

wicklung). Aus den hier nicht wiedergegebenen Chromatogrammen mit Ninhydrin-Entwicklung ging weiter hervor, dass das Hexapeptid und dessen Nebenprodukt bezüglich der Konfiguration von Valin und Phenylalanin identisch waren (L-Formen). Zur quantitativen Oxydation des L-Valins war allerdings bei sonst gleichen Bedingungen eine 3 mal stärkere Enzymkonzentration notwendig.

Die Papierchromatogramme wurden unter der Leitung von Herrn Dr. R. NEHER und von Herrn von ARX in unseren Papierchromatographischen Laboratorien ausgeführt.

SUMMARY

The enzymatic degradation of synthetic Val⁶-Hypertensin II-Asp¹-β-amide with trypsin, chymotrypsin, pepsin, subtilisin, carboxypeptidase and leucineaminopeptidase is described, proving the optical purity of all amino-acid residues (L-configuration) except His⁶. The configuration of this amino-acid has been confirmed by its quantitative destruction with L-amino-acid oxidase in hydrolysates.

During the synthesis of the hexapeptide intermediate carbobenzoxy·Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe·OCH₃²⁾⁵) a considerable amount of the isomeric carbobenzoxy·Val-tyr-Val-His-Pro-Phe·OCH₃⁵) is formed (which is eliminated in the process of purification). The structure of this compound has been proved by isolating the corresponding free hexapeptide, demonstrating its indigestibility by chymotrypsin, and by treating the total hydrolysate with L-amino-acid oxidase.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

76. Synthetische Analoge des Hypertensins

I. Einleitung

von R. Schwyzer

(18. II. 61)

A. Wirkstoff-Rezeptor-Beziehung. Die medizinische Erforschung von Krankheitsursachen und von Wirkungen der Pharmaka verschiebt ihre Akzente in neuerer Zeit immer mehr von Organ und Zelle auf molekulare Mechanismen. Offenbar spielen für die biologischen Effekte der verschiedenen Wirkstoffe (Toxine, Hormone, Pharmazeutika usw.) spezifische oder zufällig geeignete Rezeptoren des betrachteten Organismus eine entscheidende Rolle. Eine wesentliche Vertiefung unseres Verständnisses der Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung wird von der genauen Kenntnis der Chemie und Stereochemie der Rezeptorbereiche erwartet. Davon sind wir aber z. Z. noch weit entfernt.

Eine Methode, um Einblicke in diese Verhältnisse zu bekommen, ist die chemische Variation biologisch wirksamer Molekeln¹⁾ und die genaue Beobachtung der

¹⁾ R. SCHWYZER, *Chimia* 12, 53 (1958); *Record of Chemical Progress* 20, 147 (1959); in «Polypeptides which Affect Smooth Muscles and Blood Vessels», S. 152, Pergamon Press, London 1960; R. SCHWYZER & H. TURRIAN in «Vitamins and Hormones», Vol. XVIII, 237 (1960), Harris, Ingle & Thimann, Ed., Acad. Press Inc., New York.

damit einhergehenden quantitativen Veränderungen der Aktivität (z. B. bei Cholinesterasehemmern²⁾). Voraussetzung für die gültige Auswertung solcher Untersuchungen ist jedoch die Gewissheit, dass man es mit ein- und demselben Rezeptor (oder mit einer genau umrissenen Gruppe von Rezeptoren) zu tun hat. Die Erfüllung dieser Voraussetzung ist im einzelnen Falle oft schwer zu beurteilen.

Nach dem heutigen Stande der Erkenntnis haben viele Rezeptoren Protein-Charakter und es ist anzunehmen, dass ihre Spezifität durch Art und Anordnung³⁾ der Aminosäurereste (und ev. auch anderer Bausteine) im eigentlichen Rezeptorbereich bestimmt wird. Für die Aufklärung von Wirkstoff-Rezeptor-Beziehungen dürften sich Peptidwirkstoffe, sofern sie synthetisch zugänglich und damit abwandelbar sind, wegen ihrer nahen Verwandtschaft zu den Protein-Rezeptoren besonders eignen.

Bei der Untersuchung der Wirkung von synthetischen Analogon des Val⁶- und des Ileu⁵-Hypertensins (-Angiotensins) auf den Blutdruck der nephrektomierten Ratte⁴⁾ erwies sich kein Analogon als stärker wirksam als das Naturprodukt; es wurden auch keine Antagonisten gefunden, dagegen waren mehr oder weniger starke Abnahmen der Wirkungsintensität zu beobachten. Es scheinen dabei gewisse Bereiche in der Peptidkette besonders spezifisch zu sein, d. h. strukturelle Veränderungen wirken sich an diesen Stellen stärker aus als an andern.

In Bezug auf den Rezeptor würden diese Befunde bedeuten, dass keines der bisher untersuchten Analoga stärker und «passender» an die Rezeptoroberfläche gebunden wird als das Naturprodukt (der enzymatische Abbau scheint bei allen wirksamen Peptiden ungefähr gleich schnell zu verlaufen, da nirgends eine Verlängerung der Wirkung beobachtet werden konnte). Die Spezifität scheint also relativ gross zu sein, d. h. nur die Naturprodukte und einige sterisch kaum davon unterscheidbare Analoga zeigen eine maximale Affinität. Ferner scheint eine genaue Kongruenz Wirkstoff-Rezeptor an ganz bestimmten Stellen innerhalb des Rezeptorbereiches für die Erzielung einer maximalen Wirkung von grösserer Bedeutung zu sein als an andern, d. h. der Rezeptor weist Bereiche verschieden grosser Spezifität auf.

Eine blutdrucksteigernde Wirkung wird nun nicht nur von Hypertensinpeptiden, sondern auch von Vasopressinpeptiden, Adrenalin und andern Stoffen ausgeübt. Die differenzierte Wirkung von Hypertensin und von Adrenalin auf verschiedene Gefässbereiche und allgemein ihr qualitativ verschiedenes pharmakologisches Verhalten (vgl. SCHWYZER & TURRIAN¹⁾) weist auf die Existenz verschiedener Rezeptor-Molekeln hin, welche je auf einen der beiden Wirkstoffe ausgerichtet sind. Aus andern Gründen scheinen die Verhältnisse beim Paar Hypertensin-Vasopressin ähnlich gelagert zu sein: die chemische Abwandlung der Vasopressin-Molekel⁵⁾ einerseits und

²⁾ D. NACHMANSOHN & I. B. WILSON, *Advances in Enzymol.* 72, 259 (1951); S. L. FRIESS & W. MCCARVILLE, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1363, 2260 (1954).

³⁾ Vgl. z. B. R. SCHWYZER in «CIBA Foundation Symposium on Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity», S. 171, Churchill Ltd., London 1958.

⁴⁾ F. GROSS & H. TURRIAN in «Polypeptides which Affect Smooth Muscles and Blood Vessels», S. 137, Pergamon Press, London 1960.

⁵⁾ Z. B. CH. RESSLER, *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* 92, 725 (1956); M. BODANSZKY & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 1258 (1959); P.-A. JAQUENOUD & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 42, 788 (1959); P. G. KATSOYANNIS & V. DU VIGNEAUD, *Arch. Biochem. Biophysics* 78, 555 (1958); J. MEIENHOFER & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 6336 (1960); 83, 142 (1961).

des Hypertensins andererseits führt zu Verbindungen, welche pressorisch schwach wirksam oder unwirksam sind, obwohl die chemische Verwandtschaft solcher Analogen zum Stammpепtid viel näher ist als diejenige zwischen Vasopressin und Hypertensin. Es scheinen also wieder verschiedene Rezeptor-Molekeln vorzuliegen, welche entweder auf Hypertensin oder auf Vasopressin spezifisch ansprechen. Aus der Tatsache, dass, rein phänomenologisch gesehen, zwei Peptide (etwa Hypertensin und Vasopressin) den Blutdruck erhöhen oder (etwa Hypertensin und Oxytocin) den Uterus kontrahieren, darf man m. E. nicht ohne Weiteres auf eine besondere Unspezifität der Peptidwirkstoffe als *Substanzklasse* schliessen, wie WOOLLEY & MERRIFIELD⁶⁾ das tun, sondern muss die Existenz verschiedener, mehr oder weniger spezifischer Rezeptoren in Betracht ziehen, deren Betätigung, auch einzeln, den betrachteten makroskopischen Effekt auslöst.

Ähnliches gilt auch für den Fall, dass körperfremde Stoffe ähnliche Erscheinungen hervorrufen wie körpereigene, aber erst in viel höheren Dosen. Man darf sich dann fragen, ob man in einem solchen Falle überhaupt noch von einem spezifischen Effekt sprechen kann. Die von TRITSCH & WOOLLEY⁷⁾ beobachtete Wirkung von gewissen Argininpeptiden auf das isolierte Meerschweinchenileum scheint mir ein solcher Fall zu sein. Mit 0,2–1,4 mg/ml liegen die nötigen Dosen um einen Faktor 10^5 höher als diejenigen von Bradykinin und Histamin. Die hohe Spezifität der Bradykinin-Rezeptoren wird in diesem Falle dadurch demonstriert, dass schon mit Bradykinin viel näher verwandte Peptide, z. B. H·Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Phe-Arg·OH⁸⁾, mindestens 10^4 mal weniger wirksam sind als der Naturstoff.

B. Einteilung der synthetischen Analoga. In dieser einleitenden Arbeit sollen die Hypertensin-Analoga, die bisher eingehender studiert worden sind, zusammengestellt und vergleichend besprochen werden. Die einzelnen Synthesen sowie die Reinheitskriterien und physikalischen Eigenschaften werden in nachfolgenden Arbeiten genauer beschrieben.

Um das Gebiet etwas übersichtlicher zu gestalten, erfolgt die Einteilung chemisch in drei Gruppen:

- I. Funktionelle Derivate
- II. Analoge mit veränderter Aminosäuresequenz
- III. Peptidketten-Homologe.

In die erste Gruppe (I) werden einfache funktionelle Derivate, bei denen die natürliche Sequenz beibehalten ist, eingereiht; es sind daher in dieser Gruppe vor allem die polaren Eigenschaften an peripheren Punkten der Molekel verändert. Die zweite Gruppe (II) umfasst Verbindungen, bei denen Umstellungen in der Aminosäure Reihenfolge vorgenommen wurden, oder aber einzelne Aminosäurereste gegen andere ausgetauscht worden sind. In der dritten Gruppe (III) figurieren solche Peptide, deren Kette gegenüber dem Naturstoff verkürzt oder verlängert worden ist.

⁶⁾ D. W. WOOLLEY & R. B. MERRIFIELD, *Science* 128, 238–240 (1958).

⁷⁾ G. L. TRITSCH & D. W. WOOLLEY, *Nature* 186, 76–77 (1960).

⁸⁾ R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, H. KONZETT & E. STÜRMER, *Experientia* 16, 326 (1960); R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN & P. A. JAQUENOUD, *Helv.* 43, 1349 (1960); R. SCHWYZER, W. RITTEL, P. SIEBER, H. KAPPELER & H. ZUBER, *Helv.* 43, 1130 (1960).

C. *Funktionelle Derivate des Angiotensins*. In der Tabelle 1 sind einige von uns hergestellte funktionelle Derivate des Angiotensins zusammengestellt. Verbindungen Nr. I und II sind als Asp¹-β-amide des Val⁵- (I, Tab. 1)⁹⁾ und des Ileu⁵-Angiotensins II (II, Tab. 1)¹⁰⁾ aufzufassen. Überraschenderweise führt der Ersatz der stark polaren Carboxylgruppe in der Seitenkette durch die schwach polare Carboxamidgruppe zu keiner Verminderung der Wirkung auf den Blutdruck. Diese Erscheinung scheint ziemlich allgemein zu sein, da die Amide VII, XI und XII (Tab. 2) sowie XIII und XV (Tab. 3) ebenfalls dieselbe Wirkungsintensität wie die entsprechenden Carbonsäuren aufweisen.

Bedeutend grössere Spezifität scheint der C-endständigen Carboxylgruppe zuzukommen, da Veränderungen an dieser Stelle sich ausserordentlich stark auswirken. Veresterung führt zu einer 10-fachen, Überführung in das Amid sogar zu einer über 30-fachen Verminderung der Aktivität (III, IV, Tab. 1).

Substitution eines Wasserstoffatoms der Guanidin-Funktion des Argininrestes in Stellung 2 durch eine Nitrogruppe (was zu einer Reduktion der Basizität führt) wie in V (Tab. 1) hat eine überraschend kleine Abnahme (2-fach) der Wirkung zur Folge. Vielleicht spielen sterische Faktoren (Länge der Kohlenstoff-Seitenkette) hier eine grössere Rolle als elektrische, was durch die Beobachtung angedeutet wird, dass das Lys²-Analoge (X, Tab. 2) eine kleinere Wirkung aufweist als das dem Arginylpeptid nächstliegende Orn²-Analoge (VII, Tab. 2). Gegen die alternative Annahme einer *in vivo* erfolgenden Abspaltung der Nitrogruppe und deren Ersatz durch Wasserstoff scheint der rasche Wirkungseintritt, der demjenigen des Val⁵-Angiotensins nicht nachsteht, zu sprechen.

Tabelle 1. *Funktionelle Derivate des Angiotensins II*

I	H · $\overset{\text{NH}_2}{\text{Asp}}$ -Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe · OH	1
II	H · $\overset{\text{NH}_2}{\text{Asp}}$ -Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe · OH*)	1
III	H · $\overset{\text{NH}_2}{\text{Asp}}$ -Arg-Val-Tyr-Val-His-Pho-Phe · OCH ₃	0,1
IV	H · $\overset{\text{NH}_2}{\text{Asp}}$ -Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe · NH ₂	0,03
V	H · $\overset{\text{NH}_2}{\text{Asp}}\overset{\text{NO}_2}{\text{Arg}}$ -Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe · OH	0,5

Änderungen sind durch Fettdruck des betr. Restes hervorgehoben. Die Zahlen rechts beziehen sich auf die pressorische Aktivität in der nephrektomierten Ratte⁴⁾, verglichen mit derjenigen von synthetischem Val⁵- und Ileu⁵-Angiotensin II (Wirkung = 1, was ca. 20mal der Wirkung von Noradrenalin entspricht).

*) Ca. 7% der Ileu-Reste liegen bei diesem Präparat in der *allo*-Form vor.

⁹⁾ R. SCHWYZER, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER, W. RITTEL & H. ZUBER, *Helv.* 41, 1287 (1958).

¹⁰⁾ L. T. SKEGGS, K. LENTZ, J. R. KAHN, N. P. SHUMWAY & K. R. WOODS, *J. exptl. Medicine* 104, 193 (1956).

Tabelle 2. *Analoge des Angiotensins II mit veränderter Aminosäuresequenz*

VI	H · Gly -Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe · OH	0,5
VII	H · $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Orn -Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe · OH	0,2
VIII	H · $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Arg- Leu -Tyr-Val-His-Pro-Phe · OH	1,0
IX	H · $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Arg-Val-Tyr- Leu -His-Pro-Phe · OH	0,25
X	H · $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Lys -Val-Tyr- Leu -His-Pro-Phe · OH	<0,01
XI	H · Asp-Arg-Val- Phe -Val-His-Pro-Phe · OH	0,1
XII	H · $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro- $\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{Phe} \end{array}$ · OH	0,5

Erläuterungen vgl. Tabelle 1; R = –OH und –NH₂;

Br
|
-Phe- bedeutet -L-p-Bromphenylalanyl-.

Tabelle 3. *Peptidketten-Homologe des Angiotensins II*

XIII	H · $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe- Pro-Phe · OH	0,002
XIV	H · $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe-His- Leu · NH ₂	0,5–1
XV	H · $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{Asp-} \end{array}$ Arg-Val-Tyr- Tyr -Val-His-Pro-Phe · OH	0,01
XVI	H · Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe · OH	0,5
XVII	H · Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro- phe · OH	0,002
XVIII	H · Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe · OH	<0,001
XIX	H · Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro · OH	0,0005

Erläuterungen vgl. Tabelle 1 und 2; Phe = L-Isomeres, phe = D-Isomeres

D. Analoge mit veränderter Aminosäuresequenz. Die Tatsache, dass der Asparaginsäurerest in Stellung 1 ohne Wirkungseinbusse durch den Asparaginrest ersetzt werden kann (I, II, Tab. 1), lässt vermuten, dass mit dem N-endständigen Rest keine besonders grosse Spezifität verbunden ist. Das stimmt wenigstens teilweise, da der Ersatz von Asp¹ durch Gly¹ (VI, Tab. 2) die Aktivität nur um einen Faktor 2 vermindert. Ersatz des betreffenden Restes durch ein Wasserstoffatom, d. h. Verkürzung der Kette am N-Ende um eine Einheit (XVI, Tab. 3) wirkt sich quantitativ ähnlich aus.

Die Stellung 2 scheint mit einer grösseren Spezifität behaftet zu sein, was – wie bereits besprochen (Abschnitt C) – durch den Ersatz von Arg² durch Orn² (Tab. 2,

Nr. II, fünffacher Aktivitätsverlust) und durch Lys² (Tab. 2, Nr. V, über hundertfache Aktivitätseinbusse) angedeutet wird.

Ein besonders interessanter Befund ist die verschiedene Spezifität der beiden aliphatischen Aminosäurereste in den Stellungen 3 und 5 (Val³ und Val⁵ oder Ileu⁵) der Angiotensin-Molekel. Wird die Verzweigungsstelle der Kohlenstoffseitenkette vom β - zum γ -C-Atom verschoben (Ersatz von Valin oder Isoleucin durch Leucin), so wirkt sich das je nach dem Orte der Veränderung verschieden aus: in Stellung 3 wird keine Wirkungsabnahme herbeigeführt (VIII, Tab. 2), in Stellung 5 dagegen eine solche um das Vierfache (IX, Tab. 2).

Dieser Einfluss macht sich natürlich auch bei der Verbindung X (Tab. 2), dem Lys², Leu⁵-AngiotensinII-Asp-amid, geltend, wobei allerdings der grössere Anteil am Wirkungsverlust dem Ersatze des Arg² durch Lys² zuzuschreiben wäre.

Auch der Tyrosinrest in Stellung 4 ist mit einer relativ grossen Spezifität verbunden. Die p-ständige Hydroxylgruppe scheint für die volle Wirkung unentbehrlich zu sein. Ersatz von Tyr⁴ durch Phe⁴ (XI, Tab. 2) ergibt einen 10-fachen Verlust an Aktivität.

Veränderung des C-endständigen Phenylalaninrestes (der auf Modifikation der Carboxylgruppe sehr stark anspricht, vgl. IV, Tab. 1) durch Einführung von Brom in p-Stellung des Phenylkernes wirkt sich nur schwach aus: die Aktivität wird auf die Hälfte reduziert (XII, Tab. 2). Ersatz von L-Phenylalanin durch das D-Isomere im *des*-Aspartyl-Heptapeptid führt dagegen zu einem vollständigen Wirkungsverlust (XVII, Tab. 3); die kleine Restaktivität könnte auf noch vorhandene Spuren des L-Isomeren zurückzuführen sein.

E. Peptidketten-Homologe. Die Decapeptide (XIII, Tab. 3, R = -OH und -NH₂) sind Peptidketten-Homologe des Val⁵-Angiotensins II und dessen Asp¹- β -amids; sie unterscheiden sich davon durch die Wiederholung zweier Aminosäurereste, indem sie die Sequenz -Pro-Phe- doppelt enthalten. Die Tatsache, dass die beiden Verbindungen unwirksam sind, könnte heissen, dass das C-terminale -Phe·OH nicht zu weit von andern, wesentlichen Teilen der Molekel (Arg, Tyr?) entfernt sein darf. Das Umwandlungsenzym, welches durch Abspaltung des Dipeptides H·His·Leu·OH Angiotensin I in Angiotensin II überführt¹¹⁾, vermag offenbar H·Pro-Phe·OH nicht abzuspalten, da sonst die Aktivität des Val⁵-Angiotensins II bei diesen beiden Kettenhomologen *in vivo* beobachtet werden müsste.

Das Umwandlungsenzym vermag aber anscheinend nicht zu unterscheiden, ob im Angiotensin I das C-terminale Leucin eine freie Carboxylgruppe trägt, oder ob diese in Form des Amids vorliegt. Das Val⁵-Angiotensin I-Asp¹- β , Leu¹⁰-diamid (XIV, Tab. 3) ist gleich wirksam wie Angiotensin I, was darauf hinweist, dass H·His·Leu·NH₂ ebenso rasch abgespalten wird wie H·His·Leu·OH¹²⁾.

Verbindungen XV (Tab. 3, R = -OH und -NH₂) sind Nonapeptide mit zwei benachbarten Tyrosinresten. Auch sie besitzen nur noch eine geringe Aktivität. Im

¹¹⁾ L. T. SKEGGS, J. R. KAHN & N. P. SHUMWAY, J. exptl. Medicine 103, 295, 301 (1956).

¹²⁾ Eine andere Erklärung wäre die Annahme einer enzymatischen Abspaltung von Ammoniak von der C-terminalen Gruppe, worauf das Umwandlungsenzym in normaler Weise einwirken könnte.

Gegensatz zu einer ähnlichen Verbindung in der Oxytocinreihe¹³⁾ besitzen sie, wie gesagt, keine antagonistische Wirkung gegen den natürlichen Peptid-Wirkstoff.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Stellung 1 nicht mit einer grossen Spezifität verbunden ist: im Heptapeptid XVI (Tab. 3) fehlt die Aminosäure Nr. 1 gänzlich; es weist dennoch die Hälfte der Aktivität des Angiotensins II auf. Eine ähnliche Verbindung in der Ileu⁶-Reihe war von SKEGGS & KAHN¹³⁾ aus dem natürlichen Oktapeptid hergestellt worden; die Wirkungsintensität war von derselben Grössenordnung wie diejenige unseres Heptapeptides.

Eine weitere Verkürzung der Kette vom Amino-Ende her (durch Weglassen von Arg) führt zum inaktiven Hexapeptid (XVIII, Tab. 3; vgl. auch SKEGGS & KAHN¹⁴⁾). Ein ebenfalls inaktives Peptid resultiert durch Weglassen des C-terminalen -Phe·OH (XIX, Tab. 3), was bereits von LENTZ *et. al.*¹⁵⁾ in der Ileu⁵-Reihe beobachtet worden war.

Erst anhand einer einzigen Verbindung, des Heptapeptides XVII (Tab. 3), wurde der Einfluss einer Konfigurationsänderung untersucht. Der Ersatz von L-Phenylalanin durch sein D-Isomeres in der Ileu⁵-Reihe äusserte sich, wie gesagt, in einem sehr starken Wirkungsverlust.

F. Folgerungen. Es ist auffällig, dass die Untersuchung von zwei Dutzend synthetischer Analogon des natürlichen Angiotensins II weder Verbindungen mit grösserer Aktivität, noch solche mit ausgeprägter antagonistischer Wirkung zutage förderte.

Den untersuchten Stellen in der Molekel (1, 2, 3, 4, 5, 8) scheint auf Grund der (noch sehr unsystematischen) Abwandlungen eine verschieden starke Spezifität eigen zu sein. Sie nimmt (anhand der vorliegenden Verbindungen!) ungefähr in folgender Reihenfolge zu: $1 \ll 3 < 5 < 4 \ll 5 \ll 8$. Änderungen dieses Schemas können sich infolge weiterer, geplanter Untersuchungen ergeben; insbesondere sind diese auch auf die Stellungen 6 und 7 (His und Pro) auszudehnen.

Eine verbindliche räumliche Vorstellung der Angiotensin-Molekel lässt sich zurzeit kaum gewinnen: die Präparate sind bisher nicht kristallisiert und weisen dementsprechend auch keine RÖNTGEN-Interferenzen auf. In Lösung können natürlich mehrere Konformationen miteinander im Gleichgewicht stehen; über die Konstellation am Ort der Wirkung (Rezeptor) lässt sich bisher überhaupt nichts aussagen.

Herrn Dr. F. GROSS von unseren biologischen Laboratorien, unter dessen Leitung die pharmakologische Testierung ausgeführt wurde, möchte ich für die freundliche Überlassung der Prüfungsergebnisse bestens danken.

SUMMARY

Synthesis and biological investigation (pressure response in the nephrectomized rat) of two dozen analogues of angiotensin (functional derivatives, analogues with changes in the amino-acid sequence, peptide chain homologues) have not revealed any compounds with enhanced, prolonged, or antagonistic actions. Minor changes in the

¹³⁾ ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, R. A. BOISSONNAS, H. KONZETT & B. BERDE, *Naturwissenschaften* 44, 632 (1957).

¹⁴⁾ L. T. SKEGGS & J. R. KAHN, *Circulation* 17, 658 (1958).

¹⁵⁾ K. E. LENTZ, L. T. SKEGGS, K. R. WOODS, J. R. KAHN & N. P. SHUMWAY, *J. exptl. Medicine* 104, 183 (1956).

molecule usually result in a more or less pronounced decrease or loss of activity. Certain amino-acid residues seem to be more responsible for activity than others. These and other results (in the field of bradykinin) are taken as evidence against the postulation of an abnormally low biological specificity of peptides as compared with other classes of biologically active compounds.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung
und
Org.-Chemisches Institut der Universität Zürich

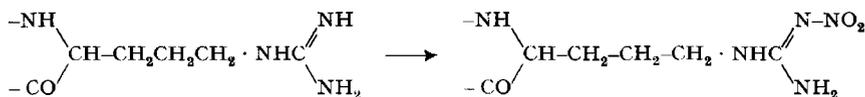
77. Synthetische Analoge des Hypertensins

II. Arg(NO₂)², Val⁵-Hypertensin II-Asp¹-β-amid und Val⁵-Hypertensin II-Asp¹-β, Phe⁸-diamid¹)

von B. Riniker und R. Schwyzer

(18. II. 61)

Die beiden im Titel erwähnten, funktionellen Derivate des Val⁵-Hypertensins II²⁾, L-Asparaginylnitro-L-arginyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-valyl-L-histidyl-L-prolyl-L-phenylalanin (I, H·Asp(NH₂)-Arg(NO₂)-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe·OH) und L-Asparaginylnitro-L-arginyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-valyl-L-histidyl-L-prolyl-L-phenylalaninamid (II, H·Asp(NH₂)-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe·NH₂) zeigten ein unerwartetes pressorisches Verhalten an der nephrektomierten Ratte^{1,3)}. Ersatz der Guanidgruppe des Arginrestes durch die Nitroguanidgruppe (Verb. I):



führt zu einer erstaunlich kleinen Verringerung der Wirkung auf den Blutdruck (um nur 50%), obwohl durch diese Substitution der basische Charakter des Guanidrestes stark vermindert wird. Die Verbindung II dagegen besitzt nur noch ca. 3% der Wirkung des Val⁵-Hypertensins II oder seines Asp¹-β-amids²⁾; die freie, C-terminale Carboxylgruppe ist also für die volle Wirkung wichtig (H·Asp(NH₂)-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe·OCH₃ besitzt noch 10% Aktivität), dagegen ist es unwesentlich, ob die β-Carboxylgruppe des Asp¹ in freier Form oder in Form des Amids vorliegt.

Die Synthese der Verbindung I erfolgte in einfacher Weise durch partielle Hydrolyse von Carbobenzoxy-L-asparaginylnitro-L-arginyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-valyl-L-hi-

¹⁾ Abhandlung I: R. SCHWYZER, *Helv.* **44**, 667 (1961).

²⁾ R. SCHWYZER, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER, W. RITTEL & H. ZUBER, *Helv.* **41**, 1287 (1958).