Das nach einer Stunde bestimmte Molekulargewicht entspricht einem Dimeren. Zwei bis drei Wochen später erhält man Werte für ein Molekül mit 10–12 Einheiten.

VI ist nur als Reduktionsprodukt von α -Methyl-glutarsäure-anhydrid mit Aluminium-amalgam beschrieben, wobei die Methylgruppe auch α -ständig sein kann; wahrscheinlich handelt es sich auch um das α -Isomere⁸⁾.

⁷⁾ R. FUNK, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 2574 [1893].

⁸⁾ Beilstein, Hauptwerk, Bd. 17, S. 237, II. Erg.-Werk, Bd. 17, S. 290.

Die Abbauprodukte V und VI interessieren als Ausgangsstoffe für neue Synthesen. Als einfache bifunktionelle, aliphatische Verbindungen können sie für den Aufbau neuer Seitenketten dienen, z. B. bei der Synthese neuer Antimalariamittel, Antihistaminika und Ataraktika. Über die Synthese solcher bifunktioneller Derivate von δ -Lactonen, die in mancher Hinsicht unseren Abbauprodukten ähnlich sind, wurde vor kurzem berichtet⁹⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Isolierung der rohen Säure: Als Ausgangsmaterial diente die wäßrige Flüssigkeit (das sog. „grüne Wasser“), aus der man das rohe 3-Acetoxy- Δ^{16} -pregnenon-(20) fällte. Es handelte sich um eine verdünnte Essigsäure, die Chromsalze enthielt und die durch Chromsäureoxydation einer essigsäuren Lösung von Pseudosapogenin-acetat (II) unter anschließender milder Verseifung des Diosons III erhalten worden war. Die essigsäure Lösung wurde i. Vak. eingengt und anschließend mit Wasser gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und reichlich mit Wasser gewaschen. Das Waschwasser wurde nicht benutzt, obwohl es auch ziemlich viel von den Abbauprodukten der Seitenkette enthielt. Wir haben nur das erste mit der Säure aus der Seitenkette angereicherte Filtrat benutzt. Die wäßrige, bei 20° gesättigte Lösung enthielt 26.3 g Säure/l. Ein Teil davon ging mit dem Waschwasser in Lösung und etwas blieb auch noch am Niederschlag haften. Durch einfaches Ausschütteln des Filtrats mit Isopropyläther im Scheidetrichter wurden Ausbeuten von ca. 70% erzielt. Etwas bessere Ausbeuten erhält man durch 24stdg. kontinuierliche Extraktion im Perforator. Konzentriert man aber das „grüne Wasser“ vorher auf $1/10$ des ursprünglichen Volumens, so erhält man mit beiden Extraktionsmethoden stets geringere Ausbeuten. Die Isopropylätherlösungen wurden ohne vorheriges Waschen direkt mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserbad zuerst bei normalem Druck, dann i. Vak. von Äther und Essigsäure befreit.

Soweit nichts anderes angegeben, stammte das „grüne Wasser“ aus industriell gewonnenem Diosgenin.

γ -Methyl- δ -acetoxy-valeriansäure (V): Die rohe Säure wurde sofort mit Hilfe einer Fraktioniersäule i. Vak. destilliert. Destillierte man erst nach 1–2 Wochen, so erhielt man bis zu 20% γ -Methyl- δ -valerolacton. Die doppelt destillierte Säure war fast farblos mit folgenden Konstanten: Sdp.₃ 140–142°, $[\alpha]_D^{20}$: +3.8° (in Chloroform, $c = 0.6212$), Verteilungskoeffizient¹⁰⁾: 0.215 (Wasser/Äthyläther); 0.25 (Wasser/Isopropyläther); zum Vergleich: Buttersäure 0.21; Valeriansäure 0.20 (Wasser/Äthyläther).

$C_8H_{14}O_4$ (174.2) Ber. C 55.16 H 8.10 O 36.74 CH_3CO 24.77
Gef. C 54.49 H 8.14 O 37.82 CH_3CO 25.62

Mol.-Gew. 175.8 *) (kalte Makrotitration)

181 (kalte Mikrotitration)

184 (nach RAST)

173.0 *) (alkal. Verseifung unter Rückfluß; 2 Äquivv.)

Das aus Pseudosmilagenin-diacetat erhaltene „grüne Wasser“ ergab eine reine Säure mit folgenden Konstanten: Sdp.₃ 136–138°, $[\alpha]_D^{20}$: +7.5°.

$C_8H_{14}O_4$ (174.2) Ber. C 55.16 H 8.10
Gef. C 55.19 H 8.10 Mol.-Gew. 192 (kalte Mikrotitration)

*) Alle nicht mit *) markierten mikroanalytischen Bestimmungen wurden von Dr. ALFRED BERNHARDT, Mülheim (Ruhr) ausgeführt.

⁹⁾ K. W. ROSENMUND und H. BACH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **293**, 245 [1960].

¹⁰⁾ O. C. DERMER und V. H. DERMER, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1653 [1943].

Chlorid, dargestellt mit Thionylchlorid: farblose Flüssigkeit, Sdp.₃ 98—100°.

$C_8H_{13}ClO_3$ (192.6) Ber. C 49.87 H 6.80 Gef. C 49.47 H 6.57

Methylester, mit Diazomethan erhalten: farblose Flüssigkeit, Sdp.₆ 140—145°.

$C_9H_{16}O_4$ (188.2) Ber. C 57.43 H 8.57 Gef. C 57.18 H 8.30

Substituierte Amide, aus dem Säurechlorid in Benzollösung dargestellt:

p-Bromanilid, Schmp. 63—66°.

$C_{14}H_{18}BrNO_3$ (328.2) Ber. C 51.23 H 5.53 Br 24.35 Gef. C 51.82 H 5.84 Br 24.59

p-Nitroanilid, Schmp. 74°.

$C_{14}H_{18}N_2O_5$ (294.3) Ber. C 57.13 H 6.17 N 9.52 Gef. C 57.45 H 5.96 N 9.96

α-Naphthalid, Schmp. 69—70°.

$C_{18}H_{21}NO_3$ (299.4) Ber. C 72.22 H 7.07 N 4.68 Gef. C 72.44 H 6.84 N 4.93

β-Naphthalid, Schmp. 79—80°.

Gef. C 72.52 H 6.81 N 4.83

γ-Methyl-δ-valerolacton (VI) wurde aus einer Probe roher Säure, die mindestens 1 Woche alt war, durch fraktionierte Vakuumdestillation als Vorlauf von V gewonnen. Die neutrale wasserklare Flüssigkeit erstarrte nach einigen Tagen zu einem farblosen Wachs, dessen Erweichungspunkt von zunächst 50—52° auf 68—70° stieg. Sdp.₄ 100—105°. Das Polymere destillierte immer bei derselben Temperatur und blieb einige Tage flüssig. $[\alpha]_D^{20}$: +5.3° (in Chloroform, $c = 0.6038$).

$C_6H_{10}O_2$ (114.1) Ber. C 63.13 H 8.83 Gef. C 63.21 H 8.68

Mol.-Gew. 107.2 *) (alkal. Verseifung unter Rückfluß; 1 Äquiv.)

244—262 *) (nach RAST: 1 Stde. nach der Destillation; noch flüssig)

1284 (nach RAST: 1 Monat nach der Destillation)

Dasselbe Lacton erhielt man durch anschließendes Ansäuern des alkalischen oder sauren Verseifungsproduktes der *γ*-Methyl-*δ*-acetoxy-valeriansäure.

$C_6H_{10}O_2$ (114.1) Ber. C 63.13 H 8.83 Gef. C 62.96 H 8.73