

La diméthylformamide est distillée dans le vide. Elle passe à 38°, la température du bain étant 45°. Le résidu est repris par HCl n. et du chloroforme. La solution chloroformique est lavée à la soude caustique 0,1-n. et à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium et évaporée dans le vide. On obtient 10,25 mg d'un produit qui ne réagit pas à la ninhydrine et donne par hydrolyse acide de la glycine et de la leucine.

La solution chlorhydrique est alcalinisée avec de la soude caustique. Par extraction au chloroforme on enlève la tri-n-butylamine. On extrait ensuite la solution alcaline par de l'alcool butylique secondaire et l'on obtient 84 mg d'un produit qui ne réagit pas à la ninhydrine et ne contient pas de groupes carboxyliques libres (test de *Waley & Watson*¹⁾). Par hydrolyse et chromatographie sur papier, on obtient les spots de la leucine et de la glycine dans la proportion de 1 à 2. Il n'a pas été possible de cristalliser le produit cyclique.

La solution alcaline aqueuse donne après l'extraction à l'alcool butylique secondaire une réaction positive à la ninhydrine. Un chromatogramme sur papier (n-butanol — acide acétique glacial — eau 7—1—2) de cette solution donne 4 spots parmi lesquels se trouve celui de la D-leucyl-glycyl-glycine qui n'a pas réagi.

SUMMARY.

A method for the cyclisation of linear neutral peptides has been elaborated. D-leucyl-glycyl-glycine has been cyclised into cyclo-D-leucyl-glycyl-glycyl with a 37% yield.

Laboratoires de Chimie organique
de l'Université de Genève.

278. Scission, par la phénylhydrazine, du groupe « phtalyle » d'acides aminés et de peptides N-phtalylés

par Ingeborg Schumann et R. A. Boissonnas.

(25 IX 52)

Parmi les divers groupes employés pour protéger la fonction amino d'acides aminés ou de peptides pendant les synthèses peptidiques, le groupe phtalyle a l'avantage de donner des dérivés stables et facilement cristallisables²⁾).

La scission de ces groupes phtalyle est généralement effectuée en chauffant le dérivé N-phtalylé avec l'hydroxyde d'hydrazine en solution alcoolique et en décomposant le composé intermédiaire qui se forme, par chauffage dans un acide dilué³⁾.

Nous avons trouvé que cette scission est plus aisément effectuée en chauffant le dérivé N-phtalylé avec la phénylhydrazine au lieu

¹⁾ *S. G. Waley & J. Watson, Soc. 2394 (1951).*

²⁾ *J. H. Billmann & W. F. Harting, Am. Soc. 70, 1473 (1948).*

³⁾ *H. R. Ing & R. H. F. Manske, Soc. 2348 (1926); D. A. Kidd & F. E. King, Nature 162, 776 (1948); Soc. 3315 (1949); J. C. Sheehan & V. S. Frank, Am. Soc. 71, 1856 (1949); V. Grassmann & E. Schulte-Uebbing, B. 83, 244 (1950); J. C. Sheehan, Chapman & Roth, Am. Soc. 74, 3822 (1952).*

de l'hydrazine¹). En effet, on obtient ainsi directement l'acide aminé ou le peptide et il n'est pas nécessaire de chauffer en milieu acide pour décomposer le produit intermédiaire de la réaction.

Cette nouvelle méthode de scission à la phénylhydrazine a été employée avec succès pour la scission des groupes N-phtalyle, des dérivés phtalylés de la glycine, de la leucine, de la glycyL-glycine, de la glycyL-phénylalanine, de la glycyL-leucyl-glycyL-glycine. Dans un autre travail²), nous décrivons son emploi pour la scission du groupe phtalyle du dérivé phtalylé de la phtalyl-valyl-(N- δ -carbo-benzoxy)-ornithyl-leucyl-phénylalananyl-proline.

Un essai effectué avec la phtalyl-L-leucine a montré qu'il ne se produit pas de racémisation pendant la scission du groupe phtalyle.

Les rendements sont de l'ordre de 80 %. Lorsque l'on travaille en solution plus diluée, il est nécessaire d'augmenter le temps de chauffage. On a donc avantage à travailler à une concentration aussi élevée que le permet la solubilité des dérivés N-phtalylés à scinder. Quand la réaction est effectuée sur de très petites quantités, il est avantageux de travailler en récipient fermé et avec un excès de phénylhydrazine.

Le groupe phtalyle est scindé sous forme de N-phényl-N'-N'-phtalyl-hydrazine³) qui peut être isolée de la solution après précipitation de l'acide aminé ou du peptide.

Nous remercions vivement le *Fonds pour l'encouragement des recherches scientifiques* (Berne) ainsi que la *Rockefeller Foundation* (New York) pour l'aide qu'ils nous ont accordée.

Partie expérimentale.

Le nombre de millimoles est donné entre parenthèses.

Glycine à partir de phtalyl-glycine. Une solution de 840,5 mg (4,1) de phtalyl-glycine, de 0,81 cm³ (8,2) de phénylhydrazine fraîchement distillé et de 1 cm³ (4,1) de tri-n-butylamine dans 4 cm³ d'éthanol à 96% est chauffée 2 h. à reflux. Après 5 min. déjà, la glycine commence à précipiter. On ajoute 10 cm³ de méthyléthyletône et chauffe encore 15 min. à reflux. Après refroidissement du mélange, on ajoute 0,3 cm³ d'acide acétique glacial, filtre et lave le précipité par de la méthyléthyletône. On obtient 250,5 mg de glycine (81,7% de la th.).

Après évaporation à sec des eaux-mères et reprise par l'eau, on obtient un résidu qui, après cristallisation dans l'alcool, est identifié par son F. de 179° et ses réactions comme de la N-phényl-N'-N'-phtalylhydrazine³).

L-leucine à partir de phtalyl-L-leucine. Une solution de 535 mg (2,05) de phtalyl-L-leucine, de 0,5 cm³ (2,1) de tri-n-butylamine et de 0,405 cm³ (4,1) de phénylhydrazine dans 3 cm³ d'éthanol à 96% est chauffée 2 h. à reflux. Après 15 min. déjà, des cristaux

¹) En 1913 déjà, *Scheiber* (B. **46**, 1103 (1913)) avait remarqué au cours d'un essai infructueux de synthèse du phénylhydrazide de la phtalyl-glycine à partir de phénylhydrazine et de phtalyl-glycine en milieu acétique aqueux, que la phtalyl-glycine est scindée par la phénylhydrazine. Mais cette observation fortuite semble avoir été oubliée par la suite.

²) *I. Schumann & R. A. Boissonas*, *Helv.* **35**, 2237 (1952).

³) *F. L. Dunlap*, *Am. Soc.* **27**, 1099 (1905).

de leucine apparaissent. On ajoute 10 cm³ de méthyléthylcétone et chauffe encore 15 min. à reflux. Après refroidissement on ajoute 0,2 cm³ d'acide acétique glacial, filtre le précipité et le lave par de la méthyléthylcétone. On obtient 325 mg de leucine (82,7%). Le pouvoir rotatoire de la leucine obtenue est identique à celui de la L-leucine ayant servi à la préparation de la phtalyl-L-leucine.

Glycyl-glycine à partir de phtalyl-glycyl-glycine, glycyl-DL-phénylalanine à partir de phtalyl-glycyl-DL-phénylalanine, et glycyl-L-leucyl-glycyl-glycine à partir de phtalyl-glycyl-L-leucyl-glycyl-glycine. La scission est effectuée dans les mêmes conditions que ci-dessus soit: solution env. 0,5-m. dans éthanol 96%, avec un équ. de tri-n-butylamine et 2–5 équ. de phénylhydrazine, chauffage de 2 h. à reflux, addition de 2 vol. de méthyléthylcétone, chauffage de 15 min. à reflux, filtration après addition de 1,5 équ. d'acide acétique glacial et lavage du précipité à la méthyléthylcétone.

Les rendements sont de l'ordre de 80%. Pour des solutions plus diluées ou des peptides contenant un plus grand nombre de restes d'acides aminés, il est avantageux de prolonger le temps de chauffage et d'augmenter la quantité de phylhydrazine.

SUMMARY.

The phtalyl group of N-phtalyl derivatives of amino acids and peptides is removed in one step by heating in alcoholic solution with phenylhydrazine and a tertiary base.

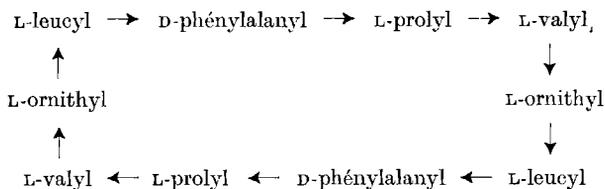
Laboratoires de chimie organique
de l'Université de Genève.

279. Synthèse de la L-valyl-L-(δ -carbobenzoxy)-ornithyl-L-leucyl-D-phénylalanyl-L-proline

par Ingeborg Schumann et R. A. Boissonnas.

(25 IX 52)

La structure actuellement attribuée à la gramicidine S¹⁾ est celle d'un décapeptide cyclique, composé de deux périodes pentapeptidiques semblables, les seules fonctions libres étant les groupes α -amino des deux restes ornithyl:



¹⁾ F. Sanger, Biochem. J. **40**, 261 (1946); K. O. Pederson & R. L. M. Synge, Acta Chem. Scand. **2**, 408 (1948); A. R. Battersby & L. C. Craig, Am. Soe. **73**, 1887 (1951); R. Conden, A. H. Gordon, A. J. P. Martin & R. L. M. Synge, Biochem. J. **40**, XLIII (1946); **41**, 596 (1947).