

Tropftrichter, Thermometer, Rührer, Rückflusskühler und Entnahmeöffnung versehenen 5-Halskolben mit 100–250 ml inertem Verdünnungsmittel übergossen und bei 0° in Gegenwart von p-Benzochinon und Essigsäure als Stabilisatoren unter Rühren tropfenweise mit der einem DS-Wert von etwa 1,25 entsprechenden Menge von 1 ml Nitroäthylen vereinigt. Die weiteren Reaktionsbedingungen wurden dem jeweiligen Zustand der entnommenen Proben angepasst.

*Nitroäthylisierung von Cellulose durch Bedampfen.* Alle Cellulose-Proben waren spiralförmig auf einem Draht aufgewickelt, der durch einen Polyäthylenverschluss in einen Dreihalskolben bis 1 cm über die Nitroäthylenschicht hinabgesenkt werden konnte. Durch den seitlichen Hals wurde Stabilisator und unter Lichtschutz die einem DS-Wert von etwa 1,25 entsprechende Menge Nitroäthylen hinzugegeben. Die Nitroäthylen-Dampfdichte konnte bei der gewünschten Badtemperatur als Funktion der Eintauchtiefe leicht variiert werden.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Als beste Laboratoriumsmethode für die Herstellung von Nitroäthylen (Gesamtausbeute von 43% d. Th., bezogen auf Formaldehyd) wurde die thermische Spaltung des Nitroäthanolpropionats ausgearbeitet.

2. Die spärlichen Literaturangaben über die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Nitroäthylens wurden ergänzt.

3. Die Stabilisierung des Nitroäthylens wurde untersucht und eine befriedigende Methode angegeben.

4. Die Anlagerung von Nitroäthylen an Verbindungen mit aktiven Wasserstoffatomen (Aminen, Amidn und Hydroxylverbindungen) wurde studiert.

5. Die Nitroäthylisierung von Baumwolle und Zellwolle war Gegenstand mehrerer Versuchsreihen.

Technisch-Chemisches Laboratorium  
der Eidgenössischen Technischen Hochschule

### 233. Verwendung farbiger Schutzgruppen zur Synthese von bis-homo-Gramicidin S<sup>1)</sup>

von R. Schwyzer und P. Sieber

(5. IX. 60)

Das cyclische Decapeptid bis-homo-Gramicidin S, cyclo-(Val-Lys-Leu-phe-Pro)<sub>2</sub><sup>2)</sup>, haben wir seinerzeit unter Verwendung von N-<sup>c</sup>Tosyllysin hergestellt<sup>3)</sup>. Dabei wurden Carbobenzyloxy- und Trityl-Reste zum selektiven Schutze der α-Aminogruppen herangezogen. In der letzten Stufe der Synthese wurden die Tosylgruppen mittels Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten, was bei grösseren Ansätzen oft mit Schwierigkeiten (schlechte Ausbeuten) verbunden war.

Anstelle der Tosylgruppe haben wir neuerdings mit sehr gutem Erfolge die p-(p'-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl-Gruppe (MZ-)<sup>4)</sup> verwendet. Sowohl

<sup>1)</sup> 10. Mitteilung über homodet cyclische Polypeptide; 9. Mitt.: Helv. 41, 2199 (1958).

<sup>2)</sup> Gross geschriebene Symbole für Aminosäurereste (z. B. Val) sollen die natürliche Konfiguration am α-C-Atom, klein geschriebene (z. B. phe) dagegen die unnatürliche bedeuten.

<sup>3)</sup> R. SCHWYZER & P. SIEBER, Helv. 41, 1582, 2186 (1958).

<sup>4)</sup> R. SCHWYZER, P. SIEBER & K. ZATSKÓ, Helv. 41, 491 (1958).

Farbe und Kristallisationsfähigkeit, welche letztere Eigenschaft durch diese Gruppe besonders den höheren Peptiden verliehen wird, als auch die leichte Abspaltbarkeit erwiesen sich als grosse Vorteile. Zum selektiven Schutze der  $\alpha$ -Aminogruppen diente die tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe (BOC-)<sup>5)</sup>, da diese sich unter Bedingungen entfernen lässt, welche die MZ-Gruppe unversehrt lassen.

Die Synthese nahm den im Formelschema angegebenen Weg. L-Lysin wurde über den Cu<sup>II</sup>-Komplex<sup>6)</sup> mit MZ-Chlorid<sup>4)</sup> zum N<sup>ε</sup>-MZ-Lysin (I) umgesetzt; die Darstellung von N<sup>ε</sup>-MZ-Lysin-methylester (II, als Hydrochlorid) erfolgte über das N<sup>ε</sup>-Carboxy-anhydrid von I. Die Überführung der Verbindung II in das kristallisierte Dipeptidderivat, N<sup>ε</sup>-tert.-Butyloxycarbonyl-valyl-N<sup>ε</sup>-MZ-lysin-methylester (III), wurde von uns bereits beschrieben<sup>7)</sup>. Umsatz von III mit Hydrazinhydrat ergab IV, welches über das Azid mit dem Tripeptidester L-Leucyl-D-phenylalanyl-L-prolin-methylester zum gut kristallisierten Pentapeptidderivat V kondensiert wurde. Alkalische Verseifung ergab die ebenfalls kristallisierte Säure VI, die in üblicher Weise<sup>8)</sup> in den amorphen p-Nitrophenylester VII übergeführt wurde. Die Abspaltung der tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe gelang sehr leicht mit einer Lösung von HCl in Essigester, wobei das Hydrochlorid des aktivierten Pentapeptidesters VIII in fester Form anfiel. Dieser wurde, wie bei andern Synthesen beschrieben<sup>9)</sup>, in warmem Pyridin cyclisiert, wobei unter Verdoppelung<sup>10)</sup> das kristallisierte Di-MZ-Derivat des bis-homo-Gramicidins S in guter Ausbeute (35%) erhalten wurde.

Durch Abspaltung der beiden farbigen Schutzgruppen mittels HBr in Eisessig wurde das schön kristallisierte Dihydrobromid X als Monohydrat erhalten. Durch Behandlung mit stark basischem Ionenaustauscherharz und mit Salzsäure wurde das Dihydrochlorid XI erhalten, welches sich bei der Gegenstromverteilung gleich verhielt wie das früher hergestellte bis-homo-Gramicidin S-dihydrochlorid-monohydrat<sup>3)</sup>. Zur genauen Identifizierung wurde es in Chloroform-Pyridin mit Toluolsulfochlorid in das Ditosylderivat XII übergeführt, welches sich nach Smp. und Misch-Smp. identisch erwies mit Material, das früher aus H · (Val-Lys(Tos)-Leu-phe-Pro)<sub>2</sub> · OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(p) hergestellt worden war<sup>3)</sup>. Durch Acetylierung von X liess sich auch das Diacetylderivat XIII mit 2<sup>1/2</sup> H<sub>2</sub>O in schön kristallisierter Form gewinnen.

Die Identifikation des neuen Ditosylderivates XII mit dem früher durch Cyclisierung des entsprechenden Decapeptidderivates erhaltenen Material<sup>3)</sup> bereitete zuerst erhebliche Schwierigkeiten, obwohl Smp. und Misch-Smp. übereinstimmten. Das RÖNTGEN-Diagramm (2525, Tabelle) erwies sich nämlich als verschieden von demjenigen des authentischen Ditosyl-c-decapeptides (883, Tabelle) und veränderte sich auch nicht, als bei der Kristallisation mit «altem» Tosylat (Diagramm 883) angeimpft wurde. Erst als das Verhältnis Wasser/Methanol vergrössert wurde und die Kristallisation bei höherer Temperatur erfolgte, wurde ein mit 883 identisches RÖNTGEN-Diagramm erhalten. Es liegen also offensichtlich 2 Kristallmodifikationen vor.

<sup>5)</sup> L. A. CARPINO, J. Amer. chem. Soc. 79, 4427 (1957); F. C. MCKAY & N. F. ALBERTSON, *ibid.* 4686; G. W. ANDERSON & A. C. MCGREGOR, *ibid.* 6180; vgl. 7).

<sup>6)</sup> V. DU VIGNEAUD & O. K. BEHRENS, J. biol. Chemistry 117, 27 (1937).

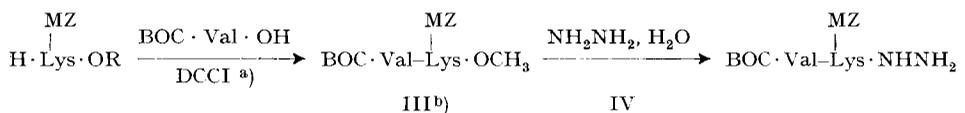
<sup>7)</sup> R. SCHWYZER, P. SIEBER & H. KAPPELER, Helv. 42, 2622 (1959).

<sup>8)</sup> B. ISELIN, W. RITTEL, P. SIEBER & R. SCHWYZER, Helv. 40, 373 (1957).

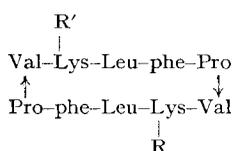
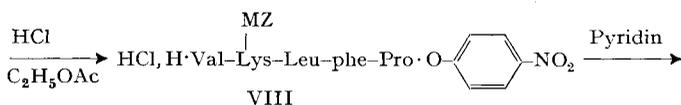
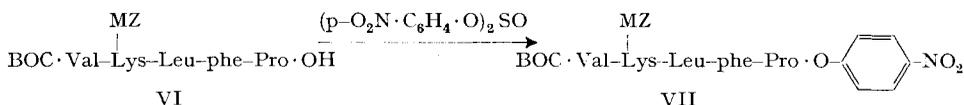
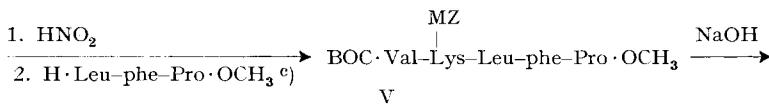
<sup>9)</sup> R. SCHWYZER & P. SIEBER, Helv. 40, 624 (1957).

<sup>10)</sup> R. SCHWYZER & P. SIEBER, Helv. 41, 2186 (1958).

## Formelschema



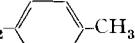
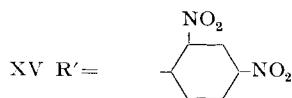
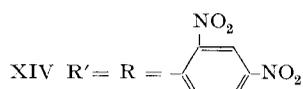
I: R = H

II: R = CH<sub>3</sub>

IX R' = R = -MZ

X R' = R = -H, HBr

XI R' = R = -H, HCl

XII R' = R = -SO<sub>2</sub>-XIII R' = R = -COCH<sub>3</sub>

R = -H, HCl

a) DCCI = Dicyclohexyl-carbodiimid<sup>11)</sup>.b) III wurde bereits in Lit.<sup>7)</sup> beschrieben.c) Herstellung siehe Lit.<sup>3)</sup>; Leu und Pro = Reste der L-Aminosäuren, phe = Rest des D-Phenylalanins.

Um alle Zweifel zu beseitigen, wurde das Molekulargewicht nach CRAIG<sup>12)</sup> durch partielle Dinitrophenylierung von X bestimmt. Multiplikative Verteilung ergab zwei gelb gefärbte Derivate, die beide kristallisiert werden konnten. Die lipophilere Verbindung erwies sich durch Elementaranalyse, Totalhydrolyse und UV.-Absorption als das *bis*-DNP-Derivat XIV; die weniger lipophile Verbindung (die in etwa 3mal geringerer Menge entsteht) als das *mono*-DNP-Derivat XV. Damit ist die Ringgröße (cyclo-Decapeptid) endgültig festgelegt.

*Hauptreflexe* (Å) von *Pulver-Röntgen-Diagrammen zweier Modifikationen von Cyclo-(Val-N<sup>ε</sup>-Tos-Orn-Leu-phe-Pro)<sub>2</sub>* (XII) aufgenommen mit einer GUINIER-Kamera, Durchmesser 214 mm, in Cu-K $\alpha$ -Strahlung; st = stark, m = mittel, s = schwach (Intensität)

883: 13,5 (st); 12,1 (st); 9,8 (s); 8,9 (s); 7,9 (s); 7,4 (s); 6,9 (s); 5,95 (m, Paar); 4,85 (m); 4,52 (m); 4,30 (m).

2525: 16,5 (m); 12,7 (st); 8,7 (m); 8,2 (m); 5,6 (s, Paar); 5,2 (s); 4,9 (s); 4,65 (m); 4,5(m); 4,45 (st); 4,2 (s).

<sup>11)</sup> J. C. SHEEHAN & G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 (1955).

<sup>12)</sup> A. R. BATTERSBY & L. C. CRAIG, J. Amer. chem. Soc. 73, 1887 (1951).

### Experimenteller Teil

Die Smp. sind nicht korr. und wurden in der offenen Kapillare bestimmt. Zur Analyse wurden die Verbindungen 2–4 Std. bei 0,01–0,05 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

1. *N<sup>ε</sup>-MZ-L-lysin-methylester-hydrochlorid (II)*: 5 g L-Lysin-monohydrochlorid in 150 ml Wasser wurden mit 7,5 g basischem Kupfercarbonat 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die heisse Lösung wurde filtriert, mit 150 ml Aceton und 1,65 g MgO, und dann unter Rühren und Eiskühlung in 15 Min. mit einer Lösung von 10 g MZ-Chlorid in 50 ml Aceton versetzt. Anschliessend wurde noch 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, darauf der ausgefallene Cu-Komplex abgenutscht und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Die Zerlegung des Komplexes erfolgte durch Verreiben mit 50 ml 2N Salzsäure bei 60°; dabei wurde das zuerst grüne Produkt goldgelb. Dieses wurde abgenutscht, neutral gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet: 9,1 g (80%), Smp. 242–243° (Zers.). Sehr schwer löslich in organischen Lösungsmitteln.

In die Suspension von 9,1 g MZ-Lysin in 30 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei 40° während 1 Std. ein schwacher Phosgenstrom eingeleitet. Dabei ging fast alles in Lösung. Nun wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der feste Rückstand mit 37 ml abs. methanolischer 1N HCl 5 Min. gekocht, wobei alles gelöst wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der kristallisierte Rückstand in wenig siedendem Methanol aufgenommen, filtriert und mit der doppelten Menge abs. Äther versetzt. Das MZ-Lysin-methylester-hydrochlorid begann sofort auszukristallisieren: 6,2 g (61%), Smp. 239–240° (Zers.). Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol-Äther umkristallisiert: Smp. 241° (Zers.) nach Sintern bei 186°.

$C_{22}H_{29}O_5N_4Cl$  (494,96) Ber. Cl 7,63% Gef. Cl 7,48%

2. *BOC-L-valyl-N<sup>ε</sup>-MZ-L-lysinhydrazid (IV)*: 19,4 g BOC · Val-N<sup>ε</sup>-MZ · Lys · OCH<sub>3</sub> (III) in 200 ml Methanol wurden mit 5 ml Hydrazinhydrat 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisierten 17,0 g Hydrazid (88%), Smp. 188–190°. Aus der Mutterlauge konnte nach Chromatographie an Silicagel noch etwas Methylester und Hydrazid regeneriert werden. Zur Analyse wurde das Hydrazid aus Methanol umkristallisiert, Smp. 192–193° (Zers.).

$C_{31}H_{45}O_7N_7$  (627,8) Ber. O 17,84 N 15,62% Gef. O 17,80 N 15,53%

3. *BOC · Val-N<sup>ε</sup> · MZ · Lys-Leu-phe-Pro · OCH<sub>3</sub> (V)*: 2,0 g BOC · Val-N<sup>ε</sup>-MZ · Lys · NHNH<sub>2</sub> (IV) in 5 ml Dimethylformamid wurden zu einer auf –10° gekühlten Mischung von 25 ml Eisessig und 3,2 ml 1N Salzsäure gegeben. Die Lösung wurde bei –10° mit 245 mg Natriumnitrit in 1 ml Wasser versetzt, gefolgt von 3,2 ml 1N Salzsäure und nach 5 Min. von 150 ml Eiswasser. Das Azid wurde bei 0° mit Essigester extrahiert, diese Lösung mit Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und in eine kalte Essigesterlösung von H · Leu-phe-Pro · OMe (aus 1,36 g Hydrochlorid mit NH<sub>3</sub> in Chloroform hergestellt) filtriert. Nach 2 Tagen bei 0° wurde die Essigesterlösung bei 0° mit Zitronensäure- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, neutral gewaschen und nach dem Trocknen das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der feste Rückstand (2,6 g, 83%) kristallisierte beim Abkühlen aus Methanol-Wasser: 2,43 g (78%), Smp. 168–169°.

$C_{52}H_{72}O_{11}N_8$  (985) Ber. N 11,37 O 17,86% Gef. N 11,41 O 18,16%

4. *BOC · Val-N<sup>ε</sup> · MZ · Lys-Leu-phe-Pro · OH (VI)*: Die Lösung von 40 g BOC · Pentapeptid-methylester V in 400 ml Dioxan und 200 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur mit 120 ml 0,5N Natronlauge versetzt und 1 Std. aufbewahrt. Der grösste Teil des Lösungsmittels wurde dann im Vakuum bei 40° verdampft. Die restliche Lösung wurde langsam unter Rühren in eiskalte, überschüssige Zitronensäurelösung eingetropfelt. Die feste Fällung wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet: 39,1 g (99%). Zur Analyse wurde aus Essigester-Petroläther umkristallisiert; Smp. 142–143°.

$C_{51}H_{70}O_{11}N_8$  (571,2) Ber. C 63,07 H 7,27 N 11,54% Gef. C 62,60 H 7,38 N 11,32%

5. *BOC · Val-N<sup>ε</sup> · MZ · Lys-Leu-phe-Pro · OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (p) (VII)*: 39,1 g BOC-Pentapeptid VI in 400 ml Pyridin wurden mit 52 g Di-(p-nitrophenyl)-sulfid versetzt und 15 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Pyridin wurde im Vakuum bei 40° zum grössten Teil verdampft, der Rückstand mit überschüssiger, eiskalter Zitronensäurelösung versetzt und 1 Std. bei 0° stehengelassen. Das schmierige Produkt wurde mit Essigester extrahiert, dieser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Verreiben mit Äther-

Petroläther-(1:2) pulvrig. Das abgenutzte Produkt wurde noch mit Äther-Petroläther-(1:1) gewaschen, bis alles Nitrophenol entfernt war: 45 g.

6.  $HCl \cdot H \cdot Val-N^e \cdot MZ \cdot Lys-Leu-phe-Pro \cdot OC_6H_4NO_2$  (p) (VIII): Eine Lösung von 34,8 g BOC-Pentapeptid-nitrophenylester VII in 250 ml abs. Essigester wurde in 30 Min. unter Rühren und Kühlen zu 190 ml 3,4N HCl in abs. Essigester getropft. Nach 1 Std. wurde die feste Fällung abgenutzt und mit abs. Äther gewaschen: 27,8 g (85%), Smp. 164–168°.

7.  $Cyclo-(Val-N^e \cdot MZ \cdot Lys-Leu-phe-Pro)_2$  (IX): Eine Lösung von 33,8 g HCl-Pentapeptid-nitrophenylester in 675 ml Dimethylformamid und 20 ml Eisessig wurde innert  $7\frac{1}{2}$  Std. in 6,7 l Pyridin von 55° eingetropft. Nach weiteren 2 Std. bei 55° wurde das Pyridin im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in 1,7 l Methanol warm gelöst, mit 350 ml Wasser versetzt und durch je eine auf 50° geheizte Säule von Amberlite IR 120 und IRA 400 filtriert. Ausgewaschen wurde mit Methanol-Wasser-(5:1). Aus den ersten 3 l Filtrat kristallisierten beim Abkühlen 8,24 g des cyclischen Peptids IX aus (29%), Smp. 246–248 (nach Sintern bei 180°). Die Mutterlauge und die restlichen Methanol-Wasser-Eluate wurden im Vakuum verdampft und der Rückstand im System  $CCl_4/MeOH/H_2O$ -(10:9:1) über 100 Stufen verteilt. Aus den Fraktionen 3–22 konnten nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser noch 1,75 g (6%) cyclisches Peptid IX, Smp. 244–246°; gewonnen werden. Zur Analyse wurde aus  $MeOH-H_2O$  kristallisiert: Smp. 246–248°.

$C_{92}H_{120}O_{16}N_{16}, 2H_2O$ (1742,0)	Ber. C 63,43	H 7,18	N 12,86%
	Gef. „ 63,59	63,65; „ 7,29;	7,19 „ 12,90; 12,77%

8.  $Cyclo \cdot (Val-Lys-Leu-phe-Pro)_2, 2HBr, 7H_2O$  (X): 2,0 g cyclisches  $N^e$ -MZ-Peptid IX wurden mit 7 ml 2N HBr in Eisessig  $1\frac{1}{4}$  Std. auf 40° erwärmt. Das Peptid ging bald in Lösung und nach ca. 20 Min. begann p-(p'-Methoxyphenylazo)-benzylbromid zu kristallisieren. Der Eisessig wurde im Vakuum bei 40° verdampft und der Rückstand zwischen  $CCl_4-CHCl_3$ -(1:1) und  $MeOH-H_2O$ -(1:1) verteilt. Die untere Phase wurde noch sechsmal mit  $MeOH-H_2O$ -(1:1) extrahiert, dann wurden die vereinigten Auszüge mit  $CCl_4-CHCl_3$ -(2:1) gewaschen bis sie nur noch schwach gelb waren. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand mit 10-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure verrieben, die Fällung abgenutzt und mit Eiswasser gewaschen: 1,39 g (90%), Smp. 282–283° (Zers.). Zur Analyse wurde in Methanol gelöst, in der Wärme mit 10-proz. wässriger HBr versetzt und abkühlen gelassen: Nadelchen, Smp. 284–285° (Zers.),  $[\alpha]_D^{21} = -260,5^\circ \pm 0,6^\circ$  ( $c = 1,025$  in Äthanol).

$C_{62}H_{96}O_{10}N_{12}, 2HBr, H_2O$ (1349,4)	Ber. C 55,20	H 7,47	Br 11,85%
	Gef. „ 55,22;	54,99 „ 7,60;	7,42 „ 11,99; 11,83%

9.  $Cyclo-(Val-Lys-Leu-phe-Pro)_2, 2HCl, H_2O$  (XI): Ein Teil des Dihydrobromids X wurde in methanolischer Lösung mit stark basischem Ionenaustauscher «Merck III» behandelt bis keine  $Br^-$ -Ionen mehr vorhanden waren. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert, das Filtrat mit 2N HCl angesäuert und im Vakuum stark eingengt. Die konzentrierte methanolische Lösung wurde bei 60° mit 2N HCl bis zur beginnenden Kristallisation versetzt und langsam abkühlen gelassen, Smp. 298–299° (Zers.). Bei der Verteilung im System Chloroform/Methanol/0,01N HCl-(10:7:3) wurde ein  $K$  von 1,06 beobachtet.

10.  $Cyclo-(Val-Tos \cdot Lys-Leu-phe-Pro)_2$  (XII): 50 mg Dihydrochlorid XI wurden in 1 ml Chloroform-Pyridin-(3:1) gelöst und mit 50 mg p-Toluolsulfochlorid versetzt. Nach 2 Std. bei 60° wurde in der üblichen Weise mit Chloroform auf Neutralprodukte aufgearbeitet und diese einer Gegenstromverteilung im System  $CCl_4/MeOH/H_2O$ -(10:9:1) über 50 Schritte gereinigt. Die Hauptmenge der farblosen Substanz befand sich in den Röhrchen 15–25. Kristallisation aus Methanol-Wasser: zugespitzte Prismen, Smp. 266–268° (Zers.), keine Depression im Misch-Smp. mit Material nach<sup>3)</sup>.

11.  $Cyclo-(Val-N^e-acetyl \cdot Lys-Leu-phe-Pro)_2$  (XIII): 703 mg Cyclopeptid-hydrobromid X wurden mit 2,8 ml Acetanhydrid und 0,42 ml Pyridin stehengelassen, anfangs unter Kühlung. Nach 15 Std. wurde im Hochvakuum bei 40° verdampft, der Rückstand mit Wasser verrieben und die Fällung abgenutzt: 606 mg (90%), Smp. 301–302° (Zers.). Zur Analyse wurde aus heissem, wässrigen Äthanol umkristallisiert. Smp. 302–303° (Zers.).

$C_{66}H_{100}O_{12}N_{12}, 2\frac{1}{2}H_2O$ (1298,6)	Ber. C 61,05	H 8,15	N 12,95%
	Gef. „ 61,06;	60,99 „ 8,17;	7,99 „ 12,98%

12. Bis- und mono-Dinitrophenyl-Derivate XIV bzw. XV: 70 mg Dihydrobromid X und 10 mg 2,4-Dinitrofluorbenzol wurden in 1 ml Chloroform (+ 1 Tropfen Triäthylamin) gelöst und 15

Std. bei ca. 20° aufbewahrt. Die Chloroformlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Lauge und Wasser gewaschen (in der Säureschicht bildete sich ein Niederschlag von unverbrauchtem X und XI). Die gelbe Substanz in der Chloroformschicht wurde über 33 Schritte im System Benzol/CHCl<sub>3</sub>/MeOH/ 0,01N HCl-(20:10:23:7, v/v)<sup>12</sup>) bei 23° verteilt.

In den Röhrchen 0–5 befand sich das *bis*-DNP-Derivat XIV, welches aus Methanol umkristallisiert wurde (21 mg). Totalhydrolyse in 20-proz. HCl, 36 Std., 120°, ergab Valin+Leucin, Phenylalanin, Prolin und N<sup>ε</sup>-DNP-Lysin (Hochspannungselektrophorese, pH 1,9, Vergleich mit authentischem N<sup>ε</sup>-DNP-Lysin). UV.-Absorption: λ<sub>max</sub> = 258 mμ (ε = 17400), 350 mμ (ε = 33800); c = 10<sup>-4</sup>M, Äthanol.

C<sub>74</sub>H<sub>102</sub>O<sub>18</sub>N<sub>16</sub> (1503,8) Gef. N 14,76 O 18,91% Ber. N 14,90 O 19,15%

Das *mono*-DNP-Derivat XV befand sich in den Röhrchen 21–29. Es wurde aus Methanol-0,1N HCl in der Hitze kristallisiert. Totalhydrolyse ergab neben den anderen Aminosäuren N<sup>ε</sup>-DNP-Lysin und Lysin in den erwarteten Mengen (visueller Vergleich der Flecke mit bekannten Mengen authentischen Materials). UV.-Absorption: λ<sub>max</sub> = 258 mμ (ε = 8650), 350 mμ (ε = 16200); c = 10<sup>-4</sup>M, Äthanol.

Die mikroanalytischen Bestimmungen wurden in unserer Analytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. W. PADOWETZ ausgeführt. Die Pulverdiagramme wurden in unserem Physiklaboratorium von Herrn Dr. R. MÜLLER aufgenommen. Für diese Hilfe möchten wir auch an dieser Stelle bestens danken.

#### SUMMARY

An improved synthesis of *bis-homo*-gramicidin S is described, using the p-(p'-methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl (MZ) group for intermediary protection of the ε-amino group of lysine. Partial dinitrophenylation<sup>12</sup>) was used to determine the molecular weight of the compound.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

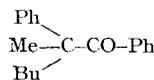
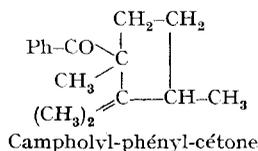
### 234. Influence des substituants sur la vitesse de racémisation des cétones à carbone dissymétrique en alpha

par A. K. Mills et A. E. Wilder Smith

(27. VII. 60)

La présente communication décrit une méthode de mesure des forces intramoléculaires relatives de substituants organiques, appliquée à deux séries de cétones optiquement actives à carbone dissymétrique en α, méthode consistant en une mesure de la vitesse de racémisation dans des conditions définies de pH et de température.

Les cétones actives du type de la (+)-campholyl-phényl-cétone et de la (+)-méthyl-butyl-phényl-acétophénone ne se racémisent pas, même après un long traitement avec le butylate de sodium 1,3M. Or leurs atomes de carbone asymétriques ne portent aucun atome d'hydrogène:



Méthyl-butyl-phényl-acétophénone