

### 130. Josef Schmidt-Thomé: Über die Beckmannsche Umlagerung von 20-Ketosteroidoximen

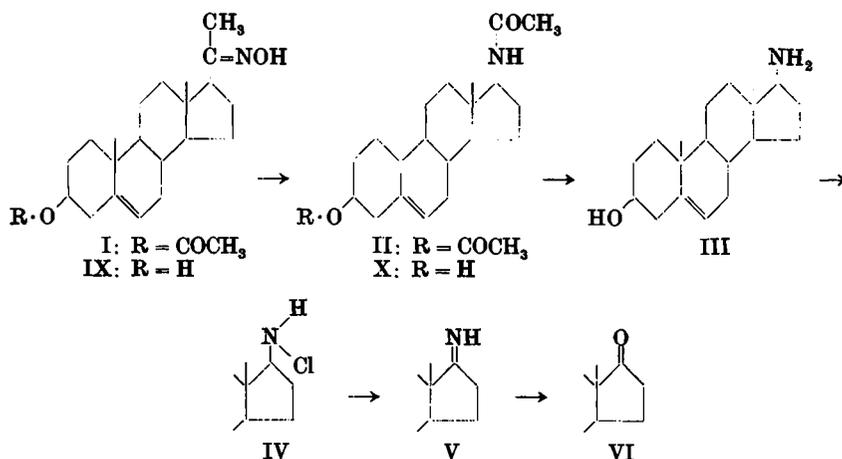
[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG.  
vormals Meister Lucius & Brüning]  
(Eingegangen am 24. Februar 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. vet. h. c. Gustav Ehrhart,  
zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Beckmannsche Umlagerung von 20-Ketosteroidoximen verläuft bei Anwendung einer Mischung von Pyridin-Phosphoroxychlorid praktisch quantitativ. Die erhaltenen 17-Acetylamine gehen durch energische alkalische Verseifung bei etwa 180° mit über 90% Ausbeute in die freien 17-Amine über, die am besten in Form ihrer schwer löslichen Salze isoliert werden.

Zu den am leichtesten zugänglichen Steroiden gehört das  $\Delta^5$ -Pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20), das zum Beispiel aus Stigmasterin oder aus Diosgenin herstellbar ist. Eine Reihe von Reaktionsfolgen ist beschrieben, durch die Pregnenolon zu Dehydro-epiandrosteron abgebaut werden kann<sup>1)</sup>.

Ein solcher Weg wurde von M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig und W. Aumüller gewiesen<sup>2,3)</sup>:



Das Oxim des  $\Delta^5$ -Pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetats (I) erleidet unter dem Einfluß von Thionylechlorid in Benzollösung eine Beckmannsche Umlagerung. Das nicht isolierte Umlagerungsprodukt II liefert nach Verseifung mit Salzsäure das 17-Amino- $\Delta^5$ -androst-ol-(3 $\beta$ ) (III), das in einer Ausbeute von etwa 30%, bezogen auf I, anfällt. Das Amin III wurde von den gleichen Auto-

<sup>1)</sup> Vergl. L. F. Fieser u. M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, Reinhold Publishing Corp., New York 1949, S. 401.

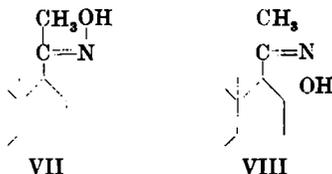
<sup>2)</sup> G. Ehrhart, H. Ruschig u. W. Aumüller, *Angew. Chem.* 52, 363 [1939].

<sup>3)</sup> I.G.Farbenindustrie-AG., M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig u. W. Aumüller, *Dtsch. Reichs-Pat.* 723 615 vom 12. 8. 1937/7. 8. 1942; C. 1942 II, 2970; 1939 II, 170.

ren schon früher durch Curtiusschen Abbau der  $3\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -ätiocholencarbonsäure-(17) hergestellt<sup>4)</sup>. Das Amin III liefert mit Unterchloriger Säure in Äther das Chloramin IV, das unter dem Einfluß von Natriumäthylat unter Abspaltung von Salzsäure in das Ketimin V übergeht. Durch Hydrolyse des letzteren wird schließlich das Dehydro- $\epsilon$ -piandrosteron (VI) gewonnen<sup>2, 5, 6)</sup>. Während die zuletzt genannte Reaktionsfolge III–VI glatt verläuft, war die Ausbeute bei der Beckmannschen Umlagerung I–II und vor allem bei der Verseifung des Acetylamins II zum Amin III noch unbefriedigend. Wir suchten daher nach Möglichkeiten, diese Reaktionsschritte zu verbessern.

Es zeigte sich, daß zur Durchführung der Beckmannschen Umlagerung I–II eine Mischung von Pyridin und Phosphoroxychlorid besonders geeignet ist, wobei das Mischungsverhältnis innerhalb weiter Grenzen variieren kann<sup>7)</sup>. Am günstigsten erwies sich ein Verhältnis von 5–10 Vol.-Tln. Pyridin zu 1 Tl. Phosphoroxychlorid. Es ist zweckmäßig, die Reaktion bei niedriger Temperatur, am besten bei 0 bis  $-10^\circ$ , durchzuführen. Man erhält so aus dem Oxim des Pregnenolonacetats (I) das  $3\beta$ -Acetoxy-17-acetamino- $\Delta^5$ -androsten (II) in praktisch quantitativer Ausbeute.

Es ist bemerkenswert, daß die Umlagerung nur in einer der beiden an sich möglichen Richtungen verläuft und keine Spur von dem anderen theoretisch denkbaren Umlagerungsprodukt, dem  $3\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -ätiocholensäure-methylamid, gefunden werden kann. Man pflegt die Beckmannsche Umlagerung im allgemeinen so zu formulieren, daß die OH-Gruppe am Oximstickstoff ihren Platz mit dem *trans*-ständigen Rest des Moleküls an der C=N-Doppelbindung tauscht. Aus dieser Regel kann man schließen, daß das Pregnenolonoxim und andere 20-Ketosteroidoxime räumlich nach VII zu formulieren sind, d. h. die OH-Gruppe am Stickstoffatom steht vom Ringsystem weg. Die *trans*-Konfiguration VII für 20-Ketosteroidoxime ist von vornherein wahrscheinlicher als die *cis*-Konfiguration VIII, da die sterische Behinderung der Oximgruppe durch die Methylgruppe am C-Atom 13 und durch den 5-Ring bei *trans*-Stellung der Substituenten geringer ist als bei *cis*-Stellung.



Für die bevorzugte Bildung von *trans*-Oximen (VII) aus 20-Ketosteroiden spricht auch die Tatsache, daß durch Substitution in 21-Stellung die Oximierung erschwert wird. So lassen sich 21-Oxy-20-keto-Steroide noch schwer, 21-Acetoxy-20-keto-Steroide

<sup>4)</sup> I.G. Farbenindustrie-AG., M. Bockmühl, G. Ehrhart u. H. Ruschig, Dtsch. Reichs-Pat. 745665 vom 29. 3. 1936/5. 5. 1944; C. 1944 II, 1345; 1938 I, 2404.

<sup>5)</sup> I.G. Farbenindustrie-AG., M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig u. W. Aumüller, Dtsch. Reichs-Pat. 693351 vom 13. 8. 1937/12. 7. 1940; C. 1940 II, 3742; 1940 I, 429. <sup>6)</sup> H. Ruschig, Med. u. Chem. 4, 327 [1942].

<sup>7)</sup> Farbwerke Hoechst-AG., J. Schmidt-Thomé, Dtsch. Bundes-Pat. 871010 v. 8. 7. 1949/21. 5. 1953; C. 1953, 6938.

überhaupt nicht mehr in 20-Ketoxime überführen. 17 $\alpha$ -Oxy-20-keto-Steroide können da gegen Oxime bilden, da hier ein Ausweichen der Oximgruppe in die *trans*-Stellung möglich ist.

Mischungen von Pyridin und anderen Säurechloriden, z. B. Benzolsulfochlorid, *p*-Toluolsulfochlorid, können ebenfalls die Umlagerung herbeiführen, doch sind die Ausbeuten hierbei geringer als mit Pyridin-Phosphoroxychlorid. Es ist zweckmäßig, die 3-ständige OH-Gruppe vor der Einwirkung des Phosphoroxychlorids durch Acetylierung zu schützen, doch ist dies nicht unbedingt notwendig. Auch das Oxim des freien  $\Delta^5$ -Pregnen-ol-(3 $\beta$ )-on-(20) (IX) läßt sich mit Pyridin-Phosphoroxychlorid zum 17-Acetamino- $\Delta^5$ -androsthen-ol-(3 $\beta$ ) (X) umlagern. Als Nebenprodukt entsteht hierbei in kleiner Menge wahrscheinlich ein Phosphorsäureester von X. Die Verbindung X bildet sich auch bei Verseifung des Acetoxy-acetylamins II mit verdünnter Säure oder verd. Alkali, wobei die Acetaminogruppe nicht angegriffen wird.

Die 17-ständige Acetaminogruppe in II ist außerordentlich stabil und läßt sich nur schwer in die freie Aminogruppe überführen. Die Säurehydrolyse mit konz. Mineralsäuren in Alkohol verläuft mit mäßigen Ausbeuten, wobei teilweise Zersetzung eintritt. Überraschend gut gelingt dagegen die alkalische Verseifung. Allerdings muß hierzu bei sehr hoher Temperatur, am besten bei 160 bis 180 $^{\circ}$ , gearbeitet werden<sup>7)</sup>. Man kann dabei mit Alkali in alkoholischer Lösung im geschlossenen Rohr erhitzen oder die Verseifung bei normalem Druck in siedendem Glykol durchführen. Unter diesen Bedingungen verläuft die Spaltung des Acetylamins II zum Amin III mit über 90% Ausbeute. Bemerkenswert ist die große Stabilität des Steroidmoleküls gegen energische alkalische Einwirkung. Sie wurde schon früher bei der alkalischen Verseifung von 3-Oxy-17-nitrilen der Steroidreihe zu 3-Oxy-17-carbonsäuren beobachtet<sup>8)</sup>. Das Amin III kann entweder als freie Base oder noch besser als Salz isoliert werden. Versetzt man seine ätherische Lösung z. B. mit etwas Eisessig, so scheidet sich sofort das essigsäure Salz ab<sup>3)</sup>. Auch das schwer lösliche Benzalamin ist zu seiner Abscheidung und Charakterisierung gut geeignet<sup>7, 9)</sup>.

Mit Hilfe der beschriebenen Reaktionsfolge läßt sich das  $\Delta^5$ -Pregnen-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetat über sein Oxim (I) mit über 90% Ausbeute in das 17-Amino- $\Delta^5$ -androsthen-ol-(3 $\beta$ ) (III) überführen. Da nach den oben genannten Autoren<sup>2, 3)</sup> das Amin sich über die Stufen IV und V glatt in Dehydro-epiandrosteron (VI) umwandeln läßt, ist letzteres somit aus Pregnenolon mit einer Gesamtausbeute von etwa 70% herstellbar.

Durch Übertragung der Reaktionsfolge I bis III auf gesättigte 20-Ketosteroidoxime erhält man in gleich guter Ausbeute die gesättigten 17-Acetylamine und aus diesen durch alkalische Verseifung die entsprechenden gesättigten 17-Amine<sup>7)</sup>. So entsteht aus dem Oxim des *allo*-Pregnan-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetats über das 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino-androstan das 17-Amino-androstan-ol-(3 $\beta$ ) und aus dem Oxim des Pregnan-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetats über das 3 $\beta$ -Acet-

<sup>8)</sup> A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1487 [1938].

<sup>9)</sup> Glidden Company, P. L. Julian, E. W. Meyer, J. W. Cole u. A. Magnani, Amer. Pat. 2566336 vom 28. 8. 1947/4. 9. 1951; C. A. 46, 5096 g [1952].

oxy-17-acetamino-ätiocholan das 17-Amino-ätiocholan-ol-(3 $\beta$ ). Das 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino-androstan kann man auch durch Hydrierung des ungesättigten Acetylamins II herstellen.

### Beschreibung der Versuche \*)

3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino- $\Delta^5$ -androsten (II): 5 g Oxim des  $\Delta^5$ -Pregnen-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetats, hergestellt aus Pregnenolon-acetat durch Oximierung mit Hydroxylamin-acetat in Alkohol, werden in 20 ccm trockenem Pyridin gelöst. Nach Kühlung mit Kältemischung läßt man zu der Lösung unter Rühren eine gekühlte Mischung von 30 ccm Pyridin und 10 ccm Phosphoroxychlorid zutropfen und bewahrt das Gemisch 3 Stdn. bei 0° auf. Hierbei tritt allmählich Dunkelfärbung ein, und es scheiden sich feine Nadeln ab, die wahrscheinlich aus Pyridin-hydrochlorid bestehen. Ungeachtet dieser Kristalle wird die Reaktionslösung in eine Mischung von Eis und 70 ccm konz. Salzsäure eingegossen, wobei sich ein dicker Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt, aus Methanol umkristallisiert, ergibt 4.74 g 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino- $\Delta^5$ -androsten vom Schmp. 187–190° (95% d.Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol erhält man kleine Kristalle vom Schmp. 193°.

$C_{22}H_{35}O_3N$  (373.5) Ber. C 73.95 H 9.45 N 3.75 Gef. C 73.36 H 9.31 N 3.85

17-Acetamino- $\Delta^5$ -androsten-ol-(3 $\beta$ ) (X)

a) Durch Umlagerung von  $\Delta^5$ -Pregnen-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-oxim (IX): 1 g Pregnenolonoxim wird in der gleichen Weise wie vorstehend beschrieben mit Pyridin-Phosphoroxychlorid umgelagert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird in Alkohol gelöst, wobei 100 mg einer schwer löslichen Substanz zurückbleiben (vielleicht ein Phosphorsäureester), die man abfiltriert. Nach Einengen und Anspritzen mit Wasser kristallisieren 600 mg 17-Acetamino- $\Delta^5$ -androsten-ol-(3 $\beta$ ), das nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol in Blättchen vom Schmp. 268–271° erhalten wird.

$C_{21}H_{33}O_2N$  (331.5) Ber. C 76.09 H 10.03 N 4.23 Gef. C 76.40 H 10.34 N 4.28

b) Durch partielle Verseifung der Verbindung II: 1 g 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino- $\Delta^5$ -androsten wird in einer Mischung von 20 ccm Alkohol und 5 ccm 10*n*-NaOH  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird stark eingeeengt und mit Wasser angespritzt. Es kristallisieren 0.9 g 17-Acetamino- $\Delta^5$ -androsten-ol-(3 $\beta$ ), das mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch ist. Die Verseifung der 3-Acetylgruppe läßt sich auch mit Hilfe verd. alkoholischer Salzsäure durchführen.

17-Amino- $\Delta^5$ -androsten-ol-(3 $\beta$ ) (III)

a) Verseifung im geschlossenen Rohr: 2 g der Verbindung II werden in 60 ccm Alkohol aufgeschlämmt. Man fügt eine Lösung von 9 g Natriumhydroxyd in 30 ccm Wasser hinzu und erhitzt die Mischung in einem in ein Bombenrohr eingeschmolzenen Kupferrohr oder in einem V2A-Stahlrohr im Autoklaven 4 Stdn. auf 180°. Die Reaktionslösung wird in Wasser gegossen, wobei die gebildete freie Base ausflockt. Durch Ausschütteln mit Äther entzieht man sie der wäßr. Phase. Die Ätherlösung wird getrocknet und auf etwa 100 ccm eingeeengt. Man fügt etwas Eisessig hinzu, wobei das essigsäure Salz des 17-Amino- $\Delta^5$ -androsten-ols-(3 $\beta$ ) sofort ausfällt. Ausb. 1.75 g (95% d.Th.). Es kann aus Alkohol-Essigester in feinen Nadeln vom Schmp. 227–230° (Zers.) erhalten werden. Es ist schwer ganz wasserfrei zu erhalten.

$C_{19}H_{31}ON \cdot C_2H_4O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  (349.5) Ber. C 70.35 H 10.13 N 3.91  
Gef. C 70.16 H 10.41 N 4.42

b) Verseifung in Glykollösung: 1.9 g der Verbindung II werden in 100 ccm Äthylenglykol mit 15 g Kaliumhydroxyd 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wird die Lösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Wasser ge-

\*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

waschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen auf etwa 100 ccm mit etwas Eisessig versetzt. Es fallen 1.5 g essigsäures Salz des 17-Amino- $\Delta^5$ -androstens-ol-(3 $\beta$ ) vom Schmp. 227° aus.

Will man die freie Aminbase erhalten, so kann man den wie vorstehend nach Eingießen der alkalischen Verseifungslösung in Wasser erhaltenen Niederschlag abfiltrieren, mit Wasser gut auswaschen und aus verd. Methanol umkristallisieren. Man erhält so Verbindung III in Blättchen vom Schmp. 162°.

Zur Herstellung der freien Base aus dem essigsäuren Salz schlämmt man dieses in Methanol auf und setzt einige Tropfen Natronlauge hinzu, worauf rasch Auflösung eintritt. Man gießt die Lösung in Wasser, filtriert das ausgeflockte Amin ab und kristallisiert wie oben aus Methanol um.

17-Benzalmino- $\Delta^5$ -androstens-ol-(3 $\beta$ ): 500 mg 17-Amino- $\Delta^5$ -androstens-ol-(3 $\beta$ ) werden in Alkohol gelöst. Man fügt 0.2 ccm frisch destillierten Benzaldehyd hinzu, worauf nach wenigen Sekunden das Benzalamin sich kristallisiert abscheidet. Es wird abfiltriert und kann aus Butylacetat umkristallisiert werden. Schmp. 234°. Bei zu langem Erhitzen der Butylacetatlösung tritt teilweise Spaltung der Benzalverbindung ein.

$C_{26}H_{35}ON$  (377.5) Ber. C 82.70 H 9.34 N 3.71 Gef. C 81.56 H 9.58 N 3.61

Das Benzalamin kann wie folgt wieder zerlegt werden: 200 mg davon werden in 5 ccm Alkohol suspendiert. Man fügt 0.5 ccm konz. Salzsäure zu, wobei sofort Auflösung eintritt. Die Mischung wird 10 Min. gekocht; das Hydrochlorid desamins scheidet sich in Blättchen ab, die bei 360° schmelzen. Zur Überführung in das freie 17-Amin suspendiert man das Hydrochlorid in wenig Methanol und fügt einige Tropfen Natronlauge hinzu. Die Kristalle lösen sich auf, und es kristallisiert das freie 17-Amino- $\Delta^5$ -androstens-ol-(3 $\beta$ ) aus.

3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino-androstan: a) Durch Beckmannsche Umlagerung des Oxims des *allo*-Pregnan-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetats: 300 mg durch Oximieren von *allo*-Pregnan-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetat erhaltenes Oxim löst man in 4 ccm Pyridin und setzt unter Eiskühlung eine Mischung von 1.6 ccm Phosphoroxchlorid und 4 ccm Pyridin hinzu. Nach 2 Stdn. wird die Reaktionslösung auf Eis, dem 11 ccm konz. Salzsäure zugesetzt sind, gegossen und das in Flocken abgeschiedene Reaktionsprodukt nach 1 $\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält so 290 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino-androstan als Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 195–196° schmilzt.

$C_{28}H_{37}O_3N$  (375.5) Ber. C 73.56 H 9.93 N 3.73 Gef. C 73.41 H 9.83 N 3.77

b) Durch Hydrierung des 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino- $\Delta^5$ -androstens (II): 1.87 g der Verbindung II werden in 30 ccm Eisessig mit Platinkatalysator, der durch Hydrieren von 100 mg Platinoxid erhalten wurde, und Wasserstoff geschüttelt, bis 100 ccm Wasserstoff aufgenommen sind (ber. für 1 Mol. Wasserstoff 90 ccm). Das Platin wird abfiltriert, die Lösung eingeeengt und in Wasser gegossen. Der ausgeflockte Niederschlag wird abfiltriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Das erhaltene Produkt ist identisch mit dem vorstehend beschriebenen 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino-androstan.

17-Acetamino-androstan-ol-(3 $\beta$ ): 500 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-17-acetamino-androstan werden in einer Mischung von 20 ccm Alkohol und 3 ccm 40-proz. Natronlauge 25 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird in Wasser gegossen und der ausgeflockte Niederschlag nach Ansäuern mit Eisessig abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 360 mg Rohprodukt vom Schmp. 245–255°. Durch Umkristallisieren aus Alkohol gewinnt man das reine 17-Acetamino-androstan-ol-(3 $\beta$ ) vom Schmp. 266° in zu Drusen vereinigten Prismen.

$C_{21}H_{28}O_2N$  (333.5) Ber. C 75.63 H 10.58 N 4.20 Gef. C 75.77 H 10.49 N 4.26

17-Amino-androstan-ol-(3 $\beta$ ): 250 mg 17-Acetamino-androstan-ol-(3 $\beta$ ) werden in einer Mischung von 10 ccm Alkohol und 1.25 g Natriumhydroxyd in 2.5 ccm Wasser 2 Stdn. in einem in ein Bombenrohr eingeschmolzenen Kupferrohr auf 180° erwärmt. Die Reaktionslösung wird in Wasser gegossen, der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 180 mg der freien

Base als Rohprodukt vom Schmp. 150°. Da das Amin schlecht kristallisierbar ist, wird es in Äther gelöst, die Ätherlösung getrocknet und etwas eingeeengt. Auf Zusatz einiger Tropfen Eisessig fällt sofort das essigsäure Salz des 17-Amino-androstan-ols-(3 $\beta$ ) aus, das nach Umkristallisieren aus Methanol-Essigester in Blättchen vom Schmp. 223° erhalten wird.

$C_{21}H_{37}O_3N$  (351.5) Ber. C 71.75 H 10.61 Gef. C 71.60 H 10.45

### 131. Walter Siedel und Helmut Nahm: Über die Hydrierung von $\alpha$ -Benzoyl-*N*-acyl-serin-benzylestern<sup>1)</sup>

[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG. vormals Meister Lucius & Brüning]

(Eingegangen am 1. April 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h.c., Dr. med. h.c., Dr. med. vet. h.c. Gustav Ehrhart zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Untersuchung des Verhaltens von  $\alpha$ -Benzoyl-*N*-acyl-serin-benzylestern bei der katalytischen Hydrierung wird festgestellt, daß bei Verwendung des *N*-Phenacetyl-Derivates I neben *threo*-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II) unter Abspaltung der endständigen Methylolgruppe als Formaldehyd in der Hauptsache 1-Phenacetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (IV) und  $\omega$ -Phenacetamino-acetophenon (III) gebildet werden. Bei Anwesenheit von Ameisensäure bleibt die Hydrierung beim 2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-ol-(3)-on-(1) (V) stehen. -- Ist bei I die endständige Methylolgruppe verestert oder acetalisiert (X, XIII, XVI, XVII), dann wird sie bei der Hydrierung unter Abspaltung des Acylrestes oder Aldehyds unter Bildung von *erythro*-*N*-Acyl-norephedrin (XI, XIV b) zur Methylgruppe umgewandelt. Bei Zusatz von Ameisensäure verläuft die Hydrierung wieder nur bis zu dem entsprechenden Keton (XIX). Wie nachgewiesen wurde, kann in diesem Falle die Ameisensäure selbst die Reduktion der Methylolgruppe zur Methylgruppe vollziehen. -- Ist die Methylolgruppe mit Benzoesäure verestert (XIII, XVI), dann wird bei der hydrierenden Spaltung der Benzoylrest unter Verdrängung des vorhandenen *N*-Acylrestes an die Aminogruppe verlagert (Benzoylverschiebung).

Wie G. Ehrhart<sup>2)</sup> gefunden hat, führt die katalytische Hydrierung von  $\alpha$ -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (I) unter Abspaltung der Benzylestergruppe als Toluol, Decarboxylierung der intermediär entstehenden Carbonsäure und Reduktion der Ketogruppe zur Oxygruppe zum 2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II). Im Hinblick auf die nahe Verwandtschaft des Reaktionsproduktes II zum Chloramphenicol ist diese Umsetzung von besonderem Interesse und veranlaßte eine eingehende Bearbeitung des Problems, vor allem nachdem sich zeigte, daß neben der Reaktion, die zum Produkt II führt, noch andere Umsetzungen ablaufen, welche die Ausbeute an Substanz II wesentlich beeinflussen.

<sup>1)</sup> Untersuchungen über Chloramphenicol; I. Mitteilung.

<sup>2)</sup> Dtsch. Bundes-Pat. 914858 12 q Gr. 32<sub>21</sub> vom 20. 4. 1954.