

**209. Karl Heusler und Albert Wettstein: Herstellung und Reaktionen von 16-Oxy-pregnan-Derivaten\***

[Aus den Pharmazeutischen Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz]

(Eingegangen am 8. Juli 1954)

Es wird die Aufspaltung des Oxido-Rings in 16.17 $\alpha$ -Oxido-20-ketopregnenen beschrieben, welche jedoch nur unter milden Bedingungen 16 $\beta$ .17 $\alpha$ -disubstituierte Verbindungen liefert. Diese lagern sich außerordentlich leicht zu D-Homo-steroiden um, welche z. Tl. mit den kürzlich von H. H. Inhoffen und Mitarbb. als 16 $\beta$ .17 $\alpha$ -Dioxy-pregnene bzw. ihre Acetate formulierten Stoffen identisch sind. Unter energiereichen sauren Spaltungsbedingungen entstehen  $\Delta^{13}$ -17 $\beta$ -Methyl-18-nor-17 $\alpha$ -pregnene. Auf Grund des Verhaltens unserer 16 $\beta$ .17 $\alpha$ -disubstituierten Pregnene werden modifizierte Strukturformeln für Nologenin und Pennogenin vorgeschlagen.

Im Rahmen unseres Versuchsprogramms zur Herstellung oxygenierter Cortexone<sup>1)</sup> haben wir vor einiger Zeit auch verschiedene 16.17-Dioxy-Derivate bereitet und ihre Reaktionen untersucht. Durch äußere Umstände wurden diese Versuche unterbrochen. Die kürzlich erschienene Publikation von H. H. Inhoffen und Mitarbb.<sup>2)</sup>, deren Inhalt sich teilweise mit unseren eigenen Befunden deckt, in gewissen Schlußfolgerungen aber von den unseren abweicht, veranlaßt uns zur Veröffentlichung unserer Versuchsergebnisse.

Da wir uns in erster Linie für 16 $\beta$ -Oxy-Verbindungen interessierten, wurden als Ausgangsstoffe die aus Spirostan-Verbindungen, z. B. aus Diosgenin, leicht zugänglichen 16.17 $\alpha$ -Epoxyde der Pregnen-Reihe gewählt. Aus diesen Verbindungen waren bei der solvolytischen Aufspaltung des Oxido-Rings, in Analogie zur Spaltung mit Bromwasserstoffsäure<sup>3)</sup>, 16 $\beta$ -substituierte 17 $\alpha$ -Oxy-pregnene zu erwarten. Zuerst wurde das aus 16-Dehydro-pregnenolon-acetat ( $\Delta^{5.16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-pregnadien) (I) erhältliche  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-16.17 $\alpha$ -oxido-20-ketopregnen (IIa)<sup>3)</sup> untersucht. Dieses Epoxyd ließ sich weder in siedendem Eisessig, noch mit Trichloressigsäure in Toluol<sup>4)</sup> aufspalten; die Acetolyse gelang jedoch in wenigen Stunden mit 2-proz. Schwefelsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur. Das entstandene Diacetat vom Schmp. 169 bis 171<sup>o</sup> ließ sich analog auch aus der nicht acetylierten 3 $\beta$ -Oxy-Verbindung IIb gewinnen, wobei gleichzeitig mit der Aufspaltung des Epoxyd-Rings Acetylierung der 3 $\beta$ -Oxy-Gruppe eintrat. Dieses Diacetat ist eindeutig verschieden von dem von Inhoffen und Mitarbb. unter ähnlichen Reaktionsbedingungen aber bei wesentlich längerer Reaktionsdauer (14 Tage) erhaltenen Diacetat

\* ) Über Steroide, 124. Mitteil.; 123. Mitteil.: Ch. Meystre, E. Vischer u. A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* **37**, 1548 [1954].

<sup>1)</sup> F. W. Kahnt, Ch. Meystre, R. Neher, E. Vischer u. A. Wettstein, *Experientia* [Basel] **8**, 422 [1952]; E. Vischer, J. Schmidlin u. A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* **37**, 321 [1954]. Cortexon = 11-Desoxy-corticosteron.

<sup>2)</sup> H. H. Inhoffen, F. Blomeyer u. K. Brückner, *Chem. Ber.* **87**, 593 [1954].

<sup>3)</sup> P. L. Julian, E. W. Meyer, W. J. Karpel, I. Ryden Waller, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 5145 [1950].

<sup>4)</sup> A. Fürst u. R. Scotoni jr., *Helv. chim. Acta* **36**, 1410 [1953].

vom Schmp. 232–234°<sup>5)</sup>. Auf Grund der kurzen Reaktionsdauer bei unseren Acetolyseversuchen und des niedrigen Schmelzpunkts unseres Diacetats dürfte diesem die Formel IIIa zukommen, Inhoffens Diacetat aber ein bereits weiter umgelagertes Produkt darstellen.

Daß unter stark sauren Bedingungen Umlagerungen eintreten können, wurde von Inhoffen auch bei 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Dioxy-pregnanen beobachtet. Nach unseren Erfahrungen treten bei 16 $\beta$ .17 $\alpha$ -Dioxy-Verbindungen Umlagerungen auch unter alkalischen Bedingungen mit überraschender Leichtigkeit ein. So entstand bei der Behandlung von IIIa mit Kalilauge und sogar mit Kaliumcarbonat bei Zimmertemperatur durch Verseifung und Umlagerung in guter Ausbeute ein Triol vom Schmp. 235–237°, das bei der Reacetylierung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid ein Triacetat vom Schmp. 157–158° lieferte, während das Diacetat IIIa auch bei Acetylierungsversuchen in der Wärme unverändert blieb. Für das Triol und sein Triacetat kommen in erster Linie die Formeln IVb und IVa, Vb und Va oder, weniger wahrscheinlich, bei zweifacher Umlagerung die Formeln VIb und VIa in Frage<sup>6,7)</sup>. Mit Acetanhydrid allein konnte aus dem unter Umlagerung erhaltenen Triol ein mit IIIa isomeres Diacetat (IVc, Vc oder VIc) vom Schmp. 242–244° gewonnen werden. Dieses Diacetat erwies sich nun als identisch mit der von Inhoffen durch direkte Acetolyse von IIa bei längerer Reaktionsdauer erhaltenen Verbindung<sup>8)</sup>.

Bei dem von Inhoffen durchgeführten Versuch zur hydrolytischen Aufspaltung des Epoxyds IIb mit verdünnter Essigsäure-Schwefelsäure entstand ebenfalls ein Triol, dem aber nicht die ihm zugewiesene Formel IIIb zukommen kann, sondern, da es nach seinen Eigenschaften mit unserem durch alkalische Verseifung von IIIa erhaltenen Triol identisch ist, eine der Formeln IVb, Vb oder VIb. Dasselbe Triol wurde von uns auch bei der sauren Behandlung von IIIa erhalten, allerdings nur in mäßiger Ausbeute. Versuche zur Verseifung von IIIa mit Hydrogencarbonat schlugen bisher fehl, da die 16 $\beta$ -Acetoxygruppe erwartungsgemäß ziemlich beständig ist. Es gelang also weder Inhoffen noch uns, das Triol IIIb herzustellen.

In analoger Weise wie beim Epoxyd IIa gelang die Acetolyse auch beim 16.17 $\alpha$ -Oxido-progesteron (VII)<sup>9)</sup>, dem  $\Delta^5$ -3 $\beta$ .21-Diacetoxy-16.17 $\alpha$ -oxido-20-

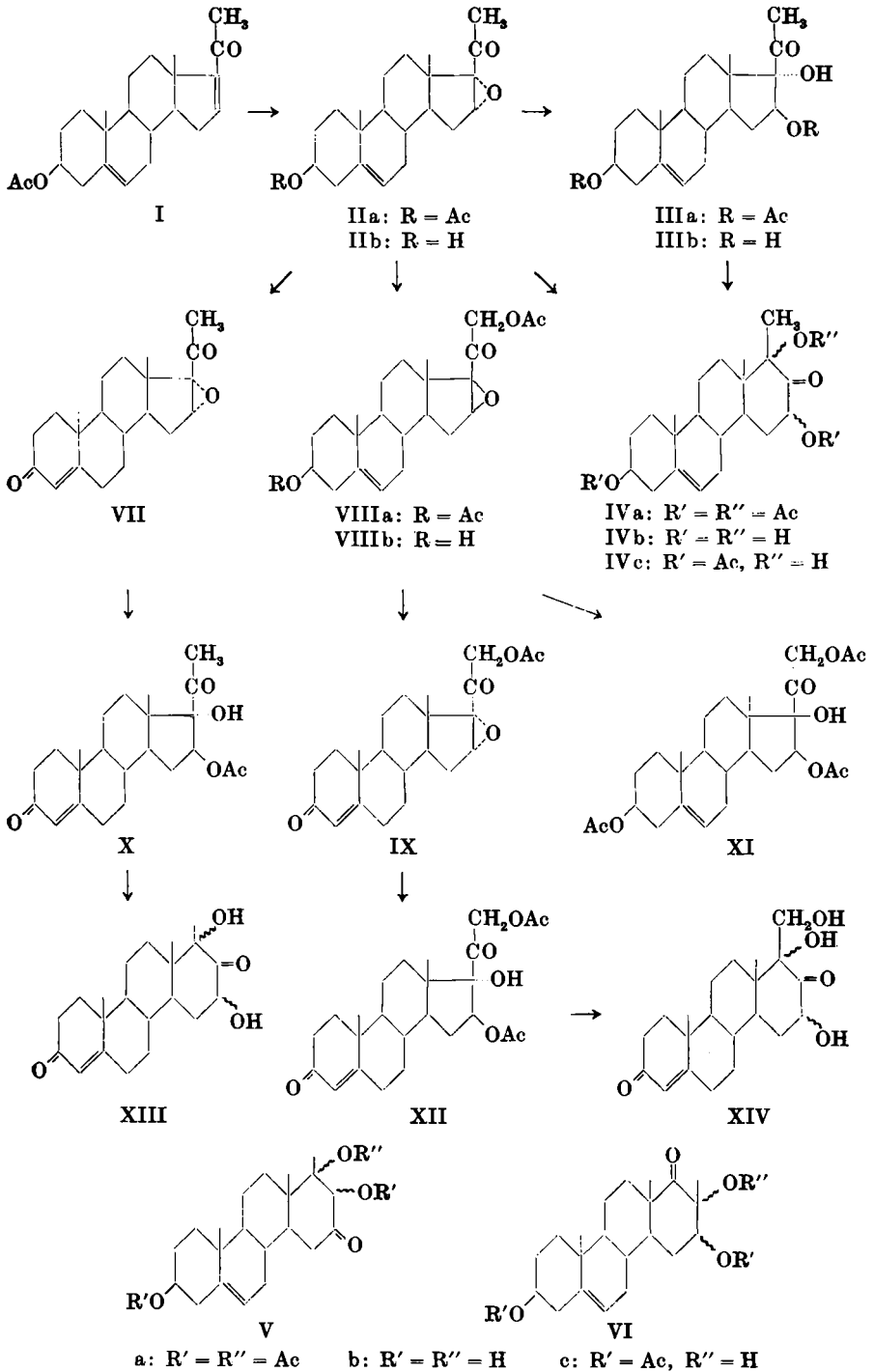
<sup>5)</sup> Vergl. Fußn. 2; dort mit IXa = unser IIIa formuliert. Inhoffens und unsere Verbindung unterscheiden sich in ihren Drehungen nicht, so daß aus Drehungsdifferenzen in dieser Reihe keine Konstitutions- und Konfigurationszuordnungen abgeleitet werden können.

<sup>6)</sup> Analoge Formeln schlägt H. H. Inhoffen auch für die Umlagerungsprodukte aus den 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Diolen vor.

<sup>7)</sup> R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. 75, 3484 [1953], diskutiert den Mechanismus der an 17 $\alpha$ -Oxy-20-keto-pregnanen bereits früher beobachteten Umlagerungen und die Konfiguration der Umlagerungsprodukte; frühere Literatur daselbst. Nach unseren Versuchen lassen sich 17 $\alpha$ -Oxy-16 $\alpha$ -acetoxy-20-keto-pregnane unter alkalischen Bedingungen ohne Umlagerung zu den 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Diolen verseifen. Die von Inhoffen beschriebene Isomerisierung zum 16.20-Diketon tritt offenbar erst unter energischen Bedingungen ein.

<sup>8)</sup> Hrn. Prof. H. H. Inhoffen sind wir für die Durchführung der verschiedenen Mischproben sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>9)</sup> P. L. Julian, E. W. Meyer u. I. Ryden, J. Amer. chem. Soc. 71, 756 [1949].

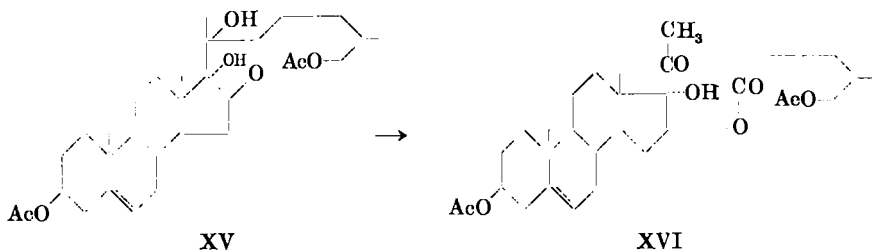


keto-pregnen (VIIIa)<sup>3)</sup> und dem aus VIIIb erhältlichen 16.17 $\alpha$ -Oxido-cortexon-acetat (IX)<sup>3)</sup>. Es entstanden die entsprechenden 17 $\alpha$ -Oxy-16 $\beta$ -acetoxy-Verbindungen X, XI und XII. Die Verbindung XI erwies sich im Mischschmelzpunkt als identisch mit dem von Inhoffen und Mitarbb.<sup>10)</sup> in ähnlicher Weise hergestellten Triacetat.

XII ist biologisch interessant als 16 $\beta$ -Acetoxy-Derivat von Reichsteins Substanz S-Acetat. Hinsichtlich Natrium-Retention erwies es sich als etwa  $\frac{1}{10}$  so wirksam wie freies Cortexon, retinierte aber im Gegensatz zu diesem Kalium ebenfalls, was u. U. die Auswirkung der beobachteten ziemlich starken Wasserretention ist. Im Wirkungsscharakter erinnert es an gewisse, bisher noch nicht beschriebene Nebennierenextrakt-Fractionen<sup>11)</sup>.

Die Verbindungen X und XII wurden mit Kaliumcarbonat bzw. mit Natriummethylat in Methanol behandelt. Auf Grund unserer Erfahrungen bei der alkalischen Verseifung von IIIa dürften den hierbei erhaltenen Verbindungen die Formeln XIII und XIV (oder die den Verbindungen V bzw. VI entsprechenden Formeln) zukommen.

Die Verbindung IIIa sollte bis auf die Estergruppierung an der 16 $\beta$ -Oxygruppe identisch sein mit einem von R. E. Marker<sup>12)</sup> durch Oxydation von Nologenin-diacetat erhaltenen Produkt, eine Umwandlung, die er formelmäßig als Überführung von XV in XVI darstellt.



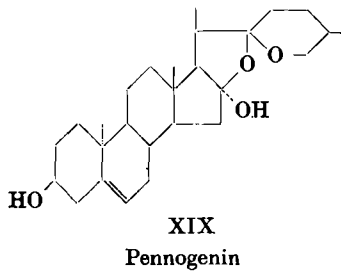
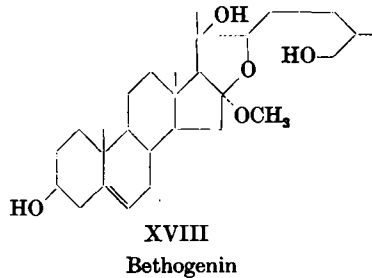
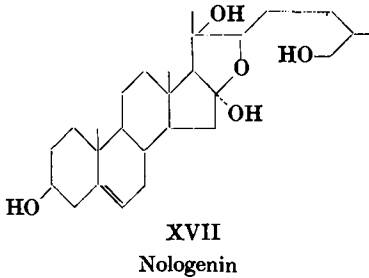
Durch Verseifung dieses Produktes mit wäßr.-alkoholischer Salzsäure entstand nach Marker ein Zwischenprodukt der Formel IIIb, das aber unter den Verseifungsbedingungen oder bei der nachträglichen Behandlung mit Essigsäureanhydrid Wasser abspaltete und in das entsprechende 3-Acetoxy-16.20-diketon überging. Wir versuchten deshalb das Diacetat IIIa zum 16.20-Diketon umzulagern. Saure Behandlung unter den von Marker<sup>12)</sup> angegebenen Bedingungen ergab jedoch nur hochschmelzende Verbindungen, welche keine starke UV-Absorption und Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten, insbesondere das Triol IVb (bzw. Vb oder VIb), und auch nach der Behandlung mit Essigsäureanhydrid konnte kein Diketon nachgewiesen werden. Unter der Voraussetzung, daß unserer Verbindung IIIa die angegebene Formel zu-

<sup>10)</sup> Die Acetylyse wurde von Inhoffen hier offenbar unter etwas mildereren Bedingungen als beim Acetat IIa vorgenommen; auf jeden Fall verlief sie, vielleicht auch wegen des Einflusses der C<sup>21</sup>-Acetoxygruppe, ohne Umlagerung.

<sup>11)</sup> Wir danken den Herren Prof. Meier, Prof. Schuler und Dr. Desaulles für die in den biologischen Laboratorien der CIBA vorgenommene Auswertung.

<sup>12)</sup> R. E. Marker, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2395 [1947].

kommt, hätte nach den Angaben von Marker das Diketon entstehen sollen. Die Formulierung von Nologenin-diacetat als XV<sup>12,13</sup>) darf deshalb angezweifelt werden. Der von Marker beschriebene Abbau läßt sich nämlich zwanglos erklären, wenn für Nologenin die Formel XVII angenommen wird, die mit den bekannten Eigenschaften dieses Sapogenins durchaus im Einklang steht. Die Umwandlung von Nologenin mit Salzsäure in Methanol zu Bethogenin XVIII<sup>13</sup>) erscheint mit der Hemiketal-Struktur am C<sup>16</sup> durchaus



vereinbar. Das durch milde Säurebehandlung aus Nologenin entstandene Pennogenin<sup>13</sup>) müßte neu als 16 $\alpha$ -Oxy-spirostan-Verbindung XIX formuliert werden.

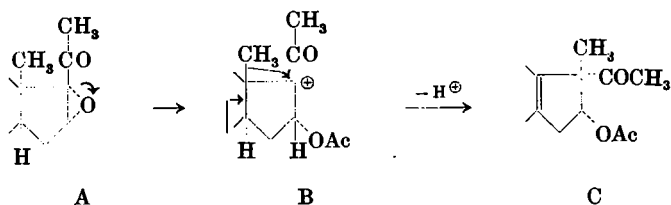
Da es uns nicht gelungen war, 16.20-Diketone über 16 $\beta$ .17 $\alpha$ -Dioxy-20-keto-Verbindungen durch Umlagerung nach Marker zu gewinnen, schien es von Interesse, zu untersuchen, ob die Spaltung der 16.17 $\alpha$ -Epoxyde so gelenkt werden könnte, daß eine Lösung der C<sup>17</sup>-O-Bindung eintritt und gegebenenfalls 16.20-Diketone bzw. ihre Enol-Derivate entstehen. In einfachen Fällen sind solche Umwandlungen von Keto-epoxyden in  $\beta$ -Diketone schon lange bekannt<sup>14</sup>). In der Steroid-Reihe ist jedoch unseres Wissens bis heute keine solche Reaktion beschrieben worden. Die genannte Spaltung gelang uns beim  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-16.17 $\alpha$ -oxido-20-keto-pregnen (IIa) durch Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Essigsäureanhydrid. Dabei entstand aber nicht das inzwischen von Inhoffen bereitete Enolacetat<sup>2</sup>) des 16.20-Diketons, sondern in guter

<sup>13</sup>) R. E. Marker u. J. Lopez, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2386 [1947]; R. E. Marker, R. B. Wagner, P. R. Ulshafer, E. L. Wittbecker, D. P. J. Goldsmith u. C. H. Ruof, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2167 [1947]; insbesondere S. 2208–2211.

<sup>14</sup>) Vergl. z.B. O. Widmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 477 [1916]; S. Bodforss, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2795 [1916]; **51**, 214 [1918].

Ausbeute ein isomeres Diacetat vom Schmp. 213.5–214.5°, welches im UV-Spektrum nur ein schwaches Maximum bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon = 180$ ) aufwies. Es ließ sich unter sauren oder energischen alkalischen Bedingungen zu einem Diol vom Schmp. 189–191° verseifen, welches mit Essigsäureanhydrid und Pyridin zum gleichen Diacetat rückacetyliert werden konnte. Die aus dem Epoxyd entstandene Oxygruppe ist also offenbar sekundär gebunden. Da weder bei der sauren noch bei der alkalischen Verseifung diese in  $\beta$ -Stellung zur C<sup>20</sup>-Ketogruppe befindliche Oxygruppe abgespalten wird, und die neue Doppelbindung nicht in Konjugation zur Ketogruppe wandert, muß die Spaltung des Epoxyd-Ringes unter Umlagerung und Ausbildung eines quartären Kohlenstoffatoms an C<sup>17</sup> vor sich gegangen sein.

Dies läßt sich erklären, wenn man annimmt, daß gleichzeitig mit der Bildung einer 16 $\alpha$ -Acetoxy-Gruppe die 18-Methyl-Gruppe unter Wagner-Meerwein-Umlagerung an das Kohlenstoffatom 17 wandert und durch Ausstoßung des tertiären Wasserstoffatoms an C<sup>14</sup> eine 13.14-Doppelbindung entsteht. Die sterische Lage der beteiligten Gruppen ist derart, daß der Reaktionsablauf<sup>15)</sup> nach folgendem Schema begünstigt sein sollte:



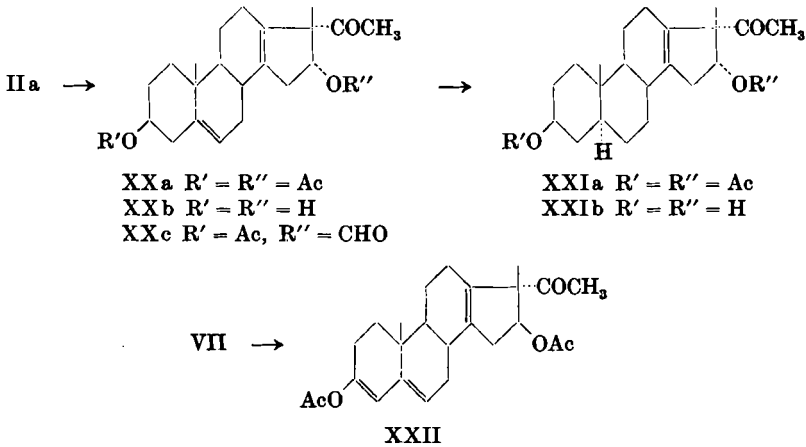
Dem Diacetat vom Schmp. 213.5–214.5° käme somit die Formel XXa, dem Diol vom Schmp. 189–191° die Formel XXb zu<sup>16,17)</sup>. XXa lieferte in glatter Reaktion ein Oxim und ein Semicarbazon. Die Epoxyd-Spaltung von IIa konnte auch durch Einwirkung von Schwefelsäure-Ameisensäure<sup>17)</sup> bei Zimmertemperatur erreicht werden. Es entstand hierbei das Acetat-

<sup>15)</sup> Der Einfluß der C<sup>20</sup>-Keto-Gruppe, der der Ausbildung einer positiven Ladung an C<sup>17</sup> entgegenwirkt, könnte durch intermediäre Bildung eines  $\Delta^{20}$ -Enolacetats ausgeschaltet werden. In B ist offenbar die Kompensation der positiven Ladung durch Methylwanderung gegenüber dem Verlust eines Protons an C<sup>14</sup> unter Bildung eines Enolacetates bevorzugt.

<sup>16)</sup> Die Verbindung XXb zeigt im UR-Spektrum eine teilweise assoziierte OH-Bande bei 3600 cm<sup>-1</sup> und eine ebenfalls durch die Assoziation mit der 16 $\alpha$ -OH-Gruppe etwas verbreiterte CO-Bande bei 1700 cm<sup>-1</sup>, während die CO-Bande des C<sup>20</sup>-Ketons in IIb bei 1707 cm<sup>-1</sup> liegt (nach Jones u. Dobriner, Vitamins and Hormones 7, 319 [1949], zeigen C<sup>20</sup>-Ketone eine CO-Bande bis 1706–1710 cm<sup>-1</sup>). Die Verschiebung der C<sup>20</sup>-Keto-bande bei 17-Methyl-steroiden wurde schon von Hs. H. Günthard und Mitarbb. (Helv. chim. Acta 35, 2437 [1952]) beobachtet.

<sup>17)</sup> Analoge Reaktionen sind z.B. die von E. Weitz u. A. Scheffer (Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 2344 [1921]) beim Epoxyd des Benzalacetophenons beobachteten Umlagerungen. In der Steroid-Reihe vergl. insbesondere auch die Umwandlung von 3 $\beta$ .17 $\alpha$ -Diformyloxy-androstan in Pseudoandrosten (K. Miescher u. H. Kägi, Helv. chim. Acta 32, 761 [1949]) und die Versuche von A. Cohen, J. W. Cook u. C. L. Hewett (J. chem. Soc. [London] 1935, 445) in der Oestron-Reihe.

Formiat XXc, welches wiederum zu XXb verseift wurde. Die Umlagerung mit Acetanhydrid-Schwefelsäure wurde auch beim 16.17 $\alpha$ -Oxido-progesteron (VII) versucht und führte zu einem Enolacetat, dem wir die Formel XXII

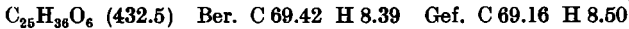


zuordnen. Die bei der Epoxyd-Spaltung neu entstandene Doppelbindung in XXa ist mit Platin in Eisessig nicht hydrierbar, was bei der ditertiären 13.14-Stellung nicht überraschend ist. Durch Hydrierung von XXa konnte nämlich das Dihydrodiacetat XXIa gewonnen werden, welches sich zum Dihydrodiol XXIb verseifen ließ.

**Beschreibung der Versuche<sup>18)</sup>**

$\Delta^5$ -17 $\alpha$ -Oxy-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-20-keto-pregnen (IIIa): 500 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-16.17 $\alpha$ -oxido-20-keto-pregnen (IIa) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 1 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei es sich zuerst violett, dann grün färbte. Dann goß man die Lösung in 100 ccm Eiswasser und extrahierte das ausgeschiedene Rohprodukt mit Benzol. Die Benzollösung wurde mit Wasser, gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der teilweise kristallisierte Rückstand lieferte aus Benzol-Hexan und Methanol insgesamt 310 mg krist. IIIa.

Zur Analyse wurde eine Probe aus Benzol-Hexan und Methanol umkristallisiert. Die analysenreine Substanz schmolz bei 169–171° und wurde 12 Stdn. bei 50° getrocknet.



$[\alpha]_D^{25}$ :  $-38^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0.787$  in Chloroform).

Die Substanz zeigte in äthanol. Lösung keine starke Absorptionsbande oberhalb 220 m $\mu$ .

Bei der Umsetzung des freien 16.17 $\alpha$ -Oxido-pregnenolons (IIb) in der oben beschriebenen Weise erhielt man in etwa 50-proz. Ausbeute dasselbe Diacetat IIIa.

Acetylierungsversuch: 100 mg Diacetat IIIa wurden in 1 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. auf 120° erhitzt<sup>19)</sup>. Die übliche Aufarbeitung lie-

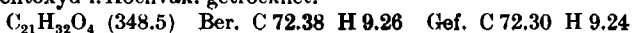
<sup>18)</sup> Die angegebenen Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und nicht korrigiert. Die Analysen, Drehungsbestimmungen und UV-Spektren wurden in unserem mikroanalyt. Laboratorium (Leitung Herr Dr. H. Gysel) durchgeführt.

<sup>19)</sup> Vergl. z.B. C. W. Shoppee u. D. A. Prins, *Helv. chim. Acta* **26**, 201 [1943].

ferte 118 mg eines etwas schmierigen, kristallisierten Rohproduktes, das aus Methylchlorid-Hexan Kristalle vom Schmp. 168–170° gab. Im Gemisch mit Ausgangsmaterial zeigte dieses Kristalliat keine Schmp.-Erniedrigung.

Darstellung des Triols  $C_{21}H_{32}O_4$  vom Schmp. 235–237 aus IIIa: a) mit Kalilauge: 200 mg des Diacetats IIIa wurden in 8.0 ccm Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 70 mg Kaliumhydroxyd in 4 ccm Wasser versetzt und 1 1/2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde in 80 ccm Wasser gegossen, die ausgeschiedene Kristallmasse nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt durch diese Verseifung und Umlagerung 120 mg rohes Triol (IVb, Vb oder VIb).

Zur Analyse wurde aus Aceton, dann aus Äthanol unkristallisiert. Die analysenreine Substanz schmolz bei 235–237° und wurde 12 Stdn. bei 100° und 1 Stde. bei 150° über Diphosphorpentoxyd i. Hochvak. getrocknet.



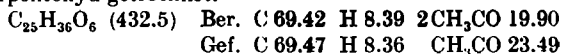
$[\alpha]_D^{25}$ :  $-63^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0.467$  in Chloroform).

Im UV-Spektrum zeigte die Verbindung bei 280  $m\mu$  ein schwaches Maximum ( $\epsilon$  etwa 30).

b) mit Kaliumcarbonat: 1.0 g des Diacetats IIIa wurde in 70 ccm Methanol suspendiert, mit einer Lösung von 800 mg Kaliumcarbonat in 10 ccm Wasser versetzt und 2 Stdn. bei Zimmertemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach dieser Zeit war die Substanz vollständig gelöst. Nach weiteren 14 Stdn. wurde mit 0.4 ccm Eisessig angesäuert, i. Vak. auf etwa 20 ccm eingeengt, mit 60 ccm Wasser versetzt, mit Kochsalz gesättigt und mit einer Mischung von 195 ccm Methylchlorid und 65 ccm Methanol in 2 Anteilen extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesätt. Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 798 mg eines festen, farblosen Rückstands. Durch Umkristallisieren aus Methylchlorid-Methanol stieg der Schmp. auf 234–237°. Die Mischprobe mit dem durch Verseifung und Umlagerung mittels Kalilauge gewonnenen Produkt (IVb, Vb oder VIb) zeigte keine Schmp.-Erniedrigung.

c) mit Salzsäure: 500 mg des Diacetats IIIa wurden in 50 ccm Alkohol suspendiert und nach Zugabe von 5 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Darauf gab man 2.0 g krist. Natriumacetat zu, dampfte i. Vak. auf etwa 10 ccm ein, versetzte mit 20 ccm Wasser und extrahierte mit Methylchlorid. Der gewaschene und getrocknete Auszug lieferte beim Eindampfen 474 mg Rückstand. Aus Methanol-Äther kristallisierten 120 mg Triol, welches nach nochmaligem Umlösen aus Methanol bei 235–237° schmolz und im Gemisch mit dem durch alkal. Verseifung gewonnenen Triol keine Schmp.-Erniedrigung zeigte.

Acetylierung des Triols  $C_{21}H_{32}O_4$  vom Schmp. 235–237°: a) mit Acetanhydrid: Je 100 mg des oben beschriebenen, mit Alkali bzw. Säure gewonnenen Triols (IVb, Vb oder VIb) wurden in 5 ccm Essigsäureanhydrid 15 Min. im Ölbad von 150° gekocht. Die Lösung dampfte man i. Vak. ein und löste den krist. Rückstand aus Aceton und Methylchlorid-Methanol um. Das in feinen Nadeln kristallisierende Diacetat (IVc, Vc oder VIc) aus beiden Ansätzen schmolz bei 242–244° und wurde bei 150° 1 Stde. über Diphosphorpentoxyd getrocknet.



$[\alpha]_D^{25}$ :  $-34^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.742$  in Chloroform).

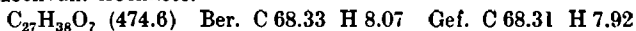
Im UV-Spektrum zeigte die Verbindung ein schwaches Maximum bei 290  $m\mu$  ( $\epsilon$  etwa 30).

Dieses Diacetat zeigte bei der von Hrn. Prof. Inhoffen freundlicherweise durchgeführten Mischprobe mit seiner Verbindung IXa keine Schmp.-Erniedrigung.

b) mit Acetanhydrid-Pyridin: 200 mg Triol (IVb, Vb oder VIb) wurden in 3 ccm Pyridin gelöst und nach Zusatz von 1.5 ccm Essigsäureanhydrid 2 1/2 Stdn. unter Calciumchlorid-Verschluß auf 80° erwärmt. Dann goß man in Eiswasser und arbeitete, wie gewohnt, durch Extraktion mit Äther auf. Man erhielt 283 mg eines farblosen Öls, welches auf Zusatz von kaltem Äther kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Methanol



und Äther-Pentan wurde analysenreines Triacetat (IVa, Va oder VIa) vom Schmp. 157–158° gewonnen, welches man vor der Analyse 16 Stdn. bei 60° über Diphosphor-pentoxyd i. Hochvak. trocknete.

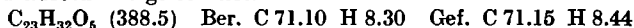


$[\alpha]_D^{25}$ :  $-28^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.548$  in Chloroform).

Im UV-Spektrum zeigte die Verbindung eine schwache Absorption bei 290 m $\mu$  ( $\epsilon$  etwa 40). Im Gemisch mit dem Diacetat IIIa vom Schmp. 169–171° wurde eine starke Schmp.-Erniedrigung beobachtet.

17 $\alpha$ -Oxy-16 $\beta$ -acetoxy-progesteron (X): 3.0 g 16.17 $\alpha$ -Oxido-progesteron (VII) wurden in 60 ccm Eisessig gelöst, mit 6 ccm einer Mischung von 2.5 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm Eisessig versetzt und bei Zimmertemperatur stengelassen. Die nach einiger Zeit stark rot fluoreszierende Lösung wurde nach 8 Stdn. in 350 ccm Eiswasser gegossen und, wie bei der Herstellung von IIIa angegeben, aufgearbeitet. Man erhielt einen öligen, gelben Rückstand, aus dem durch Kristallisation mittels Benzol-Hexan 1.83 g X gewonnen wurden. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt in 50 ccm Benzol-Äther (1:1) gelöst, durch 8 g Aluminiumoxyd filtriert und die Säule mit 300 ccm Benzol-Äther (1:1) nachgewaschen. Der Rückstand dieser Eluate wurde aus Benzol-Hexan umkristallisiert und lieferte 1.15 g weitgehend reines 17 $\alpha$ -Oxy-16 $\beta$ -acetoxy-progesteron (X) vom Schmp. 174–178°.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Benzol-Hexan und aus Aceton umkristallisiert und die analysenreine Substanz vom Schmp. 183–184° 14 Stdn. über Diphosphor-pentoxyd i. Hochvak. getrocknet.

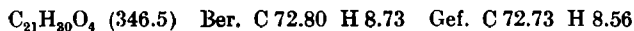


$[\alpha]_D^{25}$ :  $+101^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 1.145$  in Chloroform).

Das in äthanol. Lösung aufgenommene UV-Spektrum zeigte bei 242 m $\mu$  ein starkes Absorptionsmaximum ( $\epsilon$  16600).

Einwirkung von Alkali auf X: 500 mg 17 $\alpha$ -Oxy-16 $\beta$ -acetoxy-progesteron (X) wurden in 15 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 150 mg Kaliumcarbonat in 5 ccm Wasser während 25 Stdn. bei Zimmertemperatur stengelassen. Dann wurde mit 0.2 ccm Eisessig angesäuert und i. Vak. auf etwa 5 ccm eingeeengt, mit 70 ccm Wasser versetzt, abgenutscht und der schwach schmierige Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wusch man mit  $n$  Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Wasser, trocknete sie mit Mg SO<sub>4</sub> und dampfte sie i. Vak. ein. Es blieben 410 mg festes Rohprodukt zurück.

Zur Analyse wurde das verseifte und umgelagerte Diol, dem vermutlich die Formel XIII (oder eine V bzw. VI entsprechende Formel) zukommt, zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und die bei 217–219° schmelzende Substanz 18 Stdn. bei 100° i. Hochvak. getrocknet.

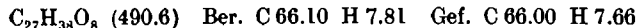


$[\alpha]_D^{24}$ :  $+92^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0.552$  in Chloroform).

Im UV-Spektrum besitzt die Verbindung ein Absorptionsmaximum bei 239 m $\mu$  ( $\epsilon$  16150).

$\Delta^5$ -17 $\alpha$ -Oxy-3 $\beta$ -16 $\beta$ -21-triacetoxy-20-keto-pregnen (XI): 500 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -21-Diacetoxy-16.17 $\alpha$ -oxido-20-keto-pregnen (VIIIa) vom Schmp. 170–173° wurden wie die an C<sup>21</sup> unsubstituierte Verbindung IIa mit Eisessig-Schwefelsäure behandelt. Nach 9 Stdn. wurde die braunrote Lösung in 150 ccm Eiswasser gegossen und der körnige Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Man erhielt nach dem Trocknen 512 mg eines farblosen Pulvers, welches aus Äther umkristallisiert wurde und so 260 mg der weitgehend reinen Verbindung XI ergab.

Das durch weiteres Umkristallisieren aus Äther gewonnene, analysenreine Produkt schmolz bei 181–183° und wurde bei 70° 12 Stdn. i. Hochvak. über Diphosphor-pentoxyd getrocknet.



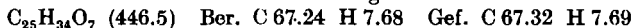
$[\alpha]_D^{26}$ :  $-24^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0.640$  in Chloroform).

Das UV-Spektrum wies bei 295 m $\mu$  eine ganz schwache Bande auf ( $\epsilon$  80).

Die von Hrn. Prof. Inhoffen freundlicherweise durchgeführte Mischprobe von XI mit seiner Verbindung Xa ergab keine Schmp.-Erniedrigung.

17 $\alpha$ -Oxy-16 $\beta$ -acetoxy-cortexon-acetat (XII): 1.0 g 16.17 $\alpha$ -Oxido-cortexon-acetat-(21) (IX) vom Schmp. 165.5–167.5° wurde in 20 ccm Eisessig gelöst, mit 2 ccm einer Mischung von 10 ccm Eisessig und 2.5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 18 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die rote, schwach fluoreszierende Lösung wurde in 200 ccm Eiswasser gegossen und das ausgeschiedene Rohprodukt mit 350 ccm Äther in 3 Anteilen extrahiert. Die Äther-Lösungen wusch man mit Wasser, *n* NaHCO<sub>3</sub> und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Sie hinterließen 1.06 g eines gelben, nicht kristallisierbaren Öls. Dieses wurde in 10 ccm Benzol gelöst und an 30 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten 3 mit je 100 ccm Benzol eluierten Fraktionen (im ganzen 214 mg) bestanden zur Hauptsache aus Ausgangsmaterial. Die folgenden drei mit je 100 ccm Benzol-Äther-Gemisch (1:1) eluierten Fraktionen enthielten 707 mg eines Öls, aus welchem sich bei Zusatz von wenig Äther 375 mg 17 $\alpha$ -Oxy-16 $\beta$ -acetoxy-cortexon-acetat-(21) (XII) in gut ausgebildeten Kristallen abschieden. Die folgenden, mit Äther, Chloroform und Methanol eluierten Fraktionen konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Eine Probe der aus den Fraktionen 4–6 gewonnenen Verbindung XII wurde durch Umkristallisieren aus Äther weiter gereinigt. Das analysenreine Diacetat schmolz bei 167 bis 168° und wurde i. Hochvak. 16 Stdn. bei 70° getrocknet.

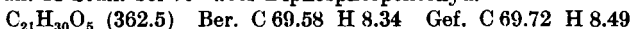


$[\alpha]_D^{25}$ : +99° ± 3° (*c* = 0.730 in Chloroform).

XII weist im UV-Spektrum eine starke Bande bei 241 m $\mu$  auf ( $\epsilon$  17000).

Umsetzung des Diacetats XII mit Natriummethylat: Zur Verseifung wurden 130 mg XII vom Schmp. 164–166° in 5 ccm absol. Methanol gelöst und unter Rühren mit 1.4 ccm einer Natriummethylat-Lösung aus 100 mg Natrium und 10.0 ccm absol. Methanol versetzt. Nach 3 Min. wurde 0.5 ccm 50-proz. wäbr. Methanol zugegeben und nach weiteren 3 Min. mit 0.05 ccm Eisessig angesäuert. Die klare, farblose Reaktionslösung engte man i. Vak. bei Zimmertemperatur bis zur beginnenden Kristallisation ein und versetzte dann mit 2.0 ccm Wasser. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und mit wenig wäbr. Methanol und Wasser gewaschen. Über Nacht schied sich aus dem Filtrat eine zweite Kristall-Fraktion aus. Es wurden so insgesamt 70 mg rohes, verseiftes und umgelagertes Triol isoliert, welchem die Formel XIV (oder eine V bzw. VI entsprechende Formel) zukommen dürfte.

Zur Analyse wurde eine Probe des I. Kristallisates aus Methanol und Methanol-Äther umkristallisiert. Die bei 225–227° (Zers.) schmelzende analysenreine Substanz trocknete man i. Hochvak. 18 Stdn. bei 70° über Diphosphorpentoxyd.

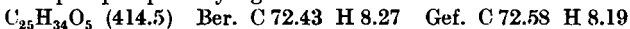


$[\alpha]_D$ : +101° ± 3° (*c* = 0.487 in Chloroform-Alkohol).

UV-Spektrum: Absorptionsmaximum 241 m $\mu$ ;  $\epsilon$  16800 (in Feinsprit).

$\Delta^{5,13}$ -3 $\beta$ -16 $\alpha$ -Diacetoxy-17 $\beta$ -methyl-18-nor-20-keto-17 $\alpha$ -pregnadien (XXa): 5.0 g 16.17 $\alpha$ -Oxido-pregnenolon-acetat (IIa) wurden in 200 ccm Essigsäureanhydrid, enthaltend 0.5 g *p*-Toluol-sulfonsäure-monohydrat, während 3 Stdn. bei 170° Badtemperatur unter Chlorcalcium-Verschluß unter Rückfluß gekocht. Dann setzte man 0.5 g wasserfreies Kaliumacetat zu und dampfte die rotbraune Lösung i. Vak. ein. Der Rückstand wurde in 250 ccm Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der halbste Rückstand kristallisierte aus Äther; Ausb. 3.02 g.

Zur Analyse wurde eine Probe weiter aus Aceton und Essigester umkristallisiert. Die analysenreine Substanz XXa schmolz bei 213–214.5° und wurde bei 100° 10 Stdn. i. Hochvak. über Diphosphorpentoxyd getrocknet.



$[\alpha]_D^{26}$ : -10° ± 4° (*c* = 1.010 in Chloroform).

Die Verbindung XXa zeigte im UV-Spektrum bei 295 m $\mu$  ein deutliches Absorptionsmaximum ( $\epsilon$  180).

400 mg der Verbindung XXa wurden mit 400 mg Semicarbazidhydrochlorid in einer Mischung von 8 ccm Alkohol und 0.4 ccm Pyridin 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde i. Vak. auf etwa 1 ccm eingengt, mit Wasser versetzt, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Man erhielt 450 mg rohes Semicarbazon.

Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Das reine Semicarbazon schmolz bei 238–240° (i. Vak., Zers.) und wurde zur Analyse 10 Stdn. bei 80° i. Hochvak. über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{26}H_{37}O_5N_3$  (471.6) Ber. C 66.22 H 7.91 N 8.91 Gef. C 66.04 H 8.28 N 8.72  
 $[\alpha]_D^{25}$ :  $-69^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.668$  in Chloroform).

Das in analoger Weise bereitete Oxim schmolz, aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert, bei 230–232° (i. Vak.).

$C_{26}H_{35}O_5N$  (429.5) Ber. C 69.90 H 8.21 N 3.26 Gef. C 70.00 H 8.30 N 3.29  
 $[\alpha]_D^{25}$ :  $-117^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.415$  in Chloroform).

Verseifung von XXa: 500 mg des Diacetats XXa vom Schmp. 213–214° wurden in 10 ccm Methanol suspendiert, mit einer Lösung von 250 mg Kaliumhydroxyd in 2.5 ccm Methanol und 2.5 ccm Wasser versetzt und solange gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Dann ließ man weitere 40 Min. bei Zimmertemperatur stehen, säuerte mit 0.2 ccm Eisessig an, fällte mit 150 ccm Wasser, nahm die Fällung in Benzol auf und zog die wäbr. Lösung ebenfalls mit Benzol aus. Die Benzollösungen wurden mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 405 mg rohes  $\Delta^{13}$ - $\beta$ .16 $\alpha$ -Dioxy-17 $\beta$ -methyl-18-nor-20-keto-17 $\alpha$ -pregnadien (XXb).

Zur Analyse wurde das Diol aus Aceton und wäbr. Methanol umkristallisiert. Die analysenreine Verbindung XXb schmolz bei 189–191° und wurde während 16 Stdn. bei 60° über Diphosphorpentoxyd i. Hochvak. getrocknet.

$C_{21}H_{30}O_3$  (330.5) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.28 H 9.28  
 $[\alpha]_D^{25}$ :  $-131^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.612$  in Chloroform). UV-Absorptions-Maximum bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon$  180).

Durch Verseifung von 500 mg Diacetat XXa in 60 ccm Alkohol mit 10 ccm konz. Salzsäure und analoge Aufarbeitung erhielt man 385 mg krist. Rohprodukt, welches nach Umkristallisieren aus Aceton Diol XXb ergab, welches mit dem durch alkal. Verseifung erhaltenen Produkt völlig identisch war.

Rückacetylierung: 100 mg Diol XXb wurden in 2 ccm Pyridin und 2 ccm Essigsäureanhydrid während 25 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 133 mg einer Verbindung, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther bei 211–212.5° schmolz und mit dem Diacetat XXa keine Schmp.-Erniedrigung gab.

Hydrierung des Diacetats XXa: 25 mg Platinoxyd wurden in 20 ccm Eisessig vorhydriert. Dann gab man 100 mg des Diacetates XXa vom Schmp. 213–214° zu und rührte unter Wasserstoff bei Zimmertemperatur bis nach etwa 1 Stde. die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kam. Es wurden insgesamt 5.8 ccm (760 Torr/0°) aufgenommen (ber. für 1 Mol. 5.4 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und lieferte einen krist. Rückstand (100 mg).

Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man das analysenreine Dihydro-Derivat,  $\Delta^{13}$ - $\beta$ .16 $\alpha$ -Diacetoxy-17 $\beta$ -methyl-18-nor-20-keto-17 $\alpha$ -allo-pregnen (XXIa) vom Schmp. 187–188°, welches mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung zeigte. Zur Analyse wurde 16 Stdn. bei 60° i. Hochvak. über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{26}H_{36}O_6$  (416.5) Ber. C 72.08 H 8.71 Gef. C 72.06 H 8.79  
 $[\alpha]_D^{25}$ :  $+109^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.330$  in Chloroform). UV-Absorptions-Maximum bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon$  180).

Verseifung des Dihydro-diacetates XXIa: 500 mg XXIa wurden wie bei der Herstellung des Diols XXb mit methanol. Kalilauge verseift; die Substanz war bereits nach 20 Min. gelöst. Die Aufarbeitung lieferte 380 mg krist. Rohprodukt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton schmolz das analysenreine  $\Delta^{13}$ - $\beta$ .16 $\alpha$ -Dioxy-17 $\beta$ -methyl-18-nor-20-keto-17 $\alpha$ -allo-pregnen (XXIb) bei 211–213° (Sintern ab 209°). Es wurde zur Analyse 24 Stdn. bei 70° über Diphosphorpentoxyd i. Hochvak. getrocknet.

$C_{21}H_{32}O_3$  (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 75.67 H 9.62  
 $[\alpha]_D^{25}$ :  $+73^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.517$  in Chloroform); UV-Absorptions-Maximum bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon$  150).

$\Delta^{5,13}$ -16 $\alpha$ -Formyloxy-3 $\beta$ -acetoxy-17 $\beta$ -methyl-20-keto-17 $\alpha$ -pregnadien (XXc): 2.0 g 16.17 $\alpha$ -Oxido-pregnenolon-acetat (IIa) wurden in 40 ccm 99-proz. Ameisensäure gelöst und nach Zugabe von 2.0 ccm einer Mischung von 5 ccm Ameisensäure und 1.5 ccm konz. Schwefelsäure 6 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde in 200 ccm Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem öligen, gelben Rückstand gewann man durch Kristallisation aus Methanol 910 mg Rohprodukt. Durch mehrfaches Umlösen aus Methanol erhielt man das reine Acetat-Formiat XXc vom Schmp. 163.5–164.5°.

Zur Analyse wurde 14 Stdn. bei 60° i. Hochvak. über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{24}H_{32}O_5$  (400.5) Ber. C 71.97 H 8.05 Gef. C 71.97 H 8.06

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-15^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0.776$  in Chloroform). UV-Absorptions-Maximum bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon$  185) in Feinsprit.

150 mg der Verbindung XXc wurden mit 120 mg Kaliumcarbonat in einer Mischung von 10 ccm Methanol und 1.5 ccm Wasser bei Zimmertemperatur während 18 Stdn. unter Stickstoff verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 120 mg krist. Rückstand, welcher, aus Aceton umkristallisiert, bei 179–181° schmolz und mit dem aus dem Diacetat XXa bereiteten Diol XXb keine Schmp.-Erniedrigung ergab.

$\Delta^{3,5,13}$ -3.16 $\alpha$ -Diacetoxy-20-keto-17 $\beta$ -methyl-18-nor-17 $\alpha$ -pregnatrien (XXII): 700 mg 16.17-Oxido-progesteron (VII) wurden mit einer Lösung von 100 mg *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat in 15 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde, wie bei der Herstellung des Diacetats XXa beschrieben, aufgearbeitet. Man erhielt 1.07 g eines braunroten Öls, welches durch Kristallisation aus Methanol 130 mg des 16 $\alpha$ -Acetats XXII ergab.

Zur Analyse wurde die Substanz aus Äther und aus Methanol umkristallisiert und schmolz dann bei 163–166°. Sie wurde zur Analyse 16 Stdn. bei 60° i. Hochvak. über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{25}H_{32}O_5$  (412.5) Ber. C 72.79 H 7.82 Gef. C 72.90, 72.41 H 8.16, 7.77

## 210. Theodor Wieland, Helmuth Cords und Ernst Keck\*): Bildung und Spaltung von $\beta$ -Oxy-aminosäuren: Die Synthese von Oxyleucin

[Aus dem Institut für organische Chemie an der Universität Frankfurt am Main]

(Eingegangen am 9. Juli 1954)

In Fortsetzung früherer Untersuchungen über die Einwirkung von Alkali auf  $\beta$ -Oxy-aminosäuren wurde nun  $\beta$ -Oxy-valin und  $\beta$ -Oxy-leucin der Einwirkung von heißem Barytwasser ausgesetzt, wobei in jedem Fall Spaltung zwischen C<sup>2</sup> und C<sup>3</sup> erfolgte. Um diese Spaltung auch an Peptiden des Oxyleucins studieren zu können, wurde eine neue Synthese dieser Aminosäuren aus Glycin und Isobutyraldehyd ausgearbeitet, und diese mit Alanin zu Alanyl-oxyleucin und Oxyleucyl-alanin vereinigt. Die beiden Peptide zeigen bei alkalischer Verseifung einen Unterschied, indem beim zweiten die Spaltung des C-Gerüsts mindestens ebenso rasch wie die der Peptid-Bindung erfolgt.

Vor mehreren Jahren konnte in unserem Laboratorium papierchromatographisch gezeigt werden, daß die  $\beta$ -Oxy-aminosäuren Serin und Threonin neben der bereits bekannten Racemisierung und Dehydratisierung beim Erhitzen mit Alkali auch eine Spaltung zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3

\*) Teil der Dissertat. von E. Keck, Frankfurt am Main, 1954.