

3° Nous communiquons les résultats de 88 essais de saturation qui ont conduit à des solutions saturées à 25° de sel double D<sup>I</sup>. Ces valeurs ont été utilisées pour la construction d'un diagramme de solubilité du domaine de saturation du sel D<sup>I</sup>.

4° A l'aide d'un exemple numérique, nous discutons la manière d'employer le diagramme pour l'établissement des trajectoires d'évaporation.

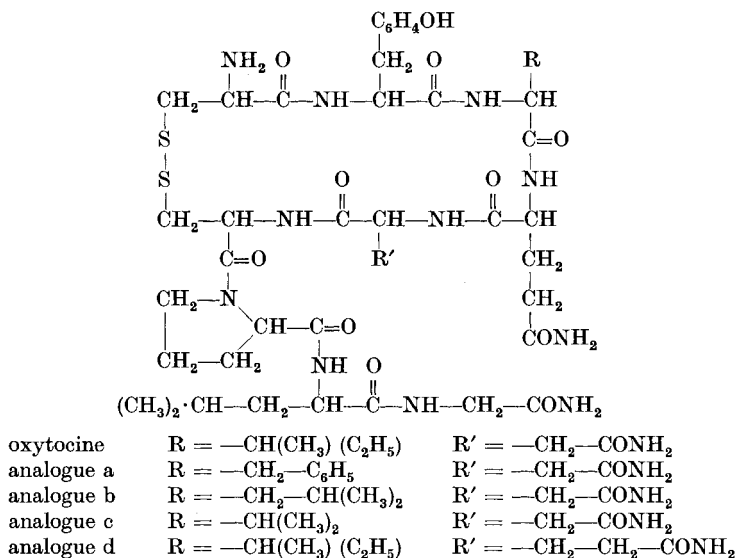
Laboratoire de Chimie minérale et analytique  
de l'Université de Lausanne.

### 168. Synthèse d'analogues structuraux de l'oxytocine

par R. A. Boissonnas, St. Guttman, P.-A. Jaquenoud et J.-P. Waller.

(12 VI 56)

Les travaux de *du Vigneaud* et coll. ont montré que les deux hormones posthypophysaires, l'oxytocine et la vasopressine, n'ont pas une spécificité absolue dans leur action physiologique, la vasopressine ayant une certaine activité oxytocique intrinsèque<sup>1)2)</sup> et l'oxytocine possédant une faible activité vasopressique<sup>3)</sup>.



<sup>1)</sup> E. A. Popenoe, J. C. Pierce, V. du Vigneaud & H. B. Van Dyke, Proc. Soc. Experimental Biology and Medicine **81**, 506 (1952).

<sup>2)</sup> H. C. Lawler & V. du Vigneaud, Proc. Soc. Experimental Biology and Medicine **84**, 114 (1953).

<sup>3)</sup> V. du Vigneaud, Experientia, Supplementum II, 14 (1955).

Il nous a donc paru intéressant de préparer par synthèse des polypeptides ayant des structures voisines de ces hormones afin d'en étudier les propriétés physiologiques.

Le présent travail décrit la synthèse de quatre analogues de l'oxytocine, soit:

- a) un analogue ayant le reste phénylalanyl à la place du reste isoleucyl,
- b) un analogue ayant le reste leucyl à la place du reste isoleucyl,
- c) un analogue ayant le reste valyl à la place du reste isoleucyl,
- d) un analogue ayant le reste glutaminyl à la place du reste asparaginyll.

Pour la synthèse de ces analogues, nous avons utilisé le schéma que nous avons employé pour la synthèse de l'oxytocine<sup>4</sup>).

Les propriétés physiologiques de ces quatre analogues seront décrites dans un autre travail<sup>5</sup>).

### Partie expérimentale<sup>6</sup>).

Les F. sont corrigés. Précision  $\pm 2^{\circ}$ . Rf par chromatographie ascendante (20—23 cm) sur papier *Schleicher & Schüll* 2040 b dans le mélange méthyléthylcétone/pyridine/eau (60:15:25). Rf\* indique une scission préalable du groupe CBO par l'action d'une solution de gaz bromhydrique 2,5-n. dans l'acide acétique glacial durant 1 h à 20°. Révélation par la ninhydrine.

a) *Synthèse de l'analogue ayant le reste phénylalanyl à la place du reste isoleucyl.*

*L-Phénylalaninate de méthyle, HCl.* On ajoute à 87 cm<sup>3</sup> de méthanol à  $-10^{\circ}$  9,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle puis 18 g de L-phénylalanine, chauffe 2 h à reflux, concentre au vide, dissout dans un peu de méthanol, précipite à l'éther et recrystallise dans un mélange méthanol-éther. On obtient 21 g (90%) de L-phénylalaninate de méthyle, HCl, de F. 160°. Rf = 0,95.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>NCl (215,69) Calculé N 6,50% Trouvé N 6,50%

La base libre est préparée par une des méthodes habituelles.

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalaninate de méthyle (XXV—Ph).* Dans une solution de 3,56 g de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosine (XXIII)<sup>4</sup>) et de 1,67 cm<sup>3</sup> de tri-n-butylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydro-furanne, on introduit à  $-10^{\circ}$  0,67 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'éthyle et, après 10 min, 1,43 g de L-phénylalaninate de méthyle, agite 2 h à 20°, chauffe 5 min à 50°, évapore au vide, lave par agitation avec HCl 1-n. et NH<sub>4</sub>OH 1-n., sèche au vide et recrystallise deux fois du mélange éthanol-éther. On obtient 2,95 g (63%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 154°.  $[\alpha]_D^{19} = -33,7^{\circ}$  (c = 1,5; méthanol). Rf\* = 0,95.

C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S Calculé C 66,35 H 5,87 O 16,72 N 6,27 S 4,79%  
(669,76) Trouvé ,, 65,92 ,, 5,78 ,, 16,73 ,, 6,26 ,, 4,94%

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalaninyl-hydrazide (XXVI—Ph).* On dissout 425 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalaninate de méthyle (XXV—Ph) dans 3,2 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 0,8 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine, chauffe 1 h

<sup>4</sup>) R. A. Boissonnas, St. Guttman, P.-A. Jaquenoud & J.-P. Waller, *Helv.* **38**, 1491 (1955).

<sup>5</sup>) Une communication préliminaire sur les propriétés physiologiques de l'analogue ayant le reste valyl à la place du reste isoleucyl est sous presse et paraîtra dans *Nature*.

<sup>6</sup>) Les analyses ont été effectuées au Laboratoire Microanalytique *Sandoz* (Dr. W. Schöniger), Bâle.

à reflux, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau après refroidissement, filtre, lave soigneusement à l'eau et sèche au vide. On obtient 379 mg (89%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalananyl-hydrazide de F. 243<sup>o</sup>.

C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> O <sub>6</sub> N <sub>5</sub> S (669,77)	Calculé C 64,55 Trouvé ,, 64,71	H 5,87 ,, 5,93	O 14,33 ,, 14,58	N 10,46 ,, 10,24	S 4,79% ,, 4,92%
---	------------------------------------	-------------------	---------------------	---------------------	---------------------

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalananyl-azide (XXVII—Ph)*. On dissout à 20<sup>o</sup> 380 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalananyl-hydrazide (XXVI—Ph) dans 12,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 2 cm<sup>3</sup> d'HCl n., refroidit à -10<sup>o</sup> et ajoute immédiatement 0,7 cm<sup>3</sup> de nitrite de Na m. Après 5 min on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, filtre, lave à l'eau et au NaHCO<sub>3</sub> 0,5-m. et sèche au vide poussé à 0<sup>o</sup> sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et KOH. On obtient 334 mg (88%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalananyl-azide de F. 110<sup>o</sup> (déc.).

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalananyl-L-glutaminyll-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucyl-L-glycinamide (XXVIII—Ph)*. On dissout dans 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide 333 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalananyl-azide (XXVII—Ph) et 280 mg de L-glutaminyll-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucyl-L-glycinamide (XIX)<sup>4</sup>). Après 3 jours à 20<sup>o</sup> sous agitation et lente concentration au vide à la moitié du volume, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, filtre, lave le précipité à l'acétate d'éthyle puis au méthanol et sèche au vide. On obtient 305 mg (57%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-phénylalananyl-L-glutaminyll-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucyl-L-glycinamide de F. 228<sup>o</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = -51,8^o$  (c = 2,5; acide acétique). Rf\* = 0,90.

C <sub>68</sub> H <sub>88</sub> O <sub>14</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> (1337,58)	Calculé C 60,16 Trouvé ,, 59,59	H 6,24 ,, 6,17	O 16,50 ,, 16,62	N 12,38% ,, 12,22%
---	------------------------------------	-------------------	---------------------	-----------------------

La scission des groupes protecteurs par le sodium dans l'ammoniac liquide et l'oxydation par aération de la solution aqueuse sont conduites selon du *Vigneaud* et coll.<sup>7</sup>

b) *Synthèse de l'analogue ayant le reste leucyl à la place du reste isoleucyl.*

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucinate de méthyle (XXV—Le)*. a) *Par la méthode à l'anhydride mixte alcoylcarbonique*. A une solution de 29 g de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosine (XXIII)<sup>4</sup>) dans 13,6 cm<sup>3</sup> de tri-n-butylamine dans 130 cm<sup>3</sup> de tétrahydro-furanne, on introduit à -10<sup>o</sup> 5,44 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'éthyle et, après 10 min, 10,5 g de L-leucinate de méthyle<sup>8</sup>). On agite 3 h à 20<sup>o</sup>, chauffe 5 min à 50<sup>o</sup>, évapore le tétrahydro-furanne au vide, dissout dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par HCl n. et NH<sub>4</sub>OH n., sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentre à 100 cm<sup>3</sup> et précipite à l'éther de pétrole. Après deux recristallisations dans le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole, on obtient 22,1 g (61%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucinate de méthyle de F. 128<sup>o</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = -39,4^o$  (c = 2,9; méthanol). Rf\* = 0,95.

b) *Par la méthode au tétraéthylpyrophosphate*. En chauffant pendant 40 min à 80<sup>o</sup> un mélange de 2,55 g de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosine (XXIII)<sup>4</sup>), de 0,74 g de L-leucinate de méthyle<sup>8</sup>), 2 cm<sup>3</sup> de tétraéthylpyrophosphate et 3 cm<sup>3</sup> de diéthylphosphite, précipitant après refroidissement par 30 cm<sup>3</sup> d'eau, dissolvant dans l'acétate d'éthyle, lavant et recristallisant comme ci-dessus, on obtient 1,94 g (61%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucinate de méthyle de F. 128<sup>o</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = -38,5^o$  (c = 2,9; méthanol). Rf\* = 0,95.

C <sub>34</sub> H <sub>41</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (635,75)	Calculé C 64,23 Trouvé ,, 64,27	H 6,50 ,, 6,06	O 17,62 ,, 17,85	N 6,61 ,, 6,61	S 5,04% ,, 5,05%
---	------------------------------------	-------------------	---------------------	-------------------	---------------------

<sup>7</sup>) *V. du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C. W. Roberts & P. G. Katsoyannis, J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3115 (1954).

<sup>8</sup>) *M. Brenner & W. Huber, Helv.* **36**, 1114 (1953).

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucine* (XXVa—Le). On laisse pendant 1 h à 20° 5 g de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucinate de méthyle (XXV—Le) dans un mélange de 15 cm<sup>3</sup> de méthanol et 5 cm<sup>3</sup> de NaOH 4-n., dilué par 150 cm<sup>3</sup> d'eau, précipite par acidification à pH 2 par HCl 3-n., et recristallise d'un mélange éthanol-eau. On obtient 3,75 g (75%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucine de F. 140°. Rf\* = 0,95.

C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	Calculé C 63,75	H 6,32	O 18,01	N 6,76	S 5,16%	p.équ. 622
(621,72)	Trouvé ,, 63,44	,, 6,08	,, 17,88	,, 6,75	,, 4,87%	,, 615

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-hydrasid* (XXVI—Le). A une solution de 1,27 g de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucinate de méthyle (XXV—Le) dans 6 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 1,5 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine, chauffe 2 h à 65°, ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'eau après refroidissement, lave le précipité jusqu'à disparition de l'hydrate d'hydrazine et sèche au vide poussé. On obtient 1,22 g (96%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-hydrasid de F. 240°.

C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> O <sub>6</sub> N <sub>5</sub> S	Calculé C 62,34	H 6,50	O 15,10	N 11,02	S 5,04%
(635,76)	Trouvé ,, 62,03	,, 6,26	,, 15,28	,, 11,15	,, 5,36%

*N-CBO-S-Benzyl-L-cistéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-azide* (XXVII—Le). On dissout rapidement à 50° 636 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-hydrasid (XXVI—Le) dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 3,2 cm<sup>3</sup> d'HCl n., refroidit à -10° et ajoute immédiatement 1,3 cm<sup>3</sup> de nitrite de Na m. Après 5 min, on ajoute 40 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, filtre, lave à l'eau et au NaHCO<sub>3</sub> 0,5-m. et sèche au vide poussé à 0° sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et KOH. On obtient 562 mg (90%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-azide de F. 110° (déc.).

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-asparaginy* (XXVIII—Le). On dissout dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide 400 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-azide (XXVII—Le) et 360 mg de L-glutaminyl-L-asparaginy-L-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (XIX)<sup>4</sup>). Après 3 jours à 20° sous agitation et lente concentration au vide à la moitié du volume, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, filtre, lave le précipité à l'acétate d'éthyle puis au méthanol et sèche au vide. On obtient 323 mg (50%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-asparaginy-L-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide de F. 228°.  $[\alpha]_D^{25} = -54,9^{\circ}$  (c = 2,7; acide acétique). Rf\* = 0,90.

C <sub>65</sub> H <sub>86</sub> O <sub>14</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub>	Calculé C 58,98	H 6,55	O 16,92	N 12,70	S 4,84%
(1323,56)	Trouvé ,, 58,92	,, 6,23	,, 16,74	,, 12,58	,, 5,10%

La scission des groupes protecteurs par le sodium dans l'ammoniac liquide et l'oxydation par aération de la solution aqueuse sont conduites selon du Vigneaud et coll.<sup>7</sup>).

c) *Synthèse de l'analogue ayant le reste valyl à la place du reste isoleucyl.*

*L-Valinate de méthyle, HCl*. On ajoute à 23 cm<sup>3</sup> de méthanol à -10° 8 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle, puis 9,2 g de L-valine, chauffe 3 h à 40° puis 3 h à reflux, laisse 16 h à 20°, évapore au vide, dissout dans un peu de méthanol, précipite à l'éther et recristallise encore une fois d'un mélange méthanol-éther. On obtient 10,3 g (80%) de L-valinate de méthyle, HCl de F. 170° (litt.<sup>9</sup>) 167,5—168°).

C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> NCl	(167,59)	Calculé N 8,36%	Trouvé N 8,30%
---	----------	-----------------	----------------

La base libre est préparée par une des manières habituelles.

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valinate de méthyle* (XXV—Va). Dans une solution de 2,8 g de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosine (XXIII)<sup>4</sup>) et de 1,31 cm<sup>3</sup> de

<sup>9</sup>) E. L. Smith, D. H. Spackmann & W. J. Polglase, J. biol. Chemistry **199**, 804 (1952).

tri-*n*-butylamine dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydro-furanne, on introduit à  $-10^{\circ}$  0,80 g de L-valinate de méthyle, agite 3 h à  $20^{\circ}$ , chauffe 5 min à  $50^{\circ}$ , évapore le tétrahydro-furanne au vide, dissout dans 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par HCl n. et NH<sub>4</sub>OH n., sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentre à 10 cm<sup>3</sup> et précipite par l'éther de pétrole. Après deux recristallisations du mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole, on obtient 2,53 g (74%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valinate de méthyle de F.  $132^{\circ}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -36,4^{\circ}$  ( $c = 2,9$ ; méthanol). Rf\* = 0,95.

C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	Calculé C 63,75	H 6,32	O 18,01	N 6,76%
(621,72)	Trouvé ,, 63,82	,, 6,17	,, 18,04	,, 6,74%

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-hydrazide* (XXVI—Va). On ajoute 0,35 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine à une solution de 400 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valinate de méthyle (XXV—Va) dans 1,5 cm<sup>3</sup> de méthanol, chauffe 2 h à  $65^{\circ}$ , ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau après refroidissement, filtre, lave à l'eau et sèche au vide poussé. On obtient 346 mg (87%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-hydrazide de F.  $241^{\circ}$ .

C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> O <sub>6</sub> N <sub>5</sub> S	Calculé C 61,81	H 6,32	O 15,44	N 11,27	S 5,16%
(621,73)	Trouvé ,, 61,39	,, 6,32	,, 15,58	,, 11,00	,, 5,32%

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-azide* (XXVII—Va). On dissout rapidement 171 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-hydrazide (XXVI—Va) à  $50^{\circ}$  dans 6,2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 0,9 cm<sup>3</sup> d'HCl n., refroidit à  $-10^{\circ}$  et ajoute immédiatement 0,32 cm<sup>3</sup> de nitrite de Na m. Après 5 min on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, filtre, lave à l'eau et au NaHCO<sub>3</sub> 0,5-m. et sèche au vide poussé à  $0^{\circ}$  sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et KOH. On obtient 157 mg (90%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-azide de F.  $110^{\circ}$  (déc.).

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucyl-glycinamide* (XXVIII—Va). On dissout dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide 157 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-azide (XXVII—Va) et 215 mg de L-glutaminyll-L-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucyl-glycinamide (XIX)<sup>4</sup>. Après 3 jours à  $20^{\circ}$  sous agitation et lente concentration au vide à la moitié du volume, on ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, filtre, lave le précipité à l'acétate d'éthyle puis au méthanol et sèche au vide. On obtient 198 mg (51%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-valyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyll-L-leucyl-glycinamide de F.  $232^{\circ}$ . Rf\* = 0,90.

C <sub>64</sub> H <sub>84</sub> O <sub>14</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub>	Calculé C 58,70	H 6,47	O 17,10	N 12,84	S 4,90%
(1309,53)	Trouvé ,, 57,55	,, 6,31	,, 16,97	,, 12,76	,, 4,97%

La scission des groupes protecteurs par le sodium dans l'ammoniac liquide et l'oxydation par aération de la solution aqueuse sont conduites selon *du Vigneaud* et coll.<sup>7</sup>)

d) *Synthèse de l'analogue ayant le reste glutaminyll à la place du reste asparaginyll.*

*N-CBO-L-Glutaminyll-S-benzyl-L-cystéinate de méthyle* (XIII—Gl). A une solution de 8,72 g de N-CBO-glutamine (X)<sup>4</sup> dans 125 cm<sup>3</sup> de tétrahydro-furanne et 125 cm<sup>3</sup> de dioxanne, on ajoute 7,40 cm<sup>3</sup> de tri-*n*-butylamine, puis, à  $-8^{\circ}$ , 2,97 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'éthyle. Après 10 min on verse une solution de 8,14 g de S-benzyl-L-cystéinate de méthyle, HCl (XII)<sup>4</sup> et de 7,40 cm<sup>3</sup> de tri-*n*-butylamine dans 50 cm<sup>3</sup> de dioxanne, agite 5 h à  $20^{\circ}$ , ajoute 500 cm<sup>3</sup> d'eau au mélange, filtre les cristaux et recristallise ceux-ci en les dissolvant rapidement dans 170 cm<sup>3</sup> de pyridine bouillante et en ajoutant immédiatement 1500 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante. Après filtration et séchage au vide, on obtient 8,42 g (56%) de N-CBO-L-glutaminyll-S-benzyl-L-cystéinate de méthyle de F.  $204^{\circ}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -30,3^{\circ}$  ( $c = 2,4$ ; acide acétique). Rf\* = 0,80.

C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub> S	Calculé C 59,12	H 6,00	O 19,69	N 8,62	S 6,58%
(487,55)	Trouvé ,, 59,38	,, 5,92	,, 19,59	,, 8,61	,, 6,83%

*N-CBO-L-Glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinate de méthyle (XV—Gl)*. On dissout 7,00 g de N-CBO-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinate de méthyle (XII—Gl) dans 40 cm<sup>3</sup> d'une solution 2,5-n. de gaz bromhydrique dans l'acide acétique glacial, laisse 1 h à 20°, évapore à sec au vide, reprend par 60 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait le bromure de benzyle à l'éther, ajoute du Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solide jusqu'à ce que le pH remonte à 7,5, verse dans une solution fraîchement préparée de 4,84 g de N-CBO-glutamine (X)<sup>4</sup> dans 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydro-furanne et 70 cm<sup>3</sup> de dioxanne et ajoute à la suite à -5° 4,10 cm<sup>3</sup> de tri-n-butylamine et 1,64 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'éthyle. Après agitation de 6 h à 20° et adjonction de 1200 cm<sup>3</sup> d'eau, on filtre les cristaux obtenus et les recrystallise par dissolution rapide dans la pyridine bouillante et adjonction immédiate d'un excès d'eau bouillante. Après refroidissement lent, filtration et lavage, on obtient 4,49 g (63%) de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinate de méthyle de F. 255°.  $[\alpha]_D^{25} = -41,8^{\circ}$  (c = 2,4; acide acétique). Rf\* = 0,50.

C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> S	Calculé C 56,57	H 6,06	O 20,79	N 11,38	S 5,21%
(615,69)	Trouvé ,, 56,77	,, 5,91	,, 20,87	,, 11,21	,, 5,16%

*N-CBO-L-Glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-hydrazide (XVI—Gl)*. Un mélange de 4,0 g de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinate de méthyle (XV—Gl), 13 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine et 60 cm<sup>3</sup> de méthanol est chauffé 3 h à reflux, additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'eau après refroidissement et filtré. Par lavage à l'eau jusqu'à disparition de l'hydrazine et séchage au vide, on obtient 3,7 g (93%) de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-hydrazide de F. 260°.

C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> O <sub>7</sub> N <sub>7</sub> S	Calculé C 54,62	H 6,06	O 18,19	N 15,93%
(615,70)	Trouvé ,, 54,44	,, 5,74	,, 17,90	,, 15,64%

*N-CBO-L-Glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-azide (XVII—Gl)*. A une solution de 1,20 g de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-hydrazide (XVI—Gl) dans 15 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 2 cm<sup>3</sup> d'HCl 3-n., on ajoute 2 cm<sup>3</sup> de NaNO<sub>2</sub> m., puis, après 10 min à 0°, 250 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. Après filtration, lavage à l'eau et au NaHCO<sub>3</sub> 0,5-m. et séchage sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et KOH à 0°, on obtient 1,14 g (93%) de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-azide de F. 211°.

*N-CBO-L-Glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (XVIII—Gl)*. On dissout dans 12,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 1,135 g de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-azide (XVII—Gl) et 0,675 g de L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (VII)<sup>4</sup>. Après 3 jours à 40° sous agitation et lente concentration au vide à la moitié du volume, on ajoute de l'acétate d'éthyle et filtre le précipité qui est purifié par suspension à chaud dans un mélange de 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et de 6 cm<sup>3</sup> d'acétone. On obtient 0,835 g (53%) de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide de F. 238°. Rf\* = 0,50.

C <sub>41</sub> H <sub>57</sub> O <sub>10</sub> N <sub>9</sub> S (868,00)	Calculé N 14,52%	Trouvé N 14,35%
---	------------------	-----------------

*L-Glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (XIX—Gl)*. On dissout 750 mg de N-CBO-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (XVIII—Gl) dans 6 cm<sup>3</sup> d'une solution 2,5-n. de gaz bromhydrique dans l'acide acétique glacial, évapore à sec au vide après 1 h à 20°, triture avec de l'acétate d'éthyle et de l'acétone jusqu'à obtention d'un produit pulvérulent, dissout celui-ci dans du méthanol et ajoute suffisamment de base libre d'Amberlite IRA-410, préalablement lavée au méthanol, pour qu'il n'y ait plus d'ions Br<sup>-</sup> dans la solution. Après concentration au vide, reprise dans l'acétate d'éthyle et filtration, on obtient 422 mg (67%) de L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide. Rf = 0,50.

*N-CBO-S-Benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide (XXVIII—Gl)*. On dissout dans 6 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide 502 mg de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-azide (XXVII)<sup>4</sup> et 422 mg de L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leu-

cyl-L-glycinamide (XIX—GI). Après 3 jours à 20° sous agitation et lente concentration au vide à la moitié du volume, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, filtre, lave le précipité à l'acétate d'éthyle puis au méthanol et sèche au vide. On obtient 385 mg (61%) de N-CBO-S-benzyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-glutaminyl-S-benzyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucyl-glycinamide de F. 260°.

C <sub>66</sub> H <sub>88</sub> O <sub>14</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub>	Calculé C 59,26	H 6,63	O 16,75	N 12,57	S 4,79%
(1337,58)	Trouvé ,, 58,36	,, 6,74	,, 17,03	,, 12,64	,, 5,06%

La scission des groupes protecteurs par le sodium dans l'ammoniac liquide et l'oxydation par aération de la solution aqueuse sont conduites selon *du Vigneaud* et coll.<sup>7)</sup>.

#### SUMMARY.

The syntheses of four analogues of oxytocine are described: one with a phenylalanyl residue replacing the isoleucyl residue, one with a leucyl residue replacing the isoleucyl residue, one with a valyl residue replacing the isoleucyl residue, and one with a glutaminyl residue replacing the asparaginy residue.

Laboratoire de Chimie Organique et Pharmaceutique  
de l'Université, Genève.

Laboratoires de Chimie Pharmaceutique *Sandoz*, Bâle.

## 169. Etude théorique et expérimentale de l'équilibre de dissociation du sulfate de calcium pur et naturel aux températures élevées

par Ch. Tschappat et R. Pièce.

(13 III 56)

### Introduction.

La décomposition thermique du sulfate de calcium selon la réaction:  $\text{CaSO}_4 \rightleftharpoons \text{CaO} + \text{SO}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2$  présente un grand intérêt technique du fait que ce corps est très répandu dans la nature (anhydrite, gypse). L'inconvénient de ce procédé est qu'il requiert un chauffage à haute température; une décomposition appréciable du  $\text{CaSO}_4$  ne débute qu'aux environs de 1400° C.

En examinant les diverses études consacrées à ce problème, on est étonné de l'incertitude des résultats qui parfois sont nettement contradictoires<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> *E. Mitscherlich*, *J. prakt. Chem.* **83**, 485 (1861); *J. P. Boussingault*, *Ann. Chim. et Phys.* [4] **12**, 419 (1867); *O. Dammer*, *Handb. der anorganischen Chemie*, Stuttgart, **2**, 315 (1894); *H. Moissan*, *Traité de chimie minérale*, Paris, **3**, 550 (1904); *K. Zulkowski*, *Chem. Industrie* **22**, 349 (1899); *R. Abegg*, *Handb. der anorganischen Chemie*, Leipzig, **2**, 136 (1905); *A. Ditte*, *Etude générale des sels*, Paris, **2**, 325 (1906).