

Synthesen in der Carotinoid-Reihe

Von Dr.-Ing. H. POMMER

Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

Prof. Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

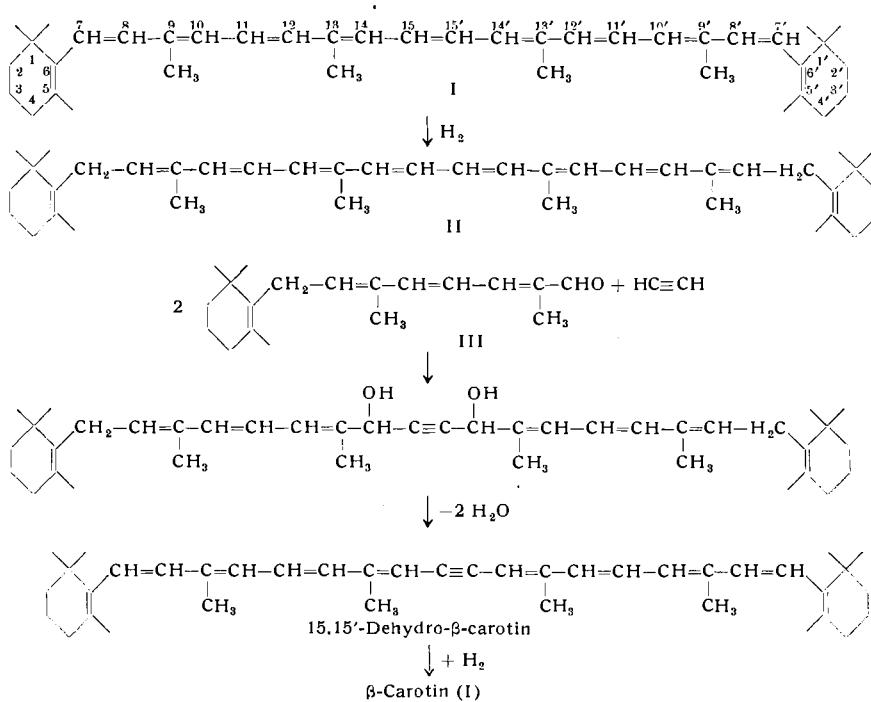
β -Carotin läßt sich wie Vitamin A aus Bruchstücken synthetisieren, die so konstruiert sind, daß einer Carbonyl-Funktion am Ende des einen Bruchstücks eine reaktionsfähige Gruppe am Anfang des anderen Moleküls gegenübersteht, die von einer OH-Gruppe abgeleitet ist. Die Synthese der mittleren Bruchstücke der β -Carotin-Kette wird beschrieben. Die Verknüpfung der Fragmente gelingt mit Hilfe der Wittigschen oder einer modifizierten Olefinierungsreaktion, wobei Phosphonester an die Stelle von Triarylphosphoniumsalzen treten.

Wir haben kürzlich zusammenfassend über unsere Arbeiten zur Synthese von Verbindungen der Vitamin-A-Reihe berichtet¹). Es lag nahe, die dort angewendeten neuen Methoden für den Aufbau von Carotinoiden, wie β -Carotin, Lycopin, Bixin und Crocetin, nutzbar zu machen. Entsprechende Arbeiten wurden zunächst in Patentanmeldungen bekannt gemacht.

Über die Carotinoide und ihre synthetische Darstellung existieren ausgezeichnete Monographien²), so daß wir uns auf einen kurzen historischen Überblick beschränken können.

Den direkten Beweis durch Totalsynthesen des β -Carotins (I) selbst lieferten einige Monate später fast gleichzeitig P. Karrer und C. H. Eugster⁶) sowie H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann⁷), später auch N. A. Milas und Mitarbeiter⁸).

Technisch ausgeführt wird unseres Wissens nur die von H. H. Inhoffen und Mitarbeitern⁹) angegebene Synthese nach dem Aufbauschema $C_{10} + C_2 + C_{19} = C_{40}$, die von O. Isler und seinen Mitarbeitern¹⁰) weiter ausgearbeitet und erst durch eine neue elegante Synthese der C_{19} -Komponente, des sog. β - C_{19} -Aldehyds (III) technisch realisierbar wurde.



1948 berichteten P. Karrer und R. Schwyzer³) über Versuche, Vitamin-A-Alkohol in das Tosylat zu überführen, das jedoch nicht erhalten werden konnte. Als Hauptprodukt bildet sich Anhydro-Vitamin-A. Die Autoren beobachteten als Nebenprodukte Pigmente, die sie chromatographisch reinigten. Wegen der sehr geringen Menge konnte die Bildung von β -Carotin (I) nur spektroskopisch wahrscheinlich gemacht werden; die Kristallisation und der Vergleich mit einer authentischen Probe waren nicht möglich (vgl. S. 915). Die erste eindeutige Totalsynthese eines Carotinoids gelang 1950 H. H. Inhoffen, H. Pommer und E. G. Meth⁴), die das 7,7'-Dihydro- β -carotin (II) synthetisch aufbauten und in kristallisierter Form mit einem aus natürlichem β -Carotin durch Anlagerung von Wasserstoff erhaltenen Präparat⁵) verglichen. Damit war ein indirekter Beweis für die Konstitution des β -Carotins erbracht worden.

¹) H. Pommer, Angew. Chem. 72, 811 [1960].

²) P. Karrer u. E. Jucker: Carotinoide. Birkhäuser, Basel 1948; H. H. Inhoffen u. H. Siemer, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] 9, 1 [1952]; O. Isler, Angew. Chem. 68, 547 [1956]; O. Isler u. M. Montavon, Chimia [Zürich] 12, 1 [1958].

³) P. Karrer u. R. Schwyzer, Helv. chim. Acta 31, 1055 [1948].

⁴) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. E. G. Meth, Chemiker-Ztg. 74, 211 [1950]; Liebigs Ann. Chem. 572, 151 [1951].

⁵) P. Karrer u. A. Rüegger, Helv. chim. Acta 23, 955 [1940].

Synthesemöglichkeiten

Die Aufteilung des β -Carotin-Moleküls in Bruchstücke war uns durch die Wittigsche¹¹) Olefinierungsreaktion als Methode zur Verknüpfung der Partner vorgegeben. Sie ist in Schema 1 gezeigt. Wie bei der Synthese des Vitamins A müssen die Bruchstücke so ausgewählt werden, daß

⁶) P. Karrer u. C. H. Eugster, Helv. chim. Acta 33, 1172 [1950].

⁷) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Bohlmann, Chemiker-Ztg. 74, 309 [1950]; Liebigs Ann. Chem. 569, 237 [1950]; H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 570, 69 [1950].

⁸) N. A. Milas, P. Davis, J. Belic u. D. A. File, J. Amer. chem. Soc. 72, 4844 [1950].

⁹) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert u. H. Pommer, Liebigs Ann. Chem. 570, 54 [1950].

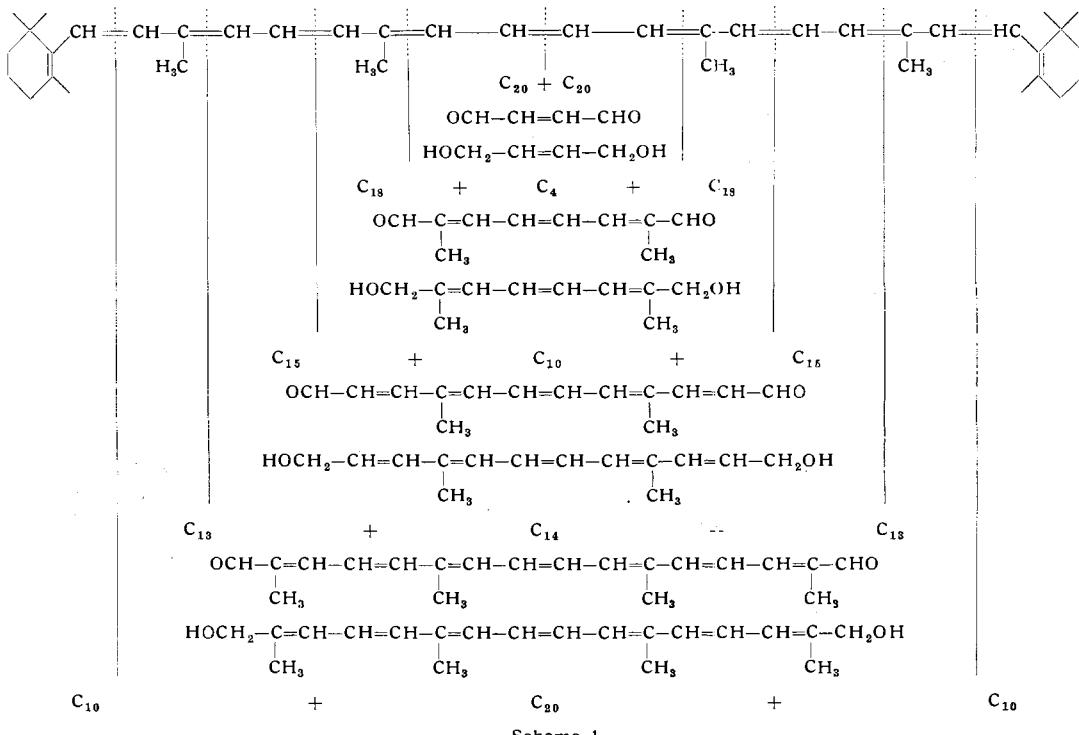
¹⁰) O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg u. P. Zeller, Helv. chim. Acta 39, 249 [1956]; Angew. Chem. 68, 311 [1956]; O. Isler, Angew. Chem. 68, 547 [1956].

¹¹) G. Wittig u. U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 [1954]; G. Wittig u. W. Haag, Chem. Ber. 88, 1654 [1955]; G. Wittig u. H. Pommer, DBP 971986 (1954); DBP 943648 (1954) BASF. — Die in dieser Arbeit genannten Patente geben keinen lückenlosen Überblick über die Patentlage.

jeweils einer Carbonylfunktion eine von einer Hydroxylfunktion abgeleitete reaktionsfähige Gruppe gegenübersteht.

Die Trimethyl-cyclohexen-Komponente wird entweder als C_{10} in Form von β -Cyclogeraniol oder β -Cyclocitral, als C_{13} in Form von β -Jonol bzw. β -Jonon, als C_{15} in Form von

Maleindialdehyds, das wir in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat mit 2 Mol Propenyl-äthyläther zum 2,7-Dimethyl-1,1,3,6,8,8-hexaäthoxy-octaen-(4)(V) umsetzten. Durch Behandeln mit wässriger p-Toluolsulfonsäure in Benzol wurde V in den C_{10} -Dialdehyd (2,7-Dimethyl-octatrien-(2,4,6)-dial-(1,8)) (VI) übergeführt¹⁵). Setzt man VI nach Acetalis-



Scheme 1

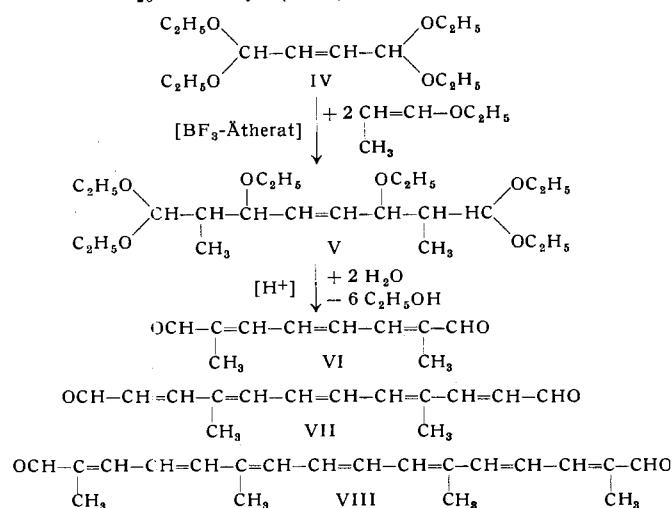
β -Jonylidenäthanol oder β -Jonylidenacetaldehyd, als C_{18} in Form von β - C_{18} -Alkohol bzw. β - C_{18} -Keton oder schließlich als C_{20} in Form von Vitamin-A-Alkohol oder Vitamin-A-Aldehyd eingeführt. Selbstverständlich kann an die Stelle der symmetrischen Aufteilung im Schema 1 auch eine asymmetrische Aufteilung nach $C_{22} + C_{18}$; $C_{25} + C_{15}$; $C_{27} + C_{18}$ oder $C_{30} + C_{10}$ treten.

Synthese der Mittelstücke

Als wir Ende 1954 unsere Versuche zur Synthese des β -Carotins mit Hilfe der Wittig-Olefinierung begannen, waren die aufgeführten Trimethyl-cyclohexen-Verbindungen bekannt. Von den Mittelstücken waren allein die C_4 - und C_{10} -Komponenten, letztere auch mit einer zentralen Dreifachbindung, beschrieben¹²). Es soll daher zunächst über unsere Arbeiten zur Synthese der Mittelstücke berichtet werden.

Angeregt durch Arbeiten von J. W. Copenhaver¹³) hatten wir Versuche zur Synthese der Seitenkette des Vitamins A mit Hilfe der von M. Müller-Cunradi und K. Pieroh gefundenen Umsetzung von Acetalen mit Vinyläthern¹⁴) unternommen. Wir haben diese Arbeitsweise dann auf die Darstellung der Mittelteile übertragen und konnten so die C_{10} -, C_{14} - und C_{20} -Dialdehyde (VI, VII und VIII) gewinnen. Als Ausgangsmaterial diente das Bis-diäthylacetal (IV) des

sierung mit 2 Mol Vinyläther um und spaltet erneut mit p-Toluolsulfonsäure, so gelangt man zum C_{14} -Dialdehyd (VII). Die Wiederholung dieser Reaktionsfolge mit Propenyläther führt zum C_{20} -Dialdehyd (VIII).



O. Isler und Mitarbeiter¹⁶) haben über die Synthese des C_{10} -, C_{14} - und C_{20} -Dialdehyds bereits berichtet. Offensichtlich haben diese Autoren die genannten Verbindungen lange vor uns synthetisiert, ohne daß wir Kenntnis von diesen Arbeiten hatten, wie den Prioritätsangaben der entsprechenden Patentschriften entnommen werden kann. Ebenso wurde der im Schema 1 skizzierte Syntheseweg $C_{10} + C_{20} + C_{10}$ unabhängig von uns gleichzeitig auch von O. Isler und Mitarbeitern¹⁸) verwirklicht.

¹²) H. H. Inhoffen, O. Isler, G. von der Bey, G. Raspé, P. Zeller u. R. Ahrens, Liebigs Ann. Chem. 580, 7 [1953]; H. H. Inhoffen, G. von der Bey, Liebigs Ann. Chem. 583, 100 [1953]; P. Mildner u. B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] 1953, 3294; H. H. Inhoffen, H. J. Krause u. S. Bork, Liebigs Ann. Chem. 585, 132 [1954]; E. Buchta u. H. Schlesinger, Liebigs Ann. Chem. 598, 1 [1956].

¹³) J. W. Copenhaver, US-Pat. 2586305, 2586306 (1949, bekannt gemacht 1952) General Aniline Film Corp.

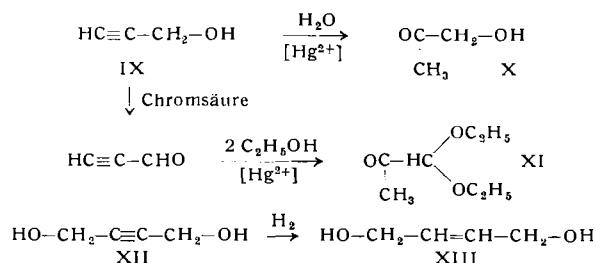
¹⁴) M. Müller-Cunradi u. K. Pieroh, US-Pat. 2165962 (1936) IG Farbenindustrie.

¹⁵) G. Wittig u. H. Pommer, DBP 971986 (1954) BASF.

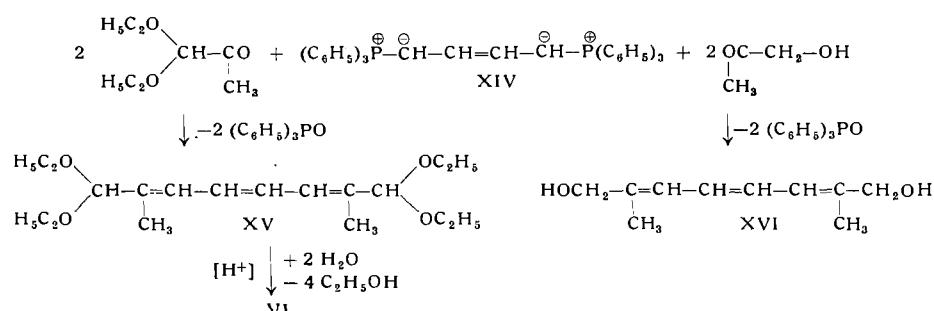
¹⁶) O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser u. P. Zeller, Helv. chim. Acta 39, 463 [1956].

C₁₀-Dialdehyd

Da die Darstellung des C₁₀-Dialdehyds (VI) nach dem hier beschriebenen Verfahren eine sehr genaue Temperaturführung verlangt und nicht immer reproduzierbar ist, uns

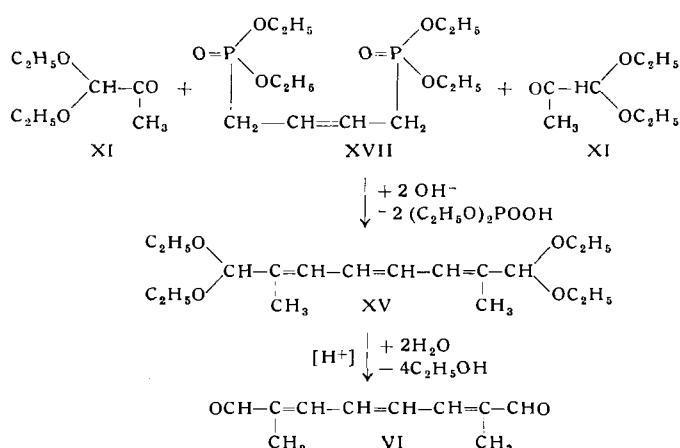


außerdem damals das Diacetal des Maleindialdehyds technisch nicht zur Verfügung stand, haben wir nach anderen Wegen zur Synthese des C₁₀-Dialdehyds gesucht. Durch Arbeiten von W. Reppe und Mitarbeitern¹⁷⁾ standen uns, ausgehend vom Propargylalkohol (IX), Hydroxyaceton (X) und Methylglyoxal-diäthylacetal (XI), ferner Butendiol-(1,4) (XII) aus Butindiol-(1,4) (XIII) zur Verfügung.



Es lag daher nahe, zu versuchen, XIII über das Dibromid in 1,4-Buten-(2)-bis-triphenyl-phosphoniumbromid zu überführen und dieses nach Art der Wittig-Olefinitionierung über sein Bis-Ylid (XIV) mit Methylglyoxalacetal bzw. Hydroxyaceton zum C₁₀-Dialdehyd-bis-acetal (XV) bzw. zum C₁₀-Diol (XVI) umzusetzen.

Trotz zahlreicher Versuche konnten die Ausbeuten, die unter 10% liegen, nicht verbessert werden. Wir haben uns daher anderen Synthesemöglichkeiten zugewandt und erst bei unseren Versuchen, das Triphenylphosphin bei der Wittig-Olefinitionierung durch andere Reagentien zu ersetzen^{1, 18)},



¹⁷⁾ W. Reppe: Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylen und Kohlenoxyds. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949, S. 38; Liebigs Ann. Chem. 596, 1 [1955]; vgl. H. Pasedach, F. Brunnmüller u. R. Oster, DBP 1008276 (1955) BASF.

¹⁸⁾ Vgl. L. Horner, H. Hoffmann u. H. G. Wippel, Chem. Ber. 91, 61 [1958]; L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel u. G. Klahre, Chem. Ber. 92, 2499 [1959].

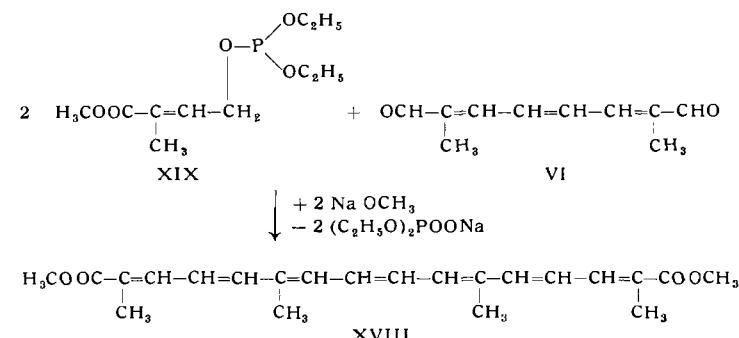
haben wir uns wieder an diese Aufbaumöglichkeit für das C₁₀-Mittelstück erinnert. 1,4-Dichlor-but-2-en lässt sich mit 90% Ausbeute durch Erhitzen mit Triäthylphosphit nach der Arbusow-Reaktion zum 1,4-Buten-(2)-bisphosphonsäure-diäthylester (XVII) umsetzen. Bei geeigneter Reaktionsführung kann man diesen Bisphosphonester mit 2 Mol Methylglyoxalacetal (XI) in vorzülichen Ausbeuten kondensieren und so die gesuchten C₁₀-Verbindungen erhalten.

Ganz analog erhält man aus Hydroxyaceton (X) das C₁₀-Diol (XVI). Es ist dabei vorteilhaft, die freie Hydroxylgruppe des Hydroxyacetons durch Umsetzung mit 2,3-Dihydrofuran oder -pyran zu schützen. Damit standen uns die im Schema 1 aufgeführten Mittelstücke mit Ausnahme der C₁₄- und C₂₀-Diole zur Verfügung.

Crocetindimethylester

In nicht ganz chronologischer Reihenfolge soll nun die Synthese von Crocetindimethylester und Methylbixin beschrieben werden. Wir haben diese beiden Abbauprodukte der Carotinoid-Reihe auch mit Hilfe der Wittig-Olefinitionierung

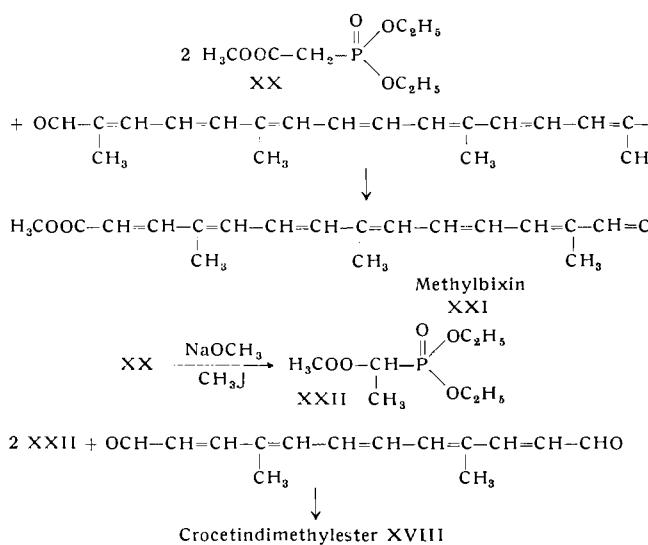
synthetisiert, doch wurde darüber auch von anderer Seite schon berichtet²⁰⁾. Wir fanden, daß dem Phosphonester-Verfahren der Vorzug vor der Wittig-Olefinitionierung zu geben ist. So erhält man Crocetindimethylester (XVIII) in vorzülicher Ausbeute, wenn man den C₁₀-Dialdehyd (VI) mit 3-Carbomethoxy-but-2-en-(2)-phosphonsäure-diäthylester-(1) (XIX), hergestellt aus γ -Bromiglinsäure-methylester und Triäthylphosphit, kondensiert.



Der Carbomethoxymethyl - phosphonsäure - diäthylester (XX) aus Chloressigsäure-methylester und Triäthylphosphit läßt sich einerseits in gleicher Reaktionsfolge glatt mit dem C₂₀-Dialdehyd (VIII) zum Methylbixin (XXI) umsetzen und andererseits mit Methyljodid in Gegenwart von Natriummethylat zum α -Carbomethoxyäthylphosphonsäureester (XXII) alkylieren, der mit dem C₁₄-Dialdehyd VII glatt Crocetindimethylester (XVIII) bildet¹⁹⁾.

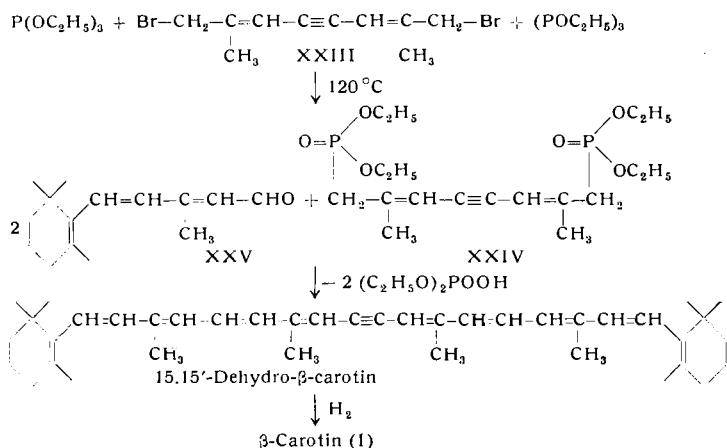
¹⁹⁾ H. Pommer u. W. Stilz, FP. 1 237 623 (Prior. 1958), BASF.

²⁰⁾ O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser u. P. Zeller, Helv. chim. Acta 40, 1242 [1957]; E. Buchta u. F. Andree, Chem. Ber. 92, 3111 [1959]; 93, 1349 [1960].

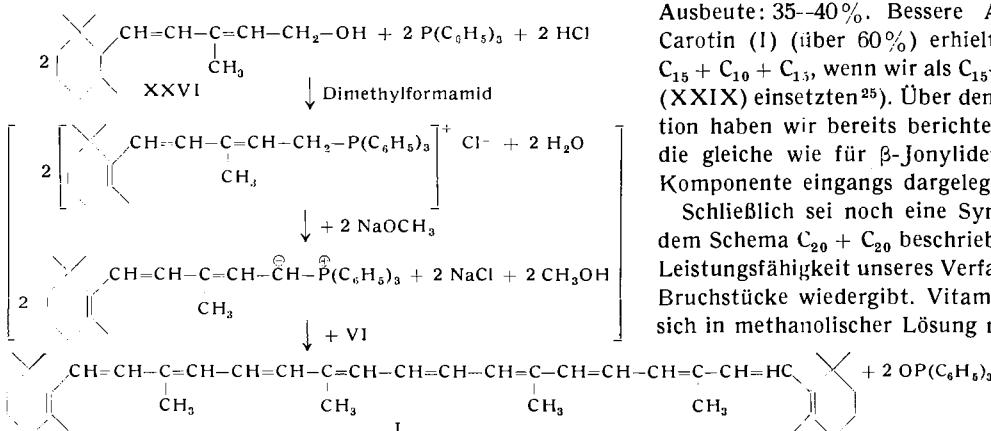


Synthese des β -Carotins

β -Carotin (I) läßt sich nach dem Schema $C_{15} + C_{10} + C_{15}$ ebenfalls nach dem Phosphonester-Verfahren herstellen. Die C_{10} -Komponente erhält man glatt aus 1,8-Dibrom-2,6-



dimethyl-octadien-(2,6)-in-(4) (XXIII)¹² mit 2 Mol Triäthylphosphit unter den Bedingungen der Arbusow-Reaktion. Den entstandenen 2,6-Dimethyl-octadien-(2,6)-in-(4)-



bis-phosphonsäure-diäthylester-(1,8) (XXIV) konnten wir mit β -Jonylidenacetaldhyd (XXV) glatt zum 15,15'-Dehydro- β -carotin umsetzen, dessen partielle Hydrierung β -Carotin (I) liefert.

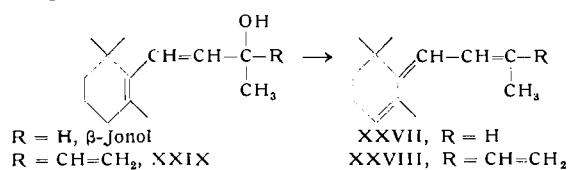
Für β -Carotin (I) haben wir eine Reihe weiterer Synthesen ausgearbeitet. Wie in der Mitteilung¹) über unsere Arbeiten zur Synthese von Verbindungen der Vitamin-A-Reihe dargelegt wurde, konnten wir die Wittig-Olefinierung

so modifizieren, daß in einer Eintopf-Reaktion ein α, β -ungesättigter Alkohol mit Triarylphosphin und einem Protendonator in polarem Lösungsmittel umgesetzt und das Produkt ohne weitere Reinigung mit einer Oxo-Verbindung in Gegenwart eines Protonenacceptors kondensiert wird. Wir haben diese Methode mit großem Erfolg für die Synthese des Vitamins A angewendet und auch auf β -Carotin übertragen.

Die Synthese des β -Carotins (I) aus trans- β -Jonylidenäthanol (XXVI), Triphenylphosphin und Salzsäure einerseits und dem C_{10} -Dialdehyd VI und Natriummethylat andererseits, ist im folgenden wiedergegeben. Die nicht isolierten, mutmaßlichen Zwischenstufen sind eingeklammert. Die Ausbeute an all-trans- β -Carotin, das direkt aus der Reaktionslösung kristallisiert, beträgt 34%²¹).

Analog kann man den C_{20} -Dialdehyd VIII mit Geraniol bzw. Linalool zum Lycopin, und mit β -Cyclogeraniol zum β -Carotin umsetzen. β -Carotin entsteht ebenso aus dem C_{14} -Dialdehyd VII durch Umsetzung mit β -Jonol. Die Ausbeuten liegen zwischen 25 und 40%²²).

Zur Synthese des β -Carotins kann man auch von den C_{13} -, C_{15} -, C_{18} - und C_{20} -Retrokohlenwasserstoffen ausgehen, die aus Alkoholen der β -Reihe durch Wasserabspaltung entstehen. So gibt β -Jonol 4-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(2')-yliden(1')]-buten-(2) (XXVII), aus Vinyl- β -jonol erhält man 5-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(2')-yliden(1')]-3-methylpentadien-(1,3) (XXVIII)^{23,24}.



Nach dem Schema $C_{15} + C_{10} + C_{15}$ gibt XXVIII mit Triphenylphosphin in Dimethylformamid und der berechneten Menge methanolischer Salzsäure das Phosphoniumsalz. Dieses setzt sich mit dem C_{10} -Dialdehyd in Gegenwart der äquivalenten Menge Natriummethylat zu all-trans- β -Carotin (I) um, das sofort aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert und nach einmaligem Umkristallisieren rein ist; Ausbeute: 35–40%. Bessere Ausbeuten an all-trans- β -Carotin (I) (über 60%) erhielten wir nach dem Schema $C_{15} + C_{10} + C_{15}$, wenn wir als C_{15} -Komponente Vinyl- β -jonol (XXIX) einsetzen²⁵). Über den Mechanismus dieser Reaktion haben wir bereits berichtet¹). Die Reaktionsfolge ist die gleiche wie für β -Jonylidenäthanol (XXVI) als C_{15} -Komponente eingangs dargelegt.

Schließlich sei noch eine Synthese des β -Carotins nach dem Schema $C_{20} + C_{20}$ beschrieben²⁴), die sehr deutlich die Leistungsfähigkeit unseres Verfahrens zur Verknüpfung der Bruchstücke wiedergibt. Vitamin-A-Alkohol (XXX) setzt sich in methanolischer Lösung mit Triphenylphosphin und

Schwefelsäure in glatter Reaktion zum Axerophyl-triphenylphosphoniumsalz (XXXI)

um, das bei Einwirkung einer methanolischen Kaliumhydroxydlösung in das Ylid (XXXII) übergeht. Dieses

²¹) H. Pommer u. W. Sarnecki, DBP 1068710 (1958) BASF; vgl. G. Wittig u. H. Pommer, DBP 954247 (1954) BASF.

²²) H. Pommer u. W. Sarnecki, DBP 1068707 (1958); DBP 1068704 (1958) BASF.

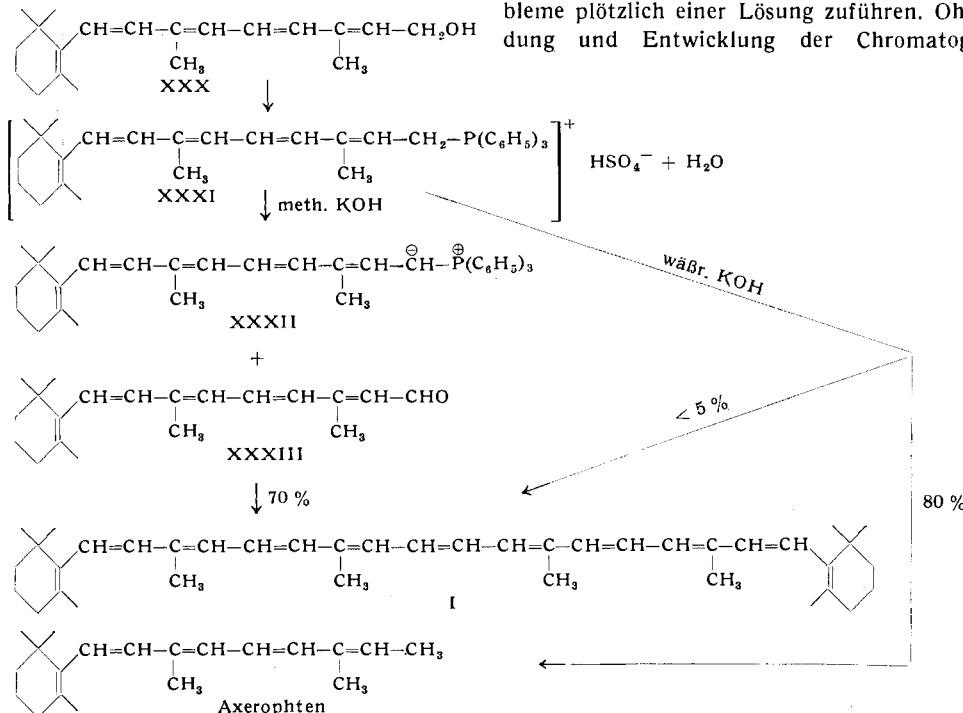
²³) H. Pommer u. W. Sarnecki, DBP 1068705 (1958); DBP 1068706 (1958) BASF.

²⁴) H. Pommer u. W. Sarnecki, DBP 1068709 (1958) BASF.

²⁵) H. Pommer u. W. Sarnecki, DBP 1068703 (1958) BASF.

bildet mit Vitamin-A-Aldehyd (XXXIII) in einer Ausbeute von 70% β -Carotin (I). An Stelle von Vitamin-A-Alkohol kann mit gleichem Erfolg auch Anhydro-Vitamin-A eingesetzt werden.

Im Hinblick auf die Arbeiten von *Karrer* und *Schwyzer*³⁾ sei vermerkt, daß bei der Zersetzung von Axerophyl-triphenylphosphoniumsalzen (XXXI) mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge als Hauptprodukt zwar Axcropthen (XXXIV), als Nebenprodukt, auch bei Abwesenheit von Sauerstoff, jedoch β -Carotin (I) (Ausbeute unter 5%) gebildet wird.



Die beschriebenen Synthesen liefern stets Gemische cis-trans-isomerer β -Carotin, besonders wird beim Arbeiten nach dem Schema $C_{13} + C_{14} + C_{15}$ ein Stereoisomeren-Gemisch erhalten, das neben wenig all-trans- β -Carotin überwiegend 9,9'-di-cis- β -Carotin enthält. Wie in der Vitamin-A-Reihe ist dieses Isomere sehr stabil und relativ schwierig umzulagern. Die Abtrennung der cis-Formen des β -Carotins von der all-trans-Form wird dadurch sehr erleichtert, daß meist nur die all-trans-Form aus dem Reaktionsgemisch

kristallisiert. Das gilt insbesondere für die vom Vinyl- β -jonal und Vitamin-A-Alkohol resp. Anhydro-Vitamin-A ausgehenden Synthesen.

Beim Schreiben dieses Aufsatzes, der Professor *Richard Kuhn* gewidmet ist, sind fast auf den Tag genau 10 Jahre seit der ersten Totalsynthese des β -Carotins vergangen. Es ist unverkennbar, welche Fortschritte die präparative organische Chemie seither gemacht hat. Immer sind es neue Methoden und Reaktionen, die unlösbar scheinende Probleme plötzlich einer Lösung zuführen. Ohne die Anwendung und Entwicklung der Chromatographie durch

R. Kuhn wäre die Trennung der Carotinoide und deren exakte Konstitutionsaufklärung ebensowenig möglich gewesen wie deren einfache Synthese ohne die von *G. Wittig* gefundene neue Olefinierungsreaktion.

An den vorstehend beschriebenen Arbeiten zur Synthese von Verbindungen der Carotinoid-Reihe waren außer dem Verfasser Chemiker, Physiker und Ingenieure beteiligt, von denen hier nur W. Sarnecki, W. Stilz und W. Reif genannt seien.

Eingegangen am 31. August 1960. [A 861]

Synthese eines Nonadeka-peptides mit hoher corticotroper Wirksamkeit

Von Prof. Dr. R. SCHWYZER, Dr. W. RITTEL, Dr. H. KAPPELER und Dr. B. ISELIN

Forschungslaboratorien der Ciba-Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel

Prof. Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstage gewidmet

Ein Nonadekapeptid, welches die N-terminale Hälfte der Corticotropin-Moleköl umfaßt, wurde synthetisiert. Dabei wurden neue Kombinationen von Schutzgruppen verwendet, welche leicht mit Hilfe von wasserfreier Trifluor-essigsäure quantitativ wieder entfernt werden können. Das Nonadekapeptid zeigt eine corticotrope Wirkung von annähernd 20-30 I.E./mg.

β -Corticotropin (I, aus Schweinehypophysen) kann durch Pepsin unter Erhaltung der biologischen Wirksamkeit abgebaut werden; dabei entstehen insbesondere drei wirksame Polypeptide, deren kleinster Vertreter die Aminosäuresequenz 1–28 des β -Corticotropins umfaßt. Bei der milden Säurehydrolyse entstehen ebenfalls aktive Abbaupeptide, und es wurde auf indirektem Wege geschlossen, daß das kürzeste dieser Abbauprodukte immerhin noch die ersten

24 Aminosäure-Reste des β -Corticotropins enthält¹⁾. Wird dagegen die erste (oder auch die zweite) Aminosäure (Ser¹, Tyr²) aus dem Corticotropin-Verband entfernt, so fällt die biologische Aktivität sehr stark ab²⁾.

¹⁾ R. G. Shepherd, S. D. Willson, K. S. Howard, P. H. Bell, D. S. Davies, S. B. Davis, E. A. Eigner u. N. E. Shakespeare, J. Amer. chem. Soc. 78, 5067 [1956].

²⁾ *W. F. White, J. Amer. chem. Soc.* 77, 4691 [1955].